

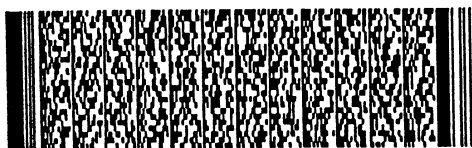
I283665

申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	3. 韋保羅
	姓 名 (英文)	3. Paul Adrian Wyman
	國 籍	3. 英國
	住、居所	3. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南(New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, U.K.)
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	



本案已向

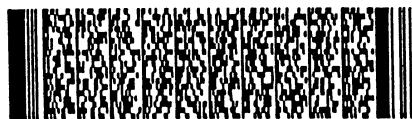
國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
英國 GB	2001/09/13	0122156.3	有
英國 GB	2001/12/20	0130547.3	有
英國 GB	2001/12/20	0130503.6	有
英國 GB	2001/12/20	0130505.1	有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明(1)

本發明係關於新穎化合物，特別是具有藥理活性的尿素衍生物；其製備的方法；包含彼之組成物及其在醫藥上的用途，特別是治療不同的失調。

香草精類(vanilloids)為一類天然及合成的化合物，其特色為存在香草基(4-羥基-3-甲氧基苄基)基團或官能性上相當的基團。其功能由此類化合物調節的香草精類受體(VR-1)，已廣泛地被研究，並且廣泛地被 Szallasi 及 Blumberg 回顧[美國藥理及實驗治療學會(The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)，1999，51 冊，2 號]。

不同結構之香草精類化合物的廣泛變化在此藝中為已知，例如：揭示於歐洲專利申請號 EP 0 347 000 及 EP 0 401 903、英國專利申請號 GB 2226316 及國際專利申請書：出版號碼 WO 92/09285 中的那些。香草精類化合物或香草精類受體調節劑的可特別注意實例為番椒鹼或反-8-甲基-N-香草基-6-壬烯醯胺，其是從胡椒植物 capsazepine 分離的(Tetrahedron, 53, 1997, 4791)及 olvanil 或-N-(4-羥基-3-甲氧基苄基)油醯胺(J. Med. Chem., 36, 1993, 2595)。

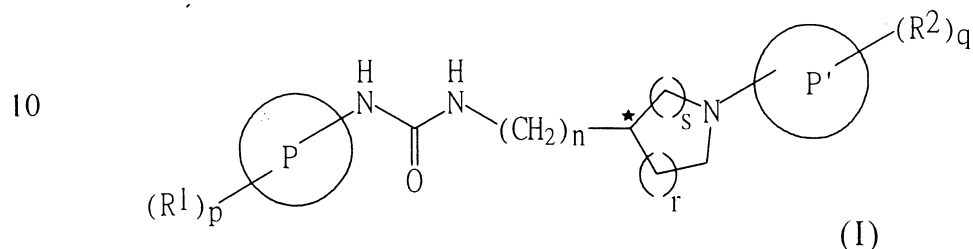
美國專利號碼 US 3,424,760 及 US 3,424,761 兩者敘述一系列的 3-脲基吡咯啉，其被稱顯示止痛、中央神經系統及生理藥理活性。這些專利特定地揭示分別為 1-(1-苄基-3-吡咯啉基-3-苄基尿素及 1-(1-苄基-3-吡咯啉基)-3-(4-甲氧基苄基)尿素的化合物。

五、發明說明(2)

國際專利申請書出版號碼 WO 02/08221、WO 02/16317、WO 02/16318 及 WO 02/16319 各揭示某些香草精類受體拮抗劑、及其在治療與香草精類受體活性相關之疾病上的用途。

- 5 共同申請未決之國際專利申請書號碼 PCT/EP02/04802 揭示一系列的尿素衍生物、及其在治療與香草精類受體活性相關之疾病上的用途。

根據本發明的第一個觀點，提供式(I)化合物：



或其藥學可接受的鹽類、或其溶劑化物，其中

P 及 P' 是獨立選自芳基及雜芳基；

- 15 R¹ 及 R² 是獨立選自 -H、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-O(CH₂)_xNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_xOR⁶、-C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_xC(O)烷氧基、-(CH₂)_xOC(O)R⁶、-(CH₂)_xOR⁶、-(CH₂)_xR⁴R⁵、-(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵、-(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr-、-
- 20

五、發明說明(3)

$(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-(\text{OCH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})$ 烷基；

R^4 及 R^5 可為相同或同，並代表 H 或烷基，或 R^4 及 R^5 與
5 附於其上之原子一起形成 C_{3-6} 疊氮環烷、 C_{3-6} (2-氧代)疊氮環烷環、或 C_{5-8} 聚亞甲基鏈，可選擇地以如 O 或 $-\text{NR}^7$ 的雜原子中斷。

Z 為 O、S 或 NR^7 ；

R^6 為烷基或芳基；

10 R^7 為氫、烷基或芳基；

m 為 1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

p 及 q 獨立為 0、1、2、3 或 4；

r 為 1、2 或 3；

15 s 為 0、1 或 2；且

x 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

其限制為該式(I)化合物不是選自下列的化合物：

1-(1-苯基-3-四氫吡咯啶基)-3-苯基尿素；

1-(1-苯基-3-四氫吡咯啶基)-3-(4-甲氧基苯基)尿素；

20 N -(4-氟苯基)- N' -[(R)-1-((3-甲苯基)四氫吡咯啶基-2-基甲基)]尿素；

N -(2-溴苯基)- N' -[((R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啶基-3-基)]尿素；

五、發明說明(4)

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

- 5 *N*-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

- 10 *N*-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

- 15 *N*-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(1-萘基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

- 20 *N*-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(4-氟基-3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

五、發明說明(5)

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

5 *N*-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

10 *N*-(2,5-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,5-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

15 *N*-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯基苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

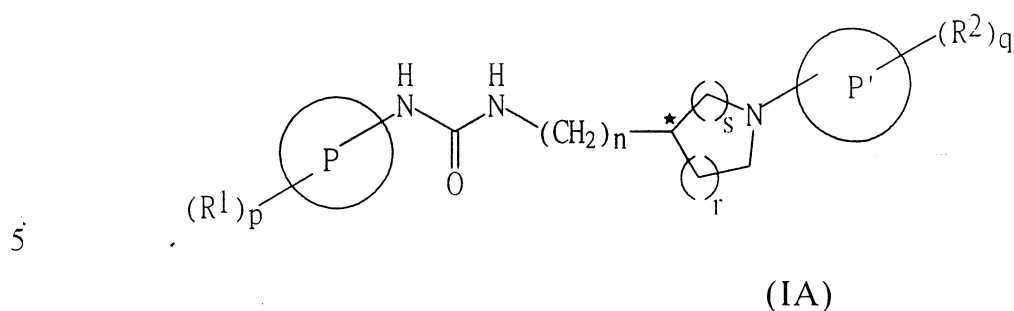
20 *N*-(2,5-二氯基苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；及

五、發明說明(6)

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啶基-3-基)]尿素。

在本發明之一個較佳觀點中，提供式(I)化合物的子集合-式(IA)：



或其藥學可接受的鹽或其溶劑化物，其中：

P 為苯基、萘基、喹啉基或異喹啉基；

P' 為苯基或吡啶基；

- 10 R_1 及 R_2 獨立選自 -H、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-CF₃、NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-O(CH₂)_xNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、C(O)烷基、-C(O)環烷基、-C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_xOR⁶、-C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_xC(O)烷氧基、-(CH₂)_xOC(O)R⁶、-(CH₂)_xOR⁶、-(CH₂)_xR⁴R⁵、-(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵、-(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr-、-(CH₂)_xS(O)₂R⁶、-(OCH₂)_xS(O)₂R⁶、-N(R⁴)S(O)₂R⁶、-
- 15
- 20

五、發明說明(7)

$N(R^4)C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_xN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_xN(R^4)C(O)R^6$
或 $-(CH_2)_xC(O)$ 烷基；

R^4 及 R^5 可為相同或同，並代表H或烷基，或 R^4 及 R^5 與
附於其上之原子一起形成 C_{3-6} 疊氮環烷、 C_{3-6} (2-氧代)疊
5 氮環烷環、或 C_{5-8} 聚亞甲基鏈，可選擇地以如O或 $-NR^7$
的雜原子中斷。

Z為O、S或 NR^7 ；

R^6 為烷基或芳基；

R^7 為氫、烷基或芳基；

10 m為1或2；

n為0、1、2或3；

p及q獨立為0、1、2、3或4；

r為1、2或3；

s為0、1或2；且

15 x為0、1、2、3、4、5或6；

其限制為該式(IA)化合物不是選自下列的化合物：

1-(1-苯基-3-四氫吡咯啶基)-3-苯基尿素；

1-(1-苯基-3-四氫吡咯啶基)-3-(4-甲氧基苯基)尿素；

N -(4-氟苯基)- N' -[(R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啶基-2-基甲
20 基]]尿素；

N -(2-溴苯基)- N' -[((R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啶基-3-基)]尿
素；

N -(2-溴苯基)- N' -[((R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啶基-2-基甲
基)]尿素；

五、發明說明(8)

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

5 *N*-(4-氟苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

10 *N*-(4-氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

15 *N*-(1-萘基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

20 *N*-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(4-氟基-3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氯苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

五、發明說明(9)

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

5 *N*-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,5-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

10 *N*-(2,5-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

15 *N*-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氯苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯基苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氯苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,5-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氯苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

20 *N*-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；及

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素。

五、發明說明 (10)

適當地，P 為苯基、喹啉基或異喹啉基。更適當地，P 為苯基、5-喹啉基、7-喹啉基或 5-異喹啉基。較佳地，P 為苯基或 5-異喹啉基。

適當地，P' 為苯基。適當地，P' 為吡啶基。

- 5 適當地， R^1 為鹵基、 $-CF_3$ 或烷基。較佳地， R^1 為氟基、氯基、溴基、 $-CF_3$ 、甲基或第三-丁基。

當 p 為 2 或 3， R^1 基團可為相同或不同。

適當地，p 為 1 或 2。較佳地，p 為 1。

適當地，m 為 1。

- 10 適當地，n 為 0 或 1。較佳地，n 為 0。

適當地， R^2 為鹵基、烷基、烷氧基、 $-CN$ 或 $-CF_3$ 。

較佳地， R^2 為氟基、氯基、溴基、甲基、OMe 或 $-CF_3$ 。

適當地，q 為 1 或 2。較佳地，q 為 1。

適當地，x 為 1、2 或 3。

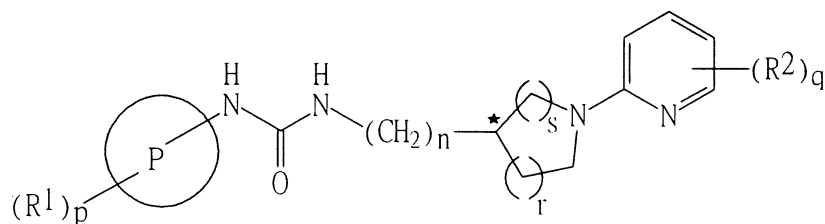
- 15 當 q 為 2 或 3， R^2 基團可為相同或不同。

當 q 為 2， R^2 特佳的實例為 3,4-二氟基、3-氟基-4-甲基、3-甲基-4-氟基、3-氯基-5-三氟甲基、3-氯基-5-三氟甲基及 3-氯基-6-三氟甲基。

- 20 適當地，r 及 s 具有使其定義 4-7 員環的值。較佳地，r 及 s 具有使其定義 5 或 6 員環的值。最佳地，r 及 s 具有使其定義 5 員環的值。

根據本發明之一個更佳的觀點，提供式(I)化合物的子集合-式(IIB):

五、發明說明 (11)



(IB)

或其藥學可接受的鹽或其溶劑化物，其中：

P 為苯基、萘基、喹啉基或異喹啉基；

- 5 R_1 及 R_2 獨立選自 -H、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳
 烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-CN、-
 NO₂、-OH、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-
 S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-
 O(CH₂)_xNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-
 10 C(O)環烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_xOR⁶、-
 C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-
 (CH₂)_xC(O)烷氧基、-(CH₂)_xOC(O)R⁶、-(CH₂)_xOR⁶、-
 (CH₂)_xR⁴R⁵、-(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶、-
 (CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵、-(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr-、-
 15 (CH₂)_xS(O)₂R⁶、-(OCH₂)_xS(O)₂R⁶、-N(R⁴)S(O)₂R⁶、-
 N(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_xN(R⁶)S(O)₂R⁶、-(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶
 或 -(CH₂)_xC(O)烷基；

- R^4 及 R^5 可為相同或同，並代表 H 或烷基，或 R^4 及 R^5 與
 附於其上之原子一起形成 C₃₋₆ 疊氮環烷、C₃₋₆(2-氧代)疊
 20 氮環烷環、或 C₅₋₈ 聚亞甲基鏈，可選擇地以如 O 或 -NR⁷
 的雜原子中斷。

五、發明說明 (12)

Z 為 O、S 或 NR^7 ；

R^6 為烷基或芳基；

R^7 為氫、烷基或芳基；

m 為 1 或 2；

5 n 為 0、1、2 或 3；

p 及 q 獨立為 0、1、2、3 或 4；

r 為 1、2 或 3；

s 為 0、1 或 2；且

x 為 0、1、2、3、4、5 或 6。

10 適當地， R^1 為鹵基、羥基、烷基、烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、胺基或單-或二烷基胺基。較佳地， R^1 為鹵基、 $-\text{CF}_3$ 或烷基。更佳地， R^1 為溴基、氯基、氟基、 $-\text{CF}_3$ 、甲基或第三-丁基；

適當地， R^1 為鹵基、羥基、烷基、烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、胺基或單-或二烷基。較佳地， R^2 為鹵基、烷基、烷氧基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。較佳地， R^2 為溴基、氯基、氟基、甲基、 $-\text{OMe}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

15 適當地，p 及 q 獨立為 0、1 或 2；且

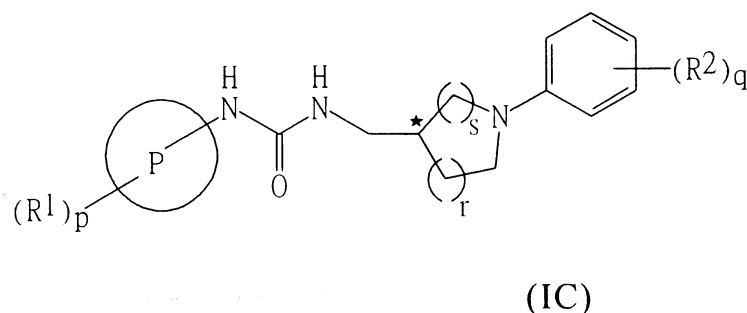
適當地，r 及 s 獨立為 1 或 2。

20 適當地，x 為 1、2 或 3。

根據本發明之特別有興趣的式(1B)化合物為實例 1-23、28、29、34-39、44-50 及 55-76 號(下表 1 中代表)、或其藥學可接受的鹽或其溶劑化物。

五、發明說明 (13)

根據本發明之另一個觀點，提供式(I)化合物的子集合-式(IC):



5 或其藥學可接受的鹽或溶劑化物，其中：

P 為苯基、萘基、喹啉基或異喹啉基；

R^1 及 R^2 獨立選自鹵基、羥基、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、胺基或單-或二烷胺基；

n 為 0、1、2 或 3；

10 p 及 q 獨立為 0、1、2、3 或 4；

r 為 1、2 或 3；且

s 為 0、1 或 2；

其限制為該式(I)化合物不是選自下列的化合物：

1-(1-苯基-3-四氫吡咯啉基)-3-苯基尿素；

15 1-(1-苯基-3-四氫吡咯啉基)-3-(4-甲氧基苯基)尿素；

N -(4-氟苯基)- N' -[((R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

N -(2-溴苯基)- N' -[((R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

20 N -(2-溴苯基)- N' -[((R)-1-(3-甲苯基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

五、發明說明 (14)

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-2-基甲基)]尿素；

5 *N*-(4-氟苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

10 *N*-(4-氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(4-氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

15 *N*-(1-萘基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氯苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

20 *N*-(2-溴苯基)-*N'*-[((*S*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(4-氟基-3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

五、發明說明 (15)

N-(2-溴苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

5 *N*-(2,3-二氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,5-二氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

10 *N*-(2,3-二氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,5-二氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

15 *N*-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(2,3-二氟基苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

20 *N*-(2,5-二氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3,4-二氟苯基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；

N-(3-氟基-2-甲基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素；及

N-(2,3-二氟苯基)-*N'*-[((*R*)-1-(3-氟基-4-甲基)四氫吡咯啉基-3-基)]尿素。

五、發明說明 (16)

適當地，P 為苯基、喹啉基或異喹啉基；

適當地， R^1 為烷基。較佳地， R^1 為甲基。

適當地， R^2 為鹵基或烷基。適當地， R_2 為氟基或甲基。

5 適當地，p 及 q 獨立為 0、1 或 2。

適當地，r 及 s 獨立為 1 或 2。

根據本發明、特別有興趣的式(C)化合物是實例 24-27、30-33、40-43 及 51-54 號(在下表 1 中說明)、或其藥學可接受的鹽類或其溶劑化物。

10 式(I)的某些碳原子為對掌碳原子，如該碳原子以”*”標示，並且因此式(I)化合物可以立體異構物存在。本發明延伸至所有的光學異構物，如：式(I)化合物之立體異構物形式，包括對映異構物及其混合物，如：消旋異構物。不同的立體異構物形式可以習用的方法將一個從另一個
15 中分離或解析，或任何所給的異構物可以習用的立體特定或不對稱合成獲得。

較佳的式(I)化合物具有 R 型態的 C^* 碳。

在此的某些化合物可以不同互變形式存在，並且被了解成本發明包含所有此類的互變形式。

20 如上所指出的，式(I)化合物可形成鹽類，特別是藥學可接受的鹽類。適當的藥學可接受鹽類是此藝中習用的那些，並且包括敘述於 *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19 中的那些，如：酸加成鹽類。

適當的藥學可接受鹽類包括酸加成鹽類。

五、發明說明 (17)

適當之藥學可接受的酸加成鹽類包括與無機酸的鹽類，該無機酸例如：鹽酸、氫溴酸、正磷酸或硫酸；或與有機酸的鹽類，該有機酸例如：甲烷磺酸、甲苯磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、反丁烯二酸、蘋果酸、丁二酸、水楊酸、順丁烯二酸、甘油基磷酸或乙醯基水楊酸。

藥學上不可接受之式(I)化合物的鹽類及/或溶劑化物，可用做製備式(I)化合物之藥學可接受鹽類及/或溶劑化物、或式(I)化合物本身的中間體，並且此形式為本發明的另一個觀點。

式(I)化合物可以結晶或非結晶形式製備，並且若為結晶，可選擇地經水合或經溶劑化。本發明在其範疇中包括化學計量之水合物及包含不同份量水的化合物。

適當的溶劑化物包括藥學可接受的溶劑化物，如：水合物。

溶劑化物包括化學計量之溶劑化物及非化學計量之溶劑化物。

如在此所用地，術語“烷基”做為基團或基團的一部份，意指直鏈或有支鏈的飽和脂族烴基團，包含 1 至 12 個碳原子，適當為 1 至 6 個碳原子。此烷基團特別包括甲基(“Me”)、乙基(“Et”)、正-丙基(“Prⁿ”)、異-丙基(“Prⁱ”)、正-丁基(“Buⁿ”)、第二-丁基(“Bu^s”)、第三-丁基(“Bu^t”)、戊基及己基。其中適當地，此類烷基團可以一或多個選自鹵基(如：氟基、氯基、溴基)、-CN、-CF₃、-

五、發明說明 (18)

OH、-OCF₃、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、芳基及二-C₂₋₆ 烷胺基的基團取代。

如在此所用的，術語“烷氧基”做為基團或基團的一部份，意指烷醚基團，其中術語“烷基”為如上所定義的。

- 5 此烷氧基團特別包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙基、正-丁氧基、異-丁氧基、第二-丁氧基及第三-丁氧基。其中適當地，此類烷氧基團可以一或多個選自鹵基(如：氟基、氯基、溴基)、-CN、-CF₃、-OH、-OCF₃、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 炔基、芳基及二-C₂₋₆ 烷胺基的基團
- 10 取代。

如在此所用的，術語“芳基”做為基團或基團的一部份，意指碳環狀芳香基團(“Ar”)。適當地，此類芳基團為5-6 員單環基團或 8-10 員融合(fused)雙環基團，特別是苯基(“Ph”)、雙苯基及萘基，特別是萘基及苯基。

- 15 如在此所用的，術語“雜芳基”做為基團或基團的一部份，意指穩定的 5-7 員單環狀或 7-或 10-員雙環狀雜環芳香環，其包含碳原子及從 1 至 4 個獨立選自由 N、O 及 S 所組成之族群的雜原子。較佳的是：在芳香雜環中 S 及 O 原子的總數不多於 1。適當雜芳基團的實例包括、
- 20 但不限於：吡啶基、azocinyl、苕咪唑鹽基、苯並呋喃基、苯並硫呋喃基、苯並硫苯基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑基、吡唑基、吡啶基、色滿基、色烯基、肉嗒基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪、二氫基

五、發明說明 (19)

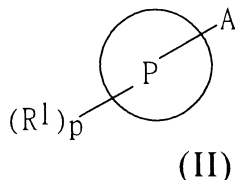
苯並呋喃基、呋喃基、一氧二氮二烯伍圓基、咪唑基、
 1H-吡唑基、吡啶滿基、吡啶基、異苯並呋喃基、異色滿
 基、異吡唑基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噁
 唑基、萘啶基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑
 5 基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、
 酞嗪基(phthalazinyl)、蝶啶基、嘌呤基、咪嗪基、吡唑
 基、吡啶噁唑基、吡啶咪唑基、吡啶噻唑基、吡嗪基、
 喹唑啉基、喹啉基、苯駢咪嗪基、四氫基異喹啉基、四
 氫基喹啉基、6H-1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-
 10 噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻
 吩基、噻吩噻唑基、噻吩噁唑基、噻吩咪唑基、噻嗪
 基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三
 唑基及咕嚕基。

在此所用之術語“鹵基”，除非另述之，敘述選自氟
 15 (“氟基”)、氯(“氯基”)、溴(“溴基”)或碘(“碘基”)的基團。

在此所用之術語“萘基”，除非另述之，表示萘-1-基
 及萘-2-基兩個基團。

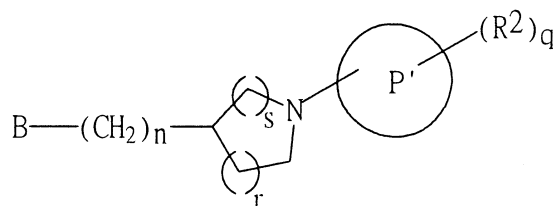
本發明也提供製備式(I)化合物或其藥學可接受鹽的
 方法，包含將式(II)化合物：

20



其中 R^1 、P 及 p 為式(I)中所定義的，與式(III)化合物偶合：

五、發明說明 (20)



(III)

- 5 其中 P' 、 R^2 、 n 、 q 、 r 及 s 為式(I)中所定義的，並且 A 及 B 包含適當的官能基，其能一起反應形成尿素基團；

並且之後，如需要，進行一或多個下列反應：

(i)轉化一個式(I)化合物成為另一個式(I)化合物；

(ii)移除任何保護基團；

- 10 (iii)製備形成之化合物的鹽或溶劑化物。

適當 A 及 B 基團的適當實例包括：

(a) A 為 $-N=C=O$ 且 B 為 NH_2 ；或 A 為 NH_2 且 B 為 $N=C=O$ ；或

(b)、A 為 NH_2 且 B 為 NH_2 ，與適當的尿素形成劑一起。

- 15 在方法(a)中，反應在如二氯甲烷或丙腈的惰性溶劑中進行。

在方法(b)中，尿素形成劑可為羰基二咪唑或光氣或三光氣(triphosgene)，並且在如：二乙醚、四氫呋喃或二氯甲烷的惰性有機溶劑中、室溫或升溫下、在如：三乙基胺

- 20 或吡啶的鹼存在下進行。

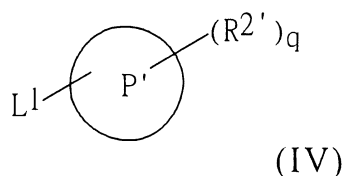
式(I)不對稱尿素化合物的另一個合成方法是從二芳基碳酸酯，經由相對應之胺基甲酸酯。此一方法論由 Freer 等人敘述(Synthetic Communications, 26(2), 331-349, 1996)。習知此藝者領會：此一方法論可容易地被接受用來

五、發明說明 (21)

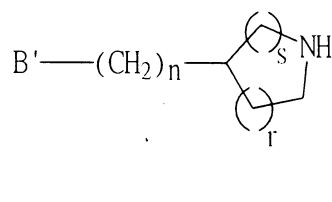
製備式(I)化合物。

習知此藝者領會：會需要在一些上述步驟期間保護某些有反應性的取代基。標準的保護及脫保護技術，如可使用在 Greene, T.W. “有機合成中的保護基團(Protective groups in organic synthesis)”, New York, Wiley(1981)中敘述的那些。例如：一級胺可被保護為鄰苯二甲醯亞胺、苄基、苄氧羰基或三苯甲基衍生物。羧酸基團可被保護成酯類。醛或酮基團可被保護成縮醛、縮酮、硫基縮醛、硫基縮酮。此類基團的脫保護是使用此藝中已熟知的習用步驟來達成。

式(III)化合物可以式(IV)化合物的反應來製備：



15 其中 P' 是關於式(I)所定義的，並且 R^{2'} 為 R² 如上所定義的或其經保護形式。L¹ 是離去基團，並且 q 為如上所定義的；與式(V)化合物反應：



其中 B' 是如上所定義的 B 或其經保護的形式，並且 n、r 及 s 是如上所定義的。

適當地，L¹ 為鹵素，如：氯。

適當地，式(V)化合物為經活化的形式，例如：離子形

五、發明說明 (22)

式。此經活化的形式是使用習用偶合反應方法來製備，例如：將式(IV)與(V)化合物在如碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽存在下、於如二甲基甲醯胺之非質子性溶劑中反應，使用適於所選之特別方法的反應條件，例如：100°C 的升溫下。

- 5 式(IV)與(V)化合物為商業上可獲得的，或以已知的步驟製備，如：對式(IV)化合物為 *Heterocycles*, 1984, **22(1)**, 117 及 *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1988, **4**, 921、和對式(V)化合物為 *J. Med. Chem.* 1992, **35(10)**, 1764 中所敘述的，或是以類似這些揭示方法的方法。

- 10 藥學可接受的鹽類可習用地以與適當的酸或酸衍生物反應來製備。

- 式(I)化合物及其藥學可接受的鹽類具有香草精類受體拮抗劑(VR1)活性，並且被認為有治療或預防某些失調、或治療與之相關之疼痛的潛在用途，如：疼痛、慢性
15 疼痛、神經性疼痛、術後疼痛、後風濕關節痛、骨關節痛、背痛、內臟疼痛、癌症疼痛、痛覺過敏、神經痛、牙痛、頭痛、偏頭痛、神經病變、腕隧道症、糖尿病神經病變、HIV-相關神經病變、後皰疹神經痛、纖維肌痛、神經炎、坐股神經痛、神經傷害、局部缺血、神經
20 退化、中風、中風後疼痛、多重硬化症、呼吸疾病、氣喘、咳嗽、COPD、氣管收縮(broncho constriction)、發炎失調、食道炎(oesophagitis)、胃痛、巴瑞氏生化組織(Barrett's metaplasia)炎、吞嚥困難、胃食道回流失調(GERD)、胃及十二指腸潰瘍、功能性消化不良、刺激性

五、發明說明 (23)

腸炎、發炎性腸炎、結腸炎、克龍氏病 (Crohn's disease)、骨盆過敏、骨盆疼痛、月經疼痛、腎絞痛、尿失禁、膀胱炎、燒傷、癢、牛皮癬、搔癢、嘔吐(在此稱為"本發明之失調")。

- 5 因此，本發明也提供式(I)化合物、或其藥學可接受的鹽或溶劑化物，用做一種活性治療物質，特別治療及/或預防本發明之失調。

特別地，本發明提供式(I)化合物、或其藥學可接受的鹽或溶劑化物，用於治療或預防疼痛。

- 10 本發明進一步提供一種治療或預防失調的方法，其中香草精類(VR1)受體的拮抗作用在包括人類的哺乳動物上為有益的，特別是對本發明之失調，其包含對需要其之哺乳動物施用治療有效份量的式(I)化合物、或其藥學可接受的鹽或溶劑化物。

- 15 本發明提供式(I)化合物、或其藥學可接受的鹽或溶劑化物在製造藥物上的用途，該藥物用於治療或預防其中香草精類(VR1)受體之拮抗劑為有益的失調，特別是本發明之失調。

- 20 為了使用本發明之化合物於治療上，其一般根據標準藥學實施被調配成醫藥組成物。因此，本發明也提供一種醫藥組成物，其包含式(I)化合物、或其藥學可接受的鹽或溶劑化物、和其藥學可接受的載體或輔劑。

本發明之醫藥組成物，其可適當地在室溫及大氣壓下以混合物製備，通常適於口服、非腸胃的、直腸施用或

五、發明說明(24)

膀胱內施用到膀胱，並且可為如：藥片、膠囊、口服液體製劑、粉末、微粒、錠劑、重組粉末、可注射或可灌注之溶液、懸浮物或栓劑的形式。可口服施用的組成物通常是較佳的。

- 5 用於口服施用之藥片及膠囊可以是單位劑量形式，並且可包含習用的輔劑，如：黏合劑、填充劑、成錠潤滑劑、崩解劑及可接受的濕潤劑。藥片可根據一般醫藥實施中已熟知的方法來被塗覆。

- 10 口服液體製劑可為例如：水性或油性懸浮物、溶液、乳化物、糖漿或丹藥的形式，或可以是乾燥產物的形式，在使用前與水或其他適當的媒介物重組。此類液體製劑可包含習用添加物，如：懸浮劑、乳化劑、非水性媒介物(其可包括可食的油類)、防腐劑，並且若想要之習用的香味劑或色料。

- 15 對非腸胃施用而言，流體單位劑量形式可使用本發明之化合物、或其藥學可接受的鹽及經消毒的媒介物來製備。該化合物，取決於媒介物及所用之濃度，可懸浮或溶解於該媒介物中。在製備溶液當中，該化合物可被溶解用來注射，並且在填充到適當小瓶或安瓿之前過濾消毒且被封裝。優越地，如：局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑
- 20 的輔劑被溶解於媒介物中。對增加穩定性，該組成物在填充到藥水瓶之後可被冷凍，並且在真空下移除水。非腸胃懸浮物實質上以相同的方式製備，除了該化合物被懸浮在媒介物中、而非被溶解，並且消毒不能以過濾完

五、發明說明 (25)

成。該化合物可以在懸浮於經消毒之媒介物前曝露於環氧乙烷中消毒。優越地，界面活性劑或濕潤劑被包括在組成物中，以加速化合物的均勻分佈。

該組成物可包含從 0.1% 至 99 重量% 的活性物質，較佳是從 10% 至 60 重量%，取決於施用的方法。

用於治療前述失調之化合物的劑量依失調之嚴重性、患病者體重及其他類似的因素，以通常的方式來變化。為了系統性施用，對治療疼痛是有用的劑量份量是每公斤體重從 0.01 毫克至 100 毫克。然而，做為一般指導，適當的單位劑量可以是 0.05 毫克至 1000 毫克，更適當的為 0.05 至 20、20 至 250、或 0.1 至 500.0 毫克，例如：0.2 至 5 及 0.1 至 250 毫克；並且此單位劑量可以是一天多於一次施用，例如：一天兩或三次，使得總日劑量的範圍是約 0.5 至 1000 毫克，並且此治療可延長為幾週或幾個月。

當根據本發明施用時，無不可接受之毒性效果與本發明之化合物一起被指出。

所有的出版品，包括但不限於本說明書中引用的專利及專利申請書，在此被併入本文為參考，若各個別出版品被特定並個別地指出，如完整指出地被併入本文為參考。

下列的敘述及實例說明本發明之化合物的製備。

縮寫

五、發明說明 (26)

BINAP - 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基

HPLC - 高效液態色層分析

MgSO₄ - 硫酸鎂

TFA - 三氟醋酸

5 DCM - 二氯甲烷

敘述 1

[(R)-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯啶-3-基]胺基甲酸第三
丁酯(D1)

10 在乾燥二甲基甲醯胺(100 毫升)中的 2-氯基-5-三氟甲
基吡啶(7.3 克, 0.04 莫耳)及 3R-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺
基)吡咯啶(7.5 克, 0.04 莫耳)溶液, 被添加到粉末的碳酸
鉀(6.6 克, 0.05 莫耳), 並且反應在 100°C 下加熱 7 小時
並且被冷卻。溶劑在減壓下被移除, 並且殘餘物在醋酸
15 乙酯及水中分佈。有機相被分離、乾燥(MgSO₄)並且過
濾。在減壓下移除溶劑產生固體。

在氧化矽膠上、以醋酸乙酯及 DCM 沖提(梯度沖
提, 最多 20%)做色層分析, 產生為白色固體的標題化合
物。

20

敘述 2

(R)-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯啶-3-基胺(D2)

在 DCM(80 毫升)中的 D1(11.5 克, 0.04 莫耳)溶液被
冷卻(冰浴), 並且添加三氟醋酸(過量, 50 毫升)。反應被

五、發明說明 (27)

加溫到室溫、攪拌 3 小時，並且在醋酸乙酯及水性氫氧化鈉中分佈。有機相被分離、乾燥(MgSO₄)並且過濾。在減壓下移除溶劑產生黃色油的粗製產物。在減壓下球對球(bulb to bulb)蒸餾起初產生油狀的標題化合物，其被靜置結晶。

敘述 3

1,3-二甲基-5-硝基異喹啉(D3)

在濃硫酸(15 毫升)中的 1,3-二甲基異喹啉[(*Chem. Lett.* 1983, 791 頁)，2.39 克、15.20 毫莫耳]被冷卻到<4°C。在濃硫酸中的硝酸鉀(1.69 克、72 毫莫耳)溶液被逐滴添加，保持溫度低於 4°C。在完成添加之後，該溶液在此溫度下再攪拌 2 小時，然後加溫 1 小時到室溫。反應混合物被倒入冰水中，並且溶液以氫氧化鈉鹼化，並且以 DCM 萃取。萃取物以鹽水洗滌、乾燥並且濃縮成黃色固體。以氧化矽膠色層分析純化產生黃色結晶固體的標題化合物。

敘述 4

20 5-胺基-1,3-二甲基異喹啉(D4)

在甲醇中之 D3(2.01 克，9.94 毫莫耳)與 10%在木炭上之鈀(1 克)的溶液在大氣壓下氫化 1 小時。觸媒被過濾掉並且濾液在減壓下濃縮，產生灰白色固體的標題化合物。

五、發明說明 (28)

敘述 5

3-甲基-5-硝基異喹啉(D5)

在濃硫酸(30 毫升)中的 3-甲基異喹啉(5.4 克、0.038
5 莫耳)溶液被小心地添加到在濃硫酸(23 毫升)中的硝酸鉀
(4.25 克、1.1 當量)溶液中，同時維持溫度低於 $<4^{\circ}\text{C}$ (冰
浴)。連續攪拌 2 小時並且然後溫度升到室溫。反應再攪
拌 3 小時，並且然後被倒入冰-水淤漿(500 毫升)中。使用
固體碳酸鉀中和，產生黃色固體，其被過濾並且以水洗
10 滌。粗製產物被溶解於乙醇(200 毫升)中、過濾並在減壓
下濃縮，產生黃色固體的標題化合物。

敘述 6

5-胺基-3-甲基異喹啉(D6)

15 標題化合物從 D5、使用敘述 4 概述的步驟製備。

敘述 7

N-(2,2,-二甲氧基乙基)-(1-苯基)乙基胺(D7)

在乙腈(150 毫升)中的 α -甲基苄基胺(8.37 克，0.07 莫
20 耳)及溴基乙醛二甲基乙縮醛(11.67 克，0.07 莫耳)溶液被
加熱回流 2 天並且冷卻。該固體被過濾掉，並且濾液在
減壓下濃縮，留下油狀物。在氧化矽膠上用醋酸乙酯做
色層分析，產生油狀的標題化合物。

五、發明說明 (29)

敘述 8

1-甲基異喹啉(D8)

在 2 小時期間對經冷卻之氯基硫酸(16 毫升, -10°C) 小心地添加 D7(5 克、0.024 莫耳)。反應被容許加溫到室溫, 並連續攪拌 3 天。然後反應被倒入冰-水淤漿(500 毫升)中、使用固體碳酸鉀鹼化, 續以使用 DCM 萃取。有機相被分離、在 MgSO_4 上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮, 留下油狀物。在氧化矽膠上以醋酸乙酯沖提做色層分析, 產生為黃色油的標題化合物。

10

敘述 9

1-甲基-5-硝基異喹啉(D9)

在濃硫酸(2.5 毫升)中的 D8(1 克、7 毫莫耳)溶液被冷卻($\leq 4^{\circ}\text{C}$), 並且在 10 分鐘內添加濃硝酸(1 毫升)。反應被攪拌 30 分鐘並且然後在 60°C 加熱 2 小時。在冷卻之後, 反應混合物被倒入冰水淤漿(100 毫升)中, 並且使用固體碳酸鉀鹼化, 續以使用 DCM 萃取。有機相被分離、在 MgSO_4 上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮, 產生白色固體的標題化合物。

20

敘述 10

5-胺基-1-甲基異喹啉(D10)

標題化合物從(D9)、使用敘述 4 概述的步驟製備。

五、發明說明 (30)

敘述 11

|(R)-1-(3-甲基)-吡咯啉-3-基|胺基甲酸第三丁酯(D11)

在 1,4-二氧陸園(無水, 50 毫升)中的 BINAP(1.25 克、2 毫莫耳)、醋酸鈹(0.3 克、1.3 毫莫耳)、碳酸銻(6.6 克、0.02 莫耳)、3-溴基甲苯(4.6 克、0.027 莫耳)及(3R)-
5 (+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉(2.5 克, 0.013 莫耳)懸浮液在氫氣下被加熱回流 18 小時。冷卻之後, 溶劑在減壓下被移除, 並且殘餘物在 DCM 及水中分佈。有機相被分離、在 MgSO_4 上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮, 留下
10 油狀物。在氧化矽膠上以醋酸乙酯及己烷(梯度, 最多 4%)沖提做色層分析, 產生為灰白色固體的標題化合物。

敘述 12

(R)-1-(3-甲基)-吡咯啉-3-基胺(D12)

15 在 TFA(1.2 毫升)及 DCM(1.2 毫升)中的 D11(2.07 克、7.5 毫莫耳)溶液在室溫下被攪拌 18 小時。溶劑在減壓下被移除, 並且殘餘物在 DCM 及水性碳酸氫鈉中分佈。有機相被分離、在 MgSO_4 上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮, 留下油狀的標題化合物。

20

敘述 13

(R)-1-(3-氟苯基吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三-丁酯(D13)

標題化合物從(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉及 1-溴基-3-氟基苯、使用敘述 11 中概述的步驟製備。

五、發明說明 (31)

敘述 14

(R)-1-(3-氟苯基)吡咯啉-3-基)胺(D14)

標題化合物從 D13、使用敘述 12 概述的步驟製備。

5

敘述 15

(R)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯啉-3-氨基甲酸第三-丁酯(D15)

標題化合物從(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉及 4-溴基-1,2-二氟基苯、使用敘述 11 概述的步驟製備。

10

敘述 16

(R)-1-(3,4-二氟苯基)-吡咯啉-3-基胺(D16)

標題化合物從 D15、使用敘述 12 概述的步驟製備。

15 敘述 17

(R)-1-(3-氟基-4-甲基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(D17)

標題化合物從(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉及 4-溴基-2-氟基苯、使用敘述 11 概述的步驟製備。

20

敘述 18

(R)-1-(3-氟苯基-4-甲基苯基)-吡咯啉-3-基胺(D18)

標題化合物從 D17、使用敘述 12 概述的步驟製備。

五、發明說明 (32)

敘述 19

(2,2-二乙氧基乙基)-(2-氟苄亞甲基)胺(D19)

2-氟苯醛(7.45 克)被添加胺基乙醛二乙基縮醛(9.16 克)中，並反應被加熱到 100°C、3 小時。在冷卻之後，混合物被轉到分離漏斗，在二乙醚及水中分佈。醚層被分離、在硫酸鎂上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮，留下油狀物。在 0.6-0.8 毫米下蒸餾，收集沸點在 102-106°C 的部份，產生無色油狀的標題化合物。

10 敘述 20

8-氟基異喹啉(D20)

在濃硫酸(5 毫升)中的五氧化磷(18 克)溶液被加熱到 160°C，在 5 分鐘期間內以在濃硫酸(75 毫升)中的 D19(11.5 克)溶液小心處理。在加熱 25 分鐘之後，反應被冷卻並被倒入冰-水淤漿(1 升)中。以固體氫氧化鈉鹼化到 pH 10，續以醋酸乙酯萃取。有機相在硫酸鎂上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮，產生粗製產物。在氧化矽膠上以醋酸乙酯及己烷(梯度，最多 10%)沖提做色層分析，產生灰黃色結晶固體的產物。

20

敘述 21

8-氟基-5-硝基異喹啉(D21)

在濃硫酸(2 毫升)中的 D20(0.278 克)被冷卻到 0°C。硝酸鉀(0.21 克)被分部份地添加，同時維持溫度低於 0

五、發明說明 (33)

℃。在完成添加之後，溶液在 0℃ 下再攪拌 1.5 小時，並且然後在室溫下攪拌 24 小時。反應混合物被倒入冰-水淤漿中、使用氫氧化鈉鹼化並且以醋酸乙酯萃取。醋酸乙酯溶液在硫酸鎂上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮，留下粗製產物。以氧化矽膠色層分析、醋酸乙酯沖提來純化，產生黃色結晶固體的標題化合物。

敘述 22

5-胺基-8-氟基異喹啉(D22)

10 在乙醇(2 毫升)中的 D21(0.283 克)以濃鹽酸(2 毫升)處理。反應混合物在冰浴中冷卻，並且在乙醇(2 毫升)中的二水合氯化錫(II)(1.45 克)溶液被分部份地在 10 分鐘內添加。再 20 分鐘之後，反應混合物以氫氧化鈉鹼化並且以 DCM 萃取。DCM 溶液在硫酸鎂上乾燥、過濾並且在減壓下濃縮，留下粗製產物。在氧化矽膠色層分析上、以醋酸乙酯沖提，產生乳白色固體的標題化合物。

敘述 23

(1-苄基-六氫吡啶-4-基)-胺基甲酸第三-丁酯(D23)

20 在 DCM(200 毫升)中的 1-苄基-4-胺基六氫吡啶(30 克、0.16 莫耳)溶液在 2 小時期間被逐滴添加到 DCM(100 毫升)中之二碳酸二-第三-丁酯(1.1 當量，37.9 克)溶液中。反應在室溫下攪拌 18 小時，並且然後溶劑在減壓下被移除，產生白色固體的標題化合物。

五、發明說明(34)

敘述 24

六氫吡啶-4-基-胺基甲酸第三-丁酯(D24)

在甲醇(150 毫升)中的 D23(10 克, 3.4 毫莫耳)的溶
5 液, 在每平方吋 50 磅的 Parr 氫化器中使用 10%在碳上鈀
(800 毫克)氫化 18 小時。觸媒被過濾掉並且濾液在減壓
下濃縮, 產生白色固體的標題化合物。

敘述 25

10 1-|((5-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基)-胺基|-甲酸第
三-丁酯(D25)

標題化合物從 D24 及 2-氯基-5-三氟甲基吡啶、使用
敘述 1 概述的步驟製備。

15 敘述 26

1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基胺(D26)

標題化合物從 D25、使用敘述 2 概述的步驟製備。

敘述 27

20 3-(3'-異喹啉-5-基-脲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(D27)

在甲苯(10 毫升)及三乙基胺(0.68 毫升)中的 1-(第三-
丁氧基羰基)-3-吡咯啶羧酸第三丁酯(1 克, 4.4 毫莫耳)懸
浮液被添加到疊氮化二苯基磷(1.1 當量, 1.33 克)中。反
應加熱回流 1 小時並冷卻。添加 5-胺基異喹啉(629 毫

五、發明說明 (35)

克，4.4 毫莫耳)，且反應在室溫下被攪拌 56 小時。在減壓下移除溶劑，並且殘餘物在氧化矽膠上以己烷/醋酸乙酯及己烷(梯度，最多 50%)沖提做色層分析，產生泡沫狀的標題化合物。

5

敘述 28

N-(異喹啉-5-基)-*N'*-(六氫吡啶-3-基)尿素(D28)

標題化合物從 D27、使用敘述 2 概述的步驟製備。

10 敘述 29

[(R)-1-(3-三氟基甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三-丁酯(D29)

標題化合物從 2-氯基-3-三氟基甲基吡啶及(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啶、使用敘述 1 概述的步驟製

15 備。

敘述 30

(R)-1-(3-三氟基甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D30)

標題化合物從 D29、使用敘述 2 概述的步驟製備。

20

敘述 31

[(R)-1-(4-三氟基甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三-丁酯(D31)

標題化合物從 2-氯基-4-三氟基甲基吡啶及(3R)-(+)-3-

五、發明說明 (36)

(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉、使用敘述 1 概述的步驟製備。

敘述 32

5 (R)-1-(4-三氟基甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D32)

標題化合物從 D31、使用敘述 2 概述的步驟製備。

敘述 33

| (R)-1-(6-三氟基甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基 | 胺基甲酸

10 第三-丁酯(D33)

標題化合物從 2-氯基-6-三氟基甲基吡啶及(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉、使用敘述 1 概述的步驟製備。

15 敘述 34

(R)-1-(6-三氟基甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D34)

標題化合物從 D33、使用敘述 2 概述的步驟製備。

敘述 35

20 | (R)-1-(3-氯基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基 | 胺基甲酸第三-丁酯(D35)

標題化合物從 2,3-二氯基吡啶及(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉、使用敘述 1 概述的步驟製備。

五、發明說明 (37)

敘述 36

(R)-1-(3-氯基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D36)

標題化合物從 D35、使用敘述 2 概述的步驟製備。

5 敘述 37

[(R)-1-(5-氯基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三-丁酯(D37)

標題化合物從 2,5-二氯基吡啶及(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啶、使用敘述 1 概述的步驟製備。

10

敘述 38

(R)-1-(5-氯基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D38)

標題化合物從 D37、使用敘述 2 概述的步驟製備。

15 敘述 39

[(R)-1-(5-溴基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基]胺基甲酸第三-丁酯(D39)

標題化合物從 2-氯基-5-溴基吡啶及(3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啶、使用敘述 1 概述的步驟製備。

20

敘述 40

(R)-1-(5-溴基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D40)

標題化合物從 D39、使用敘述 2 概述的步驟製備。

五、發明說明 (38)

敘述 41

[(R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基]-胺基甲酸第三-
丁酯(D41)

標題化合物從 2-氯基-6-甲基吡啶及(3R)-(+)-3-(第三-
5 丁氧基羰胺基)吡咯啉、使用敘述 1 概述的步驟製備。

敘述 42

(R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-3-基胺(D42)

標題化合物從 D41、使用敘述 2 概述的步驟製備。

10

敘述 43

1-|((3-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基)胺基|-胺基甲
酸第三-丁酯(D43)

標題化合物從 D24 及 2-氯基-3-三氟甲基吡啶、使用
15 敘述 1 概述的步驟製備。

敘述 44

1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基胺(D44)

標題化合物從 D43、使用敘述 2 概述的步驟製備。

20

敘述 45

1-|((6-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)胺基|-胺基甲酸
第三-丁酯(D45)

標題化合物從 D24 及 2-氯基-6-三氟甲基吡啶、使用

五、發明說明 (39)

敘述 1 概述的步驟製備。

敘述 46

1-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基胺(D46)

- 5 標題化合物從 D45、使用敘述 2 概述的步驟製備。

敘述 47

1-|((4-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基)胺基|-胺基甲酸第三-丁酯(D47)

- 10 標題化合物從 D24 及 2-氯基-4-三氟甲基吡啶、使用敘述 1 概述的步驟製備。

敘述 48

1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基胺(D48)

- 15 標題化合物從 D47、使用敘述 2 概述的步驟製備。

敘述 49

1-|((3-氯基-5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)胺基|-胺基甲酸第三-丁酯(D49)

- 20 標題化合物從 D24 及 2,3-二氯基-5-三氟甲基吡啶、使用敘述 1 概述的步驟製備。

敘述 50

1-(3-氯基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-基胺(D50)

五、發明說明 (40)

標題化合物從 D49、使用敘述 2 概述的步驟製備。

下列胺使用上面敘述那些方法來製備。

(R)-1-(3-甲基吡啶-2-基)-吡咯啉-3-基胺(D51)。

5 (R)-1-(4-甲基吡啶-2-基)-吡咯啉-3-基胺(D52)。

(R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)-吡咯啉-3-基胺(D53)。

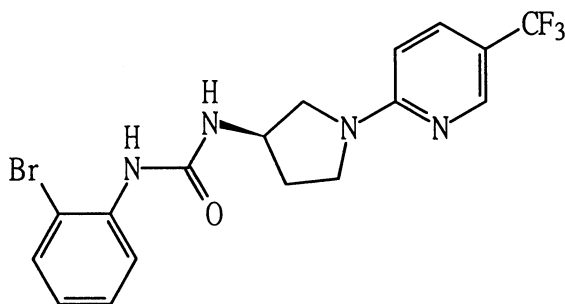
(R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-吡咯啉-3-基胺(D54)。

1-(3-氟基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯啉-4-基胺(D55)。

- 10 (3R)-(+)-3-(第三-丁氧基羰胺基)吡咯啉、5-胺基異喹啉、1-胺基異喹啉、5-胺基喹啉及 7-胺基喹啉為可分別從 TCI(日本)、Aldrich 化學公司(Aldrich Chemical Company) 及 Specs 和 BioSpecs B.V.做商業上的獲得。三碳酸二-第三-丁酯是根據文獻中概述的步驟(Org. Synth. 1978, 57, 45 頁)製備。2-甲基-7-胺基喹啉是根據文獻中概述的步驟(J. Med. Chem., 1977, 20(11), 1528 頁)製備。
- 15

實例 1

- N-(2-溴苯基)-N'-[((R)-1-(5-三氟苯基-2-吡啶基)吡咯啉-3-基)尿素(E1)
- 20



五、發明說明 (41)

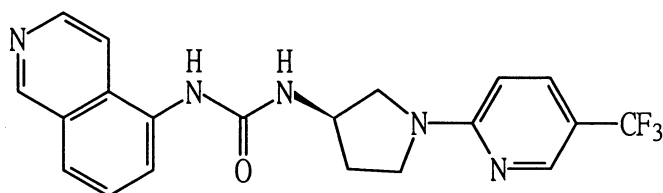
在乾燥二乙醚(65 毫升)中的異氰酸 2-溴基苯基酯 (Aldrich 化學公司)(27.4 毫升, 0.222 莫耳)溶液在 0.5 小時內、室溫、氬氣下, 被逐滴添加到在乾燥二乙醚(0.8 升)中之有效攪拌的 D2(51.4 克, 0.222 莫耳)溶液中。在攪拌 18 小時之後, 白色沉澱被過濾掉, 並且以乾燥二乙醚 (2×150 毫升)洗滌。固體被壓成細粉, 並然後於二乙醚 (470 毫升)中、室溫下再攪拌 4 小時。不溶解的產物被過濾掉, 並且以二乙醚(100 毫升)洗滌, 並且在 50°C/真空/24 小時下乾燥, 產生白色固體的標題化合物。

- ¹H-NMR(d₆-DMSO, 400 百萬赫茲) δ 1.94-1.98(1H, m), 2.19-2.28(1H, m), 3.31-3.41(1H, m), 3.56(2H, br, s), 3.67-3.71(1H, m), 4.34-4.36(1H, m), 6.62(1H, d, J 9.0 赫茲), 6.89(1H, t, J 7.8 赫茲), 7.28(1H, t, J 8.5 赫茲), 7.47(1H, d, J 6.7 赫茲), 7.55(1H, dd, J 8.0, 1.4 赫茲), 7.76-7.79(2H, m), 8.12(1H, dd, J 8.3, 1.4 赫茲), 8.41(1H, s)。MH⁺ 420, 431。

實例 2

N-(異喹啉-5-基)-*N'*-[((*R*)-1-(5-三氟苯基-2-吡啶基)吡咯啉-3-基)尿素(E2)

20



在乾燥 DCM(1 毫升)中的三碳酸二-第三-丁酯 (0.681

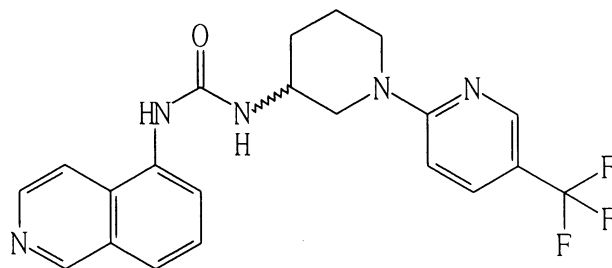
五、發明說明 (42)

克，2.595 毫莫耳)溶液以一個部份添加到在乾燥 DCM(1 毫升)中的 D2(0.5 克，2.162 毫莫耳)溶液。在起初冒泡之後，溶液在室溫下攪拌 0.3 小時。添加在乾燥 DCM(1 毫升)中的 5-胺基異喹啉(0.312 克，2.162 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。所得之沉澱物以離心移除，並固體以醚洗滌並乾燥，產生白色固體的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}, 250 \text{ 百萬赫茲}) \delta$ 9.26(1H, s), 8.57(1H, s), 8.52(1H, d), 8.41(1H, s), 8.31(1H, d), 7.88(1H, d), 7.78(1H, dd), 7.70(1H, d), 7.60(1H, t), 6.99(1H, d), 6.64(1H, d), 4.41(1H, m), 3.73(1H, dd), 3.59(2H, m), 3.42(1H, m), 2.28(1H, m)及 2.20(1H, m)。MH⁺ 402。

實例 3

(+)-N-(異喹啉-5-基)-N'-[(1-(5-三氟苯基-2-吡啶基)六氫吡啶-3-基)]尿素(E3)



在二甲基甲醯胺(10 毫升)中的 D28(0.2 克，0.74 毫莫耳)、2-氯基-5-三氟甲基吡啶(3 當量，0.4 克)與細粉狀的碳酸鉀(3 當量，0.31 克)在 90°C 下加熱 18 小時並且冷卻。溶劑在減壓下被移除，並且殘餘物在醋酸乙酯及水中分佈。有機相被分離、乾燥(MgSO₄)並且過濾。減壓下

五、發明說明 (43)

移除溶劑，產生粗製產物。在氧化矽膠上、以醋酸乙酯沖提被色層分析，產生為灰白色固體的標題化合物，其被轉化成鹽酸鹽。MH⁺(游離鹼) 416。

兩個對映異構物(E3A 及 E3B)使用 Chiralpak AD 管柱
5 (250×19 毫米內徑)做 HPLC 分離，並且以正-己烷:乙醇(80:20 體積/體積)、以流速 1 毫升/分鐘沖提，在 215 微米以 UV 偵測。

在表 1 中呈現的實例是根據在此所述之步驟及類似 E1 至 E3 的那些來製備。

10

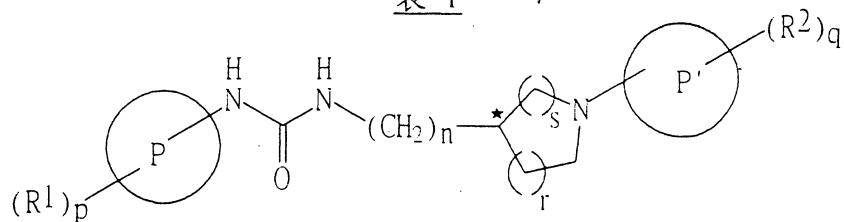
裝

訂

線

五、發明說明 (44)

表 1

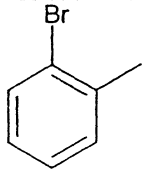
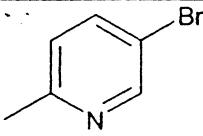
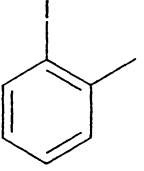
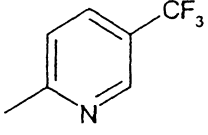
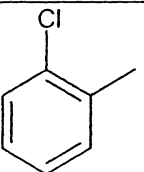
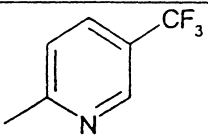
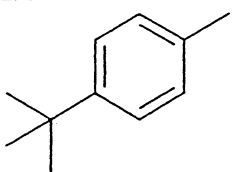
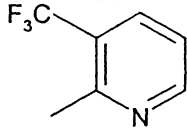
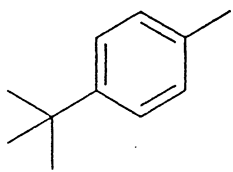
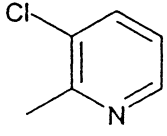
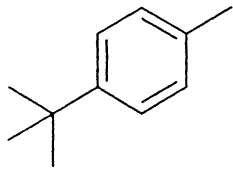
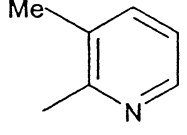
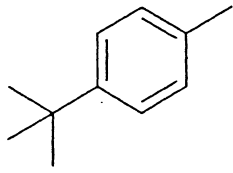
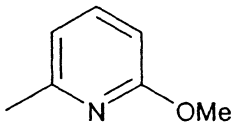
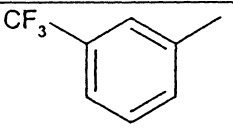
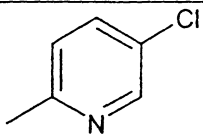
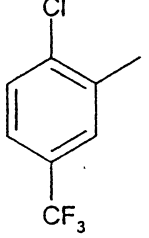
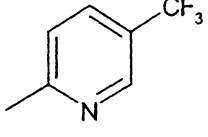


5

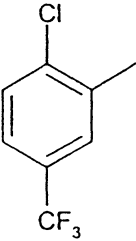
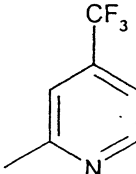
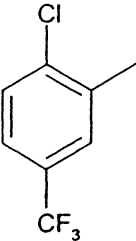
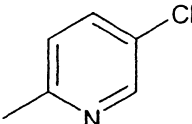
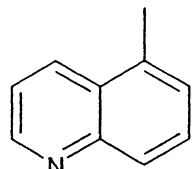
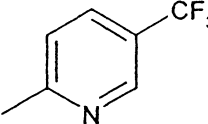
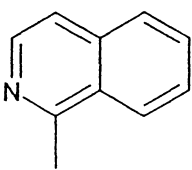
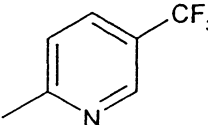
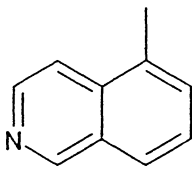
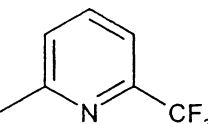
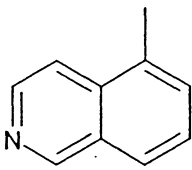
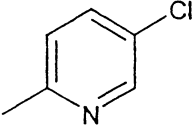
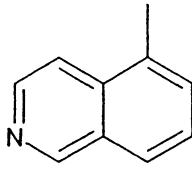
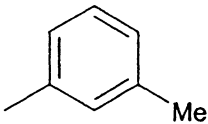
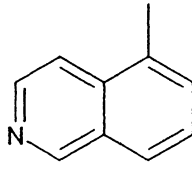
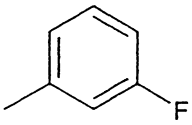
(I)

Ex		S'Chem	s	r		MH+
4		R	1	1		429, 431
5		R	1	1		429, 431
6		R	1	1		429, 431
7		R	1	1		396, 398
8		R	1	1		396, 398

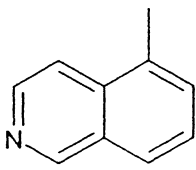
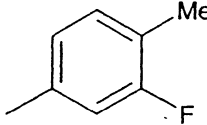
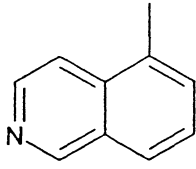
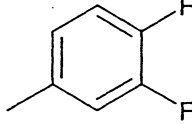
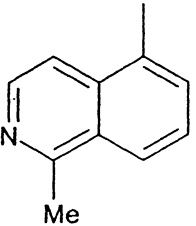
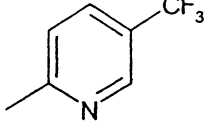
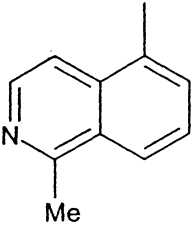
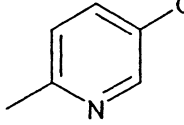
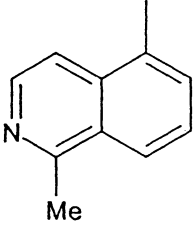
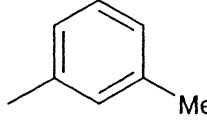
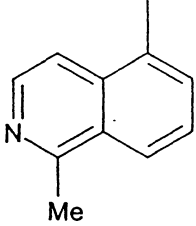
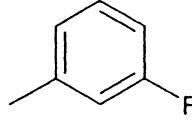
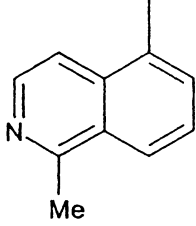
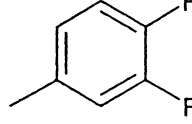
五、發明說明 (45)

9		R	1	1		440, 442
10		R	1	1		477
11		R	1	1		385, 387
12		R	1	1		407
13		R	1	1		373, 375
14		R	1	1		353
15		R	1	1		369
16		R	1	1		384, 386
17		R	1	1		452, 454

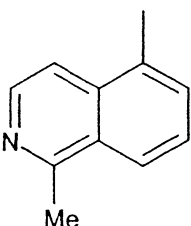
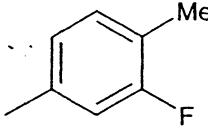
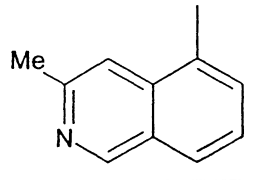
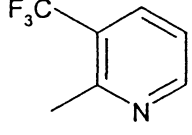
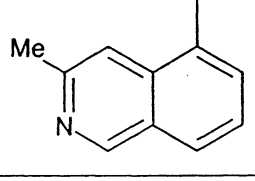
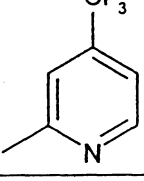
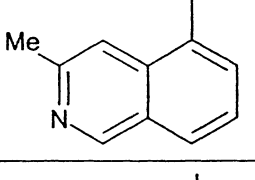
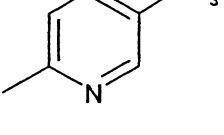
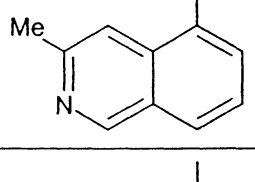
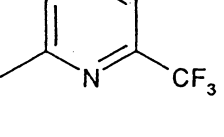
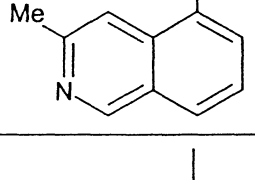
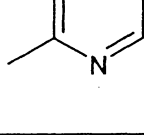
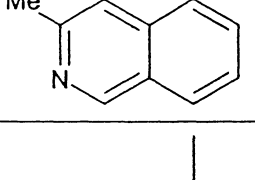
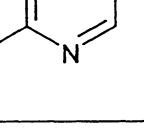
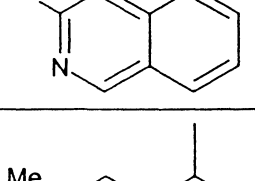
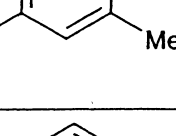
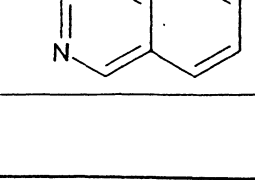
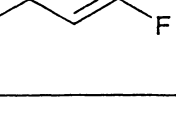
五、發明說明 (46)

18		R	1	1		452, 454
19		R	1	1		420, 422
20		R	1	1		402
21		R	1	1		402
22		R	1	1		402
23		R	1	1		368, 370
24		R	1	1		347
25		R	1	1		351

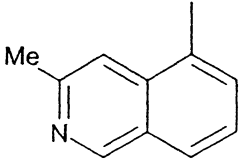
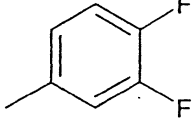
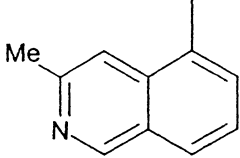
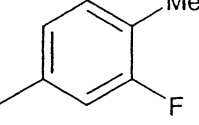
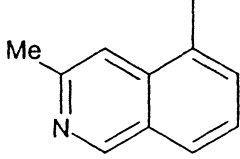
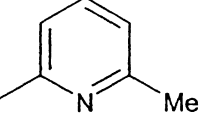
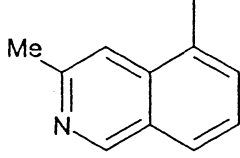
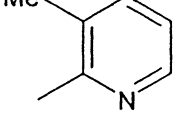
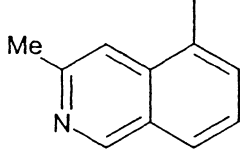
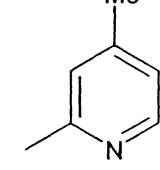
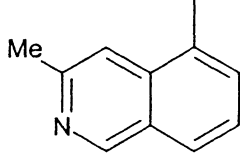
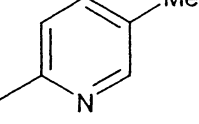
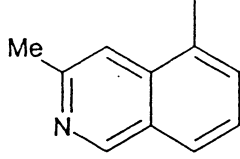
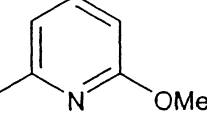
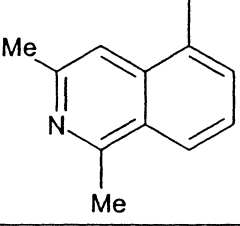
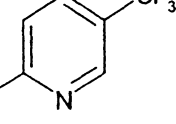
五、發明說明 (47)

26		R	1	1		365
27		R	1	1		369
28		R	1	1		416
29		R	1	1		380, 382
30		R	1	1		361
31		R	1	1		365
32		R	1	1		383

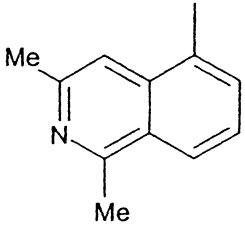
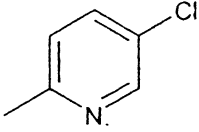
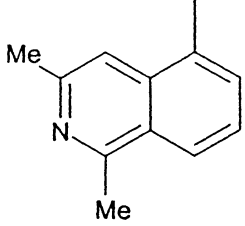
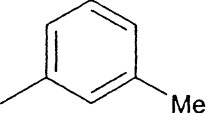
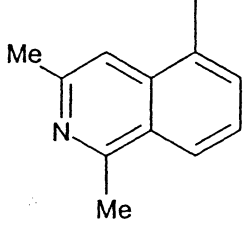
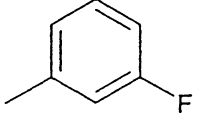
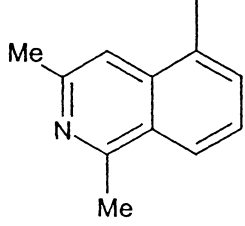
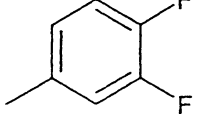
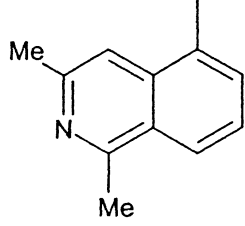
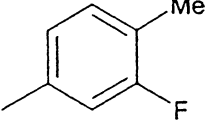
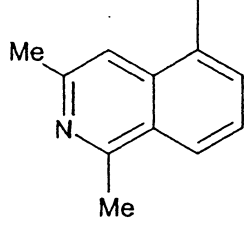
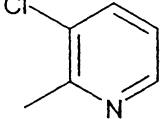
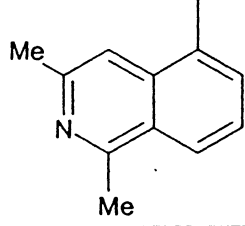
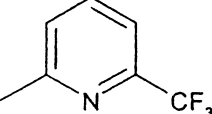
五、發明說明(48)

33		R	1	1		379
34		R	1	1		416
35		R	1	1		416
36		R	1	1		416
37		R	1	1		416
38		R	1	1		381, 383
39		R	1	1		380, 382
40		R	1	1		361
41		R	1	1		365

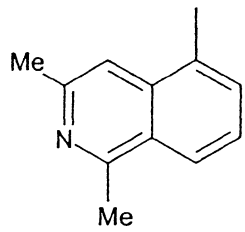
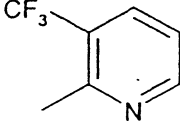
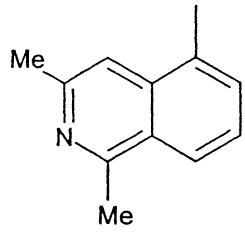
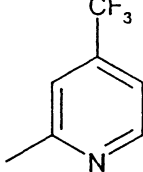
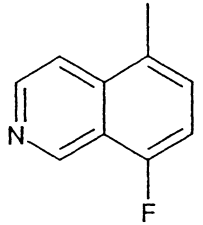
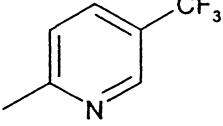
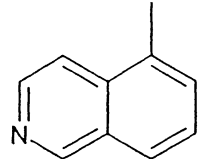
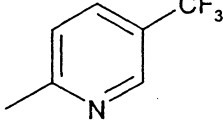
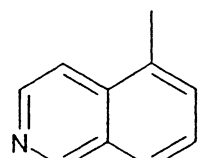
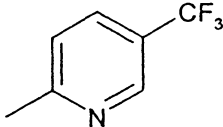
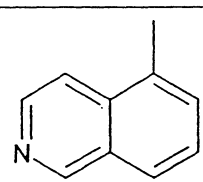
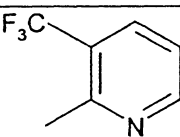
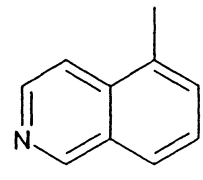
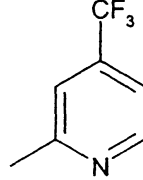
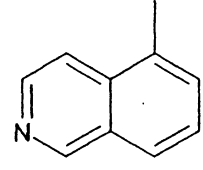
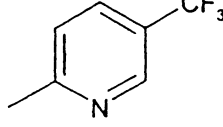
五、發明說明 (49)

42		R	1	1		382
43		R	1	1		379
44		R	1	1		362
45		R	1	1		362
46		R	1	1		362
47		R	1	1		362
48		R	1	1		378
49		R	1	1		430

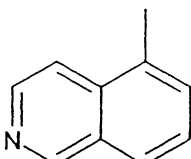
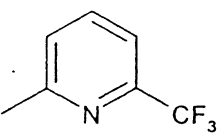
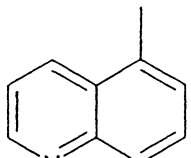
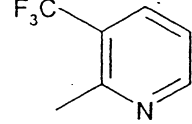
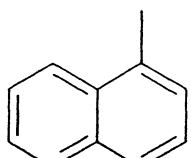
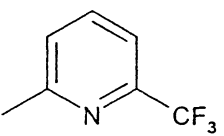
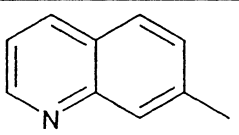
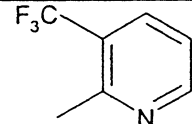
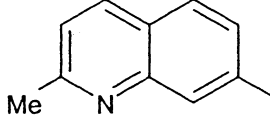
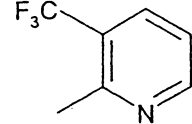
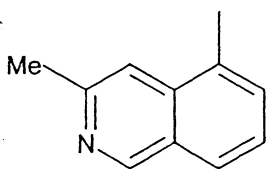
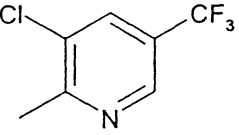
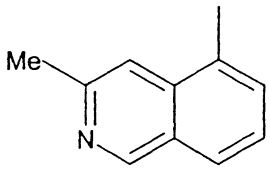
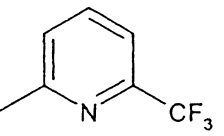
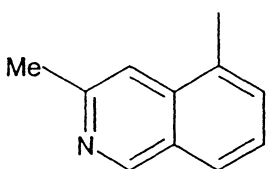
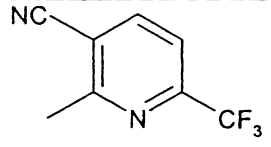
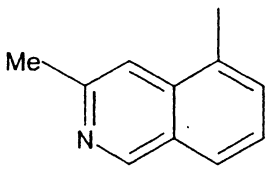
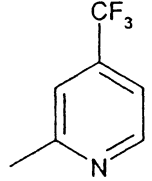
五、發明說明 (50)

50		R	1	1		396, 398
51		R	1	1		375
52		R	1	1		379
53		R	1	1		397
54		R	1	1		393
55		R	1	1		395, 397
56		R	1	1		430

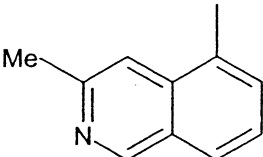
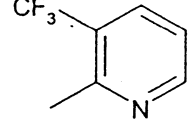
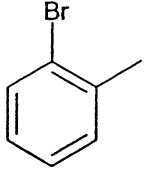
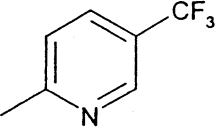
五、發明說明 (51)

57		R	1	1		430
58		R	1	1		430
59		R	1	1		420
60			1	2		416
61			1	2		416
62		-	2	1		416
63		-	2	1		416
64		-	2	1		416

五、發明說明 (52)

65		-	2	1		416
66		-	2	1		416
67		-	2	1		416
68		-	2	1		416
69		-	2	1		430
70		-	2	1		463, 465
71		-	2	1		430
72		-	2	1		455
74		-	2	1		430

五、發明說明 (53)

75		-	2	1		430
76		S	1	1		429, 431

10 S`chem=立體化學

五、發明說明 (54)

藥理資料

(a) 試管分析

如上所參考地，本發明之化合物是香草精類受體 (VR1) 拮抗劑，並因此具有有用的藥理性質。香草精類受體 (VR1) 拮抗劑活性可藉著使用習用的方法確定，並且說明任何特別的化合物，例如：在如：D. Le Bars、M. Gozarin 及 S.W. Cadden, [Pharmacological Reviews, 2001, 53(4), 597-652] 標準參考書或其他在此所提之此類教科書中所揭示的那些。

10 用於本發明之化合物的篩選是基於 FLIPR 為基礎之鈣分析，類似於 Smart 等人 (British Journal of Pharmacology, 2000, 129, 227-230) 敘述的。轉染的星細胞 (astrocytoma) 1321N1 細胞，穩定地表現人類 VR1，被播種在 25,000 細胞/孔 (96-孔板) 的 FLIPR 板上，並培養隔
15 夜。

該細胞後續被負載於包含 4 微莫耳濃度的 Fluo-3 AM (Molecular Probes) 介質中 2 小時，在黑暗的室溫中。然後該板以包含 1.5 毫莫耳濃度鈣、無丙璜舒 (probenecid) 的 Tyrode 洗滌 4 次。細胞以化合物或緩衝控制劑在室溫
20 下預先培養 30 分鐘。然後添加番椒鹼 (Sigma) 到細胞中。在番椒鹼添加之後，具有對人類 VR1 之拮抗活性的化合物，以偵測螢光的不同偵測來鑑別，與無化合物的緩衝控制劑比較。因此，例如：在緩衝控制劑中，番椒鹼的添加造成細胞內鈣的增加，造成螢光。具有拮抗活性的化

五、發明說明 (55)

合物阻斷番椒鹼鍵結到受體上，沒有訊號，並且因此在細胞內鈣的份量無增加，且隨後降低螢光。pKb 值從 IC₅₀ 值使用 Cheng-Prusoff 方程式產生。

以上述方法測試的所有化合物具有 pKb>6，較佳的化合物具有 pKb>7.0。

(b)在天竺鼠上之 FCA-引發痛覺過敏

100 微升的之 1 毫克/毫升 FCA 被內腳底地注射到 4 群 8 隻公 Dunkin Hartley 天竺鼠(批次:6283434，平均重量 340 克)的左掌中。24 小時後，化合物以 0(媒介物)、3、10、300 毫克/公斤被口服施用，以 1%甲基纖維素做為媒介物，且劑量體積為 2 毫升/公斤，並直接添劑到胃中。該甲基纖維素被逐漸添加到在杵及研鉢中的化合物裡，並且一起研磨。

15 在 FCA 施用(初讀數)之前、在 FCA 之後但在藥物施用之前(劑量前讀數)、及在藥物施用後 1 小時，獲得機械痛覺過敏的行為讀數。所用之讀數為腳掌壓(Randall-Sellito)並且終點為腳掌的移除。腳掌壓設備也具有一個置於增加標記 2 倍點上的銀碟。

20 在試管中具有 pKb>7.0 的化合物，根據上述的模式，在此模式中被測試並且顯示為有活性的。

申請日期: 91.9.11

公告本

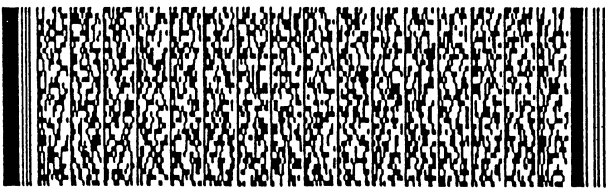
案號: 91120671

類別: C07D 207/00, 521/00, A61K 31/40, 31/395

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

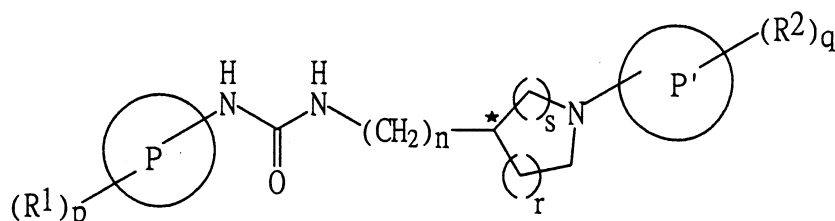
一、 發明名稱	中文	新穎尿素化合物，含其之醫藥組成物及其用途
	英文	Novel urea Compound, pharmaceutical composition containing the same and its use
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 海學德 2. 湯馬文
	姓名 (英文)	1. Harshad Kantilal Rami 2. Mervyn Thompson
	國籍	1. 英國 2. 英國
	住、居所	1. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南(New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, U.K.) 2. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南(New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, U.K.)
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 英商史密斯克萊美占有限公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. SmithKline Beecham p.l.c.
	國籍	1. 英國
	住、居所 (事務所)	1. 英國米德塞白福德城西格瑞特路980號(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, U.K.)
	代表人 姓名 (中文)	1. 紀彼得
	代表人 姓名 (英文)	1. Peter John Giddings



四、中文發明摘要（發明之名稱：

新穎尿素化合物，含其之醫藥組成物及其用途

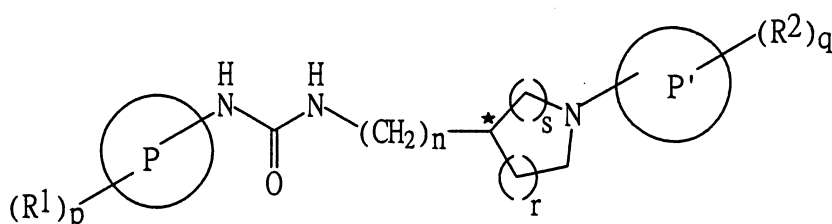
式(I)的某些化合物：



或其藥學上可接受的鹽類或其溶劑化物，其中 R^1 、 R_2 、 P 、 P' 、 n 、 p 、 q 、 r 及 s 是如說明書中所定義的；製備此類化合物的方法；包含此類化合物的藥學組成物；及此類化合物及組成物在醫藥上的用途。

英文發明摘要（發明之名稱： Novel urea Compound, pharmaceutical composition containing the same and its use

Certain compounds of formula (I),



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, therein R^1 , R_2 , P , P' , n , p , q , r and s are as defined in the specification, a process for preparing such compounds, a pharmaceutical composition comprising such compounds and the use of such compounds and composition in medicine.

六、申請專利範圍

專利申請案第 91120671 號
ROC Patent Appln. No. 91120671
修正後無劃線之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
5 (民國 93 年 7 月 20 日送呈)
(Submitted on July 20, 2004)

1. 一種 N-(2-溴苯基)-N'-[((R)-1-(5-三氟甲基-2-吡啶基)吡咯
啉-3-基)尿素或其醫藥可接受之鹽。
- 10 2. 一種 N-(2-溴苯基)-N'-[((R)-1-(5-三氟甲基-2-吡啶基)吡
咯啉-3-基)尿素或其醫藥可接受之鹽於製造一用於治療
或預防對其中香草精類(VRI)受體之拮抗作用有利的疾
病之醫藥品的用途。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之用途，其用於治療及/或預
15 防疼痛。
4. 一種於哺乳類(包括人類)中用於治療或預防對其中香草
精類(VRI)受體之拮抗作用有利的疾病之醫藥組成物，
其包含一有效含量的 N-(2-溴苯基)-N'-[((R)-1-(5-三氟甲
基-2-吡啶基)吡咯啉-3-基)尿素或其醫藥可接受之鹽。
- 20 5. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其另外包含一
醫藥可接受之載體或用於其之賦形劑。