



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201039813 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099109391

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/16 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

A61P15/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03

法國

0952196

2009/09/28

美國

61/246,446

(71)申請人：皮爾法伯製藥公司 (法國) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)

法國

(72)發明人：古西特 史蒂芬 CUISIAT, STEPHANE (FR)；紐曼 坦色迪 亞德瑞 NEWMAN-

TANCREDI, ADRIAN (GB)；維頓 奧利維亞 VITTON, OLIVIER (FR)；法契 柏

納德 VACHER, BERNARD (FR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：1 共 46 頁

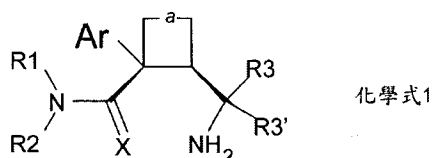
(54)名稱

胺基環丁烷或胺基環丁烯之衍生物，其製備方法以及其作為藥用製品的用途

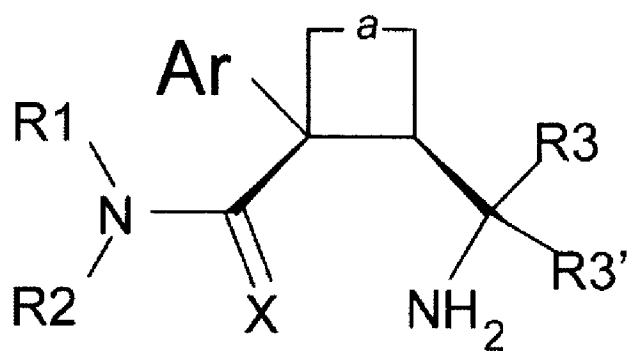
DERIVATIVES OF AMINOCYCLOBUTANE OR AMINOCYCLOBUTENE, THEIR METHOD OF PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

(57)摘要

本發明係有關於具通式化學式(1)的化合物



其中：--a--係一單鍵或雙鍵，-Ar 係一個經取代或未經取代的芳族基，-R1 與 R2 係各自獨立地為或一起為：一個氫原子或分支或未分支、飽和或不飽和、經取代或未經取代的 C₁-C₆ 烷基；R1 與 R2 基亦可形成一雜環，-R3 與 R3' 係各自獨立地為或一起為一個氫原子或 C₁-C₆ 烷基，-X 為一個氧原子或一個硫原子，及具通式化學式(1)的化合物與藥學上可接受的無機酸或有機酸之加成鹽類。



化學式1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201039813 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099109391

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/16 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

A61P15/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03

法國

0952196

2009/09/28

美國

61/246,446

(71)申請人：皮爾法伯製藥公司 (法國) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)

法國

(72)發明人：古西特 史蒂芬 CUISIAT, STEPHANE (FR)；紐曼 坦色迪 亞德瑞 NEWMAN-

TANCREDI, ADRIAN (GB)；維頓 奧利維亞 VITTON, OLIVIER (FR)；法契 柏

納德 VACHER, BERNARD (FR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：1 共 46 頁

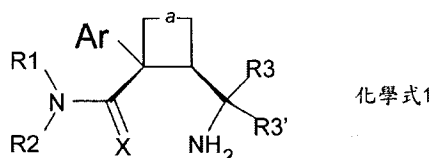
(54)名稱

胺基環丁烷或胺基環丁烯之衍生物，其製備方法以及其作為藥用製品的用途

DERIVATIVES OF AMINOCYCLOBUTANE OR AMINOCYCLOBUTENE, THEIR METHOD OF PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

(57)摘要

本發明係有關於具通式化學式(1)的化合物



其中：--a--係一單鍵或雙鍵，-Ar 係一個經取代或未經取代的芳族基，-R1 與 R2 係各自獨立地為或一起為：一個氫原子或分支或未分支、飽和或不飽和、經取代或未經取代的 C₁-C₆ 烷基；R1 與 R2 基亦可形成一雜環，-R3 與 R3' 係各自獨立地為或一起為一個氫原子或 C₁-C₆ 烷基，-X 為一個氧原子或一個硫原子，及具通式化學式(1)的化合物與藥學上可接受的無機酸或有機酸之加成鹽類。

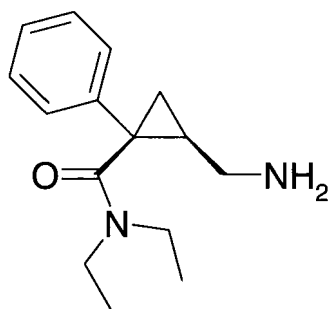
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於胺基環丁烷或胺基環丁烯之新穎衍生物、其製備方法、含有其的藥學組成物及其作為藥用製品的用途。

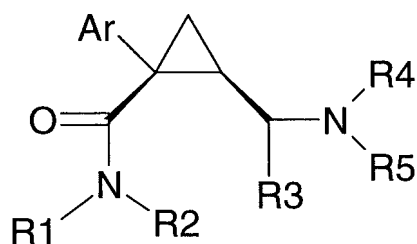
【先前技術】

先前技術係由符合下列化學式之米那普倫(milnacipran)(順式-(±)-*N,N*-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丙醯胺：默克藥典(Merck Index)第12版第6281號)所代表：



其在眾多國家中用於治療憂鬱症(期刊“CNS Drugs” 2008年第22期第587頁乙文)，及在美國核准用於治療纖維肌痛症候群。同時，在第6,992,110號美國專利案與WO 2003039598專利案(塞普瑞斯生化科學(Cypress Bioscience, Inc.)股份有限公司)中，米那普倫(milnacipran)亦就其在治療疼痛與慢性疲勞症候群之用途申請專利。

自發現米那普倫(milnacipran)之後，在文獻中已述及其眾多的類似物。就全球而言，審議中的衍生物符合下列的通用化學式：



就在米那普倫(milnacipran)的主鏈上進行結構改質作用之實例而言，可引述下列著作：Bonnaud 等人於期刊“J. Med. Chem.” 1987年第30期第78頁乙文；Asahi Kasei Kogyo K. K.之WO 9522521專利案；Shuto等人於期刊“J. Med. Chem.” 1995年第38期第2964頁乙文；Shuto 等人於期刊“J. Med. Chem.” 1996年第61期第915頁乙文；Shuto等人於期刊“J. Med. Chem.” 1996年第39期第4844頁乙文；Shuto等人於期刊“J. Med. Chem.” 1998年第41期第3507頁乙文；Perez等人於期刊“Bioorg. Med. Chem. Lett.” 1998年第8期第3423頁乙文；Shuto等人於期刊“Bioorg. Med. Chem.” 2002年第10期第1777頁乙文；Shuto等人於期刊“Bioorg. Med. Chem.” 2002年第10期第3829頁乙文；Shuto等人於期刊“Chem. Pharm. Bull.” 2002年第50期第966頁乙文；Shuto等人於期刊“J. Med. Chem.” 2003年第46期第5326頁乙文；柯列吉(Collegium)製藥股份有限公司之WO 2004039320專利案；Shuto等人於期刊“Bioorg. Med. Chem.” 2008年第16期第8875頁乙文；Hansen等人於期刊“Bioorg. Med. Chem. Lett.” 2007年第17期第2834頁乙文；Chen等人於期刊“Bioorg. Med. Chem. Lett.” 2008年第18期第1346頁乙文；Chen等人於期刊“Bioorg. Med. Chem. Lett.” 2008年第18期第3230頁乙文；

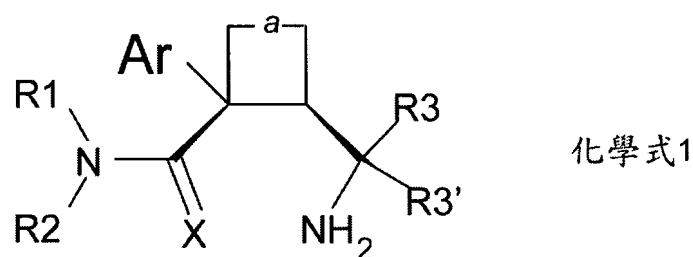
Chen等人於期刊“Bioorg. Med. Chem. Lett.” 2008年第18期第3328頁乙文；Chen等人於期刊“J. Med. Chem.” 2008年第51期第7265頁乙文。

如同米那普倫(milnacipran)，該等衍生物一般作用為單胺回收位址之多重抑制劑(期刊“Expert Opin. Investig. Drugs” 2007年第16期第1365頁乙文)；審議中的產物在不同位址之相對活性，係依Ar的類型與R1-R5基而異。

【發明內容】

自結構觀點而言，本發明的化合物經由碳環尺寸及在該環中可能併合一個雙鍵，而不同於米那普倫(milnacipran)及其衍生產物。該等結構改質作用對於本發明之產物的藥理活性具有重大影響。就此而言，具化學式(I)的化合物不僅經由其等的化學結構亦經由其等的藥理性質，而使其等不同於米那普倫(milnacipran)及其衍生物。

本發明的化合物具有通式化學式(1)：



其中：

- -a-係一單鍵或雙鍵
- Ar係一個經取代或未經取代的芳族基，
- R1與R2係各自獨立地為或一起為：

一個氫原子或一個分支或未分支、飽和或不飽和、經取

- 代或未經取代的C₁-C₆烷基；R₁與R₂基亦可形成一雜環，
- R₃與R₃'係各自獨立地為或一起為一個氫原子或一個C₁-C₆烷基；
 - X為一個氧原子或一個硫原子。

【實施方式】

C₁-C₆「烷基」一詞係指直鏈或分支、飽和或不飽和的脂族烴鏈及包含特定數目的碳原子，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

C₁-C₆「烷氧基」一詞係指含有1至6個碳原子與一個氧原子之一直鏈或分支的烴鏈，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基或己氧基。

「鹵素」一詞係指氟、氯、溴或碘。

「芳族」係指：

- 一種芳族烴，其可為單環諸如例如苯基，或為雙環諸如例如萘基，
- 或對應於諸如先前所界定的芳族烴之一個雜芳族基，其中一或多個碳原子業已經一雜原子諸如例如氮或氧或硫取代，可提及者例如包括吡啶、嘧啶、咪唑、吡咯、呋喃或噻吩，及尤其噻吩-2-基、噻吩-3-基及吡啶-3-基。

「雜環」一詞係指一個含有5至7個原子之安定的單環或一個含有8至11個原子之安定的雙環，其可能為飽和或不飽和及由碳原子與一至四個選自氮、氧、硫的雜原子所組成及含有至少一個氮原子。在雙環的定義中亦包括與一苯核心稠合的單環式雜環。可提及的實例為吡咯啶、吡啶及

四氫異喹啉。

「藥學上可接受的鹽類」一詞例如係指：反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、鹽酸鹽，及威立(Wiley)-VCH公司於2002年出版及由Stahl, P. H.與Wermuth, C. G.編輯之“藥學鹽類、性質、選擇與使用手冊(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use)”乙書中所建議之其他所有鹽類。

如本發明之一實施例，若具通式化學式(1)的化合物中之芳族基Ar係經取代，則取代基為：一或多個鹵素原子或一或多個C₁-C₆烷基或一或多個C₁-C₆烷氧基或一個氰基。

如本發明之一實施例，若R₁及/或R₂基係一個經取代的C₁-C₆烷基，則取代基為一個鹵素原子。

如本發明，具化學式(1)的該等化合物係其中Ar為：

- 經一或多個鹵素原子或經一或多個C₁-C₆烷基或經一或多個C₁-C₆烷氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個苯基，
- 或經一或多個鹵素原子或經一或多個C₁-C₆烷基或經一或多個C₁-C₆烷氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個萘基，
- 或經一或多個鹵素原子或經一或多個C₁-C₆烷基或經一或多個C₁-C₆烷氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個雜芳族基。

如本發明之一實施例，具化學式(1)的該等化合物係其中Ar為：

- 經一或二個鹵素原子或經一或二個甲基或經一或二個甲氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個苯基，
- 或一個萘撐-2-基，
- 或一個選自由噻吩-2-基、噻吩-3-基及吡啶-3-基所組成之群組之雜芳族基。

如本發明，具化學式(1)的該等化合物係其中R1與R2各自獨立地為或一起為：

- 一個分支或未分支、飽和或不飽和及選擇性地經一個氟原子取代之C₁-C₃烷基，
- 或一個選自由吡咯啉、吡啶及四氫異喹啉所組成之群組之雜環。

在本發明之具通式化學式(1)的化合物中，所重視之一種化合物類型係對應於具通式化學式(1)的化合物，其中R3與R3'一起代表一個氫原子或獨立地代表一個甲基或乙基及一個氫原子。

在本發明之具通式化學式(1)的化合物中，所重視之一種化合物類型係對應於具通式化學式(1)的化合物，其中X為一個氧原子。

在本發明之具通式化學式(1)的化合物中，一種化合物類型係對應於具通式化學式(1)的化合物，其中X為一個氧原子及R3與R3'為一個氫原子。

本發明亦擴及具化學式(I)的化合物與藥學上可接受的有機或無機酸之鹽類，及擴及具化學式(1)的化合物之鏡像異構物。本發明亦包含具通式化學式(1)的化合物之互變異

構形式。

本發明的化合物包含至少二個非對稱碳原子，及因此可以外消旋混合物或鏡像異構物之形式製得。本發明不僅有關於各個純的鏡像異構物，亦即與低於5%的其他鏡像異構物結合，亦有關於所有比例的鏡像異構物混合物。本發明的化合物因此可以純的鏡像異構物形式或以鏡像異構物的外消旋或非外消旋混合物形式使用。

更詳細地，本發明係有關於下列產物之混合物及純的鏡像異構物：

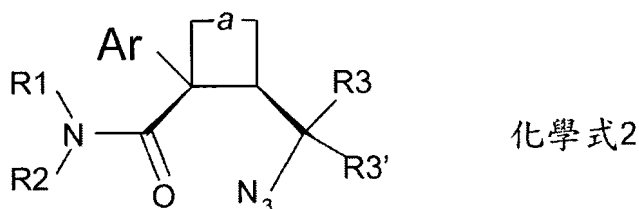
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁烯醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(噻吩-2-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(噻吩-3-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(吡啶-3-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(萘-2-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(2-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(2-氯基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-甲氧基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氯基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-甲基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3,4-二氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-N,N-二乙基-(1-(3,4-二氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3,4-亞甲二氧基苯基)-2-胺基甲基)-
環丁醯胺
- 順式-1-吡啶-1-基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-1-吡啶-1-基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁
醯胺
- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁
醯胺
- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-氯基苯基)-2-胺基甲基)-環
丁醯胺
- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-甲基苯基)-2-胺基甲基)-環
丁醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-2-基-(1-(3-氯基苯基)-2-胺基甲基)-
環丁醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-2-基-(1-(3-甲基苯基)-2-胺基甲基)-
環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基乙基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基乙基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁烷硫代醯胺

合成方法：

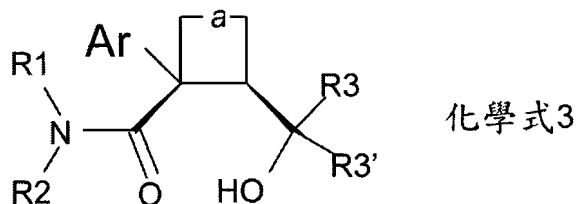
本發明亦擴及製備具通式化學式(1)的衍生物之方法。

可自具化學式(2)的一衍生物製得具通式化學式(1)的一衍生物



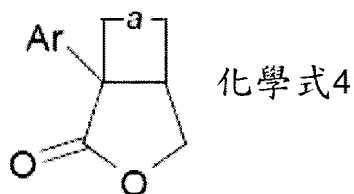
施用與期刊“J. Org. Chem.” 1996年第61期第915頁乙文中所述方法類似之一種方法。在具化學式(2)的化合物中，Ar、R1、R2、R3、R3'基及(-a-)係與用於具化學式(1)的衍生物之符號相同。

具化學式(2)的化合物本身可自具化學式(3)的一化合物製備：



藉由施用有機化學中的一種習用方法，諸如例如於期刊“J. Med. Chem.” 1980年第23期第1142頁乙文；期刊“Chem. Ber.” 1985年第118期第2266頁乙文；期刊“J. Org. Chem.” 2003年第68期第9348頁乙文；期刊“J. Am. Chem. Soc.” 2007年第129期第4762頁乙文中所述者。在具化學式(3)的化合物中，Ar、R1、R2、R3、R3'基及(-a-)係與用於具化學式(1)的化合物之符號相同。

可自具化學式(4)的內酯合成具化學式(3)的化合物。



其中Ar與(-a-)係與用於具化學式(1)的衍生物之符號相同。藉由一胺打開內酯之作用係嫺熟技藝者所熟知之一種反應，及廣泛地述於文獻中：期刊“J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1” 1999年第605頁乙文；期刊“J. Org. Chem.” 2005年第70期第9798頁乙文。已知其中Ar為一個苯基及(-a-)代表一個單鍵之具化學式4的化合物[59664-87-8]，及其製備作用係報導於期刊“Bull. Chem. Soc. Jpn.” 1976年第49期第520頁乙文。亦已知其中Ar為一個苯基及(-a-)代表一個雙鍵之具化學式(4)的衍生物[38029-37-7]，及其製備作用參見期刊“Chem. Lett.” 1972年第807頁乙文及期刊“Bull. Chem. Soc. Jpn.” 1976年第49期第520頁乙文。類似地，可藉由使用有機化學中的一種習用方法及為嫺熟技藝者所熟知之環加合作用[2 + 2]，製備具化學式(4)的衍生物。

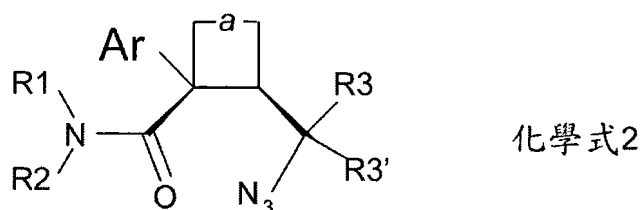
可藉由一級胺官能的保護作用，然後遵循期刊“J. Chem. Res.” 2004年第474頁乙文中所述之方法與一種硫代酸酐反應，而自X為氧之具化學式1的對應化合物，製備其中X為硫之具化學式1的化合物。

可在合成作用的最適宜步驟，藉由離析該外消旋混合物或一種富集其中一鏡像異構物之混合物，而製得具化學式(1)的化合物之一種特定的鏡像異構物。

本發明的另一方面，係包含用於製備具化學式(1)的化

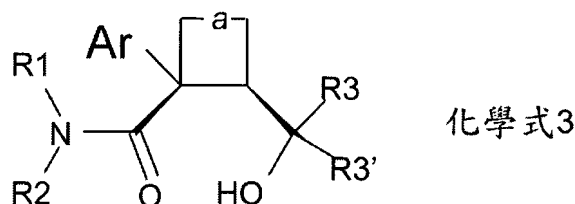
合物之上述方法中之新穎的合成作用中間產物。

其係特別有關於具化學式(2)的合成作用中間產物：



其中(-a-)、Ar、R1、R2、R3與R3'係如上所界定，其係用於製備具通式化學式(1)的化合物。

其亦有關於具化學式(3)的中間產物：



其中(-a-)、Ar、R1、R2、R3與R3'係如先前所界定，其係用於製備具通式化學式(2)的化合物。

實例：

下列實例係說明但絕非限制本發明。

在下列實例與參考例中：

- (i) 藉由薄層層析法TLC監控反應之進行，及因此僅藉由指示方式提及反應時間；
- (ii) 不同的晶形可能產生不同的熔點，本申請案中所報導的熔點係依循所述方法製備之該等產物的溶點及未加以校正；
- (iii) 如本發明所製得產物之結構係藉由核磁共振NMR光譜與百分制分析證實，終產物的純度係藉由TLC驗證，反應中間產物與終產物的鏡像異構物純度係藉由手性相

HPLC測定；

- (iv) 在所示的溶劑中記錄NMR光譜。化學位移(δ)係以相應於四甲基矽烷之百萬分率(ppm)表示。藉由下列顯示訊號的多重性：s，單峰；d，雙峰；t，三峰；q，四峰；m，多重峰；l，大型；
- (v) 不同的單位符號具有其等常見的標誌： μg (微克)； mg (毫克)； g (克)； mL (毫升)； mA (毫安培)； $^{\circ}\text{C}$ (攝氏度數)； mmole (毫莫耳)； nmole (奈莫耳)； cm (公分)； nm (奈米)； min (分鐘)； s (秒)， Hz (赫)； $[\alpha]$ (在589奈米、 25°C 及濃度 c 所測量的比旋光度及在本發明中皆使用維度 cm^2g^{-1})；所示壓力係以毫巴(mb)為單位；
- (vi) 縮寫所具有的意義如下：mp(熔點)；
- (vii) “室溫”係指介於 20°C 與 25°C 之間之一溫度。

第1例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
(1a)

第1步驟：(±)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-羥基甲基)-環丁醯胺(3a)

在氮氣環境中，在一個三頸燒瓶中置入1.6當量的二乙基胺與THF。將混合物冷卻至 0°C ，及逐滴添加1.6當量的丁基鋰。在 0°C 攪拌該混合物5分鐘，然後冷卻至 -78°C 。接著，逐滴添加位於THF中的一溶液中之內酯(1當量)(相應之內酯最終濃度為0.25莫耳/公升)。在 -78°C 攪拌該混合物2小時。回溫至 5°C ，接著以飽和的氯化銨溶液進行反應基質的水解作用。以水稀釋該反應混合物，然後以乙酸乙酯萃取。

在硫酸鎂上乾燥有機相，加以過濾與濃縮。藉由快速層析法(洗提液為1：1的庚烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。製得黃色油形式的標題產物(產率為83%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.66 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.54 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 5.26 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.44 (d, 2H).

第2步驟：(±)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-疊氮甲基)-環丁醯胺(2a)

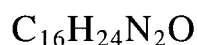
添加1當量的醇(2a)與DMF。將混合物冷卻至0°C，及依下列順序添加：18當量的 NaN_3 、3當量的 CBr_4 及3當量的 PPh_3 。在0°C攪拌該反應混合物5分鐘，然後回溫至室溫。攪拌4小時，然後以水稀釋反應基質及以乙酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥有機相，加以過濾與濃縮。藉由快速層析法(洗提液為9：1的庚烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。製得無色油形式的標題產物(產率為84%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.36 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.63 (d, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H).

第3步驟：(±)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1a)

添加1當量的疊氮化物(2a)與甲醇。以氮氣進行溶液脫

氣作用30分鐘，然後添加鈀/碳(10重量%)。沖洗該系統(排空週期/氫氣)；及在攪拌下，在10氫氣壓力下，在室溫氫化該混合物3小時。以氫氣沖洗反應基質，藉由過濾作用移除催化劑及蒸發溶劑。製得白色粉末形式的標題化合物(產率為70%)。



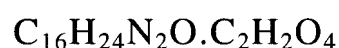
熔點：95°C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.27 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 2.16 (c, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.24 (q, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 4H).

理論%為碳73.91，氫9.30，氮10.78

實測%為碳73.95，氫9.28，氮10.75。

化合物(1a)與乙二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的乙二酸鹽。



熔點：175°C

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ : 0.33 (t, 3H), 0.97 (t, 3H), 1.70 (t, 1H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.76-3.04 (m, 7H), 3.33 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.35-7.43 (m, 4H).

理論%為碳61.70，氫7.48，氮7.99

實測%為碳61.74，氫7.56，氮8.12。

第2例：(+)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁鹽胺(1a1)

藉由使用乙腈-乙醇-丁基胺(90:10:0.1)的一混合物作為洗提溶劑之手性相層析法(Chiralpack IC)，分離(±)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1a)的鏡像異構物。

(+)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1a1)， $[\alpha]_D = +0.84^\circ$

化合物(1a1)與乙二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的乙二酸鹽。

熔點：170°C

$[\alpha]_D = -22.7^\circ$ 。

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ : 0.44 (t, 3H), 0.98 (t, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.08 (c, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 4H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 8.00 (s, 2H).

理論%為碳61.70，氮7.48，氮7.99

實測%為碳61.85，氮7.22，氮7.77。

第3例：(-)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1a2)

(-)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1a1)， $[\alpha]_D = -0.84^\circ$

化合物(1a1)與乙二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的乙二酸鹽。

熔點：170°C

$[\alpha]_D = +21.7^\circ$ 。

理論%為碳61.70，氮7.48，氮7.99

實測%為碳60.62，氮7.37，氮7.83。

第4例：(±)-順式-1-吡啶基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
(1b)

第1步驟：(±)-順式-1-吡啶基-(1-苯基-2-羥基甲基)-環丁醯胺
(3b)

遵循該等用於中間產物(3a)的合成作用之相同實驗條件，以吡啶取代二乙基胺，而製得該化合物。在異丙基醚中結晶之後，製得標題化合物(3b)(產率為52%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.57-1.14 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.66-2.94 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 4.76 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.27 (d, 1H).

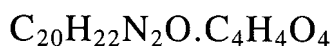
第2步驟：(±)-1-吡啶基-(1-苯基-2-疊氮甲基)-環丁醯胺
(2b)

遵循該等用於中間產物(2a)的合成作用之相同實驗條件，在藉由快速層析法(洗提液為95：5的庚烷/乙酸乙酯)純化之後，製得標題化合物(2b)；產率為99%。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.77-1.84 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.77 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 8.28 (d, 1H).

第3步驟：(±)-1-吡啶基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
(1b)

遵循該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，在藉由快速層析法純化之後，製得標題化合物(1b)。化合物(1b)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：156°C

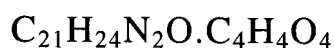
^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 1.75 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.09 (dt, $J = 19.6, 8.8$ Hz, 1H), 2.24 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.87-3.09 (m, 6 Hz), 3.22 (dd, $J = 12, 4.4$ Hz, 1H), 3.27 (dt, $J = 9.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.41-3.48 (m, 2H), 6.4 (s, 2H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 4H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

理論%為碳68.23，氮6.20，氮6.63

實測%為碳68.05，氮6.41，氮6.64。

第5例：(±)-順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1c)

遵循該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1c)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：159°C

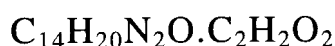
^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 1.71-1.74 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.85 (m, 1 Hz), 2.95-3.11(m , 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.6-3.71 (m, 2H), 4.08(s, 1H), 4.41(d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.79(d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.41-7.434 (m, 3H).

理論%為碳68.79，氫6.47，氮6.42

實測%為碳68.57，氫6.48，氮6.46。

第6例：(±)-順式-N-乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1d)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1d)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的半反丁烯二酸鹽。



熔點：174°C

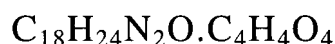
^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.68 (dt, $J = 18.4, 9$ Hz, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.80-2.83 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 14, 6.8$ Hz, 2H), 3.19-3.22 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.79 (s, 1H).

理論%為碳66.18，氫7.55，氮9.65

實測%為碳65.74，氫7.56，氮9.21。

第7例：(±)-順式-N,N-二烯丙基(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1e)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1e)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：95°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 1.68-1.73 (m, 1H), 2.04 (dt, $J = 19.6, 8.8$ Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 20.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 16, 6.8$ Hz, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 15.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 3H), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.60-5.70 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H).

理論%為碳65.98，氮7.05，氧7.00

實測%為碳66.28，氮6.91，氧6.89。

第8例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(噻吩-2-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1f)

遵循該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1f)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：140°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.74 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.86-3.13 (m, 7H), 3.31-3.45 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

理論%為碳56.53，氫6.85，氮7.32，硫8.38

實測%為碳56.46，氫6.81，氮7.22，硫8.05。

第9例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(噻吩-3-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1g)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1g)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

熔點：159°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.69 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.83-3.18 (m, 7H), 3.31-3.45 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 4.4, 2.8$ Hz, 1H).

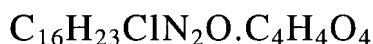
理論%為碳56.33，氫6.85，氮7.32，硫8.38

實測%為碳56.72，氫6.86，氮7.43，硫8.34。

第10例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(2-氯苯基)-2-胺基甲基)-

環丁醯胺(1h)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1h)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：170°C

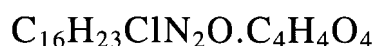
^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.97(dt, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 3H), 3.22-3.45 (m, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

理論%為碳56.35，氫6.23，氮5.97

實測%為碳57.61，氫6.35，氮6.26。

第11例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1i)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1i)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：160°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) 1.69 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J =$

18.1 Hz, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 3H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.3-3.37 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H)

理論%為碳58.46，氫6.62，氮6.82

實測%為碳59.04，氫6.60，氮6.73。

第12例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(4-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1j)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1j)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的二反丁烯二酸鹽。

$C_{16}H_{23}FN_2O \cdot C_8H_8O_8$

熔點：183°C

1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66-1.71 (m, 1H), 2.08 (dt, J = 17.6, 6.4 Hz, 1H), 2.08-2.1 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 4H), 2.96-3.16 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 3.28-3.45 (m, 1H), 6.57 (s, 4H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H).

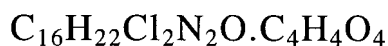
理論%為碳56.47，氫6.12，氮5.49

實測%為碳56.61，氫6.81，氮7.29。

第13例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(2,3-二氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1k)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條

件，製得標題化合物(1k)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：184°C

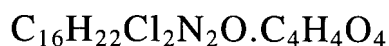
^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 3H), 3.22-3.39 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 7.47 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

理論%為碳53.94，氮5.88，氯6.29

實測%為碳54.28，氮5.85，氯6.24。

第14例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(3,4-二氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁鹽胺(1l)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1l)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：182°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.67 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.78-2.95 (m, 5H), 3.03-3.11 (m, 3H), 3.33-3.37 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz,

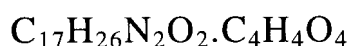
1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.41 Hz, 1H).

理論%為碳53.94，氫5.88，氮6.29

實測%為碳54.05，氫5.90，氮6.17。

第15例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(3-甲氧基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1m)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1m)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：130°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.86-3.09 (m, 6H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

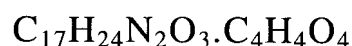
理論%為碳62.05，氫7.44，氮6.89

實測%為碳61.77，氫7.23，氮6.71。

第16例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-(3,4-亞甲二氧基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺(1n)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1n)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸

鹽。



熔點：197°C

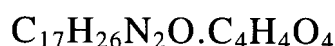
^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.66 (t, $J = 10$ Hz 1H), 1.99 (dt, $J = 18, 8.8$ Hz, 1H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 5H), 2.99-3.10 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

理論%為碳59.99，氫6.71，氮6.66

實測%為碳60.00，氫6.76，氮6.59。

第17例：(±)-順式-N,N-二乙基(1-苯基-2-胺基乙基)-環丁醯胺(1o)

施用該等用於化合物(1a)的合成作用之相同實驗條件，製得標題化合物(1o)。化合物(1c)與反丁烯二酸之成鹽作用導致製得白色晶體形式之標題化合物的反丁烯二酸鹽。



熔點：178°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) : 0.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.78-1.80 (m, 1H), 2.06 (dt, $J = 21.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.59 (dt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 7.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 4H).

理論%為碳64.60，氫7.74，氮7.17

實測%為碳64.66，氫7.67，氮7.02。

生物試驗：

1)止痛活性之評估：

使用在動物中注射甲醛以引發疼痛感覺之一個習用的疼痛模組，測定具化學式(1)的化合物與經選擇作為參考化合物的米那普倫(milnacipran)之止痛活性(期刊“Eur. J. Pharmacol.” 2001年第421期第109頁乙文)。

操作程序：

將大鼠(雄性史普瑞格-道利(Sprague Dawley)大鼠(ICO: OFA SD [IOPS], 法國伊法克列多(Iffa Credo)公司)置入位於一斜向鏡上的樹脂玻璃(Plexiglass)觀察箱中，以助於觀察其等的後爪。在習慣化30分鐘後，在動物之右後爪的蹠面注射稀釋至2.5%的甲醛。甲醛的注射作用所產生的行為反應係以二個階段發生：

- 早期階段，在注射甲醛0至5分鐘後，對應於專職傷害性刺激傳導的受體之刺激作用。
- 後期階段，其發生在注射後之20至30分鐘之間。該階段對應於炎性媒介物質刺激受體之作用，及/或對應於第一階段期間所引發之背角的過度興奮。該後期階段因此涉及中樞神經敏感化作用，及相較於在第一階段期間發生的疼痛而言，其所引起的疼痛更代表神經病性疼痛。就此而言，在本申請案中僅將該後期階段所得的結果納入考量。

為研究本發明的化合物，吾等選擇二種疼痛行為的表現(舔爪、舉起經注射的爪)，及選擇對應於後期階段之期間作為觀察期間(亦即22.5至27.5分鐘)。在該5分鐘階段期間，每30秒觀察動物及記錄下列行為：舔或未舔經注射的後爪及舉起或未舉起經注射的後爪。各參數在10次觀察後可得之最高計分為10。在注射甲醛之15分鐘前，經由腹膜內途徑投予本發明的產物。

結果：

在甲醛試驗中，代表本發明的化合物之具化學式(1a)的化合物具有顯著的止痛活性。具化學式(1a)的化合物顯著地減少在試驗的後期階段所出現之舉爪與舔爪。當比較在40毫克/公斤之劑量所觀察到的效應幅度時，清楚可見具化學式(1a)的化合物相較於米那普倫(milnacipran)之優點。

化合物	舉爪 在40毫克/公斤 所觀察到之計分	舔爪 在40毫克/公斤 所觀察到之計分
1a	3.7±1.1	1.0±0.4
米那普倫 (milnacipran)	6.3±1.4	2.0±0.8

就該二參數而言，證明化合物(1a)比米那普倫(milnacipran)更有效，尤其在舉爪方面與米那普倫(milnacipran)之差異係在統計上顯著。

歸納言之，以40毫克/公斤的劑量經由腹膜內途徑(ip)投藥之代表具化學式(1)的化合物之化合物(1a)，在一急性疼痛模式中所產生的止痛效應係高於米那普倫(milnacipran)

所產生者。

2)抗壓/抗焦慮活性之評估：

在一個習用的模式中，使用一成年大鼠當受到壓力時所發出的超音波發聲(USV)，測定抗壓/抗焦慮活性(期刊“Eur. J. Pharmacol.” 2003年第463期第133頁乙文)。

操作程序：

該等實驗係在隔絕噪音與光的標準操作籠(250x320x250毫米)中進行。操作籠的地板覆蓋有不鏽鋼網及與輸出0.4毫安培的固定強度之一電擊產生器連接。在其一壁上提供該裝置與一光源(2米燭光)。使用ULTRAVOX系統(荷蘭瓦赫寧恩(Wageningen)的諾達思(Noldus)公司)，以在超音波檢測器、一濾音箱及擷取軟體所界定之一頻率記錄超音波發聲。就該實驗而言，擷取頻率係設在22 kHz。該軟體容許記錄該等動物所發出的時間持續超過100毫秒之所有22 kHz的發聲。該試驗以11分鐘25秒的習慣化期間開始，在該期間將動物個別地置入操作裝置中，而未受到任何制約(無光亦無電擊)。

在第二階段期間，動物接受由連續三天施與的三個時段所組成之制約階段。各時段包括160秒的前電擊時期，接著為重複15回之制約刺激(CS)/未制約刺激(UCS)；亦即在光訊號呈現(總時間5秒)的最後1秒時，施用持續1秒之不可避免的0.4毫安培之電擊(UCS)。各CS/UCS對係由30秒的試驗間隔所隔開。在試驗階段期間，係使用與制約階段相同的條件，差異在於並非施與15次的電擊。在此在160秒的前

電擊時期之後，在一時段開始時施用單一的CS/UCS對。接著，僅維持光訊號。在試驗第一天，選擇所發出的USV持續100秒以上之大鼠(因此自研究中排除未達到所立下的該標準之動物)。

對於所選擇的大鼠以皮下注射(體積為10毫升/公斤)方式施予生理食鹽水溶液(對照組)或待試驗的產物。然後將其等分離30分鐘，之後置入操作籠中以記錄USV。

在各試驗之間提供一個48小時的休息期間(供完全排除所注射產物之期間)。

結果：

在USV試驗中，代表該化學系列之具化學式(1a)的化合物所具有的抗壓/抗焦慮活性，係與米那普倫(milnacipran)相等。

化合物	USV 的時間長度
	最低顯著劑量(MSD 毫克/公斤)
1a	10
米那普倫 (milnacipran)	10

該二化合物減少超音波發聲的時間長度所需之最低顯著劑量(MSD)係相同。歸納言之，代表屬於該化學系列的化合物之化合物(1a)在經由腹膜內途徑投藥之後，其所具有的抗壓/抗焦慮性質係與米那普倫(milnacipran)一樣強。

3)抗憂鬱活性之評估：

藉由大鼠的強迫游泳試驗(期刊“Eur. J. Pharmacol.”

1978年第47期第379頁乙文)，證明本發明的化合物之抗憂鬱活性。該模式被廣泛地使用，因其預測在人類中之抗憂鬱活性。

操作程序：

將大鼠(雄性史普瑞格-道利(Sprague Dawley)大鼠(ICO: OFA SD [IOPS], 法國伊法克列多(Iffa Credo)公司)置入一個圓筒(高度為45公分及直徑為20公分)中，其中裝有高度至多17公分之 $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ 的水。該高度容許大鼠游泳或漂浮，而其等的爪無法觸及圓筒底部。在試驗日之24小時之前，將大鼠置入圓筒中15分鐘，在該時間之後其等不再試圖逃脫而維持不動。在試驗日當天，將動物放回圓筒中，及使用5分鐘的視聽記錄測量與監控動物不動的時間長度。本發明的產物係在試驗之30分鐘前經由腹膜內途徑(ip)投藥。當大鼠容許其本身漂浮及僅小幅活動以維持在水面上時，係視為不動。

結果：

強迫游泳試驗(第1圖)顯示代表該系列之具化學式(1a)的化合物，在經由腹膜內途徑(ip)投藥40毫克/公斤的劑量之後，能顯著地減少動物不動的時間長度。相較而言，在該等試驗條件下，相同劑量的米那普倫(milnacipran)(40毫克/公斤)對於動物不動性並無效用。歸納言之，在單次投藥之後，化合物(1a)及屬於該化學系列的化合物所具有之代表抗憂鬱活性的抗不動性性質，係遠高於米那普倫(milnacipran)所具有者。

本發明的化合物因此具有廣範圍的活性，亦即抗焦慮、止痛及抗憂鬱活性。在單次投予具化學式(1)的化合物之後所得之抗不動性活性係未預期的，因單胺回收抑制劑諸如米那普倫(milnacipran)或西酞普蘭(citalopram)在該試驗的條件下，僅在重複投藥之後方具有活性。具化學式(1)的化合物之該特性係有利的，因其在一憂鬱症病患中可轉化為減少抗憂鬱劑作用的時間及/或改善對於治療的反應，及因而提供更佳的醫療服務。就此而言，有益地憶及目前臨床上可取得的抗憂鬱劑僅在治療數週之後方產生效用及對於治療有反應者之百分比仍屬普通(期刊“N. Engl. J. Med.” 2006年第354期第1231頁乙文；期刊“Lancet” 2006年第367期第153頁乙文)。

在本發明之產物所觀察到的重要抗憂鬱活性，亦可具有用於治療慢性疼痛之優點。在慢性疼痛中，有效地證實除了感覺因素(藉由急性疼痛試驗所測量)之外，情緒因素亦扮演一重要角色。因本發明的化合物作用在疼痛的該二層面上(亦即感覺與情緒)，故可證明其等特別適用於治療慢性疼痛。

就此而言，具通式化學式(1)的化合物或其一治療上可接受的鹽類或其一鏡像異構物，係具有適用作為藥用製品之潛力，尤其在一些病變諸如焦慮症、憂鬱症之治療及特別是慢性疼痛之疼痛治療方面，該等領域之治療需求尚未獲得完全解決及新療法之發現係非常適合需要的。

具化學式(1)的化合物或其一治療上可接受的鹽類或其

一鏡像異構物，亦可用於治療纖維肌痛或勃起功能障礙諸如早洩或陽萎。

藥學組成物：

本發明之另一標的係有關於藥學組成物，其特徵在於其等含有至少一種化學式(1)化合物或一種化學式(1)化合物之一鏡像異構物或一藥學上可接受的鹽類作為活性成分，及與一種惰性的藥學載體或與其他藥學上可接受的載劑組合。

舉例而言，本發明的藥學組成物可為藉由口、鼻、舌下、直腸或非經腸途徑投藥之組成物。就作為可經由口服途徑投藥之組成物實例而言，可提及錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑或口服懸液劑。已知適用於所選擇的投藥途徑之配方，及例如述於：麥克(Mack)出版公司於1995年出版之“雷明頓製藥科學與應用(Remington, The Science and Practice of Pharmacy)”乙書第19版。

本發明的一化合物之有效劑量係依眾多參數而異，諸如所選擇的投藥途徑、重量、年齡、性別、病變類型及待治療個體的敏感性。因而，最佳劑量係依據該領域的醫師視為相關之參數而決定。雖然本發明的一化合物之有效劑量可大幅度地變異，每日劑量可介於待治療個體之每公斤體重0.1毫克至100毫克之間。

本發明的化合物可經由口、鼻、舌下、直腸或非經腸途徑投藥。本發明的化合物之一製備作用，係後述作為配方的非限制性實例。可依其他比例添加該等成分及治療上

可接受的其他者，而不改變本發明的範圍。“活性成分”一詞係指具化學式(1)的一化合物、其一鏡像異構物或與藥學上可接受的無機酸或有機酸之一加成鹽類。

製備各含有10毫克活性成分的1000顆錠劑之配方：

活性成分	10克
乳糖	100克
小麥澱粉	10克
硬脂酸鎂	3克
滑石	3克

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99109391

※申請日：99.3.29

※IPC 分類：

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

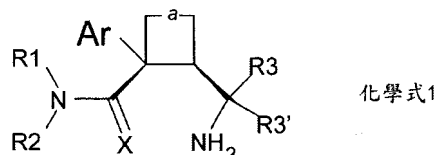
A61P 15/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

胺基環丁烷或胺基環丁烯之衍生物，其製備方法以及其作為藥用製品的用途
DERIVATIVES OF AMINOCYCLOBUTANE OR AMINOCYCLOBUTENE, THEIR
METHOD OF PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

二、中文發明摘要：

本發明係有關於具通式化學式(1)的化合物

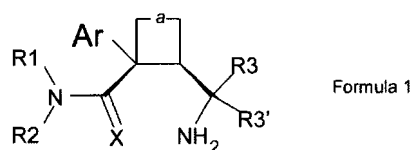


其中：

- a-係一單鍵或雙鍵，
 - Ar 係一個經取代或未經取代的芳族基，
 - R1 與 R2 係各自獨立地為或一起為：
一個氫原子或分支或未分支、飽和或不飽和、經取代或未經取代的C₁-C₆烷基；R1與R2基亦可形成一雜環，
 - R3 與 R3'係各自獨立地為或一起為一個氫原子或 C₁-C₆ 烷基，
 - X 為一個氧原子或一個硫原子，
- 及具通式化學式(1)的化合物與藥學上可接受的無機酸或有機酸之加成鹽類。

三、英文發明摘要：

The present invention concerns compounds of general formula (1)

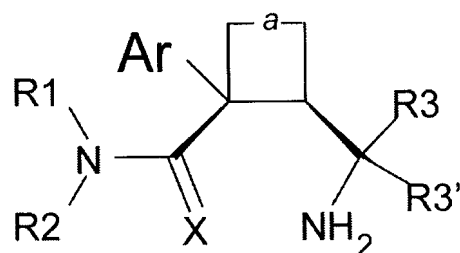


wherein:

- a-is a single or double bond,
 - Ar is an aromatic group, substituted or unsubstituted,
 - R1 and R2 each independently or together are:
a hydrogen atom or C₁-C₆ alkyl group, branched or unbranched, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted; the groups R1 and R2 may also form a heterocycle,
 - R3 and R3' each independently or together are a hydrogen atom or C₁-C₆ alkyl group,
 - X is an oxygen atom or a sulphur atom,
- and the addition salts of the compounds of general formula (1) with pharmaceutically acceptable mineral acids or organic acids.

七、申請專利範圍：

1. 一種具通式化學式(1)的化合物



化學式1

其中：

- -a-係一個單鍵或雙鍵，
 - Ar係一個經取代或未經取代的芳族基，
 - R1與R2係各自獨立地為或一起為：
 - 一個氫原子或分支或未分支、飽和或不飽和、經取代或未經取代的C₁-C₆烷基；R1與R2基亦可形成一雜環，
 - R3與R3'係各自獨立地為或一起為一個氫原子或一個C₁-C₆烷基，
 - X為一個氧原子或一個硫原子，
- 及具通式化學式(1)的化合物與藥學上可接受的無機酸或有機酸之加成鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之具通式化學式(1)的化合物，其特徵在於當Ar經取代時，該取代基為：一或多個鹵素原子，或一或多個C₁-C₆烷基，或一或多個C₁-C₆烷氧基，或一個氰基。
3. 如申請專利範圍第1或2項之具通式化學式(1)的化合物，其特徵在於當R1及/或R2係一個經取代的C₁-C₆烷基時，該取代基為：一個鹵素原子。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之具通式化學式(1)的化合物，其中Ar為：

- 經一或多個鹵素原子或經一或多個C₁-C₆烷基或經一或多個C₁-C₆烷氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個苯基，
- 或經一或多個鹵素原子或經一或多個C₁-C₆烷基或經一或多個C₁-C₆烷氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個萘基，
- 或經一或多個鹵素原子或經一或多個C₁-C₆烷基或經一或多個C₁-C₆烷氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個雜芳族基。

5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之具通式化學式(1)的化合物，其中Ar為：

- 經一或二個鹵素原子或經一或二個甲基或經一或二個甲氧基或經一個氰基取代或未經取代之一個苯基，
- 或一個萘撐-2-基，
- 或一個選自由噻吩-2-基、噻吩-3-基及吡啶-3-基所組成之群組之雜芳族基。

6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之具通式化學式(1)的化合物，其中R1與R2係各自獨立地為或一起為：

- 一個分支或未分支、飽和或不飽和及選擇性地經一個氟原子取代之C₁-C₃烷基，
- 或一個選自由吡咯啶、吲哚啉及四氫異喹啉所組成之群組之雜環。

7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項之具通式化學式(1)的化合物，其中R₃與R₃'一起代表一個氫原子或獨立地代表一個甲基或乙基及一個氫原子。
8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之具通式化學式(1)的化合物，其中X為一個氧原子。
9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之具通式化學式(1)的化合物，其係選自：
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁烯醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(噻吩-2-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(噻吩-3-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(吡啶-3-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(萘-2-基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(2-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(2-氟基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(3-甲氧基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺
 - 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氟基苯基)-2-胺基甲基)-環丁

醯胺

- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-甲基苯基)-2-胺基甲基)-環丁

醯胺

- 順式-N,N-二乙基-(1-(3,4-二氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-N,N-二乙基-(1-(3,4-二氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-N,N-二乙基-(1-(3,4-亞甲二氧基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-吡啶-1-基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-吡啶-1-基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-氟基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-1-四氫喹啉-2-基-(1-(3-甲基苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

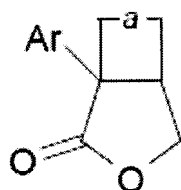
- 順式-N,N-二烯丙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁醯胺

- 順式-N,N-二烯丙基-(1-(3-氟苯基)-2-胺基甲基)-環丁醯胺

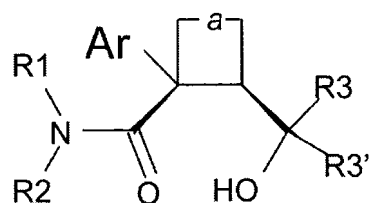
- 順式-N,N-二烯丙基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基甲基)-環丁
醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-2-基-(1-(3-氯基苯基)-2-胺基甲
基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二烯丙基-2-基-(1-(3-甲基苯基)-2-胺基甲
基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基乙基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-(3-氯苯基)-2-胺基乙基)-環丁醯胺
- 順式-N,N-二乙基-(1-苯基-2-胺基甲基)-環丁烷硫代
醯胺。

10. 如申請專利範圍第1至9項中任一項之化學式(1)化合物
之鏡像異構物。

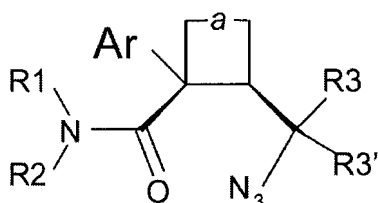
11. 一種製備如申請專利範圍第1至10項中任一項的化學式
(1)化合物之方法，其特徵在於讓具化學式 R_1R_2NH 的一
胺與具化學式(4)的一化合物反應而得具化學式(3)的化
合物，其然後轉化為具化學式(2)的疊氮化物，其藉由還
原作用而提供具化學式(1)的化合物，其中(-a-)、Ar、 R_1 、
 R_2 、 R_3 及 R_3' 係如申請專利範圍第1項中所界定及X為一
個氧原子，其中X為硫之化學式(1)化合物係在保護一級
胺之一附加步驟及接著藉由與一硫代酸酐之反應之後
製得



化學式4

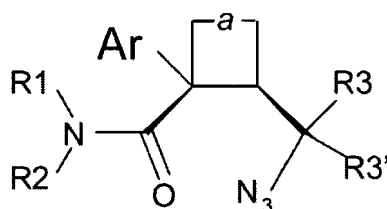


化學式3



化學式2

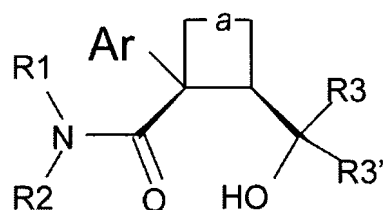
12. 一種具化學式(2)的中間產物之合成作用：



化學式2

其中(-a-)、Ar、R1、R2、R3與R3'係如申請專利範圍第1項中所界定，係用於製備如申請專利範圍第1至10項中任一項之具通式化學式(1)的化合物。

13. 一種具化學式(3)的中間產物之合成作用：



化學式3

其中(-a-)、Ar、R1、R2、R3與R3'係如申請專利範圍第1項中所界定，係用於製備如申請專利範圍第12項之具通式化學式(2)的化合物。

14. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之具通式化學式(1)的化合物用於其作為藥用製品之用途。

15. 如申請專利範圍第14項之具通式化學式(1)的化合物作

為適用於治療焦慮症之藥用製品。

16. 如申請專利範圍第14項之具通式化學式(1)的化合物作

為適用於治療憂鬱症之藥用製品。

17. 如申請專利範圍第14項之具通式化學式(1)的化合物作

為適用於治療疼痛之藥用製品。

18. 如申請專利範圍第14項之具通式化學式(1)的化合物作

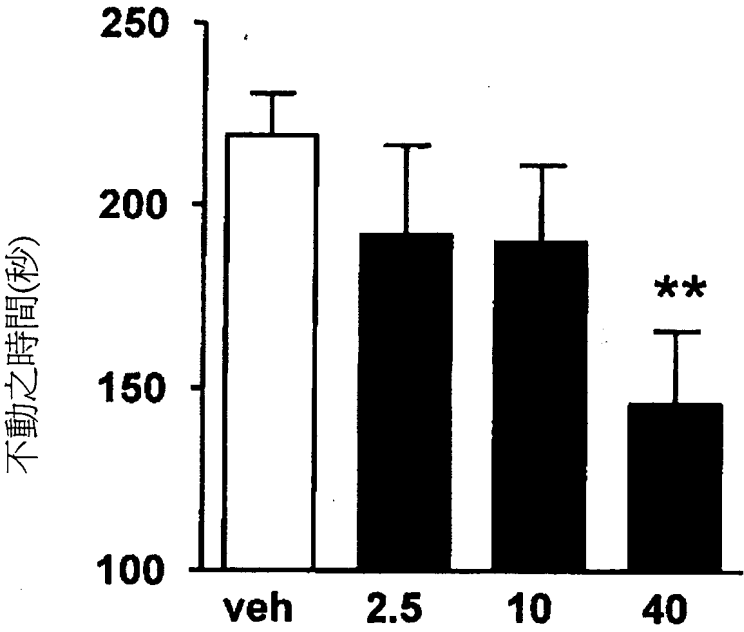
為適用於治療纖維肌痛之藥用製品。

19. 如申請專利範圍第14項之具通式化學式(1)的化合物作

為適用於治療勃起功能障礙諸如早洩或陽萎之藥用製品。

20. 一種藥學組成物，其特徵在於其含有如申請專利範圍第

1至10項中任一項之至少一種化學式(1)化合物或一鏡像異構物或一藥學上可接受的鹽類作為活性成分，及與一種惰性藥學載體或其他藥學上可接受的載劑組合。



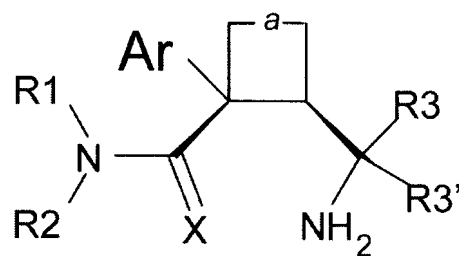
第1圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



化學式1

可接受的其他者，而不改變本發明的範圍。“活性成分”一

詞係指具化學式(1)的一化合物、其一鏡像異構物或與藥學

上可接受的無機酸或有機酸之一加成鹽類。

製備各含有10毫克活性成分的1000顆錠劑之配方：

活性成分	10克
乳糖	100克
小麥澱粉	10克
硬脂酸鎂	3克
滑石	3克

【圖式簡單說明】

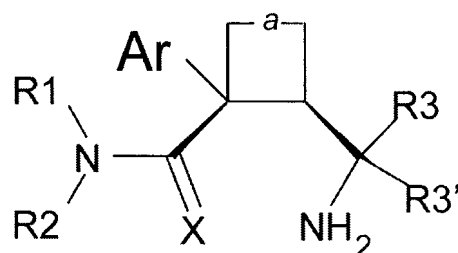
第1圖 使用惰性載劑分別對使用2.5、10，以及40mg/kg之投藥量所得之有關抗憂鬱活性比較結果，顯示出試驗動物不動期間顯著降低。該等試驗動物已獲有2.5、10，以及40mg/kg之投藥量。

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種具通式化學式(1)的化合物



化學式1

其中：

- -a-係一個單鍵或雙鍵，
- Ar係一個經取代或未經取代的芳族基，
- R1與R2係各自獨立地為或一起為：
 - 一個氫原子或分支或未分支、飽和或不飽和、經取代或未經取代的C₁-C₆烷基；R1與R2基亦可形成一雜環，
- R3與R3'係各自獨立地為或一起為一個氫原子或一個C₁-C₆烷基，
- X為一個氧原子或一個硫原子，

及具通式化學式(1)的化合物與藥學上可接受的無機酸或有機酸之加成鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之具通式化學式(1)的化合物，其特徵在於當Ar經取代時，該取代基為：一或多個鹵素原子，或一或多個C₁-C₆烷基，或一或多個C₁-C₆烷氧基，或一個氰基。
3. 如申請專利範圍第1或2項之具通式化學式(1)的化合物，其特徵在於當R1及/或R2係一個經取代的C₁-C₆烷基時，該取代基為：一個鹵素原子。