公告本

申請日期	84.08.16
案號	84108531
類別	C07C 229/50, A61K 31/195

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

438741

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	合成興奮性胺基酸
	英文	SYNTHETIC EXCITATORY AMINO ACIDS
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.大衛・瑞德・希爾頓 2.詹姆士・艾倫・孟恩 3.達爾利・達溫・史郝普 4.約瑟・派崔克・提茲諾
	國籍	均美國
	住、居所	1.美國印第安那州格林菲德市南鮑馬巷2607號 2.美國印第安那州印第安那普利市艾倫伍廣場7518號 3.美國印第安那州印第安那普利市瓦布勒道7722號 4.美國印第安那州新帕利斯汀市西史威魁克路6682號
三、申請人	姓名（名稱）	美國禮來大藥廠
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代表人姓名	彼得・G・史君格

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

438741

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：1994.8.12　案號：08/289,957；☐有　☐無主張優先權
1994.11.10　08/337,349
1995.6.29　08/496,643

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 1 ）

在哺乳動物的中樞神經系統中(CNS)，神經衝動的傳送係由傳出神經元所釋出之神經遞質，及在接受神經元上造成此接受神經元興奮之表面受體，二者間之交互作用所控制。

L-穀胺酸，此爲CNS中最豐富的神經遞質，調介哺乳動物中主要的興奮性路徑，且被稱之爲興奮性胺基酸(EAA)。可反映穀胺酸之受體稱之爲興奮性胺基酸受體(EAA受體)。見 Watkins & Evars, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981); Monaphan, Bridges, and Cotman, Ann. Rev. Pharnacol. Toxicol., 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, and Honore, Trans Pharm. Sci., 11, 25 (1990)。興奮性胺基酸具極重要生理活性，在各樣的生理過程中扮演角色，如長期的潛力(學習及記憶)，胞突接合成形性、運動控制、呼吸作用、心血管調控、感情狀況及感覺認知之發展。

興奮性胺基酸受體之過度或不適當刺激，經由已知爲興奮毒性之機制可造成神經元細胞害或喪失。此過程在各樣狀況中被建議要調介神經元退化作用。此神經元退化之醫學影響性使得減輕這些退化性神經元過程成爲一個重要的目標。

興奮性胺基酸受體分類成二大型式。可直接偶合上神經元細胞膜陽離子道開口之受體稱之爲"親離子性"。此型式的受體再分成至少三個亞型，其由選擇性激動劑，N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)、α-胺基-3-羥基-5-甲基異噁唑-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2）

4-丙酸(AMPA)、及紅藻胺酸(KA)之去極化作用所定義。第二大型受體是G-蛋白質或二次信使一連接之"親代謝"興奮性胺基酸受體。此第二型偶合至多重的二次信使系統，而造成加強的類磷酸脂醇水解作用、磷脂酶D之活化作用、cAMP形成之增加或減少，及離子道中功能的變化。Schoepp and Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)。二型式的受體幾乎不僅可調介正常的胞突沿著興奮路徑之傳送，同時在發展及整個生命過程中參與胞突連繫之修飾。Schoepp, Bockaert, and Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald and Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990)。

親代謝的穀胺酸受體爲一高度異質的穀胺酸受體族，其連接至多重的二次信使路徑。一而般言，這些受體的官能是調空穀胺酸的胞突前釋出，及神經元細胞對穀胺酸興奮作用之胞突後敏感性。親代謝的穀胺酸受體(mGluR)也就藥理作用分成二個亞型。一受體群可積極地偶合至磷脂酶C，其可造成細胞類磷酸肌醇(PI)之水解。此第一群稱之爲PI一連接之親代謝穀胺酸受體。第二受體群則消極地偶合至腺苷酸環化酶，其可預防由forskolin-刺激之環腺苷酸(cAMP)之累積。Schoepp and Conn, Trends Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)。在此第二群內之受體稱之爲cAMP-連接的親代謝穀胺酸受體。cAMP-連接的親代謝穀胺酸受體激動劑應可用於治療急性及慢性神經學

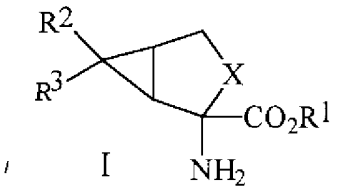
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3）

狀況及神經病理狀況。

近來已發現可影響親代謝穀胺酸受體，但對親離子性穀胺酸受體無作用之化合物。(1S,3R)-1-胺基環戊烷-1,3-二羧酸(1S,3R-ACPD)是PI一連接的及cAMP-連接的親代謝穀胺酸受體之激動劑。Schoepp, Johnson, True, and Monn, Eur. J. Pharmacol., 297, 351 (1991); Schoepp, Johnson, and Monn, J. Neurochem., 58, 1184 (1992)。(2S,3S,4S)-2-(羧基環丙基)苷胺酸(L-CCG-I)近來據稱選擇性cAMP-連接的親代謝穀胺酸受體激動劑；然而，在較高濃度下，此化合物具有在PI一連接之親代謝受體上之活性。Nakagawa, et al., Eur. J. Pharmacol., 184, 205 (1990); Hayashi, et al., Br. J. Pharmacol., 107, 539 (1992); Schoepp et al., J. Neurochem., 63., p 769-772 (1994)。

本發明提出可選擇性影響消極偶合之cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體。更特別地，本發明是有關下式化合物



I

其中：

X是$(CH_2)_n$；

R^2是CO_2R^4，且R^3是氫，或R^2是氫且R^3是CO_2R^4；

R^1及R^4獨立地爲氫，C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基，芳基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4 ）

，或芳基烷基；且

n是1；

或其藥學上可接受的鹽。

本發明也提出含有式I化合物配合一種以上的藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之藥學調和物。

依據本發明之化合物可用於影響cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體之方法中，以及治療和興奮性胺基酸受體有關之神經學失調症或精神病學失調症之方法中，此方法包括移予式I化合物。以式I化合物治療之神經學失調症實例包括大腦缺失繼以迴路手術及移植性、腦施血(如中風及心跳停止)；脊柱外傷；頭部外傷；阿滋海默爾氏病；亨丁頓氏舞蹈症；肌萎縮性側索硬化；AIDS-誘生之癡呆；肌肉痙攣；偏頭痛；尿失禁；驚厥；早產性缺氧；低血糖性神經元傷害；藥物耐性，戒斷，及斷絕(即阿片類、苯並二氮雜䓬，菸鹼酸、古柯鹼或乙醇)；戒煙；眼球傷害及視網膜病；認識力失調症；自發性及藥物-誘生之巴金森氏病；嘔吐；腦水腫；慢性疼痛；睡眠失調症；杜萊德氏症候群；照顧不足失調症；及延遲性運動困難。可以式I化合物治療的精神病學失調症實例包括精神分裂症、焦慮及相關的失調症(如驚怕發作及與壓力有關之失調症)，抑鬱、兩極失調症、精神病、及強迫觀念及強迫行爲失調症。

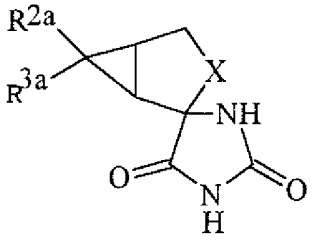
本發明也提出可用於合成式I化合物之化合物。特言之，本發明是有關下式化合物

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5 ）



其中：

X是$(CH_2)_n$；

n是1；

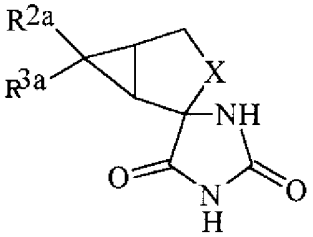
R^{2a}是CO_2R^{4a}且R^{3a}是氫，或

R^{2a}是氫且R^{3a}是CO_2R^{4a}；且

R^{4a}是氫或羧基保護基；及其鹽類。

本發明也提出產製式I化合物，或其藥學上可接受之鹽之方法，此方法包括：

(1)水解下式化合物



其中：

X是$(CH_2)_n$；

n是1；

R^{2a}是CO_2R^{4a}且R^{3a}是氫，或

R^{2a}是氫且R^{3a}是CO_2R^{4a}；且

R^{4a}是氫或羧基保護基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

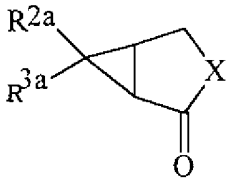
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6 ）

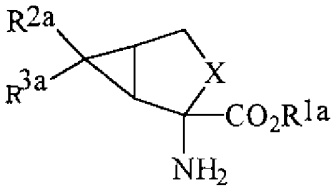
(2)反應下式化合物



其中X、R^{2a}及R^{3a}如上述般定義，

此鹼金屬氰化物及銨鹽，並如上(1)般水解生成之中間物；或

(3)水解下式化合物



其中R^{1a}是羧基保護基，且X、R^{2a}、及R^{3a}如上文般定義；及

(4)視所需移去羧基保護基；及

(5)視所需酯化1或2個羧基；及

(6)視所需分離非對映立體異構物及/或解析對映體；及

(7)視所需製備式I化合物藥學上可接受之鹽。

所謂"C_1-C_{10}烷基"代表具有由1至10個碳原子之直、分支、或環狀烷鏈。典型的直或分支的C_1-C_{10}烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊基3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、庚基、正辛基、2,2-二甲基己

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

基、2,5-二甲基己基、2-甲基庚基、4-甲基庚基、2,2,4-三甲基戊基、2,3,4-三甲基戊基、壬基、3,5,5-三甲基己基、癸基、3,7-二甲基辛基等。"C_1-C_{10}烷基"包括有"C_1-C_6烷基"及"C_1-C_4烷基"。典型的環狀烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。典型的C_1-C_6烷基包括甲基、乙基、正丙基。異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

"C_2-C_{10}烯基"代表具有由2至10個碳原子之直或分支的不飽和烷基鏈，且有一個以上的碳-碳雙鍵，如二烯及三烯。此基團也包括E及Z異構物。此群代表性基團包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基-1,2-丁二烯基、3-己烯基、2-己烯基、4-甲基-3-戊烯基、4-己烯基、5-己烯基、3-甲基-1-戊烯-3-基、4-甲基-3-戊烯基、6-甲基-5-庚-烯-2-基、7-辛烯基、1-辛烯-3-基、3-壬烯基、2,4-二甲基-2,6-庚二烯基、3,7-二甲基-6-辛烯基、5-癸烯基、9-癸烯基、2,6-二甲基-7-辛烯基等。"C_2-C_{10}烯基"包括有"C_2-C_6烯基"。

"立體異構化合物"一詞代表式I化合物之光學異構物。代表性立體異構化合物包括1S，2S，5R，6S異構物、1R，2R，5S，6R異構物、1S，2R，5R，6S異構物、1R，2S，5S，6R異構物、1S，2S，5R，6R異構物、1R，2R，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8）

5S，6S異構物、1S，2R，5R，6R異構物及1R，2S，5S，6S異構物。

"非對映立體異構化合物"代表二個非重疊的式I化合物立體異構物。代表性的非對映立體異構混合物包括，1SR，2SR，5RS，6SR混合物、1SR，2RS，5RS，6SR混合物、1SR，2SR，5RS，6RS混合物、及1SR，2RS，5RS，6RS混合物。較佳的非對映立體異構化合物是1SR，2SR，5RS，6SR混合物。較佳的對映體是1S，2S，5R，6S。

所謂的"羧基保護基"如此中所指是常用來阻斷或保護羧酸基而反應在其他官能基上進行的羧酸基酯衍生物之一。羧酸基之保護作用通常述於McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, NY, 1973; and Greens and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, NY. 1991。此羧基保護基之實例包括二甲基、乙基、甲氧甲基、甲硫甲基、三苯甲基、苄基、4-硝基苄基、4-甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、2,4-二甲氧苄基、2,4,6-三甲氧苄基、2,4,6-三甲基苄基、二苯甲基、第三丁基、第三戊基、三苯甲基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、烯丙基、1-(三甲基矽烷基甲基)-丙-1-烯-3-基等。特佳的羧基保護基爲(C_1-C_6)烷基，如甲基及乙基。而"保護基"指具有羧基保護基之羧酸基。

"氮保護基"如此中所用的指胺基上之取代基，其常用來

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

88.12.24 修正 補充
年 月 日

五、發明說明（9）

阻斷或保護胺基官能基，而反應仍在另外官能基上進行。胺基之保護作用通常述於McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry; Plenum Press, NY. 1973及Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991。氮保護基之實例包括苄基、第三丁基、烯丙基、三苯基甲基、第三丁基、二甲基矽烷基、三苯基矽烷基、甲醯基、三苯甲基、酞醯亞胺基、三氯乙醯基、氯乙醯基、酞醯基、2-硝基苯氧乙醯基、苄氧羰基、甲氧羰基、2-甲基苄氧羰基、第三丁氧羰基、烯丙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基，等。"經保護的胺基"指具有氮保護基之一級或二級胺。

"C_1-C_4烷氧基"代表基團如二甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。"鹵"指氟、氯、溴及碘。

"烷氧羰基"表示羧基具有B_1-C_6烷基經由氧原子粘附羰基碳上。此基團代表性的有甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、正丁氧羰基、第三-丁氧羰基、及其他。較佳的烷氧羰基是甲氧羰基。

"經取代之苯基"如此中所用的代表苯基為一或二個選自下列之部份所取代，如鹵、羥基、氰基、硝基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4烷氧基、烷氧羰基、經保護之羧基、羧甲基、羥甲基、胺基、經保護之胺基、胺甲基、或三氟甲基。經取代之苯基實例包括4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氟-4-氟苯基、2-氟苯基、4-羥苯基、3-羥苯基、2,4-二羥苯基、3-硝苯基、4-硝基苯基、4-氰基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-乙氧基苯基、4-羧基苯基、4-(羥甲基)苯基、4-胺基苯基、4-丙基苯基、4-丁基苯基、4-第三、丁基苯基、3-氟-2-甲基苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2-氟-5-甲基-苯基、2,4,6-三氟苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟-5-三氟甲基苯基、2,4-雙(三氟甲基)-苯基、3,5-雙(三氟甲基)苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-羥基-3-甲基-苯基、3,5-二甲基-4-羥苯基、4-羥基-3-甲基-苯基、3,5-二甲基-4-羥苯基、4-羥基-3-(羥甲基)苯基、2-胺基-5-甲基苯基、4-胺基-3-三氟甲基苯基、3-胺基-4-羥苯基、2-甲基-4-硝基苯基、4-甲氧基-2-硝基苯基、2,4-二硝基苯基、3-氰基-4-硝基苯基等。

所謂"芳基"代表的基團如苯基、經取代的苯基、及萘基。"芳基烷基"代表C_1-C_4烷基攜有一個以上的芳基。此係一基團的代表包括：苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、2-甲基-2-苯基丙基、(4-氯苯基)甲基、(2,6-二氯苯基)-甲基、雙(2,6-二氯苯基)甲基、(4-羥苯基)甲基、(2,4-二硝基苯基)甲基、三苯甲基、(4-甲氧苯基)二苯基甲基、雙(4-甲氧苯基)甲基、α-萘基二苯基甲基、雙(4-硝基苯基)甲基等。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11）

所謂"影響"指式I化合物以激動劑般作用在興奮性胺基酸受體上。"興奮性胺基酸受體"指親代謝的穀胺酸受體，此受體經GTP-結合蛋白質而偶合至細胞效應物上。而"cAMP-連接之親代謝的穀胺酸受體"則指偶合至腺苷酸環化酶活性抑制作用代謝受體。

而"神經學失調症"指急性及慢性神經變性狀況，包括大腦缺失繼以心迴路手術及移植性、腦絕血(如由於心跳停止之猝發)、脊柱外傷、頭部外傷、阿滋海默爾氏病、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性測索硬化；AIDS-誘生之癡呆症、早產性缺氧、低血糖性神經元傷害、眼球傷害及視網膜病、認識力失調症、自發性及藥物-誘生之巴金森氏病。此術語也包括由穀胺酸官能失調所致之其他神經學狀況、包括肌肉痙攣、偏頭痛、尿失禁、藥物耐性、戒斷、及斷絕(如阿片類、苯並二氮雜䓬、菸鹼酸、古柯鹼、或乙醇)、戒煙、嘔吐、腦水腫、慢性疼通、睡眠失調症、驚厥、杜萊德氏症候群、照顧不足失調症、及延遲性運動困難。

所謂"精神病學失調症"指急性及慢性精神病學狀況，包括精神分裂症、焦慮及相關失調症(如驚怕發作及與壓力有關之失調症)、抑鬱、兩極失調症、精神病、及強迫觀念及強迫行爲失調症。

本發明包括式I化合物藥學上可接受的鹽。這些鹽配合分子之酸性或鹼性部份存在，且可呈酸加成鹽、一級、二級、三級或四級銨、鹼金屬或鹼土金屬鹽。一般而言，酸加成鹽之製備係將酸與式I化合物反應。鹼金屬及鹼土金屬鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度通用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

之製備通常將欲求金屬鹽之氫氧化物型式與式I化合物反應，其中R^1及/或R^4是氫。

常用於形成此鹽之酸包括無機酸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸及磷酸、以及有機酸如對位-甲苯磺酸、碳酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸及乙酸、及相關的無機及有機酸。因此，此種藥學上可接受鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、銨、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、間位磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、癸酸鹽、庚酸鹽、丙酸鹽、單酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、延胡索酸鹽、馬尿酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基醋酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、α-羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、杏仁酸鹽、鎂、四甲銨、鉀、三甲銨、鈉、甲銨）鈣及其他鹽。

本發明的式I化合物具有4個不對稱的碳原子。不對稱中心爲攜有胺基及羧基之經取代的碳原子，其中R^2及R^3的粘附之碳原子，及二個環稠和的碳原子。不對稱分別在2、6、1及5位置。因此，本發明化合物可以基本上純的光學異構物、二個對映體之混合物(包括外消旋修飾)、及二個非

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

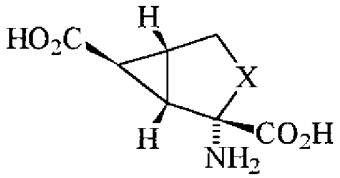
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

對映立體異構之混合物型式存在。當R^2是CO_2R^4，且R^1、R^3及R^4爲氫，由受體結合分析法所決定之具生物活性且最佳之立體異構物，具有正的旋光度(α_D)。解析此最佳對映體之X-射線單一晶體結構，提出下示之相對立體化學構型：



此最佳對映體之絕對立體化學構型，已決定爲1S，2S，5R，6S。因此本發明包括具此相同較佳立體化學構型之立體異構的式I化合物，含此較佳立體化學構型(包括外消旋物)之對映體混合物，含此較佳立體化學構型之非對映體之混合物。

雖然本發明的式I化合物咸信都可選擇性影響消極-偶合之cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體，但於此種用途上某些化合物仍爲較佳。較好，R^2是CO_2R^4，R^3是氫，且R^1及R^4獨立地爲氫，C_1-C_6烷基，芳基或芳基烷基。此較佳式I化合中代表性化合物包括：2-胺基-環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二甲酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二丁酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二己基酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二苯基酯及2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二苄酯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

。本發明某些化合物在用於影響cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體上爲較好的。更好，R^1及R^4獨立地爲氫、C_1-C_4烷基、芳基或芳基烷基。此中之代表性化合物包括：2-胺基二環-[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二甲酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二丁酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二苯酯及2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二苄酯。

於影響cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體上，某些化合物爲最佳的。最好R^1及R^4獨立地爲氫或C_1-C_4烷基。此組中代表性化合物包括：2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二甲酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯，2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二丁酯，及2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二丙酯。

最好，式(I)化合物是(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，其C_1-C_4烷基、芳烷基或芳基酯，或其藥學上可接受的鹽。

雖然所有的本發明式X化合物，咸信可用於合成式I化合物，但以某些化合物爲較佳。較好，R^{2a}是CO_2R^{4a}，且R^{3a}是氫。更好，R^{4a}是氫或C_1-C_6烷基，如乙基。

本發明的式I化合物通常由2-環烯-1-酮，其中X如上式I般定義之式II化合物，經環丙烷化作用而合成。式I化合物，其中R^3是氫且R^2是CO_2R^4可如流程I般製備。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

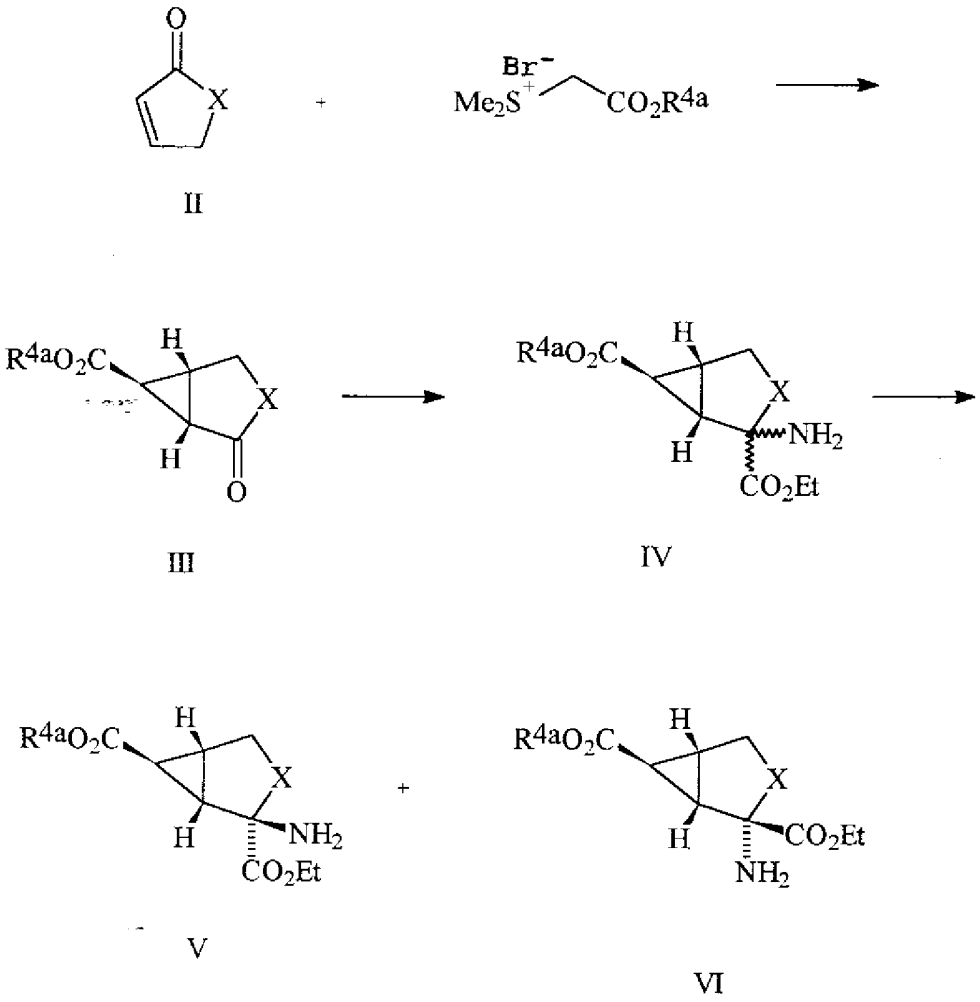
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15）

流程I



一般而言，式II化合物與(經保護的羧基)甲基二甲溴化鎓反應，以產生式III'之二環化合物，其中R^{4a}是羧基保護基。此化合物由Strecker或Bucherer-Bergs反應及後的水解作用轉化成胺基酸，並酯化產生式IV化合物爲異構物之混合物。此異構混合物分離可產生式V及式VI化合物。這些化合物再水解產生式I化合物，其中R^2是CO_2R^4，且R^1

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（16）

及R^4爲氫。

更特別地，2-環烯-1-酮與(經保護的羧基)甲基二甲鎂化溴反應，產生二環中間物III。此環丙烷化作用可於胺鹼存在下在有機溶劑中合宜地進行。用於此反應之適合的溶劑包括：乙腈、二氯甲烷、苯、甲苯及二甲苯；較好是乙腈或二氯甲烷。適用於此反應之胺鹼爲無親核性的鹼，如1,8-二吖二環[5.4.0]十一碳-7-烯，吡啶及吡啶甲基。用於此反應之較佳的胺鹼爲1,8-二吖二環5.4.0]十一碳-7-烯。較好，乙氧羰基甲基二甲鎂化溴與胺鹼反應，在原位產生(二甲基亞硫醯基)醋酸乙酯。生成的混合物以2-環烯-1-酮處理。2-環烯-1-酮之實例包括2-環戊烯-1-酮，2-環己烯-1-酮，2-環庚烯-1-酮，及2-環辛烯-1-酮。反應進行的溫度通常是約25℃至約50℃，較好約25℃至約30℃。反應在約18小時至約3天可達完全。

二環中間物III以Strecker或Bucherer-Bergs反應，繼中間物之水解作用可轉化成二環胺基酸。Krauch and Kunz, Organic Name Reactions, 76, (1964)，(見此中之參考)。較好，二環的酮III與氰化鉀或氰化鈉水溶液及碳酸銨反應，以產生內醯脲中間物。此反應通常在醇溶劑中進行，如乙醇或甲醇。反應進行的溫度通常爲約25℃至約溶劑之迴流溫度，較好約50℃下。反應在約18小時後可達完全。異構的內醯胺可分離並如下述般純化。較好，異構的內醯胺混合物利用氫氧化鈉水解，再酯化，勿需分離或純化可生成式V或式VI化合物。此水解作用通常在溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17）

劑之迴流時間下進行，歷約15小時至約20小時。

水解的產物，爲其中R^1是氫之式I化合物異構混合物，較好酯化再分離非對映體及對映體。當在水解中移出羧基保護基時，接下來可製備二酯。在醇中之羧酸或二羧酸溶液，於甲醇、乙醇、異丙醇或正丁醇，以亞硫醯二氯處理，並加熱至迴流。典型而言，將水解產物溶液冷卻至約0℃，再加亞硫醯二氯。酯化作用在約48小時後通常可完全。

式V及式VI化合物之非對映立體異構混合物，利用標準技術分離。較佳的分離方法是結晶法及/或層析法。式V及VI化合物形成酸加成鹽而選擇性結晶，如草酸鹽。鹽之製備係以草酸及乙醇處理含有式V及VI化合物混合物之乙酸乙酯溶液。可加入額外的乙醇以助非對映立體異構物之一之結晶。此步驟可生成一種異構物富含之晶體物質，及富含另一異構物之濾液(母液)。化合物可利用層析進一步純化，如矽膠層析。

式V及VI化合物若必要時可水解，且移去羧基保護基以製備其中R^1及R^4均爲氫之式I化合物。化合物之水解通常以鹼水溶液，如氫氧化鈉，處理在有機溶劑中，如四氫呋喃之式V或VI化合物溶液。此水解作用通常在室溫下進行，且需約18小時反應才會完全。羧基保護基利用標準的合成方法移去。見McOmie and Greene and Wuts。

式V及VI化合物各非對映立體異構對之對映體，可利用標準的解析技術解析之。見Jacques, Collet, and Wilen, Enantiomers, Racemates, and Resolutions, (1981)。對

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（18）

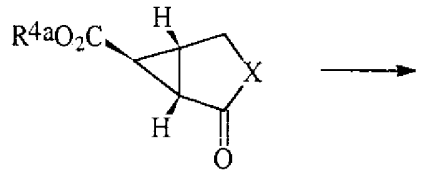
映體較佳的解析方法是在外消旋修飾作用及旋光性(對掌性)解析劑之間形成非對映立體異構鹽。Jacques, Collet, and Wilen, Chapter 5。其中R^{4a}代表羧基保護基之式V及式VI化合物，可利用酸性對掌生解析劑解析。適合的酸性對掌性解析劑實例包括(+)-樟腦酸，(+)及(-)-二苄醯酒石酸，二丙酮酮基古洛糖酸、拉沙里菌素(lasalocit)、(+)及(-)-杏仁酸、(+)及(-)-蘋果酸、(+)及(-)-奎寧酸、(+)及(-)-酒石酸、(+)-二-對位-甲苯甲醯基-D-酒石酸、及(-)-二-對位-甲苯甲醯基-L-酒石酸。對其中R^{4a}代表羧基保護基之式V及VI化合物而言，較佳的酸性解析劑爲(+)-二-對位-甲苯甲醯基-D-酒石酸及(-)-二-對位-甲苯甲醯基-L-酒石酸。式V及VI化合物，其中R^{4a}代表氫，可利用鹼性對掌性解析劑解析。此種作用物之實例是(S)-1-苯基乙胺。

另外，二環的式III化合物可如流程II所示的轉化或非對映立體異構之內醯脲混合物。

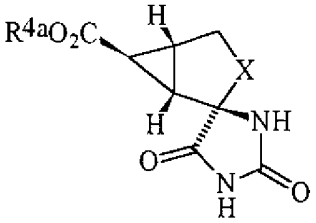
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（19）

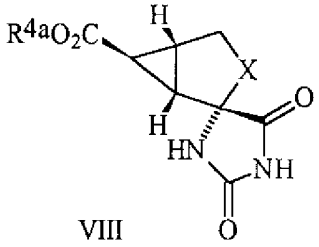
流程II



III



VII



VIII

如上述製備之二環的式III化合物，與氰化鉀或氰化鈉溶液及碳酸銨反應，產生非對映立體異構的內醯脲中間物，式VII及式VIII化合物。此反應通常在水及醇之混合物中進行，如甲醇及乙醇。反應進行的溫度爲約55℃至約60℃，且通常可在約18小時至約4天後完全。非對映立體異構產物利用標準技術分離，如結晶法及/或層析法。較好，式VII及VIII化合物以結晶法分離。

式VII及VIII化合物，其中R^{4a}代表氫，可利用鹼性對掌性解析劑予以解析。鹼性對掌性解析劑之實例爲(R)-1-苯基乙胺。

內醯脲中間物，式VII或VIII化合物，以水解作用轉化

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

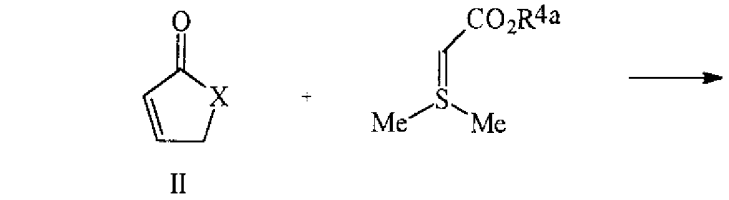
裝 訂 線

五、發明說明（20）

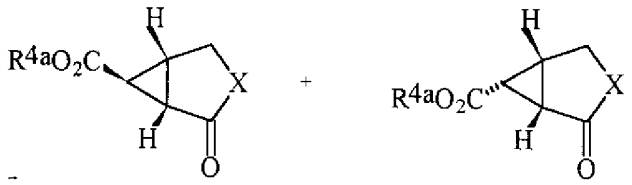
成式I化合物，其中R^1及R^4是氫。內醯脲基及酯基利用鹼水溶液水解，如氫氧化鈉，或酸水溶液水解，如氫氯酸。此水解作用通常在約100℃至約150℃下進行。生成的式I化合物利用離子交換層析純化。

式I化合物，其中R^2是氫且R^3是CO_2R^{4a}，如流程III所示地製備：

流程III



II



III　　IX

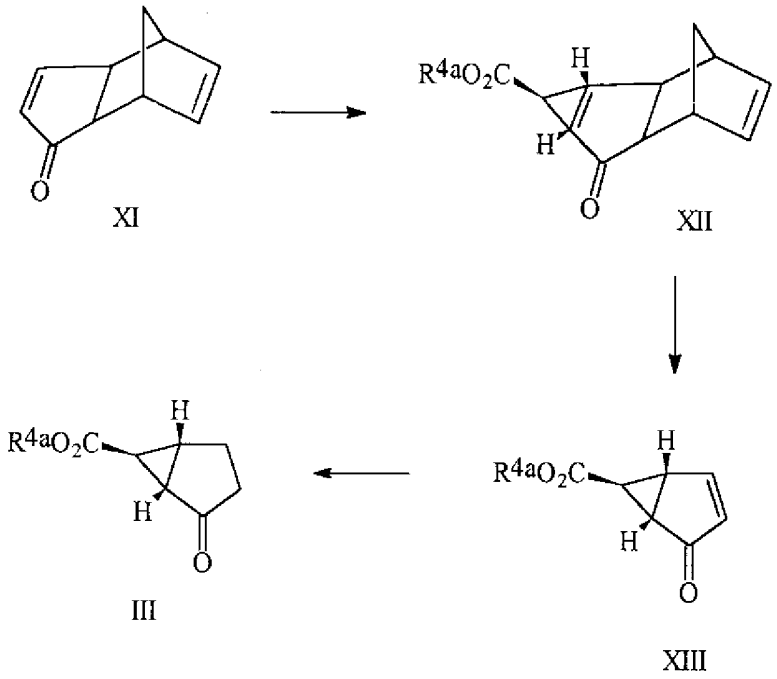
2-環烯-1-酮與羧基經保護之(二甲基亞硫醯基)醋酸酯反應，以產生異構的二環中間物III及IV。此環丙烷化作用在有機溶劑中進行，溫度約45℃至約85℃。適合的溶劑包括苯、甲苯、二甲苯及乙腈。較好反應在苯中以50℃進行。非對映立體異構之產物利用矽膠層析分離。式IX化合物利用上述式III化合物轉化之步驟，轉化成式I化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（21）

式III化合物，其中X代表CH_2，也可如流程IV般製備。

流程IV



式XI化合物與(經保護之羧基)甲基二甲鎂基溴反應，產生其中R^{4a}是羧基保護基之式XII化合物。反應可依此中式II化合物之環丙烷化作用方法合宜地進行。生成的式XII化合物再加熱轉化成式XIII化合物，如溫度範圍在由160℃至500℃，較好由180℃至300℃。式XII化合物之加熱可釋出環戊二烯。此步驟可在惰性氣體下合宜地進行，如氮，並有惰性有機溶劑之存在，如二氯苯。所生成的式XIII化合物再以還原作用轉化成式III化合物，如在Pd/c存在下行氫化作用。還原作用進行的溫度在由0至50℃爲合宜。還原作用之適合的溶劑包括醇類，如乙醇，酯如乙酸乙酯

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（22）

，芳族烴類如甲苯及醯胺類，如二甲替甲醯胺。

應了解利用旋光性的式XI化合物爲起始物質，可得具旋光性的式III化合物。

式XIII化合物咸信是新穎的，且提供本發明進一步方面。

式XI化合物（包括旋光性型式）可依Klunder et al., Tetrahedron Lett., 1986, 27, 2543及Takano et al., Synlett. 1991, 636之方法製備。

式I化合物，其中R^1及R^4爲C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基，芳基或芳基烷基，可製備自其中R^1及R^4是氫之相當的化合物。這些化合物通常利用標準的合成法製備。於典型的實例中，式I化合物，其中R^1及R^4是氫，可與C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基，芳基或芳基烷基醇在酸存在下反應，以產生相當的酯。典型而言，此反應以過量的醇在催化劑量的濃硫酸存在下進行。

式I化合物，其中R^1及R^4不相同，可製備自二酸，R^1及R^4均爲氫者，利用標準的合成有機技術進行。如，可應用爲選擇性官能化穀胺酸及天冬胺酸之羧基而發展之化學。另外，選擇在內醯脲素水解條件下是穩定的式X化合物上的羧基保護基，如羧基可選擇性予以操作。

本發明的式I化合物爲某些親代謝興奮性胺基酸受體之激動劑。特言之，式I化合物爲消極偶合之cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體之激動劑。因此，本發明另一方面是有關影響哺乳動物中興奮性胺基酸受體之方法，此方法包括對

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度通用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（23）

需經調控之興奮性胺基酸神經傳送之哺乳動物投予藥學上有效劑量的式I化合物。所謂"藥學上有效劑量"表示本發明化合物可影響興奮性胺基酸受體之劑量。經由影響，本發明化合物作用如激動劑。當本發明化合物以激動劑般作用時，化合物與EAA受體之交互作用可模倣此受體與天然配體(即L-穀胺酸)交互作用之反應。

所投予之特殊化合物劑量當然由包圍病例之特殊狀況而定，包括所投予之化合物、投藥路徑、接受處理之特殊狀況，及相似的考量。化合物可以各種路徑投予，包括口服、經直腸、穿皮、皮下、靜脈內、肌內、或鼻內路徑。另外，化合物可以連續滴注法投藥。典型的每天劑量在由約0.001毫克/公斤至約100毫克/公斤本發明活性化合物。較好，每天劑量在約0.05毫克/公斤至約50毫克/公斤，更好是由約0.1毫克/公斤至約20毫克/公斤。

已示出有各種生理功能會受興奮性胺基酸傳送之過度或不適當所影響。本發明的式I化合物咸信具有治療和此狀況有關之各種哺乳動物神經失調症之能力，包括急性神經學失調症，如大腦缺失繼以心迴路手術及移植性、大腦絕血(如中風及心跳停止)、脊椎外傷、頭部外傷、早產性缺氧、及低血糖性神經元傷害。咸信式I化合物具有治療各種慢性神經學失調症之能力，如阿滋海默爾氏病、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化、AIDS-誘生之癡呆、眼球傷害及視網膜病、認識力失調症、及自發性及藥物誘生之巴金森氏病。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（24）

本發明的式I化合物咸信也有治療哺乳動物中其他神經學失調症之能力，其係與穀胺酸官能失調有關，包括肌肉痙攣、驚厥；偏頭痛；尿失禁；精神病；藥物耐性，戒斷及斷絕(如阿片類，苯並二氮雜草，菸鹼，古柯鹼，或乙醇)；戒煙；焦慮及相關失調症(如驚怕發作及與壓力有關之失調症)；嘔吐；腦水腫；慢性疼痛；睡眠失調症；杜萊德氏症候群；照顧不足失調症；及延遲性運動困難。

本發明爲cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體之激動劑。這些化合物可經由受體消極地偶合至腺苷酸環化酶，抑制環腺苷之形成。因此本發明的式I化合物咸信具有治療各種精神病學失調症之能力，如精神分裂症、焦慮及相關之失調症(如驚怕發作及與壓力有關之失調症)、抑鬱、兩極失調症、精神病、及強迫觀念強迫行爲失調症。

進行實驗以證明本發明之式I化合物有影響興奮性胺基酸受體之能力。化合物對親代謝穀胺酸受體之親和力，由(1S,3R)-1-胺基環戊烷-1,3-二羧酸-敏感性[^{3}H]穀胺酸結合至大鼠腦細胞膜之選擇性置換予以說明。以大腦前腦之粗製膜進行[^{3}H]穀胺酸([^{3}H]Glu)之結合，如Schoepp and True所述。Schoepp and True, Neuroscience, Lett., 145, 100-104 (1992); Wright, McDonald, and Schoepp, J. Neurochem., 63, 938-945 (1994)。式I化合物抑制50%結合之濃度(IC_{50})，或在10μM或100μM濃度式I化合物下[^{3}H]Glu百分置換率示於表I中。

表1，式I化合物之受體結合。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（25）

化合物[a] No.	IC_{50}（μM）
3[b]	0.32
6[c]	0.18
7[c]	160.78
8[b]	3.2

a.實驗段落之化合物編號

b.呈對映體混合物之受試化合物

c.呈純對映體之受試化合物

d.呈非對映體混合物之受試化合物

化合物3、6、7及8均爲二羧酸。一般而言，頃發現酯衍生物(式I中R^1及R^4之一或二者均非氫者)在受體結合試驗上是無活性的。然而，咸信這些化合物可於活體內水解成相當的酸且之後如前藥般作用。應了解，本發明提出可在活體內產生活性酸之活性二羧酸及任何的前藥型式。

式I化合物可有效地影響cAMP-連接之親代謝穀胺酸受體。利用Schoepp及Johnson所述之方法在大鼠海馬及大鼠腦皮質試驗其減少forskolin-刺激之cAMP形成之能力。Schoepp and Johnson, Neurochem. Int., 22, 277-283 (1993)。這些實驗結果示於表II。

表II Forskolin-刺激之cAMP形成抑制作用

	EC_{50}（μM）	
化合物No.	6	7
大鼠大腦皮質	.055±.017	22.0±3.4
大鼠海馬	.036±.015	29.4±3.04

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（26）

式I化合物治療焦慮或相關失調症之能力，可利用熟知之懼怕加強之驚嚇及焦慮架高加入迷宮模式予以證明，此分別述於Davis, Psychopharmacology, 62:1; 1979及Lister, Psychopharmacol, 92:180-185; 1987。

在懼怕加強之驚嚇模式中，動物曝於局外的刺激物下，如光(經調適之刺激)加上令人反感的刺激，如電擊(未經調適之刺激)。在調適之後，當動物面對大的嘈鬧刺激，在驚嚇刺激前之光照時會誘生更大的驚怕反應。

架高加上迷宮模式是依據齧齒類對高處及空曠地區先天反感之本性爲基礎。

苯甲二氮䓬(Diazepam)及丁螺旋酮(buspirone)可在懼怕加強之驚嚇模式中，有效地減少和光出現有關之害怕感(增加之驚嚇反感)，且可減少架高及迷宮模式中，其對空曠地區之害怕感。

公的Long Evans大鼠(180-400克)或公的NIH Swiss老鼠(18-35克)得自Harlan Sprague-Dawley, Cumberland, IN, USA，且在試驗前至少適應3天。動物關在23±2℃(相對濕度30%至70%)並任意給予Purina Certified Rodent飼料及水。光照期爲12小時的光及12小時的黑暗，並在約1800時開始天黑。

受試化合物溶於純水之溶媒中，並以5N NaOH中和至pH7-8才可使用。苯甲二氮䓬(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO)逐滴加入Tween 80而懸浮於純水中。對照組動物則只接受個別的溶媒。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（27）

懼怕加強之驚嚇：SL-LAB室(San Diego Instruments San Diego, CA)用於適應期，用以產生及記錄驚嚇反應。以典型的調適步驟產生加強的驚嚇反應。簡言之，在前2天大鼠先放於驚嚇室中，其內裝置有電擊柵極。經過5分鐘適應，各大鼠接受1mA電擊(500ms)在此之前爲5秒的光照(15瓦)，此點在電擊期間均維持著。在各調適期間均有光及電擊之出現，大鼠灌以受試化合物之水溶液，並進行驚嚇試驗。在試驗之初出現10個相繼的音響驚嚇刺激(110dB，成對的無光刺激)，以將最初適應刺激之快速期減至最少。之後，在接著是20個交替的單獨噪音或噪音前先有光線之試驗。排除最初的試驗性妨礙，將整個試驗期間各大鼠對各試驗型式之驚嚇反應幅度平均(單獨的噪音對光線加上噪音)。數據以單獨的噪音及光線加上噪音二者之差異示出。結果示於表III中。

表III懼怕加強之驚嚇

受試化合物	ED_{50}(毫克/公斤，p.o.)
化合物6	0.3
化合物7	無活性*
苯甲二氮䓬	0.4

*在最高受試劑量下，10毫克/公斤，p.o.

自動架高加上迷宮：架高加上迷宮之設計是以Lister(1987)對老鼠之確認爲基礎。整個迷宮由透明的塑膠玻璃製成。迷宮含二個開放的臂(30×5×0.25公分)及二個圍繞的臂(30×5×15公分)。各迷宮臂之地板縮成波狀以使

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（28）

有觸感。臂自中央平台延伸，並互相爲90°角度。迷宮升高離地板45公分，並以紅燈照之。沿著迷宮各臂架上個別的外光線光電池，以追踪關閉、打開或(刺探)nosepoke活性。老鼠分別安置在迷宮之中央地板，並記錄關閉的臂、開放的臂及(刺探)nosepoke的數目(探察頭僅由迷宮之關閉臂進入開放臂)，並用來測度在5分鐘試驗期中於迷宮各部份之臂實體及所費時間。

口服化合物6，於1、3及10毫克/公斤劑量下可造成開放臂活性顯著的增加。(刺探)nosepoke計數在3毫克/公斤下顯出有重大的增加。在化合物6任一劑量下關閉臂活性計數仍無顯著變化。

式I化合物保護溫血哺乳動物以免於藥物戒斷或斷絕作用之能力，可利用聽覺驚嚇模式予以證明。在此模式中，動物投藥(菸鹼或苯甲二氮䓬)再停藥。藥物給藥的此種中斷可誘使動物對音響刺激之驚嚇反應增加。再投予受試化合物至動物以決定其是否可減慢所增加之驚嚇反應。

長Evans大鼠(200-400克；Harlan Sprague Dawley, Columbus, IN)個別關在受控環境下，並有12小時白天-黑夜循環且自由給予食物(Purina Rodent Chow飼料)及飲水。大鼠以isoflurane麻醉，且Alzet等滲泵(Alza Corporation)於皮下植入。

受試化合物溶於純水之溶媒中，使用時才以5N NaOH中和至pH7-8。苯甲二氮䓬(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO)懸浮於由40% PEG 300，10% EtOH，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（29）

2%苄醇，1%吐溫80，及47%純水組成之溶媒中。菸鹼(Research Biochemicals Inc., Natick, MA)則溶於食鹽水中。對照組動物只接受個別的溶媒。

菸鹼之戒斷：充滿傳送泵，以遞送菸鹼(6毫克/公斤/天，s.c.)、苯甲二氮䓬(10毫克/公斤/天，s.c.)、受試化合物(0、1、3、10毫克/公斤/天，s.c.)或溶媒。泵皮下植入12天後，大鼠以Bofturane麻醉再移出泵。於戒斷之中(於泵移出後)利用San Diego Instruments驚嚇室(San Diego, CA)記錄個別大鼠對音響驚嚇之反應(高峰幅度，Vmax)。驚嚇期是先有70±2dBA背景噪音下的適應期5分鐘，再繼以25次音響刺激(120±2dBA噪音，歷50毫秒)以8秒鐘爲間隔。再對各期中全部25次刺激的高峰驚嚇幅度予以平均，且此處示出之數據爲全部期間之平均。在戒斷1、2、3、4或5天時每天評估音響驚嚇反應。在第12天泵移出前評估基線的驚嚇反應。

與只接受水之對照組大鼠比較下，慢性菸鹼曝露停止後的前三天，對音響之驚嚇反應會顯著地增加。以0.03亮毫克/公斤以上，i.p.之菸鹼劑量置換之大鼠，並不會呈現在無菸鹼置換之動物中所見之相同增強驚嚇反應。以化合物6預先處理，也可在驚嚇反應中產生因戒斷誘使之驚嚇增加之依劑量而定之阻斷。與菸鹼對照組比較時(ED_{50}=0.7毫克/公斤，i.p.)在3毫克/公斤p.o.之化合物6劑量下，可明顯地見到增強之驚嚇有顯著的減緩。

苯甲二氮䓬戒斷：與接受溶媒之對照組大鼠比較，慢性苯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（30）

甲二氮䓬曝露戒斷後前4天，對音響的驚嚇反應會顯著增加，苯甲二氮䓬的3及10毫克/公斤置換劑量不會阻斷增加的驚嚇反應，且在某些例子中進一步是顯示耐性之增加的反應性。大鼠在驚嚇反應前60分鐘每天接受30毫克/公斤，i.p.苯甲二氮䓬，而當與苯甲二氮䓬對照組比較時，在芋甲二氮䓬戒斷後，1至4天並未顯示反應性有所增加。以化合物6預處理預期可增加在苯甲二氮䓬曝露戒斷後之驚嚇反應。與對照組比較0.1及0.3毫克/公斤劑量的化合物6(p.o.)可顯著地減弱所加強之驚嚇(ED_{50}=0.1毫克/公斤，p.o.)。

本發明化合物在投藥前較好先予以調和。因此，本發明另一方面是含有式I化合物，配合一種以上藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之藥學調和物。本藥學調和物可利用熟知且易得的組份以已知步驟製備。在製作本發明組成物時，活性組份通常可與載劑混合，或爲載劑所稀釋，或包圍在載劑內，並可呈膠囊劑、發泡性顆粒、紙包劑或其他容器內。當以載劑充作稀釋劑時，其可爲固體、半固體、或液體物質，作用如活性組份之溶媒、賦形劑或介質。組成物可呈錠劑、丸劑、散劑、糖錠、發泡顆粒劑、扁囊劑、酏劑、懸液劑、乳劑、溶液劑、糖漿劑、氣霧劑、油膏含有如高達10%按重計之活性化合物，軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液劑、皮膚貼劑、皮下植入劑、及無菌包裝之散劑。

適合的載劑、賦形劑及稀釋劑實例包括：乳糖、右旋糖

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（31）

、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、膠質、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、西黃耆膠、明膠、矽酸鈣、液晶體纖維素、聚乙烯吡啶酮、纖維素、糖漿水溶液、甲基纖維素、羥苯甲酸甲酯及丙酯、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸、及礦油。調和物可另外包括有潤滑劑、沾濕劑(界面活性劑)、乳化及助懸劑、保藏劑、甜化劑、或芳香劑。本發明的組成物可應用技藝中熟知之步驟，調和成投藥後活性組份有快速、持續或延緩的釋出。

組成物較好調和成單位劑型，各劑量含有由約1毫克至約500毫克，較好由約5毫克至約200毫克活性組份。所謂"單位劑型"指適合人類及其他哺乳動物單位劑量之物理上分離的單位，各單位含有經估計可產生欲求療效之預定量的活性物質，並加上適合的藥用載劑、稀釋劑或賦形劑。以下調和物實例僅用以說明而非限制本發明範圍。

調和物1

利用以下組份製備硬明膠膠囊劑：

	含量(毫克/膠囊劑)
2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	250
澱粉，經乾燥的	200
硬脂酸鎂	10
合計	460毫克

以上組份混合再充填至含量460毫克之硬明膠膠囊中。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（32）

調和物2

利用以下組份製備錠劑：

	含量(毫克/錠劑)
2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	250
纖維素，微晶狀	400
二氧化矽，發煙的	10
硬脂酸	5
合計	665毫克

組份拌合再壓製成爲各重665毫克之錠劑。

調和物3

利用以下組份製備氣霧劑溶液：

	重量%
2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	0.25
乙醇	29.75
推進劑22 (氯二氟甲烷)	70.00
合計	100.00

活性化合物混合以乙醇，且混合物加至部份的推進劑22中，冷卻至-30℃再轉移至充填裝置中。所需之量再填加至不銹鋼容器中，並以其餘的推進劑稀釋之。再裝活門單位至容器中。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（33）

調和物4

如下製成各含有60毫克活性組份之錠劑：

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	60毫克
澱粉	45毫克
微晶體纖維素	35毫克
聚乙烯吡咯啶酮	4毫克
羧甲基澱粉鈉	4.5毫克
硬脂酸鎂	0.5毫克
滑石	1毫克
合計	150毫克

活性組份、澱粉、及纖維素通過45號U.S.篩，再充份混合。聚乙烯吡咯啶酮溶液與生成的粉末混合，再過14號U.S.篩。如此產生之顆粒在50℃下乾燥，並過No.18號U.S.篩。羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石，先前已過No.60 U.S.篩，再加至顆粒中，經混合及在製錠機上壓錠可生成各重150毫克之錠劑。

調和物5

如下製成各含80毫克活性組份之膠囊劑：

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	80毫克
澱粉	59毫克
微晶體纖維素	59毫克
硬脂酸鎂	2毫克
合計	200毫克

活性組份、纖維素、澱粉及硬脂酸鎂拌合，過No.45號篩，再充填至200毫克含量之硬明膠膠囊中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（34）

調和物6

如下製成各含225毫克活性組份之栓劑：

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	225毫克
飽和的脂肪酸甘油酯	2,000毫克
合計	2,225毫克

活性組份通過No.60 U.S.篩，再懸浮於飽和的脂肪酸甘油酯，後者先前以少量熱熔化之。混合物再倒入通稱容量2克之栓劑模中，再令其冷卻。

調和物7

如下製成每5毫升劑量含50毫克活性組份之懸液劑：

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	50毫克
羧甲基纖維素鈉	50毫克
糖漿	1.25毫升
苯甲酸溶液	0.10毫升
香料	q.v.
色素	q.v.
純水加至	5毫升

藥物通過No.45 U.S.篩，再與羧甲基纖維素鈉及糖漿混合以形成平滑的糊劑。苯甲酸溶液、香料及色素以某些水稀釋，再攪拌加入。再加足夠的水以產生所需含量。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（35）

調和物8

如下製備靜脈內調和物：

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸	100毫克
甘露醇	100毫克
5N氫氧化鈉	200微升
純水加至合計	5毫升

以下實例進一步說明本發明化合物及其合成方法。實例不用以限制本發明範圍且不應如此限制。所有實驗均在無水氮或氬之正壓下進行。所有溶劑及試劑均購自商業來源，並以收受方式使用除非另有所示。使用前自鈉或二苯甲酮鈉中蒸餾可得無水的四氫呋喃(THF)。質子核磁共振(^{1}H NMR)光譜，在300.15MHz得自GE QE-300分光光度計，500MHz Bruker AM-500分光光度計，或200MHz Bruker AC-200P分光光度計。自由原子撞擊質量光譜(FABMS)在VG ZAB-2SE儀器上進行。利用VG 70SE或Varian MAT 731儀器進行場解析質量光譜(FDMS)。以Perkin-Elmer 241旋光測定計偵測旋光度。在Waters Prep 500 LC上之層析分離，通常利用教科書中所示之溶劑直線梯度。反應之追踪可利用薄層層析進行(TLC)。薄層層析利用E. Merck Kieselgel 60 F_{254}板，5公分×10公分，0.25毫米厚度進行。各點利用UV及化學須測之組合偵測(板子浸在鉬酸高鈰銨溶液中[75克鉬酸銨及4克硫酸鈰(IV)於500毫升10%硫酸水溶液]，再於熱盤上加熱。如Still, et al. Still, Kahn, and Mitra, J.

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（36）

Org. Chem., 43, 2923 (1978)所述進行快速層析。碳、氫、及氮之元素分析於Control Equipment Corporation 440 Elemental Analyzer上決定，或以Universidad Complutense Analytical Centre進行(Facultad de Farmacia, Madrid, Spain)。熔點在開口玻璃毛細管中決定，於Gallenlkamp熱空氣浴熔點裝置上，或Büchi熔點裝置，並未經校正。括號內之數字爲化合物編號。

製備1

乙氧羰基甲基二甲基鏻化溴

溴乙酸乙酯(265克)及二甲硫(114克)於丙酮的溶液(500毫升)在室溫下攪拌。3天後，反應混合物過濾以分離出標題化合物。熔點88-90℃。

實例1

(1SR,5RS,6SR)2-酮基二環[3.1.0]己烷-6-羧酸乙酯

乙氧羰基甲基二甲基鏻化溴(45.5克)於甲苯(350毫升)之懸浮液，以1,8-二吖二環[5.4.0]十一碳-7-烯(30.2克)處理。生成的混合物在室溫下攪拌。1小時後，反應混合物以2-環戊烯-1-酮(19.57克)處理。再18小時後，反應混合物加至1N氫氯酸/氯化鈉溶液中。生成的混合物以二乙醚萃取。混合的乙醚萃取物在硫酸鎂上乾燥、過濾、再真空濃縮。殘留物以矽膠層析純化，以10%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯/己烷之直線梯度溶離，可生成22.81克標題化合物，熔點：36-38℃。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（37）

FDMS：m/z=168(M+)。

分析估計$C_9H_{12}O_3$：C, 64.27; H, 7.19。

實測值：C, 64.54; H, 7.11。

實例2

(1SR,2RS,5RS,6SR)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯(1)及

(1SR,2SR,5RS,6SR)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯(2)

實例1所述製備之化合物(22.81克)於乙醇(200毫升)之溶液，以氰化鉀(9.71克)水溶液及碳酸銨(21.2克)於水(200毫升)處理。生成的混合物加熱至約50℃。約18小時後，會反應混合物冷卻至室溫，再以氫氧化鈉(16.2克)處理。生成的混合物加熱至迴流。約18小時後，反應混合物冷卻至室溫，再冷卻至0℃。冷卻混合物之pH值加濃鹽酸調至pH 1。此混合物在眞空下濃縮至乾。殘留物溶於乙醇中，冷卻至0℃，再以亞硫醯二氯(80.6克)處理。生成的混合物加熱至迴流。約48小時後，反應混合物眞空下濃縮至乾。殘留物以1N氫氧化鈉處理，且生成的混合物以二乙醚萃取。混合的醚萃取物在碳酸鉀上乾燥，過濾，並眞空濃縮生成24.6克標題化合物之混合。

實例3

(1SR,2SR,5RS,6SR)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯(2)

依實例2製備的化合物(20.71克)於乙酸乙酯(200毫升)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（38）

之溶液，以草酸(15.46克)於乙醇(50毫升)之溶液處理。生成的混合物在室溫下攪拌。1小時後，反應混合物以額外的乙醇處理(50毫升)。18小時後，混合物過濾，且濾液在眞空下蒸發至乾。殘留物以1N氫氧化鈉處理，生成的混合物以二乙醚萃取。混合的乙醚萃取物以鹽水洗滌，於碳酸鉀上乾燥，過濾，並眞空濃縮。殘留物以矽膠層析純化，以二氯甲烷：5%氫氧化銨/甲醇(97:3)溶離，可生成15.41克標題化合物。

FDMS：m/z=242(M+H)。

分析估計$C_{12}H_{19}NO_4$：C, 59.74; H, 7.49; N, 5.81。

實測值：C, 59.78; H, 8.13； N, 5.77。

實例4

(1SR,2SR,5RS,6SR)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(3)

實例3所述製備之化合物(3.1克)於2N氫氧化鈉(25毫升)及四氫呋喃(25毫升)之溶液，在室溫下處理。約18小時後，在減壓下移去四氫呋南，且生成溶液之pH值調至pH 9。標題化合物利用離子交換層析純化(Bio-Rad AG1-X8)，以50%乙酸/水溶離，可生成2.12克。熔點：>250℃(分解)。

FDMS：m/z=186(M+H)。

分析估計$C_8H_{11}NO_4$：C, 51.89; H, 5.99; N, 7.56。

實測值：C, 51.74; H, 6.15； N, 7.45。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ ）

39 86.4.25

實例5

(1SR,2SR,5RS,6SR)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯(2)鹽酸鹽

實例3所述製備的化合物(2.41克)於二乙醚(75毫升)之溶液在室溫下攪拌，鹽酸氣體通過溶液表面直到鹽未進一步形成爲止。又5分鐘後，鹽以過濾移去，以冷的二乙醚洗滌，並在60℃之眞空下乾燥約18小時，可生成2.75克標題化合物。熔點：189-191℃。

FDMS：m/z=242(M+H)。

分析估計$C_{12}H_{20}ClNO_4$：C, 51.89; H, 7.26; N, 5.04。

實測值：C, 52.03; H, 7.48； N, 5.06。

實例6

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(-)-二乙酯(4)

實例3所述製備的化合物(6.56克)外消旋混合物於乙酸乙酯(100毫升)之溶液，以(+)-二-對位-甲苯甲醯基-D-酒石酸(12.0克)於乙酸乙酯(100毫升)之溶液處理。經室溫下靜置一夜後，晶狀固體以過濾移去，再乾燥生成14.7克。濾液冷卻至0℃可得額外的晶狀固體。混合晶狀固體粒子並溶於熱乙酸乙酯中，其中含有足夠的2-丙醇以使溶解完全。冷卻至0℃後，晶狀固體以過濾分離，生成2.3克固體，其具有≧95%以上的對映體。鹽分配於碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯中可得自由態鹼。有機相分離，在碳酸鉀上乾燥，過濾，並眞空濃縮可生成0.77克標題化合物。

FDMS：m/z=242(M+H)。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

五、發明說明（40）

旋光度：α_D=-5.15°(c=1, EtOH)。

分析估計$C_{12}H_{19}NO_4$：C, 59.74; H, 7.94; N, 5.81。

實測值：C, 59.68; H, 8.13； N, 5.58。

實例7

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(+)-二乙酯(5)

實例6之母液混合再於眞空下濃縮。酸加成鹽可分配於碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯中而轉化成自由態鹼。有機相分離，於碳酸鉀上乾燥，並眞空濃縮生成3.7克油。此油以(-)-二-對位-甲苯甲醯基-L-酒石酸(7.14克)於乙酸乙酯(100毫升)處理。經室溫下靜置一夜後，晶體過濾收集再乾燥。晶體固體溶於熱乙酸乙酯中，其丙含足夠的2-丙醇以達成完全溶解。經冷卻至0℃，晶體以過濾分離可生成2.25克標題化合物，對映體則超過≧95%。依實質上如上述可得標題化合物之自由鹼型，生成0.74克。

FDMS：m/z=242(M+H)。

旋光度：α_D=7.22°(c=1, EtOH)。

分析估計$C_{12}H_{19}NO_4$：C, 59.74; H, 7.94; N, 5.81。

實測值：C, 59.81; H, 7.88； N, 5.76。

實例8

(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(6)

如實例6製備之化合物(0.69克)於四氫呋喃(10毫升)之溶液，以1N氫氧化鈉(10毫升)處理，生成的混合物在室溫下劇烈攪拌。數天後，標題化合物以陰離子-交換層析(Bio-Rad AG1-X8)分離，利用50%醋酸/水溶離可生成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（41）

0.53克標題化合物。

FDMS：m/z=186(M+H)。

旋光度：α_D=21.32°(c=1, 1N HCl)。

分析估計$C_8H_{11}NO_4 \cdot 1.25H_2O$：C, 46.26; H, 6.55; N, 6.74。實測值：C, 46.68; H, 6.47； N, 6.49。

實例9

(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(7)

標題化合物實質上依實例8所述製備，製備自以實例7方法製備之化合物(0.59克)。數天後，標題化合物以陰離子-交換層析分離(Bio-Rad AG1-X8)，以50%乙酸/水溶離，生成0.45克標題化合物。

FDMS：m/z=186(M+H)。

旋光度：α_D=-22.72°(c=1, 1N HCl)。

分析估計$C_8H_{11}NO_4 \cdot H_2O$：C, 47.29; H, 6.45; N, 6.89。實測值：C, 47.50; H, 6.62； N, 6.31。

實例10

(1SR,2SR,5RS,6RS)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(8)

標題化合物製備自(1SR,2SR,5RS,6RS)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯，實質上如實例3及4所述。

實例11

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(+)-二乙酯鹽酸鹽

無水HCl氣體通過實例6化合物於無水二乙醚(75毫升)0℃溶液之表面，直到白色沈澱停止形成爲止。生成的懸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（42）

修正
86.4.25 日
補充

液在室溫下攪拌2小時。反應混合物再以二乙醚(100毫升)稀釋，並在眞空下過濾固體。固體以Et_2O(250毫升)洗滌，並在70℃之眞空下乾燥4小時，可生成標題化合物(2.32克，8.4毫莫耳)，77%。mp=138-140℃。FDMS=242 M^++1。分析估計：$C_{12}H_{20}NClO_4$：C, 51.89; H, 7.26; N, 5.04。實測值：C, 51.61; H, 7.32； N, 4.99。[α] D=+35.52°(c=0.09, H_2O)。

實例12

(+)-[1R-(1aα,1aβ,1b,2b,5a,5aβ,6aα)]-1,1a,1b,2,5,5a,6,6a-八氫-6-酮基-2,5-甲醇基環丙[a]茚-1-羧酸乙酯

乙氧羰基甲基二甲鏻基溴(8.46克，36.9毫莫耳)於27毫升乙腈之淤漿，在環境溫度及氮氣下以1,8-二吖二環[5.4.0]十一碳-7-烯(5.52毫升，36.9毫莫耳)處理。經1小時攪拌後，生成的黃色混合物似(3aR)-3aα,4,7,7aα-四氫-4α,7α-甲撐基-1H-茚-1-酮(3.60克，24.6毫莫耳)固體分批處理共歷3分鐘。棕色反應在環境溫度下攪拌15小時。反應以5% HCl(13毫升)中止，再以鹽水稀釋150毫升)，並以甲基第三丁基醚(3×50毫升)洗滌。混合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾，並眞空濃縮生成棕色油(5.98克)。層析粗製的油(100克快速矽膠，8:1再2:1/己烷:乙酸乙酯)可生成5.0克(88%)標題化合物，爲無色油，經HPLC分析知爲單一非對映立體異構物：$[\alpha]_D^{25}$+112°(c 1.39, MeOH); Rf 0.55 (己烷:乙酸乙酯/2:1); IR ($CHCl_3$) 2982

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（43）

($CHCl_3$) 2982 (w), 2938 (w), 1720 (s), 1276 (m), 1185 (m), 1048 (w)公分$^{-1}$; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.18 (dd, 1H, J=5.6, 2.9 Hz),6.07 (dd, 1H, J=5.6, 2.9 Hz), 4.14 (q, 2H, J=7.1Hz), 3.24 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.86 (dd, 1H, J=6.9, 4.1 Hz), 2.64 (dd, 1H, J=6.9, 5.1 Hz), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.88 (t, 1H, J=3.0 Hz), 1.57及 1.37 (AB四 峰 , 2H, J=8.5 Hz), 1,26 (t, 3H, J=7.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 213.31, 170.78, 135.59, 134.16, 61.56, 51.47, 51.17, 46.45 (2個碳), 44.20, 39.76, 32.75, 25.76, 14.56。分析估計$C_{14}H_{16}O_3$：C, 72.39; H, 6.94。實測值：C, 72.63; H, 7.08。

實例13

(+)-[1(R),5(S),6(R)]-二環[3.1.0]己烷-3-烯-2-酮-6-羧酸乙酯

實例12產物(4.89克，21.1毫莫耳)於14毫升無水二甲亞碸之溶液，加熱至迴流並同時攪拌，再充入氮(表皮下方之針)以驅去釋出之環戊二烯，共歷24小時。反應冷卻至室溫，以甲基第三丁基醚(100毫升)稀釋，再水洗(1×50毫升)。水層以甲基第三丁基醚(1×25毫升)洗滌，再乾燥混合的有機萃取物($MgSO_4$)，過濾，並真空濃縮成淺黃色固體。粗製的環戊烯酮自己烷-甲基第三-丁基醚中給晶，生成1.91克(55%)標題化合物：

mp 96-98℃；$[\alpha]_D^{25}$+251° (c 1.12, MeOH); Rf 0.49 (己

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（44）

烷：乙酸乙酯/2:1); IR (KBr) 2997 (w), 1728 (s), 1747 (s), 1696 (s), 1292 (m), 1266 (s), 1190 (s), 1177 (s)公分$^{-1}$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.61 (dd, 1H, J=5.6, 2.5 Hz), 5.74 (d, 1H, J=5.6 Hz), 4.15 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.62 (br t, 1H, J=3.9 Hz), 2.26 (t, 1H, J=2.8 Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 203.56, 168.28, 159.96, 129.99, 61.70, 46.19, 30.39, 29.28, 14.49。分析估計$C_9H_{10}O_3$：C, 65.05; H, 6.07。實測值：C, 64.78; H, 6.24。

實例14

(+)-[1(R),5(S),6(R)]-二環[3.1.0]己烷-2-酮-6-羧酸乙酯

實例13產物(1.73克，10.4毫莫耳)於35毫升95%乙醇之溶液，在氮氣下以10% Pd/C(87毫克，5wt%)處理。燒瓶中充入氫，並在氫大氣(汽球壓力)下維持5小時之攪拌，此時，再加另外35毫克(2wt%)的10% Pd/C。混合物在氫下再攪拌50分鐘。燒瓶內充入氮氣，且經過濾移去催化劑，以乙酸乙酯洗滌。濾液及洗液在真空下濃縮生成黃色固體(1.75克)。粗製固體自己烷-甲基第三-丁基醚中結晶，可生成1.38克(79%)標題化合物：mp 63-65℃; $[\alpha]_D^{25}$-60° (c 1.34, MeOH); Rf 0.49 (己烷：乙酸乙酯/2:1); IR (KBr) 2987 (w), 1722 (s), 1410 (m), 1193 (s), 1009 (m), 827 (m)公分$^{-1}$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.16 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.52 (q, 1H, J=4.9 Hz), 2.29-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（45）

2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.28 (t, 3H, J=7.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 212.07, 170.80, 61.64, 36.17, 32.30, 29.59, 26.91, 22,87,14.56。分析估計 $C_9H_{12}O_3$：C, 64.27; H, 7.19。實測值：C, 64.10; H, 7.31。

實例15

(+)-[1(R),2(R),5(S),6(R),5'(R)]-2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸乙酯

實例14產物(1.20克，7.13毫莫耳)，氰化鉀(511毫克，7.85毫莫耳)及碳酸銨(1.37克，7.13毫莫耳)於7.1毫升95%乙醇及2.9毫升水之混合物，令其在30℃下攪拌10小時，再於室溫下13小時。混濁的黃色反應冷卻至0℃，再以7.8毫升冷水稀釋。經攪拌1.5小時，收集白色固體並以冷水洗滌(2×5毫升)。固體在眞空下乾燥生成1.17克(69%)標題化合物，經HPLC分析決定知爲單一非對映體：mp 247-249℃；$[\alpha]_D^{25}$+23° (c 1.05, MeOH); IR (KBr) 3504 (m), 3262 (m), 2983 (w), 2766 (w), 1771 (m), 1723 (s), 1415 (m), 1182 (w) 公分$^{-1}$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ 10.58 (S, 1H), 7.93 (S, 1H), 4.06 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.79 (dd, 1H, J=13.9, 8.5Hz), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J=7.1 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 178.30, 172.62, 157.01, 69.52, 61.04, 33.86, 30.37, 28.27, 26.49, 20.95, 14.93。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（46）

分析估計$C_{11}H_{14}N_2O_4$：C, 55.46; H, 5.92; N, 11.76。實測值：C, 55.76; H, 5.95; N, 11.84。

實例16

(+)-[1(R),2(R),5(S),6(R)]-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸

實例15產物(976毫克，4.10毫莫耳)，於8.2毫升3N NaOH之溶液，令其攪拌迴流24小時。一旦冷卻至室溫，反應直接應用至離子交換管柱(製備自50克Bio-Rad AG1-X8醋酸鹽樹脂，係以50毫升1N NaOH洗滌，再以50毫升水洗，之後應用反應混合物後見另50毫升的1N NaOH，以1:1/水:乙酸溶離，收集50毫升流份。流份2及3中含有產物，將之混合及真空濃縮可生成770毫克白色固體。固體在4毫升水中液漿並過濾，以水洗(1×4毫升)。固體在40℃真空下乾燥可生成634克(76%)標題化合物，爲白色粉末：IR (KBr) 3235 (br;s), 2971 (m), 2016 (br,w), 1694 (m), 1613 (s), 1509 (m), 1237 (m)公分$^{-1}$; ^{1}H NMR (三氟醋酸-d) δ 2.76-2.74 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (三氟醋酸-d) δ 179.43, 175.63, 69.53, 34.92, 31.25, 31.66, 27.63, 23.04。分析級樣品由水中結晶而製備：mp 277-280℃(分解)；$[\alpha]_D^{25}$-23° (c 1.35, 1N HCl)。

實例17

2-酮基二環[3.1.0]己烷-6-羧酸

60克2-酮基二環[3.1.0]己烷-6-羧酸乙酯及300毫升1N氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）

氧化鈉之混合物，在25-30℃下攪拌。2.5小時後，加入濃鹽酸以調pH值至0.8-1.2。生成的溶液以乙酸乙酯萃取。萃取物在硫酸鎂上乾燥、過濾，並濃縮生成49.1克(98%)粗製物質。自100毫升乙酸乙酯中再結晶，可生成標題化合物，mp 123.5-128℃。

FDMS：m/z=140(M+)。

分析估計$C_7H_8O_3$：C, 60.00; H, 5.75。實測值：C, 60.14; H, 5.79。

實例18

2-酮二環[3.1.0]己烷-6-羧酸(S)-1-苯基乙胺鹽

14克實例17化合物於140毫升25%乙醇於乙酸乙酯之溶液，與(S)-1-苯基乙胺(1當量)混合。經攪拌一夜後，沈澱的鹽以過濾分離，並乾燥生成11.87克(45.4%)欲求的鹽。以實例17之方法將鹽轉化成部份解析之2-酮基二環[3.1.0]己烷-6-羧酸，經分析顯示鹽爲68% ee。以重氮甲烷轉化成甲酯決定知其中對映體過量，之後在Chirallpak AS管柱上行對掌性HPLC，(40℃)以10%異丙醇/90%己烷溶離，1毫升/分，210毫微米下測度。

實例19

(+)-2-酮二環[3.1.0]己烷-6-羧酸

1.31克實例18產物及10毫升1N鹽酸之混合物，攪拌5分鐘再以乙酸乙酯萃取。萃取物在硫酸鈉上乾燥，過濾，並濃縮生成0.61克標題化合物，mp 110-115℃。產物經對掌性HPLC分析爲68% ee(實例18之方法)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（48）

FDMS：m/z=141(M+H)。

旋光度：α_D=49.85°。

實例20

(-)-2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸

如實例19所述製備之化合物(68% ee，1當量)，氰化鉀(1.25當量)及碳酸銨(2.5當量)之溶液混合並在乙醇/水中以25℃攪拌40小時。混合物以6N鹽酸酸化，濃縮，以水稀釋，並過濾生成79%產率之90:10非對映體異構之混合，mp 286-290℃。非對映立體異構混合物自異丙醇/水中再結晶，可生成48%產率標題化合物，爲100%非對映立體異構及100%對映立體異構純度(對映體比率以對掌性HPLC決定，在4.6×150毫米Chiralcel OD-H管柱上，以15%異丙醇/85%己烷，1毫升/分溶離，40℃，220毫微米下測度；非對映立體異構比率以HPLC決定。在Zorbax SB-苯基管柱上，40℃，以90:10緩衝溶液/乙腈溶離，2毫升/分，220毫微米下測度(緩衝溶液=0.1M磷酸二鹼鈉一水合物，調至pH2.1，利用磷酸)。

FDMS：m/z=211(M+H)

旋光度：α_D=-25.98°

分析估計$C_9H_{10}N_2O_4$：C, 51.43; H, 4.79; N, 13.33。

實測值：C, 51.38; H, 4.80； N, 13.26。

實例21

2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸乙酯

5.05克2-酮基二環[3.1.0]己烷-6-羧酸乙酯，2.15克氰

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（49）

化鉀，5.77克碳酸銨，30毫升2B-3乙醇及12毫升水之混合物，在35℃下攪拌，直到以HPLC知反應完全爲止。15小時後，反應混合物冷卻至0℃，再加33毫升水至混合物。在0℃下2小時後，沈澱物以過濾分離，並乾燥生成5.23克(73%)標題化合物，mp 217-220℃。

FDMS：m/z=238.1 (M+)

分析估計$C_{11}H_{14}N_2O_4$：C, 55.46; H, 5.92; N, 11.76。實測值：C, 55.74; H, 5.88； N, 11.50。

實例22

2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸

16.32克實例21產物及137毫升2N NaOH之混合物在25℃下攪拌。1小時後，加濃鹽酸調至pH 1.0。生成的沈澱物以過濾分離，經乾燥可生成13.70克(95%)標題化合物，mp 277-279℃。

FDMS：m/z=210.1 (M+)

分析估計$C_9H_{10}N_2O_4$：C, 51.43; H, 4.79; N, 13.33。實測值：C, 51.70; H, 4.93； N, 13.43。

實例23

2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸(S)-1-苯基乙胺鹽

1.05克實例22產物及16.6毫升1.6:1丙酮:水溶液之混合物，在25℃下攪拌，同時加入1.53克R-(+)-1-苯基乙胺。混合物在室溫下攪拌2小時。晶體濾出，以丙酮潤洗，並乾燥生成0.74克(45%)標題化合物，mp 205-212℃。

旋光度：α_D=-31.88°(c=1，甲醇)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（50）

實例24

(-)-2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸

0.74克實例23產物及10毫升水之混合物，在25℃下攪拌，並以1N HCl調pH值由6.81至1.0。反應混合物攪拌1小時，產物過濾收集再乾燥以生成0.35克(75%)標題化合物，mp 310℃(分解)。

FDMS：210.1 (M+)

旋光度：α_D=-24.22°(c=1，甲醇)

分析估計$C_9H_{10}N_2O_4$：C, 51.43; H, 4.80; N, 13.33。

實測值：C, 51.67; H, 4.87； N, 13.61。

實例25

(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸

184克(-)-2-螺-5'-內醯脲二環[3.1.0]己烷-6-羧酸及1750毫升3N NaOH之溶液迴流加熱直到反應以HPLC知爲完全爲止。28小時後，溶液冷卻至室溫，並經玻璃紙過濾以移去痕量的不溶物。溶液之pH值以濃HCl調至3.0。反應混合物在室溫下攪拌1小時，在0℃下2小時。沈澱的產物以過濾收集，以170毫升冷水洗，再乾燥生成152.5克(86%)標題化合物。

FDMS：m/z=186.1(M+1)

旋光度：α_D=23.18°(c=1，1N HCl)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：合成興奮性胺基酸）

本發明提出可影響某些興奮性胺基酸受體的新穎化合物，且其可用於治療神經學上之失調症及精神病學失調症。

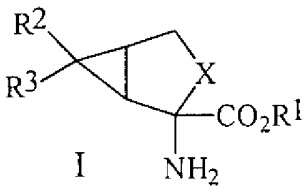
英文發明摘要（發明之名稱：SYNTHETIC EXCITATORY AMINO ACIDS）

The present invention provides novel compounds that affect certain excitatory amino acid receptors, and are useful in the treatment of neurological disorders and psychiatric disorders.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

1. 一種下式化合物



其中：

X是$(CH_2)_n$；

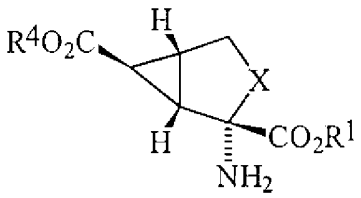
R^2是CO_2R^4，且R^3是氫，或R^2是氫且R^3是CO_2R^4；

R^1及R^4獨立地為氫，C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基，芳基，或芳基烷基，其中芳基為苯基，其未經取代或經一或二個選自鹵素，羥基，氰基，硝基，C_{1-6}烷基，C_{1-4}烷氧基，烷氧基羰基，羧甲基，羥甲基，胺基，胺甲基，或三氟甲基之基團取代，且芳烷基為攜一或多個芳基之C_{1-4}烷基；且

n是1；

或其藥學上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，或其藥學上可接受的鹽，其具有下示之相對立體化學構型：



3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^1及R^4

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

獨立地為氫、C_1-C_4烷基，芳基烷基，或芳基，其未經取代或經一或二個選自鹵素，羥基，氰基，硝基，C_{1-6}烷基，C_{1-4}烷氧基，烷氧基羰基，羧甲基，羥甲基，胺基，胺甲基，或三氟甲基之基團取代，且芳烷基為攜一或多個芳基之C_{1-4}烷基，或其藥學上可接受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中R^1及R^4獨立地為氫、或C_1-C_4烷基，或其藥學上可接受的鹽。

5. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中之立體異構物係(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，其C_1-C_4烷基，芳烷基或芳基酯，或其藥學上可接受的鹽。

6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中之立體異構物係(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，其C_1-C_4烷基酯，或其藥學上可接受的鹽。

7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中之立體異構物係(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸，或其藥學上可接受的鹽。

8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中之立體異構物係(+)-2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸。

9. 一種產製如申請專利範圍第1項的定義化合物之方法，此方法包括：

(1)水解下式化合物

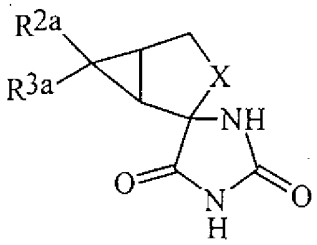
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

六、申請專利範圍



其中：

X是$(CH_2)_n$；

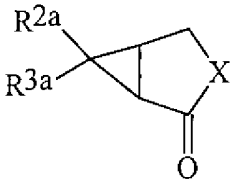
n是1；

R^{2a}是CO_2R^{4a}且R^{3a}是氫，或

R^{2a}是氫且R^{3a}是CO_2R^{4a}；且

R^{4a}是氫或羧基保護基；或

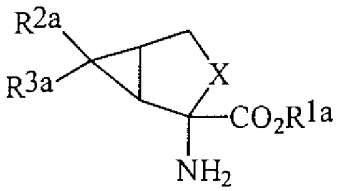
(2)反應下式化合物



其中X、R^{2a}、及R^{3a}如上文般定義，

與鹼金屬氰化物及銨鹽，並水解生成之中間物；或

(3)水解下式化合物



其中R^{1a}是羧基保護基，且X，R^{2a}，及R^{3a}如上文般定義；及

(4)視所需移去任何的羧基保護基；及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

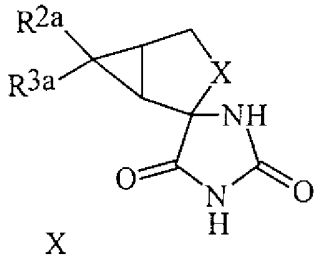
(5)視所需酯化一或二個羧基；及

(6)視所需分離非對映立體異構物及/或解析對映體；及

(7)視所需製備式I化合物之藥學上可接受的鹽。

10. 一種用於治療神經學失調症及精神病學失調症之醫藥組合物，係含有根據申請專利範圍第1項之化合物，並組合一種以上藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

11. 一種下式化合物



X

其中：

X是$(CH_2)_n$；

n是1；

R^{2a}是CO_2R^{4a}且R^{3a}是氫，或

R^{2a}是氫且R^{3a}是CO_2R^{4a}；且

R^{4a}是氫或羧基保護基。

12. 根據申請專利範圍第11項之化合物，其中R^{4a}是氫或C_1-C_6烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

88.12.24 修正 補充
年 月 日

五、發明說明（9）

阻斷或保護胺基官能基，而反應仍在另外官能基上進行。胺基之保護作用通常述於McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry; Plenum Press, NY. 1973及Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991。氮保護基之實例包括苄基、第三丁基、烯丙基、三苯基甲基、第三丁基、二甲基矽烷基、三苯基矽烷基、甲醯基、三苯甲基、酞醯亞胺基、三氯乙醯基、氯乙醯基、酞醯基、2-硝基苯氧乙醯基、苄氧羰基、甲氧羰基、2-甲基苄氧羰基、第三丁氧羰基、烯丙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基，等。"經保護的胺基"指具有氮保護基之一級或二級胺。

"C_1-C_4烷氧基"代表基團如二甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。"鹵"指氟、氯、溴及碘。

"烷氧羰基"表示羧基具有B_1-C_6烷基經由氧原子粘附羰基碳上。此基團代表性的有甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、正丁氧羰基、第三-丁氧羰基、及其他。較佳的烷氧羰基是甲氧羰基。

"經取代之苯基"如此中所用的代表苯基為一或二個選自下列之部份所取代，如鹵、羥基、氰基、硝基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4烷氧基、烷氧羰基、經保護之羧基、羧甲基、羥甲基、胺基、經保護之胺基、胺甲基、或三氟甲基。經取代之苯基實例包括4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ ）

39 86.4.25

實例5

(1SR,2SR,5RS,6SR)2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸二乙酯(2)鹽酸鹽

實例3所述製備的化合物(2.41克)於二乙醚(75毫升)之溶液在室溫下攪拌，鹽酸氣體通過溶液表面直到鹽未進一步形成爲止。又5分鐘後，鹽以過濾移去，以冷的二乙醚洗滌，並在60℃之眞空下乾燥約18小時，可生成2.75克標題化合物。熔點：189-191℃。

FDMS：m/z=242(M+H)。

分析估計$C_{12}H_{20}ClNO_4$：C, 51.89; H, 7.26; N, 5.04。

實測值：C, 52.03; H, 7.48； N, 5.06。

實例6

2-胺基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸(-)-二乙酯(4)

實例3所述製備的化合物(6.56克)外消旋混合物於乙酸乙酯(100毫升)之溶液，以(+)-二-對位-甲苯甲醯基-D-酒石酸(12.0克)於乙酸乙酯(100毫升)之溶液處理。經室溫下靜置一夜後，晶狀固體以過濾移去，再乾燥生成14.7克。濾液冷卻至0℃可得額外的晶狀固體。混合晶狀固體粒子並溶於熱乙酸乙酯中，其中含有足夠的2-丙醇以使溶解完全。冷卻至0℃後，晶狀固體以過濾分離，生成2.3克固體，其具有≧95%以上的對映體。鹽分配於碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯中可得自由態鹼。有機相分離，在碳酸鉀上乾燥，過濾，並眞空濃縮可生成0.77克標題化合物。

FDMS：m/z=242(M+H)。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

五、發明說明（42）

修正
86.4.25 日
補充

液在室溫下攪拌2小時。反應混合物再以二乙醚(100毫升)稀釋，並在眞空下過濾固體。固體以Et_2O(250毫升)洗滌，並在70℃之眞空下乾燥4小時，可生成標題化合物(2.32克，8.4毫莫耳)，77%。mp=138-140℃。FDMS=242 M^++1。分析估計：$C_{12}H_{20}NClO_4$：C, 51.89; H, 7.26; N, 5.04。實測值：C, 51.61; H, 7.32； N, 4.99。[α] D=+35.52°(c=0.09, H_2O)。

實例12

(+)-[1R-(1aα,1aβ,1b,2b,5a,5aβ,6aα)]-1,1a,1b,2,5,5a,6,6a-八氫-6-酮基-2,5-甲醇基環丙[a]茚-1-羧酸乙酯

乙氧羰基甲基二甲鏻基溴(8.46克，36.9毫莫耳)於27毫升乙腈之淤漿，在環境溫度及氮氣下以1,8-二吖二環[5.4.0]十一碳-7-烯(5.52毫升，36.9毫莫耳)處理。經1小時攪拌後，生成的黃色混合物似(3aR)-3aα,4,7,7aα-四氫-4α,7α-甲撐基-1H-茚-1-酮(3.60克，24.6毫莫耳)固體分批處理共歷3分鐘。棕色反應在環境溫度下攪拌15小時。反應以5% HCl(13毫升)中止，再以鹽水稀釋150毫升)，並以甲基第三丁基醚(3×50毫升)洗滌。混合的有機萃取物乾燥($MgSO_4$)、過濾，並眞空濃縮生成棕色油(5.98克)。層析粗製的油(100克快速矽膠，8:1再2:1/己烷:乙酸乙酯)可生成5.0克(88%)標題化合物，爲無色油，經HPLC分析知爲單一非對映立體異構物：$[\alpha]_D^{25}$+112°(c 1.39, MeOH); Rf 0.55 (己烷:乙酸乙酯/2:1); IR ($CHCl_3$) 2982

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）

氧化鈉之混合物，在25-30℃下攪拌。2.5小時後，加入濃鹽酸以調pH值至0.8-1.2。生成的溶液以乙酸乙酯萃取。萃取物在硫酸鎂上乾燥、過濾，並濃縮生成49.1克(98%)粗製物質。自100毫升乙酸乙酯中再結晶，可生成標題化合物，mp 123.5-128℃。

FDMS：m/z=140(M+)。

分析估計$C_7H_8O_3$：C, 60.00; H, 5.75。實測值：C, 60.14; H, 5.79。

實例18

2-酮二環[3.1.0]己烷-6-羧酸(S)-1-苯基乙胺鹽

14克實例17化合物於140毫升25%乙醇於乙酸乙酯之溶液，與(S)-1-苯基乙胺(1當量)混合。經攪拌一夜後，沈澱的鹽以過濾分離，並乾燥生成11.87克(45.4%)欲求的鹽。以實例17之方法將鹽轉化成部份解析之2-酮基二環[3.1.0]己烷-6-羧酸，經分析顯示鹽爲68% ee。以重氮甲烷轉化成甲酯決定知其中對映體過量，之後在Chirallpak AS管柱上行對掌性HPLC，(40℃)以10%異丙醇/90%己烷溶離，1毫升/分，210毫微米下測度。

實例19

(+)-2-酮二環[3.1.0]己烷-6-羧酸

1.31克實例18產物及10毫升1N鹽酸之混合物，攪拌5分鐘再以乙酸乙酯萃取。萃取物在硫酸鈉上乾燥，過濾，並濃縮生成0.61克標題化合物，mp 110-115℃。產物經對掌性HPLC分析爲68% ee(實例18之方法)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：合成興奮性胺基酸）

本發明提出可影響某些興奮性胺基酸受體的新穎化合物，且其可用於治療神經學上之失調症及精神病學失調症。

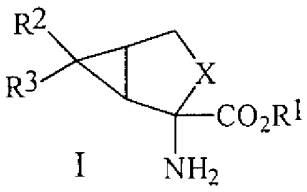
英文發明摘要（發明之名稱：SYNTHETIC EXCITATORY AMINO ACIDS）

The present invention provides novel compounds that affect certain excitatory amino acid receptors, and are useful in the treatment of neurological disorders and psychiatric disorders.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

1. 一種下式化合物



其中：

X是$(CH_2)_n$；

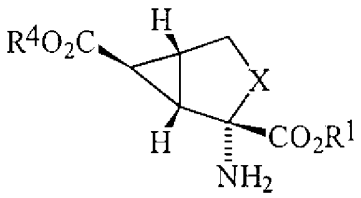
R^2是CO_2R^4，且R^3是氫，或R^2是氫且R^3是CO_2R^4；

R^1及R^4獨立地為氫，C_1-C_{10}烷基，C_2-C_{10}烯基，芳基，或芳基烷基，其中芳基為苯基，其未經取代或經一或二個選自鹵素，羥基，氰基，硝基，C_{1-6}烷基，C_{1-4}烷氧基，烷氧基羰基，羧甲基，羥甲基，胺基，胺甲基，或三氟甲基之基團取代，且芳烷基為攜一或多個芳基之C_{1-4}烷基；且

n是1；

或其藥學上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，或其藥學上可接受的鹽，其具有下示之相對立體化學構型：



3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^1及R^4

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）