

A4
C4

87121577
476755

申請日期	88.2.11
案號	87121577
類別	G70 ¹¹ / ₅₈ , 405 ¹² / ₁₂ , 409 ¹² / ₆₆ , 401 ¹² / ₆₆ , 405 ¹² / ₆₆ , (以上各欄由本局填註) A61K 31 ¹² / ₄₄₅ , 31 ¹² / ₅₃₅

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	作為 δ -類鴉片受體作用劑之 4-[芳基(六氫吡啶-4-基)]胺基苯甲醯胺類
	英文	
二、發明 人	姓名	1. 柯約翰 John R. Carson 2. 蓋理查 Richard J. Carmosin (已故) 3. 費陸斯 Louis J. Fitzpatrick 4. 阮艾倫 Allen B. Reitz 5. 吉麥可 Michele C. Jetter 1-5 皆美國籍
	國籍	1. 美國賓州諾瑞頓市瑞坦街 551 號 551 Rittenhouse Blvd. Norristown, PA 19403 U.S.A. 2. 美國賓州魁安頓市渥維街 122 號 122 Woodview Drive, Quakertown, PA 18851 U.S.A. 3. 美國賓州索得登市海菲街 204 號 204 Heatherfield Drive, Souderton, PA 18964 U.S.A. 4. 美國賓州萊斯達市格瑞路 109 號 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19446 U.S.A. 5. 美國賓州諾瑞頓市伯理街 3036 號 3036 Brambling Lane, Norristown, PA 19403 U.S.A.
三、申請人	姓名 (名稱)	美商奧素 - 麥尼爾醫藥公司 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州瑞坦公路二〇二號 Rt. 202, P.O. Box 300, Raritan, NJ U.S.A.
	代表人 姓名	哈強生 (John W. Harbour)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美國（地區）申請專利，申請日期：案號：，☒有 ☐無主張優先權
西元 1997 年 12 月 24 日 60/068,794

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝訂線

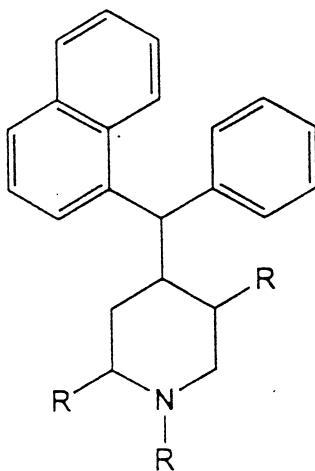
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

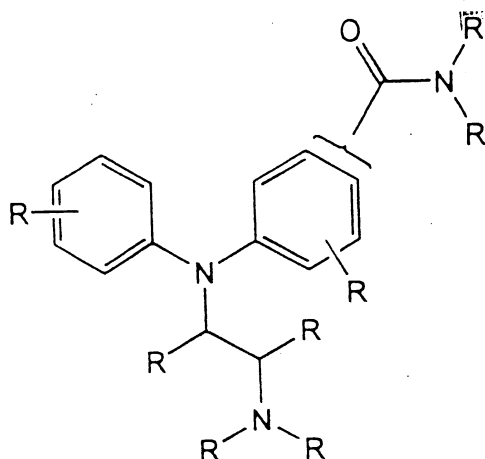
訂

線



國史
代命

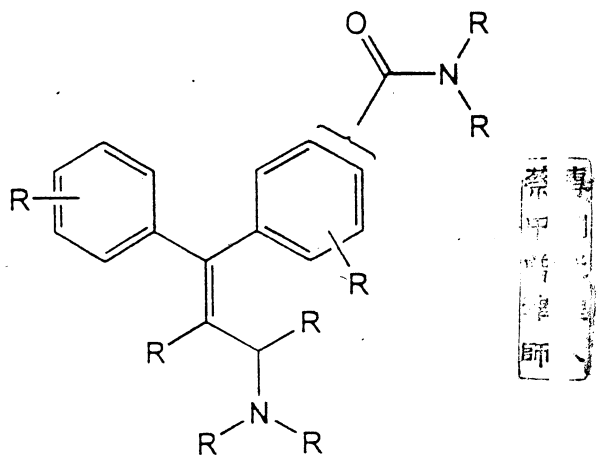
線



五、發明說明 (2)

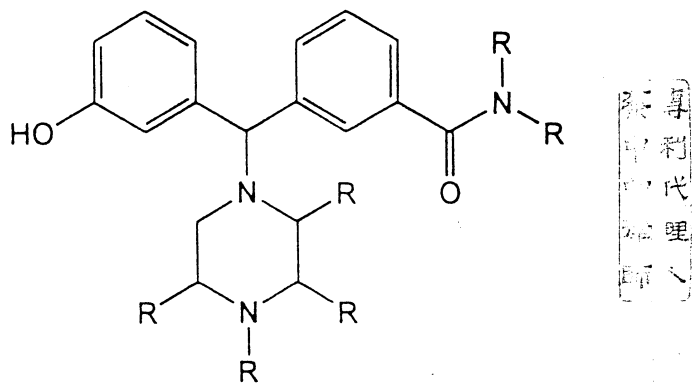
其為δ-類鴉片作用劑/拮抗劑。

頒佈給Dondio G. et al. 之WO9710230揭示下式化合物(最相關地)：



其為δ-類鴉片、κ-類鴉片及μ-類鴉片受體作用劑/拮抗劑。

頒佈給Chang K. et al. 之WO9315062揭示下式化合物(大體上)：



其為δ-類鴉片及μ-類鴉片受體作用劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (3)

本發明之目的是提供δ-類鴉片受體作用劑作為止痛劑。

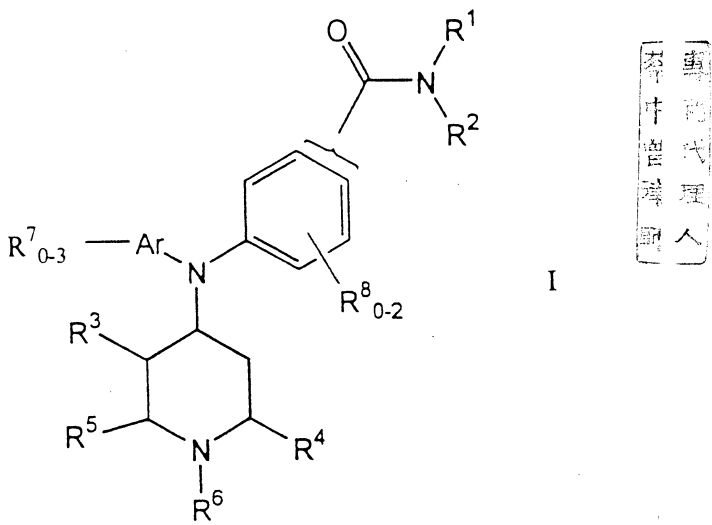
本發明之另一個目的是提供δ-類鴉片受體選擇性作用劑作為具有減低副作用之止痛劑。

本發明之又一個目的是提供δ-類鴉片受體作用劑/拮抗劑作為免疫抑制劑、抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、及供治療呼吸性疾病之藥劑。

本發明之再一個目的是提供δ-類鴉片受體選擇性作用劑/拮抗劑作為具有減低副作用之免疫抑制劑、抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、及供治療呼吸性疾病之藥劑。

發明概述

本發明提供下列通式之δ-類鴉片受體作用劑/拮抗劑：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

其中

Ar為苯基、1-萘基或2-萘基，各視需要經1至3個 R^7 取代；
 R^1 及 R^2 彼此獨立地選自包括氫、 C_{1-8} 烷基；苯基，視需要經鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或三氟甲基單-、二-或三取代；或苄基，視需要經鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或三氟甲基單-、二-或三取代；或者是 R^1 及 R^2 與其相連的N一起形成一個環，其選自包括吡咯啉基、嗎福啉基、六氫吡啶基及六亞甲基亞胺基，各該環視需要經1至4個甲基取代；
 R^3 、 R^4 及 R^5 彼此獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基；
 R^6 選自包括氫； C_{1-8} 烷基； C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基；4- C_{1-4} 烷基-4,5-二氫-5-酮基-1H-四唑-1-基 C_{1-4} 烷基；噻吩-2-基 C_{1-4} 烷基；噻吩-3-基 C_{1-4} 烷基；呋喃-2-基 C_{1-4} 烷基；呋喃-3-基 C_{1-4} 烷基；吡咯-2-基 C_{1-4} 烷基；吡咯-3-基 C_{1-4} 烷基；吡啶-2-基 C_{1-4} 烷基；吡啶-3-基 C_{1-4} 烷基；吡啶-4-基 C_{1-4} 烷基；吡嗪基 C_{1-4} 烷基；嘧啶-2-基 C_{1-4} 烷基；嘧啶-4-基 C_{1-4} 烷基；嘧啶-5-基 C_{1-4} 烷基；噻唑-2-基 C_{1-4} 烷基；噻唑-4-基 C_{1-4} 烷基；噻唑-5-基 C_{1-4} 烷基；噁唑-2-基 C_{1-4} 烷基；噁唑-4-基 C_{1-4} 烷基；噁唑-5-基 C_{1-4} 烷基及苯基 C_{1-4} 烷基，其中前述噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基及噁唑基視需要經非稠合的 R^7 單-、二-或三取代；且前述吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及苯基視需要經 R^7 單-、二-或三取代；
 R^7 獨立地選自包括羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 酯基、 C_{1-3} 酯氧基、氰基、胺基、 C_{1-3} 酯基胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷基磺基、

五、發明說明 (5)

三氟甲基及三氟甲氧基，且兩個 R^7 可一起形成一個選自包括連接至Ar相鄰碳原子之 $-(CH_2)_{3-5}$ 及 $-O(CH_2)_{1-3}O-$ 之單稠合部份；且

R^8 獨立地選自包括鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及三氟甲基。

作為 δ -類鴉片受體作用劑，此化合物可作為止痛劑使用，決定於其作用劑/拮抗劑效應，此化合物也可作為免疫抑制劑、抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、及供治療呼吸性疾病之藥劑使用。

發明之詳細說明

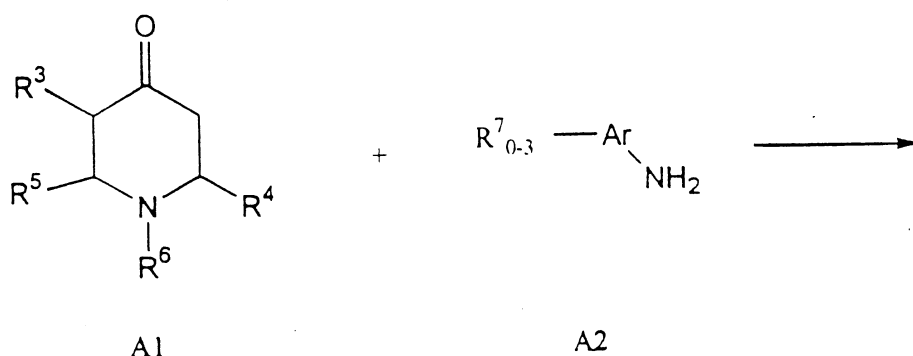
本發明化合物之核心結構可經由兩段式方法製備，此方法經由用於得到不同的取代基之策略而必須修改，在第一個策略中，起始物質因最終取代基之需求而經取代，且取代基或其經保護之形式在反應其形下安定，核心結構可隨後經由兩段式方法製備，在第二個策略中，得到最後的核心結構，且其中核心結構可在修改反應情形下安定，根據需要修改取代基，變化可包括改變中間物上的取代基或取代在完成的核結構上的前驅物取代基。

圖示A一般性地描述本發明化合物之製備，圖示A之第一個步驟是六氫吡啶酮A1與胺A2之還原性烷基化，得到N-芳基-六氫吡啶胺A3，進行還原性烷基化是經由結合酮A1、胺A2及適當的溶劑/還原劑組合，形成反應混合物，

五、發明說明(6)

必要時將其冷卻或加熱，合適的溶劑/還原劑組合包括1,2-二氯乙烷或乙腈/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ +酸觸媒、甲醇/ NaBH_3CN +酸觸媒、甲醇或乙醇或異丙醇/ NaBH_4 、或醇系溶劑/ H_2 +稀有金屬觸媒，1,2-二氯乙烷或乙腈/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ +酸觸媒組合之用途進一步揭示在Abdel-Magid, A.F., et al., J. Org. Chem., Vol. 61, pp 3849-3862 (1996)，在圖示A之第二個步驟中，N-芳基-六氫吡啶胺A3與經溴基、碘基或三氟甲基磺醯氧基取代的苄醯胺A4在鈀觸媒、磷化氫配位體及鹼存在下反應，得到(N-芳基,N-六氫吡啶-4-基)胺基苄醯胺，較佳的鈀觸媒包括 PdCl_2 +膦配位體、為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ +膦配位體之參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ +膦配位體及 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4(0)$ ，合適的膦配位體包括BINAP及三(鄰甲苯基膦)，合適的鹼包括 NaOtBu 及 Cs_2CO_3 ，第二個步驟之反應為芳基化，進一步揭示在Buchwald, S.L., J. Org. Chem., Vol. 61, p 1133 (1996)，圖示A的不同起始物質之製造為熟諳此藝者所知。

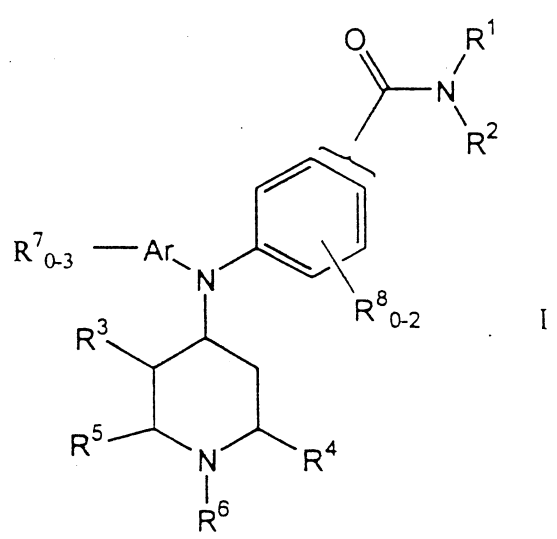
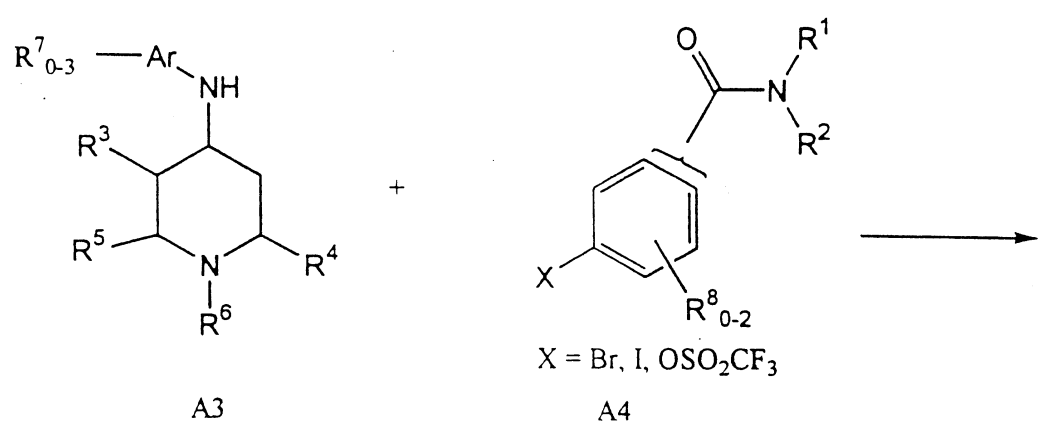
圖示A



蔡惠中
專利
代理人

A7
B7

五、發明說明 (7)



Ar較宜為苯基。

R¹及R²較宜彼此獨立地選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基、苯基、對氯苯基、對氟苯基、對甲基苯基、對三氟甲基苯基、苄基、對氯苄基、對氟苄基、對甲基苄基及對三氟甲基苄基，或者是R¹及R²較宜與其相連的N一起形成一個環，其選自包括吡咯啉基及六氫吡啶基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (8)

R^3 、 R^4 及 R^5 較宜彼此獨立地選自氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

R^6 較宜選自包括氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基甲基、乙烯基、烯丙基、甲氧基甲基、苄基、對氯苄基、對氟苄基、對甲基苄基、對三氟甲基苄基、對胺基苄基、噁唞-2-基 CH_2CH_2 -、噁唞-3-基 CH_2CH_2 -、吡啶-3-基 CH_2CH_2 -、吡啶-4-基 CH_2CH_2 -、噁唑-2-基 CH_2CH_2 -及苯基 CH_2CH_2 -，其可如同上述經 R^7 取代， R^6 之較佳具體實施例，當其含苯基或雜芳基時，連接苯基或雜芳基與六氫吡啶基部份之基團至少有兩個碳原子長，因此這連接部份可為乙基或丙基且經苯基或雜芳基 β 取代，或 γ 取代之丙基。

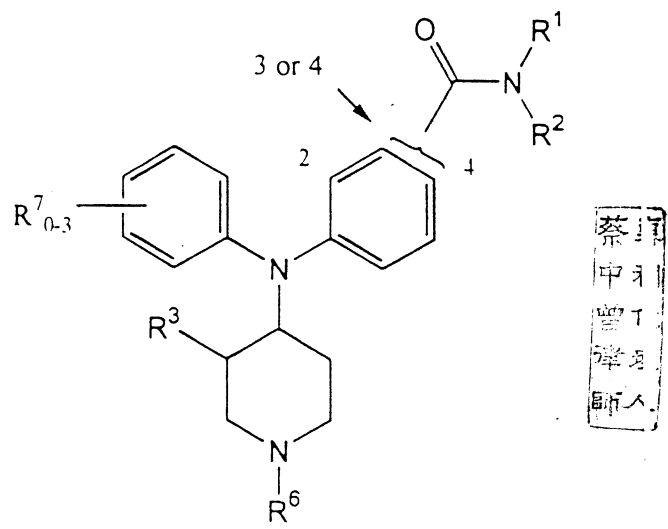
R^7 較宜獨立地選自包括羥基、氯、溴、氟、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、甲醯基、乙醯基、乙醯氧基、氰基、胺基、甲基醯胺基、甲胺基、 N,N -二甲胺基、甲硫基、甲磺醯基、三氟甲氧基及三氟甲基，且較宜其中兩個 R^7 一起形成選自包括伸丙基、伸丁基及 $-OCH_2O-$ 之部份。

R^8 較宜獨立地選自包括氯、溴、氟、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、甲氧基、乙氧基及三氟甲基。

本發明之較佳化合物具有下列結構：

A7
B7

五、發明說明 (9)



其中R¹、R²、R³、R⁶及R⁷彼此獨立地選自包括：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (10)

化合物 編號	R ⁷	R ⁶	R ¹	R ²	鹽胺 取代基	R ³	專 利 代 理 人
P1	無	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	專利代理人
P2	無	-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	專利代理人
P3	3-OH	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P4	3-OH	-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P5	3-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P6	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P7	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P8	3-OH	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P9	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P10	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P11	3-OH	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P12	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P13	3-OH	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P14	無	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P15	無	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P16	無	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P17	3-F	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P18	3-F	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P19	3-F	-CH ₂ CH ₂ Ph	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P20	3-OCH ₃	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P21	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P22	3-OCH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P23	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P24	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	
P25	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H	
P26	3,4-OCH ₂ O-	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H	
P27	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H	
P28	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (11)

P29	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P30	3-N(CH ₃) ₂	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P31	4-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P32	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P33	4-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P34	4-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P35	2-F	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P36	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P37	2-F	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P38	2-F	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P39	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P40	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P41	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P42	3-Cl, 4-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P43	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P44	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P45	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P46	3-CF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P47	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P48	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P49	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P50	3-OCH ₃ , 5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P51	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P52	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P53	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P54	3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P55	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P56	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P57	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P58	4-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P59	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P60	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H

專利代理人
蔡中曾律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/ >)

P61	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P62	2-CH ₃ , 3-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P63	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P64	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P65	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P66	3-OCF ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P67	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P68	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P69	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P70	3-SCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P71	無	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P72	無	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P73	無	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P74	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P75	3-OCH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P76	3-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P77	3-OCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P78	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P79	無	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P80	無	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P81	無	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P82	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P83	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P84	無	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	3	H
P85	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	3	H
P86	無	-nC ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅ -		3	H
P87	* 2,3- CH=CHCH=CH-	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	H
P88	* 2,3- CH=CHCH=CH-	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P89	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P90	3,4-(CH ₂) ₄ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H



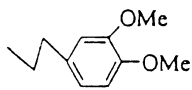
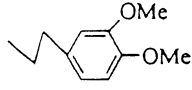
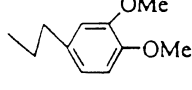
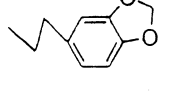
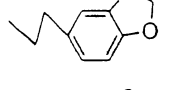
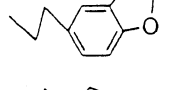
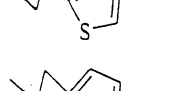
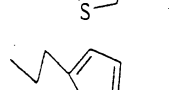
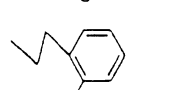
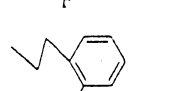
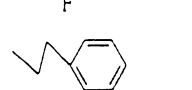
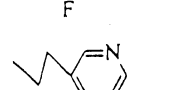
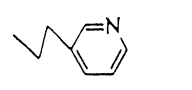
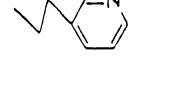
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (/ 3)

P91	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P92	3,4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P93	無		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P94	m-F		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P95	m-sCH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P96	無		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P97	m-oCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P98	m-OH		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P99	無		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P100	o-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P101	o-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P102	無		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P103	p-OH		-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H
P104	p-F		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	tr-Me
P105	無		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P106	m-sCH ₃		-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P107	m-oCF ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	ci-Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

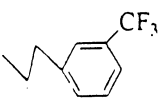
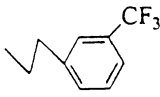
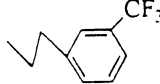
訂

線

蔡中曾代理人

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (14)

P108	無		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P109	m-CH ₃		-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P110	2, 3-oCH ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	4	H

*Ar=萘基方便起見以R⁷表示

經由用藥有效止痛劑量，本發明化合物可用於治療溫血動物例如人類之溫和至中強度之疼痛，雖然明顯地本發明個別化合物之活性不同且治療的疼痛也不同，一般人(70公斤)劑量範圍從約1至3000毫克，尤其是約10至1000毫克或約25至500毫克的活性成份每天1至4次，關於這些化合物作為免疫抑制劑、抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、及供治療呼吸性疾病之藥劑使用時，熟諳此藝者經由使用建立的動物模式，可以決定有效的醫療劑量，此劑量通常落在對一般人(70公斤)從約1至3000毫克活性成份每天1至4次的範圍，本發明之醫藥組成物含上述定義之式(I)化合物，尤其是與藥學上可被接受之載劑混合。

為了製備本發明之醫藥組成物，作為活性成份之一或多種本發明化合物或其鹽類與藥學載劑根據習知的製藥技術密切地混合，該載劑可有多種形式且由所需用藥之製劑形式決定，例如口服或如肌肉內織不經腸道方式，在製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (15)

口服劑量形式之組成物時，可以使用一般的藥劑介質，據此，對於液體口服製劑，例如懸浮液、酏劑及溶液，合適的載劑及添加劑包括水、二醇類、油類、醇類、矯味劑、防腐劑、色素等，對於固體口服製劑，例如粉劑、膠囊劑及片劑，合適的載劑及添加劑包括澱粉類、糖類、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏著劑、分解劑等，片劑及膠囊劑因為用藥之方便性，代表最合適的口服劑量單位形式，在此情形下明顯地是使用固態製藥載劑，如果需要時，可用標準技術將片劑糖衣化或包上腸溶衣，對於不經腸道用藥，載劑通常包括無菌的水、雖然也可包括例如供幫助溶解或供防腐目的之其他成份，也可製成注射用的懸浮液，在此情形下可以使用適當的液體載劑、懸浮劑等，本文之醫藥組成物在每個劑量單位例如片劑、膠囊劑、粉劑、注射劑、茶匙量等，將含可輸送上述有效劑量所需之活性成份量。

藥學上可被接受之鹽類係指上述通常其中在六氫吡啶基環之氮被無機或有機酸質子化之形式，代表性之有機或無機酸包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、醋酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、苯磺酸、草酸、巴莫酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸或糖二酸。

提供下列實例作為說明而不是作為限制。

五、發明說明 (16)

實例

步驟A

N-(3-甲氧基苯基)-1-丙基-4-六氫吡啶胺, II. 將4.5毫升(30毫莫耳)N-丙基-4-六氫吡啶酮、3.4毫升(30毫莫耳)間茴香胺及1.7毫升(30毫莫耳)冰醋酸之溶液在120毫升1,2-二氯乙烷(DCE)中攪拌並加入9.49克(45毫莫耳)三乙鹽氧基氫硼化鈉, 使溶液在25°C下攪拌3小時, 用NaHCO₃溶液及鹽水清洗溶液, 將其乾燥並將溶劑蒸發, 在100°C/0.05 Torr下, 在Kugelrohr中將過量的間茴香胺蒸餾去除, 得到3.5克(47%產量)N-(3-甲氧基苯基)-1-丙基-4-六氫吡啶胺之固體, MS m/z=249 (M⁺+H), 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.1 (t, 1H), 6.15-6.35 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 0.9 (t, 3H), C₁₅H₂₄N₂O 元素分析: C, 72.54; H, 9.74; N, 11.28, 實驗值: C, 72.55; H, 9.51; N, 11.21。

實例1

N,N-二乙基-4-[3-甲氧基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯[1:1], C1. 將3.5克(14.1毫莫耳) N-(3-甲氧基苯基)-1-丙基-4-六氫吡啶胺、3.61克(14.1毫莫耳) N,N-二乙基-4-溴苄醯胺、129毫克(0.141毫莫耳)參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (Pd₂dba₃)、263毫克(0.423毫莫耳) (R)-(+)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(+BINAP)及1.89克(19.7毫莫耳)第三丁醇鈉在25毫升無水甲苯之溶液在110°C及氬氣下之壓力容器中加熱16小時, 使混合物冷卻並分佈在CH₂Cl₂及

五、發明說明(17)

H₂O中，用鹽水清洗有機層，乾燥(K₂CO₃)並將溶劑蒸發，在Biotage Flash 75裝置上用CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 92:8:0.8作為溶離液層析殘留物，得到3.2克(53%產量) N,N-二乙基-4-[3-甲氧基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺之固體，從2-PrOH製備富馬酸酯，熔點168-169°C，MS m/z=424 (M⁺+H)，300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.3 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.6 (m, 4H), 6.5 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.3 (q, 4H), 3.1 (d, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.9 (d, 2H), 1.4 (m, 4H), 1.1 (t, 6H), 0.8 (t, 3H), C₂₆H₃₇N₃O₂·C₄H₄O₄元素分析: C, 66.77; H, 7.65; N, 7.78, 實驗值: C, 66.69; H, 7.76; N, 7.68。

實例2

N,N-二乙基-4-[3-羥基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺乙二酸酯水合物[1.0:0.5:0.25], C2. 將1.24克(2.93毫莫耳) N,N-二乙基-4-[3-甲氧基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺C1在5毫升CH₂Cl₂之溶液在氬氣下冷卻至-60°C，逐滴加入17.58毫升(17.58毫莫耳)1.0莫耳濃度BBr₃在CH₂Cl₂之溶液，使溫度上升至25°C並將混合物攪拌18小時，使其分佈在NaHCO₃溶液及在CH₂Cl₂中的25%EtOH，將有機層乾燥(Na₂SO₄)並將溶劑蒸發，將殘留物在100毫升飽和的NaHCO₃溶液中迴流加熱，使溶液冷卻並用CH₂Cl₂萃取，將溶液乾燥(Na₂SO₄)並濃縮後得到1.1克(92%產量) N,N-二乙基-4-[3-羥基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺之膠體，在CH₃CN中製備乙二酸酯，熔點196-197°C，MS m/z=410 (M⁺+H)，300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.2

五、發明說明 (18)

(m, 3H), 6.6 (m, 3H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.3 (q, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.1 (d, 2H), 1.5 (m, 4H), 1.1 (t, 6H), 0.8 (t, 3H), $C_{25}H_{35}N_3O_2 \cdot 0.5C_2H_2O_4 \cdot 0.25H_2O$ 元素分析: C, 68.03; H, 8.01; N, 9.15; H_2O , 0.98, 實驗值: C, 67.73; H, 7.73; N, 9.11; H_2O , 0.46。

實例3

N,N-二乙基-4-[苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯[1:1], C3. 根據步驟A並用苯胺代替間茴香胺, 得到N-苯基-1-丙基-4-六氫吡啶胺之固體, 熔點71-72°C, MS $m/z=217 (M^+ + H)$, 300 MHz 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1 (t, 2H), 6.65-6.5 (m, 3H), 3.5 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 0.9 (t, 3H)。

然後, 根據實例1之步驟並使用N-苯基-1-丙基-4-六氫吡啶胺代替N-(3-甲氧基苯基)-1-丙基-4-六氫吡啶胺, 得到N,N-二乙基-4-[苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯之產物, 熔點152-154°C, MS $m/z=394 (M^+ + H)$, 300 MHz 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.45 (t, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.5 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.3 (q, 4H), 3.1 (d, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.9 (d, 2H), 1.4 (m, 4H), 1.1 (t, 6H), 0.8 (t, 3H)。

實例4

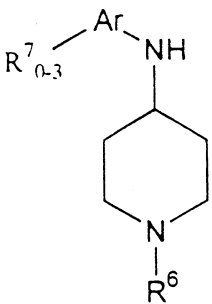
N-甲基-N-苯基-3-[苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯[1:1.4], C4. 根據實例1之步驟並使用N-苯

五、發明說明 (19)

基-1-丙基-4-六氫吡啶胺代替N-(3-甲氧基苯基)-1-丙基-4-六
氫吡啶胺，並用3-溴-N-甲基苯醯替苯胺代替N,N-二乙基-4-
溴苄醯胺，得到N,N-二乙基-4-[苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)
胺基]苄醯胺富馬酸酯[1:1.5]之產物，熔點190-191℃，MS
m/z=428 (M⁺+H)，300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.35 (t,
4H), 7.2-6.9 (m, 4H), 6.55 (t, 2H), 6.5 (s, 2H), 3.85 (m, 1H),
3.3 (s, 3H), 2.9 (d, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.2 (d, 2H), 1.6 (d, 2H),
1.4 (m, 2H), 1.1 (m, 2H), 0.8 (t, 3H)。

步驟B

根據步驟A並使用適當的芳基胺代替間茴香胺，並使
用所需的N-取代之六氫吡啶代替N-丙基六氫吡啶，製備下
列N-芳基-1-經取代之-4-六氫吡啶胺I2-I10：



審
計
人
審
計
人

其中R⁶及R⁷從屬地選自包括：

化合物編號	R ⁷ -Ar	R ⁶	MS m/z (M ⁺ +H)
I1	3-CH ₃ O-Ph	1-丙基	249
I2	3-Cl-Ph	1-丙基	253
I3	2-CH ₃ O-Ph	1-丙基	249
I4	1-萘基	1-丙基	269

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

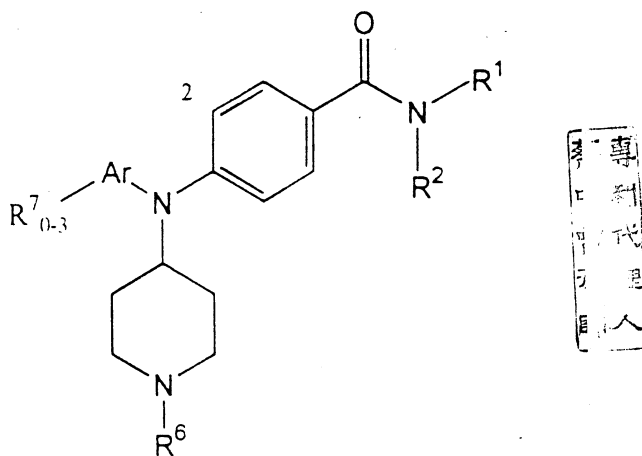
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

I5	Ph	甲基	191
I6	3-CH ₃ O-Ph	甲基	221
I7	3-F-Ph	甲基	209
I8	Ph	乙基	205
I9	3-F-Ph	乙基	223
I10	Ph	苄基	267

裝

訂



其中R¹、R²、R⁶及R⁷-Ar從屬地選自包括：

化合物 編號	R ⁷ -Ar	R ⁶	R ¹	R ²	MS	分離
C5	3-Cl-Ph	1-丙基	乙基	乙基	428	A
C6	3-Cl-Ph	1-丙基	-(CH ₂) ₄ -		426	A

五、發明說明 (2)

C7	2-CH ₃ O-Ph	1-丙基	乙基	乙基	424	A
C8	1-萘基	1-丙基	乙基	乙基	416	A
C9	1-萘基	1-丙基	-(CH ₂) ₄ -		456	A
C10	Ph	甲基	乙基	乙基	366	B
C11	Ph	甲基	1-丙基	1-丙基	394	B
C12	Ph	甲基	甲基	乙基	352	B
C13	Ph	甲基	2-丙基	2-丙基	394	B
C14	Ph	甲基	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		380	B
C15	Ph	甲基	-(CH ₂) ₅ -		378	B
C16	Ph	甲基	-(CH ₂) ₄ -		364	B
C17	3-CH ₃ O-Ph	甲基	乙基	乙基	396	B
C18	3-CH ₃ O-Ph	甲基	1-丙基	1-丙基	424	B
C19	3-CH ₃ O-Ph	甲基	甲基	乙基	382	B
C20	3-CH ₃ O-Ph	甲基	2-丙基	2-丙基	424	B
C21	3-CH ₃ O-Ph	甲基	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		410	B
C22	3-CH ₃ O-Ph	甲基	-(CH ₂) ₅ -		408	B
C23	3-CH ₃ O-Ph	甲基	-(CH ₂) ₄ -		394	B
C24	3-F-Ph	甲基	乙基	乙基	384	B
C25	3-F-Ph	甲基	1-丙基	1-丙基	412	B
C26	3-F-Ph	甲基	甲基	乙基	370	B
C27	3-F-Ph	甲基	2-丙基	2-丙基	412	B
C28	3-F-Ph	甲基	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		398	B
C29	3-F-Ph	甲基	-(CH ₂) ₅ -		396	B
C30	3-F-Ph	甲基	-(CH ₂) ₄ -		382	B

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

C31	Ph	乙基	乙基	乙基	380	B
C32	Ph	乙基	1-丙基	1-丙基	408	B
C33	Ph	乙基	甲基	乙基	366	B
C34	Ph	乙基	2-丙基	2-丙基	408	B
C35	Ph	乙基	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		394	B
C36	Ph	乙基	-(CH ₂) ₅ -		392	B
C37	Ph	乙基	-(CH ₂) ₄ -		378	B
C38	3-F-Ph	乙基	乙基	乙基	398	B
C39	3-F-Ph	乙基	1-丙基	1-丙基	426	B
C40	3-F-Ph	乙基	甲基	乙基	384	B
C41	3-F-Ph	乙基	2-丙基	2-丙基	426	B
C42	3-F-Ph	乙基	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		412	B
C43	3-F-Ph	乙基	-(CH ₂) ₅ -		410	B
C44	3-F-Ph	乙基	-(CH ₂) ₄ -		396	B
C45	Ph	苄基	乙基	乙基	442	A

分離方法A：在SiO₂上用CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5層析。

方法B：在YMC J'球H80上逆相HPLC (20/80 MeCN/0.1%TFA水溶液至90/10 MeCN/0.1%TFA水溶液)

實例6

N,N-二乙基-4-[3-乙醯氧基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺鹽酸鹽[1:1], C46. 在0.9克(2.3毫莫耳) N,N-二乙基-4-[3-羥基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺於20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

毫升 CH_2Cl_2 之溶液中加入0.17毫升乙醯基氯，將混合物攪拌2小時，將溶劑蒸發並使殘留物從2-PrOH再結晶，得到0.7克(62%產量)標題化合物之白色結晶態固體，熔點218-219°C，MS $m/z=452$ (M^++H)，300 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.3 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 6.7 (m, 2H), 4.1 (t, 3H), 3.6 (d, 2H), 3.4 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.1 (d, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.2 (t, 6H), 1.0 (t, 3H), $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$ 元素分析: C, 66.45; H, 7.45; N, 8.61, 實驗值: C, 66.07; H, 7.83; N, 8.32。

生物測試

根據下列步驟測定 δ -及 μ -類鴉片受體與上述化合物之結合，並得到下列結果。

1) δ -類鴉片受體結合之高產率篩選測試法

材料：這是一個以受體為基質之篩選供測定測試化合物在類鴉片 δ 受體對放射性配位體 $[\text{H}^3]$ 二甲唑辛(S.A.=25.5居禮/毫莫耳, Dupont/NEN, Cambridge, Massachusetts)之競爭性結合，此受體為在哺乳動物的CHO細胞釋出之無性生殖的人類cDNA，從這些細胞製備之細胞膜是購自Receptor Biology, Baltimore, MD，反應緩衝液含下列物質：HEPES (最終50毫莫耳濃度)、 $\text{MgCl}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (最終5毫莫耳濃度)、鄰二氮雜菲(20毫克/升)、抑胰肽酶(10毫克/升)、Pefabloc SC (250毫克/升)、亮肽素(0.5毫克/升)、胃蛋白酶抑制素(0.7毫克/升)、胰蛋白酶抑制劑(25毫克/升)、抑糜胰酶素(10毫克/

五、發明說明 (54)

升), pH=7.2, 使用10微莫耳濃度納絡酮定義非專一性的結合, 此測試法使用過濾法捕集受體及連結之配位體。

步驟: 使受體(細胞膜)製劑(28微克蛋白質)與類鴉片受體放射性配位體([H³]二甲唑辛, 2.4毫微莫耳濃度)在96槽培養皿中培養至達到平衡(>2小時), 與配位體在23°C下培養後, 使用Packard細胞採集器將槽內含物過濾至96槽Whatman GF/C濾紙盤上, 連結至受體之放射性配位體也留在濾紙上, 用0.5毫升生理食鹽水(0.9% NaCl)將濾紙清洗三次, 從濾紙除去任何未連結的放射性配位體, 將濾紙乾燥, 然後將閃爍計數液添加至濾紙, 其發光與濾紙上的放射活性量成正比並用Packard Topcount 閃爍計數器測定。

原理: 與放射性配位體同樣連結至相同受體之在培養中的未知藥劑將競爭受體且降低放射性配位體與受體連結的量, 這可由特定培養中閃爍訊號下降偵測, 未知物對受體之競爭愈佳, 放射性配位體與受體連結所觀察到的下降愈大, 因此這種測試法是一種抑制性研究, 數據以對照組結合之抑制百分比表示。

結果: 測試下列化合物並得到下列結果。

化合物編號	@25微莫耳濃度之抑制%	化合物編號	@25微莫耳濃度之抑制%
C1	97	C11	101
C3	94	C12	95
C4	41	C13	100
C5	102	C14	93

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

C6	101	C15	68
C7	100	C16	81
C8	69	C17	98
C9	103	C18	100
C10	100	C19	95
C20	98	C34	100
C21	70	C35	64
C22	89	C36	92
C23	91	C37	88
C24	97	C38	98
C25	100	C39	101
C26	96	C40	97
C27	97	C41	88
C28	77	C42	64
C29	85	C43	89
C30	85	C44	87
C31	100	C45	99
C32	100	C46	100
C33	98		

2) δ-及μ-類鴉片受體結合之手動組織篩選測試法

A)大田鼠腦δ-類鴉片受體結合測試法

步驟：將雄性Wistar大田鼠(150-250克， VAF, Charles River, Kingston, NY)經由頸部脫位殺死，取出其腦並立即放入冰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

冷的Tris HCl緩衝液(50毫莫耳濃度, pH 7.4), 經由冠狀斷面從小鼠的背面開始並垂直通過中間腦橋連接處將前腦與剩餘的腦分離, 解剖後, 在Teflon-玻璃均勻器中將前腦在Tris緩衝液中均勻化, 將均勻液濃度稀釋至每100毫升Tris緩衝液含1克的前腦組織並在39,000XG離心10分鐘, 將九粒再度懸浮在相同體積之Tris緩衝液並從Polytron均勻器施加數次短暫的脈動, 使用此微粒製劑供 δ -類鴉片結合測試, 與 δ -選擇性肽配位體 $[H^3]$ DPDPE在25°C下培養後, 將試管內含物經由Brandel 細胞收集器上之Whatman GF/B 濾紙過濾, 用4毫升10毫莫耳濃度HEPES (pH 7.4)清洗試管及濾紙三次, 使用Formula 989閃爍計數液(New England Nuclear, Boston, MA)在閃爍計數器中測定與濾指環相關之放射性。

分析: 使用此數據計算與對照組結合比較之抑制%(當評定只有單一濃度之測試化合物)或 K_i 值(當測試一個範圍之濃度)。

抑制%計算如下: $1 - (\text{測試化合物dpm} - \text{非專一性dpm}) / (\text{總dpm} - \text{非專一性dpm}) * 100$

使用LIGAND (Munson, P.J.及Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980)數據分析程式計算 K_i 值。

B)大田鼠腦 μ -類鴉片受體結合測試法

步驟: 將雄性Wistar大田鼠(150-250克, VAF, Charles River, Kingston, NY)經由頸部脫位殺死, 取出其腦並立即放入冰冷的Tris HCl緩衝液(50毫莫耳濃度, pH 7.4), 經由冠狀斷面從小鼠的背面開始並垂直通過中間腦橋連接處將前腦與

五、發明說明 (57)

剩餘的腦分離，解剖後，在Teflon-玻璃均勻器中將前腦在Tris緩衝液中均勻化，將均勻液濃度稀釋至每100毫升Tris緩衝液含1克的前腦組織並在39,000XG離心10分鐘，將九粒再度懸浮在相同體積之Tris緩衝液並從Polytron均勻器施加數次短暫的脈動，使用此微粒製劑供 μ -類鴉片結合測試，與 μ -選擇性肽配位體 $[H^3]$ DAMGO在25°C下培養後，將試管內含物經由Brandel細胞收集器上之Whatman GF/B濾紙過濾，用4毫升10毫莫耳濃度HEPES (pH 7.4)清洗試管及濾紙三次，使用Formula 989閃爍計數液(New England Nuclear, Boston, MA)在閃爍計數器中測定與濾指環相關之放射性。

分析：使用此數據計算與對照組結合比較之抑制%(當評定只有單一濃度之測試化合物)或Ki值(當測試一個範圍之濃度)。

抑制%計算如下： $1 - (\text{測試化合物dpm} - \text{非專一性dpm}) / (\text{總dpm} - \text{非專一性dpm}) * 100$

使用LIGAND (Munson, P.J.及Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980)數據分析程式計算Ki值。

結果：N,N-二乙基-4-[苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯C4在結合至 δ -類鴉片受體顯示之Ki為25毫微莫耳濃度且在結合至 μ -類鴉片受體之Ki為153毫微莫耳濃度，N,N-二乙基-4-[3-羥基苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯C2在結合至 δ -類鴉片受體顯示之Ki為0.83毫微莫耳濃度且在結合至 μ -類鴉片受體之Ki為2,762毫微莫耳濃度。

五、發明說明 (28)

本發明化合物作為止痛劑之活性可經由下列敘述之小白鼠溴化乙醯基膽鹼引發的收縮測試法說明：

C) 小白鼠溴化乙醯基膽鹼引發的腹部收縮測試法

步驟：使用小幅修改由 Collier et al. 在 Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther., 32:295-310, 1968 揭示之小白鼠溴化乙醯基膽鹼引發的腹部收縮測試法評定式(I)化合物之止痛功效，經由口服(p.o.)用藥測試藥劑或適當的媒劑，且經30分鐘後將動物經由腹膜(i.p.)注射5.5毫克/公斤溴化乙醯基膽鹼(Matheson, Coleman and Bell, East Rutherford, NJ)，然後將小白鼠三隻一組放在玻璃罩中，並在10分鐘之觀察期間內觀察腹部收縮回應之發生(定義為一種收縮波並沿著腹壁延伸通過尾部，伴隨著軀幹扭曲且隨後伸張後足)，此回應對感受傷害的刺激之抑制百分比(等於止痛%)計算如下：回應抑制%也就是止痛%等於對照組動物回應數與藥劑處理的動物回應數之差乘以100並除以對照組動物回應數。

結果：N,N-二乙基-4-[苯基(1-丙基六氫吡啶-4-基)胺基]苄醯胺富馬酸酯C4在此測試中顯現的ED₅₀為4.2微莫耳/公斤。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：作為δ-類鴉片受體作用劑之4-[芳基(六氫吡啶-4-基)]胺基苯甲醯胺類)

4-[芳基(六氫吡啶-4-基)]胺基苯甲醯胺類為δ-類鴉片受體作用劑/拮抗劑，作為δ-類鴉片受體作用劑，此化合物可作為止痛劑使用，決定於其作用劑/拮抗劑效應，此化合物也可作為免疫抑制劑、抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、及供治療呼吸性疾病之藥劑使用。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

4-[aryl(piperidin-4-yl)]aminobenzamides are delta-opioid receptor agonists/antagonists. As delta-opioid receptor agonists, such compounds are useful as analgesics. Depending on their agonist/antagonist effect, such compounds may also be useful immunosuppressants, antiinflammatory agents, agents for the treatment of mental illness, medicaments for drug and alcohol abuse, agents for treating gastritis and diarrhea, cardiovascular agents, and agents for the treatment of respiratory diseases.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫各欄)

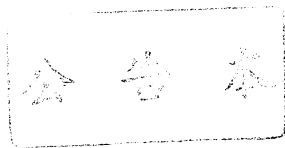
裝

訂

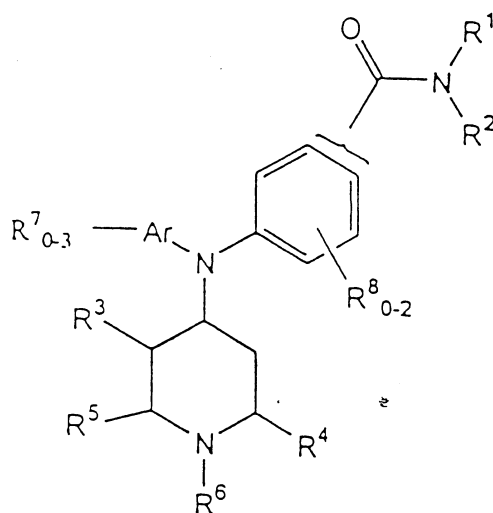
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



專利申請案第87121577號
ROC Patent Appln. No.87121577
修正之申請專利範圍中文本－附件(一)
Amended Claims in Chinese – Encl.(I)
(民國90年2月13日送呈)
(Submitted on February 13, 2001)

1. 一種連結至 δ -類鴉片受體之下式化合物：

其中

Ar為苯基，其視需要經1至3個 R^7 取代；

R^1 及 R^2 彼此獨立地為 C_{1-8} 烷基；

R^3 、 R^4 及 R^5 彼此獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基；

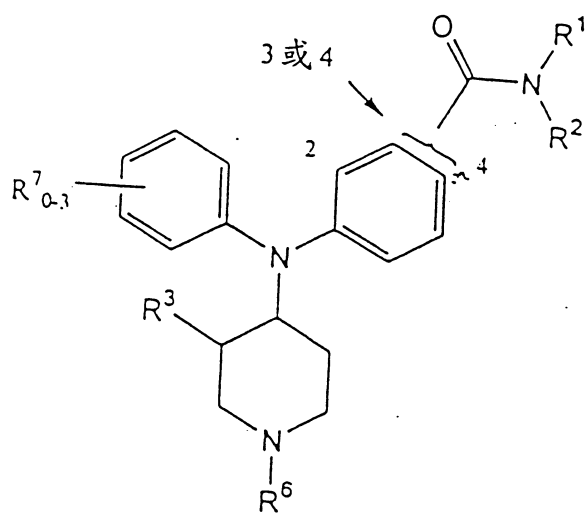
R^6 為 C_{1-8} 烷基；

R^7 獨立地選自包括羥基及 C_{1-3} 烷氧基之基團；且

R^8 獨立地選自包括氫及 C_{1-6} 烷基之基團。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下列通式結構：

六、申請專利範圍



其中R¹、R²、R³、R⁶及R⁷彼此獨立地選自包括：

化合物 編號	R ⁷	R ⁶	R ¹	R ²	鹽 胺 取代基	R ³
P5	3-OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P6	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P8	3-OH	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P9	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P11	3-OH	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P12	3-OH	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P14	無	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P15	無	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P20	3-OCH ₃	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

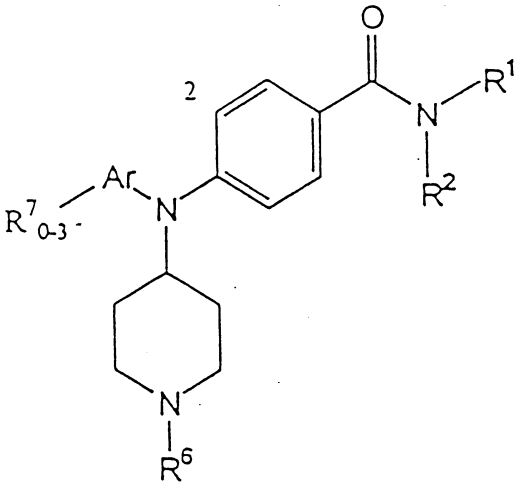
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

P21	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P22	3-OCH ₃	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P47	3-OCH ₃ 、5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P48	3-OCH ₃ 、5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	4	H
P49	3-OCH ₃ 、5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	2-C ₃ H ₇	4	H
P50	3-OCH ₃ 、5-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₄ H ₉	-nC ₄ H ₉	4	H
P74	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P78	3-OCH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	ci-Me
P82	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	tr-Me
P83	無	-nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	H
P84	無	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	3	H

3.根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下列通式結構：



其中R¹、R²、R⁶及R⁷-Ar彼此獨立地選自包括：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

化合物 編號	R ⁷ -Ar	R ⁶	R ¹	R ²
C1	3-CH ₃ O-Ph	1-丙基	乙基	乙基
C2	3-HO-Ph	1-丙基	乙基	乙基
C3	Ph	1-丙基	乙基	乙基
C4	Ph	1-丙基	甲基	Ph
C7	2-CH ₃ O-Ph	1-丙基	乙基	乙基
C10	Ph	甲基	乙基	乙基
C11	Ph	甲基	1-丙基	1-丙基
C12	Ph	甲基	甲基	乙基
C13	Ph	甲基	2-丙基	2-丙基
C17	3-CH ₃ O-Ph	甲基	乙基	乙基
C18	3-CH ₃ O-Ph	甲基	1-丙基	1-丙基
C19	3-CH ₃ O-Ph	甲基	甲基	乙基
C20	3-CH ₃ O-Ph	甲基	2-丙基	2-丙基
C31	Ph	乙基	乙基	乙基
C32	Ph	乙基	1-丙基	1-丙基
C33	Ph	乙基	甲基	乙基
C34	Ph	乙基	2-丙基	2-丙基

- 4.根據申請專利範圍第1項之化合物，其為有效的止痛劑。
- 5.根據申請專利範圍第1項之化合物，其為有效的免疫抑制劑、
抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

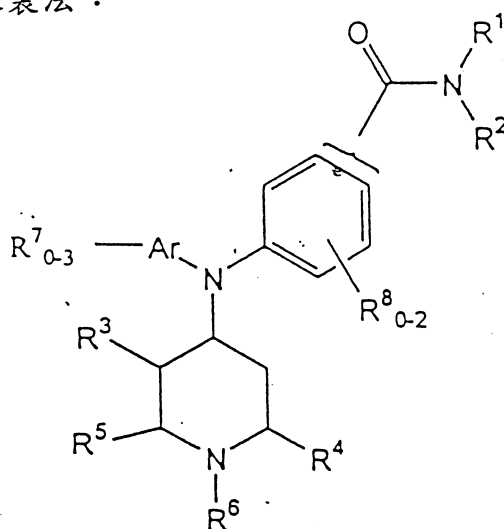
六、申請專利範圍

劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、及供治療呼吸性疾病之藥劑。

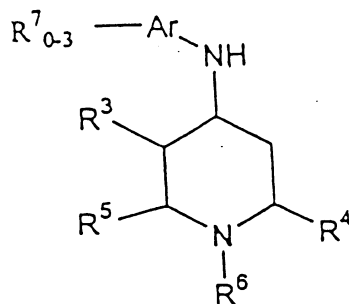
6.一種治療哺乳動物疼痛之醫藥組合物，包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。

7.一種用於哺乳動物醫療之醫藥組成物，包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物，其可有效作為免疫抑制劑、抗發炎劑、供治療精神疾病之藥劑、供藥物及酒精濫用之藥劑、供治療胃炎及腹瀉之藥劑、心血管藥劑、或供治療呼吸性疾病之藥劑。

8.一種下式化合物之製法：

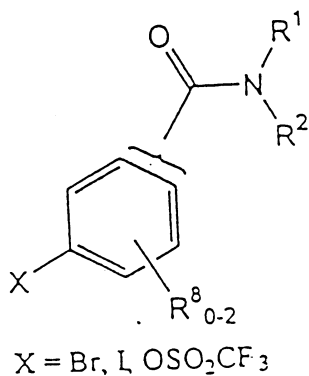


其步驟包括將下式化合物：



六、申請專利範圍

在鈀觸媒、磷化氫配位體及鹼存在下，與下式化合物反應：



其中

Ar為苯基，其視需要經1至3個R⁷取代；

R¹及R²彼此獨立地為C₁-₈烷基；

R³、R⁴及R⁵彼此獨立地選自氫及C₁-₄烷基；

R⁶為C₁-₈烷基；

R⁷獨立地選自包括羥基及C₁-₃烷氧基；且

R⁸獨立地選自包括氫及C₁-₆烷基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線