

公告本

申請日期	91. 7. 24
案 號	91116418
類 別	Co2D40/10, Co2D295/92, A61K31/445, A61P25/00

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	供治療神經系統疾病之胺烷基六氫吡啶與胺烷基六氫吡嗪衍生物
	英 文	Amidoalkyl-piperidine and amidoalkyl-piperazine derivatives useful for the treatment of nervous system disorders
二、發明 人 創作	姓 名	1. 柯迪克 Cheryl P. Kordik 2. 史帝芬 Steven J. Coats 3. 羅齊 Chi Luo 4. 潘凱文 Kevin Pan 5. 伯麥克 Michael H. Parker 6. 呂艾倫 Allen B. Reitz
	國 籍	1.-6. 美國 (U.S.A.)
	住、居所	1. 美國賓州魁克城柏瑞登庭 1029 號 1029 Brayton Court, Quakertown, PA 18951, U.S.A. 2. 美國賓州蘭斯唐城夏日街 102 號 102 Summer Ridge Drive, Lansdale, PA 19446, U. S. A. 3. 美國賓州新希望城衛米耳道 513 號 513 Windmere Way, New Hope, PA 18938, U.S.A. 4. 美國賓州鳳凰城綠巷 409 號 409 Greene Lane, Phoenixville, PA 19460, U.S.A. 5. 美國賓州加芬城灰狐街 3587 號 3587 Gray Fox Drive, Chalfont, PA 18914, U.S.A. 6. 美國賓州蘭斯唐城綠歐石南路 109 號 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19446, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商奧素一麥尼爾醫藥公司 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國 籍	美國 (U.S.A.)
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州瑞坦公路二〇二號 Rt. 202, P.O. Box 300, Raritan, NJ U.S.A.
	代 表 人 姓 名	哈強生 John W. Harbour

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

- 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權
- ① 美國

② 美國

① 西元二〇〇〇年十月廿七日

② 西元二〇〇一年十月廿二日

① 60/244,117 (國外相關案號，未主張優先權)

② 10/001,725 (主張優先權)

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明領域

本發明係關於一種新穎的胺烷基-六氫吡啶與胺烷基-六氫吡啶衍生物類、含其之醫藥組成物與以其供治療神經系統疾病之用途，例如供治療精神沮喪、癡呆、焦慮、兩
5 極的疾病、精神分裂、嘔吐、偏頭痛、發癢、急性疼痛、神經病變疼痛與運動的疾病。

發明背景

目前供治療焦慮疾病的醫藥治療劑包括苯並二氮雜革類(benzodiazepines)、血清素受體調節體、SSRI(選擇的血
10 清素再攝入抑制劑類)等，這類藥劑中，由於各種理由而無一者被認為是合乎理想的；苯並二氮雜革類是最通常被處方供治療焦慮症者，其提供相當的有效性與快速的作用時間，但可能引起認知的不足、干擾日常生活，長期使用
15 會造成依賴性與濫用；血清素受體調節體，例如雜氮普騰類(azaperones)，具較好的忍受性，但不如苯並二氮雜革類有效；SSRI 在減輕精神沮喪與焦慮的徵狀上有效且忍受性也很好，但開始作用的時間較苯並二氮雜革類需要更延後的時間。

20 供治療焦慮疾病的理想藥劑將是一種可供治療焦慮的潛藏病理生理學者，它將能提供快速的作用開始與將有效地減輕焦慮的徵候，以及驚懼的感覺，理想的藥劑也將能有效治療特殊的焦慮疾病，例如外傷後的壓力或全身性的焦慮疾病，它將有極好的副作用外廓與低潛在的依賴性、

五、發明說明 (2)

濫用與藥物交互作用。

目前可取得的供精神沮喪之醫藥治療選擇，包括血清素受體調節體類、SSRIs、三環的抗憂鬱藥類與單胺氧化酶抑制劑類，也仍不夠理想；選擇的血清素再攝入抑制劑類、三環的抗憂鬱藥類、與單胺氧化酶抑制劑類為目前最常被處方的藥劑；它們提供良好的有效性，但具有開始作用緩慢與明顯的副作用之缺點，血清素受體調節體類，例如雜氮普騰類，接受度雖好，但臨床上僅顯示有中等程度的抗憂鬱效果，雖然 SSRIs 通常能被接受且有效於緩解精神沮喪與焦慮的徵候，SSRIs 常伴隨明顯的副作用，例如性功能障礙與體重增加，常導致不適應與自我隔絕，基於早期的臨床研究，神經激肽-1(neurokinin-1)受體拮抗物類被預期具有藥學作用的較快速發作，且副作用較低。

理想的抗憂鬱藥應是一種將可治療有影響情緒的疾病之潛在病理生理學藥物，它將提供快速的發作作用且將有效地緩解精神沮喪的徵候，它將具有極佳的副作用外廓與低的潛在的依賴性、濫用與藥物交互作用，它將不靠鎮靜作用、抗膽鹼激素性的影響、心血管不穩定性、預引搐藥活性、且不會引起體重的增加或性功能障礙。

供治療焦慮疾病及/或精神沮喪的化學品的有效性可經由活體內試驗方式測定，更明確地說，供治療焦慮疾病及/或精神沮喪的化學品的有效性可藉受下述物質誘發而起之行為(搖頭)來測定:1-[2,5-二甲氧基-4-碘苯基]-2-胺基丙烷(DOI)，其為一種對 5-HT_{2A/2C} 受體作為興奮劑具高親

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (3)

和力之藥物 (Willins, D. L. and Meltzer, H. Y. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* (1997), 282 pp 699-706), 使用以此化合物處理的小老鼠對照僅以載劑處理的小老鼠進行評估, 此種在活體內的分析特別有用乃由於其對調節血清素
5 路徑的藥物極為敏感, 不管是直接或間接地, (Sibille, E., et al in *Mol. Pharmacol.* (1997), 52 pp 1056-1063 揭露, 藉 5-HT_{2A} 與 5-HT_{2C} 受體的下游-調節的抗憂鬱藥作用, 且在小老鼠中之反義抑制作用是伴隨抗憂鬱藥的影響), 故可抑制搖頭的化合物類將被預期具有治療精神方面疾病(包括精神沮喪、焦躁與精神分裂)的利用性。
10

或者, 廣被應用的, 於活體進行供治療焦慮疾病及/或精神沮喪的化合物之有效性的試驗方法為舉臂式十字形迷宮(EPM), 就理論與已知的抗焦慮藥的藥學反應, 以電腦精算的 EPM 做為焦慮模式是有效性的, 此 EPM 也具有高的生態學的有效性, 由於它也估算與環境交互作用的
15 自發的行為模式, 進行 EPM 分析的程序是基於鼠類厭惡曝露於開放空間與高處的天性, 以及其對趨觸性的直覺, 當老鼠被置於舉臂式十字形迷宮內時, 牠們有留在迷宮的封閉臂內並避免冒險進入開放臂之正常傾向, 以典型的或非典型的抗焦慮藥處理動物, 顯示其有增加進入開放臂的時間花費百分比(%時間)及/或進入的百分比(%進入),
20 故, 相較僅施用載劑者, 其能增加%時間及/或%進入之化合物, 被預期具有供治療精神病學的疾病(包括精神沮喪與焦慮症)之利用性。

五、發明說明(4)

Shue, et al., 於美國專利 No. 5,892,039 揭露有用於作為神經激肽類之六氫吡啶衍生物類供治療慢性氣道疾病類, 例如氣喘, Take, et al., 於 PCT Application WO 00/35915 揭露六氫吡啶衍生物類有用於供治療及預防速激肽-媒介的疾病類。

Himmelsbach et al., 在 EP496378、US Patent No. 5,597,825、US Patent No. 5,736,559 與 US Patent No. 5,922,763 揭露聯苯衍生物類具有抑制附聚的效果, Franckowiak et al., 在 US Patent No. 4,753,936 揭露一系列的 1,4-二氫吡啶-3-羧酸六氫吡啶作為循環-活性化合物, Mase, et al., 於 EP350154 揭露一系列具有抗-PAF 活性的吡啶基噻唑啉甲醯胺衍生物, 有用於供治療氣喘、發炎、血栓、休克與其他疾病, Takasugi, et al., 於 EP377457 揭露具有抗血栓、血管擴張、抗過敏性、抗發炎與 5-脂氧合酶抑制活性的噻唑化合物。

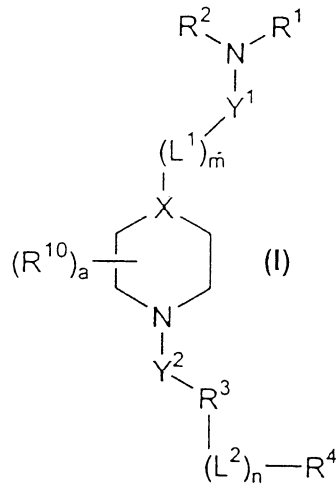
摘要說明

本發明係關於一種新穎的胺烷基-六氫吡啶與胺烷基-六氫吡啶衍生物類, 含其之醫藥組成物與以其供治療神經系統疾病之用途, 例如供治療精神沮喪、癡呆、焦慮、兩極的疾病、精神分裂、嘔吐、偏頭痛、發癢、急性疼痛、神經病變疼痛與運動的疾病。

更明確地說, 本發明係關於具式(I)之化合物類

五、發明說明 (5)

5



其中

10 a 為選自 0 至 2 的整數；

R¹⁰ 為選自下類基團：C₁₋₆-烷基、芳基、C₃₋₈ 環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基、雜環烷基與雜環烷基-C₁₋₆ 烷基；其中的芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基或雜環烷基團可能選擇地經取代 1 至 4 個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基胺基、二

15 (C₁₋₄ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷氧基磺醯基或鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺醯基；

X 為選自下類基：CH、C(C₁₋₆ 烷基)與 N；

m 為選自 0 與 1 的整數；

20 L¹ 為選自 C₁₋₆ 烷基之基；Y¹ 為選自 C(O)與 C(S)之基；

R¹ 與 R² 為分別獨立地選自下類之基：氫、C₁₋₆ 烷基、芳基、芳烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 環烷基-C₁₋₆ 烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基、雜環烷基與雜環烷基-C₁₋₆

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基團可能選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵化的 C_1 - C_6 烷基、鹵化的 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基、雜芳基或雜環烷基；

或者， R^1 與 R^2 可一起與束縛其之氮原子共形成五至六員的單環結構而成為下列之基：吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基與硫嗎啉基；

Y^2 為選自下類之基： CH_2 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 與 SO_2 ；

10 R^3 為選自下類之基：芳基、芳烷基、 C_3 - C_8 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 C_3 - C_8 環烷基- C_{1-6} 烷基與雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基團可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵化的 C_1 - C_6 烷基、鹵化的 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基或 $-(L^2)_n-R^4$ ；

n 為選自 0 與 1 的整數；

L^2 為選自下列基： C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 SO_2 與 $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$ ；

20 其中的 A 與 B 各分別獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基與 C_2 - C_6 炔基；

其中的 Q 為選自 NR^5 、 O 與 S 之基；

Y^1 為選自 $C(O)$ 與 $C(S)$ 之基；

其中的 R^5 為選自下類之基：氫、 C_1 - C_6 烷基、芳基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (7)

芳烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)-$ 芳基、 $C(O)-$ 芳烷基、 $C(O)-$ 雜芳基、 $C(O)-$ 雜環烷基、 $SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 SO_2- 芳基、 SO_2- 芳烷基、 SO_2- 雜芳基、 SO_2- 雜環烷基與 $-CHR^6R^7$ ；

- 5 其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基團可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基；

- 10 其中的 R^6 與 R^7 為各別獨立地選自下類之基：氫、 C_{1-6} 烷基、芳基、芳烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)-$ 芳基、 $C(O)-C_{3-8}$ 環烷基、 $C(O)-$ 雜芳基與 $C(O)-$ 雜環烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基團可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基；

- 20 R^4 為選自下類之基：芳基、芳烷基、 C_3-C_8 環烷基、雜芳基與雜環烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基團可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基；

如果當 a 為 0； X 為 CH ； m 為 1； L^1 為 CH_2 ； R^3 為苯

五、發明說明(8)

- 基； n 為 0；且 R^4 為苯基時，其中的苯基可選擇地經取代一個選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基，
- 5 且其中的 R^4 被結合於相對 R^3 基為“對位”之位置上(即，當 R^3 與 R^4 一起形成聯苯或單取代的聯苯)；

- 然後 R^1 與 R^2 各可分別獨立地選自下列基：氫、 C_2-C_6 烷基(沒有 C_1 烷基)、芳基、芳烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、雜環烷基
- 10 與雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基團可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基、二(C_1-C_4 烷基)胺基、雜芳基
- 15 或雜環烷基；

或者， R^1 與 R^2 可一起與束縛它們的氮原子一起形成五至六員的單環結構而成為下列之基：吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基與硫嗎啉基；

- 如果再有當 a 為 0； X 為 N ； m 為 1； L^1 為 CH_2 ； Y^2
- 20 為 $C(O)$ 或 $C(S)$ ； n 為 1； L^2 為 O ； R^4 為苯基時，其中的苯基可選擇地經取代一個或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基，且其中的 R^1 與 R^2 各

五、發明說明 (9)

可分別獨立地選自下列基：氫與 C_{1-6} 烷基；

然後 R^3 係選自下列的基：芳基、芳烷基、 C_3-C_8 環烷基、噻吩並吡啶基除外的雜芳基、雜環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基與雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中的芳基、芳烷基、環
 5 烷基、雜芳基或雜環烷基可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基、二(C_1-C_4 烷基)胺基或 $-(L^2)_n-R^4$ ；

10 如果再有當 a 為 0； X 為 N ； m 為 1； L^1 為 CH_2 ； Y^2 為 $C(O)$ 或 $C(S)$ ； n 為 0； R^1 與 R^2 一起與束縛其之氮形成吡咯啶基；且 R^4 為吡啶基時；

則 R^3 係選自下列基：芳基、芳烷基、 C_3-C_8 環烷基、雜芳基、噻唑啶基除外的雜環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基
 15 與雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基可選擇地經取代 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基、二(C_1-C_4 烷基)胺基或 $-(L^2)_n-R^4$ ；

20 如果再有當 R^1 與 R^2 係分別獨立地選自氫與 C_{1-6} 烷基之基，或是 R^1 與 R^2 係與束縛其之氮形成嗎啉基或吡咯啶基； a 為 0； X 為 N ； m 為 1； L^1 為 CH_2 ； Y^2 為 $C(O)$ 或 $C(S)$ ； n 為 0；且 R^4 為苯基時，其中的苯基可選擇地經取代一個或多個分別獨立地選自以下的取代基： C_1-C_6 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基或硝基；

則 R^3 為選自下列基：芳基、芳烷基、(非 C_3-C_8 環烷基)、雜芳基、雜芳基、雜環烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基
5 與雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基可選擇地經取代 1 個(非 1 或多個)的以下取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基；

10 以及其藥學可接受的鹽類。

本發明的醫藥組成物係包含一種藥學可接受的載劑與任何前述的化合物，此組成物可藉將任何上述化合物混合藥學可接受的載劑而得，本發明也包括製備含有混合任何上述化合物與藥學可接受的載劑的醫藥組成物的方法。

15 舉例說明的是以本發明方法，對有需要的患者治療其神經系統方面的疾病，包對患者施用具治療效果量的上述任何化合物或醫藥組成物。

另外說明的是治療包括下列狀況的方法：精神沮喪、精神分裂、兩極的疾病類、焦慮、嘔吐、急性疼痛、神經
20 病變疼痛、發癢、偏頭痛與運動的疾病，對有需要的患者，包括施用具治療效果量的上述任何化合物或醫藥組成物。

以本發明的一個例子而言，是種治療選自精神沮喪與焦慮的神經系統疾病的方法。

五、發明說明 (1)

本發明的另一例子為，使用說明文中所述的任一化合物製備醫藥品，供有需要的患者用於治療：(a)精神沮喪、(b)焦慮、(c)兩極的疾病、(d)精神分裂、(e)嘔吐、(f)急性疼痛、(g)神經病變性疼痛、(h)發癢、(i)偏頭痛、(j)癱瘓或(k)運動的疾病類。

詳細說明

本發明提供一種有用於供治療神經系統疾病之新穎的胺烷基-六氫吡啶與胺烷基-六氫吡啶衍生物類，適用的疾病包括精神性疾病，例如以精神沮喪為主並呈現焦慮或不焦慮者、焦慮疾病類，包括全身性的焦慮、恐懼遺傳性逐代早發的焦慮症(處境的)、焦慮以及處理驚懼的及強迫性疾病的焦慮部分、壓力上之疾病、精神分裂症與精神病、物質濫用與脫癮、兩極的疾病、性功能障礙、食癖、像是噁心與嘔吐類之神經性疾病：防止及控制，急性的與延緩化學療法與放射性療法誘發之嘔吐、藥物引起的噁心與嘔吐、術後的噁心與嘔吐、周期性嘔吐徵候、心理性的嘔吐、暈車、睡眠呼吸暫停、運動疾病，例如杜德萊氏(Tourette's)徵候簇、認知上的疾病、作為神經保護藥劑、腦血管疾病、神經退化症(例如巴金森氏病，ALS)、疼痛、急性疼痛，例如手術後疼痛、牙疼、肌肉骨骼的、風濕性的疼痛、神經病變的疼痛、疼痛的周圍神經病變、肝炎後的神經痛、慢性腫瘤的-與 HIV-伴隨的疼痛、神經的、發炎的疼痛、偏頭痛；胃腸方面的疾病，例如 GI 自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

動能力上之疾病、包括潰瘍與局部性迴腸炎兩者、急性下痢(感染、藥物引起者)、慢性下痢(發炎性疾病，例如潰瘍性結腸炎、HIV-附隨的、胃腸炎、放射性大小腸炎；不正常的小腸自動能力，例如神經性的；藥物的，原發性的)、過敏性的腸徵候簇、糞便失禁、急性胰臟炎、泌尿上的疾病，例如尿失禁、間質的膀胱炎；皮膚的疾病，例如發炎/免疫的皮膚病(例如疱疹狀皮膚炎、天疱瘡)、異位性皮膚炎、發癢、蕁麻疹與乾癬。

更明確地說，本發明係關於一種新穎的胺烷基-六氫吡啶與胺烷基-六氫吡啶衍生物類，它們係有用於供治療下述疾病類：精神沮喪、癡呆、精神分裂、兩極的疾病、焦慮、嘔吐、急性或神經病變疼痛、發癢、偏頭痛與運動的疾病。

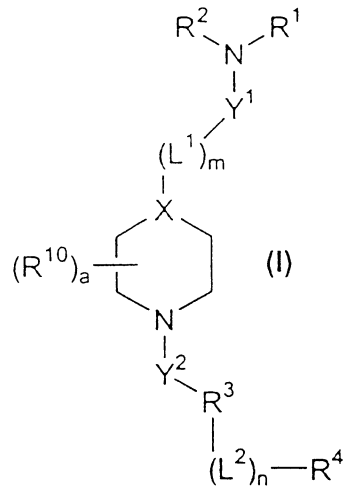
較佳地，本發明係關於有用於供治療精神沮喪或焦慮之新穎的胺烷基-六氫吡啶與胺烷基-六氫吡啶衍生物類。

本發明的化合物類最初被認為是藉調節神經激肽受體(更明確地說是神經激肽-1 受體)而來，進一步的試驗已證明，雖然本發明的化合物類可能對做為神經激肽-1 受體的調節體具有一些活性，此類化合物的活性可能也衍生至調節其他的受體及/或生物的路徑，包括神經激肽-2、神經激肽-3 與血清素神經的路徑之調節，目前為止，本發明的化合物之正確的作用機制仍尚未被測定出來。

本發明的化合物之化學式如式(I)：

五、發明說明 (13)

5



10 其中， a 、 R^{10} 、 X 、 m 、 L^1 、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、 n 、 L^2 與 R^4 等的定義如前。

較適宜地， X 為選自下類基： CH 、 C (甲基)與 N ，更適宜地， X 係選自 CH 與 N 之基。

較適宜地， L^1 為選自 C_1 - C_4 烷基之基，更適宜地， L^1 15 為 CH_2 與 CH_2CH_2 ， L^1 最好為 CH_2 。

較適宜地， Y^1 為 $C(O)$ ，較適宜地， Y^2 為 $C(O)$ ，更佳地， Y^1 為 $C(O)$ 且 Y^2 為 $C(O)$ 。

較佳地， R^1 與 R^2 為分別獨立地選自下類之基：氫、 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_1 - C_4 烷基、雜芳基與雜環烷基；其中的芳基、芳烷基或雜芳基可選擇地經 20 取代 1 或 2 個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基或雜環烷基，較佳地， R^1 為氫或甲基且 R^2 為選自下列的基： C_{1-4} 烷基、芳

五、發明說明 (14)

基、芳烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 烷基與雜芳基；其中的芳基或芳烷基可選擇地經取代 1 至 2 個分別獨立地選自以下的取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二(C_1-C_4 烷基)胺基或雜環烷基，更佳地， R^1 為氫且 R^2 係選自下列之基： $-\text{CH}_2-(3\text{-三氟甲基苯基})$ 、 R^2 為選自下類之基： $-\text{CH}_2-(3\text{-三氟甲基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-環己基}$ 、 $-\text{CH}_2-(3,5\text{-二甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2-(4\text{-三氟甲基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2-(3,5\text{-二三氟甲基苯基})$ 、 3-三氟甲氧基苯基 、 $-\text{CH}_2-(4\text{-二甲基胺基苯基})$ 、苯基、苯甲基、 2-氟苯基 、 4-氟苯基 、 $2,4\text{-二氟苯基}$ 、 $2,6\text{-二氟苯基}$ 、 4-羥基苯基 、 4-二甲基胺基-苯基 、 3-吡啶基 、 4-嗎啉基-苯基 、 4-六氫吡啶基-苯基 、甲基、異丙基、 4-甲氧基苯基 、 4-三氟甲基苯基 、 2-噻啶基 、 4-噻啶基 、 2-吡啶基 、 4-吡啶基 、 4-吡啶基-甲基 、 5-喹啉基 、 6-喹啉基 與 8-喹啉基 。

15 或者， R^1 與 R^2 可一起與束縛其之氮原子共形成五至六員的單環結構而成為下列之基：吡咯啶基、六氫吡啶基與嗎啉基。

較佳地， R^3 為選自包括芳基與雜芳基之基；其中的芳基或雜芳基可選擇地經取代 1 至 2 個分別獨立地選自以下的取代基： C_1-C_4 烷基、三氟甲基或 $-(L^2)_n-R^4$ ，更佳地， R^3 為芳基或雜芳基，其中的芳基或雜芳基可選擇地經取代選自 C_1-C_4 烷基或三氟甲基之基，更佳地， R^3 為選自包括苯基、甲基苯基、三氟甲基苯基、 4-噁唑基 與 3-(2-三氟甲基-呋喃基) 。

五、發明說明 (15)

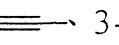
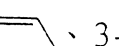
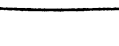
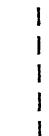
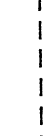
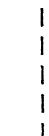
較佳地， L^2 為選自下列基： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基與 $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$ ；

其中的 A 與 B 各分別獨立地選自 C_1-C_4 烷基；

其中的 Q 為選自 NR^5 、O 與 S；

- 5 其中的 R^5 為選自下類之基：氫、 C_1-C_4 烷基、 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)-$ 芳基、 $C(O)-$ 芳烷基、 $C(O)-$ 雜芳基、 $C(O)-$ 雜環烷基與 $-CHR^6R^7$ ；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷可選擇地經取代 1 至 2 個分別獨立地選自下列之取代基：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三
- 10 氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基；

- 其中的 R^6 與 R^7 為各別獨立地選自下列之基：氫、 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜芳基、雜環烷基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)-$ 芳基、 $C(O)-C_{3-8}$ 環烷基、 $C(O)-$ 雜芳
- 15 基與 $C(O)-$ 雜環烷基；其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷可選擇地經取代 1 至 2 個分別獨立地選自下列之取代基：鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1-C_4 烷基胺基或二(C_1-C_4 烷基)胺基。

- 20 更佳地， L^2 為選自包括下列之基： C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- $N(C_{1-4}$ 烷基)- C_{1-4} 烷基與 C_{1-4} 烷基- $N(C(O)C_{1-4}$ 烷基)- C_{1-4} 烷基，本發明的另一類化合物中， L^2 為選自包括下列的基：2-、3-、4-、5-、2-、3-、2-、3-

五、發明說明 (19)

、4- 、2-CH₂CH₂、3-CH₂-CH₂、4-CH₂-CH₂、NH-CH₂、CH₂-N(CH₃)-CH₂、CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂、CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂ 與 CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂CH₂；

- 較佳地，R⁴ 為選自包括下列基：芳基、雜芳基與雜環
 5 烷基；其中的芳基可選擇地經取代 1 至 2 個分別獨立地選
 自下列取代基：羥基、鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、
 三氟甲基或胺基，更佳地，R⁴ 係選自包括下列基：2-吡啶
 基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-羥基苯基、2-甲基苯基、3-
 10 胺基苯基、3-噻吩基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、4-甲氧基
 苯基、4-氯苯基、2-噻吩基、2-呋喃基、1-吡咯啶基、1-
 咪唑基、2-苯並咪唑基、萘基與四氫呋喃基。

- 本發明的一類化合物為，a 係選自 0 與 1 之數，在一
 較佳具體實例中，a 為 0 而 R¹⁰ 從缺，然而，在一本發明的
 次類中，a 為 1，在那實例中，R¹⁰ 宜選自包括 C₁-C₄ 烷
 15 基與芳烷基；更佳地，R¹⁰ 宜選自包括甲基與苯甲基。

- 本發明的另一類化合物為式(I)化合物，其中的 a 為
 0；X 係選自包括 CH 與 N 之基；Y¹ 為 C(O)；m 為 1；L¹
 為 CH₂；R¹ 為氫；R² 為選自包括下列基：苯基、4-羥基苯
 基、2-氟苯基、4-氟苯基、與 2,4-二氟苯基；Y² 為 C(O)；
 20 R³ 為苯基；n 為 1；L² 為選自下列之基：3- 、4-
、2- 、3- 、4- 、4-(CH₂-N(CH₃)-
 CH₂CH₂)、4-CH₂-N(CH₃)-CH₂) 與 3-NH-CH₂；R⁴ 係選自下
 列之基：2-吡啶基、4-吡啶基、4-吡咯啶基、2-呋喃基、

五、發明說明 (17)

1-萘基與 3,5-二(三氟甲基)苯基；與其藥學可接受的鹽類。

以作為醫藥品而言，本發明的化合物的鹽類係屬於無毒性的"藥學可接受的鹽類"，然而，其他的鹽類也可有用於本發明化合物之製造，適當的藥學可接受的本發明之鹽類包括酸加成鹽類，其製法可藉由，例如，混合化合物的溶液與藥學可接受的酸，例如鹽酸、硫酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸，此外，當本發明的化合物攜帶酸性部分時，則其適當的藥學可接受的鹽類可能包括鹼金屬鹽類，例如鈉或鉀鹽類；鹼土金屬鹽類，例如鈣或鎂鹽類；以及與適當的有機配體類(例如季銨鹽類)形成之鹽類，故代表性的藥學可接受的鹽類包括下列者：

乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、亞硫酸鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、右旋樟腦磺酸(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、克福連酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽(edetate)、edisylate、estolate、esylate、富馬酸鹽、gluceptate、葡糖酸鹽(gluconate)、穀胺酸鹽、乙醇酸基阿散酸鹽、間苯二酚鹽、水巴明(hydrabamine)、氫溴酸、氫氯酸、羥基萘酸鹽、碘化物、異硫酸化物、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、粘酸鹽、napsylate、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、

五、發明說明 (18)

皂酸鹽、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鹼式醋酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、teoclolate、甲苯磺酸鹽、triethiodide 與戊酸鹽。

- 5 本發明的範圍也包含本發明化合物的前體藥物，通常，這類的前體藥物是此種化合物的官能衍生物，其在活體內很容易轉變成所需要的化合物，故，在本發明的治療法中，"施用"一詞將包含使用已經明確揭露的化合物或可能未加以明確指明，但其可在經施用給患者後，於活體內
- 10 可轉變成特殊的化合物供治療所述各種疾病者，傳統的方法供選擇及製備適當的前體藥物衍生物者被揭露於，例如，"Design of Prodrugs"，ed. H. Bundgaard，Elsevier，1985。

- 當本發明的化合物具有至少一個不對稱中心時，其可能因此有鏡相物存在，當本發明的化合物具有二個或多個
- 15 不對稱中心時，其可能另存在有非對映鏡相物，所有這類異構物及其混合物均涵蓋於本發明的範圍中，此外，部分化合物的結晶形可能呈現多晶型式者，也被包含於本發明裡，此外，部分的化合物為呈現溶劑化物者，例如與水
- 20 (即水合物)或與一般溶劑形成者，且這類溶劑化物也包含於本發明範圍。

說明書中所稱之“鹵素”，是代表氯、溴、氟與碘。

至於“烷基”一詞，單獨或作為取代基之一部分，為包括含有 1 至 10 個碳原子之直鏈與支鏈的鏈，例如烷基

五、發明說明 (19)

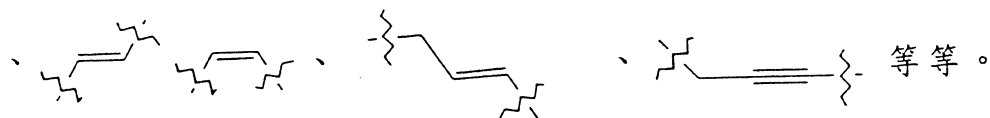
根包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基等等，除非另有註明，用於形容烷基之“低級”一詞係代表其中的碳鏈是由 1 至 6 個碳原子組成者。

- 5 “烯基”一詞，單獨或作為取代基之一部分，為包括含有 2 至 10 個碳原子之直鏈與支鏈的烯鏈，適當的例子包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-異丁-2-烯基等等。

- 10 “炔基”一詞，單獨或作為取代基之一部分，為包括含有 2 至 10 個碳原子之直鏈與支鏈的炔鏈，適當的例子包括 2-丙炔基、2-丁炔基、1-丁炔基、1-戊炔基等等。

當被用在與 L^2 結合時所稱之“近側的烯基”與“近側的炔基”一詞，代表一種烯鏈或炔鏈，其終端的碳原子為部分不飽和者，適當的例子包括 $\text{--}\{\text{--}\equiv\text{--}\}$ 、 $\text{--}\{\text{--}\equiv\text{--}\}$

15



- 20 說明書中，除非另加註明，“烷氧基”將代表由上述的直鏈與支鏈的烷基團構成之氧醚根，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正己氧基等等。

說明書中，除非另加註明，“環烷基”將代表由 3 至 8 個碳原子構成之單個的、飽和的環結構，適當的例子包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基與環辛基。

適當的雜芳基團包括，但非僅限於，吡咯基、呋喃
15 基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、嘧啶基、異噁唑基、異噻
唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡
嗪基、吡喃基、呋氮雜基、引哚基、引哚基、異引哚基
基、引唑基、異噁唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並
咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹
20 啉基、異噻唑基、噌啉基、酞基、喹啉基、喹噁啉
基、萘啶基、喋啶基等等，較佳的雜芳基類包括吡啶基、
噻吩基、呋喃基、咪唑基、引哚基、噁唑基、異噁唑基、
嘧啶基、喹啉基與苯並咪唑基。

訂

五、發明說明 (2)

說明書中，“雜環烷基”將代表含有至少一個選自 O、N 與 S 的雜原子之五至七員的單環的、飽和的、部分不飽和的或部分芳族環結構，其可選擇地另外含有 1 至 3 個，分別獨立地選自 O、N 與 S 之雜原子；或代表含有至少一個選自 O、N 與 S 的雜原子之九至十員之飽和的、部分飽和或部分為芳族雙環系統，其可選擇地另外含有 1 至 3 個，分別獨立地選自 O、N 與 S 的雜原子，此雜環烷基可被接在環上的任何雜原子或碳原子上以得到安定的結構。

- 10 適當的雜環烷基團包括，但非僅限於，吡咯啉基、吡咯啉基、二噁烷基、咪唑啉基、咪唑啉啞基、吡啶基、吡啶啞基、六氫吡啶基、二噁烷基、嗎啉基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、三噻烷基、吡啶基、鉻烯基(chromenyl)、3,4-亞甲基二氧苯基、2,3-二氫苯並呋喃基、異噁唑啉基、四氫呋喃基等等，較佳的雜環烷基團包括四氫呋喃基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、吡啶啞基與異噁唑啉基。

說明書中，“*”符號代表立體異構的中心。

- 20 當有特殊的基(例如芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基)“經取代”，意指此基具有一或多個的取代基，宜為具有 1 至 5 個取代基，更好為具有 1 至 3 個取代基，最好為具有 1 至 2 個取代基，取代基係分別獨立地選自列於後面者。

在分子中的特殊位置上的任何取代基或變數，其在分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

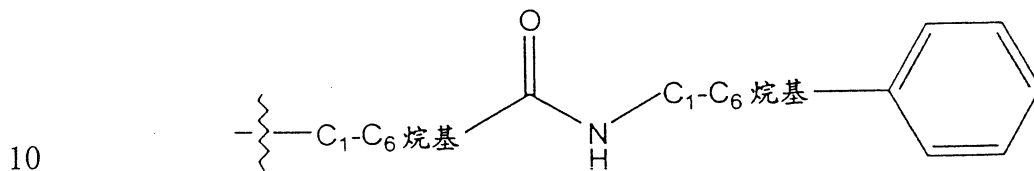
裝

訂

五、發明說明 (23)

子中他處的定義是分別獨立的，可了解的是，本發明的化合物上的取代基與取代基類型，可由熟練的技術員，容易地藉由已知技術及方法，合成出化學性質穩定之化合物。

依本說明書中採用的標準命名法下，先描述選定的側鏈，接著說明指向接點的相鄰的官能基，故，例如，“苯基 C₁-C₆ 烷基胺基羰基 C₁-C₆ 烷基”取代基，其相關的化學式基為



說明書中，“患者”一詞，代表一種動物，宜為哺乳類，最好為人類，其為接受治療、被觀護或實驗的對象而言。

15 說明書中，“具療效量”一詞，代表所用的活性化合物或藥劑的量，可以在組織系統、動物或人類等由研究人員、獸醫師、醫生或其他臨床師選出的對象，誘出生物的或醫藥的反應之量，包括緩和疾病的徵狀或受治療的不舒適病況。

20 說明書中，“組成物”一詞，涵蓋一種產物，其係包含一定量的特殊的組成分，以及任何產品，其係(直接或間接地)由所述特定量的特殊組成分混合而來者。

說明書中，除非另外加以註明，“神經系統疾病”一詞將包括主要呈現為精神沮喪，附帶或不帶有焦慮的疾病、

五、發明說明 (23)

- 焦慮症、全身性的焦慮症、恐懼遺傳性逐代早發的焦慮症
(處境的)、驚懼症的焦慮部分、強迫性疾病的焦慮部分、
壓力上之疾病、精神分裂症與精神病、物質濫用與脫癮、
兩極的疾病、性功能障礙、吃食疾病，噁心、嘔吐(包括
5 預防及控制)、急性的化學療法-與放射性療法-誘發之嘔
吐、延段後的化學療法-與放射性療法-誘發之嘔吐、藥物
誘發的噁心與嘔吐、手術後的噁心與嘔吐、周期性嘔吐徵
候、心理性的嘔吐、暈車、睡眠呼吸暫停、杜德萊氏
(Tourette's)徵候簇、認知上的疾病、腦血管疾病、神經退
10 化症、阿爾滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮側柱硬化症
(ALS)疼痛、急性疼痛，手術後疼痛、牙疼、肌肉骨骼
的、風濕性的疼痛、神經病變的疼痛、疼痛的周圍神經病
變、肝炎後的神經痛、慢性腫瘤的-與 HIV-伴隨的疼痛、
神經的、發炎的疼痛、偏頭痛；GI 自動能力上之疾病、
15 發炎性腸疾、潰瘍性結腸炎、局部性迴腸炎、急性下痢
(感染與藥物引起者)、慢性下痢、胃腸炎、放射性大小腸
炎；不正常的小腸自動能力、過敏性的腸徵候簇、糞便失
禁、急性胰臟炎；尿失禁、間質的膀胱炎；疱疹狀皮膚
炎、天疱瘡、異位性皮膚炎、發癢、蕁麻疹與乾癬。
20 較適宜治療的神經系統疾病包括，例如精神沮喪、焦
慮、兩極的疾病、精神分裂、癡呆、偏頭痛、發癢、急性
疼痛、神經病變疼痛與運動的疾病類，最適宜的神經系統
疾病包括精神沮喪與焦慮。

說明書中所用的縮寫字，特別是圖表與實例中者，如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

下：

BOC 或 Boc	=	第三丁氧基羰基
BSA	=	牛血清白蛋白
DCE	=	二氯乙烷
DCM		二氯甲烷
DEA		二乙基胺
DIC		二異丙基碳化二亞胺
DIPEA		二異丙基乙胺
DMAP		4-N,N-二甲基胺基吡啶
DME		1,2-二甲氧基乙烷
DMF		二甲基甲醯胺
Et		乙基
EtOAc		乙酸乙酯
EtOH		乙醇
Et ₂ O		二乙醚
Fomc		9H-芴-9-基甲氧基羰基
FMPB		4-(4-甲醯基-3-甲氧基苯氧基)丁醯基 AM 樹脂
HEPES		4-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶乙烷磺酸
HATU		O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N'',N''-四甲 基鎗六氟磷酸鹽
HOAT		1-羥基-7-氮雜苯並三唑
HOBT		1-羥基苯並三唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

Me		甲基
NaBH(OAc) ₃		三醋酸基硼氫化鈉
NMP		N-甲基-2-吡咯啉酮
Ph		苯基
RT 或 rt		室溫
TEA		三乙基胺
TFA		三氟醋酸
THF		四氫呋喃
TMOF		三甲基正甲酸酯

本發明的化合物可利用概述於圖表 1 至 21 的方法製
備。

5 其中的 X 為 CH，m 為 1，L¹ 為 CH₂，Y¹ 為 C(O)，Y²
為 C(O)，n 為 1 且 L² 為近端的烯基或近端的炔基之式(I)
的化合物類，可以依概述於圖表 1 的方法製備。

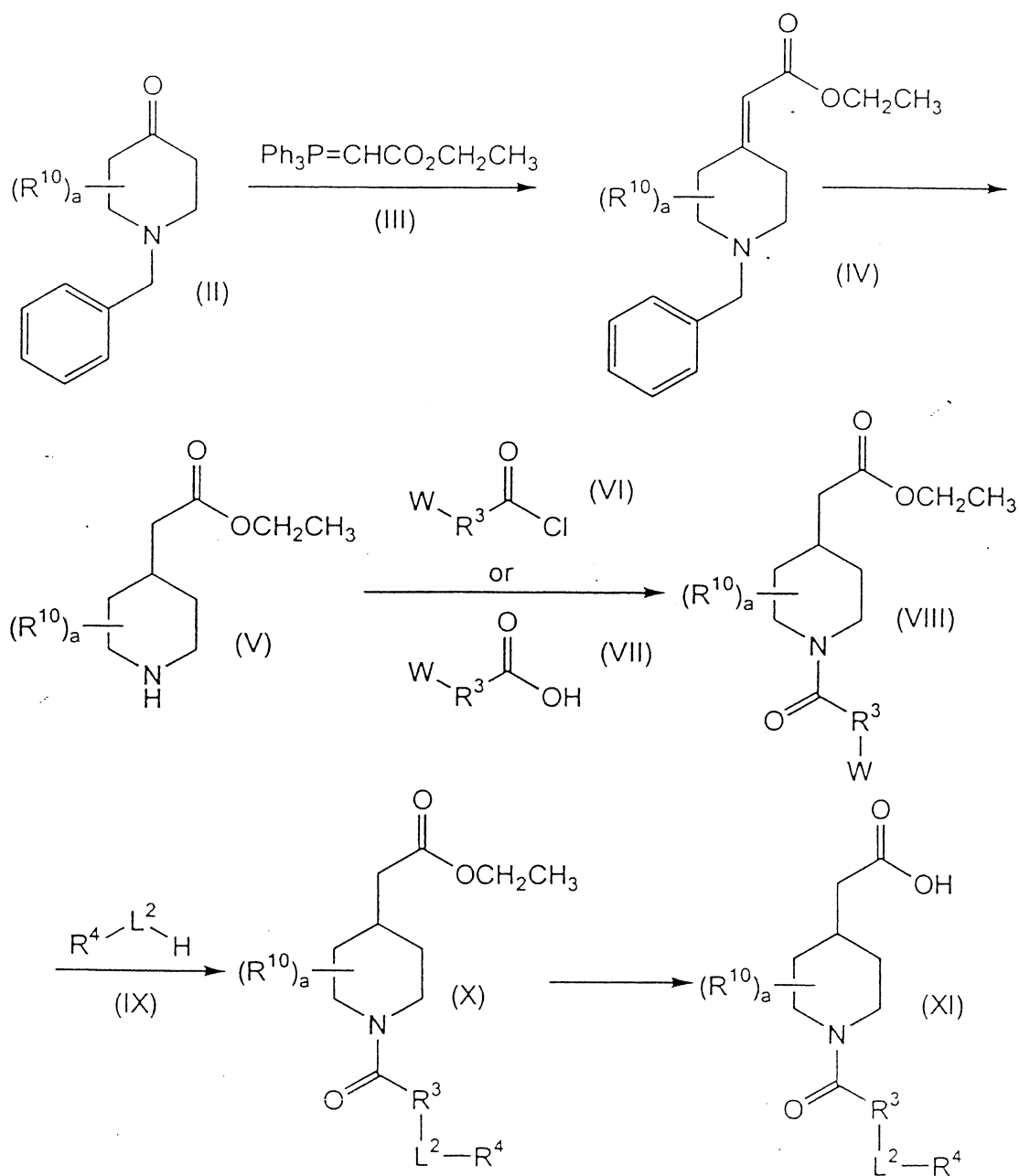
10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

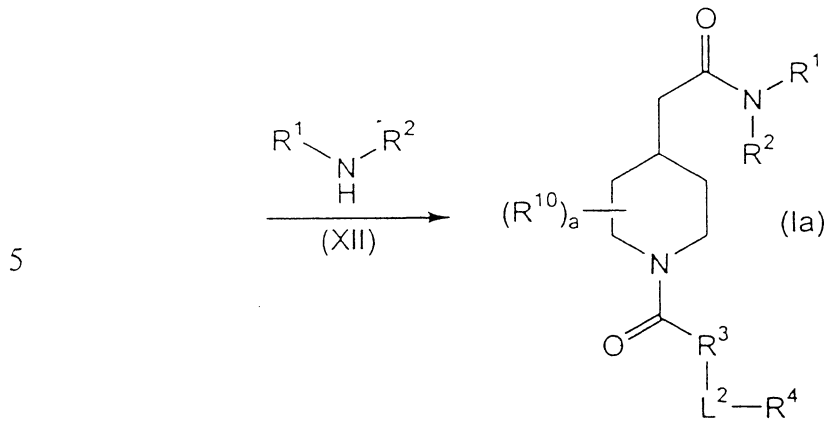


圖 1

10

更明確地說明為，將適當的經取代的式(II)化合物，其為一種已知的化合物或可依已知方法製備的化合物，被與式(III)的化合物，Wittig 試劑，例如(乙氧基亞甲基)三苯基磷烷，在烴類溶劑(例如甲苯、苯、二甲苯等)存在、加溫(宜在約為迴流溫度)下反應，生成相關的式(IV)化合物。

15

式(IV)的化合物的脫保護與還原法，是在溶劑(例如乙醇、甲醇等)中、催化劑(例如 Pearlman's 催化劑等)存在下，以約 45-50 psig 的加壓狀態的氫氣處理下進行，製得式(V)的相關化合物。

20

式(V)的化合物被與適當的式(VI)之經取代的酸氯化物反應，其中的 W 為碘或溴，在有機鹼類(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺等)存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約為 0°C 至室溫下的溫度進行反應，製

五、發明說明 (28)

得相關的式(VIII)的化合物。

或者，式(V)的化合物是被與適當的式(VII)之經取代的
 羧酸反應，其中的 W 為碘或溴，是在像是 HATU 的偶合
 劑存在下，在像是 HOBT 的偶合添加物存在下，在像是
 5 TEA、DIPEA 等的有機鹼類存在下，在有機溶劑(例如
 DMF、二氯甲烷、氯仿等)中進行反應，製得式(VIII)的相
 關化合物。

式(VIII)的化合物被與式(IX)的化合物反應，其中的 L^2
 是近側的烯基或近側的炔基，例如 $\text{--}\{\text{---}\equiv\text{---}\}$ 、
 10 $\text{--}\{\text{---}\equiv\text{---}\}$ 等，在像是碘化銅(I)之銅鹽存在下，在像
 是氯化鈇(II)、醋酸鈇等之鈇催化劑存在下，在像是
 TEA、DEA 等之有機鹼存在下，在有機溶劑，如 DMF
 中，於加熱下，宜為約 80-130°C 的溫度，在密封的管中進
 行反應，製得相關的式(X)化合物。

15 此式(X)的化合物被與含水的鹼(例如，氫氧化鋰、氫
 氧化鈉、碳酸鉀等)，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑
 內反應，製得相關的式(XI)化合物。

式(XI)的化合物被偶合至適當的經取代的胺，式(XII)
 的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑
 20 存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化
 的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 0°C 至約周圍的
 溫度下進行反應，製得相關的式(Ia)之化合物。

當式(XII)的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為
 HATU，當式(XII)的化合物為環形二級胺(例如吡咯啉、六
 25 氫吡啶、嗎啉等)時，所用的偶合劑宜為 HATU 且更好為

五、發明說明 (29)

在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

式(I)的化合物，其中 X 為 N，m 為 1，L¹ 為 CH₂，Y¹ 為 C(O)，Y² 為 C(O)，n 為 1 且 L² 為近端的炔基或近端的炔基者，可以依概述於圖表 2 的方法製備。

5

10

15

20

25

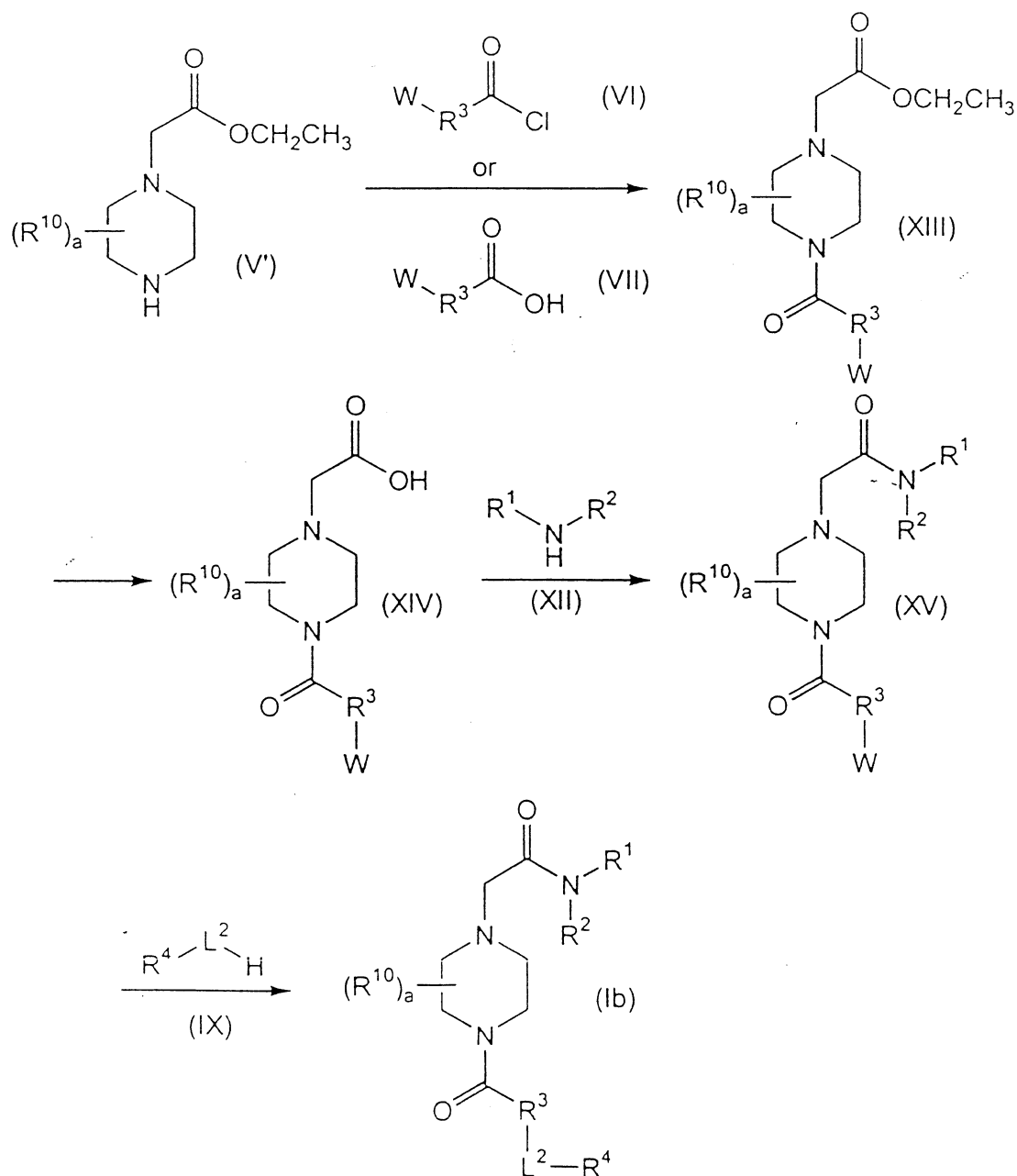


圖 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

更明確地說明為，將適當的經取代的式(V')化合物，其為一種已知的化合物(得自 Lancaster 者)，被與適當的式(VI)的經取代的酸氯化物反應，其中的 W 為碘或溴，在像是 TEA、DIPEA 等的有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，約 0°C 至室溫的溫度下進行，生成相關的式(XIII)化合物。

或者，適當的式(V)的經取代的化合物是被與適當的式(VII)之經取代的羧酸反應，其中的 W 為碘或溴，是在像是 HATU 的偶合劑存在下，在像是 HOBT 的偶合添加物存在下，在像是 TEA、DIPEA 等的有機鹼類存在下，在有機溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、氯仿等)中進行反應，製得相關的式(XIII)的化合物。

式(XIII)的化合物被與含水的鹼類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式(XIV)化合物。

式(XIV)的化合物被偶合至適當的經取代的胺，式(XII)的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 0°C 至約周圍的溫度下進行，製得相關的式(XV)之化合物。

當式(XII)的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為 HATU，當式(XII)的化合物為環形二級胺時，所用的偶合劑宜為 HATU 且更好為在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

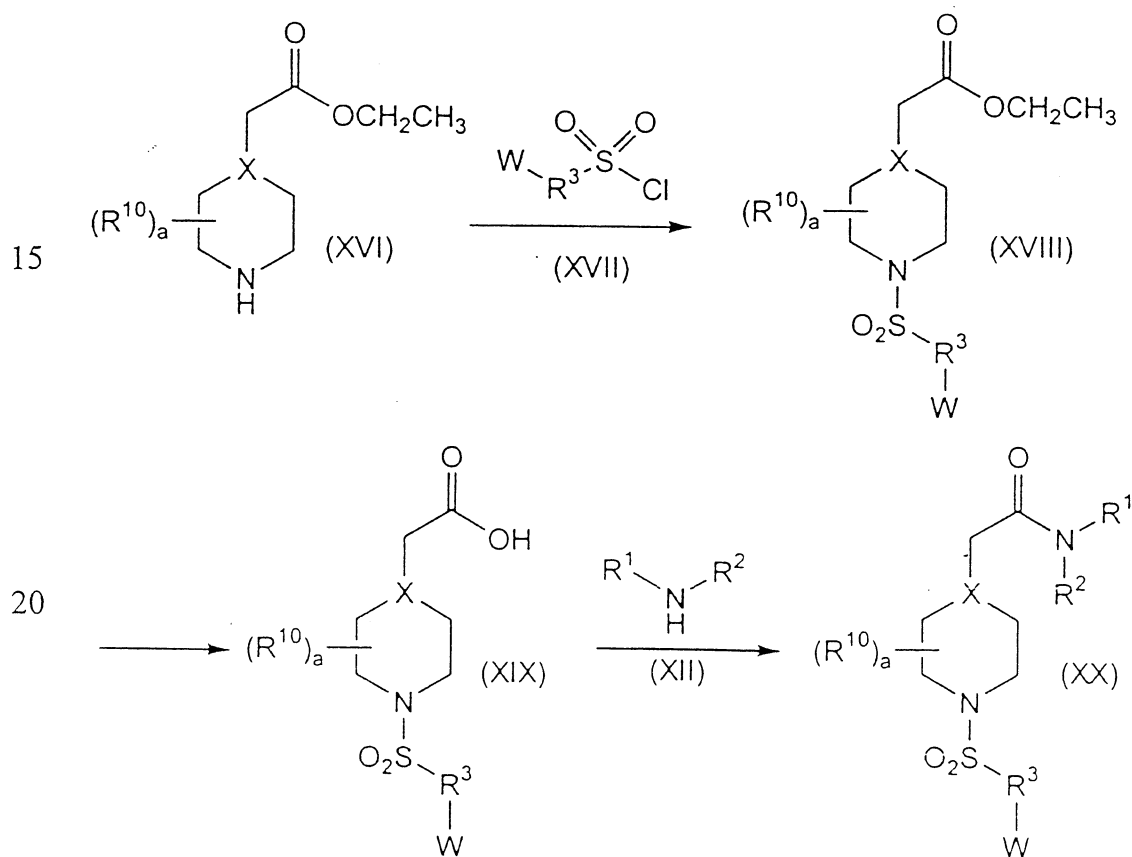
裝

訂

五、發明說明 (31)

式(XV)的化合物被與式(IX)的化合物反應，其中的 L^2 是近側的烯基或近側的炔基，例如 $\text{--}\{\text{--}\equiv\text{--}\}\text{--}$ 等，在像是碘化銅(I)之銅鹽存在下，在像是氯化鈀(II)、醋酸鈀、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 等之鈀催化劑存在下，在像是 TEA、DEA 等之有機鹼存在下，在有機溶劑(例如 DMF 等)中，於加熱下，宜為約 80-130°C 的溫度，在密封的管中進行反應，製得相關的式(Ib)化合物。

式(I)的化合物，其中 m 為 1， L^1 為 CH_2 ， Y^1 為 C(O) ， Y^2 為 SO_2 ， n 為 1 且 L^2 為近端的炔基或近端的炔基者，可以依概述於圖表 3 的方法製備。



五、發明說明 (32)

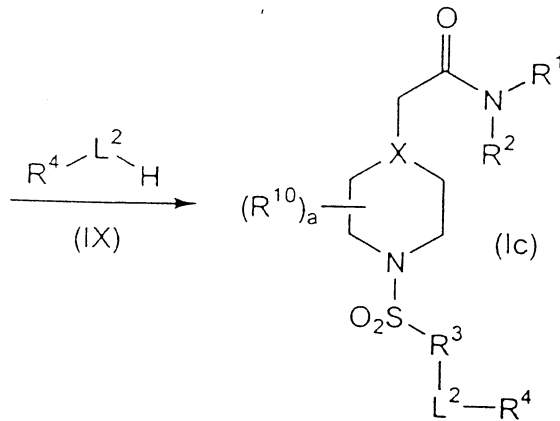


圖 3

更明確地說明為，將式(XVI)的化合物，其為一種已知的化合物或可藉已知方法製得者，被與適當的式(XVII)的經取代的磺醯氯反應，其中的 W 為碘或溴，在像是 TEA、DIPEA 等的有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，約 0°C 至室溫的溫度下加熱進行，製得相關的式(XVIII)化合物。

將式(XVIII)的化合物與含水的鹼類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式(XIX)化合物。

式(XIX)的化合物被偶合至適當的經取代的胺，式(XII)的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 0°C 至約周圍的溫度下進行，製得相關的式(XX)化合物。

當式(XII)的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為 HATU，當式(XII)的化合物為環形二級胺時，所用的偶合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

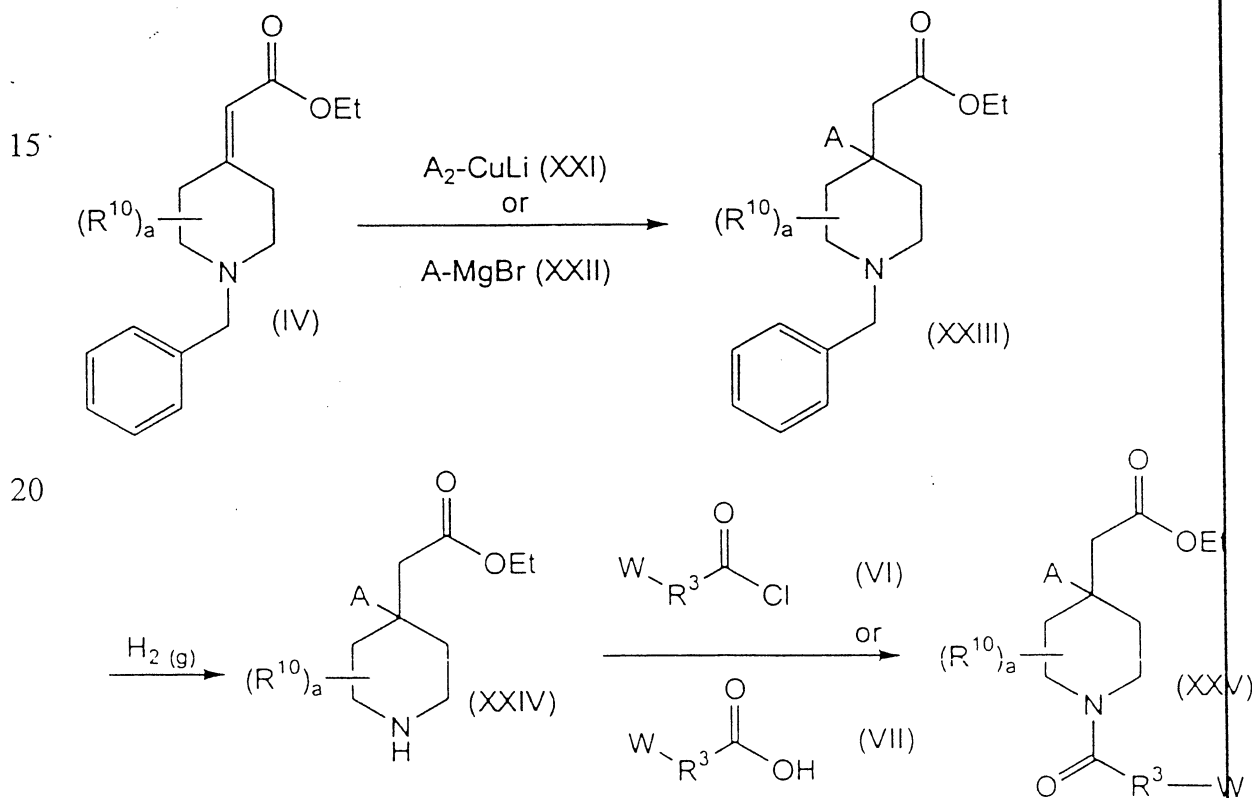
五、發明說明 (33)

劑宜為 HATU 且更好為在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

式(XX)的化合物被與式(IX)的化合物反應，其中的 L^2 是近側的烯基或近側的炔基，例如 $\text{--}\langle\text{--}\text{C}\equiv\text{C--}\rangle\text{--}$ 等，

5 在像是碘化銅(I)之銅鹽存在下，在像是氯化鈇(II)、醋酸鈇、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 等之鈇催化劑存在下，在像是 TEA、DEA 等之有機鹼存在下，在有機溶劑(例如 DMF 等)中，於加熱下，宜為約 $80\text{--}130^\circ\text{C}$ 的溫度，在密封的管中進行反應，製得相關的式(Ic)化合物。

10 式(I)的化合物，其中的 X 為 $\text{C}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{烷基})$ ，m 為 1， L^1 為 CH_2 ， Y^1 為 C(O) 且 Y^2 為 C(O) 者，可以依概述於圖表 4 的方法製備。



五、發明說明 (34)

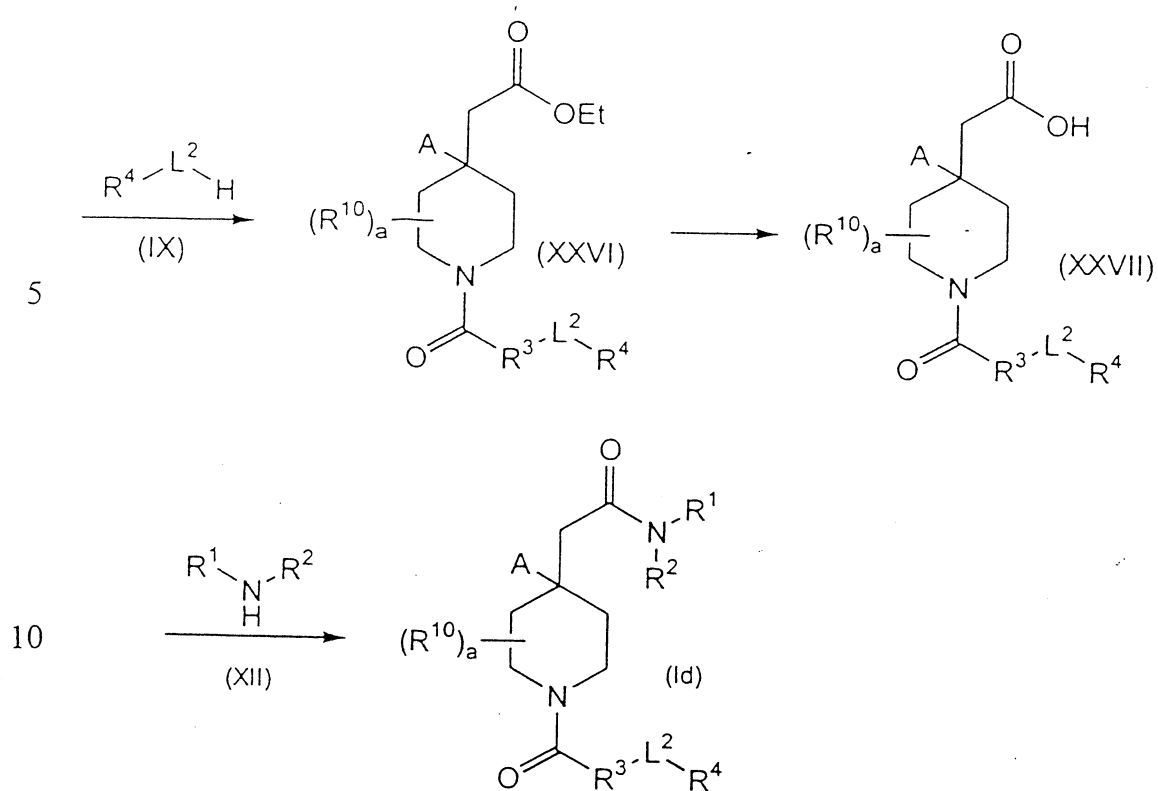


圖 4

15

依據上圖來說明，式(IV)的化合物，其為根據圖 1 製得者，使之進行 1,4-共軛加成反應，是使用其中的 A 為 C₁-C₆ 烷基的具式(XXI)之適當的經取代的鋰二烷基銅試劑進行偶合，例如鋰二甲基銅、鋰二乙基銅等，在像是 THF、乙基醚等的醚性溶劑存在下，選擇地在像是 BF₃ 等之路易斯酸存在下進行，製得相關的式(XXIII)化合物。

或者，式(IV)的化合物可經由使用格里納(Grignard)試劑，式(XXII)的化合物，進行 1,4-共軛加成反應，其中的 A 為 C₁-C₆ 烷基，例如甲基鎂溴化物、乙基鎂溴化物等，

五、發明說明 (35)

在像是 CuCl 等的銅催化劑存在下，在像是二乙醚、THF 等的醚性溶劑存在下進行，製得相關的式(XXIII)化合物。

式(XXIII)化合物的脫保護與還原法，是在溶劑(例如乙醇、甲醇等)中、催化劑(例如 Pearlman's 催化劑等)存在
5 下，以約 45-50 psig 的加壓狀態的氫氣處理下進行，製得相關的式(XXIV)化合物。

式(XXIV)的化合物被與適當的式(VI)之經取代的酸氯化物反應，其中的 W 為碘或溴，在有機鹼類(例如 TEA、DIPEA 等)存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)
10 中，於約為 0°C 至室溫下的溫度進行反應，製得相關的式(XXV)化合物。

或者，式(XXIV)的化合物被與適當的式(VII)之經取代的羧酸反應，其中的 W 為碘或溴，是在像是 HATU 的偶合劑存在下，在像是 HOBT 的偶合添加物存在下，在像是
15 TEA、DIPEA 等的有機鹼類存在下，在有機溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、氯仿等)中進行，製得相關的式(XXV)化合物。

式(XXV)的化合物被與式(IX)的化合物反應，其中的 L^2 是近側的烯基或近側的炔基，例如 $-\{ \text{---} \equiv \text{---} \}$ 、
20 $-\{ \text{---} \equiv \text{---} \}$ 等，在像是碘化銅(I)之銅鹽存在下，在像是氯化鈇(II)、醋酸鈇、Pd(PPh₃)₄ 等之鈇催化劑存在下，在像是 TEA、DEA 等之有機鹼存在下，在有機溶劑(例如 DMF 等)中，於加熱下，宜為約 80-130°C 的溫度，在密封的管中進行反應，製得相關的式(XXIV)化合物。

五、發明說明 (39)

將式(XXVI)的化合物與含水的鹼類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式(XXVII)化合物。

式(XXVII)的化合物被偶合至適當的經取代的胺，式
5 (XII)的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 0°C 至約周圍的溫度下進行，製得相關的式(Id)化合物。

當式(XII)的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為
10 HATU，當式(XII)的化合物為環形二級胺時，所用的偶合劑宜為 HATU 且更好為在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

式(I)的化合物，其中的 m 為 1， L^1 為 $(CH_2)_{0-6}$ ， Y^1 為 $C(O)$ 且 Y^2 為 $C(O)$ 者，可以依概述於圖表 5 的方法製備。

15

20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

製

五、發明說明 (37)

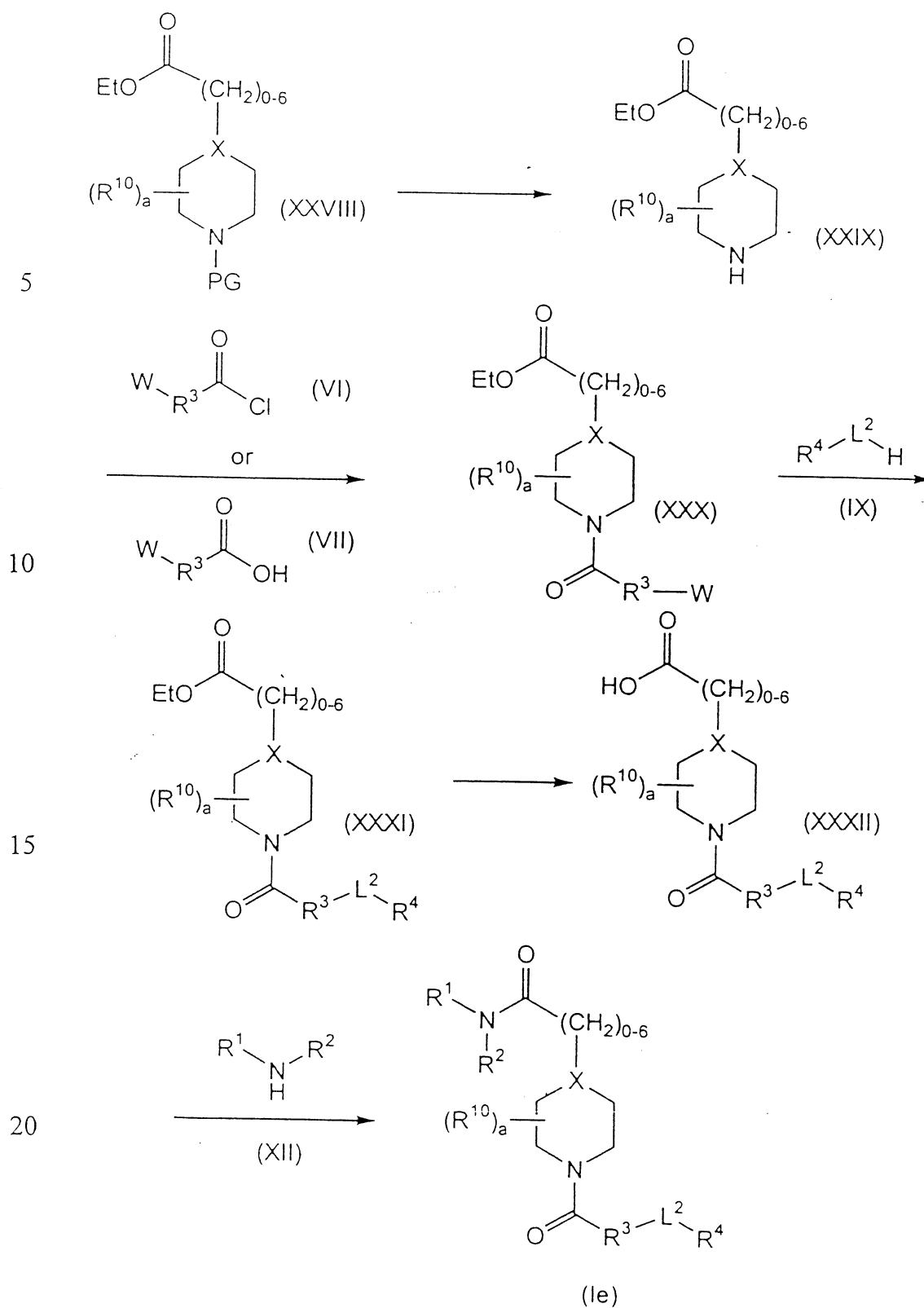


圖 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

依據上圖來說明，式(XXVIII)的化合物，其為已知的化合物或可依已知方法製得者，其中的 PG 是種像是 BOC、苯甲基、Fmoc 等之保護基者，是依已知方法脫保護(例如，如果保護基為對酸敏感之基，例如 BOC 等，則

5 脫保護作用可使用像是 TFA、HCl 等有效達成；如果保護基為苯甲基，則脫保護作用可使用在約 45-50 psig 之加壓的氫氣，在溶劑(例如乙醇、甲醇等)中及像是 Pearlman's 催化劑等催化劑存在下處理達成，製得相關的式(XXIX)化合物。

10 式(XXIX)的化合物被與適當的式(VI)之經取代的酸氯化物反應，其中的 W 為碘或溴，在有機鹼類(例如 TEA、DIPEA 等)存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約為 0°C 至室溫下的溫度下進行反應，製得相關的式(XXX)化合物。

15 或者，式(XXIX)的化合物被與適當的式(VII)之經取代的羧酸反應，其中的 W 為碘或溴，是在像是 HATU 的偶合劑存在下，在像是 HOBt 的偶合添加物存在下，在像是 TEA、DIPEA 等的有機鹼類存在下，在有機溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、氯仿等)中進行，製得相關的式(XXX)化合物。

20 化合物。

式(XXX)的化合物被與式(IX)的化合物反應，其中的 L^2 是近側的烯基或近側的炔基，例如 $\text{--}\text{C}\equiv\text{C--}$ 、 $\text{--}\text{C}=\text{C--}$ 等，在像是碘化銅(I)之銅鹽存在下，在像是氯化鈹(II)、醋酸鈹、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 等之鈹催化劑存在下，在像是 TEA、DEA

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

等之有機鹼存在下，在有機溶劑(例如 DMF 等)中，於加熱下，宜為約 80-130°C 的溫度，在密封的管中進行反應，製得相關的式(XXXI)化合物。

將式(XXXI)的化合物與含水的鹼類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式(XXXII)化合物。

式(XXXII)的化合物被偶合至適當的經取代的胺，式(XII)的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 0°C 至約周圍的溫度下進行，製得相關的式(Ie)化合物。

當式(XII)的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為 HATU，當式(XII)的化合物為環形二級胺時，所用的偶合劑宜為 HATU 且更好為在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

式(XXVIII)的化合物，其中的 L^1 為 $(CH_2)_{4-6}$ 且 PG 為苯甲基者，可以依概述於圖表 6 的方法製備。

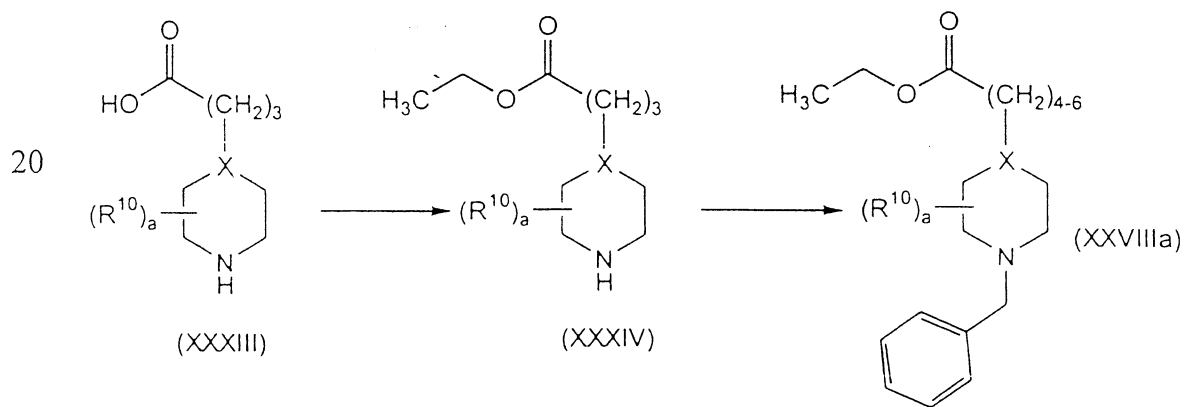


圖 6

五、發明說明 (40)

更詳細的說明為，式(XXXIII)的化合物，其為已知的化合物，被與像是甲醇、乙醇等之醇反應，在像是 TFA、HCl 等的酸存在下，接著使與苯甲基鹵化物反應以保護氨基，是在像是 TEA、吡啶等的鹼存在下，在有機溶劑(例如 DMF、THF 等)中進行，製得相關的式(XXXIV)化合物。

式(XXXIV)的化合物被引導至一系列的同系化反應，使式(XXXIV)之化合物與 Br_2CHLi 反應，接著與丁基鋰反應，宜在室溫至約 100°C 的溫度下，製得相關的式(XXVIIIa)化合物，對於其中的 L 為 $(\text{CH}_2)_4$ 的式(XXVIIIa)化合物，同系化反應宜進行一次，對於其中的 L 為 $(\text{CH}_2)_5$ 的式(XXVIIIa)化合物，同系化反應宜進行二次，對於其中的 L 為 $(\text{CH}_2)_6$ 的式(XXVIIIa)化合物，同系化反應宜進行三次。

15 式(I)的化合物，其中的 n 為 0(即 L^2 不存在者)且 Y^2 為 $\text{C}(\text{O})$ 或 SO_2 者，可以依概述於圖表 7 的方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

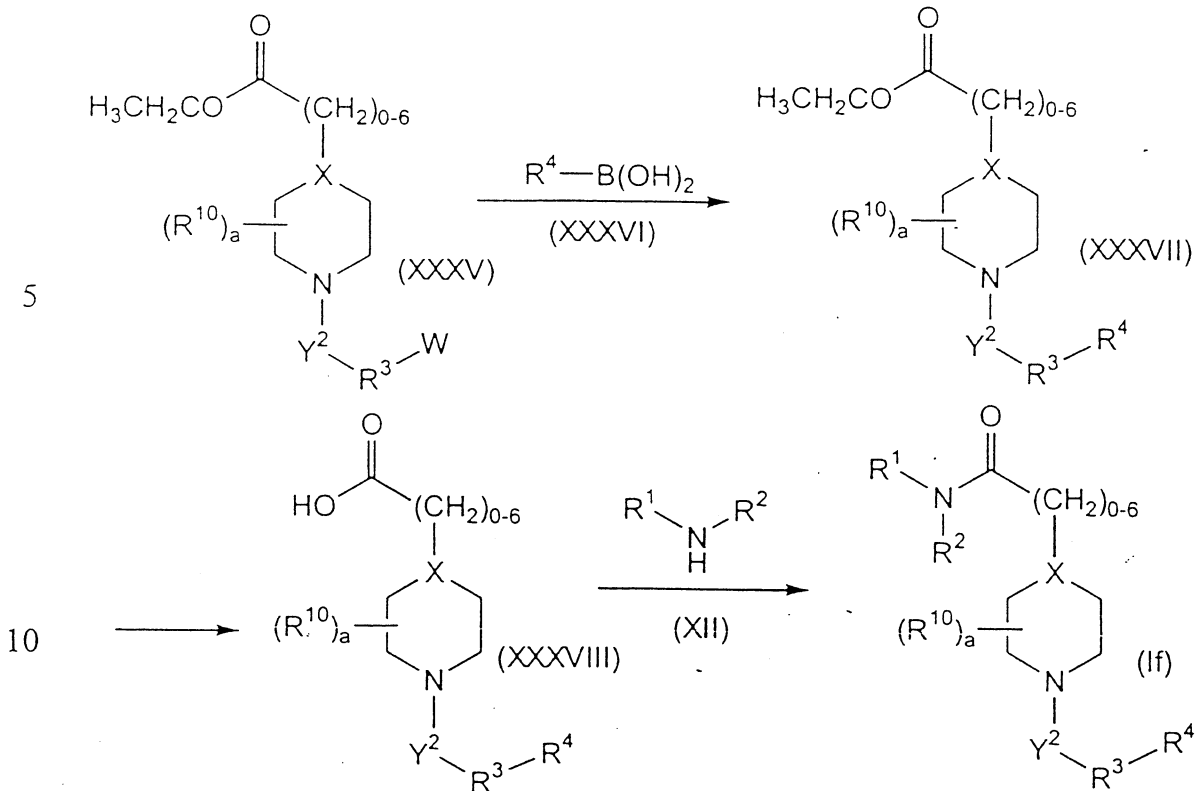


圖 7

15

更明確地說明為，式(XXXV)的化合物，一種已知的化合物或可依已知方法製得者，被與適當的式(XXXVI)之經取代的化合物反應，是在像是四(三苯基膦)鉀(0)、雙(三苯基膦)鉀(II)氯、醋酸鉀等之鉀催化劑存在下，在像是碳酸鈉、碳酸鉀等之鹼存在下，在有機醇(例如乙醇、甲醇等)中，在有機溶劑(例如甲苯、二甲苯等)中，於約為室溫至迴流的溫度下進行反應，製得相關的式(XXXVII)化合物。

將式(XXXVII)的化合物水解，是使用含水的鹼類(例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)與其反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式 (XXXVIII) 化合物。

- 式 (XXXVIII) 的化合物被偶合至適當的經取代的胺，
- 5 式 (XII) 的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 0°C 至約周圍的溫度下進行，製得相關的式 (If) 化合物。

- 當式 (XII) 的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為
- 10 HATU，當式 (XII) 的化合物為環形二級胺時，所用的偶合劑宜為 HATU 且更好為在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

式 (I) 的化合物，其中的 Y^2 為 CH_2 或 $C(S)$ 者，可以依概述於圖表 8 的方法製備。

15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

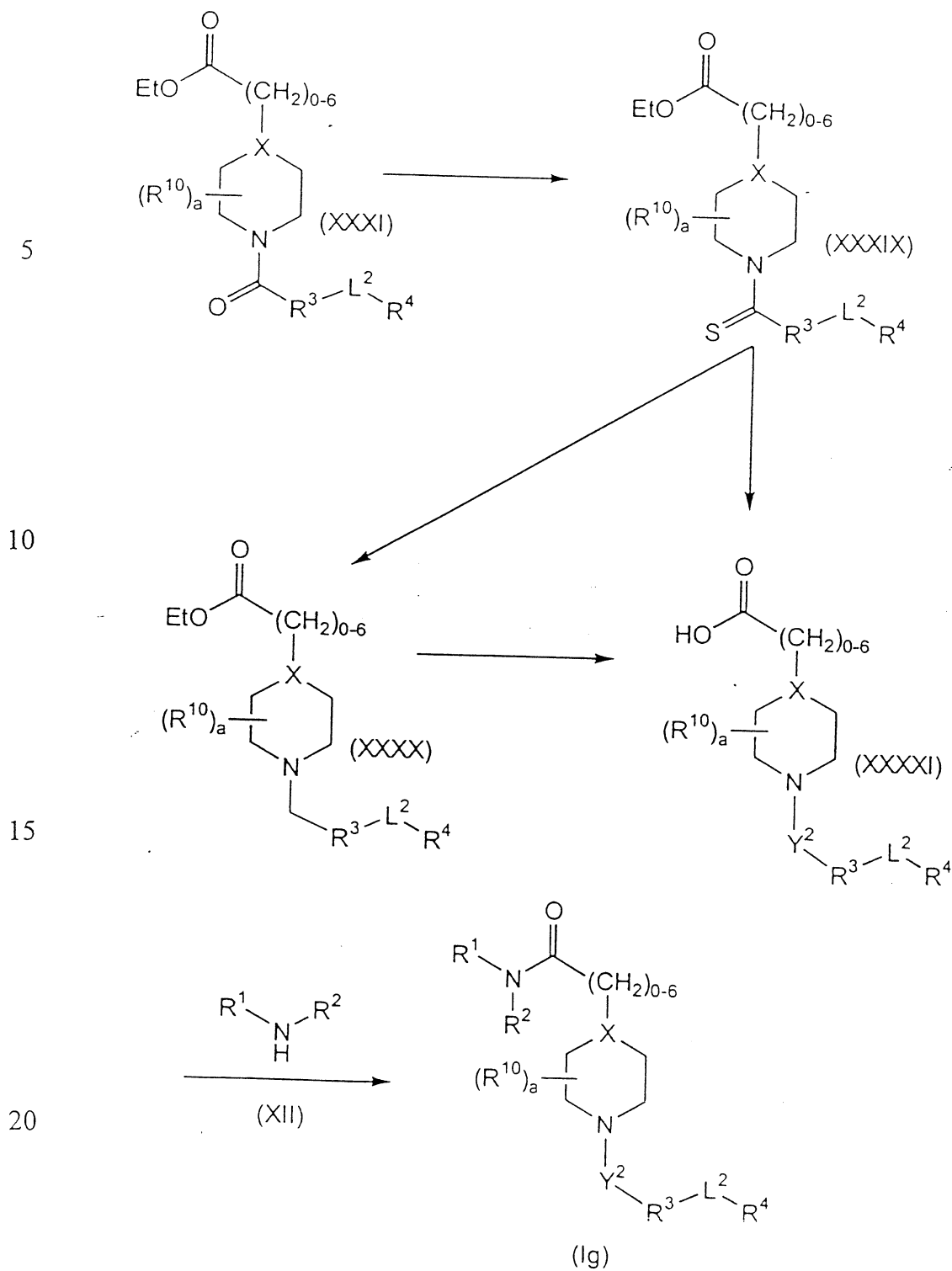


圖 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

依據圖來說明，式(XXI)的化合物，依圖 5 製得者，被與 Lawesson's 試劑反應，製得相關的式(XXXIX)化合物。

式(XXXIX)的化合物之還原反應是在像是阮來鎳、硼
5 化鎳等之鎳催化劑存在下在像是 THF、甲醇、乙醇等醚性溶劑存在下進行，製得相關的式(XXXX)化合物。

式(XXXVII)化合物的水解，是使其與含水的鹼類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式(XXXXI)化合物，其中的 Y^2 為 CH_2 。

或者，此式(XXXIX)的化合物是使其直接與含水的鹼類(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀等)反應，在像是 THF、二噁烷等的醚性溶劑內進行，製得相關的式(XXXXI)化合物，其中的 Y^2 為 $C(S)$ 。

15 式(XXXXI)化合物被偶合至適當的經取代的胺，式(XII)的化合物，是在像是異丁基氯甲酸酯、HATU 等之偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、氯仿等)中，於約 $0^\circ C$ 至約周圍的溫度下進行，製得相關的式(Ig)化合物。

20 當式(XII)的化合物為二級胺時，使用的偶合劑宜為 HATU，當式(XII)的化合物為環形二級胺時，所用的偶合劑宜為 HATU 且更好為在像是 HOBT 等的偶合劑添加物存在下進行。

式(I)的化合物，其中的 L^2 為 C_2-C_8 烷基者，可以依概述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

於圖表 9 的方法製備。

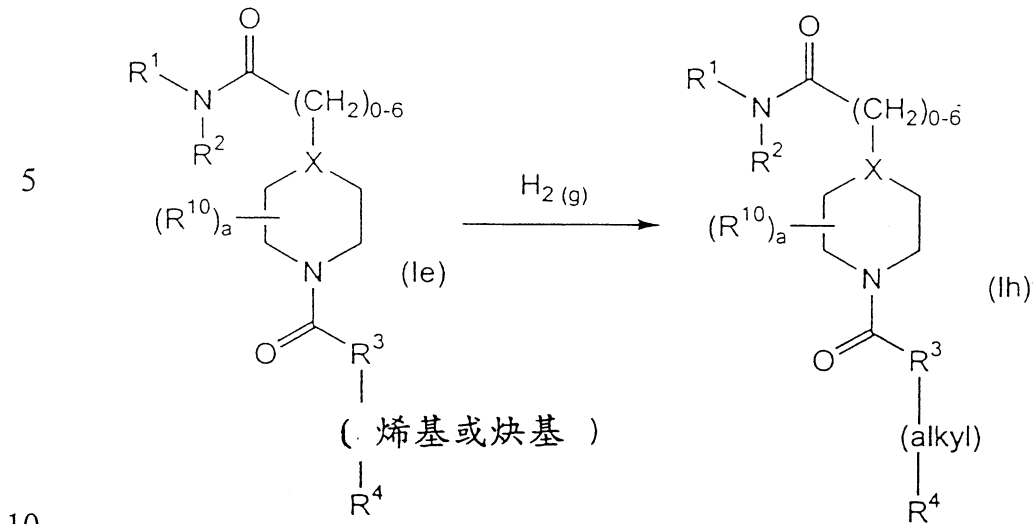


圖 9

或更明確地說，式(Ie)的化合物，其中的 L^2 為 C_2-C_8 烯基或為 C_2-C_8 炔基者，如圖 5 方法製得者，被處理以氫氣予以還原，其中的氫氣壓力為在約 5 至約 50 psig 的壓力，在氫化反應的催化劑[例如鈀附碳、氫氧化鈀、鉑附碳、三(三苯基膦)鉑(I)氯 Wilkinson's 催化劑]等]存在下，在醇(例如甲醇、乙醇等)中進行，製得相關的式(Ih)化合物。

20 式(I)的化合物，其中的 L^2 為順式- C_2-C_8 烯基者，可以依概述於圖表 10 的方法製備。

五、發明說明 (46)

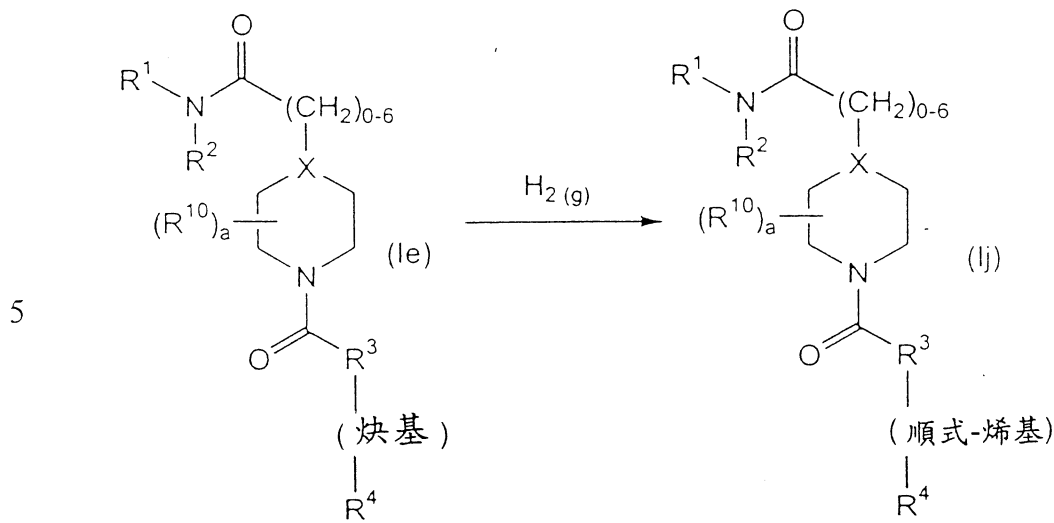


圖 10

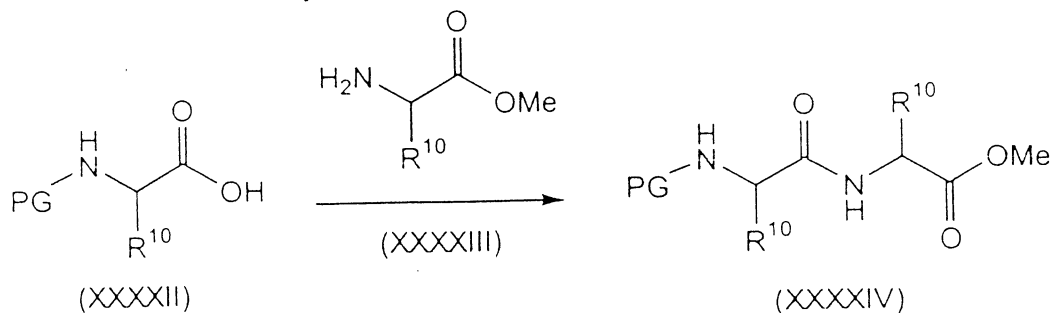
10

更明確地說，式(Ie)的化合物，其中的 L^2 為 C_2-C_8 炔基者，如圖 5 方法製得者，在氫化反應條件下被選擇地還原(即，以氫氣處理，其中的氫氣壓力為在約 2 至約 50 psig 的壓力)，在 Lindlar's 催化劑存在下，在有機溶劑(例如乙酸乙酯、乙醇等)中進行，製得相關的式(Ij)之順式-烯基化合物。

15

式(I)的化合物，其中的 X 為 N， L^1 為 CH_2 ， Y^1 為 $C(O)$ ，且 Y^2 為 $C(O)$ 者，也可以依概述於圖表 11 的方法製備。

20



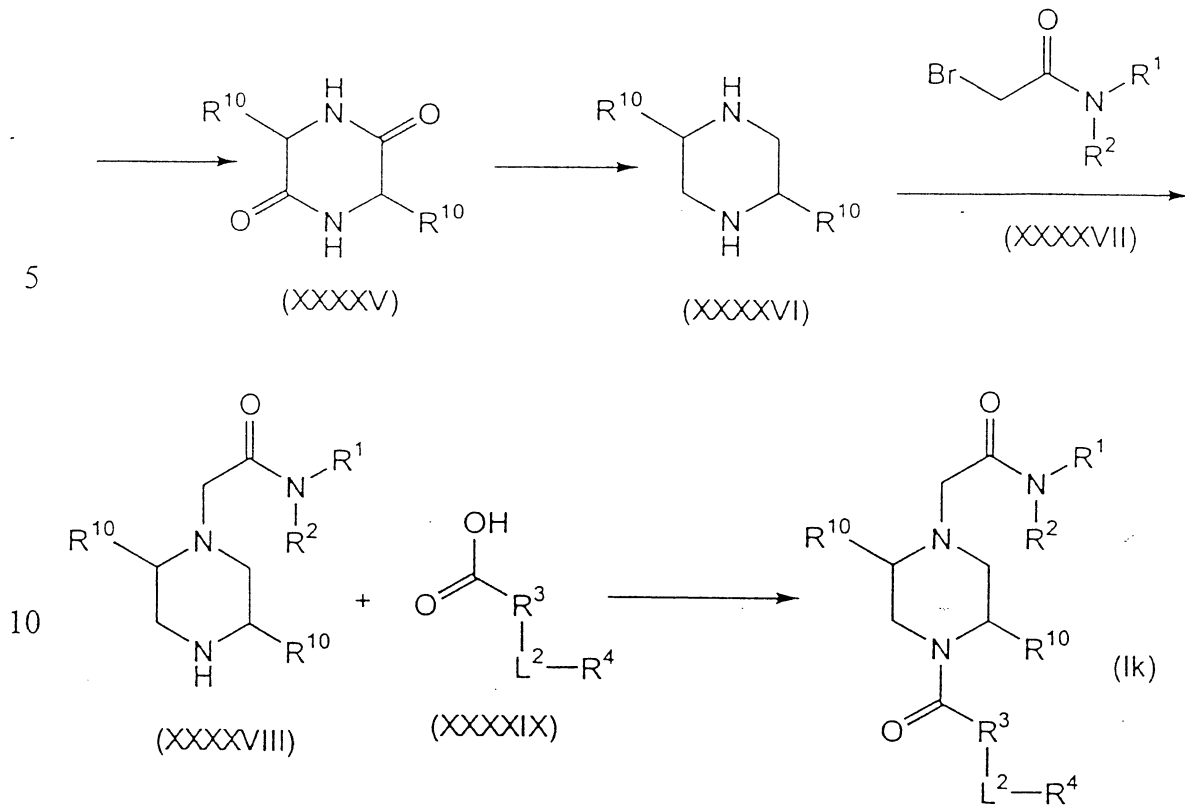
五、發明說明 ()
47

圖 11

15

更明確地說，式(XXXXII)的胺基酸化合物，其中的PG為像是第三丁氧基羰基、苯甲基羰基等的胺基酸保護基者，被與偶合劑(例如異丁基氯甲酸酯、HATU、苯並三唑-1-基氧三(三甲基胺基)磷六氟磷酸酯等)反應，是在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃等)中進行，然後以適當的式(XXXXIII)之經取代的胺基酸處理，例如甘胺酸甲基酯、丙胺酸甲基酯、苯基丙胺酸甲基酯等，其中位在式(XXXXII)上的 R^{10} 基與位在式(XXXXIII)上的 R^{10} 基為分別獨立地被選擇，製得相關的式(XXXXIV)化合物。

20

五、發明說明 ()

48

式(XXXXIV)化合物上的保護基可藉已知方法移除，例如，當 PG 為 BOC，可利用酸(例如，甲酸、乙酸、三氟醋酸等)並予以加熱處理，較好使用介於約 95-110°C 的溫度，在有機溶劑內(例如丁醇、甲苯等的混合液)進行，

5 製得相關的式(XXXXV)化合物。

式(XXXXV)的化合物以還原劑作用下，例如使用硼烷、氫化鋁鋰、硼氫化鈉等，在有機溶劑(例如 THF、二乙醚等)中，可製得相關的式(XXXXVI)化合物。

式(XXXXVI)的化合物被與適當的式(XXXXVII)之經

10 取代的化合物反應，在有機鹼類(例如第三丁氧化物、氫化鈉等)存在下，在有機溶劑(例如 THF、二乙醚等)中進行，可製得相關的式(XXXXVIII)化合物。

式(XXXXVIII)的化合物被與適當的式(XXXXIX)之化合物反應，在像是草醯氯、苯並三唑-1-基-氧三(二甲基胺基)磷六氟磷酸酯、HATU 等的偶合劑存在下，在像是 TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在有機溶劑(例如二氯

15 甲烷、氯仿、THF 等)中，可製得相關的式(Ik)化合物。

式(XXXXIXI)的化合物，可依概述於圖表 12 的方法製備。

20

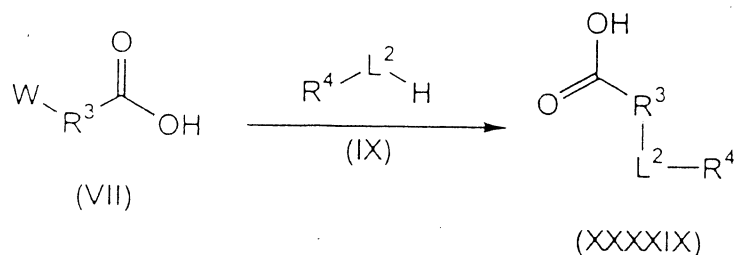
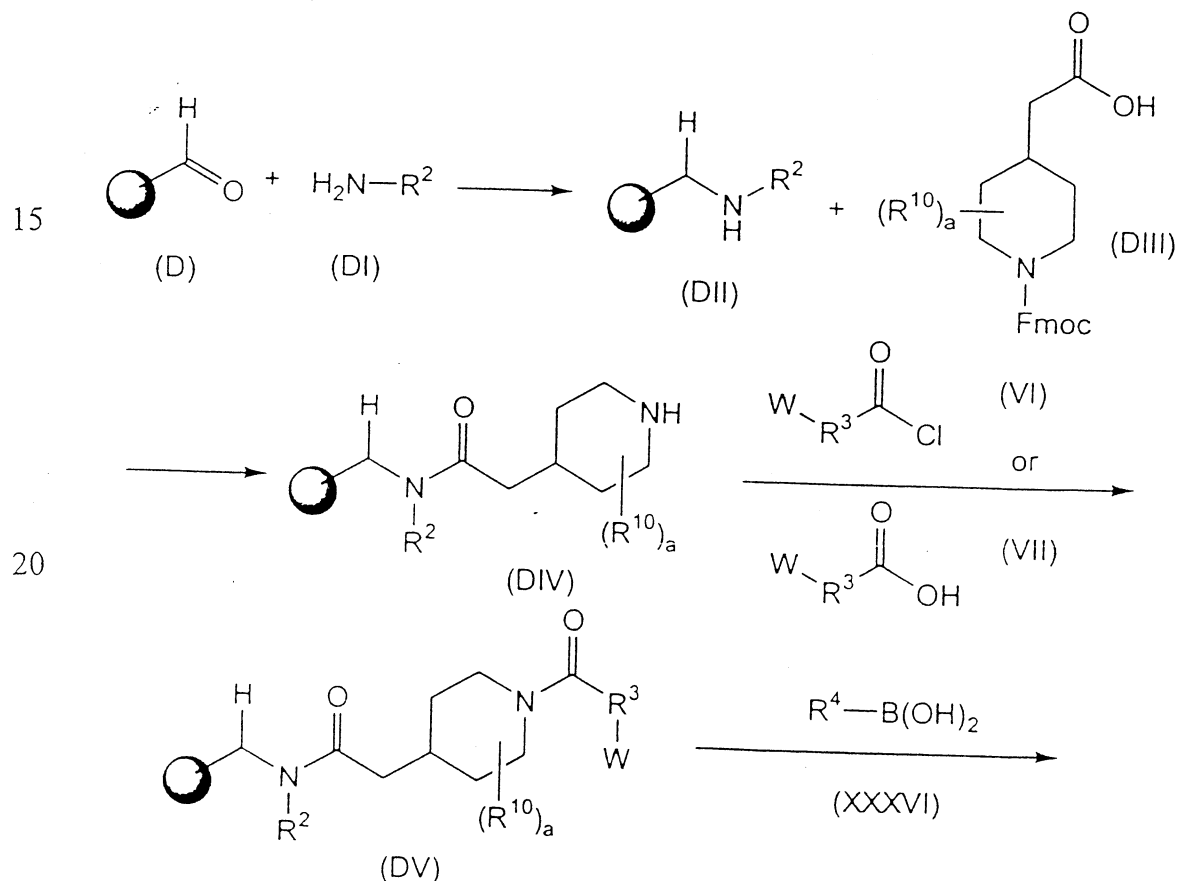


圖 12

五、發明說明 (49)

更明確地說，式(VII)的化合物，其中的 W 為碘、
 溴、三氟甲烷磺醯基等，被與式(IX)的化合物反應，其中的
 的 L^2 是近側的烯基或近側的炔基，例如 $\text{--}\{\text{--}\equiv\text{--}\}$ 、
 $\text{--}\{\text{--}\equiv\text{--}\}$ 等，在像是碘化銅(I)之銅鹽存在下，在像是
 5 氯化鈀(II)、醋酸鈀、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 等之鈀催化劑存在下，在
 像是 TEA、DEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，在有機溶劑
 (例如 DMF、DME 等)中，於加熱下，宜為約 80-130°C 的
 溫度，製得相關的式(XXXXIX)化合物。

式(I)的化合物，其中的 X 為 CH，m 為 1， L^1 為 CH_2 ，
 10 Y^1 為 C(O) ， R^1 為 H， Y^2 為 C(O) 且 n 為 0 (L^2 不存在)者，
 也可以依概述於圖表 13 的方法製備。



五、發明說明 (59)

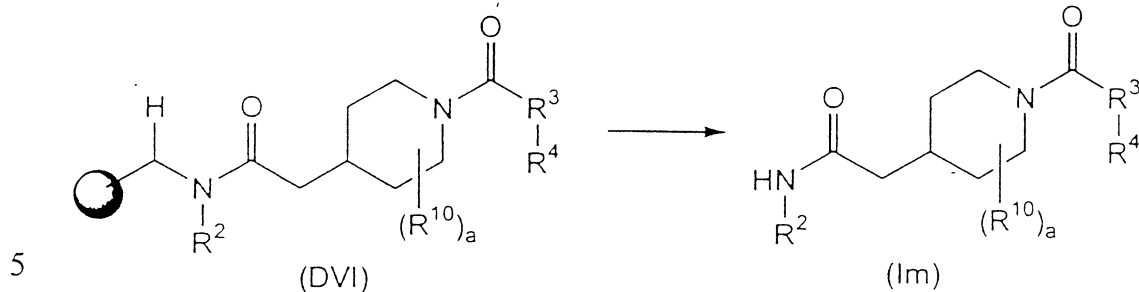


圖 13

更明確地說，端基為醛的樹脂，式(D)的化合物，其為一種已知化合物(例如得自 Irori 的 FMPB 樹脂(取代度為 10 (1.02 mM/g))，被與式(DI)的一級胺反應，是在像是 DMF、DCE、DCM 等的溶劑中，在像是 HCl、TFA、醋酸等的酸存在下，與在像是二甲基正甲酸酯、分子篩等的濃縮劑存在下進行，製得相關的式(DII)化合物。

15 式(DII)的化合物被與式(DIII)的 Fmoc-(4-羧基甲基)-六氫吡啶反應，其為一種已知的化合物或是可依已知方法製得者，在像是 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎔氯、HATU 等之偶合劑存在下，選擇地在像是 HOBT、HOAT 等之偶合添加物存在下，在像是 TEA、DIPEA、吡啶等之有機鹼存在下，
20 於溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、DCE 等)中進行，然後以溶解在 MF 中的 25%六氫吡啶、溶解在 DMF 中的四丁基銨氯等將保護基除去，製得相關的式(DIV)化合物。

式(DIV)的化合物被與式(VI)的適當的經取代之酸氯化物反應，其中的 W 為碘或溴，在像是 TEA、DIPEA、吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

啖等之有機鹼存在下，於鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、DCE等)中進行，製得相關的式(DV)化合物。

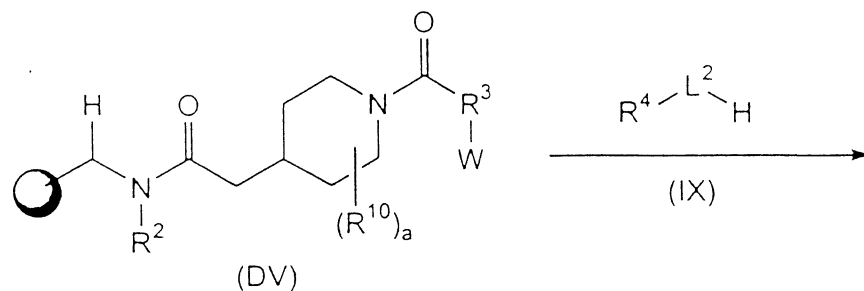
或者，式(DIV)的化合物被與式(VII)之適當的經取代的羧酸反應，其中的 W 為碘或溴，在像是 HATU、2-氯-1,3-二甲基咪唑翁氣等之偶合劑存在下，選擇地在像是 HOBT、HOAT 等之偶合添加物存在下，在像是 TEA、DIPEA、吡啶等之有機鹼存在下，於溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、DCE 等)中進行，製得相關的式(DV)化合物。

式(DV)的化合物被與式(XXXVI)的適當的經取代的硼酸反應，在像是醋酸鈮(II)、四(三苯基膦)鈮(0)等之鈮催化劑存在下，在像是 TEA、碳酸鉀、碳酸鈉等之鹼存在下，於有機溶劑(例如 DMF)中，加熱下，宜在約 80°C 至約 110°C 的溫度下進行，製得相關的式(DVI)化合物。

此式(DVI)化合物的裂解是自固態支撐物上以斷裂用混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氟醋酸、DCE 等)，在周圍溫度下進行，製得相關的式(Im)化合物。

式(I)的化合物，其中的 X 為 CH，m 為 1，L¹ 為 CH₂，Y¹ 為 C(O)，R¹ 為 H，Y² 為 C(O)且 L² 為 C₂-C₈ 烯基或 C₂-C₈ 炔基者，可依照概述於圖表 14 的方法製備。

20



五、發明說明 (53)

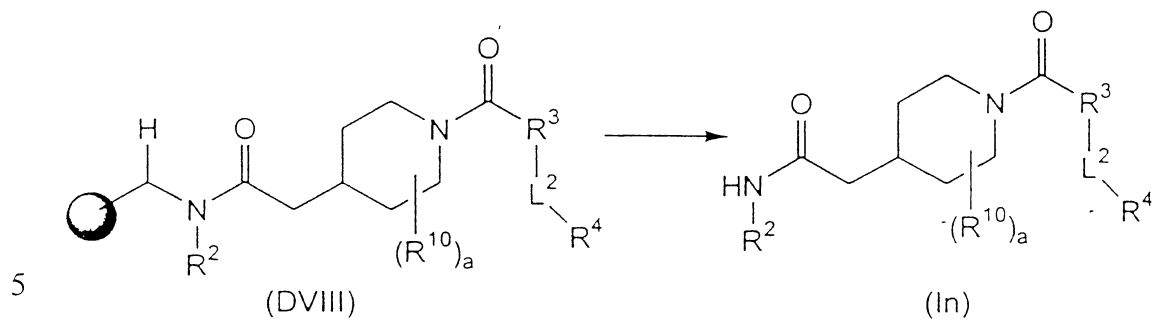


圖 14

根據上圖，式(DV)的化合物，依圖表 13 製備者，被
 10 與式(IX)的化合物反應，其中的 L^2 為近端的烯基或近端的
 炔基，例如 $-\{ \equiv \}-$ 、 $-\{ \equiv \}-$ 等，在像是碘化銅
 (I)般的銅鹽存在下，在像是醋酸鈹(II)、四(三苯基膦)鈹(0)
 等之鈹催化劑存在下，在像是 TEA、DEA 等之有機鹼存在
 在下，於有機溶劑(例如 DMF、甲苯、二噁烷等)中，加熱
 15 下，宜在約 80°C 至約 110°C 的溫度下進行，製得相關的式
 (DVIII)化合物。

式(DVIII)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂的
 混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氟醋酸、二氯乙烷
 等)，在周圍溫度下進行，製得相關的式(In)化合物。

20 式(I)的化合物，其中的 X 為 CH，m 為 1， L^1 為
 CH_2 ， Y^1 為 $\text{C}(\text{O})$ ， R^1 為 H，n 為 1， L^2 為 $\text{CH}_2\text{-NR}^5$ 且 Y^2
 為 $\text{C}(\text{O})$ 者，可依照概述於圖表 15 的方法製備。

五、發明說明 (53)

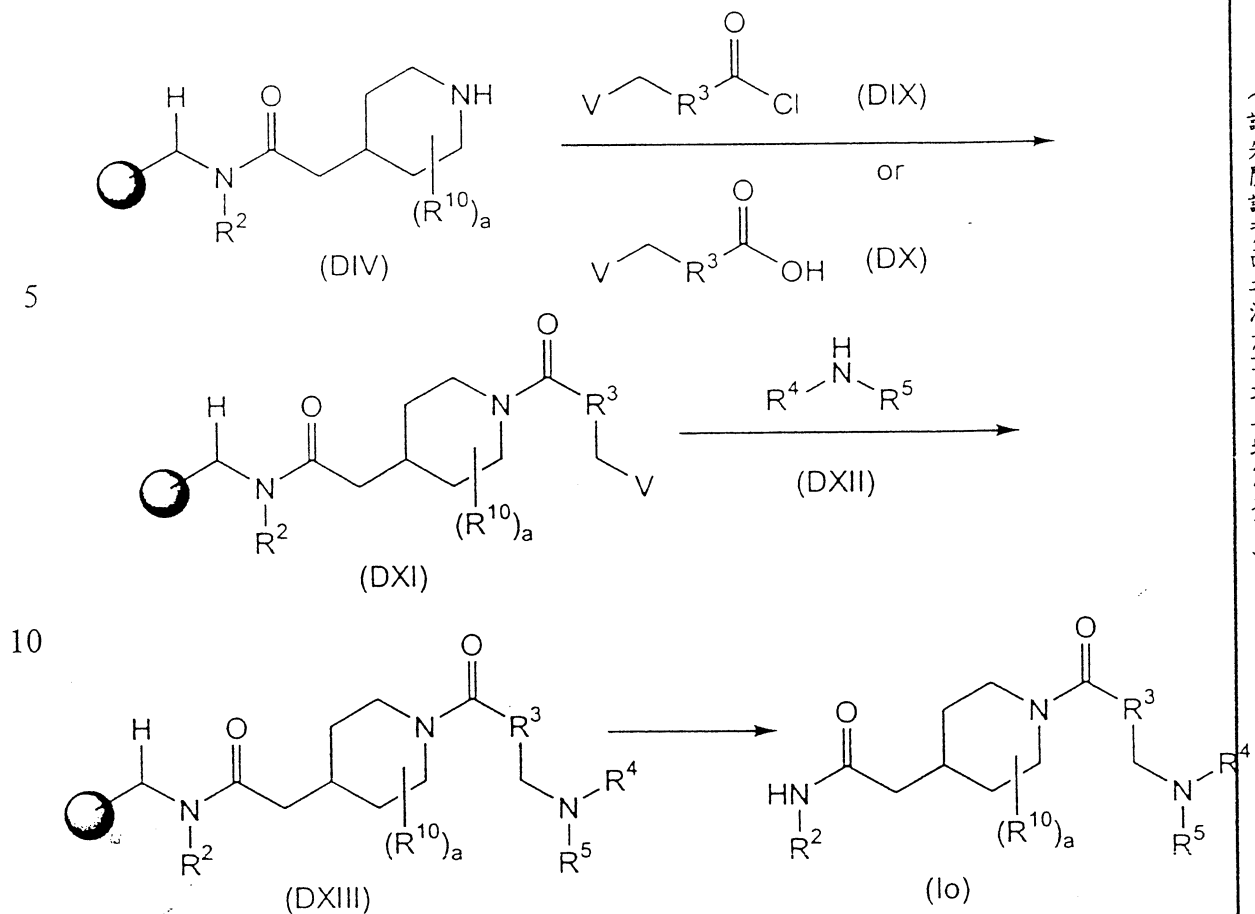


圖 15

更明確地說，式(DIV)的化合物，依圖表 13 製備者，被與適當的式(DIX)之經取代的酸氯化物化合物反應，其中的 V 是種像是溴、氯、O-甲苯醯基等之釋離基，在像是 TEA、DIPEA、碳酸鉍等之有機鹼存在下，於鹵化的溶劑 (例如二氯甲烷、DMF、DCE 等)中進行，製得相關的式 (DXI)化合物。

或者，式(DIV)的化合物被與式(DX)之適當的經取代的羧酸反應，其中的 V 是種像是溴、氯、O-甲苯醯基等之釋

五、發明說明 (54)

離基，在像是 HATU、2-氯-1,3-二甲基咪唑翁氯等之偶合劑存在下，選擇地在像是 HOBT、HOAT 等之偶合添加物存在下，在像是 TEA、DIPEA、吡啶等之有機鹼存在下，於溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、DCE 等)中進行，製得相關的式(DXI)化合物。

式(DXI)的化合物被與式(DXII)的胺反應，其中的 R^5 的定義同前，在像是碳酸鉍的鹼存在下，於溶劑(例如 DMF、DCM、DCE 等)中進行，製得相關的式(DXIII)化合物。

式(DXIII)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂的混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氯醋酸、DCE 等)進行，製得相關的式(Io)化合物。

式(I)的化合物，其中的 X 為 CH，m 為 1， L^1 為 CH_2 ， Y^1 為 C(O)， R^1 為 H，n 為 1， L^2 為 CH_2-O 或 CH_2-S 且 Y^2 為 C(O)者，可依照概述於圖表 16 的方法製備。

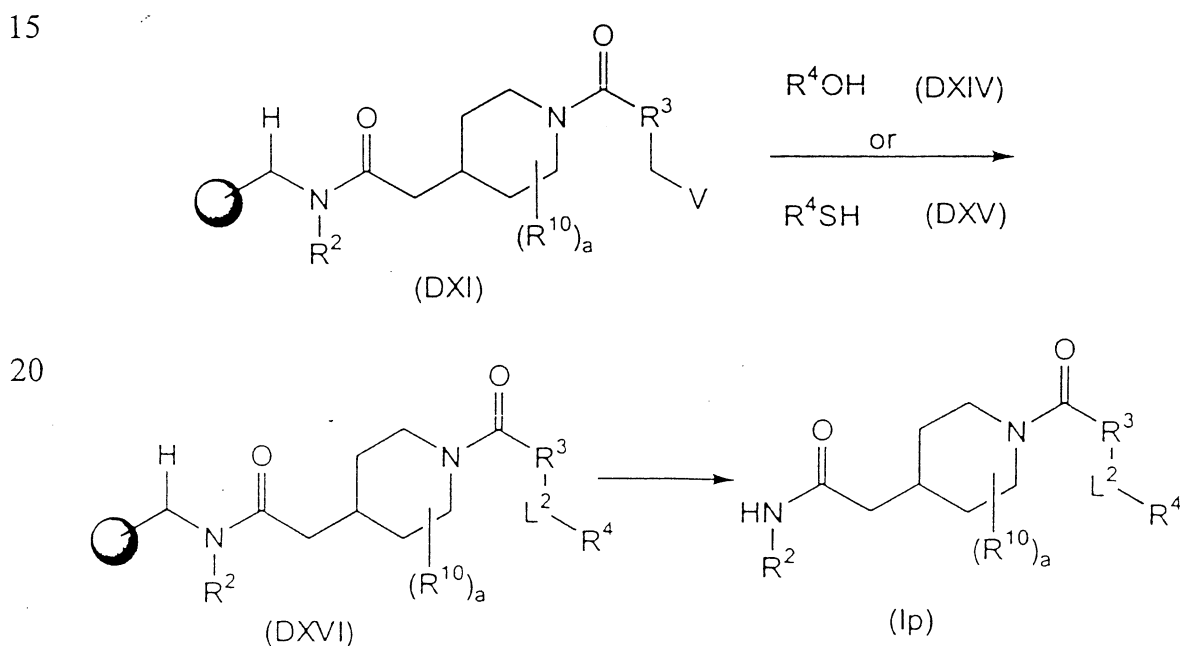


圖 16

五、發明說明 (53)

依據此圖，式(DXI)的化合物，依圖表 15 製備者，被與式(DXIV)的化合物或是式(DXV)的化合物反應，其中的 R^4 凡定義同前，在像氫化鈉、碳酸鉍、第三丁氧化鉀等之鹼存在下，在溶劑(例如 DMF、DCE、N-甲基嗎林等)中進行，製得相關的式(DXVI)化合物。

式(DXVI)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂用混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氟醋酸、二氯乙烷等)進行，製得相關的式(Ip)化合物。

當依圖 15 製得之式(DXIII)中， R^5 為氫者，式(DXIII)的化合物的胺部位可被進一步選擇地經取代以形成式(I)化合物，其 L^2 為 CH_2-NR^5 ，其中的 R^5 係選自 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)$ -芳基、 $C(O)$ -芳烷基、 $C(O)$ -離芳基或 $C(O)$ -雜環烷基，係依概述於圖表 17 的方法製備。

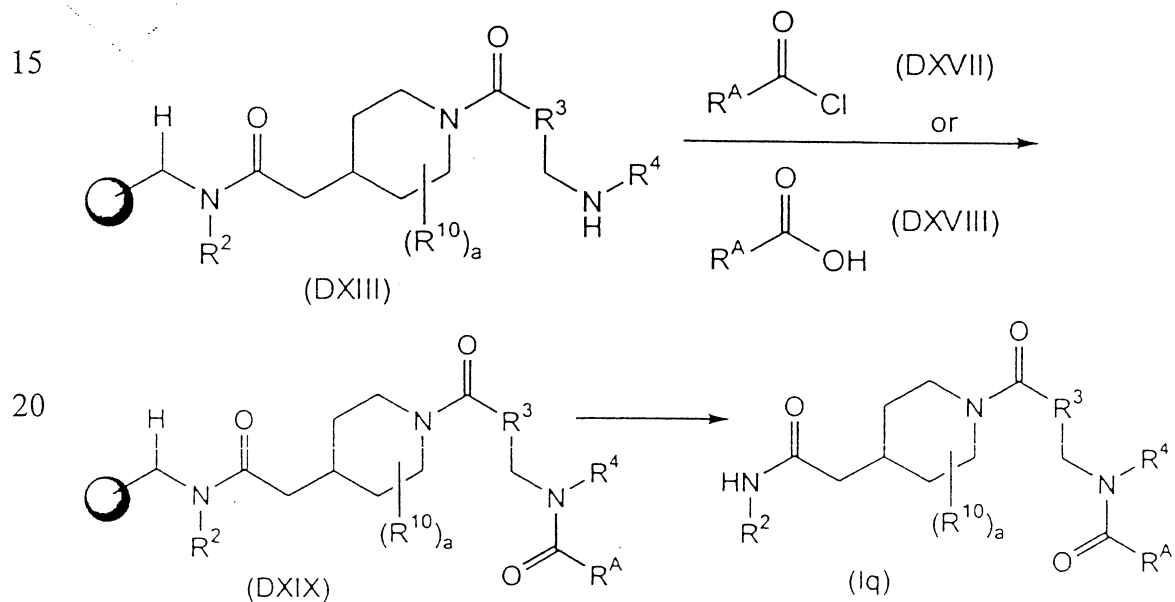


圖 17

五、發明說明 (59)

更明確地說，式(DXIII)的化合物，依圖 15 製得者，被與適當的式(DXVII)的經取代的酸氯化物反應，其中的 R^A 係選自下列化合物：C₁₋₆ 烷基、芳基、芳烷基、雜芳基與雜環烷基，其中的芳基、芳烷基、環烷基、雜芳基或雜環烷基可選擇地經取代一個或多個分別獨立地選自下列的取代基：鹵素、羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、鹵化的 C₁-C₆ 烷基、鹵化的 C₁-C₆ 烷氧基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₄ 烷基胺基或二(C₁-C₄ 烷基)胺基，在像是 TEA、DIPEA、吡啶等之鹼存在下，在鹵化的溶劑(例如二氯甲烷、二氯乙烷等)中，製得相關的式(DXIX)化合物。

或者，式(DXIII)的化合物被與適當的式(DXVIII)的經取代的羧酸反應，其中的 R^A 如前面所定義，在像是 DIC、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎘氯、HOAT 等之偶合劑存在下，選擇地在像是 HOBT、HOAT 等之偶合添加物存在下，在像是 TEA、DIPEA、吡啶等之有機鹼存在下，於溶劑(例如 DMF、二氯甲烷、二氯乙烷等)中進行，製得相關的式(DXIX)化合物。

式(DXIX)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂用混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氟醋酸、二氯乙烷等)進行，製得相關的式(Iq)化合物。

當依圖 15 製得之式(DXIII)中， R^5 為氫者，式(DXIII)的化合物的胺部位也可進一步依概述於圖表 18 的方法選擇地經取代。

五、發明說明 (53)

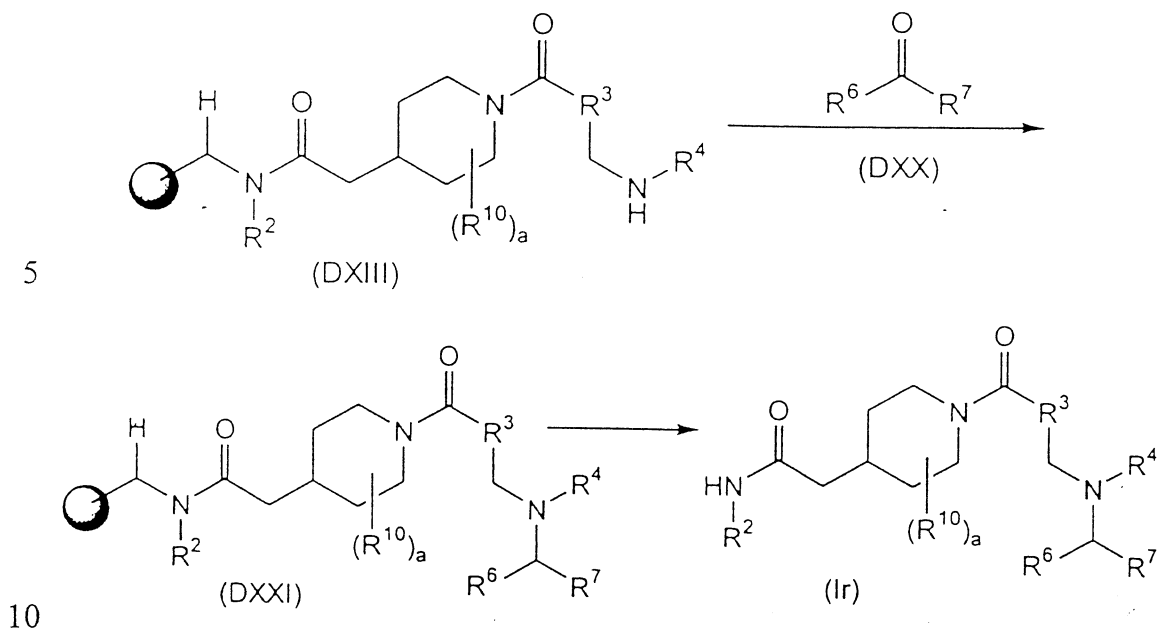


圖 18

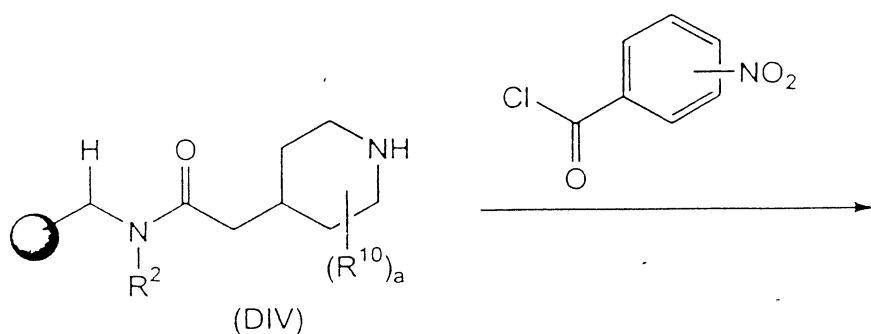
或者，式(DXIII)的化合物，依圖 15 製得者，被與式(DXX)的化合物反應，其中的 R^6 與 R^7 如前面所定義，是在像是 DMF、DCM、DCE 等之溶劑中，在像是乙酸、TFA 等之酸存在下，在像是 TMOF、分子篩等之添加物存在下，在像是三醋酸基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉等的還原劑存在下進行，製得相關的式(DXXI)化合物。

式(DXXI)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂用混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氟醋酸、二氯乙烷等)進行，製得相關的式(Ir)化合物。

式(I)的化合物，其中的 X 為 CH ， m 為 1， L^1 為 CH_2 ， Y^1 為 $C(O)$ ， Y^2 為 $C(O)$ ， R^3 為苯基， n 為 1 且 L^2 為 $NH-CH_2$ 者，可以依概述於圖表 19 的方法製備。

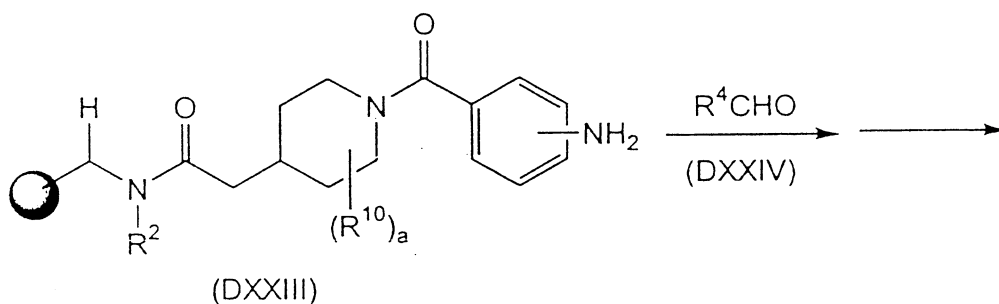
五、發明說明 (58)

5

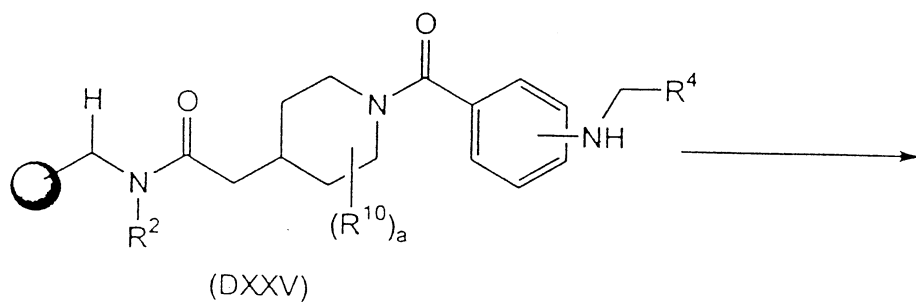


(DXXII)

10



15



20

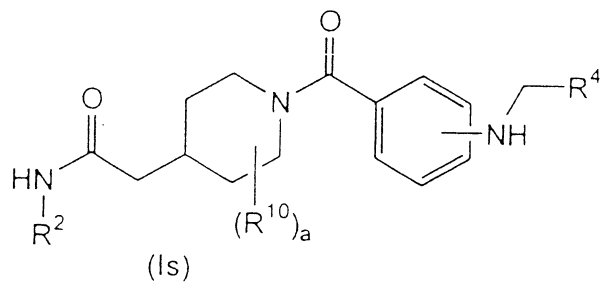


圖 19

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (59)

更明確地說，式(DIV)的化合物，依圖 13 製得者，被與硝基苯醯基氯反應，其中的硝基被束縛於 2, 3 或 4 位置，量為約 3 至約 8 當量，宜為約 5 當量，在像是吡啶、TEA、DIPEA 等之有機鹼存在下，其中的鹼量為約 3 至約 5 8 當量，宜為約 6 當量，在像是二氯甲烷、氯仿等之鹵化的溶劑中進行，製得相關的式(DXXII)化合物。

式(DXXII)的化合物被以像是氯化錫(II)、 NaBH_4 、氯化鐵等之還原劑處理予以還原，是在像是 DMF、N-甲基吡咯啶酮等之有機溶劑中，在約 1% 容量的水存在下進行，製得相關的式(DXXIII)化合物。

此式(DXXIII)的化合物被與適當的式(DXIV)的經取代的醛反應，其中醛的存在量為約 5 至約 15 當量，宜為約 10 當量，在像是 DCE/TMOF、DCM/TMO、DMF/TMOF 等的溶劑混合物中進行，然後以像是 DCE、DMF 等(宜為 15 DCE)之有機溶劑洗滌(以除去過量的式(DXXIV)化合物)；然後以像是 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 之還原劑處理，量為約 3 至約 8 當量，宜為約 5 當量，在像是 DCE、氯仿等之有機溶劑中進行，製得相關的式(DXXV)化合物。

此式(DXXV)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂 20 用混合料(例如置於 DCM 中的 50%TFA 等)進行，製得相關的式(Is)化合物。

選擇地，式(Is)被進一步與酸氯化物、式 $\text{R}^5\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$ 的化合物、式(DVII)的化合物反應，例如乙醯基氯、苯醯基氯等，在像是 TEA、DIPEA、吡啶等的有機鹼存在下，在

五、發明說明 (69)

像是二氯甲烷、二氯乙烷等之鹵化的溶劑中進行，使進一步取代終端的胺基。

式(I)的化合物，其中的 m 為 1， L^1 為 CH_2 ， Y^1 為 $C(O)$ ， R^1 為氫， Y^2 為 $C(O)$ ， n 為 1 且 L^2 為 $C(O)$ 者，可以依概述於圖表 20 的方法製備。

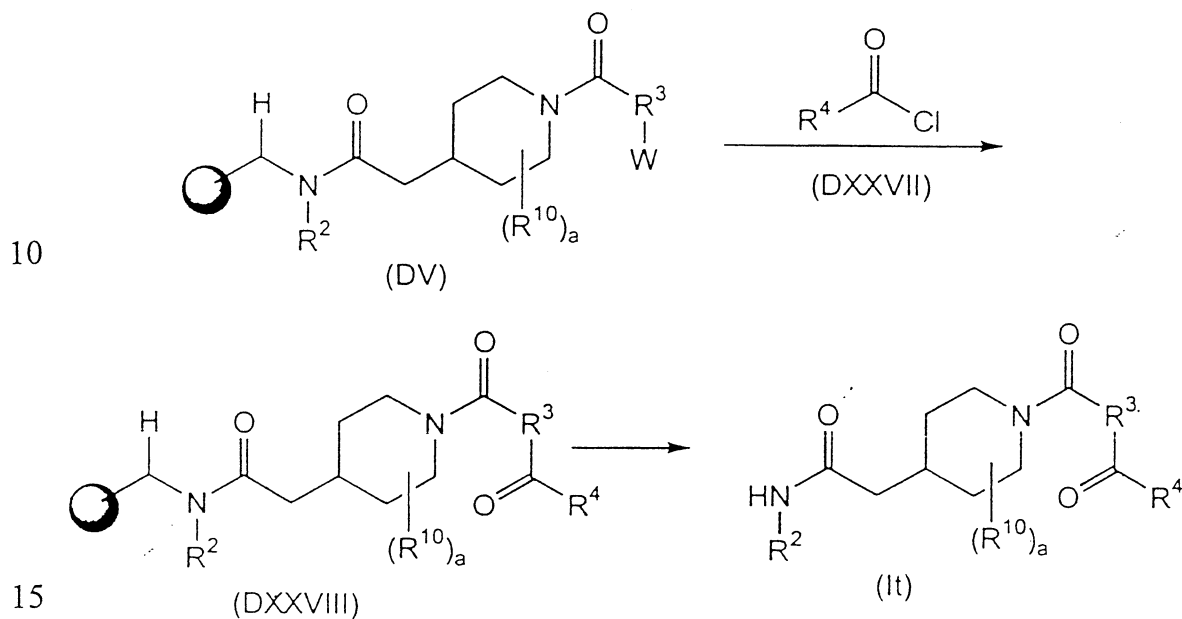


圖 20

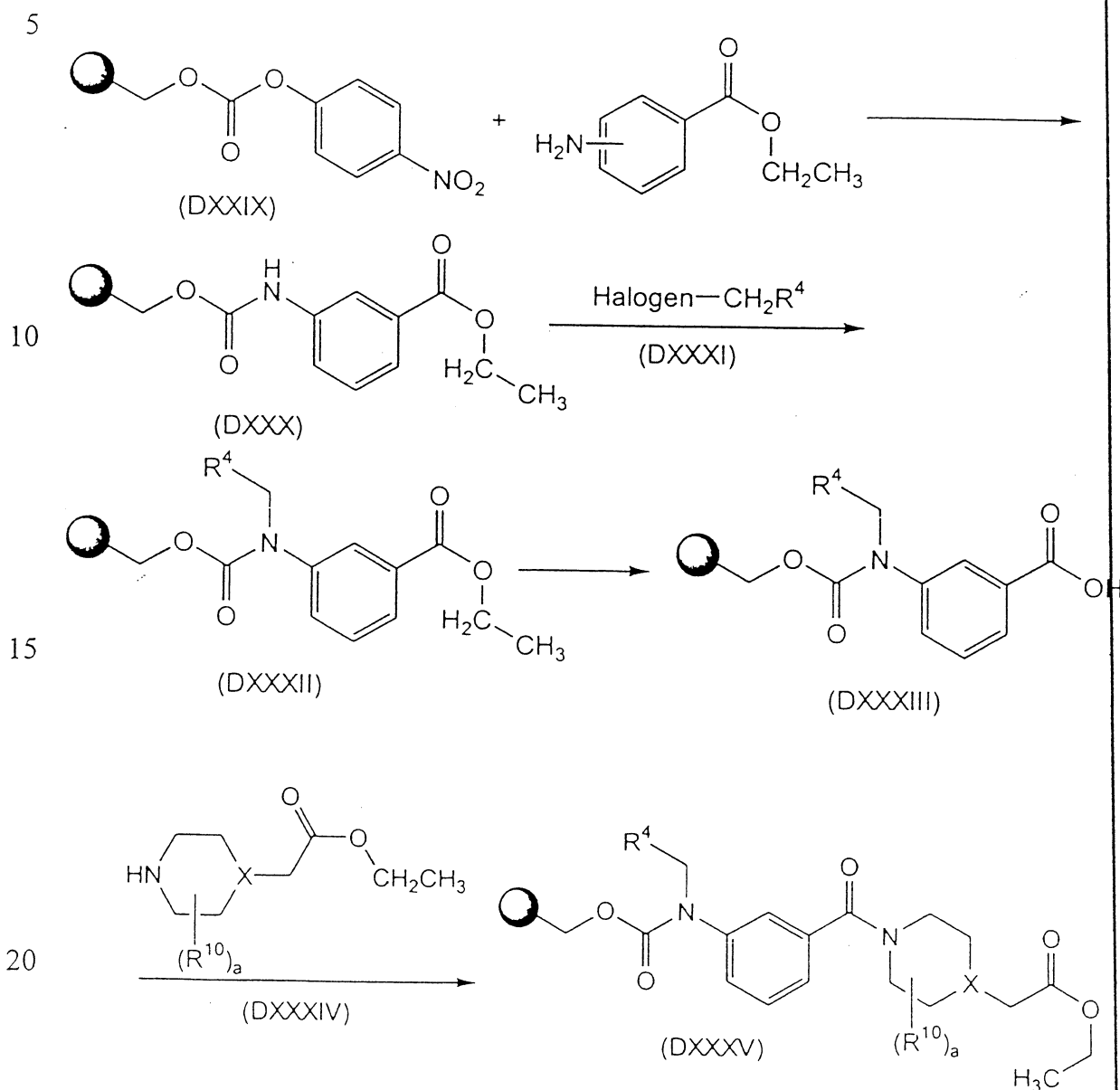
更明確地說，式(DV)的化合物，依圖 13 製得者，被與細篩網篩過的鎂金屬反應，宜在像是氯化鋅、四(三苯基磷)鈀(0)等的添加物存在下，在足以啟動形成有機鎂鹵化物之溫度下，再與適當的式(DXXVII)的經取代的酸氯化物反應，製得相關的式(DXXVIII)化合物。

此式(DXXVIII)的化合物之裂解是自固態支撐物上以斷裂用混合料(例如置於二氯甲烷中的 25%三氟醋酸、

五、發明說明 (61)

在約為周圍溫度下進行，製得相關的式(It)化合物。

式(I)的化合物，其中的 Y^1 為 $C(O)$ ， m 為 1， L^1 為 CH_2 ， Y^2 為 $C(O)$ ， R^3 為苯基， n 為 1 且 L^2 為 $NH-CH_2$ 者，可以依概述於圖表 21 的方法製備。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (62)

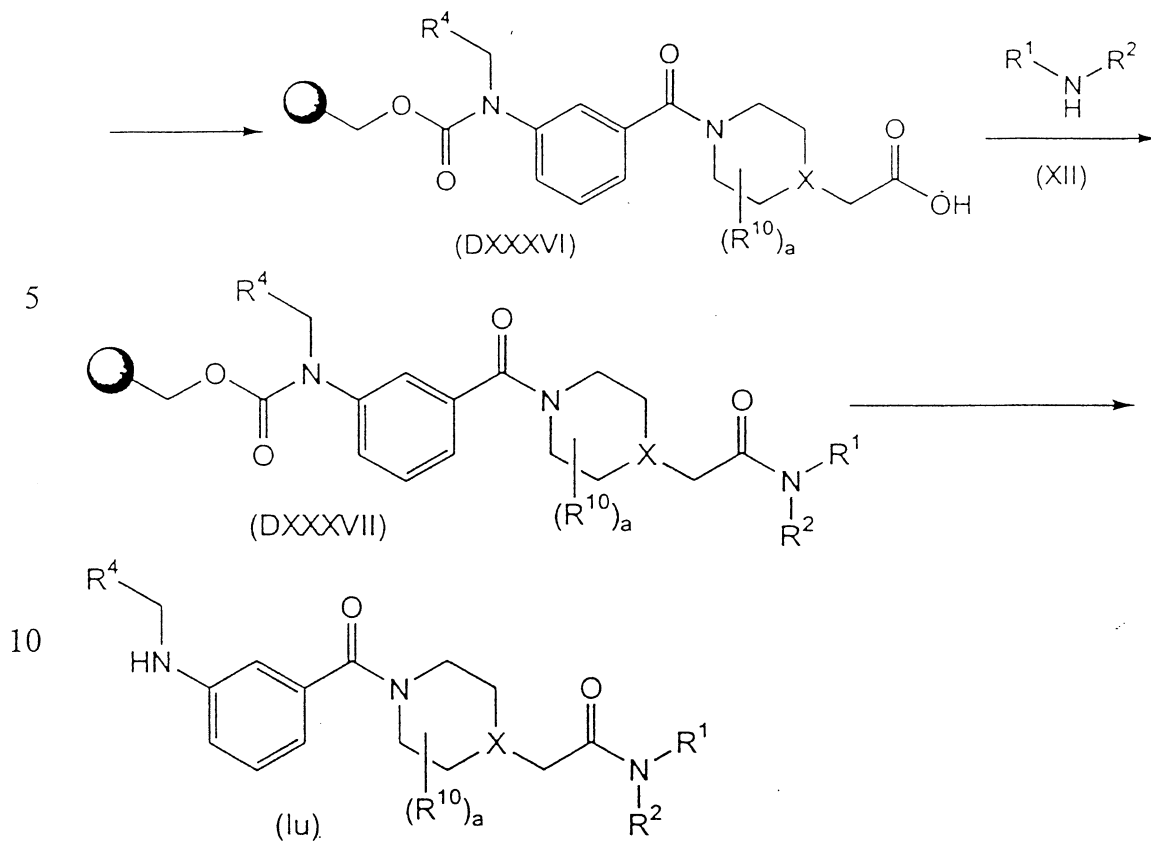


圖 21

更明確地說，將購買得的式(DXXXIX)的化合物，與適當的經取代的胺基苯甲酸酯(其中的胺基係被束縛於第 2, 3 或 4 之位置)，其中的胺基苯甲酸酯的存在量為在約 5 至約 15 當量，宜為約 10 當量，是在像是 HOBT、N,O-雙(三甲矽烷基)乙醯胺與 DMAP 等的添加物存在下，其中的催化劑的量為在約 3 至約 8 當量，宜為約 5 當量，且於像是 DIPEA、TEA、吡啶等的有機鹼存在下，其中的有機鹼的量為約 5 至約 15 當量，宜為約 10 當量，在溶劑混合物(例如 DCM/NMP、DCM/THF 等)中，宜為 67%/33%(v/v)的

五、發明說明 (63)

DCM/NMP，製得相關的式(DXXX)化合物。

式(DXXX)的化合物被與強鹼(例如 NaH、第三丁氧化
鈉等，宜為 NaH)反應，其中的鹼之量為約 2 至約 4 當
量，宜為約 3 當量，是在像是 DMF、NMP 等之有機溶劑
5 中，然後與約 5 至約 15 當量的式(DXXXI)化合物反應，
其中的 R⁴之定義同前，較適宜的用量為約 10 當量，製得
相關的式(DXXXII)化合物。

式(DXXXII)的化合物係以像是氫氧化鈉、碳酸鈉等含
水的鹼，宜使用氫氧化鈉水溶液予以水解，在像是
10 DMF、NMP 等之有機溶劑(宜使用 DME)中，在約 25-80°C
的溫度下，宜為 55°C 的溫度下進行，製得相關的式
(DXXXIII)化合物。

式(DXXXIII)的化合物被與適當的式(DXXXIV)之經取
代的化合物偶合，是在像是 DIC、HATU/DIPEA 等之偶合
15 劑(以 HATU/DIPEA 較佳)存在下，在像是 DMF、NMP 等
之有機溶劑(宜為 NMP)中進行，製得相關的式(DXXXV)化
合物。

式(DXXXV)的化合物係以像是氫氧化鈉、碳酸鈉等含
水的鹼，宜使用氫氧化鈉水溶液予以水解，在像是
20 DMF、NMP 等之有機溶劑(宜使用 DME)存在下，在約 25-
80°C 的溫度下，宜為 55°C 的溫度下進行，製得相關的式
(DXXXVI)化合物。

式(DXXXVI)的化合物被與適當的式(XII)之經取代的
化合物反應，R¹與 R²的含義如前，是在像是 DIC、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (64)

HATU/DIPEA 等之偶合劑(以 HATU/DIPEA 較佳)存在下，在像是 DMF、NMP 等之有機溶劑(宜為 NMP)中進行，製得相關的式(DXXXVII)化合物。

此式(DXXXVII)的化合物之裂解是自固態支撐物上藉
5 酸性斷裂用混合料(例如置於二氯甲烷中的 50%三氟醋酸)進行，製得相關的式(Iu)化合物。

式(I)的化合物，其中的 Y^1 與 Y^2 各為 C(S)者，可以利用其 Y^1 與 Y^2 各為 C(O)的式(I)化合物與勞森氏(Lawesson's)
10 試劑[2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷烷-2,4-二硫化物]反應，是在像是甲苯、二甲苯等的溶劑存在下進行。

式(I)的化合物，其中的 Y^1 與 Y^2 之一為 C(S)者，可以令適當的經取代的中間產物，其中的 Y^1 與 Y^2 中之一為 C(O)者，與勞森氏試劑反應，是在像是甲苯、二甲苯等的
15 溶劑存在下進行，製得其 Y^1 或 Y^2 為 C(S)之相關中間物，再依前面所揭露的方法進一步將中間化合物反應，製得所要的式(I)化合物。

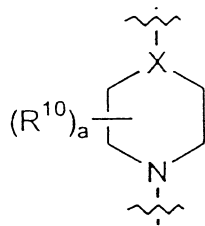
從事本技藝的熟練技師所知道的其 R^3 係選自下列基之式(I)化合物：經取代的芳基、經取代的芳烷基、經取代的
20 雜芳基或經取代的雜環烷基與在芳基、芳烷基、雜芳基或雜環烷基上的取代基為 $-(L^2)_n-R^4$ 者，可以製自經偶合二溴-或二碘苯醯基氯或二溴-或二碘-苯甲酸至適當的經取代的六氫吡啶或六氫吡啶，依前面所描述過的方法，然後使二溴-或二碘-產物與至少 2 莫耳當量的式(XXXVI)化合物(即

五、發明說明 (65)

R^4 -硼酸)反應，如圖表 7 所述者，或是與式(IX)的化合物(即式 R^4-L^2-H 的化合物)反應，如圖表 1 所述者。

從事本技藝的熟練技師也能辨認本發明大量多樣性的化合物可以製自：將化合物之 $-(L^1)_m-NR^1R^2$ 與 $-Y^2-R^3-(L^2)_n-$

5 R^4 部分偶合至



10 是藉由選擇地結合偶合所要的 $-(L^1)_m-NR^1R^2$ -部位的步驟與偶合所要的 $-Y^2-R^3-(L^2)_n-R^4$ 部位的步驟而得。

本發明因此對有需要的患者提供一種供治療神經系統疾病之方法，係包括施用具有效量之本說明書中所定義的任一種化合物以治療所述疾病，這類化合物可藉任何傳統
15 的施用方法對患者施用，包括，但非僅限於靜脈內的、口服的、皮下的、肌肉內的、經皮膚的與非經消化道的方
式，供治療神經系統疾病之有效的化合物量為對每公斤體重的患者施用介於 0.1 毫克至 200 毫克的量。

本發明也提供醫藥組成物，其係包含一或多種本發明
20 的化合物配合一種藥學可接受的載劑所組成，較佳的這些組成物係以單位劑量型式被提供，例如錠劑、丸劑、膠囊劑、粉劑、粒劑、滅菌的不經消化道之溶液或懸浮劑類、計量的氣霧劑或液態噴劑、滴劑、安瓿劑、自動注射器裝置或栓劑；供口服非經消化道的、鼻內的、舌下的或經直

五、發明說明 (69)

腸的施用，或是供吸入或吹藥法，或者，組成物可呈現成適於供一星期或一個月施用一次之型式；例如，活性化合物的不溶性鹽，例如癸酸鹽，可被作為提供積存的製劑供肌肉內的注射，製備固態組成物時，例如錠劑，是將主要的

5 的活性組成分混合一種醫藥載劑，例如傳統的製錠片組成分，例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠質物，與其他的藥學稀釋物，例如水，製成含本發明的化合物或其藥學可接受鹽的均質固態預配方組成物，這些所謂的預配方組成物為均質

10 的是指活性成分是被均勻地分散於組成物中，使得組成物能輕易地再被均勻分成有效的劑量型式，例如錠劑、丸劑與膠囊劑等，然後可將此固態的預配方組成物再被分成如上述含有自 5 至約 1000 毫克本發明的活性組成分之劑量型式，此新穎的錠劑或丸劑組成物可予包衣或混入其他化

15 合物以提供較有利的具延長作用的劑量型式，例如，此錠劑或丸劑可包含內層的劑量與外層的劑量組分，後者如同為前者之封套型式存在，兩組成分可用腸溶膜相隔，此薄膜用於提供在胃中避免崩解並使內層組分能完整地進入十二指腸或被延緩釋放，有各種的材料可被做為這類腸溶膜

20 層或塗料使用，包括許多的聚合的酸類與像是蟲膠、鯨蠟醇與醋酸纖維類材料。

本新穎組成物的液態型式可以供口服或注射施用者包括，含水的溶液類、適當的經調味的濃漿液、含水的或含油的懸浮液類、與帶有可食用油脂(例如棉籽油、芝麻

五、發明說明 (63)

油、可可油或花生油)的經調味的乳液、以及酳劑與類似的藥學載劑類，供含水懸濁劑用的適當的分散或懸浮劑包括合成的與天然的膠質物，例如西黃蓍膠、阿拉伯膠、藻酸膠、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯-

5 吡咯啉或動物膠。

當依本發明方法製備化合物中，增加製得立體異構物時，這些異構物可藉傳統技術(例如製備性層析法)加以分離，呈消旋異構物型式或成個別的鏡像異構之化合物類可以使用鏡像專一性合成法或藉解析法製備，化合物可以，
 10 例如，藉標準的技術被分解成其個別的組分鏡像物，例如：先使其與一種光學活性酸，例如(-)-二-p-甲苯醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-p-甲苯醯基-D-酒石酸反應形成鹽，接著進行分割結晶並再產生游離基態物，此化合物類也可藉形成非對映立體異構物的酯類或醯胺類被解析，接著經層析分
 15 離與除去不對稱的輔助物，或者，化合物可使用具不對稱中心之 HPLC 柱層解析。

於使用本發明的任何製備化合物過程期間，或許有必要及/或有需要去保護位於任何涉及的分子上之較敏感的或具反應性的基團，此一點可藉傳統的保護用基團達成，
 20 例如，述於 Protective Groups in Organic Chemistry，ed. J.F.W. McOmie，Plenum Press，1973 與 Protective Groups in Organic Chemistry，John Wiley & Sons，1991 者，此保護基團可使用文獻中已知的方法以方便的相繼步驟予以移除。

五、發明說明 (68)

揭露在本發明中供治療神經系統疾病的方法也可以使用由包含任何此處所界定的化合物與藥學可接受的載劑所組成之藥學組成物進行，此藥學組成物可能含有介於約 5 毫克與 1000 毫克，宜為約 10 至 500 毫克的化合物，且可能
5 能被配製於任何適於選擇施用模式的藥劑型式，載劑包括必需的與惰性的藥學賦型劑，包括，但非僅限於粘結劑、懸浮劑、潤滑劑、矯味劑、甜味劑、防腐劑、染料、與塗料，適於供口服施用的者包括固體型式[例如丸劑、錠劑、雙層錠劑、膠囊劑(各包含中度的釋放、計時的釋放
10 與持久的釋放配方)、粒劑與粉劑]，與呈液態型式者(例如溶液類濃漿液類、酏劑、乳劑與懸濁劑類，供非經消化道施用的型式包括無菌的溶液類、乳液類與懸濁劑類。

較佳地，本發明的化合物可被呈單一的每日劑量，或分成二、三或四次的總每日劑量被施用，另外，本發明的
15 化合物也可採用本技藝中熟手所熟知的供鼻內用型式而經由使用適當的鼻內載劑做局部施用，或利用皮膚貼片經皮膚施用，要經由皮膚遞送藥物時，施用的劑量當然要以連續式者較間斷式者為較佳的攝藥法。

舉例來說，被做成錠劑或膠囊劑供口服施用時，活性
20 藥物組分可被與供口服、無毒的藥學可接受的惰性載劑(例如乙醇、甘油、水等等)混合，再者，當有需要或有必要時，在混合物中也可併入適當的粘結劑、潤滑劑、崩散劑與著色劑，適當的糖結劑包括，但不限於，澱粉、動物膠、天然糖類(例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米糖漿、天然與

五、發明說明 (69)

合成的膠質物，例如阿拉伯膠、西黃蓍膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉等等，崩散劑類包括，不限於，澱粉、甲基纖維素、瓊脂、皂土、黃原膠等。

- 5 液態型者包括適當調味的懸浮用或分散用的試劑，例如合成的與天然的膠質類，例如西黃蓍膠、阿拉伯膠、甲基-纖維素等，供不經消化道施用型式者，需為無菌的懸浮劑類與溶液類，當有必要進行供靜脈內施用而需要的等張性製劑，其內通常使用適當的防腐劑。

- 10 本發明的化合物也可經由脂質體遞送系統型式施用，例如作成小型單層胞、大型單層胞、與多層次胞，脂質體可被形成自各種的磷脂質，例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼類。

- 本發明的化合物也可藉使用單株抗體類作為個別的載體，偶合化合物分子予以遞送，本發明的化合物也可被與作為目標載體之可溶的聚合物偶合，這類聚合物可包括聚
- 15 乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥基丙基異丁烯醯胺酚、聚羥基乙基門冬醯胺酚、或經棕櫚醯殘基取代的聚乙基-烯氧化物聚離胺酸，此外，本發明的化合物可被偶合至生
- 20 物可降解的聚合物等有用於達到藥物的調節釋放的化合物上，例如聚乙酸、聚 ϵ -己內醯胺、聚羥基丁酸、聚正酯類、聚縮醛類、聚二氫吡喃類、聚氨基丙烯酸酯類與交聯的或兩性的水凝膠之嵌段聚合物。

本發明的化合物可以前述的任何組成物與文獻中所建

五、發明說明 (79)

立的劑量攝用法用於治療有需要的神經系統疾病。

此產物的每日劑量可自 5 至 1,000 毫克/成人/每天之廣大範圍間變化，以口服施用而言，組成物宜呈含有 5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250 與 500 毫克活性組成分之錠劑型式供受治療的患者使用，藥劑的有效量通常係每天施用約自 0.1 毫克/公斤至約 200 毫克/公斤體重的量，較適當地，其用量範圍為每天使用約 0.2 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤體重，且最好是施用約 0.5 至約 75 毫克/公斤體重/每天，此化合物可採用一天分成 1 至 4 次施用方式。

被施用的最適量可由本行熟手輕易判定，且將視所用的特別的化合物、施用模式、製劑強度、與疾病狀況的進展調整，此外，視受治療患者之特殊因素，包括患者年紀、體重、飲食與施藥時間等需要而予調整劑量。

下面呈現的例子係為了幫助了解本發明，不代表也不限制本發明後面將述及的申請專利範圍僅如例子所述部分。

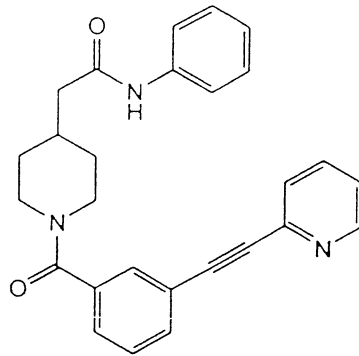
除非另有說明，¹H NMRs 值是藉由 Bruker Avance 300 MHz NMR 光譜儀或於 Bruker AC-300 MHz NMR 光譜儀測得者，計算的分子量數值是指同位的豐度為基本的平均值，而測定的分子量是於配備電噴灑離子源的 Micromass Platform LC LC/MS 質譜儀上測得者。

實例 1

五、發明說明 (71)

N-苯基-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-4-六氫吡啶乙醯胺
化合物 10

5



10 步驟 A：

在室溫下、氮氣中，對溶解在甲苯(300 毫升)的 1-苯
甲基六氫吡啶酮(25 克，0.132 毫莫耳)溶液，加入(乙酯基
亞甲基)三苯基膦烷(48 克，0.138 莫耳)，將反應混合物加
熱迴流並在迴流下予以攪拌過夜，混合物冷卻至室溫後，
15 以迴轉蒸發器除去甲苯，利用柱層層析，使用 0 至
20%EtOAc/己烷之溶劑進行梯度流洗，將所得的粗製油純
化，製得呈黃色油狀產物。

步驟 B：

將步驟 A 製得的產物(21 克，0.081 莫耳)溶解於乙醇
20 (100 毫升)所得溶液，置於充滿氮氣之氫化反應瓶內，加
入 Pearlman's 催化劑(氫氧化鈀，20%重量計 Pd(乾重)，以
碳為底)(2.1 克，10%重量計)，使溶液置於帕爾(Parr)震搖
器內，在 50 psig 壓力的氮氣中經過 15 小時，經由塞里塑
料將懸浮液過濾，並使用旋轉濃縮將乙醇除去，製得無色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

液態產品。

步驟 C：

由步驟 B 製得的產品(16.3 克, 0.095 莫耳), 在 0°C 的氮氣層中, 使溶解於二氯甲烷(300 毫升), 對此溶液加入三乙基胺(27 毫升, 0.2 莫耳)與 3-溴苯甲噻氯(13.9 毫
5 升), 0.1 莫耳), 待溶液回溫至室溫, 予以攪拌 2 小時, 在真空中除去二氯甲烷, 殘留物使置於水(300 毫升)與乙酸乙酯(500 毫升)中分配, 分層後, 有機層以鹽水(500 毫升)洗滌, 經硫酸鈉乾燥、過濾並藉迴轉蒸發濃縮, 粗製油質
10 再經柱層層析, 使用 0 至 20%之 EtOAc/己烷進行梯度流洗, 製得呈橘色之油狀產物。

步驟 D：

將步驟 C 製得的化合物(20 克, 0.056 莫耳), 與 2-乙炔基吡啶(7.6 克, 0.073 莫耳)、CuI(2 克)、雙-三苯基膦鉀
15 (II)氯(2 克, 5 莫耳%)、三乙基胺(12 毫升)與 DMF(50 毫升)所成之混合物, 在 130°C 下在封閉的壓力管中加熱經 48 小時, 待反應混合物冷卻至室溫後, 使置於水(200 毫升)與 EtOAc(200 毫升)中分配, 含顆粒的溶液經由塞里塑料過濾, 使之分層, 水溶液部分以 EtOAc(2x200 毫升)萃
20 取, 併合的有機層經鹽水(4x100 毫升)洗滌, 經硫酸鈉乾燥、過濾並藉迴轉蒸發濃縮, 殘留物再經柱層層析, 使用 1:1 的 EtOAc/己烷流洗, 製得呈暗色之油狀產物。

步驟 E：

將步驟 D 製得的化合物(8 克, 0.02 莫耳), 在室溫下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

使溶解於 THF(200 毫升)中之溶液，加入溶解於水(100 毫升)的氫氧化鋰(1.01 克，0.04 莫耳)溶液，在室溫下攪拌過夜，經添加檸檬酸(8 克，0.04 莫耳)將溶液酸化並以乙酸乙酯(2X200 毫升)萃取，有機層經硫酸鈉乾燥後、過濾並

5 藉迴轉蒸發濃縮，製得呈暗色之油狀產物。

步驟 F：

將步驟 E 製得的化合物(6 克，0.17 莫耳)，在氮氣層中，室溫下，溶解於二氯甲烷(150 毫升)中之溶液，加入苯胺(1.7 毫升，0.018 莫耳)與三乙基胺(4.8 毫升，0.035 莫耳)，將溶液冷卻至 0°C，然後加入異丁基氯甲酸酯(2.6 毫
10 升，0.02 莫耳)將，令反應混合物回溫至室溫並予以攪拌 30 分鐘，在真空中將二氯甲烷除去，殘留物被加入至 EtOAc(300 毫升)，有機層經鹽水(300 毫升)洗滌後，利用硫酸鈉乾燥，過濾並藉迴轉蒸發濃縮，殘留物藉柱層層析
15 純化，流洗液為 1:1 的 EtOAc/己烷，製得如標題之棕色油狀產物。

步驟 G：

對自步驟 F 製得的粗製品加入 EtOAc(100 毫升)與溶在二乙醚(15 毫升，0.15 莫耳)的 1N HCl，在真空中除去可
20 揮發物，並使所得固體經真空乾燥，製得呈現為 HCl 鹽之目的物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ; δ 1.23-1.24 (m, 2H), 1.79 (d, $J=0.03$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J=0.81$ MHz, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.38 (t, $J=0.64$, 1.83 Hz, 2H), 2.95
25 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.65 (m, 1H),

五、發明說明 (74)

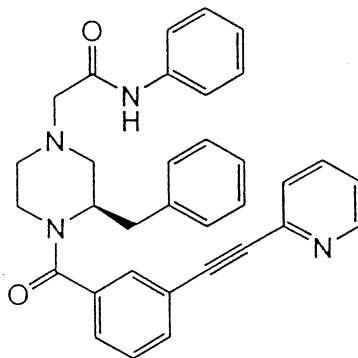
7.10(t, 1H, $J=2.24, 3.39$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=3.19, 3.75$ Hz, $J=3.19, 2$ H), 7.55 (d, $J=1.29$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=0.16$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.26 (d, $J=0.90$ Hz, 1H), 8.64 (t, $J=2.58$ Hz, 2.70 Hz, 2H), 8.87 (d, $J=0.1$ Hz, 1H)

MH⁺ 424.25

實例 2

N-苯基-3R-苯甲基-4-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-1-六

10 氫吡啶乙醯胺化合物 203



15

步驟 A：

將 N-(第三-丁氧基羰基)-D-苯基丙胺(2.00 克, 7.54 毫莫耳)溶解於乾二氯甲烷(50 毫升), 加入三乙基胺(1.91 克, 18.85 毫莫耳), 再加入異丁基氯甲酸酯(1.03 克, 7.54 毫莫耳), 在室溫下攪拌十分鐘, 加入甘胺酸甲基酯鹽酸鹽(1.14 克, 9.05 毫莫耳), 然後將混合物攪拌過夜, 將反應物倒入至分液漏斗, 相繼以鹽酸水溶液(1.0N, 50 毫升)、飽和的碳酸氫鈉水溶液與鹽水洗滌, 在真空下濃縮有機層至呈無色油質物, 再使溶解於甲酸內(100 毫

五、發明說明 (75)

升)，在室溫下攪拌二小時，在真空下將溶液濃縮，製得黃色油質物，將其溶解於 2-丁醇(50 毫升)與甲苯(50 毫升)，混合物置於未加蓋的燒瓶中沸騰，偶爾補充 2-丁醇使溶劑維持一定值，然後使溶液冷卻並儲存於-20℃過

- 5 夜，經真空過濾收集所得白色沈澱以製得二酮六氫吡啶產物。

步驟 B：

(如 Jung et al. 在 *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4909-4913 中所揭露者)

- 10 將步驟 A 製得的二酮六氫吡啶化合物(0.640 克，3.13 毫莫耳)，加至攪拌中的硼烷-THF 溶液(在 THF 中之 1.0 M 溶液，31.3 毫升，31.3 毫莫耳)，在室溫下攪拌 4 天，再慢慢加入氫氧化鈉水溶液(1.0 N)以中止反應，以二氯甲烷萃取溶液後，乾燥，真空中濃縮，並予以層析(矽膠，
15 10:90 甲醇：二氯甲烷)，製得(R)-2-苯甲基六氫吡啶產物。

步驟 C：

- 將步驟 B 製得的化合物(0.354 克，2.01 毫莫耳)溶解於乾 THF(10 毫升)，加入第三丁氧基鉀溶液(在 THF 中之
20 1.0 M 溶液，2.21 毫升，2.21 毫莫耳)，在室溫下攪拌一小時，再加入 2-溴-N-苯基乙醯胺(0.516 克，2.41 毫莫耳)，約五小時後，以二乙醚與水稀釋反應液，再以二乙醚萃取，併合的有機溶液經乾燥、濃縮後，予以層析(矽膠，95:5 二氯甲烷：甲醇)，製得灰白色固體。

五、發明說明 (79)

步驟 D：

- 3-碘苯甲酸(1.48 克，5.97 毫莫耳)與 2-乙基吡啶(0.923 克，8.95 毫莫耳)加至三乙基胺(4 毫升)與 DMF(4 毫升)的溶液內，通入 N₂ 氣泡穿過溶液中經十分鐘，加入雙-
5 三苯基膦鈀(II)氯與碘化銅(I)，將溶液加熱至約 150℃，迴流過夜，將反應物冷卻，真空下濃縮成約 1 毫升，加乙酸乙酯(100 毫升)稀釋並以鹽水洗滌，有機溶液以氫氧化鈉水溶液(1N，100 毫升)萃取，併合的鹼性萃取物經濃硫酸中和，再以二氯甲烷萃取，將有機層乾燥並予以濃縮，
10 可製得呈棕色粉狀的產物。

步驟 E：

- 對溶解在二氯甲烷(1 毫升)中，由步驟 D 製得的化合物(0.015 克，0.066 毫莫耳)之溶液，加入三乙基胺(0.008 克，0.083 毫莫耳)與草醯氯(在二氯甲烷中之 2.0 M 溶液，
15 0.033 毫升，0.066 毫莫耳)，在室溫下將此暗色溶液攪拌二小時，然後加入步驟 C 製得的化合物(0.017 克，0.055 毫莫耳)，反應在室溫下攪拌過夜，直接將反應移至製備性 TLC 板予以純化(5:95 甲醇:二氯甲烷)，將純化的產物溶解於二乙醚與鹽酸內(1M 溶液，於二乙醚中，0.1 毫
20 升)，其後將混合物濃縮至幾乎乾，製得呈白色粉狀產物，為其鹽酸鹽。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD); δ 2.9-3.1(m, 1H), 3.3-4.0 (m, 8H), 4.2-4.4 (m, 2H), 7.0-7.9 (m, 14H), 8.00 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.56 (m, 1H),

五、發明說明 (77)

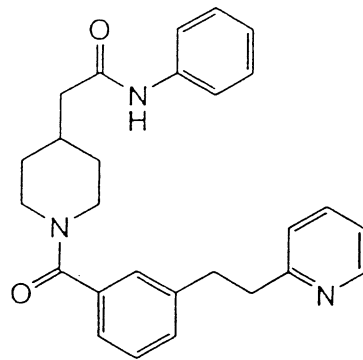
8.86 (br s, 1H)

MH⁺ 515.37.

實例 3

- 5 N-苯基-1-[3-[2-(2-吡啶基)乙基]苯基]-4-六氫吡啶乙基胺
化合物 72

10



對溶解於乙醇(20 毫升)中，依實例 1 製得的化合物
15 (0.5 克，1.2 毫莫耳)溶液，在氮氣層中加入 Pd/碳
(10%)(0.1 克)，將所得混合物在 20psig 的氮氣中在 Parr 振
動器中振搖 2 小時，經由塞里塑料進行真空過濾，以旋轉
濃縮器濃縮濾液，製得呈油狀的還原的產品，以 1N HCl/
乙醚(1.2 毫升)處理此油質物，可製得結晶態的鹽酸鹽。

20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD); δ 1.29-1.69 (m, 2H),
1.73-1.86 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.88-
2.91 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 1H),
3.60-3.64 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.43
Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 6H), 7.55 (d, 2H, J=8.33 Hz,

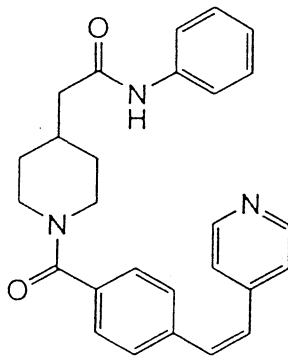
五、發明說明 (78)

2H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.51 (t, $J=6.75$ MHz, 1H),
8.74 (d, $J=5.45$ MHz, 1H)
 MH^+ 428.33

5 實例 4

N-苯基-1-[4-[(Z)-2-(4-吡啶基)乙烯基]苯醯基]-4-六氫吡啶
乙醯胺
化合物 73

10



15

步驟 A：

對以冰冷卻著，溶解於二氯甲烷(100 毫升)的六氫吡啶酯(12 克，0.07 莫耳)溶液，加入 TEA(19 毫升)與 4-碘乙醯基氯(20 克，0.077 莫耳)，在室溫下攪拌所得的混合物
經 30 分鐘，將混合物過濾及經由旋轉蒸發器濃縮，殘留
物置於矽膠上，經 20/80 的乙酸乙酯/己烷流洗，進行柱層
層析予以純化，得油狀產物。

20

步驟 B：

自步驟 A 取得的碘苯醯基六氫吡啶酯(6 克，0.15 莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (79)

耳)溶液、4-乙炔基吡啶(2.0 克, 0.02 莫耳)、CuI(0.3 克, 5%重量計)與雙三苯基膦鉀二氯(0.54 克, 5%莫耳), 與 TEA/DMF(5/5 毫升)一同置於密封的管中, 在 110°C 下將所得的混合物攪拌 3.5 小時, 令混合物置於乙酸乙酯(300 毫升)與水(100 毫升)中分配, 分出乙酸乙酯層, 以鹽水洗滌, 以硫酸鈉乾燥, 過濾並以旋轉蒸發器濃縮, 殘留物置於矽膠柱上層析純化, 以乙酸乙酯流洗, 製得呈橘色油質物之產物。

步驟 C:

10 對溶解在乙醇(20 毫升)的得自步驟 B 的六氫吡啶酯(0.8 克, 2.1 毫莫耳)溶液, 加入林達氏(Lindlar's)催化劑(0.16 克), 將所得混合物使進行氫化反應, 使用 3 psi 的氫氣壓, 在 Parr 震搖器中反應三小時, 混合物以抽真空方式經由塞里塑料過濾, 濾液經旋轉蒸發器濃縮, 製得含所要
15 順式-烯產物、炔起始材料與完全被還原的烷產物之混合物, 此混合物不需進行純化處理。

步驟 D:

對溶解於 THF/水之自步驟 C 取得的混合物(0.68 克, 0.0018 莫耳)溶液, 加入 LiOH(0.086 克, 0.0036 莫耳), 在
20 室溫下將所得溶液攪拌過夜, 加入檸檬酸(0.7 克), 再攪拌溶液 30 分鐘, 然後以乙酸乙酯(100 毫升)萃取, 分出乙酸乙酯層, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發器濃縮, 製得呈黃色固體之產物。

步驟 E:

五、發明說明 (80)

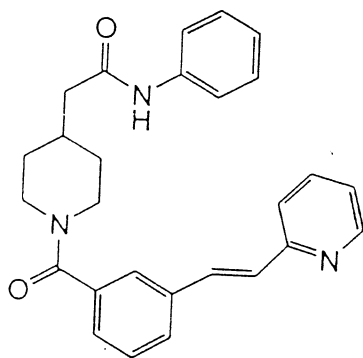
對溶解於二氯甲烷/TEA(4 毫升/0.08 毫升)之自步驟 D 取得的產物(0.1 克, 0.28 毫莫耳)溶液, 加入異丁基氯甲酸酯(0.04 毫升, 0.31 毫莫耳), 再加入苯胺(0.03 克, 0.31 毫莫耳), 在室溫下將所得混合物攪拌 15 分鐘, 粗製品立即被送至製備性 TLC 板上進行純化, 製得順式-烯產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 1.18-1.36 (m, 2H), 1.69-1.94 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.28 -2.37 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 6.90 (d, $J=11.76$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=11.76$ Hz, 1H), 7.28-7.61 (m, 9H), δ 7.81 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 8.62 (d, $J=5.80$ Hz, 2H)

MH^+ 426.27.

實例 5

15 N-苯基-1-[3-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]苯醯基]-4-六氫吡啶乙醯胺
化合物 74



20

五、發明說明 (81)

步驟 A：

在室溫下，對溶解在 DMF(50 毫升)的碘苯醯基六氫吡啶(3.0 克，7.5 毫莫耳)溶液，加入 TEA(50 毫升)、雙(乙酸基)雙(三苯基膦)Pd(II)(0.25 克，4%莫耳)與 4-乙基吡啶(1.57 毫升，15 毫莫耳)，將所得溶液置於密封的管中，在 110°C 下加熱 48 小時，溶液被冷卻至室溫後倒至 100 毫升水中，以乙酸乙酯(200 毫升)萃取，分出乙酸乙酯層，以鹽水(100 毫升 x2)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並以旋轉蒸發器濃縮，所得粗製油置於矽膠柱上層析純化，以乙酸乙酯流洗，製得呈橘色油質物之產物。

步驟 B：

對溶解在 THF(30 毫升)與水(20 毫升)的自步驟 A 取得的烯基六氫吡啶(1.1 克，2.9 毫莫耳)溶液，加入 LiOH(0.14 克，5.8 毫莫耳)，在室溫下將所得溶液攪拌過夜，加入檸檬酸(1.4 克)，再攪拌溶液 10 分鐘，然後以乙酸乙酯(100 毫升)萃取，分出乙酸乙酯層，以硫酸鈉乾燥並予以濃縮，製得呈黃色固體之產物。

步驟 C：

對溶解於二氯甲烷/TEA(4 毫升/0.08 毫升)之自步驟 B 取得的產物(0.1 克，0.28 毫莫耳)溶液，加入異丁基氯甲酸酯(0.04 毫升，0.31 毫莫耳)，再加入苯胺(0.03 克，0.31 毫莫耳)，在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘，粗製品立即被經由製備性 TLC 進行純化，製得產物，其在經以 1 M HCl/Et₂O 處理後可轉變成其鹽酸鹽。

五、發明說明 (82)

收量：0.07 克(58%)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ; δ 1.20-1.35 (m, 2H),
1.71-1.93 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.28 -2.37 (m,
1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.65-3.77
5 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 7.07 (t, $J=7.4$ Hz, 1H),
7.39(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 7.50-
7.58 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.99
(d, $J=16.3$ Hz, 1H)

MH^+ 426.30.

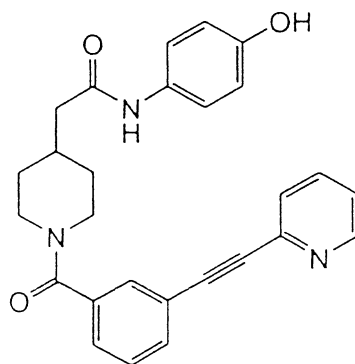
10

實例 6

N-(4-羥基苯基)-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-4-六氫吡
啶乙醯胺

化合物 75

15



20

將依照實例 1 製得的 N-苯基-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯
醯基]-4-六氫吡啶乙醯胺(0.3 克, 0.86 毫莫耳)溶解於二氯

五、發明說明 (83)

甲烷/TEA(4 毫升/0.24 毫升)的溶液，加入異丙基氯甲酸酯(0.12 毫升，0.9 毫莫耳)，再加入 4-胺基苯酚(0.1 克，0.9 毫莫耳)，在室溫下攪拌混合物經 15 分鐘，將粗製混合物置於製備性 TLC 板上予以純化，經 1M HCl/二乙醚處理後

5 製得所要的 HCl 鹽之產物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO); δ 1.14-1.25 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.19 -2.23 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 3.49-3.80 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8.82$ Hz, 1H),

10 7.35(d, $J=8.82$ Hz, 2H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.68 (d, $J=7.61$ Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.62 (d, $J=4.68$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H, OH), 9.63 (s, 1H, NH)

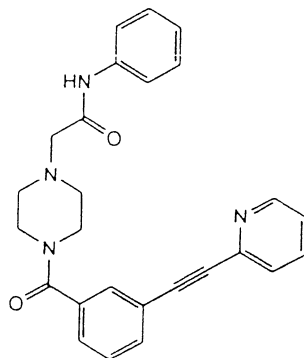
MH^+ 440.34.

15 實例 7

N-苯基-4-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-1-六氫吡啶乙醯胺

化合物 106

20



五、發明說明 (84)

步驟 A：

在室溫下，對溶解在 DMF(100 毫升)的 3-碘苯甲酸
(7.86 克，29.5 毫莫耳)溶液，加入 1-(乙氧基羰基)甲基六
氫吡啶(5.08 克，29.5 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙基胺
5 (DIPEA)(10.3 毫升，59.0 毫莫耳)、與 o-(7-氮雜苯並三唑-
1-基)N,N,N',N'-四甲基錫六氟磷酸酯(HATU)(13.46 克，
35.4 毫莫耳)，在室溫下將所得溶液攪拌二天，然後加水
(100 毫升)，以乙酸乙酯(3x100 毫升)萃取，併合的有機層
經水洗滌後，以硫酸鎂乾燥，將溶液過濾，在真空下將可
10 揮發物除去，殘留物在 230-400 篩目的矽膠上經快速層析
純化，以 4:1 的乙酸乙酯/己烷流洗，製得無油質產物。

步驟 B：

在室溫下，對溶解在甲醇(15 毫升)的自步驟 A 取得的
化合物(8.24 克，20.5 毫莫耳)溶液，加入溶在水(20 毫升)
15 的 KOH(1.72 克，30.6 毫莫耳)溶液，在室溫下攪拌 1.5 小
時後，逐滴加入濃鹽酸(5 毫升)，經旋轉蒸發器將溶劑除
去後，令殘留物溶解於甲醇中，經過濾除去白色冰澱物，
以旋轉蒸發器將濾液濃縮至幾乎乾，製得呈鹽酸鹽的粗製
品，為白色固體，不需再純化而加以使用。

20 步驟 C：(化合物#102)

在室溫下，對步驟 B 製得的產物之溶液，加入苯胺
(2.29 克，24.6 毫莫耳)、溶解在 DMF(50 毫升)的 N,N-二異
丙基乙基胺(21 毫升，123 毫莫耳)、2-(1H-苯並三唑-1-
基)-1,1,3,3-四甲基錫六氟磷酸酯(HBTU)(9.32 克，24.6 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (83)

莫耳)，在室溫下將所得溶液攪拌過夜，然後加入水(50 毫升)，逐滴加入氫氧化鈉水溶液(3N)直到溶液為呈現略為鹼性，以乙酸乙酯(3x50 毫升)萃取，併合萃取液，以水(50 毫升)洗滌，以硫酸鎂乾燥並予以濃縮，殘留物置於 230-5 400 篩目的矽膠上經快速層析純化，以 4:1 的乙酸乙酯/己烷流洗，製得無色油質產物。

步驟 D：

在室溫下，對攪拌中，溶解在 DMF(4.0 毫升)與三乙基胺(4.0 毫升)的混合溶劑中自步驟 C 製得的化合物(1.24 10 克，2.76 毫莫耳)之溶液，加入 2-乙炔基吡啶(0.57 克，5.53 毫莫耳)與碘化銅(I)(0.052 克，0.27 毫莫耳)，激烈通入氫氣十分鐘將混合物脫氣，然後加入二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(0.29 克，0.41 毫莫耳)，在壓力管中於 118°C 下加熱溶液，待混合物回到室溫後，以旋轉蒸發器將揮發物除 15 去，殘留物置於矽膠上經柱層層析純化，以乙酸乙酯/己烷(90/10)流洗，製得略帶顏色的油質物，其經在乙酸乙酯中的鹽酸處理後可製得其鹽酸鹽。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD); δ 2.41 (寬, 8H), 3.10 (s, 2H), 5.96 (dd, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.33-6.55 (m, 4H), 6.70 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.85 (dd, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8$, Hz, 2H), 7.42 (dd, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=5$ Hz, 1H)

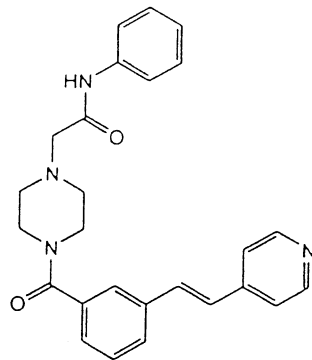
MH^+ 425.32.

五、發明說明 (86)

實例 8

N-苯基-4-[3-[(E)-2-(4-吡啶基乙烯基)苯醯基]-1-六氫吡啶
乙醯胺
化合物 111

5



10

在室溫下，對溶解在 DMF(2.0 毫升)與三乙基胺(2.0 毫升)的混合溶劑中自實例 7 步驟 C 製得的化合物(0.51 克，1.13 毫莫耳)之溶液，加入 4-乙烯吡啶(0.23 克，2.26 毫莫耳)，激烈通入氫氣十分鐘將混合物脫氣，然後加入雙乙酸基地雙(三苯基膦)鈀(II)(0.017 克，0.023 毫莫耳)，在壓力管中於 100°C 下加熱溶液經 24 小時，待以旋轉蒸發器將揮發物除去後，殘留物置於矽膠上經柱層層析純化，以乙酸乙酯流洗，製得無色的油質物，其經在乙酸乙酯中的鹽酸處理後可製得其鹽酸鹽。

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ; δ 3.59 (寬, 8H), 4.27 (s, 2H), (dd, $J=8, 9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.56-7.64 (m, 5H), 7.90-8.03 (m, 3H), 8.26 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J=7$ Hz,

五、發明說明 ()

87

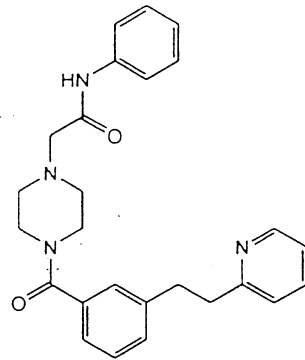
2H)

MH⁺ 427.26

實例 9

- 5 N-苯基-4-[3-[2-(2-吡啶基)乙基]苯醯基]-1-六氫吡啶乙醯胺化合物 125

10



在室溫下，對溶解乙醇(40 毫升)中的依實例 8 製得的
15 化合物(0.093 克，0.22 毫莫耳)之溶液，加入附於碳上的鈀
(10%，0.093 克)，將所得的混合物導至 50psi 下的氫氣過
夜，溶液經由塞里塑料過濾，以旋轉蒸發器將濾液濃縮，
利用製備性 HPLC 將殘留物純化，製得呈白色固體，為三
氟醋酸鹽。

20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD); δ 3.38 (寬 m, 8H),
3.88 (寬, 4H), 4.13 (s, 2H), 7.13 (dd, J=7.7 Hz, 1H),
7.30-7.44 (m, 6H), 7.58 (d, J=8 Hz, 2H), 7.83-7.90
(m, 2H), 8.44 (dd, J=8.8 Hz, 2H), 8.70 (d, J=6 Hz, 1H)

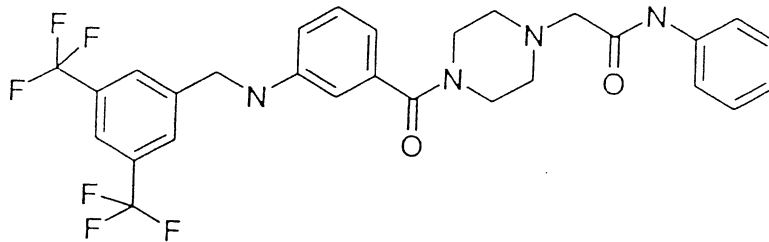
MH⁺ 429.26

五、發明說明 (88)

實例 10

4-[3-[[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]苯醯基]-N-苯基-1-1-六氫吡啶乙醯胺化合物 501

5



10 步驟 A：

將 Wang p-硝基苯基碳酸酯樹脂(10 克，6.67 毫莫耳)在 DCM(40 毫升)與 NMP(20 毫升)的混合溶液中膨脹，對此懸浮物加入 3-胺基苯甲酸乙基酯(11.05 克，66.9 毫莫耳)、DIPEA(11.65 毫升，66.9 毫莫耳)、與 HOBT(5.15 克，33.6 毫莫耳)，在室溫下搖動此混合物 16 小時，經過濾除去溶劑，樹脂以 DCM 與甲醇交互洗滌三遍，然後置於真空中乾燥 6 小時。

步驟 B：

將得自 A 的胺基甲酸樹脂置於 NMP(60 毫升)中膨脹，對此懸浮物加入 NaH(884 毫克，22.11 毫莫耳)，在室溫下搖動三小時後，加入 3,5-雙(三氟甲基)苯甲基溴(6.75 毫升，36.85 毫莫耳)，在室溫下搖動 16 小時後，經過濾除去溶劑，樹脂以 NMP 洗滌三遍，再以 DCM 與甲醇交互洗滌三遍，置於真空中乾燥 6 小時。

五、發明說明 (89)

步驟 C：

將得自 B 的烷基化的樹脂懸浮於由 1.0 N NaOH(40 毫升)水溶液與 DME(40 毫升)所成混合液內，在 55°C 下搖動此懸浮物經 16 小時，過濾除去溶劑，樹脂以水洗滌三遍
5 後，再以 DCM 與甲醇交互洗滌三遍，然後置於真空中乾燥 6 小時。

步驟 D：

將得自 C 的苯甲酸樹脂(1.0 克，0.54 毫莫耳)置於 NMP(10 毫升)中膨脹，對此懸浮物加入 DIC(0.254 毫升，
10 1.62 毫莫耳)、HOBT(248 毫克，1.62 毫莫耳)、與 1-(乙氧基羰基甲基)六氫吡啶(279 毫克，1.62 毫莫耳)，在室溫下搖動此混合物 16 小時，經過濾除去溶劑，樹脂以 NMP 洗滌三遍，再以 DCM 與甲醇交互洗滌三遍，然後置於真空中乾燥 6 小時。

15 步驟 E：

將得自 D 的經取代的乙酸乙酯樹脂懸浮於由 1.0 N NaOH(5 毫升)水溶液與 DME(5 毫升)所成混合液內，在 55 °C 下搖動此懸浮物經 16 小時，過濾除去溶劑，樹脂以水洗滌三遍後，再以 DCM 與甲醇交互洗滌三遍，然後置於
20 真空中乾燥 6 小時。

步驟 F：

將得自步驟 E 的乙酸樹脂分成四部分，各含有 0.135 毫莫耳的樹脂，一部分置於 NMP(2 毫升)中膨脹，對此懸浮液加入苯胺(0.0615 毫升，0.675 毫莫耳)、HATU(1.03

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (99)

克，0.675 毫莫耳)、與 DIPEA(0.47 毫升，0.675 毫莫耳)，在室溫下搖動此懸浮物經 16 小時，過濾除去溶劑，樹脂以 NMP 洗滌三遍後，再以 DCM 與甲醇交互洗滌三遍，然後置於真空中乾燥 6 小時。

5 步驟 G：

將得自步驟 F 的樹脂以 50:50 的 TFA:DCM 之斷裂雞尾酒溶液處理，將斷裂溶液濃縮使自樹脂斷裂產物，在 20x100 毫米 J'sphere H-80 YMC 柱層，使用 90:10:0.1 的水：乙腈：TFA 至 10:90:0.1 的水：乙腈：TFA 作為梯度流洗液，將產物進行半-製備性反相 HPLC 予以純化，再經加速的-真空乾燥並經 ES+/MS/反相 HPLC 分析。

MH⁺ 565.3

化合物 505(RWJ-406275-279)的製備可採用上述的類似步驟，使用步驟 D 的 1-(乙氧基羰基甲基)吡啶與步驟 F 的適當經取代的胺類之適當選擇及取代度，可以達成。

實例 11

1-[[2'-甲基-5-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-3-基]羰基]-N-苯基-4-六氫吡啶乙醯胺化合物 312

20

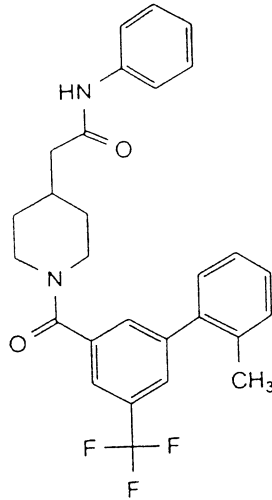
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (91)

5



10 步驟 1：

將 FMPB 樹脂(120 毫克，0.12 毫莫耳)[購自 Irori]置
於 3 毫升的聚丙烯管內並以 DMF(2x1 毫升)洗滌，將樹脂
懸浮於 DMF(0.5 毫升)與三甲基正甲酸酯(0.5 毫升)內，加
入苯胺(0.056 毫升，0.61 毫莫耳)、醋酸(20 微升)、與三乙
15 氧基硼氫化鈉(129 毫克，0.61 毫莫耳)，在室溫下將所得
的漿狀液攪拌 18 小時，將樹脂過濾並以 DCM(2x1 毫
升)、甲醇(2x1 毫升)、水(2x1 毫升)、甲醇(2x1 毫升)、
DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫
升)、DCM(4x1 毫升)洗滌。

20 步驟 2：

將得自步驟 1 的樹脂懸浮於 DCM(1.2 毫升)與 4Fmoc-
(4-羧甲基)-六氫吡啶(90 毫克，0.25 毫莫耳)內[購自
Neosystem]，再加入 DIPEA(0.13 毫升，0.73 毫莫耳)，將
所得的漿狀液攪拌經一分鐘，再一次加入 2-氯-1,3-二甲基
25 咪唑鎘鎘(62 毫克，0.37 毫莫耳)，在室溫下將溶液搖動 18

五、發明說明 (92)

小時，將樹脂過濾並以 DCM(2x1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(4x1 毫升)洗滌，Fmoc 的保護基是以置於 DMF 的 25%六氫吡啶處理(2x1 毫升)各 30 分鐘以除去，將樹脂
5 過濾並以 DCM(2x1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(4x1 毫升)洗滌。

步驟 3：

將得自步驟 2 的樹脂懸浮於 DCM(1.2 毫升)中，加入 3-
10 溴 -5- 三氟甲基苯甲酸(66 毫克，0.25 毫莫耳)與 DIPEA(0.13 毫升，0.73 毫莫耳)，將所得的漿狀液攪拌經一分鐘，然後一次加入 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎧鎂(62 毫克，0.37 毫莫耳)，在室溫下將溶液搖動 18 小時，將樹脂過濾並以 DCM(2x1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、
15 甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(2x1 毫升)、與 DMF(2x1 毫升)洗滌。

步驟 4：

將得自步驟 3 的樹脂置於玻璃反應器內並使懸浮於 DMF(1 毫升)中，通入氮氣汽泡於溶液中經 5 分鐘，對充
20 氣中的溶液加入 o-甲苯基硼酸(188 毫克，1.2 毫莫耳)、溶在水(200 微升)中的碳酸鉀(203 毫克，1.5 毫莫耳)、與四(三苯基磷)鉀(0)(15 毫克，0.012 毫莫耳)，將所得的漿狀液攪拌並在密封管中加熱至 80°C 經 18 小時。

使用 50:50 的 TFA:DCM 溶液將產物自樹脂上裂解，將
25 此裂解溶液蒸發濃縮後，在 20x100 毫米 J'sphere H-80 YMC 柱層，使用 100:0.1 的水:TFA 至 5:95:0.1 的水:乙腈:TFA 作為梯度流洗液，將產物進行半-製備性反相

五、發明說明 (93)

HPLC 予以純化，將含有產物的流出液蒸發，製得呈白色固體的產物。

MS 偵測的 $[M^{+1}]$ ：481.2。

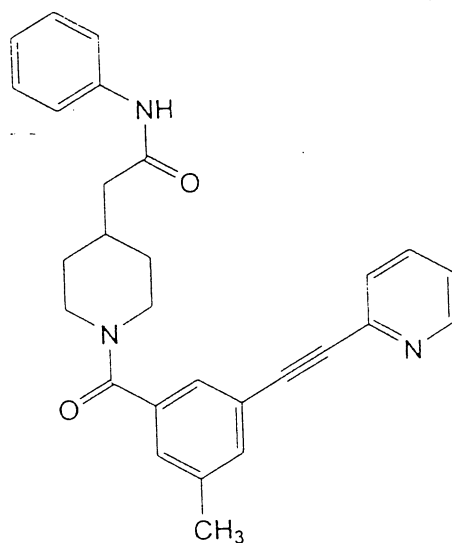
依上述方法，選用適當的步驟 4 中之試劑，可以製得化合物 316。

實例 12

1-[3-甲基-5-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-N-苯基-4-六氫吡啶乙醯胺化合物 304

10

15



將上述由實例 11 步驟 2 製得的樹脂置於玻璃反應器內並使懸浮於 DMF(1.2 毫升)中，加入 3-溴-5-甲基苯甲酸(54 毫克，0.25 毫莫耳)與 DIPEA(0.13 毫升，0.73 毫莫耳)，將所得的漿狀液攪拌 1 分鐘，然後一次加入 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎔鎂(62 毫克，0.37 毫莫耳)，在室溫下將溶液搖動 18 小時，將樹脂過濾並以 DCM(2x1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、甲醇(1 毫升)、DCM(1 毫升)、

五、發明說明 (94)

甲醇(1 毫升)、DCM(2x1 毫升)、與 DMF(2x1 毫升)洗滌。

將樹脂懸浮於 DMF(1 毫升)，通入氮氣汽泡於溶液中
經 5 分鐘，對充氣中的溶液加入 2-乙炔基吡啶(124 毫克，
1.2 毫莫耳)、三乙基胺(50 微升)、三-*o*-甲苯醯基膦(20 毫
5 克)、碘化銅(I)(2.3 克)、與醋酸鈮(II)(20 毫克)，將所得的
漿狀液攪拌並在密封管中加熱至 80°C 經 18 小時。

使用 50:50 的 TFA:DCM 溶液將產物自樹脂上裂解，
將此裂解溶液蒸發濃縮後，在 20x100 毫米 J'sphere H-80
YMC 柱層，使用 100:0.1 的水：TFA 至 5:95:0.1 的水：乙
10 腈：TFA 作為梯度流洗液，將產物進行半-製備性反相
HPLC 予以純化，將含有產物的流出液蒸發，製得呈白色
固體的產物。

MS 偵測的[M⁺]: 438.3。

依上述方法，選用適當的試劑，可製得化合物 306。

15 依上述的程序，可以製得列示於下面表 1-10 中的本發
明之特殊化合物。

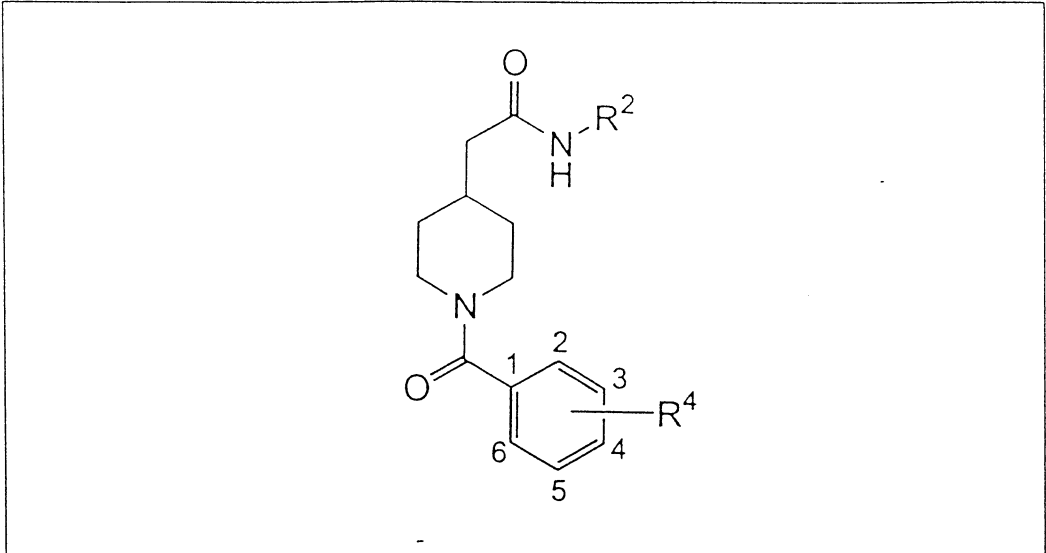
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (95)

表 1



ID#	R ²	R ⁴	計算的分子量	實測的分子量
1	-CH ₂ -(3-三氟甲基苯基)	3-苯基	480.53	481.23
2	-CH ₂ -環己基	3-苯基	418.58	419.31
3	-CH ₂ -(3,5-二甲氧基苯基)	3-苯基	472.58	473.25
4	-CH ₂ -(4-三氟甲基苯基)	3-苯基	480.53	481.21
5	-CH ₂ -(3,5-二三氟甲基苯基)	3-苯基	548.52	549.25
6	3-三氟甲氧基苯基)	3-苯基	482.50	483.20
7	-CH ₂ -(4-二甲基胺基苯基)	3-苯基	455.60	456.28
8	苯基	3-苯基	398.50	399.23

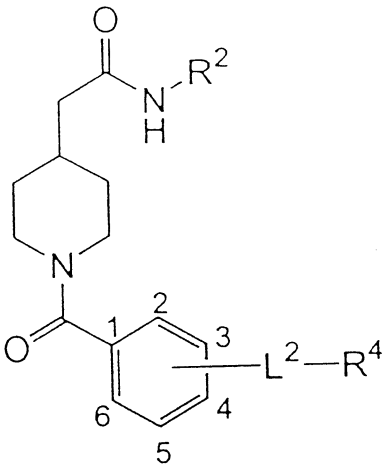
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (96)

表 2



ID#	R ²	L ²	R ⁴	計算的 分子量	實測的 分子量
9	苯基	3- —≡—	3-苯基	422.52	423.00
10	苯基	3- —≡—	2-吡啶基	423.51	424.38
11	-CH ₂ -(4-二甲基胺 基苯基)	3- —≡—	苯基	479.62	480.24
12	-CH ₂ -(4-三氟甲 基苯基)	3- —≡—	苯基	504.55	505.41
13	苯甲基	3- —≡—	苯基	436.55	437.40
14	4-氟苯基	3- —≡—	2-吡啶基	441.50	442.25
15	2,4-二氟苯基	3- —≡—	2-吡啶基	559.49	460.22
16	2-氟苯基	3- —≡—	2-吡啶基	441.50	442.24
17	2,6-二氟苯基	3- —≡—	2-吡啶基	459.49	460.23
18	苯基	4- —≡—	3-吡啶基	423.51	424.25
19	4-氟苯基	4- —≡—	3-吡啶基	441.50	442.26

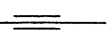
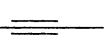
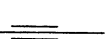
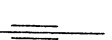
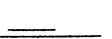
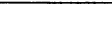
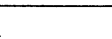
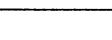
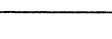
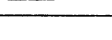
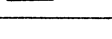
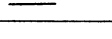
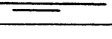
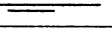
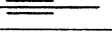
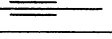
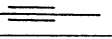
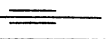
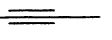
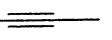
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

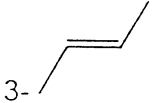
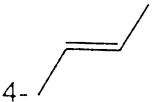
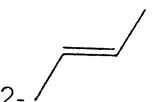
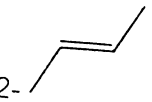
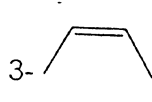
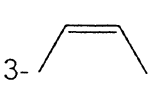
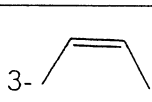
五、發明說明 (97)

20	2-氟苯基	4- 	3-吡啶基	441.50	442.23
21	2,4-二氟苯基	4- 	3-吡啶基	459.49	460.25
22	2,6-二氟苯基	4- 	3-吡啶基	459.49	460.21
23	苯基	4- 	2-吡啶基	423.51	424.25
24	4-氟苯基	4- 	2-吡啶基	441.50	442.23
25	2-氟苯基	4- 	2-吡啶基	441.50	442.31
26	2,4-二氟苯基	4- 	2-吡啶基	459.49	460.25
27	2,6-二氟苯基	4- 	2-吡啶基	459.49	460.24
28	苯基	2- 	2-吡啶基	423.51	424.30
29	4-氟苯基	2- 	2-吡啶基	441.50	442.27
30	2-氟苯基	2- 	2-吡啶基	441.50	442.25
31	2,4-二氟苯基	2- 	2-吡啶基	459.49	460.24
32	2,6-二氟苯基	2- 	2-吡啶基	459.49	460.21
33	2,4-二氟苯基	2- 	4-吡啶基	459.49	460.29
34	2-氟苯基	2- 	4-吡啶基	441.50	442.31
35	4-氟苯基	2- 	4-吡啶基	441.50	442.31
36	苯基	2- 	4-吡啶基	423.51	424.30
37	苯基	3- 	3-吡啶基	423.51	424.27
38	2-氟苯基	3- 	3-吡啶基	441.50	442.25
39	4-氟苯基	3- 	3-吡啶基	441.50	442.18
40	2,4-二氟苯基	3- 	3-吡啶基	459.49	460.26
41	2,6-二氟苯基	3- 	3-吡啶基	459.49	460.23
42	苯基	3- 	4-吡啶基	423.51	424.30
43	2-氟苯基	3- 	4-吡啶基	441.50	442.29

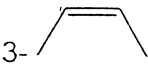
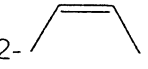
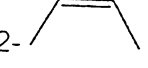
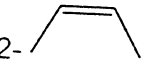
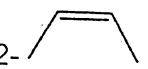
五、發明說明 (98)

44	4-氟苯基	3- 	4-吡啶基	441.50	442.27
45	2,4-二氟苯基	3- 	4-吡啶基	459.49	460.28
46	2,6-二氟苯基	3- 	4-吡啶基	459.49	460.27
57	苯基	2- 	3-吡啶基	423.51	424.28
58	2-氟苯基	2- 	3-吡啶基	441.50	442.26
59	4-氟苯基	2- 	3-吡啶基	441.50	442.26
60	2,4-二氟苯基	2- 	3-吡啶基	459.49	460.24
61	苯基	3-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	427.54	428.29
62	4-氟苯基	3-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	445.53	446.29
63	苯基	4- 	4-吡啶基	423.51	424.24
64	2-氟苯基	4- 	4-吡啶基	441.50	442.24
65	4-氟苯基	4- 	4-吡啶基	441.50	442.25
66	2,6-二氟苯基	4- 	4-吡啶基	459.49	460.25
67	苯基	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	427.54	428.30
68	2-氟苯基	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	445.53	446.28
69	4-氟苯基	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	445.53	446.29
70	2,4-二氟苯基	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	463.52	464.27
71	2,6-二氟苯基	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-吡啶基	463.52	464.26
72	苯基	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-吡啶基	427.54	428.33
73	苯基	4- 	4-吡啶基	425.53	426.27
74	苯基	3- 	2-吡啶基	425.53	426.30
75	4-羥基苯基	3- 	2-吡啶基	439.51	440.34
76	2-氟苯基	3- 	4-吡啶基	443.52	

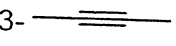
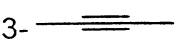
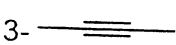
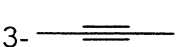
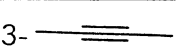
五、發明說明 (99)

77	4-氟苯基		4-吡啶基	443.52	
78	2,4-二氟苯基		4-吡啶基	431.51	
79	2-氟苯基		2-吡啶基	443.52	
80	苯基	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- (CH ₂ CH ₂)-	1-吡咯啉 基	462.63	
81	苯基	4-(CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂)-	1-呋喃基	445.56	
82	苯基	4-(CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂)-	1-萘基	505.66	
83	苯基	4-(CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂)-	2-吡啶基	484.60	
401	4-羥基苯基		2-吡啶基	441.53	
402	苯基		2-吡啶基	425.53	
403	2-氟苯基		2-吡啶基	443.52	
404	4-氟苯基		2-吡啶基	443.52	
405	2,6-二氟苯基		2-吡啶基	461.51	
406	4-羥基苯基		2-吡啶基	441.53	

五、發明說明 (100)

407	4-甲氧基苯基	3- 	2-吡啶基	455.56	
409	苯基	2- 	2-吡啶基	425.53	
410	2-氟苯基	2- 	2-吡啶基	443.52	
411	2,6-二氟苯基	2- 	2-吡啶基	461.51	
412	4-羥基苯基	2- 	2-吡啶基	441.53	
413	4-甲氧基苯基	2- 	2-吡啶基	455.56	
414	苯基	2-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	427.55	
415	2-氟苯基	2-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	445.54	
416	4-氟苯基	2-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	445.54	
417	2,4-二氟苯基	2-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	463.53	
418	4-羥基苯基	2-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	443.54	
419	4-甲氧基苯基	2-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	457.57	
429	2-氟苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	445.54	
430	4-氟苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	445.54	
431	2,4-二氟苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	463.53	
432	2,6-二氟苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	463.53	
433	4-羥基苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	443.54	
434	4-甲氧基苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	457.57	

五、發明說明 (101)

435	4-二甲基腿基苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	470.61	
436	4-三氟甲基苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	495.53	
437	苯基	3-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	427.55	
438	2-氟苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	445.54	
439	4-氟苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	445.54	
440	2,4-二氟苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	463.53	
441	2,6-二氟苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	463.53	
442	4-羥基苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	443.54	
443	4-甲氧基苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	457.57	
444	4-二甲基胺基苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	470.61	
445	4-三氟甲基苯基	4-CH ₂ CH ₂	2-吡啶基	495.54	
457	3-吡啶基	3- 	2-吡啶基	424.50	
458	4-吡啶基	3- 	2-吡啶基	424.50	
460	4-嘧啶基	3- 	2-吡啶基	425.49	
461	2-吡啶基	3- 	2-吡啶基	424.50	
462	2-嘧啶基	3- 	2-吡啶基	425.49	
463	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-吡咯啉基	462.63	
464	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	1-呋喃基	445.56	
465	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	1-萘基	505.66	
466	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)-CH ₂	2-噻吩基	461.63	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (102)

467	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2-吡啶基	456.59	
468	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2-苯並咪 唑基	495.62	
469	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	2R- 四 氫 呋喃基	449.59	
470	苯基	4-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-咪唑基	459.59	
471	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂ CH ₂	1-吡咯啶 基	490.64	
472	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂	2-呋喃基	473.57	
473	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂	1-萘基	533.67	
474	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂	2-噻吩基	489.64	
475	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂	2-吡啶基	484.60	
476	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂	2-苯並咪 唑基	523.63	
477	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂	2R- 四 氫 呋喃基	477.60	
478	苯基	4-CH ₂ -N(C(O)CH ₃)- CH ₂ CH ₂	1-咪唑基	487.60	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (103)

表 3

ID#	R ²	L ²	R ⁴	Z	計算的 分子量	實測的 分子量
301	苯基	3-	苯基	-CF ₃	490.2	491.2
302	苯基	3-	苯基	-CH ₃	436.2	437.3
303	苯基	3-	2-吡啶基	-CF ₃	491.2	492.2
304	苯基	3-	2-吡啶基	-CH ₃	437.2	438.3
305	苯基	3-	3-吡啶基	-CF ₃	491.2	492.3
306	苯基	3-	3-吡啶基	-CH ₃	437.2	438.3
307	苯基	3-	4-吡啶基	-CF ₃	493.3	494.2
308	苯基	3-	2-吡啶基	-CF ₃	493.2	494.2
309	苯基	3-	2-吡啶基	-CH ₃	439.2	440.3
310	苯基	3-	3-羥基苯基	-CF ₃	506.2	507.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (104)

311	苯基	3-	3-羥基苯基	-CH ₃	452.2	453.3
479	2,4-二氟 苯基	3-	2-吡啶基	-CH ₃	473.52	
480	2,4-二氟 苯基	3-	2-吡啶基	-CF ₃	527.49	

表 4

ID#	R ²	R ⁴	Z	計算的 分子量	實測的 分子量
312	苯基	3-(2-甲基苯基)	-CF ₃	480.2	481.2
313	苯基	3-(2-甲基苯基)	-CH ₃	426.2	427.3
314	苯基	3-苯基	-CF ₃	466.2	467.2
315	苯基	3-苯基	-CH ₃	412.2	413.3
316	苯基	3-(3-胺基苯基)	-CF ₃	481.2	482.2
317	苯基	3-(3-胺基苯基)	-CH ₃	427.2	428.3
318	苯基	3-(3-吡啶基)	-CF ₃	467.2	468.3
319	苯基	3-(3-吡啶基)	-CH ₃	413.2	414.3
320	苯基	3-(3-噻吩基)	-CF ₃	472.1	473.2
321	苯基	3-(3-噻吩基)	-CH ₃	418.2	419.2

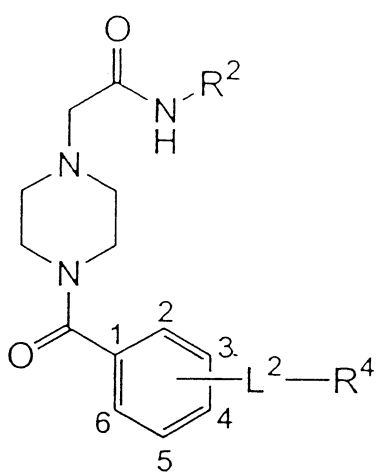
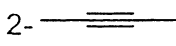
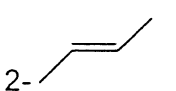
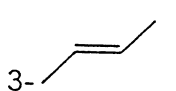
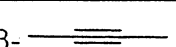
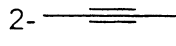
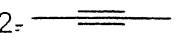
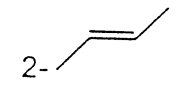
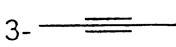
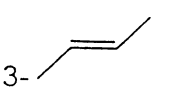
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (105)

表 5

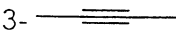
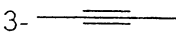
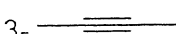
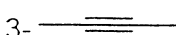
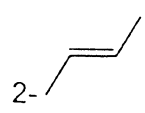
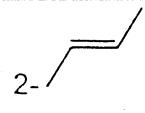
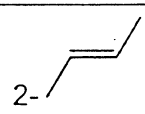
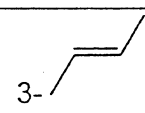
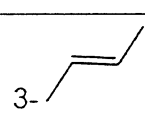
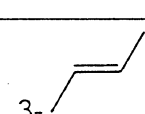
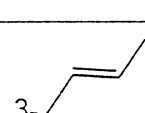
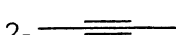
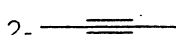
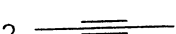
					
ID#	R ²	L ²	R ⁴	計算的 分子量	實測的 分子量
103	苯基	2- 	2-吡啶基	424.50	425.23
104	苯基	2- 	2-吡啶基	426.52	427.25
105	苯基	3- 	2-吡啶基	426.52	427.25
106	苯基	3- 	2-吡啶基	424.50	425.25
107	苯基	2- 	3-吡啶基	424.50	425.26
108	苯基	2- 	4-吡啶基	424.50	425.24
109	苯基	2- 	4-吡啶基	424.50	425.32
110	苯基	3- 	3-吡啶基	426.52	427.26
111	苯基	3- 	4-吡啶基	426.52	427.26

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

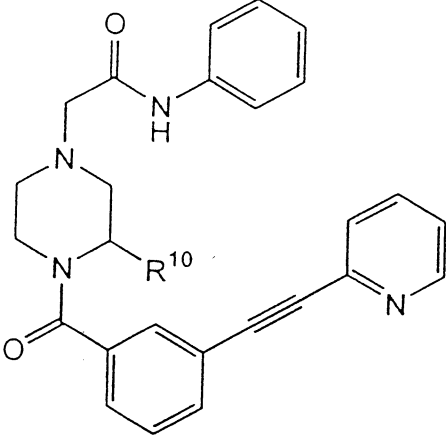
五、發明說明 (106)

112	苯基	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-吡啶基	428.53	429.27
113	苯基	3- 	苯基	423.51	424.23
114	4-氟苯基	3- 	2-吡啶基	442.49	443.26
115	2,4-二氟苯基	3- 	2-吡啶基	460.48	461.23
116	2-氟苯基	3- 	2-吡啶基	442.49	443.25
117	2,4-二氟苯基	3- 	2-吡啶基	460.48	461.24
118	2-氟苯基	2- 	2-吡啶基	444.51	445.63
119	2,4-二氟苯基	2- 	2-吡啶基	462.50	463.34
120	4-氟苯基	2- 	2-吡啶基	444.51	445.34
121	2-氟苯基	3- 	2-吡啶基	444.51	445.35
122	4-氟苯基	3- 	2-吡啶基	444.51	445.34
123	2,4-二氟苯基	3- 	2-吡啶基	462.50	463.33
124	2,6-二氟苯基	3- 	2-吡啶基	462.48	463.24
125	苯基	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-吡啶基	428.53	429.28
126	4-氟苯基	2- 	2-吡啶基	442.49	443.3
127	2,4-二氟苯基	2- 	2-吡啶基	460.48	461.29
128	2-氟苯基	2- 	2-吡啶基	442.49	443.3

五、發明說明 (107)

129	2,6-二氟苯基	2- 	2-吡啶基	460.48	461.28
137	CH(CH ₃) ₂	3- 	2-吡啶基	390.48	
138	1-吡咯啉基	3- 	2-吡啶基	402.50	

表 6

			
ID#	R ²	計算的分子量	實測的分子量
201	(R)-甲基	438.21	439.30
202	(S)-苯甲基	514.24	515.37
203	(R)-苯甲基	514.24	515.37

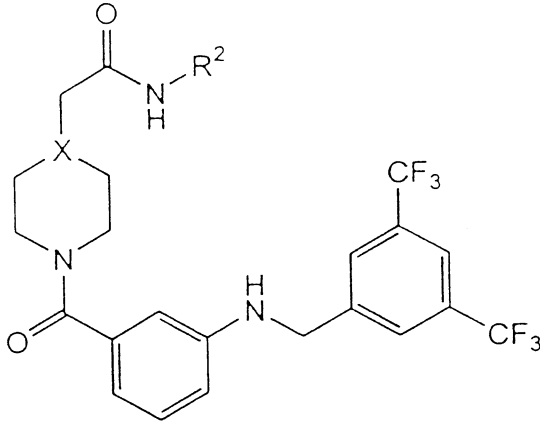
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (108)

表 7

				
ID#	X	R²	計算的分子量	實測的分子量
501	N	苯基	564.53	565.3
502	N	3-吡啶基	565.52	566.3
503	N	4-(二甲基胺基)-苯基	607.60	608.4
504	N	4-嗎啉基-苯基	649.63	650.3
505	CH	苯基	563.55	564.4
506	CH	3-吡啶基	564.54	565.4
507	CH	4-(二甲基胺基)-苯基	606.62	607.3
508	CH	4-嗎啉基-苯基	648.65	649.3
509	CH	4-六氫吡啶基-苯基	646.68	647.3

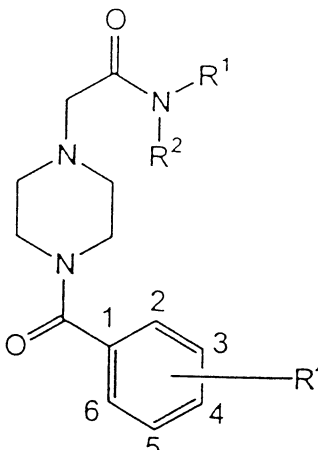
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (109)

表 8

			
ID#	R ¹ +R ² (與 N)	R ⁴	計算的分子量
130	1-吡咯啉基	3-(4-甲氧基苯基)	407.51
131	1-吡咯啉基	3-(4-氯苯基)	411.93
132	1-六氫吡啶基	3-(4-甲氧基苯基)	421.54
134	1-嗎啉基	3-(4-甲氧基苯基)	423.51
135	1-吡咯啉基	3-(4-氯苯基)	413.95
136	1-吡咯啉基	3-(4-甲氧基苯基)	407.51

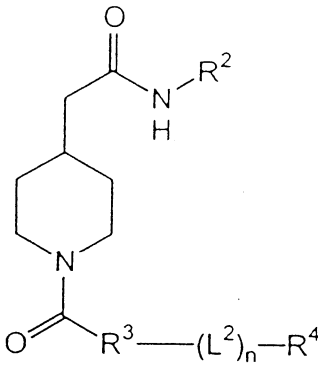
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (116)

表 9

						
ID#	R ²	R ³	n	(L ²) _n	R ⁴	計算的 分子量
421	苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	389.45
422	2-氟苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	407.44
423	2,4-二氟苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	425.43
424	4-氟苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	407.44
425	4-羥基苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	405.45
426	4-甲氧基苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	419.48
427	4-二甲基胺基苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	432.52
428	4-三氟甲基苯基	4-噁唑基	0	缺	5-苯基	457.45
446	苯基	4-噁唑基	1	5-≡	苯基	413.48
447	2-氟苯基	4-噁唑基	1	5-≡	苯基	431.47
448	4-氟苯基	4-噁唑基	1	5-≡	苯基	431.47
449	2,4-二氟苯基	4-噁唑基	1	5-≡	苯基	449.46
450	2-吡啶基	4-噁唑基	1	5-≡	苯基	414.46
451	4-吡啶基	4-噁唑基	1	5-≡	苯基	414.46

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

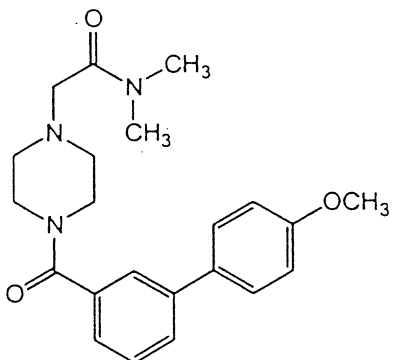
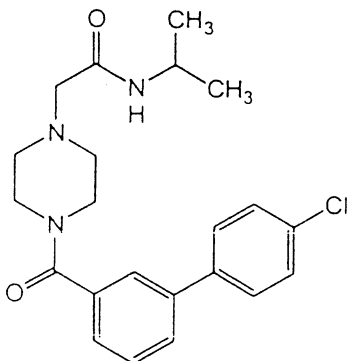
訂

線

五、發明說明 (111)

452	5-噻啉基	4-噁唑基	1	5- 	苯基	464.52
453	6-噻啉基	4-噁唑基	1	5- 	苯基	464.52
454	8-噻啉基	4-噁唑基	1	5- 	苯基	464.52
455	4-吡啶基甲基	4-噁唑基	1	5- 	苯基	428.49
456	4-三氟甲基苯基	4-噁唑基	1	5- 	苯基	481.72

表 10

ID#	結構式	計算的分子量
133		381.47
139		399.91

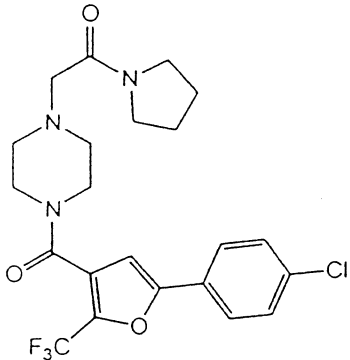
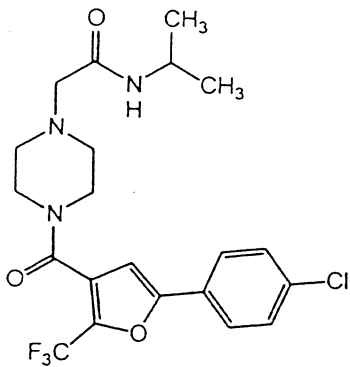
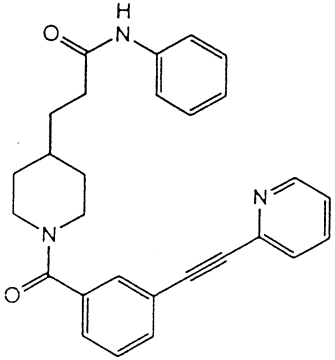
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (112)

408		469.89
420		457.88
459		437.54

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

實例 13**體內試驗-DOI 搖頭模式**

將雄性 CD-1 或 NIH-Swiss 小老鼠禁食過夜，經口服或腹膜內注射(i.p.)方式給予對照用的載劑或試驗化合物，

5 口服劑量至高達 40 毫克/公斤，i.p.施用至高達 100 毫克/公斤，施用的時間以 t_0 表示，於 t_0 之後於許多選擇的各間隔下(於施用後約 45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、24 小時)，經 i.p.施用途徑給予各組老鼠以 1-{2,5-二甲氧基-4-碘苯基}-2-胺基丙烷(DOI)，一種已知的

10 血清素受體類型-2A 興奮劑，經施用 DOI 後，對老鼠做 15 分鐘的觀察，與對照組比較在上述選擇的間隔下施用化合物後其受此血清素興奮劑誘發的搖頭次數，(在各時間間隔下以分別群組的老鼠試驗)，出現頂峰活動力時間(以 t_p 表示者)，為在同時間間隔下測得的 DOI-誘發的搖頭次數

15 被減少最大之時間。

老鼠經施用 DOI 而發生的搖頭次數，給予試驗化合物的老鼠相對於對照組的老鼠具明顯的降低搖頭次數，是種血清素神經路徑的調節的徵兆並因此為具活性的表示。

使用概述於前面的方法，對本發明的選擇化合物進行

20 體內生物的活性試驗，結果被列於表 11，加註(*)號的化合物係同時使用了 CD-1 小老鼠與 NIH-Swiss 小老鼠試驗，其他的化合物則均使用 NIH-Swiss 小老鼠做試驗。

五、發明說明 (14)

表 11

ID#	搖頭的數目	
	經腹膜內施用	經口服施用
10*	具活性	具活性
11		無效
13*	無效	
15	具活性	具活性
73	具活性	具活性
75	具活性	具活性
76		具活性
77	具活性	具活性
78	具活性	具活性
79	具活性	具活性
80	具活性	具活性
81		具活性
82	具活性	具活性
83	無效	
104	具活性	具活性
106	具活性	具活性
130	無效	
501		無效
502	具活性	無效

五、發明說明 (15

實例 14

老鼠受仙凱(Senkide)-誘發的搖頭之逆轉

老鼠受仙凱(Senkide)-誘發的搖頭之逆轉，在體內的
分析測定法已先前被揭露於 Sarau, H. M., et al 發表於 J.
5 *Pharmacol. Exp. Therapeutics*(2000), 295 pp373-381 的文
獻中。

簡單地說，將體重為 18-21 克的 NIH-Swiss 老鼠，予
以禁食過夜後，經口強飼以各種濃度的受試化合物或載
劑，經施用 45 分鐘後，經皮下注射仙凱，注入濃度為 5
10 毫克/公斤，在注射入仙凱(Senkide)後，即刻將動物隨意挑
選並綁至隔離的觀察室內，經十分鐘期間記下搖頭的數
目，將受試化合物處理的動物受仙凱誘發的搖頭降低數目
對照僅以載劑處理的動物(使用 Mann-Whitney t-測試(單尾
法))作為化合物是否具減少焦慮的證明。

15 以本發明的代表性化合物測試老鼠受仙凱(Senkide)-誘
發的搖頭之逆轉，結果被列示於表 12。

表 12

ID#	仙凱(Senkide)搖頭分析
10	具活性
15	具活性

20

具活性=統計上明顯的(依 Mann-Whitney t-test (one-tailed))

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

減少受仙凱(5 毫克/公斤)誘發之影響之搖頭，動物係接受口服 10 毫克/公斤的受試化合物。

實例 15

5 活體分析--混合 SMA 與 EPM 試驗

動物：

雄性 LONG-Evans Hooded 老鼠，重 180 至 200 克，購自 Charles River Inc (Portage MI)，將老鼠以四隻一組關在周圍溫度為 21 至 23°C 的房中，其為以 12/12 小時為明暗周期自動循環，老鼠可隨意飲水及取食(市售老鼠飼料)，實驗之時，老鼠的體重為 220 至 350 克。

分析自動物被施用受試化合物或載劑之時刻開始，施用 50 分鐘後，測試動物的 SMA(自發的運動活動力)，此試驗在十分鐘內完成，接於 SMA 之後，立刻將老鼠移置至 EPM(舉臂式十字形迷宮)，也在十分鐘內完成試驗，將試驗的化合物懸浮於含有 0.5% 甲基纖維素之含水載劑(MC)，經口服予以施用。

自發的運動活動力(SMA)試驗：

試驗的裝置包括被置於主要框架中央的方型塑膠盒(40.6 公分長；40.6 公分寬；30.5 公分高)、在框架的各面被建置入光電池感測器(8 道光束由前至後與 8 道光束由側邊至側邊)以監測水平方向的移動，此光電池彼此成直角被安置，投射離地板上方為 2 公分且相隔 5 公分之水平紅外光束以偵測水平方向的活動力；在離地板 14 公分且相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

隔 5 公分的光束用於偵測垂直方向的活動力，老鼠被分成數群(N=8 至 12)，以強飼方式經口受供應試驗的化合物或載劑，用量為相當於 5 毫升/公斤，施用 50 分鐘後，將老鼠個別置於分開的塑膠盒並記錄其自動探索的運動活力，

- 5 記錄十分鐘，老鼠的水平方向與垂直方向移動的次數係計算光束被打斷(水平與垂直向的計數)的次數而定，收集數據並自動進行預備的數據分析，由藥物誘發的減少自發的水平或垂直方向運動的活動力被當作鎮靜作用的指標。

數據分析(SMA)：

- 10 試驗化合物被認為對老鼠有鎮靜效果是以其相對於僅以載劑處理的老鼠，計數得的水平活動(HA)或垂直移動(VM，豎立)明顯減少而定，就被施用藥物與載劑處理群間，分析 HA 數據之統計學明顯性，不管是載劑或是各劑量的試驗化合物均以單向分析其變異，然後使用 Dunnett's
- 15 多重比較法，對受藥物處理的群組之平均 HA 計數或 VM 計數的減少程度($p < 0.05$ ，1-tailed)，拿同時進行的以載劑處理組做比較，如果受藥物處理的群組相較於同時進行的以載劑處理組之 HA 及/或 VM 減少之或然率少於 5%($p < 0.05$)是由於機運使然，則試驗化合物的劑量被認為
- 20 具鎮靜的活性，當數據的分佈為非高斯歸屬性(non-gaussian)時，使用 Mann-Whitney T-試驗。

舉臂式十字形迷宮(EPM)試驗：

舉臂式十字形迷宮(EPM)是最廣被使用於試驗動物焦慮之方法，經電腦精算的 EPM，就理論與藥理學的反應對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (1)⁸

焦慮模式具有相當確實性，也由於其研究與環境的交互反應之自發的行為模式而使此 EPM 也具有高度生態學的確實性。

此方法是基於老鼠有避免至開放的空間與高處的天然習性與其天賦的趨觸性而來，當老鼠被置於舉臂式十字形迷宮中，牠們有滯留在迷宮的封閉臂並避免到開放臂的正常傾向，以典型的或非典型的抗焦慮物處理的受試動物，顯示進入至開放臂的時間花費百分比(%時間)及/或進入的百分比(%進入)有增加。

所用的試驗裝置包括一個具兩隻開放臂與兩隻等長(50 公分)自中心成直角往外延伸具 40 公分高之牆面(封閉臂)之黑色塑膠迷宮，讓同類形臂被相對安置，各十字形迷宮被舉高離地板約 60 公分，由橫過各臂入口與迷宮中心的紅外光束偵測動物在迷宮內探查的活動力，將老鼠分成數群(N=8 至 12)，以相當於 5 毫升/公斤的體積劑量強飼動物試驗化合物或載劑，施用一小時後，將老鼠置於迷宮的開放臂中面對中心，當老鼠進入裝置的中心後開始十分鐘的試驗，自動收集數據。

20 數據分析(EPM):

試驗化合物的抗焦慮活性係使用兩種參數予以定量：

a)老鼠滯留在裝置的兩開放臂之一的總時間(%開放臂時間)的計算法為：

五、發明說明 (19)

%開放臂時間= $\frac{\text{滯留於開放臂的時間}}{\text{試驗期間的總時間}} \times 100\%$

與 b)老鼠穿梭入開放臂相對於進入所有臂與中心地帶的次數(%進入開放臂次數)，其算法為：

%進入開放臂次數= $\frac{\text{進入開放臂的次數}}{\text{進入開放臂、封閉臂、中央帶的總次數}} \times 100\%$

10 若%開放臂時間或%進入開放臂次數，在接受試驗化合物組明顯要大於接受載劑組時，化合物被認為具有活性，數據就受藥物與受藥劑組做統計學上的明顯性分析，使用單尾的 Mann-Whitney T-試驗法，如果使用藥物處理組相較使用載劑處理組其%開放臂時間或%進入開放臂次數的增加之或然率少於 5%(p<0.05)是由於機運使然，則試驗化合物的劑量被認為具鎮靜的活性。

本發明的代表性化合物被依上述自發的運動活動力(SMA)與舉臂式十字形迷宮(EPM)方法試驗，結果被列於表 13。

20

表 13

ID#	滯留開放臂時間增加%	進入開放臂增加%	SMA 水平方向活動力	SMA 垂直方向移動
10	具活性	具活性	增加	增加
15	具活性	具活性	增加	增加
75	具活性	具活性	增加	增加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (120

具活性 = 統計上具明顯性 (Mann-Whitney U- 試驗 $p < 0.05$)，在 10 毫克/公斤的口服劑量下，滯留於開放臂的時間增加或進入開放臂的次數增加。

- 增加 = 統計上具明顯性 (Mann-Whitney U- 試驗 $p < 0.05$)，在 10 毫克/公斤的口服劑量下，在水平方向的活動力及垂直方向的移動增加，表示缺乏鎮靜作用或運動力有缺陷。

實例 16

10 體內試驗-抗嘔吐試驗

- 受試化合物抑制激烈作嘔的有效性測定法是使用 Darmani, N. A. 揭露的方法：於 *Cryptosia parva* 中血清素 5-HT₃ 受體拮抗劑防止順氯氮鉑-誘發的嘔吐：一種新的嘔吐實驗模式 [Serotonin 5-HT₃ receptor antagonists prevent
 15 cisplatin-induced emesis in *Cryptosia parva* : a new experimental model of emesis.] *J Neural. Transm.* 1998, 105, 1143-1154。

- 使用上述的以順氯氮鉑誘發的嘔吐試驗測試化合物 #10，證明是具活性的——即，數據顯示具統計上明顯地減少經皮下施用 20 毫克/公斤劑量之順氯氮鉑所誘發的激烈作嘔行為。

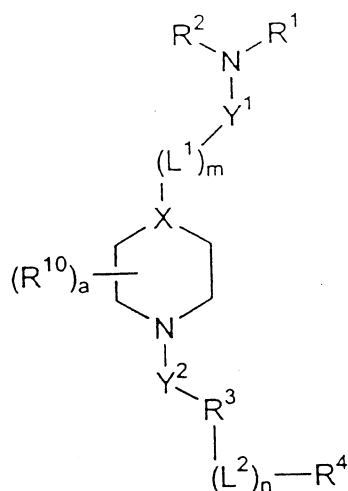
- 雖然前面的說明書說明了本發明的原理，並附有實例加以說明，可了解的是，本發明的實作包括所有與下述的申請專利範圍的範圍或其相等物之有用的變異物、調適物
 25 及/或修飾物。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

)

供治療神經系統疾病之胺烷基六氫吡啶
與胺烷基六氫吡啶衍生物

一種具有下列化學式的新穎之胺烷基-六氫吡啶與胺
烷基-六氫吡啶衍生物類



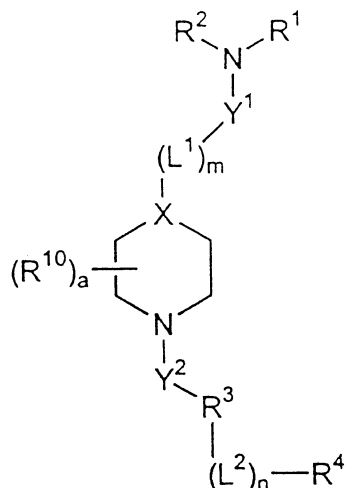
其中所有的變數如同說明文中所述，它們係有用於供
治療疾病，例如精神沮喪、癡呆、精神分裂、兩極的疾病、
焦慮、嘔吐、急性或神經病變疼痛、發癢、偏頭痛與運動
的疾病。

四、~~英~~文發明摘要 (發明之名稱：

)

**AMIDOALKYL-PIPERIDINE AND AMIDOALKYL-PIPERAZINE
DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF NERVOUS SYSTEM
DISORDERS**

Novel amidoalkyl-piperidine and amidoalkyl-piperazine derivatives of the
general formula



wherein all variables are as described herein, useful in the treatment of
disorders, such as depression, dementia, schizophrenia, bipolar disorders,
anxiety, emesis, acute or neuropathic pain, itching, migraine and movement
disorders.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

六、申請專利範圍

94.9.2

專利申請案第 91116418 號

ROC Patent Appln. No.91116418

修正後無劃線之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - Encl.(I)

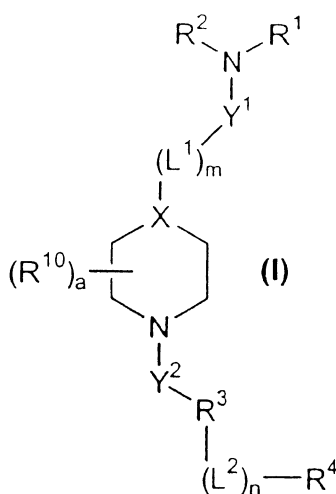
5

(民國 94 年 9 月 2 日送呈)

(Submitted on September 2, 2005)

1. 式(I)的化合物

10



15

式中

a 為選自 0 至 2 的整數；

20

 R^{10} 為選自下類基團：C₁₋₆ 烷基-苯基；

X 為選自下類基：CH 與 N；

m 為選自 0 與 1 的整數；

 L^1 為選自 C₁-C₆ 烷基之基； Y^1 為選自 C(O)；

25

R^1 與 R^2 為分別獨立地選自下類之基：氫、C₁-C₆ 烷基、苯基、苯基-C₁₋₆ 烷基、苄基、C₃-C₈ 環烷基-C₁₋₆ 烷基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吡啶基-C₁₋₆ 烷基；

其中的苯基可選擇地經 1 或多個分別獨立地選自以下

六、申請專利範圍

的取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷氧基、胺基、嗎啉基或六氫吡啶基；

5 或者， R^1 與 R^2 可一起與束縛其之氮原子共形成吡咯啶基；

Y^2 為 $C(O)$ ；

10 R^3 為選自下類之基：苯基、呋唑基、呋喃基；其中的苯基或呋喃基可選擇地經 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基、鹵化的 C_1-C_6 烷基；

n 為選自 0 與 1 的整數；

L^2 為選自下列基： C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基與 $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$ ；

其中的 A 與 B 各分別獨立地選自 C_1-C_6 烷基；

15 其中的 Q 為 NR^5 ；

其中的 R^5 為選自下類之基： C_1-C_6 烷基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基；

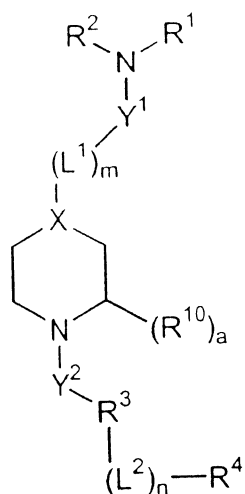
20 R^4 為選自下類之基：苯基、吡啶基、吡咯啶基、呋喃基、萘基、噻吩基、苯並呋喃基、四氫呋喃基、咪唑基；其中的苯基可選擇地經 1 或多個分別獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵化的 C_1-C_6 烷基、胺基；

以及其藥學可接受的鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的下式化合物

六、申請專利範圍

5



10

其中

a 為 0 至 1；

 R^{10} 為選自包括 C_1 - C_4 烷基-苯基；

X 為選自包括 CH 與 N 之基；

m 為選自 0 與 1 的整數；

15

 L^1 為選自包括 C_1 - C_4 烷基之基； Y^1 C(O)；

20

R^1 與 R^2 為分別獨立地選自下類之基：氫、 C_{1-4} 烷基、苯基、苯基- C_{1-6} 烷基、苄基、 C_{3-8} 環烷基- C_1 - C_4 烷基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基及吡啶- C_{1-6} 烷基；其中的苯基可選擇地經 1 或 2 個分別獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基、嗎啉基或六氫吡啶基；

或者， R^1 與 R^2 可一起與束縛其之氮原子共形成吡咯啶基；

六、申請專利範圍

Y^2 為 $C(O)$ ；

R^3 為選自苯基、呋唑基、呋喃基之基；其中的苯基或呋喃基可選擇地經 1 至 2 個分別獨立地選自 C_1 - C_4 烷基、三氟甲基之基取代；

5 n 為選自 0 或 1 的整數；

L^2 為選自下列基： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基與 $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$ ；

其中的 A 與 B 各分別獨立地選自 C_1 - C_4 烷基；

其中的 Q 為選自 NR^5 之基；

10 其中的 R^5 為選自下類之基： C_1 - C_4 烷基、 $C(O)$ - C_1 - C_6 烷基；

R^4 為選自下類之基：苯基、吡啶基、吡咯啶基、呋喃基、萘基、噻吩基、苯並呋喃基、四氫呋喃基、咪唑基；其中的苯基可選擇地經 1 至 2 個分別獨立地選

15 自以下的取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、二氟甲基或胺基；

以及其藥學可接受的鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 2 項的化合物，其中

X 為選自包括 CH 與 N 之基；

20 m 為 1；

R^1 為選自包括氫與 C_{1-4} 烷基之基；

R^2 為選自下類之基： C_{1-4} 烷基、苯基、苯基- C_{1-6} 烷基、苄基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 烷基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吡啶基- C_{1-6} 烷基；其中的苯基可選擇地經 1

六、申請專利範圍

至 2 個分別獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基、嗎啉基或六氫吡啶基；

5 或者，R¹ 與 R² 可一起與束縛其之氮原子共形成吡咯啶基；

R³ 為選自苯基、呋唑基、呋喃基；其中的苯基或呋喃基可選擇地經 1 個選自 C₁-C₄ 烷基或三氟甲基之取代基取代；

10 L² 為選自下列基：C₁-C₄ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、NH-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-N(C₁₋₄ 烷基)-C₁₋₄ 烷基與 C₁₋₄ 烷基-N(C(O)C₁₋₄ 烷基)-C₁₋₄ 烷基；

以及其藥學可接受的鹽類。

4. 根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中

R¹⁰ 為選自包括苯甲基之基；

15 L¹ 為選自包括 CH₂ 與 CH₂CH₂ 之基；

20 R² 為選自下類之基：-CH₂-(3-三氟甲基苯基)、-CH₂-環己基、-CH₂-(3,5-二甲氧基苯基)、-CH₂-(4-三氟甲基苯基)、-CH₂-(3,5-二三氟甲基苯基)、3-三氟甲氧基苯基、-CH₂-(4-二甲基胺基苯基)、苯基、苯甲基、2-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-羥基苯基、4-二甲基胺基-苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-吡啶基-甲基、4-嗎啉基-苯基、4-六氫吡啶基-苯基、甲基、異丙基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-噻啶基、4-噻啶基、5-喹啉基、6-喹啉基、與 8-

六、申請專利範圍

喹啉基；

或者， R^1 與 R^2 可一起與束縛其之氮原子共形成吡咯啉基；

R^3 為選自下列之基：苯基、甲基苯基、三氟甲基
5 苯基、4-噁唑基與 3-(2-三氟甲基-呋喃基)；

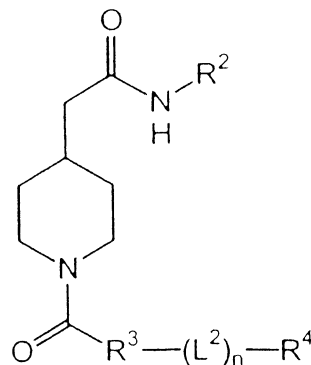
L^2 為選自下類之基：2-、3-、4-、5-、2-、3-、2-、3-、4-、2-CH₂CH₂、3-CH₂-CH₂、4-CH₂-CH₂、NH-CH₂、CH₂-N(CH₃)-CH₂、CH₂-N(CH₃)-
10 CH₂CH₂、CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂ 與 CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂CH₂；

R^4 為選自下列基：苯基、1-萘基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-羥基苯基、2-甲基苯基、3-胺基苯基、4-甲氧基苯基、4-氯苯基、2-噁吩基、3-噁吩基、
15 3,5-二(三氟甲基)-苯基、1-咪唑基、2-苯並咪唑基、1-吡咯啉基、2-呋喃基與 2-四氫呋喃基；

以及其藥學可接受的鹽類。

5. 根據申請專利範圍第 4 項的下式化合物

20



六、申請專利範圍

其中

- 5 R^2 係選自下列的基：-CH₂-(3-三氟甲基苯基)、-CH₂-環己基、-CH₂-(3,5-二甲氧基苯基)、-CH₂-(4-三氟甲基苯基)、-CH₂-(3,5-二三氟甲基苯基)、-CH₂-(4-二甲基胺基苯基)、苯基、苯甲基、2-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-羥基苯基、4-甲氧基苯基、苯甲基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-喹啉基、6-喹啉基、8-喹啉基、4-(二甲基胺基)-苯基、4-嗎啉基-苯基、4-吡啶基-甲基、與 4-六氫吡啶基-苯基；
- 10

- L^2 為選自下類之基：2-、3-、4-、5-、2-、3-、4-、2-、3-、2-CH₂CH₂、3-CH₂-CH₂、4-CH₂-CH₂、NH-CH₂、4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂)、4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂)、4-(CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂) 與 4-(CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂)；
- 15

- R^4 為選自下列基：苯基、3-苯基、5-苯基、4-氟苯基、3-羥基苯基、3-(2-甲基苯基)、3-(3-胺基苯基)、2-吡啶基、3-吡啶基、3-(3-吡啶基)、4-吡啶基、3-(3-噻吩基)、3,5-二部制三氟甲基)苯基、1-吡咯啶基、2-呋喃基、1-萘基、2-噻吩基、1-咪唑基、2-苯並咪唑基與 2-四氫呋喃基；
- 20

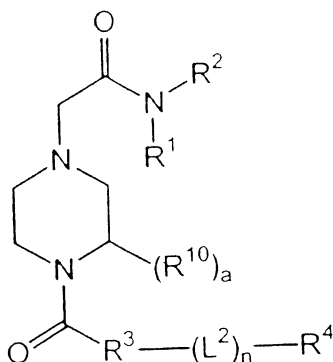
以及其藥學可接受的鹽類。

6. 根據申請專利範圍第 4 項的下式化合物

25

六、申請專利範圍

5



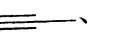
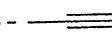
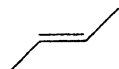
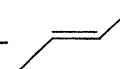
其中

R¹ 為選自包括氫與甲基之基；

10 R² 為選自下類之基：異丙基、苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-吡啶基、1-吡咯啶基、4-二甲基胺基-苯基與 4-嗎啉基-苯基；

或者，R¹ 與 R² 可一起與束縛其之氮原子共形成 1-吡咯啶基；

15 R³ 為選自下列之基：苯基與 3-(2-三氟甲基-呋喃基)；

L² 為選自下類之基：2-、3-、2-、3-、3-CH₂-CH₂ 與 NH-CH₂；

20 R⁴ 為選自下類之基：苯基、4-甲氧基苯基、4-氯苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基與 3,5-二(三氟甲基)苯基；

以及其藥學可接受的鹽類。

7. 根據申請專利範圍第 4 項的化合物，其係選自下列者：

六、申請專利範圍

N-苯基-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-4-六氫吡啶
乙醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-4-
六氫吡啶乙醯胺；

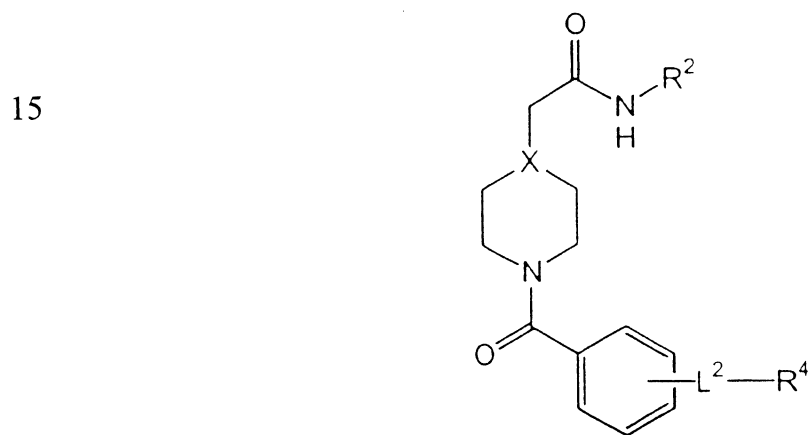
5 N-苯基-4-[2-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]苯醯基]-1-六
氫吡啶乙醯胺；

N-苯基-4-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-1-六氫吡啶
乙醯胺；

10 N-(4-羥基苯基)-1-[3-(2-吡啶基乙炔基)苯醯基]-4-六
氫吡啶乙醯胺；

以及其藥學可接受的鹽類。

8. 根據申請專利範圍第4項的下式化合物：



其中

X 為選自包括 CH 與 N 之基；

R² 為選自下類之基：苯基、4-羥基苯基、2-氟苯
基、4-氟苯基、與 2,4-二氟苯基；

六、申請專利範圍

L^2 為選自下類之基：3-、4-、2-、3-、4-、4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂)、4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂)與 3-NH-CH₂；

R^4 為選自下類之基：2-吡啶基、4-吡啶基、4-吡咯
5 啶基、2-呋喃基、1-萘基與 3,5-二(三氟甲基)苯基；

以及其藥學可接受的鹽類。

9. 根據申請專利範圍第 8 項的化合物，其中的 X 為 CH；

R^2 為苯基； L^2 為 3-； R^4 為 2-吡啶基與其藥
學可接受的鹽類。

10 10. 一種用於治療神經系統疾病之醫藥組成物，其係包含
藥學可接受的載劑與根據申請專利範圍第 1 項的化
合物。

11. 一種對有需要的患者提供治療神經系統疾病的醫藥組成
物，係包括對患者施用具療效量的根據申請專利範圍第
15 1 項的化合物。

12. 根據申請專利範圍第 10 項的醫藥組成物，其中的神經
系統的疾病係選自下類疾病：精神沮喪、癡呆、精神分
裂、兩極的疾病類、焦慮、嘔吐、急性疼痛、神經病變
性疼痛、發癢、偏頭痛與運動的疾病。

20 13. 一種對有需要的患者提供治療神經系統疾病的醫藥組
成物，係包括對患者施用具療效量的根據申請專利範圍
第 10 項的組成物。

14. 一種對有需要的患者提供治療包括精神沮喪與焦慮之
神經系統疾病的醫藥組成物，係包括對患者施用具療效

六、申請專利範圍

量的根據申請專利範圍第 1 項的化合物。

15. 一種對有需要的患者提供治療包括精神沮喪與焦慮之神經系統疾病的醫藥組成物，係包括對患者施用具療效量的根據申請專利範圍第 10 項的組成物。

5 16. 一種對有需要的患者提供治療包括精神沮喪與焦慮之神經系統疾病的醫藥組成物，係包括對患者施用具療效量的根據申請專利範圍第 9 項的化合物。

裝

討

線