

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96139051

※ 申請日期：96.10.18

※IPC 分類：C07D 403/02 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

CB₁化合物

CB₁ COMPOUNDS

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國禮來大藥廠

ELI LILLY AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

羅倫斯 T 威爾區

WELCH, LAWRENCE T.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, INDIAN 46285, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 強 梅諾特 蕭斯
SCHAUS, JOHN MEHNERT
2. 派瑞 克拉克 海斯
HEATH, PERRY CLARK

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年10月23日；60/862,540

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【先前技術】

CB₁受體家族主要存在於中樞及外周神經系統中且在較低程度上存在於多種外周器官中。CB₂受體主要存在於免疫系統中。已回顧大麻鹼受體配位體之藥理學及治療潛力 (Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 301-313 ; Ann. Rep. Med. Chem., A. Doherty編 ; Academic Press, NY 1999, 第34卷, 199-208 ; Exp. Opin. Ther. 2000, 10, 1529-1538 ; Trends in Pharma. Sci. 2000, 21, 218-224)。CB₁受體促效劑與刺激進食、貧血性質、痛覺缺失、青光眼中之眼內壓降低及多發性硬化症中之肌肉痙攣緩解相關。相反地, 已展示CB₁受體拮抗劑在肥胖症之動物模型中對於降低進食及體重有效。然而, 大多數調節CB₁受體活性之化合物具有反向促效性之藥理學特性, 該反向促效性降低基底CB₁受體信號轉導以及阻斷CB₁促效劑依賴性受體刺激之活性。

目前正開發大量選擇性中樞作用性CB₁受體化合物用於治療肥胖症。然而, 仍需要具有增加之活體內效力並具有低分子量且具有提供治療益處同時使不利情況最小化之藥物代謝動力學及藥效學特性的CB₁受體化合物。參看例如WO 2007/020502。

除渴望性病徵之外, 已展示CB₁反向促效劑進一步在檢定中增強精神抑制劑之活性。儘管當前之精神抑制療法或多或少在控制陽性症狀上有效, 但該等療法在治療陰性及

認知症狀上並不同樣有效，從而致使許多患者不能正常生活。所彙集之證據提示在特定大腦區域(詳言之海馬、紋狀體及皮層區)中增強神經元活化之藥物將對治療陰性及認知症狀有效。此外，已在精神抑制治療所誘發之體重增加之動物模型中證明CB₁受體化合物的體重減輕效應且因此亦可對控制使用當前之精神抑制療法所見之因治療引起之體重急速增加及代謝症候群有效。

此外，已展示CB₁受體化合物在飲酒精之動物模型中降低酒精消耗且因此可適用於治療藥物濫用。

儘管經口投藥為較佳藥物傳遞途徑，但許多CB₁受體化合物由於其於水性介質中之有限溶解度及其代謝不穩定性而受不良經口生物可用性困擾。由於內源性大麻鹼配位體及其在CB₁受體中結合之互補位點的高親脂性，故已知CB₁受體化合物亦具有高度親脂性。該高親脂性導致於水性介質中之不良溶解性從而限制經口吸收及生物可用性。參看例如WO 2007/020502。

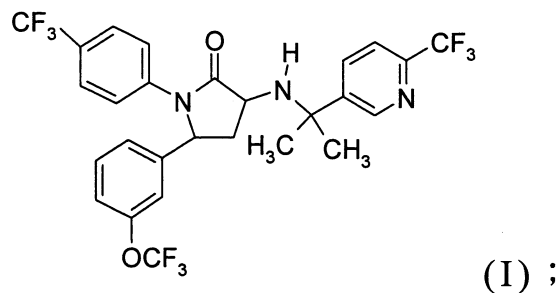
此外，由肝臟迅速代謝之化合物可在由小腸吸收之後且在到達體循環之前經受代謝轉化。在該過程期間，可形成反應性代謝中間產物且隨後可在體內與其他親核體(諸如蛋白質、DNA、RNA等)反應。其可導致毒性問題。其所謂"初次通過效應"亦限制藥物生物可用性。參看例如WO 2007/020502。

總之，需要具有良好生物可用性，具有增加之活體內效力，與CB₂相比具有高度選擇性，比上述分子更易溶且不

形成可隨後產生毒性問題之反應性代謝物的CB₁受體化合物。本發明滿足此需要且同樣提供相關優點。

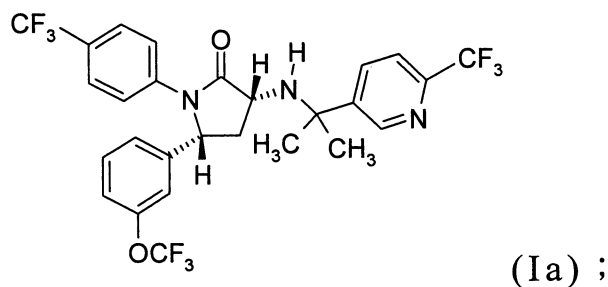
【發明內容】

本發明提供一種式(I)化合物：



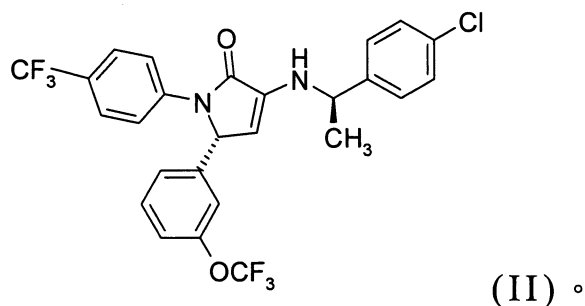
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種式(Ia)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明提供一種式(II)化合物之中間物：



本發明提供一種包含根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物以大於90%ee之光學純度存在於其中的醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物以大於95%ee之光學純度存在於其中的醫藥組合物。

本發明之一實施例提供一種根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物，其係用於治療。

本發明提供一種根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物，其係用於治療選自以下各病症之病症：與攝入過量食物相關之飲食病症、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。

本發明提供根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物在製造用於治療選自以下各病症之病症之藥物中的用途：與攝入過量食物相關之飲食病症、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。

本發明之一實施例提供一種治療可藉由經由反向促效機制阻斷CB₁受體而治療之哺乳動物病狀的方法，該方法包含向患者投與有效量之根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一實施例提供一種與精神抑制劑同時、分開或依次組合使用有效量之根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽治療哺乳動物病狀的方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為與攝入過量食物相關之飲食病症的方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為肥胖症之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為精神分裂症之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為與精神分裂症相關之認知障礙的方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為藥物濫用或酒精依賴之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為戒煙之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為戒煙期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加的方法。

本發明之一實施例提供一種根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物，其係與精神抑制劑同時、分開或依次組合用於治療選自以下各病症之病症：體重增加、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。

在另一實施例中，本發明提供根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物在製造用於以組合療法形式治療選自以下各病症之病症之藥物中的用途：體重增加、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加，其中該藥物係與精神抑制劑

同時、分開或依次組合投與。

本發明提供一種與精神抑制劑同時、分開或依次組合治療可藉由經由反向促效機制阻斷CB₁受體而治療之哺乳動物病狀的方法，該方法包含向患者投與有效量之根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明提供一種治療哺乳動物病狀之方法，其包含向哺乳動物投與有效量之根據式(I)或(Ia)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一實施例提供其中病狀為精神分裂症之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為體重增加之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為肥胖症之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為與精神分裂症相關之認知障礙的方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為藥物濫用或酒精依賴之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為戒煙之方法。

本發明之一實施例提供其中病狀為在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加的方法。

式(I)化合物含有不對稱中心且可因此以非對映異構體混合物、外消旋混合物、單一對映異構體及個別非對映異構體(諸如式Ia化合物)形式存在。涵蓋式(I)化合物之所有該等異構形式作為本發明之態樣。

儘管呈外消旋形式之式(I)化合物為適用藥劑，但通常較

佳投與其中已富集對映異構形式中之一者的式(I)化合物。
本發明之一較佳態樣提供為大體上純對映異構體之式(Ia)
化合物。因此，涵蓋下列特定種類之式(I)及(Ia)化合物中
之每一者作為本發明之態樣：

- (a)對映異構純度大於80%對映異構體過量之化合物；
- (b)對映異構純度大於90%對映異構體過量之化合物；
- (c)對映異構純度大於95%對映異構體過量之化合物；及
- (d)對映異構純度大於99%對映異構體過量之化合物。

可藉由自式(I)化合物之對映異構體混合物中純化所需式
(I)化合物之對映異構體來製備該等對映異構性純化合物。
亦可藉由根據以下一般流程使用為大體上對映異構性純之
前驅物進行合成來製備所需式(I)化合物之對映異構體。熟
習此項技術者應瞭解拆分最終化合物或中間物將提供呈大
體上對映異構性純形式之式(I)化合物以獲得(例如)式(Ia)
化合物，且將使用最方便之方法。

應進一步瞭解可使用此項技術中已知之方法自非對映異
構體混合物分離大體上純之非對映異構體。純化非對映異
構體之方法包括層析及結晶。可將對映異構體混合物藉由
稱為拆分之過程分離成個別大體上純之對映異構體。可經
由使用應用對掌性固定相之層析來拆分對映異構體。合適
對掌性固相包括多醣基固定相，諸如 Chiralpak AD及
Chiracel OJ(由 Chiral Technologies, Inc.銷售)。另外，可藉
由以對掌性酸處理而轉化成非對映異構體鹽之混合物來拆
分鹼性化合物之對映異構體。藉由(例如)結晶來分離所需

非對映異構體鹽。可藉由以鹼處理來分離大體上對映異構性純之鹼性化合物。對掌性酸之實例包括(-)-酒石酸、(+)-酒石酸、(-)-扁桃酸、(+)-扁桃酸、(-)-二甲苯甲鹽基酒石酸及(+)-二甲苯甲鹽基酒石酸。可以類似方式使用大體上對映異構性純之鹼來拆分酸性化合物之對映異構體。該等鹼之實例包括R- α -甲基苄胺、S- α -甲基苄胺及馬錢子鹼。另一拆分外消旋混合物之方法涉及與大體上對映異構性純之對掌性試劑(此處稱為對掌性助劑)反應以形成共價鍵。該反應產生非對映異構體之混合物，且根據此項技術中已知之方法將其純化。所有或一部分對掌性助劑可隨後自分子裂解以產生大體上對映異構性純之化合物。在一些情況下，由對掌性助劑所引入之不對稱中心可保留於最終產物中。

一般技術者應瞭解某些所揭示之中間化合物及式(II)化合物可具有不同氫連結點且因此視為互變異構體。涵蓋個別互變異構體以及其混合物作為本發明之態樣。各形式之互變異構體可在所指定之條件下存在、相互轉化及經受互變異構化。

應瞭解如本文中所用，除非另有說明，否則提及式(I)或(Ia)之化合物意謂亦包括其醫藥學上可接受之鹽。

應瞭解如下所述之本發明化合物可以藉由在受控條件下結晶所製備之不同晶體形式存在。

式(I)及(Ia)之化合物對於CB₁受體具有優於CB₂受體之選擇性。此外，有證據表明該等CB₁受體配位體充當CB₁受

體功能之拮抗劑且同樣具有反向促效劑特性。因此，可認為式(I)及(Ia)之化合物為CB₁受體之調節劑且因此適用於預防及治療與CB₁受體相關之病狀。該等病狀包括(例如)記憶缺失、認知病症、精神分裂症之陰性症狀、藥物濫用病症(特定言之為鴉片劑、酒精及菸鹼)、肥胖症、代謝障礙及與攝入過量食物相關之飲食障礙。參見DSM-IV-TR., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised, 第4版, 正文修訂版(2000)。亦參見DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第4版, (1994)。DSM-IV及DSM-IV-TR係由美國精神病學協會命名及統計專題研究組(Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association)制訂且提供診斷類別之描述。熟習此項技術者應瞭解存在病理性心理狀態之替代性命名、疾病分類及分類系統且該等系統隨醫學科學進展而演化。

無論相關體重增加受檢者是否可歸類為臨床上肥胖，皆可使用式(I)或(Ia)之化合物改善體重增加。

可向需要該治療或預防之患者投與有效量之式(I)或(Ia)之化合物以實施本發明之治療方法。經由使用熟知風險因素來確定對進行根據本發明之方法之預防性投藥的需要。最終，由負責該病例之醫師來確定個別化合物之有效量，但其視諸如欲治療之確切疾病、患者罹患之疾病及其他疾病或病狀之嚴重程度、所選投藥途徑、患者可同時需要之其他藥物及治療及醫師判斷中之其他因素而定。式(I)或

(Ia)之化合物的預防或治療劑量當然將隨欲治療之病狀之嚴重程度性質及式(I)或(Ia)之特定化合物及其投藥途徑而變化。

劑量可以單次日劑量形式投與或總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分次給藥形式投與。此外，基於所選用於投藥之個別化合物之特性及/或劑型之特徵(亦即改進釋放)，劑量可以較少頻次(例如每週一次、每週兩次、每月一次等)投與。對於較少頻次投藥，單位劑量可相應較大。當經由經皮途徑或經由連續靜脈內溶液投與時，在整個給藥方案期間劑量投藥當然將為連續而非間歇式的。

【實施方式】

如以上所用且在整個發明說明中，除非另有所述，否則以下術語應定義如下：

"促效劑"係指彼等刺激受體之功能性反應的化合物。

"中性拮抗劑"係指彼等並不改變受體之基礎活性但藉由使功能性反應恢復至基礎狀態之功能性反應而阻斷促效劑及反向促效劑之功能活性的化合物。

"反向促效劑"係指彼等藉由逆轉受體之組成性活性而具有負固有活性之化合物。反向促效劑充當拮抗劑以逆轉促效劑之活性。

"拮抗劑"係指彼等作為中性拮抗劑之化合物。

"肥胖症"係指具有較高量之體脂肪之病狀。若體重指數(BMI)為 30 kg/m^2 或更大，則將此人視為肥胖。通常 BMI=27-30 之人即視為過重。通常，彼等正常體重的人之

BMI為19.9至25.9。肥胖症可能由遺傳或環境之任何原因產生。可產生肥胖症或為肥胖症病因之病症實例包括飲食過量、身體活動減少及出現代謝活性降低之病理學病狀。

"醫藥學上可接受之鹽"及"鹽"係指本發明化合物之相當無毒之無機及有機酸加成鹽及鹼加成鹽。參見例如S.M. Berge等人，"Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)。

"醫藥組合物"及"組合物"意欲涵蓋包含較佳以醫藥學上有效量存在之活性成分及構成載劑之惰性成分(醫藥學上可接受之賦形劑)的產物，以及任何直接或間接由使任何兩種或兩種以上該等成分組合、複合或聚集或由一種或多種該等成分解離或由一種或多種該等成分之其他類型反應或相互作用所獲得的產物。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由使式(I)或(Ia)之化合物與任何醫藥學上可接受之賦形劑混合所製備的任何組合物。

"預防"(肥胖症)係指在肥胖病狀發作之前投與治療之情況下防止肥胖症發生。此外，若已在肥胖受檢者中著手治療，則預期該治療預防肥胖症之醫學續發症或預防其進展(例如動脈硬化、第二型糖尿病、多囊性卵巢症、心血管疾病、骨關節炎、皮膚學病症、高血壓、胰島素抵抗、高膽固醇血症、高甘油三酯血症及膽石病)。

除非另有所述，否則如本文中所用，"治療"意謂逆轉、減輕、抑制該術語所應用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的進展或對其進行預防。除非另有所述，否

則如本文中所用，術語"治療行為"係指如剛才以上所定義之"治療"的治療行為。

除非另有所述，否則如本文中所用，"p.o."意謂經口。

除非另有所述，否則如本文中所用，"s.c."意謂皮下。

除非另有所述，否則如本文中所用，"Ret."意謂滯留。

除非另有所述，否則如本文中所用，"DMSO"意謂二甲亞砜。

對於本文中所教示之治療效用，所主張之化合物之鹽必須為醫藥學上可接受的。對於醫藥學上可接受之鹽的其他詳情，請參見 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 1 (1977)。

製備及實例

HPLC方法之條件涉及整個製備及實例期間：

方法 A

LC管柱：Zorbax Eclipse XDB C8 4.6×150 mm 5 μM；梯度：20-90%乙腈 w/0.01%三氟乙酸，13.0分鐘內。管柱溫度：40℃；自動取樣器溫度：周溫；流速：2.0毫升/分鐘；在260及215 nm波長下偵測信號。

方法 B

LC管柱：Zorbax SB-苯基 4.6×150 mm 5 μm

同溶劑：36% A及64% B，其中A=0.05 M NH₄OAc水溶液 (pH 5.0)且B=ACN，歷時10分鐘。管柱溫度：35℃

自動取樣器溫度：周溫

流速：2.0毫升/分鐘

在 206 nm 波長下偵測信號。

方法 C

LC 管柱：Zorbax RX-C18 4.6×250 mm 5 μ m

梯度：50-90% 乙腈 w/0.03 M 磷酸鹽緩衝液 (磷酸鹽緩衝液 = 於 2 L Milli-Q H₂O 中之 5.52 g NaH₂PO₄ 及 1.4 mL H₃PO₄)，15 分鐘內。管柱溫度：40°C

自動取樣器溫度：周溫

流速：1.5 毫升/分鐘

在 260 nm 波長下偵測信號。

方法 D

LC 管柱：Phenomenex Gemini C₁₈ 2.0×50 mm 3.0 μ m

梯度：5-100% ACN ACN w/0.1% 甲酸，7.0 分鐘內。隨後保持在 100% 歷時 1.0 分鐘。

管柱溫度：50°C +/-10°C

AS 溫度：周溫

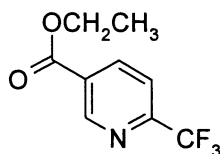
流速：1.0 毫升/分鐘。

在 300 nm 波長下偵測信號。

MS (m/z)：402 (M-1)。

製備 A

6-三氟甲基-菸鹼酸乙酯

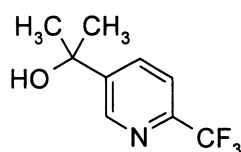


經由題為 "Preparation of 6-(haloalkyl)-3-pyridinecarboxylic

acids"Mueller, Peter.(Bayer A.-G., Germany)之德國專利，歐洲專利申請案(2003)，第13頁EP 1340747 A1 20030903中所描述之程序製備標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): 9.19 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H, J=1.5, 8.5), 8.04 (d, 1H, J=8), 4.38 (q, 2H, J=7), 1.34 (t, 3H, J=7)。

製備 B

2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-2-醇



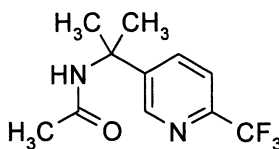
冷卻含有工業級 6-三氟甲基-菸鹼酸乙酯(45.6 莫耳；10.00 kg)及第三丁基甲基醚(71.6 L；53.0 kg)之惰性反應容器之內容物至 10-15°C，且添加溶液至含有 3 M 氯化甲基鎂(136.8 莫耳；45.6 L；46.2 kg)及四氫呋喃(76.5 L；68.0 kg)之冷卻至 5-12°C 之另一惰性反應容器中。在添加期間觀測到中度放熱且使內部反應溫度保持在 15-25°C 之間。藉由 HPLC 確認起始酯完全消耗且冷卻反應器內容物至 0-3°C。自反應容器中緩慢添加內容物至冷卻至 0-5°C 且含有鹽酸(203 莫耳；16.67 L；20.0 kg)及水(81.0 L，81.0 kg)之另一反應器中且觀測到氣體析出。分離各層且以第三丁基甲基醚(59.5 L；44.0 kg)萃取水相一次。組合有機層且以 20% 氯化鈉溶液(189.3 莫耳；46.5 L；55.3 kg)洗滌。過濾有機溶液，濃縮至約 1 體積且以乙腈(31.8 L；25.0 kg)稀釋。濃縮該溶液至約 1 體積以提供於乙腈中之呈工業級油

狀之標題化合物 (7.9 kg ; 84.4% , 基於 HPLC) 。使用呈乙腈溶液形式之粗物質且無需進一步純化。可藉由根據以下所給出之程序獲得產物之純樣本。

純化(可選)：將標題化合物 (1.81 kg , 8.82 莫耳) 饋入 22 L 具有甲基第三丁基醚 (3 L , 2.2 Kg) 、水 (500 mL) 及飽和碳酸氫鈉水溶液 (500 mL) 之分液漏斗中且攪拌 10 分鐘。分離淡黃色水層且轉移有機相至 22 L 燒瓶中。添加硫酸鎂 (200 g , 1.66 莫耳) 至燒瓶中，攪拌 10 分鐘，隨後過濾。將濾液濃縮成油狀物且以乙腈 (2×3 L) 共蒸發兩次以提供呈油狀重量為 1.64 kg (90.6%) 之標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ 8.85 (d, 1 H, J=2.5 Hz), 8.10 (dd, 1 H, J=2, 8 Hz), 7.81 (d, 1 H, J=8 Hz), 5.42 (s, 1 H), 1.47 (s, 6 H)。

製備 C

N-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙基]-乙醯胺

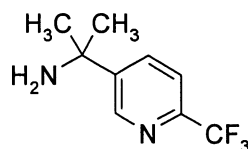


添加乙腈 (67.4 L ; 53.0 kg) 至含有 2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-2-醇 (52 莫耳 ; 12.8 kg) 之反應容器中且冷卻至 0-5 °C。緩慢添加濃硫酸 (372 莫耳 ; 19.8 L ; 36.5 kg)，保持內部反應溫度在 0-15 °C 之間。加熱溶液至 25-30 °C 歷時 24 小時且藉由 HPLC 觀測到反應完成。冷卻混合物至 0 °C 同時攪拌且添加水 (95.0 L ; 95.0 kg)。添加氨水溶液 (57.5 kg) 以調節溶液 pH 值至 8.0-9.0，且隨後添加第三丁基甲基醚 (81.1

L ; 60.0 kg)。分離下部水層，濃縮有機層至約3體積，且冷卻反應內容物至-5-0℃。過濾所得固體且在真空下乾燥直至恆重且收集(13.4 kg ; 87.3%，基於HPLC)純度為81.8%之呈淺黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): 8.68 (d, 1 H, J=2 Hz), 8.30 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H, J=2.5, 8.5 Hz), 7.79 (d, 1 H, J=5.8 Hz), 1.82 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H)。

製備 D

1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺

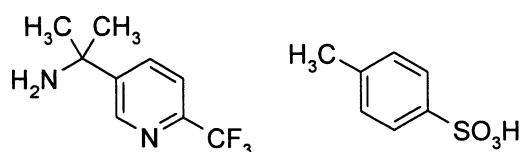


在攪拌下在氮氣下加熱N-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙基]-乙醯胺(93.5莫耳，19.1 kg)、濃鹽酸(805.9莫耳；66.2 L；79.4 kg)及水(79.4 L；79.4 kg)之混合物至95-100℃歷時24小時。冷卻反應混合物至20-35℃且藉由HPLC觀測到反應完成。冷卻反應容器至10-20℃且添加第三丁基甲基醚(105.4 L；78.0 kg)。分離各相且拋棄有機層。添加15%氫氧化鈉(910.9莫耳；205 L；242.9 kg)至水相中且觀測到pH值為9.5-10.5。以乙酸乙酯(3×89 mL；3×80.0 kg)萃取水層，組合有機層且拋棄水相。濃縮溶液至約2體積，添加第三丁基甲基醚(174 L；129.1 kg)且濃縮溶液至約2體積。以正庚烷(168 L；115.0 kg)稀釋反應容器，濃縮溶液至約2體積且再以正庚烷(30 L，20.7 kg)稀

釋。冷卻反應混合物內容物至 0-5℃ 且在 0-5℃ 下攪拌混合物 2 小時。過濾且在真空下在 35-45℃ 下乾燥所得固體以提供呈 97.9% 純棕褐色粉末狀之標題化合物 (14.19 kg ; 74.3% , 基於 HPLC)。

製備 E

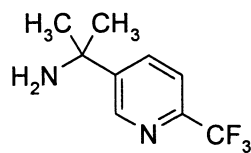
1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺；與甲苯-4-磺酸 化合



添加 1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺 (280 g , 1.37 莫耳) 於甲基第三丁基醚 (1.4 L) 中之溶液至對甲苯磺酸單水合物 (212.5 g , 1.23 莫耳) 於四氫呋喃 (980 mL) 中之溶液中。觀測到 pH 值為 2.0 且放熱至 28℃。冷卻至 18℃ 且過濾固體。以甲基第三丁基醚 (1.4 L) 沖洗濾餅。在室溫下真空乾燥濾餅且收集 408 g (79%) 呈白色固體狀之標題化合物。
¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): 8.94 (d, 1H, J=2.5), 8.53 (br s, 3H), 8.2 (dd, 1H, J=5.5, 8), 8.02 (d, 1H, J=8), 7.46 (d, 2H, J=8), 7.10 (d, 2H, J=7.5), 2.27 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

製備 F

1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺

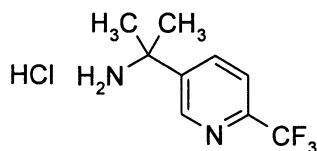


稱量 1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺 (與甲苯-4-

磺酸化合)(990 g, 2.63 莫耳)至 5 L 三頸燒瓶中。添加甲基第三丁基醚(2.48 L)以形成懸浮液，將其由冰浴冷卻。添加 5 M 氫氧化鈉溶液(578.64 mL, 2.89 莫耳)以在 pH 值為 12.2 下提供兩相混合物。分離各相且以水(125 mL)萃取有機相。移除有機相且在減壓下濃縮以提供殘餘物(200 g)。以甲基第三丁基醚(990 mL)及四氫呋喃(1.32 L)之混合物萃取水相。分離有機相且在減壓下濃縮以提供另一殘餘物(200 g)。觀測到水相之 pH 值為 10.1 且添加 5 N NaOH(157.8 mL, 0.789 mol)以使 pH 值為 13。以二氯甲烷(1.32 L)萃取水相。分離各相且濃縮有機相為第三殘餘物。組合三種胺殘餘物，以混合方式懸浮於庚烷(1 L)中且濃縮懸浮液以提供 427g(79.5%)呈白色結晶固體狀之經純化標題化合物。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): 8.91 (d, 1H, $J=2.5$), 8.05 (dd, 1H, $J=2, 8$), 7.64 (d, 1H, $J=8.5$), 1.68 (br s, 2H), 1.55 (s, 6H)。

製備 G

1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺鹽酸鹽

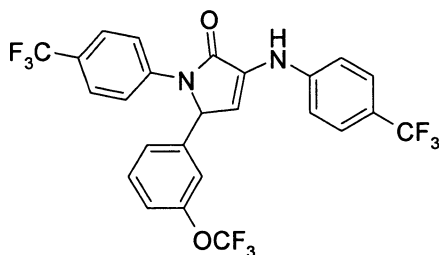


將來自製備 F 之 1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺(1.0 g, 4.9 mmol)在室溫下溶解於丙酮(10 mL)中且攪拌 5 分鐘。在持續攪拌下逐滴添加(12.18 N)濃鹽酸(0.4 mL, 4.9 mmol)且觀測到白色固體形成。冷卻反應混合物至 0°C

且持續攪拌30分鐘。過濾所得固體且以冷丙酮(2 mL)沖洗。在40°C下在真空下乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物(0.73 g, 62%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s (br), 3 H), 9.02 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.32 (dd, 1 H, J=8.0, 2.0 Hz), 7.97 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 1.71 (s, 6 H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 148.0, 146.2 (q, J_{CF}=34.0 Hz), 142.4 (d, J_{CF}=0.8 Hz), 136.0, 121.9 (q, J_{CF}=273 Hz), 120.8 (t, J_{CF}=2.6 Hz), 54.9, 27.5。

製備 H

(±)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-(4-三氟甲基-苯胺基)-1,5-二氫-吡咯-2-酮

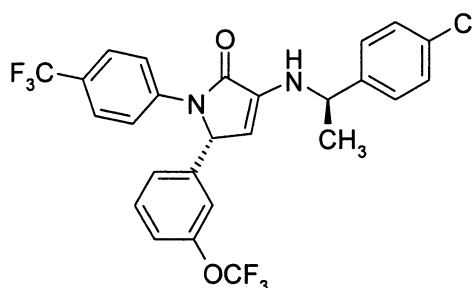


將3-(三氟甲氧基)-苯甲醛(25.0 g, 132 mmol)及丙酮酸乙酯(15.3 g, 132 mmol)於冰乙酸(125 mL)中在室溫下攪拌10分鐘。經15分鐘在持續攪拌下逐滴添加4-(三氟甲基)苯胺(46.7 g, 290 mmol)，加熱溶液至30°C且攪拌22-24小時。冷卻溶液至26°C，添加異丙醇(125 mL)及水(125 mL)。在室溫下攪拌溶液15分鐘，過濾沈澱物且以異丙醇-水之1:1混合物(100 mL×2)洗滌。在40°C下在真空下乾燥以提供呈白色粉末狀之標題化合物(60.46 g, 84%)：HPLC(方法C)滯留時間：10.9分鐘。MS (m/z)：545.1 (M-

1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1 H), 7.86 (d, 2 H, J=8.5 Hz), 7.70 (d, 2 H, J=8.5 Hz), 7.56 (d, 2 H, J=9.0 Hz), 7.47 (d, 2 H, J=8.5 Hz), 7.44-7.41 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 7.22 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 6.66 (d, 1 H, J=3.0 Hz), 6.29 (d, 1 H, J=2.5 Hz)。

製備 I

(R)-1-(4-三氟甲基苯基)-3-[(1R)-1-(4-氯苯基)-乙胺基]-5-(3-三氟甲氧基苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮

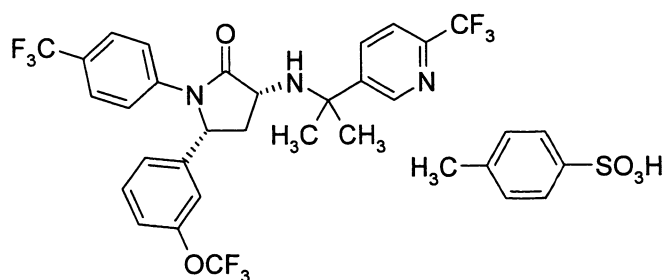


混合乙醇(120 mL)、冰乙酸(15 mL)、水(3.0 mL, 164.7 mmol)、三氟乙酸(6.2 mL, 82.4 mmol)、(±)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-(4-三氟甲基-苯胺基)-1,5-二氫-吡咯-2-酮(30.0 g, 54.9 mmol)及2,5-二甲氧基-四氫呋喃(10.7 mL, 82.4 mmol)。加熱溶液至50°C且攪拌反應混合物15-18小時。停止加熱溶液, 添加水(35 mL)且冷卻反應混合物至-19°C。過濾漿液且以水-甲醇之1:4混合物(20 mL)洗滌固體。轉移濾液至分液漏斗中且以6%鹽水(280 mL)洗滌, 添加6%鹽水(100 mL)、甲醇(40 mL)、乙醚(100 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(43 mL)至有機相中。分離各層, 添加甲醇(60 mL)至有機相中, 且濃縮溶液至含有(±)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯啉-

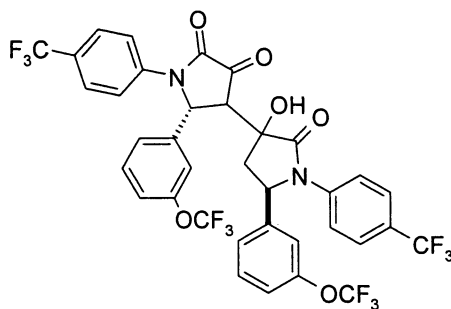
2,3-二酮之約1體積。添加甲醇(60 mL)及(R)-4-氯- α -甲基苄胺(7.8 mL, 55.0 mmol)且在室溫下攪拌24小時。藉由HPLC監控反應完成(方法B), 隨後冷卻溶液至 -7°C 且在該溫度下持續攪拌72小時。添加氫氧化鉀(0.69 g, 10.5 mmol)於甲醇(11 mL)中之預混合溶液至反應混合物中, 加熱溶液至 10°C , 且再攪拌4小時。冷卻溶液至 -7°C , 過濾漿液且以甲醇(5 mL $\times$ 3)沖洗所得產物。在真空下乾燥固體以獲得呈白色固體狀之(R)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-[1(R)-(4-氯-苯基)-乙胺基]-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫-吡咯-2-酮(12.3 g, 47.7%): HPLC(方法B)滯留時間: 4.3分鐘。MS (m/z): 539.0 (M-1)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, 2 H, $J=8.5$ Hz), 7.62 (d, 2 H, $J=9.0$ Hz), 7.38-7.36 (m, 2 H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.10 (dd, 1 H, $J=8.5, 1.0$ Hz), 7.05 (d, 1 H, $J=7.5$ Hz), 6.95 (s, 1 H), 6.06 (d, 1 H, $J=8.0$ Hz), 5.96 (d, 1 H, $J=3.0$ Hz), 5.22 (d, 1 H, $J=3.0$ Hz), 4.35-4.32 (m, 1 H), 1.43 (d, 3H, $J=6.5$ Hz)。

實例 1

(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮, 4-甲基苯磺酸鹽(1:1)



將(R)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-[(1R)-1-(4-氯苯基)-乙胺基]-5-(3-三氟甲氧基苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮(50.0 g, 92.4 mmol)、甲苯(200 mL)及水(100 mL)在室溫下攪拌10分鐘。添加三氟乙酸(50.0 mL, 0.66 mol)至上述兩相溶液中且觀測到稍微放熱(23至30°C)。藉由HPLC(方法A)監控反應且在1-2小時後轉移溶液至分液漏斗中且移除水層。以5 N鹽酸(200 mL×2)、水(200 mL)洗滌有機相且檢定有機層以確保移除(R)-4-氯- α -甲基苄胺。將有機溶液置於反應燒瓶中且靜置。將1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺鹽酸鹽(33.4 g, 138.6 mmol)、甲苯(150 mL)、2 N氫氧化鈉(110 mL, 212.6 mmol)於另一燒瓶中混合且在室溫下攪拌30分鐘。分離有機層且轉移至乾淨燒瓶中。攪拌溶液且添加乙酸(52 mL)而觀測到稍微放熱(23至32°C)。添加於甲苯(200 mL)中含有(5R)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯啉-2,3-二酮(37.3 g, 92.4 mmol理論值)之上述溶液至反應混合物中且在攪拌下加熱至45°C歷時14-18小時。藉由HPLC(方法A)檢查溶液以觀測到(5R)-3-羥基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氫-吡咯-2-酮二聚體(參見下文)消失且冷卻溶液至室溫。

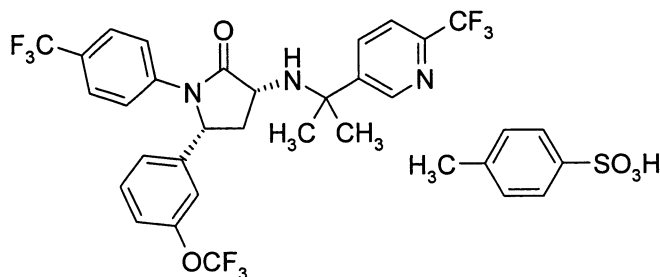


轉移溶液至分液漏斗中且以3%氯化鈉水溶液(120 mL×2)、飽和碳酸氫鈉溶液(120 mL)及3%鹽水(120 mL)洗滌紫色溶液。轉移有機相至燒瓶中，濃縮至約2份體積(100 mL)且添加新鮮甲苯(150 mL)。在氮氣沖刷下攪拌紫色反應5分鐘且以一次添加全量之方式在周溫下添加三乙醯氧基氫硼化鈉(39.2 g, 184.9 mmol)。緩慢添加三氟乙酸(50.0 mL, 655.3 mmol)以觀測到放熱(23至34℃)且小心不使內部溫度超過大於35℃。在周溫下攪拌反應2-4小時且藉由HPLC(方法A)監控反應完成。添加水(250 mL)、甲基第三丁基醚(150 mL)且分離各層。以2 N氫氧化鈉(150 mL)、水(150 mL×2)洗滌有機層且轉移含有產物之有機相至燒瓶中。濃縮溶液至約2份體積(100 mL)，添加新鮮甲苯(450 mL)且再次濃縮至約2份體積(100 mL)。添加新鮮甲苯(450 mL)，在攪拌下加熱溶液至50℃且以乙醇溶液(60 mL)形式添加對甲苯磺酸單水合物(14.1 g, 73.9 mmol)。冷卻反應混合物至周溫且攪拌1小時。過濾沈澱物，以甲苯(50 mL×2)洗滌且在40℃下在真空下乾燥以提供呈白色粉末狀之標題化合物(31.6 g, 44.8%)：HPLC(方法A)滯留時間：8.0分鐘。HRMS (m/z)：592.1641 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.42 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.64-7.62 (m, 2 H), 7.52-7.47 (m, 4 H), 7.41-7.38 (m, 1 H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.11-7.10 (m, 2 H), 5.37 (dd, J=9.3, 6.0 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 2.78-

2.72 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04 (dd, J=21.4, 11.0 Hz, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H)。

實例 2

純化 (3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮，4-甲基苯磺酸鹽 (1:1)



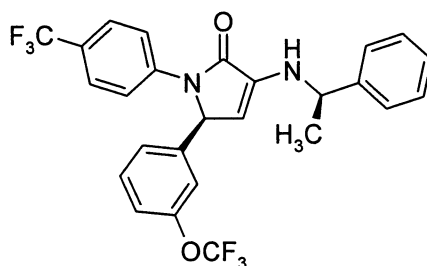
將 (3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮之 4-甲基苯磺酸鹽 (1:1) (5.0 g, 6.55 mmol)、甲苯 (75 mL) 及 10% 碳酸鈉水溶液 (25 mL) 在室溫下混合 1 小時。分離各層且以水 (25 mL×2) 洗滌有機相。將有機相置於燒瓶中且濃縮至約 2 體積 (10 mL)。添加新鮮甲苯 (50 mL)，濃縮溶液至約 2 體積 (10 mL) 且添加新鮮甲苯 (65 mL)。在攪拌下加熱溶液至 55°C 且添加呈乙醇溶液 (5.5 mL) 形式之對甲苯磺酸單水合物 (1.27 g, 6.55 mmol)。冷卻反應混合物至室溫且攪拌 1 小時。過濾所得漿液，以甲苯 (5 mL×2) 洗滌固體且在 40°C 下在真空下乾燥以提供呈白色結晶固體狀之標題化合物 (4.5 g, 90.4%)：HPLC (方法 A) 滯留時間：8.0 分鐘。HRMS (m/z)：592.1641 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.42 (dd, J=8.2, 2.2

Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.64-7.62 (m, 2 H), 7.52-7.47 (m, 4 H), 7.41-7.38 (m, 1 H), 7.33 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.11-7.10 (m, 2 H), 5.37 (dd, $J=9.3, 6.0$ Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04 (dd, $J=21.4, 11.0$ Hz, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H)。

亦可藉由使用以下製備方法合成(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮，4-甲基苯磺酸鹽(1:1)：

製備 Ia

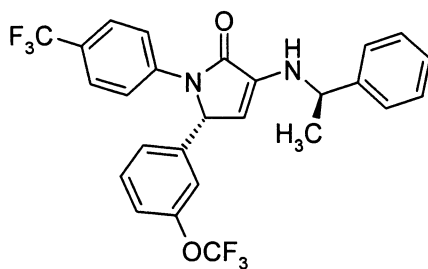
(S)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮



及

製備 Ib

(R)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-[3-三氟甲氧基-苯基]-1,5-二氫吡咯-2-酮



添加(R)-(+)- α -甲基苄胺(45.0 mL, 349.8 mmol)至製備I中所描述含有(±)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯啉-2,3-二酮之有機層中。在室溫下攪拌溶液72小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(5-15% EtOAc-己烷)純化以獲得呈褐色泡沫狀之(S)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮(32.4 g, 37%)及呈淡橙色油狀之(R)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮(26.0 g, 29%)。

(S)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.28 (dd, 2H, $J=7.7, 7.1\text{ Hz}$), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.04 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.91 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 5.21 (d, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$), 4.31-4.23 (m, 1H), 1.42 (d, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$)。MS (m/z): 507 ($M+1$)。

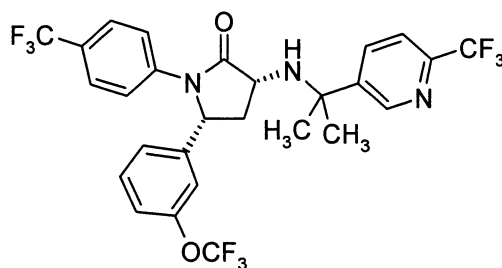
(R)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.28-7.20

(m, 3H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.96 (s, 1H), 5.96-5.92 (m, 2H), 5.19 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 4.36-4.27 (m, 1H), 1.44 (d, 3H, $J=7.0$ Hz)。MS (m/z): 507 ($M+1$)。

實例 3

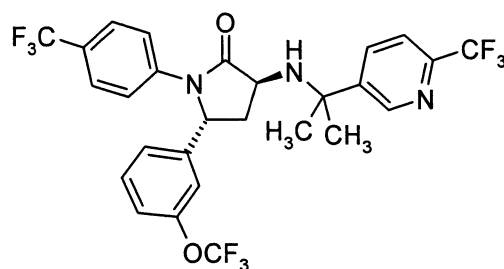
(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮



及

實例 4

(3S,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮



逐滴添加三氟乙酸 (21.6 mL, 285 mmol) 至 (R)-1-(4-三氟甲基-苯基)-3-((R)-1-苯基-乙胺基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氫吡咯-2-酮 (28.9 g, 57.1 mmol) 於甲苯 (144 mL) 及水 (58 mL) 中之兩相混合物中。在室溫下攪拌 60 分鐘。觀測到顯著形成 (R)-5-[3-三氟甲氧基-苯基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯啉-2,3-二酮 (LC MS 85%, 滯留時間 = 4.27 分

鐘，方法D)。MS (m/z): 402 (M-1)。

分離水層且以水、pH值為7之緩衝液及飽和氯化鈉溶液洗滌甲苯層。添加乙酸(26.2 mL, 456 mmol)及1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺(23.3 g, 114 mmol)至含有(R)-5-[3-三氟甲氧基-苯基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯啉-2,3-二酮之甲苯溶液中。加熱至55℃歷時18小時。觀測到顯著形成(R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氫-吡咯-2-酮(LC MS 100%，滯留時間=5.59分鐘，方法D)。MS (m/z): 590 (M+1)。在減壓下濃縮。溶解粗(R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氫-吡咯-2-酮於乙酸(285 mL)中且添加氟基硼氫化鈉(7.2 g, 114 mmol)。在室溫下攪拌1.75小時且在減壓下濃縮。溶解殘餘物於乙酸乙酯中且以飽和碳酸氫鈉溶液、水及飽和氯化鈉溶液洗滌。將該溶液經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(10-30%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物以獲得呈黃色油狀之(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮(18.0 g, 53%)及呈油狀之(3S,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮(0.92 g, 2.7%)。

(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.24 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.25 (dd, 1H, $J=9.7, 6.2$ Hz), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.89 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 2.70 (ddd, 1H, $J=13.3, 6.9, 5.2$ Hz), 1.65 (dd, 1H, $J=21.8, 10.4$ Hz), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

MS (m/z): 592 ($M+1$)。

鹽形成：甲苯磺酸鹽-添加一當量對甲苯磺酸單水合物且自異丙醇中結晶。產率為85%，MS (m/z): 592 ($M+1$)。

鹽形成：鹽酸鹽-添加一當量於乙醚中之鹽酸以形成鹽酸鹽且自異丙醇中再結晶。產率為63%，MS (m/z): 592 ($M+1$)。

(3S,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.62 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.86 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

MS (m/z): 592 ($M+1$)。

鹽形成：甲苯磺酸鹽-添加一當量對甲苯磺酸單水合物

且自異丙醇-庚烷中結晶。產率為80%，MS (m/z): 592 (M+1)。

CB₁及CB₂活體外功能性檢定

抗體捕獲SPA GTP- γ -³⁵S結合

在表現人類或大鼠CB₁或CB₂受體之細胞膜中，測試(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮4-甲基苯磺酸鹽(稱為"實例2")之拮抗劑/反向促效劑功能性GTP-結合。以96格式，使用經改良之抗體捕獲技術(DeLapp等人，1999)量測GTP- γ -³⁵S結合。簡言之，將GTP結合檢定緩衝液(20 mM Hepes、100 mM NaCl、5 mM MgCl₂，pH 7.4)、表現CB₁或CB₂之CHO或Sf9細胞膜(Applied Cell Sciences, Gaithersburg, MD; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA; 如先前所述之製備膜(DeLapp等人，1999))、實例2及500 pM GTP- γ -³⁵S(PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)在室溫下培育30分鐘。在飽和劑量之完全促效劑(甲安南醯胺(methanandamide))存在下執行拮抗劑劑量反應。此外將含有0.27% Nonidet P40清潔劑(Roche, Indianapolis, IN)、抗Gi抗體(最終稀釋度為1:300; Covance, Princeton, NJ)及1.25 mg抗兔抗體閃爍接近檢定珠粒(GE Healthcare, Piscataway, NJ)之混合物添加至96孔板中且密封該等板且再培育3小時。將該等板使用Beckman GS-6R離心機在700×g下離心10分鐘且使用Wallac MicroBeta TriLux閃爍計數器(PerkinElmer, Boston, MA)對

每孔計數1分鐘。

為分析資料，自所有孔中減掉本底。藉由將促效劑/反向促效劑劑量反應資料正規化來確定對完全促效劑(甲安南醯胺)反應之促效劑功效百分數。藉由對以飽和濃度之促效劑(甲安南醯胺)所產生之結果進行正規化來計算拮抗劑抑制百分數資料。使用 Activity Base及 XLFit3(IDBS, Emeryville, CA)之4參數邏輯約化擬合分析資料。使用 Cheng-Prusoff 關係式之修改形式來確定 K_b 值： $K_b = IC_{50} / (1 + [\text{促效劑}] / EC_{50})$ ，其中 IC_{50} 係由位移曲線之四參數擬合確定， $[\text{促效劑}] = \text{完全促效劑之 } EC_{50}$ ，且 EC_{50} 係由完全促效劑濃度反應曲線之四參數擬合確定(Cheng及 Prusoff 1973)。以至少三個獨立測定值 $\pm$ 平均標準誤差(SEM)的平均值形式來計算平均 K_b 值。

表1總結實例2在表現人類或大鼠 CB_1 受體之 CHO 細胞或表現人類 CB_2 受體之 Sf9 細胞中之拮抗劑/反向促效劑特性。推斷出實例2展現有效人類及大鼠 CB_1 拮抗作用且對人類 CB_2 受體無可量測之拮抗作用。資料表明實例2為大鼠與人類受體之有效 CB_1 拮抗劑/反向促效劑且對人類 CB_2 受體無拮抗作用。

表2總結實例2在來自表現人類 CB_1 或 CB_2 受體之細胞之 Sf9 細胞膜中的促效劑特性。該等資料證明，實例2為人類 CB_1 受體之反向促效劑，如由小於零之促效劑功效(表2)所證明，該小於零之促效劑功效表明化合物在活體外降低 CB_1 受體之基底組成性活性。實例2並不具有任何可量測之

CB₂促效劑活性(表2)。

參考文獻：

DeLapp NW, McKinzie JH, Sawyer BD, Vandergriff A, Falcone J, McClure D及Felder CC (1999). Determination of [³⁵S]guanosine-5'-O-(3-thio)triphosphate binding mediated by cholinergic muscarinic receptors in membranes from Chinese hamster ovary cells and rat striatum using an anti-G protein scintillation proximity assay. J Pharmacol Exp Ther 289:946-955。

Cheng YC及Prusoff WH. 1973. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol 22:3099-3108。

表 1

實例2在表現人類或大鼠CB₁或CB₂受體之CHO或Sf9細胞膜中的活體外CB₁及CB₂拮抗劑/反向促效劑功能性GTP-結合

GTP結合檢定(CHO或Sf9細胞膜)	反向促效劑效力(K _b , nM)
人類CB ₁ (CHO細胞)	0.71±0.26
大鼠CB ₁ (CHO細胞)	1.27±0.20
人類CB ₂ (Sf9細胞)	無可量測活性

表 2

化合物2在來自表現人類受體之Sf9細胞之細胞膜中的活體

外CB₁及CB₂促效劑GTP-結合

GTP結合 檢定(Sf9 膜)	促效劑效力 EC50(nM)	促效劑功效 %
人類CB ₁	0.58±0.05	-47.9±4.7
人類CB ₂	無可量測活性	0

強迫游泳測試(FST)

在測試之前7至10天接收NIH雄性Swiss小鼠(Harlan Sprague-Dawley, 體重20-25 g)。每籠圈養12隻小鼠。僅測試體重為25-30 g之動物。在測試當天, 在給藥之前至少1小時使動物進入測試室中。當給藥開始時, 以每次給藥之間6-8分鐘的間隔給藥, 其中使各小鼠接收經口投與之媒劑(1% CMC、0.5% SLS、0.08%聚乙烯吡咯酮、0.05%消泡劑)或實例2。接著將小鼠置於乾淨籠中(每籠4隻小鼠)。在90分鐘之後, 在以實例2或媒劑進行90分鐘預處理之後開始測試。

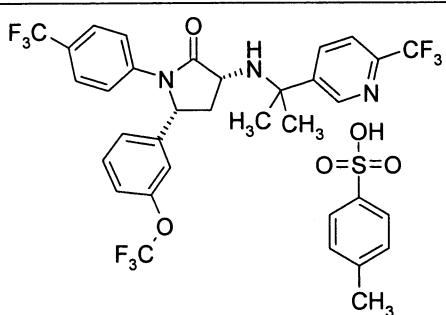
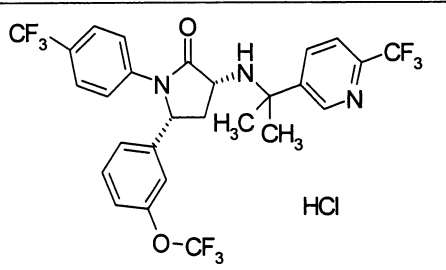
小鼠FST: 將NIH-Swiss小鼠置於以22-25℃水填充至6 cm之透明塑膠圓柱(直徑: 10 cm; 高度: 25 cm)中歷時6分鐘。記錄在6分鐘試驗之最後4分鐘期間靜止不動的持續時間。當漂浮不動或僅做出彼等必需保持其頭部在水面上方之移動時認為小鼠係靜止不動的。由ANOVA使用事後Dunnett檢驗($\alpha=0.05$; JMP)分析資料。記錄最低有效劑量(MED)作為化合物之最低劑量, 在該劑量下觀測到與媒劑對照比較不動時間在統計上顯著降低。

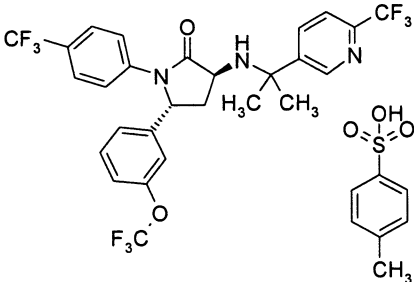
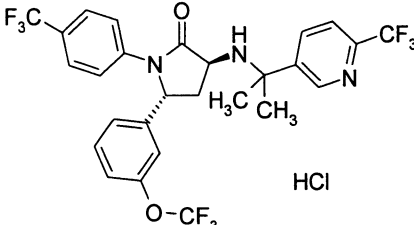
生物可用性

獲取生物可用性之方法在此項技術中係充分瞭解的。一該參考文獻為 Medicinal Research Reviews 第 21 卷 第 5 期 382-396 (2001)。

表 3

(3R,5R)-3-[1-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙胺基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡咯啉-2-酮之各種鹽之拮抗劑/反向促效劑、選擇性、(FST)及生物可用性特性。

例示性化合物	抗體捕獲SPA GTP- γ - ³⁵ S結合 反向促效劑效力		生物 可用 性 大 鼠	生 物 可 用 性 犬	FST (M ED mg/ kg p.o.)
	CB ₁ (K _b , nM)*	CB ₂ (K _b , nM)			
 實例2	2.7**	無可量 測活性	65%	60%	1
 實例3(HCl鹽)	0.70	無可量 測活性	ND	ND	ND

例示性化合物	抗體捕獲SPA GTP- γ - ³⁵ S結合 反向促效劑效力		生物 可用 性 大鼠	生物 可用 性 犬	FST (M ED mg/ kg p.o.)
	CB ₁ (K _b , nM)*	CB ₂ (K _b , nM)			
 實例4(甲苯磺酸鹽)	3.0	無可量 測活性	ND	ND	ND
 實例4(HCl鹽)	8.8	無可量 測活性	ND	ND	ND

*hCB₁ SPA GTP γ ³⁵S Sf9 Mem 22.7 μ g蛋白質/孔拮抗劑

**t-檢驗 Sf9表3對比CHO表1，p=0.127/ND=未測定

皮層活化：cFos活化

對實例2在皮層及皮層下區域中活化基因表現及神經化學流出物及與原型非典型性精神抑制劑氯氮平(clozapine)相互作用的能力進行表徵。

方法：在實驗之前1週將雄性 Sprague Dawley大鼠(155-175 g)圈養。在1%羧甲基纖維素鈉、0.5%月桂基硫酸鈉、0.05%消泡劑、0.085%聚乙烯吡咯酮之媒劑懸浮液中製備實例2且將其經口(劑量為1或10 mg/kg)投與大鼠(例如155-175 g雄性 Sprague Dawley大鼠)。對照大鼠接受媒劑。隨

後以 8 mg/kg劑量皮下投與在 0.4%乳酸之媒劑溶液中濃度為 8 mg/mL之氯氮平(Sigma)1小時。在投與氯氮平或氯氮平之媒劑後2小時藉由斷頭術處死動物(n=每組 7-8 隻)。迅速移出完整大腦且立即浸入乾冰上之異戊烷(2-甲基丁烷)中。經由前額葉皮質(PFC)、伏隔核(NAc)及背外側紋狀體(DL-Str)切開冠狀截面 14 μm 且進行Fos免疫組織化學。使用下式評估非典型性指數(Robertson等人, 1994): 非典型性指數=(NAcD-NAcV)-(DL-StrD-DL-StrV), 其中 Fos-li神經元之平均數, NAc=向伏隔核, D=藥物, V=媒劑, DL-Str=背外側紋狀體。使用單因素ANOVA接著使用Newman-Keul事後檢驗(Graph Pad Prism 4.03)分析資料。設定有效性水準為 $P<0.05$ 。

結果：氯氮平及實例2皆分別趨向於或顯著增強皮層及皮層下Fos反應性。觀測到實例2僅在1與10 mg/kg(經口)兩者下增強氯氮平之效應。

結論：藉由實例2增加大鼠大腦中之前額葉皮質與皮層下區域中兩者的cFos表現。顯示由氯氮平對神經活化的類似譜。添加實例2至氯氮平中使得在對認知功能及陰性症狀調控關鍵之大腦區域中由氯氮平誘發之cFos表現增強。觀測實例2對氯氮平效應之總體效應，其關於腹側對比背側紋狀體之影響產生較高非典型性之神經特徵。

刺激與認知相關之大腦區域中之單胺神經傳遞素釋放及 周轉

方法：在實驗之前5-7天將套管植入雄性Sprague-Dawley

大鼠(260-300 g, Taconic Farms, Germantown, NY)之前額葉皮質(PFC)中。在實驗開始之前約16小時將具有4 mm膜尖端之同心式探針經由套管插入延伸至套管下且自前額葉皮質收集微透析物且對於單胺及其代謝物進行分析。將所有微透析資料計算為透析物基底濃度之變化百分數，且100%定義為最終三種藥物預注射值之平均值且各組具有5-6隻大鼠。使用ANOVA且接著使用事後Bonferroni檢驗分析資料。

結果：藉由劑量低至1 mg/kg(經口)之實例2提高大鼠皮層單胺及代謝物含量。

覓乙醇行為：嗜酒精之大鼠(P大鼠)中之12小時乙醇消耗

對實例2在選擇性飼以較高經口乙醇攝取量之大鼠(P大鼠)中減少移除消耗的能力進行評估。此外，在可評估化合物在推動或控制乙醇行為上之效應的條件下研究實例2之效應。

方法：研究實例2對雌性嗜酒精(P)大鼠在連續自由獲取範例下對酒精消耗之效應。為達到比較之目的，測試標準類鴉片拮抗劑納曲酮(naltrexone)。監控到15%(v/v)乙醇自發消耗。將實例2懸浮於媒劑(1% CMC、0.5% SLS、0.08% 聚乙烯吡咯酮、0.05% Dow Corning消泡劑1510 US)中且經口給予，3小時後開始黑暗循環。此外，經由紅外感應器量測運動活性。

結果：藉由經口投與實例2，乙醇消耗以劑量依賴性方式減少，但水消耗未減少。較高劑量之納曲酮亦能減少乙

醇攝取。在10 mg/kg之劑量以下實例2並不顯著改變該等大鼠之運動活性。

覓乙醇行為：由乙醇維持之漸進比率反應

評估實例2降低控制乙醇攝取之動機性驅動的能力。

方法：在反應產生15%乙醇(v/v)之漸進比率時程下研究雌性嗜酒精(P)大鼠。在漸進比率時程下，乙醇傳遞之反應要求自1增加至2且隨後在3次乙醇呈遞後增量為2。

結果：藉由投與實例2以劑量依賴性方式減少覓乙醇行為及所消耗之乙醇的消耗量。以劑量依賴性方式降低實例2之折點(對於固定量之乙醇大鼠將完成之工作之量)[$F(4,20)=4.52$ ， $p=0.009$]。

進食模型中之活體內功效

方法：向飲食誘發之肥胖(DIO)雄性Long-Evans大鼠投與實例2。藉由以由40%脂肪、39%碳水化合物及21%蛋白質含熱量組成之膳食無限制飼喂斷奶幼畜歷時至少12週來產生DIO。由T17(與媒劑組產生17公克之差異所需的劑量)來定義化合物效力。其表示與2週後媒劑治療相比3-4%體重之最低限度生物學相關減少量。

結果：藉由在整個14天研究期間每日一次經口投與實例2來降低累積食物攝入量。與食物攝入量降低一致，觀測到在14天以實例2進行經口治療之後累積體重降低並產生經估算為0.13 mg/kg之T17。藉由定量核磁共振(QNMR)量測身體組成分析，其展示脂肪量在0.1-10 mg/kg範圍內之劑量下明顯降低，其中脂肪游離量之最小變化在最高劑量

中之一者下。

非典型精神抑制劑體重增加模型：

方法：保持成年偏瘦雌性 Sprague-Dawley 大鼠對正常齧齒動物食物 Purina LabDiet 5001(12.3%脂肪)及水之隨意食用。在第1-14媒劑治療天以媒劑(1%乳酸)治療1組(n=7)，同時以奧氮平(2 mg/kg，經口)治療其餘組。繼食物攝入之後，監控經兩週治療體重及脂肪量變化。在藥物傳遞14天之後，將經奧氮平治療之動物分組(每組 n=8)且以 0.3 mg/kg實例2加上奧氮平治療一組，以 1 mg/kg實例2加上奧氮平治療第二組且以媒劑加上奧氮平治療最後一組歷時15-28天。

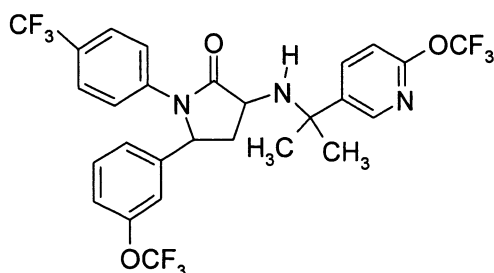
結果：觀測到與以每日一次經口投與奧氮平歷時14天之媒劑治療對照組相比，累積食物攝入量、體重及脂肪量的治療緊急性增加。添加實例2及奧氮平進行治療使得在兩種劑量之實例2下脂肪量增加明顯降低且脂肪游離量無變化。

結論：藉由向保持高能膳食低食物攝入之膳食誘發之肥胖(DIO)雄性 Long-Evans 大鼠每日經口投與實例2歷時14天，與媒劑治療對照組相比產生明顯體重降低。對於實例2，與對照相比估算用於產生身體質量變化的有效劑量(T17)為0.13毫克/公斤/天。分析身體組成之變化以確定身體質量降低係由在高達10 mg/kg之劑量(所測試之最高劑量)下脂肪量之明顯降低產生。評估與奧氮平治療對照組相比，以向經兩週奧氮平治療之雌性 Sprague-Dawley 大鼠

每日一次經口投與實例2歷時14天有助於產生脂肪量之明顯降低。

五、中文發明摘要：

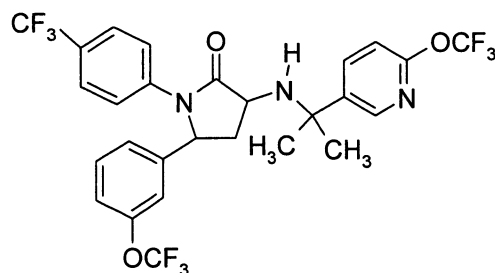
本發明揭示下式之化合物及醫藥組合物：



其可經由反向促效機制阻斷CB₁受體且適用於降低哺乳動物體重，降低與精神分裂症相關之認知障礙，在以精神抑制劑治療期間減輕因治療引起之體重急速增加且具有增強之生物可用性。

六、英文發明摘要：

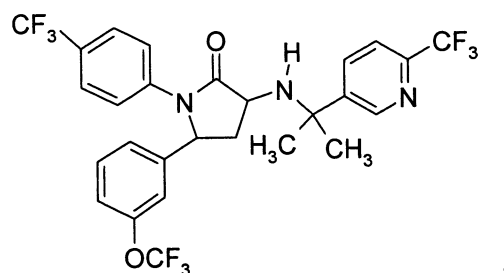
Compound and pharmaceutical compositions of Forumla



by blockade of the CB₁ receptors via an inverse agonism mechanism, and are useful for reducing body weight in mammals, cognitive impairment associated with schizophrenia, mitigating treatment emergent weight gain observed during treatment with antipsychotics and have increased bioavailability.

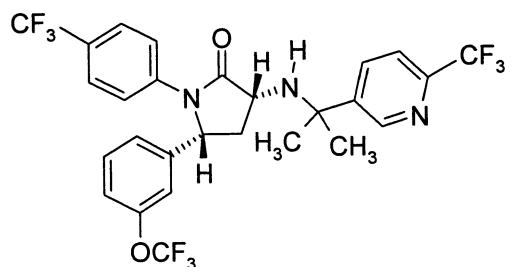
十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有下式：



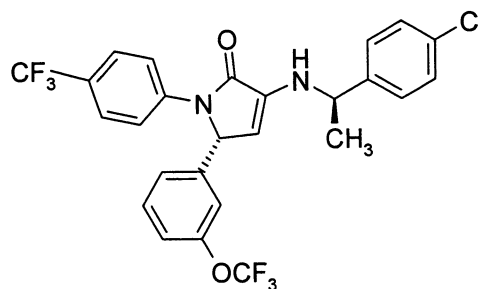
或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 一種中間物，其具有下式：



4. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1或2中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
5. 如請求項4之醫藥組合物，其中如請求項2之化合物之光學純度大於90%ee。
6. 如請求項4之醫藥組合物，其中如請求項2之化合物之光

學純度大於95%ee。

7. 如請求項1或2中任一項之化合物，其係用於治療。
8. 如請求項1或2中任一項之化合物，其係用於治療選自以下各病症之病症：與攝入過量食物相關之飲食病症、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。
9. 如請求項1或2中任一項之化合物，其係與精神抑制劑同時、分開或依次組合用於治療選自以下各病症之病症：體重增加、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。
10. 一種如請求項1或2中任一項之化合物之用途，其係用於製造用於治療選自以下各病症之病症之藥物：與攝入過量食物相關之飲食病症、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。
11. 一種如請求項1或2中任一項之化合物之用途，其係用於製造以組合療法用於治療選自以下各病症之病症之藥物：體重增加、肥胖症、精神分裂症、與精神分裂症相關之認知障礙、藥物濫用或酒精依賴、戒煙及在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重

急速增加，其中該藥物係與精神抑制劑同時、分開或依次組合投與。

12. 一種治療哺乳動物中病狀之方法，其包含以與精神抑制劑同時、分開或依次組合形式，向該哺乳動物投與有效量之如請求項1或2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項12之方法，其中該病狀為與攝入過量食物相關之飲食病症。

14. 如請求項12之方法，其中該病狀為肥胖症。

15. 如請求項12之方法，其中該病狀為精神分裂症。

16. 如請求項12之方法，其中該病狀為與精神分裂症相關之認知障礙。

17. 如請求項12之方法，其中該病狀為藥物濫用或酒精依賴。

18. 如請求項12之方法，其中該病狀為戒煙。

19. 如請求項12之方法，其中該病狀為在戒煙期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。

20. 一種治療哺乳動物中病狀之方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之如請求項1或2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

21. 如請求項20之方法，其中該病狀為精神分裂症。

22. 如請求項20之方法，其中該病狀為體重增加。

23. 如請求項20之方法，其中該病狀為肥胖症。

24. 如請求項20之方法，其中該病狀為與精神分裂症相關之

認知障礙。

25. 如請求項20之方法，其中該病狀為藥物濫用或酒精依賴。

26. 如請求項20之方法，其中該病狀為戒煙。

27. 如請求項20之方法，其中該病狀為在以非典型性精神抑制劑治療期間所觀測到之因治療引起之體重急速增加。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

