

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| 申請日期 | 91.2.18                           |
| 案 號  | 91107950                          |
| 類 別  | C07C229/25, A61K31/195, A61P28/25 |

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

|            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 稠合二環或三環胺基酸                                                                                                                                                                                                                                                         |
|            | 英 文           | FUSED BICYCLIC OR TRICYCLIC AMINO ACIDS                                                                                                                                                                                                                            |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | (1)大衛C. 伯拉凱摩理 DAVID CLIVE BLAKEMORE<br>(2)賈斯汀S. 貝萊恩斯 JUSTIN STEPHEN BRYANS<br>(3)蘇菲C. 威廉斯 SOPHIE CAROLINE WILLIAMS                                                                                                                                                 |
|            | 國 籍           | 英國 UK                                                                                                                                                                                                                                                              |
|            | 住、居所          | (1)(2)英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路·輝瑞全球研究及發展中心<br>PFIZER GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT, RAMSGATE ROAD,<br>SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, UK<br>(3)英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路·由輝瑞股份有限公司英國專<br>利部轉交<br>C/O PFIZER LIMITED, UK PATENT DEPARTMENT, RAMSGATE<br>ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, UK |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | 美商·華納-蘭伯特公司<br>WARNER-LAMBERT COMPANY                                                                                                                                                                                                                              |
|            | 國 籍           | 美國 USA                                                                                                                                                                                                                                                             |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 美國紐澤西州莫理斯草原·塔伯爾路201號<br>201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NJ 07950, USA                                                                                                                                                                                               |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 大衛J. 伍德<br>DAVID J. WOOD                                                                                                                                                                                                                                           |

裝

訂

線

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大 類：      |
| I P C 分類： |

A6

B6

本案已向：

英 國 ( 地區 ) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒ 有 ☐ 無主張優先權

2001,04,19 0109635.3  
2001,10,26 0125807.8

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

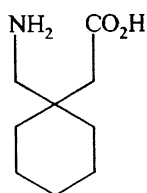
## 五、發明說明 ( 1 )

發明之技術領域

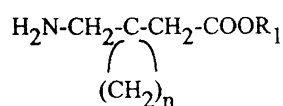
本發明係有關適用作為藥學劑之新穎的環狀胺基衍生物、其等的製造方法、含有其等的藥學組成物及其等用於治療說明於後的病況之用途。

發明之背景說明

加巴潘汀(gabapentin)(Neurontin<sup>®</sup>)係一適用於治療癲癇之抗驚厥劑，及最近被證實係用於治療神經性疼痛之一種可能的療法。其係具下列結構式之1-(胺基甲基)-環己基乙酸：



加巴潘汀(gabapentin)係具下列化學式之一系列化合物中之一者：



其中R<sub>1</sub>為氫或一低級烷基自由基，而n為4、5或6。該等化合物係述於US-A-4024175及其各別專利案US-A-4087544。其等所揭露的用途為：保護免於胺基硫脲所引發的痛性痙攣；保護免於五甲烯四氮唑的痛性痙攣；腦部疾病、癲癇、昏厥發作、運動功能減退及頭顱創傷；及增進腦部功能。

該等化合物係適用於老年病患。上述二專利案之揭露

裝

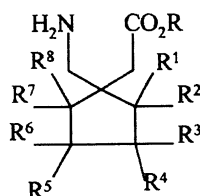
訂

線

## 五、發明說明 ( 2 )

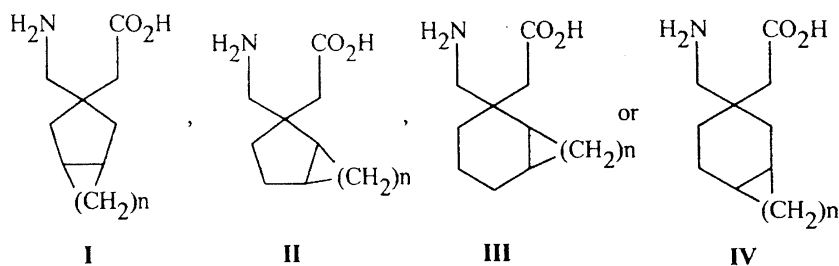
內容在此併入本案以為參考資料。

WO 99/21824(其揭露內容在此併入本案以為參考資料)揭露適用於治療癲癇、昏厥發作、神經變性病、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、關節炎、神經病理性病症、胃腸道病症(諸如激燥性腸道徵候群(IFS))及發炎(特別是關節炎)之其他環狀胺基酸。所揭露之化合物包括該等具下列化學式者及其鹽類：



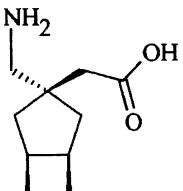
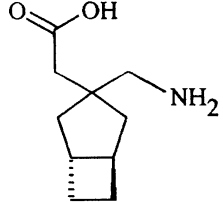
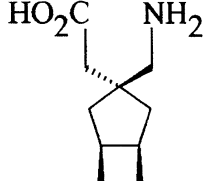
其中R為氫或一低級烷基；而R<sup>1</sup>至R<sup>8</sup>各獨立地選自：氫、自1至6個碳原子的直鏈或分支烷基、苯基、苄基、氟、氯、溴、羥基、羥基甲基、胺基、胺基甲基、三氟甲基、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-OR<sup>15</sup>，其中R<sup>15</sup>係具1至6個碳原子的直鏈或分支烷基、苯基或苄基；R<sup>1</sup>至R<sup>8</sup>並非同時為氫。

國際專利申請公開案第WO0128978號(對應美國專利申請案第US 60/160725號)述及具下列化學式之一系列雙環胺基酸、其等藥學上可接受的鹽類及其等的藥物前體：



## 五、發明說明 ( 3 )

其中n係自1至4之一整數；在存在立構中心之情況下，各中心可獨立地為R或S；較佳的化合物係該等具化學式I至IV者，其中n係自2至4之一整數。所揭露的化合物係適用於治療多種病症，包括癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病症、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、神經病理性病症及睡眠障礙。如放射性配位基結合分析(使用 $[^3\text{H}]$  加巴潘汀(gabapentin)及自豬腦組織所衍生的 $\alpha_2\delta$ 亞單位)所測得(Gee N. S.、Brown J. P.、Dissanayake V. U. K. Offord J.、Thurlow R.、Woodruff G. N.於J. Biol. Chem. (1996年)第271期第5879-5776頁)，該專利案中所揭露的特定化合物具有高活性。一些化合物的結果系列於下表中。

| 第1表                                                               |                                                                                     |                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 化合物                                                               | 結構                                                                                  | $\alpha_2\delta$ 結合親和力<br>( $\mu\text{M}$ ) |
| (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-胺基甲基-1-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸 |  | 0.038                                       |
| (+/-)-(1 $\alpha$ ,5 $\beta$ )(3-胺基甲基-1-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸        |  | 2.86                                        |
| (1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )(3-胺基甲基-1-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸  |  | 0.332                                       |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 4 )

第EP 01400214.1專利申請案揭露具上述化學式I至IV之化合物用於治療腹痛病症及胃腸道病症之用途。

### 發明之概要說明

藉由一個3或4員環與環戊烷環(其等被一或多個取代基所取代)的稠合作用，而自1-(胺基甲基)-環戊烷乙酸所衍生之上述化合物的特定類似物，具有類似的高活性。同時，以雙環[3.2.0]庚烷、雙環[4.2.0]辛烷及雙環[5.2.0]壬烷為主的胺基酸(其中胺基與羧基部份係連接至四員環的原子中之一者)，具有高活性。

本發明提供雙環胺基酸類似物及其等的衍生物、藥物前體及藥學上可接受的鹽類與溶劑化物，其等適用於治療癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病症、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、睡眠障礙、骨關節炎、風濕性關節炎及神經病理性病症。所提供的該等化合物亦適用於治療腹痛、官能性腸道病症(諸如胃-食道回流、消化不良、激燥性腸道徵候群及官能性腹痛徵候群)、發炎性腸道疾病(諸如克羅恩氏(Crohn)症、迴腸炎及潰瘍性結腸炎)及與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎與胰腺炎相關連之其他類型的腹痛。其等亦可用於治療月經前症候群。其等係具下列通式化學式中的任一者之化合物：

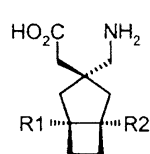
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

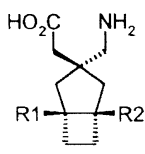
訂

線

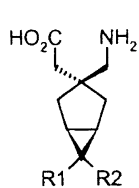
## 五、發明說明 ( 5 )



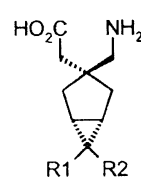
(I)



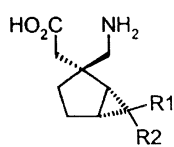
(II)



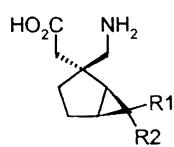
(III)



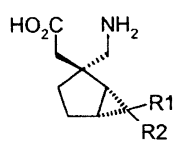
(IV)



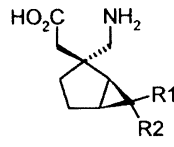
(V)



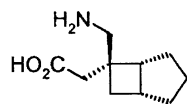
(VI)



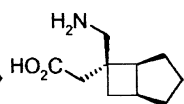
(VII)



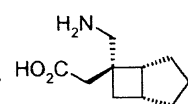
(VIII)



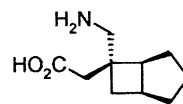
(IX)



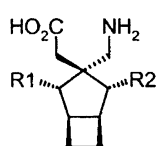
(X)



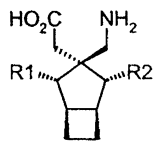
(XI)



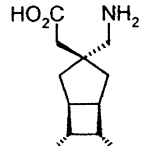
(XII)



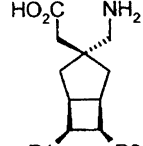
(XIII)



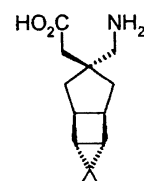
(XIV)



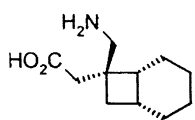
(XV)



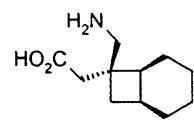
(XVI)



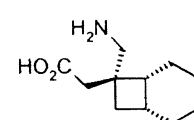
(XVII)



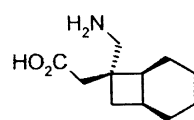
XVIII



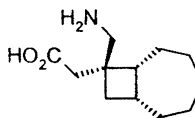
XIX



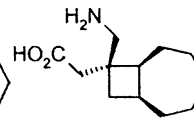
XX



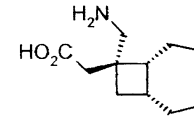
XXI



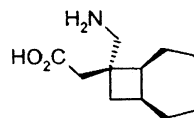
XXII



XXIII



XXIV



XXV

其中 $R^1$ 與 $R^2$ 各獨立地選自：氫、具1至6個碳原子的直鏈或分支烷基、具3至6個碳原子的環烷基、苯基與苄基；前提在於除了具化學式(XVII)的三環辛烷化合物之情況之外， $R^1$ 與 $R^2$ 並非同時為氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明（ 6 ）

適宜的化合物(包括其鹽類、溶劑化物與藥物前體)為：

((1R, 5S)-3-胺基甲基-1,5-二甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1S, 5R)-3-胺基甲基-1,5-二甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1R, 5S)-3-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；

((1S, 5R)-3-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；

((1S, 2S, 5R)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R, 2S, 5S)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1S, 2R, 5R)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R, 2R, 5S)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R, 5R, 6S)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

((1S, 5S, 6S)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

((1R, 5R, 6R)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

((1S, 5S, 6R)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

順式-((1S, 2R, 4S, 5R)-3-胺基甲基-2,4-二甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

反式-((1S, 2R, 4S, 5R)-3-胺基甲基-2,4-二甲基-雙環

## 五、發明說明 ( 7 )

[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1S, 5R, 6S, 7R)-3-胺基甲基-6,7-二甲基-雙環[3.2.0]  
庚-3-基)-乙酸；

((1S, 5R, 6R, 7S)-3-胺基甲基-6,7-二甲基-雙環[3.2.0]  
庚-3-基)-乙酸；

((1R, 2S, 5S)-7-胺基甲基-3,3-二甲基-三環[3.3.0.0]辛  
-7-基)-乙酸；

((1R, 6R, 7S)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1S, 6S, 7S)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1R, 6R, 7R)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1S, 6S, 7R)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1R, 7R, 8S)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

((1S, 7S, 8S)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

((1R, 7R, 8R)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

及

((1S, 7S, 8R)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸。

較佳的化合物(包括其鹽類、溶劑化物與藥物前體)為：

[(1R, 5R, 6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸；

[(1S, 5S, 6R)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸；

[(1RS, 5RS, 6RS)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙  
酸；

[(1RS, 6RS, 7SR)-7-(胺基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙  
酸；及

[(1RS, 6RS, 7RS)-7-(胺基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 8 )

酸。

特佳的化合物(包括其鹽類、溶劑化物與藥物前體)為 [(1R, 5R, 6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸。

本發明的化合物能以未溶劑化形式及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，其中可含有同位素取代(如 D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮、d<sub>6</sub>-DMSO)之溶劑化形式(包括水合形式)係與未溶劑化形式相當，及涵蓋於本發明的範疇之內。

本發明的特定化合物具有一或多個手徵性中心，及各中心能以R(D)或S(L)構形存在。本發明包括所有的對映異構與差向異構形式以及其適宜的混合物。可藉由習知技術而分離非對映立體異構物或順式與反式異構物，例如藉由對本發明的化合物或其一適宜鹽類或衍生物之一立體異構混合物，進行分級結晶作用、層析法或H.P.L.C.。本發明的化合物之一個別的對映異構物，亦可自一對應的光學上純的中間產物而加以製備；或藉由溶解作用(諸如使用一適宜的手徵性載體而進行對應的外消旋物之H.P.L.C.)；或對於由對應的外消旋物與一適宜的光學活性酸或鹼反應所形成的非對映立體異構鹽類，進行分級結晶作用。

本發明亦包括本發明之一化合物或其藥學上可接受的鹽類之同位素變異體。本發明之一化合物或其藥學上可接受的鹽類之一同位素變異體，係界定為其中之至少一個原子係被原子序數相同但原子質量不同於自然中常見的原子質量之一原子所置換。可納入本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽類之同位素實例，包括氫、碳、氮、氧、磷、

裝

訂

線

## 五、發明說明（ 9 ）

氟及氯之同位素，其分別諸如： $^2$ 氫、 $^3$ 氫、 $^{13}$ 碳、 $^{14}$ 碳、 $^{15}$ 氮、 $^{17}$ 氧、 $^{18}$ 氧、 $^{31}$ 磷、 $^{32}$ 磷、 $^{35}$ 硫、 $^{18}$ 氟及 $^{36}$ 氯。本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽類之同位素變異體，例如該等納入放射性同位素諸如 $^3$ 氫與 $^{14}$ 碳者，係適用於藥物及/或受質之組織分布分析。就其等在製備上之容易性與可偵測性而言，以氚標記(即 $^3$ 氫)與碳-14(即 $^{14}$ 碳)同位素係為特佳者。更進一步，若以諸如氘(即 $^2$ 氫)之同位素取代，可因較高的代謝安定性(例如增加活體內之半衰期或降低所需之劑量)，而提供治療上的優點，因此其在一些情況下係為較佳者。一般可藉由習知製程(諸如藉由所說明之方法或藉由實例與製備作用中所述之製備方法)及使用適宜試劑之適宜的同位素變異體，而製備本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽類之同位素變異體。

因為胺基酸係為兩性的，其藥學上相容的鹽類可為適宜的非毒性無機或有機酸或鹼之鹽類。適宜的酸加成鹽類為：氫氯化物/氯化物、氫溴化物/溴化物、氫碘化物/碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、乙酸鹽、反式丁烯二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、樟腦磺酸鹽、D與L-乳酸鹽、D與L-酒石酸鹽、乙二磺酸鹽、甲磺酸鹽、丙二酸鹽、乳清酸鹽、葡庚糖酸鹽、甲基硫酸鹽、硬脂酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、2-萘磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、鄰-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽(hibenzate)、菸酸鹽、羥乙磺酸鹽、順式丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、琥珀酸鹽、糖質酸鹽、苯甲酸鹽、乙磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。適宜的鹼式鹽係自形

## 五、發明說明 ( 10 )

成無毒性鹽類之鹼所形成，其實例為：鈉、鉀、鋁、鈣、鎂、鋅、膽鹼、二乙醇胺、乙醇胺、精胺酸、甘胺酸、胺基丁三醇、苺星、離胺酸、葡甲胺及二乙基胺鹽。亦可自例如四甲基銨離子製備具有四級銨離子的鹽類。本發明的化合物亦能以兩性離子之形式形成。

本發明的化合物之一適宜鹽類，係為鹽酸鹽。有關適宜的鹽類之綜合評論，請見Berge等人於J. Pharm. Sci.第66期第1-19頁(1977年)乙文。

本發明的化合物之範疇，亦包括其多形體。

本發明的範疇亦涵蓋上述化合物的藥物前體。口服投藥藥物的有效性，係依該藥物之有效輸送通過黏膜表皮及其於腸肝循環中之安定性而定。具非經腸投藥的效用但其口服投藥的效用較低之藥物，或其血漿半衰期太短的藥物，可經由化學改性輟用而成為一藥物前體形式。一藥物前體係經化學改性及在其作用位址可能不具有生物活性之一藥物；但其可藉由一或多種酵素的降解或改性作用或者藉由活體內之製程，而成為原有之具生物活性的形式。該化學改性藥物或藥物前體應具有不同於原有者之藥學動力學特性，藉此更容易通過黏膜表皮而吸收，具有最佳的鹽類配製作用及/或溶解性，具有增進的系統安定性(例如以增加血漿半衰期)。該等化學改性物可為：

(1)可藉由例如酯酶或脂肪酶而切開之酯類或醯胺衍生物。就酯類衍生物而言，該酯類係藉由已知方式而自該藥物分子的羧酸部份所衍生。就醯胺衍生物而言，該醯胺

訂

線

## 五、發明說明 ( 11 )

係藉由已知方式而自該藥物分子的羧酸部份或胺部份所衍生。

(2)專一性或非專一性蛋白酶可辨識之肽。一肽可藉由已知方式經由與該藥物分子的胺部份或羧酸部份之醯胺鍵結形成作用，而與該藥物分子偶合。

(3)經由一藥物前體形式或經改性的藥物前體形式之膜選擇作用，而蓄積於一作用位址之衍生物。

(4)1至3之任一組合。

嫻熟技藝者進一步將瞭解，嫻熟技藝者所知之一些稱作“前部份”的特定部份(如H. Bundgaard所著(由Elsevier公司於1985年出版)之“藥物前體之設計(Design of Prodrugs)”乙書所述者)，可置於存在於本發明的化合物中之適宜官能基上，其亦形成一“藥物前體”。本發明的化合物之所有經保護的衍生物及藥物前體均涵蓋於本發明範疇之內。

研究顯示可藉由製備“軟性”四級鹽，而增進特定藥物的口服吸收作用。該四級鹽之所以稱作“軟性”四級鹽，係因為其可在水解作用之際釋出活性藥物，故不同於一般的四級鹽(如 $R-N^+(CH_3)_3$ )。相較於基本的藥物或其鹽類，“軟性”四級鹽具有適用的物理性質。相較於其他鹽類(如鹽酸鹽)，其水溶性可增加，但更重要者係增加小腸對於藥物的吸收。吸收作用的增加，可能歸因於“軟性”四級鹽具有表面活性劑之性質及能與膽酸形成膠體微粒與未離子化的離子對(其等可更有效地通過小腸表皮)等之事實。在吸收之後，藥物前體迅速地水解及釋出具活性的母體藥物。

## 五、發明說明 ( 12 )

已知胺基醯基-羥基乙酸酯及胺基醯基-乳酸酯係胺基酸的藥物前體(Wermuth C. G.於Chemistry and Industry (1980年)第433-435頁乙文)。可藉由已知方式將胺基酸的羧基加以酯化。藥物前體與軟性藥物係技藝中所知者(Palomino E.於Drugs of the Future (1990年)第15(4)期第361-368頁乙文)。上述二個引述文獻在此併入本案以為參考資料。

本發明亦有關本發明的化合物作為治療或減緩神經變性病徵的症狀之藥劑之治療用途。該等神經變性病徵例如包括：阿滋海默氏(Alzheimer)症、亨廷頓氏(Huntington)症、帕金森氏(Parkinson)症及肌萎縮性脊髓側索硬化。本發明亦涵蓋治療稱作急性腦部損傷之神經變性病徵。其等包括但不限於：中風、頭部創傷及窒息。中風係指一種腦血管疾病，亦可能指一種腦血管事故(CVA)，及其包括急性血栓性中風。中風同時包括病灶缺血與全面的缺血。同時，亦包括過度性腦部缺血及伴隨腦部缺血所發生之其他腦血管問題。該等血管病症可能發生於正進行頸動脈內膜切除術、其他一般性腦血管或血管手術或血管診斷程序(包括等腦血管造影術)之一病患。其他的事故為頭部創傷、脊髓創傷，或來自一般性缺氧症、低氧症、低血糖、低血壓之損傷，以及在關節復位、超灌注及低氧症療程中所見的類似損傷。本發明亦適用於多種事故中，例如心臟繞道手術、顱內出血事故、週產期腦缺氧、心臟停止及癲癇重積狀態。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 13 )

技藝嫻熟的醫師將能判定對於易罹患中風或具中風風險以及已中風之個體投予本發明方法之適宜情況。

本發明的化合物亦適用於治療急性與慢性疼痛。急性疼痛通常是短期的，及與交感神經系統的機能亢進相關連。實例為手術後疼痛，諸如在拔牙之後之疼痛、偏頭痛、頭痛、三叉神經痛及觸摸痛。慢性疼痛通常界定為持續3至6個月的疼痛，及包括軀體性疼痛與精神性疼痛。慢性疼痛的實例包括與肌肉-骨骼病症(諸如風濕性關節炎、骨關節炎、關節強直性脊椎炎、血清反應陰性(非風濕性)關節病、非關節性風濕病及關節周圍病症)相關連的疼痛，及與癌症、周邊神經系病及疱疹後神經痛相關連的疼痛。其他的疼痛為傷害性疼痛。尚有由周邊感覺神經之損傷或感染所引起的其他疼痛。其包括但不限於來自周邊神經創傷、疱疹病毒感染、糖尿病、灼痛、神經叢撕裂傷、神經瘤、截肢及血管炎的疼痛。神經系病的疼痛亦可能由來自慢性酒精中毒、人類免疫缺乏病毒的感染、甲狀腺機能衰退、尿毒症或維生素缺乏症的神經損傷所引起。精神性疼痛係並非源自器官來源者，諸如下背疼痛、非典型顏面疼痛及長期頭痛。其他類型的疼痛為：發炎性疼痛、骨關節炎性疼痛、三叉神經痛、癌症疼痛、糖尿病性神經病、睡眠腳動症(restless leg syndrome)、急性疱疹與疱疹後神經痛、灼痛、臂神經叢撕裂傷、枕骨神經痛、痛風、幻肢痛、燒傷及其他形式的神經痛、神經病及自發性疼痛徵候群。

亦預期本發明的化合物適用於治療憂鬱症。憂鬱症可

訂

線

## 五、發明說明 ( 14 )

能是器官疾病所造成的結果，或源自與個人損失相關連的壓力，或為自發性者。由在家族中發生一些形式的憂鬱症之強烈傾向顯示，至少對於一些形式的憂鬱症而言存在一機制性肇因。憂鬱症的診斷主要藉由量化病患的情緒變化而進行。該等的情緒評估一般由醫師進行，或由神經心理學家使用經確認的評估指標(諸如漢氏(Hamilton)憂鬱症評估指標或簡要精神病評估指標)而量化之。已發展出其他的多種評估指標，以量化與測量憂鬱症病患的情緒變化程度，諸如失眠、難以集中精神、缺乏體力、感覺一無是處及罪惡感。憂鬱症的診斷標準以及所有的精神病診斷，均收錄於美國精神病學會於1994年出版的經神病症診斷與統計手冊(第四版)(稱作DSM-IV-R手冊)。

亦預期本發明的化合物適用於治療腹痛(內臟痛)與胃腸病症。內臟係涵蓋腹腔內的器官。該等器官包括性器官、脾臟及部份的消化系統。與內臟相關連的疼痛可分為消化性腹痛與非消化性腹痛。一般常見的胃腸(GI)病症包括官能性腸道病症(FBD)與發炎性腸道病症(IBD)。該等胃腸病症包括目前僅受到中等控制之多種疾病狀態，其包括官能性腸道病症之胃-食道回流、消化不良、激燥性腸道徵候群(IBS)及官能性腹痛徵候群(FAPS)，及包括發炎性腸道病症之克羅恩氏(Crohn)症、迴腸炎及潰瘍性結腸炎，而該等疾病皆經常造成腹痛。最近顯示在該等疾病(特別是激燥性腸道徵候群與消化不良)中，腹痛的閾值降低，顯示內臟的過敏性。其他類型的腹痛包括與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎與

## 五、發明說明 ( 15 )

胰腺炎相關連的疼痛。

已知很少的藥物可選擇性地作用於與胃腸病症相關連的過敏性(Farthing M. J.於Drugs (1998年)第56期第11-21頁)。適用於疼痛的治療可分為二大類：(1)非類固醇消炎藥，用於治療中度疼痛，但其治療用途受限於其對於胃腸的不利效應(胃酸侵蝕、形成胃潰瘍、十二指腸與結腸的發炎)；嗎啡與相關的類鴉片藥物，用於治療中度至嚴重的疼痛，但其治療用途受限於不利的副作用(便秘、呼吸抑制、耐藥性及可能上癮)。

亦預期本發明的化合物適用於治療焦慮與恐慌(如藉由標準藥學程序之方式所證實者)。

因此，本發明的另一部份係提供選自第(I)至(XXV)化學式之一化合物作為一藥物之用途。

另一部份係提供選自第(I)至(XXV)化學式之一化合物在製造一藥物之用途，該藥物係用於治療選自下列群中之一疾病：癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、激燥性腸道徵候群、睡眠障礙、骨關節炎、風濕性關節炎、神經病理性病症、腹痛、官能性腸道病症、發炎性腸道病症及與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎與胰腺炎相關連的疼痛。

另一部份係提供一種方法，以治療選自下列群中之一疾病：癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、激燥性腸道徵候群、睡眠障礙、骨關節炎、風濕性關節炎、神經病理性病症、

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 16 )

腹痛、官能性腸道病症、發炎性腸道病症及與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎與胰腺炎相關連的疼痛；該方法包括對於需要該項治療的一哺乳類動物投予一治療有效量之選自第(I)至(XXV)化學式之一化合物。

本發明的化合物之生物活性可藉由放射性配位基結合分析(使用 $[^3\text{H}]$ 加巴潘汀(gabapentin)及自豬腦組織所衍生的 $\alpha_2\delta$ 亞單位)而測得(Gee N. S.、Brown J. P.、Dissanayake V. U. K. Offord J.、Thurlow R.、Woodruff G. N.於J. Biol. Chem. (1996年)第271期第5879-5776頁)。結果係以 $\mu\text{M}$ 或 $\text{nM}$   $\alpha_2\delta$ 結合親和力示之。

本發明的化合物可與一或多種藥學活性劑組合投藥(分開、同時或依序投藥)。適宜的藥劑(特別適用於治療疼痛者)包括：

(i)類鴉片止痛劑，如嗎啡、海洛因、氫化嗎啡酮、羥基二氫嗎啡酮、羥甲左嗎喃、烯丙左嗎喃、美沙酮、哌替啶、芬太尼(fentanyl)、古柯鹼、可待因(codeine)、二氫可待因、羥基二氫可待因酮、氫化可待因酮、丙氧吩、奈爾米菲恩(nalmefene)、烯丙嗎啡、烯丙羥嗎啡酮、環丙甲羥二氫嗎啡酮、叔丁啡(buprenorphine)、環丁甲二羥嗎喃、環丁甲羥氫嗎啡及戊唑星；

(ii)非類固醇消炎藥(NSAID)，如阿斯匹靈、二氯胺苯乙酸、迪付辛、愛特多來克(etodolac)、聯苯丁酮酸、苯氧苯丙酸、氟苯乙醯水楊酸、氟聯苯丙酸、異丁苯丙酸、消炎痛(indomethacin)、酮苯丙酸、克多炎(ketorolac)、甲氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 17 )

減酸、甲減酸、納布曼同(nabumetone)、甲氧萘丙酸、惡普羅嗪(oxaprozine)、苯基丁氮酮、吡氧噻嗪、蘇靈大(sulindac)、四苯醯吡咯乙酸、氯苯醯二甲基吡咯乙酸及其藥學上可接受的鹽類；

(iii)巴比妥酸鹽鎮靜劑，如戊基巴比妥、烯丙異丙巴比妥、仲丁基巴比妥、甲基苯巴比妥、甲基巴比妥、甲基己炔巴比妥、戊基巴比妥、苯巴比妥、甲基丁基巴比妥、甲基丙基巴比妥、戊基硫代巴比妥及其藥學上可接受的鹽類；

(iv)具有鎮靜作用之苯並二氮雜葦，如甲胺二氮葦、氯氮葦、苯甲二氮葦、氟胺二氮葦、氯羥二氮葦、去甲羥基二氮葦、羥基二氮葦、三唑苯二氮葦及其藥學上可接受的鹽類；

(v)具有鎮靜作用之H<sub>1</sub>拮抗劑，如二苯基羥基胺、嘧啶胺、異丙嗪、氯苯吡胺、氯環嗪及其藥學上可接受的鹽類；

(vi)其他鎮靜劑，如苯乙哌啶酮、胺甲丙二酯、安眠酮(methaqualone)、二氯醛安替比林及其藥學上可接受的鹽類；

(vii)骨骼肌鬆弛劑，如氯苯胺丁酸、異丙安寧(carisoprodol)、氯羥苯喹唑、環苯扎普林(cyclobenzaprine)、胺甲酸愈創木酚甘油醚酯、鄰甲苯海拉明及其藥學上可接受的鹽類；

(viii)NMDA受體拮抗劑，如右甲嗎喃((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)及其代謝物右嗎喃((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 18 )

喃)、K他命(ketamine)、二甲金剛胺、吡咯並喹啉醌、順式-4-(磷酸甲基)-2-哌啶羧酸及其藥學上可接受的鹽類；

(ix)  $\alpha$ -類腎上腺功能的活性化合物，如多薩卓辛(doxazosin)、坦舒羅辛(tamsulosin)、可樂寧(clonidine)及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉基；

(x)三環的抗憂鬱藥，如去甲丙咪嗪、丙咪嗪、異戊替林(amytriptiline)及去甲替林(nortriptiline)；

(xi)抗驚厥劑，如胺甲醯氮草、加巴潘汀(gabapentin)、普加巴林(pregabalin)及丙戊酸鹽；

(xii)血清素再吸收抑制劑，如氟西汀(fluxoxetine)、派洛西汀(paroxetine)、昔塔羅潘(citalopram)及瑟崔林(sertraline)；

(xiii)混合型血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑，如米納西潘(milnacipran)、凡拉法辛(venlafaxine)及督洛西汀(duloxetine)；

(xiv)正腎上腺素再吸收抑制劑，如瑞波西汀(reboxetine)；

(xv)速激肽(NK)拮抗劑，特別是NK-3、NK-2與NK-1拮抗劑，如( $\alpha$ R, 9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮雜環辛間四烯並[2,1-g][1,7]萘丁-6,13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙氧基]-3-(4-氟苄基)-4-嗎啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

(MK-869)、藍皮坦(lanepitant)、達皮坦(dapitant)及3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基胺基]-2-苯基-哌啶；

(xvi) 毒蕈鹼拮抗劑，如氧普丁、托特羅丁(tolterodine)、丙哌凡林(propiverine)、氯化托螺吡咯、及戴瑞凡納辛(darifenacin)；

(xvii) PDEV抑制劑諸如席丹納弗(sildenafil)、瓦丹納弗(vardenafil)及西亞利斯(Cialis，商標)；

(xviii) COX-2抑制劑，如昔拉科昔博(celecoxib)、羅菲科昔博(rofecoxib)及維德科昔博(valdecoxib)；

(xix) 非選擇性COX抑制劑(較佳具有胃腸保護作用)，如硝基氟二苯丙酸(HCT-1026)；

(xx) 煤焦油止痛劑，特別是4-乙醯胺基酚；

(xxi) 神經鬆弛劑，諸如達哌啶醇；

(xxii) 香草精類(vanilloid)受體同效劑，如辛辣毒素；

(xxiii)  $\beta$ -類腎上腺功能化合物，如萘心安(propranolol)；

(xxiv) 局部麻醉劑，如慢心利(mexiletine)；

(xxv) 皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)；

(xxvi) 血清素受體同效劑與拮抗劑；

(xxvii) 膽鹼功能(菸鹼)止痛劑；及

(xxviii) 其他藥劑，諸如反胺苯環醇(Tramadol<sup>®</sup>)。

本發明的化合物與其他治療劑可分開、依序或同時投藥。因此，本發明擴及一套組，其包括具化學式(I)至(XXV)之一化合物、一或多種其他治療劑(諸如上述所列者)及一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 20 )

個適宜的容器。

本發明的化合物可單獨投藥，但一般與一種適宜的藥學賦形劑、稀釋劑或載劑摻合投藥，該賦形劑、稀釋劑或載劑之選擇係依據所規劃的投藥路徑與標準藥學措施而定。若適宜，可添加輔助劑。輔助劑為防腐劑、抗氧化劑、調味劑或著色劑。本發明的化合物可為立即釋出型、延遲釋出型、改良釋出型、持續釋出型、脈衝釋出型或控制釋出型。

例如，本發明的化合物能以錠劑、膠囊、多顆粒與毫微顆粒、凝膠、薄膜(包括黏膜黏著劑)、粉末、小珠粒、酏劑、糖錠(包括液體填充型)、嚼劑、溶液、懸浮液及噴劑之形式投藥，其投藥路徑例如(但不限於)：口服、頰內或舌下。本發明的化合物亦能以滲透劑型投藥，或以高能分散體或經塗覆顆粒或快速溶解、快速崩解劑型(如 Liang 與 Chen 於 Ashley Publications (2001年)所述)之形式投藥。本發明的化合物能以經冷凍乾燥或噴霧乾燥的結晶或無定形產物投藥。本發明化合物的適宜配方物可位於親水性或疏水性基質中，可為離子交換樹脂錯合物、經塗覆或未經塗覆形式或為第6,106,864號美國專利中所述之其他所欲的類型。該藥學組成物(例如錠劑)可含有賦形劑，諸如微晶纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸氫鈣、甘胺酸及澱粉(較佳為玉米、馬鈴薯或木薯澱粉)、甘露糖醇；崩解劑諸如澱粉羥基乙酸鈉、交聯型羧甲基纖維素鈉鹽及特定的複合矽酸鹽；及顆粒黏合劑諸如聚乙烯基吡咯烷酮、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 21 )

羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、三酸甘油酯、羥基丙基纖維素(HPC)、斑脫土、蔗糖、山梨糖醇、明膠及阿拉伯膠。此外，在固態組成物中可添加潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、二十二烷酸甘油酯、PEG及滑石)或濕潤劑(諸如月桂基硫酸鈉)。此外，可包括聚合物，諸如碳水化合物、磷脂及蛋白質。

快速分散或溶解劑量配方物(FDDF)可含有下列成份：天冬醯苯丙胺酸甲酯、醋磺內酯鉀、檸檬酸、交聯型羧甲基纖維素鈉鹽、交聯型聚烯吡酮、二抗壞血酸、丙烯酸乙酯、乙基纖維素、明膠、羥基丙基甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、甲基丙烯酸甲酯、薄荷調味劑、聚乙二醇、發煙氧化矽、二氧化矽、澱粉羥基乙酸鈉、硬脂醯富馬酸鈉、山梨糖醇或木糖醇。在此用於敘述FDDF之“分散或溶解”等詞，係依所用藥物物質的溶解度而定，亦即當藥物物質係不可溶時，可製備快速分散劑型；而當藥物物質係可溶時，可製備快速溶解劑型。

固態劑型(諸如錠劑)係藉由標準方法製造，例如直接壓製或一種濕式、乾式或熔態成粒方法；熔態凍結及擠製方法。該單層或多層的錠劑核心可塗覆技藝中所知的適宜表塗層。

類似類型的固態組成物，亦可作為膠囊(諸如明膠、澱粉或HPMC膠囊)中之填料。就該方面而言之較佳賦形劑，包括乳糖、澱粉、纖維素、乳中糖質或高分子量聚乙二醇。液態組成物可作為軟式或硬式膠囊(諸如明膠膠囊)中之填

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 22 )

料。就含水與油質懸浮液、溶液、糖漿及/或酞劑而言，本發明的化合物可與各種的增甜劑或調味劑、著色物質或染料、乳化劑及/或懸浮劑、稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甲基纖維素、褐藻酸或褐藻酸鈉、甘油、油類)、水解膠體劑及其組合物混合。更進一步，含有該等化合物與賦形劑之配方物能以一乾燥產物的形式存在，在使用前再與水或其他適宜載劑組合。

液態形式的製劑包括溶液、懸浮液及乳化液，例如水或丙二醇水溶液。供非經腸注射用的液態製劑，可在聚乙二醇水溶液中配製成溶液。可藉由將活性組份溶於水中，及依所欲的情況添加適宜的著色劑、調味劑、安定劑及增稠劑，而製備適於口服用途的水溶液。可藉由將細微的活性組份分散於具有黏性物質(諸如天然或合成的膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知的懸浮劑)的水中，而製備適於口服用途的水懸浮液。

本發明的化合物亦能以注射方式投藥，亦即靜脈內、肌內、皮內、十二指腸內、腹膜內、動脈內、椎管內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、脊柱內或皮下方式投藥劑；或者其等可藉由注入或無針頭注射器或植入注射技術投藥。就該等非經腸投藥而言，其等最佳以一無菌水溶液、懸浮液及乳化液(或系統藉此可包括膠體微粒)之形式使用，其可含有技藝中已知的其他物質，例如足量的鹽類或碳水化合物(諸如葡萄糖)以使該溶液具有與血液相等的滲透壓。若需要，可適宜地緩衝該水溶液(較佳至pH值為3至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

錄

## 五、發明說明 ( 23 )

9之程度)。就一些非經腸投藥形式而言，其等能以無菌的非水系統使用，諸如定性油類(包括單酸或二酸甘油酯)及脂肪酸(包括油酸)。即可藉由嫺熟技藝者所熟知之標準製藥技術，而完成適宜的非經腸配方物在無菌條件下之製備作用，例如冷凍乾燥作用。任擇地，該活性組份可為粉末形式，以在使用前再與一適宜載劑(如無菌、無致熱物的水)組合。

同時，本發明的化合物亦能以鼻內方式或藉由吸入作用而加以投藥，及其習知的輸送形式係為來自一乾粉吸氣之一乾燥粉末(單獨存在或為一混合物(例如與乳糖之一乾燥摻合物或為例如與磷脂之一混合組份顆粒))，或為來自使用或未使用一適宜推進劑(如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、一種氫氟烷諸如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134A<sup>TM</sup>)或1,1,1,2,3,3,3-六氟丙烷(HFA 227EA<sup>TM</sup>)、二氧化碳或其他全氟化碳氫化合物(諸如Perflubron(商標名))或其他適宜氣體)之一加壓容器、幫浦、噴灑器、霧化器(較佳為使用電動水壓之一霧化器藉此製造一細霧)或噴霧器之氣霧噴霧劑形式。在加壓氣霧劑之情況下，可藉由提供一閥以輸送經計量之一量，而測定劑量單位。該加壓容器、幫浦、噴灑器、霧化器或噴霧器，可含有該活性化合物之一溶液或懸浮液，如使用乙醇(選擇性地含水乙醇)或一種用於分散、溶解或延長釋出的藥劑與推進劑之一混合物作為溶劑，其可另外含有一潤滑劑(如去水山梨糖醇三油酸酯)。可配製用於一吸氣器或吹入器中之膠囊、泡殼或藥夾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 (24)

(如自明膠或HPMC所製備者)，以容納包括本發明化合物、一適宜的粉末基質(諸如乳糖或澱粉)與一性能改良劑(諸如1-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂)之一粉末混合物。

本發明的化合物在用於供吸入之乾粉配方物或懸浮配方物之前，將予以微粒化，使其尺寸(典型地小於5微米)適於藉由吸入作用而輸送之。微粒化作用可藉由多種方法進行，例如螺旋噴射研磨作用、流體床研磨作用、使用超臨界流體結晶作用或藉由噴霧乾燥作用。

適用於使用電動水壓之霧化器(藉此製造一細霧)中之溶液配方物，每次啟動可含有自1微克至10毫克的本發明化合物，而啟動體積可自1至100微升不等。典型的配方物可含有本發明之一化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可使用其他溶劑以取代丙二醇，例如甘油或聚乙二醇。

任擇地，本發明的化合物能以凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳霜、油膏、塵狀粉、敷料、泡沫體、薄膜、皮膚貼片、墊片、植入物、多層紗布、纖維、繃帶、微乳化液及其組合物，而以局部施用至皮膚或黏膜、表皮方式或透皮方式投藥。就該等應用而言，本發明的化合物可懸浮於或溶於具有下列一或多者之一混合物中：礦物油、液態蠟膏、白蠟膏、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化臘、定性油類(包括單酸或二酸甘油酯)及脂肪酸(包括油酸)、水、去水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚乙二醇、液態石蠟、聚山梨酸酯60、十六烷基酯臘、十八醇十六醇混合物、2-辛基十二烷醇、苺醇、醇類(諸如乙醇)。任擇地，可使用滲

## 五、發明說明 ( 25 )

透增進劑。亦能以毫微顆粒(諸如非離子表面活性劑微小體或微脂體)或懸浮或溶解的形式，使用下列各者：聚合物、碳水化合物、蛋白質、磷脂。此外，其等可使用離子導入術、電穿孔作用、音波導入術、超音波導入術而加以輸送。

任擇地，本發明的化合物能以直腸方式投藥，諸如以一栓劑或陰道栓劑之形式。其等亦可藉由陰道路徑投藥。例如，該等組成物之製備，係藉由將該藥物與一適宜的非刺激性賦形劑(諸如椰子脂、合成的甘油酯或聚乙二醇)混合，該賦形劑在日常溫度為固態而在體腔中則液化及/或溶解以釋出該藥物。

本發明的化合物亦能以眼睛路徑投藥。就眼科用途而言，可將該化合物配製成位於等滲透壓、經調整pH值的無菌鹽水中之微粒化懸浮液，或較佳配製成位於等滲透壓、經調整pH值的無菌鹽水中之溶液。可添加一聚合物，諸如交聯型聚丙烯酸、聚乙烯基醇、透明質酸、纖維素聚合物(如羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、甲基纖維素)或雜多醣聚合物(如吉藍(gelan)膠)。任擇地，其等可配製於一油膏(諸如石蠟油或礦物油)中，以納入生物分解性(如可吸收性凝膠多層紗布、膠原蛋白)或非生物分解性(如矽酮)植入物、鏡片、墊片、滴劑、鏡片或經由微粒或泡狀系統(諸如非離子表面活性劑微小體或微脂體)輸送。配方物可選擇性地與一防腐劑(如氯化苯甲烴銨)混合使用。此外，其等可藉由離子導入術而加以輸送。其等可使用例如(但不限於)滴劑，於投藥至耳中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 26 )

本發明之化合物亦可與環糊精併用。已知環糊精與藥物分子形成包含性與非包含性錯合物。一藥物環糊精錯合物之形成，可能改變一藥物分子之溶解度、溶解速率、味道遮蔽作用、生物可利用性及/或安定性。藥物環糊精錯合物一般適用於大部分的劑型及投藥路徑。除了直接與藥物形成錯合物之外，環糊精可作為一輔助性添加劑，亦即作為一載劑、稀釋劑或助溶劑。如 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518 與 WO-A-98/55148 中所述之  $\alpha$ -、 $\beta$ -與  $\gamma$ -環糊精，係最常用與適宜的實例。

“投予”一詞包括藉由病毒或非病毒技術輸送。病毒輸送機制包括但不限於腺病毒載體、腺病毒群(AAV)載體、疱疹病毒載體、逆轉錄病毒載體、慢病毒載體(lentiviral vector)及桿狀病毒載體。非病毒輸送機制包括經脂質調節的轉移感染作用、微脂體、免疫微脂體、脂質感染素(lipofectin)、陽離子性顏面兩性分子(CFA)及其組合物。該等輸送機制的路徑包括但不限於黏膜、鼻、非經腸、胃腸道、局部或舌下路徑。

藥學製劑較佳係以單位劑型之形式存在。在該形式中，係將該製劑分成含有適宜量的活性組份之單位劑量。該單位劑型可為一種經包裝的製劑，該包裝含有個別量的製劑，諸如盒裝的錠劑、膠囊及裝於小瓶與細頸瓶中的粉末。同時，該單位劑型本身可為一膠囊、錠劑、扁囊劑或糖錠，或為具有適宜數目之該等中的任一者之包裝形式。在單位劑量製劑中之活性組份量，可依該特定應用與該活

訂

錄

## 五、發明說明 ( 27 )

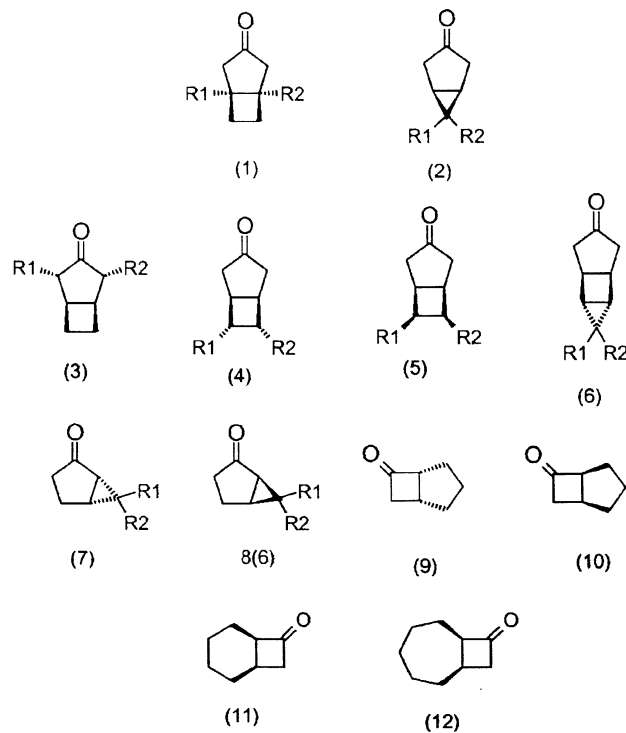
性組份量的效力而不同，或經調整為0.1毫克至1克。在醫學用途中，用於本發明的藥學方法中之化合物，係以每日約0.01毫克至約100毫克/公斤的起始劑量投藥。較佳的每日劑量範圍約為0.01毫克至約100毫克/公斤。然而，該劑量將依病患的需求、所治療病況的嚴重性及所用的化合物而異。技藝中之技能即能判定適用於一特定情況之劑量。一般而言，治療係以低於該化合物的最佳劑量之一劑量開始。之後，小幅地增加該劑量，直至達到在該情況下之最佳效應。若為所欲者，為求方便之故，將每日總劑量分開，及於一天中分次投藥。

若為所欲之情況，如本發明的藥學組成物亦可含有一或多種其他可相容的治療劑。更詳細地，該組成物可與上述所列之適用於治療疼痛的任一或多種化合物併用。因此，本發明提供一藥學組成物，其包括選自化學式(I)至(XXV)之一化合物、一或多種其他藥學活性劑及一或多種藥學上可接受的載劑。

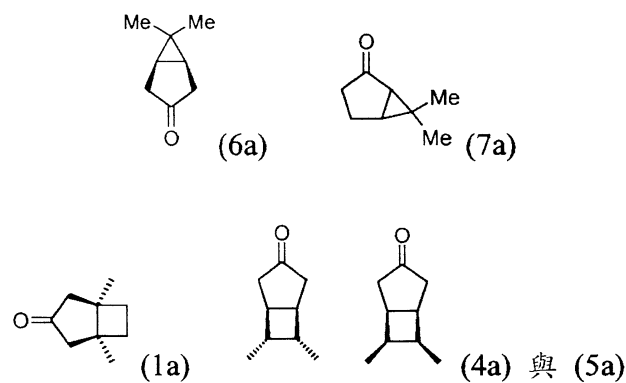
### 綜合方法

上述化合物可自下列第(1)至(12)酮加以合成，其中 $R^1$ 與 $R^2$ 具有與上述相同的涵意：

## 五、發明說明 ( 28 )



具化學式(I)至(6)之中間產物據信係新穎的，及其等構成本發明之另一部份。如本發明之特別適用的酮類中間產物，係選自：



如下說明用於合成上述酮類之各種方法。

## A. 第1至12酮之合成作用

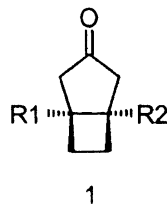
## (1) 第(1)類型的酮類之合成作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

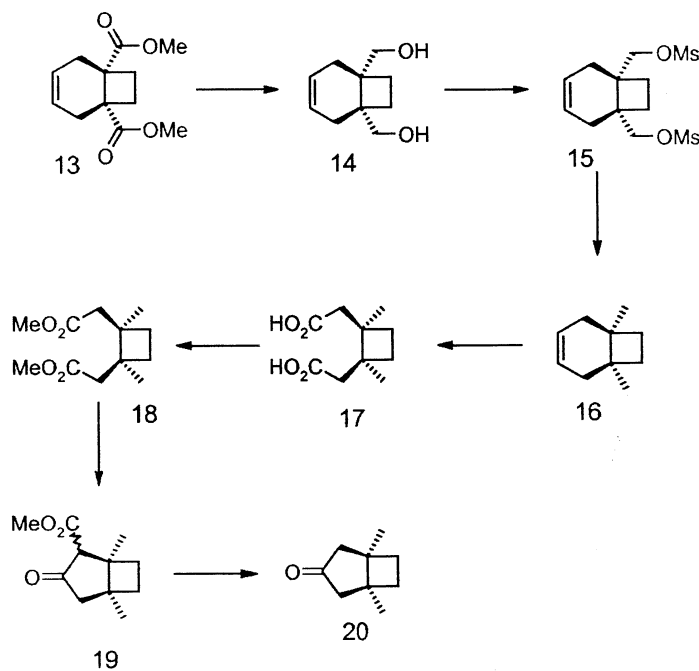
訂

綠

## 五、發明說明 ( 29 )



例如：



(a)在 $0^{\circ}\text{C}$ 至迴流之一溫度，在一有機溶劑(如四氫呋喃或二乙基醚)中，藉由氫化鋰鋁將已知的二酯(13)還原為二醇(14)。

(b)在 $-60^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ ，將二醇(14)添加至位於吡啶中之甲基磺醯氯或位於二氯甲烷中之三乙基胺中，而產生具化學式(15)之二甲磺酸酯。

(c)在自 $0^{\circ}\text{C}$ 至迴流之一溫度，在氫化鋰鋁於一溶劑(諸如四氫呋喃或二乙基醚)中之一溶液中，添加二甲磺酸酯(15)，而產生具化學式(16)之鏈烯。

(d)將上述的鏈烯(16)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 30 )

• 添加至四氯化碳或乙酸乙酯與乙腈之一混合物，在其中添加水、高碘酸鈉及氯化釕(III)，及於自 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ 之一溫度攪拌，而產生具化學式(17)之羧酸；或

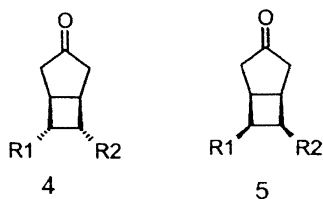
• 在一種相轉移催化劑(諸如溴化四丁基銨)之存在下，添加至高錳酸鉀於水及二氯甲烷中之一混合物中，而產生(17)。

(e)在自室溫至迴流之一溫度，將羧酸(17)添加至一醇(諸如甲醇)與一濃縮(諸如硫酸或鹽酸)之一混合物中，而產生具化學式(18)之二酯。

(f)在迴流溫度，在位於一溶劑(諸如四氫呋喃)之一強鹼(諸如氫化鈉或特-丁醇鉀)中，添加上述的二酯(18)，而產生酮(19)。

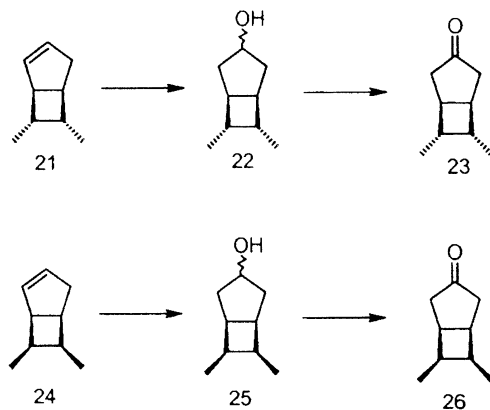
(g)在 $100^{\circ}\text{C}$ 至 $180^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，在二甲基亞砷與水之一混合物中，添加上述的酮(19)，而產生具化學式(20)之酮。

## (2) 第(4)與(5)類型的酮類之合成作用



例如：

## 五、發明說明 ( 31 )

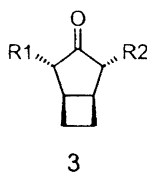


(a)在 $0^{\circ}\text{C}$ 至室溫之一溫度，在一溶劑(諸如二乙基醚或四氫呋喃)中，將已知的鏈烯(21)(見B. D. Kramer與P. D. Bartlett於J. Am. Chem. Soc. (1972年)第94期第3934頁乙文)與一有機硼烷(諸如二(仲-異戊基)硼烷、(2,3-二甲基-2-丁基)硼烷或9-BBN)混合。將所產生的有機硼烷與濃氫氧化鈉與過氧化氫之一溶液混合，而產生具化學式(22)之醇。

(b)在一溶劑(諸如二氯甲烷或丙酮)中，以一氧化劑(諸如三氧化鉻、重鉻酸吡啶鎗或氯鉻酸吡啶鎗)氧化醇(22)，而產生具化學式(23)之酮。

除了以已知的鏈烯(24)(見上述B. D. Kramer與P. D. Bartlett乙文)作為起始物質之外，可使用一類似方法而製得酮(25)。

(3) 第(3)類型的酮類之合成作用



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

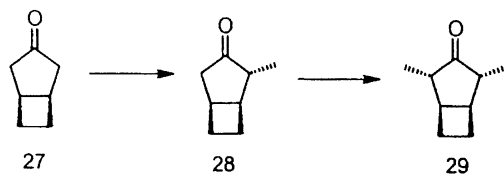
裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 32 )

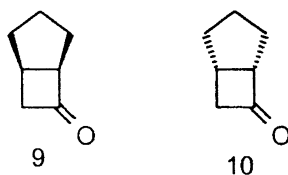
例如：



(a)在介於 $-100^{\circ}\text{C}$ 與室溫之間之一溫度，在一溶劑(諸如四氫呋喃或二乙基醚)中，將已知的酮(27)(見第US 60/160725號專利申請案)添加至一強鹼(諸如二異丙基醯胺鋰或六甲基二矽疊氮化鋰)中，接著添加一甲基化劑(諸如甲基碘)而產生具化學式(28)之酮。

(b)在介於 $-100^{\circ}\text{C}$ 與室溫之間之一溫度，在一溶劑(諸如四氫呋喃或二乙基醚)中，在一強鹼(諸如二異丙基醯胺鋰或六甲基二矽疊氮化鋰)之存在下，以一甲基化劑(諸如甲基碘)將上述具化學式(46)之酮進一步甲基化，而產生具化學式(29)之酮產物。

(4) 第(9)與(10)類型的酮類之合成作用



該等酮係已知的化合物，如見L. Y. Chen與L. Ghosez於Tetrahedron Letters (1990年)第31期第4467頁乙文；C. Houge、A. M. Frisque-Hesbain、A. Mockel、L. Ghosez、J. P. Declercq、G. Germain及M. Van Meerssche於J. Am. Chem. Soc. (1982年)第104期第2920頁乙文。

該等酮亦可在一適宜溶劑(諸如乙酸乙酯)中，藉由一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

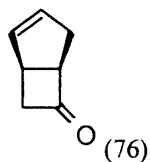
裝

訂

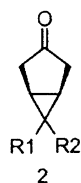
線

## 五、發明說明 ( 33 )

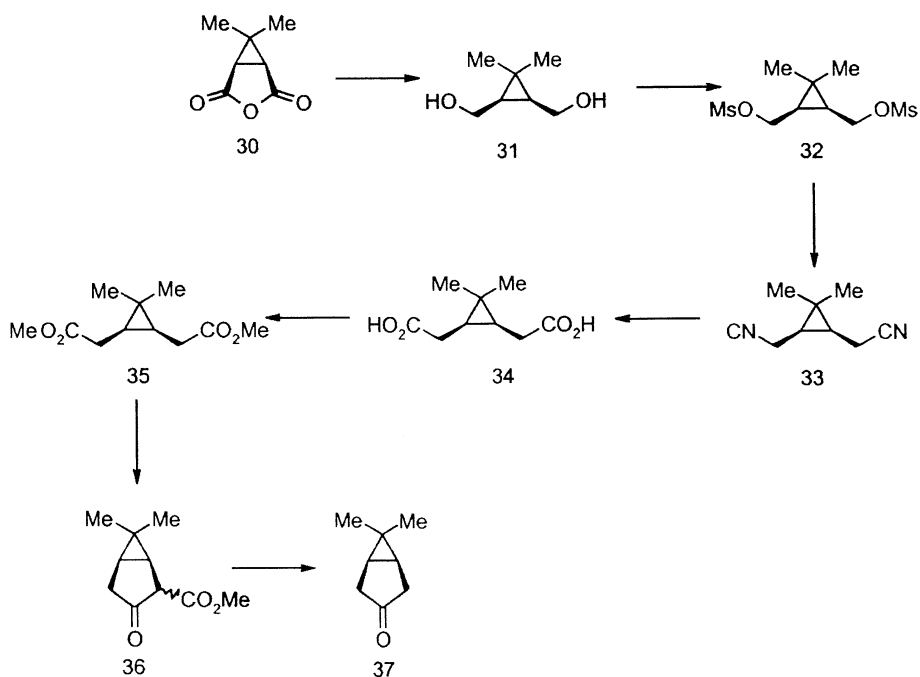
適宜催化劑(諸如鈀/碳)的氫化作用而進行還原作用，而自具通式化學式(76)之已知的不飽和酮製備之。



## (5) 第(2)類型的酮類之合成作用



例如：



(a)在0°C至迴流之一溫度，在一溶劑(諸如四氫呋喃或二乙基醚)中，使用氫化鋰鋁將已知的胺基甲酸酯(30)(見 W. Von der Saal、R. Reinhardt、H. M. Seidenspinner、J. Stawitz、H. Quast於Liebigs Ann. Chem. (1989年)第703頁乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 34 )

文；Z. Cekovic、R. Matovic於J. Serb. Chem. Soc. (1988年)第53期第595頁乙文)還原，而產生二醇(31)。

(b)在 $-60^{\circ}\text{C}$  to  $40^{\circ}\text{C}$ ，將二醇(31)添加至位於吡啶中之甲基磺醯氯或位於二氯甲烷中之三乙基胺中，而產生具化學式(32)之二甲磺酸酯。

(c)在自 $0^{\circ}\text{C}$ 至迴流之一溫度，將二甲磺酸酯(32)添加至位於一溶劑(諸如四氫呋喃、二乙基醚、二甲基亞砷或二甲基甲醯胺)中之氰化鈉或氰化鉀，而產生具結構式(33)之二氰化物。

(d)在自 $50^{\circ}\text{C}$ 至迴流之一溫度，在氫氧化鉀或氫氧化鈉之一經濃縮的溶液中，添加二氰化物(33)，而產生二酸(34)。

(e)藉由下列各者，而將二酸(34)酯化成為二酯(35)：

- 添加至碘化甲烷於一溶劑(選自二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲苯或1,4-二噁烷)中之一混合物中，在其中添加一鹼(諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、三乙基胺或1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN))，及於自 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $110^{\circ}\text{C}$ 之一溫度攪拌；或

- 在自 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，添加至甲醇與一濃酸(諸如硫酸或鹽酸)之一混合物中；或

- 在自 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，添加至位於苯或甲苯中之三甲基甲矽烷基重氮甲烷與甲醇中；或

- 在自 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，添加至位於一溶劑(諸如苯、甲苯或二氯甲烷)之重氮甲烷中。

(f)在迴流溫度，將二酯(35)添加至位於一溶劑(諸如四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

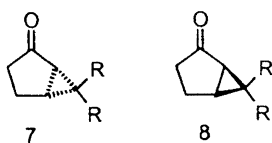
錄

## 五、發明說明 ( 35 )

氫呋喃)之一強鹼(諸如氫化鈉或特-丁醇鉀)中，而產生酮(36)。

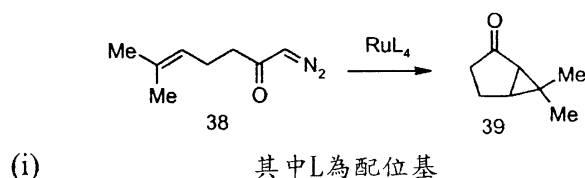
(g)在100°C至180°C之一溫度，在二甲基亞砷與水之一混合物中，添加上述的酮(36)，而產生具化學式(37)之酮。

## (6) 第(7)與(8)類型的酮類之合成作用

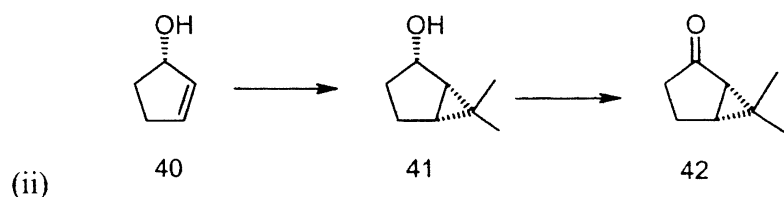


該類型的酮類可使用鈦錯合物(如見 S-W. Park、J-H. Son、S-G. Kim、K. H. Ahn於Tetrahedron: Asymmetry (1999年)第10期第1903頁乙文)而製備之。

例如：



在0°C迴流之一溫度，在一溶劑(諸如二氯甲烷或氯仿)中，將已知的鏈烯(38)(見 H. Nishiyama、Y. Itoh、H. Matsumoto、S. B. Park、K. Itoh於J. Am. Chem. Soc. (1994年)第116期第2223頁乙文)與一鈦催化劑(諸如  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{pybox-}ip)-(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$ )一起攪拌，而產生具結構式(39)之酮。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

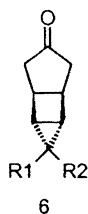
錄

## 五、發明說明 ( 36 )

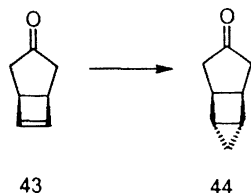
(a)在自  $-60^{\circ}\text{C}$  至迴流之一溫度，在一溶劑(諸如甲苯或苯)中，將已知的醇(40)(見 M. Asami 於 Bull. Chem. Soc. Jpn (1990 年)第 63 期第 721 頁乙文；T. Sato、Y. Gotoh、Y. Wakabayashi、T. Fujisawa 於 Tetrahedron Letters (1983 年)第 24 期第 4123 頁乙文)與二碘甲烷及一種烷基鋅(諸如二甲基鋅或二乙基鋅)或一種鋅-銅偶合物混合，而產生具化學式(41)之醇。

(b)將具化學式(41)之醇添加至位於一溶劑(諸如二氯甲烷或丙酮)中之一氧化劑(諸如三氧化鉻、重鉻酸吡啶鎘或氯鉻酸吡啶鎘)中，而產生具化學式(42)之酮。

## (7) 第(6)類型的酮類之合成作用



例如：

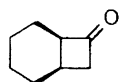


在自  $-60^{\circ}\text{C}$  至迴流之一溫度，在一溶劑(諸如甲苯或苯)中，將已知的酮(43)(見 W. A. Wilczak、D. I. Schuster 於 Tetrahedron Letters (1986 年)第 27 期第 5331 頁乙文；D. I. Schuster、J. Eriksen 於 J. Org. Chem. (1979 年)第 44 期第 4254

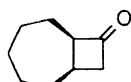
## 五、發明說明 ( 37 )

頁乙文)與二碘甲烷及一種烷基鋅(諸如二甲基鋅或二乙基鋅)或一種鋅-銅偶合物混合，而產生具結構式(44)之酮。

### (8) 第(11)與(12)類型的酮類之合成作用



(11)



(12)

(11)之製備作用可見於下列參考文獻中：

- Ogino, Toshio 於 Niigata Daigaku Kyoikugakubu Kiyō, Shizen Kagaku Hen (1973年)第15期第26-33頁之“雙環[4.2.0]鋅烷-7-酮之製備作用”乙文。

- Marko, Istvan ; Rosmans, Bruno ; Hesbain-Frisque, Ann Marie ; Dumas, Stephane ; Ghosez, Leon ; Ernst, Beat ; Greuter, Hans 於 J. Am. Chem. Soc. (1985年)第107(7)期第2192-4頁之“烯酮與keteniminium鹽至烯烴分子內[2+2]環加成作用”乙文。

- Che, Lian Yong ; Ghosez, Leon 於 Tetrahedron Letters (1990年)第31(31)期第446770頁之“研究用於一keteniminium鹽至一烯烴雙鍵之分子內[2+2]環加成作用之手徵性輔助劑”乙文。

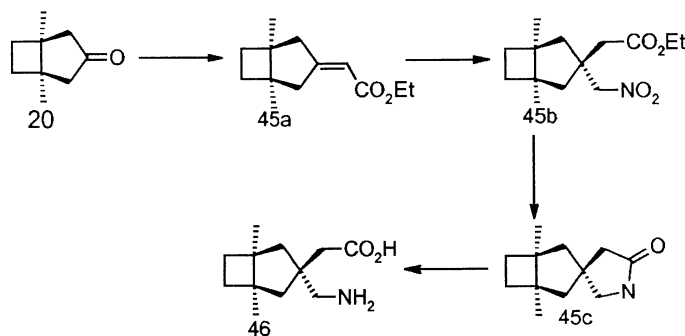
(12)之製備作用可見於上述Marko等人之文獻中。

### B. 將酮起始物質轉變為本發明的胺基酸之轉變作用

如下列就酮(1)(其中 $R^1$ 與 $R^2$ 皆為甲基)所示者，可藉由下列第A至E綜合方法中之一者，將上述酮類轉變為胺基酸。

## 五、發明說明 ( 38 )

第A方法：



(a)在一鹼之存在下，藉由與三烷基膦乙酸酯(諸如三乙基膦乙酸酯)之反應，而將酮(20)轉變為不飽和酯(45a)。適宜的鹼包括氫化鈉、氫化鉀、六甲基二矽疊氮化鋰、六甲基二矽疊氮化鈉、六甲基二矽疊氮化鉀、丁基鋰或特-丁醇鉀。該反應係於自 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，在一極性的非質子性有機溶劑(諸如四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二乙基醚或二甲基亞砷)中進行。

(b)在 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，在一極性的非質子性有機溶劑中及於一鹼的存在下，藉由麥克爾(Michael)加成反應而將硝基甲烷加成至該不飽和酯(45a)，而產生硝基酯(45b)。適宜的鹼包括氟化四丁基銨、四甲基胍、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、烷醇鈉或烷醇鉀(諸如特-丁醇鉀)、碳酸鉀、氫化鈉或氟化鉀。適宜的溶劑包括四氫呋喃、二乙基醚、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、苯、甲苯、二氯甲烷、氯仿或四氯甲烷。

(c)藉由所產生的胺基與酯基之反應，將硝基酯(45b)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

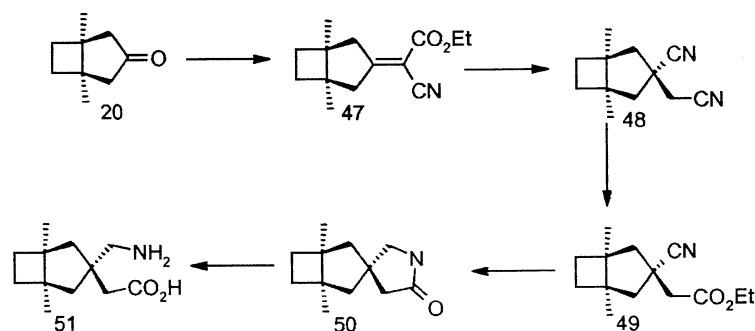
錄

## 五、發明說明 ( 39 )

還原及環閉合，而產生環狀內醯胺(45c)。氫化作用可在介於20°C至80°C之一溫度，在一溶劑(諸如甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸、1,4-二噁烷、氯仿或二乙基醚)中，在一催化劑(諸如蘭尼(Raney)鎳、木炭上之鈀、銨催化劑或其他含鎳或鈀隻催化劑)之存在下進行。

(d)選擇性地在一溶劑(諸如1,4-二噁烷、乙酸或水)之存在下，使用濃度自0.01 M至12 M之氫氯酸水溶液，而進行環狀內醯胺(45c)之水解作用。

第B方法：



(a)在一有機溶劑(選自甲苯、苯、二甲苯或正-庚烷)中，酮(20)與氰基乙酸烷基酯(例如氰基乙酸乙酯)縮合，及在其中添加乙酸及 $\beta$ -丙胺酸或乙酸銨或吡啶。該混合物在在0°C至150°C之一溫度攪拌，同時移除水分(例如藉由迪恩-史塔克(Dean-Stark)收集器或活性分子篩)，而產生具化學式(47)之氰基酯。

(b)藉由在水與乙醇或甲醇中，以氰化鉀或氰化鈉加以處理，而將氰基酯(47)轉變為二氰化物(48)。該混合物進行迴流，及移除水分(例如使用迪恩-史塔克(Dean-Stark)收集器)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

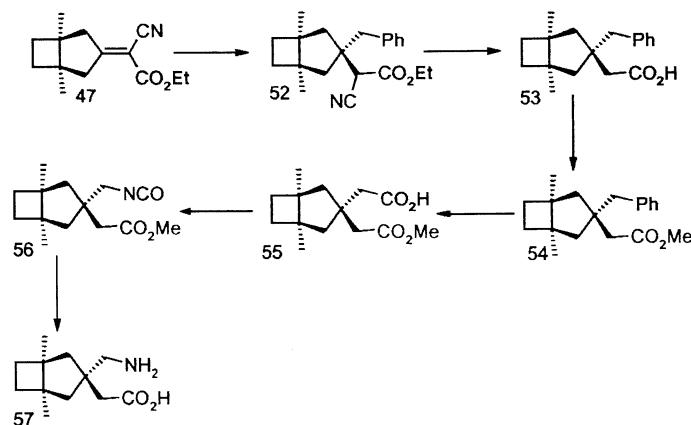
## 五、發明說明 ( 40 )

(c)在經氣態氫氯酸飽和的甲苯或苯中，藉由與乙醇反應，而將二氰化物(48)的氰基甲基轉變為乙氧基羰基甲基。反應溫度可為 $-30^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 。

(d)在 $15^{\circ}\text{C}$ 至 $60^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，使用一催化劑(諸如鎳、鈹、鉑或銻)，而藉由在甲醇、乙醇或乙酸乙酯中之氫化作用，將所產生的氰基酯(49)的氰基還原；之後將環閉合而產生內鹽胺(50)。

(e)選擇性地在一溶劑(諸如1,4-二噁烷、乙酸或水)之存在下，使用濃度自0.01 M至12 M之氫氯酸水溶液，而進行內鹽胺(50)之水解作用。

第C方法：



(a)在 $-100^{\circ}\text{C}$ 至 $110^{\circ}\text{C}$ 之一溫度，將氰基酯(47)添加至苄基鎂氯化物、溴化物或碘化物於一無水溶劑(諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷、正-庚烷、甲苯、二乙基醚或特-丁基甲基醚)中之一混合物中，而產生具化學式(52)之氰基酯。

(b)在一溶劑(如乙二醇、2-甲氧基乙基醚、1,4-二噁烷或二乙二醇)中，藉由一鹼(如氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 41 )

化鋰或氫氧化鉀)而除去氰基酯(52)之氰基。

(c)藉由將其轉變成為具1至6個碳原子之烷基酯(如其甲基酯)，而保護酸(53)的羧酸基。就該目的而言，可將酸(53)添加至：

- 碘代甲烷於一溶劑(選自二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲苯或1,4-二噁烷)中之一混合物中，對其添加一鹼(諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、三乙基胺或1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN))，及於自-40℃至110℃之一溫度攪拌；或

- 在自0℃至100℃之一溫度，添加至甲醇與一濃酸(諸如硫酸或鹽酸)之一混合物中；或

- 在自-40℃至100℃之一溫度，添加至位於苯或甲苯中之三甲基甲矽烷基重氮甲烷與甲醇中；或

- 在自-40℃至40℃之一溫度，添加至位於一溶劑(諸如苯、甲苯或二氯甲烷)之重氮甲烷中。

(d)藉由在添加水之四氯化碳或乙酸乙酯與乙腈之一混合物中，以高碘酸鈉及氯化釷(III)加以處理，而將所產生的酯(54)的苯基氧化成為一羧酸基。該混合物於自-40℃至80℃之一溫度攪拌，而產生羧酸(55)。

(e)藉由添加至下列各者，而將酸(55)的羧酸基轉變為異氰酸酯：

- 添加至一鹼(選自三乙基胺或二異丙基乙基胺)與一溶劑(選自甲苯、苯、二甲苯、四氫呋喃、二乙基醚或正庚烷)之一混合物中，對其添加二苯基磷醯基疊氮化物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

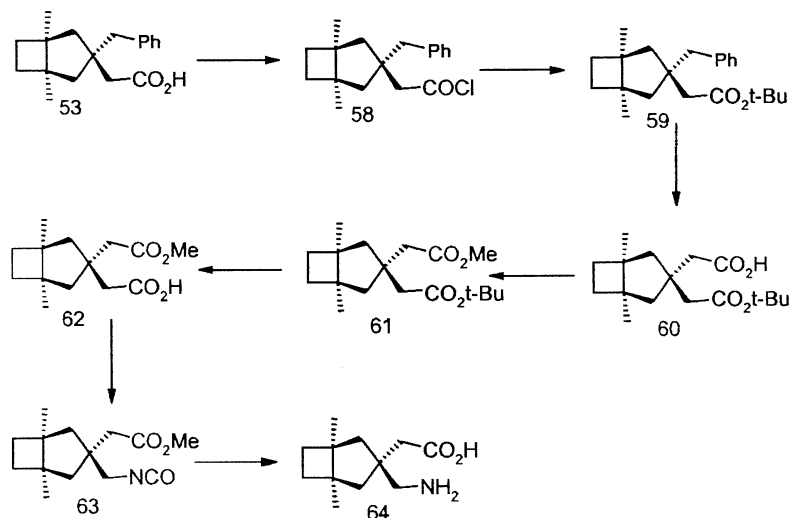
## 五、發明說明 ( 42 )

(DPPA)，及於自  $0^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之一溫度攪拌，而產生具化學式(26)之異氰酸酯；或

• 在  $-40^{\circ}\text{C}$  至  $78^{\circ}\text{C}$  之一溫度，添加至位於四氫呋喃或丙酮或二乙基醚中之氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯及一鹼(諸如三乙基胺或二異丙基乙基胺)，接著添加位於水與四氫呋喃或丙酮中之疊氮化鈉，接著添加甲苯或苯，及進行迴流。

(f)將化合物(56)的異氰酸酯與酯基同時水解為胺基與羧酸基，如選擇性地在一溶劑(諸如1,4-二噁烷、乙酸或水)之存在下，使用濃度自  $0.01\text{ M}$  至  $12\text{ M}$  之氫氯酸水溶液進行水解作用，而產生胺基酸(57)。

第D方法：



(a)在酸(53)的羧酸基的保護作用中之第一階段，係將其轉變為氯化物(51)；其係在  $-40^{\circ}\text{C}$  至  $110^{\circ}\text{C}$  之一溫度，在添加  $0.01$  莫耳%至  $10$  莫耳%的  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺(DMF)之一非質子性有機溶劑(如二氯甲烷、氯仿、二乙基醚、甲苯或特-丁基甲基醚)中，藉由例如與乙二醯氯之反應而達成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 43 )

(b)將氯化物(58)轉變為其特-丁基酯；如在添加N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)或三乙基胺之一非質子性有機溶劑(如二氯甲烷、氯仿、二乙基醚、甲苯或特-丁基甲基醚)中，藉由與特-丁基醇之反應而達成。該反應混合物於-40℃至110℃之一溫度攪拌，而產生具化學式(59)之酯。

(c)藉由在添加水之四氯化碳或乙酸乙酯與乙腈之一混合物中，以高碘酸鈉及氯化釷(III)加以處理，而將所產生的酯(59)的苯基氧化成為一羧酸基。該混合物於自-40℃至80℃之一溫度攪拌，而產生具化學式(60)之羧酸。

(d)藉由添加至下列各者，而將酸(60)的羧酸基轉變為酯基：

- 添加至碘代甲烷於一溶劑(選自二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲苯或1,4-二噁烷)中之一混合物中，對其添加一鹼(諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、三乙基胺或1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN))，及於自-40℃至110℃之一溫度攪拌，而產生具化學式(61)之酯；或

- 在自0℃至100℃之一溫度，添加至甲醇與一濃酸(諸如硫酸或鹽酸)之一混合物中；或

- 在自-40℃至100℃之一溫度，添加至位於苯或甲苯中之三甲基甲矽烷基重氮甲烷與甲醇中；或

- 在自-40℃至40℃之一溫度，添加至位於一溶劑(諸如苯、甲苯或二氯甲烷)之重氮甲烷中。

(e)在一溶劑(如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙基醚或特-丁基甲基醚)中，藉由與三氟乙酸之反

## 五、發明說明 ( 44 )

應，而自二酯(61)移除特-丁氧基。該反應混合物係於自-40℃至110℃之一溫度攪拌，而產生具化學式(62)之羧酸。

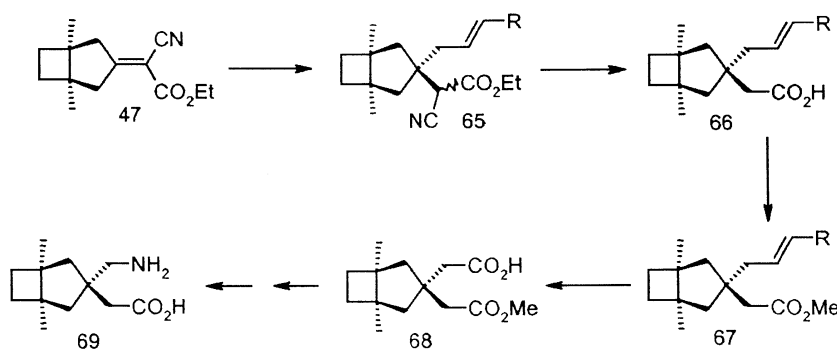
(f)藉由添加至下列各者，而將酸(62)的酯基轉變為異氰酸酯(63)：

- 添加至一鹼(選自三乙基胺或二異丙基乙基胺)與一溶劑(選自甲苯、苯、二甲苯、四氫呋喃、二乙基醚或正庚烷)之一混合物中，對其添加二苯基磷鹽基疊氮化物(DPPA)，及於自0℃至150℃之一溫度攪拌；或

- 在-40℃至78℃之一溫度，添加至位於四氫呋喃或丙酮或二乙基醚中之氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯及一鹼(諸如三乙基胺或二異丙基乙基胺)中，接著添加位於水與四氫呋喃或丙酮中之疊氮化鈉，接著添加甲苯或苯，及進行迴流。

(g)在一溶劑(諸如1,4-二噁烷、乙酸或水)之存在或不存在下，使用濃度自0.01 M至12 M之氫氯酸水溶液，而將化合物(63)的異氰酸酯與酯基同時水解。

第E方法：



(a)在-100℃至110℃之一溫度，在一無水溶劑(諸如四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 45 )

氮呋喃、1,4-二噁烷、正-庚烷、甲苯、二乙基醚或特-丁基甲基醚)中，將氰基酯(47)與氯化烯丙基鎂、溴化烯丙基鎂或氯化丁烯基鎂及二烷基鋅(諸如二甲基鋅)及銅(I)鹽(諸如碘化銅(I)或氰化銅(I))反應，而產生具化學式(65)之不飽和的加成產物。

(b)在一有機溶劑(選自乙二醇、2-甲氧基乙基醚、1,4-二噁烷或二乙二醇)中，藉由與一鹼(如氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉍)之反應，而除去加成產物(65)之氰基。該反應混合物係於25°C至250°C之一溫度攪拌，而產生具化學式(66)之羧酸。

(c)藉由添加至下列各者，而將酸(66)的羧酸基轉變成為酯基：

- 添加至碘代甲烷於一溶劑(選自二氯甲烷、氯仿、四氮呋喃、甲苯或1,4-二噁烷)中之一混合物中，對其添加一鹼(諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、三乙基胺或1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN))，及於自-40°C至110°C之一溫度攪拌，而產生具化學式(67)之酯；或

- 在自0°C至100°C之一溫度，添加至甲醇與一濃酸(諸如硫酸或鹽酸)之一混合物中；或

- 在自-40°C至100°C之一溫度，添加至位於苯或甲苯中之三甲基甲矽烷基重氮甲烷與甲醇中；或

- 在自-40°C至40°C之一溫度，添加至位於一溶劑(諸如苯、甲苯或二氯甲烷)之重氮甲烷中。

(d)藉由在添加水之四氯化碳或乙酸乙酯與乙腈之一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

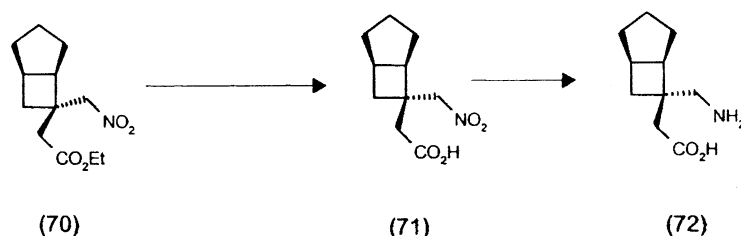
## 五、發明說明 ( 46 )

混合物中，以高碘酸鈉及氯化鈎(III)加以處理，而將酯(67)的不飽和基氧化。該混合物於自 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ 之一溫度攪拌，而產生具化學式(68)之羧酸。

(e)如第C方法，將羧酸(68)轉變為胺基酸(69)。

如下列就第(9)類型的酮所示者，可藉由下列第F至G綜合方法中之一者，將上述酮類轉變為胺基酸。

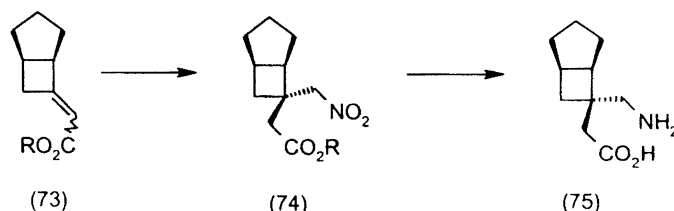
第F方法：



(a)依據上述之方法，將酮轉變為硝基酯(70)。

(b)以一適宜的鹼(諸如氫氧化鈉水溶液)將硝基酯(70)水解，而產生硝酸(71)；其藉由適宜的氫化作用，如位於一適宜溶劑(諸如乙醇)中的鈀/碳催化劑上之氫氣，而還原產生胺基酸(72)。

第G方法：



(a)依據上述綜合方法中之任一者，可自酮製備不飽和酯(73)(其中R為苄基或二苯基甲基)。

(b)藉由在一適宜溶劑中的催化性氫化作用，而將硝基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

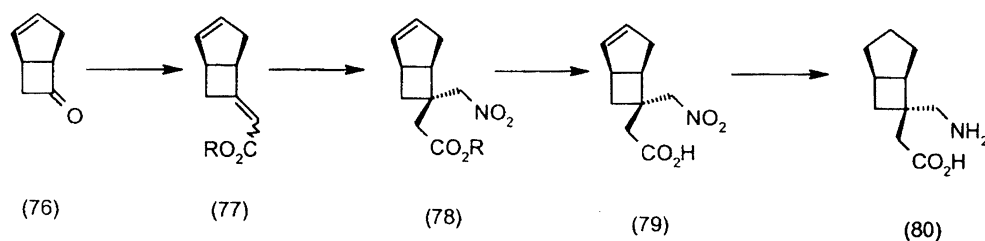
錄

## 五、發明說明 ( 47 )

酯(74)還原轉變為胺基酸(75)。

任擇地，如下列第H與I方法所示，可自第(8)類型之已知的不飽和酮，製備本發明的化合物。

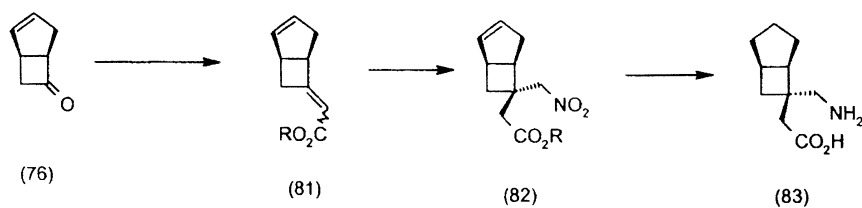
第H方法：



(a)依據上述綜合方法，將酮(76)轉變為不飽和的硝基酯(78)。

(b)以一適宜的鹼(諸如氫氧化鈉水溶液)將硝基酯(78)水解，而產生硝酸(79)；其藉由適宜的氫化作用，如位於一適宜溶劑(諸如乙醇)中的鈀/碳催化劑上之氫氣，而還原產生胺基酸(80)。

第I方法：



(a)依據上述之方法，可自酮(76)製備不飽和的硝基酯(82)。

(b)藉由在一適宜溶劑中的催化性氫化作用，而將硝基酯(82)還原轉變為胺基酸(83)。

即可藉由將本發明的化合物與所欲的酸或鹼之溶液混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 48 )

合一起，而製備本發明化合物之藥學上可接受的鹽類。該鹽類可自溶液中沈澱，及可過濾收集或藉由蒸發除去溶劑而回收之。

參照上述的綜合方法，嫻熟技藝者即可瞭解當保護基存在時，其等一般可與具類似性質的其他保護基互換；如當述及一酸基被一乙基保護時，其即可與任一適宜的烷基(適宜的C<sub>1-6</sub>烷基)互換。

嫻熟技藝者即可瞭解，上述所示綜合方法中之特定步驟，可依未顯示之任一種其他方式組合，以提供如本發明之一化合物。

因此，歸納言之，本發明提供：

(i)具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體或藥物前體；

(ii)用於製備具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體或藥物前體之一種方法；

(iii)一種藥學組成物，其包括具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體或藥物前體以及一種藥學上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑；

(iv)具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體、藥物前體或組成物作為一藥物之用途；

(v)具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體、藥物前體或組成物，在製造用於治療前所提及的任一病況之一藥物之用途；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 49 )

(vi)具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體、藥物前體或組成物，在製造用於治療前所提及的任一病況之一藥物之用途；

(vii)一種用於治療一哺乳類動物之前所提及的任一病況之方法，其包括以一有效量之具化學式I-XXV之一化合物或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、多形體、藥物前體或組成物治療該哺乳類動物；

(viii)具化學式(1a)、(4a)-(7a)、(70)、(71)、(73)、(74)、(77)-(79)、(81)或(82)之一新穎的中間產物；

(ix)一種用於治療前所提及的任一病況之方法，其包括對於需要該項治療的病患同時、分開或依序投予具化學式I-XXV之一化合物及另一種止痛劑；

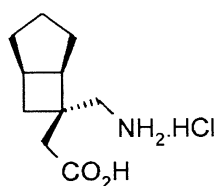
(x)具化學式I-XXV之一化合物與另一種治療劑之一組合物，在製造用於治療前所提及的任一病況之一藥物之用途；及

(xi)含有具化學式I-XXV之一化合物與另一種治療劑之一產物，其係作為一組合製劑以供同時、分開或依序用於治療前所提及的任一病況。

本發明將由下列非限制性實例與中間產物說明之。

### 第1例

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸鹽酸鹽



## 五、發明說明 ( 50 )

將第9製備作用的異氰酸酯(約9.33毫莫耳)與6N鹽酸(30毫升)進行迴流18小時。讓該混合物冷卻，以水(60毫升)加以稀釋，及以二氯甲烷(2×50毫升)萃取之。在減壓下濃縮水層，而得一黃色固體物，以乙酸乙酯與乙腈加以清洗，而得0.92克之白色固體形式的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 7.94$  (3H, br s), 3.15 (1H, d), 2.72 (1H, quin), 2.46 (1H, m), 2.42 (1H, d), 2.33 (1H, d), 1.98 (1H, m), 1.80-1.64 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.48-1.28 (3H, m), 1.23 (1H, dd)。

LRMS (APCI):  $m/z$  [(MH-HCl<sup>+</sup>)] 184。

LCMS(普拉迪基(Prodigy) ODS3 (3  $\mu$ ) 150毫米×4.6毫米內徑管柱，20-100%乙腈+0.1%甲酸)滯留時間為4.34分鐘，純度100%。

$[\alpha]_D(c = 0.127 \text{ 於 甲醇 中}) = -12.4^\circ$ 。

微量分析：測得：碳54.64；氫8.19；氮6.42。C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl需為：碳54.67；氫8.26；氮6.38%。

熔點(波金愛瑪(Perkin Elmer) DSC7): 198°C。

任擇地：

第1A例

[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸鹽酸鹽

在50°C與60 psi，使用10%鈀/碳(0.2克，0.1克/克)，將位於1：1的IPA：水或1：1的MeCN：水(40毫升；20毫升/克)中之第32製備作用的硝酸(2.0克，9.4毫莫耳)氫化18小時。將該反應混合物過濾通過矽藻土，以1：1的IPA：水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 51 )

或1:1的MeCN:水(20毫升)清洗濾墊。在真空下濃縮混合後的濾液與清洗液,及進一步與IPA或MeCN共沸乾燥,而得白色結晶固體形式的標題化合物(1.52克)。

第1B例[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸鹽酸鹽

將第33製備作用的內醯胺(4.70克, 28.44毫莫耳)與鹽酸(57毫升的6N溶液)進行迴流6小時。讓該混合物冷卻,以水(60毫升)加以稀釋。以二氯甲烷(2×100毫升)清洗水層,加以過濾,然後於減壓下蒸發。所產生的灰白色固體物以乙酸乙酯加以研製,使用1:1的乙腈:水進行再結晶作用,而得標題化合物(4.51克)。

第1C例[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸(兩性離子)

將第1例的胺基酸鹽酸鹽(2.2克)溶於7.25毫升的水中(3.3毫升/克)。最初以約1.6毫升的氫氧化鈉水溶液,但最終以數滴的0.1 N氫氧化鈉水溶液,將溶液的pH值調整至7.5。在8°C,將所沈澱的兩性離子攪拌8小時,過濾該漿狀物,及以冰冷的水(6毫升)清洗殘餘物。水濕性濾餅在IPA(15毫升)中淤漿化,及進行迴流10分鐘。在冷卻至室溫之後,過濾該漿狀物,及以IPA(5毫升)清洗殘餘物。將濾餅再度於IPA(15毫升)中淤漿化,及冷卻至室溫。過濾該漿狀物,及以IPA(5毫升)清洗殘餘物,及於40°C在真空中乾燥至恆重,而得結晶固體形式的標題化合物(1.4克)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

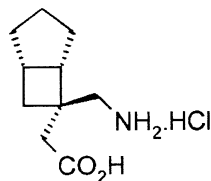
錄

## 五、發明說明 ( 52 )

熔點(波金愛瑪(Perkin Elmer) DSC7)：208℃。

## 第2例

[(1S, 5S, 6R)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸鹽酸鹽



將第12製備作用的異氰酸酯(約11.0毫莫耳)與6N鹽酸(30毫升)進行迴流16小時。讓該混合物冷卻，以水(100毫升)加以稀釋，及以二氯甲烷(2×50毫升)萃取之。在減壓下濃縮水層，而得一黃色固體物，以乙酸乙酯與乙腈加以清洗，而得0.94克之白色固體形式的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) :  $\delta = 7.94$  (3H, br s), 3.07 (1H, d), 2.72 (1H, quin), 2.46 (1H, m), 2.42 (1H, d), 2.33 (1H, d), 1.98 (1H, m), 1.80-1.64 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.48-1.28 (3H, m), 1.23 (1H, dd)。

LRMS (APCI) :  $m/z$  [(MH-HCl<sup>+</sup>)] 184。

LCMS(普拉迪基(Prodigy) ODS3 (3  $\mu$ ) 150毫米×4.6毫米內徑管柱，20-100%乙腈+0.1%甲酸)滯留時間為4.34分鐘，純度100%。

$[\alpha]_{\text{D}}(\text{c} = 0.35 \text{ 於 甲 醇 中}) = +13.0^\circ$ 。

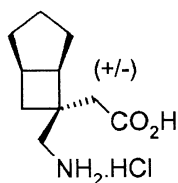
## 第3例

[(1RS, 5RS, 6RS)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 53 )



將第17製備作用的異氰酸酯(約2.79毫莫耳)與6N鹽酸(15毫升)進行迴流18小時。讓該混合物冷卻，以水(60毫升)加以稀釋，及以二氯甲烷(3×50毫升)萃取之。在減壓下濃縮水層，而得一黃色固體物，以乙酸乙酯與乙腈加以清洗，而得0.45克之白色固體形式的標題化合物。

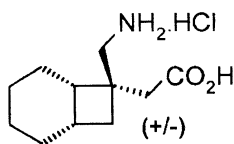
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 7.84 (3H, br s), 2.92 (1H, d), 2.85 (1H, d), 2.75 (1H, t), 2.69 (1H, d), 2.59 (1H, d), 2.39 (1H, t), 1.81-1.62 (4H, m), 1.41-1.30 (4H, m)。

LRMS (APCI): m/z [(MH-HCl<sup>+</sup>)] 184。

LCMS(普拉迪基(Prodigy) ODS3 (3  $\mu$ ) 150毫米×4.6毫米內徑管柱，20-100%乙腈+0.1%甲酸)滯留時間為4.27分鐘，純度99.8%。

## 第4例

[(1RS,6RS,7SR)-7-(胺基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸鹽酸鹽



將第22製備作用的內醯胺(3.20克，17.9毫莫耳)於1,4-二噁烷(15毫升)與6N鹽酸(50毫升)加熱至迴流。在4小時之後，冷卻至室溫，及以二氯甲烷(2×30毫升)清洗之。收集水層，及於真空中除去溶劑。該殘餘物以乙酸乙酯加以研

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 54 )

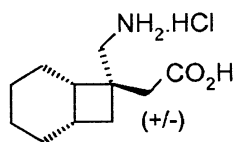
製，過濾收集所產生的固體物，於真空中乾燥，而得2.74克之白色固體形式的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 3.24 (2H, m), 2.58 (2H, s), 2.39 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.59-1.10 (7H, m), 0.96 (1H, m)。

LRMS (APCI):  $m/z$  [(MH- $\text{HCl}^+$ )] 198。

## 第5例

[(1RS,6RS,7RS)-7-(胺基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸鹽酸鹽



在室溫中及氮氣下，在三乙基胺(0.28毫升，2.03毫莫耳)與第29製備作用的酸(0.47克，1.96毫莫耳)於甲苯(15毫升)中之一經攪拌的溶液中，添加苯基磷醯基疊氮化物(0.43毫升，1.98毫莫耳)。攪拌該混合物16小時，然後加溫至35°C達1小時。讓該混合物冷卻，以乙酸乙酯(60毫升)加以稀釋，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(2×100毫升)、鹽水清洗之，及加以乾燥(硫酸鎂)。在減壓下除去溶劑，所產生的黃色油在6N鹽酸(20毫升)中加熱至迴流。在18小時之後，冷卻至室溫，及以二氯甲烷(2×60毫升)與二乙基醚(60毫升)清洗之。收集水層，及於真空中除去溶劑。該殘餘物以乙酸乙酯加以研製，過濾收集所產生的固體物，於真空中乾燥，而得0.304克之白色固體形式的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.04 (1H, d), 2.99

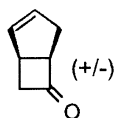
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 55 )

(1H, d), 2.68 (1H, d), 2.62 (1H, d), 1.98 (1H, m), 1.83 (1H, t), 1.69-1.28 (9H, m), 1.00 (1H, m)。

LRMS (APCI):  $m/z$  [(MH-HCl<sup>+</sup>)] 198。

第1製備作用(1*RS*,5*RS*)-雙環[3.2.0]庚-6-酮

在雙環[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(12毫升, 111.3毫莫耳)於乙酸乙酯(100毫升)中之一溶液中, 添加鈀(1克, 位於木炭上之10%重量/重量), 該混合物於30°C及483 kPa(70 psi)氫化6小時。過濾該反應混合物, 於減壓下蒸發除去溶劑, 而得12.1克之無色油形式的標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1777。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.54 (1H, m), 3.19 (1H, ddd), 2.88 (1H, m), 2.49 (1H, ddd), 2.04 (1H, m), 1.91-1.49 (5H, m)。

第1A製備作用(1*R*,5*R*)-雙環[3.2.0]庚-6-酮

於環境溫度及60 psi, 使用50%濕式5%鈀/碳(5.0克), 將(1*S*,5*R*)-雙環[3.2.0]庚-2-烯-6-酮<sup>1</sup> (50.0克, 462毫莫耳)於乙酸乙酯(375毫升)中之一溶液氫化8小時。將該反應混合物過濾通過矽藻土, 及於真空中濃縮濾液, 而得41.3克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 56 )

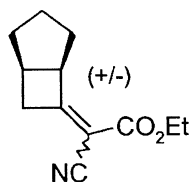
之無色油形式的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.55 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.0-1.5 (6H, m)。

<sup>1</sup>參考文獻：EP0074856

## 第2製備作用

乙基(2E/Z)-(1RS,5RS)-雙環[3.2.0]亞庚-6-基(氰基)乙酸酯



使用迪恩-史塔克(Dean-Stark)收集器，將第1製備作用的酮(22.4克，204.1毫莫耳)、氰基乙酸乙酯(21.7毫升，204.1毫莫耳)、乙酸銨(15.7克，204.1毫莫耳)及冰醋酸(11.7毫升，204.1毫莫耳)於甲苯(220毫升)中進行迴流。在8小時之後，讓該混合物冷卻，以乙酸乙酯(300毫升)加以稀釋，以水(3×150毫升)、鹽水清洗之，及加以乾燥(硫酸鎂)。在減壓下蒸發除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，95：5至7：3)，而得黃色固體形式的標題化合物之6：4的異構物混合物。

$\nu_{\text{max}}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2225、1725、1640。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (主要異構物)= 4.26 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.36 (1H, ddd), 2.96 (1H, m), 2.70 (1H, dt), 2.11 (1H, m), 1.92-1.58 (5H, m), 1.32 (3H, m);  $\delta$  (次要異構物)= 4.26 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.15 (1H, ddd), 2.96 (1H, m), 2.52 (1H, dt,  $J$  20.0、4.4), 2.02 (1H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

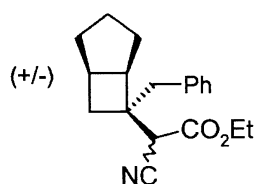
## 五、發明說明 ( 57 )

1.92-1.58 (5H, m), 1.32 (3H, m)。

LRMS (APCI):  $m/z$  [M-H] 204。

## 第3製備作用

乙基[(1*RS*,5*RS*,6*RS*)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基](氰基)乙酸酯



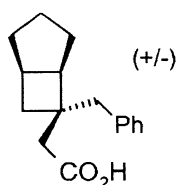
在-78℃及氫氣下，在氯化苄基鎂(78毫升之位於乙醚中的1M溶液，78毫莫耳)於四氫呋喃(100毫升)中之一經攪拌的溶液中，以1小時的時間添加位於四氫呋喃(60毫升)中之第2製備作用的氰基酯(10.0克，48.7毫莫耳)。在該溫度攪拌2小時之後，藉由添加飽和的氯化銨溶液(40毫升)而將該混合物驟冷。讓該混合物回溫至室溫，及添加稀鹽酸(150毫升)。以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取水層。以鹽水清洗混合後的有機層，以硫酸鎂乾燥，及於減壓下蒸發除去溶劑，而得黃色固體形式的標題化合物之非對映立體異構物混合物，其以粗製形式用於下一步驟。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2247、1741。

LRMS (APCI):  $m/z$  [M-H] 296。

## 第4製備作用

[(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 58 )

將第3製備作用之氰基酯的非對映立體異構物混合物(20.3克, 68.4毫莫耳)與氫氧化鉀(23.0克, 410.4毫莫耳), 於乙二醇(350毫升)中加熱至160℃達38小時。之後, 讓該混合物冷卻, 及小心地添加稀鹽酸(300毫升)。以乙酸乙酯(3×200毫升)萃取該混合物, 以鹽水清洗混合後的有機部份, 以硫酸鎂乾燥, 及於減壓下蒸發除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽, 庚烷/乙酸乙酯, 8:2), 而得14.6克的白色固體形式之外消旋非對映立體異構標題化合物。

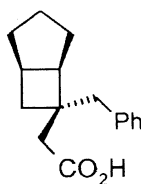
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 3344、1704。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.31-7.22 (5H, m), 3.02 (1H, d), 2.97 (1H, d), 2.64 (2H, m), 2.34 (1H, d), 2.24 (1H, d), 2.13 (1H, m), 1.84-1.59 (3H, m), 1.50-1.32 (4H, m)。

LRMS (APCI): m/z [M-H] 243。

## 第5製備作用

[(1R,5R,6S)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸



在第4製備作用的外消旋酸(24克, 98.2毫莫耳)溶於乙酸乙酯中之一經攪拌的溶液中, 添加(R)-(+)- $\alpha$ -甲基苄基胺(6.67克, 55毫莫耳)。該酸式鹽以白色固體形式自該溶液沈澱出來。將其自乙酸乙酯中再結晶三次, 而得8.5克的酸式鹽。將殘餘物進一步再結晶, 而得另一批8.5克的酸式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 59 )

鹽。將第一批酸式鹽溶於二氯甲烷中，以稀鹽酸、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發除去溶劑，而得5.0克的白色固體形式之標題化合物。

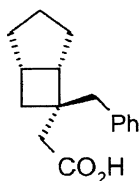
HPLC [凱拉塞爾(Chiralcel) OD 250毫米×4.6毫米管柱(移動相：90%己烷，10% IPA(摻雜0.5%TFA))]: 滯留時間為5.1分鐘(94% ee)。

$$[\alpha]_D(c = 1.13 \text{ 於氯仿中}) = -20.2^\circ$$

以類似方式製備：

## 第6製備作用

[(1*S*,5*S*,6*R*)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸



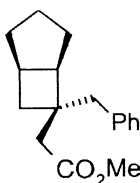
將藉由添加(S)-(-)- $\alpha$ -甲基苄基胺所產生的鹽，進行再結晶作用。

HPLC [凱拉塞爾(Chiralcel) OD 250毫米×4.6毫米管柱(移動相：90%己烷，10% IPA(摻雜0.5%TFA))]: 滯留時間為4.2分鐘(95% ee)。

$$[\alpha]_D(c = 1.0 \text{ 於氯仿中}) = +17.3^\circ$$

## 第7製備作用

甲基[(1*R*,5*R*,6*S*)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸酯



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 60 )

在0°C及氫氣下，在第5製備作用的酸(7.85克，32.1毫莫耳)於甲苯(90毫升)與甲醇(22.5毫升)之一混合物中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加三甲基甲矽烷基重氮甲烷(17.7毫升之位於己烷中的2M溶液，35.4毫莫耳)。讓該混合物回溫至室溫，及攪拌4小時。在減壓下除去溶劑，將殘餘物溶於乙酸乙酯(150毫升)中，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(150毫升)、稀鹽酸(100毫升)、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，9:1)，而得7.0克的無色油形式之標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1736。

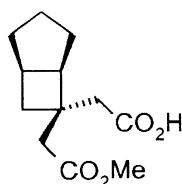
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.28-7.21 (5H, m), 3.67 (3H, s), 2.97 (1H, d), 2.92 (1H, d), 2.65-2.60 (2H, m), 2.26 (1H, d), 2.18 (1H, d), 2.08 (1H, m), 1.82-1.52 (3H, m), 1.48-1.22 (4H, m)。

LRMS (APCI): m/z [MH<sup>+</sup>] 259。

$[\alpha]_D(c = 0.11 \text{ 於 甲醇 中}) = -24.1^\circ$ 。

第8製備作用

[(1R,5R,6S)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)雙環[3.2.0]庚-6-基]

乙酸

在乙酸乙酯(100毫升)、乙腈(100毫升)與水(150毫升)

## 五、發明說明 ( 61 )

中，將第7製備作用的酯(7.0克，27.1毫莫耳)與高碘酸鈉(81.1克，379.3毫莫耳)一起攪拌5分鐘。將該混合物冷卻至0℃，及在該反應混合物中添加氯化釕(III)水合物(0.11克，0.54毫莫耳)。讓該反應回溫至室溫，及攪拌24小時。添加二乙基醚(150毫升)，及攪拌該混合物40分鐘。在該混合物中添加稀鹽酸(200毫升)，然後以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取之。以飽和的硫代硫酸鈉溶液、鹽水加以清洗，以硫酸鎂乾燥，及於減壓下蒸發除去溶劑，而得黃色油形式之標題化合物。

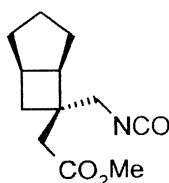
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1733、1715。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.65 (3H, s), 2.82-2.76 (3H, m), 2.55-2.49 (3H, m), 2.05 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.49-1.28 (4H, m)。

LRMS (APCI): m/z [M-H] 225。

### 第9製備作用

甲基[(1R,5R,6S)-6-(異氰酸基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸酯



在室溫中及氮氣下，在三乙基胺(5.6毫升，40.4毫莫耳)與第8製備作用的酸(8.78克，38.8毫莫耳)於甲苯(80毫升)中之一經攪拌的溶液中，添加二苯基磷醯基疊氮化物(8.45毫升，39.2毫莫耳)。攪拌該混合物3小時，然後加溫至35

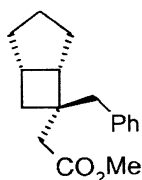
## 五、發明說明 ( 62 )

℃達1.5小時。讓該混合物冷卻，以乙酸乙酯(150毫升)加以稀釋，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(150毫升)、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下除去溶劑，而得8.7克的黃色油形式之標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2265、2171、1733。

### 第10製備作用

甲基[(1*S*,5*S*,6*R*)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸酯



在0℃及氫氣下，在第6製備作用的酸(2.77克，11.3毫莫耳)於甲苯(30毫升)與甲醇(7.5毫升)之一混合物中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加三甲基甲矽烷基重氮甲烷(5.7毫升之位於己烷中的2M溶液，11.4毫莫耳)。讓該混合物回溫至室溫，及攪拌4小時。在減壓下除去溶劑，將殘餘物溶於乙酸乙酯(100毫升)中，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、稀鹽酸(100毫升)、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，9：1)，而得2.84克的無色油形式之標題化合物。

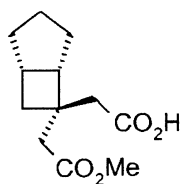
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.28-7.21 (5H, m), 3.67 (3H, s), 2.97 (1H, d), 2.92 (1H, d), 2.65-2.60 (2H, m), 2.26 (1H, d), 2.18 (1H, d), 2.08 (1H, m), 1.82-1.52 (3H, m), 1.48-1.22 (4H, m)。

## 五、發明說明 ( 63 )

$[\alpha]_D(c = 0.11 \text{ 於 甲 醇 中}) = +23.1^\circ$ 。

## 第11製備作用

[(1S,5S,6R)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)雙環[3.2.0]庚-6-基]

乙酸

在乙酸乙酯(100毫升)、乙腈(100毫升)與水(150毫升)中，將第10製備作用的酯(7.0克，27.1毫莫耳)與高碘酸鈉(81.1克，379.3毫莫耳)一起攪拌5分鐘。將該混合物冷卻至0°C，及在該反應混合物中添加氯化釕(III)水合物(0.11克，0.54毫莫耳)。讓該反應回溫至室溫，及攪拌24小時。添加二乙基醚(150毫升)，及攪拌該混合物40分鐘。在該混合物中添加稀鹽酸(200毫升)，然後以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取之。以飽和的硫代硫酸鈉溶液、鹽水加以清洗，以硫酸鎂乾燥，及於減壓下蒸發除去溶劑，而得黃色油形式之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.65$  (3H, s), 2.82-2.76 (3H, m), 2.55-2.49 (3H, m), 2.05 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.49-1.28 (4H, m)。

## 第12製備作用

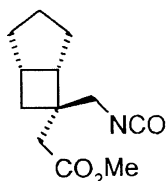
甲基[(1S,5S,6R)-6-(異氰酸基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙

酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 64 )

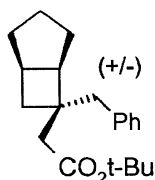


在室溫中及氮氣下，在三乙基胺(1.6毫升，11.4毫莫耳)與第11製備作用的酸(約11.0毫莫耳)於甲苯(30毫升)中之一經攪拌的溶液中，添加二苯基磷醯基疊氮化物(2.4毫升，11.1毫莫耳)。該混合物進行迴流2小時。讓該混合物冷卻，以乙酸乙酯(150毫升)加以稀釋，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(2×150毫升)、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下除去溶劑，而得黃色油形式之標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2265、2151、1734。

第13製備作用

特-丁基[(1RS,5RS,6SR)-6-苄基雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸酯



在氮氣下及0℃，在第4製備作用的酸(2.34克，9.58毫莫耳)於二氯甲烷(30毫升)中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加乙二醯氯(0.92毫升，10.5毫莫耳)。小心地添加二甲基甲醯胺(0.3毫升)，讓該混合物回溫至室溫，及再攪拌4小時。在真空中除去溶劑，殘餘物以二氯甲烷(20毫升)加以稀釋。在氮氣下，在該反應混合物中小心地添加位於二氯甲烷(20毫升)中之2-甲基丙-1-醇(10毫升)，接著添加二異丙基乙基胺(2.5毫升，14.4毫莫耳)。攪拌該混合物17小時，

## 五、發明說明 ( 65 )

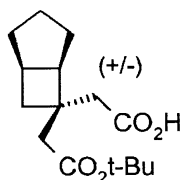
然後溶於乙酸乙酯中，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(2×200毫升)加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下除去溶劑，及將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，95：5)，而得黃色油形式之標題化合物(2.40克)。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1727。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.28-7.21 (5H, m), 2.98 (1H, d), 2.92 (1H, d), 2.64-2.56 (2H, m), 2.16 (1H, d), 2.09 (1H, d), 2.04 (1H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.47-1.20 (4H, m)。

第14製備作用

[(1RS,5RS,6SR)-6-(2-特-丁氧基-2-氧代乙基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸



在乙酸乙酯(24毫升)、乙腈(24毫升)與水(36毫升)中，將第13製備作用的酯(2.4克，7.99毫莫耳)與高碘酸鈉(23.93克，111.8毫莫耳)一起攪拌5分鐘。將該混合物冷卻至0℃，及在該反應混合物中添加氯化釕(III)水合物(0.033克，0.16毫莫耳)。讓該反應回溫至室溫，及攪拌24小時。添加二乙基醚(60毫升)，及攪拌該混合物40分鐘。在該混合物中添加稀鹽酸(150毫升)，然後以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取之。以鹽水清洗混合後的有機部份，以硫酸鎂乾燥，及於減壓下蒸發除去溶劑，而得黃色油形式之標題化合物(1.78克，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 66 )

83%)。

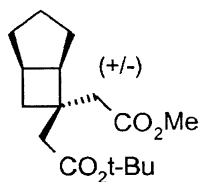
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1728、1714。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.78 (1H, d), 2.71 (1H, d), 2.43 (1H, d), 2.38 (1H, d), 2.01 (1H, m), 1.86-1.64 (3H, m), 1.52-1.36 (6H, m), 1.45 (9H, s)。

LRMS (APCI): m/z [M-H] 267。

## 第15製備作用

[(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-6-(2-特-丁氧基-2-氧代乙基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸甲酯



在0°C及氫氣下，在第14製備作用的酸(1.78克，6.63毫莫耳)於甲苯(24毫升)與甲醇(6毫升)之一混合物中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加三甲基甲矽烷基重氮甲烷(4.3毫升之位於己烷中的2M溶液，8.6毫莫耳)。讓該混合物回溫至室溫，及攪拌24小時。在減壓下除去溶劑，將殘餘物溶於乙酸乙酯(100毫升)中，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、稀鹽酸(100毫升)、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發除去溶劑，而得黃色油形式之標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1732。

LRMS (APCI): m/z [(M-OTBu)] 209。

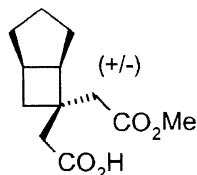
## 第16製備作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 67 )

[(1RS,5RS,6RS)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸



在0°C，在第14製備作用的酯(約6.63毫莫耳)於二氯甲烷(15毫升)中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加三氟乙酸(5毫升)。讓該混合物回溫至室溫，及再攪拌17小時。以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗該混合物，直至達到中性pH值為止，及以二氯甲烷(50毫升)萃取之。然後以稀鹽酸酸化至pH值為4。然後進一步以二氯甲烷(2×50毫升)萃取該混合物。以鹽水清洗混合後的有機部份，以硫酸鎂乾燥，及於減壓下除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，8:2至6:4之庚烷/乙酸乙酯)，而得0.63克的無色油形式之標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 3200、1738、1705。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.68 (3H, s), 2.84-2.73 (3H, m), 2.03 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.79-1.32 (6H, m)。

LRMS (APCI): m/z [(M-H)] 225。

第17製備作用

甲基[(1RS,5RS,6RS)-6-(異氰酸基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸酯

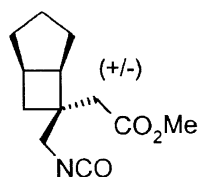
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 68 )



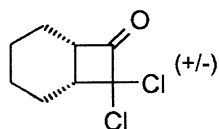
二苯基磷醯基疊氮化物(0.61毫升，2.82毫莫耳)、三乙基胺(0.40毫升，2.90毫莫耳)及第16製備作用的酸(0.63克，2.79毫莫耳)於甲苯(15毫升)中進行迴流6小時。讓該混合物冷卻，以乙酸乙酯(60毫升)加以稀釋。所產生的溶液以飽和的碳酸氫鈉水溶液(150毫升)、鹽水加以清洗，及以硫酸鎂乾燥。於減壓下除去溶劑，而得黃色油形式之標題化合物。

$R_f$ (庚烷-乙酸乙酯，9：1)= 0.36。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2259、2171、1736。

第18製備作用

(1RS,6SR)-8,8-二氯雙環[4.2.0]辛-7-酮



將硫酸銅(II) (2.0克，8.0毫莫耳)溶於水(75毫升)中，及添加至鋅粉(30克)中。攪拌該混合物2小時。將該混合物過濾及收集固體物，以丙酮清洗二次，及於真空中及100℃乾燥24小時。在環己烯(10毫升，98.9毫莫耳)於二乙基醚(180毫升)中之一溶液中，添加一部份的活化鋅(8.0克)。添加位於於二乙基醚(20毫升)中三氯乙醯氯(10.48毫升，93.96毫莫耳)，其添加速率係使得該混合物維持於迴流狀態。在添加完成之後，將該混合物加熱至迴流達4小時。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 69 )

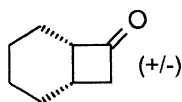
該混合物冷卻至室溫，以二乙基醚(50毫升)加以稀釋，及小心地倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液。以2N鹽酸酸化該混合物，及分離有機層。依序以水、飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗乙醚萃取物。收集有機層，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下除去溶劑。藉由閃蒸層析(二氧化矽，乙酸乙酯：庚烷為1：9)純化該殘餘物，而得8.62克無色油形式之標題化合物。

$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2939、1802。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.94 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.18-1.82 (2H, m), 1.80-1.20 (6H, m)。

## 第19製備作用

(1*RS*,6*RS*)-雙環[4.2.0]辛-7-酮



(1*RS*,6*SR*)-8,8-二氯雙環[4.2.0]辛-7-酮(第18製備作用)(8.60克，44.6毫莫耳)在乙酸(100毫升)中與鋅粉(29.0克，446毫莫耳)加熱至迴流。在4小時之後，讓該混合物冷卻至室溫，以二乙基醚(200毫升)加以稀釋，及依序以2N氫氧化鈉(2×100毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(4×100毫升)清洗。收集乙醚層，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下除去溶劑，而得4.79克無色油形式之標題化合物。

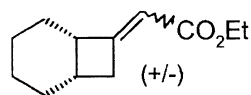
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2930、1776。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.27 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.42 (2H, m), 2.20-1.02 (8H, m)。

## 五、發明說明 ( 70 )

## 第20製備作用

## 乙基(2Z/E)-(1RS,6RS)-雙環[4.2.0]亞辛-7-基乙酸酯



將氫化鈉(於油中之60%分散液，1.46克，36.6毫莫耳)懸浮於無水四氫呋喃(150毫升)中，及冷卻至0℃。添加三乙基膦乙酸酯(7.65毫升，38.5毫莫耳)，該混合物於0℃攪拌15分鐘。然後添加(1RS,6RS)-8,8-二氯雙環[4.2.0]辛-7-酮(第19製備作用)(4.78克，38.5毫莫耳)於四氫呋喃(20毫升)中之一溶液，及於0℃攪拌該混合物。在1小時之後，讓該混合物回溫至室溫，以乙酸乙酯(200毫升)加以稀釋，及以2N鹽酸(2×150毫升)清洗之。收集有機層，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下除去溶劑。藉由閃蒸層析(二氧化矽，乙酸乙酯：庚烷為3：20)純化該殘餘物，而得5.49克無色油形式之標題化合物。

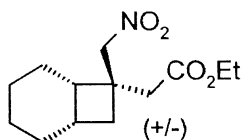
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2929、1715、1186。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.63與5.58 (總共1H -E/Z異構物, 2×m), 4.15 (2H, m), 3.38-2.98 (2H, m), 2.79-2.35 (2H, m), 2.13-1.05 (11H, m)。

LRMS (APCI): m/z [MH<sup>+</sup>] 195。

## 第21製備作用

## 乙基[(1RS,6RS,7SR)-7-(硝基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸酯



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綠

## 五、發明說明 ( 71 )

在四氫呋喃(50毫升)中，乙基(2Z/E)-(1RS,6RS)-雙環[4.2.0]亞辛-7-基乙酸酯(第20製備作用)(5.47克，28.2毫莫耳)與硝基甲烷(3.05毫升，56.4毫莫耳)及氟化四丁基銨(於四氫呋喃中之1M溶液，42毫升，42.0毫莫耳)加熱至60°C。在18小時之後，讓該混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯(200毫升)加以稀釋，及依序以2N鹽酸(2×100毫升)、鹽水清洗之。收集有機層，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下除去溶劑。藉由閃蒸層析(二氧化矽，乙酸乙酯：庚烷為1：9)純化該殘餘物，而得4.73克無色油形式之標題化合物。

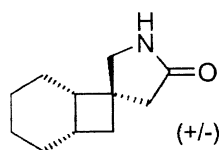
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 1182、1547、1731、2936。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.83 (2H, m), 4.12 (2H, q), 2.57 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.76-1.31 (7H, m), 1.26 (3H, t), 1.10 (1H, m)。

LRMS (APCI): m/z [MH<sup>+</sup>] 256。

第22製備作用

(1S,6S,7R)-螺[雙環[4.2.0]辛烷-7,3'-吡咯烷]-5'-酮



在483 kPa(70 p.s.i.)的氫氣環境下，在蘭尼(Raney)鎳催化劑之存在下，乙基[(1RS,6RS,7SR)-7-(硝基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸酯(第21製備作用)(4.70克，18.4毫莫耳)在30°C的甲醇(150毫升)中振盪。在4小時之後，藉由過濾通過矽藻土而除去催化劑，在減壓下除去溶劑而得3.23克

## 五、發明說明 ( 72 )

無色油形式之標題化合物，其在靜置後固化。

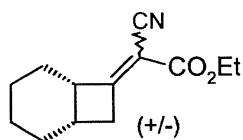
$\nu_{\max}$ (薄膜)/公分<sup>-1</sup> 2919、1712、1677。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.61 (1H, br. s), 3.46 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.18-1.01 (12H, m)。

LRMS (APCI): m/z [MH<sup>+</sup>] 180。

## 第23製備作用

乙基(2E/Z)-(1RS,6RS)-雙環[4.2.0]亞辛-7-基(氰基)乙酸酯



使用迪恩-史塔克(Dean-Stark)收集器，將第19製備作用的酮(2.85克，23.0毫莫耳)、氰基乙酸乙酯(2.45毫升，23.0毫莫耳)、乙酸銨(1.77克，23.0毫莫耳)及冰醋酸(1.32毫升)於甲苯(40毫升)中進行迴流。在6小時之後，讓該混合物冷卻，以乙酸乙酯(150毫升)加以稀釋，以水(50毫升)、鹽水清洗之，及加以乾燥(硫酸鎂)。在減壓下蒸發除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，4:1)，而得2.76克的黃色固體形式之氰基酯混合物。

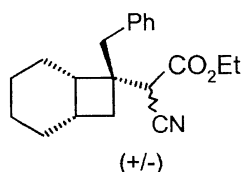
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (主要異構物) = 4.26 (2H, q), 3.36 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.58 (1H, m), 1.30-2.18 (8H, m), 1.33 (3H, t)。

$\delta$  (次要異構物) = 4.25 (2H, q), 3.48 (1H, m), 3.23 (2H, m), 2.58 (1H, m), 1.30-2.18 (8H, m), 1.32 (3H, t)。

## 第24製備作用

乙基[(1RS,6RS,7RS)-7-苄基雙環[4.2.0]辛-7-基](氰基)乙酸酯

## 五、發明說明 ( 73 )



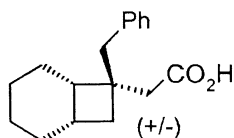
在 $-78^{\circ}\text{C}$ 及氫氣下，在氯化苄基鎂(20毫升之位於乙醚中的1M溶液，20毫莫耳)於四氫呋喃(20毫升)中之一經攪拌的溶液中，以1小時的時間添加位於四氫呋喃(60毫升)中之第23製備作用的氰基酯(2.75克，12.5毫莫耳)。在該溫度攪拌2小時之後，藉由添加飽和的氯化銨溶液(10毫升)而將該混合物驟冷。讓該混合物回溫至室溫，及添加稀鹽酸(30毫升)。以乙酸乙酯(3×40毫升)萃取水層。以鹽水清洗混合後的有機層，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下蒸發除去溶劑，而得氰基酯之非對映立體異構混合物。將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，4:1)，而得3.53克的無色油形式之氰基酯的非對映立體異構混合物。

$$R_f(\text{庚烷-乙酸乙酯}, 4:1) = 0.30。$$

$$\nu_{\max}(\text{薄膜})/\text{公分}^{-1} \quad 2247、1740。$$

## 第25製備作用

[(1RS,6RS,7SR)-7-苄基雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸



將第24製備作用之氰基酯的非對映立體異構混合物(3.52克，11.3毫莫耳)與氫氧化鉀(3.8克，67.9毫莫耳)，於乙二醇(75毫升)中加熱至 $160^{\circ}\text{C}$ 達72小時。之後，讓該混合物冷卻，及小心地添加稀鹽酸，直至pH試紙測得該溶液為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 74 )

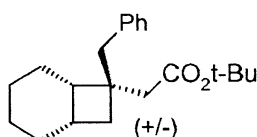
酸性為止。以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取該混合物，以鹽水清洗混合後的有機部份，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下蒸發除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，乙酸乙酯：庚烷，1：4)，而得2.11克的黃色固體形式之外消旋非對映立體異構酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31-7.22 (5H, m), 3.08 (1H, d), 3.00 (1H, d), 2.56 (1H, m), 2.44 (1H, d), 2.38 (1H, d), 2.25 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.75 (1H, t), 1.71-1.30 (7H, m), 1.10 (1H, m)。

LRMS ( $\text{ES}^-$ ):  $m/z$  [M-H] 257。

## 第26製備作用

特-丁基[(1RS,6RS,7SR)-7-苄基雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸酯



在氮氣下及 $0^\circ\text{C}$ ，在第25製備作用的酸(1.79克，6.93毫莫耳)於二氯甲烷(25毫升)中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加乙二醯氯(0.67毫升，7.62毫莫耳)。小心地添加二甲基甲醯胺(0.25毫升)，讓該混合物回溫至室溫，及再攪拌4小時。在真空中除去溶劑，殘餘物以二氯甲烷(20毫升)加以稀釋。在氮氣下，在該反應混合物中小心地添加位於二氯甲烷(20毫升)中之2-甲基丙-1-醇(9毫升)，接著添加二異丙基乙基胺(1.8毫升，10.4毫莫耳)。攪拌該混合物18小時，然後添加飽和的碳酸氫鈉水溶液(30毫升)。以乙酸乙酯(3×50毫升)萃取該混合物，以鹽水清洗混合後的有機部

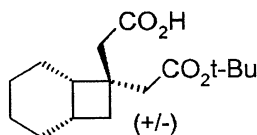
## 五、發明說明 ( 75 )

份，及加以乾燥(硫酸鎂)。於減壓下除去溶劑，及將殘餘物加以層析(二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯，98:2)，而得酯(2.42克)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33-7.19$  (5H, m), 3.05 (1H, d), 2.96 (1H, d), 2.53 (1H, m), 2.30-2.18 (3H, m), 1.90 (1H, m), 1.72 (1H, t), 1.65-1.55 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.47-1.00 (6H, m)。

第27製備作用

[(1RS,6RS,7SR)-7-(2-特-丁氧基-2-氧代乙基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸



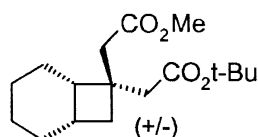
在乙酸乙酯(20毫升)、乙腈(20毫升)與水(20毫升)中，將第26製備作用的酯(6.93毫莫耳)與高碘酸鈉(20.75克，97.02毫莫耳)一起攪拌5分鐘。將該混合物冷卻至 $0^\circ\text{C}$ ，及在該反應混合物中添加氯化釕(III)水合物(0.03克，0.14毫莫耳)。讓該反應回溫至室溫，及攪拌24小時。添加二乙基醚(100毫升)，及攪拌該混合物40分鐘。在該混合物中添加稀鹽酸(150毫升)，然後以乙酸乙酯( $3 \times 100$ 毫升)萃取該混合物。以鹽水清洗混合後的有機部份，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下蒸發除去溶劑，而得0.64克的酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.84$  (1H, d), 2.75 (1H, d), 2.61-2.48 (3H, m), 2.17 (1H, m), 1.95-1.80 (3H, m), 1.78- 1.30 (7H, m), 1.44 (9H, s)。

## 五、發明說明 ( 76 )

第28製備作用

[(1*RS*,6*RS*,7*SR*)-6-(2-特-丁氧基-2-氧代乙基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸甲基酯

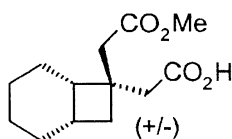


在0°C及氫氣下，在第27製備作用的酸(0.64克，2.28毫莫耳)於甲苯(10毫升)與甲醇(2.5毫升)之一混合物中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加三甲基甲矽烷基重氮甲烷(1.2毫升之位於己烷中的2M溶液，2.4毫莫耳)。讓該混合物回溫至室溫，及攪拌16小時。在減壓下除去溶劑，將殘餘物溶於乙酸乙酯(150毫升)中，以飽和的碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、稀鹽酸(100毫升)、鹽水加以清洗，及加以乾燥(硫酸鎂)。於減壓下蒸發除去溶劑，而得0.65克的黃色油形式之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.66$  (3H, s), 2.83 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.57 (1H, d), 2.49 (1H, d), 2.15 (1H, m), 1.94-1.78 (3H, m), 1.72-1.06 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

第29製備作用

[(1*RS*,6*RS*,7*SR*)-7-(2-甲氧基-2-氧代乙基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙酸



在0°C，在第28製備作用的酯(0.65克，2.19毫莫耳)於二氯甲烷(9毫升)中之一經攪拌的溶液中，逐滴添加三氟乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

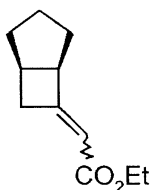
## 五、發明說明 ( 77 )

酸(3毫升)。讓該混合物回溫至室溫，及再攪拌16小時。以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗該混合物，然後以乙酸乙酯(50毫升)萃取之。以稀鹽酸將水層酸化至pH值為4，然後以乙酸乙酯(2×50毫升)萃取該混合物。以鹽水清洗混合後的有機部份，加以乾燥(硫酸鎂)，及於減壓下除去溶劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，6:4之庚烷/乙酸乙酯)，而得0.47克的黃色油形式之酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.67 (3H, s), 2.84 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.66 (1H, d), 2.49 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.95-1.81 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.55-1.30 (5H, m), 1.07 (1H, m)。

第30製備作用

乙基(2E)-(1R,5R)-雙環[3.2.0]亞庚-6-基乙酸酯/乙基(2Z)-(1R,5R)-雙環[3.2.0]亞庚-6-基乙酸酯



在60%氫化鈉分散液(9.53克，238.3毫莫耳)於四氫呋喃(75毫升)中之一溶液(維持於5至15°C之溫度)中，添加三乙基膦乙酸酯(53.4克，238.3毫莫耳)。添加(1R,5R)-雙環[3.2.0]庚-6-酮(第1A製備作用)(25克，226.9毫莫耳)於四氫呋喃(150毫升)中之一溶液(維持於5至15°C之溫度)。該反應混合物於環境溫度攪拌30分鐘，然後添加水(100毫升)。將各層分離，含有標題化合物之有機層係直接用於下一步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

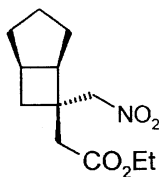
線

## 五、發明說明 ( 78 )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.55 (1H, d), 4.15 (2H, q), 3.40 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.55 (1H, m), 1.8-1.5 (5H, m), 1.30 (3H, t)。

第31製備作用

乙基(1R,5R,6S)-[6-(硝基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸酯



以四氫呋喃(270毫升)稀釋第30製備作用的化合物(在總體積225毫升中具有40.9克的化合物)之四氫呋喃溶液。添加TBAF · 3  $\text{H}_2\text{O}$ (93.1克, 295.0毫莫耳)與 $\text{MeNO}_2$ (453.9毫莫耳), 該溶液於迴流狀態加熱4小時。讓該反應混合物冷卻, 及於減壓下濃縮。添加甲苯(330毫升), 及以水(165毫升)、2 M鹽酸水溶液(165毫升+100毫升)及再以水(165毫升)清洗該雙相混合物。以硫酸鎂乾燥含有甲苯的產物層, 及於減壓下濃縮, 而得紅/褐色油形式之標題化合物(90% (歷經2個步驟))。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.80 (2H, m), 4.15 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.9-1.4 (7H, m), 1.25 (3H, t)。

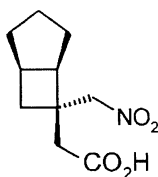
第32製備作用

(1R,5R,6S)-[6-(硝基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 79 )

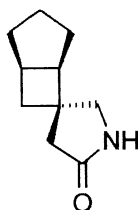


將第31製備作用的硝基酯(200克, 828.9毫莫耳)於四氫呋喃(1.0公升)中之一溶液, 與2M氫氧化鈉水溶液(1.04公升, 2.08莫耳)混合, 及於環境溫度攪拌18小時。以甲苯稀(500毫升)釋該雙相混合物, 及將各層分離。以濃鹽酸水溶液將水層的pH值調整至1-3, 及以二氯甲烷(1.0公升+600毫升)萃取之。在減壓下濃縮混合後之含有二氯甲烷的產物層, 而得橘色油形式之標題化合物, 其靜置後成為一固體物(163.4克)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.80 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.60 (3H, m), 2.20 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.6-1.4 (4H, m)。

第33製備作用

(1RS,5RS,6SR)-螺[雙環[3.2.0]庚烷-6,3'-吡咯烷]-5'-酮



在345 kPa(50 p.s.i.)的氫氣環境下, 在海綿鎳催化劑之存在下, 第31製備作用的硝基酯(13.0克, 53.9毫莫耳)於25℃的甲醇(125毫升)中振盪。在24小時之後, 藉由過濾通過阿柏塞爾(Arbocel)而除去催化劑, 及於減壓下蒸發除去溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 80 )

劑。將殘餘物加以層析(二氧化矽，乙酸乙酯)，而得內醯胺(4.76克)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.86 (1H, br. s), 3.40 (2H, s), 2.79-2.70 (1H, m), 2.54-2.47 (1H, m), 2.32 (1H, d), 2.12 (1H, t), 2.03 (1H, d), 1.86-1.60 (3H, m), 1.57-1.38 (4H, m)。

微量分析：測得：碳 72.48；氫 9.15；氮 8.43。 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$  需為：碳 72.69；氫 9.15；氮 8.48%。

$[\alpha]_{\text{D}} -28.4^\circ (25^\circ\text{C})$ 。

### 藥學組成物實例

在下列實例中之活性化合物，可為具化學式 I-XXV 之任一化合物及/或其藥學上可接受的一鹽類、溶劑化物或具生理功能的衍生物。

#### (i) 錠劑組成物

可藉由成份(a)至(c)及(a)至(d)與聚烯吡酮之一溶液之濕式成粒作用，接著藉由添加硬脂酸鎂與壓製作用，而製備下列組成物A與B。

#### 組成物A

|             | <u>毫克/錠劑</u> | <u>毫克/錠劑</u> |
|-------------|--------------|--------------|
| (a)活性成份     | 250          | 250          |
| (b)乳糖B.P.   | 210          | 26           |
| (c)澱粉羥乙酸鈉   | 20           | 12           |
| (d)聚烯吡酮B.P. | 15           | 9            |
| (e)硬脂酸鎂     | <u>5</u>     | <u>3</u>     |
|             | 500          | 500          |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 81 )

組成物 B

|                         | <u>毫克/錠劑</u> | <u>毫克/錠劑</u> |
|-------------------------|--------------|--------------|
| (a)活性成份                 | 250          | 250          |
| (b)乳糖150                | 150          | -            |
| (c)微晶纖維素(Avicel) PH 101 | 60           | 26           |
| (d)澱粉羥乙酸鈉               | 20           | 12           |
| (e)聚烯吡酮B.P.             | 15           | 9            |
| (f)硬脂酸鎂                 | <u>5</u>     | <u>3</u>     |
|                         | 500          | 300          |

組成物 C

|      | <u>毫克/錠劑</u> |
|------|--------------|
| 活性成份 | 100          |
| 乳糖   | 200          |
| 澱粉   | 50           |
| 聚烯吡酮 | 5            |
| 硬脂酸鎂 | <u>4</u>     |
|      | 359          |

可藉由直接壓製摻合的成份，而製備下列組成物D與E。用於配方物E中之乳糖係屬於直接壓製類型。

組成物 D

|            | <u>毫克/錠劑</u> |
|------------|--------------|
| 活性成份       | 250          |
| 硬脂酸鎂       | 4            |
| 預凝膠化澱粉NF15 | <u>146</u>   |
|            | 400          |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 82 )

組成物E

|               | <u>毫克/錠劑</u> |
|---------------|--------------|
| 活性成份          | 250          |
| 硬脂酸鎂          | 5            |
| 乳糖            | 145          |
| 微晶纖維素(Avicel) | <u>100</u>   |
|               | 500          |

組成物F(控制釋出型組成物)

|                                         | <u>毫克/錠劑</u> |
|-----------------------------------------|--------------|
| (a)活性成份                                 | 250          |
| (b)羥基丙基甲基纖維素<br>(高級之麥索塞爾(Methocel) K4M) | 112          |
| (c)乳糖B.P.                               | 53           |
| (d)聚烯吡酮B.P.C.                           | 28           |
| (e)硬脂酸鎂                                 | <u>7</u>     |
|                                         | 700          |

該組成物可藉由成份(a)至(c)與聚烯吡酮之一溶液之濕式成粒作用，接著藉由添加硬脂酸鎂與壓製作用而製備之。

組成物G(腸溶錠劑)

可藉由以25毫克/錠劑之一腸溶性聚合物(諸如醋酸纖維素、聚醋酸酐酸乙烯酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯或甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子性聚合物(優吉拉吉特(Eudragit) L))塗覆該錠劑，而製備組成物C之腸溶錠劑。除了優吉拉吉特(Eudragit) L之外，該等聚合物亦應包括10%(所用之聚合物重量)的增塑性劑，以避免膜在施用與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 83 )

儲存期間破裂。適宜的增塑性劑包括酞酸二乙基酯、檸檬酸三丁基酯及三醋酸甘油酯。

### 組成物H(腸溶性控制釋出型錠劑)

可藉由以50毫克/錠劑之一腸溶性聚合物(諸如醋酸纖維素、聚醋酸酞酸乙烯酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯或甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子性聚合物(優吉拉吉特(Eudragit) L))塗覆該錠劑，而製備組成物F之腸溶錠劑。除了優吉拉吉特(Eudragit) L之外，該等聚合物亦應包括10%(所用之聚合物重量)的增塑性劑，以避免膜在施用與儲存期間破裂。適宜的增塑性劑包括酞酸二乙基酯、檸檬酸三丁基酯及三醋酸甘油酯。

### (ii) 膠囊組成物

#### 組成物A

該膠囊可藉由摻合上述組成物D之成份，及以所產生的混合物填充兩件式的硬式明膠膠囊而製備之。能以類似方式製備組成物B(如下)。

#### 組成物B

|           | <u>毫克/膠囊</u> |
|-----------|--------------|
| (a)活性成份   | 250          |
| (b)乳糖B.P. | 143          |
| (c)澱粉羥乙酸鈉 | 25           |
| (d)硬脂酸鎂   | <u>2</u>     |
|           | 420          |

## 五、發明說明 ( 84 )

組成物C

|                           | <u>毫克/膠囊</u> |
|---------------------------|--------------|
| (a)活性成份                   | 250          |
| (b)聚乙二醇(Marcogol) 4000 BP | <u>350</u>   |
|                           | 600          |

該膠囊可藉由熔化聚乙二醇(Marcogol) 4000 BP，將活性成份分散於該熔體中，及以其填充兩件式的硬式明膠膠囊而製備之。

組成物D

|      | <u>毫克/膠囊</u> |
|------|--------------|
| 活性成份 | 250          |
| 卵磷脂  | 100          |
| 花生油  | <u>100</u>   |
|      | 450          |

該膠囊可藉由將活性成份分散於卵磷脂與花生油中，及以該分散液填充軟式彈性明膠膠囊而製備之。

組成物E(控制釋出型膠囊)

|           | <u>毫克/膠囊</u> |
|-----------|--------------|
| (a)活性成份   | 250          |
| (b)微晶纖維素  | 125          |
| (c)乳糖B.P. | 125          |
| (d)乙基纖維素  | <u>13</u>    |
|           | 513          |

可使用一擠製機，藉由擠製混合的成份(a)至(c)，然後將該擠製物形成球狀及加以乾燥，而製備控制釋出型膠囊配方物。以一控制釋出膜(d)塗覆該乾燥的丸劑，及填入兩件式的硬式明膠膠囊中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 85 )

組成物F(腸溶膠囊)

|           | 毫克/膠囊 |
|-----------|-------|
| (a)活性成份   | 250   |
| (b)微晶纖維素  | 125   |
| (c)乳糖B.P. | 125   |
| (d)醋酸纖維素  | 50    |
| (e)酞酸二乙基酯 | 5     |
|           | 555   |

可使用一擠製機，藉由擠製混合的成份(a)至(c)，然後將該擠製物形成球狀及加以乾燥，而製備腸溶膠囊組成物。以含有一增塑性劑(e)之腸溶膜(d)塗覆該乾燥的丸劑，及填入兩件式的硬式明膠膠囊中。

組成物G(腸溶性控制釋出型膠囊)

可藉由以50毫克/錠劑之一腸溶性聚合物(諸如醋酸纖維素、聚醋酸酞酸乙烯酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯或甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子性聚合物(優吉拉吉特(Eudragit) L))塗覆該控制釋出型丸劑，而製備組成物E之腸溶膠囊。除了優吉拉吉特(Eudragit) L之外，該等聚合物亦應包括10%(所用之聚合物重量)的增塑性劑，以避免膜在施用與儲存期間破裂。適宜的增塑性劑包括酞酸二乙基酯、檸檬酸三丁基酯及三醋酸甘油酯。

(iii) 靜脈注射組成物

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| 活性成份                      | 0.200克 |
| 無菌、無致熱物的磷酸鹽緩衝液(pH 9.0)    | 加至10毫升 |
| 在35至40℃，將活性成份溶於大部分的磷酸鹽緩衝液 |        |

## 五、發明說明 ( 86 )

中，然後將體積補足，及過濾通過一無菌的微孔過濾器而置入無菌的10毫升玻璃瓶(第1型)中，該玻璃瓶以無菌的閉合構造及外封口物加以密封。

### (iv) 肌內注射組成物

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| 活性成份                     | 0.20克 |
| 苺基醇                      | 0.10克 |
| 四氫糠醇聚乙二醇醚(Glycofurol) 75 | 1.45克 |
| 注射用水                     | 加至3毫升 |

將活性成份溶於四氫糠醇聚乙二醇醚(Glycofurol) 75中。然後添加苺基醇及加以溶解，及加水至3毫升。然後將該混合物過濾通過一無菌的微孔過濾器，及密封於無菌的3毫升玻璃瓶(第1型)中。

### (v) 糖漿組成物

|        |          |
|--------|----------|
| 活性成份   | 0.25克    |
| 山梨糖醇溶液 | 1.50克    |
| 甘油     | 1.00克    |
| 苯甲酸鈉   | 0.005克   |
| 調味劑    | 0.0125毫升 |
| 經純化的水  | 加至5.0毫升  |

將苯甲酸鈉溶於一部份之經純化的水中，及添加山梨糖醇溶液。添加活性成份及加以溶解。將所產生的溶液與甘油混合，然後以經純化的水補足所需的體積。

### (vi) 栓劑組成物

|                                     | 毫克/栓劑 |
|-------------------------------------|-------|
| 活性成份                                | 250   |
| 硬化脂, BP(Witepsol H15-Dynamit NoBel) | 1770  |
|                                     | 2020  |

## 五、發明說明 ( 87 )

在最高45℃之具蒸汽護套的鍋中，將五分之一的 Witepsol H15融化。將活性成份過篩通過2001m篩，及在攪拌(使用裝有一切頭之席維森(Silverson)均質機)下，添加至該熔融基質中，直至獲得一平滑的分散液為止。將該混合物維持於45℃，在懸浮液中添加剩餘的 Witepsol H15，及加以攪拌以確保獲致均質的混合物。然後將全部的懸浮液過篩通過2501m不銹鋼篩，及在繼續攪拌下讓其冷卻至40℃。在38-40℃之一溫度，將一份2.02克的混合物填入適宜的塑膠模中，及讓該栓劑冷卻至室溫。

### (vii) 陰道栓劑組成物

|            | 毫克/陰道栓劑  |
|------------|----------|
| 活性成份(631m) | 250      |
| 無水右旋糖      | 380      |
| 馬鈴薯澱粉      | 363      |
| 硬脂酸鎂       | <u>7</u> |
|            | 1000     |

將上述成份直接混合，及藉由壓製所得的混合物而製備陰道栓劑。

### (viii) 透皮組成物

|         |       |
|---------|-------|
| 活性成份    | 200毫克 |
| 醇USP    | 0.1毫升 |
| 羥基乙基纖維素 |       |

以羥基乙基纖維素將活性成份與醇USP凝膠化，及包裝於表面積為10平方公分之一透皮裝置中。

### 生物數據

在此述的放射性配位基結合分析中試驗第1與4例之化合物，及發現其等的結合親和力分別為46.8與600 nM。

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱： 稠合二環或三環胺基酸 )

本發明的化合物係適用於治療癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病症、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、關節炎、神經病理性病症、睡眠障礙、腹痛病症及胃腸道病症之二環或三環胺基酸。亦包括用於製備最終產物之方法及適用於該方法中之中間產物。亦涵蓋包括該化合物中之一或多者之藥學組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

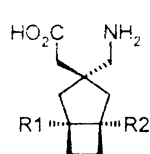
線

## 英文發明摘要 (發明之名稱： FUSED BICYCLIC OR TRICYCLIC AMINO ACIDS )

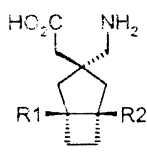
The compounds of the instant invention are bicyclic or tricyclic amino acids useful in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, arthritis, neuropathological disorders, sleep disorders, visceral pain disorders and gastrointestinal disorders. Processes for the preparation of the final products and intermediates useful in the process are included. Pharmaceutical compositions containing one or more of the compounds are also included.

第91107950號專利申請案申請專利範圍修正本 2006年5月30日

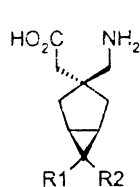
1. 一種其具化學式I至XXV中的任一者之化合物，：



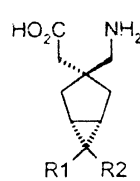
(I)



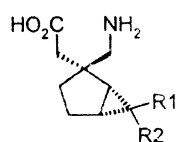
(II)



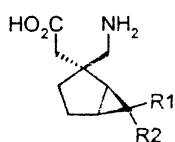
(III)



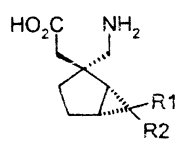
(IV)



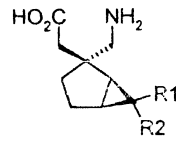
(V)



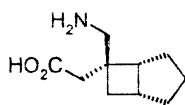
(VI)



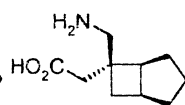
(VII)



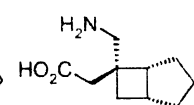
(VIII)



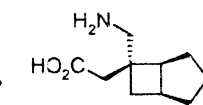
(IX)



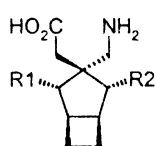
(X)



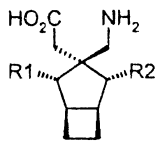
(XI)



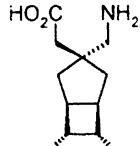
(XII)



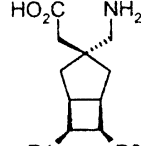
(XIII)



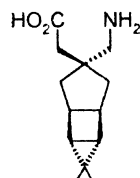
(XIV)



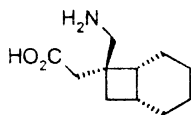
(XV)



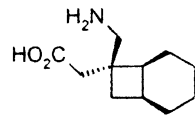
(XVI)



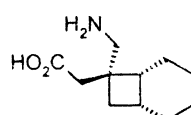
(XVII)



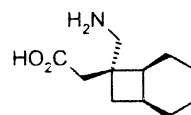
XVIII



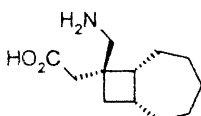
XIX



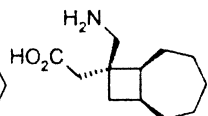
XX



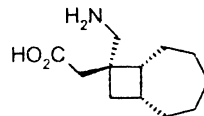
XXI



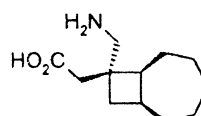
XXII



XXIII



XXIV



XXV

其中 $R^1$ 與 $R^2$ 各獨立地選自氫、具1至6個碳原子的直

鏈或分支烷基、具3至6個碳原子的環烷基、苯基與苄基；前提在於除了具化學式(XVII)的三環辛烷化合物之情況之外， $R^1$ 與 $R^2$ 並非同時為氫；或其藥學上可接受的一鹽類或溶劑化物，或其一藥物前體。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 與 $R^2$ 皆代表甲基。

3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其鹽類、溶劑化物或藥物前體，係選自：

((1R, 5S)-3-胺基甲基-1,5-二甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1S, 5R)-3-胺基甲基-1,5-二甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1R, 5S)-3-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；

((1S, 5R)-3-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙酸；

((1S, 2S, 5R)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R, 2S, 5S)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1S, 2R, 5R)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R, 2R, 5S)-2-胺基甲基-6,6-二甲基-雙環[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R, 5R, 6S)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；  
 ((1S, 5S, 6S)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；  
 ((1R, 5R, 6R)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；  
 ((1S, 5S, 6R)-6-胺基甲基-雙環[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；  
 順式-((1S, 2R, 4S, 5R)-3-胺基甲基-2,4-二甲基-雙環  
 [3.2.0]庚-3-基)-乙酸；  
 反式-((1S, 2R, 4S, 5R)-3-胺基甲基-2,4-二甲基-雙環  
 [3.2.0]庚-3-基)-乙酸；  
 ((1S, 5R, 6S, 7R)-3-胺基甲基-6,7-二甲基-雙環[3.2.0]  
 庚-3-基)-乙酸；  
 ((1S, 5R, 6R, 7S)-3-胺基甲基-6,7-二甲基-雙環[3.2.0]  
 庚-3-基)-乙酸；  
 ((1R, 2S, 5S)-7-胺基甲基-3,3-二甲基-三環[3.3.0.0]辛  
 -7-基)-乙酸；  
 ((1R, 6R, 7S)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；  
 ((1S, 6S, 7S)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；  
 ((1R, 6R, 7R)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；  
 ((1S, 6S, 7R)-7-胺基甲基-雙環[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；  
 ((1R, 7R, 8S)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；  
 ((1S, 7S, 8S)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；  
 ((1R, 7R, 8R)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；及  
 ((1S, 7S, 8R)-8-胺基甲基-雙環[5.2.0]壬-8-基)-乙酸。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽類、溶劑化物或藥物前體，係選自：

[(1R, 5R, 6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸；  
[(1S, 5S, 6R)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸；  
[(1RS, 5RS, 6RS)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙  
酸；  
[(1RS, 6RS, 7SR)-7-(胺基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙  
酸；及  
[(1RS, 6RS, 7RS)-7-(胺基甲基)雙環[4.2.0]辛-7-基]乙  
酸。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽類、溶劑化物或藥物前體，係為[(1R, 5R, 6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸。
6. 一種用於治療一選自癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病症、憂鬱、焦慮、恐慌、疼痛、激燥性腸道徵候群、睡眠障礙、骨關節炎、風濕性關節炎、神經病理性病症、腹痛、官能性腸道病症、發炎性腸道病症及與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎與胰腺炎相關連的疼痛之疾病的藥學組成物，其包括一治療有效量之如申請專利範圍第1至5項中任一項之一化合物及一種藥學上可接受的載劑。
7. 一種如申請專利範圍第1項之化合物作為一藥物之用途。
8. 一種如申請專利範圍第1項之化合物在製造用於治療一疾病之藥物之用途，該疾病係選自癲癇、昏厥發作、運動功能減退、頭顱病症、神經變性病症、憂鬱、焦慮、

恐慌、疼痛、激燥性腸道徵候群、睡眠障礙、骨關節炎、風濕性關節炎、神經病理性病症、腹痛、官能性腸道病症、發炎性腸道病症及與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎與胰腺炎相關連的疼痛。

9. 如申請專利範圍第8項之用途，其中該疾病為神經病理性疼痛。

10. 一種用於製備如申請專利範圍第1至5項中任一項之一化合物之方法，其包括：

(i)進行對應的異氰酸酯/具1至6個碳原子的烷基羧酸酯衍生物之酸處理作用；

(ii)進行對應的環狀內醯胺之水解作用；

(iii)進行對應的硝基/酸衍生物(其選擇性地可為不飽和者)之還原作用；或

(iv)進行對應的硝基/苄基或二苯基甲基酯衍生物(其選擇性地可為不飽和者)之還原作用。