

發明專利說明書

200427449

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93100809

※申請日期：93-1-13

※IPC 分類：A61K31/44, C07D21/90

壹、發明名稱：(中文/英文)

二芳基亞甲基六氫吡啶衍生物，其製備及其用途

DIARYLMETHYLIDENE PIPERIDINE DERIVATIVES,
PREPARATIONS THEREOF AND USES THEREOF

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

BENNETT, JENNIFER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 威廉 布朗

BROWN, WILLIAM

2. 安德魯 葛雷芬

GRIFFIN, ANDREW

3. 克里斯多夫 沃普爾

WALPOLE, CHRISTOPHER

住居所地址：(中文/英文)

1.-3.均加拿大魁北克省聖羅倫市菲帝黎克班丁路7171號

7171 FREDERICK-BANTING, ST. LAURENT, QUEBEC H4S 1Z9,
CANADA

國 籍：(中文/英文)

1.加拿大 CANADA

2.-3.均英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 瑞典；2003年01月16日；0300103-9
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 瑞典；2003年01月16日；0300103-9
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對新穎化合物、其製備方法、其用途及包含該等新穎化合物之醫藥組合物。新穎化合物在治療中有效，且尤其用於治療疼痛、焦慮及機能性胃腸障礙。

【先前技術】

已鑒定出受體在諸如循環及疼痛系統之許多身體機能中具有作用。因此，發現用於 δ 受體之配位體可用作止痛藥，及/或抗高血壓藥劑。用於 δ 受體之配位體亦已顯示出具有免疫調節活性。

現完善建立了至少三個不同的類鴉片受體 (opioid receptor) 群 (μ ， δ 及 κ) 的鑒定，且該等三者有許多物種 (包括人類) 的中樞神經系統及周圍神經系統中均係顯而易見的。當激活此等受體中的一個或多個受體時，在各種動物模型中觀察到痛覺喪失。

極少例外地，當前可獲得之選擇性的類鴉片 δ 配位體本質上為肽性且不適於藉由系統途徑 (systemic route) 來投藥。非肽性 δ -促效劑之一實例為 SNC80 (Bilsky E.J. 等人，藥理學及實驗治療學期刊 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 273(1)，第 359-366 頁 (1995))。

先前技術中已鑒定之許多 δ 促效劑化合物具有許多缺點，因為它們具有較差的藥物動力且在藉由系統途徑來投藥時不能止痛。此外，已證明當系統地投藥時，該等 δ 促效劑化合物中許多顯示了顯著的抽搐效果。

Delorme等人的美國專利第6,187,792號描述了一些 δ -促效劑。

然而，仍需要改良之 δ -促效劑。

【發明內容】

除非在本說明書中另外說明，否則用於本說明書之命名通常遵循有機化學之命名(Nomenclature of Organic Chemistry)之A、B、C、D、E、F及H部分，Pergamon Press, Oxford, 1979中所陳述的實例及規則，其示例性化學結構名稱及關於命名化學結構之準則以引用的方式併入本文。視情況，可使用加拿大多倫多Advanced Chemistry Development, Inc.的化學命名程式：ACD/ChemSketch, 5.09版/2001年九月，來產生化合物之名稱。

單獨使用或作為前綴使用的術語" C_{m-n} "或" C_{m-n} 基團"係指具有m至n個碳原子的任何基團。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"烴"係指僅包含碳原子及氫原子高達14個碳原子的任何結構。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"烴基"("hydrocarbon radical"或"hydrocarbyl")係指自烴移除一個或多個氫所得之任何結構。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"烷基"係指包含1個至約12個碳原子的單價直鏈或支鏈烴基。除非另外說明，否則"烷基"通常包括飽和烷基及不飽和烷基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"伸烷基"係指包含1個至約12個碳原子的二價直鏈或支鏈烴基，其用於將兩個結構鏈接在一起。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"烯基"係指具有至少一個碳碳雙鍵且包含至少2個至多達約12個碳原子的單價直鏈或支鏈烴基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"炔基"係指具有至少一個碳碳三鍵且包含至少2個至多達約12個碳原子的單價直鏈或支鏈烴基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"環烷基"係指包含至少3個至多約12個碳原子的單價含環烴基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"環烯基"係指具有至少一個碳碳雙鍵且包含至少3個至多達約12個碳原子的單價含環烴基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"環炔基"係指具有至少一個碳碳三鍵且包含約7個至多達約12個碳原子的單價含環烴基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"芳基"係指具有一個或多個具有芳香特性(例如， $4n+2$ 個離域電子(delocalized electron))的多元不飽和碳環且包含5個至多達約14個碳原子的單價烴基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"伸芳基"係指具有一個或多個具有芳香特性(例如， $4n+2$ 個離域電子)的多元不飽和碳環且包含5個至多約14個碳原子的二價烴基，其用於將兩個結構鏈接在一起。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜環"係指具有一個或多個多價雜原子作為該環結構之一部份且在該(等)

環中包含至少3個且多達約20個原子的含環結構或分子，該等雜原子係個別地選自N、O及S。雜環可為飽和的或不飽和的，包含一個或多個雙鍵，且雜環可包含一個以上的環。當雜環包含一個以上的環時，該等環可為稠合或非稠合的。稠合環通常係指至少兩個環在其間共用兩個原子。雜環可具有芳香特性或可不具有芳香特性。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜烷基"係指由以選自N、O及S之一個或多個雜原子來替代烷基中的一個或多個碳原子所形成的基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜芳族"係指具有一個或多個多價雜原子作為環結構之一部份且在該(等)環中包含至少3個且多達約20個原子的含環結構或分子，該等雜原子係個別地選自N、O及S，其中，該含環結構或分子具有芳香特性(例如， $4n+2$ 個離域電子)。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜環基團"、"雜環部份"、"雜環的(heterocyclic)"或"雜環(heterocyclo)"係指藉由自雜環中移除一個或多個氫而衍生出的基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜環基"係指藉由自雜環中移除一個氫而衍生出的單價基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"伸雜環基(heterocyclylene)"係指藉由自雜環中移除兩個氫而衍生出的二價基，其用於將兩個結構鏈接在一起。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜芳基"係指具有芳香特性的雜環基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"雜環烷基"係指不具有芳香特性的雜環基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"伸雜芳基"係指具有芳香特性的伸雜環基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"伸雜環烷基"係指不具有芳香特性的伸雜環基。

作為前綴使用的術語"六組員"係指具有包含六個環原子之環的基團。

作為前綴使用的術語"五組員"係指具有包含五個環原子之環的基團。

五組員環雜芳基為具有五個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子係個別地選自N、O及S。

示例性五組員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、呋唑基、吡唑基、異噻唑基、異呋唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-呋二唑基。

六組員環雜芳基為具有六個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子係個別地選自N、O及S。

示例性六組員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噁嗪基。

用作前綴的術語"經取代之"係指其中一個或多個氫被一個或多個C₁₋₁₂烴基，或包含選自N、O、S、F、Cl、Br、I及P之一個或多個雜原子的一個或多個化學基團替代的結

構、分子或基團。包含一個或多個雜原子的示例性化學基團包括：雜環基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $\text{oxo } (= \text{O})$ 、亞胺基($=\text{NR}$)、硫基($=\text{S}$)及肟基($\text{oximino}(=\text{N}-\text{OR})$)，其中每個" R "為 C_{1-12} 烴基。舉例而言，經取代之苯基可指硝基苯基、吡啶基苯基、甲氧基苯基、氯苯基、胺基苯基，等等，其中硝基、吡啶基、甲氧基、氯及胺基可替代苯環上的任何適合的氫。

術語"經取代之"作為後繼有一個或多個化學基團名稱之第一結構、分子或基團的字首時，係指以一或多個所指定之化學基團來替代第一結構、分子或基團中的一個或多個氫時所得的第二結構、分子或基團。舉例而言，"經硝基取代之苯基"係指硝基苯基。

術語"視情況經取代之"不僅指經取代之基團、結構或分子，且同時亦指那些未經取代之基團、結構或分子。

舉例而言，雜環包含單環雜環，諸如：氮丙啶、環氧乙烷、硫雜丙環、氮雜環丁烷(azetidine)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷(imidazolidine)、吡唑烷、吡唑啉、二氧戊環、環丁砜(sulfolane)、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩烷(thiophane)、六氫吡啶、1,2,3,6-四氫吡啶、呱嗪、嗎啉、噻嗎啉(thiomorpholine)、吡喃、噻喃、2,3-二氫吡喃、四氫吡喃、1,4-二氫吡啶、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、二噁

烷、高六氫吡啶(homopiperidine)、2,3,4,7-四氫-1*H*-氮雜卓、高哌嗪(homopiperazine)、1,3-二氧雜環庚烷(dioxepane)、4,7-二氫-1,3-二氧庚英(dioxepin)及環氧己烷(hexamethylene oxide)。

此外，雜環包含芳族雜環，例如：吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、噻吩、呋喃、呋咱、吡咯、咪唑、噻唑、呋唑、吡唑、異噻唑、異呋唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-呋二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-呋二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑及1,3,4-呋二唑。

此外，雜環包括多環雜環，例如：吲哚、吲哚啉、異吲哚啉、喹啉、四氫喹啉、異喹啉、四氫異喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氫香豆素、苯并呋喃、2,3-二氫苯并呋喃、異苯并呋喃、色烯(chromene)、色滿(chroman)、異色滿、氧雜蒽(xanthene)、氧硫雜蒽(phenoxathiin)、噻蒽、吲哚吡(indolizine)、異吲哚、吲唑、嘌呤、酞嗪(phthalazine)、茶啖、喹喏啉(quinoxaline)、喹唑啉、噌啉、蝶啶、菲啖、茶嵌間二氮雜苯(perimidine)、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩哌嗪、1,2-苯并異呋唑(benzisoxazole)、苯并噻吩、苯并呋唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黃嘌呤(thioxanthine)、嘒唑、嘒啉、吡啖(acridine)、吡咯吡(pyrolizidine)及喹吡(quinolizidine)。

除上述多環雜環外，雜環包括其中兩個或兩個以上環之間的環稠合包括了兩環所共有之一個以上的鍵及兩環所共有之兩個以上的原子的多環雜環。此等橋雜環(bridged

heterocycle)的實例包含奎寧環、二氮雜二環[2.2.1]庚烷及7-氧雜二環[2.2.1]庚烷。

舉例而言，雜環基包括單環雜環基，諸如：氮丙啶基、環氧乙烷基、硫雜丙環基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、硫雜環丁烷基(thietanyl)、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊烷基、環丁砜基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩烷基(thiophanyl)、六氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、噻嗎啉基(thiomorpholine)、吡喃基、噻喃基、2,3-二氫吡喃基、四氫喹啉基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高六氫吡啶基(homopiperidinyl)、2,3,4,7-四氫-1H-氮雜卓基(azepinyl)、高哌嗪基(homopiperazinyl)、1,3-二氧雜環庚烷基(dioxepanyl)、4,7-二氫-1,3-二氧庚英基(dioxepinyl)及六亞甲基氧基(hexamethylene oxidyl)。

此外，雜環基包含芳族雜環基或雜芳基，例如：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噻吩基、呋喃基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、吡唑基、異噻唑基、異呋喃基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-呋二唑基。

此外，雜環基包含多環雜環基(包括芳族或非芳族兩者)，例如：吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆

素基、二氫香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、色烯基、色滿基、異色滿基、氧雜蒽基、氧硫雜蒽基 (phenoxathiinyl)、噻蒽基、吲哚啉基 (indoliziny)、異吲哚基、吲唑基、嘌呤基、酞嗪基、茶啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啉基、菲啉基、茶嵌間二氫雜苯基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩哌嗪基、1,2-苯并異哌啉基、苯并噻吩基、苯并哌啉基、苯并噻啉基、苯并咪啉基、苯并三啉基、硫代黃嘌呤基、哢啉基、哢啉基、吡啉基、吡咯裏西啉基及喹諾裏西啉基。

除上述多環雜環基外，雜環基包括其中兩個或兩個以上環之間的環稠合包括兩環所共有之一個以上的鍵及兩環所共有之兩個以上的原子的多環雜環基。此等橋雜環(基)的實例包含奎寧環基、二氫雜二環 [2.2.1]庚基及 7-氧雜二環 [2.2.1]庚基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"烷氧基"係指具有通式 $-O-R$ 之基，其中 R 係選自烴基。示例性烷氧基包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基及炔丙氧基。

單獨使用或作為後綴或前綴使用的術語"胺"或"胺基"係指具有通式 $-NRR'$ 之基，其中 R 及 R' 係個別地選自氫或烴基。

單獨使用作為後綴或前綴的術語"酯基"意指 $-C(=O)-R$ ，其中 R 為視情況經取代之烴基、氫、胺基或烷氧基。舉例而言，酯基包含乙酯基、丙酯基、苯甲酯基、苯乙酯基、乙氧羰基 (carboethoxy) 及二甲基胺甲酯基。

鹵素包含氟、氯、溴及碘。

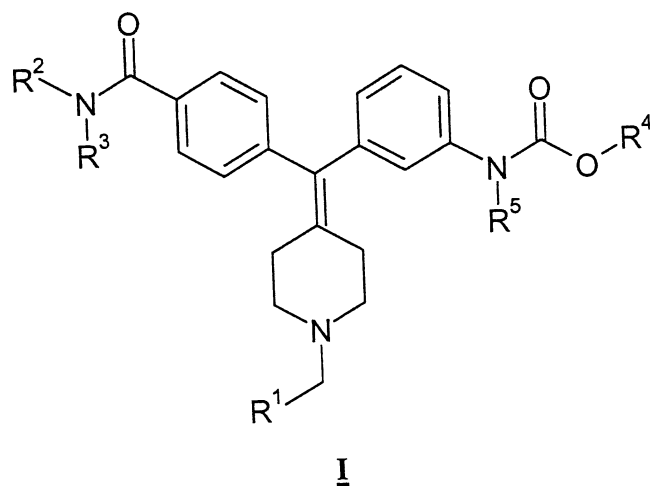
用作基團之前綴的術語"經鹵代之"係指以一個或多個鹵素來替代該基團上的一個或多個氫。

"RT"或"rt"意指室溫。

第一環基團與第二環基團"稠合"意指於第一環與第二環之間共用至少兩個原子。

除非另外說明，否則"鏈接"、"經鏈接之"或"鏈接之"意指經共價鏈接或鍵結。

本文所提供的係式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其非對映異構體、其對映異構體或其混合物：



其中

R^1 係選自 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及

-NRC(=O)-OR，其中R個別地為氫或C₁₋₆烷基；且

R²、R³、R⁴及R⁵係個別地選自：氫、C₁₋₆烷基及C₃₋₆環烷基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該C₁₋₆烷基及C₃₋₆環烷基：-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R及-NRC(=O)-OR，其中R個別地為氫或C₁₋₆烷基。

在一實施例中，本發明之化合物為式I化合物，其中R¹係選自：苯基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；咪唑基；三唑基；吡咯基；噻唑基及N-環氧-吡啶基(N-oxido-pyridyl)，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代R¹：C₁₋₆烷基、經鹵代之C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基、氯、氟、溴及碘；

R²、R³及R⁴係個別地為C₁₋₃烷基及經鹵代之C₁₋₃烷基；

R⁵係選自氫、C₁₋₆烷基及C₃₋₆環烷基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該C₁₋₆烷基及C₃₋₆環烷基：C₁₋₆烷基、經鹵代之C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基、氯、氟、溴及碘。

在另一實施例中，本發明之化合物為式I化合物，其中R¹係選自：苯基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；咪唑基；吡咯基及噻唑基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代R¹：C₁₋₆烷基、經鹵代之C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基、氯、氟、溴及碘；

R^2 、 R^3 及 R^4 個別地為 C_{1-3} 烷基及經鹵代之 C_{1-3} 烷基；且
 R^5 為氫。

在又一實施例中，本發明之化合物為式I化合物，其中 R^1 係選自：苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基及噻唑基；

R^2 及 R^3 為乙基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基；且

R^5 為氫。

應理解，當本發明之化合物含有一個或多個對掌中心時，本發明之化合物可以(且被單離作為)對映異構或非對映異構形態，或作為外消旋混合物存在。本發明包含式I化合物之任何可能的對映異構體、非對映異構體、外消旋體或其混合物。舉例而言，可藉由外消旋物之對掌性色譜分離、藉由自光學活性初始材料之合成或藉由基於其後所述的過程之不對稱合成來製備本發明之化合物的光學活性形態。

亦應瞭解：本發明之特定化合物可作為幾何異構體(例如烯烴之E型及Z型異構體的形態)存在。本發明包含式I化合物之任何幾何異構體。還應理解：本發明包括式I化合物的互變異構體。

亦應理解：本發明之特定化合物可以溶合(例如水合)形態以及非溶合形態存在。還應理解：本發明包括式I化合物的所有該等溶合形態。

式I化合物的鹽亦在本發明之範圍之內。通常，使用此項技術中所熟知的標準過程，例如藉由使足夠鹼性的化合物

(如烷基胺)與適合的酸(如HCl或乙酸)反應來提供生理學上可接受之陰離子，可獲得本發明之化合物之醫藥上可接受的鹽。亦可藉由在水介質中以一當量的鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇鹽(如乙醇鹽或甲醇鹽)或適合的鹼性有機胺(諸如膽鹼或甲基葡胺)來處理具有適合酸性質子(如羧酸或苯酚)的本發明之化合物，繼之以習知的純化技術，來製得相應的鹼金屬(諸如鈉、鉀或鋰)鹽或鹼土金屬(諸如鈣)鹽。

在一實施例中，上式I之化合物可轉換為其醫藥上可接受之鹽或溶合物，特別為諸如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽之酸加成鹽。

本發明之新穎化合物在治療中有效，尤其用於治療各種疼痛症狀，諸如慢性疼痛、神經性疼痛、急性疼痛、癌性疼痛、由類風濕性關節炎所引起的疼痛、偏頭痛、內臟痛等等。然而，不應將此清單理解作為窮舉性清單。

本發明之化合物可用作免疫調節劑，尤其用於自體免疫性疾病(如關節炎)，用於皮膚移植、器官移植及類似的外科需要，用於膠原疾病(collagen disease)、各種過敏症，用作抗腫瘤藥劑及抗病毒藥劑。

本發明之化合物可用於其中存在或涉及類鴉片受體之退化或機能失調的範例疾病狀態中。此涉及本發明之化合物的同位素標記形式在診斷技術及諸如正子放射斷層攝影術(positron emission tomography, PET)之成像應用中之用途。

本發明之化合物可用於治療腹瀉、抑鬱症、與焦慮及壓

力相關的病症(諸如創傷後壓力症、恐慌症、一般性焦慮症、社交恐懼症及強迫症)，尿失禁、早泄、各種精神病、咳嗽、肺腫(lung oedema)、各種胃腸病症(例如便秘、諸如大腸急躁症(Irritable Bowel Syndrome)及機能性消化不良(Functional Dyspepsia)的胃腸機能失調症)、帕金森氏病及其它運動失調症(motor disorder)、創傷性腦損傷、中風、心肌梗塞之後的心臟保護、脊髓損傷及藥物成癮(drug addiction)(包括治療酒精、尼古丁(nicotine)、類鴉片及其它藥物濫用)及例如高血壓之交感神經系統之病症。

本發明之化合物可用作在全身麻醉及監控麻醉護理中所使用的止痛藥劑。具有不同特性之藥劑的組合常常用以達成維持麻醉狀態(例如記憶缺失、痛覺喪失、肌肉鬆弛及鎮靜)所需要之平衡效果。此組合中包括吸入之麻醉劑、安眠藥、抗焦慮藥、神經肌肉阻斷劑及類鴉片。

根據上式I之化合物中的任一化合物用於製造供治療上述症狀中之任一症狀用的藥物的用途亦在本發明之範圍之內。

本發明之另一態樣係一種用於治療患有上述症狀中之任一症狀之患者的方法，藉此向需要此治療的病人投藥有效量的根據上式I之化合物。

因而，本發明提供一種用於治療之如前文所界定之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

在另一態樣中，本發明提供了如前文中所界定之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶合物在製造用於治療之藥

物的過程中之用途。

在本發明書的內容中，除非存在與此相反的特定表示，否則術語"治療"亦包括"預防"。應相應地來理解術語"治療的"及"治療學上地"。本發明之內容內的術語"治療"進一步包括投藥有效量的本發明之化合物，以減輕先前存在的疾病狀態(急性的或慢性的)或復發症狀中的任一者。此定義亦包括用於預防復發症狀的預防性治療及用於慢性病症的連續治療。

【實施方式】

本發明之化合物在治療中有效，尤其用於治療包含(但不限於)下列各種疼痛症狀：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、急性疼痛、背部疼痛、癌性疼痛及內臟疼痛。

在用於治療諸如人類之溫血動物時，可藉由下列任一途徑並藉由注射至關節以習知醫藥組合物的形態來投藥本發明之化合物，該等投藥途徑包括：經口部、肌肉內、皮下、局部、鼻內、胸內、靜脈內、硬膜外、鞘內(intrathecally)、腦室內(intracerebroventricularly)來投藥。

在本發明之一實施例中，投藥途徑可為經口部、靜脈內或肌肉內投藥。

當確定用於特定病人最適合的個體服法及劑量含量時，劑量將視投藥途徑、疾病的嚴重程度、病人的年齡及重量及主診醫生通常所考慮的其它因素而定。

為自本發明之化合物製備醫藥組合物，惰性的、醫藥上可接受之載劑可為固體或液體中的任一者。固體形態的製

劑包括粉劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁形膠囊劑(cachet)及栓劑。

固體載劑可為一種或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；其亦可為包膠材料。

在粉劑中，載劑為細碎的固體，其為與細碎的本發明之化合物或活性組份之混合物。在片劑中，活性組份被與具有必需之黏合特性的載劑以適合之比例混合，並被緻密成所要的形狀及尺寸。

為製備栓劑組合物，首先使諸如脂肪酸甘油酯與可可脂的混合物之低熔點蠟熔化，並藉由(例如)攪拌使活性成份分散於其中。接著將熔化之均質混合物傾入合宜尺寸之模具中並使其冷卻並固化。

適合的載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、西黃蓍膠(tragacanth)、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。

術語組合物亦欲包括活性組份與作為載劑之包膠材料的調配物，例如其中該活性組份(有或無其它載劑)被載劑(其因此與之相關聯)包圍的膠囊。類似地，包括扁形膠囊劑。

錠劑、粉劑、扁形膠囊劑及膠囊可用作適合經口部投藥之固體劑量形態。

液體形態組合物包含溶液、懸浮液及乳液。舉例而言，活性化合物之丙二醇無菌水溶液或丙二醇水溶液可為適合腸外投藥之液體製劑。液體組合物亦可調配於聚乙二醇水溶液中。

藉由將活性組份溶解於水中並加入所要之適合的著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑，可製備用於經口部投藥之水溶液。藉由將細碎的活性組份連同諸如天然合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及醫藥調配技術中已知的其它懸浮劑一起分散於水中，可製得用於經口部投藥之水懸浮液。

視投藥的模式而定，醫藥組合物較佳係包括 0.05 至 99%w(重量百分比)，更佳為 0.10 至 50%w 的本發明之化合物，所有重量百分比皆係基於總組合物。

熟悉此項技術者可藉由使用已知標準(包括個別病人的年齡、重量及反應)來確定用於本發明之實踐的在治療學上之有效量，並在疾病的具體情形(正接受治療之或正接受預防)中來理解之。

如上所界定之任何式 I 化合物用來製造一種藥物的用途在本發明之範圍之內。

如上所界定之任何式 I 化合物用來製造一種供治療疼痛用的藥物之用途亦在本發明之範圍之內。

此外提供根據式 I 之任何化合物用來製造一種供治療各種疼痛症狀用的藥物的用途，該等症狀包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、急性疼痛、背部疼痛、癌性疼痛及內臟疼痛。

本發明之又一態樣為一種用於治療患有上述症狀中之任一症狀的患者之方法，藉此向需要此治療的病人投藥有效量的上述根據式 I 之化合物。

此外，提供一種包含與醫藥上可接受之載劑相關聯之式 I

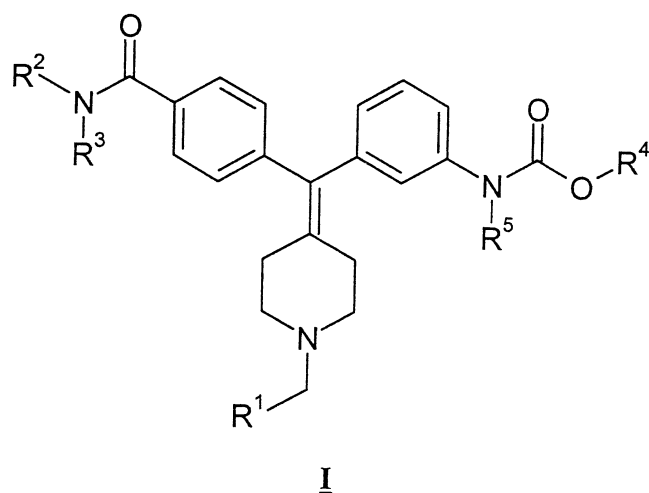
化合物、或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。

特別地，提供一種包含與醫藥上可接受之載劑相關聯之式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，以用於治療，詳言之以用於治療疼痛。

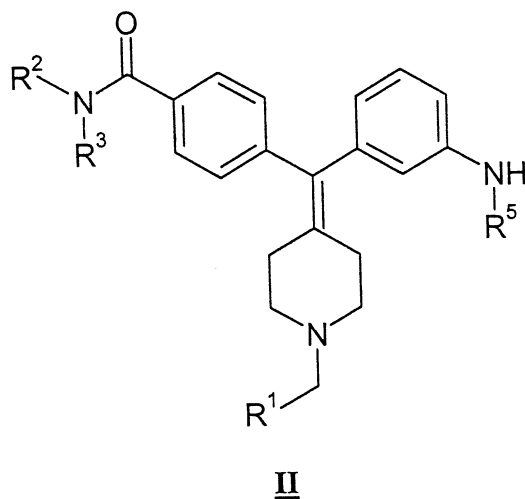
此外，提供一種包含與醫藥上可接受之載劑相關聯之式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，用於上述症狀中之任一症狀。

本文亦提供一種製備式I化合物的方法。

在一實施例中，本發明提供一種用於製備式I化合物的方法，其包含：



使式II化合物與 $X-C(=O)-O-R^4$ 反應：



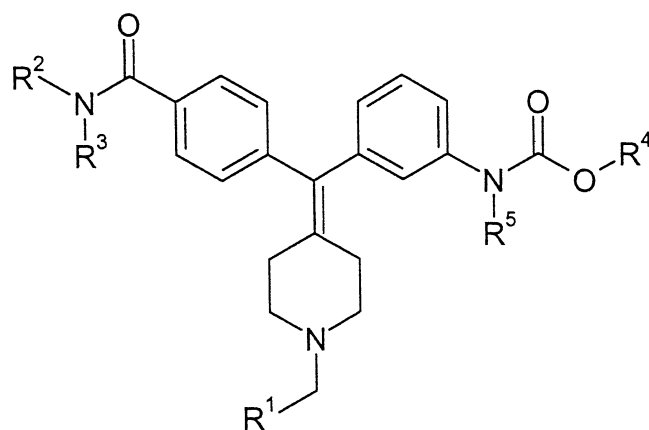
其中

X 為 Cl、Br 或 I；

R^1 係選自 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基：-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R 及 -NRC(=O)-OR，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

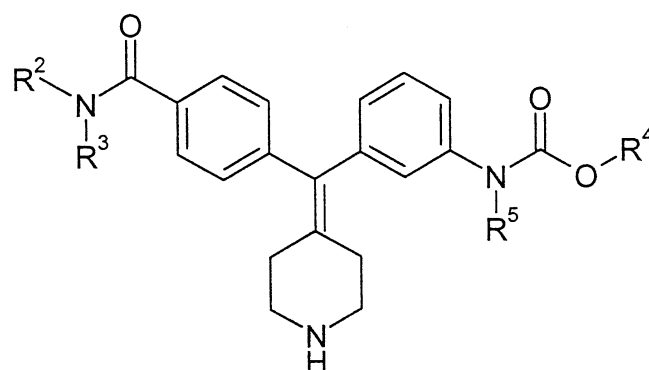
R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係個別地選自：氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中視情況以選自下列基團中的一個或多個基團來取代該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基：-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R 及 -NRC(=O)-OR，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基。

在另一實施例中，本發明提供一種製備式 I 化合物的方法，其包括：



I

使式IV化合物與 $R^1\text{-CHO}$ 或 $R^1\text{CH}_2\text{-X}$ 反應；



IV

其中

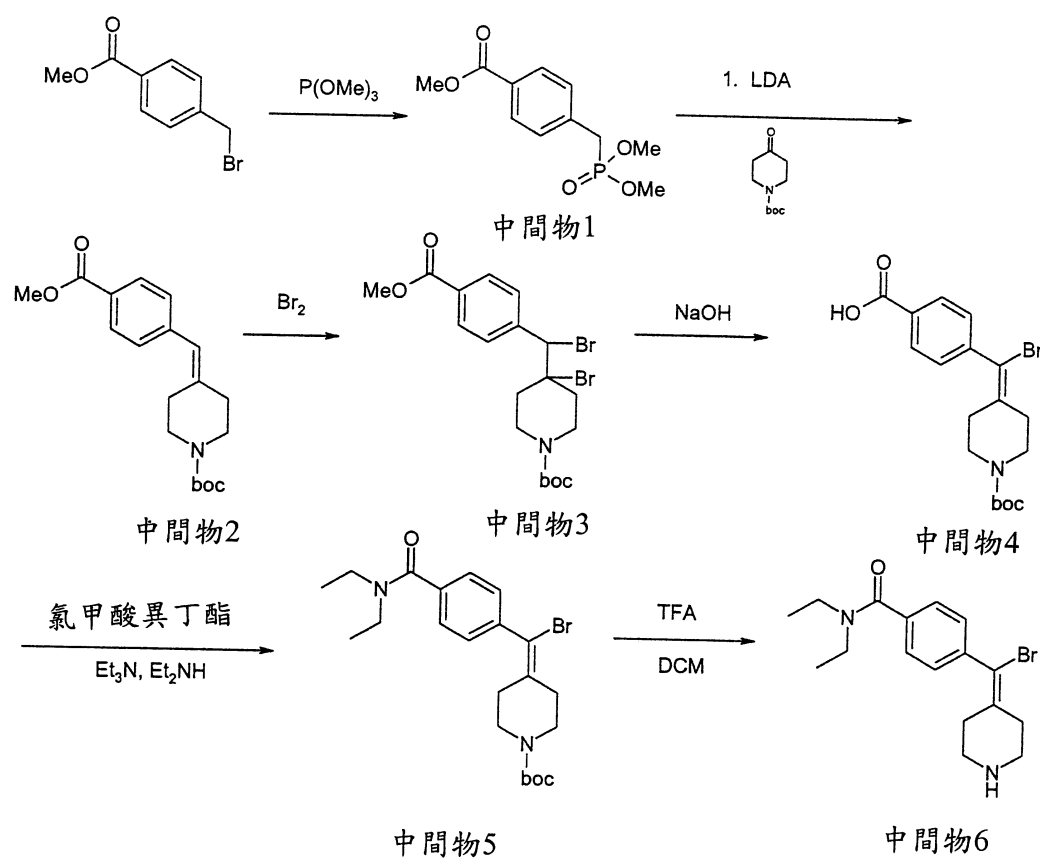
X 為 Cl、Br 或 I；

R^1 係選自 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基：-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R 及 -NRC(=O)-OR，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

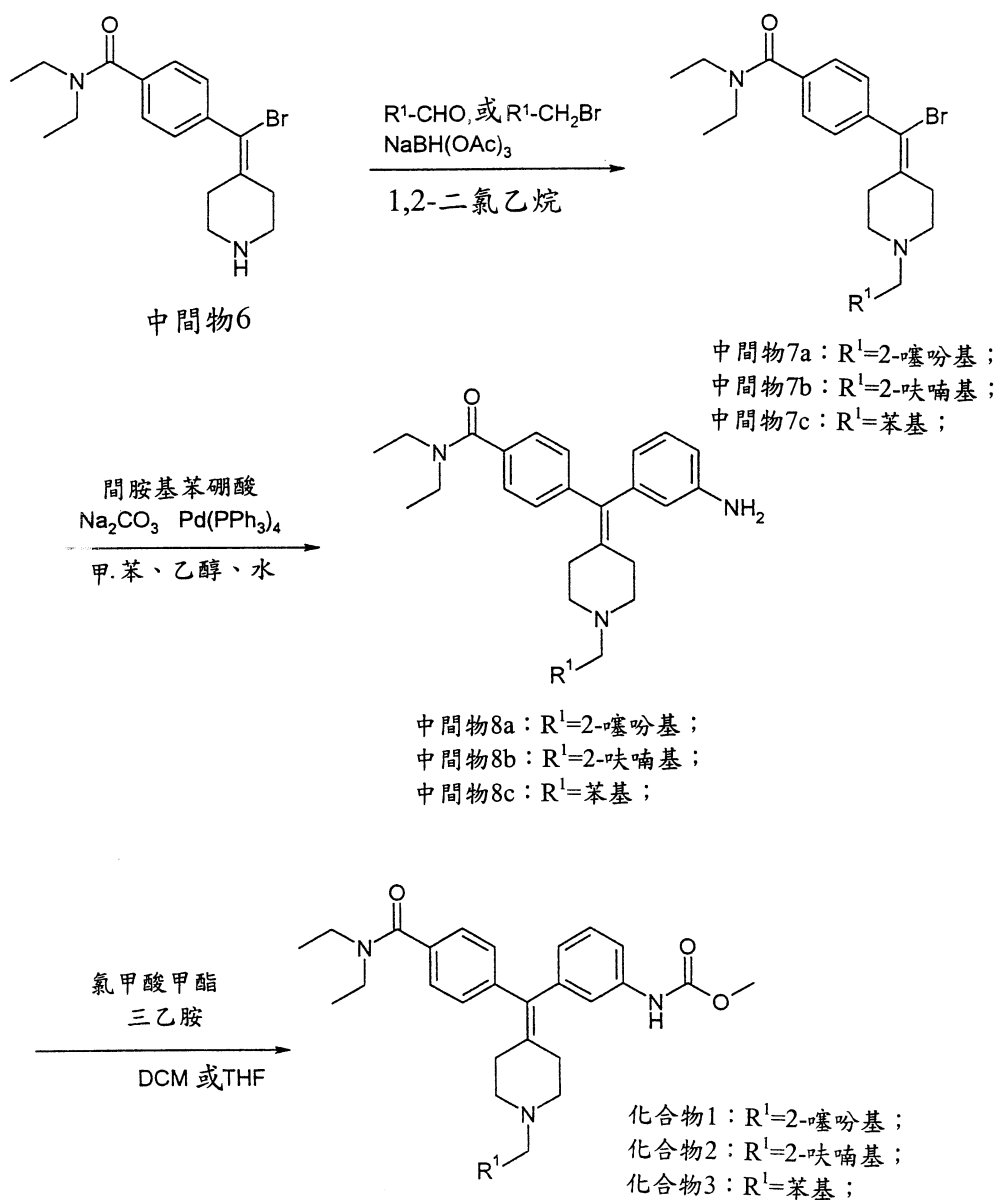
R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係個別地選自：氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基：-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R 及 -NRC(=O)-OR，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基。

詳言之，可根據方案1-3中所例示的合成途徑來製備本發明之化合物及用於製備其之中間物。

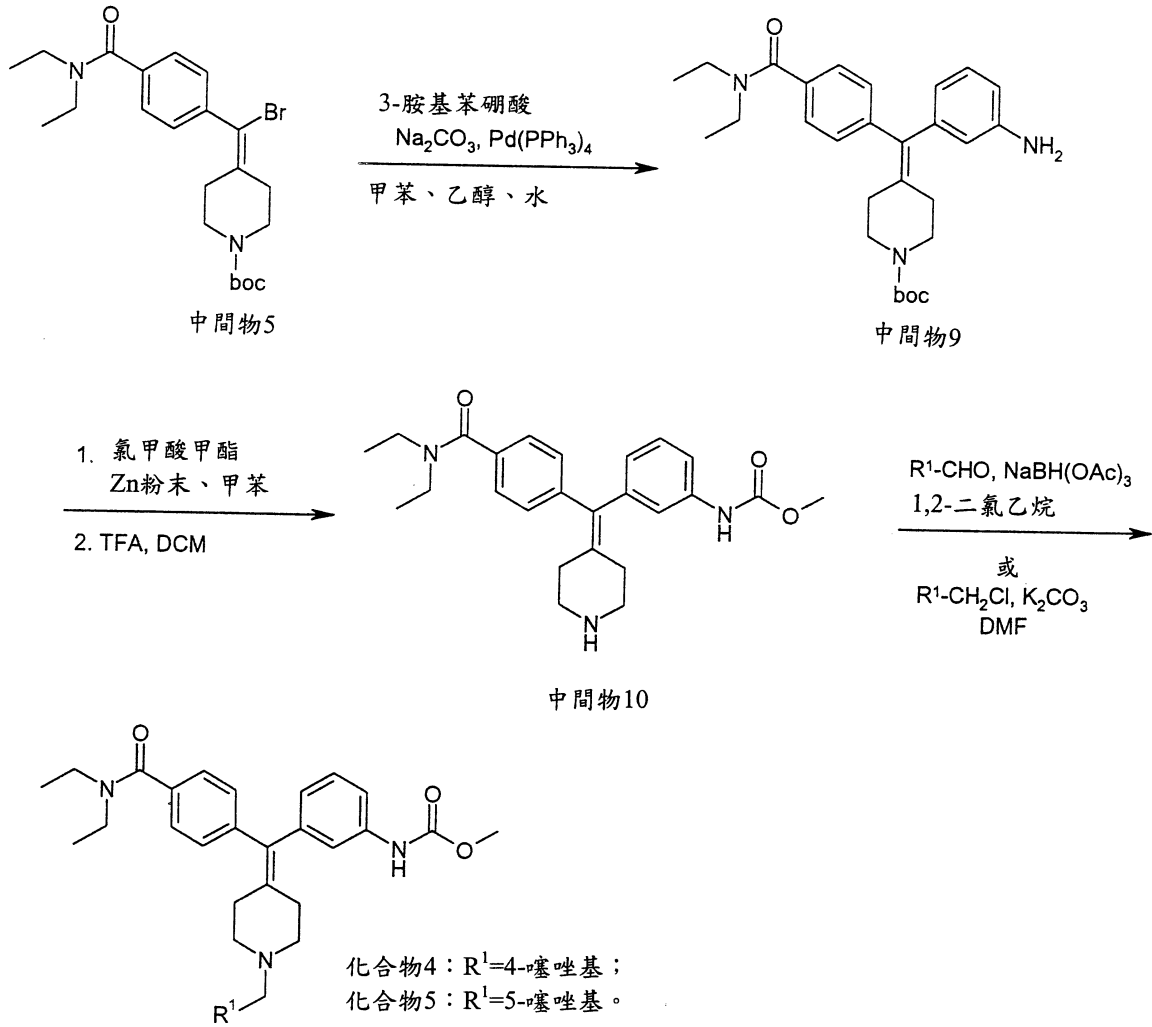
流程圖 1



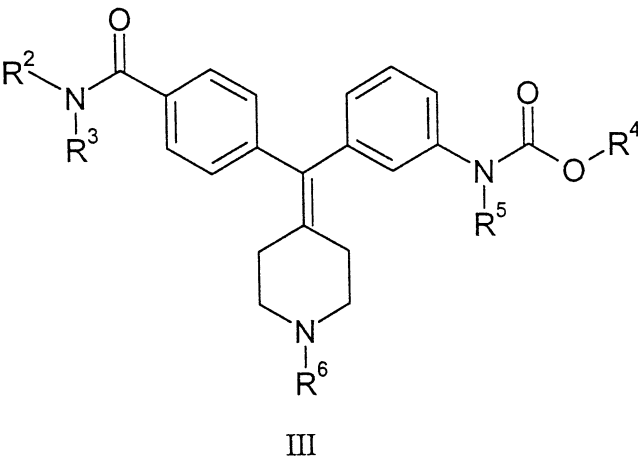
流程圖2



流程圖3



相應地，在另一態樣中，本發明提供一種式III中間化合物：



其中

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係個別地選自：氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中視情況以選自下列基團的一個或多個基團來取代該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

R^6 係選自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-C_{1-6}$ 烷基。

生物學評估

已發現本發明之化合物對於溫血動物(例如人類)中之 δ 受體具有活性。特別發現本發明之化合物為有效的 δ 受體配位體。以下活體外檢定(in vitro assay)表明此等令人驚奇的活性，尤其關於大鼠腦機能檢定及/或人類 δ 受體機能檢定(低)中所表明的促效劑效力及功效。此特徵可與活體內活性有關且可與結合親合力非線性相關。在該等活體外檢定中，可測試化合物對於 δ 受體之活性，並獲得 IC_{50} 以確定特定化合物對於 δ 受體之選擇性的活性。在當前內容中， IC_{50} 通常指觀察到50%標準放射性 δ 受體配位體被移置時的化合物濃度。

在相似的檢定中，亦量測了化合物對於 κ 受體及 μ 受體的活性。

活體外模型

細胞培養

讓表示克隆之人類 κ 、 δ 及 μ 受體及新黴素抗性之人類293S

細胞生長於含有無鈣DMEM10% FBS、5% BCS、0.1% Pluronic F-68及600 $\mu\text{g/ml}$ geneticin的振盪燒瓶中之37°C懸浮液及5%CO₂中。

將大鼠腦進行稱重且以冰冷的PBS(包含2.5 mM EDTA, pH 7.4)對其進行沖洗。於冰冷的溶解緩衝液(50 mM Tris, pH 7.0, 2.5 mM EDTA,於即將使用之前加入苯甲基磺醯基氟0.5 mM的0.5M DMSO:乙醇儲備溶液中)中藉由均質器(polytron)將腦均質化30秒(大鼠)。

薄膜製備

細胞被顆粒化並再懸浮於溶解緩衝液(50 mM Tris, pH 7.0, 2.5 mM EDTA,於即將使用之前加入PMSF至0.1 mM的0.1M乙醇儲備溶液中)中, 將其在冰上培育15分鐘, 接著將其以高速電動研磨機(polytron)均質化30秒。使該懸浮液在4°C下以1000 g(最大)旋轉10分鐘。將上清液保存於冰上且使顆粒物如之前般再懸浮並旋轉。將經歷兩次旋轉的上清液進行組合且使其以46,000 g(最大)旋轉30分鐘。使顆粒物再懸浮於冷的Tris緩衝液(50 mM Tris/Cl, pH 7.0)中並再次旋轉。使最終顆粒物再懸浮於薄膜緩衝液中(50 mM Tris, 0.32 M 蔗糖, pH 7.0)。使聚丙烯管中的等分試樣(1 ml)於乾冰/乙醇中冷凍且將其儲存於-70°C直至使用。藉由經修改之洛利檢定法(Lowry assay)以十二烷基硫酸鈉來測定蛋白質濃度。

結合檢定

於37°C下使薄膜解凍, 於冰上冷卻(或若不即時使用, 則

保存於冰上)，使其經過25規格的針3次，並將其稀釋至結合緩衝液(50 mM Tris、3 mM MgCl₂、1 mg/ml BSA (Sigma A-7888)，pH 7.4，其經0.22 m過濾器過濾後儲存於4℃，且若該等薄膜係源於組織(大鼠、小鼠、猴)，則已新近向其中加入5 µg/ml 抑肽酶、10 µM貝他定(bestatin)、10 µM diprotin A，無DTT)中。將100 µl的等分試樣加入至包含在各種濃度之100 µl的適宜放射性配位體及100 µl測試化合物的冰冷12×75 mm聚丙烯管中。分別於缺乏及存在10 µM納洛酮(naloxone)的情況下測定總結合(TB)及非特異性(NS)結合。將該等管於25℃下渦旋且培育60-75分鐘，在此時間之後藉由預先在0.1%聚乙烯亞胺中浸泡了至少2小時的GF/B過濾器(Whatman)以約12 ml/管的冰冷清洗緩衝液(50 mM Tris，pH 7.0，3 mM MgCl₂)來迅速地真空過濾及清洗該等內容物。在將過濾器浸泡於含有6-7 ml閃爍流體的小瓶中至少12小時之後，藉由β計數器來量測保留於過濾器上的放射性(dpm)。若在96深孔板中建立檢定，則過濾係經過經PEI浸漬的96孔定量盤(unifilter)，該定量盤被以3×1 ml清洗緩衝液清洗且於55℃烘箱中乾燥2小時。在加入50 µl MS-20閃爍流體/孔之後，在TopCount (Packard)中計數過濾板。於在96深孔板中執行檢定的情況下，自δ情況下的10點位移曲線(displacement curve)及μ及κ之情況下的5點位移曲線來評估化合物之IC₅₀。以300 µl具有適宜量之薄膜蛋白質(在δ、μ及κ的情況下分別為2 µg、35 µg及1 µg)及50000-80000 dpm/孔之適宜示蹤劑(對於δ、μ及κ分別為125I-Deltorphan II、125I-FK33824及125I-DPDYN)來進行檢

定。於缺乏及存在 10 μM 納洛酮的情況下測定總結合及非特异性結合。

機能檢定

藉由確定化合物受體錯合物激活 GTP 與偶合受體之 G-蛋白質結合的程度，來量測化合物之促效劑活性。在 GTP 結合檢定中，GTP[γ] ^{35}S 與測試化合物及來自表示克隆的人類類鴉片受體的 HEK-293S 細胞或來自經均質化之大鼠或小鼠腦的薄膜相組合。促效劑刺激 GTP[γ] ^{35}S 在該等薄膜中的結合。自劑量-反應曲線測定出化合物之 EC_{50} 及 E_{max} 值。達成由 δ 拮抗劑納曲啉 (naltrindole) 引起的劑量-反應曲線之右偏移以證明促效劑活性藉由 δ 受體得以調節。就人類 δ 受體機能檢定而言，當於檢定中所使用之人類 δ 受體之含量相比於彼等用於測定 EC_{50} (高) 的人類 δ 受體含量表現出更低時，量測 EC_{50} (低)。相對於標準 δ 促效劑 SNC80 來測定 E_{max} 值，亦即高於 100% 時為較 SNC80 具有更好功效的化合物。

用於大鼠腦 GTP 之過程

於 37°C 下解凍大鼠腦膜，使其經過 25 規格鈍端針 3 次，且將其稀釋於 GTP γS 結合緩衝液 (50 mM Hepes、20 mM NaOH、100 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM MgCl_2 ，pH 7.4，新近加入：1 mM DTT、0.1% BSA) 中。向最終的 120 μM GDP 加入薄膜稀釋物。以 300 μl 具有適宜量之薄膜蛋白質 (20 μg /孔) 之及每孔 100000-130000 dpm 之 GTP γ ^{35}S (0.11 - 0.14 nM) 所作的 10 點劑量-反應曲線來評估化合物之 EC_{50} 及 E_{max} 。於缺乏及存在 3 μM SNC-80 的情況下來測定基礎 (basal) 及最大的經刺激之結合。可於稍微不同的緩

衝液 (50 mM Hepes、20 mM NaOH、200 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂，pH 7.4，新近加入：0.5% BSA，無DTT)中且具有 3 μM之最終 GDP 濃度時，來完成對穩定地表示克隆的 δ 受體之 HEK 293s 細胞所執行的檢定。

資料分析

特異性結合 (SB) 可以 TB-NS 來計算，且在各種測試化合物存在下的 SB 被表示為對照 SB 之百分比。可自對數曲線 (logit plot) 或曲線擬合 (curve fitting) 程式 (諸如 Ligand、GraphPad Prism、SigmaPlot 或 ReceptorFit) 來計算在移置經特異結合之放射性配位體中的配位體之 IC₅₀ 值及 Hill 係數 (n_H)。由 Cheng-Prusoff 方程式計算 K_i 值。至少三條位移曲線中報道了所測試之配位體的 IC₅₀、K_i 及 n_H 之平均值 ± S.E.M. 值。表 1 及表 2 中顯示了本發明之化合物之生物活性。

表 1

化合物 #	人類 δ (nM)			人類 κ (nM)	人類 μ (nM)	大鼠腦 (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀ (高)	%EMax (高)	IC ₅₀	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax
3	0.48	0.62	91.7	188	28.7	N/A	N/A

表 2

化合物 #	人類 δ (nM)			人類 κ (nM)	人類 μ (nM)
	IC ₅₀	EC ₅₀ (低)	%EMax (低)	IC ₅₀	IC ₅₀
1-2, 5	0.30-0.35	1.80-5.97	93.7-127.8	235.5-865.3	62.8-498

受體飽和實驗

藉由於具有濃度為所預期之 K_d 的0.2至5倍之範圍內(若所要之放射性配位體的量為可行的，則可高達10倍)的適宜放射性配位體的細胞薄膜上執行結合檢定，來測定放射性配位體之 K_d 值。可將特異性放射性配位體結合表示為pmole/mg薄膜蛋白質。根據「一位點模型」(one-site model)自個體之特異性結合(B)對抗無nM(F)放射性配位體之非線性擬合而獲得各個實驗的 K_d 及 B_{max} 值。

使用范弗雷測試(Von Frey Testing)之機械觸痛感(Mechano-Allodynia)測定

使用Chaplan等人(1994)所描述的方法在08:00及16:00h之間執行測試。將大鼠置放於Plexiglas籠內金屬網格底部之上，自該金屬網格底部通向大鼠腳爪，且讓其習慣10-15分鐘。所測試的區域為左後腳爪的中間足底，避開較不敏感的腳墊。以一系列具有對數性增強剛度(0.41、0.69、1.20、2.04、3.63、5.50、8.51及15.14克；Stoelting, Ill, USA)的8根Von Frey毛髮來接觸腳爪。以足夠的力量自垂直於趾面(plantar surface)的網格底面下施加von Frey毛髮，以引起逆著腳爪之輕微挫曲，且保持大約6-8秒。若腳爪急劇回縮，則記為正反應(positive response)。一旦移除毛髮立即退縮亦被看作正反應。將移動看作不明確反應，且於此等情況下重複刺激。

測試草案

對於經FCA處理之組而言，於手術後1天來測試動物。使

用狄克遜(Dixon)(1980)之上一下方法(up-down method)，測定50%回縮臨限值。以在該系列毛髮之中間的2.04 g的毛髮開始測試。無論上升或下降，一直以連續方式呈遞刺激。若腳爪未對最初所選擇之毛髮產生回縮反應，則呈遞更強的刺激；若發生腳爪回縮，則下次選擇較弱的刺激。此方法之最佳臨限值計算需要緊靠50%臨限值附近的6次反應，且當發生首次反應變化(例如臨限值首次相交)時，開始計數此等6次反應。在臨限值超出刺激之範圍的情況下，分別分配15.14(正常敏感性)或0.41(最大觸痛)之值。使用慣例：X=無回縮；O=回縮；來製表所得之正(positive)與負(negative)反應模式，並使用下式來內插50%回縮臨限值：

$$50\% \text{ g 臨限值} = 10^{(X_f + k\delta)} / 10,000$$

其中 X_f =最後所使用的 von Frey 毛髮之值(對數單位)； k =用於正/負反應模式之表值(自 Chaplan 等人(1994))；且 δ =刺激之間的平均差值(對數單位)。此處 $\delta = 0.224$ 。

根據 Chaplan 等人(1994年)，Von Frey 臨限值被轉換為最大可能效果之百分比(% MPE)。以下的方程式用以計算 % MPE：

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{經藥品治療之臨限值(g)} - \text{觸痛感臨限值(g)}}{\text{對照臨限值(g)} - \text{觸痛感臨限值(g)}} \times 100$$

測試物質之投藥

在進行 von Frey 測試之前，以測試物質來注射(皮下、腹膜內、靜脈內或經口部)大鼠，測試化合物之投藥與 von Frey 測試之間的時間視測試化合物之性質而變化。

掙扎測試(Writhing Test)

當將乙酸以腹膜內投藥於大鼠時會引起腹部緊縮。接著此等緊縮會使其身體以典型的模式來伸展。當投藥止痛藥品時，觀察到所描述的這個活動頻繁程度變小且該藥品被選擇作為潛在的優良候選物。

僅在存在下列要素時來考慮完全且典型的掙扎反射：動物未運動；將下背(lower back)稍許壓下；可觀察兩個腳爪的腳底面(plantar aspect)。在此檢定中，口服1-100 $\mu\text{mol/kg}$ 之劑量後，本發明之化合物表明顯著抑制了掙扎反應。

(i) 溶液製備

乙酸(AcOH)：將120 μL 乙酸添加至19.88 ml的蒸餾水中以獲得具有0.6% AcOH的最終濃度之最終20 ml體積。接著將該溶液混合(渦旋)且準備用來注射。

化合物(藥品)：根據標準過程來製備各化合物且將其溶解於最適合的媒劑中。

(ii) 溶液投藥

於測試前20、30或40分鐘(根據化合物類別及其特徵)，以10 ml/kg(考慮到平均小鼠體重)以經口部、腹膜內(i.p.)、皮下(s.c.)或靜脈內(i.v.)投藥化合物(藥品)。當化合物以中心方式：心室內(i.c.v.)或胸廓內(i.t.)傳送時，投藥5 μL 的體積。

在即將進行測試之前，以10 ml/kg(考慮到平均小鼠體重)來腹膜內(i.p.)投藥AcOH於兩個部位。

(iii) 測試

對動物(小鼠)進行觀察20分鐘的時間段並於實驗結束時

記錄並編輯(compile)誘因(掙扎反射)的數目。將小鼠關在具有接觸草墊(contact bedding)之個別"鞋盒"籠內。通常同時觀察總數為4隻小鼠：一個對照及三個服藥。

已於大鼠之geller-seifter衝突測試中證實了對於焦慮及類焦慮適應症之功效。

Coutinho SV等人於美國生理學期刊-胃腸與肝之生理學(American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology) 282(2): G307-16, 2002年2月中所描述的檢定在大鼠中證實了對於胃腸機能失調適應症之功效。

額外的活體內測試草案

受檢體(subject)及關禁(housing)

將未試驗過的雄性Sprague Dawley大鼠(175-200 g)以5隻一組地關在溫度受到控制的房間中(22°C、40-70%濕度、12小時光照/黑暗)。於循環的光照階段期間來執行實驗。動物可隨意進食及喝水，且獲得資料後立即被殺死。

試樣

化合物(藥品)測試包括未接受任何治療的若干組大鼠，及經大腸桿菌(E. coli)脂多醣(LPS)治療的其它大鼠。就經LPS治療的實驗而言，四組接受LPS注射，接著讓四組中的一組接受媒劑治療，而同時其它三組接受藥品及其媒劑注射。第二套實驗的執行涉及五組大鼠；所有大鼠均未接受任何LPS治療。未試驗過的組未接受任何化合物(藥品)或媒劑；其它四組接受媒劑(有或無藥品)治療。執行上述內容以測定可有助於減少USV之藥品的抗焦慮效果或鎮靜效果。

投藥 LPS

於治療之前使大鼠習慣實驗室15-20分鐘。藉由投藥LPS(革蘭氏陰性大腸桿菌的血清型0111:B4的內毒素(gram-negative E. coli bacteria serotype 0111:B4), Sigma)來誘導發炎。使用異氟烷麻醉下的標準立體定位(stereotaxic)外科技術, 腦室(intracerebro-ventricularly, i.c.v)注射10 μ l體積的LPS(2.4 μ g)。將耳朵之間的皮膚向嘴喙推且切開約1 cm之縱向切口以曝露頭骨表面。由以下座標來確定穿刺部位: 前囟後0.8 mm、人字縫(矢狀縫)側(左)1.5 mm及側腦室中頭骨(豎向)表面以下5 mm。藉由經聚乙烯管(PE20; 10-15 cm)連接至100- μ l漢彌爾頓(Hamilton)注射器之5 mm長的無菌不銹鋼針(26-G 3/8)來注射LPS。將由切片針(cut needle)(20-G)所製成的4 mm阻止器(stopper)置放於26-G針上並藉由矽酮膠緊固以產生所要的5 mm深度。

注射LPS之後, 針保持於原位額外10秒以允許化合物擴散, 接著將針移開。縫合切口, 使大鼠回到其初始的籠內且測試之前, 允許其休息至少3.5小時。

用於噴氣刺激的實驗設置

注射LPS及投藥化合物(藥品)之後, 大鼠仍留在實驗室內。於測試時, 將所有大鼠移出且置放於實驗室外。一次將一隻大鼠帶入測試實驗室且將其置放於空盒(9×9×18 cm)內, 接著將該盒置放於量測得62(w)×35(d)×46(h) cm的聲音減弱之通風隔間(BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc)內。藉由能傳送具有固定持續時間(0.2 s)及頻率為每10秒噴1次之固定強度

的噴氣之系統 (AirStim, San Diego Instruments) 來控制經由一 0.32 cm 之空氣輸出噴嘴之噴氣傳送。最大投藥 10 次噴氣，或直至發聲 (其總是首先發生) 開始。首次噴氣標誌著記錄的開始。

用於超音波錄音的實驗計劃

使用置放於每一隔間內的麥克風 (G.R.A.S. 聲音與振動, Vedbaek, Denmark) 來對發聲進行記錄 10 分鐘，且藉由 LMS (LMS CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan) 軟體來控制發聲。藉由相同的軟體 (LMS CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor and UPA (User Programming and Analysis)) 來記錄、保存及分析介於 0 與 32000 Hz 之間的頻率。

化合物 (藥品)

所有化合物 (藥品) 經 pH 值調節至介於 6.5 與 7.5 之間且以 4 ml/kg 之體積投藥。投藥化合物 (藥品) 之後，讓動物回到其初始籠內直至測試時間。

分析

在一系列統計及傅裏葉分析過程中執行記錄，以過濾 (20-24 kHz 之間) 且計算相關之參數。將資料表示成平均值 $\pm$ SEM。藉由用來在未試驗過的大鼠與經 LPS 治療的大鼠之間進行比較的 T-測試、及單向方差分析 (one-way ANOVA) 之後用來測試藥品有效性的鄧奈特氏 (Dunnett's) 多重比較測試 (事後 (post-hoc)) 來評定統計顯著性。最小 p 值 ≤ 0.05 之組間差異被認為係顯著的。實驗重複至少兩次。

使用哈格裏夫斯 (Hargreaves) 腳底測試來測定熱痛覺過敏

投藥 FCA 或 角叉菜膠 (carrageenan)

Freund's Complete Adjuvant(FCA) : SIGMA cat.# F 5881 , *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra , ATCC 25177) , 1 mg/ml , 熱殺 , 乾燥 , 0.85 ml 石蠟 , 0.15 ml 二縮甘露醇單油酸 (mannide monooleate) 。或 角叉菜膠 Lambda 型 IV(Cg) : SIGMA cat.# C-3889 , (明膠 , 蔬菜 ; 角叉菜) , (1.0% 溶液) 於 NaCl 中。

以無菌針尺寸為 26G5/8" 之 Hamilton 注射器來進行注射。將大鼠進行處理且置放於腔室內以藉由異氟烷進行麻醉。在達成所要之效果後，將大鼠移出且置放於腹臥位(胸骨位置)上。抓緊左後腳爪且將針插入指部 # 2 與 # 3 的墊腳之間皮下腹面，以到達腳爪之中部(趾骨區域)。最後，將 100 μ l 體積的 FCA 或 100 μ l 體積的角叉菜膠溶液緩慢注射入腳爪內，且移去針之後施加 3-4 秒的微小壓力。

若動物在該過程中醒來，則接著將其送回至吸入腔室內直至達成所要的效果。在腳底內注射之後，在觀察中允許動物在其籠內醒來。

為 FCA 治療，給大鼠 48 小時以展開發炎過程。為角叉菜膠治療，給大鼠 3 小時以展開發炎過程。於測試之清晨，將大鼠置放於實驗室(於其籠中)內。讓其對房間習慣至少 30 分鐘。

測試部位

將熱刺激施加至腳底表面之中央，位於兩墊之間。測試部位必須與玻璃接觸，其間無尿或糞，以維持由玻璃至皮膚的恰當的傳熱特性。

腳底裝置由具有一玻璃頂部/平臺的盒子所組成，藉由內部反饋機構將玻璃表面維持於30℃。此玻璃平臺之下為一安裝於一可移動臂狀物上的燈泡，其下置放一面鏡子使得將光線定位於大鼠腳爪之下。開燈時，燈發光穿過直徑~2 mm之小孔。實驗者開燈，而當腳爪移開時，自動傳感器將燈關閉；若大鼠未能移開其腳爪，則切斷20.48秒保證了不會發生組織損壞。實驗者亦可於任一時間點關燈。計時器會記錄燈打開所持續的時間。

熱通量計：當燈打開時量測熱通量/cm²。應將此維持於~97-98；可藉由調節腳底設備來變更該熱通量，但於實驗進行中決不能改變該熱通量。

時程(Time-Course)

在誘導發炎之後改變了時間長度之後執行實驗。於FCA注射後48小時或角叉菜膠注射後3小時量測痛覺過敏。

測試過程

未試驗過的大鼠：為建立劑量反應曲線(Dose Response Curve)之過程，將一個有7只大鼠的組作為對照組；將它們與剩下的28只大鼠一起麻醉，但未對它們進行任何注射。可於開始實驗之前或在實驗之後立即對未試驗過的組進行測試，以可能的最小壓力，將大鼠置放於腳底設備頂部上的各個Plexiglas盒子(14×21×9 cm)內；允許其習慣30分鐘的一段時間。當動物已準備好測試時，將燈直接置放於測試部位下方並將燈打開，且記錄回縮的潛伏期。在5-8分鐘的一段時間後，為允許皮膚溫度回至正常，進行第二次讀取，且接

著將大鼠移開並置放於其籠內。

基線值(Baseline Value)：將已注射FCA(或角叉菜膠)之剩下的28只大鼠(分為4組)置放於該機器上的各個盒子內並讓其習慣30分鐘。實驗者應校驗腳爪發炎的程度且檢查去色(discoloration)。將熱刺激放置於測試部位之下，且記錄回縮潛伏期；如上作兩次讀取。是此等基線值與彼等未實驗過動物之基線值之比較確立了痛覺過敏是否存在。

藥品後測試：一旦確立痛覺過敏，即對該等大鼠注射相關之化合物。根據標準過程來製備各化合物並將其溶解於最適合之媒劑中。該投藥途徑、劑量、體積及注射後之測試時間係特定用於彼化合物(或彼類的化合物)。當在注射(諸如i.v.或s.c.注射)後20-30分鐘來測試化合物時，大鼠在藥品生效期間被置放在腳底裝置上並讓其習慣之。當在注射後60分鐘或更長之時間來測試化合物時，將大鼠放回其初始籠內與其籠伴一起。通常係將大鼠放回其初始籠內與其籠伴在一起以最小化其在一群大鼠內重新建立社會結構(social structure)的壓力。30分鐘後，將大鼠置放於腳底上且讓其習慣該腳底機器。如上所述來執行測試。進行兩次讀取。

測試準則：

動物必須安定及平靜，然而警覺，且於恰當的位置，於腳爪皮膚與機器之玻璃表面之間無尿或糞。若動物處於以下狀況，則不應對其測試：

- 動物在行動(locomotion)，包括吸氣、梳理毛髮及探

索。

- 動物在睡眠中。
- 動物展示明顯的壓力徵兆(強直靜止(tonic immobility)、發聲、耳朵扁平)，除非此等徵兆係由化合物副作用所引起的可能之結果且不能避免。
- 以一方式來安置動物使得其腳爪不直接接觸玻璃(腳爪置於尾巴之上)；
- 由於不良注射，動物腳爪顯示變藍色。在此情況下，完全(自一開始)將該動物排除於本實驗之外。

當出現尿或糞時，將動物移開、將玻璃表面擦拭乾淨且接著重新放置動物。在動物睡眠或表現出強直靜止時，實驗者可輕輕移動盒子或於盒子前移動其手以引起短期的注意行為。應在整個測試過程中密切觀察動物的行為。

重新測試：

於實驗進行的任何時間，若實驗者不確定腳爪回縮反應並非對熱刺激的反應，則於5-8分鐘之後對動物進行重新測試。此可能歸因於於正施加刺激之時動物突然移動、或排尿或排糞。

可接受反應：

下列反應中之任一個可看作對熱刺激的反應

- 腳爪離開玻璃之回縮移動(通常繼之有舔腳爪)
- 身體的側向移動(受刺激腳爪之對側)
- 腳趾移開玻璃
- 發炎之腳爪的中心扁平(中腳爪)面(aspect)自玻璃移

走。

分析

資料被表示成平均值 $\pm$ SEM來。使用用來比較未經過試驗之大鼠與發炎之大鼠的T-測試，及單向方差分析(one-way ANOVA)之後用來測試藥品有效性的鄧奈特氏(Dunnett's)多重比較測試(事後(post-hoc))來評定統計顯著性。。最小p值 ≤ 0.05 之組間差異被認為係顯著的。

實例

將藉由下列實例進一步更詳細地描述本發明，該等實例描述了藉此來製備、純化、分析及生物測試本發明之化合物之方法，且不應將該等實例理解為限制本發明。

中間物1：4-[(二甲氧基磷醯基)甲基]-苯甲酸，甲酯

將4-(溴甲基)苯甲酸、甲酯(11.2 g, 49 mmol)與亞磷酸三甲酯(25 mL)之混合物於N₂下回流5小時。藉由以甲苯共蒸餾來移除過量的亞磷酸三甲酯以生成定量產率之中間物1。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.20 (d, 2H, J=22 Hz, CH₂)、3.68 (d, 3H 10.8 Hz, OCH₃)、3.78 (d, 3H, 11.2 Hz, OCH₃)、3.91 (s, 3H, OCH₃)、7.38 (m, 2H, Ar-H)、8.00 (d, 2H, J=8 Hz, Ar-H)。

中間物2：4-(4-甲氧基羰基-亞苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

於-78°C下，向中間物1之無水THF (200 mL)溶液滴加二異丙基醯胺鋰(32.7 mL 1.5 M於己烷中，49 mmol)。接著於加入N-第三丁氧基羰基-4-六氫吡啶酮(9.76 g, 49 mmol於100 mL無水THF中)之前，將反應混合物加熱至室溫。12小時後，

以水(300 mL)來使反應混合物驟冷且以乙酸乙酯(3×300 mL)進行萃取。使組合之有機相經MgSO₄乾燥且將其蒸發以生成產物，藉由急驟層析法純化該產物以提供白色固體中間物2(5.64 g, 35%)。IR (NaCl) 3424、2974、2855、1718、1688、1606、1427、1362、1276 cm⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H)、2.31 (t, J=5.5 Hz, 2H)、2.42 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.37 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.48 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.87 (s, 3H, OCH₃)、6.33 (s, 1H, CH)、7.20 (d J=6.7 Hz, 2H, Ar-H)、7.94 (d, J=6.7 Hz, 2H, Ar-H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 28.3、29.2、36.19、51.9、123.7、127.8、128.7、129.4、140.5、142.1、154.6、166.8。

中間物3：4-溴基-4-[溴基-(4-甲氧基羰基-苯基)-甲基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

於0 °C下，將溴(2.9 g, 18 mmol)於30 mL CH₂Cl₂中之溶液加入至中間物2(5.2 g, 16 mmol)與K₂CO₃ (1.0 g)於無水二氯甲烷(200 mL)中的混合物中。於室溫下1.5小時後，使過濾掉K₂CO₃後之溶液冷凝。接著將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，以水(200 mL)、0.5M HCl(200 mL)及鹽水(200 mL)來洗滌且經MgSO₄乾燥。移除溶劑得到產物，將該產物自甲醇再結晶以產生白色固體中間物3(6.07 g, 78%)。IR (NaCl) 3425、2969、1725、1669、1426、1365、1279、1243 cm⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (s, 9H)、1.75 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)、2.1 (m, 2H)、3.08 (br, 2H)、3.90 (s, 3H, OCH₃)、4.08 (br, 3H)、7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H) 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H,

Ar-H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3、36.6、38.3、40.3、52.1、63.2、72.9、129.0、130.3、130.4、141.9、154.4、166.3。

中間物4：4-[溴基-(4-羰基-苯基)-亞甲基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

於40 °C下，將中間物3(5.4 g，11 mmol)於甲醇(300 mL)及2.0 M NaOH(100 mL)中之溶液加熱3小時。藉由過濾來收集固體且於真空下隔夜乾燥。將無水鹽溶解於40%乙腈/水中，且使用濃HCl將其調節至pH 2。藉由過濾將中間物4(3.8 g，87%)單離成白色粉末： ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, ^tBu)、2.22 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H)、2.64 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H)、3.34 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H)、3.54 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H)、7.35 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H)、8.08 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3、31.5、34.2、44.0、115.3、128.7、129.4、130.2、137.7、145.2、154.6、170.3。

中間物5：4-[溴基-(4-二乙基胺甲鹽基-苯基)-亞甲基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

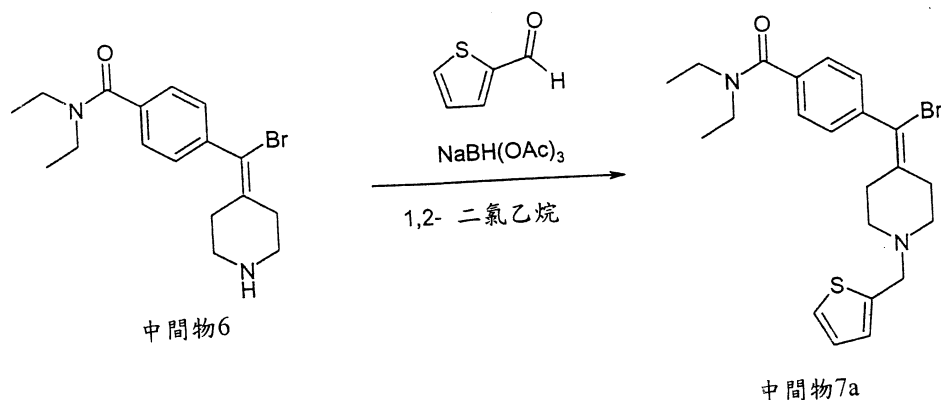
於-20 °C下，將氯甲酸異丁酯(450 mg，3.3 mmol)加入至中間物4(1.0 g，2.5 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)之溶液中。20分鐘後，於-20 °C下，添加二乙胺(4 mL)且使反應加熱至室溫。1.5小時後，將溶劑蒸發且使殘餘物於乙酸乙酯與水之間分溶。以鹽水來洗滌有機相且經 MgSO_4 乾燥。移除溶劑得到產物，藉由急驟層析法可將該產物純化以產生白色針狀物中間物5(800 mg，73%)：IR (NaCl) 3051、2975、1694、1633、1416、1281、1168、1115 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3)

δ 1.13 (br, 3H, CH₃)、1.22 (br, 3H, CH₃)、1.44 (s, 9H, ^tBu)、2.22 (t, J=5.5 Hz, 2H)、2.62 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.33 (m, 4H)、3.55 (m, 4H)、7.31 (d, J=8.0 Hz, 2H, Ar-H)、7.36 (d, J=8.0 Hz, 2H, Ar-H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 12.71、14.13、28.3、31.5、34.2、39.1、43.2、79.7、115.9、126.3、129.3、136.8、137.1、140.6、154.6、170.5。

中間物 6：4-[溴基(六氫吡啶-4-基)甲基]-*N,N*-二乙基苯甲醯胺

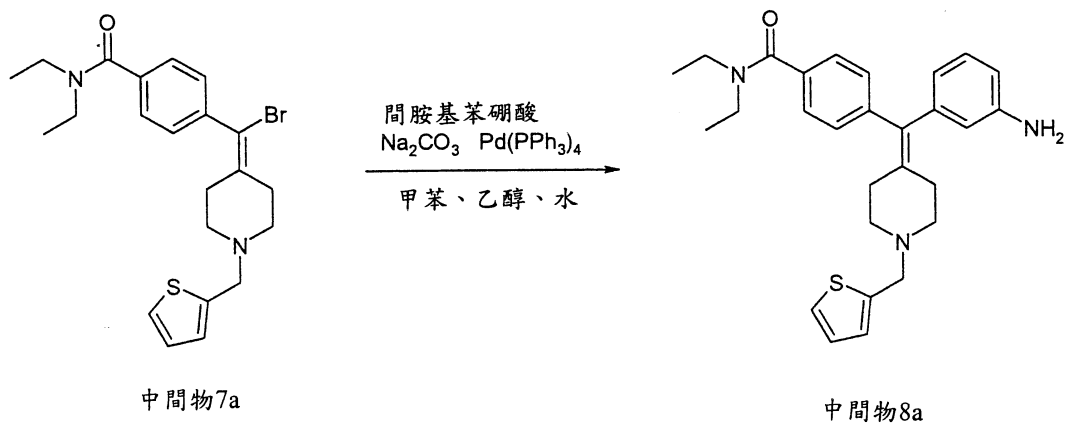
向中間物 5(15.6 g, 34.6 mmol)於二氯甲烷(200 ml)之溶液中加入三氟乙酸(30 ml, 311 mmol)。於室溫下，將溶液攪拌16個小時。接著以飽和NaHCO₃中和該溶液且以二氯甲烷(3×100 mL)來萃取水層，且將組合之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮以產生淺黃色固體中間物 6(12.05 g, 99%)。

中間物 7a：4-{溴基[1-(噻吩-2-基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}-*N,N*-二乙基苯甲醯胺



向中間物 6 (1.4 g, 3.99 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (30 ml) 中的溶液中加入 2-噻吩甲醛 (thiophene carboxaldehyde) (746 μ l, 7.99 mmol) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.694 g, 7.99 mmol)。於室溫下，於氮氣下攪拌反應。18 小時後，以二氯乙烷來稀釋反應且以飽和碳酸氫鈉水溶液來洗滌。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物，並對其進行過濾及濃縮。藉由急驟層析法來純化所得材料，溶離乙酸乙酯/己烷 (7:3) 以產生無色稠油中間物 7a (1.702 g, 95%)。

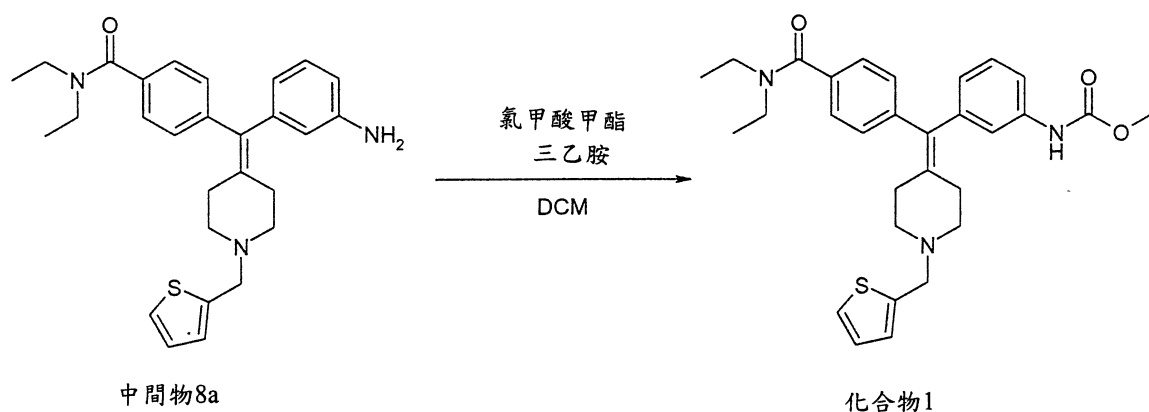
中間物 8a：4-[(3-胺基苯基)[1-(噻吩-2-基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基]-N,N-二乙基苯甲醯胺



將間胺基苯硼酸單水化物 (0.886 g, 5.71 mmol) 及含水碳酸鈉 (2M, 4.76 ml, 9.52 mmol) 加入至中間物 7a (1.702 g, 3.81 mmol) 於甲苯 (40 ml) 與乙醇 (8ml) 之混合物中的溶液中。接著於加入四三苯基膦鈀 (palladium tetrakis(triphenylphosphine)) (0.439 g, 0.38 mmol) 之前，使氮氣於溶液中起泡 25 分鐘。

於 90°C 下將溶液加熱 5 小時，接著將其冷卻且加入飽和氯化銨 (40 ml) 及乙酸乙酯。以兩部份的乙酸乙酯來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由急驟層析法來純化所得材料，於二氯甲烷中溶離 5% 甲醇以產生黃色泡沫中間物 8a (1.605 g, 91%)。

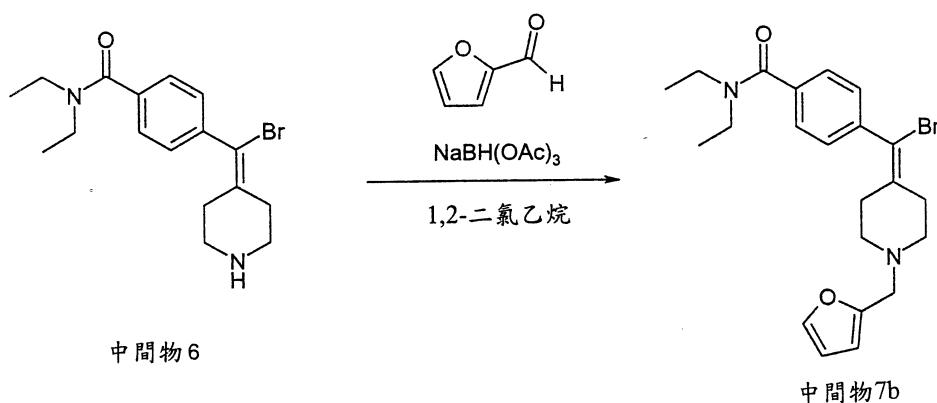
化合物 1：[3-[[4-[(二乙基胺基)羰基]苯基][1-(2-噻吩基甲基)-4-六氫吡啶基]甲基]苯基]-胺基甲酸，甲酯



將三乙胺 (436 μ l, 3.13 mmol) 加入至中間物 8a (465 mg, 1.01 mmol) 於二氯乙烷 (10 ml) 中之溶液中，隨後加入氯甲酸甲酯 (86 μ l, 1.11 mmol)。將溶液攪拌一個小時且加入飽和碳酸氫鈉 (10 ml)。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由反相層析法於含有 0.1% 三氟乙酸的水中溶離 10% 至 40% 乙腈，來純化殘餘物。獲得三氟乙酸鹽產物且將該產物凍乾以產生無色固體化合物 1 (70 mg, 12% 產率)。純度 (HPLC)：>99% (215 nm)；>99% (254 nm)；>99% (280

nm)。實驗值：C，57.56；H，5.46；N，6.35。 $C_{30}H_{35}N_3O_3S \times 1.4TFA \times 0.4H_2O$ 具有C，57.55；H，5.48；N，6.14 %。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09-1.17 (br s, 3H)、1.19-1.28 (br s, 3H)、2.68-2.76 (m, 6H)、3.23-3.30 (br s, 2H)、3.52-3.65 (m, 4H)、3.77 (s, 3H)、4.43 (s, 2H)、6.71-6.77 (m, 2H)、7.07-7.12 (m, 3H)、7.20-7.25 (m, 4H)、7.31 (d, $J = 8.58$ Hz, 2H)、7.44 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1.09 Hz, 1H)。

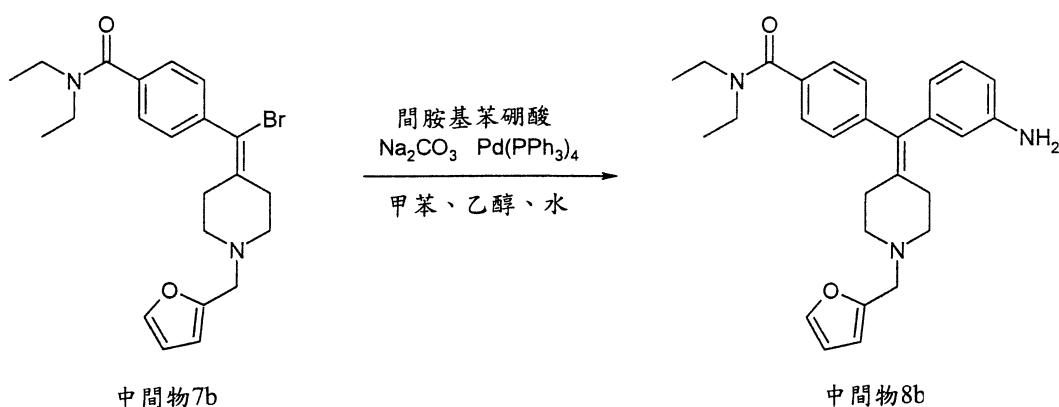
中間物 7b：4-{溴基[1-(2-呋喃基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}-N,N-二乙基苯甲醯胺



將2-呋喃甲醛(62 μ l, 7.99 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.694 g, 7.99 mmol)加入至中間物 6(1.4 g, 3.99 mmol)於1,2-二氯乙烷(30 ml)之溶液中。於室溫下，於氮氣下攪拌反應。18小時後，以二氯乙烷來稀釋反應且以飽和碳酸氫鈉水溶液來洗滌。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由急驟層析法來純化所得材料，溶離乙酸乙酯/己烷(7:3)以產

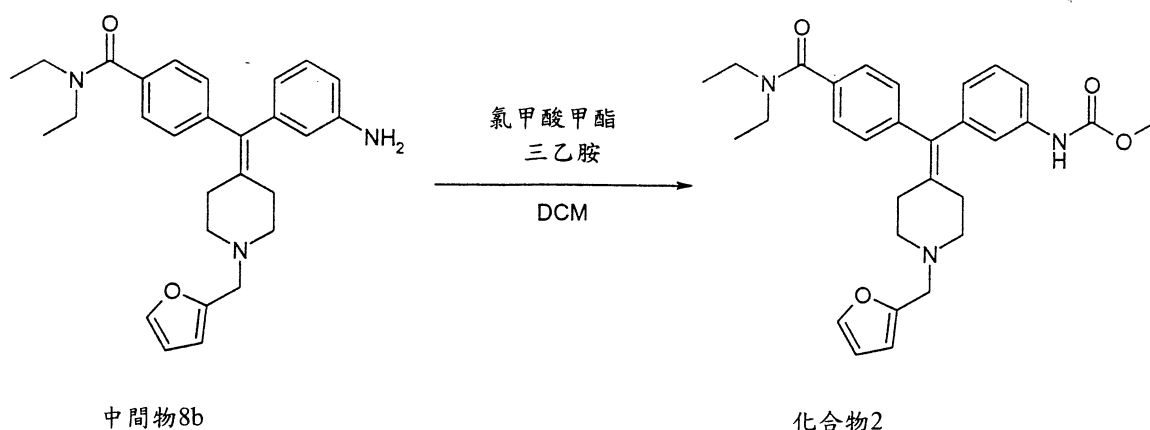
生淺黃色油之中間物7b(1.503 g, 87%)。

中間物 8b：4-[(3-胺基苯基)[1-(2-呋喃基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}-*N,N*-二乙基苯甲鹽胺



將間氨基苯硼酸單水化物(1.145 g, 7.39 mmol)及含水碳酸鈉(2M, 6.15 ml, 12.31 mmol)加入至中間物 7b(2.120 g, 4.93 mmol)於甲苯(50 ml)及乙醇(10 ml)之混合物中的溶液中。接著於加入四三苯基膦鈰(0.569 g, 0.49 mmol)之前，使氮氣於溶液中起泡25分鐘。於90℃下將溶液加熱5小時，接著將其冷卻且加入飽和氯化銨(40 ml)及乙酸乙酯。以兩部份的乙酸乙酯來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由急驟層析法來純化所得材料，於二氯甲烷中溶離5%甲醇以產生黃色泡沫中間物 8b(1.967 g, 90%)。

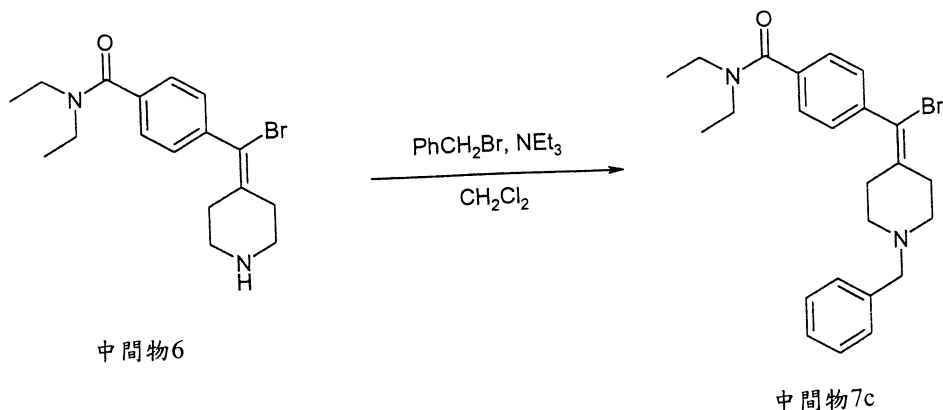
化合物2：[3-[[4-[(二乙基氨基)羰基]苯基][1-(2-呋喃基甲基)-4-六氢吡啶基]甲基]苯基]-氨基甲酸，甲酯



將三乙胺(836 μ l, 5.98 mmol)加入至中間物8b(858 mg, 1.93 mmol)於二氯乙烷(12 ml)之溶液中，隨後加入氯甲酸甲酯(164 μ l, 2.12 mmol)。將溶液攪拌一個小時且加入飽和碳酸氫鈉(10 ml)。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由反相層析法於包含0.1%三氟乙酸的水中溶離10%至40%乙腈，來純化殘餘物。藉由急驟層析法來再純化該產物，在二氯甲烷中溶離1%氫氧化銨10%甲醇。將產物溶解於二乙醚(20 ml)中，並加入HCl 1M於二乙醚(3 ml)中之溶液，且蒸發溶劑。獲得相應的鹽酸鹽及白色粉末狀(121 mg; 12%產率)產物，化合物2。純度(HPLC)：>99% (215 nm)；>99% (254 nm)；>99% (280 nm)。實驗值：C, 64.12；H, 6.74；N, 7.47。C₃₀H₃₅N₃O₄ × 1.4HCl × 0.5H₂O具有C, 64.15；H, 6.71；N, 7.48 %。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.24 (m, 6H)、1.87 (br s, 2H)、2.68 (br s, 2H)、2.98 (s, 3H)、3.00 (br s, 2H)、3.27 (br s, 2H)、3.45-3.60 (m, 4H)、4.29 (br s, 2H)、6.46 (br s, 1H)、6.80 (br s, 2H)、7.08 (br s, 2H)、

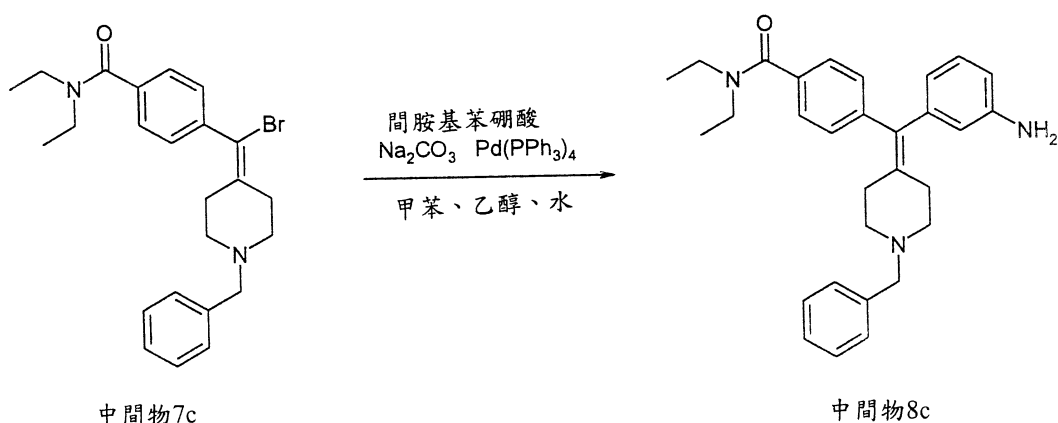
7.14 (br s, 1H)、7.26 (br s, 2H)、7.30 (br s, 2H)、7.51(br s, 1H)。

中間物 7c: 4-{溴基[1-(苯基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}-*N,N*-二乙基苯甲醯胺



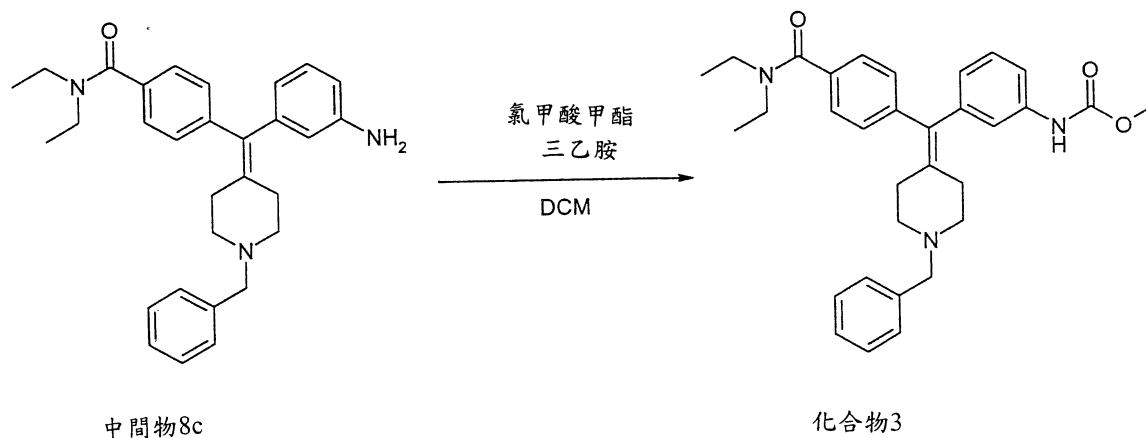
將三乙胺 (9.3 mL, 66.8 mmol) 及苄基溴 (3.2 mL, 26.9 mmol) 加入至中間物 6 (7.783, 22.2 mmol) 於二氯乙烷 (160 ml) 之溶液中。於室溫下，於氮氣下攪拌反應。24 小時後，以水來洗滌反應且以二氯甲烷來萃取水層。經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由急驟層析法來純化所得材料，溶離乙酸乙酯/己烷 (7:3) 以產生無色固體中間物 7c (6.89 g, 70%)。

中間物 8c: 4-{(3-胺基苯基)[1-(苯基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}-*N,N*-二乙基苯甲醯胺



將間氨基苯硼酸單水化物(3.96 g, 28.9 mmol)及含水碳酸鈉(2M, 29.0 ml, 58 mmol)加入至中間物 7c(8.50 g, 19.3 mmol)於二甲苯(120 ml)及乙醇(80 ml)之混合物中的溶液中。接著於加入四三苯基磷鈀(1.67 g, 1.4 mmol)之前，使氮氣於溶液中起泡25分鐘。於90℃下將溶液加熱18小時，接著將其冷卻且加入水(60 ml)及乙酸乙酯。以兩部份的乙酸乙酯來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃縮。藉由急驟層析法來純化所得材料，於二氯甲烷中溶離2%至4%甲醇以產生橙色泡沫中間物 8c(8.14 g, 93%)。

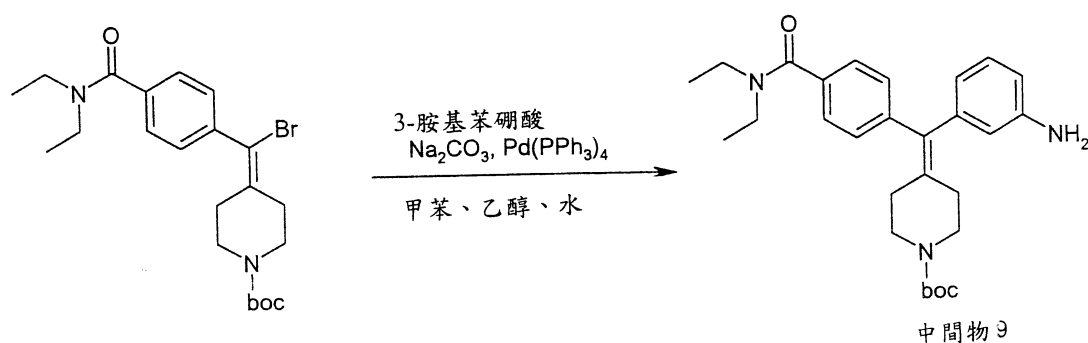
化合物 3： [3-[[4-[(二乙基胺基)羰基]苯基][1-(苯基甲基)-4-六氫吡啶基]甲基]苯基]-胺基甲酸，甲酯



將三乙胺(135 μ l, 0.97 mmol)加入至中間物 8c(400 mg, 0.88 mmol)於四氫呋喃(10 ml)之溶液中，隨後加入氯甲酸甲酯(75 μ l, 0.97 mmol)。將溶液攪拌一個小時且加入飽和碳酸氫鈉(10 ml)。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層，且經無水硫酸鈉來乾燥組合之有機萃取物並對其進行過濾及濃

縮。藉由反相層析法來純化殘餘物。獲得相應的三氟乙酸鹽及白色粉末狀產物(212 mg; 38%產率)。純度(HPLC): >99% (215 nm); >99% (254 nm); >99% (280 nm)。實驗值: C, 60.53; H, 5.56; N, 6.30。C₃₂H₃₇N₃O₃ × 1.6TFA × 0.2H₂O 具有 C, 60.60; H, 5.63; N, 6.02%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.07-1.11 (m, 3H)、1.19-1.22 (m, 3H)、2.40-2.51 (m, 2H)、2.70-2.78 (m, 2H)、3.08-3.11 (m, 2H)、3.23-3.28 (m, 2H)、3.49-3.51 (m, 4H)、3.68 (s, 3H)、4.32 (s, 2H)、6.76-6.79 (m, 1H)、7.21-7.24 (m, 4H)、7.31-7.35 (m, 3H)、7.45-7.50 (m, 5H)。

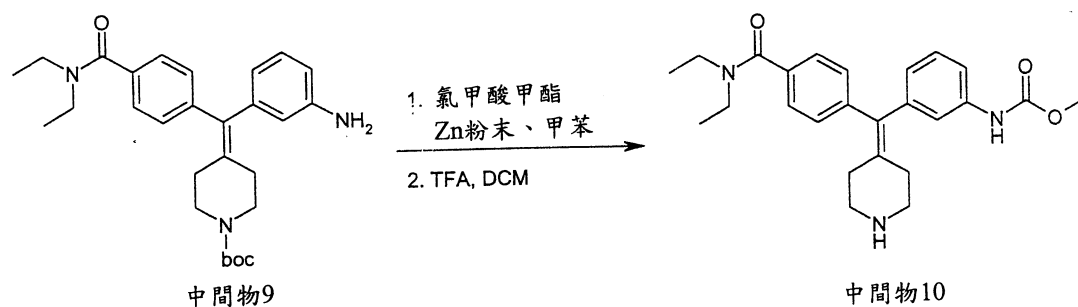
中間物9: 4-[(3-胺基苯基)[4-[(二乙基胺基)羰基]苯基]亞甲基]-1-六氫吡啶羧酸, 1,1-二甲基乙酯



將甲苯(130 mL)、乙醇(25 mL)、2.0 M碳酸鈉(16 mL, 32.4 mmol)及3-胺基苯硼酸(3.09 g, 19.9 mmol)加入至含有中間物5(5.94 g, 13.2 mmol)之燒瓶中。使溶液脫氣(degassed)20分鐘, 且接著加入四三苯基膦鈀(1.53 g, 1.32 mmol)。於90℃下, 將反應混合物於N₂下隔夜加熱。將反應濃縮且以乙酸乙酯來稀釋殘餘物。以兩部份的鹽水來洗滌溶液, 且乾

燥(Na_2SO_4)、過濾且濃縮該有機層。藉由急驟層析法在二氯甲烷中以3%甲醇溶離來純化殘餘物，以生成無色固體中間物9(6.12 g, 97%)。(400 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.18 (m, 3H)、1.18-1.28 (m, 3H)、2.27-2.36 (m, 4H)、3.23-3.34 (m, 2H)、3.40-3.48 (m, 2H)、3.49-3.58 (m, 2H)、3.60-3.66 (m, 2H)、6.38-6.41 (m, 1H)、6.50-6.59 (m, 2H)、7.08 (t, $J = 7.60$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H)、7.30 (d, $J = 8.17$ Hz, 2H)。

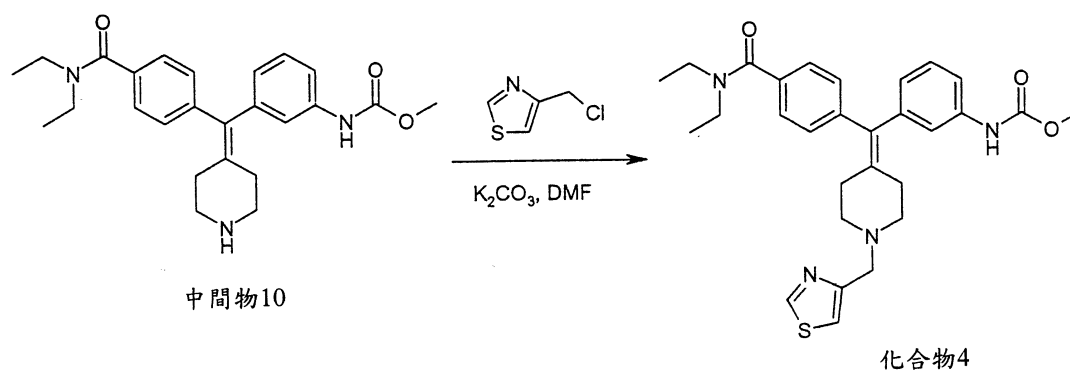
中間物10：甲基3-[{4-[(二乙基胺基)羰基]苯基}(六氫吡啶-4-基)甲基]胺基甲酸苯酯



於無水甲苯(10 mL)中一起攪拌氯甲酸甲酯(0.22 mL, 2.89 mmol)及鋅粉(0.190 g, 2.89 mmol)10分鐘。中間物9(1.34 g, 2.89 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液被插管至反應混合物中。於室溫下，將反應於氮氣中隔夜攪拌。以二氯甲烷來稀釋溶液且以飽和碳酸氫鈉水溶液來洗滌溶液。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層，且以一個部份的鹽水來洗滌組合之有機萃取物並對其進行乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。藉由急驟層析法於己烷中以0%至50%乙酸乙酯溶離來

純化殘餘物。將材料溶解於二氯甲烷(50 mL)中，並加入三氯乙酸(5 mL)。於室溫下，將反應攪拌18小時。緩慢加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並接著進行相分離。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層。以一個部份的鹽水來洗滌組合之有機萃取物，且接著對其進行乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮以產生無色固體中間物10(0.908 g, 75%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.17 (m, 3H)、1.20-1.28 (m, 3H)、2.43-2.53 (m, 4H)、2.99-3.09 (m, 4H)、3.23-3.34 (m, 2H)、3.49-3.59 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、6.77-6.80 (m, 1H)、7.11-7.17 (m, 3H)、7.21-7.26 (m, 1H)、7.27-7.33 (m, 3H)。

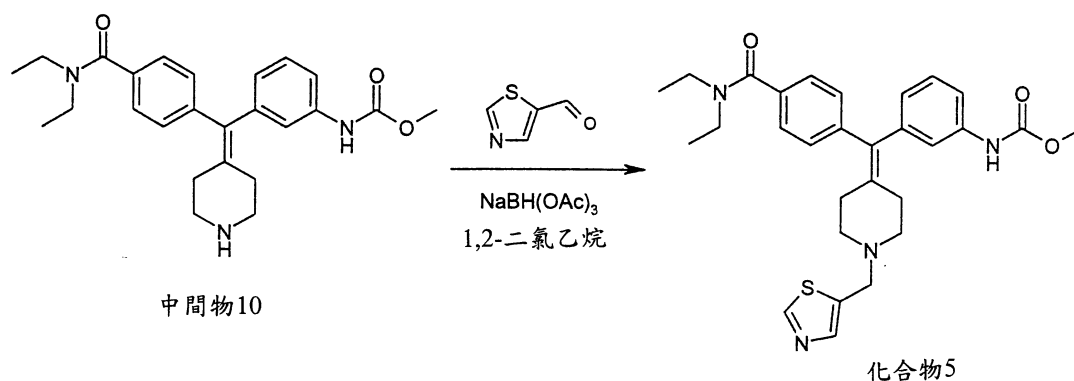
化合物4：甲基3-{{4-[(二乙基胺基)羧基]苯基}[1-(1,3-噻唑-4-基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸苯酯



將碳酸鉀(0.186 g, 1.35 mmol)及鹽酸4-氯甲基噻唑(0.229 g, 1.35 mmol)加入至中間物10(0.284 g, 0.944 mmol)於無水DMF(8 mL)之溶液中。於室溫下，將反應於氮氣中攪拌兩日。濃縮反應混合物，並以二氯甲烷來稀釋殘餘物且以飽和碳酸氫鈉水溶液來洗滌該殘餘物。以兩部份的二氯甲烷來萃取水層，且對組合之有機萃取物進行乾燥

(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。藉由反相層析法，於含有0.1%三氟乙酸之水中溶離10%至45%乙腈來純化殘餘物。得到其TFA鹽產物且將產物凍乾以產生無色固體化合物4(0.183 g, 41%)。純度(HPLC)：>99% (215 nm)；>99% (254 nm)；>99% (280 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.13 (br t, J = 6.83 Hz, 3H)、1.25 (br t, J = 7.03 Hz, 3H)、2.90-2.97 (m, 4H)、3.27-3.35 (m, 2H)、3.49-3.58 (m, 6H)、3.70-3.73 (m, 3H)、4.87 (s, 2H)、6.83-6.87 (m, 1H)、7.24-7.32 (m, 4H)、7.38 (d, J = 8.20 Hz, 2H)、7.41-7.44 (m, 1H)、8.31 (d, J = 2.15 Hz, 1H)、9.19 (d, J = 1.76 Hz, 1H)。

化合物5：甲基3-{{4-[(二乙基胺基)羰基]苯基}[1-(1,3-噻唑-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸苯酯

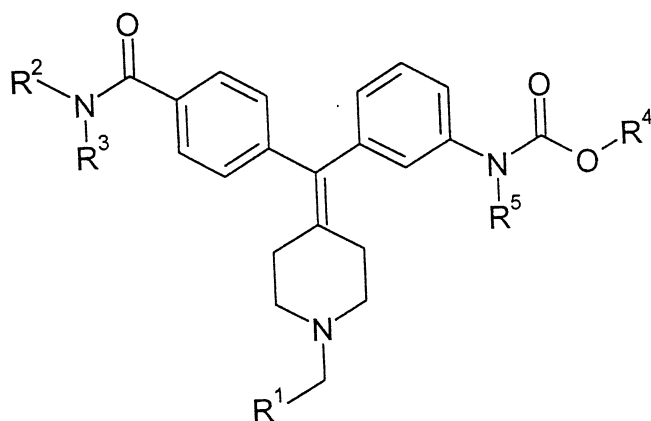


將噻唑-5-甲醛(0.107 g, 0.949 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.214 g, 1.01 mmol)加入至中間物10(0.250 g, 0.593 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中的溶液中。於室溫下，將反應於氮氣中攪拌兩日。以二氯甲烷來稀釋混合物，且以飽和碳酸氫鈉水溶液來洗滌該混合物。以兩部份的二氯甲烷

來萃取水層，且對組合之有機萃取物進行乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。藉由反相層析法，於含有0.01%三氟乙酸之水中溶離10%至45%乙腈來純化殘餘物。得到其TFA鹽之產物且將該產物凍乾以產生無色固體化合物5(0.191 g, 51%)。純度(HPLC)：>99%(215 nm)；>99% (254 nm)；>99%(280nm)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.12 (br t, $J = 6.64$ Hz, 3H)、1.24 (br t, $J = 7.03$ Hz, 3H)、2.52-2.85 (m, 4H)、3.25-3.34 (m, 4H)、3.48-3.58 (m, 4H)、3.69-3.73 (m, 3H)、4.73 (s, 2H)、6.78-6.83 (m, 1H)、7.23-7.28 (m, 4H)、7.36 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、7.38-7.42 (m, 1H)、8.08-8.10 (m, 1H)、9.18-9.21 (m, 1H)。

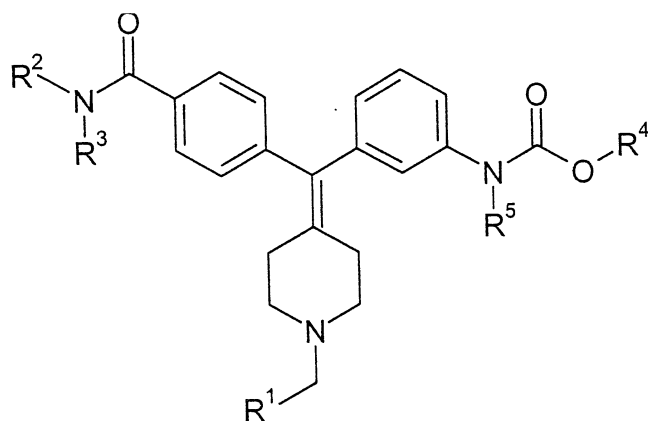
伍、中文發明摘要：

本發明製備一種具有以下通式之化合物：



及其鹽、其對映異構體及包含該等化合物之醫藥組合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如說明書中所定義。此等化合物可用於治療，尤其是處理疼痛。

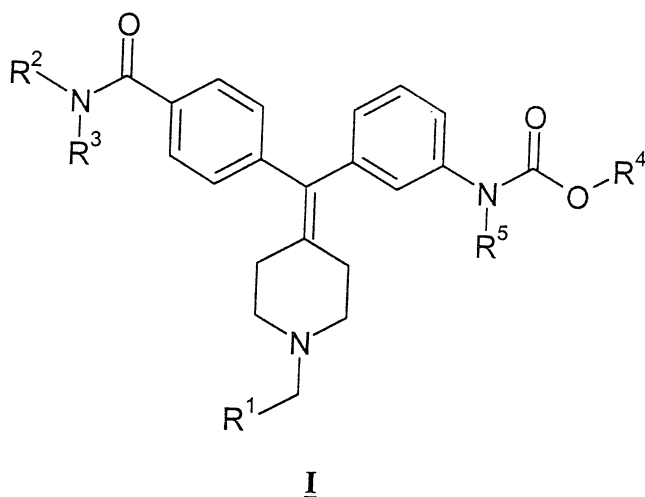
陸、英文發明摘要：



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as defined in the specification, as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

拾、申請專利範圍：

1. 一種具有通式I化合物、其醫藥上可接受之鹽、其非對映異構體、對映異構體或混合物：



其中

R^1 係選自 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基，其中該 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基係視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係個別地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基係視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，

其中 R^1 係選自：苯基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；咪唑基；三唑基；吡咯基；噻唑基及N-伸氧-吡啶基，其中 R^1 視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： C_{1-6} 烷基、經鹵代之 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氯、氟、溴及碘；

R^2 、 R^3 及 R^4 個別地為 C_{1-3} 烷基及經鹵代之 C_{1-3} 烷基；

R^5 選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： C_{1-6} 烷基、經鹵代之 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氯、氟、溴及碘。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，

其中 R^1 係選自苯基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；咪唑基；吡咯基及噻唑基，其中 R^1 視情況以一或多個選自下列基團的一基團來取代 R^1 ： C_{1-6} 烷基、經鹵代之 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氯、氟、溴及碘；

R^2 、 R^3 及 R^4 個別地為 C_{1-3} 烷基及經鹵代之 C_{1-3} 烷基；且

R^5 為氫。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，

其中 R^1 係選自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基及噻唑基；

R^2 及 R^3 為乙基

R^4 為 C_{1-3} 烷基；且

R^5 為氫。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自：

[3-[[4-[(二乙基胺基)羰基]苯基][1-(2-噻吩基甲基)-4-六氫吡啶基]甲基]苯基]-胺基甲酸，甲酯；

[3-[[4-[(二乙基胺基)羰基]苯基][1-(2-呋喃基甲基)-4-六氫吡啶基]甲基]苯基]-胺基甲酸，甲酯；

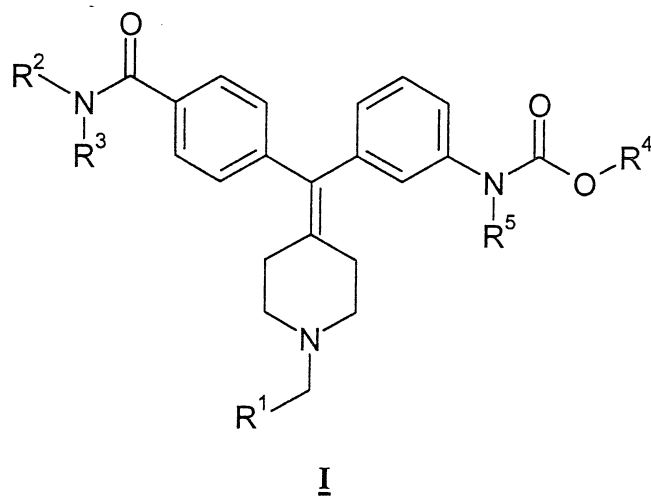
[3-[[4-[(二乙基胺基)羰基]苯基][1-(苯基甲基)-4-六氫吡啶基]甲基]苯基]-胺基甲酸，甲酯；

甲基3-{{4-[(二乙基胺基)羰基]苯基}[1-(1,3-噻唑-4-基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸苯酯；

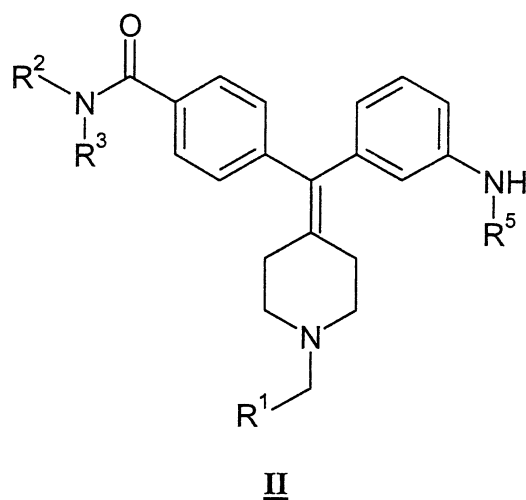
甲基3-{{4-[(二乙基胺基)羰基]苯基}[1-(1,3-噻唑-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸苯酯；

及其醫藥上可接受之鹽。
6. 如申請專利範圍第1-5項中之任一項之化合物，其用作藥物。
7. 一種如申請專利範圍第1-5項中之任一項之化合物在製造供治療疼痛、焦慮或胃腸機能失調症用之藥物中的用途。
8. 一種包含如申請專利範圍第1-5項中之任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。
9. 一種用於治療溫血動物之疼痛的醫藥組合物，其包含在治療學上有效量的如申請專利範圍第1-5項中之任一項之化合物。
10. 一種用於治療溫血動物之胃腸機能失調症的醫藥組合物，其包含在治療學上有效量的如申請專利範圍第1-5項中之任一項之化合物。

11. 一種用於製備式I化合物之方法，其包含：



使式II化合物與X-C(=O)-O-R⁴反應：



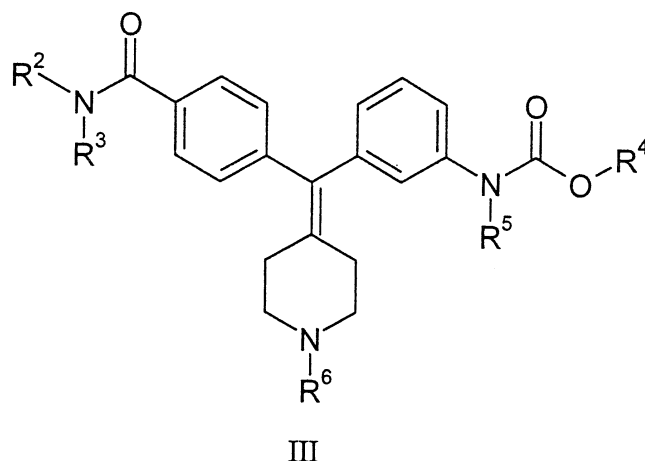
其中

X為Cl、Br或I；

R¹係選自C₆₋₁₀芳基及C₂₋₆雜芳基，其中該C₆₋₁₀芳基及C₂₋₆雜芳基視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代：-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R及-NRC(=O)-OR，其中R個別地為氫或C₁₋₆烷基；且

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 個別地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基。

12. 一種式III化合物：

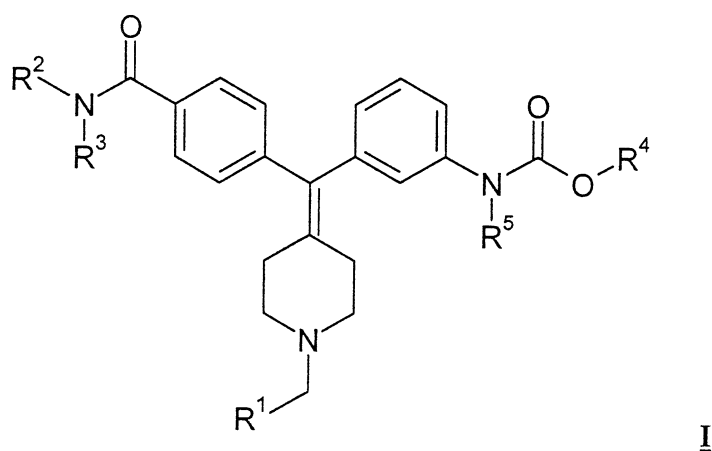


其中

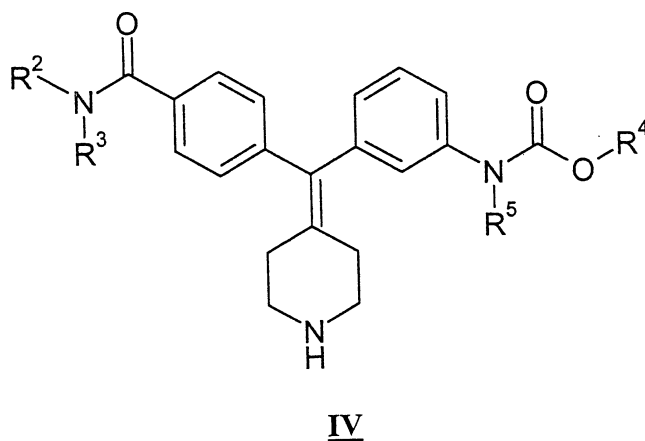
R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 個別地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

R^6 係選自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-C_{1-6}$ 烷基。

13. 一種用來製備式I化合物之方法，其包含：



使式IV之化合物與 R^1 -CHO或 R^1CH_2 -X反應：



其中

X為Cl、Br或I；

R^1 係選自 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基，其中該 C_{6-10} 芳基及 C_{2-6} 雜芳基視情況以一或多個選自下列基團的基團來取

代： $-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 及 $-NRC(=O)-OR$ ，其中R個別地為氫或 C_{1-6} 烷基；且

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 可獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基視情況以一或多個選自下列基團的基團來取代： $-R$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 及 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ ，其中 R 個別地為氫或 C_{1-6} 烷基。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

