



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I582092 B

(45) 公告日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 11 日

(21) 申請案號：100121735

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 22 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2010/07/28 歐洲專利局

10007822.9

(71) 申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72) 發明人：林斯 克勞斯 LINZ, KLAUS (DE)；蔡摩卡 沙斯奇亞 ZEMOLKA, SASKIA (DE)；諾特 貝爾特 NOLTE, BERT (DE)；修克 史蒂凡 SCHUNK, STEFAN (DE)；許克 漢斯 SCHICK, HANS (DE)

(74) 代理人：李品佳

(56) 參考文獻：

US 2008/0221141A1

US 2009/0247561A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 97 頁

(54) 名稱

順式-四氫-螺旋(環己烷-1,1'-吡啶[3,4-B]吲哚)-4-胺-衍生物

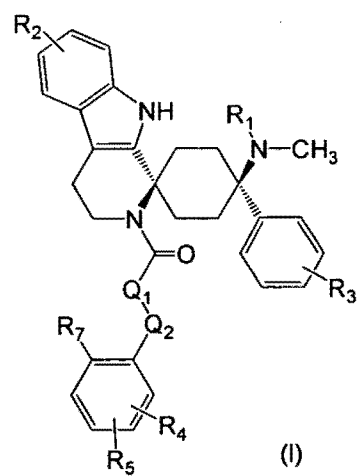
CIS-TETRAHYDRO-SPIRO(CYCLOHEXAN-1,1'-PYRIDO[3,4-B]INDOL)-4-AMIN-DERIVATE

(57) 摘要

本發明關係到順式-四氫-螺旋(環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吲哚)-4-胺-衍生物，其作用於痛敏肽/ORL-1 受體系統，並作用於微-類鴉片受體系統，尤其係其特徵係用於治療慢性疼痛(尤其係發炎性之疼痛、內臟之疼痛、腫瘤之疼痛，特別係神經病變之疼痛)時，呈現出選擇性之療效，然而不會同時對急性、感覺接受性疼痛之疼痛產生明顯之療效。

The invention relates to cis-tetrahydro-spiro(cyclohexane-1,1'-pyrido[3,4-b]indole)-4-amin derivatives which act on the nociceptin/ORL-1 receptor system as well as on the μ -opioid receptor system and which are distinguished in particular by selective effectiveness in the treatment of chronic pain (inter alia inflammatory pain, visceral pain, tumour pain, preferably neuropathic pain) without at the same time developing pronounced effectiveness in the case of acute, nociceptive pain.

特徵化學式：



104年9月16日修(更)正本

公告本

104年9月
修正替換頁(完整版)

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：100121735

※申請日：100.6.22 ※IPC 分類：C07D 411/04, A61K 31/437
A61P 29/00

一、發明名稱：(中文/英文)

順式-四氫-螺旋(環己烷-1,1'-吡啶[3,4-B]吲哚)-4-胺-衍生物

Cis-Tetrahydro-Spiro(Cyclohexan-1,1'-Pyrido[3,4-b]Indol)-4-Amin-Derivate

二、中文發明摘要：

本發明關係到順式-四氫-螺旋(環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吲哚)-4-胺-衍生物，其作用於痛敏肽/ORL-1 受體系統，並作用於微-類鴉片受體系統，尤其係其特徵係用於治療慢性疼痛(尤其係發炎性之疼痛、內臟之疼痛、腫瘤之疼痛，特別係神經病變之疼痛)時，呈現出選擇性之療效，然而不會同時對急性、感覺接受性疼痛之疼痛產生明顯之療效。

三、英文發明摘要：

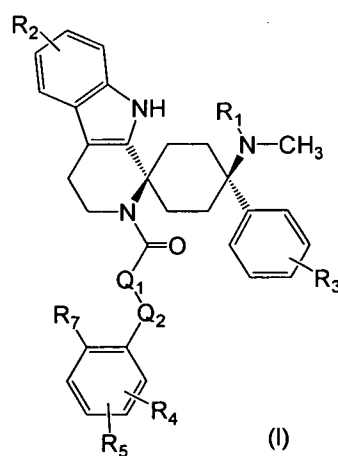
The invention relates to cis-tetrahydro-spiro(cyclohexane-1,1'-pyrido[3,4-b]indole)-4-amin derivatives which act on the nociceptin/ORL-1 receptor system as well as on the μ -opioid receptor system and which are distinguished in particular by selective effectiveness in the treatment of chronic pain (*inter alia* inflammatory pain, visceral pain, tumour pain, preferably neuropathic pain) without at the same time developing pronounced effectiveness in the case of acute, nociceptive pain.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關係到化合物，其等作用於痛敏肽/ORL-1 受體系統，並作用於 μ 類鴉片-受體系統，尤其係其特徵係用於治療慢性疼痛(尤其係發炎性之疼痛、內臟之疼痛、腫瘤之疼痛，特別係神經病變之疼痛)時，呈現出選擇性之療效，然而不會同時對急性，感覺接受性疼痛產生明顯療效。該等根據本發明之化合物係與順式-四氫-螺旋(環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶)-4-胺-衍生物有關。

【先前技術】

慢性疼痛可被分為兩大組群。病生理上由痛覺受器引起之疼痛係於組織受到外傷之後由未受破壞之痛覺受器被刺激所引起。慢性發炎性之疼痛尤其屬於此類型之疼痛。相反地，由神經本身受到機械性、新陳代謝或發炎而導致受損時所產生之疼痛則被稱之為神經病變性之疼痛。慢性疼痛之治療係醫學上一項重大之挑戰，因為市場上現有之藥品雖然其中部份對於急性之疼痛具有高度之療效，然而對於慢性和尤其係對於神經病變性之疼痛大多數之情形卻係得到疼痛治療無法令人滿意之結果。

發炎之過程係屬於疼痛產生之重要機制。典型發炎性之疼痛係因緩激肽、組織胺及前列腺素之釋出，加上組織受到酸化及組織分泌液對該等痛覺受器產生壓力所引起。接著於中樞神經系統頻繁地出現致敏化之現象，其等係以神經元自發性之活動增加及中樞神經元更強烈之刺激反應等方式來呈現(Coderre et al., Pain 1993, 52, 259-285)。此等中樞神經元反應行為上之改變可導致自發性疼痛及造成痛覺過敏(對有害刺激具有更強烈之痛覺)，其等為發炎組織典型之現象(Yaksh et al., PNAS 1999, 96, 7680-7686)。

尤其係非類固醇之消炎劑(NSAIDs)被證明可用於治療發炎性

之疼痛，其等除具有止痛之作用之外，還具有抗發炎之組成份 (Dickensen, A., International Congress and Symposium Series - Royal Society of Medicine (2000), 246, 47-54)。然而其等於慢性疼痛長期治療上之應用會產生部份顯著之不良副作用，如胃腸道之潰瘍或毒性之腎臟傷害而受到限制。在強烈至非常強烈之發炎性疼痛方面(例如於慢性胰臟炎方面)，非類固醇之消炎劑減少疼痛之程度可能僅僅很輕微，但卻因出血之危險性升高而造成風險變大。接下來之步驟通常係以微-類鴉片劑進行治療，其中對麻醉劑之依賴性在接受治療者之間普遍存在 (Vercauteren et al., Acta Anaesthesiologica Belgica 1994, 45, 99-105)。因此迫切需求化合物，其等對發炎性之疼痛具有良好之療效，而且具有降低依賴性之潛力。

當末梢神經以機械、新陳代謝或發炎性之方式受到損傷時，便產生神經病變之疼痛。於此出現之疼痛症狀主要係以出現自發性之疼痛、痛覺過敏及觸感痛(疼痛業由非傷害性之刺激引起)為特徵(請比較 Baron, Clin. J. Pain 2000;16 (2 Suppl), 12-20)。神經病變引起疼痛之原因、所呈現之症狀和治療之要求是多面向的。其等係腦、脊髓或末梢神經受傷或生病後產生之後遺症。而原因有可能是手術(例如截肢後幻想之疼痛)、脊髓受傷、中風、多發性硬化症、酒精或藥物濫用或其他之毒物、癌症病症，但亦包括新陳代謝之疾病，例如糖尿病、痛風、腎臟功能不全或肝硬化，及感染性疾病(尤其係帶狀皰疹、傳染性單核白細胞增多症、犬艾利希體症、斑疹傷寒、白喉、人類免疫缺陷病毒、梅毒或萊姆病)等。對於疼痛之體驗有極大差異之表徵和症狀(例如刺痛、灼痛、射擊痛、類似電刺痛或放射痛)，其等可在整段疼痛之時間上做次數及強度之變化。

被作為單藥治療或亦可與類鴉片劑合併使用之三環抗憂鬱藥和抗痙攣藥係屬於神經病變之疼痛於藥理學上之基本療法。此等藥品最多僅能將疼痛減輕到某種程度，然而卻時常無法達到將疼痛完全抑制。而時常出現之副作用於此亦常常對於將藥品之劑量提高以達到將疼痛充分減輕造成阻礙。實際上，令人滿意之治療神經病變所引起之疼痛比治療急性疼痛確實時常需要較高劑量之微-類鴉片劑，由於如此副作用變得更加重要。因此，神經病變所引起之疼痛目前於治療上是有困難的。此種疼痛本身經由高劑量之第三線類鴉片劑僅能達到部份之緩解(Saudi Pharm. J. 2002, 10 (3), 73-85)。

被使用於治療神經病變所引起之疼痛之類鴉片劑通常亦可同時作用於抑制急性疼痛。將神經病變所引起之疼痛和急性疼痛分開治療至目前為止尚不可能。該患者所有之痛覺係依據所給予類鴉片劑之劑量被抑制，此情形有可能完全是有害的。急性疼痛係在執行保護身體之功能，其當急性疼痛之感覺遭到破壞或被抑制時，即會喪失。所以在減輕神經病變所引起之疼痛之同時，亦需要維持住一般性之痛覺。

螺旋環狀之環己烷-衍生物，其等作用於痛敏肽/ORL-1 及微-類鴉片劑等受體系統，係為目前之技術水準所知悉。該等化合物尤其係以相當大之結構變異性為特徵，且尤其適合用於治療發炎及神經病變所引起之疼痛。有關於此方面，可例如完全參閱世界專利案 WO2004/043967、WO2005/063769、WO2005/066183 及 WO2006/108565。

有需要一藥品，其於治療慢性，尤其係神經病變所引起之疼痛上具有療效，且其同時對於急性疼痛之感覺具有儘可能最低微程度之影響力。較佳者為該等藥品應該要含有少量之有效物質劑

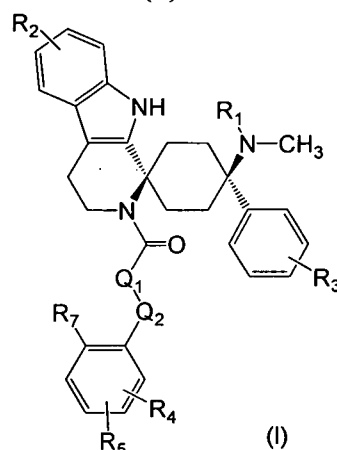
量，以使令人滿意之疼痛治療可被確保，且不會出現無法被容忍之副作用。

【發明內容】

本發明之目的係提供新化合物，其等適合於作為藥物，且具有相較於目前技術水準諸多之優點。

此目的係為本申請專利範圍之標的所解決。

本發明關係到具有通式(I)之化合物，



其中

R_1 係為氫或甲基；

R_2 係為氫或鹵素；

R_3 係為氫或鹵素；

R_4 係為氫、鹵素或含 1 至 3 個碳原子之烷氧基；

R_5 係為氫、鹵素或含 1 至 3 個碳原子之烷氧基；

$-Q_1-Q_2-$ 形成官能基 $-CH_2-$ 或 $-CR_6=CH-$ ；且

R_6 和 R_7 若非兩者同時為氫原子，即是經由硫橋-S-一同形成一含有五環元之環；

其以游離鹼或生理上可被相容之鹽類為形式。

於本發明中驚訝地發現：根據本發明之化合物作用於痛敏肽/ORL-1 及微-類鴉片劑等受體系統，且於治療慢性疼痛，尤其係治療神經病變所引起之急性疼痛上特別具有療效，且不會同時壓抑

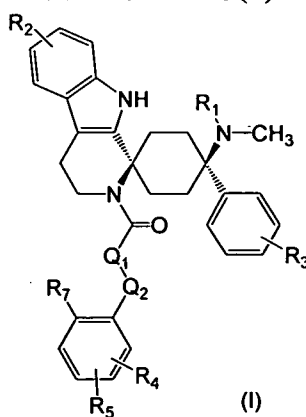
對急性疼痛之感覺。此外，該等化合物於止痛有效之劑量範圍內亦令人驚訝地顯示，如果有的話，僅僅具有非常些微之類鴉片型之副作用。

根據本發明之化合物於治療慢性疼痛，尤其係神經病變所引起之疼痛，較佳者係源於多發性或單一性之神經病變，顯示出具有非常高之止痛療效。

於本發明中驚訝地發現：當施予於單一性或多發性之神經病變模型中造成神經病變所引起之疼痛實際上完全被消除之劑量時，該等化合物對健康之動物或於患有單一性神經病變動物之健康組織中對正常之痛覺不具任何作用。此句話之意思係該等化合物雖然將病理之狀態(觸感痛或痛覺過敏)中止，但同時對正常之痛覺所產生之不利影響，如果有的話，至多僅僅相當之微少。所以，本發明之化合物於急性疼痛上之抗傷痛之作用可被忽略。

根據本發明之化合物因此可具有一針對於慢性疼痛，較佳者為針對於神經病變所引起之疼痛，更佳者為針對於單一性神經病變/神經痛或多發性之神經病變之疼痛，又更佳者為針對於帶狀皰疹後神經痛或糖尿病性多發性神經病變之疼痛之選擇性療效，主要係於急性疼痛上可被忽略之抗傷痛之療效。根據本發明化合物此等非比尋常之特性對於整體疼痛醫療而言係有根本之重要性。

本發明之第一面向關係到具有通式(I)之化合物，



其中

R_1 係為氫或甲基；較佳者為甲基；

R_2 係為氫或鹵素；較佳者為氫或氟；特別佳者為氫；

R_3 係為氫或鹵素；較佳者為鹵素；特別佳者為氟；

R_4 係為氫、鹵素或含 1 至 3 個碳原子之烷氧基；較佳者為氫或甲氧基；

R_5 係為氫、鹵素或含 1 至 3 個碳原子之烷氧基；較佳者為氫或甲氧基；

$-Q_1-Q_2-$ 形成官能基 $-CH_2-$ 或 $-CR_6=CH-$ ；且

R_6 和 R_7 若非兩者同時為氫原子，即是經由硫橋-S-一同形成一含有五環元之環；

其等以游離鹼或生理上可被相容之鹽類為形式。

若 $-Q_1-Q_2-$ 形成官能基 $-CH_2-$ 時，則通式(I)之化合物為苯乙醯胺衍生物。

若 $-Q_1-Q_2-$ 形成官能基 $-CR_6=CH-$ 時，則該官能基之碳原子，其與殘基 R_6 鍵結，與通式(I)化合物羰基之碳原子形成鍵結。於此情形中，殘基 R_6 可為氫或不為氫。若殘基 R_6 為氫時，則 R_7 同樣亦為氫。而當 R_6 不為氫時，則 R_6 和 R_7 經由硫橋-S-一同形成一含有五環元之環，使得通式(I)化合物然後為一苯並噻吩-衍生物。

根據本發明之化合物係由世界專利案 WO2004/043967、WO2005/066183 及 WO2006/108565 中所揭露之化合物中所選出。於本發明中驚訝地發現：根據本發明之螺旋胺，其等於環己烷之環上有關於兩個氮原子具有順式之原子組態(順式-四氫-螺旋(環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶)-4-胺-衍生物)，且具有相較於其他雜環類化合物諸多優點。

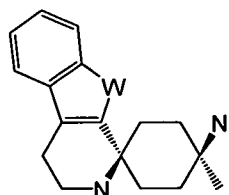
故根據本發明之順-螺旋醯胺，與依據世界專利案 WO2004/043967、WO2005/066183 及 WO2006/108565 揭露之其他化合物不

同，於動物之實驗模型中顯示對抑制慢性，較佳者為神經病變所引起之疼痛，更佳者為對抑制糖尿病性之多發性神經病變之疼痛具有優越之作用，並且於抑制該疼痛所需要之治療劑量上並未顯示明顯抑制急性疼痛之作用。由於傳統止痛劑諸多之副作用與抑制急性疼痛之作用機制有關連，故根據本發明之螺旋環狀順式-取代之環己烷衍生物係以特別有利之副作用，尤其係以類鴉片型之副作用為特徵。

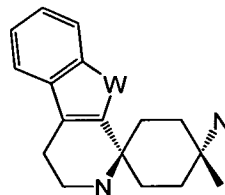
根據本發明之化合物較佳者為具非掌性；通式(I)之主要結構體不含有掌性之元素(中心、軸或平面)。

根據本發明之化合物，當關及螺旋-環-系統時，係為異構物，該等異構物於螺旋-環己烷環系統上(不是於吲哚環上)之取代型態亦可以順式/反式、Z/E 或 syn/anti 被加以命名。「順-反-異構物」係為立體異構物下之一亞組(組態異構物)。

根據本發明化合物之螺旋胺之兩個氮原子係分別以 syn 或以順式或以 Z 之方式彼此相互排列：



順式-螺旋胺

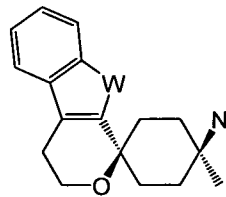


反式-螺旋胺

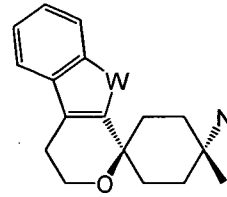
於一較佳之實施例中，該被命名為順式-異構物之過量計達至少為 50%de，更佳者為至少 75%de，又更佳者為至少 90%de，最佳者為至少 95%de，且尤其至少 99%de。

適用於分離異構物(非鏡像異構物)之方法係為習知技術者所知悉。可被舉出作為範例者計有管柱色層分析法、製備型高壓液相色層分析法及結晶法。還有針對性之合成法，於該等方法中過量形成其中一種異構物，皆為習知技術者基本上所知悉。

此外，順式-異構物之諸優點特別令人驚訝，因為對於結構上相關之螺旋醚類化合物，從藥理學之觀點，通常不是順式-異構物，而是反式-異構物具有有利之性質(其等有時會與根據本發明順式-螺旋胺之優點有所不同)：



順式-螺旋醚



反式-螺旋醚

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物係以游離鹼之形式存在。

於另一較佳之實施例中，根據本發明之化合物係以生理上可相容之鹽類形式存在。

為了說明起見，鹽類可被理解為該等化合物之任何形式，於該形式中鹽類呈現離子之形式或是帶有電荷，並與一電荷相反之離子(一陽離子或陰離子)結合，亦或於溶液中。鹽類亦可被理解為該等化合物與其他分子及離子所形成之複合物，尤其係複合物，其等以離子交互作用之方式相結合者。較佳之鹽類係生理上可相容，尤其係與陰離子或酸所形成於生理上可相容之鹽類，亦或一與生理上可相容之酸所形成之鹽類。

與陰離子或酸所形成於生理上可相容之鹽類係每一該種化合物與無機或有機酸，其為生理上，尤其係應用於人體及/或哺乳動物時系可相容的，所形成之鹽類。由特定酸所形成於生理上可相容之鹽類之範例計有由鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲基磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、杏仁酸、反丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩氨酸、葡萄糖二酸、癸二酸單乙酯、5-氧-脯氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-, 3-或 4-胺基苯甲酸、2, 4, 6-三甲基

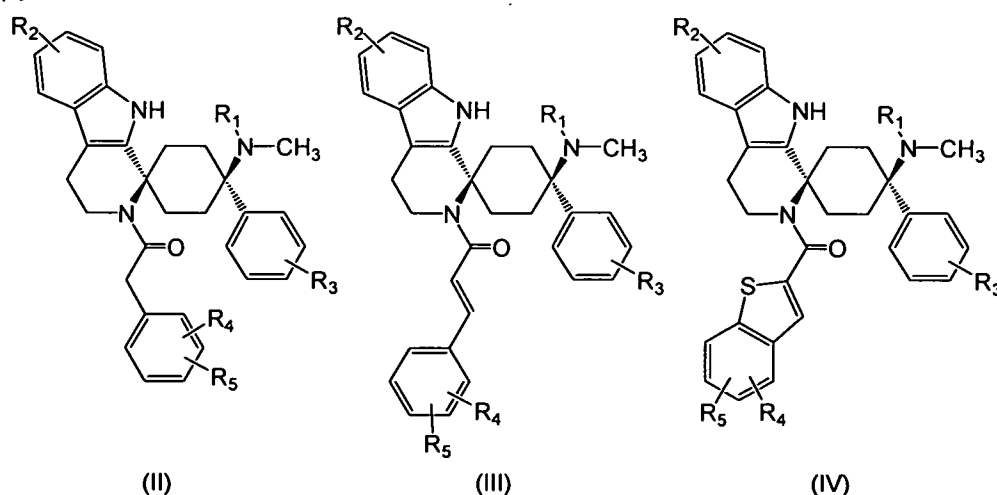
-苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘胺酸、乙醯水楊酸、馬尿酸及/或天門冬胺酸等所形成之鹽類。特別佳者有氫氯酸鹽(鹽酸鹽)、檸檬酸鹽及半檸檬酸鹽等。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物係以游離化合物或是以生理上可相容之鹽類形式存在，然而較佳者並非以苯磺酸之鹽類，亦非以鹽酸之鹽類及檸檬酸之鹽類形式存在。

為達本申請案之目的，「鹵素」主要係指氟、氯、溴或碘，較佳者係指氟或氯，尤其係指氟。

為達本申請案之目的，「含有 1 至 3 個碳原子之烷基」彼此各自無關地為直線型或分叉型，飽和或一元或多元不飽和。因此，「含有 1 至 3 個碳原子之烷基」包含非環狀飽和或不飽和之碳水化合物，其等有可能呈現分叉或直鏈之形狀，亦即是含有 1 至 3 個碳原子之烷基、含有 1 至 3 個碳原子之烯基及含有 1 至 3 個碳原子之炔基。

通式(I)化合物較佳之實施例係為具有通式(II)、(III)或(IV)之化合物：



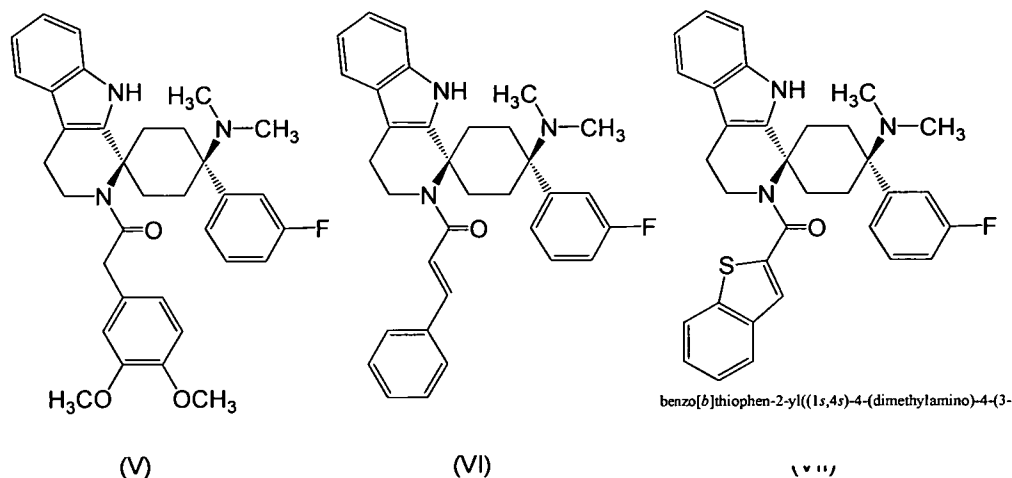
其形式為游離鹼或生理上相容之鹽類。

較佳者為 R_2 代表氫及/或 R_3 代表氟。

較佳者為 R_4 及 R_5 二者代表氫或二者代表甲氧基。

於一特別佳之實施例中，本發明關係到由具有通式(V)、(VI)

及(VII)之化合物所組成之組群中所選出之化合物，



其形式為游離鹼或生理上相容之鹽類。

通式(V)化合物之游離鹼可系統地被命名為 2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(3,4-二甲氧基苯甲基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)，或亦可被命名為 2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)乙酮。較佳者為，該化合物係以游離鹼、以氫氯酸鹽、以檸檬酸鹽或以半檸檬酸鹽之形式存在。

通式(VI)化合物之游離鹼可系統地被命名為(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)，或亦可被命名為(E)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮。較佳者為，該化合物係以游離鹼、以氫氯酸鹽、以檸檬酸鹽或以半檸檬酸鹽之形式存在。

通式(VII)化合物之游離鹼可系統地被命名為 2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(3,4-二甲氧基苯甲基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)，或亦可被命名為苯並[b]噻吩-2-基((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯

基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)甲酮。
較佳者為，該化合物係以游離鹼、以氫氯酸鹽、以檸檬酸鹽或以
半檸檬酸鹽之形式存在。

根據本發明特別佳之化合物係由下列化合物組成：

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-苯基-2'-(2-苯基乙 烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡 啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或(E)-1-((1s,4s)-4-(二 甲基胺基)-4-苯基-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶 [3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮	AMD-1 順式
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟-苯基)-2'-(4-氯苯 甲基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡 啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或2-(4-氯苯 基)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'- 二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)乙 酮	AMD-2 順式
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(苯並噻 吩-2-基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡 啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或苯並[b]噻吩-2-基 ((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋 [環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)甲酮	AMD-3 順式
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟-苯基)-2'-(4-氯苯 甲基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡 啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或1-((1s,4s)-4-(二甲 基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡 啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-2-(4-氯苯基)乙酮	AMD-4 順式
(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟-苯基)-2'-(2-	AMD-5 順式 AMD-6 順式

苯基乙烯基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或(E)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮	
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(3,4-二甲氧基苯基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)乙酮	AMD-7 ^{順式}
(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-6'-氟-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或(E)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-6'-氟-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮	AMD-8 ^{順式}
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-6'-氟-4-(3-氟苯基)-2'-(苯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-6'-氟-4-(3-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-2-苯基乙酮	AMD-9 ^{順式}
(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-6'-氟-4-苯基-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或(E)-1-((1s,4s)-4-(二	AMD-10 ^{順式}

甲基胺基)-6'-氟-4-苯基-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮	
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-苯甲基羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或 1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)- 3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基) -2-苯基乙酮	AMD-11 ^{順式}
(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(4-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺(順式-非鏡像異構物)或 (E)-1-((1s,4s)-4-(二甲基胺基) -4-(4-氟苯基)-3',4'-二氫螺旋[環己烷-1,1'-吡啶[3,4-b]吡啶]-2'(9'H)-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮	AMD-12 ^{順式}

及其等於生理上可相容之鹽類及/或溶劑合物，尤其係游離鹼、氫氯酸鹽、檸檬酸鹽或半檸檬酸鹽等組成之組群中所選出。

本發明之另一面向關係到根據本發明作為藥物之化合物。

本發明之另一面向關係到根據本發明應用於治療神經病變引起及/或慢性疼痛之化合物，其中較佳者為每日使用兩次、每日使用一次或次數較不頻繁，特別佳者為每日最多一次。

本發明之另一標的關係到根據本發明應用於治療慢性疼痛之化合物。較佳者為，該慢性疼痛係由發炎性疼痛、內臟性疼痛、腫瘤性疼痛及神經病變所引起之疼痛等組成之組群中所選出。而神經病變所引起之疼痛其起因有可能是單一性之神經病變/神經痛抑或多發性之神經病變。

本發明之另一標的關係到根據本發明應用於治療糖尿病性多發性神經病變所引起之疼痛之化合物。

本發明之另一標的關係到根據本發明應用於治療由帶狀-皰疹後之神經痛所引起之疼痛之化合物。

根據本發明之化合物適合於治療神經病變所引起之疼痛，較佳者為治療單一性神經病變/神經痛或多發性神經病變所引起之疼痛。較佳者為，該疼痛係末梢性多發性神經病變所引起之疼痛或中樞性多發性神經病變所引起之疼痛。

較佳者為，多發性神經病變或多發性神經病變所引起之疼痛為急性(至四週)、亞急性(四至八週)或慢性(超過八週)。

較佳者為，多發性神經病變關及於運動、感覺、自主、感覺運動或中樞神經系統。較佳者為，其等症狀係以對稱或不對稱之方式分佈。而疼痛有可能呈輕微、溫和、中等強烈、強烈或非常強烈。神經病變引起之疼痛量表(NPS)可作為測量工具(請見 B.S. Galer et al., Neurology 1997, 48, 332-8)。

末梢性神經病變所引起之疼痛其原因之範例有糖尿病性多發性神經病變、帶狀皰疹後之神經痛、神經根病變、外傷後神經痛、由化學物質例如由化學療法所引發之多發性神經病變、於四肢上產生之幻想性疼痛、複雜之局部症候群、人類免疫缺陷病毒感染之感覺性多發性神經病變及酒精性多發性神經病變。中樞性多發性神經病變所引起之疼痛其原因之範例有起因於變窄之管狹窄症之壓迫性脊髓病、外傷後之脊髓疼痛、中風性疼痛、缺血後脊髓病、輻射誘發之脊髓病、由多發性硬化症誘發之脊髓病及人類免疫缺陷病毒誘發之脊髓病。

於一較佳之實施例中，造成神經病變性疼痛之神經病變係與由糖尿病、血管炎、尿毒症、甲狀腺機能不全症、酒精濫用、帶狀皰疹後之神經痛、原發性神經病變、慢性發炎性脫髓鞘神經病變、多源性運動神經病變、遺傳性多發性神經病變、Guillain-Barré-

症候群、中毒[例如由酒精、重金屬{尤其係鉛、汞、砷}、碳氫化合物，或因使用細胞增殖抑制藥之化學療法所引起]、紫質症、感染症、癌症[例如骨髓瘤、澱粉樣瘤、白血病腫瘤、淋巴瘤]、惡性貧血、維生素 E 缺乏症、Morbus Refsum 症、Bassen-Kornzweig-症候群、Morbus-Fabry 症、血管炎及澱粉樣變性病等組成之組群中所選出之病症有關。其中尤佳者為糖尿病性之多發性神經病變及帶狀皰疹後之神經痛。若與感染症有關時，則此較佳者為由單核細胞增多症、犬艾利希體症、斑疹傷寒、白喉、癩病、人類免疫缺陷病毒、梅毒及萊姆病等組成之組群中所選出。

較佳者為，多發性神經病變所引起之疼痛與起因為 ICD-10 之多發性神經病變(疾病與相關健康問題之國際統計分類，WHO 出版，較佳者為 2008 年之水準)之疼痛有關。

本發明之另一標的關係到根據本發明之化合物，其等被應用於治療焦慮狀態、壓力或與壓力有關之症候群、憂鬱症、癲癇症、阿茲海默症、老年性癡呆、一般性認知功能障礙、學習-及記憶障礙(作為神經促進劑)、禁斷症狀、酒精及/或毒品及/或藥物濫用及/或成癮、性功能障礙、心血管疾病、低血壓、高血壓、耳鳴、瘙癢症、偏頭痛、重聽、腸蠕動不足、營養吸收障礙、厭食症、肥胖症、運動障礙、下痢、惡病質、尿失禁，抑或作為肌肉鬆弛劑、抗痙攣劑或麻醉劑，抑或用於同時施藥於使用一類鴉片劑之止痛劑或一麻醉劑之治療時，用於利尿或抗尿鈉排泄、解除焦慮，用於調節運動活力，用於調節神經傳導物質之釋出及治療與其相關之神經退化性疾病，用於治療禁斷症狀及/或用於減低對類鴉片劑之成癮潛力。

本發明之另一標的關係到一治療方法，其經由施予一根據本發明之化合物或一根據本發明之劑型個別於治療上所需之每日劑

量於治療，尤其是前述適應症之其中一者，一非人類之哺乳動物或人類，其需要做慢性疼痛，較佳者係神經病變所引起之疼痛，更佳者係糖尿病性之多發性神經病變或帶狀皰疹後之神經痛所引起疼痛之治療，其中較佳者為由痛覺受器引起之急性疼痛感覺不會同時受到明顯之壓制，及/或沒有出現明顯類鴉片劑型之副作用，尤其係基本上無呼吸抑制，及/或無頑固性便秘，及/或無尿滯留，及/或無噁心，及/或無嘔吐，及/或無肌張力不足，及/或無心搏過緩，及/或無成癮，及/或無依賴性，及/或無興奮，及/或無憂鬱症，及/或無鎮靜狀態，及/或無暈眩。

本發明之另一標的關係到一治療方法，其經由施予一根據本發明之化合物或一根據本發明之劑型之每日劑量 X 於治療，尤其係前述適應症之其中一者，一非人類之哺乳動物或人類，其需要做慢性疼痛，較佳者係神經病變所引起之疼痛，更佳者係糖尿病性之多發性神經病變或帶狀皰疹後之神經痛所引起疼痛之治療，其中較佳者為由痛覺受器引起之急性疼痛感覺不會同時受到明顯之壓制，及/或沒有出現明顯類鴉片劑型之副作用，尤其係基本上無呼吸抑制，及/或無頑固性便秘，及/或無尿滯留，及/或無噁心，及/或無嘔吐，及/或無肌張力不足，及/或無心搏過緩，及/或無成癮，及/或無依賴性，及/或無興奮，及/或無憂鬱症，及/或無鎮靜狀態，及/或無暈眩；其中每日劑量 X 係由 0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 毫克等組成之組群中所選出。

本發明之另一標的關係到根據本發明對 μ -類鴉片-受體及對 ORL-1-受體具有親和性之化合物，其等

- 對於較佳者在大鼠身上，更佳者係於作為單一性神經病變疼痛於依據 Chung 之模型中神經病變引起疼痛之治療上具有明顯之療效，且該治療係以 1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^n 為特徵，且
- 對於較佳者在大鼠身上，更佳者於熱敏甩尾試驗中以一 5 倍高於 ED_{50}^n 之劑量治療急性疼痛上基本上並無明顯之療效。

所以，根據本發明之化合物，較佳者在大鼠身上，更佳者於熱敏甩尾試驗中，當施予其 1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，其係依據該化合物對神經病變引起之疼痛產生之療效所定義，以及甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，如果有的話，最多具有於急性疼痛中可被忽略之抗傷痛作用。

於一較佳之實施例中，神經病變引起之疼痛與單一性之神經病變或神經痛之疼痛有關，較佳者為與起因於一帶狀-皰疹後之神經痛之疼痛有關。於另一較佳之實施例中，該疼痛與多發性神經病變之疼痛有關，較佳者為與糖尿病性之多發性之神經病變之疼痛有關。

較佳者為，根據本發明之化合物甚至以某一劑量，其比 1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200、300、400 或 500 倍，最佳者為高出 600、700、800 或 900 倍，及尤其係高出 1000 倍，被施予於治療急性或感覺接受性之疼痛時，基本上無明顯之療效。

1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^n 係為習知技術人士所知悉。其主要被定義為某種施予之劑量，該劑量在關於神經病變所引起疼痛之治療方面達到最大治療效果之 50%。同樣地，一 1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^a 可被定義為某種施予之劑量，該劑量在關於治療急性疼痛方面達到最大治療效果之 50%。根據本發明之化合物當然皆係

以 ED_{50}^n 所定義，而非以 ED_{50}^a 所定義。

適合用於研究有效物質於治療神經病變疼痛上療效之方法，及求出治療神經病變疼痛時 1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^n 皆為習知技術人士所知悉。而此對於研究有效物質對急性疼痛之療效同樣成立。

例如，該數值之測定可以動物模型完成之(例如以小鼠或大鼠)，其中可被研究者有：

- 依據 Chung (S.H. Kim, J.M. Chung, Pain. 1992, 50(3), 355-63)或 Bennett (G.J. Bennett, Y.K. Xie, Pain. 1988, 33(1), 87-107)之單一性神經病變引起之疼痛，
- 於鏈佐黴素 (STZ) 誘發之糖尿病 (E.K. Joseph, J.D. Levine, Neuroscience. 2003;120(4):907-13)後之糖尿病性多發性神經病變之疼痛，及
- 於所謂熱敏甩尾試驗 (D'Amour and Smith, J. Pharm. Exp. Ther. 72, 1941, 74-9)中之急性疼痛。

較佳者為，該數值之測定係以動物模型完成之，亦即係在關於針對神經病變疼痛之療效方面係以針對依據 Chung 模型中大鼠身上單一性神經病變疼痛之療效，及在關於針對熱敏甩尾試驗中大鼠身上急性疼痛之療效，較佳者為每一試驗皆如實驗部份中所述。

所以，根據本發明之化合物較佳者為具有對 μ -類鴉片-受體及對 ORL-1-受體之親和性，其中於大鼠身上

- 於治療依據 Chung 模型中單一性神經病變引起之疼痛時，有明顯之療效，且該治療以 1/2 最大之有效劑量 ED_{50}^n 為特徵，且
- 於熱敏甩尾試驗中施予一比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量治療急性疼痛時，沒有明顯之療效。

將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用重複測量變異數分析法（repeated measures ANOVA）及 Bonferroni 之事後檢定法進行，較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 10$ 。

原則上，以比較方式測定壓制神經病變疼痛和急性，感覺接受性疼痛之止痛療效亦可於人體上進行，其然而因為人道考量而較不受偏好。而於受到神經病變疼痛之苦之患者身上進行之神經病變疼痛療效之研究可依據 Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. (2007)，「量化感受試驗的益處及限制：臨床及研究應用於神經性疼痛狀態」，Pain 期刊，129(3): 256-9 (Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. (2007). Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. Pain. 129(3): 256-9)進行之。而針對於壓制急性疼痛之療效研究則可依據 Posner J, Telekes A, Crowley D, Phillipson R, Peck AW. (1985)，「鴉片對於寒冷導致的疼痛及中樞神經系統健康之影響」，Pain 期刊，23(1):73-82 (Posner J, Telekes A, Crowley D, Phillipson R, Peck AW. (1985). Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers. Pain. 23(1):73-82)進行之。

於本發明中驚訝地發現：根據本發明之化合物，其特徵為，當與常見之第 3 線類鴉片劑比較時，具有一非常有利之副作用輪廓。所以甚至於施予治療上有效之劑量時，如同其等尤其於治療神經病變之疼痛上所需，沒有或最多僅有極微少明顯之類鴉片劑型副作用被觀察到，例如呼吸抑制、頑固性便秘、尿滯留、噁心、嘔吐、肌張力不足、心搏過緩、成癮、依賴性、興奮、憂鬱症、鎮靜狀態及暈眩。截至目前為止，於動物模型中從實驗上顯示類

鴉片劑型副作用：呼吸抑制、頑固性便秘、肌張力不足、心搏過緩、運動協調能力障礙(作為中樞神經副作用之判斷方法)、身體及心理之依賴性等之出現大幅降低。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在大鼠身上，更佳者為在血液氣體分析模型中，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示明顯呼吸抑制之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200 倍，不具有明顯呼吸抑制之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之呼吸抑制之方法皆為習知技術人士所知悉。較佳者為，該研究進行於一血液氣體分析模型中，其以大鼠為對象並偵測動脈中氧氣與二氧化碳分壓之變化。將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用單因子變異數分析法 (One-Way ANOVA) 及 Dunnett 之事後檢定法進行，較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 6$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參本實驗之部分。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在小鼠身上，更佳者為在活性炭通行試驗中，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示明顯頑固性便秘之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40

或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200、300、400 或 500 倍，最佳者為高出 600 倍，不具有明顯頑固性便秘之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之頑固性便秘之方法皆為習知技術人士所知悉。較佳者為，該研究進行於一活性炭通行模型中，其以小鼠為對象並偵測胃腸道傳輸速度之變化。將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用單因子變異數分析法(One-Way ANOVA)及 Dunnett 之事後檢定法進行，較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 10$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參本實驗之部分。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在清醒之白兔身上，更佳者為在以清醒及施予遙測之白兔為對象之循環模型中，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示明顯肌張力不足之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200 倍，不具有明顯肌張力不足之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之肌張力不足之方法皆為習知技術人士所知悉。較佳者為，該研究進行於循環模型中，其以清醒及施予遙測之白兔為對象並偵測動脈血壓(收縮壓、舒張壓及平均值)之變化。將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用單因子變異數分析法(One-Way ANOVA)及 Dunnett 之事後檢定法進行，較

佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 6$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參本實驗之部分。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在清醒之白兔身上，更佳者為在以清醒及施予遙測之白兔為對象之循環模型中，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示明顯心搏過緩之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200 倍，不具有明顯心搏過緩之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之心搏過緩之方法皆為習知技藝人士所知悉。較佳者為，該研究進行於循環模型中，其以清醒及施予遙測之白兔為對象並偵測心臟頻率之變化。將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用單因子變異數分析法及 Dunnett 之事後檢定法進行，較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 6$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參本實驗之部分。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在小鼠身上，更佳者為在旋轉滾輪測試中，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示明顯運動協調能力障礙(作為中樞神經副作用之判斷方法)之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有

效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200、300、400 或 500 倍，最佳者為高出 600、700、800 或 900 倍，及尤其係高出 1000 倍，不具有明顯運動協調能力障礙(作為中樞神經副作用之判斷方法)之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之運動協調能力障礙之方法皆為習知技術人士所知悉。較佳者為，該研究進行於旋轉滾輪模式中，其以小鼠為對象(類似於 Kuribara H., Higuchi Y., Tadokoro S. (1977), Effects of central depressants on Rota-Rod and traction performance in mice. Japan. J. Pharmacol. 27, 117-126)並偵測於一旋轉中之棍棒上行走能力之變化。將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用單因子變異數分析法 (One-Way ANOVA) 及 Dunnett 之事後檢定法進行，較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 10$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參本實驗之部分。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在小鼠身上，更佳者為在跳躍試驗中，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示有明顯身體依賴性或禁斷症狀之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200、300、400 或 500 倍，最佳者為高出 600、700、800 或 900 倍，及尤其係高出 1000 倍，不具有明顯身體依賴性或禁斷症狀之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之身體依賴性之方法皆為習知技術人士所知悉。較佳者為，該研究進行於跳躍模型中，其以小鼠為對象(類似於 Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971)並偵測以 Nalxon 所誘發之禁斷。將實驗結果針對於每個劑量分組與安慰劑對照組間是否有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用 Fisher 精確性檢定法檢測「出現禁斷症狀動物之數目」該項參數及利用 Kruskal-Wallis 檢定法檢測「跳躍頻率」該項參數，較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 12$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參本實驗之部分。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物，較佳者為在大鼠身上，更佳者為藉助於制約性地點偏好之方式，當施予依據該化合物針對抑制神經病變疼痛之療效所定義之 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n ，且較佳者為甚至施予比 ED_{50}^n 高出 5 倍之劑量時，沒有顯示有明顯心理依賴性或成癮之副作用。較佳者為，根據本發明之化合物甚至被施予某一劑量，其比 $1/2$ 最大之有效劑量 ED_{50}^n 高出 10、20、30、40 或 50 倍，更佳者為高出 75、100、125、150 或 175 倍，又更佳者為高出 200、300、400 或 500 倍，最佳者為高出 600、700、800 或 900 倍，及尤其係高出 1000 倍，不具有明顯心理依賴性或成癮之副作用。

適合用於研究由有效物質所誘發之心理依賴性或成癮之方法皆為習知技術人士所知悉。較佳者為，該研究係藉助於制約性地點偏好方式進行，其以大鼠為對象，較佳者為如同於 Tzschenke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002)「濫用 tramadol 於大鼠中會導致其缺乏空間環境之敏感性」，Neuroscience Letters 期刊 329, 25-28 (Tzschenke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F.

(2002) Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. *Neuroscience Letters* 329, 25-28)中所述。將實驗結果針對於動物對有效物質或安慰劑是否在偏好上有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用配對 t 檢定法。此方法之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 8$ 。有關於本動物模型之其他單位請詳參 Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002) *Neuroscience Letters* 329, 25-28 中之方法說明。

根據本發明之化合物適用於治療慢性疼痛，較佳者為神經病變所引起之疼痛，更佳者為治療單一性之神經病變/神經痛或多發性神經病變所引起之疼痛，又更佳者為治療帶狀皰疹後神經痛或糖尿病性之多發性神經病變所引起之疼痛。

習知技術人士知悉各種不同形式慢性疼痛之定義。有關於此方面，例如可參閱 Merskey H., Bogduk N. *Classification of chronic pain*. Seattle: IASP Press 1994, Bennett G.J., *Anesth Analg.* 2003, 97, 619-20, 及 Backonja M.M., *Anesth Analg.* 2003, 97, 785-90。

為說明起見，慢性疼痛較佳者被定義為一存在經過一段時間(通常至少為 3、4、5 或 6 個月)之疼痛症狀，其在經過正常之治癒時間後仍然持續發作。較佳者為，神經病變所引起之疼痛被定義為疼痛或感覺之現象，其係因中樞或末梢神經系統之組織受傷、病症或功能不全所引起。為說明起見，急性疼痛較佳者被定義為一不舒服之感官上及情緒上之經驗，其伴隨著急性或潛在之組織損傷或以該類損傷之形式被描述(請比較國際疼痛研究協會之定義(IASP))。

根據本發明之化合物較佳者具有對 μ -類鴉片-受體之 K_i 值最大為 1000 nM，較佳者最大為 500 nM，又更佳者為 100 nM，最佳

者最大為 50 nM，及尤其最大為 25 nM。

用於測定 μ -類鴉片劑受體 K_i 值之方法係習知技術人士所知悉。較佳者為，該測定係以一均勻反應混合物於微量滴定盤中進行。為達到此目的，較佳者係將各種待測物質之系列稀釋溶液與由表現人類 μ -類鴉片劑受體之 CHO-K1 細胞所取得之受體膜之製備樣本(每 250 微升培養反應混合物中有 15 至 40 微克之蛋白質)(NEN 公司之 RB-HOM 受體膜之製備樣本，Zaventem，比利時)，於 1 奈莫耳/公升之放射性配位基 [^3H]-Naloxon (NET719，NEN 公司，Zaventem，比利時) 及 1 毫克 WGA-SPA 小珠 (Amersham/Pharmacia 公司之小麥胚芽凝集素 SPA 小珠，弗萊堡，德國)之存在下，於總體積為 250 微升下，及於室溫下培養 90 分鐘。作為培養用之緩衝溶液較佳者係使用 50 毫莫耳/公升之 Tris-HCl，其中補充有 0.05 重量百分比之疊氮化鈉和 0.06 重量百分比之牛血清白蛋白。為測定非專一性之結合，較佳者另外再添加 25 微莫耳/公升之 Naloxon。90 分鐘培養時間結束後，先將微量滴定盤於 1000 g 下離心 20 分鐘，然後於一液體閃爍計數器 (β -Counter)(Microbeta-Trilux，Wallac PerkinElmer 公司，弗萊堡，德國)中測量其放射性。當受試物質之濃度較佳為 1 微莫耳/公升時，測得到該等放射性配位基由其與人類微-類鴉片劑受體之結合中被排擠出之百分比，且該百分比係以專一性結合之百分比抑制 (%抑制)表示之。根據待測化合物各種不同濃度下測得之百分比排擠，可以計算出 IC_{50} 抑制濃度，其造成 50%該等放射性配位基被排擠。由利用 Cheng-Prusoff 關係式之換算可由其計算出該等受試物質之 K_i 值。

較佳者，根據本發明之化合物所具有 ORL1 受體之 K_i 值最高為 500 nM，更佳者最高為 100 nM，最佳者最高為 50 nM，且尤其

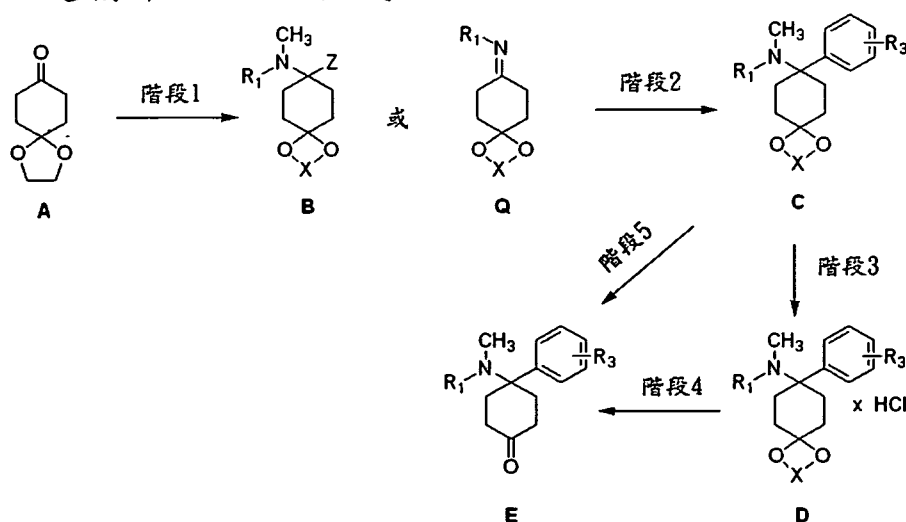
是最高為 10 nM。

用於測定 ORL1-受體 K_i 值之方法係習知技術人士所知悉。較佳者為，該測定係以受體結合試驗，即是以 ^3H -痛敏肽/孤啡肽 (^3H -Nociceptin/Orphanin FQ) 及重組 CHO-ORL1 細胞之細胞膜進行之。此試驗之系統較佳者係依據由 Ardati 等人 (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) 所建議之方法操作。 ^3H -痛敏肽/孤啡肽 (^3H -Nociceptin/Orphanin FQ) 之濃度於此試驗較佳為 0.5 nM。該結合試驗較佳者係以各 20 微克之膜蛋白及各 200 微升含 50 mM Hepes, pH 7.4、10 mM MgCl_2 及 1 mM EDTA 之配製溶液進行之。與 ORL1-受體結合之測定較佳者係於使用各 1 毫克 WGA-SPA 小珠 (Amersham-Pharmacia, 弗萊堡) 之下，將配製溶液於室溫下培養 1 小時，接著於閃爍計數器 Trilux (Wallac, 芬蘭) 中進行測量。

本發明之另一面向關係到一方法，其被用於合成根據本發明之化合物。而適合用於合成根據本發明化合物之方法對於習知技術人士而言原則上是知悉的。

以下將對較佳之合成路徑進行說明：

酮建構單元 E 之合成：



階段 1 (經由 B)

通式 B 之結構可經由酮 A 與胺類及酸反應物 Z-H 反應而合

成。適用之反應物 Z-H 例如有氰化氫、1,2,3-三唑、苯並三唑或吡唑。合成結構式 B 化合物特別佳之路徑係將酮化合物與金屬氰化物和相對應之胺化合物於酸之存在下，較佳者於一醇化合物中，於 -40 至 60 °C 之溫度下，較佳者係於室溫下與鹼金族金屬氰化物於甲醇中相互反應。合成通式 B 化合物另一特別佳之路徑係將酮化合物與 1,2,3-三唑和相對應之胺化合物在去水之條件下，較佳者係於使用除水器下，於溫度升高下，於一惰性溶劑中，抑或於使用分子篩或另一種乾燥劑下相互反應。類似前文所述，與 B 類似之結構可由苯並三唑基或吡唑基，而非由三唑基導入。

階段 1 (經由 Q)

由酮化合物 A 合成具有通式 Q 之亞胺化合物係源自於目前一般技術水準之方法。

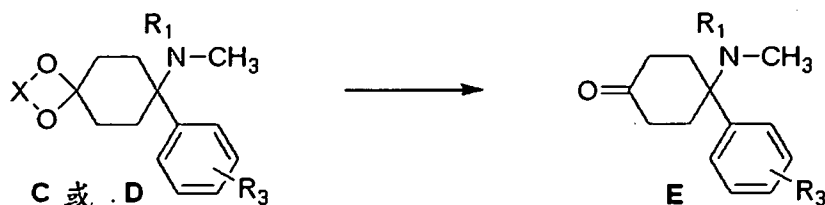
階段 2 (經由 B)

通常，縮醛化合物 C 可經由取代通式 B 結構中適當之離去基 Z 而製得。適用之離去基較佳者為氰基、1,2,3-三唑-1-基-官能基。另外適用之離去基還有 1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基-官能基及吡唑-1-基-官能基(Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69)。合成結構 C 化合物之一特別佳之路徑係將氰胺 B (Z = 氰基)與相對應之有機金屬化合物，較佳者係 Grignard 化合物，較佳者於醚中，較佳者於室溫下，相互反應。其中有機金屬化合物係由購買取得，或可依據目前一般技術水準之方法製備而得。合成結構 C 化合物另一特別佳之路徑係將胺基三唑 B (Z = 三唑)與相對應之有機金屬化合物，較佳者係 Grignard 化合物，較佳者於乙醚中，較佳者於室溫下，相互反應。其中有機金屬化合物係由購買取得，或可依據目前一般技術水準之方法製備而得。

階段 2 (經由 Q)

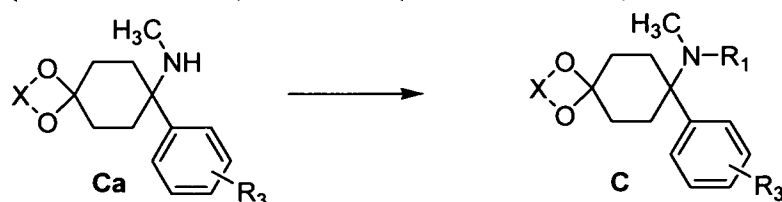
於氮原子上含有最多一取代基之胺基縮醛 C 可依據習知技術人士原則上所悉之方法將亞胺化合物 Q 上碳原子-親核性原子進行加成反應而製得，其中較佳者為有機金屬化合物於惰性溶劑中，特別佳者為使用 Grignard 試劑或有機鋰化合物，較佳者於乙醚中，較佳者溫度於室溫至 100 情況下。

階段 4/5



通式 E 化合物可由相對應之縮醛 C 或由其等之鹽類 D 依據目前一般已知之技術水準利用酸將之去除保護後釋出而得。其中 X 係由烷基、烷基/亞烷基/被芳香基或烷基(飽和/不飽和)取代之亞烷基組成之組群中所選出。

由 Ca (R1 = 氫原子) 合成 C (R1 ≠ 氫原子)



於氮原子上含有最多一取代基之胺基縮醛 Ca 可依據習知技術人士原則上所悉之方法，例如經由還原胺化反應，被轉變成相對應於氮原子上具有另外一或兩個取代基之胺基-縮醛 C。

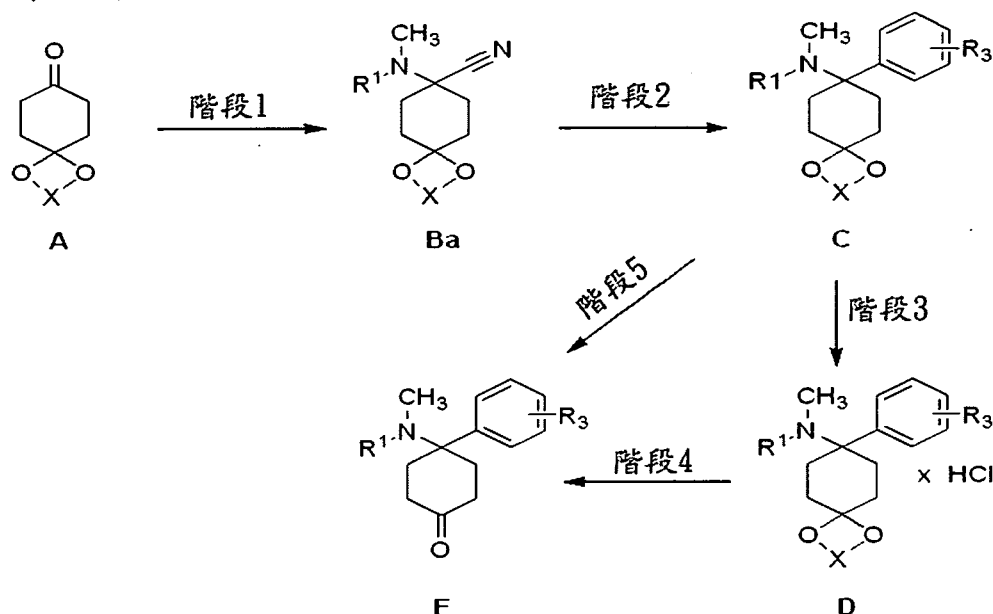
氰胺-路徑、亞胺-路徑及三唑-路徑

所需要之酮中間產物 E 例如可依據下列三種不同之路徑加以合成：(1) 氰胺-路徑、(2) 亞胺-路徑及(3) 三唑-路徑。

(1) 氰胺-路徑：

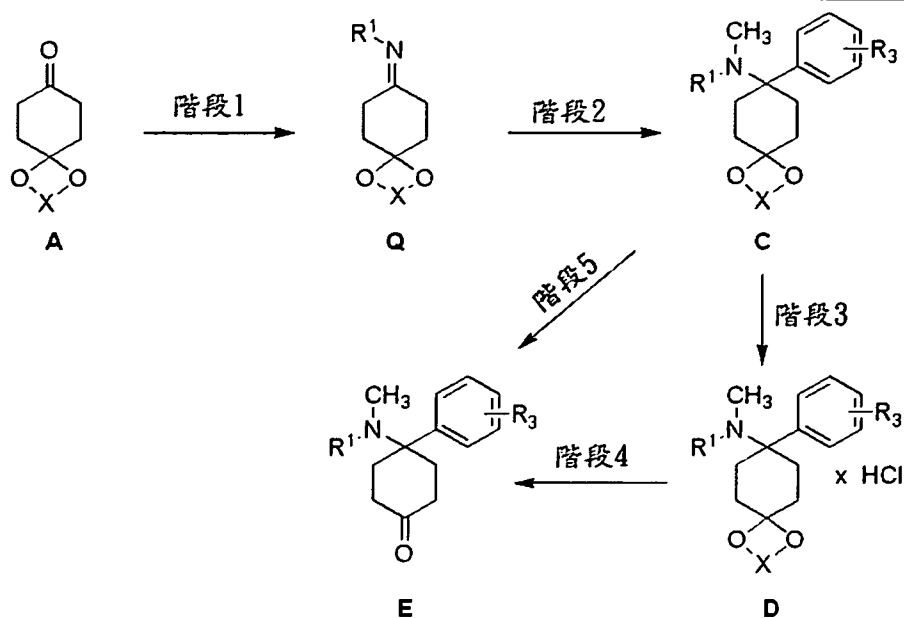
於氰胺-路徑中，如下列合成圖示所述，由一酮化合物之前驅

物質 A 合成氰胺 Ba，其在使用一親核劑 MR3 之下先被轉變成建構單元 C 或 D，然後繼續被轉變成建構單元 E。此合成路徑已於世界專利案 WO 2004/043967 中有所敘述，並被使用。



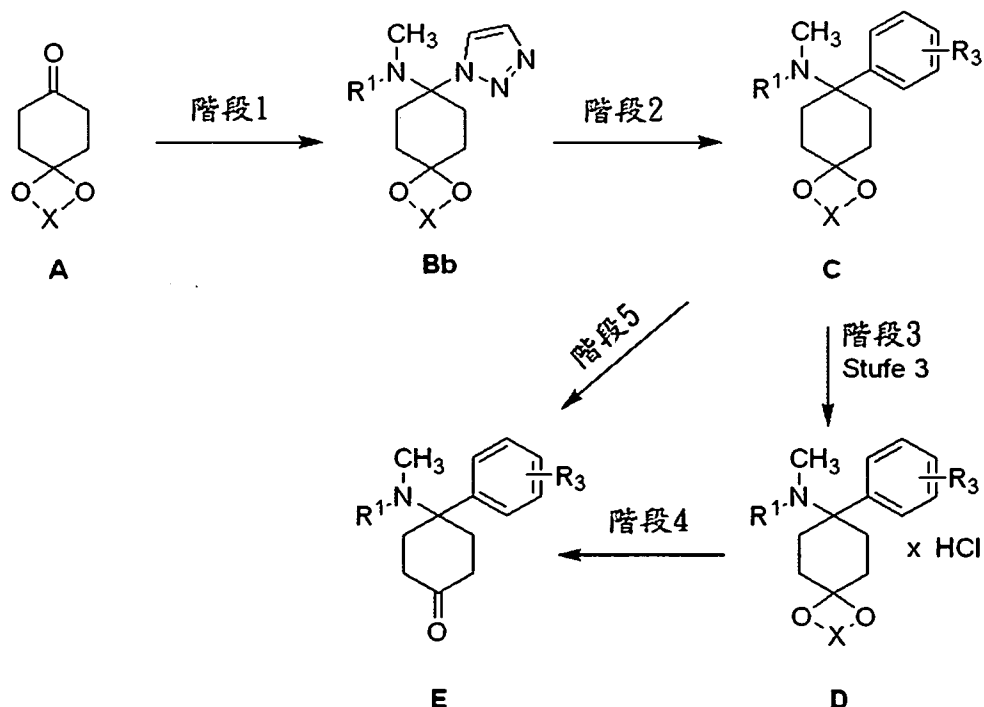
(2) 亞胺-路徑：

於亞胺-路徑中，如下列合成圖示所述，由一酮化合物之前驅物質 A 合成亞胺 Q，其在使用一親核劑 MR3 之下先被轉變成建構單元 C 或 D，然後繼續被轉變成建構單元 E。該等所需之亞胺建構單元 Q 例如可依據一由習知技術人士所悉之方法加以合成 (Layer, Chem. Rev., 1963, 8, 489-510)。將有機金屬試劑 MR3 加成至亞胺 Q 之反應係利用文獻上已知之方法 (例如 Maddox et al., J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2534-2542)。階段 3、4 及 5 係依照氰胺之路徑所完成。

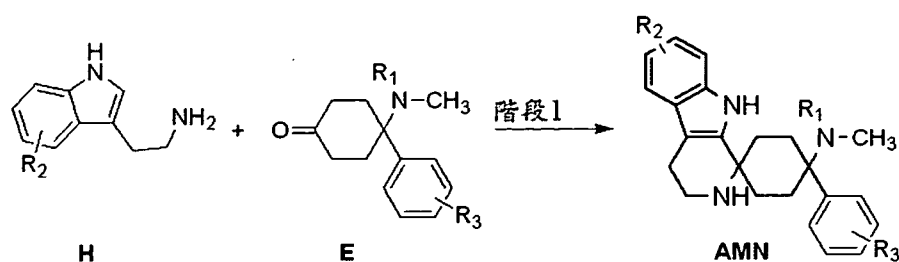


(3) 三唑-路徑：

於三唑-路徑中，如下列合成圖示所述，由一酮化合物之前驅物質 A 合成三唑 Bb，其在使用一親核劑 MR3 之下先被轉變成建構單元 C 或 D，然後繼續被轉變成建構單元 E。此反應之條件可由所註明之文獻出處得悉：(a) Katritzky et al. Synthesis, 1992, 1295-1298. (b) Prashad, et al., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 5455-5458。



螺旋胺(AMN)之合成



H型之色胺可於 Pictet-Spengler 反應類型之反應中在添加至少一由酸、酸酐、酯、弱酸性反應之鹽類或路易斯酸等組成之組群中選出之試劑下與酮化合物 E 相互反應，並生成通式 AMN 之產物。

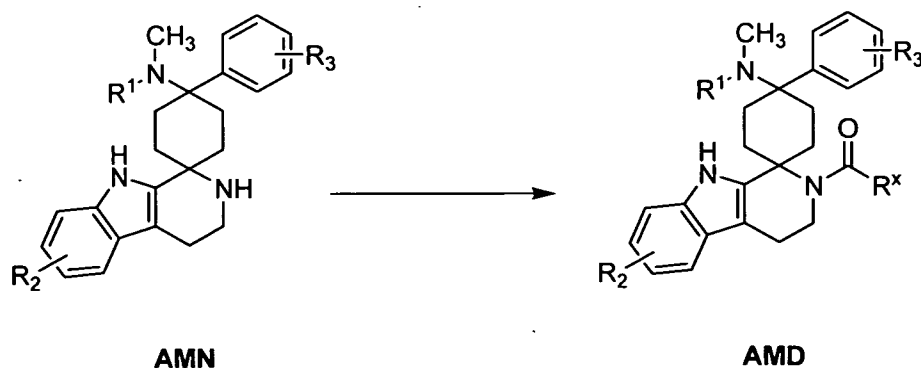
較佳者為，於此使用至少一由羧酸、磷酸或磺酸或其等各自之酸酐、羧酸三烷基甲矽烷酯、酸性反應之鹽類、磺酸或由三氟化硼、氯化銦(III)、四氯化鈦、氯化鋁(III)等組成之組群中選出之路易斯酸等組成之組群中選出之試劑，或於添加至少一過渡金屬鹽下，較佳者為添加至少一過渡金屬之三氟甲磺酸鹽下，特別佳者為添加至少一由三氟甲磺酸銦(III)、三氟甲磺酸鎰(III)及三氟甲磺酸銦(III)等組成之組群中選出之過渡金屬之三氟甲磺酸鹽下，於需要時添加矽藻土下，與固定相結合之反應物或試劑，於溫度升高或降低下，有或無微波之照射，於需要時在一適當之溶劑或溶劑混合物中，例如經過氯化或未經氯化，然後較佳者為芳香烴、碳氫化合物、乙腈；於醚類之溶劑中，較佳者於乙醚或四氫呋喃中；或於硝基甲烷中，於適當之情形下亦可於醇類或水中。特別佳者為，於此使用對-甲苯磺酸吡啶、於矽藻土存在下之五氧化磷、三氟化硼-乙醚絡合物、三氟乙酸、連同三氟乙酸之原鈦酸四異丙酯、三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯、三氟甲磺酸、甲磺酸、三氟乙

酸、醋酸、磷酸、多磷酸、多磷酸酯、對甲苯磺酸、鹽酸氯化氫氣體、連同醋酸緩衝溶液之硫酸、四氯化錫。

又較佳者為，使用於下列實施例中所列舉之條件。

通式 H 及 E 之化合物係由購買所得，或其等之合成係為目前技術水準所悉，或可依對習知技術人士而言明白無誤之方式由目前技術水準之方法推演製成。與此特別有關者係下列之引用文獻：Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 – 5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al., J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato et al. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5 – 8。

螺旋醯胺(AMD)之合成



通式 AMN 之化合物可與羧酸於至少一溶劑中，其較佳者係由二氯甲烷、乙腈、二甲基甲醯胺、二乙醚、二噁烷及四氫呋喃等

組成之組群中所選出，並於添加至少一偶聯劑下，其較佳者係由羰基二咪唑(CDI)、碘化 2-氯-1-甲基吡啶(Mukaiyama 試劑)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(EDCI)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸鹽(TBTU)、N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)及 1-苯並三唑氧基-三-(二甲胺基)-磷六氟磷酸鹽(BOP)等組成之組群中所選出，於需要時於至少一無機鹼之存在下，其較佳者係由碳酸鉀及碳酸鈉等組成之組群中所選出，或至少一有機鹼之存在下，其較佳者係由三乙胺、二異丙基乙胺及吡啶等組成之組群中所選出，及於需要時於使用 4-(二甲胺基)吡啶或 1-羥基苯並三唑下，於溫度較佳從 25°C 至 150°C，於需要時在微波之照射下，相互反應並被轉變成通式 AMD 之化合物。

通式 AMN 之化合物可與酸酐及羧酸酐於至少一溶劑中，其較佳者係由二氯甲烷、乙腈、二甲基甲醯胺、二乙醚、二噁烷及四氫呋喃等組成之組群中所選出，於需要時於至少一無機鹼之存在下，其較佳者係由碳酸鉀及碳酸鈉等組成之組群中所選出，或至少一有機鹼之存在下，其較佳者係由三乙胺、二異丙基乙胺及吡啶等組成之組群中所選出，及於需要時於使用 4-(二甲胺基)吡啶或 1-羥基苯並三唑下，於溫度較佳從 25°C 至 150°C，於需要時在微波之照射下，相互反應並被轉變成通式 AMD 之化合物。

有關合成根據本發明化合物之其他詳細內容，尤其係在合成適用之反應物建構單元方面，請進一步完全參閱世界專利案 WO2004/043967 、 WO2005/063769 、 WO2005/066183 、 WO2006/018184 、 WO2006/108565 、 WO2007/124903 及 WO2008/009416。習知技藝人士理解適用於合成根據本發明化合物之反應物建構單元可依照本專利印刷本中所揭露之合成圖示及實施例加以合成。

根據本發明之化合物例如作用於與不同病症有關之 ORL1-及 μ -類鴉片劑受體，所以其等適合作為醫藥組成物中之有效物質(藥物)。

本發明之另一標的關係到一醫藥組成物，其含有一生理上可相容之載體及至少一根據本發明之化合物。

較佳者為，該根據本發明之組成物

- 呈現固體狀、液體狀或糊狀；及/或
- 含有根據本發明之化合物，其含量占該組成物總重量之 0.001 至 99 重量百分比，較佳者為 1.0 至 70 重量百分比。

根據本發明之醫藥組成物可於需要時含有適用之添加劑及/或輔助劑及/或於需要時其他之有效物質。

適用之生理上可相容載體、添加劑及/或輔助劑之範例有填充劑、溶劑、稀釋劑、色素及/或黏合劑。該等物質皆為習知技術人士所知悉(請比較 H.P. Fiedler, 藥劑學、美粧及相關領域之助劑專業詞典 (H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendoff))。

較佳者為，根據本發明之組成物含有根據本發明之化合物，其依據該組成物總重量之含量為 0.001 至 99 重量百分比，較佳者為 0.1 至 90 重量百分比，又更佳者為 0.5 至 80 重量百分比，最佳者為 1.0 至 70 重量百分比，及尤其為 2.5 至 60 重量百分比。

較佳者為，根據本發明之組成物被加工製成全身性、外用性或局部性之施藥，較佳者被製成口服性之施藥。

本發明之另一標的關係到一醫藥之劑型，其含有該根據本發明之醫藥組成物。

於一較佳之實施例中，該根據本發明之劑型被製作成每日兩次施藥，或製作成每日一次施藥，或製作成比每日一次次數更少

之施藥，較佳者為每日最多施藥一次。

較佳者為，該劑型與全身性，尤其係與口服性之施藥有關。

於一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有低劑量之根據本發明之化合物，使得其於治療急性疼痛時無明顯之療效。較佳者為，該劑量介於 1.0 微克至 10 毫克之範圍內，其係以該游離鹼之分子量為依據。

較佳者為，該劑量總計為 0.001 毫克 $\pm$ 50%、0.002 毫克 $\pm$ 50%、0.003 毫克 $\pm$ 50%、0.004 毫克 $\pm$ 50%、0.005 毫克 $\pm$ 50%、0.006 毫克 $\pm$ 50%、0.007 毫克 $\pm$ 50%、0.008 毫克 $\pm$ 50%、0.009 毫克 $\pm$ 50%、0.01 毫克 $\pm$ 50%、0.02 毫克 $\pm$ 50%、0.03 毫克 $\pm$ 50%、0.04 毫克 $\pm$ 50%、0.05 毫克 $\pm$ 50%、0.06 毫克 $\pm$ 50%、0.07 毫克 $\pm$ 50%、0.08 毫克 $\pm$ 50%、0.09 毫克 $\pm$ 50%、0.1 毫克 $\pm$ 50%、0.15 毫克 $\pm$ 50%、0.2 毫克 $\pm$ 50%、0.25 毫克 $\pm$ 50%、0.3 毫克 $\pm$ 50%、0.35 毫克 $\pm$ 50%、0.4 毫克 $\pm$ 50%、0.45 毫克 $\pm$ 50%、0.5 毫克 $\pm$ 50%、0.55 毫克 $\pm$ 50%、0.6 毫克 $\pm$ 50%、0.65 毫克 $\pm$ 50%、0.7 毫克 $\pm$ 50%、0.75 毫克 $\pm$ 50%、0.8 毫克 $\pm$ 50%、0.85 毫克 $\pm$ 50%、0.9 毫克 $\pm$ 50%、0.95 毫克 $\pm$ 50%、1 毫克 $\pm$ 50%、1.5 毫克 $\pm$ 50%、2 毫克 $\pm$ 50%、2.5 毫克 $\pm$ 50%、3 毫克 $\pm$ 50%、3.5 毫克 $\pm$ 50%、4 毫克 $\pm$ 50%、4.5 毫克 $\pm$ 50%、5 毫克 $\pm$ 50%、5.5 毫克 $\pm$ 50%、6 毫克 $\pm$ 50%、6.5 毫克 $\pm$ 50%、7 毫克 $\pm$ 50%、7.5 毫克 $\pm$ 50%、8 毫克 $\pm$ 50%、8.5 毫克 $\pm$ 50%、9 毫克 $\pm$ 50%、9.5 毫克 $\pm$ 50%或 10 毫克 $\pm$ 50%，其係以該游離鹼之分子量為依據。

較佳者為，該劑量總計為 0.001 毫克 $\pm$ 25%、0.002 毫克 $\pm$ 25%、0.003 毫克 $\pm$ 25%、0.004 毫克 $\pm$ 25%、0.005 毫克 $\pm$ 25%、0.006 毫克 $\pm$ 25%、0.007 毫克 $\pm$ 25%、0.008 毫克 $\pm$ 25%、0.009 毫克 $\pm$ 25%、0.01 毫克 $\pm$ 25%、0.02 毫克 $\pm$ 25%、0.03 毫克 $\pm$ 25%、0.04 毫克 $\pm$ 25%、0.05 毫克 $\pm$ 25%、0.06 毫克 $\pm$ 25%、0.07 毫克 $\pm$ 25%、0.08 毫克 $\pm$ 25%、0.09

毫克 $\pm 25\%$ 、0.1 毫克 $\pm 25\%$ 、0.15 毫克 $\pm 25\%$ 、0.2 毫克 $\pm 25\%$ 、0.25 毫克 $\pm 25\%$ 、0.3 毫克 $\pm 25\%$ 、0.35 毫克 $\pm 25\%$ 、0.4 毫克 $\pm 25\%$ 、0.45 毫克 $\pm 25\%$ 、0.5 毫克 $\pm 25\%$ 、0.55 毫克 $\pm 25\%$ 、0.6 毫克 $\pm 25\%$ 、0.65 毫克 $\pm 25\%$ 、0.7 毫克 $\pm 25\%$ 、0.75 毫克 $\pm 25\%$ 、0.8 毫克 $\pm 25\%$ 、0.85 毫克 $\pm 25\%$ 、0.9 毫克 $\pm 25\%$ 、0.95 毫克 $\pm 25\%$ 、1 毫克 $\pm 25\%$ 、1.5 毫克 $\pm 25\%$ 、2 毫克 $\pm 25\%$ 、2.5 毫克 $\pm 25\%$ 、3 毫克 $\pm 25\%$ 、3.5 毫克 $\pm 25\%$ 、4 毫克 $\pm 25\%$ 、4.5 毫克 $\pm 25\%$ 、5 毫克 $\pm 25\%$ 、5.5 毫克 $\pm 25\%$ 、6 毫克 $\pm 25\%$ 、6.5 毫克 $\pm 25\%$ 、7 毫克 $\pm 25\%$ 、7.5 毫克 $\pm 25\%$ 、8 毫克 $\pm 25\%$ 、8.5 毫克 $\pm 25\%$ 、9 毫克 $\pm 25\%$ 、9.5 毫克 $\pm 25\%$ 或 10 毫克 $\pm 25\%$ ，其係以該游離鹼之分子量為依據。

特別佳者為，該劑量總計為 0.001 毫克、0.002 毫克、0.003 毫克、0.004 毫克、0.005 毫克、0.006 毫克、0.007 毫克、0.008 毫克、0.009 毫克、0.01 毫克、0.02 毫克、0.03 毫克、0.04 毫克、0.05 毫克、0.06 毫克、0.07 毫克、0.08 毫克、0.09 毫克、0.1 毫克、0.15 毫克、0.2 毫克、0.25 毫克、0.3 毫克、0.35 毫克、0.4 毫克、0.45 毫克、0.5 毫克、0.55 毫克、0.6 毫克、0.65 毫克、0.7 毫克、0.75 毫克、0.8 毫克、0.85 毫克、0.9 毫克、0.95 毫克、1 毫克、1.5 毫克、2 毫克、2.5 毫克、3 毫克、3.5 毫克、4 毫克、4.5 毫克、5 毫克、5.5 毫克、6 毫克、6.5 毫克、7 毫克、7.5 毫克、8 毫克、8.5 毫克、9 毫克、9.5 毫克或 10 毫克，其係以該游離鹼之分子量為依據。

於一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有根據本發明之化合物，其依據該游離鹼分子量之含量為 10 微克 $\pm 90\%$ 、較佳者為 10 微克 $\pm 75\%$ 、更佳者為 10 微克 $\pm 50\%$ 、最佳者為 10 微克 $\pm 25\%$ 、及尤其為 10 微克 $\pm 10\%$ 。

於另一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有根據本發明

之化合物，其依據該游離鹼分子量之含量為 100 微克 $\pm$ 90%、較佳者為 100 微克 $\pm$ 75%、更佳者為 100 微克 $\pm$ 50%、最佳者為 100 微克 $\pm$ 25%、及尤其為 100 微克 $\pm$ 10%。

於又另一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有根據本發明之化合物，其依據該游離鹼分子量之含量為 250 微克 $\pm$ 90%、較佳者為 250 微克 $\pm$ 75%、更佳者為 250 微克 $\pm$ 50%、最佳者為 250 微克 $\pm$ 25%、及尤其為 250 微克 $\pm$ 10%。

於又另一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有根據本發明之化合物，其依據該游離鹼分子量之含量為 500 微克 $\pm$ 90%、較佳者為 500 微克 $\pm$ 75%、更佳者為 500 微克 $\pm$ 50%、最佳者為 500 微克 $\pm$ 25%、及尤其為 500 微克 $\pm$ 10%。

於另一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有根據本發明之化合物，其依據該游離鹼分子量之含量為 750 微克 $\pm$ 90%、較佳者為 750 微克 $\pm$ 75%、更佳者為 750 微克 $\pm$ 50%、最佳者為 750 微克 $\pm$ 25%、及尤其為 750 微克 $\pm$ 10%。

於又另一較佳之實施例中，根據本發明之劑型含有根據本發明之化合物，其依據該游離鹼分子量之含量為 1000 微克 $\pm$ 90%、較佳者為 1000 微克 $\pm$ 75%、更佳者為 1000 微克 $\pm$ 50%、最佳者為 1000 微克 $\pm$ 25%、及尤其為 1000 微克 $\pm$ 10%。

根據本發明之劑型例如可以液體劑型，其形式有注射液、滴劑、汁液，或以半固體劑型，其形式有顆粒、錠劑、丸劑、貼布、膠囊、藥膠布/噴霧膠布或氣溶膠，被施予。輔助劑等之選擇及其等使用之含量取決於該劑型是否係以口服、經口、不經腸胃道、靜脈內、腹腔內、皮內、肌肉內、鼻內、口腔、直腸等方式施藥或局部施藥，例如施藥於皮膚上、黏膜上或施藥於眼睛內。

就口腔施藥而言，錠劑、糖衣錠、膠囊、顆粒、滴劑、汁液

及糖漿等形式之劑型為適用者；就不經腸胃道、外用及呼吸吸入方式之施藥而言，適用者有溶液、懸浮液、可容易重新再調製之乾燥處方及噴劑等。於貯積器中以溶解形式存在之根據本發明之化合物或於藥膠布中之根據本發明之化合物，其於需要時添加入促進穿透皮膚之藥劑，皆為適用之經皮給藥處方。

可用於經口或經皮之劑型可延緩釋出根據本發明之化合物。根據本發明之化合物亦可不經腸胃道之長時間貯積器之形式，例如植入物或經植入之幫浦，被使用。而原則上於根據本發明之劑型中可添加入其他為習知技術人士所悉之有效物質。

於一較佳之實施例中，根據本發明之化合物由該劑型中立即被釋出(立即釋出，IR)，亦即較佳者為在體外條件下，較佳者係依據歐洲藥典之方法，於 20 分鐘之後至少 80%原始含有之有效物質被釋出。

於本發明中驚訝地發現：根據本發明之化合物，其特徵為，具有相當長之半衰期($t_{1/2}$)或藥動學上之作用時間，所以一於次數上較不頻繁之施藥即足夠達到一持續較久之藥理上之療效，並因而達到疼痛之舒緩。

有延緩釋出根據本發明化合物特性之劑型於此用途上並無強迫性之需要，甚至於立即性之釋出(立即釋出，IR)方面，由於半衰期之時間長，故達到一持久性之作用。因為該類劑型立即釋出特性，故此還有該項額外之優點，即雖然療效持續長久，然而於第一次施藥後即達到有效物質於體內之濃度迅速增加變高(迅速開始作用)，並因而迅速開始藥理上之療效。因此，立即釋出劑型之特性與延緩釋出劑型之特性結合在一起(PR, *prolonged release*, 延緩釋出)。

於一較佳之實施例中，根據本發明之劑型係與具有立即釋出

有效物質(IR)特性之劑型有關，其含有一根據本發明之化合物，其較佳者為具通式(V)或(VI)，以游離鹼或一於生理上可相容之鹽類，其較佳為氫氯酸鹽、檸檬酸鹽或半檸檬酸鹽，為形式之化合物，並被製做成最多每日一次，較佳為正好每日一次，主要為口服之施藥。於此文中，「立即釋出有效物質」意思是：於體外之條件下，較佳者係依據歐洲藥典之方法，於 20 分鐘之後至少 80% 原始含有之有效物質被釋出。

根據本發明之化合物施予病患之用量要視病人之體重、給藥之型式、適應症及病症之嚴重度而做改變。通常施予 0.00005 至 50 毫克/公斤，較佳者為 0.001 至 0.5 毫克/公斤，更佳者為 1 至 10 微克/公斤至少一根據本發明之化合物。

對所有前述根據本發明劑型之實施例而言，如果該劑型除至少一根據本發明之化合物之外還含有另外一活性物質時，為特別佳。

ORL1-受體及 μ -類鴉片受體尤其與疼痛之發生有關。因此，根據本發明之化合物可被用於製造藥品以治療慢性疼痛，較佳者為治療神經病變引起之疼痛，更佳者為治療單一性神經病變/神經痛或多發性神經病變引起之疼痛，又更佳者為治療帶狀-皰疹後之神經痛或糖尿病性之多發性神經病變之疼痛。

【實施方式】

以下實施例係作為本發明之說明，但不會對本發明造成限制：

在下列範例化合物立體化學之命名方面，指示符號「E」係指一雙鍵上，例如於一肉桂酸衍生物上之取代，且名稱「順」或「反」係指環己烷環上之取代。

吡啶建構單元(H)之合成

建構單元 H-1：

2-(1H-吡啶-3-基)乙胺 (H-1)

目前該合成係向 Aldrich 購買取得。

建構單元 H-2：

2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙胺 (H-2)

目前該合成係向 Fluorochem 購買取得。

酮建構單元(E)之合成

建構單元 E-1：

二甲基-(8-苯基-1,4-二噁螺旋[4.5]癸烷-8-基)胺-氫氯酸鹽 (D-1)

於氫氣及冰之冷卻下，將溶解於四氫呋喃(210 毫升)之氰胺 B-1 (21 公克，0.1 莫耳)於 15 分鐘之內添加至一 1.82 M 苯基氯化鎂溶於四氫呋喃之溶液(109 毫升，0.198 莫耳)中，然後於室溫下將其攪拌 16 小時。為純化該反應混合物，於冰之冷卻下添加飽和之氯化銨水溶液(150 毫升)，並以二乙醚(3 x 100 毫升)萃取之。用水(100 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(100 毫升)搖盪洗滌有機相，接著將其濃縮。結果殘留下一黃色之油性物質(25.2 公克)。將粗產物溶解於甲乙酮(280 毫升)中，並於冰之冷卻下添加三甲基氯矽烷(18.8 毫升，0.15 莫耳)。經過 6 小時之反應時間後，可分離得到白色固體物質之氫氯酸鹽 D-1，其產率為 35% (10.5 公克)。

4-二甲胺基-4-苯基環己酮 (E-1)

將氫氯酸鹽 D-1 (10.5 公克，35.2 毫莫耳)溶解於 7.5 N 之鹽酸(36 毫升)中，並於室溫下將其攪拌 96 小時。在水解反應結束之後，將反應混合物以二乙醚萃取(2 x 50 毫升)。於冰之冷卻下以 5 N 之氫氧化鈉水溶液將水相調整為鹼性，然後以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取之，接著將其濃縮。最後可分離得到黃色固體物質之酮化合物 6，其熔點從 104 至 108 °C，產率為 97 % (7.4 公克)。

建構單元 E-2：

方法 1：

[8-(3-氟苯基)-1,4-二噁螺旋[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺-氫氯酸鹽 (D-2)

於氫氣及冰之冷卻下，將 0.5 M 3-氟苯基氯化鎂之四氫呋喃溶液(3.750 毫升，375 毫莫耳)於 15 分鐘之內添加至一由氰胺 B-1 (19.8 公克，94 毫莫耳)溶於四氫呋喃(100 毫升)所組成之溶液中，然後於室溫下將其攪拌 16 小時。為純化該反應混合物，於冰之冷卻下添加飽和之氯化銨水溶液(150 毫升)及水(60 毫升)，並以二乙醚(3 x 100 毫升)萃取之。用水(50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)搖盪洗滌有機相，接著將其濃縮。結果殘留下一棕色之油性物質(26.5 公克)，其除苯基化合物 4 之外還含有縮酮 2。將粗產物溶解於甲乙酮(156 毫升)中，並於冰之冷卻下添加三甲基氯矽烷(17.8 毫升，141 毫莫耳)。經過 6 小時之反應時間後，可分離得到白色固體物質之氫氯酸鹽 D-2，其產率為 55% (16.3 公克)，且其熔點為 275°C 至 278°C。

方法 2：

[8-(3-氟苯基)-1,4-二噁-螺旋[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺-氫氯酸鹽 (D-2)

將一由 1-溴-3-氟苯(5.00 公克，28.6 毫莫耳)溶於無水乙醚(15 毫升)所組成之溶液以滴流之方式添加至一由鎂(694 毫克，28.6 毫莫耳)溶於無水乙醚(10 毫升)所組成之懸浮溶液中，致使該乙醚溶液沸騰。在添加之步驟結束後，將溶液於室溫下攪拌 10 分鐘，鎂於攪拌之後完全溶解。將反應溶液置於冰浴中冷卻，並於 10 °C 下將氰胺 B-1 (3.00 公克，14.3 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(30 毫升)所組成之溶液以滴流之方式添加至溶液中。將該混合物於室溫下隔夜攪拌，然後於冰之冷卻下將 20%之氯化銨溶液(20 毫升)及水

(30 毫升)添加至該反應混合物中，並以乙醚(3 x 50 毫升)萃取之。將有機相先以水(50 毫升)，接著再以飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，然後以硫酸鈉將其除水乾燥，並於真空下加以濃縮。將粗產物溶解於甲乙酮(25 毫升)中，並於冰之冷卻下添加三甲基氯矽烷(3.2 毫升，25 毫莫耳)，然後將其於室溫下攪拌 5 小時。過濾形成之沈澱物，並將其於真空下加以乾燥。

產率 D-2：2.8 公克(62%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)：1.91 (8 H, m)；2.54 (6 H, s)；3.91 (4 H, d)；7.37 (1 H, m)；7.61 (3 H, m)。

方法 1：

4-二甲胺基-4-(3-氟-苯基)-環己酮 (E-2)

將氫氯酸鹽 D-2 (7.2 公克，22.75 毫莫耳)溶解於水(9.6 毫升)中，然後添加入濃鹽酸(14 毫升，455 毫莫耳)，並於室溫下將其攪拌 4 天。當水解反應結束之後，將此反應混合物以二乙醚萃取(2 x 50 毫升)，並於冰之冷卻下以 5N 之氫氧化鈉水溶液將水相調整為鹼性，此時形成產物之沈澱。結果可分離得到呈黃色固體物質之酮化合物 E-2，其熔點從 83 至 88°C，產率為 50 % (6.05 公克)。

方法 2：

4-二甲胺基-4-(3-氟-苯基)-環己酮 (E-2)

將氫氯酸鹽 D-2 (2.80 公克，8.86 毫莫耳)溶解於水(3.7 毫升)中，然後添加入濃鹽酸(5.5 毫升)，並於室溫下將其攪拌 4 天。當水解反應結束之後，將此反應混合物以乙醚萃取(2 x 10 毫升)，並於冰之冷卻下以 5N 之氫氧化鈉水溶液將水相調整為鹼性，然後將反應混合物以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取，接著以硫酸鈉將有機相除水乾燥，並於真空下加以濃縮。粗產物最後以快速色層分析法，以氯仿/甲醇(20：1)為移動相，加以純化。

E-2 產率：676 毫克(32%)，無色固體物質

熔點：62°C 至 67°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)：2.02 (6 H, s)；2.12 (5 H, m)；2.45 (3 H, m)；
7.24 (3 H, m)；7.43 (1 H, m)。

建構單元 E-3：

[8-(4-氟苯基)-1,4-二噁螺旋[4.5]癸烷-8-基]二甲基胺-氫氯酸鹽
(D-3)

於氫氣及冰之冷卻下，將 1M 4-氟苯基溴化鎂之四氫呋喃溶液 (3.125 毫升，125 毫莫耳)於 15 分鐘之內添加至一由氰胺 B-1 (10.5 公克，50 毫莫耳)溶於四氫呋喃(150 毫升)所組成之溶液中，然後於室溫下將其攪拌 16 小時。為純化該反應混合物，於冰之冷卻下添加飽和之氯化銨水溶液(37 毫升)及水(50 毫升)，並以二乙醚(3 x 100 毫升)萃取之。用水(50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)搖盪洗滌有機相，接著將其濃縮。結果殘留下一棕色之油性物質 (12.55 公克)，其除苯基化合物 C-3 之外還含有縮酮 B-1。將粗產物溶解於甲乙酮(75 毫升)中，並於冰之冷卻下添加三甲基氯矽烷 (9.5 毫升，75 毫莫耳)。經過 6 小時之反應時間後，可分離得到呈白色固體物質之氫氯酸鹽 D-3，其產率為 47% (7.48 公克)。

4-二甲胺基-4-(4-氟苯基)環己酮 (E-3)

將氫氯酸鹽 D-3 (7.2 公克，22.75 毫莫耳)溶解於水(9.6 毫升)中，然後添加入濃鹽酸(14 毫升，455 毫莫耳)，並於室溫下將其攪拌 4 天。當水解反應結束之後，將此反應混合物以二乙醚萃取(2 x 50 毫升)，並於冰之冷卻下以 5N 之氫氧化鈉水溶液將水相調整為鹼性，然後將反應混合物以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取，接著將其濃縮。結果可分離得到呈黃色固體物質之酮化合物 E-3，其熔點從 128 至 133 °C，產率為 76 % (4.05 公克)。

建構單元 E-4：

二甲基-(8-噻吩-2-基-1,4-二噁螺旋[4.5]癸烷-8-基)胺-氫氯酸鹽
(D-4)

於氫氣之下，將 2-碘噻吩(1.229 公克，109 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(80 毫升)中，並於 30 分鐘內於 0°C 下將 2M 異丙基氯化鎂(2.357 毫升，72 毫莫耳)之四氫呋喃溶液添加至該溶液中。經過 1 小時於 3 至 5°C 下反應時間後，將溶解於四氫呋喃(20 毫升)之氰胺 B-1 (10 公克，47.6 毫莫耳)添加至混合物中，並於室溫下將其攪拌 20 小時。混合物之純化係以添加飽和之氯化銨水溶液(85 毫升)並以二乙醚(3 x 100 毫升)萃取之方式進行。接著有機相以水(50 毫升)及飽和之氯化鈉-水溶液(50 毫升)搖盪洗滌，然後加以濃縮。濃縮後得到一深棕色之油性物質(21.3 公克)，其除所要之縮酮之外還含有氰胺 B-1 及 2-碘噻吩。將粗產物溶解於甲乙酮(140 毫升)中，並添加三甲基氯矽烷(9.1 毫升，71.4 毫莫耳)。經過 6 小時之反應時間後，可分離得到呈白色結晶化合物之氫氯酸鹽 D-4，其產率為 60% (8.74 公克)。

4-二甲胺基-4-噻吩-2-基環己酮 (E-4)

將氫氯酸鹽 D-4 (8.68 公克，28.6 毫莫耳)溶解於 7.5 N 之鹽酸(29 毫升)中，並於室溫下將其攪拌 48 小時。在水解反應結束之後，將反應混合物以二乙醚萃取(2 x 50 毫升)。於冰之冷卻下以 5 N 之氫氧化鈉水溶液將水相調整為鹼性，然後以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取之，接著將其濃縮。最後可分離得到呈黃色固體物質之酮化合物 E-4，其熔點從 108 至 110°C，產率為 89 % (5.66 公克)。

建構單元 E-5：

N,N-二甲基-8-(噻吩-3-基)-1,4-二噁螺旋[4.5]癸-8-胺 (D-5)

於氫氣之下，將 3-碘噻吩(1.5 公克，23.8 毫莫耳)溶解於四氫

呋喃(18 毫升)中，並於 8 分鐘內於 0 °C 下將 2M 異丙基氯化鎂(2.78 毫升，15.5 毫莫耳)之四氫呋喃溶液添加至該溶液中。經過 1 小時於 3 至 5 °C 下反應時間後，將溶解於四氫呋喃(20 毫升)之氰胺 B-1 (2.16 公克，10.3 毫莫耳)添加至混合物中，接著於室溫下將其攪拌 20 小時。混合物之純化係以添加飽和之氯化銨水溶液(20 毫升)並以二乙醚(3 x 50 毫升)萃取之方式進行。接著有機相以水(20 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(20 毫升)搖盪洗滌，然後加以濃縮。濃縮後得到一淺棕色之油性物質(3.95 公克)。將粗產物溶解於甲乙酮(40 毫升)中，並添加三甲基氯矽烷(1.95 毫升，15.5 毫莫耳)。經過 3 小時之反應時間後，可分離得到所要呈白色結晶化合物之氫氯酸鹽，其產率為 60% (1.86 公克)，熔點從 250 至 251 °C。

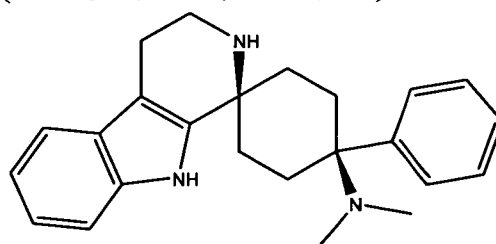
4-(二甲胺基)-4-(噻吩-3-基)環己酮 (E-5)

將氫氯酸鹽 D-5 (1.8 公克，5.9 毫莫耳)溶解於 7.5 N 之鹽酸(7 毫升)中，並於室溫下將其攪拌 48 小時。在水解反應結束之後，將反應混合物以二乙醚萃取(2 x 30 毫升)。於冰之冷卻下以 5 N 之氫氧化鈉水溶液將水相調整為鹼性，然後以二氯甲烷(3 x 30 毫升)萃取之，接著將其濃縮。最後可分離得到呈黃色固體物質之酮化合物 E-5，其熔點從 147 至 150 °C，產率為 98 % (1.27 公克)。

螺旋胺建構單元(AMN^{順式} / AMN^{反式})之合成

範例 AMN-1^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(苯基)-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吲哚]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



備註：依據此作法，主要係得到順式-產物 AMN-1^{順式}。所生

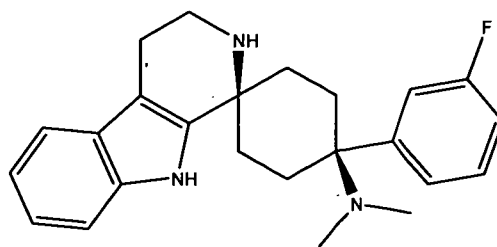
成之反式-產物 AMN-1^{反式}則僅係為副產物或不純物。

將酮化合物 E-1 (3.26 公克, 15 毫莫耳)及色胺 H-1 (2.4 公克, 15 毫莫耳)於除去氧氣之下溶解於無水甲醇(100 毫升)中。於該混合物中添加入硫酸鈉(3 公克)。經過 17 小時之反應時間後, 將溶劑於減壓濃縮機中蒸餾移除, 並將殘留物溶解於 1,2-二氯乙烷(100 毫升)中。於該反應混合物中添加入三氟乙酸(15 毫升), 並於室溫下將其攪拌 1 小時。反應進行過程皆以薄層色層分析法監測。為進行純化, 於混合物中添加水(40 毫升), 並以氫氧化鈉水溶液(5 莫耳/公升)將其調整至 pH 11。此時有一白色之固體沈澱物形成, 其經由一經燒結之玻璃被吸出。以水(3 x 5 毫升)洗滌該固體物質, 並將其乾燥。此固體物質係順式-產物 AMN-1^{順式}, 其係以白色固體物質, 熔點從 214 至 218 °C, 產率為 4 公克(74%)被取得。接者以 1,2-二氯乙烷(3 x 25 毫升)萃取母液(水相)。有機相繼而以硫酸鈉除水乾燥, 然後被加以濃縮。將呈固體之棕色殘留物以甲醇(10 毫升)做再結晶, 結果得到一由順式-AMN-1^{順式}及反式-AMN-1^{反式}螺旋胺(1:1)組成之混合物。所取得之混合物呈白色固體物質, 產率 940 毫克(17%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 1.61 (m, 2 H) 1.63 (m, 2 H) 1.92 (s, 6 H) 2.12 (m, 2 H) 2.39 (m, 2 H) 2.53 (t, *J* = 5.36 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J* = 5.35 Hz, 2 H) 6.86 (m, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 7.16 (d, *J* = 7.52 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J* = 7.52 Hz, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 10.21 (s, 1 H)

範例 AMN-2^{順式} :

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)

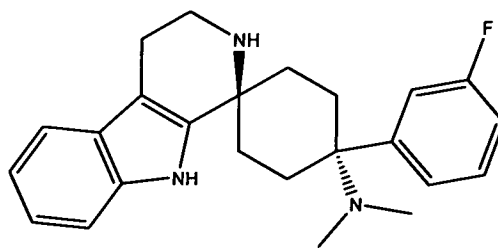


將酮化合物 E-2 (4.71 公克, 20 毫莫耳) 及色胺 H-1 (3.2 公克, 20 毫莫耳) 於氫氣之下溶解於無水甲醇 (200 毫升) 中。經過 24 小時之反應時間後, 將甲醇蒸餾移除, 並將黃色油狀之殘留物懸浮於 1,2-二氯乙烷 (200 毫升) 中。於該反應混合物中添加三氟乙酸 (20 毫升), 並於室溫下將其攪拌 2 小時。該反應進行之過程皆以薄層色層分析法監測。為進行純化, 將混合物以水 (100 毫升) 稀釋, 並以氫氧化鈉水溶液 (5 莫耳/公升) 將其調整至 pH 11。在添加乙酸乙酯 (50 毫升) 之後, 於攪拌時有白色固體物質沈澱形成, 其經由一經燒結之玻璃被吸出。以水 (3 x 25 毫升) 洗滌該固體物質, 接著將其乾燥。此固體物質係順式-非鏡像異構物 AMN-2^{順式}, 其係以白色固體物質, 熔點從 220 至 225 °C, 產率為 5.5 公克 (73%) 被取得。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 1.61 (m, 2 H) 1.62 (m, 2 H) 1.93 (s, 6 H) 2.11 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H) 2.53 (t, *J* = 5.56 Hz, 2 H) 2.99 (t, *J* = 5.56 Hz, 2 H) 6.87 (m, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.17 (d, *J* = 8.34 Hz, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.25 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J* = 7.47 Hz, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 10.26 (s, 1 H)

範例 AMN-2^{反式}:

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吲哚]-4-胺 (反式-非鏡像異構物)

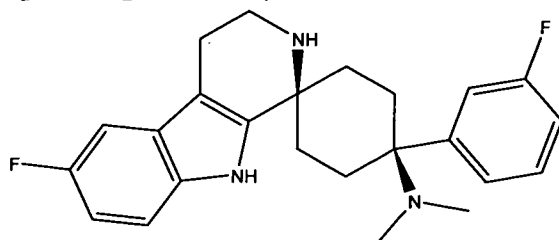


將色胺 H-1 (2.03 公克, 12.7 毫莫耳)及酮化合物 E-2 (3.0 公克, 12.7 毫莫耳)溶解於無水甲醇(130 毫升)中,並於室溫下及氬氣下將其攪拌 16 小時。接著濃縮該反應混合物。然後將殘留物溶解於無水 1,2-二氯乙烷(130 毫升)中,並迅速將三氟乙酸(12.7 毫升)添加至該溶液中,接著於室溫下將其攪拌 2 小時。於冰之冷卻下,將水(120 毫升)及 5N 氫氧化鈉水溶液(40 毫升)添加至該溶液中,並將其攪拌 1 小時。於攪拌中形成之無色固體物質應用過濾方式加以分離,順式並依序以 1,2-二氯乙烷(30 毫升)及水(4 x 25 毫升)將其洗滌。順式-螺旋胺 AMN-2^{順式}所得到之產率為 77% (3.7 公克),其含有微量之反式-螺旋胺 AMN-2^{反式}。將濾液之兩相分離。有機相以硫酸鈉除水乾燥,並加以濃縮,然後添加入甲醇(3 毫升),並於室溫下將其攪拌 1 小時。於攪拌時有一白色固體物質沈澱形成,其經由過濾之方式被分離,並被甲醇(4 x 3 毫升)洗滌。反式-螺旋胺 AMN-2^{反式}所得到之產率為 5% (250 毫克),其含有微量之順式-螺旋胺 AMN-2^{順式}。經過色層分析法之純化[矽膠 60 (20 公克); 甲醇(200 毫升)]後,得到反式-螺旋胺 AMN-2^{反式}(170 毫克),熔點從 296 至 299 °C。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 1.55 (m, 2 H) 1.62 (m, 2 H) 1.88 (s, 6 H) 2.26 (m, 2 H) 2.43 (m, 2 H) 2.55 (t, *J* = 5.49 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J* = 5.25 Hz, 2 H) 6.91 (m, 1 H) 6.99 (m, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.20 (d, *J* = 7.64 Hz, 1 H) 7.32 (m, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 10.63 (s, 1 H)

範例 AMN-3^{順式} :

6'-氟-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



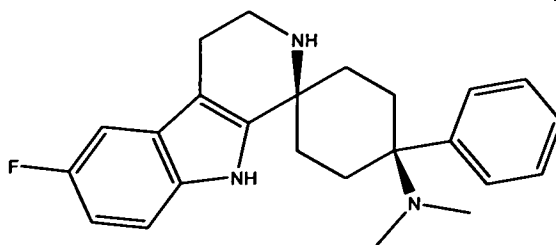
將酮化合物 E-2 (9.6 公克, 41.2 毫莫耳)及氟色胺 H-2 (7.3 公克, 41.2 毫莫耳)溶解於乙醇(200 毫升)中, 並於回流下加熱 12 小時。接者將乙醇蒸餾移除, 並將粗產物懸浮於 1,2-二氯乙烷(100 毫升)中。於該反應混合物中添加三氟乙酸(90 毫升), 並於室溫下將其攪拌 12 小時。該反應進行之過程皆以薄層色層分析法監測。為進行純化, 將混合物於 0°C 下以 500 毫升, 1N 氫氧化鈉-水溶液調整至鹼性, 接者以 500 毫升之乙酸乙酯萃取 3 次。合併後之有機相以硫酸鎂除水乾燥, 然後於減壓下加以濃縮。在添加入甲醇(100 毫升)後, 於攪拌時有白色固體物質沈澱形成, 其經由一經燒結之玻璃被吸出。以甲醇(2 x 25 毫升)洗滌該固體物質, 接著將其乾燥。此固體物質係順式-非鏡像異構物 AMN-3^{順式}, 其係以白色固體物質, 產率為 3.6 公克(22%)被取得。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.39 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 4H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 2.95-2.98 (t, 2H), 2.48-2.50 (m, 1H), 2.36-2.39 (d, 2H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.91 (s, 6H), 1.51-1.67 (m, 5H)

MS m/z (M+1): 396.4; 純度(HPLC): 95.03%

範例 AMN-4^{順式}:

6'-氟-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(苯基)-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)

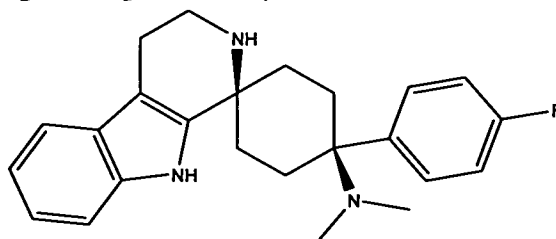


將酮化合物 E-1 (8.4 公克, 47 毫莫耳)及氟色胺 H-2 (10.2 公克, 47 毫莫耳)溶解於乙醇(200 毫升)中,並於回流下加熱 12 小時。接者將乙醇蒸餾移除,並將粗產物懸浮於 1,2-二氯乙烷(120 毫升)中。於該反應混合物中添加三氟乙酸(100 毫升),並於室溫下將其攪拌 12 小時。該反應進行之過程皆以薄層色層分析法監測。為進行純化,將混合物於 0°C 下以 1N 氫氧化鈉水溶液調整至鹼性,接者以 500 毫升之乙酸乙酯萃取 3 次。合併後之有機相以硫酸鎂除水乾燥,然後於減壓下加以濃縮。在添加入甲醇(100 毫升)後,於攪拌時有白色固體物質沈澱形成,其經由一經燒結之玻璃被吸出。以甲醇(2 x 25 毫升)洗滌該固體物質,接著將其乾燥。此固體物質係順式-非鏡像異構物 AMN-4^{順式},其係以白色固體物質,產率為 4 公克(28%)被取得。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.36(s, 1H), 7.45-7.42 (t, 4H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 2.99-2.96 (t, 2H), 2.40-2.37 (d, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 6H), 1.88 (s, 1H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.23 (s, 1H)。

範例 AMN-5^{順式} :

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(4-氟苯基)-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吲哚]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



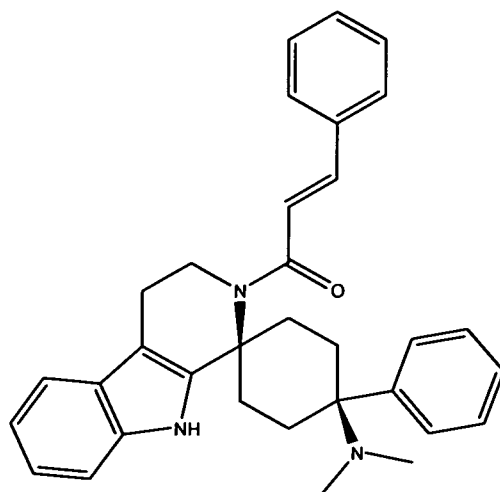
將酮化合物 E-3 (2800 毫克, 11.90 毫莫耳)及色胺 H-1 (1910 毫克, 11.90 毫莫耳)於氫氣之下溶解於無水甲醇(119 毫升)中, 並將其攪拌 18 小時。接者將甲醇於真空下蒸餾移除, 並將粗產物懸浮於 1,2-二氯乙烷(119 毫升)中。於該反應混合物中添加三氟乙酸(11.9 毫升), 並於室溫下將其攪拌 2 小時。然後以 1,2-二氯乙烷(119 毫升)稀釋反應混合物, 並於冰之冷卻下以 1N 氫氧化鈉水溶液將其調整至 pH 11。此時有淺色之沈澱物形成。將此混合物於室溫下隔夜攪拌。將沈澱物吸出, 並以水洗滌, 然後於真空下乾燥之。結果可分離得到該順式-非鏡像異構物 AMN-5^{順式}(熔點從 249 至 250 °C, 部份為 225 至 230 °C), 產率為 80 % (3610 毫克, 9.56 毫莫耳)。將兩相分離。有機相以硫酸鈉除水乾燥, 接著過濾, 然後於真空下將揮發性組成份移除。將淺色之殘留物(反式-非鏡像異構物 AMN-5^{反式})溶解於甲醇(5 毫升)中, 並將其攪拌 48 小時。過濾該沈澱物, 並將其於真空下乾燥。結果可分離得到該反式-非鏡像異構物 AMN-5^{反式}(熔點從 268 至 271 °C), 產率為 6 % (279 毫克, 0.74 毫莫耳)。

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm: 22.8 (1 C), 27.3 (2 C), 32.6 (2 C), 37.8 (2 C), 38.6 (1 C), 51.2 (1 C), 60.5 (1 C), 106.7 (1 C), 110.8 (1 C), 114.2 (2 C, d, J = 21 Hz), 117.2 (1 C), 117.9 (1 C), 120.0 (1 C), 126.9 (1 C), 129.7 (2 C, d, J = 8 Hz), 132.8 (1 C, d, J = 3 Hz), 135.4 (1 C), 141.4 (1 C), 160.7 (1 C, d, J = 242 Hz)

順式螺旋醯胺範例(AMD^{順式})之合成

範例 AMD-1^{順式} :

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-苯基-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 甲磺酸鹽(1 : 1) (順式-非鏡像異構物)



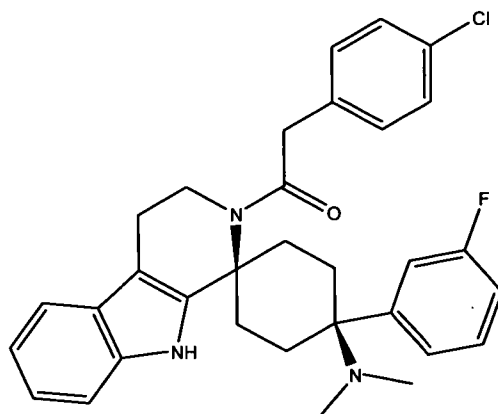
將 AMN-1^{順式}溶解於四氫呋喃(8 毫升)中。然後於其中添加入肉桂醯氯(254 毫克, 1.53 毫莫耳)及二異丙基乙胺(216 毫克, 1.67 毫莫耳), 並於室溫下將其攪拌 2 小時。反應結束之後, 將固體物質過濾移除, 並於濾液中添加入飽和之碳酸鈉水溶液。用乙酸乙酯萃取該水相三次, 每次 10 毫升。接著將有機相以硫酸鎂除水乾燥, 並於減壓濃縮機內將其濃縮。粗產物然後以管柱色層分析法加以純化[矽膠 60; 二氯甲烷/甲醇(19:1, 570 毫升)]。結果得到產物, 其產率為 174 毫克(26%)。為合成甲磺酸鹽, 將剛才取得之螺旋醯胺(174 毫克, 0.355 毫莫耳)置入二氯甲烷(6 毫升)中使成懸浮溶液, 並於室溫下將甲磺酸(23.7 微升, 0.355 毫莫耳)添加至該溶液中。接著將丙酮(0.8 毫升)添加至該溶液中, 再將一定量之二乙醚添加至該溶液中, 該量使得出現之混濁經由搖盪剛好被溶解。繼續攪拌該混合物 30 分鐘, 接著於去除空氣下將生成之固體物質吸出, 並將其以二乙醚洗滌, 然後將其置入油幫浦真空中於 50°C 下乾燥 3 小時。結果得到產物 AMD-1^{順式}, 其產率為 159 毫克(76%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 1.65 (t, *J* = 13.22 Hz, 2 H) 2.20 (t, *J* = 12.84 Hz, 2 H) 2.51 (d, *J* = 4.53 Hz, 9 H) 2.87 - 3.16 (m, 4 H) 4.13 (br. s., 2 H) 6.92 (t, *J* = 7.55 Hz, 1 H) 6.99 (t, *J* = 7.55 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J* = 7.55 Hz, 1 H) 7.36 - 7.51 (m,

5 H) 7.56 – 7.69 (m, 3 H) 7.74 (d, $J = 7.55$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J = 7.55$ Hz, 2 H) 9.62 (br, s, 1 H)

範例 AMD-2^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氯-苯基)-2'-(4-氯苯甲基)-羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



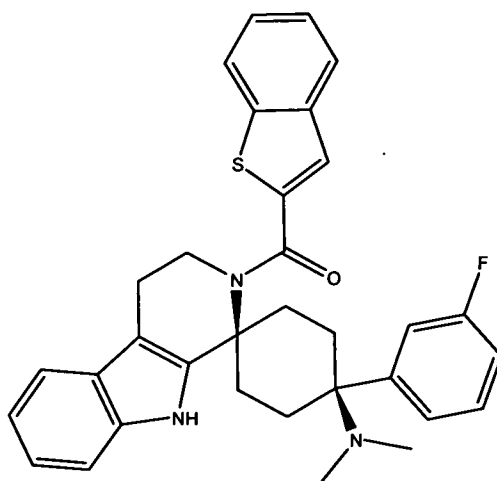
將螺旋胺(AMN-2^{順式}；396 毫克，1.05 毫莫耳)置入一適於微波且裝有二氯甲烷(15 毫升)之容器中並使之成為懸浮溶液，然後於其中添加入 2-(4-氯苯基)乙醯氯(397 毫克，2.1 毫莫耳)及二異丙基乙胺(269 毫克，2.1 毫莫耳)。將該反應混合物置入微波爐(Initiator Eight, Biotage 公司)中，並於 120°C 下進行微波輻射 10 分鐘。當反應結束之後(以薄層色層分析法監控)，首先將反應混合物過濾，然後於其中添加入二乙醚(15 毫升)，接著再次將其過濾。於濾液中添加入飽和之碳酸鈉水溶液(8 毫升)。經過兩相分離之後，將水相再次以二氯甲烷洗滌。合併後之有機相以硫酸鎂除水乾燥，並於減壓濃縮機內將其濃縮。粗產物然後以管柱色層分析法加以純化[矽膠 60；二氯甲烷/甲醇(19:1)]。結果得到產物 AMD-2^{順式}，其產率為 91 毫克(16%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55 (t, $J = 13.60$ Hz, 2 H) 1.79 (t, $J = 12.84$ Hz, 2 H) 1.92 (br. s., 6 H) 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.73

- 2.87 (m, 2 H) 3.17 (d, $J = 5.29$ Hz, 2 H) 3.89 - 4.01 (m, 4 H) 6.90 (t, $J = 7.55$ Hz, 1 H) 6.97 (t, $J = 7.55$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 1 H) 7.18 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 3 H) 7.34 (q, $J = 8.31$ Hz, 4 H) 7.46 (q, $J = 7.30$ Hz, 1 H) 10.53 (s, 1 H)

範例 AMD-3^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(苯並噻吩-2-基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)

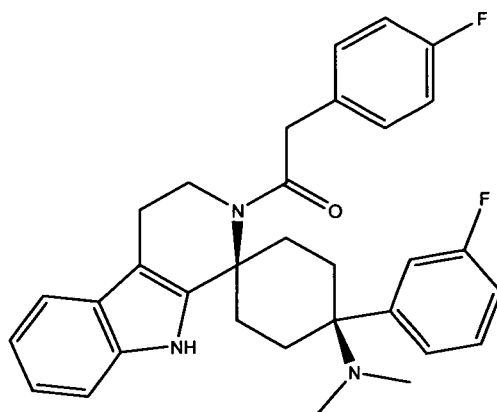


將螺旋胺(AMN-2^{順式} 264 毫克, 0.7 毫莫耳)置入一適於微波且裝有二氯甲烷(7 毫升)之容器中並使之成為懸浮溶液, 然後於其中添加入苯並[b]噻吩-2-碳醯氯(239 毫克, 1.21 毫莫耳)及二異丙基乙胺(180 毫克, 1.4 毫莫耳)。將該反應混合物置入微波爐(Initiator Eight, Biotage 公司)中, 並於 100°C 下進行微波輻射 10 分鐘。當反應結束之後(以薄層色層分析法監控), 以二氯甲烷(15 毫升)稀釋反應混合物, 並將其過濾。然後於母液中添加入飽和之碳酸鈉-水溶液(8 毫升)。經過兩相分離之後, 將水相再以二氯甲烷洗滌兩次。合併後之有機相以硫酸鎂除水乾燥, 並於減壓濃縮機內將其濃縮。粗產物然後以管柱色層分析法加以純化[矽膠 60; 二氯甲烷/甲醇(19:1)]。結果得到產物 AMD-3^{順式}, 其產率為 125 毫克(33%)。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.63 - 1.79 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.95 (s, 6 H) 2.60 (d, $J = 13.60$ Hz, 2 H) 2.65 (t, $J = 5.67$ Hz, 2 H) 2.78 - 2.94 (m, 2 H) 4.08 - 4.22 (m, 2 H) 6.92 (t, $J = 7.55$ Hz, 1 H) 6.99 (t, $J = 7.55$ Hz, 1 H) 7.16 (t, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 3 H) 7.44 - 7.54 (m, 3 H) 7.95 (s, 1 H) 8.03 (d, $J = 7.55$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 10.66 (s, 1 H)

範例 AMD-4^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟-苯基)-2'-(4-氟苯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 甲磺酸鹽 (順式-非鏡像異構物)



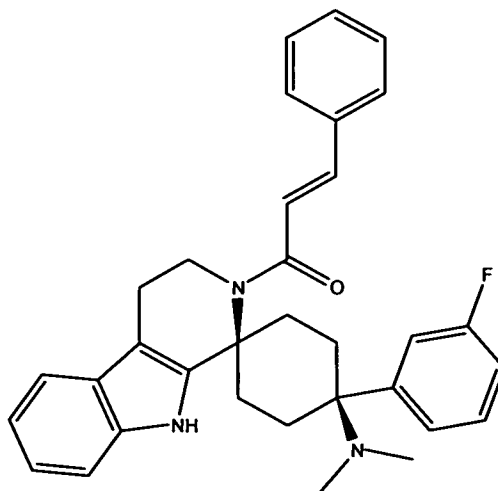
將螺旋胺 (AMN-2^{順式}；600 毫克，1.59 毫莫耳)置入一適於微波且裝有二氯甲烷(15 毫升)之容器中並使之成為懸浮溶液，然後於其中添加入 2-(4-氟苯基)乙醯氯(548 毫克，3.18 毫莫耳)及二異丙基乙胺(408 毫克，3.18 毫莫耳)。將該反應混合物置入微波爐 (Initiator Eight, Biotage 公司)中，並於 130°C 下進行微波輻射 10 分鐘。當反應結束之後(以薄層色層分析法監控)，首先將反應混合物過濾，然後將母液以二氯甲烷(45 毫升)稀釋，並於其中添加入飽和之碳酸鈉水溶液(25 毫升)。經過兩相分離之後，有機相再次以飽和之碳酸鈉水溶液洗滌。接著以硫酸鈉將有機相除水乾燥，

並於減壓濃縮機內將其濃縮。粗產物然後以管柱色層分析法加以純化[矽膠 60；二氯甲烷/甲醇(4：1)]。結果得到產物，其產率為 150 毫克(18%)。為合成甲磺酸鹽，將螺旋醯胺(150 毫克，0.29 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(1 毫升)中，並於室溫下將甲磺酸(18.9 微升，0.29 毫莫耳)添加至該溶液中。添加入二乙醚以形成可攪拌之混合物。然後於去除空氣下吸出固體物質，並將其以乙醚洗滌，然後將其置入油幫浦真空中於 50°C 下乾燥。結果得到產物 AMD-4^{順式}，其產率為 148 毫克(83%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (t, *J* = 12.84 Hz, 2 H) 2.16 (t, *J* = 12.09 Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 6 H) 2.58 - 2.68 (m, 2 H) 2.83 - 3.03 (m, 4 H) 3.98 (s, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 6.92 (t, *J* = 7.18 Hz, 1 H) 6.99 (t, *J* = 7.18 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J* = 8.31 Hz, 2 H) 7.18 (d, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J* = 7.55 Hz, 1 H) 7.36 (t, *J* = 6.42 Hz, 2 H) 7.45 (t, *J* = 7.93 Hz, 1 H) 7.58 - 7.75 (m, 3 H) 9.65 (br. s., 1 H)

範例 AMD-5^{順式}：

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吲哚]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)

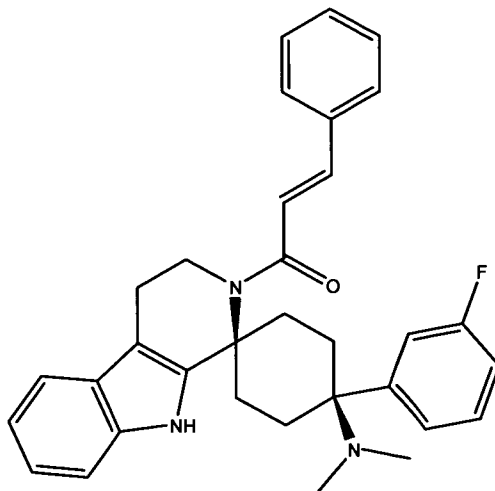


將螺旋胺 (AMN-2^{順式}；378 毫克，1.0 毫莫耳) 溶解於無水之非質子性溶劑(6 毫升)中，然後於其中添加入肉桂醯氯(183 毫克，1.1 毫莫耳)及二異丙基乙胺(155 毫克，1.2 毫莫耳)，並將其於室溫下隔夜攪拌。當反應結束之後(以薄層色層分析法監控)，將溶劑移除，並將殘留物於水溶液中進行純化，然後以經鹵化之溶劑萃取之。接著以硫酸鈉將合併後之有機相除水乾燥，並將其濃縮。粗產物然後以管柱色層分析法加以純化。於濃縮之過程中，有固體物質之沈澱形成，將其過濾收集並加以乾燥。結果得到產物，其產率為 220 毫克(43%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.63 (t, *J* = 13.60 Hz, 2 H) 1.84 (t, *J* = 13.22 Hz, 2 H) 1.91 (s, 6 H) 2.54 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 (t, *J* = 5.67 Hz, 2 H) 2.82 - 3.02 (m, 2 H) 3.17 (d, *J* = 5.29 Hz, 2 H) 4.00 - 4.22 (m, 2 H) 6.90 (t, *J* = 7.18 Hz, 1 H) 6.97 (t, *J* = 7.55 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.20 (d, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 3 H) 7.35 - 7.54 (m, 5 H) 7.72 (d, *J* = 6.80 Hz, 2 H) 10.59 (s, 1 H)

範例 AMD-6^{順式}：

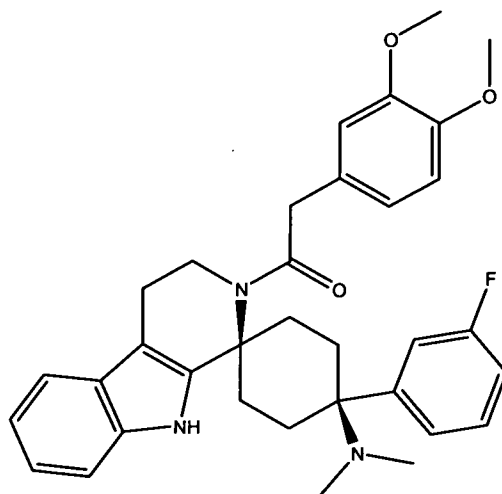
(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 檸檬酸鹽 (順式-非鏡像異構物)



為合成鹽類，將鹽胺 AMD-5^{順式} (220 毫克，0.43 毫莫耳) 溶解於無水之非質子性溶劑(1.5 毫升)中，然後於其中添加入檸檬酸(83 毫克，0.43 毫莫耳)，其儘可能地被溶解於少量之質子性溶劑中。以滴流之方式將非極性之溶劑添加至該溶液中以使產物沈澱。接著於去除空氣下將固體物質吸出，並將其置入油幫浦真空中於 50 °C 下乾燥。結果得到產物 AMD-6^{順式}，其產率為 100 毫克(33%)。

範例 AMD-7^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(3,4-二甲氧基苯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吲哚]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



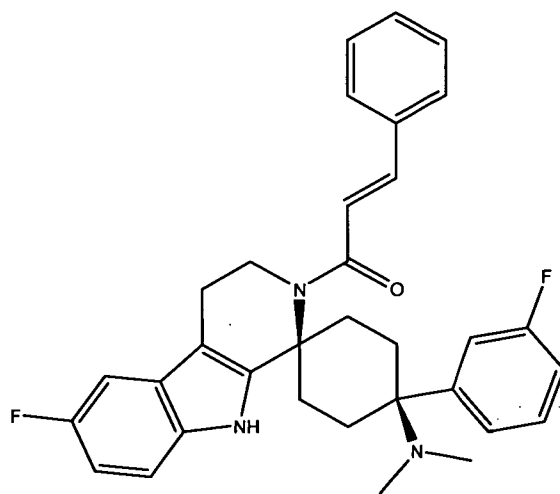
將螺旋胺 (AMN-2^{順式}；200 毫克，0.54 毫莫耳) 置入一適用於微波且裝有經鹵化之溶劑(5 毫升)之容器中並使之成為懸浮溶液，然後於其中添加入 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙鹽酸(230 毫克，1.1 毫莫耳)及二異丙基乙胺(138 毫克，1.1 毫莫耳)。將該反應混合物置入微波爐(Initiator Eight, Biotage 公司)中，並於 120°C 下進行微波輻射 10 分鐘。當反應結束之後(以薄層色層分析法監控)，首先過濾反應混合物，接著於母液中添加入氫氧化鈉水溶液(5N，10 毫升)。經過兩相分離之後，將水相以一極性非質子性溶劑萃取三次 (每次 5 毫升)。接著以硫酸鈉將合併後之有機相除水乾燥，並

將其濃縮。粗產物然後以管柱色層分析法加以純化。結果得到產物 AMD-7^{順式}，其產率為 140 毫克(47%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 (t, *J* = 12.46 Hz, 2 H) 1.79 (t, *J* = 13.22 Hz, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 6 H) 2.52 - 2.60 (m, 2 H) 2.62 - 2.72 (m, 2 H) 2.73 - 2.89 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.82 (br. s., 2 H) 3.90 (br. s., 2 H) 6.83 - 6.93 (m, 4 H) 6.97 (t, *J* = 7.55 Hz, 1 H) 7.13 (t, *J* = 7.18 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 3 H) 7.41 - 7.54 (m, 1 H) 10.53 (s, 1 H)

範例 AMD-8^{順式}：

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-6'-氟-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



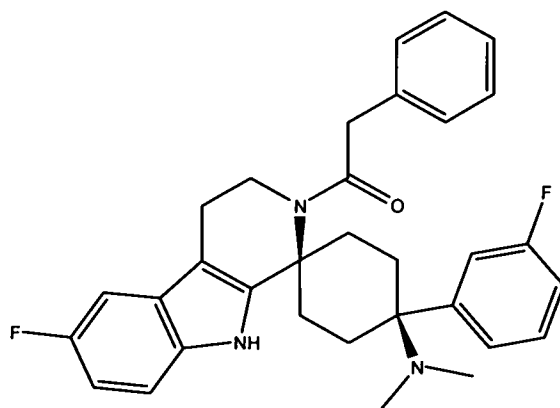
於一微波容器中置入一由螺旋胺 AMN-3^{順式}(0.197 公克；0.5 毫莫耳；1 克當量)於 15 毫升無水二氯甲烷所組成之懸浮溶液。然後於該懸浮溶液中依序添加入乙基-二異丙胺(0.129 公克；1 毫莫耳；2 克當量)及肉桂醯氯(0.166 公克；1 毫莫耳；2 克當量)。將該微波容器之開口密封，並將之置於微波爐(Initiator Eight, Biotage 公司)中，然後於 120°C 下加熱 10 分鐘。於反應混合物中添加入 4 毫升水和 4 毫升 1N 氫氧化鈉水溶液以進行純化。將該混合物於室

溫下攪拌 2 小時。然後將兩相分離，水相部份以二氯甲烷萃取三次。合併後之有機相則以水洗滌，並由硫酸鈉除水乾燥。當溶劑於減壓下被移除之後，殘留物接著以管柱色層分析法(矽膠；乙酸酯/環己烷 1:2 → 1:0)加以純化。結果得到 0.087 公克之產物 AMD-8^{順式}(33%)。

HPLC/MS 分析： $R_t = 4.2$ 分鐘；純度(UV 200-400 nm) 97%；
 $m/z = 526.1$

範例 AMD-9^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-6'-氟-4-(3-氟苯基)-2'-(苯甲基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吲哚]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



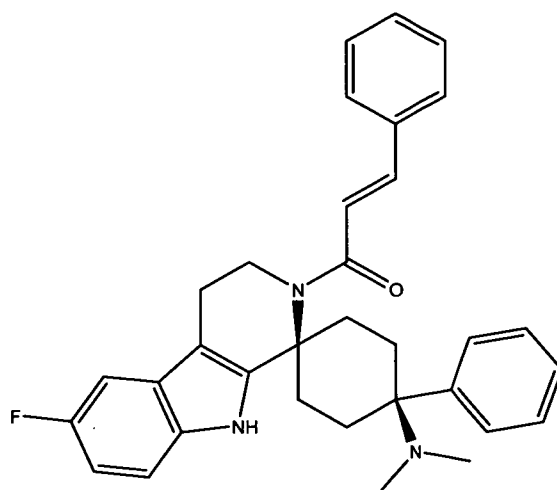
於一微波容器中置入一由螺旋胺 AMN-3^{順式}(0.25 公克；0.63 毫莫耳；1 克當量)於 19 毫升無水二氯甲烷所組成之懸浮溶液。然後於該懸浮溶液中依序添加入乙基-二異丙胺(0.163 公克；1.26 毫莫耳；2 克當量)及 2-苯基乙醯氯(0.195 公克；1.26 毫莫耳；2 克當量)。將該微波容器之開口密封，並將之置於微波爐(Initiator Eight, Biotage 公司)中，然後於 120°C 下加熱 10 分鐘。於反應混合物中添加入 5 毫升水和 5 毫升 1N 氫氧化鈉水溶液以進行純化。將該混合物於室溫下攪拌 2 小時。然後將兩相分離，水相部份以二氯甲烷萃取三次。合併後之有機相則以水洗滌，並由硫酸鈉除

水乾燥。當溶劑於減壓下被移除之後，殘留物接著以管柱色層分析法(矽膠；乙酸酯→乙酸酯/甲醇 9:1)加以純化。結果得到 0.145 公克之產物 AMD-9^{順式}(45%)。

HPLC/MS 分析： $R_t = 3.9$ 分鐘；純度(UV 200-400 nm) 98%； $m/z = 514.1$

範例 AMD-10^{順式}：

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-6'-氟-4-苯基-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



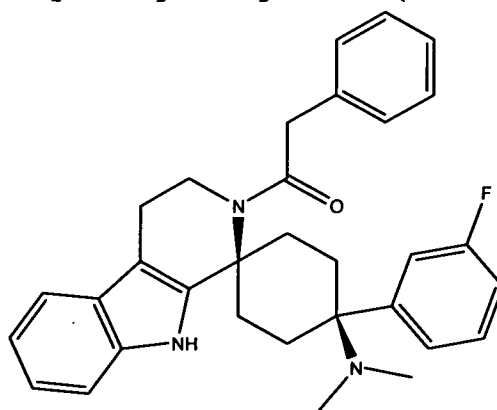
於氮氣下和室溫下，將一由螺旋胺 AMN-4^{順式}(0.15 公克；0.397 毫莫耳；1 克當量)溶於 9 毫升無水四氫呋喃所組成之溶液添加至一由肉桂醯氯(0.198 公克；1.192 毫莫耳；3 克當量)溶於 4.5 毫升無水四氫呋喃所組成之溶液中。經過室溫下 1 小時攪拌之後，先將 3 毫升之水添加至該混濁之反應溶液中，然後於冰之冷卻下再將 3 毫升 1N 之氫氧化鈉水溶液添加至該混合物中。攪拌 1.5 小時。當溶劑於減壓下被移除之後，將沈澱之固體物質過濾收集，並以水洗滌之。粗產物接著以管柱色層分析法(矽膠；乙酸酯)加以純化。結果得到 0.043 公克之產物 AMD-10^{順式}(21%)。

HPLC/MS 分析： $R_t = 4.2$ 分鐘；純度(UV 200-400 nm) 98%；

$m/z = 508.2$

範例 AMD-11^{順式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-苯甲基羰基-螺旋
[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)

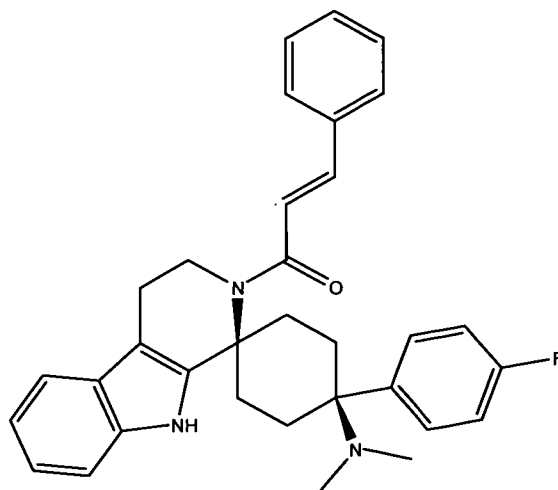


將順式-螺旋胺 AMN-2^{順式} (1.29 公克, 3.4 毫莫耳) 於去除氧氣之下溶解於無水四氫呋喃(20 毫升)及無水二氯甲烷(120 毫升)中, 然後於該溶液中添加入 Hünig 鹼(1.167 毫升, 6.8 毫莫耳), 接著再於室溫下添加入 2-苯基乙醯氯(900 微升, 6.8 毫莫耳)。經過 30 分鐘之反應時間後, 於該混合物中添加入 5N 氫氧化鈉水溶液(100 毫升), 且攪拌 2 小時。將水相分離, 並以二氯甲烷(3 x 10 毫升)萃取水相。合併後之有機相則以硫酸鈉除水乾燥, 接著被加以濃縮。濃縮後分離得到粗產物, 其接著以管柱色層分析法[矽膠 60 (100 公克); 乙酸乙酯(1000 毫升)]加以純化。結果得到呈無色固體物質之順式-醯胺 AMD-11^{順式}, 其產率為 820 毫克(49%), 熔點從 95 至 100 °C。

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 22.1, 29.1, 33.0, 38.0, 40.8, 43.1, 60.0, 60.3, 105.5, 111.1, 113.7, 113.2, 114.5, 114.7, 117.3, 118.4, 120.5, 123.8, 126.2, 126.5, 128.2, 129.0, 129.2, 129.3, 135.3, 136.5, 139.5, 140.6, 161.1, 163.5, 173.4

範例 AMD-12^{順式}：

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(4-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (順式-非鏡像異構物)



於氫氣之下，依序將 Hünig 鹼(0.45 毫升，342 毫克，2.64 毫莫耳)和溶解於無水二氯甲烷(12 毫升)中之肉桂醯氯(440 毫克，2.64 毫莫耳)於 10 分鐘之內以滴流之方式添加至一由順式-螺旋胺 AMN-5^{順式}(500 毫克，1.32 毫莫耳)於無水二氯甲烷(40 毫升)中所組成之懸浮溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，接著於混合物中添加入水(30 毫升)及 1N 氫氧化鈉水溶液(5 毫升)，然後再攪拌 1.5 小時。於真空下移除二氯甲烷。此時有淺色之固體物質沈澱形成，其經由過濾被分離收集，然後以水(3 x 30 毫升)洗滌之。所得到之粗產物接著以管柱色層分析法[矽膠 60 (70 公克); 乙酸乙酯/環己烷 1:1 (500 毫升)，乙酸乙酯(1000 毫升)，乙酸乙酯/甲醇 10:1 (330 毫升)，乙酸乙酯/甲醇 4:1 (800 毫升)，甲醇(300 毫升)]加以純化。為將粗產物塗被在管柱之上，必須將粗產物溶解於含有些許四氫呋喃之乙酸乙酯/環己烷 1:1 中。結果得到呈無色固體物質之順式-醯胺 AMD-12^{順式}(熔點從 145 至 155 °C)，其產率為 31% (204 毫克，0.40 毫莫耳)。

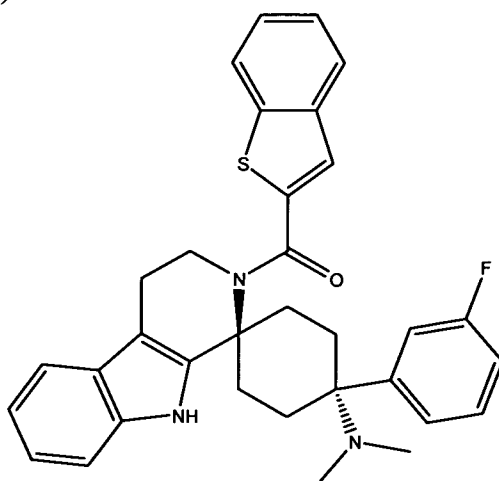
¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm: 22.5 (1 C), 29.3 (2

C), 32.6 (2 C), 37.8 (2 C), 41.3 (1 C), 59.5 (1 C), 60.3 (1 C, br), 105.4 (1 C), 111.1 (1 C), 114.3 (2 C, d, $J = 20$ Hz), 117.3 (1 C), 118.4 (1 C), 120.5 (1 C), 123.1 (1 C), 126.6 (1 C), 127.9 (2 C), 128.7 (2 C), 129.3 (2 C), 129.8 (2 C, d, $J = 8$ Hz), 132.4 (1 C, br), 135.1 (1 C), 135.4 (1 C), 139.4 (1 C), 140.4 (1 C), 160.9 (1 C, d, $J = 243$ Hz), 170.3 (1 C)

反式-螺旋醯胺比較性範例(AMD^{反式})之合成

範例 AMD-3^{反式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(苯並噻吩-2-基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 檸檬酸鹽(1 : 1)
(反式-非鏡像異構物)



2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(苯並噻吩-2-基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (反式-非鏡像異構物)

於氫氣之下，將苯並[b]噻吩-2-羰基醯氯(728 毫克，3.96 毫莫耳)溶解於無水四氫呋喃(30 毫升)中，然後於室溫下將溶解於無水四氫呋喃(60 毫升)中之反式-螺旋胺 AMN-2^{反式}(500 毫克，1.32 毫莫耳)於 75 分鐘內添加至該溶液中。於添加之過程中有輕微之沈澱形成。經過 2 小時之反應時間後，將反應混合物以水(15 毫升)稀釋，並於冰之冷卻下將 1N 氫氧化鈉水溶液(15 毫升)添加至混合物中，

然後將其攪拌 2.5 小時。於真空下將四氫呋喃移除。於移除之過程中有固體物質沈澱形成，其經由過濾之方式被分離收集，並以水(3 x 20 毫升)將其洗滌。粗產物(587 毫克)接著以管柱色層分析法[矽膠 60 (80 公克); 乙酸乙酯/環己烷 1:1 (1 公升), 乙酸乙酯/甲醇 4:1 (500 毫升)]加以純化。結果得到呈無色固體物質之反式-醯胺，其產率為 12% (82 毫克)，熔點從 219 至 221 °C。

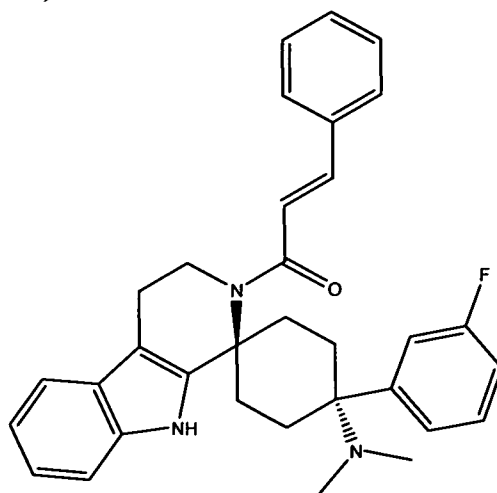
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 22.4, 30.0, 30.9, 38.2, 46.4, 58.3, 59.5, 106.2, 111.0, 113.5, 113.7, 114.4, 114.7, 118.0, 119.1, 121.4, 122.5, 123.1, 124.7, 125.5, 125.8, 126.4, 128.7, 136.0, 138.7, 140.1, 140.4, 141.1, 142.1, 161.2, 163.7, 167.1

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(苯並噻吩-2-基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 檸檬酸鹽(1:1) (反式-非鏡像異構物; AMD-3^{反式})

將剛才製得之反式-醯胺(82 毫克, 0.152 毫莫耳)於 80°C 下置入乙醇(8 毫升)中使之成為懸浮溶液，然後於此溶液中添加入檸檬酸(32 毫克, 0.167 毫莫耳)之乙醇溶液(3 毫升)。當溶液於冷卻至室溫時，於澄清之溶液中有固體物質之沈澱形成。經過 1.5 小時後，將混合物濃縮至 2 毫升，並於其中添加入二乙醚(20 毫升)，然後將其攪拌 20 分鐘。經由過濾之方式將一無色之固體物質分離收集，並將其以乙醚(2 x 3 毫升)洗滌(64 毫克)。經過 3 天之後，由室溫下之濾液中繼續有固體物質沈澱形成，其被吸出，並以二乙醚(2 x 2 毫升)加以洗滌(35 毫克)。將兩個部份合併。結果得到反式-檸檬酸 AMD-3^{反式}，其產率為 81% (89 毫克)，熔點從 175 至 185 °C。

範例 AMD-6^{反式}：

(E)-2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋-[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 檸檬酸鹽(1 : 1) (反式-非鏡像異構物)



2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (反式-非鏡像異構物)

於氫氣之下，將肉桂醯氯(1.32 公克，7.92 毫莫耳)溶解於無水四氫呋喃(30 毫升)中，然後於室溫下將溶解於無水四氫呋喃(60 毫升)中含不純物之螺旋胺 AMD-2^{順式}(1.0 公克，2.64 毫莫耳，含有將近 10 % 之反式-非鏡像異構物 AMN-2^{反式})於 40 分鐘之內添加至該溶液中。經過 1 小時之反應時間後，先將水(20 毫升)添加入混濁之反應溶液中，然後於冰之冷卻下再將 1N 氫氧化鈉水溶液(20 毫升)添加至該溶液中，接著將其攪拌 1.5 小時。於真空下移除四氫呋喃。於移除之過程中有固體物質沈澱形成，其經由過濾之方式被分離收集，並以水(3 x 25 毫升)將其洗滌。粗產物(1.16 公克)接著以管柱色層分析法[矽膠 60 (200 公克)；乙酸乙酯/環己烷 1 : 1 (1.3 公升)，乙酸乙酯(1.6 公升)]加以純化。結果得到呈無色固體物質之順式-醯胺，其產率為 40% (540 毫克)，熔點從 155 至 158 °C。所分離得到之反式-醯胺，其產率為 7% (93 毫克)，熔點從 151

至 155 °C。

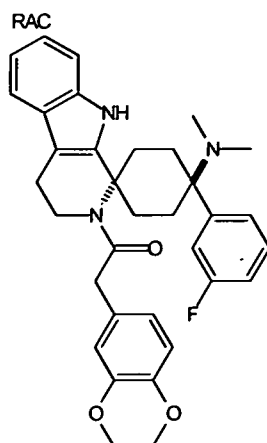
2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(2-苯基乙烯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 檸檬酸鹽(1 : 1)
(反式-非鏡像異構物；AMD-6^{反式})

將剛才取得之反式-醯胺(188 毫克，0.37 毫莫耳)於 80°C 下溶解於乙醇(35 毫升)中，然後於此溶液中添加入檸檬酸(77 毫克，0.4 毫莫耳)之乙醇溶液(2 毫升)。於室溫下將溶液攪拌 2 小時，於攪拌之過程中漸漸開始有結晶形成。將此混合物保存於 5°C 下 1.5 小時，然後將無色之固體物質經由過濾之方式分離收集，並以乙醚(3 x 3 毫升)將其洗滌(146 毫克)。將濾液濃縮，並溶於乙醇(1 毫升)中，然後於其中添加入二乙醚(20 毫升)。經過 16 小時之後，繼續分離收集無色之鹽類，並將其以二乙醚(2 x 2 毫升)洗滌(36 毫克)。將兩個部份合併。結果得到反式-檸檬酸 AMD-6^{反式}，其產率為 71% (182 毫克)，熔點從 161 至 164 °C。

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: (反式-非鏡像異構物)
22.4, 29.2, 30.7, 37.9, 41.5, 43.1, 58.5, 59.6, 72.0, 105.5, 111.3, 113.2, 113.4, 113.5, 113.8, 117.3, 118.4, 120.5, 122.8, 123.1, 126.5, 127.7, 128.6, 129.1, 129.2, 135.0, 135.6, 139.8, 140.1, 160.7, 163.1, 169.9, 171.2, 175.2

範例 AMD-7^{反式}：

2',3',4',9'-四氫-N,N-二甲基-4-(3-氟苯基)-2'-(3,4-二甲氧基苯基)羰基-螺旋[環己烷-1,1'(1'H)-吡啶[3,4-b]吡啶]-4-胺 (反式-非鏡像異構物)



將 3,4-二甲氧基苯基乙酸(1 公克, 5.1 毫莫耳, 2.2 克當量)置入 25 毫升之無水甲苯中使之成為懸浮溶液, 接著於該溶液中添加入亞硫醯氯(0.84 毫升, 11.6 毫莫耳, 5.0 克當量)。將溶液於回流下加熱 2 小時, 然後將溶劑移除。殘留物與無水甲苯進行共蒸餾(3 x 50 毫升), 並將粗產物溶解於二氯甲烷(37 毫升)中, 然後將其倒入一微波容器中。於該容器中再添加入螺旋胺 AMN-2^{反式}(0.875 毫克, 2.32 毫莫耳)及 Hünig 鹼(0.78 毫升, 580 毫莫耳, 250 克當量), 接著將該微波容器之開口密封, 並將之置於微波爐(Initiator Eight, Biotage 公司)中, 然後於 120°C 下加熱 20 分鐘。於反應混合物中添加入 17 毫升水和 17 毫升 1N 氫氧化鈉水溶液以進行純化。將該混合物於室溫下攪拌 2 小時。然後將兩相分離, 水相部份以二氯甲烷萃取三次。合併後之有機相則以水洗滌, 並由硫酸鈉除水乾燥。當溶劑於減壓下被移除之後, 殘留物接著以管柱色層分析法(矽膠; 乙酸酯/正-己烷 2:1)加以純化。結果得到 0.236 公克之產物 AMD-7^{反式}(18%)。

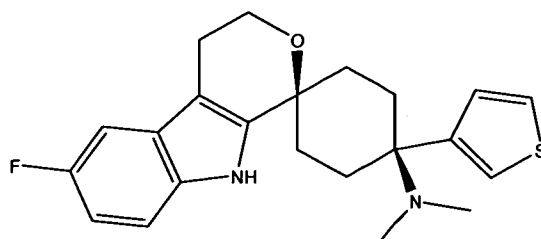
HPLC/MS 分析: $R_t = 5.45$ 分鐘; 純度(UV 200-400 nm) > 99%; $m/z = 555.8$

順式螺旋醚比較性範例(醚^{順式})之合成

範例醚-1^{順式}

6'-氟-4',9'-二氫-N,N-二甲基-4-(3-噻吩基)-螺旋[環己烷

-1,1'(3'H)-吡喃[3,4-b]吡啶]-4-胺，甲磺酸鹽(2：5) (順式-非鏡像異構物)

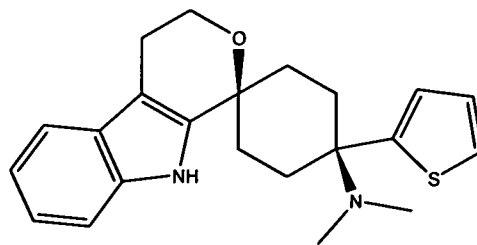


將酮化合物 E-5 (446.6 毫克，2 毫莫耳)與 5-氟色醇(2,394.4 毫克，2 毫莫耳)一起溶解於無水 1,2-二氯乙烷(30 毫升)中。接著於此混合物中添加加入甲磺酸(0.13 毫升，2 毫莫耳)，於添加之過程中反應溶液發生變色，顏色由紅棕色變成深灰色。經過 5 分鐘後，開始有淺灰色固體物質之沈澱形成。將混合物於室溫下攪拌 20 小時。然後將順式-螺旋醚之甲磺酸鹽吸出，並以 1,2-二氯乙烷(2 x 10 毫升)洗滌之。結果得到淺灰色之固體物質，其產率為 76 % (733 毫克)，且熔點從 143 至 145 °C (醚-1^{順式})。接著將 1N 氫氧化鈉水溶液(30 毫升)添加至濾液中，並於室溫下攪拌 2 小時。於攪拌之過程中，有反式-螺旋醚以無色固體之形式沈澱出來，並於過濾之後取得，其產率為 8 % (58.5 毫克)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) : 1.67 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.24 (m, 2 H) 2.44 (s, 8 H) 2.53 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.66 (t, *J* = 5.27 Hz, 2 H) 2.72 (m, 2 H) 3.95 (t, *J* = 5.28 Hz, 2 H) 6.84 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.19 (dd, *J* = 4.50 / 8.70 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J* = 5.10 Hz, 1 H) 7.83 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 9.67 (m, 1 H) 10.80 (s, 1 H)

範例醚-2^{順式}

4',9'-二氫-N,N-二甲基-4-(2-噻吩基)-螺旋[環己烷-1,1'(3'H)-吡喃[3,4-b]吡啶]-4-胺，甲磺酸鹽(1：2) (順式-非鏡像異構物)



將酮化合物 E-4 (223 毫克, 1 毫莫耳)與色醇(2.161 毫克, 1 毫莫耳)一起置入於無水二氯甲烷(40 毫升)中。接著於此混合物中添加加入甲磺酸(0.071 毫升, 1.1 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 16 小時, 於攪拌之過程中有螺旋醚之甲磺酸鹽之沈澱形成。將淺灰色之固體物質(醚-2^{順式})吸出, 並以二氯甲烷(2 x 10 毫升)洗滌之。結果得到所述之產物, 其產率為 25 % (117 毫克), 且熔點為 132°C。接著將 1N 氫氧化鈉水溶液(20 毫升)添加至濾液中, 並於室溫下攪拌 16 小時。將有機相分離收集, 水相則以二氯甲烷(2 x 20 毫升)萃取。將有機相合併, 除水乾燥, 並加以濃縮。於濃縮後得到一物質之混合物(274 毫克), 其接著以管柱色層分析法(矽膠 G (20 公克); 乙酸乙酯/甲醇 8:1)加以純化。於純化後得到反式-螺旋醚, 其產率為 54 % (196 毫克, 熔點: 235 至 238°C); 順式-螺旋醚, 其產率為 10 % (38 毫克)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

1.82 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 2.33 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 2.60 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.53 (m, 2 H) 2.70 (t, *J* = 5.23 Hz, 2 H) 3.96 (t, *J* = 5.23 Hz, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.21 (d, *J* = 8.29 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J* = 3.74 / 5.28 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J* = 7.37 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J* = 2.76 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J* = 5.32 Hz, 1 H) 9.78 (m, 1 H) 10.74 (s, 1 H)

高效能液相層析-質量光譜儀(HPLC-MS)分析之設備及方法:

HPLC: Waters Alliance 2795 with PDA Waters 996; 質量光譜儀: ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS Detector; 管柱: Waters

Atlantis™ dC18, 3 μ m, 2.1 x 30 mm ; 管柱溫度 : 40°C ; 沖提液 A : 純水 + 0.1% 甲酸 ; 沖提液 B : 乙腈(梯度級) + 0.1% 甲酸 ; 梯度 : 於 8.8 分鐘內從 0% B 升至 100% B , 100% B 維持 0.4 分鐘 , 於 0.01 分鐘內由 100% B 降至 0% B , 於 0% B 維持 0.8 分鐘 ; 流速 : 1.0 毫升/分鐘 ; 離子化 : ES+ , 25V ; 組成 : 100 μ L/分鐘 70% 甲醇 + 0.2% 甲酸 ; UV : 200 nm 至 400 nm 。

範例化合物藥理性質之研究

A) 於急性疼痛模型(熱敏甩尾試驗, 大鼠/小鼠)及於單一性神經病變疼痛模型(Chung, 大鼠; Bennett, 大鼠)或於多發性神經病變疼痛模型(STZ-多發性神經病變, 大鼠)中止痛療效之比較(當特定實驗劑量之 ED50 或 %MPE)。

為說明根據本發明化合物令人驚訝之藥理性質, 首先相互比較由依據 Chung 之單一性神經病變疼痛模型於大鼠身上得到之結果和由熱敏甩尾急性疼痛模型於大鼠身上得到之結果。於比較之下, 可顯示出, 根據本發明之化合物於一高出 Chung-模型中於止痛上明顯有效劑量(例如 ED₅₀)數倍之劑量時卻未於熱敏甩尾模型中之大鼠身上顯示出有明顯抗傷痛之作用。而由其他針對神經病變疼痛之模型, 例如由 Bennett-模型之大鼠身上或由 STZ-多發性神經病變之大鼠身上得到之結果皆突顯出本發明之化合物於不同形式之神經病變引起之疼痛上具有普遍性非常良好之療效。

熱敏甩尾試驗中於大鼠身上之止痛檢測

實驗動物 : 雌性 Sprague Dawley 大鼠(crl : CD (SD)遠親交配品種 ; 繁殖培育者 : Charles River, Sulzfeld, 德國) ; 體重 : 130 至 190 公克 ; 所有大鼠皆被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中, 每籠飼養最多 8 隻大鼠, 並於一 12 : 12 小時光明與黑暗節奏之模式下以

飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：受試化合物止痛療效之研究係依據 D'Amour 和 Smith 之方法(J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941))於灼熱照射(熱敏甩尾)試驗中於大鼠身上進行。所有受試動物皆單獨被置於一特定之試驗籠中，尾巴之基部則暴露於一電燈(熱敏甩尾試驗 型號 50/08/1.bc, Labtec, Hess 博士)經過聚焦之灼熱光線下。將電燈光線之強度調整至從開啟電燈電源至未經藥物治療動物之尾巴突然抽離之時間(抽離潛伏時間)為 2.5 至 5 秒鐘。在施予受試化合物之前，所有動物皆於 30 分鐘之內接受兩次預試驗，且該等測量值之平均值被作為預試驗平均值計算。疼痛之測量通常係於靜脈內施予受試化合物或其安慰劑之後 5、20、40、60、90、120、180 及 240 分鐘進行。抗傷痛之作用係以依據下列之公式所計算之抽離潛伏時間增加之方式所測定： $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$ 。其中： T_0 ：表示施予受試物質之前對照組之潛伏時間， T_1 ：表示於施予受試物質之後之潛伏時間， T_2 ：表示灼熱光線最大之暴露時間(12 秒)，MPE：表示最大可能之作用。

在抗傷痛有效之受試物質方面，施予 3 至 5 個以對數方式增加之劑量，其等各自包含閾值劑量及最大之作用劑量，以測定劑量之相依性。具有對應 95%信賴區間之 1/2 最大有效劑量(ED_{50})係於最大作用之時間點上以半對數之回歸分析法所測得。

統計分析：分組之樣本數通常之數目為 $n = 10$ 。藉由重複測量變異數分析法 (repeated measures ANOVA) 及 Bonferroni 之事後檢定法，檢測每個劑量分組與安慰劑對照組間之 %MPE 數據是否有統計上之顯著差異。顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。

具有於大鼠身上灼熱照射強度減低之熱敏甩尾

實驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(繁殖培育者：Janvier, Le

Genest St. Isle，法國)；體重：200 至 250 公克；所有大鼠皆被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠，Fa. Ebeco，Castrop-Rauxel，德國)中，每籠飼養最多 5 隻大鼠，並於一 12：12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：受試化合物對於急性之有害性灼熱刺激之舒緩性療效研究係依據 D'Amour 和 Smith 之方法(J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941))於灼熱光線(熱敏甩尾)試驗中於大鼠身上進行。所有受試動物皆單獨被安置於一特定之試驗隔間中，尾巴之基部則暴露於一痛覺閃尾反應測量儀 (Modell 2011，Rhema Labortechnik，Hofheim，德國)經過聚焦之灼熱光線下。將灼熱光線之強度調整至從開啟灼熱光線至未經藥物治療動物之尾巴突然抽離之時間(抽離潛伏時間)為大約 12 至 13 秒鐘。在施予根據本發明之受試物質之前，於相隔 5 分鐘之時間進行兩次抽離潛伏時間之測定，且將該平均值定義為對照組之潛伏時間。尾巴抽離潛伏時間之測量首先係於靜脈內施予受試化合物或其安慰劑後之 10 分鐘進行。當抗傷痛之作用減退之後(2 至 4 小時之後)，測量則於施予受試物質之後於相隔 30 分鐘至最多 6.5 小時進行。抑制或增強感覺接受性之作用係以依據下列之公式所計算之抽離潛伏時間增加或減少之方式所測定： $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$ 。其中： T_0 ：表示施予受試物質之前對照組之潛伏時間， T_1 ：表示於施予受試物質之後之潛伏時間， T_2 ：表示灼熱光線最大之暴露時間(30 秒)，MPE：表示最大可能之作用。在抗傷痛有效之受試物質方面，施予 3 至 5 個以對數方式增加之劑量，其等各自包含閾值劑量及最大之作用劑量，以測定劑量之相依性。具有對應 95% 信賴區間之 1/2 最大有效劑量(ED_{50})係於最大作用之時間點上以半

對數之回歸分析法所測得。

統計分析：分組之樣本數通常之數目為 $n = 10$ 。藉由重複測量變異數分析法 (repeated measures ANOVA) 及 Bonferroni 之事後檢定法，檢測每個劑量分組與安慰劑對照組間之 %MPE 數據是否有統計上之顯著差異。顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。

熱敏甩尾試驗中於小鼠身上之止痛檢測

實驗動物：雄性 NMRI 小鼠(繁殖培育者：Charles River, Sulzfeld, 德國)；體重：20 至 25 公克；所有小鼠皆被安置於標準之飼養籠(第 III 型 Makrolone-飼養籠，Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中，每籠飼養最多 6 隻小鼠，並於一 12:12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：受試化合物止痛療效之研究係依據 D'Amour 和 Smith 之方法(J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941))於灼熱光線(熱敏甩尾)試驗中於小鼠身上進行。所有受試動物皆單獨被置於一特定之試驗籠中，尾巴之基部則暴露於一電燈(熱敏甩尾試驗型號 55/12/10.fl, Labtec, Hess 博士)經過聚焦之灼熱光線下。將電燈光線之強度調整至從開啟電燈電源至未經藥物治療動物之尾巴突然抽離之時間(抽離潛伏時間)為 2.5 至 5 秒鐘。在施予受試化合物之前，所有動物皆於 30 分鐘之內接受兩次預試驗，且該等測量值之平均值被作為預試驗平均值計算。疼痛之測量通常係於靜脈內施予受試化合物或其安慰劑之後 20、40 及 60 分鐘進行。抗傷痛之作用係以依據下列之公式所計算之抽離潛伏時間增加之方式所測定： $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$ 。其中： T_0 ：表示施予受試物質之前對照組之潛伏時間， T_1 ：表示於施予受試物質之後之潛伏時間， T_2 ：表示灼熱光線最大之暴露時間(12 秒)，MPE：表示最大可能之作用。在抗傷痛有效之受試物質方面，施予 3 至 5

個以對數方式增加之劑量，其等各自包含閾值劑量及最大之作用劑量，以測定劑量之相依性。具有對應 95%信賴區間之 1/2 最大有效劑量(ED₅₀)係於最大作用之時間點上以半對數之回歸分析法所測得。

統計分析：分組之樣本數通常之數目為 $n = 10$ 。藉由重複測量變異數分析法 (repeated measures ANOVA) 及 Bonferroni 之事後檢定法，檢測每個劑量分組與安慰劑對照組間之 %MPE 數據是否有統計上之顯著差異。顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。

Chung-模型：脊髓神經結紮後之單一性神經病變疼痛

實驗動物：雄性 Sprague Dawley 大鼠(RjHan:SD 遠親交配品種；繁殖培育者：Janvier, Genest St. Isle, 法國)，體重為 140 至 160 公克，被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中，每籠飼養最多 8 隻大鼠，並於一 12:12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。於運送動物及手術之間遵循為期一週之休息時間。於運送大鼠與對大鼠進行手術之間間隔一星期之休息時間。所有大鼠於手術後 4 至 5 週之時間皆接受數次之試驗，並於至少一週之沖洗期進行觀察。

實驗方法說明：於 Pentobarbital 之麻醉下(Narcoren[®], 60 毫克/公斤 腹腔內, Merial 股份有限公司, Hallbergmoos, 德國)，將左側 L5 及 L6 之脊神經顯露出來，其方法係將一塊脊椎旁之肌肉及一部份 L5 腰椎體之左側脊柱突起去除。將 L5 及 L6 之脊神經小心地分離，並以一結實之繩索將之緊緊繫住(NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, 德國)(Kim 與 Chung 1992)。經過結紮之後，將肌肉和鄰近之組織縫合起來，並以金屬夾將傷口閉合。經過一週之休養復原後，將動物置入具有金屬網

底之籠子內以測量機械性之觸感痛。利用一以電子控制之 von Frey 纖維絲(Somedic AB, Malmö, 瑞典)測定於同側及/或對側後腳爪上之抽離閾值。由五次刺激之中位數得到一數據點。所有動物皆於施予受試物質或安慰劑溶液前 30 分鐘或於施予後不同之時間接受測試。所有數據由個別單獨動物之預試驗(= 0%MPE)和由一不相關之假處理對照組之測試值(= 100%MPE)當中被測得到最大可能作用百分比(%MPE)。另外一種方式係以公克表示抽離閾值。在止痛有效之受試物質方面, 施予 3 至 5 個以對數方式增加之劑量, 其等各自包含閾值劑量及最大之作用劑量, 以測定劑量之相依性。具有對應 95%信賴區間之 1/2 最大有效劑量(ED_{50})係於最大作用之時間點上以半對數之回歸分析法所測得。

統計分析：分組之樣本數通常之數目為 $n = 10$ 。藉由重複測量變異數分析法 (repeated measures ANOVA) 及 Bonferroni 之事後檢定法, 檢測每個劑量分組與安慰劑對照組間之 %MPE 數據是否有統計上之顯著差異。顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。

文獻：Kim, S.H. and Chung, J.M., 「一於大鼠局部脊椎結紮後產生周邊神經病變之實驗模型」, Pain 期刊 50 (1992), 355-363 (Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363)。

Bennett 模型：大鼠身上之單一性神經病變疼痛

實驗動物：雄性 Sprague Dawley 大鼠(RjHan: SD 遠親交配品種；繁殖培育者：Janvier, Genest St. Isle, 法國), 體重為 140 至 160 公克, 被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠, Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中, 每籠飼養最多 8 隻大鼠, 並於一 12:12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之

方式進行飼養。於運送動物及手術之間遵循為期一週之休息時間。所有大鼠於手術後 4 週之時間皆接受數次之試驗，並於至少一週之沖洗期進行觀察。

實驗方法說明：針對神經病變疼痛療效上之研究係於 Bennett-模型(chronic constriction injury; Bennett und Xie, 1988, Pain 33: 87-107)中進行。大鼠於 Narcoren 之麻醉下於右側坐骨神經上被鬆綁上四條繩索。該等動物於受到受傷神經支配之腳爪上發展出過敏現象，其經過一週之休養恢復期之後於為期大約四週之時間以一 4°C 之冰冷金屬板加以驗證(冷觸感痛)。該等動物於該金屬板上被觀察 2 分鐘，並被測量受傷腳爪抽離反應之次數。

分析與統計：受試物質之作用係依據受試物質施予前之預試驗數值及於為時一個小時之四個時間點上(例如施藥後之 15、30、45、60 分鐘)所測得，且所得曲線下方之面積(AUC)和每個測量點上冷觸感痛之抑制皆以對安慰劑對照組(AUC)或對起始數值(個別測量點)之作用百分比表示。本研究分組之樣本數為 $n = 10$ ，抑制觸感痛作用之顯著性($p < 0.05$)係依據重複測量變異數分析法及 Bonferroni 之事後檢定法所測定。

STZ-模型：大鼠身上之多發性神經病變疼痛

實驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(繁殖培育者：Janvier, Le Genest St. Isle，法國)；體重：140 至 160 公克；所有大鼠皆被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠，Ebeco，Castrop-Rauxel，德國)中，每籠飼養最多 8 隻大鼠，並於一 12：12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：為誘發糖尿病，將雄性之 Sprague Dawley 大鼠以腹腔內之方式注射鏈佐黴素(STZ，75 毫克/公斤)。罹患糖尿

病之大鼠於注射 STZ 後之一週即具有血糖濃度值至少 17 mM。對照組之動物則被施打安慰劑溶液。測定機械性感覺接受性刺激之閾值(以公克表示)係以痛覺測量計於一依據 Randall 和 Selitto (1957)之腳爪壓力試驗中進行。於該試驗之過程中，不斷對後腳爪之背面上進行增加壓力之刺激，並記錄最後使腳爪做反射性之抽離或發出聲音之壓力。此試驗係於誘發糖尿病之後之三週進行。機械性感覺接受性刺激之閾值係於施予受試物質之前及施予受試物質後之 15、30、45 及 60 分鐘於罹患糖尿病之動物身上及於對照組之動物身上所測得。

文獻：Randall LO, Selitto JJ.，「一測量於發炎組織上止痛反應之方法」，Arch. Int. Pharmacodyn 期刊，1957；111：409-19 (Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. 1957; 111: 409-19)。

B)單一性神經病變疼痛模型(Chung，大鼠)中對止痛上有療效之劑量範圍與類鴉片劑型副作用中之劑量範圍比較

為說明根據本發明化合物令人驚訝之藥理性質，首先相互比較由依據 Chung 模型於大鼠身上(作為針對神經病變疼痛止痛療效上之範例)得到之結果和由血液氣體分析模型於大鼠身上(作為呼吸抑制之範例，其為一非常嚴重，但卻容易被驗證之類鴉片劑型副作用)得到之結果。於比較之下，可顯示出：根據本發明之化合物於一高出 Chung 模型中於止痛上明顯有效劑量(例如 ED_{50})數倍之劑量時卻未於大鼠身上引起明顯呼吸抑制之作用。而由其他針對類鴉片劑型副作用之模型，例如以兔子為對象之循環參數，以小鼠為對象之活性炭胃腸道通行試驗或以小鼠為對象之旋轉滾輪測試，以小鼠為對象之跳躍試驗以及以大鼠為對象之制約性地點

偏好等所得到之結果皆突顯出本發明之化合物普遍不具有或具有非常少之類鴉片劑型副作用。

血液氣體分析：測量大鼠動脈二氧化碳分壓和氧分壓之方法

受試物質呼吸抑制作用之研究係於靜脈內施藥後於裝上設備之清醒大鼠身上進行。試驗之參數為施予受試物質後動脈血液中二氧化碳之分壓($p\text{CO}_2$)及氧氣之分壓($p\text{O}_2$)。

實驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(crl: CD (SD)遠親交配品種；繁殖培育者：Charles River, Sulzfeld, 德國)；體重：250 至 275 公克；所有大鼠皆單獨被安置於標準之飼養籠(第 II 型 Makrolone-飼養籠, Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中，並於一 12：12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：至少於受試物質施予前之 6 天，分別將一聚丙烯(PP)材質之導管植入經由 pentobarbital 麻醉後之大鼠之股動脈和頸靜脈中。該導管中裝有肝素溶液(4000 I.E.)，並且以一小細釘封住開口。受試物質或安慰劑之施予係經由靜脈導管進行。於受試物質或安慰劑施予之前以及於受試物質或安慰劑施予後之各明確定義時間點，每次皆將動脈導管打開，並以大約 500 微升之肝素溶液洗滌。然後從該導管中取出大約 100 微升之血液，並以一經過肝素處理過之玻璃毛細管採集之。接著將該導管再次以肝素溶液洗滌，然後再將其封閉起來。該動脈血液立即藉助於一血液分析儀(ABL 5, Radiometer GmbH, Willich, 德國)進行測量。經過一週最起碼之衰減時間後，該等動物才可再次被用在於該實驗中。

實驗分析與統計：血液分析儀自動提供血液二氧化碳分壓和氧氣分壓之數值，單位為毫米汞柱。計算受試物質對分壓產生之

作用係以相對無受試物質和安慰劑之預試驗數值所呈現之變化百分比。利用單因子變異數分析法 (One-Way ANOVA) 及 Dunnett 之事後檢定法對受試物質施予後之測量值及同時於安慰劑施予後之測量值進行比較以進行統計分析。本研究之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。分組之樣本數通常為 $n = 6$ 。

心血管之參數：測量清醒兔子血壓和心搏頻率之方法。

受試物質對心臟-循環系統作用之研究係於靜脈內施藥後於施予遙測及清醒之白兔身上進行。試驗之參數係為施予受試物質後之心搏頻率與動脈血壓之變化。

實驗動物：雌性兔子(紐西蘭白兔；繁殖培育者：Charles River, Kisslegg, 德國)；體重：大約 3 至 5.5 公斤；所有兔子皆被單獨飼養於一特殊之兔籠內($B \times T \times H = 885 \times 775 \times 600$ mm；Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)，並於一 12:12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗準備：至少於實驗開始前 21 天，將一用於測量血壓及心電圖(ECG)之遙測設備(DSI 公司之 TL11M2-D70-PCT, St. Paul, Minnesota, 美國)植入經完全麻醉 (Isoflurane 2-3%) 之兔子體內。於移植之過程中，遙測設備之壓力導管被植入股動脈之內，且兩支生物電位電極則被固定於胸骨部位或於左上側胸壁範圍內之皮下。訊號發送單元則被縫入位於該等動物左側區域之皮囊內。遙測訊號係由 RMC-1 型之接收器(DSI 公司)進行接收。Paket Po-Ne-Mah 軟體(DSI 公司)被使用於數據之收集、數據之儲存及數據之處理。

實驗過程：受試物質或安慰劑之施予係由一靜脈導管(耳靜脈)所完成。於受試物質或安慰劑施予之前以及於受試物質或安慰劑施予後之各明確定義時間點上，直接由經過校正之遙測系統偵測

心搏頻率及動脈血壓(收縮壓、舒張壓及平均值)，並將其做電子儲存。經過一週最起碼之衰減時間後，該等動物才可再次被用在於該實驗中。

實驗分析與統計：由各明確定義時間點上測得之血壓(單位為毫米汞柱)和心搏頻率(每分鐘之心跳數)數值分別計算出 10 個前後相續心跳之平均值。計算受試物質對試驗參數產生之作用係以相對無受試物質和安慰劑之預試驗數值所呈現之變化百分比。利用單因子變異數分析法 (One-Way ANOVA) 及 Dunnett 之事後檢定法對受試物質施予後之測量值及同時於安慰劑施予後之測量值進行比較以進行統計分析。本研究之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。分組之樣本數通常為 $n = 6$ 。

活性炭通行-試驗：測量通過小鼠腸胃道速度之方法

實驗動物：雄性 NMRI 小鼠(繁殖培育者：Charles River, Sulzfeld, 德國)；體重：30 至 35 公克；所有小鼠皆被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠，Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中，每籠飼養最多 18 隻小鼠，並於一 12：12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗說明：於實驗進行之前，讓小鼠於不鏽鋼絲網-鼠籠內墊物上禁食 20 至 24 小時。然後以口服方式施予小鼠一活性炭之懸浮溶液(10% 活性炭於含有 0.5% 羧甲基纖維素之溶液中；施予體積：0.1 毫升/10 公克體重)以作為通行過腸道距離之標記物質。接著以靜脈內方式施予各受試物質或一安慰劑之溶液。於施予活性炭懸浮溶液後之兩小時，以釋放二氧化碳之方式將小鼠犧牲。然後將從胃至包括盲腸之腸道取出，並將其於一經過 0.9% 氯化鈉水溶液濕潤過之玻璃板上展開。接著立即測量從幽門至盲腸之距離，及活性炭懸浮溶液之通行距離(距離最遠之點)。

實驗分析：計算出由活性炭懸浮溶液之通行距離(以公分為單位)/從幽門至盲腸之距離(以公分為單位)之商以測定腸胃道通行之相對抑制。該數值係以抑制百分比表示。利用單因子變異數分析法 (One-Way ANOVA) 及 Dunnett 之事後檢定法對受試物質施予後之測量值及同時於安慰劑施予後之測量值進行比較以進行統計分析。本研究之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。分組之樣本數通常為 $n = 10$ 。

旋轉滾輪試驗：研究小鼠運動協調之方法

實驗動物：雄性 CD-1 小鼠(繁殖培育者：Charles River, Sulzfeld, 德國)；體重：18 至 25 公克；所有小鼠皆被安置於標準之飼養籠(第 IV 型 Makrolone-飼養籠, Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中，每籠飼養最多 18 隻小鼠，並於一 12:12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：本方法之說明請參閱：Kuribara H., Higuchi Y., Tadokoro S, (1977), 「主要抗憂鬱藥對小鼠於旋轉滾輪及收縮力表現之影響」, Japan. J. Pharmacol 期刊 27, 117-126。(Kuribara H., Higuchi Y., Tadokoro S. (1977), Effects of central depressants on Rota-Rod and traction performance in mice. Japan. J. Pharmacol. 27, 117-126)。

統計分析：利用單因子變異數分析法 (One-Way ANOVA) 及 Dunnett 之事後檢定法對受試物質施予後之測量值及同時於安慰劑施予後之測量值進行比較以進行統計分析。本研究之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。分組之樣本數通常為 $n = 10$ 。

跳躍試驗：研究小鼠身體相依性潛力之方法

實驗動物：雄性 NMRI 小鼠(繁殖培育者：Charles River, Sulzfeld, 德國)；體重：20 至 24 公克；所有小鼠皆被安置於標準

之飼養籠(第 III 型 Makrolone-飼養籠, Ebeco, Castrop-Rauxel, 德國)中, 每籠飼養最多 6 隻小鼠, 並於一 12:12 小時光明與黑暗節奏之模式下以飼料和自來水以及放任之方式進行飼養。

實驗方法說明：受試物質於兩天之時間當中以腹腔內之方式總共被施予 7 次。其中 5 次之施予係進行於第一天之 9:00、10:00、11:00、13:00 及 15:00 及第二天之 9:00 和 11:00。前 3 次之施藥係以逐次增加劑量(劑量圖示)之方式施予, 然後接著繼續以第三個劑量施予。於最後一次施予受試物質後之兩小時施打 Naloxon 30 毫克/公斤(腹腔內)以猛然地進入禁斷階段。於此之後所有小鼠立即被單獨安置在透明之觀察箱中(高度 40 公分, 直徑 15 公分), 並且於為時 15 分鐘之時間內每 5 分鐘之間計算跳躍反應之次數。同時施予某劑量之嗎啡作為比較/標準。禁斷係以施予 Naloxon 後之 0 至 10 分鐘所出現跳躍之次數作為驗證。測定每組出現超過 10 跳躍/10 分鐘之小鼠數目並將其記錄為「呈現陽性小鼠百分比」。此外計算出該組之平均跳躍頻率。

統計分析：分析實驗結果是否於各劑量分組和安慰劑對照組之間有統計上之顯著差異, 較佳者係利用費雪(Fisher)精確性檢定法檢測「呈現陽性小鼠百分比」該項參數以及利用 Kruskal-Wallis 檢定法檢測「跳躍頻率」該項參數, 較佳者為皆如實驗部份中所述。本分析之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 12$ 。

文獻：Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971。

制約性地點偏好：研究大鼠可能誘發心理依賴性/成癮性之方法

實驗方法說明：地點偏好之研究請參閱：Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F., (2002), 「濫用 tramadol 於大鼠

中會導致其缺乏空間環境之敏感性」，Neuroscience Letters 期刊 329, 25-28 (Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002) Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. Neuroscience Letters 329, 25-28)。

統計分析：將實驗結果針對於動物對有效物質或安慰劑是否在偏好上有統計上之顯著差異進行分析，較佳者係利用配對 t-檢定法。此方法之顯著性水準被設定於 $p < 0.05$ 。每個分組之樣本數通常為 $n = 8$ 。

表 1a：範例 AMD-6 藥理數據之一覽表

試驗系統	測量參數	結果 ¹	差距倍數 ²
結合 ORL-1 受體	結合親和性	Ki = 0.030 μM	---
結合微-類鴉片劑受體	結合親和性	Ki = 0.138 μM	---
Chung, 大鼠	抑制單一性神經病變之神經病變疼痛(將抑制觸感痛與抗傷痛之作用分開)	ED ₅₀ = 9 微克/公斤靜脈內；至最高之測試劑量(21.5 微克/公斤靜脈內)：於正常組織中無抗傷痛之作用。	---
Bennett, 大鼠	抑制單一性神經病變之神經病變疼痛	ED ₅₀ = 7 微克/公斤靜脈內	---
STZ, 大鼠	抑制糖尿病性多發性神經病變之神經病變疼痛	ED ₅₀ 大約 1 微克/公斤靜脈內；至最高之測試劑量(10 微克/公斤靜脈內)：於非神經病變之對照組大鼠中無抗傷痛之作用。	---
熱敏甩尾試驗，大鼠	抑制急性疼痛(感覺接受性之疼痛)	NOEL：於減低之灼熱光線強度，1 毫克/公斤靜脈內或 4.64 毫克/公斤靜脈內	220 – 1000x
血液氣體分析，大鼠	測量呼吸抑制，動脈二氧化碳分壓上升及動脈氧氣分壓下降	NOEL：1 毫克/公斤靜脈內	220x
心臟-循環，兔子	動脈血壓和心搏頻率	NOEL：1 毫克/公斤靜脈內	220x
活性炭通行，小鼠	腸胃道通行	NOEL：3 毫克/公斤靜脈內	660x
旋轉滾輪試驗，小鼠	運動協調	NOEL：≥10 毫克/公斤靜脈內	>2200x
跳躍試驗，小鼠	身體依賴性/禁斷症狀	NOEL：10 毫克/公斤靜脈內	2200x
地點偏好，大鼠	心理依賴性	NOEL：≥13.8 毫克/公斤靜脈內	>3000x

¹)NOEL (=無顯著作用劑量)係指上方無結果之劑量(即無明顯作用之劑量)

²)差距倍數之計算係為由 NOEL 和一由神經病變模型求得到之平均值 ED₅₀ⁿ (此處為 4.5 微克/公斤)相除後得到之商值

表 1b：範例 AMD-7 藥理數據之一覽表

試驗系統	測量參數	結果 ¹	差距倍數 ²
結合 ORL-1 受體	結合親和性	Ki = 0.070 μM	---
結合微-類鴉片劑受體	結合親和性	Ki = 0.450 μM	---
Chung，大鼠	抑制單一性神經病變之神經病變疼痛 (將抑制制觸感疼痛與抗傷痛之作用分開)	ED ₅₀ = 88 微克/公斤靜脈內；於正常組織中無抗傷痛之作用。(測試劑量:100 微克/公斤靜脈內)	---
STZ，大鼠	抑制糖尿病性多發性神經病變之神經病變疼痛	68%MPE 於 100 微克/公斤腹腔內；於非神經病變之對照組大鼠中無抗傷痛之作用。	---
熱敏甩尾試驗，大鼠	抑制急性疼痛(感覺接受性之疼痛)	NOEL：≥10 毫克/公斤靜脈內	>110x
血液氣體分析，大鼠	測量呼吸抑制，動脈二氧化碳分壓上升及動脈氧氣分壓下降	NOEL：1 毫克/公斤靜脈內	11x
心臟-循環，兔子	動脈血壓和心搏頻率	NOEL：≥3 毫克/公斤靜脈內	>34x
活性炭通行，小鼠	腸胃道通行	NOEL：1 毫克/公斤靜脈內	11x
旋轉滾輪試驗，小鼠	運動協調	NOEL：10 毫克/公斤靜脈內	110x
跳躍試驗，小鼠	身體依賴性/禁斷症狀	NOEL：≥10 毫克/公斤腹腔內	>110x
地點偏好，大鼠	心理依賴性	NOEL：≥20 毫克/公斤腹腔內	>220x

1)MPE(=最大可能作用)係指最大可能之作用量；NOEL(=無顯著作用劑量)係指上方無結果之劑量(即無明顯作用之劑量)

2)差距倍數之計算係為由 NOEL 和一由神經病變模型求得到之平均值 ED50”(此處為 88 微克/公斤)相除後得到之商值

結論：為說明根據本發明化合物令人驚訝之藥理特性，故挑選範例 AMD-6^{順式}和 AMD-7^{順式}。其等係為高親和性之 ORL1 受體及 μ -類鴉片受體之配位體，對 ORL1-受體之親和性和對微-類鴉片劑受體親和性之比值大約為 5 或大約為 6。範例 AMD-6^{順式}和 AMD-7^{順式}證明根據本發明之化合物對抑制神經病變引起之疼痛具有非常高之療效(此處： ED_{50} ⁿ 介於 1 和 10 微克/公斤靜脈內或 88 微克/公斤靜脈內之間)。相反地，於急性疼痛之模型中，甚至當所給予之劑量比於神經病變中有效之劑量高出 100 至 1000 倍時，結果並沒有被觀察到有明顯抗傷痛之作用。同樣地，於研究副作用之動物模型中，當施予高出 11 至超過 3000 倍之劑量時，亦沒有被觀察到有明顯類鴉片劑型之副作用(例如呼吸抑制、血壓和心搏頻率減少、頑固性便秘、中樞神經方面之作用、身體依賴性、心裡依賴性/成癮性)。

表 2：有關其他範例經挑選之藥理學和藥動學特徵一覽表

化合物	Ki (ORL ₁) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, 大鼠	熱敏甩尾， 大鼠	血液氣體分 析，大鼠	活性炭通 行，小鼠	旋轉滾 輪，小鼠	t _{1/2} ，大鼠，100 微克/公斤靜脈內 // 藥動學作用時 間(劑量)
AMD-6 順式	0.030	0.138	ED ₅₀ = 9 微 克/公斤靜脈 內	NOEL ² = 1000 微克/ 公斤靜脈內	NOEL = 1000 微克/公斤靜 脈內	NOEL = 3000 微克/ 公斤靜脈內	NOEL： ≥10000 微 克/公斤靜 脈內	8 小時// >5 小時(10 微 克/公斤靜脈內)
AMD-1 順式	0.018	0.032	18%MPE 於 100 微克/ 公斤靜脈內	NOEL > 100 微克/公斤靜 脈內	NOEL = 1000 微克/公斤靜 脈內	沒有執行	沒有執行	沒有測定 // 沒 有測定
AMD-2 順式	0.017	0.05	35%MPE 於 100 微克/ 公斤靜脈內	NOEL > 1000 微克/ 公斤靜脈內	沒有執行	NOEL = 4600 微克/ 公斤靜脈內	沒有執行	沒有測定// 大約 3 小時(100 微克/公斤靜脈 內)
AMD-3 順式	0.016	0.059	42%MPE 於 100 微克/ 公斤靜脈內	NOEL > 1000 微克/ 公斤靜脈內	沒有執行	NOEL = 3000 微克/ 公斤靜脈內	NOEL： ≥10000 微 克/公斤靜 脈內	沒有測定// 大約 3 小時(100 微克/公斤靜脈 內)
AMD-4 順式	0.003	0.009	20%MPE 於 100 微克/ 公斤靜脈內	NOEL > 100 微克/公斤靜 脈內	NOEL = 300 微克/公斤靜 脈內	沒有執行	沒有執行	沒有測定// 1 至 3 小時(100 微 克/公斤靜脈內)
AMD-7 順式	0.070	0.450	ED ₅₀ = 88 微 克/公斤靜脈 內	NOEL ≥ 10000 微克/ 公斤靜脈內	NOEL = 1000 微克/公斤靜 脈內	NOEL = 1000 微克/ 公斤靜脈內	NOEL = 10000 微克 /公斤靜脈 內	3 小時// 大約 3 小時(100 微克/公斤靜脈 內)

¹⁾ ORL1/微-親和性比值被定義為 1/[K_i(ORL1)/K_i(微)]

²⁾ NOEL (=無顯著作用劑量)係指上方無結果之劑量(即無明顯作用之劑量)

結論：根據本發明之化合物顯示出於抑制神經病變引起之疼痛方面具有非常良好之療效。令人驚訝的係，於急性疼痛之模式中甚至當所給予之劑量比於神經病變模型中有效之劑量高出大約 10 倍至超過 100 倍時，相反地並沒有被觀察到有明顯抗傷痛之作用。同樣地，令人驚訝的係於副作用之動物模型中(例如血液氣體分析、腸胃道活性炭之通行及旋轉滾輪試驗)，當施予高出 10 至超過 300 倍之劑量時，亦沒有被觀察到有明顯類鴉片劑型之副作用。

表 3:順式-和反式-螺旋胺之比較

化合物	Ki (ORL ₁) [μM]	Ki (微) [μM]	Chung, 大鼠	熱敏甩尾, 大鼠	血液氣體分析, 大鼠
AMD-6 ^{順式}	0.030	0.138	ED ₅₀ = 9 微克/公斤靜脈內	NOEL ² = 1000 微克/公斤靜脈內	NOEL = 1000 微克/公斤靜脈內
AMD-6 ^{反式}	0.002	0.008	NOEL ≥ 100 微克/公斤靜脈內	ED ₅₀ = 640 微克/公斤靜脈內	NOEL = 300 微克/公斤靜脈內
AMD-7 ^{順式}	0.070	0.450	ED ₅₀ = 88 微克/公斤靜脈內	NOEL ² ≥ 10000 微克/公斤靜脈內	NOEL = 1000 微克/公斤靜脈內
AMD-7 ^{反式}	0.001	0.001	沒有執行	54%MPE 於 31.6 微克/公斤靜脈內	沒有執行
AMN-2 ^{順式}	0.012	0.031	ED ₅₀ = 895 微克/公斤靜脈內	NOEL = 1000 微克/公斤靜脈內	沒有執行
AMN-2 ^{反式}	0.0004	0.0005	27%MPE 於 30 微克/公斤靜脈內	60%MPE 於 100 微克/公斤靜脈內	沒有執行

¹) ORL₁/微-親和性比值被定義為 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(微)}]

²) NOEL (=無顯著作用劑量)係指上方無結果之劑量(即無明顯作用之劑量)

結論：令人驚訝的係僅有根據本發明之順式-螺旋胺(此處係指範例 AMD-6^{順式}和範例 AMN-2^{順式})在抑制神經病變引起之疼痛方面顯示具有良好之療效，且同時沒有急性疼痛中抗傷痛之作用。同

樣地，於副作用之動物模型中(此處之範例為血液氣體分析)，當施予高出數倍之劑量時，結果沒有被觀察到明顯類鴉片劑型之副作用。而各反式-螺旋胺(此處係指比較性範例 AMD-6^{反式}和比較性範例 AMN-2^{反式})則相反地顯示出在所施予對抑制神經病變疼痛或急性疼痛有效之劑量之間並無差距。同樣地，和所施予之劑量，於該等劑量下有類鴉片劑型之副作用出現，並未被觀察到有差距(此處之範例為血液氣體分析)。於此，AMD-5^{反式}和 AMD-6^{反式}於整體之比較中於最大可能之止痛作用上顯示出最大之差距。

表 4：順式-螺旋胺和順式-螺旋醚之比較

化合物	K _i (ORL ₁) [μM]	K _i (微) [μM]	Chung, 大鼠	熱敏甩尾, 大鼠或 小鼠*
AMN-2 ^{順式}	0.012	0.031	ED ₅₀ = 895 微克/公斤靜脈內	NOEL ² = 1000 微克/公斤靜脈內
醚-2 ^{順式}	0.031	0.092	17%MPE 於 100 微克/公斤靜脈內	78%MPE 於 1000 微克/公斤靜脈內*
醚-1 ^{順式}	0.06	0.12	28%MPE 於 100 微克/公斤靜脈內	33%MPE 於 1000 微克/公斤靜脈內

¹⁾ ORL₁/微-親和性比值被定義為 $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(微)}]$

²⁾ NOEL (=無顯著作用劑量)係指上方無結果之劑量(即無明顯作用之劑量)

結論：令人驚訝的係僅有根據本發明之順式-螺旋胺(此處係指範例 AMN-2^{順式})在抑制神經病變引起之疼痛方面顯示具有良好之療效，且同時沒有急性疼痛中抗傷痛之作用。同樣地，於副作用之動物模型中(此處之範例為血液氣體分析)，當施予高出數倍之劑量時，結果沒有被觀察到類鴉片劑型之副作用。而順式-螺旋醚(此處係指比較性範例醚-2^{順式}和比較性範例醚-1^{順式})則相反地顯示出在所施予對抑制神經病變疼痛或急性疼痛有效之劑量之間並無明顯

之差距。

表 5：AMD-5^{順式}(游離鹼)和 AMD-6^{順式}(檸檬酸鹽)之比較

化合物	Ki (ORL ₁) [μM]	Ki (微) [μM]	Chung, 大鼠	熱敏甩尾, 大鼠
AMD-5 ^{順式}	0.030	0.138	ED ₅₀ = 17 微克/公斤 靜脈內	NOEL ² = 30000 微克/ 公斤靜脈內
AMD-6 ^{順式}	0.020	0.117	ED ₅₀ = 9 微克/公斤 靜脈內	NOEL > 10000 微克/ 公斤靜脈內

¹) ORL₁/微-親和性比值被定義為 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(微)}]

²) NOEL (=無顯著作用劑量)係指上方無結果之劑量(即無明顯作用之劑量)

結論：比較 AMD-5^{順式}(游離鹼)和 AMD-6^{順式}(檸檬酸鹽)之結果顯示於鹼與鹽之藥理性質上並無相關之差異性。

表 6：對個別受體親和性之比較

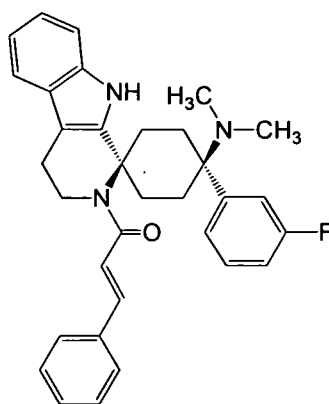
	ORL ₁		微-類鴉片		k-類鴉片		d-類鴉片		疼痛, 大鼠	
									急性 (熱敏 甩尾)	神經病變 (SNL [Chung])
	Ki *	EC ₅₀ **	Ki	EC ₅₀	Ki	EC ₅₀	Ki	EC ₅₀	ED ₅₀ 大鼠 [微克/公斤] %MPE (@微克/公斤)	
AMD-3 ^{順式}	16	102 / 92%	59	1112 / 82%	160	874 / 42%	6.7	41 / 92%	0% (1000) 73% (10000)	106
AMD-3 ^{反式}	14	16 / 81%	12	13 / 66%	49	- / 55%	8	- / 87%	0% (1000)	20% (100)
AMD-5 ^{順式}	30	76 / 106%	138	300 / 63%	768	1035 / 30%	38	463 / 78%	0% (1000) 58% (10000)	9.2
AMD-6 ^{反式}	3	47 / 104%	8	79 / 97%	19	59 / 88%	6	19 / 126%	640	400
AMD-7 ^{順式}	70	50 / 90%	450	49 / 94%	542	1170 / 85 %	791	2684 / 106 %	0 % (10000)	88
AMD-7 ^{反式}	1	16 / 90%	1	3 / 88%	4	29 / 64 %	1	5 / 82 %	54 % (31.6)	沒有執行

	*放射性結合試驗- Ki，單位 nM						
	** GTPgammaS 試驗 - EC50，單位 nM 及相對 療效，單位%						

Ki [nM]
EC₅₀ [eff. %]

七、申請專利範圍：

1. 一種具通式(I)之化合物，



(I)

其形式為游離鹼或生理上可被相容之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係作為藥物。
3. 一種醫藥組成物，其含有一生理上可相容之載體及一根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物。
4. 根據申請專利範圍第 3 項所述之醫藥組成物，其
 - 呈現固體狀、液體狀或糊狀；及/或
 - 含有根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其含量占該組成物總重量之 0.001 至 99 重量百分比。
5. 一種醫藥之劑型，其含有根據申請專利範圍第 3 項或第 4 項中所述之醫藥組成物。
6. 根據申請專利範圍第 5 項所述之劑型，其被製作為每日最多施藥一次。
7. 根據申請專利範圍第 5 項或第 6 項所述之劑型，其被製作為全身性之施藥。
8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之劑型，其被製作為口服性之施藥。
9. 根據申請專利範圍第 5 項所述之劑型，其含有非常低劑量之根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，使得其於治療急性

疼痛時無明顯之療效。

10. 根據申請專利範圍第 9 項所述之劑型，其含有根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其劑量介於 1.0 微克至 10 毫克之範圍內，其係以該游離鹼之分子量為依據。
11. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，使用於治療神經病變引起之疼痛及/或慢性疼痛。
12. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，該化合物之施藥為每日最多一次。