

發明專利說明書

(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：96126020

※申請日期：96年07月17日

※IPC分類：

C07D 333/50 (2006.01)

C07D 333/66 (2006.01)

C07D 307/77 (2006.01)

C07D 307/78 (2006.01)

C07D 209/64 (2006.01)

C07D 221/02 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 胺基茛滿衍生物或其鹽

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 安斯泰來製藥股份有限公司

(英) ASTELLAS PHARMA INC.

代表人：(中) 1. 野木森雅郁

(英) 1. NOGIMORI, MASAFUMI

地 址：(中) 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目三番一一號

(英) 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411

Japan

國籍：(中英) 日本

JAPAN

三、發明人：(共 8 人)

1. 姓 名：(中) 林邊敏

(英) HAYASHIBE, SATOSHI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓 名：(中) 山崎真五

(英) YAMASAKI, SHINGO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓 名：(中) 渡邊和志

(英) WATANABE, KAZUSHI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓 名：(中) 白石宜之

(英) SHIRAISHI, NOBUYUKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 鈴木大輔
(英) SUZUKI, DAISUKE

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 星井博昭
(英) HOSHII, HIROAKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 大森淳彌
(英) OHMORI, JUNYA

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 金山隆俊
(英) KANAYAMA, TAKATOSHI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、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. 日本 ; 2006/07/18 ; 2006-195307 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：胺基茛滿衍生物或其鹽

本發明提供一種安全域廣之 NMDA 拮抗藥，可用於阿滋海默症、腦血管性癱瘓症、帕金森氏症、缺血性腦中風、疼痛之治療劑，或此等之預防劑之化合物。

藉由茛滿、環五〔b〕噻吩、環五〔b〕呋喃、環五〔b〕吡啶、或環五〔c〕吡啶環、或 2,3-二氫-1-苯並呋喃、2,3-二氫-1-苯並噻吩、吲哚啉環等之於碳原子上有胺基及 R^1 （低級烷基、環烷基、-低級伸烷基-芳基、有取代基亦可之芳基等）、於其相鄰之碳原子上有 R^2 及 R^3 （相同或相異之低級烷基，或芳基）為特徵之新穎之化合物或其鹽，及以彼等為有效成分之 NMDA 拮抗藥來解決課題。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

七、指定代表圖：

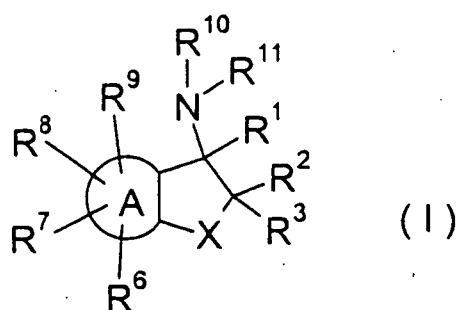
(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

式 (I)

【化5】



九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥，特別是作為 NMDA 受器拮抗藥有用之胺基茛滿衍生物或其鹽，及將彼等作為有效成分之 NMDA 受器拮抗藥。本發明之胺基茛滿衍生物或其鹽，及將彼等作為有效成分之 NMDA 受器拮抗藥於治療或預防阿滋海默症、腦血管性癱瘓症、帕金森氏症、缺血性腦中風、疼痛等有用。

【先前技術】

麩胺酸於哺乳動物之中樞神經系中作為神經傳達物質而活動，藉由於突觸存在之麩胺酸受器調節神經細胞之活性或神經傳達物質之放出。現在、麩胺酸受器由許多藥理學的及生理學的研究，分類為「離子通道內藏型」與「代謝調節型」（Hollmann M. and Heinemann S., *Annu. Rev. Neurosci.*, 17 (1994) 31-108）。NMDA（N-甲基-D-天冬胺酸）受器，為對致效劑 NMDA 有特異的感受性之離子通道內藏型之麩胺酸受器（Moriyoshi K. et al., *Nature*, 354 (1991) 31-37; Meguro H. et al., *Nature*, 357 (1992) 70-74）、對 Ca^{2+} 有高透過性（Iino M. et al., *J. Physiol.*, 424 (1990) 151-165）。NMDA 受器位於中樞神經系內表現具有特徵性之模式（Ozawa S. et al., *Prog. Neurobiol.*, 54 (1998) 581-618）。

由許多藥理學的及生物學的研究、認為 NMDA 受器與

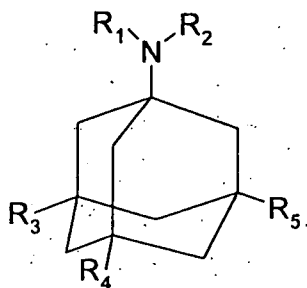
記憶・學習等高層次神經機能有關 (Morris RG. et al., Nature, 319 (1986) 774-776; Tsien JZ et al., Cell, 87 (1996) 1327-1338) 。另一方面，NMDA 受器活性之急性或慢性的亢進或抑制與種種之神經疾患，如缺血性腦中風、出血性腦障害、外傷性腦障害、神經變性疾患 (阿滋海默症、腦血管性癡呆症、帕金森氏症、亨丁頓舞蹈症、筋萎縮性軸索硬化症等) 、青光眼、AIDS 腦症、依存症、統合失調症、憂鬱症、躁病、壓力性疾病、癲癇、疼痛等有關 (Beal MF., FASEB J., 6 (1992) 3338-3344; Heresco-Levy U. and Javitt DC., Eur. Neuropsychopharmacol., 8 (1998) 141-152; Hewitt DJ., Clin. J. Pain, 16 (2000) S73-79) 。所以認為可控制 NMDA 受器活性之藥劑於臨床上是非常有用的。

作為控制 NMDA 受器活性之藥劑，有許多非競爭性 NMDA 受器拮抗藥被提出，但彼等之多數係基於 NMDA 受器拮抗作用，有幻覺、錯亂等精神異常、眩暈等副作用而未於臨床上使用。既存之 NMDA 受器拮抗藥中數種，測試如 K 他命、右美沙芬在臨床上對疼痛等之應用 (Fisher K. et al., J. Pain Symptom Manage., 20 (2000) 358-373) 。但是，彼等之治療安全域狹窄，臨床上之使用是受限的 (Eide PK et al., Pain, 58 (1994) 347-354) 。又，副作用比較少之非競爭性 NMDA 受器拮抗藥方面，已知有美金胺 (Parsons CG. et al., Neuropharmacol., 38 (1999) 735-767) ，最近，有對阿滋海默症有效之報告 (Reisberg

B. et al., N. Engl. J. Med., 348 (2003) 1333-1341)。
 但是，美金胺作為治療藥之安全域也不能說是充分，故期望能有安全域更廣之 NMDA 受器拮抗藥 (Ditzler K., Arzneimittelforschung, 41 (1991) 773-780; Maier C et al., Pain, 103 (2003) 277-283; Riederer P et al., Lancet, 338 (1991) 1022-1023)。又，那樣的安全域優異之 NMDA 受器拮抗藥之製備為期待 NMDA 受器拮抗藥有新的臨床用途。

專利文獻 1 中，有下述一般式所表示之金剛烷衍生物、或由其醫藥所能容許之酸付加鹽所成，為腦缺血之預防及治療用之醫藥組成物。

【化1】

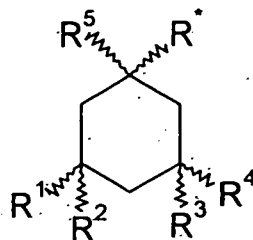


(式中， R_1 及 R_2 為相同或相異之氫、碳數 1~6 之直鏈或支鏈烷基等， R_3 及 R_4 為相同或相異之氫、碳數 1~6 之烷基等，又， R_5 為氫或碳數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，式中記號詳細請參考公報)。

專利文獻 1 中之作為試驗化合物 No.1 方面，有上述之美金胺 (美金胺在上述式中， R_1 、 R_2 及 R_3 為氫、 R_4 及 R_5 為甲基所表示之化合物)。

又，於專利文獻 2 中，作為 NMDA 受器拮抗藥方面，
有下述一般式所示之 1-胺基-烷基環己烷。

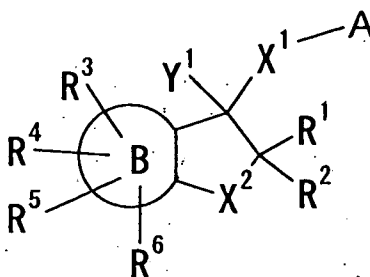
【化 2】



(式中， R^* 為 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ ， $n+m=0$
、1 或 2， $R^1 \sim R^9$ 為各自獨立由氫原子、及 C_{1-6} 之低級烷基
所成群中選出，至少 R^1 、 R^4 、及 R^5 為低級烷基，式中
記號詳細請參考公報)。

又，本申請人於專利文獻 3 中，提出作為 NMDA 受器
拮抗藥之下述一般式所示之環狀胺基衍生物。

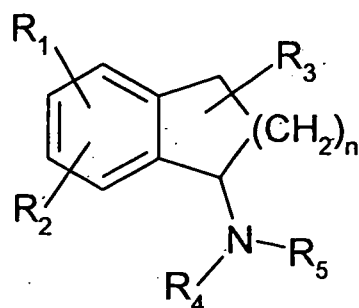
【化 3】



(式中，A 表示於環內可具有雙鍵、交聯、 $R^7 \sim R^{11}$ 之取
代基之 5~8 員環狀胺基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (低級烷基)、或
 N (低級烷基)₂；B 環表示苯、噻吩、呋喃、吡咯、5~7
員環烷烴、或 5~7 員環鏈烯； X^1 表示鍵結、低級伸烷基
、或 $-L^3-D-L^4-$ ； Y^1 表示 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、 $-NH_2$ 、或 $-N_3$
，其他式中記號詳細請參考公報)。

又，專利文獻 4 中，作為帕金森氏症等治療劑方面，
有下述一般式所示之 1-胺基茛滿。

【化 4】



(式中， R_1 及 R_2 為獨立表示氫、羥基、烷基、烷氧基等； R_3 為表示氫、烷基、羥基、烷氧基等； R_4 及 R_5 為獨立地表示氫、烷基、芳基等； n 表示 0、1、2)。

專利文獻 1：專利第 2821233 號公報

專利文獻 2：國際公開第 99/01416 號文件

專利文獻 3：國際公開第 2006/033318 號文件

專利文獻 4：國際公開第 95/18617 號文件

【發明內容】

發明所欲解決之課題

隨著老人人口的增加，阿滋海默症、腦血管性癱瘓症、缺血性腦中風等增加的今日，於醫療現場期盼製造出有對彼等疾患及帕金森氏症、疼痛等治療，或預防有效，具有更廣安全域之 NMDA 受器拮抗藥。本發明目的為提供有良好 NMDA 受器拮抗作用，且安全域廣之新規胺基茛滿衍生物、或其鹽，進一步提供含此等之醫藥。

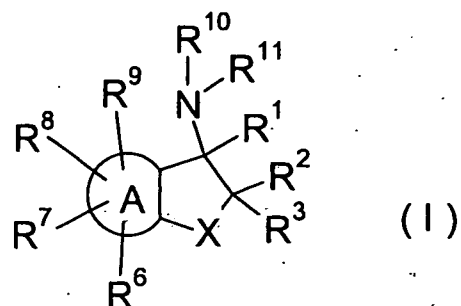
解決課題之方法

本發明者們發現茛滿、環五〔b〕噻吩、環五〔b〕呋喃、環五〔b〕吡啶、或環五〔c〕吡啶環、或 2,3-二氫-1-苯並呋喃、2,3-二氫-1-苯並噻吩、吡啶環等碳原子上有胺基及 R^1 （低級烷基、環烷基、-低級伸烷基-芳基、有取代基亦可之芳基等）、於其相鄰之碳原子上有 R^2 及 R^3 （相同或相異之低級烷基、或芳基）之下述一般式（I）或（Ia）所示之新穎之胺基茛滿衍生物或其鹽，具有良好之 NMDA 受器拮抗作用且安全域廣，完成本發明。即，本發明係關於下述一般式（I）或（Ia）所示之胺基茛滿衍生物、或其鹽（以下、記載為「本發明化合物（I）」或「本發明化合物（Ia）」）。另外本發明亦關於以本發明化合物（I）或（Ia）或其鹽作為有效成分之 NMDA 受器拮抗藥，特別是阿滋海默症、腦血管性癱瘓症、缺血性腦中風、疼痛等治療劑或預防劑。又，本發明中「胺基茛滿衍生物」之用語，如上述，係指環五〔b〕噻吩、環五〔b〕呋喃、環五〔b〕吡啶、或環五〔c〕吡啶環、廣義包含具有茛滿環以外環之「胺基茛滿類似物」，並不做限定。

本發明化合物（I）或（Ia）與專利文獻 3 及 4 之化合物可由，除了茛滿環等、胺基以外，具有氫原子以外之 R^1 （低級烷基、環烷基、-低級伸烷基-芳基、亦可有取代基之芳基等），且於其 α 位上，有氫原子以外之 R^2 及 R^3 （相同或相異之低級烷基、或芳基）之點等來看，可明確區分。

〔 1 〕 一種下述一般式 (I) 所示之化合物或其鹽。

【化 5】



(上述式 (I) 中之記號各自有以下之意義。

A 環：5 或 6 員雜環、或苯環，

X：C (R⁴) (R⁵)、O、S、或 N (R¹²)，

R¹：低級烷基、環烷基、-低級伸烷基-芳基、亦可具有取代基之芳基、亦可具有取代基之雜芳基、或鹵取代低級烷基，

R²、及 R³：相同或相異之低級烷基、或芳基，

R⁴、及 R⁵：相同或相異之氫原子、低級烷基、-O-低級烷基、-OH、-低級伸烷基-OH、或-低級伸烷基-O-低級烷基，

R⁶ ~ R⁹：相同或相異之氫原子、低級烷基、-O-低級烷基、鹵原子、鹵取代低級烷基、OH、CN、低級烯基、或含氮雜環基，

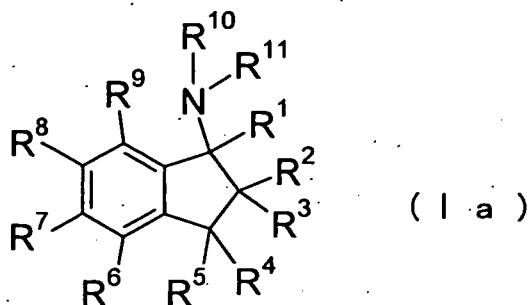
R¹⁰、及 R¹¹：相同或相異之氫原子、或低級烷基，

R¹²：氫原子、或低級烷基，

但是，R²、及 R³ 亦可與相鄰碳原子成爲一體形成環烷基）。

〔 2 〕 一種如下述一般式 (Ia) 所示之化合物或其鹽

【化6】



(上述式 (Ia) 中之記號各自有以下之意義。)

R^1 : 低級烷基、環烷基、-低級伸烷基-芳基、亦可具有取代基之芳基、亦可具有取代基之雜芳基、或鹵取代低級烷基，

R^2 、及 R^3 : 相同或相異之低級烷基、或芳基，

R^4 、及 R^5 : 相同或相異之氫原子、低級烷基、-O-低級烷基、-OH、-低級伸烷基-OH、或-低級伸烷基-O-低級烷基，

$R^6 \sim R^9$: 相同或相異之氫原子、低級烷基、-O-低級烷基、鹵原子、鹵取代低級烷基、OH、CN、低級烯基、或含氮雜環基，

R^{10} 、及 R^{11} : 相同或相異之氫原子、或低級烷基，

但是， R^2 、及 R^3 亦可與相鄰碳原子成爲一體形成環烷基)。

[3] 如 [2] 記載之化合物或其鹽，其中式 (Ia) 中之 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、及 R^{11} 各自爲氫原子。

[4] 如 [3] 記載之化合物或其鹽，其中式 (Ia) 中之 R^2 、及 R^3 爲相同或相異之低級烷基、或與相鄰碳原子

形成一體之環烷基。

〔5〕如〔1〕記載之化合物或其鹽，係由 2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-胺基、1-(4-氟苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1-(2-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1-(3-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、1,2,2,5-四甲基茛滿-1-胺基、1,2,2,6-四甲基茛滿-1-胺基、4-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、5-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、7-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、5-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、6-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、6-異丙氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、1-乙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1-異丙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1'-甲基-1',3'-二氫螺〔環丙烷-1,2'-茛〕-1'-胺基、2,4,5,5-四甲基-5,5-二氫-4H-環五〔b〕噻吩-4-胺基所選出。

〔6〕一種醫藥組成物，其特徵為含有〔1〕或〔2〕記載之化合物或其鹽。

〔7〕一種如〔6〕記載之醫藥組成物，其係 NMDA 受器拮抗藥。

〔8〕一種如〔6〕記載之醫藥組成物，其係癡呆症治療藥。

〔9〕一種〔1〕或〔2〕記載之化合物或其鹽之使用，其係用於 NMDA 受器拮抗藥或癡呆症治療劑之製造。

〔 10 〕一種癡呆症之治療方法，其特徵為包含將〔 1 〕或〔 2 〕記載之化合物或其鹽以治療有效量投與患者。

發明之效果

本發明化合物具有 NMDA 受器拮抗作用，對阿滋海默症、腦血管性癡呆症、帕金森氏症、缺血性腦中風、疼痛等之治療或預防有用。

實施發明之最佳形態

以下，具體說明本發明。

本說明書中一般式定義中「低級」之用語，並不特別限制，表示碳數 1～6 之直鏈或分支之碳鏈。而「低級烷基」方面，以甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、戊基、異戊基、己基、異己基等之直鏈或分枝狀之 C₁₋₆ 烷基為佳。此等中以碳數 1～4 之者為佳，以甲基、乙基更佳。

「低級伸烷基」方面，有伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基等外，有分枝之低級伸烷基亦佳。以碳數 1～3 之低級伸烷基為佳，以伸甲基及伸乙基更佳，而伸甲基又更佳。

「鹵原子」方面，有氟素原子、氯原子、溴原子、碘原子，其中以氟素原子、氯原子、及溴原子為佳。

「鹵取代低級烷基」方面，表示上述「低級烷基」之任意氫原子被「鹵原子」所取代之者，特以 CF₃ 為佳。

「環烷基」方面，係指碳數 3~8 之環烷基，

「 R^2 、及 R^3 與相鄰碳原子成爲一體形成環烷基」，具體上，係形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基而以環丙基爲佳。

「低級烯基」方面，有乙烯基、1-或 2-丙烯基、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。以乙烯基爲佳。

「低級炔基」方面，以乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等爲佳。

「芳基」爲碳數 6~14 個之 1~3 環系芳香族烴環基。以苯基、萘基、蒽基、菲基等爲佳、以苯基更佳。

「雜芳基」爲由氮原子、氧原子、硫原子所選出之含 1~4 個雜原子、表示 5 或 6 員環系雜芳香環基。以噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、嘧啶等爲佳，以噻吩基更佳。

「-低級伸烷基-芳基」方面，特別以苺基及苯乙基爲佳。

「亦可具有取代基之芳基」或「亦可具有取代基之雜芳基」之「取代基」方面，有低級烷基、-O-低級烷基、鹵原子、OH、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （低級烷基）、 $-N$ （低級烷基）₂，但不限於此。

「含氮雜環基」爲含 1~3 個氮原子之 3~7 員單環系含氮雜環基。以 4~6 員單環飽和雜環基爲佳，以氮雜環

丁基、吡咯烷基、哌啶基更佳。

「5 或 6 員雜環」係指噻吩、呋喃、吡啶環等。而本發明中，與相鄰環五烷環成爲一體，形成 5,6-二氫-5H-環五〔b〕噻吩、5,6-二氫-5H-環五〔b〕呋喃、6,7-二氫-5H-環五〔b〕吡啶、6,7-二氫-5H-環五〔c〕吡啶環等。

又，「X」爲 O、S 之雜原子、或表示 NR^{12} 外，係指 $C(R^4)(R^5)$ 。在此， $C(R^4)(R^5)$ 係指有 R^4 及 R^5 取代基之碳原子。

又，本發明化合物中，包含互變異構物、光學異構物等各種異構物之混合物或純化者。

本發明化合物有形成酸付加鹽的情況。又，依取代基之種類亦有形成與鹼之鹽的情況。相關鹽方面，具體上有鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等之礦酸；蟻酸、酢酸、丙酸、硝酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸等有機酸；與天冬胺酸、麩胺酸等酸性胺基酸之酸付加鹽；鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼；甲基胺基、乙基胺基、乙醇胺基等有機鹼；與賴胺酸、鳥胺酸等鹼性胺基酸之鹽或銨鹽等。

另外，本發明化合物中包含水和物、製藥學上可容許之各種溶劑和物及結晶多形之物質等。

當然，本發明化合物並不限於後述實施例中記載之化合物，包含上述一般式 (I) 或 (Ia) 所示之化合物及其製

藥學上所容許之鹽。

又，本發明化合物中，於生體內被代謝之如上述一般式 (I) 或 (Ia) 所示之化合物，或其鹽變換之化合物，也就是亦包含前驅藥。形成本發明化合物前驅藥之基方面，有於 Prog.Med.5: 2157-2161 (1985) 所記載之基及於廣川書店 1990 年刊「醫藥品之開發」第 7 卷分子設計 163~198 頁所記載之基。

〔製造法〕

本發明化合物，利用基於其基本骨格或取代基種類之特徵，可適用種種公知之合成法來製造。此時，依官能基種類，使該官能基在原料或中間體段階有適當之保護基，即，預先取代為可容易轉換為該官能基之基，在製造技術上是有效果的。接著，依必要將保護基除去，可得到所期望之化合物。此等官能基方面，如羥基及羧基等，彼等保護基方面，如於格林 (Greene) 及伍茲 (Wuts) 著「Protective Groups in Organic Synthesis」第 2 版所記載之保護基，將此等因應反應條件使用即可。

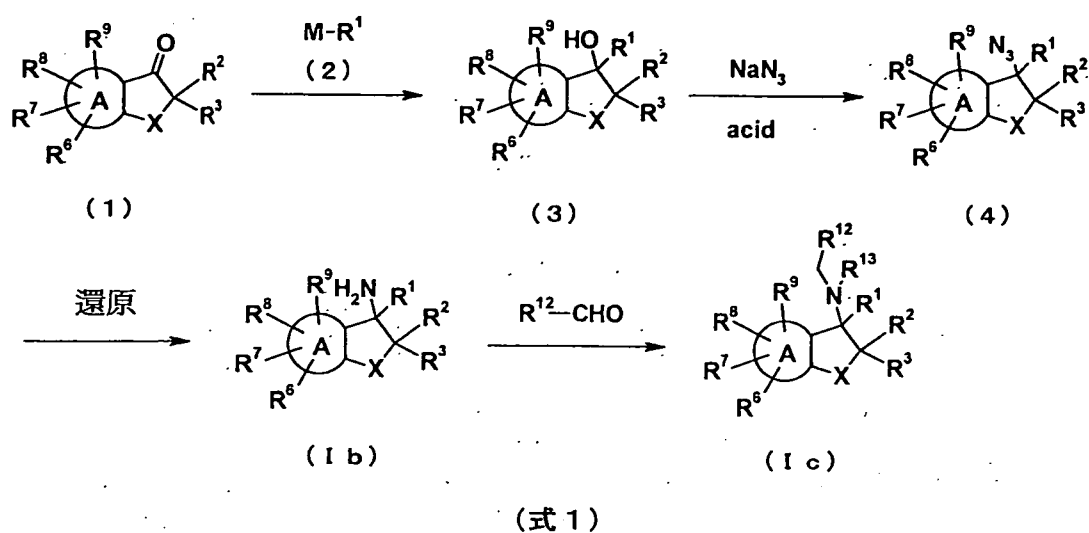
以下，說明本發明化合物 (I) 代表之製造法，但並不能說本發明化合物 (Ia) 亦可同樣地製造。

(製造法)

本發明化合物 (Ib) 可經式 1 所示之方法製造。也就是，藉由茚酮 (1) 與格林尼亞試劑或有機鋰試藥 (2) 於

四氫呋喃（以下稱「THF」）、二乙基醚、二氯甲烷等不活性溶劑中，從冷卻到室溫，依必要於加溫下反應，可得到醇體（3）。接著藉由將（3）於氯仿、1,2-二氯乙烷、甲苯等溶劑中，三氟醋酸、硫酸、甲烷磺酸等酸存在下，與疊氮化鈉、疊氮化三甲基矽烷等疊氮化劑從冷卻至室溫，另外依必要更在加溫下反應可得到疊氮體（4）。進一步藉由將（4）由常壓至加壓條件之氫環境下、乙醇、醋酸乙酯、THF、醋酸等溶劑中，使用鈀碳、雷氏鎳、氧化白金等觸媒，由室溫至加溫條件下接觸氫還原，或於THF、二乙基醚等不活性溶劑中，由冷卻至加溫，使用氫化鋰鋁等還原劑進行氫化還原，或將（4）於THF、甲醇、甲苯、水、或彼等之混合溶劑中，使用三苯基膦、三丁基膦等膦試藥於由室溫下至加溫下使其反應，可製造本發明化合物（I）中 R^{10} 、 R^{11} 皆為氫原子之化合物（Ib）。又，藉由將（Ib）在鈀碳、或銻碳觸媒等存在下，在醛與乙醇、THF等溶劑中，氫環境下、由室溫加溫使其反應可製造本發明化合物（I）中 R^{10} 、 R^{11} 之至少一者為低級烷基之化合物（Ic）。又，本發明化合物（I）可藉由下述式（Ib）或（Ic）任一者表示。

【化7】



(式中，A、X、 $R^1 \sim R^3$ 、 $R^6 \sim R^9$ 與上述者有相同定義。
又式中， R^{12} 為氫或低級烷基， R^{13} 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^{12}$ 或氫原子，
M 為鋰、halo-magnesium 等鹼金屬)。

本發明化合物 (I) 更可以藉由斯業者公知之基之修飾反應添附，得到具所期望取代基之化合物。以下說明其代表之反應。

本發明化合物 (I) 中 $R^6 \sim R^9$ 之任一為氰基之化合物，可藉由對應之 $R^6 \sim R^9$ 為溴之化合物，使用 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等觸媒存在下，DMF、N-甲基哌啶酮等溶劑中，加溫下使其反應而製造。

本發明化合物 (I) 中 X 為 $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 時， $R^3 \sim R^6$ 之任一為亦可具有取代基之芳基、或低級烯基、低級炔基之化合物，可藉由對應之 $R^3 \sim R^6$ 之任一為溴基、或碘基之化合物使用芳基硼酸或烯基硼酸、炔基硼酸、或彼等之硼酸酯，在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

等觸媒存在下，與 K_2CO_2 、 Na_2CO_2 、 KOH 、 CsF 、 $NaOEt$ 等鹼，於 DMF、N-甲基哌啶酮、DME、甲苯等溶劑、或彼等與水之混合溶劑中，加溫下使其反應而製造（鈴木反應）。

又，脫保護係在適當鹼存在下，於適當溶劑中進行。鹼之具體例方面有 $NaOH$ 、 KOH 、 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 等。溶劑之具體例方面有 THF、二氧陸園、二甘醇二甲醚等醚類； $MeOH$ 、 $EtOH$ 、 $i-PrOH$ 等醇類； $MeCN$ 及水、或此等之混合溶劑，可依反應基質種類、反應條件適宜地選擇。反應溫度依原料化合物種類、反應條件等而異，通常為冷卻～迴流下，以 $0^\circ C \sim 100^\circ C$ 為佳。

又，脫保護為在 $Pd-C$ 、 $Pd(OH)_2$ 、 PtO_2 等金屬觸媒存在下，適當溶劑中，氫環境下進行，或於適當之路易斯酸存在下，適當之溶劑中進行亦可。路易斯酸之具體例方面有 BCl_3 、 BBr_3 、 $AlCl_3$ 等，溶劑之具體例方面有 THF、二氧陸園等醚類、酢酸乙酯等酯類、 $MeOH$ 、 $EtOH$ 等醇類、 $MeCN$ 、或此等之混合溶劑，可依反應基質種類、反應條件而適宜地選擇。反應溫度依原料化合物種類、反應條件等而異，通常為冷卻～迴流下，以 $-80^\circ C \sim 30^\circ C$ 為佳。

如此製造之本發明化合物（I），係為游離、或作為其製藥學上所容許之鹽被純化。本發明化合物（I）之鹽可藉由於游離鹼之本發明化合物（I）以一般之造鹽反應而製造。

又，本發明化合物（I）或其製藥學上所容許之鹽，

作為其水和物、其溶劑和物、或結晶多形物質而純化精製。純化精製可用抽出、濃縮、餾去、結晶化、濾過、再結晶、各種層析等一般之化學操作而進行。

各種異構物，可藉由選擇適當之原料化合物，或利用異構物間物理的或化學的性質不同而分離。如光學異構物，藉由選擇適當之原料，或消旋化合物之消旋分割法（如導入一般光學活性酸之非對映異構體鹽進行光學分割之方法等）得到立體化學純化之異構物。

關於本發明化合物之 2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-胺基、1-(4-氟苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1-(2-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1-(3-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、1,2,2,5-四甲基茛滿-1-胺基、1,2,2,6-四甲基茛滿-1-胺基、4-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、5-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、7-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、5-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、6-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、6-異丙氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基、1-乙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1-異丙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺基、1'-甲基-1',3'-二氫螺〔環丙烷-1,2'-茛〕-1'-胺基、2,4,5,5-四甲基-5,5-二氫-4H-環五〔b〕噻吩-4-胺基或其鹽也可藉由上述方法將其（R）體與（S）體各自進行光學分割。

本發明化合物之 NMDA 受器拮抗作用，可以下所示之

試驗方法確認。

1. MK-801 鍵結試驗

1) 大鼠腦膜標本調整

由生後 10 週齡 SD 大鼠 30 隻 (日本 SLC) 取出全腦後，去除小腦。於含大腦部分添加 0.32 M Sucrose 溶液，以攪拌機打碎，進一步以鐵氟龍組織均質機磨碎。以 2800 rpm、4°C、15 分鐘離心分離，將其上清再以 15000g、4°C、20 分鐘離心分離。沈澱物以含 0.08% Triton X-100 之 50 mM Tris-HCl (pH7.5) 懸濁，於冰上 30 分鐘靜置後，以 15000g、4°C、20 分鐘離心分離。於沈澱物中添加 50 mM Tris-HCl (pH7.5) 使懸濁，以 15000g、4°C、20 分鐘離心分離。沈澱物再添加 50 mM Tris-HCl (pH7.5)，同樣地離心分離。於沈澱物中添加 20 ml 之 50 mM Tris-HCl (pH7.5) 懸濁，再以鐵氟龍組織均質機磨碎。將膜標本分別少量地注入試管，於超低溫槽 (−80°C) 保存。使用時以膜標本 5 倍容量之 5 mM Tris-HCl (pH7.5) 洗淨 2 次。以 5 mM Tris-HCl (pH7.5) 調製成 1 mg protein/ml 之濃度以供分析使用。

2) [³H] MK-801 結合分析

在於 1 μl 之 DMSO 中溶解之化合物溶液中添加 50 μl 之大鼠膜標本 (1 mg protein/ml)。更添加 50 μl 之 Ligand solution (600 nM Glutamate, 600 nM Glycine, 8 nM [³H])

MK-801 (PerkinElmer 社)) 進行攪拌，於室溫、45 分鐘進行反應。首先，使用 0.2% 聚伸乙基亞胺披覆之 Uni Filter Plate GF/B 96 (PerkinElmer 社) 回收膜標本，過濾器以 5 mM Tris-HCl (pH7.5) 清洗乾淨。於過濾器添加 Microsin 20 (PerkinElmer 社) 30 μ l，將於過濾器上捕捉之放射活性以多功能同位素/發光測定儀 (TopCount™; Beckman 社) 進行測定。相對於僅添加 DMSO 時 MK-801 (Final 1 μ M) 之阻礙比例當作 100%，將表示化合物為 50% 阻礙率之濃度訂為 IC₅₀ 算出。經對大鼠膜標本之 [³H] MK-801 之鍵結親和性以 Scatchard 解析求得 K_d=1.6 nM。化合物之 K_i 值以 $K_i = IC_{50} / (1 + \text{分析時之放射基團濃度} (4\text{nM}) / K_d \text{ 值} (1.6\text{nM}))$ 之計算式算出。

其結果，顯示本發明化合物有良好之 NMDA 受器親和性。本發明之代表的化合物 NMDA 受器親和性之 K_i 值如下述表 1 所示。

[表 1]

本發明化合物	K _i (μ M)	本發明化合物	K _i (μ M)
實施例 2	0.4	實施例 38	0.3
實施例 10	0.4	實施例 41	0.8
實施例 17	0.8	實施例 42	0.3
實施例 18	0.3	實施例 43	0.3
實施例 21	0.1	實施例 44	0.6
實施例 23	0.9	實施例 48	0.6
實施例 36	0.4	實施例 59	0.9
實施例 37	0.1	實施例 61	0.5

2.以 FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) 測定細胞內鈣濃度之試驗

1) 大鼠初代神經細胞之調整

將懷孕 19 日之 Wistar 大鼠 (日本 SLC) 以醚麻醉下切開胸部使其失血死亡。切開腹部後摘出子宮，取出胎兒。將全腦摘出後，於 Neurobasal medium (Glu, Asp-free) (Gibco 社) 中將大腦半球純化後除去髓膜。將大腦半球懸濁於經離心分離後回收之細胞分散溶液 (0.36mg/ml papain, 150U/ml DNase I, 0.02% L-Cysteine monohydrochloride monohydrate, 0.02% Bovine serum albumin, 0.5% Glucose, Ca^{2+} Mg^{2+} -free PBS)，於 37℃、處理 15 分鐘處理。於 400g、5 分鐘、離心分離後，將上清吸除去。於神經細胞培養液 (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.) 中懸濁，使用濾膜將細胞塊除去。計算活細胞數，以每孔 10 萬個細胞於 96 孔盤 (BioCoat PDL96W Black/Clear (日本 Becton, Dickinson and Company)) 上培養 (37℃、5% CO_2)。

2) 以 FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) 測定細胞內鈣濃度

將大鼠初代神經細胞 (DIV7-9) 培養液吸除去後，將細胞以 100 μl 之 Assay buffer (Hank's Balanced Salt Solution (Ca^{2+} , Mg^{2+} -free)，20 mM Hepes-NaOH (pH7.4)，1 mM CaCl_2) 洗淨 1 次。添加含 Fluo3 (同仁化

學) 之 100 μ l、Assay buffer，培養 1 小時 (37°C、5%CO₂)。將細胞以 100 μ l 之 Assay buffer 洗淨 3 次後，添加 1 μ l 之於 DMSO 溶解之化合物溶液及最終濃度 2.5 μ M 之含河魴毒素之 100 μ l 之 Assay buffer，培養 30 分鐘 (37°C、5%CO₂)。螢光強度之測定實施 2 秒，於測定開始 10 秒後加入含 0.5 μ l 之於 DMSO 溶解之化合物溶液之 50 μ l 之 ligand solution (Hank's Balanced Salt Solution (Ca²⁺, Mg²⁺-free), 20 mM Hepes-NaOH (pH7.4), 1 mM CaCl₂, 9 μ M NMDA, 30 μ M Glycine)，測定由開始計到 120 秒間之螢光強度。算出 120 秒間 (共 60 次) 之測定值平均值。相對於僅添加 DMSO 之情況，10 μ M MK-801 之阻礙比例為 100%，算出表示化合物為 50%阻礙率濃度 IC₅₀。

其結果，本發明化合物顯示有良好之 NMDA 受器拮抗作用。

含本發明化合物及其製藥學上所容許之鹽之 1 種或 2 種以上作為有效成分之醫藥組成物，通常使用製劑用之担體或賦形劑，使用其他添加劑調製為錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、液劑、注射劑、坐劑、軟膏、貼付劑等，經口的或非經口的投與。

本發明化合物之對人類之臨床投與量考量適用患者之症狀、體重、年齡及性別等而適宜地決定，通常成人每日經口為 0.1~500mg，非經口為 0.01~100mg，可將此量以 1 次或數次分開投與。投與量依種種條件而變動，故也有較上述投與量範圍少也足夠之情形。

本發明化合物之經口投與用固體組成物方面有錠劑、散劑、顆粒劑等。此般固體組成物中，1種或以上之活性物質為與至少1種之不活性稀釋劑、如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羥基丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙炔基吡咯烷酮、矽酸鋁鎂混合。組成物依常法，可含不活性稀釋劑以外之添加劑，如硬脂酸鎂般潤滑劑及纖維素甘醇酸鈣之崩壞劑、乳糖般安定化劑、麩胺酸、天冬胺酸般可溶化劑、或溶解補助劑。錠劑或丸劑可依必要包覆糖衣或胃溶性或腸溶性物質薄膜。

經口投與用之液體組成物含藥劑所容許之乳濁劑、溶液劑、懸濁劑、糖漿劑、醃劑等，含一般的所用之不活性稀釋劑，如純化水、乙基醇。此組成物亦可含不活性稀釋劑以外之可溶化劑、溶解補助劑、濕潤劑、懸濁劑般補助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。非經口投與用注射劑方面，包含無菌水性或非水性溶液劑、懸濁劑、乳濁劑。水性溶液劑、懸濁劑稀釋劑方面，如包含注射劑用蒸餾水及生理食鹽水。非水溶性溶液劑、懸濁劑稀釋劑方面，如伸丙基乙二醇、聚伸乙基乙二醇、橄欖油般植物油、乙基醇般醇類、山梨醇 80 (商品名) 等。

此般組成物更可含等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、可溶化劑、溶解補助劑般添加劑。此等為經如通過細菌滯留過濾器過濾，搭配殺菌劑或經照射使無菌化。此等可製造無菌固體組成物，於使用前溶解於無菌水或無菌注射用溶劑來使用。

【實施方式】

實施例

以下，以實施例說明本發明化合物。又，本發明化合物之原料化合物亦包含新穎之化合物，故記載此等之製造例作為參考例。

參考例 1

於 3-羥基甲基茛滿-1-酮（1.23 g）與碘化甲基（4.31 g）之 THF（20 ml）溶液中，冰冷下、添加 55% 油性氫化鈉（1.33 g），於同溫攪拌 1 小時。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液後以酢酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 10：1）純化後得到參考例 1 化合物之油狀物。

參考例 2

於 t-BuOK（3.0 g）之 THF（7 ml）溶液中，-20℃、添加 3-氧茛滿-1-羧酸甲基酯（1.0 g）之 THF（2 ml）溶液，於同溫攪拌 30 分鐘。於此添加碘化甲基（4.5 g），邊升溫至室溫邊攪拌 30 分鐘。將反應溶液變冰冷後，加入 1N 鹽酸與酢酸乙酯進行分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去得到參考例 2 化合物（1.2 g）之油狀物。

參考例 3

於參考例 2 化合物 (3.2g) 之 DMSO (20ml) 溶液中
加入 LiCl (1.2g) , 於 200℃ 加熱攪拌 2 小時。將反應冷
卻後, 以 1N 鹽酸與酢酸乙酯進行分液, 將有機層以水、
飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後, 將溶劑減壓餾去
, 將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液: n-己烷: 酢酸乙酯 =
4: 1) 純化得到參考例 3 化合物 (1.9g) 之油狀物。

參考例 4

於參考例 2 化合物 (2.6g) 之甲醇 (30ml) 溶液中,
冰冷下、加入氫化硼鈉 (2.1g) 後, 30 分鐘迴流加熱。將
反應溶液冷卻後添加飽和氯化銨水溶液, 以酢酸乙酯萃取
。進一步以飽和碳酸氫鈉水溶液、以飽和食鹽水洗淨後,
以無水硫酸鎂乾燥後將溶劑減壓餾去得到參考例 4 化合物
(2.0g) 之油狀物。

參考例 5

由參考例 4 化合物以參考例 1 同樣地製造參考例 5 之
化合物。

參考例 6

於參考例 5 化合物 (0.99g) 之甲醇 (8ml) 溶液中添
加 10M 氫氧化鈉水溶液 (8ml) 於 60℃、攪拌 12 小時。

將甲醇減壓餾去後，冰冷下，加入濃鹽酸進行中和，再於室溫下攪拌 1 小時。將析出物過濾取得，經減壓乾燥得到參考例 6 化合物（0.94g）之無色非晶質。

參考例 7

於參考例 6 之化合物（0.94g）與氯化銨（0.64g）、1-羥基苯並三唑（0.54g）之 DMF（10ml）溶液中添加 N-[3-（二甲基胺基）丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽（1.2g），於室溫下攪拌 3 日。於此再添加飽和氨水溶液攪拌 1 日後，將析出物過濾取出，經減壓乾燥得到參考例 7 之化合物（0.62g）之無色結晶。

參考例 8

以 4-甲基茛滿-1-酮與參考例 2 同樣地製造。

參考例 9

以 4-三氟甲基茛滿-1-酮與參考例 2 用同樣方法製造。

參考例 10

以 5-三氟甲基茛滿-1-酮與參考例 2 用同樣方法製造。

參考例 11

於 3-(3-三氟甲基苯基)丙酸，室溫下、添加三氟甲烷磺酸，於 60℃ 攪拌 3 小時。將反應溶液注入於冷水，以醋酸乙酯、THF 之混合溶劑中進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 9：1 ~ 5：1）純化，得到 5-三氟甲基茛滿（2.2g）、及參考例 11 之化合物（0.70g）各自之無色固體。

參考例 12

以參考例 11 之化合物與參考例 2 用同樣方法製造。

參考例 13

於 7-溴-4-氟-2,2-二甲基茛滿-1-酮（3.7g）之甲苯（30ml）溶液中添加三丁基（乙烯基）錫（7.0g）、三（二亞苺基丙酮）二鈹（0.40g）、0.49M 三（t-丁基）膦·n-己烷溶液（2.7ml），於 70℃ 加熱攪拌 12 小時。將反應溶液冷卻後，添加飽和氟化鉀水溶液，於室溫下攪拌 30 分鐘，將不溶物以矽藻土過濾除去。將濾液以醋酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥後將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 10：1）純化後得到參考例 13 之化合物（1.7g）之油狀物。

參考例 14

將 2-溴-5-氟苯甲醛 (1.5 g)、丙二酸 (1.5 g)、及吡啶 (0.07 ml) 之吡啶 (10 ml) 溶液迴流加熱 1 日。將反應溶液減壓濃縮後，添加 1N 鹽酸進行中和，濾出析出之結晶。將此溶解於甲醇 (10 ml) 溶解，添加 5% 鉍碳觸媒 (150 mg) 後於氫環境下 (1 大氣壓)，於室溫攪拌 12 小時。將不溶物以矽藻土過濾除去，將溶劑減壓餾去後將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；氯仿：甲醇 = 10：1) 純化得到參考例 14 之化合物 (0.50 g) 之無色固體。

參考例 15

以參考例 14 之化合物與參考例 11 同樣方法製造。

參考例 16

以參考例 15 之化合物與參考例 1 同樣方法製造。

參考例 17

以 3-(3-溴-5-甲氧基苯基) 丙酸與參考例 11 同樣方法製造。

參考例 18

以參考例 17 之化合物與參考例 2 用同樣方法製造。

參考例 19～參考例 25

各自以對應之茚酮體與格林尼亞試劑與參考例 28 同

樣方法製造。

參考例 26

以 1-溴-2-氟苯與對應之茛酮體與參考例 29 同樣方法製造。

參考例 27

以對應之茛酮體與格林尼亞試劑與參考例 28 同樣方法製造。

參考例 28

於 2,2-二甲基茛滿-1-酮 (0.63 g) 之 THF 溶液中，室溫下、添加 1M 溴化 (4-氟苯基) 鎂·THF 溶液 (7.8 ml)，於同溫攪拌 2 小時。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液、以酢酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 30 : 1) 純化而得到參考例 28 之化合物 (0.99 g) 之油狀物。

參考例 29

於 2-溴苯甲醚 (1.4 g) 之二乙基醚 (10 ml) 溶液中，於 -78℃ 添加 1.6M n-丁基鋰·n-己烷溶液 (4.6 ml)，於同溫攪拌 1 小時。於此添加 2,2-二甲基茛滿-1-酮 (0.60 g)，於同溫再攪拌 1 小時。添加飽和氯化銨水溶液，以酢酸

乙酯萃取後將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 30：1）純化而得到參考例 29 之化合物（0.62g）之油狀物。

參考例 30

以對應之茛酮體與格林尼亞試劑與參考例 28 同樣方法製造。

參考例 31、參考例 32

以對應之茛酮體與參考例 29 同樣方法製造。

參考例 33～參考例 41

以對應之茛酮體與參考例 42 同樣方法製造。

參考例 42

於 2,2,6-三甲基茛滿-1-酮（1.8g）之 THF（35ml）溶液中，冰冷下、添加 1.4M 溴化甲基鎂之 THF/Toluene（25：75）溶液（15ml），升溫至室溫後攪拌 2 小時。反應終了後，冰冷中、添加飽和氯化銨水溶液後進行攪拌，以酢酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 10：1）純化而得到參考例 42 之化合物（1.9g）之油狀物。

參考例 43

於 6-甲氧基-2,2-二甲基茚滿-1-酮 (2.2 g) 之 THF (40 ml) 溶液中，冰冷下、添加 1.4M 溴化甲基鎂之 THF/Toluene (25 : 75) 溶液 (17 ml)，升溫至室溫後攪拌 2 小時。反應終了後，冰冷中、添加飽和氯化銨水溶液後進行攪拌，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 10 : 1) 純化而得到參考例 43 之化合物 (2.3 g) 之油狀物。

參考例 44

於 6-氟-2,2-二甲基茚滿-1-酮 (0.47 g) 之 THF (9 ml) 溶液中，冰冷下、添加 0.96M 溴化甲基鎂之 THF 溶液 (5.5 ml)，升溫至室溫後攪拌 2 小時。反應終了後，冰冷中、添加飽和氯化銨水溶液後進行攪拌，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 10 : 1) 純化而得到參考例 44 之化合物 (0.45 g) 之油狀物。

參考例 45

於 6-溴-2,2-二甲基茚滿-1-酮 (3.8 g) 之 THF (60 ml) 溶液中，冰冷下、添加 1.4M 溴化甲基鎂之

THF/Toluene (25 : 75) 溶液 (17ml) , 升溫至室溫後攪拌 2 小時。反應終了後, 冰冷中、添加飽和氯化銨水溶液後進行攪拌, 以酢酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥, 將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液; n-己烷: 酢酸乙酯 = 5 : 1) 純化而得到參考例 45 之化合物 (3.8g) 之油狀物。

參考例 46

於 2,2-二甲基-6-三氟甲基茚滿-1-酮 (1.7g) 之 THF (15ml) 溶液中, 冰冷下、添加 1.4M 溴化甲基鎂之 THF/Toluene (25 : 75) 溶液 (10ml) , 升溫至室溫後攪拌 1 小時。反應終了後, 冰冷中、添加飽和氯化銨水溶液後進行攪拌, 以酢酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥, 將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液; n-己烷: 酢酸乙酯 = 6 : 1) 純化而得到參考例 46 之化合物 (1.7g) 之油狀物。

參考例 47 ~ 參考例 54

以對應之茚酮體與參考例 42 同樣方法製造。

參考例 55

於 2,2-二甲基茚滿-1-酮 (2.0g) 與三甲基 (三氟甲基) 矽烷 (2.7g) 之 THF (20ml) 溶液中, 冰冷下、添加 1M 氟化三丁基銨·THF 溶液 (12ml) , 慢慢邊升溫至室溫

邊攪拌 5 小時。添加 1N 鹽酸以二乙基醚萃取，以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾去，將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 10：1）純化而得到參考例 55 之化合物（2.9g）之油狀物。

參考例 56

於 2,2-二甲基茛滿-1-酮（2.0g）之 THF（20ml）溶液中，-78℃ 添加 0.5M 乙基鋰·苯/環己烷（9：1）溶液（37ml），於同溫攪拌 2 小時。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以酢酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 3：1）純化而得到參考例 56 之化合物（2.1g）之油狀物。

參考例 57

以對應之茛酮體與參考例 56 同樣方法製造。

參考例 58～61

以對應之茛酮體與格林尼亞試劑與參考例 42 同樣方法製造。

實施例 1：2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-胺基·單延胡索酸鹽

於 2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-醇 (736mg) 之氯仿 (10ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (412mg)、三氟醋酸 (1.4ml)，於同溫攪拌 2 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以醋酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。將溶劑減壓餾去後得到疊氮體 (798mg)。接著將此溶解於甲醇 (10ml)，添加 10% 鈀碳 (85mg)，於氫環境下 (常壓)，於室溫攪拌 3 日。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以鹼性矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 30：1 ~ 5：1) 純化後得到胺基體 (437mg)。將此一部份 (119mg) 與延胡索酸 (59mg) 溶解於甲醇後，將溶劑減壓餾去，將殘渣經由丙酮再結晶得到實施例 1 之化合物 (168mg) 之無色結晶。

實施例 2

與實施例 1 同樣地製造。

實施例 3：順-3-(甲氧基甲基)-2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 4：反-3-羥基甲基-2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 20 之化合物 (1.8g) 之氯化伸甲基 (30ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (1.3g)、三氟醋酸 (2.5ml)，於同溫攪拌 30 分鐘。添加 10% 氨水成為鹼性後

，以酢酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。將溶劑減壓餾去後得到疊氮體。接著將此溶於甲醇（30ml），添加 10% 鈀碳（0.5g），氬環境下（常壓），於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；氯仿：甲醇 = 20：1）純化後得到胺基體（1.2g）。更將此一部份（1.1g）溶於氯化伸甲基（10ml），冰冷下、添加 1M 三溴化硼氯化伸甲基溶液（4.5ml），攪拌 2 小時。反應溶液中添加氧化鋁與甲醇，室溫下攪拌 1 小時後，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；氯仿：甲醇 = 4：1）純化後得到實施例 3、及實施例 4 之化合物自由體。於各自之酢酸乙酯溶液中添加 4N HCl 酢酸乙酯溶液後，將溶劑減壓餾去，將殘渣經 n-己烷結晶化各自得到實施例 3 之化合物（350mg）、及實施例 4 之化合物（97mg）之無色結晶。

實施例 5：反-2-甲基-1,2-二苯基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 6：順-2-甲基-1,2-二苯基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

將由 1,2-二苯基茛滿-1-醇與實施例 17 同法得到之非對映異構體混合物之鹽酸鹽經乙醇再結晶而得到之實施例 5 之化合物，進一步將濾液減壓濃縮後，以氧化鋁/矽膠管柱層析（溶出液；氯仿）純化，將殘渣以常法使成為鹽酸鹽後經 n-己烷結晶化而得到實施例 6 之化合物各自之無色結晶。

實施例 7、實施例 8

與實施例 1 同法製造。

實施例 9

與實施例 21 同法製造。

實施例 10：N,2,2-三甲基-1-苯基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽
於實施例 1 之化合物脫鹽體（125mg）之乙醇（5ml）
溶液中，添加 37% 甲醛水溶液（0.2ml）與 10% 鈀碳，氫
環境下（常壓），於室溫攪拌 1 日。將反應混合物以矽藻
土過濾，將濾液減壓濃縮後，以飽和碳酸氫鈉水溶液與酢
酸乙酯進行分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫
酸鎂乾燥後將溶劑減壓餾去。殘渣以鹼性矽膠管柱層析（
溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 20：1～5：1）進行純化後
，於 4N HCl 酢酸乙酯溶液中溶解後將溶劑減壓餾去。藉
由將殘渣以二異丙基醚與 1,4-二氧陸圓之混合溶劑洗淨得
到實施例 10 之化合物（115mg）之無色結晶。

實施例 11

經與實施例 10 同法使長時間反應而製造。

實施例 12～實施例 16

與實施例 17 同樣地製造。

實施例 17：1-(4-氟苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基·單延胡索酸鹽

於參考例 28 之化合物 (984mg) 之氯仿 (12ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (500mg) 與三氟醋酸 (1.7ml)，室溫下攪拌 3 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 40：1) 純化後得到疊氮體 (1.08g)。接著將此溶於甲醇 (13ml)、添加 10% 鈀碳 (102mg)，氫環境下 (常壓)，於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以鹼性矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 30：1 ~ 5：1) 純化後得到胺基體 (562mg)。將此一部份 (100mg) 與延胡索酸 (51mg) 溶於甲醇後，將溶劑減壓餾去，藉由將殘渣以二異丙基醚與 1,4-二氧陸圓之混合溶劑洗淨得到實施例 17 之化合物 (127mg) 之無色結晶。

實施例 18：1-(2-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 29 之化合物 (620mg) 之氯仿 (9ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (304mg) 與三氟醋酸 (1ml)，室溫下攪拌 3 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後

，將溶劑減壓餾去，將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 30：1）純化後得到疊氮體（635mg）。接著將此溶於甲醇（8ml），添加 10% 鈀碳（62mg）、氫環境下（常壓），於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；氯仿：甲醇 = 30：1）純化後得到胺基體（357mg）。進一步將此溶於酢酸乙酯、添加 4N HCl 酢酸乙酯溶液後將溶劑減壓餾去。經將殘渣以 n-己烷洗淨得到實施例 18 之化合物（231mg）之無色結晶。

實施例 19、實施例 20

與實施例 18 同樣地製造。

實施例 21：1-（3-羥基苯基）-2,2-二甲基茚滿-1-胺基

於實施例 19 之化合物（150mg）之氯化伸甲基（2ml）溶液中，冰冷下、添加 1M 三溴化硼氯化伸甲基溶液（0.67ml）後攪拌 2 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。殘渣以鹼性矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 1：1～0：1）純化後得到實施例 21 之化合物（51mg）之無色非晶質。

實施例 22

與實施例 18 同樣地製造。

實施例 23：1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於 1,2,2-三甲基茛滿-1-醇 (406mg) 之氯仿 (6ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (300mg) 與三氟醋酸 (1ml)，室溫下攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇 (6ml)，添加 10% 鈀碳 (40mg)，氫環境下 (常壓)，於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以鹼性矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 30：1 ~ 5：1) 純化後得到胺基體 (140mg) 之油狀物。進一步將此溶於醋酸乙酯、添加 4N HCl 醋酸乙酯溶液後將溶劑減壓餾去。將殘渣經二異丙基醚結晶化得到實施例 23 之化合物 (153mg) 之無色結晶。

實施例 24：順-1,2,2,3-四甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽、

實施例 25：反-1,2,2,3-四甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

由參考例 33 之化合物與實施例 23 同法進行、將生成之非對映異構體以矽膠管柱層析 (溶出液；氯仿：甲醇：飽和氨水 = 50：1：0.1 ~ 20：1：0.1) 分離純化後，各自以常法使成為鹽酸鹽，得到實施例 24 之化合物、及實施例 25 之化合物之無色結晶。

實施例 26

與實施例 23 同樣地製造。

實施例 27：順-3-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於 3N 氫氧化鈉水溶液 (10ml)，冰冷下、添加溴 (0.18ml) 及參考例 7 之化合物 (0.62g)，室溫下攪拌 3 日。添加 Na_2SO_3 水溶液攪拌後，以氯化伸甲基萃取，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，殘渣以鹼性矽膠管柱層析 (溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 4：1)，接著中性矽膠管柱層析 (溶出液；氯仿：甲醇：飽和食鹽水 = 50：1：0.1) 純化後得到胺基體 (179mg) 之油狀物。使此成為鹽酸鹽後，經 n-己烷結晶化得到實施例 27 之化合物 (89mg) 之無色結晶。

實施例 28：1,2,2,4-四甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 29：4-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 30：4-三氟甲基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 31：1,2,2,5-四甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 32：5-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 33：5-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 34：5-氯-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 35：5-三氟甲基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

以上實施例 28～實施例 35 之化合物為由對應之醇體與實施例 23 同樣地製造。

實施例 36：1,2,2,6-四甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 42 之化合物（1.9g）之氯仿（38ml）溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉（1.3g）與三氟醋酸（4.6ml），於同溫攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇（38ml），添加 10% 鈀碳（200mg），氫環境下（常壓），於室溫攪拌 12 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；氯仿：甲醇 = 10：1）純化後得到胺基體（720mg）之油狀物。進一步將此溶於醋酸乙酯、添加 4N HCl 醋酸乙酯溶液後將溶

劑減壓餾去。將殘渣以 *n*-己烷/二乙基醚結晶化得到實施例 36 之化合物 (227mg) 之無色結晶。

實施例 37：6-羥基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於實施例 38 之化合物自由體 (96mg) 之 1,2-二氯乙烷 (2ml) 溶液中，冰冷下、添加 1M 三溴化硼氯化仲甲基溶液 (0.5ml)，室溫下攪拌 3 小時。反應溶液中，冰冷下、將水緩慢添加攪拌後，以醋酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，將殘渣以二異丙基醚再結晶而得到胺基體 (48mg) 之無色結晶。進一步將此以常法使成為鹽酸鹽後，經二乙基醚、*n*-己烷之混合溶劑結晶化得到實施例 37 之化合物 (47mg) 之無色結晶。

實施例 38：6-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 43 之化合物 (2.3g) 之氯仿 (40ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (1.4g) 與三氟醋酸 (4.8ml)，於同溫攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇 (25ml)，添加 10% 鈰碳 (330mg)，氬環境下 (常壓)，於室溫攪拌 12 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；氯仿：甲

醇 = 10 : 1) 純化後得到胺基體 (1.1g) 之油狀物。進一步將此一部份 (270mg) 以常法成爲鹽酸鹽，經二乙基醚、酢酸乙酯混合溶劑再結晶得到實施例 38 之化合物 (107mg) 之無色結晶。

實施例 39

與實施例 40 同樣地製造。

實施例 40 : 6-異丙氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於實施例 37 之化合物自由體 (179mg) 之 THF (3ml) 溶液中，添加 2-丙醇 (5ml)、偶氮二甲酸二乙酯 (0.55ml)、三苯基膦 (300mg)，於室溫下攪拌 1 日。將反應溶液減壓濃縮後，以酢酸乙酯與 1N 鹽酸進行分液。將水層以 1N 氫氧化鈉水溶液中中和後，以酢酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥後將溶劑減壓餾去。殘渣以鹼性矽膠管柱層析 (溶出液 ; n-己烷 : 酢酸乙酯 = 10 : 1) 純化得到異丙氧基體 (171mg) 之油狀物。將此以常法使成爲鹽酸鹽後，經二乙基醚結晶化得到實施例 40 之化合物 (128mg) 之無色結晶。

實施例 41 : 6-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 44 之化合物 (444mg) 之氯仿 (8ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (300mg) 與三氟酢酸 (1ml)

，於室溫下攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成爲鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇（6ml），添加 10% 鈀碳（80mg），氫環境下（常壓），於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以鹼性矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：醋酸乙酯 = 1：1）純化後得到胺基體（327mg）之油狀物。進一步將此溶於醋酸乙酯、添加 4N HCl 醋酸乙酯溶液後將溶劑減壓餾去。將殘渣經二乙基醚結晶化得到實施例 41 之化合物（310mg）之無色結晶。

實施例 42：6-溴-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 45 之化合物（3.8g）之氯仿（60ml）溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉（1.9g）與三氟醋酸（3.4ml），於同溫攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成爲鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇（50ml）後，添加三苯基膦（7.8g），迴流加熱 1 日。因反應並未完結，進一步添加三丁基膦（3.0g），室溫下攪拌 3 小時後，將反應溶液減壓濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液；氯仿：甲醇 = 10：1）純化後得到胺基體（1.2g）之油狀物。進一步將此一部份（204mg）以常法使成鹽酸鹽，經醋酸乙酯再結晶得到實施例 42 之化合物（222mg）之無色結晶。

實施例 43：6-三氟甲基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 46 之化合物 (1.6mg) 之氯化仲甲基 (20ml) 溶液中，冰冷下，添加疊氮化鈉 (0.85g) 與三氟醋酸 (2.5ml)，於同溫攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇 (100ml)，添加 10% 鈀碳 (0.5g)，氫環境下 (常壓)，於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將殘渣以 1N 鹽酸與醋酸乙酯進行分液，水層以碳酸氫鈉使成鹼性後，以醋酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去得到胺基體 (1.1g) 之油狀物。進一步將此以常法使成為鹽酸鹽後，由 n-己烷與二乙基醚之混合溶劑結晶化得到實施例 43 之化合物 (1.1g) 之無色結晶。

實施例 44：6-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於實施例 42 之化合物自由體 (112mg) 之 N-甲基吡咯烷酮溶液中添加氰化鋅 (63mg)、氫氧化鈣 (40mg)、四 (三苯基膦) 鈀 (150mg)，於 110℃、加熱攪拌 1 日。將反應液冷卻後，添加醋酸乙酯及水進行攪拌後，將不溶物以矽藻土過濾除去。濾液進行分液後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去

。將殘渣以矽膠層析（溶出液；氯仿：甲醇 = 10：1）純化得到氰體（78mg）之油狀物。進一步將此以常法使成鹽酸鹽，由酢酸乙酯結晶化得到實施例 44 之化合物（79mg）之無色結晶。

實施例 45：1,2,2-三甲基-6-乙炔基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於實施例 42 之化合物自由體（0.67g）之甲苯（7ml）溶液中添加三丁基（乙炔基）錫（1.3g）、三（二亞苄基丙酮）二鈹（0.15g）、三（t-丁基）膦（0.32g），於 70℃、加熱攪拌 2 小時。添加氟化鉀水溶液，攪拌 1 小時，將不溶物以矽藻土濾過除去。將濾液以酢酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。殘渣以鹼性矽膠管柱層析（溶出液；n-己烷：酢酸乙酯 = 8：1）純化後得到胺基體（349mg）之油狀物。進一步將此一部份（157mg）以常法使成鹽酸鹽，經 n-己烷結晶化得到實施例 45 之化合物（38mg）之無色結晶。

實施例 46：1,2,2-三甲基-6-（吡啶-1-基）茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於實施例 42 之化合物自由體（144mg）之甲苯（3ml）溶液中添加吡啶（0.07ml）、二乙酸鈹（7mg）、t-丁氧基鈉（81mg）、三（2-甲基苯基）膦（18mg），於 80℃、加熱攪拌 1 日。將反應溶液冷卻後，以酢酸乙酯及水

進行分液，將有機層以飽和食鹽水洗淨。再以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，殘渣以鹼性矽膠管柱層析（溶出液：氯仿：甲醇 = 10：1）純化後得到胺基體（75mg）之油狀物。進一步將此以常法使成二鹽酸鹽，經酢酸乙酯結晶化得到實施例 46 之化合物（61mg）之無色結晶。

實施例 47

由參考例 47 之化合物與實施例 41 同樣地製造。

實施例 48：7-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 51 之化合物（774mg）之氯仿（15ml）溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉（370mg）與三氟酢酸（1.3ml），於同溫攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去疊氮體（700mg）。接著將此一部份（480mg）溶於甲醇（10ml）後，添加 10% 鈹碳（50mg），於氫環境下（常壓），於室溫攪拌 1 日。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮得到油狀物。將此以常法使成為鹽酸鹽後，由酢酸乙酯結晶化得到實施例 48 之化合物（55mg）之無色結晶。

實施例 49

與實施例 41 同樣地製造。

實施例 50

與實施例 42 同樣地製造。

實施例 51：7-乙基-4-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺基·鹽
酸鹽

於實施例 52 之化合物自由體 (79mg) 之甲醇 (20ml) 溶液中添加 10% 鈰碳 (50mg)，於氫環境下 (常壓)，於室溫攪拌 12 小時。將不溶物以矽藻土過濾除去後，將溶劑減壓餾去，將殘渣以矽膠管柱層析 (溶出液；氯仿：甲醇 = 10 : 1) 純化後，經常法使成鹽酸鹽後得到實施例 51 之化合物 (53mg) 之淡黃色非晶質。

實施例 52、實施例 53

與實施例 42 同樣地製造。

實施例 54

與實施例 41 同樣地製造。

實施例 55

與實施例 42 同樣地製造。

實施例 56

與實施例 41 同樣地製造。

實施例 57：2,2-二甲基-1-三氟甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 55 之化合物 (2.3g) 之氯仿 (30ml) 溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉 (1.3g)、濃硫酸 (1.6ml)，於室溫下攪拌 2 小時。使反應溶液再度冰冷，添加 10% 氨水、攪拌後，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣溶於甲醇 (20ml)，添加 10% 鈀碳 (200mg)，於氫環境下 (常壓) 於室溫攪拌 12 小時。將不溶物以矽藻土過濾除去，將溶劑減壓餾去。將殘渣溶於醋酸乙酯後，以 1M 鹽酸進行萃取。將水層以 1M 氫氧化鈉使成鹼性，以醋酸乙酯進行萃取。以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，藉由將溶劑減壓餾去得到胺基體 (1.17g)。將此以常法使成為鹽酸鹽後，由二乙基醚與醋酸乙酯之混合溶劑結晶化得到實施例 57 之化合物 (234mg) 之無色結晶。

實施例 58：1-乙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

於參考例 56 之化合物 (606mg) 之氯仿 (9ml) 溶液中，冰冷下，添加疊氮化鈉 (414mg) 與三氟醋酸 (1.4ml)，於室溫下攪拌 1 小時。添加 10% 氨水成為鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，藉由將溶劑減壓餾去得到疊氮體。接著將此溶於甲醇 (9ml)，添加 10% 鈀碳 (700mg)，氫環境下 (常壓)，於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，將濾

液減壓濃縮。殘渣以鹼性矽膠管柱層析（溶出液：n-己烷：酢酸乙酯 = 5：1）純化後得到胺基體（339mg）之油狀物。進一步將此以常法使成爲鹽酸鹽後，經二異丙基醚結晶化得到實施例 58 之化合物（190mg）之無色結晶。

實施例 59

與實施例 58 同樣地製造。

實施例 60：1-異丙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽於 1-異丙基-2,2-二甲基茛滿-1-醇（175mg）之氯仿（3ml）溶液中，冰冷下、添加疊氮化鈉（114mg）與三氟醋酸（0.4ml），室溫下攪拌 3 日。添加 10% 氨水成爲鹼性後，以氯仿萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，將殘渣以矽膠管柱層析（溶出液：n-己烷：酢酸乙酯 = 30：1）純化後得到疊氮體（106mg）之油狀物。接著將此溶於甲醇（3ml），添加 10% 鈀碳（15mg），氬環境下（常壓），於室溫攪拌一日。將反應混合物以矽藻土過濾，藉由將溶劑減壓餾去得到胺基體（71mg）之油狀物。進一步將此一部份（20mg）以常法使成鹽酸鹽後，經二異丙基醚結晶化得到實施例 60 之化合物（16mg）之無色結晶。

實施例 61～實施例 63

與實施例 60 同樣地製造。

實施例 64：反-2-乙基-1,2-二甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

實施例 65：順-2-乙基-1,2-二甲基茛滿-1-胺基·鹽酸鹽

由參考例 60 之化合物與實施例同樣進行，將得到之非對映異構體混合物以鹼性矽膠管柱層析（溶出液：n-己烷：酢酸乙酯 = 20：1 ~ 10：1）進行分離純化，將得到之胺基體各自經常法使成鹽酸鹽得到實施例 64 之化合物、及實施例 65 之化合物，其任一皆為無色非晶質。

實施例 66：1'-甲基-1',3'-二氫螺[環丙烷-1,2'-茛]-1'-胺基·鹽酸鹽

實施例 67：1'-甲基-1',3'-二氫螺[環五烷-1,2'-茛]-1'-胺基·鹽酸鹽

與實施例 58 同樣地製造。

實施例 68、69

與實施例 58 同樣地製造。

上述參考例化合物、及實施例化合物之結構式與物理化學性狀如下述表 2~14 所示。又，表 15 所記載之化合物可以上述實施例或製造方法所記載之方法同樣施行或將

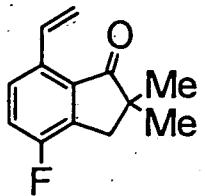
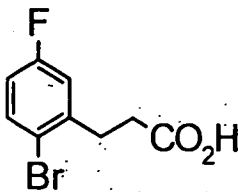
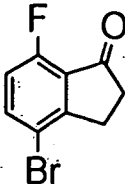
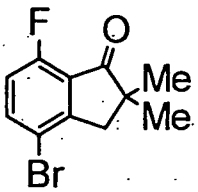
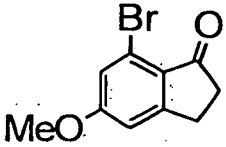
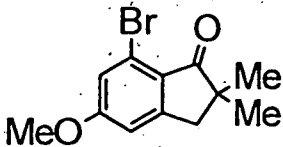
彼等方法以斯業者明瞭之若干改變後容易地製造。又，表中記號有以下意義。

Rf.：參考例、Ex.：實施例、STRUCTURE：結構式、DATA：數據、SALT：鹽、Ph：苯基、Me：甲基、Et：乙基、OMe：甲氧基、thienyl：噻吩基、iPr：異丙基、vinyl：乙烯基、1-Pip：1-吡咯烷基、n-Bu：正丁基、c-Hex：環己基、c-Pr：環丙基、c-Pn：環戊基、Bn：苄基、NMR：核磁共振光譜（TMS 內部標準）、MS：質量分析值、fumarate：延胡索酸鹽、HCl salt：鹽酸鹽、2HCl salt：2 鹽酸鹽、free base：自由基

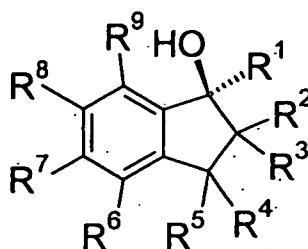
【表 2】

Rf.	STRUCTURE	DATA	Rf.	STRUCTURE	DATA
1		FAB-MS (m/z); 205 [(M+1) ⁺]	2		EI-MS (m/z); 232 [M ⁺]
3		EI-MS (m/z); 174 [M ⁺]	4		EI-MS (m/z); 234 [M ⁺]
5		EI-MS (m/z); 248 [M ⁺]	6		EI-MS (m/z); 234 [M ⁺]
7		FAB-MS (m/z); 234 [(M+1) ⁺]	8		EI-MS (m/z); 174 [M ⁺]
9		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]	10		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]
11		EI-MS (m/z); 200 [M ⁺]	12		EI-MS (m/z); 228 [M ⁺]

【表 3】

Rf.	STRUCTURE	DATA	Rf.	STRUCTURE	DATA
13		EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]	14		FAB-MS (m/z); 245, 247 [(M-1) ⁺]
15		EI-MS (m/z); 228, 230 [M ⁺]	16		EI-MS (m/z); 256, 258 [M ⁺]
17		EI-MS (m/z); 240, 242 [M ⁺]	18		FAB-MS (m/z); 269, 271 [(M+1) ⁺]

【表 4】

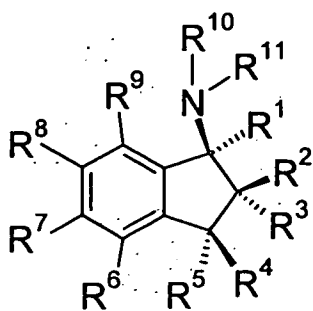


Rf.	R ¹	R ² , R ³	R ⁴ , R ⁵	R ⁶ / R ⁷ / R ⁸ / R ⁹	DATA
19	Ph	Et, Et	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 266 [M ⁺]
20	Ph	Me, Me	CH ₂ OMe, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 281 [(M-1) ⁺]
21	Ph	Me, Me	H, H	H / H / Me / H	EI-MS (m/z); 252 [M ⁺]
22	Ph	Me, Me	H, H	H / H / OMe / H	FAB-MS (m/z); 267 [(M-1) ⁺]
23	2-Me-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 252 [M ⁺]
24	3-Me-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	NMR(CDCl ₃): 0.65(3H, s), 1.20(3H, s), 2.35(3H, s) ppm.
25	4-Me-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	ESI-MS (m/z); 235 [(M-17) ⁺]
26	2-F-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 256 [M ⁺]
27	3-F-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 239 [(M-17) ⁺]
28	4-F-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 256 [M ⁺]
29	2-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 268 [M ⁺]
30	3-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	NMR(CDCl ₃): 0.67(3H, s), 1.20(3H, s), 3.79(3H, s) ppm.
31	4-OMe-Ph	Me, Me	H, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 251 [(M-17) ⁺]
32	2-thienyl	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 227 [(M-17) ⁺]
33	Me	Me, Me	Me, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
34	Me	Me, Me	Me, Me	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]
35	Me	Me, Me	H, H	Me / H / H / H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
36	Me	Me, Me	H, H	F / H / H / H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
37	Me	Me, Me	H, H	CF ₃ / H / H / H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]

【表 5】

Rf.	R ¹	R ² , R ³	R ⁴ , R ⁵	R ⁶ / R ⁷ / R ⁸ / R ⁹	DATA
38	Me	Me, Me	H, H	H / Me / H / H	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
39	Me	Me, Me	H, H	H / F / H / H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
40	Me	Me, Me	H, H	H / Cl / H / H	ESI-MS (m/z); 193 [M ⁺ -17]
41	Me	Me, Me	H, H	H / CF ₃ / H / H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
42	Me	Me, Me	H, H	H / H / Me / H	EI-MS (m/z); 290 [M ⁺]
43	Me	Me, Me	H, H	H / H / OMe / H	EI-MS (m/z); 206 [M ⁺]
44	Me	Me, Me	H, H	H / H / F / H	EI-MS (m/z); 194 [M ⁺]
45	Me	Me, Me	H, H	H / H / Br / H	EI-MS (m/z); 254, 256 [M ⁺]
46	Me	Me, Me	H, H	H / H / CF ₃ / H	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
47	Me	Me, Me	H, H	H / H / H / Me	EI-MS (m/z); 190 [M ⁺]
48	Me	Me, Me	H, H	H / H / H / CF ₃	EI-MS (m/z); 244 [M ⁺]
49	Me	Me, Me	H, H	F / H / H / Br	NMR(CDCl ₃): 1.18(3H, s), 1.43(3H, s) ppm.
50	Me	Me, Me	H, H	F / H / H / vinyl	EI-MS (m/z); 220 [M ⁺]
51	Me	Me, Me	H, H	Br / H / H / F	EI-MS (m/z); 272, 274 [M ⁺]
52	Me	Me, Me	H, H	H / OMe / OMe / H	ESI-MS (m/z); 259 [M ⁺ +23]
53	Me	Me, Me	H, H	H / OMe / H / Br	EI-MS (m/z); 284, 286 [M ⁺]
54	Me	Me, Me	H, H	H / H / F / OMe	ESI-MS (m/z); 247 [M ⁺ +23]
55	CF ₃	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 230 [M ⁺]
56	Et	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 173 [M ⁺ -17]
57	Et	Me, Me	H, H	Me / H / H / H	NMR(DMSO-d ₆): 0.80(3H, t), 0.87(3H, s), 1.06(3H, s) ppm.
58	c-Hex	Me, Me	H, H	H / H / H / H	FAB-MS (m/z); 245 [M ⁺ +1]
59	Bn	Me, Me	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 235 [M ⁺ -17]
60	Me	Me, Et	H, H	H / H / Me / H	EI-MS (m/z); 204 [M ⁺]
61	Me	c-Pn	H, H	H / H / H / H	EI-MS (m/z); 202 [M ⁺]

【表6】



Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
1	Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 238 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.60(3H, s), 1.10(3H, s), 2.66(1H, d, J=15.7 Hz), 2.81(1H, d, J=15.7 Hz), 6.53(2H, s), 7.12(2H, d, J=7.33 Hz), 7.22-7.35(7H, m).
2	Ph	Et Et	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 266 [(M+1) ⁺]
3	Ph	Me Me	CH ₂ OMe H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 282 [(M+1) ⁺]
4	Ph	Me Me	H CH ₂ OH	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺]
5	Ph	Me Ph	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 300 [(M+1) ⁺]
6	Ph	Ph Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 300 [(M+1) ⁺]
7	Ph	Me Me	H H	H / H Me / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
8	Ph	Me Me	H H	H / H OMe / H	H H	[free base] FAB-MS(m/z); 251 [(M-16) ⁺]

【表 7】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
9	Ph	Me Me	H H	H / H OH / H	H H	[free base] FAB-MS(m/z); 254 [(M+1) ⁺]
10	Ph	Me Me	H H	H / H H / H	Me H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.42(3H, s), 1.35(3H, s), 2.28(3H, t, J=5.07 Hz), 2.80(1H, d, J=16.6 Hz), 3.55(1H, d, J=16.6 Hz), 7.35-7.55(9H, m), 9.31-9.61(2H, br).
11	Ph	Me Me	H H	H / H H / H	Me Me	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 266 [(M+1) ⁺]
12	2-Me-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
13	3-Me-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
14	4-Me-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
15	2-F-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 256 [(M+1) ⁺]
16	3-F-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 256 [(M+1) ⁺]
17	4-F-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 256 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 0.76(3H, s), 1.27(3H, s), 2.88(1H, d, J=16.6 Hz), 2.99(1H, d, J=16.6 Hz), 6.68(2H, s), 7.12-7.21(4H, m), 7.30-7.50(4H, m).

【表 8】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
18	2-OMe-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 0.92(3H, s), 1.34(3H, s), 2.82(1H, d, J=15.9 Hz), 2.87(1H, d, J=15.9 Hz), 4.00(3H, s), 6.34(1H, d, J=8.05 Hz), 6.83(1H, t, J=7.63 Hz), 7.19(1H, d, J=7.93 z), 7.31-7.50(5H, m).
19	3-OMe-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[free base] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺]
20	4-OMe-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 268 [(M+1) ⁺]
21	3-OH-Ph	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[free base] FAB-MS(m/z); 254 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.58(3H, s), 1.01(3H, s), 2.62(1H, d, J=15.1 Hz), 2.70(1H, d, J=15.1 Hz), 6.49-6.65(3H, m), 7.01(1H, t, J=7.88), 7.15-7.27(4H, m), 9.08(1H, s).
22	2-thienyl	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 243 [M ⁺]
23	Me	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 176 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.09(3H, s), 1.45(3H, s), 2.74(1H, d, J=15.9 Hz), 2.97(1H, d, J=15.9 Hz), 7.23-7.35(3H, m), 7.48-7.55(1H, m), 8.27-8.46(3H, br).
24	Me	Me Me	Me H	H / H H / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
25	Me	Me Me	H Me	H / H H / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
26	Me	Me Me	Me Me	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 204 [(M+1) ⁺]

【表 9】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
27	Me	Me Me	OMe H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 206 [(M+1) ⁺]
28	Me	Me Me	H H	Me / H H / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
29	Me	Me Me	H H	F / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.07(3H, s), 1.11(3H, s), 1.46(3H, s), 2.78(1H, d, J=16.0 Hz), 2.99(1H, d, J=16.0 Hz), 7.13-7.19(1H, m), 7.33-7.43(2H, m), 8.56(3H, brs)
30	Me	Me Me	H H	CF ₃ / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]
31	Me	Me Me	H H	H / Me H / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.02(3H, s), 1.09(3H, s), 1.43(3H, s), 2.30(3H, s), 2.67(1H, d, J=15.9 Hz), 2.95(1H, d, J=15.9 Hz), 7.05-7.10(2H, m), 7.40(1H, d, J=7.7 Hz), 8.38(3H, brs).
32	Me	Me Me	H H	H / OMe H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 206 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.00(3H, s), 1.09(3H, s), 1.41(3H, s), 2.66(1H, d, J=15.9 Hz), 2.98(1H, d, J=15.9 Hz), 3.75(3H, s), 6.80-6.86(2H, m), 7.38-7.42(1H, m), 8.20(3H, br).
33	Me	Me Me	H H	H / F H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.02(3H, s), 1.08(3H, s), 1.43(3H, s), 2.73(1H, d, J=16.2 Hz), 2.99(1H, d, J=16.2 Hz), 7.07-7.15(2H, m), 7.55(1H, dd, J=9.2, 5.4 Hz), 8.33(3H, br).
34	Me	Me Me	H H	H / Cl H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 193 [(M-16) ⁺]

【表 10】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
35	Me	Me Me	H H	H / CF ₃ H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]
36	Me	Me Me	H H	H / H Me / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.03(3H, s), 1.08(3H, s), 1.43(3H, s), 2.31(3H, s), 2.67(1H, d, J=15.6 Hz), 2.92(1H, d, J=15.6 Hz), 7.11(1H, brd, J=7.7 Hz), 7.15(1H, d, J=7.7 Hz), 7.34(1H, brs), 8.41(3H, brs).
37	Me	Me Me	H H	H / H OH / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.02(3H, s), 1.08(3H, s), 1.39(3H, s), 2.60(1H, d, J=15.3 Hz), 2.83(1H, d, J=15.3 Hz), 6.72(1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 6.87(1H, d, J=2.1 Hz), 7.04(1H, d, J=8.1 Hz), 8.24(3H, brs), 9.47(1H, s).
38	Me	Me Me	H H	H / H OMe / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 206 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.07(3H, s), 1.43(3H, s), 2.66(1H, d, J=15.6 Hz), 2.86(1H, d, J=15.6 Hz), 3.76(3H, s), 6.87(1H, dd, J=2.5, 8.2 Hz), 7.14-7.18(2H, m), 8.37(3H, brs).
39	Me	Me Me	H H	H / H OEt / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 219 [M ⁺]
40	Me	Me Me	H H	H / H OiPr / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 233 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.07(3H, s), 1.27(3H, d, J=6.0 Hz), 1.28(3H, d, J=6.0 Hz), 1.42(3H, s), 2.65(1H, d, J=15.5 Hz), 2.84(1H, d, J=15.5 Hz), 4.59(1H, m), 6.83(1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.10(1H, d, J=2.3 Hz), 7.14(1H, d, J=8.3 Hz), 8.37(3H, brs).
41	Me	Me Me	H H	H / H F / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 194 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.06(3H, s), 1.07(3H, s), 1.45(3H, s), 2.72(1H, d, J=15.6 Hz), 2.97(1H, d, J=15.6 Hz), 7.09-7.16(1H, m), 7.29(1H, dd, J=8.3, 5.2 Hz), 7.44(1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 8.62(3H, brs).

【表 1 1】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
42	Me	Me Me	H H	H / H Br / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 253, 255 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.05(3H, s), 1.06(3H, s), 1.44(3H, s), 2.72(1H, d, J=16.1 Hz), 2.91(1H, d, J=16.1 Hz), 7.25(1H, d, J=8.1 Hz), 7.50(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.74(1H, d, J=1.8 Hz), 8.53(3H, brs).
43	Me	Me Me	H H	H / H CF ₃ / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.06(3H, s), 1.08(3H, s), 1.46(3H, s), 2.84(1H, d, J=16.3 Hz), 3.02(1H, d, J=16.3 Hz), 3.19-3.50(1H, br), 7.50(1H, d, J=7.8 Hz), 7.66(1H, brd, J=7.8 Hz), 7.94(1H, brs), 8.20-8.56(2H, br).
44	Me	Me Me	H H	H / H CN / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 200 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.04(3H, s), 1.08(3H, s), 1.49(3H, s), 2.85(1H, d, J=16.7 Hz), 3.07(1H, d, J=16.7 Hz), 7.51(1H, d, J=7.9 Hz), 7.80(1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 8.00(1H, brs), 8.62(3H, br).
45	Me	Me Me	H H	H / H vinyl / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 201 [M ⁺]
46	Me	Me Me	H H	H / H 1-Pip / H	H H	[2HCl salt] FAB-MS(m/z); 259 [(M+1) ⁺]
47	Me	Me Me	H H	H / H H / Me	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 189 [M ⁺]
48	Me	Me Me	H H	H / H H / F	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 193 [M ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 1.06(3H, s), 1.10(3H, s), 1.51(3H, s), 2.79(1H, d, J=16.2 Hz), 3.03(1H, d, J=16.2 Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.38(1H, dt, J=5.1, 7.8 Hz), 8.42(3H, br).
49	Me	Me Me	H H	H / H H / CF ₃	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]

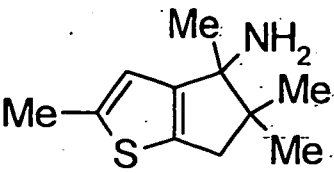
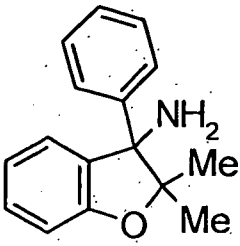
【表 1 2】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
50	Me	Me Me	H H	F / H H / Br	H H	[HCl salt] ESI-MS(m/z); 273 [(M+1) ⁺]
51	Me	Me Me	H H	F / H H / Et	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 221 [M ⁺]
52	Me	Me Me	H H	F / H H / vinyl	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 219 [M ⁺]
53	Me	Me Me	H H	Br / H H / F	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 271, 273 [M ⁺]
54	Me	Me Me	H H	H / OMe OMe / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 219 [(M-16) ⁺]
55	Me	Me Me	H H	H / OMe H / Br	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 267, 269 [(M-16) ⁺]
56	Me	Me Me	H H	H / H F / OMe	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 224 [(M+1) ⁺]
57	CF ₃	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 230 [(M+1) ⁺]
58	Et	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 173 [(M-16) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 1.02(3H, t, J=7.5 Hz), 1.16(3H, s), 1.23(3H, s), 1.84-1.97(1H, m), 1.99-2.10(1H, m), 2.89(2H, t, 16.7 Hz), 7.25-7.41(4H, m).
59	Et	Me Me	H H	Me / H H / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 203 [M ⁺]

【表 1 3】

Ex.	R ¹	R ² R ³	R ⁴ R ⁵	R ⁶ / R ⁷ R ⁸ / R ⁹	R ¹⁰ R ¹¹	DATA
60	i-Pr	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 204 [(M+1) ⁺] ¹ H NMR(CD ₃ OD): 0.90(3H, d, J=6.8 Hz), 1.10(3H, d, J=6.8 Hz), 1.10(3H, s), 1.39(1H, s), 2.29-2.40(1H, m), 2.71(1H, d, J=16.1 Hz), 3.05(1H, d, J=16.1 Hz), 7.23-7.40(4H, m).
61	n-Bu	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 218 [(M+1) ⁺]
62	c-Hex	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 244 [(M+1) ⁺]
63	Bn	Me Me	H H	H / H H / H	H H	[fumarate] FAB-MS(m/z); 252 [(M+1) ⁺]
64	Me	Me Et	H H	H / H Me / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 203 [M ⁺]
65	Me	Et Me	H H	H / H Me / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 203 [M ⁺]
66	Me	c-Pr	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 157 [(M-16) ⁺] ¹ H NMR(DMSO-d ₆): 0.56-0.63(1H, m), 0.69-0.76(1H, m), 0.87-0.95(1H, m), 1.09-1.16(1H, m), 1.39(3H, s), 2.77(1H, d, J=16.5 Hz), 3.31(1H, d, J=16.5 Hz), 7.25-7.40(3H, m), 7.56-7.61(1H, m), 8.37(3H, brs).
67	Me	c-Pn	H H	H / H H / H	H H	[HCl salt] EI-MS(m/z); 201 [M ⁺]

【表 1 4】

Ex.	STRUCTURE	DATA
68	 <chem>CC1=C(C)C(C)(C)N=C1S</chem>	[HCl,salt] FAB-MS(m/z); 179 [(M-15)⁺] ¹H NMR(DMSO-d₆): 1.07(3H, s), 1.18(3H, s), 1.40(3H, s), 2.42(3H, s), 2.64(1H, d, J=15Hz), 2.96(1H, d, J=15 Hz), 6.76(1H, s), 8.35(3H, br).
69	 <chem>CC1(C)Oc2ccccc2C1(C)Nc3ccccc3</chem>	[HCl salt] FAB-MS(m/z); 239 [M⁺] ¹H NMR(DMSO-d₆): 0.85(3H, s), 1.66(3H, s), 6.95-7.13(2H, m), 7.33-7.54(7H, m), 9.37(3H, br).

【表 15】

101年9月4日修(更)正本

公告本

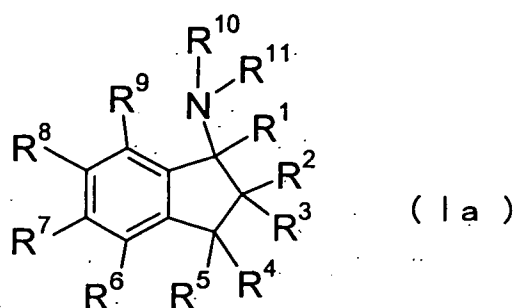
第 096126020 號專利申請案中文申請專利範圍修正本

民國 101 年 9 月 4 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種化合物或其鹽，其特徵為如下述一般式 (Ia) 所示：

【化9】



(上述式 (Ia) 中之記號各自有以下之意義，

R^1 ： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-C_{6-14}$ 芳基、亦可以 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、鹵原子、OH、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 所成群中選出的基取代之 C_{6-14} 芳基、亦可以 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、鹵原子、OH、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 所成群中選出的基取代之噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、嘧啶、或鹵取代 C_{1-6} 烷基，

R^2 、及 R^3 ：相同或相異之 C_{1-6} 烷基、或 C_{6-14} 芳基，

R^4 、及 R^5 ：相同或相異之氫原子、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-OH$ 、或 $-C_{1-3}$ 伸烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基，

$R^6 \sim R^9$ ：相同或相異之氫原子、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、鹵原子、鹵取代 C_{1-6} 烷基、OH、CN、乙烯基、1-或2-丙烯基、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、或氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基，

R^{10} 、及 R^{11} ：相同或相異之氫原子、或 C_{1-6} 烷基，

但是 R^2 、及 R^3 亦可與相鄰碳原子成為一體形成 C_{3-8} 環烷基）。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中式 (Ia) 中之 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、及 R^{11} 各為氫原子。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中式 (Ia) 中之 R^2 、及 R^3 為相同或相異之 C_{1-6} 烷基、或與相鄰碳原子形成一體之 C_{3-8} 環烷基。

4.如申請專利範圍第 1 項記載之化合物或其鹽，係由 2,2-二甲基-1-苯基茛滿-1-胺、1-(4-氟苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺、1-(2-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺、1-(3-甲氧基苯基)-2,2-二甲基茛滿-1-胺、1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、1,2,2,5-四甲基茛滿-1-胺、1,2,2,6-四甲基茛滿-1-胺、4-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、5-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、7-氟-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、5-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、6-甲氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、6-異丙氧基-1,2,2-三甲基茛滿-1-胺、1-乙基-2,2-二甲基茛滿-1-胺、1-異丙基

— 2,2 — 二 甲 基 茛 滿 — 1 — 胺 、 1' — 甲 基 — 1',3' — 二 氫 螺 [環 丙 烷 — 1,2' — 茛] — 1' — 胺 、 2,4,5,5 — 四 甲 基 — 5,5 — 二 氫 — 4H — 環 五 [b] 噻 吩 — 4 — 胺 所 選 出 。

5. 一 種 醫 藥 組 成 物 ， 其 特 徵 為 含 有 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 或 其 鹽 。

6. 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 5 項 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 係 NMDA 受 器 拮 抗 藥 。

7. 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 5 項 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 係 癡 呆 症 治 療 藥 。

8. 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 或 其 鹽 之 用 途 ， 其 係 用 於 NMDA 受 器 拮 抗 藥 或 癡 呆 症 治 療 劑 之 製 造 。