

# 發明專利說明書

200306830

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92109074

※申請日期：92.4.18

※IPC 分類：

A61K 31/44

C07D 211/06

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

[N-[苯基(六氫吡啶-2-基)甲基]苯甲醯胺衍生物，其製備及其於醫療上之應用

N-[PHENYL (PIPERIDIN-2-YL) METHYL] BENZAMIDE DERIVATIVES,  
THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPY

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商沙諾費-辛芷拉保公司

SANOFI-SYNTHELABO

代表人：(中文/英文)

伊莉莎白 索雷特-里麥翠

ELISABETH THOURET-LEMAITRE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市第 174 大道

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國

FRANCE

## 參、發明人：(共 8 人)

姓名：(中文/英文)

1. 吉罕 達賈然里

GIHAD DARGAZANLI

2. 格內菲夫 艾斯坦尼-布圖

GENEVIEVE ESTENNE-BOUHTOU

3. 帕斯卡爾 瑪加塔

PASCALE MAGAT

4.彼諾依特 瑪拉布特

BENOIT MARABOUT

5.佛羅倫斯 美代斯科

FLORENCE MEDAISKO

6.派瑞 羅傑

PIERRE ROGER

7.米瑞里 史夫林

MIREILLE SEVRIN

8.可瑞尼 維若尼克

CORINNE VERONIQUE

住居所地址：(中文/英文)

1.法國凱旋市拉凡尼大道 47 號

47 BD DE LA VANNE FR-94230 CACHAN, FRANCE

2.法國伽斐利拉盧市賈丁斯路 18 號

18 RUE DES JARDINS FR-94550 CHEVILLY LARUE, FRANCE

3.法國奇利瑪沙林市瑪沙林大道 34 號

34 AVENUE MAZARIN FR-91380 CHILLY MAZARIN, FRANCE

4.法國馬希市凡賽伊雷斯路 45 號

45 BIS RUE DE VERSAILLES FR-91300 MASSY, FRANCE

5.法國聖特毛爾市羅沙德道 28 號

28 AVENUE RONSARD FR-94100 SAINT-MAUR, FRANCE

6.法國蒙特吉雷布里特尼克斯市法拉利保羅路 6 號

6 RUE PAUL VALERY FR-78180 MONTIGNY LE  
BRETONNEUX, FRANCE

7.法國巴黎市法蘭西斯德普司善斯路 3 號

3 RUE FRANCIS DE PRESSENSE FR-75014 PARIS, FRANCE

8.法國安東尼市卡本可尼路 5 號

5 RUE DU CAPRICORNE FR-92160 ANTONY, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

均法國 FRANCE

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 法國；2002 年 04 月 19 日；0204916

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 法國；2002 年 04 月 19 日；0204916

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

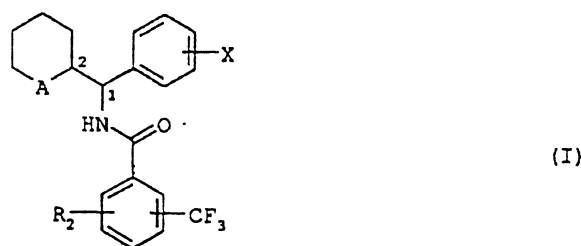
本發明係揭示具醫療用途之式(I)化合物。

### 【先前技術】

在美國專利第5254569號中描述了具有與本發明之化合物類似之結構的化合物，藉著作用在鴉片製劑(opiate)受體上的機制，而作為止痛藥、利尿劑、抗痙攣劑、麻醉劑、鎮靜劑、腦保護劑。在歐洲專利申請案第0499995號中，描述其他具有與5-HT<sub>3</sub>拮抗劑類似之結構的化合物，其可用來治療精神病之病症、神經學的疾病、胃徵候群、噁心和嘔吐。

### 【發明內容】

本發明之化合物相當於通式(I)



其中A代表

通式N-R<sub>1</sub>之基團，其中R<sub>1</sub>代表氫原子，或直線或分支的(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基基團，可視需要以一或多個氟原子取代，或(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基基團，或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基團，或苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基團，可視需要以一或多個羥基或甲氧基基團取代，或(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基基團或(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基基團，

或通式  $N^+(O^-)R_1$  之基團，其中  $R_1$  如同上文之定義，  
或者是通式  $N^+(R')R_1$  之基團，其中  $R'$  代表直線或分支的  
( $C_1$ - $C_7$ ) 烷基基團，且  $R_1$  如同上文之定義，  
 $X$  代表氫原子，或一或多個選自鹵素原子和三氟甲基、直線  
或分支的 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基和 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷氧基基團的取代基， $R_2$  代  
表氫原子、或一或多個選自鹵素原子和三氟甲基、( $C_1$ - $C_4$ )  
烷基或 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷氧基基團，或通式  $NR_3R_4$  之胺基基團，其中  
 $R_3$  和  $R_4$  (彼此獨立地) 分別代表氫原子或 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基基團，  
或與它們所攜帶的氮原子形成吡咯啉、六氫吡啶或嗎啉  
環，或可視需要以根據針對上文符號  $X$  所定義之原子或基團  
取代之苯基基團的取代基。

通式 (I) 之化合物可以蘇型 (threo) 消旋物之形式 ( $1R, 2R$ ;  
 $1S, 2S$ )，或以對映體之形式 ( $1R, 2R$ )( $1S, 2S$ ) 存在；它們可  
以自由鹼，或是帶有酸之加成鹽的形式存在。

在美國專利第 5254569 號中描述了具有與本發明之化合  
物類似之結構的化合物，藉著作用在鴉片製劑 (opiate) 受體  
上的機制，而作為止痛藥、利尿劑、抗痙攣劑、麻醉劑、  
鎮靜劑、腦保護劑。在歐洲專利申請案第 0499995 號中，描  
述其他具有與 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑類似之結構的化合物，其可用來  
治療精神病之病症、神經學的疾病、胃徵候群、噁心和嘔  
吐。

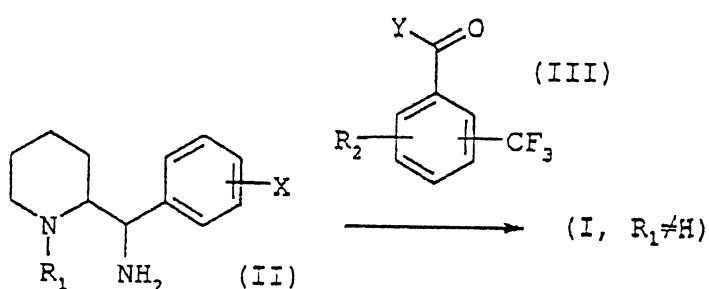
本發明之化合物在作為甘胺酸運載者 glyt1 及 / 或 glyt2 的  
專一抑制劑上，顯露出特殊的活性。

較適合作為 glyt1 運載者之抑制劑的化合物是具有組態 ( $1S$ ,

2S)的，其中 $R_2$ 代表一或多個鹵素原子或三氟甲基基團，而較適合作為glyt2運載者之抑制劑的化合物是具有組態(1R, 2R)的，其中 $R_2$ 代表鹵素原子和通式 $NR_3R_4$ 的胺基基團。

可藉著以下列之計畫1解釋的方法，來製備其中A代表通式N- $R_1$ 之基團，其中 $R_1$ 與氫原子不同的通式(I)之化合物。

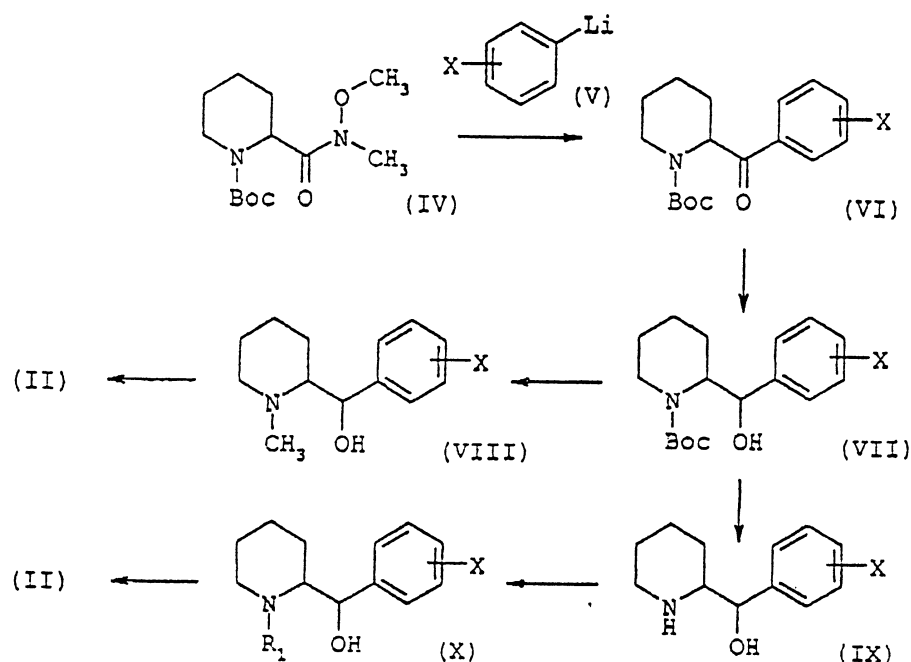
計畫1



使用熟諳此藝者已知的方法，將通式(II)之二胺(其中 $R_1$ 和X如同上文之定義( $R_1$ 與氫原子不同))，與活性酸或通式(III)之醯基氯(其中Y代表釋離基，像是鹵素原子，且 $R_2$ 如同上文之定義)偶聯。

可藉著以下列之計畫2解釋的方法，來製備通式(II)之二胺。

## 計畫 2



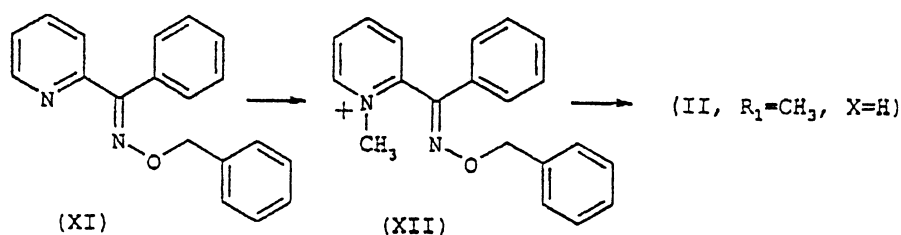
使式(IV)之 Weinreb 醯胺與通式(V)之苯基鋰衍生物(其中 X 如同上文之定義), 在諸如二乙醚之類的醚溶劑中, 在 -30 °C 到室溫之間反應; 獲得通式(VI)之酮, 利用還原劑, 像是 K-Selectride<sup>®</sup> 或 L-Selectride<sup>®</sup> (三-第二-丁基氫硼化鉀或鋰), 在諸如四氫呋喃之類的醚溶劑中, 在 -78 °C 到室溫之間, 將其還原成具有蘇型組態之通式(VII)的醇。然後可藉著混合氫化物, 像是氫化鋁鋰的作用, 在諸如四氫呋喃之類的醚溶劑中, 在室溫到迴流溫度之間, 還原通式(VII)之胺基甲酸酯, 成為通式(VIII)之蘇型 N-甲基胺基醇。然後在兩個步驟中: 首先藉著甲磺醯氯的作用, 在諸如二氯甲烷之類氯化了的溶劑中, 並在諸如三乙胺之類鹼的存在下, 在 0 °C 到室溫之間, 將醇官能基全部轉變為釋離基, 例如甲

烷磺醯酸酯基團，然後使該釋離基在 $-50^{\circ}\text{C}$ 下，在諸如乙醇之類的醇中，在 $-50^{\circ}\text{C}$ 到室溫之間，在諸如高壓滅菌器之類的密封介質中，與液化氫反應，將通式(VIII)之蘇型醇轉變為通式(II)之蘇型中間物，其中 $\text{R}_1$ 代表甲基基團。

亦可能藉著諸如含水氫氧化鉀之類的強鹼，在諸如甲醇之類的醇中，將通式(VII)之胺基甲酸酯脫保護，以便獲得通式(IX)之蘇型胺基醇，再藉著式 $\text{R}_1\text{Z}$ 之鹵化衍生物(其中 $\text{R}_1$ 如同上文之定義，但與氫原子不同，而 $\text{Z}$ 代表鹵素原子)，在諸如碳酸鉀之類鹼的存在下，在諸如 $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺之類的極性溶劑中，在室溫到 $100^{\circ}\text{C}$ 之間，進行 $\text{N}$ -烷基化作用。然後按照關於通式(VIII)之醇的描述，處理如此獲得的通式(X)之醇。

藉著下列的計畫3解釋其他不同的方法，計畫3可用於其中 $\text{R}_1$ 代表甲基基團，且 $\text{X}$ 代表氫原子的案例中。藉著例如三氟甲烷磺酸甲酯的作用，在諸如二乙醚之類的醚溶劑中，在室溫下，將式(XI)之吡啶肼四級化。然後在氫氣壓下，使如此獲得的式(XII)吡啶鹽，

計畫3

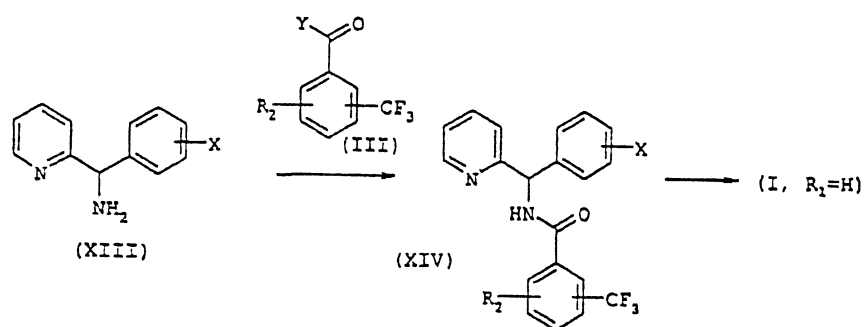


在諸如氧化鉑之類催化劑的存在下，在醇和含水酸，像是

乙醇和1N氫氯酸的混合物中，接受氫化作用。獲得兩種非對映異構物蘇型/赤型(erythro)9/1之混合物形式的通式(II)之二胺，其中 $R_1$ 代表甲基基團，而X代表氫原子。可能使其成鹽，例如利用草酸，然後藉著從醇和醚溶劑，像是甲醇和二乙醚之混合物中形成草酸鹽的再結晶作用純化，如此獲得純的蘇型非對映異構物(1R, 2R; 1S, 2S)。

可藉著以下列之計畫4解釋的方法，來製備其中A代表通式 $NR_1$ 之基團，其中 $R_1$ 代表氫原子的通式(I)之化合物。

#### 計畫4



從通式(XIII)之胺開始，其中X如同上文之定義，根據熟諳此藝者已知的方法，進行與如同上述之通式(III)之活性酸或醯基氯的偶聯作用，以便獲得通式(XIV)之化合物。最後，進行後者的氫化作用，例如，利用氫，在諸如5%披鉑炭之類催化劑的存在下，在諸如冰醋酸之類的酸性溶劑中，如此終於獲得通式(I)之化合物，其中 $R_1$ 代表氫原子。

根據計畫2，其他方法包括使用通式(I)之化合物，其中 $R_1$ 代表可視需要經取代的苯甲基基團，並將六氫吡啶環之氮脫保護，例如利用氧化劑，或利用諸如三溴化硼之類的路易斯酸，或藉著氫解作用，或是烯基基團，最好是烯丙基

基團，接著以  $\text{Pd}^0$  複合物脫保護，以便獲得通式 (I) 之化合物，其中  $\text{R}_1$  代表氫原子。

可從其中 A 代表通式  $\text{N-R}_1$  (其中  $\text{R}_1$  如同上述) 之基團的通式 (I) 之化合物，來製備其中 A 代表通式  $\text{N}^+(\text{O}^-)\text{R}_1$  之基團的通式 (I) 之化合物，藉著使其與氧化劑，例如 3-氯過苯甲酸，在諸如二氯甲烷之類的氯化了的溶劑中，在  $0^\circ\text{C}$  到室溫之間的溫度下反應。

可從其中 A 代表通式  $\text{N-R}_1$  之基團的式 (I) 化合物，來製備其中 A 代表通式  $\text{N}^+(\text{R}')\text{R}_1$  之基團的式 (I) 化合物，藉著使其與通式  $\text{R}'\text{-Z}$  之烷基鹵，其中  $\text{R}'$  如同上文之定義，且 Z 代表鹵素原子，在諸如乙腈之類的極性溶劑中，在室溫到  $100^\circ\text{C}$  之間的溫度下反應。

此外，亦可藉著以高效液體層析 (HPLC)，在手性管柱上分離消旋化合物，或藉著使用手性酸，像是酒石酸、樟腦磺酸、二苯甲醯基酒石酸、N-乙醯基亮胺酸，拆開通式 (II) 之消旋胺，從醇型的溶劑中，藉著非對映異構之鹽的分級和選擇性再結晶作用，或藉著根據計畫 2 的對映選擇性合成，使用通式 (IV) 之手性 Weinreb 醯胺，獲得相當於蘇型非對映異構物之對映體 (1R, 2R) 或 (1S, 2S) 的通式 (I) 之手性化合物。

可根據類似在 *Eur. J. Med. Chem.*, 35, (2000), 979-988 和 *J. Med. Chem.*, 41, (1998), 591-601 中描述的方法，製備式 (IV) 之消旋或手性 Weinreb 醯胺。其中 X 代表氫原子的通式 (V) 之苯基鋰化合物是可購得的。可根據類似在 *Tetra. Lett.*, 57, 33,

(1996), 5905-5908中描述的方法，製備其經取代之衍生物。  
[lacuna]係根據類似在歐洲專利申請案EP-0366006號中描述的方法。其中X代表氫原子的通式(IX)之胺，可在根據在美國專利第US-2928835號中描述之方法的手性系列中製備。最後，通式(XIII)之胺，可根據類似在Chem. Pharm. Bull., 32, 12, (1984), 4893-4906和Synthesis, (1976), 593-595中描述的方法來製備。

除了在4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯甲酸的案例中，通式(III)之酸和醯基氯均是市售的。可藉著根據類似在Arzneim. Forsch., 34, 11a, (1984), 1668-1679中描述的方法，在諸如氯仿之類的氯化了的溶劑中，以磺醯氯氯化4-胺基-5-三氟甲基苯甲酸，來製備4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯甲酸。

實例接下來解釋本發明的數個化合物的製備。初步的微量分析和IR與NMR光譜，以及在手性管柱上的HPLC，證實所獲得之化合物的結構和對映體純度。

在實例開頭以括弧表示的編號，代表在稍後提供之表中，第一欄的那些。

在化合物的名稱中，破折號"-"形成字的一部分，而破折號"\_"僅在線的末端用來分割；其在缺乏分割時被刪除，且不應以正常的破折號或以間隙來代替。

### 【實施方式】

#### 實例1(化合物第33號)

蘇-2-氯-N-[(1-乙基六氫吡啶-2-基)苯甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

## 1.1. 2-苯甲醯基六氫吡啶-1-羧酸1,1-二甲乙酯

在氫氣壓下，將在100毫升無水二乙醚中之8.0克(29.4毫莫耳)的2-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)六氫吡啶-1-羧酸1,1-二甲乙酯，導入250毫升的圓底燒瓶，將介質冷卻至-25°C，逐滴加入16毫升(29.4毫莫耳)在環己烷和二乙醚之70/30混合物中的1.8M苯基鋰溶液，並保持攪拌2小時。

在利用飽和含水的氯化鈉溶液水解之後，分離液相，以醋酸乙酯萃取，將有機相覆以硫酸鈉脫水，將其過濾，在降低的壓力下濃縮濾液，並在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以醋酸乙酯和環己烷的混合物洗脫。

獲得2克的白色固體。

## 1.2. 蘇-[羥基(苯基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸1,1-二甲乙酯

在氫氣壓下，將在30毫升無水二乙醚中之2.0克(6.9毫莫耳)2-苯甲醯基六氫吡啶-1-羧酸1,1-二甲乙酯導入250毫升圓底燒瓶中，將該溶液冷卻至-78°C，逐滴加入20.7毫升(20.7毫莫耳)在二乙醚中的1M三-第二丁基硼氫化鋰溶液，並保持攪拌3小時。

以16毫升水和16毫升35%含水的過氧化氫溶液水解該混合物，並容許該混合物回到室溫，同時攪拌2小時。

以水和醋酸乙酯稀釋，分離液相，並以醋酸乙酯萃取。在沖洗混合的有機相之後，覆以硫酸鈉脫水，並在降低的壓力下蒸發溶劑，在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以醋酸乙酯和環己烷的混合物洗脫。

獲得2.0克的油狀產物。

### 1.3. 蘇-苯基(六氫吡啶-2-基)甲醇

將在40毫升甲醇中之2.0克(6.9毫莫耳)蘇-[羥基(苯基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸1,1-二甲乙酯的溶液，放到250毫升圓底燒瓶中，加入從2克氫氧化鉀小珠和20毫升水製備的含水氫氧化鉀溶液，並在迴流下將該混合物加熱2小時。

冷卻該混合物，在降低的壓力下蒸發掉溶劑，加入水，並以二氯甲烷萃取該混合物數次。在沖洗混合的有機相之後，覆以硫酸鎂脫水，過濾並在降低之壓力下蒸發溶劑，獲得1克的白色固體。

熔點：172-174°C。

### 1.4. 蘇-(1-乙基六氫吡啶-2-基)苯基甲醇

將在30毫升無水N,N-二甲基甲醯胺中之1克(5.2毫莫耳)蘇-苯基(六氫吡啶-2-基)甲醇的溶液，放到100毫升圓底燒瓶中，加入0.39毫升(5.2毫莫耳)溴乙烷和0.8克(5.8毫莫耳)碳酸鉀，並將該混合物加熱至80°C 2小時。將其冷卻至室溫，藉著加入水將其水解，並以醋酸乙酯萃取數次。在以水，然後以飽和含水的氯化鈉溶液沖洗混合的有機相之後，覆以硫酸鎂脫水，過濾並在降低之壓力下蒸發溶劑，在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以二氯甲烷和甲醇的混合物洗脫。獲得0.8克的油狀化合物。

### 1.5. 蘇-(1-乙基六氫吡啶-2-基)苯基甲胺

在氫氣壓之下，將在20毫升無水二氯甲烷中之0.8克(3.65毫莫耳)蘇-(1-乙基六氫吡啶-2-基)苯基甲醇和0.48毫升(3.65毫莫耳)三乙胺，導入100毫升圓底燒瓶中，將該混合

物冷卻至0°C，加入0.28毫升(3.63毫莫耳)甲烷磺醯氯，並容許該混合物慢慢地回到室溫2小時，並在降低的壓力下濃縮。

將液化氮導入提供磁性攪拌的高壓滅菌器中，並冷卻至-50°C，加入在10毫升絕對乙醇中，事前製備之甲烷磺酸酯的溶液，關閉該高壓滅菌器，並保持攪拌48小時。

將該混合物移至圓底燒瓶，在降低的壓力下將其濃縮，並在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以二氯甲烷和甲醇的混合物洗脫。

獲得0.3克的油狀化合物，在下一個步驟中使用這樣的油狀化合物。

#### 1.6. 蘇-2-氯-N-[(1-乙基六氫吡啶-2-基)苯甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

將在10毫升二氯甲烷中之0.3克(1.37毫莫耳)2-氯-3-三氟甲基苯甲酸、0.26克(1.37毫莫耳)1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺和0.19克(1.37毫莫耳)1-羥基苯并三唑的溶液，加至50毫升圓底燒瓶中，並在室溫下攪拌該混合物30分鐘。

加入在數毫升二氯甲烷中之0.3克(1.37毫莫耳)蘇-(1-乙基六氫吡啶-2-基)苯基甲烷胺的溶液，並繼續攪拌5小時。以水將該混合物水解，並以二氯甲烷萃取數次。在以水，然後以1N含水的氫氧化鈉溶液沖洗有機相之後，覆以硫酸鎂脫水，過濾並在降低的壓力下蒸發溶劑，並在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以二氯甲烷和甲醇的混合物洗

脫。

獲得0.25克的油狀產物。

將產物溶解於數毫升丙-2-醇中，加入5.9毫升在丙-2-醇中的0.1N氫氯酸溶液，並在降低的壓力下濃縮該混合物，以便減少溶劑的體積。在濕磨之後，最後分離出白色固體形式的0.15克鹽酸鹽。

熔點：230-232°C。

#### 實例2(化合物第18號)

2-氯-N-[(1S)-[(2S)-1-甲基六氫吡啶-2-基]苯甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

##### 2.1. (2S)-2-苯甲醯基六氫吡啶-1-羧酸 1,1-二甲乙酯

在氮氣壓下，將在100毫升無水二乙醚中之11.8克(43.3毫莫耳)的(2S)-2-(N-甲氧基-N-甲基胺甲醯基)六氫吡啶-1-羧酸 1,1-二甲乙酯，導入500毫升的圓底燒瓶，將介質冷卻至-23°C，逐滴加入21.6毫升(43.2毫莫耳)在環己烷和二乙醚之70/30混合物中的1.8M苯基鋰溶液，並在室溫下攪拌該混合物3小時。

在利用飽和含水的氯化鈉溶液水解之後，分離液相，並以醋酸乙酯萃取。將有機相覆以硫酸鈉脫水，過濾，在降低的壓力下濃縮，並在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以醋酸乙酯和環己烷的混合物洗脫。

獲得4.55克的固體產物。

熔點：123-125°C。

$[\alpha]_D^{25} = -25.4^\circ (c=2.22; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$  ee=97.2%。

## 2.2. (1S)-2-[(2S)-羥基(苯基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸 1,1-二甲乙酯

在氮氣壓下，將在170毫升無水四氫呋喃中之4.68克(16.2毫莫耳)(2S)-2-苯甲醯基六氫吡啶-1-羧酸 1,1-二甲乙酯導入500毫升圓底燒瓶中，將該溶液冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，逐滴加入48.5毫升(48.5毫莫耳)在四氫呋喃中的1M L-Selectride<sup>®</sup>(三-第二-丁基硼氫化鋰)溶液，並在室溫下攪拌該混合物5小時。

在冰冷的狀態下，以34毫升水和34毫升35%含水的過氧化氫溶液慢慢地水解該混合物，並容許其回到室溫，同時攪拌2小時。

以水和醋酸乙酯稀釋，分離液相，並以醋酸乙酯萃取。在沖洗混合的有機相之後，覆以硫酸鈉脫水，過濾並蒸發，在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以醋酸乙酯和環己烷的混合物洗脫。

獲得4.49克淡黃色的油。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.75^{\circ}$  (c=0.8;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ee=97.8%。

## 2.3. (1S)-[(2S)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲醇

在氮氣壓下，將在50毫升無水四氫呋喃中之2.96克(78.1毫莫耳)的氫化鋁鋰導入200毫升的二-頸燒瓶中，在迴流下加熱該混合物，加入在35毫升四氫呋喃中之4.49克(15.4毫莫耳)的(1S)-2-[(2S)-羥基(苯基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸 1,1-二甲乙酯，並將該混合物保持在迴流下3.5小時。

將其冷卻，利用0.1M的酒石酸鈉鉀溶液慢慢地水解，並

持續攪拌該混合物過夜。

將其過濾，並以四氫呋喃沖洗沉澱物，然後在降低的壓力下濃縮濾液。

獲得2.95克無色油狀的產物。

#### 2.4. (1S)-[(2S)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲烷胺

在氮氣壓下，將在70毫升中之2.95克(14.4毫莫耳)的(1S)-[(2S)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲醇，和2毫升(14.4毫莫耳)的三乙胺，導入250毫升的圓底燒瓶中，將介質冷卻至0°C，加入1.1毫升(14.4毫莫耳)的甲烷磺醯氯，容許該混合物在2小時內慢慢地回到室溫，並在降低的壓力下濃縮。

將液化氮導入提供磁性攪拌的高壓滅菌器中，並冷卻至-50°C，加入在30毫升絕對乙醇中，事前製備之粗製甲烷磺酸酯的溶液，關閉該高壓滅菌器，並保持攪拌48小時。

將該混合物移至圓底燒瓶，並以油狀產物之形式分離胺，在下一個步驟中使用這樣的胺。

#### 2.5. 2-氯-N-[(1S)-[(2S)-1-甲基六氫吡啶-2-基]苯甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

使用在1.6點中描述的程序，從1克(4.9毫莫耳)2-氯-3-三氟甲基苯甲酸、0.9克(4.9毫莫耳)1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽、0.66克(4.6毫莫耳)1-羥基苯并三唑和1克(4.9毫莫耳)(1S)-[(2S)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲烷胺開始，在矽膠管柱上藉著層析法純化，以二氯甲烷和甲醇的混合物洗脫之後，獲得0.45克鹼形式的產物。

將產物溶解於數毫升丙-2-醇中，加入10.9毫升在丙-2-醇中的1N氫氯酸溶液，並在降低的壓力下濃縮該混合物，以便減少溶劑的體積。

在濕磨之後，最後分離出白色固體形式的0.37克鹽酸鹽。  
熔點：230-232°C。

$[\alpha]_D^{25} = +70.3^\circ (c=0.825; \text{CH}_3\text{OH}) \text{ ee} > 99\%$ 。

### 實例3(化合物第24號)

蘇-4-胺基-3-氯-正-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯甲基]-5-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

#### 3.1. 2-(苄氧亞胺基苯甲基)-1-甲基吡啶三氟甲烷磺酸酯

在0°C下，將17.4毫升(120毫莫耳)的三氟甲烷磺酸甲酯，逐滴加入在200毫升二乙醚中之35克(120毫莫耳)苯基(吡啶-2-基)甲酮O-苄基的懸浮液中，並在室溫下攪拌該混合物3小時。

藉著過濾回收所形成的沉澱物，並在降低的壓力下將其脫水。

獲得49克的產物，在下一個步驟中使用這樣的產物。

#### 3.2. 蘇-(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲烷胺乙二酸酯 2:1

將在50毫升乙醇和50毫升1N氫氯酸中的14.8克(31.89毫莫耳)2-(苄氧亞胺基苯甲基)-1-甲基吡啶三氟甲烷磺酸酯和0.74克氧化鉑，放至帕爾(Parr)燒瓶中，並進行氫化作用5小時。

在降低的壓力下蒸發乙醇，以二氯甲烷萃取殘餘物，分離液相，在其中加入氨水溶液，並以二氯甲烷萃取。在沖

洗混合的有機相之後，覆以硫酸鈉脫水，過濾並在降低的壓力下蒸發溶劑，獲得6.7克油狀產物，包括10%赤型非對映異構物。

藉著將這些6.7克的鹼溶解於甲醇中，藉著溶解於最少量甲醇中之二當量乙二酸的作用，製備乙二酸酯。

藉著從甲醇和二乙醚之混合物中的再結晶作用，純化所獲得的鹽。

最後分離出4.7克之蘇型非對映異構物的純乙二酸酯。

熔點：156-159°C。

### 3.3. 4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯甲酸

在9.97毫升(50毫莫耳)磺醯氯的存在下，將在80毫升氯仿中之7.8克(40毫莫耳)的4-胺基-5-三氟甲基苯甲酸，放在500毫升的圓底燒瓶中，並在迴流下攪拌該混合物過夜。

在降低的壓力下蒸發溶劑，將殘餘物溶解於水和氨水中，並以二氯甲烷萃取該混合物。將液相酸化，藉著過濾回收所形成的沉澱物，並在降低的壓力下脫水。

獲得9克的產物。

熔點：229-235°C。

### 3.4. 蘇-4-胺基-3-氯-N-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯甲基]-5-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

將在5毫升1,2-二氯乙烷中之0.52克(2.15毫莫耳)4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯甲酸、0.37克(1.96毫莫耳)1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽、0.26克(1.96毫莫耳)1-羥基苯并三唑，放到100毫升圓底燒瓶中，並在室溫下

攪拌該混合物10分鐘。加入在5毫升1,2-二氯乙烷中之0.4克(1.96毫莫耳)蘇-(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲烷胺的溶液，並繼續攪拌該混合物12小時。

以水將其水解，加入氫氧化鉀小球，直到獲得鹼性的pH值為止，並以二氯甲烷萃取該混合物。以水沖洗有機相，覆以硫酸鈉脫水，過濾，在降低的壓力下蒸發溶劑，並在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以二氯甲烷和甲醇的混合物洗脫。

分離出0.4克鹼形式的化合物。

將其溶解於數毫升的丙-2-醇中，加入9.4毫升在丙-2-醇中之0.1N的氫氯酸溶液，並在降低的壓力下蒸發溶劑。收集殘餘物，並在真空下脫水。

獲得0.285克的固體產物。

熔點：270-272°C。

#### 實例4(化合物第25號)

4-氨基-3-氯-N-[(1R)-[(2R)-1-甲基六氫吡啶-2-基]苯基]-5-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽1:1

##### 4.1. (1R)-[(2R)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲烷胺

將在300毫升甲醇中之80克(390毫莫耳)蘇-(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯基甲烷胺的溶液，和在450毫升甲醇中之68克(390毫莫耳)N-乙醯基-D-亮胺酸的溶液，導入4公升圓底燒瓶中。在降低的壓力下濃縮該溶液，並使殘餘物從1100毫升的丙-2醇中再結晶。獲得72克(1R)-[(2R)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲烷胺的鹽類。

重覆再結晶作用三次，而最後獲得15克(1R)-[(2R)-(1-甲基六氫吡啶-2-基)]苯基甲烷胺的鹽。

熔點：171.5°C。

$[\alpha]_D^{25} = -11^\circ (c=1; \text{CH}_3\text{OH}) \text{ ee} > 99\%$ 。

4.2. 4-胺基-3-氯-N-[(1R)-[(2R)-1-甲基六氫吡啶-2-基]苯甲基]-5-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

使用上文在3.4點中描述的程序，從1.04克(4.37毫莫耳)4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯甲酸、0.46克(3.97毫莫耳)1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽、0.53克(3.97毫莫耳)1-羥基苯并三唑和1.5克(3.97毫莫耳)的(1R)-[(2R)-1-甲基六氫吡啶-2-基]苯基甲烷胺的鹽，獲得1.12克鹼形式的產物。

藉著將28.2毫升在丙-2-醇中之0.1N的氫氯酸溶液加至在數毫升丙-2-醇中之1.12克鹼的溶液中，來製備其鹽酸鹽。在降低的壓力下蒸發溶劑，收集所獲得的固體，並在降低的壓力下脫水。

最後分離出0.9克白色固體形式的鹽酸鹽。

熔點：175-185°C。

$[\alpha]_D^{25} = +18.4^\circ (c=0.091; \text{CH}_3\text{OH}) \text{ ee} = 97.8\%$ 。

實例5(化合物第36號)

蘇-2-氯-N-[苯基(六氫吡啶-2-基)甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

5.1. 2-氯-N-[苯基(吡啶-2-基)甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺

將在60毫升二氯甲烷中之1.61克(7.16毫莫耳)2-氯-3-三

氟甲基苯甲酸、1.4克(7.28毫莫耳)1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽、0.218克(1.79毫莫耳)4-二甲胺基吡啶的溶液，放到250毫升圓底燒瓶中，並攪拌該混合物15分鐘，加入在60毫升二氯甲烷中之1.1克(5.97毫莫耳)苯基(吡啶-2-基)甲烷胺的溶液，並在室溫下攪拌該混合物24小時。

藉著加入水將其水解，加入35%含水的氫氧化鈉溶液，分離有機層，以水然後以飽和含水的氯化鈉溶液沖洗，覆以硫酸鎂脫水，過濾並在降低的壓力下蒸發溶劑。在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，以二氯甲烷和甲醇的混合物洗脫，而最後分離出1.34克黃色油形式的產物，其形成結晶，並在下一個步驟中使用這樣的產物。

#### 5.2. 蘇-2-氯-N-[苯基(六氫吡啶-2-基)甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

將在43毫升冰醋酸中之4.17克(10毫莫耳)2-氯-N-[苯基(吡啶-2-基)甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺的溶液放在帕爾燒瓶中，加入0.1克5%的披鉑炭，並在50°C，0.35MPa下進行氫化作用3小時。

在回到室溫之後，藉著過濾移除催化劑，在降低的壓力下濃縮濾液，將殘餘物溶解於水和醋酸乙酯中，加入濃縮的氫氧化鈉，並以醋酸乙酯萃取該混合物數次。以水然後以飽和含水的氯化鈉溶液沖洗有機相，覆以硫酸鈉脫水，過濾並在降低的壓力下蒸發溶劑。在矽膠管柱上藉著兩次連續的層析法純化殘餘物，以二氯甲烷和甲醇的100/0至

95/5混合物洗脫，以便分離未反應的起始物質。

分離出0.8克(較少極性)的蘇型非對映異構物。藉著將其溶解於數毫升的丙-2-醇中，並在其中加入20毫升在丙-2-醇中之0.1N氫氯酸的溶液，來製備其鹽酸鹽。在降低的壓力下部分地蒸發溶劑，藉著濕磨獲得白色的固體，藉著過濾收集，並在降低的壓力下脫水。

最後獲得0.6克的鹽酸鹽。

熔點：234-235°C。

實例6(化合物第37號)

2-氯-N-[(S)-苯基-[(2S)-六氫吡啶-2-基]甲基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽 1:1

將在100毫升無水二氯甲烷中之8.36克(3當量)1,3-二甲基巴比妥酸的溶液，導入500毫升提供磁性攪拌、氫氣循環和冷凝器的二-頸燒瓶中。加入0.2克(0.01當量)的四價(三苯膦)鈹，並將該反應介質加熱至35°C。

加入7.8克(19.18毫莫耳)N-[(S)-[(2-S)-1-烯丙基六氫吡啶-2-基](苯基)甲基]-2-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(根據類似實例1之程序獲得)的溶液，並藉著薄層層析法監視反應的進行。加入100毫升飽和的碳酸氫鈉溶液，在沉降之後分離介質，並以100毫升二氯甲烷萃取液相，以100毫升水，然後以100毫升飽和的氯化鈉溶液沖洗混合的有機相。將其覆以硫酸鈉脫水，過濾並在降低的壓力下蒸發溶劑。

獲得10.15克灰褐色的固體，在矽膠管柱上藉著層析法純化該固體，以含有0.4%之33%氨溶液的二氯甲烷之混合物

洗脫。

分離出4.8克白色固體。將該固體溶解於50毫升丙-2-醇中，並加入125毫升在丙-2-醇中0.1N的氫氯酸，並在降低的壓力下濃縮該混合物，以便減少溶劑的體積。

在濕磨之後，分離出4.33克白色結晶形式的鹽酸鹽。

熔點：223-225°C。

$[\alpha]_D^{25} = +80.7^\circ (c=0.5; \text{CH}_3\text{OH}) \text{ ee} > 98\%$ 。

實例7(化合物第69和70號)

2-氯-N-[[1-甲基-1-氧離子基-六氫吡啶-2-基](苯基)甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺

在0°C下，將在20毫升無水二氯甲烷中之0.54克(1.3毫莫耳)的蘇-2-氯-N-[(1-甲基六氫吡啶-2-基)苯甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺，導入50毫升提供磁性攪拌的圓底燒瓶中，加入在5毫升二氯甲烷中之0.28克(1.2當量)3-氯過苯甲酸的溶液，並容許該混合物回到室溫，攪拌12小時。

加入30毫升的水，在沉降之後分離介質，並以30毫升二氯甲烷萃取液相兩次，以100毫升的水，然後以100毫升飽和的氯化鈉溶液沖洗混合相。將有機相覆以硫酸鈉脫水，在降低的壓力下移除溶劑，並在矽膠管柱上藉著層析法純化殘餘物，在40分鐘內，以二氯甲烷和甲醇的90/10混合物洗脫。

分離出0.15克第一個N-氧化物異構體(熔點：100-102°C)和0.03克第二個N-氧化物異構體(熔點：126-128°C)。

實例8(化合物第71號)

(2S)-2-[(1S)-[[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基](苯基)甲基]-1,1-二甲基六氫吡錠碘

將在20毫升乙腈中之0.15克(0.36毫莫耳)2-氯-N-[(1S)-[(2S)-1-甲基六氫吡錠-2-基]苯甲基]-3-三氟甲基苯甲醯胺的溶液，導入50毫升提供磁性攪拌、氫氣循環和冷凝器的二-頸燒瓶中，加入0.5毫升碘甲烷，並將該介質加熱至80°C 2小時。

將該反應介質濃縮至一半，銨鹽沉澱，過濾並在降低的壓力下脫水。

分離出0.17克的黃色固體。

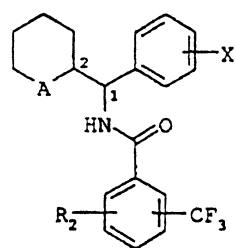
熔點：121-123°C。

下列的表1解釋了本發明數個化合物的化學結構。

在"A"欄位中， $cC_3H_5$ 代表環丙基基團。在" $CF_3$ "欄位中，指示在通式(I)中 $CF_3$ 基團的位置。在" $R_2$ "欄位中， $C_6H_5$ 代表苯基基團。在"鹽"欄位中，"-"代表鹼狀態的化合物，" $HCl$ "代表鹽酸鹽，而" $tfa$ "代表三氟乙酸鹽。

表2解釋了數個化合物的物理特性、熔點和光學旋轉。

表 1



編號	立體化學	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	鹽
1	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-CF <sub>3</sub>	HCl
3	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	6-CF <sub>3</sub>	HCl
4	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	5-Cl	HCl
5	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-F	-
6	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	5-CF <sub>3</sub>	-
7	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	3-Cl	HCl
8	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	2,6-Cl <sub>2</sub>	HCl
9	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	2-Cl	HCl
10	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	3-Cl	HCl

編號	立體化學	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	鹽
11	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	4-F	HCl
12	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	H	HCl
13	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R,2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
16	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	5-CF <sub>3</sub>	HCl
17	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R,2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
20	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	4-Cl	HCl
21	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-F	-
23	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-OCH <sub>3</sub> , 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
24	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl
25	(1R,2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl
26	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	2-Cl	HCl
27	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2,6-Cl <sub>2</sub>	HCl
28	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2,6-Cl <sub>2</sub>	HCl
29	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl

編號	立體化學	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	鹽
30	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	2-Cl	tfa
33	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
34	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3	2-Cl	HCl
35	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-Cl	HCl
36	蘇(1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
37	(1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
38	(1R,2R)	NH	H	3	2-Cl	HCl
39	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
40	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
41	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
42	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
43	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	3	2-Cl	HCl
44	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
45	(1S,2S)	N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
46	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
47	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> C≡CH	H	3	2-Cl	HCl
48	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3	2-Cl	HCl

編號	立體化學	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	鹽
49	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> [3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	H	3	2-Cl	-
50	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-CH <sub>3</sub>	HCl
51	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
52	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
53	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
54	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
55	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-Cl	HCl
56	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
57	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
58	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
59	蘇(1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
60	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
61	(1S,2S)	NH	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
62	(1S,2S)	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	蘇(1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	4-CF <sub>3</sub>	HCl
65	蘇(1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	H	HCl
66	蘇(1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-F	HCl
67	蘇(1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	5-CF <sub>3</sub>	HCl

編號	立體化學	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	鹽
68	蘇(1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	5-CF <sub>3</sub>	HCl
69	蘇(1R,2R;1S,2S)	N <sup>+</sup> (O <sup>-</sup> )CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
70	蘇(1R,2R;1S,2S)	N <sup>+</sup> (O <sup>-</sup> )CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
71	(1S,2S)	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl

化合物第69號：最高極性的非對映異構物

化合物第70號：最低極性的非對映異構物

表 2

編號	熔點(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237.5-238.5	-
12	174-176	-
13	229-231	-

編號	熔點(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
14	95-100	+67.7 (c=0.26; CH <sub>3</sub> OH)
15	95-100	-66.5 (c=0.275; CH <sub>3</sub> OH)
16	200-201.5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70.7 (c=0.825; CH <sub>3</sub> OH)
19	243-248	-74.26 (c=0.715; CH <sub>3</sub> OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18.4 (c=0.091; CH <sub>3</sub> OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50.53 (c=0.56; CH <sub>3</sub> OH)
29	109-111	-
30	236-238	+50.23 (c=0.325; CH <sub>3</sub> OH)
31	238-240	-
32	95-97	-
33	230-232	-
34	222-224	+70.9 (c=0.573; CH <sub>3</sub> OH)
35	258-259	-
36	234-235	-

編號	熔點(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
37	223-225	+80.7 (c=0.5; CH <sub>3</sub> OH)
38	217-219	-74.2 (c=0.51; CH <sub>3</sub> OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67.3 (c=0.854; CH <sub>3</sub> OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80.7 (c=0.896; CH <sub>3</sub> OH)
43	200-202	+71.7 (c=0.882; CH <sub>3</sub> OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18.1 (c=1; CH <sub>3</sub> OH)
46	200-202	+79.7 (c=0.798; CH <sub>3</sub> OH)
47	79-81	-
48	216-218	+66.4 (c=1; CH <sub>3</sub> OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57.9 (c=0.87; CH <sub>3</sub> OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56.3 (c=0.59; CH <sub>3</sub> OH)
58	224-226	+74.90 (c=0.66; CH <sub>3</sub> OH)
59	138-140	

編號	熔點(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
60	104-106	+78.5 (c=0.57; CH <sub>3</sub> OH)
61	214-216	+54.8 (c=0.2; CH <sub>3</sub> OH)
62	135-137	+86.3 (c=0.5; CH <sub>3</sub> OH)
63	194-196	+61.5 (c=0.5; CH <sub>3</sub> OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	
71	121-123	

使本發明之化合物接受一系列的藥理學試驗，證實其作為具有治療活性之物質的重要性。

在表現天然人類運載者 glyt1 之 SK-N-MC 細胞中，運載甘胺酸的研究

藉著在受試化合物的存在或缺乏下，測量併入的放射性，在表現天然人類運載者 glyt1 的 SK-N-MC 細胞(人類神經上皮細胞)中，研究 [<sup>14</sup>C]甘胺酸的捕捉。在預先以 0.02% 之纖維網蛋白處理的培養盤上，以單層培養細胞 48 小時。在實驗當天，移除培養基，並以 pH 7.4 之 Krebs-HEPES([4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-乙烷磺酸]緩衝溶液沖洗細胞。在 37°C

下，在緩衝溶液(對照組)或各種濃度之受試化合物，或10 mM甘胺酸(判定非專一性的捕捉)的存在下，預先培養10分鐘之後，加入10 uM [ $^{14}\text{C}$ ]甘胺酸(比活性112毫居里/毫莫耳)。繼續在37°C下培養10分鐘，並藉著以pH 7.4之Krebs-HEPES緩衝溶液沖洗2次，使該反應中止。然後在加入100微升液態閃爍劑並攪拌1小時之後，估計細胞併入的放射性。在Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>計數器上進行計數。藉著IC<sub>50</sub>，即降低50%甘胺酸之專一捕捉的化合物濃度，來判定化合物的效力，IC<sub>50</sub>係藉著在由對照組併入之放射性和接受10mM甘胺酸組之間的差異來定義。

在本測試中，本發明之化合物具有0.0001至10 uM的IC<sub>50</sub>。  
在活體外研究化合物對於在老鼠皮質勻漿中捕捉 [ $^{14}\text{C}$ ]甘胺酸的抑制活性

在實驗當天，藉著口服路徑(藉著在研鉢中，以在蒸餾水中0.5%之吐溫/Methocel<sup>TM</sup>的溶液濕磨受試分子來製備)，或藉著腹腔內之路徑(將受試分子溶解於生理鹽水中，或藉著在研鉢中，以在水中0.5%之吐溫/Methocel<sup>TM</sup>的溶液濕磨來製備，依據分子之溶解度而定)，將漸增劑量之待研究的化合物，投予20至25克的Iffa Créo OF1雄性老鼠。以媒劑處理對照組。劑量按毫克/公斤計，根據待研究之分子，判定投藥的路徑和處理的時間。

在投藥後一段特定的時間，藉著斷頭人道地殺死動物之後，將每隻動物的皮質迅速地移至冰上，稱重並儲存在4°C下，或冷凍在-80°C下(在這兩種情況下，儲存試樣最多1

天)。在 pH 7.4 之 Krebs-HEPES 緩衝溶液中，以 10 毫升/克組織的比例，將每個試樣均質化。在室溫下，在 10 mM L-丙胺酸和緩衝溶液的存在下，培養每個勻漿各 20 微升 10 分鐘。藉著在對照組中加入 10 mM 甘胺酸，判定非專一性的捕捉。藉著在真空下過濾，中止該反應，並藉著在 Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup> 計數器上計數，藉著固體閃爍現象，估計保留的放射性。

[<sup>14</sup>C]甘胺酸捕捉的抑制劑將降低併入每個勻漿內之放射性配體的量。藉著其 ED<sub>50</sub>，即與對照組相比較，抑制 50% [<sup>14</sup>C]甘胺酸捕捉之劑量，來評估化合物的活性。

在本測試中，最有效的本發明化合物，藉著腹腔內路徑或藉著口服路徑，具有 0.1 至 5 毫克/公斤之 ED<sub>50</sub>。

#### 在老鼠脊髓勻漿中，研究甘胺酸的運載

藉著在待研究之化合物的存在或缺乏下，測量併入之放射性，在老鼠脊髓勻漿中研究藉著運載者 glyt2 捕捉的 [<sup>14</sup>C]甘胺酸。

在已經人道地殺死動物之後(在實驗當天重 20 至 25 克的 Iffa Crédo OF1 雄性老鼠)，將每隻動物的脊髓迅速地移出，稱重並儲存在冰上。在 pH 7.4 之 Krebs-HEPES 緩衝溶液([4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-乙烷磺酸)中，以 25 毫升/克組織的比例，將試樣均質化。

在 25°C 下，在 pH 7.4 之 Krebs-HEPES 緩衝溶液和各種濃度之待研究的化合物，或 10 mM 甘胺酸的存在下，預先培養 50 微升勻漿 10 分鐘，以便判定非專一性的捕捉。然後在 25

°C 下，加入 [ $^{14}\text{C}$ ]甘胺酸(比活性=112毫居里/毫莫耳)10分鐘，至10 uM之終濃度。藉著在真空下過濾，中止該反應，並藉著在Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>計數器上計數，藉著固體閃爍現象，估計放射性。藉著能夠降低50%甘胺酸之專一捕捉的濃度 $\text{IC}_{50}$ ，來判定化合物的效力， $\text{IC}_{50}$ 係藉著在由對照組併入之放射性和接受10 mM甘胺酸組之間的差異來定義。

在本測試中，本發明之化合物具有0.0001至10 uM的 $\text{IC}_{50}$ 。  
在活體外研究化合物對於在老鼠脊髓勻漿中捕捉 [ $^{14}\text{C}$ ]甘胺酸的抑制活性

在實驗當天，藉著口服路徑(藉著在研鉢中，以在蒸餾水中0.5%之吐溫/Methocel<sup>TM</sup>的溶液濕磨受試化合物來製備)，或藉著腹腔內之路徑(將受試化合物溶解於生理鹽水中，或藉著在研鉢中，以在蒸餾水中0.5%之吐溫/Methocel<sup>TM</sup>的溶液濕磨來製備)，將漸增劑量之待研究的化合物，投予20至25克的Iffa Crédo OF1雄性老鼠。以媒劑處理對照組。劑量按毫克/公斤計，根據待研究之化合物，判定投藥的路徑、處理的時間，和人道殺死的時間。

在投藥後一段特定的時間，藉著斷頭人道地殺死動物之後，迅速地移出脊髓，稱重並導入玻璃閃爍瓶中，儲存在碎冰上，或冷凍在-80°C下(在這兩種情況下，儲存試樣最多1天)。在pH 7.4之Krebs-HEPES緩衝溶液中，以25毫升/克組織的比例，將每個試樣均質化。在室溫下，在緩衝溶液的存在下，培養每個勻漿各50微升10分鐘。

藉著在對照組中加入10 mM甘胺酸，判定非專一性的捕

捉。

藉著在真空下過濾，中止該反應，並藉著在 Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup> 計數器上計數，藉著固體閃爍現象，估計放射性。

[<sup>14</sup>C]甘胺酸捕捉的抑制劑將降低併入每個勻漿內之放射性配體的量。藉著其 ED<sub>50</sub>，即與對照組相比較，抑制 50% [<sup>14</sup>C]甘胺酸捕捉的有效劑量，來評估化合物的活性。

在本測試中，最佳的本發明化合物，藉著腹腔內路徑或藉著口服路徑，具有 1 至 20 毫克/公斤之 ED<sub>50</sub>。

對在其中 R<sub>2</sub> 代表一或多個鹵素原子或三氟甲基基團的通式 (I) 中，具有組態 (1S,2S) 之本發明化合物，及其具有組態 (1R,2R; 1S,2S) 之蘇型消旋物進行試驗的結果，顯示它們在試管內和在活體外，是出現在腦中之甘胺酸運載者 glyt1 的抑制劑。

這些結果暗示本發明之化合物，可用來治療與痴呆、精神病有關的行為病症，特別是精神分裂症(缺陷型和產生型)，以及由精神安定藥(neuroleptics)引起的急性和慢性錐體外徵候群，用來治療各種類型的焦慮、恐慌發作、恐懼症、強迫性病症，用來治療各種類型的抑鬱，包括精神病性抑鬱症，用來治療因為酒精濫用或停用酒精所引起之病症、性行為病症、食物攝取病症，以及用來治療偏頭痛。

對在其中 R<sub>2</sub> 代表鹵素原子和胺基基團 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 兩者的通式 (I) 中，具有組態 (1R,2R) 之本發明化合物，及其具有組態 (1R,2R; 1S,2S) 之消旋物進行試驗的結果，顯示它們在試管內和在活體外，是出現在脊髓中之甘胺酸運載者 glyt2 的抑

制劑。

這些結果暗示本發明之化合物，可在風濕病學和在急性脊髓病理學上，用來治療疼痛性肌肉攣縮，用來治療脊髓或腦來源的痙攣性攣縮，用來對症治療溫和至中等強度的急性和亞急性疼痛，用來治療強烈及/或慢性疼痛、神經原性疼痛和難治療的疼痛，用來治療帕金森氏症，以及神經變性來源或由精神安定藥引起的帕金森氏徵候群，用來治療原發和繼發性全身性癲癇、具有簡單或複雜症狀學的部分性癲癇、混合型和其他癲癇之症狀，作為其他抗癲癇治療的補充，或以單一治療，用來治療睡眠呼吸暫停，並用於神經保護。

因此，本發明之目標亦是醫藥組合物，其含有有效劑量之至少一種根據本發明的化合物，並為在藥學上可接受的鹼或鹽或媒合物之形式，且在適當之處，為帶有適當賦形劑之混合物的形式。

根據藥學劑量形式和想要的投藥模式，來選擇該賦形劑。

因此，根據本發明之醫藥組合物，可企圖供口服、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、局部、氣管內、鼻內、經皮、直腸或眼內投藥使用。

投藥之單位形式可以是，例如錠劑、明膠膠囊、顆粒、散劑、口服或注射用溶液或懸浮液、貼片或栓劑。至於局部投藥，可能想像軟膏、洗劑和洗眼液。

根據蓋倫氏製劑之形式，該單位劑量含有容許每天投予0.01至20毫克活性成份每公斤體重的劑量。

欲製備錠劑，在活性成分中加入微粒化或相反的藥學媒劑，其可包括稀釋劑，像是例如乳糖、微晶纖維素、澱粉和公式化的佐劑，像是粘合劑(聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素及其類似物)、促進流動劑，像是矽石、潤滑劑，像是硬脂酸鎂、硬脂酸、三廿二烷酸甘油酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉。亦可加入濕潤劑或表面活性劑，像是十二烷基硫酸鈉。

產製的技術可以是直接壓緊、乾式成粒作用、濕式成粒作用或熱-模塑。

錠劑可以是未塗覆的、以例如蔗糖塗覆的，或以各種聚合物或其他適當材料塗覆的。可藉著塗覆時所使用的聚合物基質或特殊的聚合物，將其設計成可容許迅速、延遲或延長地釋放活性成份。

欲製備明膠膠囊，將活性成分與乾的(簡單混合、乾式或濕式成粒作用，或熱-模塑)、液體或半固體的藥學媒劑混合。

明膠膠囊可以是硬或軟的，塗覆薄膜或相反，而得以具有迅速、延長或延遲的活性(例如腸道的形式)。

以糖漿或醃劑形式之組合物，或是以滴劑形式投藥之組合物，可含有活性成分，連同增甜劑，最好是無熱量的，作為防腐劑的對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、香味修改劑和著色劑。

可分散在水中的散劑和顆粒，可含有與分散劑或濕潤劑，或諸如聚丙烯吡咯烷酮之類的分散劑，以及與增甜劑和香味矯正劑形成混合物形式的活性成份。

至於直腸投藥，使用在直腸溫度時融化之粘合劑，例如可可脂或聚乙二醇來製備的栓劑。

關於非經腸投藥，使用含水的懸浮液、等張的鹽水溶液，或無菌注射用的溶液，含有在藥理學上可相容的分散劑及/或濕潤劑，例如丙二醇或丁二醇。

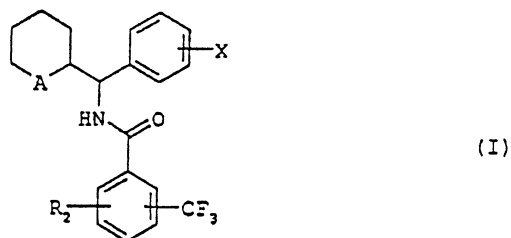
亦可以微膠囊之形式調配活性成分，可視需要連同一或多種載劑或添加物，或者帶有聚合物基質，或帶有環糊精(貼片、延長釋放之形式)。

根據本發明之局部組合物，包括可與皮膚相容的介質。特別是以含水的、含醇的或含水-含醇的溶液、凝膠、具有乳霜或凝膠外觀的油包水或水包油之乳劑、微乳劑、氣溶膠之形式，或者以含有離子及/或非離子性脂質的囊泡分散體之形式提供該介質。根據在所考慮之領域中慣用的方法，來製備這些蓋倫氏製劑之形式。

最後，根據本發明之醫藥組合物，除了通式(I)之化合物之外，尚可含有其他可用來治療上文指示之病症和疾病的活性成分。

## 伍、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)之化合物

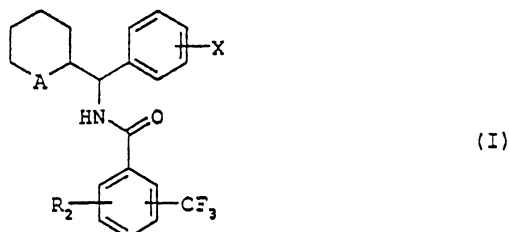


其中A代表式N-R<sub>1</sub>之基團，其中R<sub>1</sub>代表氫原子、烷基基團、環烷基基團、苄烷基基團、烯基基團或炔基基團，或式N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>1</sub>之基團，其中R<sub>1</sub>如同上文之定義，或者是式N<sup>+</sup>(R')R<sub>1</sub>之基團，其中R'代表烷基基團，且R<sub>1</sub>如同上文之定義，X代表氫原子，或一或多個選自鹵素原子和三氟甲基、烷基和烷氧基基團的取代基，R<sub>2</sub>代表氫原子、一或多個選自鹵素原子和三氟甲基、烷基和烷氧基基團、式NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>之胺基基團，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>分別代表氫原子或烷基基團，或與它們所攜帶的氮原子形成吡咯啉、六氫吡啶或嗎啉環，或可視需要經取代之苯基基團的取代基。

在醫療上之應用。

## 陸、英文發明摘要：

Compound of general formula (I)

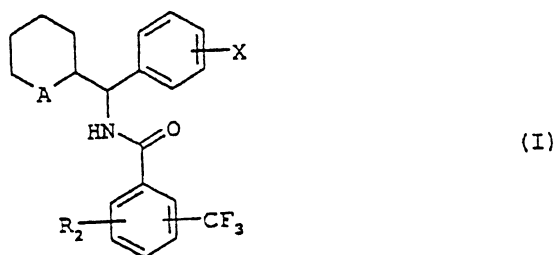


in which A represents either a group of formula  $N-R_1$  in which  $R_1$  represents a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl group, a phenylalkyl group, an alkenyl group or an alkynyl group, or a group of formula  $N^+(O^-)R_1$  in which  $R_1$  is as defined above, or alternatively a group of formula  $N^+(R')R_1$  in which  $R'$  represents an alkyl group and  $R_1$  is as defined above, X represents a hydrogen atom or one or more substituents chosen from halogen atoms and trifluoromethyl, alkyl and alkoxy groups,  $R_2$  represents a hydrogen atom, one or more substituents chosen from halogen atoms and trifluoromethyl, alkyl and alkoxy groups, amino groups of formula  $NR_3R_4$  in which  $R_3$  and  $R_4$  each represent a hydrogen atom or an alkyl group, or form with the nitrogen atom carrying them a pyrrolidine, piperidine or morpholine ring, or an optionally substituted phenyl group.

Application in therapy.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種通式 (I) 之化合物，呈純的光學異構體 (1R,2R) 或 (1S,2S) 之形式，或呈蘇型 (threo) 非對映異構物之形式，



其中 A 代表

通式  $N-R_1$  之基團，其中  $R_1$  代表氫原子，或直線或分支的  $(C_1-C_7)$  烷基基團，可視需要以一或多個氟原子取代，或  $(C_4-C_7)$  環烷基基團，或  $(C_3-C_7)$  環烷基  $(C_1-C_3)$  烷基基團，或苯基  $(C_1-C_3)$  烷基基團，可視需要以一或多個羥基或甲氧基基團取代，或  $(C_2-C_4)$  烯基基團或  $(C_2-C_4)$  炔基基團，

或通式  $N^+(O^-)R_1$  之基團，其中  $R_1$  如同上文之定義，

或者是通式  $N^+(R')R_1$  之基團，其中  $R'$  代表直線或分支的  $(C_1-C_7)$  烷基基團，且  $R_1$  如同上文之定義，

X 代表氫原子，或一或多個選自鹵素原子和三氟甲基、直線或分支的  $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_1-C_4)$  烷氧基基團的取代基，

$R_2$  代表氫原子、或一或多個選自鹵素原子和三氟甲基、 $(C_1-C_4)$  烷基或  $(C_1-C_4)$  烷氧基基團，或通式  $NR_3R_4$  之胺基基團，其中  $R_3$  和  $R_4$  (彼此獨立地) 分別代表氫原子或

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基基團，或與它們所攜帶的氮原子形成吡咯啉、六氫吡啉或嗎啉環，或可視需要以根據針對上文符號X所定義之原子或基團取代之苯基基團的取代基，

以自由鹼，或是帶有酸之加成鹽的形式存在。

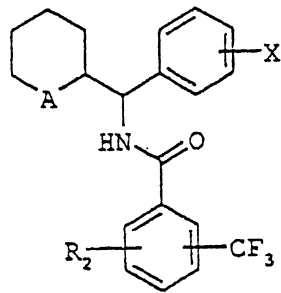
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其特徵在於其具有組態(1S,2S)，且其中R<sub>2</sub>代表一或多個鹵素原子或三氟甲基基團。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其特徵在於其具有組態(1R,2R)，且其中R<sub>2</sub>代表鹵素原子，和根據申請專利範圍第1項中之定義的通式NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>之胺基基團。
4. 一種醫藥品，其特徵在於其係由根據申請專利範圍第1至3項中任一項的化合物所組成。
5. 一種醫藥組合物，其特徵在於其含有與賦形劑混合之根據申請專利範圍第1至3項中任一項的化合物。

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)