

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 法國 ; 2003/04/10 ; 0304486 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

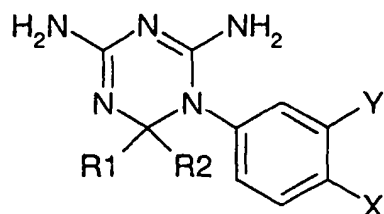
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種從相應的消旋混合物解析從二氫-1,3,5-三嗪衍生的胺類之方法。

【先前技術】

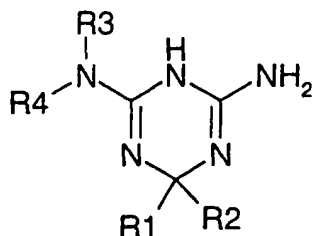
二氫三嗪族化合物以彼等所具藥理學性質而為特別有利者。

文獻中有眾多文件係關於二氫-1,3,5-三嗪者。例如，專利申請案 WO 01/5 3276 述及具有下式的二氫三嗪類：



其中 R1 可為氫，作為三氫葉酸還原酶抑制，特別具有抗瘧活性。

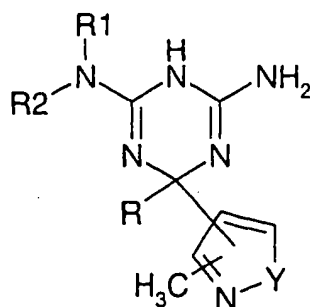
摘要 JP 48064088 述及具有下述的二氫三嗪類：



其中 R1 可為氫。此等化合物據稱具有減低血液中葡萄糖含量之活性。

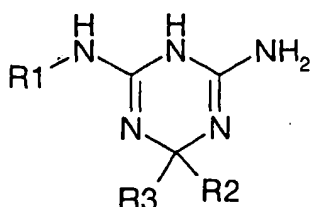
摘要 JP 54014986 述及具有下述的二氫三嗪類：

(2)



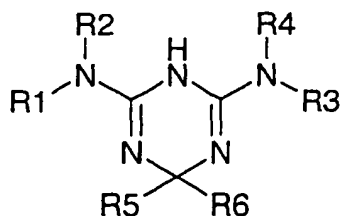
其中 R 可為氫；作為有抗糖尿病活性之化合物。

專利 US 3 287 366 述及具有下述的二氫三嗪類



其中 R3 可為氫；作為殺草性化合物。

專利申請 WO 01/55122 述及根據下式的二氫三嗪類：



其中 R5 可為氫。此等化合物可用來治療與胰島素抗性徵候群相關之失調症。

當上述 R 基表氫之時，此等化合物全都載有一不對稱碳。相應的鏡像異構物都尚未公開過。同樣地，至今為止所公開的文件中沒有一者述及或推出一種製備彼等的方法。

已知者，消旋化合物所含鏡像異構物的生物學活性可

(4)

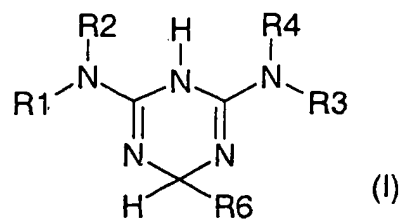
手徵 HPLC 的使用也是一種常用的解決之道。不過，經發現此方法不能得到可用的結果。

我們意外地發現，超臨界相手徵 HPLC 使用使我們可看到兩種鏡像異構物。此種技術最近在分析和製備領域已有重大的發展。此種技術的基本原理經載於，例如 1991 年 Masson, Paris 所出版的書 "Chromatographies en phase liquide et supercritique [液相和超臨界相層析術]" 之中。

本發明方法因而可促成對純鏡像異構物的容易且經濟性接近方法。

【發明內容】

本發明分離方法更特別地包括將具有下面結構 (I) 的消旋化合物予以不對稱性轉化之步驟：



其中

R1、R2、R3 和 R4 為獨立地選自下列基之中者：

-H；

-烷基 (C1-C20)，視情況含鹵素，烷基 (C1-C5)，
烷氧基 (C1-C5) 或環烷基 (C3-C8) 取代基；

-烯基 (C2-C20)，視情況含鹵素，烷基 (C1-C5) 或

(5)

烷氧基 (C1-C5) 取代基；

- 炔基 (C2-C20)，視情況含鹵素，烷基 (C1-C5) 或
烷氧基 (C1-C5) 取代基；

- 環烷基 (C3-C8)，視情況含烷基 (C1-C5) 或烷氧
基 (C1-C5)；

- 雜環烷基 (C3-C8)，載有一或多個選自 N，O 和 S
之中的雜原子且視情況含烷基 (C1-C5) 或烷氧基 (C1-
C5) 取代基；

- 芳基 (C6-C14) 烷基 (C1-C20)，視情況含下列取
代基：胺基，羥基，硫基，鹵素，烷基 (C1-C5)，烷氧
基 (C1-C5)，烷硫基 (C1-C5)，烷胺基 (C1-C5)，芳
基 (C6-C14) 氧基，芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)，
氰基，三氟甲基，羧基，羧甲基或羧乙基；

- 芳基 (C6-C14)，視情況含下列取代基：胺基，羥
基，硫基，鹵素，烷基 (C1-C5)，烷氧基 (C1-C5)，
烷硫基 (C1-C5)，烷胺基 (C1-C5)，芳基 (C6-C14)
氧基，芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)，氰基，三氟甲
基，羧基，羧甲基或羧乙基；或

- 雜芳基 (C1-C13)，載有 1 或更多個選自 N，O 和 S
之中的雜原子且視情況含下列取代基：胺基，羥基，硫基
，鹵素，烷基 (C1-C5)，烷氧基 (C1-C5)，烷硫基 (C1-
C5)，烷胺基 (C1-C5)，芳基 (C6-C14) 氧基，芳
基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)，氰基，三氟甲基，羧基
，羧甲基或羧乙基；

(6)

R1 與 R2 於一方面，且 R3 與 R4 於另一方面，可能與氮原子形成一 n-員環（n 介於 3 與 8 之間），該 n-員環視情況包括一或多個選自 N，O 和 S 之中的雜原子且可能含下列取代基：胺基，羥基，硫基，鹵素，烷基（C1-C5），烷氧基（C1-C5），烷硫基（C1-C5），烷胺基（C1-C5），芳基（C6-C14）氧基，芳基（C6-C14）烷氧基，（C1-C5），氰基，三氟甲基，羧基，羧甲基或羧乙基；

R6 係選自下列諸基之中者：

-烷基（C1-C20），視情況含下列取代基：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-烯基（C2-C20），視情況含下列取代基：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-炔基（C2-C20），視情況含下列取代基：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-環烷基（C3-C8），視情況含下列取代基：胺基、羥

(7)

基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、
 烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14)
 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲
 基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-雜環烷基 (C3-C8)，載有一或多個選自 N、O 和 S
 中的雜原子且視情況含下列取代基：胺基、羥基、硫基、
 鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、烷硫基 (C1-
 C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14)
 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲基、羧基、羧
 甲基或羧乙基；

-芳基 (C6-C14)，視情況含下列取代基：胺基、羥
 基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、
 烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14)
 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲
 基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-雜芳基 (C1-C13)，載有一或多個選自 N、O 和 S
 中的雜原子且視情況含下列取代基：胺基、羥基、硫基、
 鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、烷硫基 (C1-
 C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14)
 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲基、羧基、羧
 甲基或羧乙基；

-芳基 (C6-C14) 烷基 (C1-C5)，視情況含下列取代
 基：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基
 (C1-C5)、烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基

(8)

(C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氟基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基。

對於一較佳的式 (I) 化合物亞組，R3 和 R4 表氫原子。對於另一較佳的式 (I) 化合物亞組，R1 和 R2 表一 C1 至 C3 烷基，有利者為甲基。

特別較佳的式 (I) 化合物為：

(+) -2-胺基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪鹽酸鹽；

(-) -2-胺基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪鹽酸鹽；

(+) -2-胺基-6-環己基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪鹽酸鹽；和

(-) -2-胺基-6-環己基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪鹽酸鹽。

本發明方法通常包括下列諸步驟：

- 製備根據式 (I) 化合物化合物的非鏡像異構物鹽；

- 純化所得非鏡像異構物；及

- 從經純化的非鏡像異構物釋放出純鏡像異構物。

該解析係在手徵劑存在中實施的。

由於目標化合物為胺類，因此有利地係使用旋光性酸作為解析消旋混合物所用的手徵劑。

然後對如此所得非鏡像異構物鹽施以純化步驟，且接著從經純化的鹽釋放出鏡像異構物。

(11)

實施該程序。

移動相的流速通常係調整到 1 至 3.5 毫升/分且較佳者 2 至 3 毫升/分。

在離析出非鏡像異構物鹽之後，其再經由，例如於適當溶劑或溶劑混合物內再結晶化而純化到合意的非鏡像異構物純度。

然後將純化出的非鏡像異構物鹽溶解在適當溶劑或溶劑混合物中的鹼性或酸性介質內。如此，從構造 (I) 化合物的消旋混合物回收到合意的鏡像異構物。

若衍生自構造 (I) 消旋混合物的鏡像異構物係呈鹼形式時，其可用藥學上可接受的有機酸或礦酸以鹽化。

本發明一主體也為式 (I) 鏡像異構物，其中 R1、R2、R3、R4 和 R6 都具有上面所給意義。

該等鏡像異構物特別可用來製備醫藥品以治療糖尿病，與胰島素抗性徵候群相關的失調症，或者糖尿病相關聯之疾病，例如動脈粥樣硬化及毛細血管病和巨血管病。最後，本發明鏡像異構物也可用來製備可用來治療瘧疾之醫藥品。

【實施方式】

本發明也要藉助於下面的實施例予以更詳細地說明，彼等實施例係以非限制性方式給出的。

實施例 1

(14)

將固體溶解在水中，並加入異丁醇。於激烈攪拌之下加入氫氧化鈉，且於數分鐘之後，離析出有機相，以硫酸鈉脫水並濃縮。將濃縮物溶在乙腈內並予以冷卻到 0°C ，再加入 1 當量鹽酸/異丙醇溶液使得溫度不超過 5°C 。於數小時之後，抽氣過濾出所形成的沉澱物，然後以乙醇再結晶（24 克； $>99\%\text{ee}$ ；整體產率 16%， $\alpha_{\text{D}}^{24^{\circ}\text{C}}$ （ $\text{C}=5$ ， H_2O ） $=-109.40$ ）（圖 4）。

【圖式簡單說明】

本發明要藉助下面圖式予以闡明，其顯示出：

圖 1：實施例 1 起始消旋化合物的超臨界相手徵 HPLC 層析譜，滯留時間為（+）鏡像異構物的 8.77 分鐘與（-）鏡像異構物的 10.48 分鐘；

圖 2：實施例 1（+）鏡像異構物化合物於純化之後的超臨界相手徵 HPLC 層析譜；

圖 3：實施例 2 起始消旋化合物的超臨界相手徵 HPLC 層析譜，滯留時間為（+）鏡像異構物的 11.74 分鐘與（-）鏡像異構物的 13.84 分鐘；

圖 4：實施例 2（-）鏡像異構物化合物於純化之後的超臨界相手徵 HPLC 層析譜。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：解析用於治療與胰島素抗性徵候群有關
聯之失調症之胺類的方法

本發明係有關一種解析衍生自二氫-1,3,5-三嗪的消旋
胺基化合物之方法。本發明也有關二氫-1,3,5-三嗪胺基衍
生物之鏡像異構物及有關彼等對於醫藥品的製備之用途，
特別是用於治療糖尿病和瘧疾者。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：Process for resolving amines that are useful
for the treatment of disorders associated with
insulin resistance syndrome

The present invention is directed towards a process for resolving a race-
mic amino compound derived from dihydro-1,3,5-triazines. The invention is also
directed towards the enantiomers of amino derivatives of dihydro-1,3,5-triazines
and to their use for the preparation of medicaments, in particular for the treat-
ment of diabetes and malaria.

圖 1

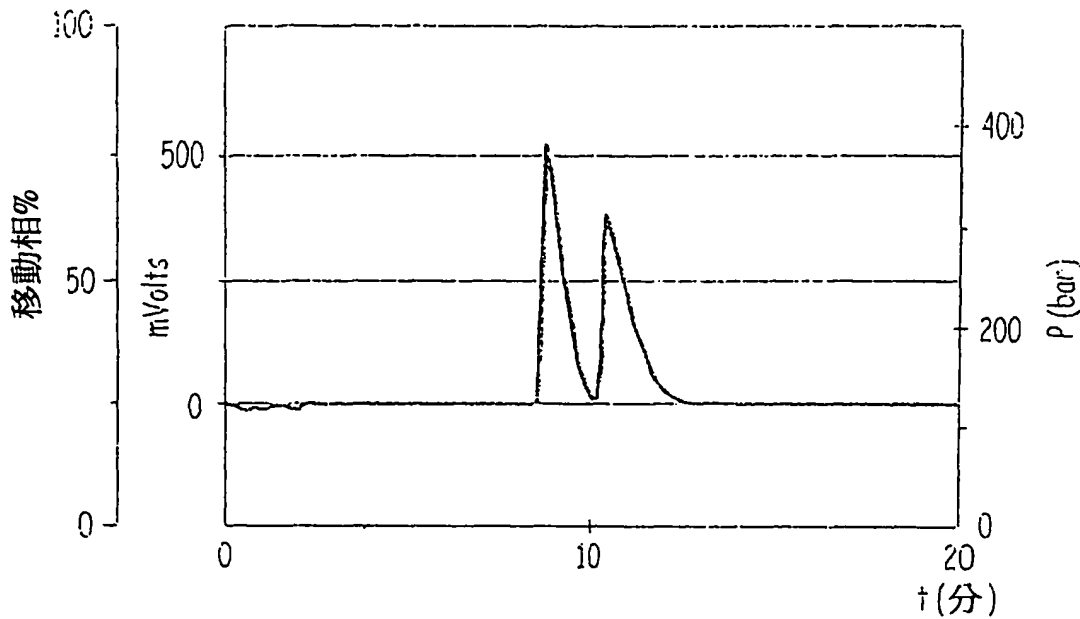


圖 2

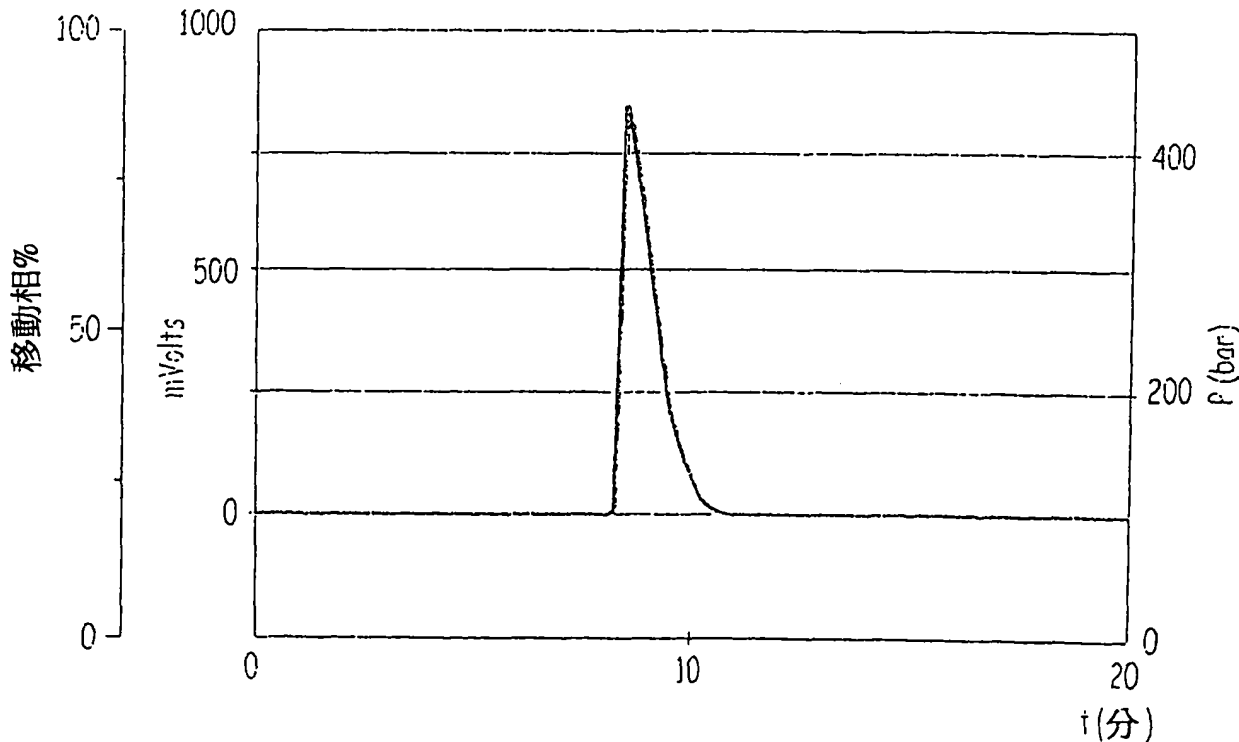


圖 3

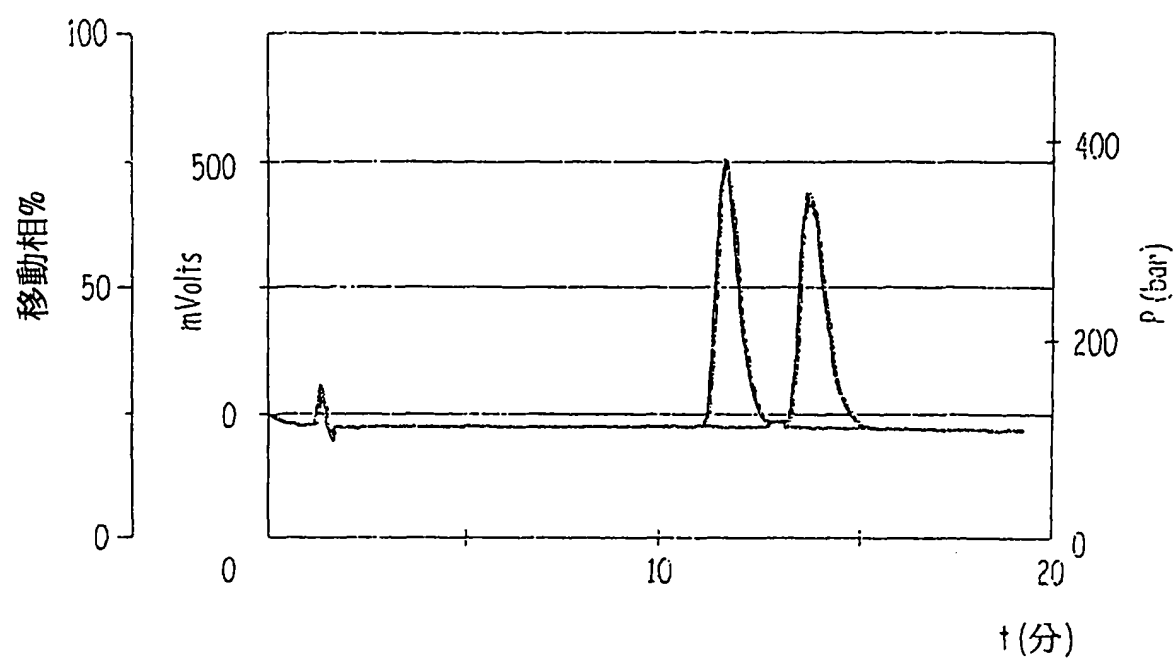
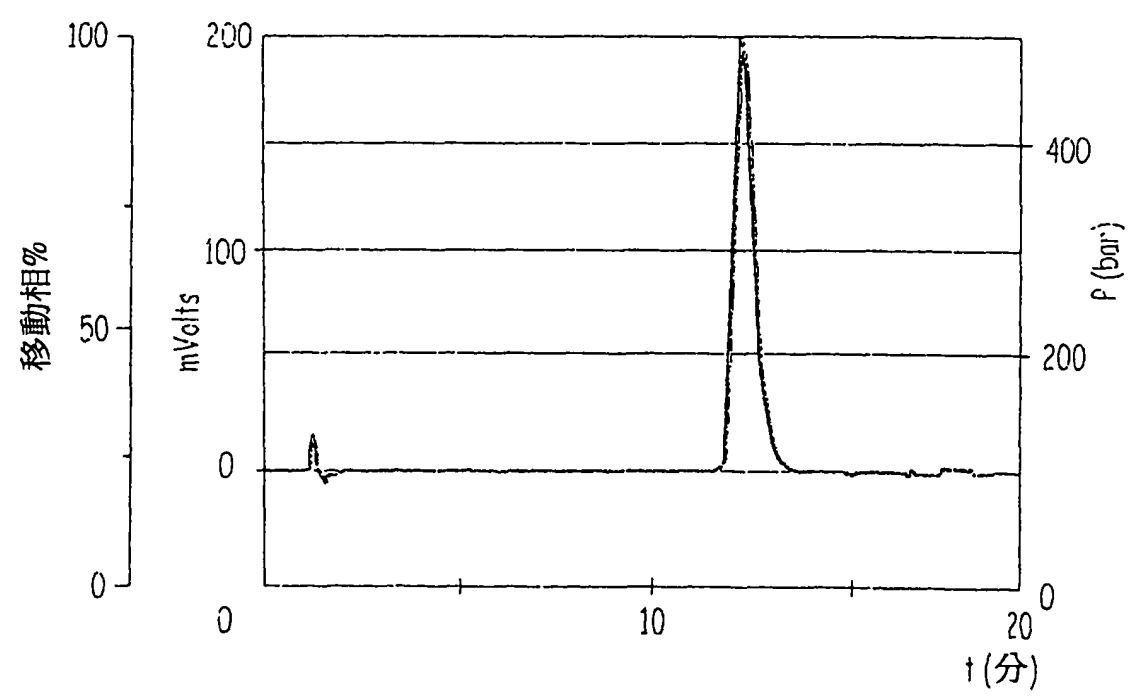


圖 4

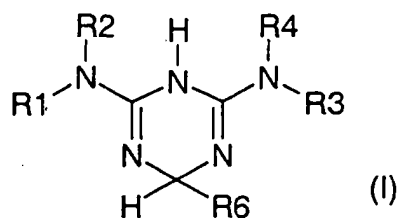


柒、(一)、本案指定代表圖為：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

民國 98 年 6 月 修正 頁

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93109613

※申請日期：93 年 04 月 07 日

※IPC 分類：

C07D 251/10

A61K 31/53

A61P 3/10

一、發明名稱：

(中) 解析用於治療與胰島素抗性徵候群有關聯之失調症之胺類的方法

(英) Process for resolving amines that are useful for the treatment of disorders associated with insulin resistnace syndrome

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 波瑟爾股份有限公司

(英) POXEL SAS

代表人：(中) 1. 古恩 湯瑪士

(英) 1. KUHN, THOMAS

地 址：(中) 法國里昂市聖喬瑞斯大道 2 0 0 號

(英) 200 Avenue Jean Jaures, 69007 Lyon, France

國籍：(中英) 法國 FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 傑哈 莫內

(英) MOINET, GERARD

國 籍：(中) 法國

(英) FRANCE

2. 姓 名：(中) 丹尼耶 克拉佛

(英) CRAVO, DANIEL

國 籍：(中) 法國

(英) FRANCE

3. 姓 名：(中) 謝瑞 帕森馬爾

(英) PASSEMAR, THIERRY

國 籍：(中) 法國

(英) FRANCE

(3)

99年8月25日修正替換頁

能顯著地依二種鏡像異構物而不相同。因此，常有其中一種鏡像異構物具有更明顯的活性，使其有利於作為一醫藥品中的活性成分。

此鏡像異構物取代消旋物的用途係有利者。特定言之，所鑑定出的鏡像異構物所具更高的活性使得可以減低在醫藥品中的活性成分劑量。較低劑量從而可促成不良副作用的減低。如此，宜於使活性成分只由具有最大合意生物效應的純鏡像異構物所構成。

有眾多方法可用來將消旋混合物分離成其所含二種純鏡像異構物。有關此方面的進一步資訊可參考 Dekker 出版的書，R.A. Sheldon (1993) "Chirotechnology"。

可以提及的此等方法之例子包括：

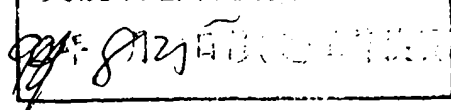
- 基於物理性質差異的分離
- 基於生物技術方法（完整細胞、酵素，等）的分離
- 基於使用層析術方法的分離
- 基於形成非鏡像異構物（鹽，加入手徵中心）之分離。

本發明的目標因而為提出上面所定義的二氫-1,3,5-三嗪胺基衍生物的消旋混合物之分離。

於消旋混合物的分離中，需要有可用的監測鏡像異構超量（enantiomeric excess）之方法。標準方法包括監測非鏡像異構物鹽或鏡像異構物所具旋光度（optical rotation）的變化。不過，此種方法相當不適宜用在具有低旋光度的化合物之情況中。

[S]

(9)



可以使用的旋光性酸之例子包括：(+) -D-二-O-苯甲醯基-酒石酸、(-) -L-二-O-苯甲醯基-酒石酸、(-) -二-O,O'-對甲苯基-L-酒石酸、(+) -二-O,O'-對甲苯基-D-酒石酸、R(+) -蘋果酸、S(-) -蘋果酸、(+) -樟腦烷酸 (camphanic acid)、(-) -樟腦烷酸、R(-) -1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯、S(+) -1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯、(+) -樟腦酸 (camphoric acid)、(-) -樟腦酸、S(+) -2-苯丙酸、R(-) -2-苯丙酸、D(-) -扁桃酸、L(+) -扁桃酸、D-酒石酸、L-酒石酸、或彼等的混合物。

該旋光性酸較佳地係選自(-) -二-O,O'-對甲苯基-L-酒石酸、(+) -二-O,O'-對甲苯基-D-酒石酸、R(-) -1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯、S(+) -1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯、D-酒石酸和 L-酒石酸所構成的群組之中者。

非鏡像異構物鹽的形成可以在極性溶劑或包括至少一種極性溶劑的溶劑混合物中形成。

非鏡像異構物的形成可在從-10℃至溶劑或溶劑混合物所具回流點之溫度下實施。

在離析出非鏡像異構物鹽之後，且更佳者於任何時刻，利用超臨界旋光性 HPLC 檢驗鏡像異構超量。

於超臨界相 HPLC 技術中，滲透過靜止相的移動相含有處於超臨界相的氣體。

此氣體較佳者為二氧化碳，係基於其低價格與其高揮 [S]

(10)

99年8月25日修正

發性，以及其於大氣之無害性。因此，此技術具有，尤其是有可能大量用到移動相混合物的工廠中，對工作者和環境都無害之優點。此外，其高揮發性也使得純化完成時，純化出的化合物容易分離出。

HPLC 移動相因而通常包括 60 至 100 體積 % 的 CO_2 。其餘為用溶劑或溶劑混合物製備成者。彼等較佳者為作為移動相極性調節劑之極性溶劑。此等溶劑可選自，例如醇類，鹵化烷類，醚類和腈類。

HPLC 移動相也可包括酸性或鹼性極性調節劑。可特別提及的酸性極性調節劑之例子包括視情況經鹵化的羧酸，例如三氟乙酸，乙酸和甲酸。可提及的鹼性極性調節劑包括烷胺類，例如二乙胺和三乙胺。HPLC 移動相通常包括從 0.01 至 2 體積 % 的酸性或鹼性極性調節劑。

HPLC 靜止相（管柱）係選自鏡像異構選擇性靜止相。特別適當者為以寡醣類或多醣類為基底的管柱。此等管柱皆為市售者，尤其是在 Chiralcel® 名下得自 Daicel 或在 Chirose® 名下得自 Chiralsep 者。

管柱中的溫度和壓力係經調整得使移動相中所含氣體保持在超臨界狀態。通常選用從 80 至 350 巴（bar）的壓力，較佳者從 100 至 200 巴，且最佳者從 120 至 170 巴之壓力。

其溫度較佳者係經調整到從 30 至 50°C 之值。

非鏡像異構物鹽溶液的注射量係決定於所用管柱，且特別是彼等的尺寸。尤其是用 5 與 50 微升之間的體積來 [S]

(12)

99年8月3日

(+) -2-胺基 -3,6-二氫 -4-二甲胺基 -6-甲基 -1,3,5-三嗪鹽
酸鹽之製備

將 348.5 克 (-) -二-O,O'-對甲苯基-L-酒石酸在 1 升
甲醇中的溶液加到 200 克 ($\pm$) -2-胺基 -3,6-二氫 -4-二甲
胺基 -6-甲基 -1,3,5-三嗪 (圖 1 層析譜) 在 1 升甲醇中的
溶液內。於攪拌 5 小時之後,抽氣過濾出所形成的沉澱物
(33%產率, 70%ee, 係在得自 Gilson 的型號 SF3"超臨界
流體層析術系統"之上於下列條件之下實施超臨界旋光性
HPLC 而測定者:

- 壓力: 150 巴
- 流速: 2.5 毫升/分鐘
- 靜止相: Chirose® W1-T (可得自 Chiralsep)
- 移動相: 68.9% CO₂, 30% 甲醇和 0.2% 二乙胺
- 管柱溫度: 40°C
- 在 240 奈米 UV 偵檢
- 注射體積: 20 微升
- 濃度: 1 毫克/毫升

移動相的組成係以管柱操作條件下的體積表出。

將非鏡像異構物鹽用 DMF/95°乙醇混合物 (1/1) 再
結晶 (38%產率; 94% ee)

將濃鹽懸浮在水/乙醇混合物 (1/1) 之中且將整體冷
卻到 0°C。加入一當量的 2M 鹽酸使得溫度不超過 5°C。

保持激烈攪拌 15 小時。回收有機相以回收 (-) -二-
O,O'-對甲苯基-L-酒石酸。將水相濃縮。所得固體於 95° [5]

(13)

99年8月25日

乙醇再結晶而得 20 克白色粉末 ($>99\%$ ee; 整體產率 10%
， $\alpha_D^{26^\circ\text{C}}$ (C=5, H_2O) = +2.10) (圖 2)。

實施例 2

(-)-2-胺基-6-環己基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪鹽酸鹽之製備

將 150 克 ($\pm$)-2-胺基-6-環己基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪 (圖 3) 在 1.5 升乙酸乙酯和 750 毫升 95°C 乙醇中的溶液保持在 80°C 直到完全溶解為止。加入 100.9 克 D(-)-酒石酸在 750 毫升 95°C 乙醇中的溶液，保持加熱 1 小時，然後將混合物靜置冷卻到室溫。抽氣過濾出所形成的沉澱物 (30 % 產率, 80.6 % ee, 係在得自 Gilson 的型號 SF3 "超臨界流體層析術系統" 之上於下列條件之下實施超臨界旋光性 HPLC 而測定者：

- 壓力：150 巴
- 流速：2.5 毫升/分鐘
- 靜止相：Chiracel® DO (可得自 Daicel)
- 移動相：91% CO_2 ，8 % 甲醇和 1% 二乙胺
- 管柱溫度： 40°C
- 在 240 奈米 UV 偵檢
- 注射體積：20 微升
- 濃度：1 毫克/毫升

移動相的組成係以管柱操作條件下的體積表出。

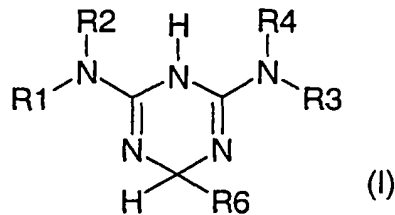
將固體溶解在水中，並加入異丁醇。於激烈攪拌之下 [S]

附件 3 : 第093109613號申請專利範圍修正本

民國99年11月26日修正

拾、申請專利範圍

1. 一種解析下式 (I) 消旋化合物之方法：



其中：

R1、R2、R3 和 R4 為獨立地選自下列之基團：

-H；

-烷基 (C1-C20)，視情況經鹵素、烷基 (C1-C5)、
烷氧基 (C1-C5) 或環烷基 (C3-C8) 取代；

-烯基 (C2-C20)，視情況經鹵素、烷基 (C1-C5) 或
烷氧基 (C1-C5) 取代；

-炔基 (C2-C20)，視情況經鹵素、烷基 (C1-C5) 或
烷氧基 (C1-C5) 取代；

-環烷基 (C3-C8)，視情況經烷基 (C1-C5) 或烷氧
基 (C1-C5) 取代；

-雜環烷基 (C3-C8)，載有一或多個選自 N，O 和 S
之中的雜原子且視情況經烷基 (C1-C5) 或烷氧基 (C1-
C5) 取代；

-芳基 (C6-C14) 烷基 (C1-C20)，視情況經下列基
團取代：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷

氧基 (C1-C5)、烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-芳基 (C6-C14)，視情況經下列基團取代：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；或

-雜芳基 (C1-C13)，載有 1 或更多個選自 N，O 和 S 之中的雜原子且視情況經下列基團取代：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

R1 與 R2 於一方面，且 R3 與 R4 於另一方面，可能與氮原子形成一 n-員環 (n 介於 3 與 8 之間)，該 n-員環視情況包括一或多個選自 N，O 和 S 之中的雜原子且可能經一個或多個下列基團取代：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基 (C1-C5)、烷氧基 (C1-C5)、烷硫基 (C1-C5)、烷胺基 (C1-C5)、芳基 (C6-C14) 氧基、芳基 (C6-C14) 烷氧基 (C1-C5)、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

R6 係選自下列之基團：

-烷基 (C1-C20)，視情況經下列基團取代：胺基、



羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、
 烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）
 氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟
 甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-烯基（C2-C20），視情況經下列基團取代：胺基、
 羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、
 烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）
 氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟
 甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-炔基（C2-C20），視情況經下列基團取代：胺基、
 羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、
 烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）
 氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟
 甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-環烷基（C3-C8），視情況經下列基團取代：胺基、
 羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、
 烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）
 氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟
 甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-雜環烷基（C3-C8），載有一或多個選自 N、O 和 S
 中的雜原子且視情況經下列基團取代：胺基、羥基、硫基、
 鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、烷硫基（
 C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）氧基、芳
 基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟甲基、羧基

、羧甲基或羧乙基；

-芳基（C6-C14），視情況經下列基團取代：胺基、
羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）
、烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）
）氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟
甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

-雜芳基（C1-C13），載有一或多個選自 N、O 和 S
中的雜原子且視情況經下列基團取代：胺基、羥基、硫基
、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧基（C1-C5）、烷硫基（
C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳基（C6-C14）氧基、芳
基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、氰基、三氟甲基、羧基
、羧甲基或羧乙基；

-芳基（C6-C14）烷基（C1-C5），視情況經下列基團
取代：胺基、羥基、硫基、鹵素、烷基（C1-C5）、烷氧
基（C1-C5）、烷硫基（C1-C5）、烷胺基（C1-C5）、芳
基（C6-C14）氧基、芳基（C6-C14）烷氧基（C1-C5）、
氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基；

該方法包括下列步驟：

a) 將該構造（I）消旋化合物與一旋光性酸反應以形
成對應的非鏡像異構物鹽；

b) 純化如此所得非鏡像異構物鹽；及

c) 釋出該非鏡像異構物鹽為式（I）兩鏡像異構物中
之一者的藥學上可接受之鹽形式，

其中，該旋光性酸係選自（-）-2-O,O'-對甲苯基-L-



酒石酸、R (-) -1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯及 S (+) -1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯所構成的群組。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該化合物為式 (I) 中 R1 和 R2 為 CH₃ 者。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該化合物為式 (I) 中 R3 和 R4 為 H 者。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項方法，其中該鏡像異構超量係利用超臨界旋光性 HPLC 予以檢驗。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該 HPLC 移動相包括 60 至 100 體積 % 的 CO₂。

6. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該 HPLC 移動相也包括一極性溶劑。

7. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該 HPLC 移動相也包括一酸性或鹼性極性調節劑。

8. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該 HPLC 靜止相係以寡醣類或多醣類為基底。

9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該鏡像異構物係經由將該非鏡像異構物鹽在適當溶劑或溶劑混合物中的鹼性或酸性介質中解離而從該非鏡像異構物鹽中釋放出。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該鏡像異構上為純的式 (I) 化合物係選自下列所構成的群組中者：

(+) -2-胺基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三

噻鹽酸鹽；

(-) -2-胺基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三

噻鹽酸鹽；

(+) -2-胺基-6-環己基-3,6-二氫-4-二甲胺基-1,3,5-

三噻鹽酸鹽；和

(-) -2-胺基-6-環己基-3,6-二氫-4-二甲胺基-1,3,5-

三噻鹽酸鹽。

