



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I698415 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：108106172

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07C271/66 (2006.01)

C07C275/60 (2006.01)

A61K31/27 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/28 美國

61/946,142

(71)申請人：南韓商愛思開生物製藥股份有限公司 (南韓) SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (KR)

南韓

(72)發明人：康永順 KANG, YOUNG-SOON (KR)；鄭鎮龍 CHUNG, JIN-YONG (KR)；孟哲永 MAENG, CHEOL-YOUNG (KR)；李翰柱 YI, HAN-JU (KR)；李基好 LEE, KI-HO (KR)；許峻 HEO, JOON (KR)；蔡銀熙 CHAE, EUN-HEE (KR)；申惟軫 SHIN, YU-JIN (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 102762201A

審查人員：徐永任

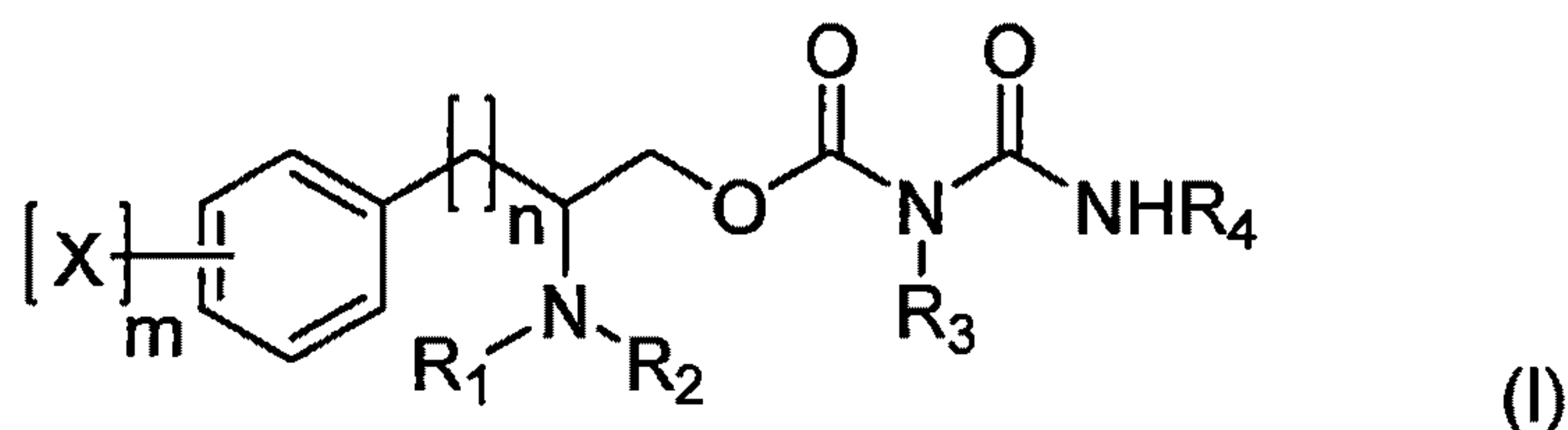
申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

胺基羰基胺基甲酸酯化合物

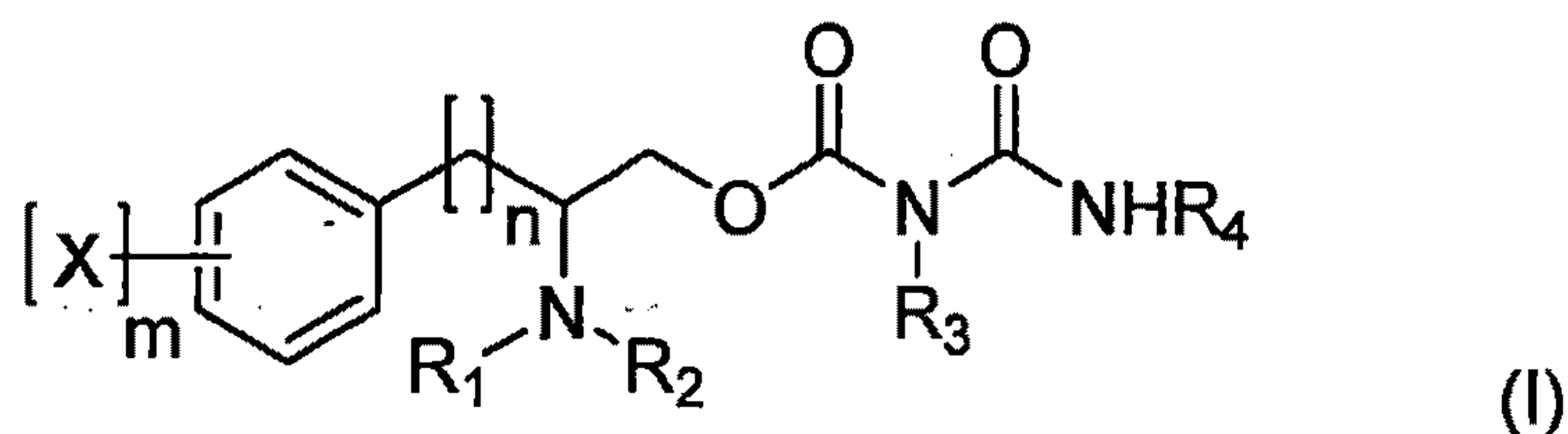
(57)摘要

本發明係提供一種有效作為多巴胺再吸收抑制劑之式(I)所示之化合物和藥理學上可接受之鹽，以及使用此化合物之方法：



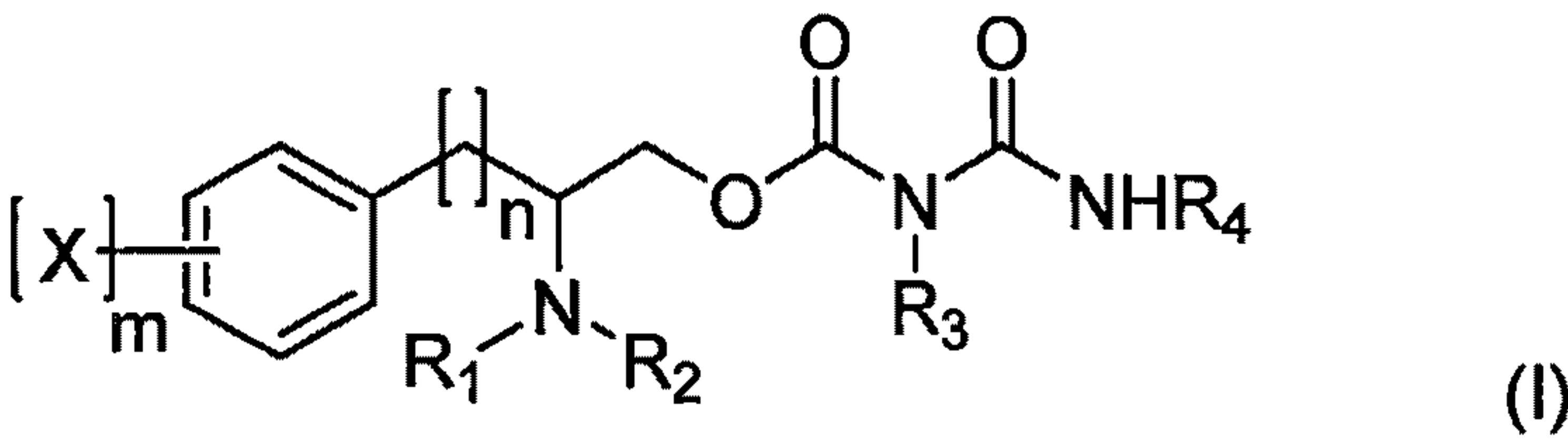
其中 X 各自為鹵素，烷基，烷氧基或硝基；m 為 0，1，2，3 或 4；n 為 1 或 2；R₁ 及 R₂ 各自為 H-或烷基；R₃ 為 H-，烷基或芳烷基；以及 R₄ 為 H-或芳基。

The present disclosure provides a compound represented by Formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt which are effective as a dopamine reuptake inhibitor and a method of using the compound:



wherein X isindependently halo, alkyl, alkoxy or nitro; m is 0, 1, 2, 3 or 4; n is 1 or 2; R₁ and R₂ are independently H- or alkyl; R₃ is H-, alkyl or aralkyl; and R₄ isH- or aryl.

特徵化學式：



I698415

發明摘要

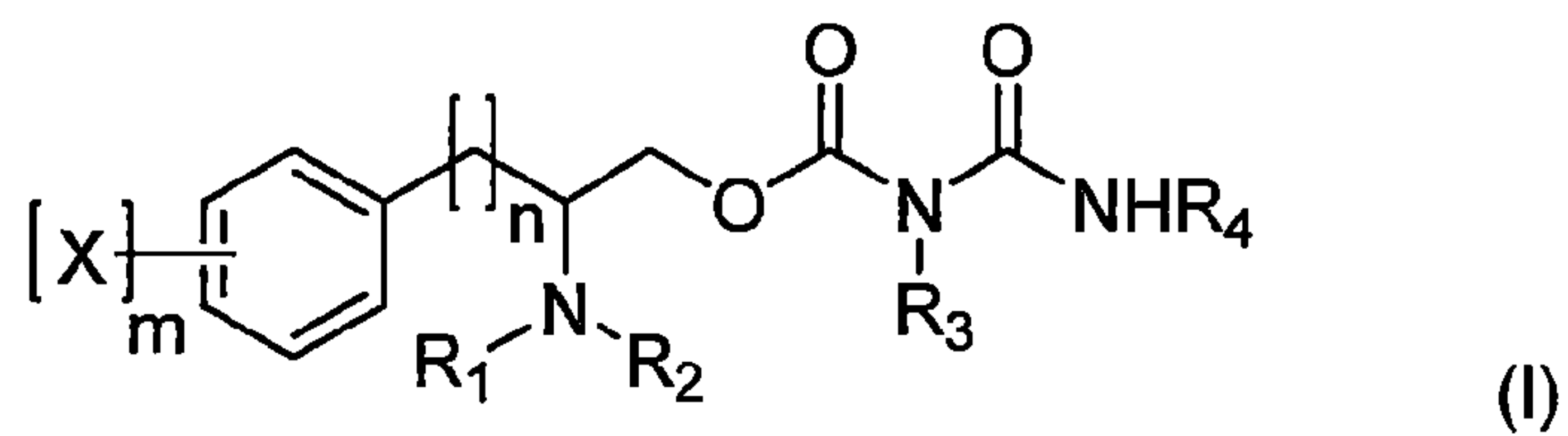
【發明名稱】(中文/英文)

胺基羰基胺基甲酸酯化合物

AMINOCARBONYLCARBAMATE COMPOUNDS

【中文】

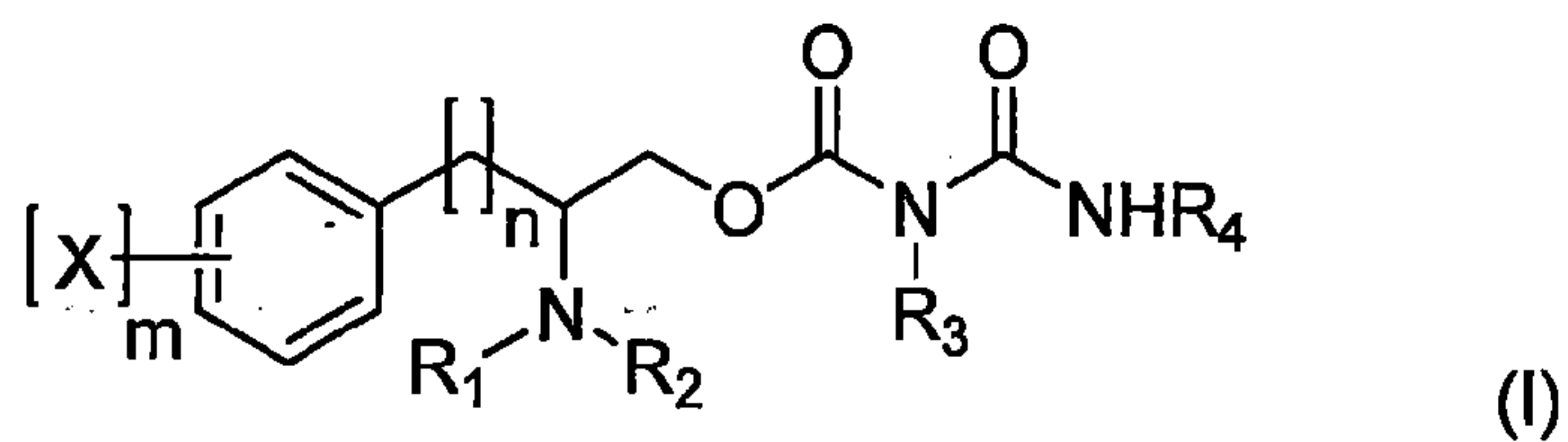
本發明係提供一種有效作為多巴胺再吸收抑制劑之式(I)所示之化合物和藥理學上可接受之鹽，以及使用此化合物之方法：



其中 X 各自為鹵素，烷基，烷氧基或硝基；m 為 0，1，2，3 或 4；n 為 1 或 2；R₁ 及 R₂ 各自為 H-或烷基；R₃ 為 H-，烷基或芳烷基；以及 R₄ 為 H-或芳基。

【英文】

The present disclosure provides a compound represented by Formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt which are effective as a dopamine reuptake inhibitor and a method of using the compound:



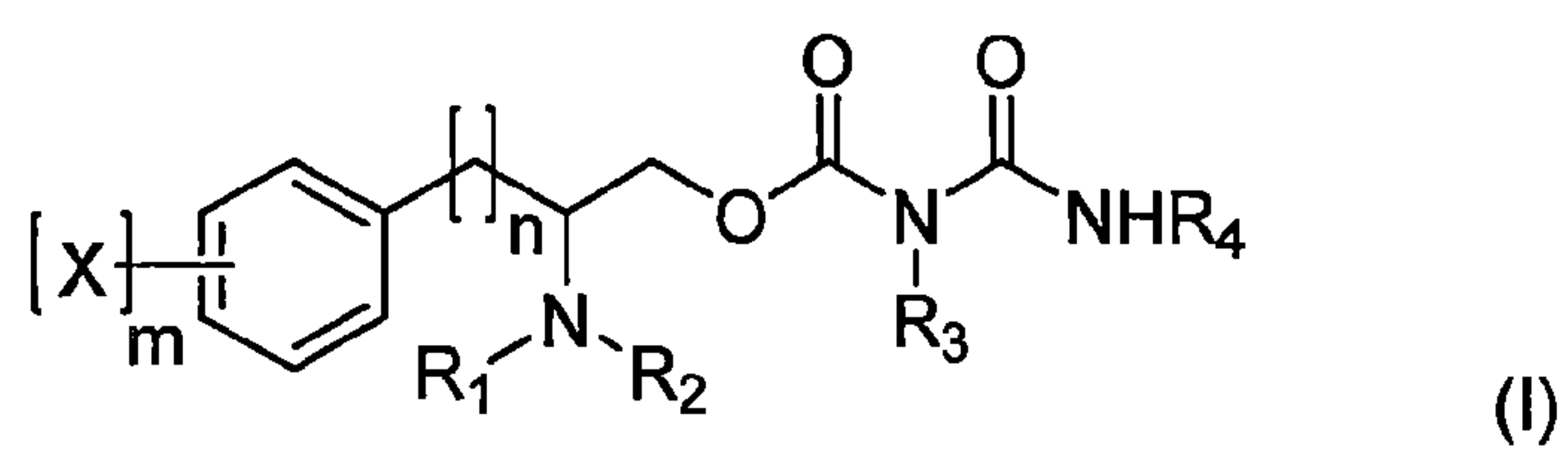
wherein X is independently halo, alkyl, alkoxy or nitro; m is 0, 1, 2, 3 or 4; n is 1 or 2; R₁ and R₂ are independently H- or alkyl; R₃ is H-, alkyl or aralkyl; and R₄ is H- or aryl.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

胺基羰基胺基甲酸酯化合物

AMINOCARBONYLCARBAMATE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上而言係有關一種具有抑制活性之化合物，包括此化合物之醫藥組成物，使用此化合物治療疾病之方法以及製備此化合物之方法。尤其，本發明係有關一種可使用作為多巴胺再吸收抑制劑及/或精神興奮劑之胺基羰基胺基甲酸酯化合物及其藥理學上可接受之鹽。

【先前技術】

【0002】 多巴胺係一種單胺神經傳遞介質，其在下視丘-腦下垂體-腎上腺軸之機能及感覺，邊緣，與運動系統之統合上扮演關鍵角色。終止多巴胺神經傳遞的主要機制係透過藉由 Na^+/Cl^- -依賴細胞質膜轉運體對所釋放之多巴胺的再吸收 (Hoffman 等人，1998, *Front. Neuroendocrinol.* 19(3): 187-231)。多巴胺轉運體可扮演向內引導多巴胺傳送(亦即，“再吸收”)及向外引導多巴胺傳送(亦即，“釋放”)兩者之介體，視周圍離子條件而定。多巴胺轉運體的功能顯著性係在其藉由經由再吸收而終止突觸中之多巴胺的作用而調節多巴胺神經傳遞 (Hitri 等人，1994, *Clin. Pharmacol.* 17:1-22)。

【0003】 抑制多巴胺再吸收的結果係突觸間隙中之多巴胺及 3-甲氧基酪胺(3MT)的濃度增加，而沒有改變 3,4-二羥苯基乙酸(DOPAC)及高香草酸(HVA)的濃度。此性質證實其本身在中樞多巴胺神經徑路之機能上增加：其藉由行為矯正如刻板性運動之外觀，自發活動增加及動物接受“行為絕望”測試之不動時間減少而予以客觀地評估之。

【0004】 其抑制多巴胺再吸收之性質的結果，此等化合物可使用於各種適應症，包含過度活躍症如注意力不足過動症(ADHD)。

【0005】 在許多情形下，這些適應症涵蓋中樞多巴胺神經系統之機能的不足。因此，多巴胺再吸收抑制可導致合成/釋放多巴胺的經濟用途，其可導致多巴胺神經傳遞上的改善。

【0006】 疾病與相關健康問題之國際統計分類之第十版(ICD-10)，2010 在第 V 章提供精神與行為異常的分類，其中 ADHD 的徵候係分類在“過度活躍症”之下。過度活躍症在其中係定義為一群異常者，其特徵在於早發性，對需要認知涉入之活動缺乏持久性，以及從一個活動移至另一個活動而沒有完成任何一個的傾向，與混亂型，生病-調節，和過多活動。過度活躍症(F90)包含下列異常之次分類：

F90.0 活動與注意力之擾亂

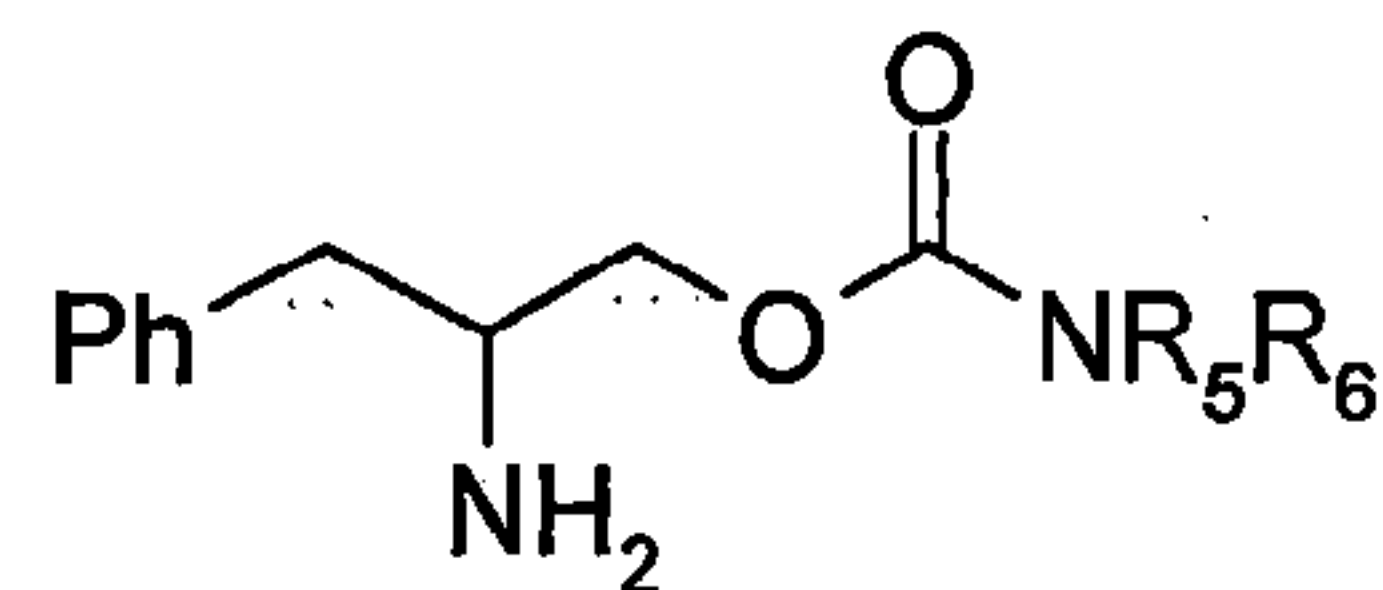
F90.1 過度活躍症合併品行障礙

F90.8 其他過度活躍症

F90.9 未指明之過度活躍症。

【0007】 苯基乙基胺衍生物係一類可使用於管理中樞神經系統(CNS)疾病之治療藥物。

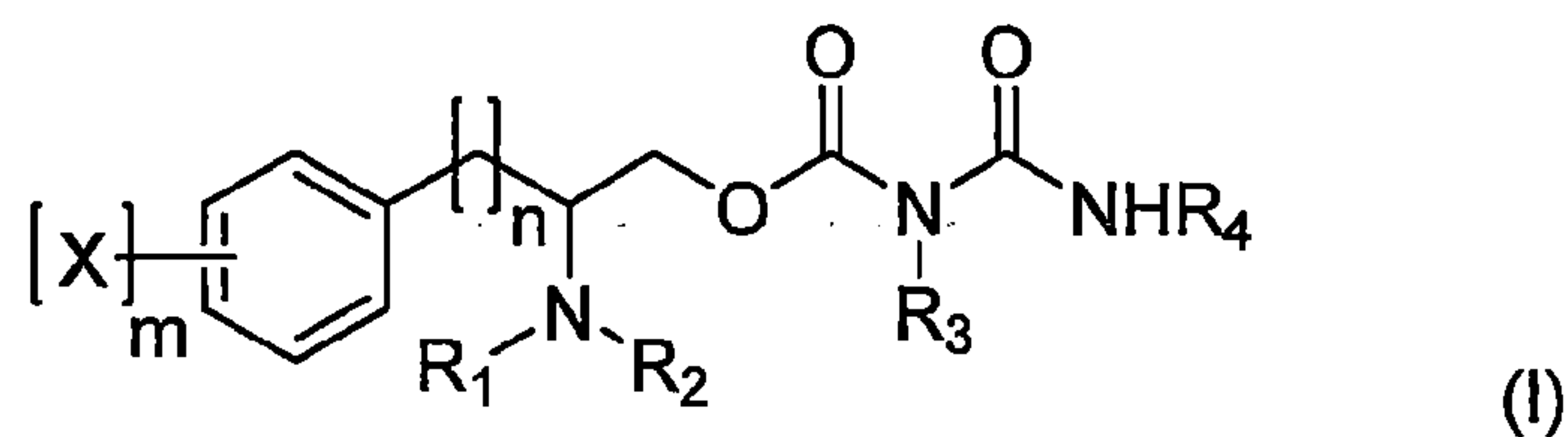
【0008】 例如，美國專利第 5,705,640 及 5,756,817 號揭露可有效治療 CNS 異常之下式所示之胺基甲酸酯化合物。



【0009】 美國專利第 5,077,298 號述及胺基羰基胺基甲酸酯化合物可使用於提昇膽鹼性功能及作為鎮痛劑。

【發明內容】

【0010】 本發明係提供一種式(I)所示之新穎化合物及其藥理學上可接受之鹽：



式中：

X 各自為鹵素，烷基，烷氧基或硝基；

m 為 0，1，2，3 或 4；

n 為 1 或 2；

R₁ 及 R₂ 各自為 H-或烷基；

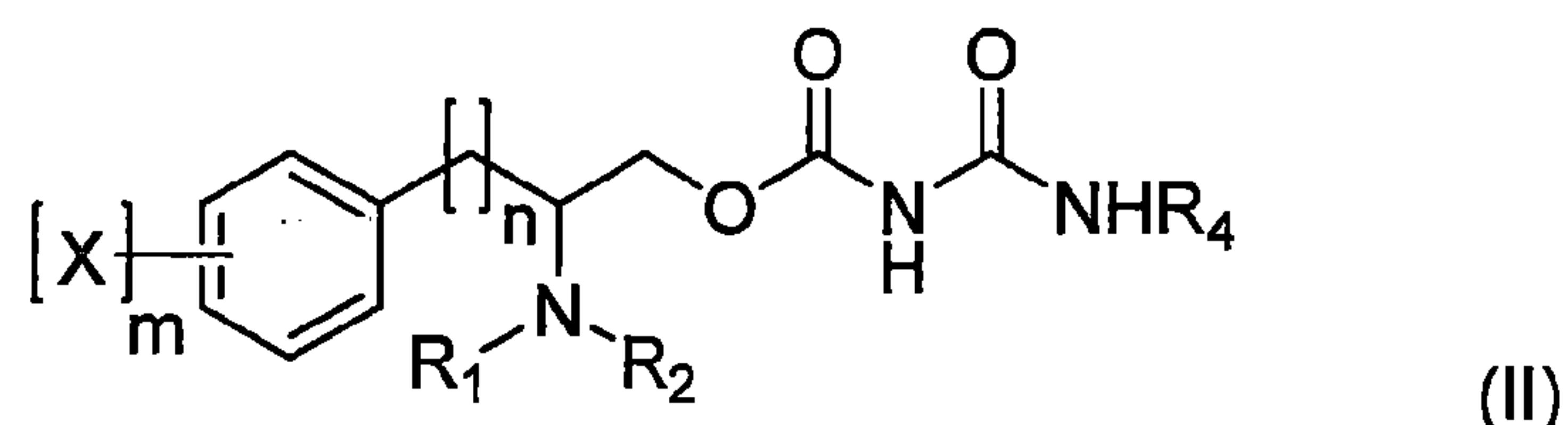
R₃ 為 H-，烷基或芳烷基；以及

R₄ 為 H-或芳基，

其中 R₁，R₂，R₃ 及 R₄ 之至少一者不為 H-。

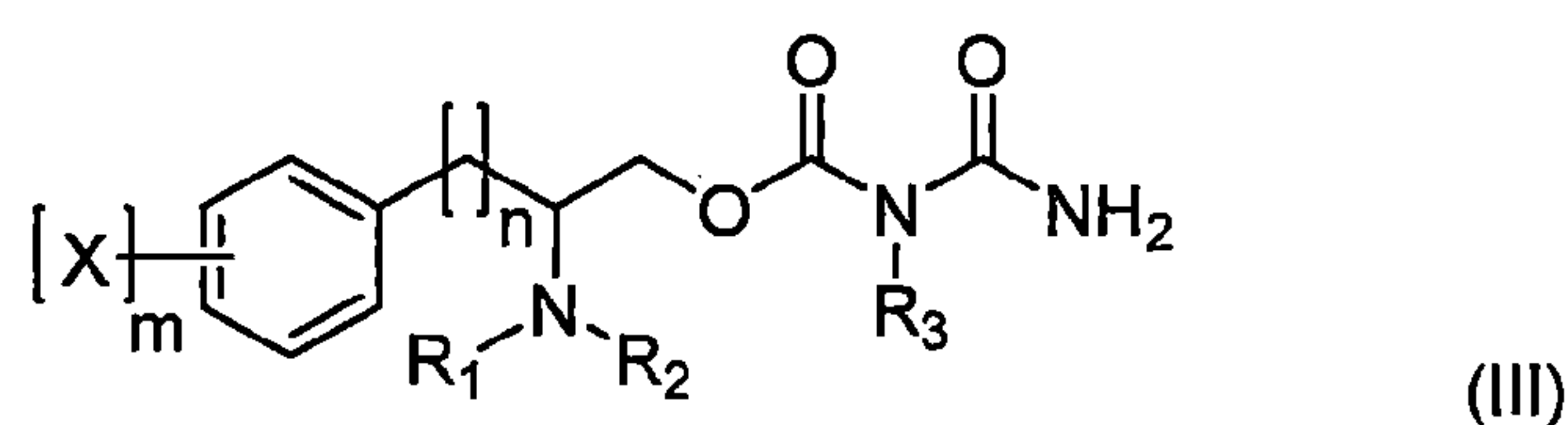
【0011】 式(I)之化合物可使用於抑制多巴胺再吸收。

【0012】 在某些實施例中，式(I)之化合物係選自式(II)之化合物及其藥理學上可接受之鹽：



式中，X，m，n，R₁，R₂，及R₄係如上定義。

【0013】 在某些實施例中，式(I)之化合物係選自式(III)之化合物及其藥理學上可接受之鹽：



式中，X，m，n，R₁，R₂，及R₃係如上定義。

【0014】 在另一實施例中，係提供一種醫藥組成物，包括治療上有效用量之本文所述之一種或多種化合物及藥理學上可接受之載體。

【0015】 在又另一實施例中，係提供一種藉由以治療上有效用量之式(I)，(II)或(III)之化合物投藥給有需要之哺乳動物之治療多巴胺再吸收相關疾病之方法。在一實施例中，多巴胺再吸收相關疾病為注意力不足過動症(ADHD)。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0016】 下述說明僅為本質之示例而不意欲侷限本發明，應用，或者用途。

定義

【0017】 “烷氧基”為 RO-，其中 R 為烷基。烷氧基之非限制性實例包含甲氧基，乙氧基及丙氧基。

【0018】 “烷基”係指直鏈或支鏈飽和烴基。在一實施例中，烷基具有 1 至 12 個碳原子。在某些實施例中，烷基為 C₁-C₁₀ 烷基或 C₁-C₄ 烷基。烷基的實例包含，但不限於，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基及癸基。

【0019】 “芳基”係指單環，雙環，或三環之碳環，其中至少一個環為芳香族。在一實施例中，芳基具有 6 至 12 個碳原子。在某些實施例中，芳基為 C₆-C₁₀ 芳基。

【0020】 “芳烷基”係指以芳基取代之烷基。

【0021】 “鹵素”係指氯 (-Cl)，溴 (-Br)，氟 (-F) 或碘 (-I)。

【0022】 “藥理學上可接受”係指適用於醫藥製劑，通常被視為對該種用途安全，聯邦或州政府之法規機構對該種用途給予官方批准，或條列在美國藥典或使用於動物，尤其特別是人類之其他一般認可之藥典者。

【0023】 “藥理學上可接受之載體”係指稀釋劑，助劑，賦形劑，或載體，其單獨或一起提供載體或載劑，利用其調配及/或投予本發明之化合物或諸化合物，其中每一

種成分或載體整體為藥理學上可接受者。

【0024】 “藥理學上可接受之鹽”係指可提昇所要之藥理活性之鹽。藥理學上可接受之鹽的實例包含與無機酸或有機酸所形成之酸加成鹽，金屬鹽及胺鹽。與無機酸或有機酸所形成之酸加成鹽的實例包含與鹽酸，氫溴酸，硫酸，硝酸及磷酸之鹽。與有機酸所形成之酸加成鹽的實例如乙酸，丙酸，己酸，庚酸，環戊烷丙酸，甘醇酸，丙酮酸，乳酸，縮蘋果酸，琥珀酸，蘋果酸，馬來酸，富馬酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，*o*-(4-羥基-苯甲醯基)-苯甲酸，桂皮酸，苦杏仁酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，1,2-乙烷二磺酸，2-羥基乙烷磺酸，苯磺酸，*p*-氯苯磺酸，2-萘磺酸，*p*-甲苯磺酸，樟腦磺酸，4-甲基-雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸，葡庚醣酸，4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-萘甲酸)，3-苯基丙酸，三甲基乙酸，第三丁基乙酸，月桂基硫酸，葡萄糖酸，麩胺酸，羥基-萘甲酸，水楊酸，硬脂酸及黏康酸。金屬鹽的實例包含與鈉，鉀，鈣，鎂，鋁，鐵，及鋅離子之鹽。胺鹽的實例包含與氨水及強度足以與羧酸形成鹽之有機含氮鹼之鹽。

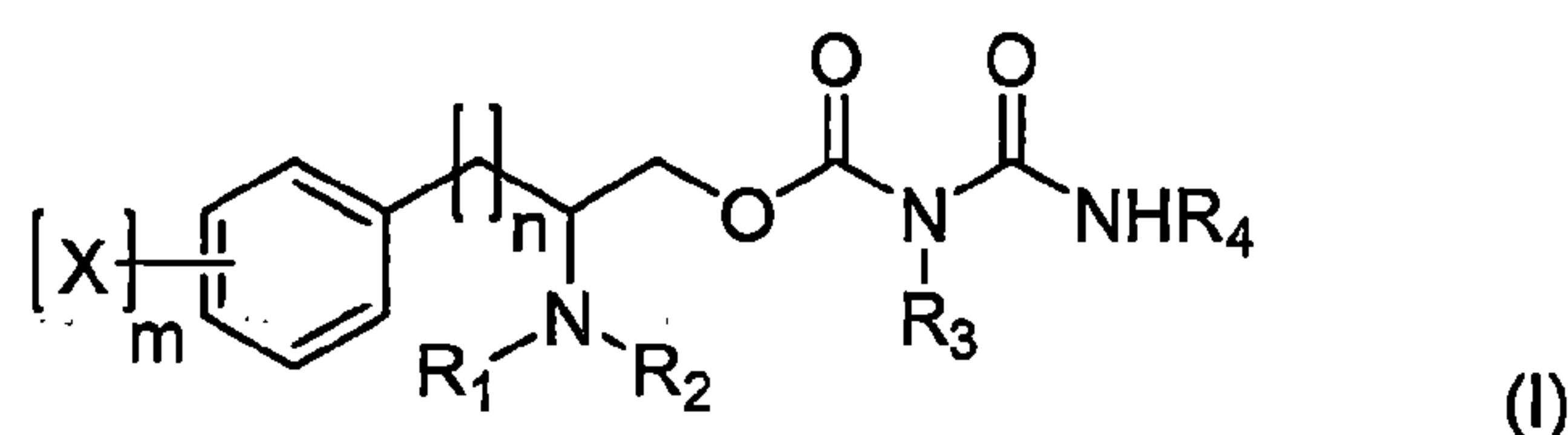
【0025】 “治療上有效用量”係指當投予治療疾病之受試者時足以有效治療該疾病之化合物的用量。“治療上有效用量”可視化合物，疾病及其嚴重度，欲予治療之受試者的年齡，體重等而改變。

【0026】 本文所包含之可實施者為可容許之異構物如互變異構物，消旋物，鏡像異構物，非鏡像異構物，旋

轉對映異構物，及同位素變體。在各種實施例中，式(I)之化合物為鏡像異構物。

化合物

【0027】 本發明係提供一種式(I)所示之新穎化合物及其藥理學上可接受之鹽：



其中，

X 各自為鹵素，烷基，烷氧基或硝基；

m 為 0，1，2，3 或 4；

n 為 1 或 2；

R₁ 及 R₂ 各自為 H-或烷基；

R₃ 為 H-，烷基或芳烷基；以及

R₄ 為 H-或芳基，

其中 R₁，R₂，R₃ 及 R₄ 之至少一者不為 H-。

【0028】 在一實施例中，X 為鹵素，C₁-C₄ 烷基，C₁-C₄ 烷氧基或硝基；R₁ 及 R₂ 各自為 H-或 C₁-C₄ 烷基；R₃ 為 H-，C₁-C₄ 烷基或 C₆-C₁₀ 芳基-C₁-C₄ 烷基；以及 R₄ 為 H-或 C₆-C₁₀ 芳基。

【0029】 X 為貼附於式(I)之苯基之一個或多個取代基，其中 m 為 X 取代的數目。因此，苯基具有至多 4 個選自 X 之取代。在一實施例中，X 係各自選自鹵素，甲基，第三丁基，乙氧基及硝基。

【0030】 n 表示伸烷基連接子的碳原子數目；換言之， $n=1$ 及 $n=2$ 分別表示 $-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0031】 在一實施例中， R_1 及 R_2 各自為 H-，甲基或異丙基。

【0032】 在一實施例中， R_3 為甲基，乙基或苯甲基。在一特別實施例中， R_3 為甲基。

【0033】 在一實施例中， R_4 為 H-或苯基。在一特別實施例中， R_4 為 H-。

【0034】 在特別實施例中，式(I)之化合物包含，但不限於，下述化合物。

2-(異丙基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(3-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-第三丁基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲

酸酯；

2-胺基-3-(2-氟苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲

酸酯；

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)苯甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)乙基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸

酯；

2-胺基-3-(4-氟苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸

酯；

2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸

酯；

2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基

甲酸酯；

2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基

甲酸酯；

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲

酸酯；

2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲

酸酯；

2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基

甲酸酯；

2-胺基-4-苯基丁基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；以及

2-胺基-3-苯基丙基 (苯胺基羰基)胺基甲酸酯。

【0035】 式(I)之化合物包含所有可容許之異構物如消旋物，鏡像異構物，非鏡像異構物及同位素變體。在某些實施例中，式(I)之化合物為立體異構物。在一特別實施例中，此立體異構物為實質上單一鏡像，例如基本上係由化合物之 R 鏡像異構物所組成。鏡像異構物化合物的實例包含，但不限於，下述化合物：

(2R)-2-(異丙基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺

基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)苯甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)乙基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2S)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

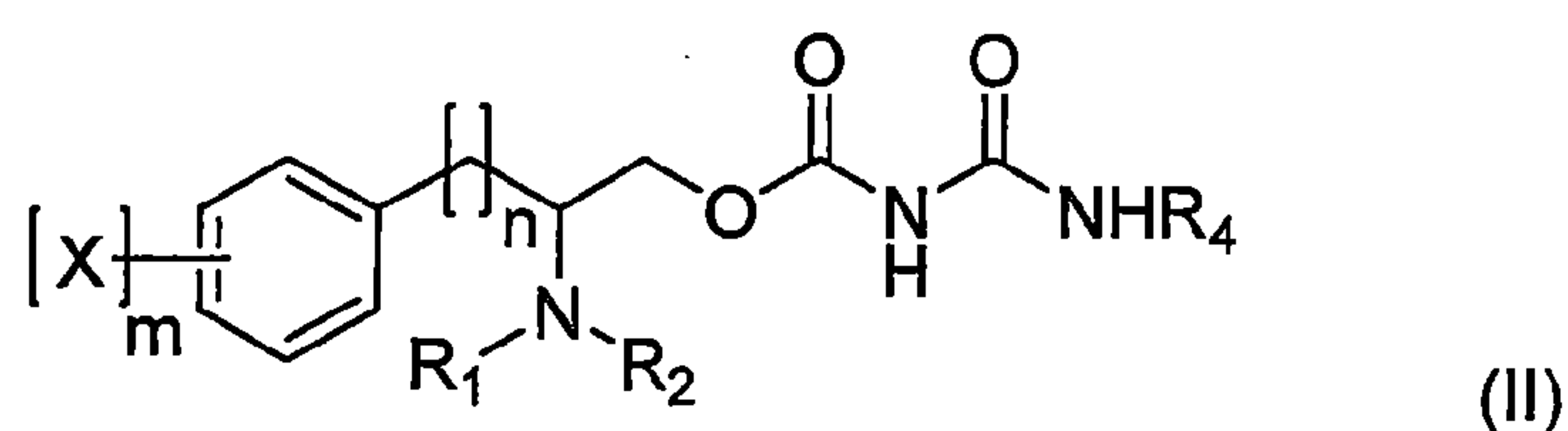
(2R)-2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-4-苯基丁基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；以及

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (苯胺基羰基)胺基甲酸酯。

【0036】 在另一實施例中，係提供式(II)之化合物或其藥理學上可接受之鹽：



其中，X，m，n，R₁，R₂，及 R₄ 係如上定義且 R₁，R₂，及 R₄ 之至少一者不為 H-。

【0037】 在一實施例中，X 為鹵素，C₁-C₄ 烷基，C₁-C₄ 烷氧基或硝基；R₁ 及 R₂ 各自為 H-或 C₁-C₄ 烷基；以及 R₄ 為 H-或 C₆-C₁₀ 芳基。

【0038】 在一實施例中，X 各自為鹵素，甲基，第三丁基，乙氧基或硝基。在一特別實施例中，X 為氯，氟，甲基，第三丁基，乙氧基或硝基。

【0039】 在一實施例中，R₁ 及 R₂ 各自為 H-，甲基或異丙基。在一特別實施例中，R₁ 為甲基且 R₂ 為 H-；R₁ 為甲基且 R₂ 為甲基；或者 R₁ 為異丙基且 R₂ 為 H-。

【0040】 在一實施例中，R₄ 為 H-或苯基。

【0041】 式(II)的實例包含，但不限於，下述化合物：

2-(異丙基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸

酯；

2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸

酯；

2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(3-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-第三丁基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲
酸酯；

2-胺基-3-(2-氟苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；

以及

2-胺基-3-苯基丙基 (苯胺基羰基)胺基甲酸酯。

【0042】 式(II)之化合物包含所有可容許之異構物。在某些實施例中，式(II)之化合物為鏡像異構物。在一特別實施例中，此立體異構物為實質上單一鏡像，例如基本上係由化合物之 R 鏡像異構物所組成。鏡像異構物的實例包含，但不限於，下述化合物：

(2R)-2-(異丙基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲
酸酯；

(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲
酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲
酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基

甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基

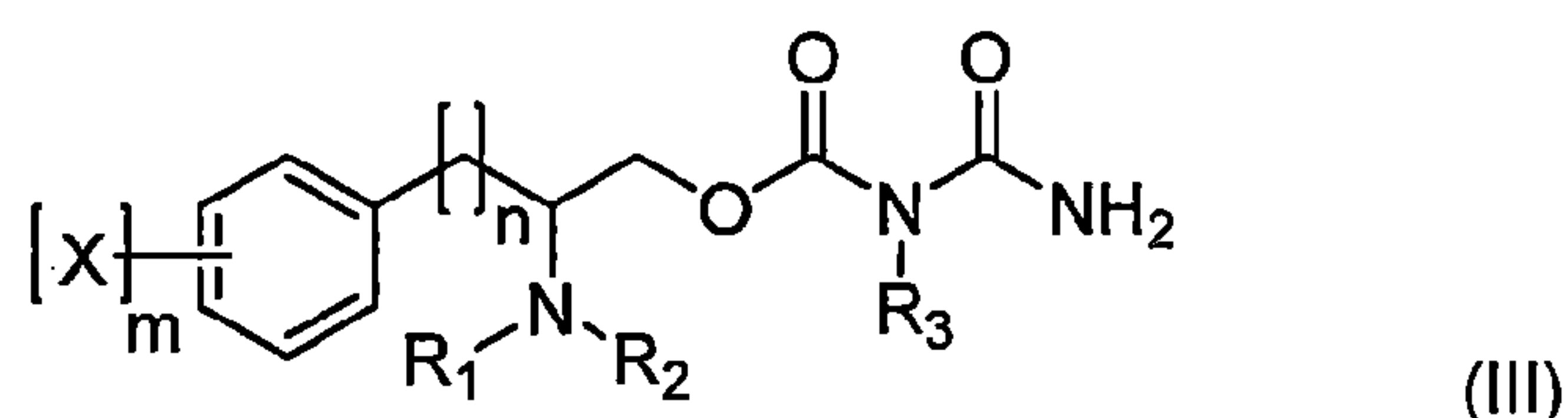
甲酸酯；

(2R)-2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸

酯；以及

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (苯胺基羰基)胺基甲酸酯。

【0043】 在又另一實施例中，係提供式(III)之化合物或其藥理學上可接受之鹽：



其中，X，m，n，R₁，R₂，及 R₃ 係如上定義且 R₁，R₂，及 R₃ 之至少一者不為 H-。

【0044】 在一實施例中，X 為鹵素，C₁-C₄ 烷基，C₁-C₄ 烷氧基或硝基；R₁ 及 R₂ 各自為 H-或 C₁-C₄ 烷基；以及 R₃ 為 H-，C₁-C₄ 烷基或 C₆-C₁₀ 芳基-C₁-C₄ 烷基。

【0045】 在一實施例中，X 各自為鹵素，甲基，第三丁基，乙氧基或硝基。在一特別實施例中，X 為氯，氟，甲基，第三丁基，乙氧基或硝基。

【0046】 在一實施例中，R₁ 及 R₂ 各自為 H-，甲基或異丙基。

【0047】 在一實施例中，R₃ 為 H-，C₁-C₄ 烷基或 C₆-C₁₀ 芳基-C₁-C₄ 烷基，特別是甲基，乙基或苯甲基。在一特別實施例中，R₃ 為甲基。

【0048】 式(III)的實例包含，但不限於，下述化合物：

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)苯甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)乙基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-氟苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；以及

2-胺基-4-苯基丁基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯。

【0049】 式(III)之化合物包含所有可容許之異構

物。在某些實施例中，式(III)之化合物為鏡像異構物。在一特別實施例中，此立體異構物為實質上單一鏡像，例如基本上係由化合物之 R 鏡像異構物所組成。鏡像異構物的實例包含，但不限於，下述化合物：

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)苯甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)乙基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2S)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；

(2R)-2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；以及

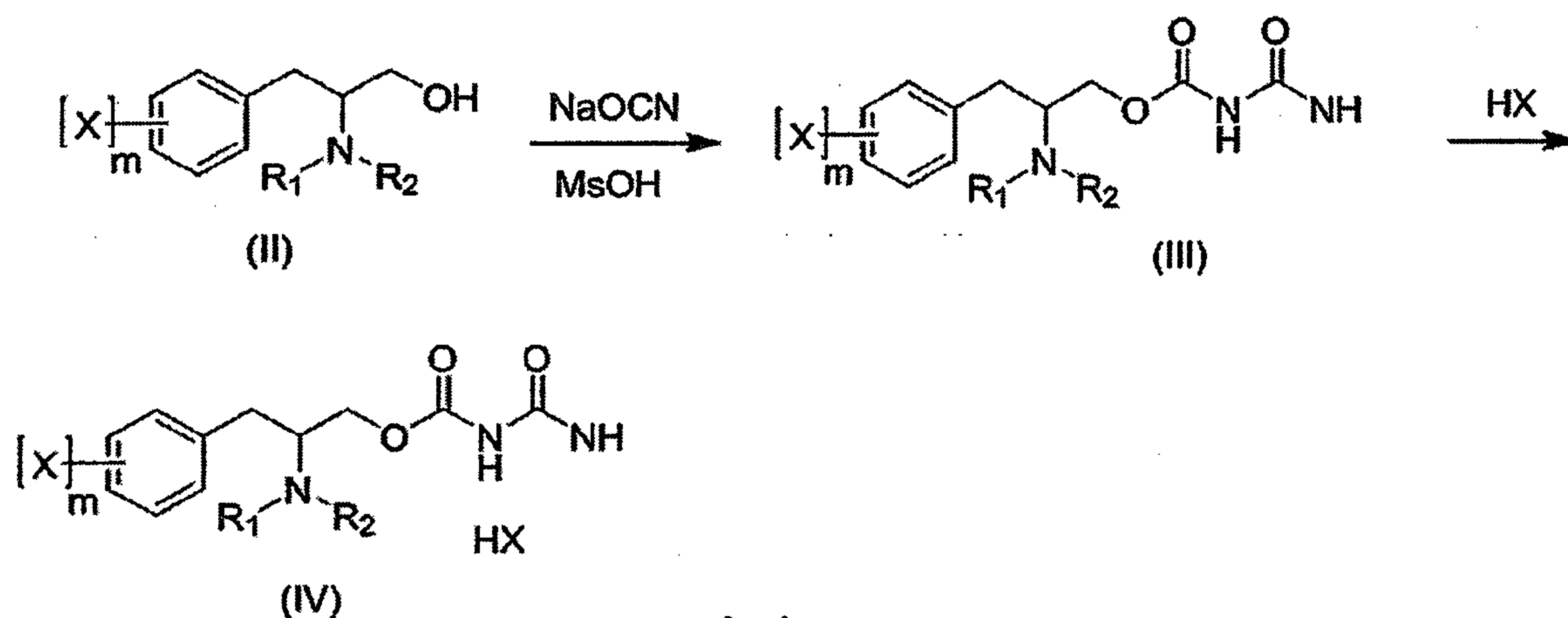
(2R)-2-胺基-4-苯基丁基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯。

【0050】 在又另一實施例中，係提供 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯或其藥理學上可接受之鹽。在某些實施例中，此化合物為 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯之鏡像異構物，如(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯化合物之合成

【0051】 在某些實施例中，式(I)之化合物可藉由如下述之方案 I 或 II 之合成方法製備之。

【0052】 應注意最終產物(I)的立體化學僅視起始材料(II)者；具有 S-鏡像異構物之起始材料(II)僅產出具有 S-鏡像異構物(I)之產物且具有 R-鏡像異構物之起始材料(II)僅產出具有 R-鏡像異構物(I)之產物。

【0053】 當 R_3 及 R_4 為 H-時，所欲之化合物可藉由方案 I(Scheme I)所述之合成方法製備之：



方案 I

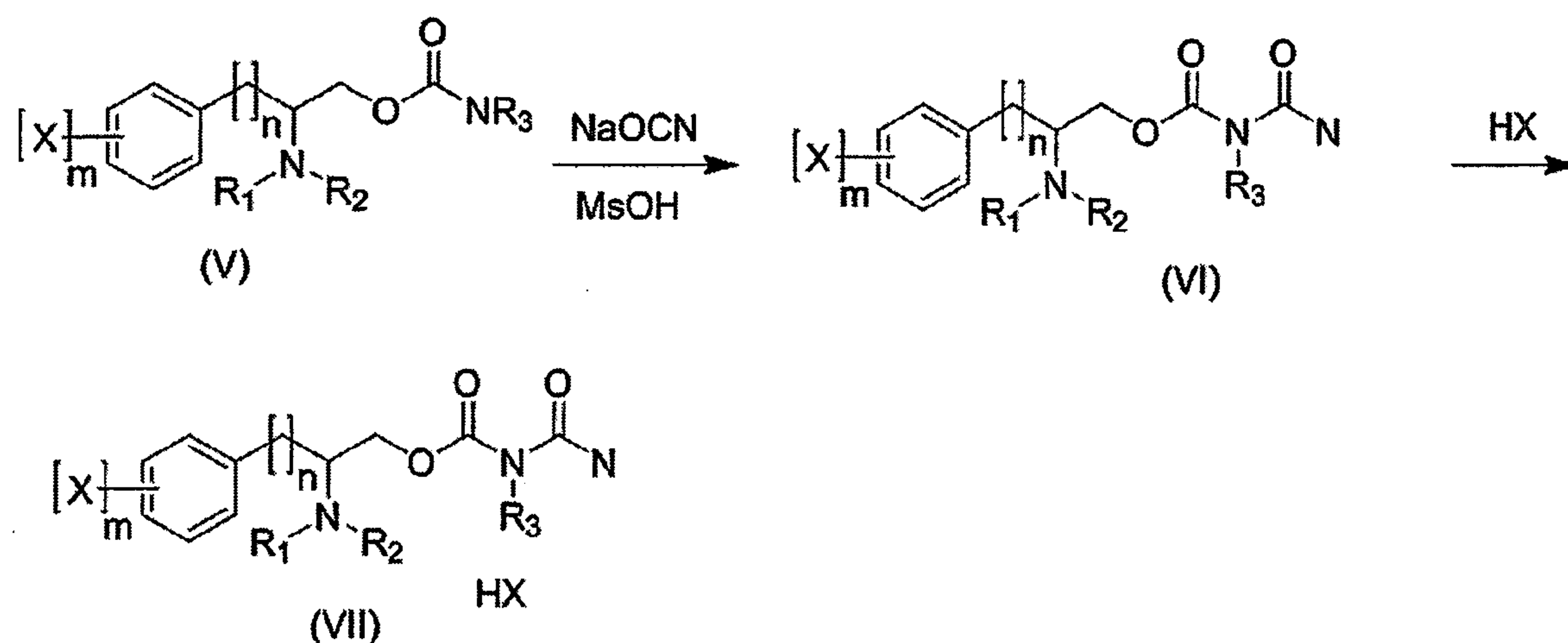
【0054】 如方案 I 所示，使 2-胺基-3-苯基丙-1-醇(II)與氰酸鈉和甲烷磺酸在二氯甲烷中反應，得到 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯(III)。

【0055】 方案 I 所述之反應條件的細節如下。對化合物(II)轉化成化合物(III)而言，起始材料(II)的濃度為約 0.05 至 0.1 莫耳，氰酸鈉為約 6 當量及甲烷磺酸為約 7 當量。此反應較佳在二氯甲烷中於 0℃ 至室溫之溫度進行之。

【0056】 方案 I 中，HX 表示能夠與鹼性氮原子形成藥理學上可使用之鹽的酸。使用於由化合物(III)製備化合物(IV)之無水酸的具體實例含鹽酸，硫酸，磷酸，乙酸，苯甲酸，檸檬酸，縮蘋果酸，水楊酸，蘋果酸，富馬酸，草酸，琥珀酸，酒石酸，乳酸，葡萄糖酸，抗壞血酸，馬來酸，天門冬胺酸，苯磺酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，羥基甲烷磺酸及羥基乙烷磺酸等。其他酸可參照“Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66(1): 1-19。此製備係在反應介質中進行之，反應介質可示例醚類溶劑如 THF，醇溶劑如甲醇，酯溶劑如乙酸乙酯，和芳香族溶

劑，及其任何組合之混合物。推薦醚類溶劑作為添加溶液，包含乙醚，丙醚，異丙醚，丁醚，異丁醚。

【0057】 當 R_3 不為 H-而 R_4 為 H-時，所欲之化合物可藉由方案 II 所述之合成方法製備之：



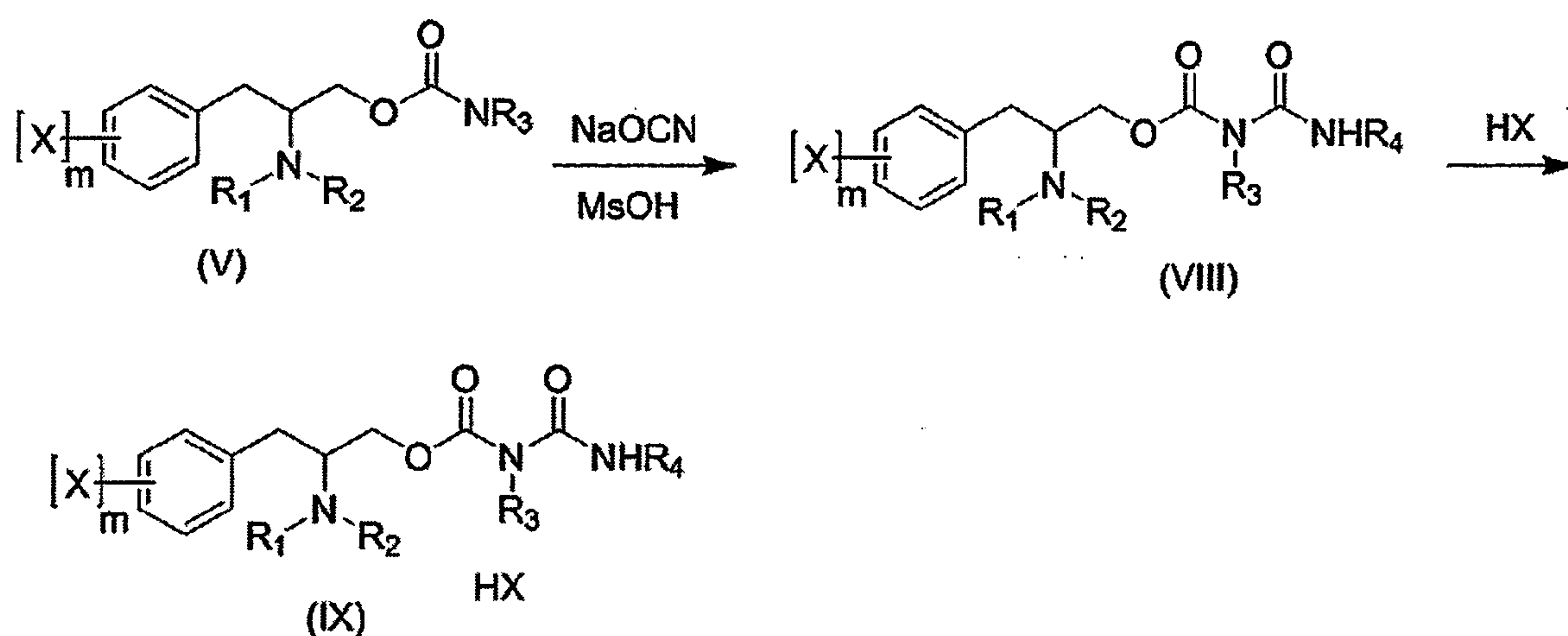
方案 II

【0058】 如方案 II 所示，使 2-胺基-3-苯基丙基 胺基甲酸酯(V)與氰酸鈉和甲烷磺酸在二氯甲烷中反應，得到 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯(VI)。

【0059】 方案 II 所述之反應條件的細節如下。對化合物(V)轉化成化合物(VI)而言，起始材料(II)的濃度為約 0.05 至 0.1 莫耳，氰酸鈉為約 4 當量及甲烷磺酸為約 5 當量。此反應較佳在二氯甲烷中於 0℃ 至室溫之溫度進行之。

【0060】 方案 II 中，HX 表示能夠與鹼性氮原子形成藥理學上可使用之鹽的酸。

【0061】 當 R_3 及 R_4 不為 H-時，所欲之化合物可藉由方案 III 所述之合成方法製備之：



方案 III

【0062】 如方案 III 所示，使 2-胺基-3-苯基丙基 胺基甲酸酯(V)與式 $R_4\text{NCO}$ 之異氰酸酯反應，得到 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯(VIII)。

【0063】 方案 III 所述之反應條件的細節如下。對化合物(V)轉化成化合物(VIII)而言，起始材料(II)的濃度為約 0.05 至 0.1 莫耳，異氰酸酯， $R_4\text{NCO}$ 為約 6 當量及甲烷磺酸為約 3 當量。此反應在二氯甲烷中於 0°C 至室溫之溫度進行之較佳。

【0064】 方案 III 中，HX 表示能夠與鹼性氮原子形成藥理學上可使用之鹽的酸。

醫藥組成物

【0065】 在一實施例中，係提供一種醫藥組成物，除了本文所述之一種或多種化合物外，尚包括藥理學上可接受之載體。在各種實施例中，載體包括稀釋劑，助劑，賦形劑，其他添加劑，或添加劑的組合，其分別地或一起提供載體，其中可調配或投予組成物。此組成物可採用所欲投藥之途徑之任何適合劑型。當欲以口服組成物時，任

何適合之經口傳輸劑型皆可使用，包含但沒有限制如錠劑，膠囊(固體或液體填充)，粉末，顆粒，糖漿及其他液體，酏劑，吸入劑，糖錠，含片及溶液。注射組成物或靜脈輸液亦以溶液，懸浮液，及乳液之形式提供之。

【0066】 在特別實施例中，醫藥組成物為口服配方。由於式 I 之化合物口服吸收良好，通常不需要依靠腸胃外給藥。對口服給而言，此化合物與藥理學上可接受之載體調配之較佳。載體對化合物的比率對配方的藥理效果並非關鍵，此比率可視調配條件相當地改變之。在製錠時，其中可包含各種食品之醫藥載體或其混合物。適合之載體，例如，為乳糖，磷酸氫鈣及/或玉米澱粉之混合物。可進一步添加其他藥理學上可接受之成分，包含潤滑劑如硬脂酸鎂。

【0067】 依據本發明之醫藥組成物可例如含有一種或多種其他治療劑，以增加藥效或減少副作用。在一實施例中，醫藥組成物包含有效治療 ADHD 如艾德羅(Adderall)，專注達(Concerta)，迪西卷(Dexedrine)，服佳能(Focalin)，麥太達(Metadate)，美太林(Methylin)，利他能(Ritalin)，二甲磺酸賴右苯丙胺(Vyvanse)，達啞吶(Daytrana)，及葵里凡(Quillivant)之一種或多種活性成分。

醫療效用

【0068】 又，本發明之又另一態樣係提供一種抑制或治療動物之多巴胺再吸收相關疾病之方法，包括對該動物投予治療上有效用量之一種或多種式(I)之化合物及其

鹽。多巴胺再吸收相關疾病包含例如，過度活躍症如 ADHD。在一實施例中，此抑制或治療疾病之方法，包括對該動物投予包括有效用量之一種或多種式(I)之化合物及藥理學上可接受之載體之醫藥組成物。

【0069】 本發明之方法特別適合使用於人類，但可使用於其他動物，特別是哺乳動物。

【0070】 在 ADHD 的治療上，精神興奮劑減少過多運動活動且提昇濃度。精神興奮劑治療後減少 ADHD 病患之身體活動係由使用主觀評等量尺及客觀測量如活動度測量計，呼吸熱量計及微波運動活動偵測器的研究予以支持。

【0071】 ADHD 的主要治療係投予興奮劑類藥物，且研究係聚焦在多巴胺控制。影像實驗已鑑別出多巴胺轉運體在尾狀殼核(caudatoputamen)中顯著，作為派醋甲酯作用位置。在 ADHD 病患上之單光子發射電腦斷層掃描攝影術(SPECT)及正子放射斷層攝影術(PET)研究亦已證明降低基底神經節(一個含有高濃度之多巴胺及多巴胺受體之區域)之代謝活動。在 ADHD 小孩之腦脊髓液之兒茶酚胺代謝產物的評量支持該影像研究，證明多巴胺代謝產物高香草酸與過動程度間之正相關性。中樞多巴胺神經活動對運動及認知系統兩者皆重要。

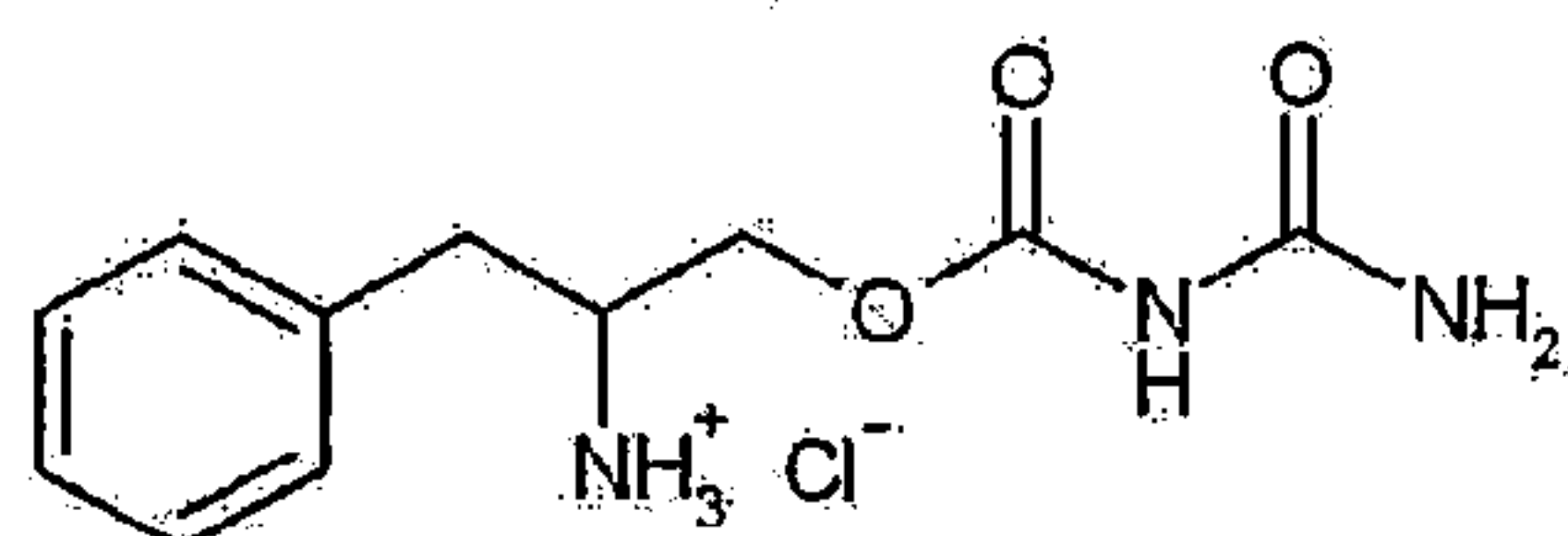
【0072】 在作為多巴胺再吸收抑制劑之治療用途上，本發明之化合物，單獨或與藥理學上可接受之載體合併，係以每天 0.7 至 7,000mg 之劑量投予病患。對體重大約 70kg 之一般人類成人而言，投藥量轉換成每 kg 體重 0.01

至 100mg 之每日劑量。然而，所使用之特定劑量可視病患需求，病患情況的嚴重度及化合物活性而改變。決定特定情況之最佳劑量必需在臨床上進行之且係在技術領域熟知範圍內。

【0073】 徵諸下述實施例以更加瞭解本發明，且提出之實施例係為說明，而非用於侷限本發明。

實施例

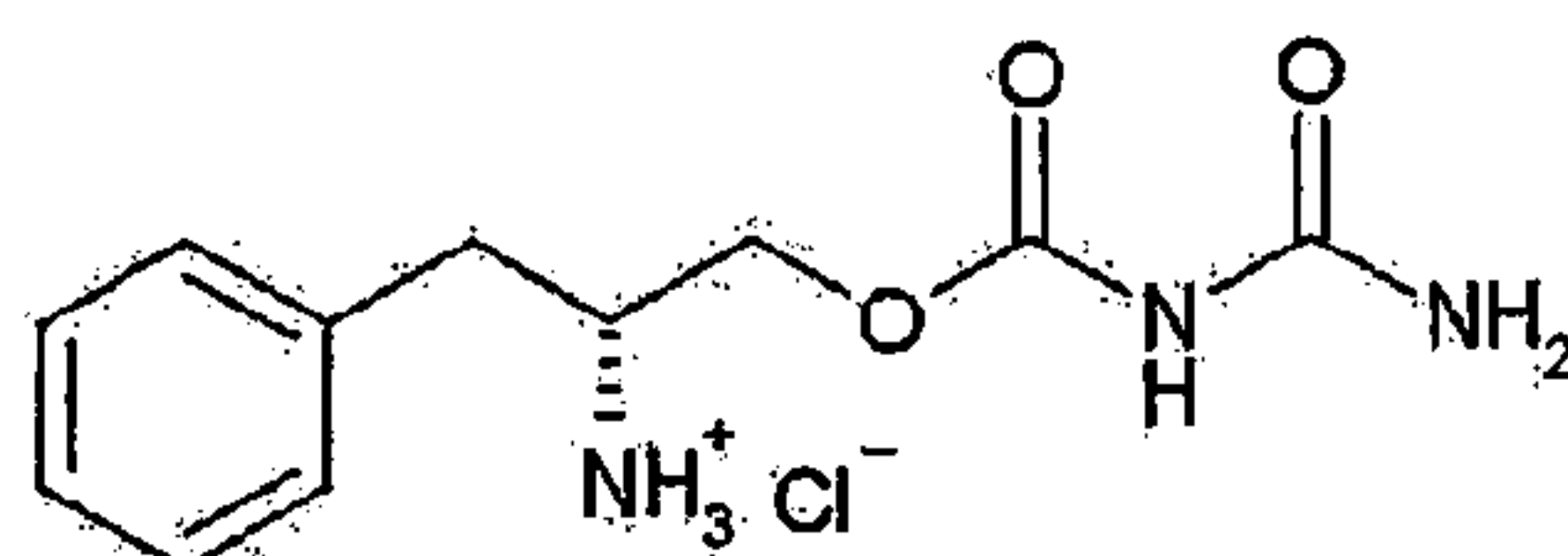
實施例 1：2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0074】 使 2-胺基-3-苯基丙-1-醇 (1.984mmol) 溶解在二氯甲烷中再於冰浴中添加甲烷磺酸 (0.9ml, 7eq) 及氰酸鈉 (774mg, 6eq)。使所得之反應混合物攪拌 1 天。添加水以終止反應再以 1N NaOH 溶液將反應混合物中和至 pH 7 至 8。以二氯甲烷萃取有機層 3 次，在硫酸鎂上乾燥再於真空中濃縮，得到油。使此油溶解在二氯甲烷中再以於乙醚中之 HCl 溶液予以處理。過濾所得之沈澱物以得到 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0075】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.79 (br, 1H), 8.26 (br, 3H), 7.33 (m, 5H), 7.18 (br, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.93 (m, 2H)

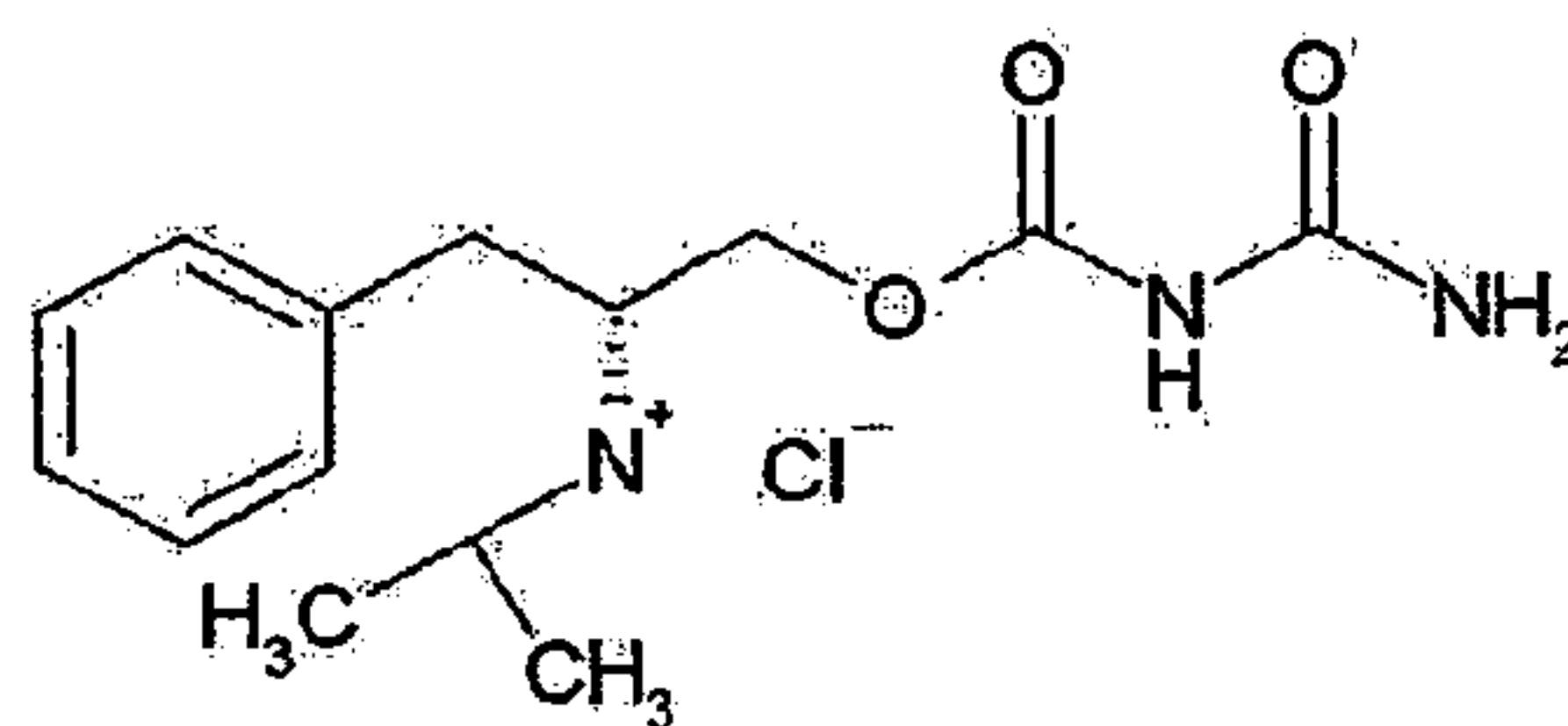
實施例 2：(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0076】 採用實施例 1 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇取代 2-胺基-3-苯基丙-1-醇作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0077】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.82 (br, 1H), 8.19 (br, 3H), 7.33 (br, 5H), 7.17 (br, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.94 (m, 2H)

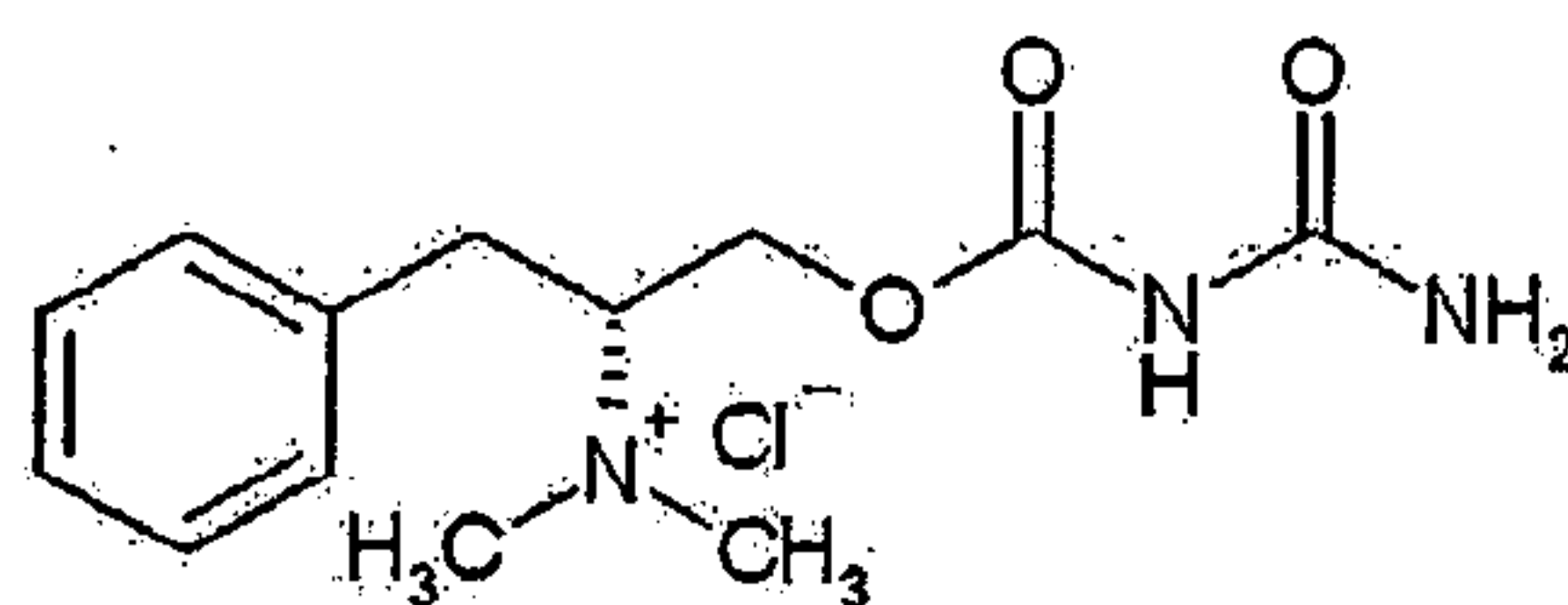
實施例 3：(2R)-2-(異丙基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0078】 採用實施例 1 之程序，使用(2R)-2-(異丙基胺基)-3-苯基丙-1-醇取代 2-胺基-3-苯基丙-1-醇作為反應物，得到(2R)-2-(異丙基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0079】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.87(s, 1H), 9.64 (br, 1H), 9.10 (br, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.16 (br, 2H), 4.25 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.51 (br, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 1.25 (s, 6H)

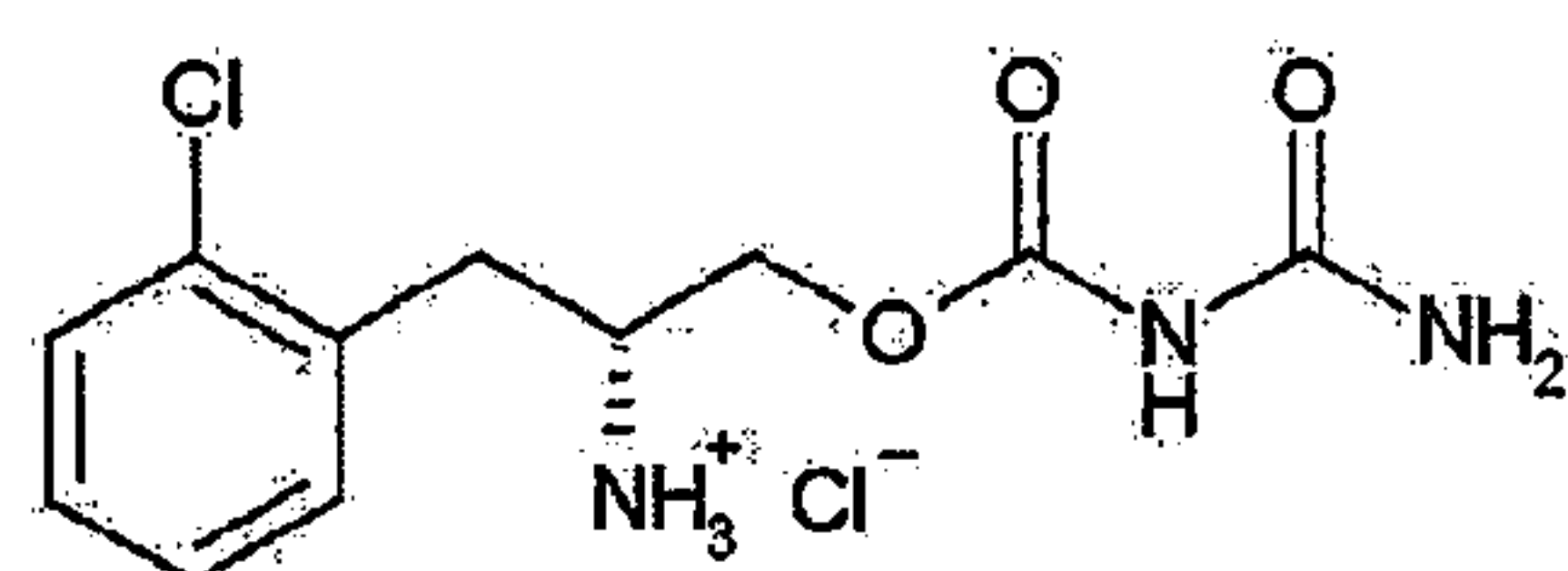
實施例 4：(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0080】 採用實施例 1 之程序，使用(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙-1-醇取代 2-胺基-3-苯基丙-1-醇作為反應物，得到(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0081】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 11.29 (br, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.23 (br, 2H), 4.33 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.84 (br, 1H), 3.41 (s, 6H), 2.97 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H)

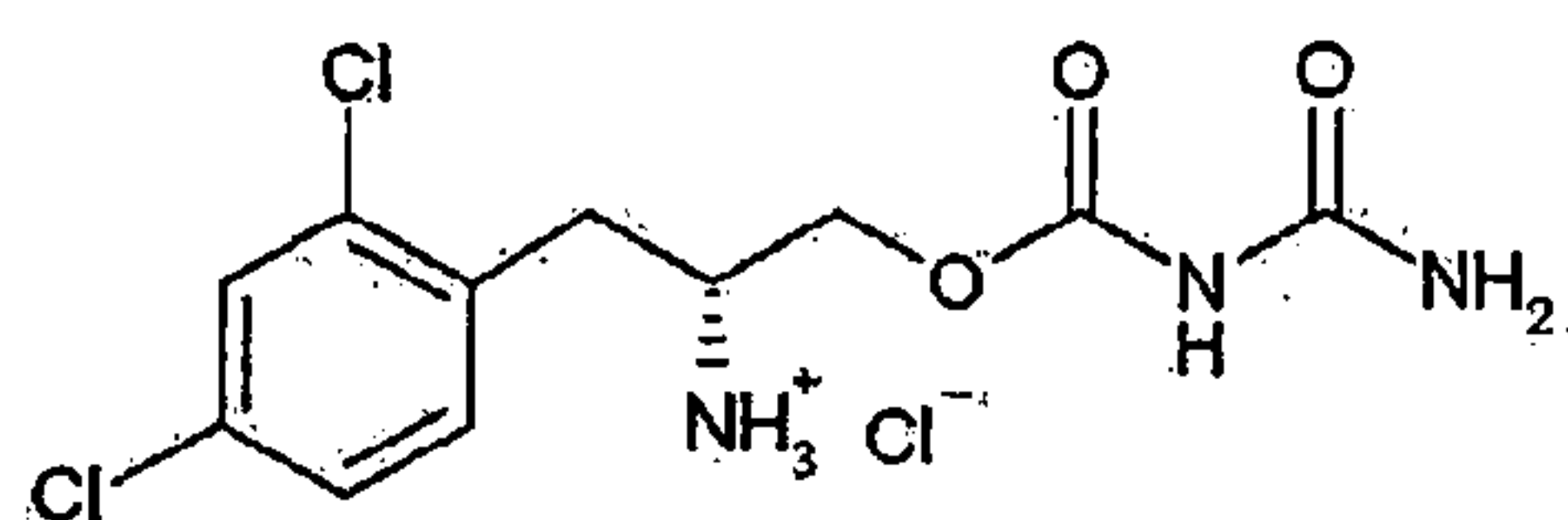
實施例 5: (2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0082】 採用實施例 1 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙-1-醇·HCl 取代 2-胺基-3-苯基丙-1-醇作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0083】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.71 (br, 1H), 8.50 (br, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (br, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.14 (m, 2H)

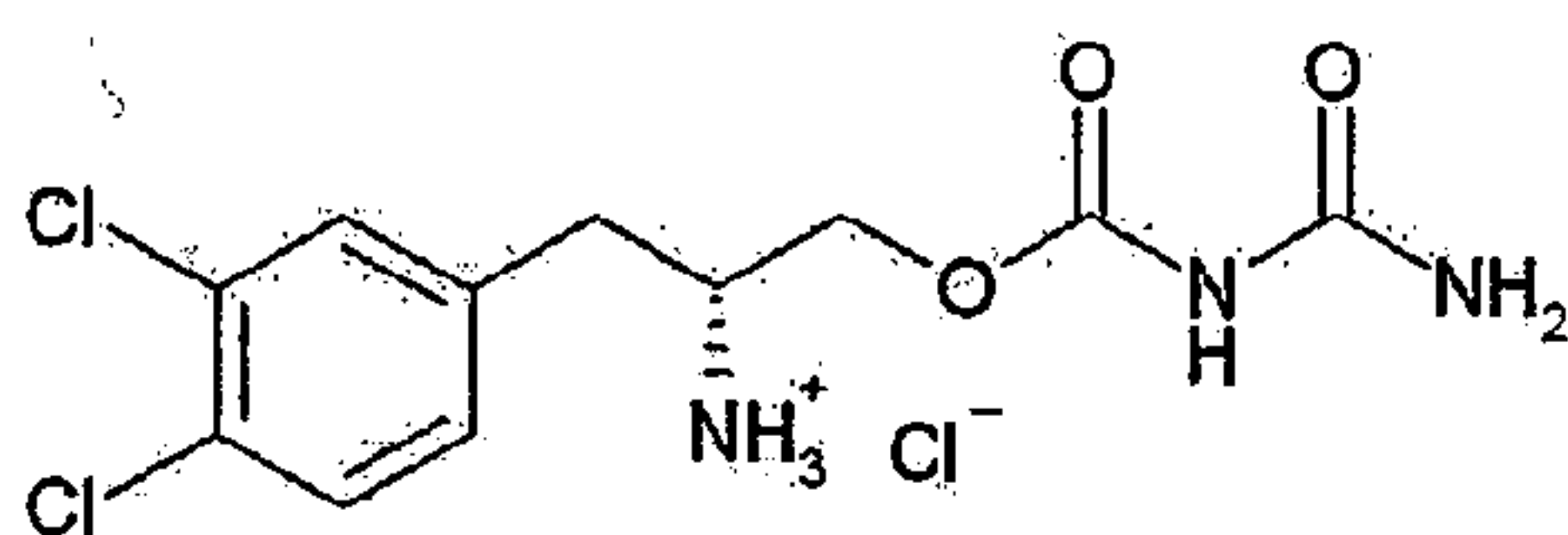
實施例 6: (2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0084】 採用實施例 1 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙-1-醇·HCl 取代 2-胺基-3-苯基丙-1-醇作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0085】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.82 (br, 1H), 8.23 (br, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.18 (br, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.09 (m, 2H)

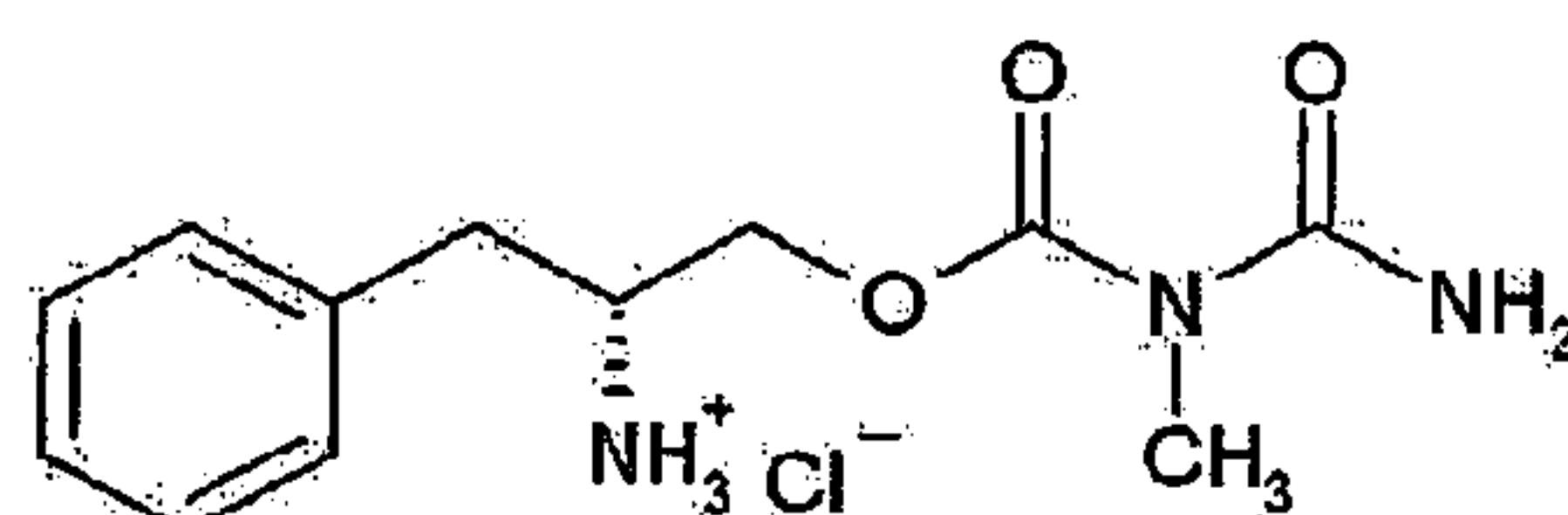
實施例 7：(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽



【0086】 採用實施例 1 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙-1-醇·HCl 取代 2-胺基-3-苯基丙-1-醇作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0087】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.82 (br, 1H), 8.25 (br, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (br, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.96 (m, 2H)

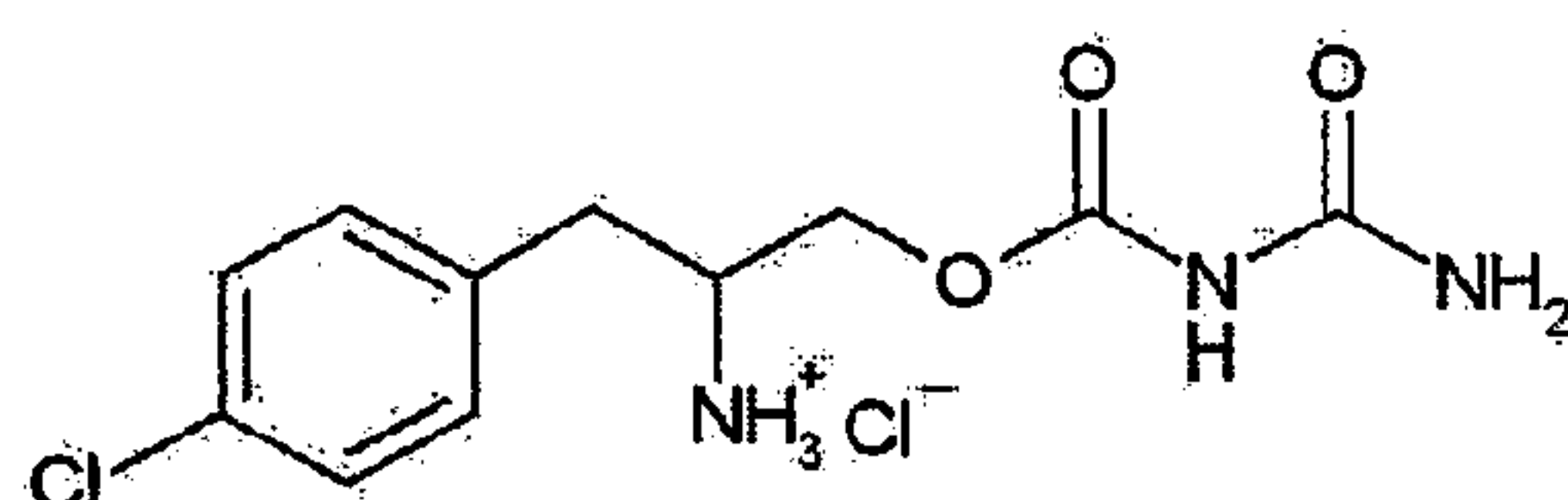
實施例 8：(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0088】 使(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯(11.932mmol)溶解在二氯甲烷中再於冰浴中添加甲烷磺酸(3.1ml, 4eq)及氰酸鈉(5.39g, 3eq)。使所得之反應混合物攪拌 1 天。添加水以終止反應再以 1N NaOH 溶液將反應混合物鹼化至 pH 8 至 9。以二氯甲烷萃取有機層 3 次，在硫酸鎂上乾燥再於真空中濃縮，得到油。使此油溶解在二氯甲烷中再以於乙醚中之 HCl 溶液予以處理。過濾所得之沈澱物以得到(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0089】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.55 (br, 3H), 7.84 (br, 1H), 7.32 (m, 6H), 4.30 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H)

實施例 9：2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽

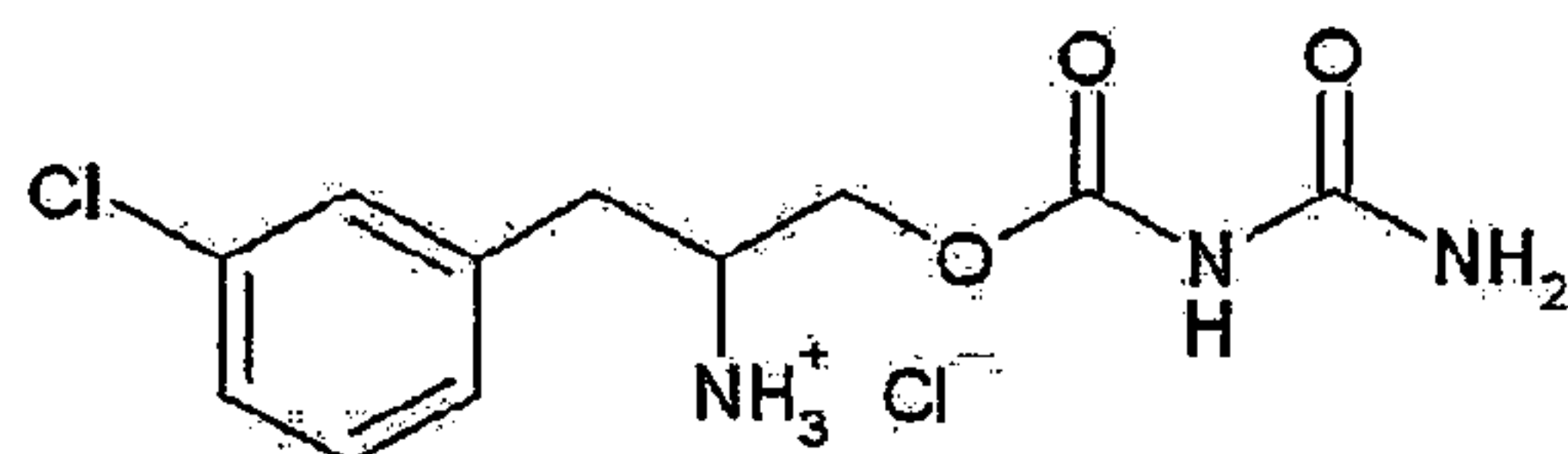


【0090】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0091】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.78 (br,

1H), 8.41 (br, 3H), 7.38 (m, 4H), 7.16 (br, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.96 (m, 2H)

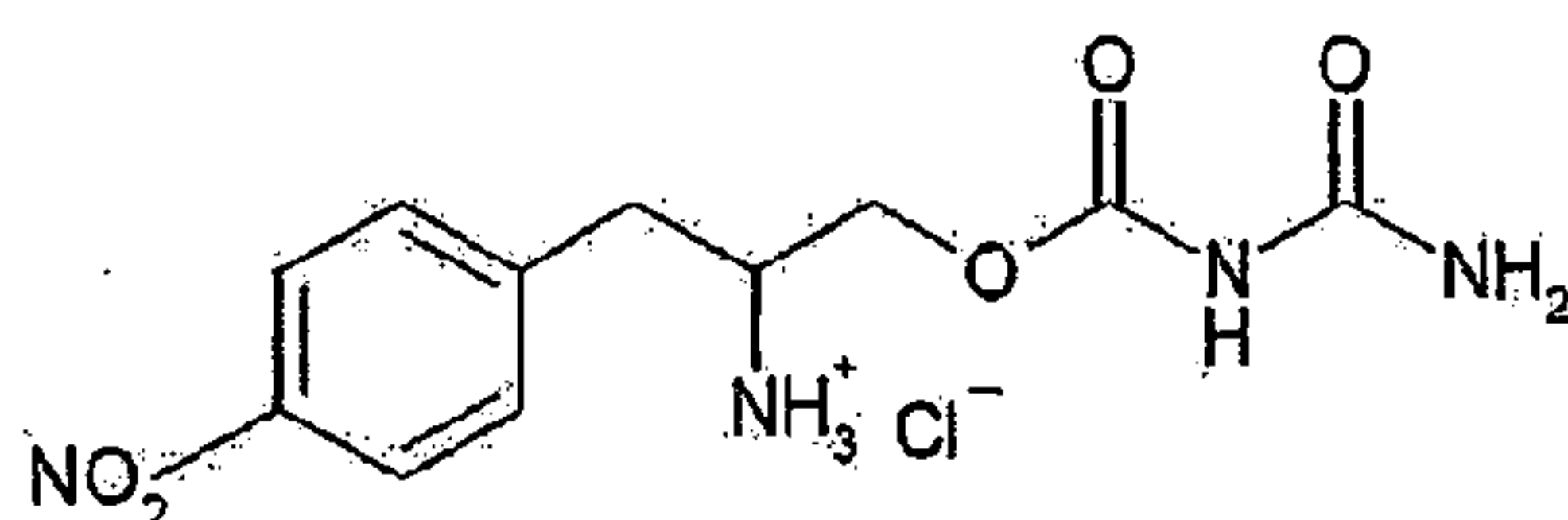
實施例 10：2-胺基-3-(3-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0092】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-(3-氯苯基)丙基 胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-(3-氯苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0093】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.82 (br, 1H), 8.20 (br, 3H), 7.37 (m, 6H), 4.26 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.95 (m, 2H)

實施例 11：2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽

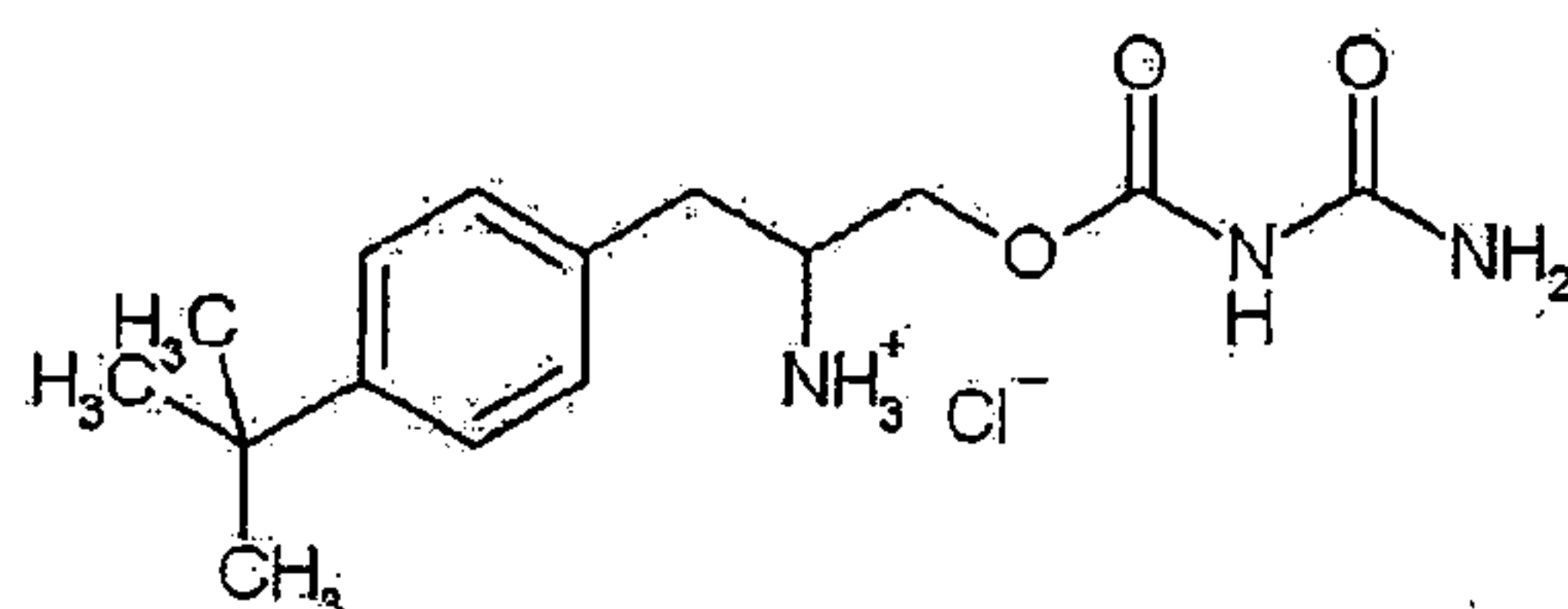


【0094】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0095】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.81 (br, 1H), 8.37 (br, 3H), 8.22 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.18 (br, 2H),

4.24 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.11 (m, 2H)

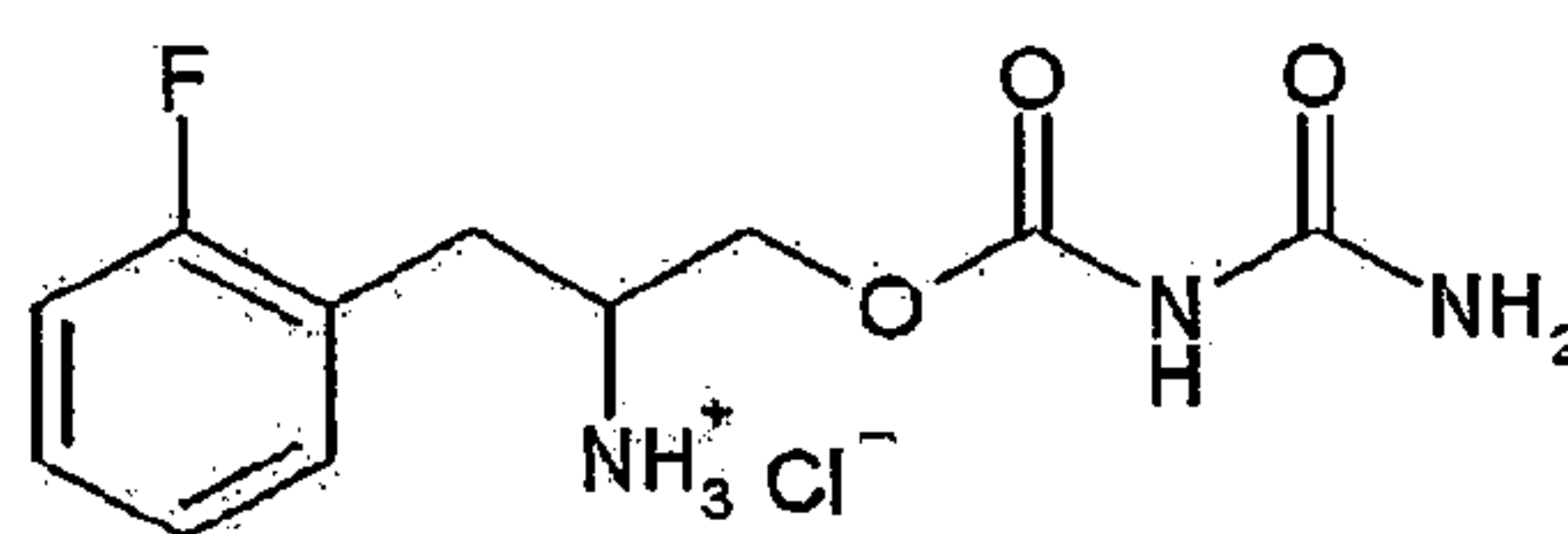
實施例 12：2-胺基-3-(4-第三丁基苯基)丙基 (胺基羰基) 胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0096】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-(4-第三丁基苯基)丙基 胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-(4-第三丁基苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0097】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.78 (br, 1H), 8.33 (br, 3H), 7.25 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)

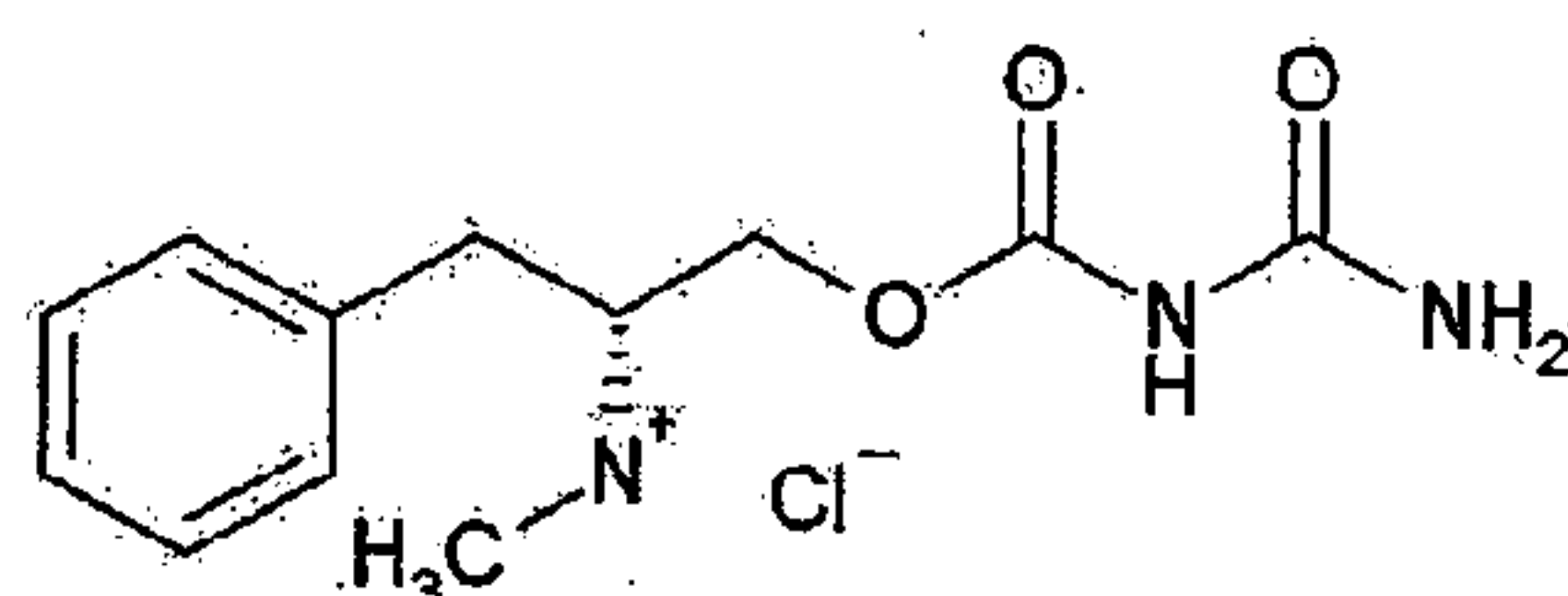
實施例 13：2-胺基-3-(2-氟苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0098】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-(2-氟苯基)丙基 胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-(2-氟苯基)丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0099】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.77 (br, 1H), 8.34 (br, 3H), 7.26 (m, 6H), 4.24 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.00 (m, 2H)

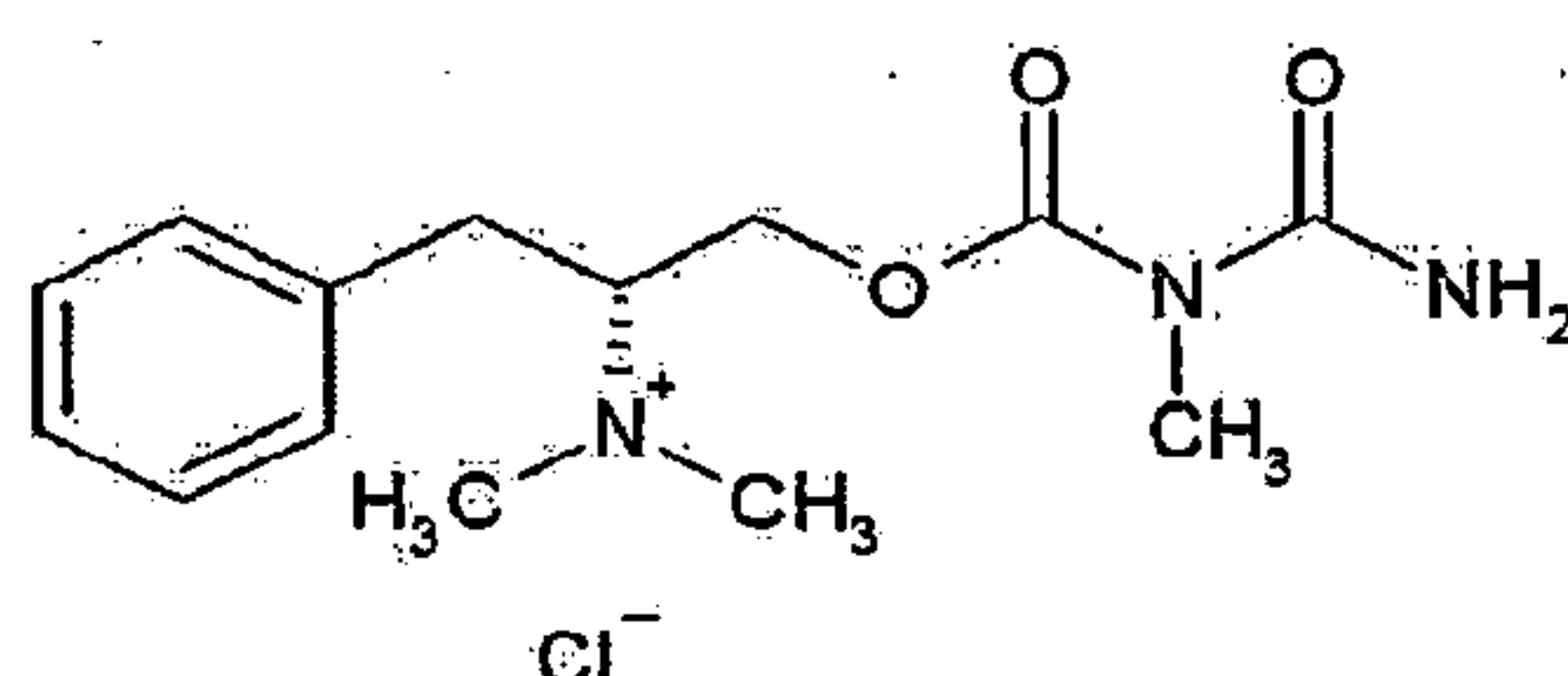
實施例 14：(2R)-2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0100】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-(甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0101】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 9.88 (br, 1H), 9.32 (br, 2H), 7.29 (m, 7H), 4.32 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.65 (s, 3H)

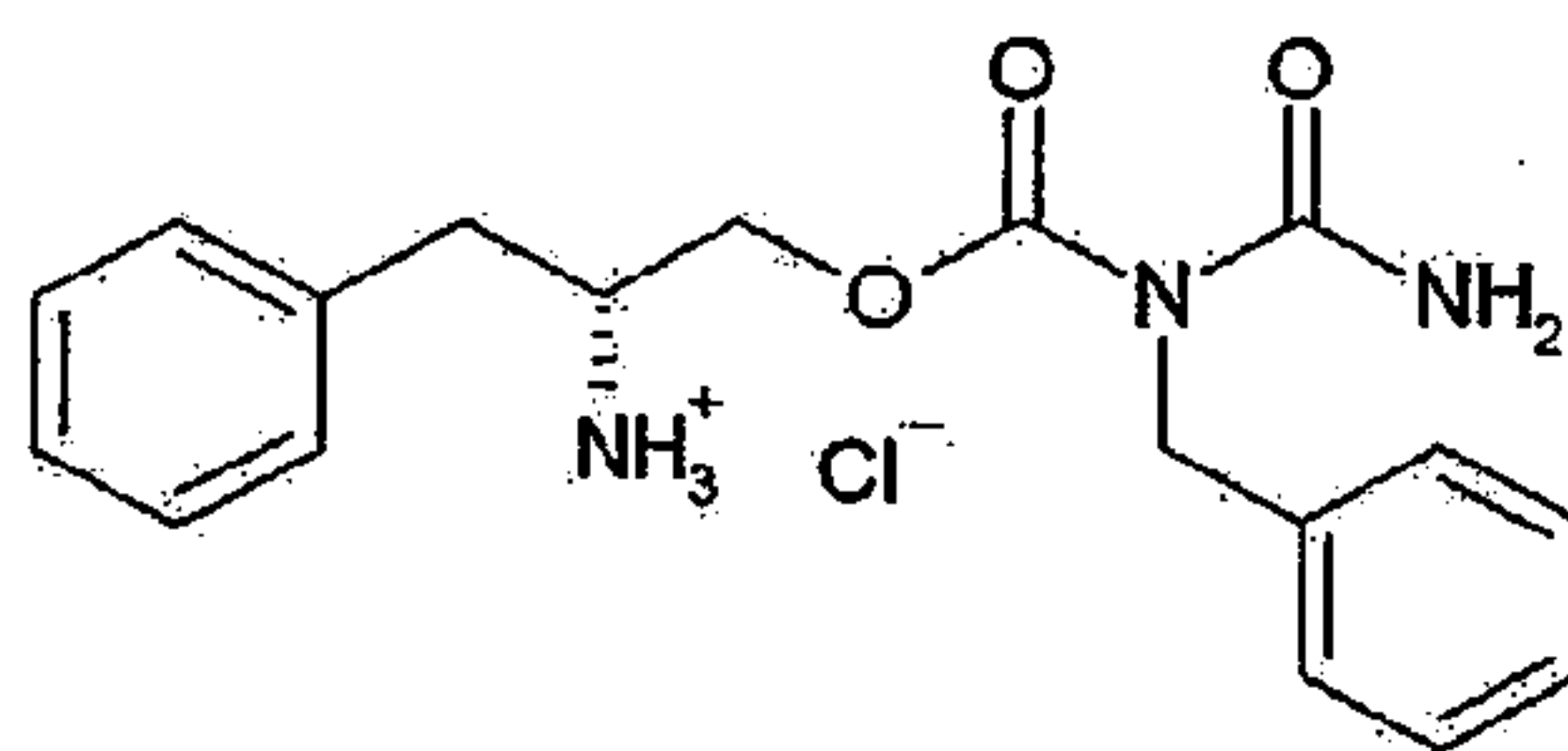
實施例 15：(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0102】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-(二甲基胺基)-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0103】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 11.20 (br, 1H), 7.82 (br, 1H), 7.34 (m, 6H), 4.24 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.87 (s, 6H)

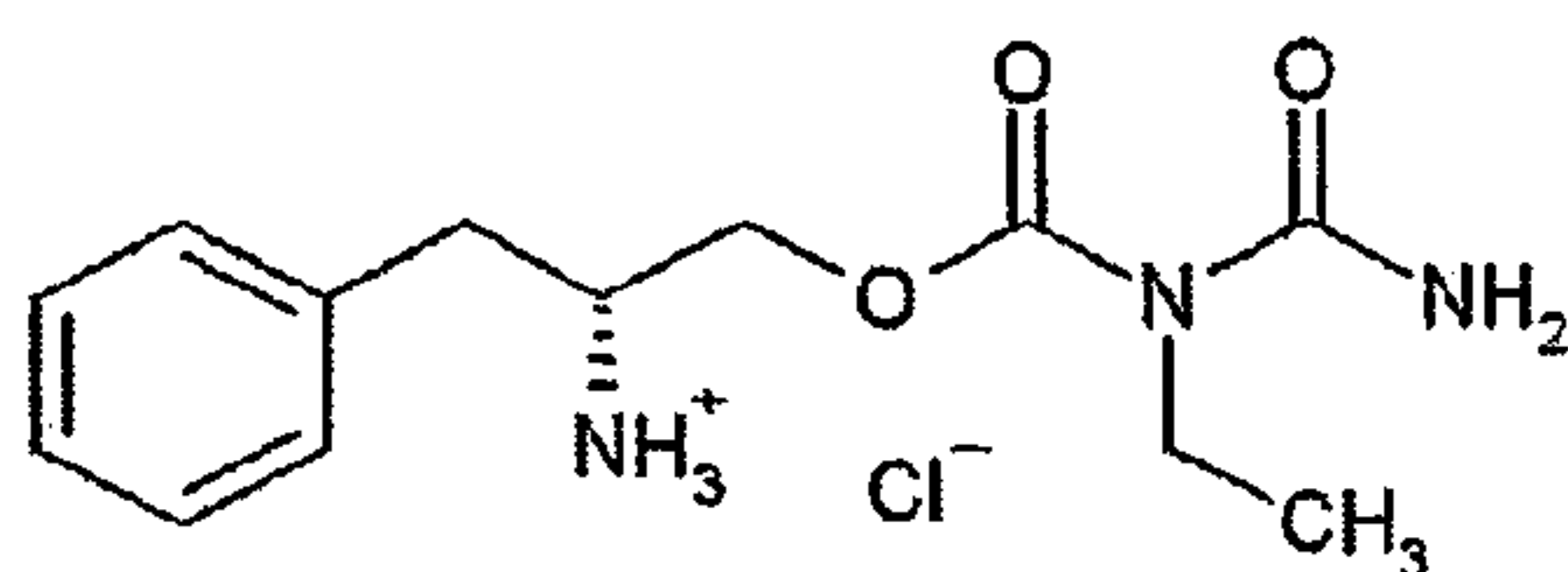
實施例 16：(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)苯甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0104】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 苯甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)苯甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0105】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.15 (br, 3H), 7.92 (br, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.28 (m, 8H), 6.93 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.65 (m, 1H)

實施例 17：(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)乙基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽

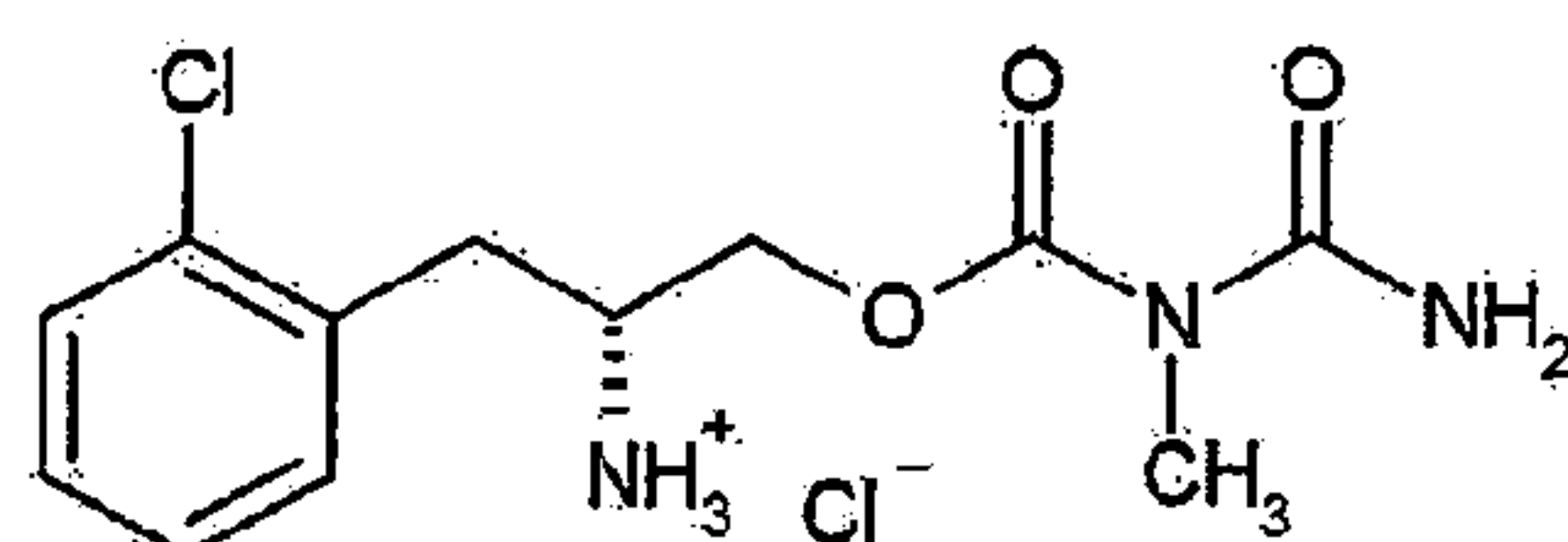


【0106】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 乙基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)乙基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0107】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.31 (br, 3H), 7.80 (br, 1H), 7.31 (m, 6H), 4.30 (m, 1H), 4.06 (m,

1H), 3.75 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 1.08 (t, 3H)

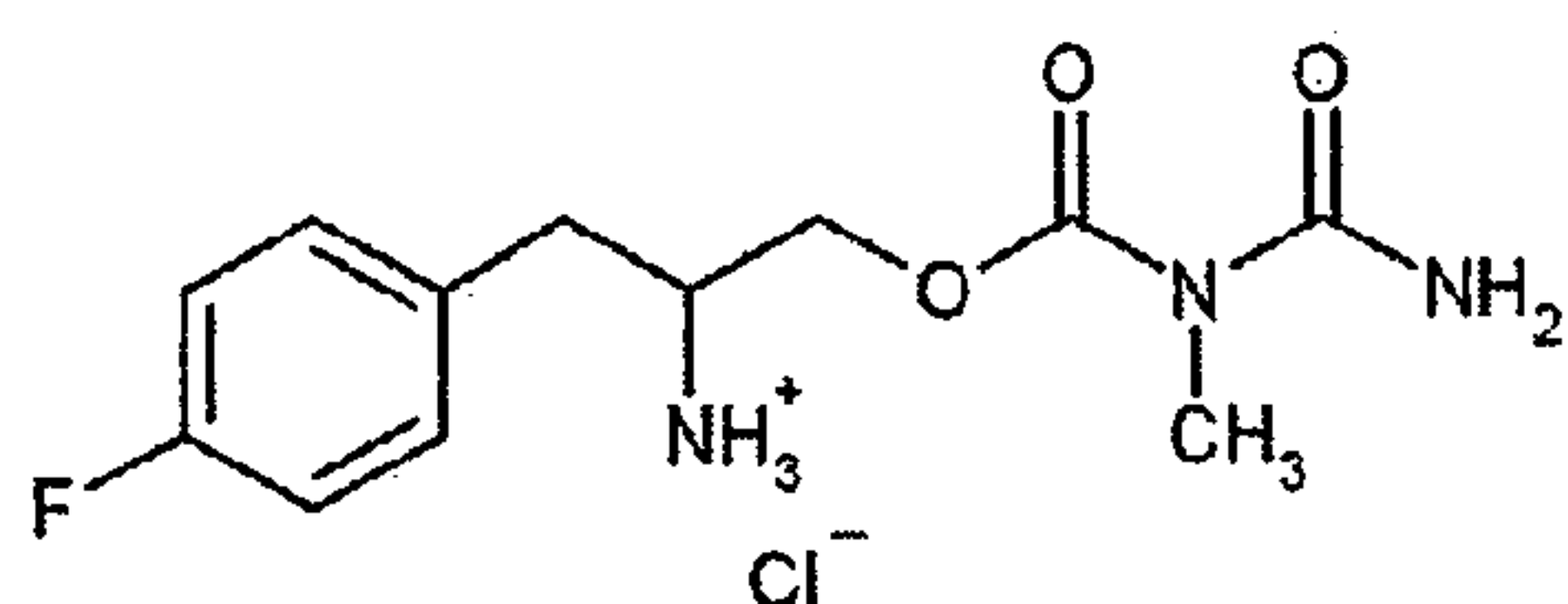
實施例 18：(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0108】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(2-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0109】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.54 (br, 3H), 7.80 (br, 1H), 7.40 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.12 (s, 3H)

實施例 19：2-胺基-3-(4-氟苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽

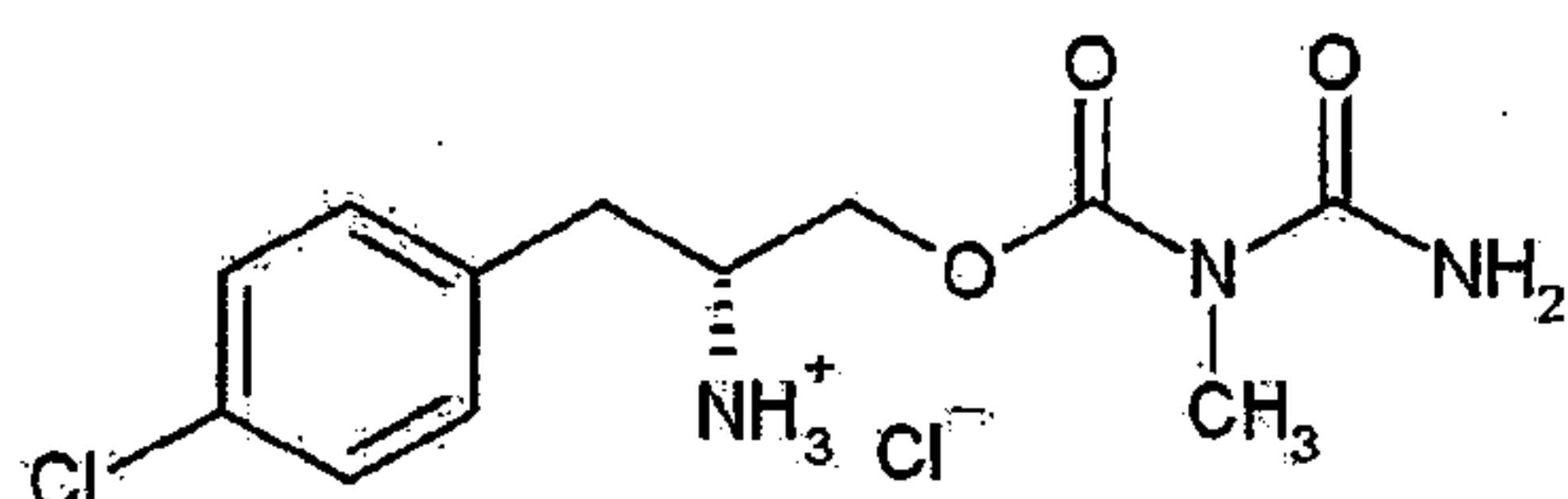


【0110】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-(4-氟苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-(4-氟苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0111】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 7.10 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.01 (br, 2H), 4.3 (d, 2H), 3.6 (dd, 1H), 3.16

(s, 3H), 2.77 (d, 2H), 2.0 (br, 2H)

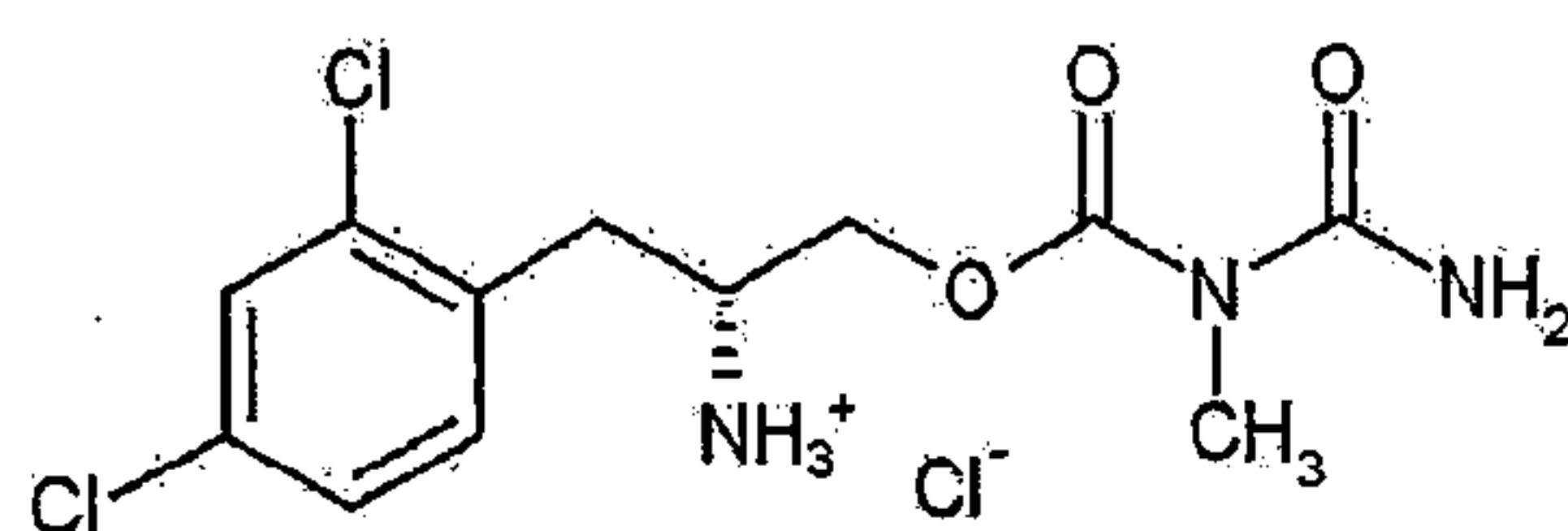
實施例 20：(2R)-2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0112】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(4-氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0113】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 7.10 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.01 (br, 2H), 4.3 (d, 2H), 3.6 (dd, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, 2H), 2.0 (br, 2H)

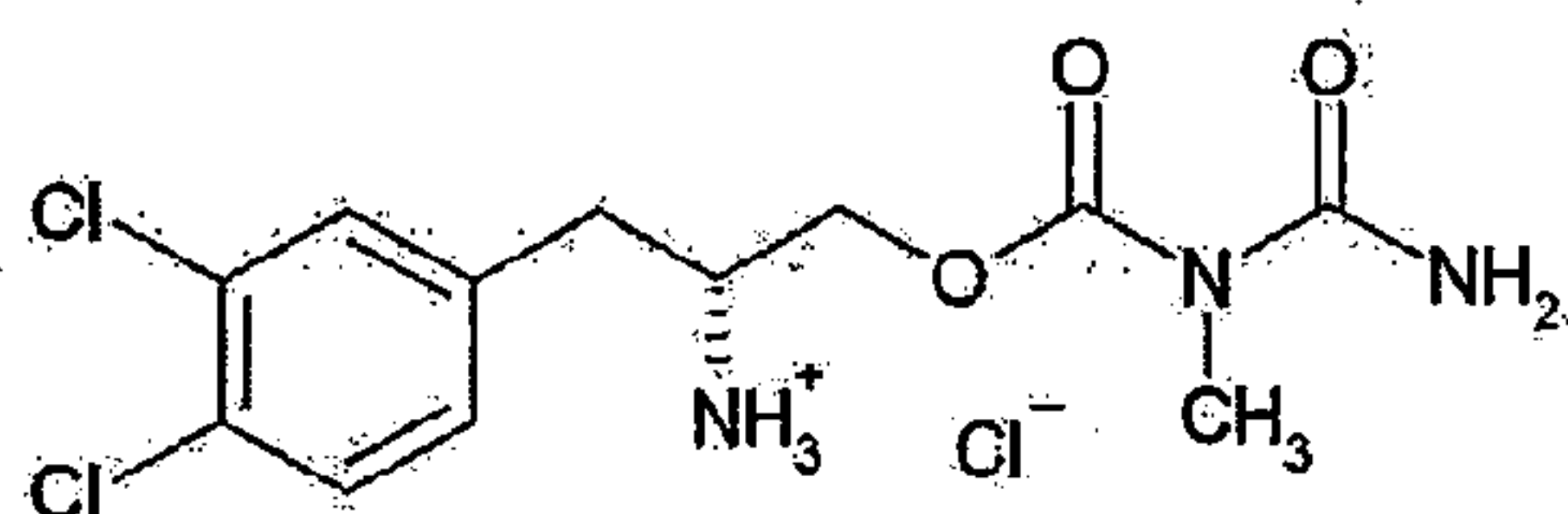
實施例 21：(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0114】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(2,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0115】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.52 (br, 3H), 7.82 (br, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.18 (m, 5H)

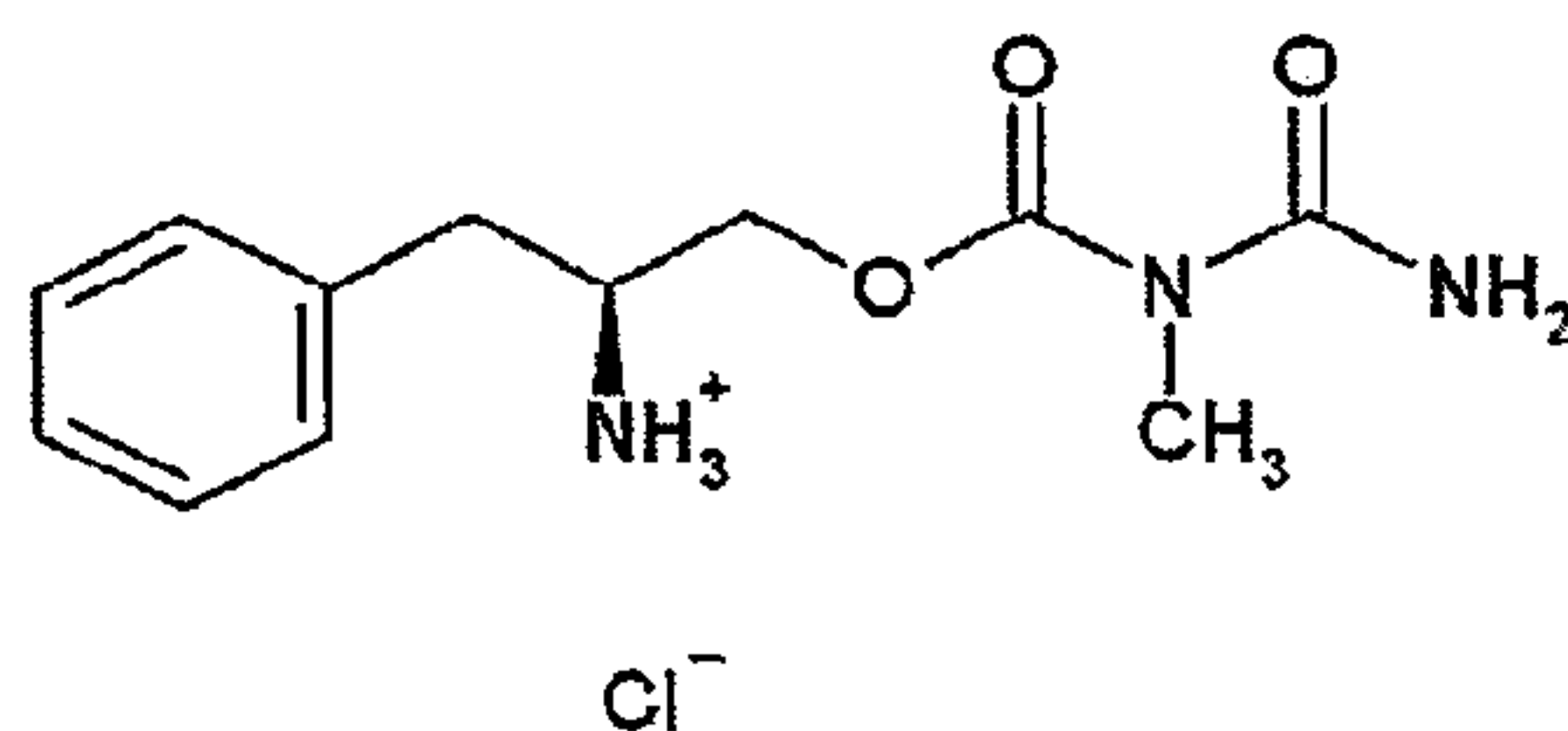
實施例 22：(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0116】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(3,4-二氯苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0117】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.36 (br, 3H), 7.84 (br, 1H), 7.52 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (m, 2H)

實施例 23：(2S)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽

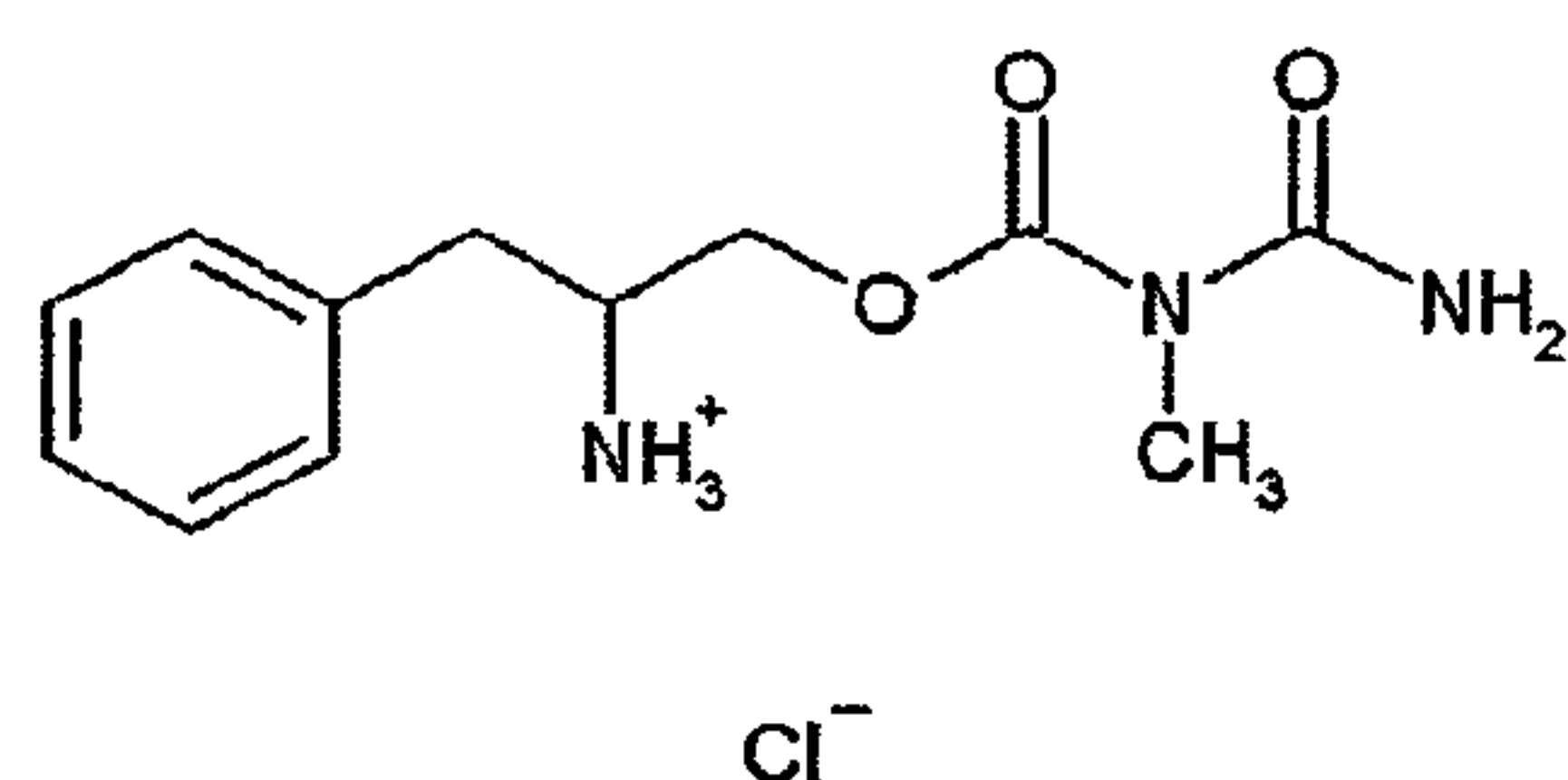


【0118】 採用實施例 8 之程序，使用(2S)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2S)-2-胺基-3-苯基

丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0119】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.55 (br, 3H), 7.84 (br, 1H), 7.32 (m, 6H), 4.30 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H)

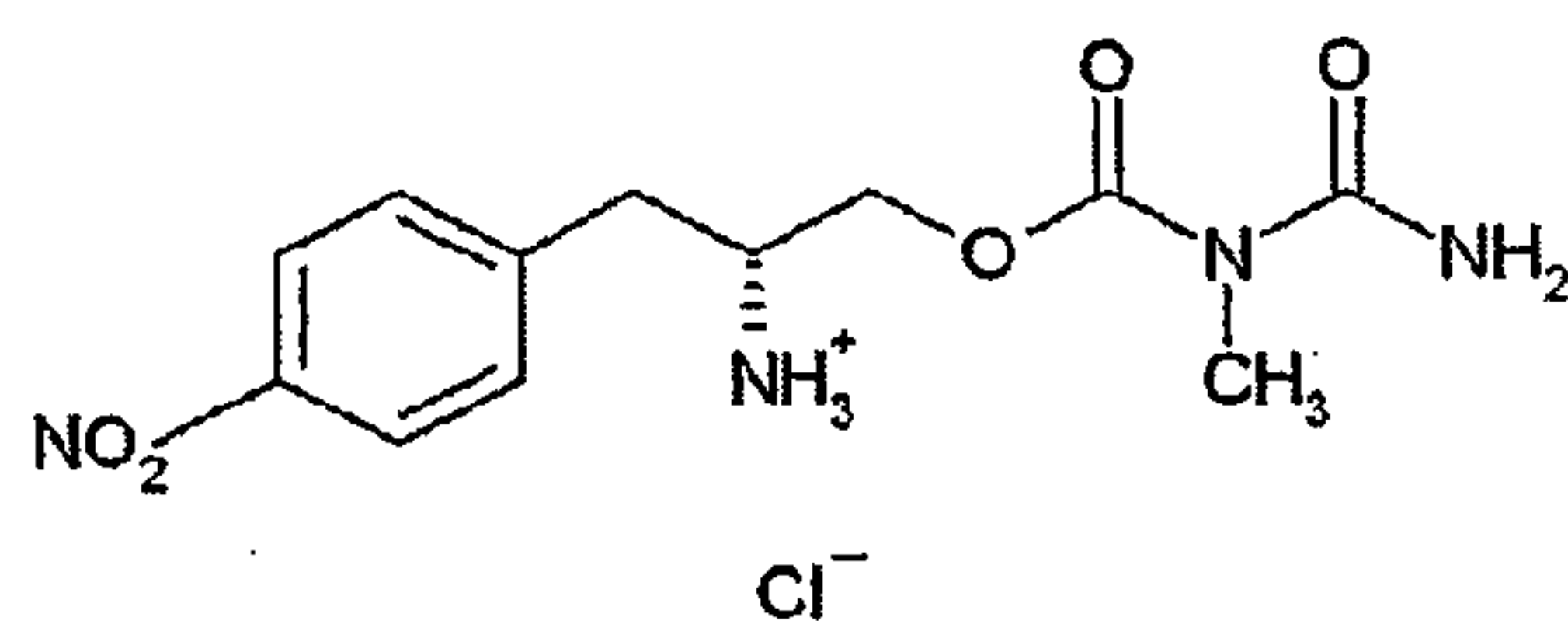
實施例 24：2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0120】 採用實施例 8 之程序，使用 2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0121】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.55 (br, 3H), 7.84 (br, 1H), 7.32 (m, 6H), 4.30 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H)

實施例 25：(2R)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽

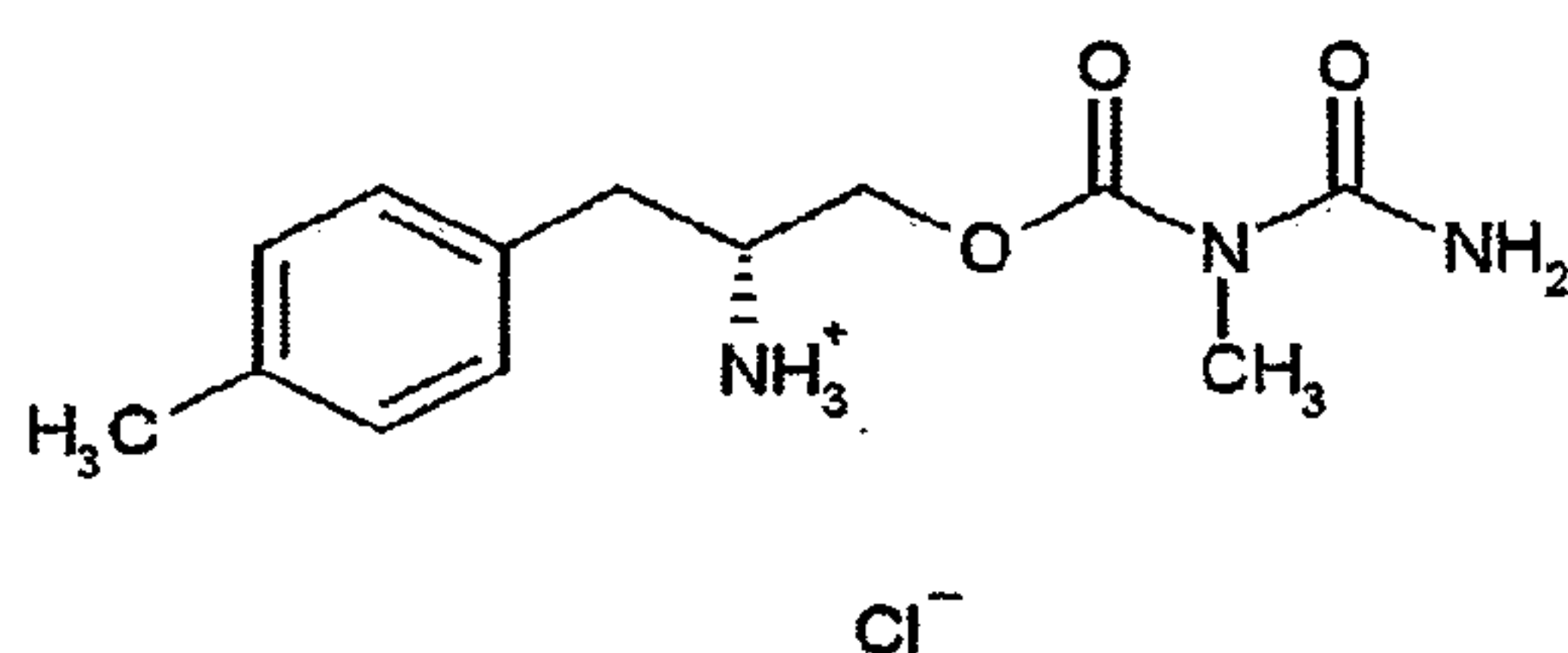


【0122】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基

-3-(4-硝基苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0123】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.39 (br, 3H), 8.22 (d, 2H), 7.82 (br, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.46 (br, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.12 (s, 3H)

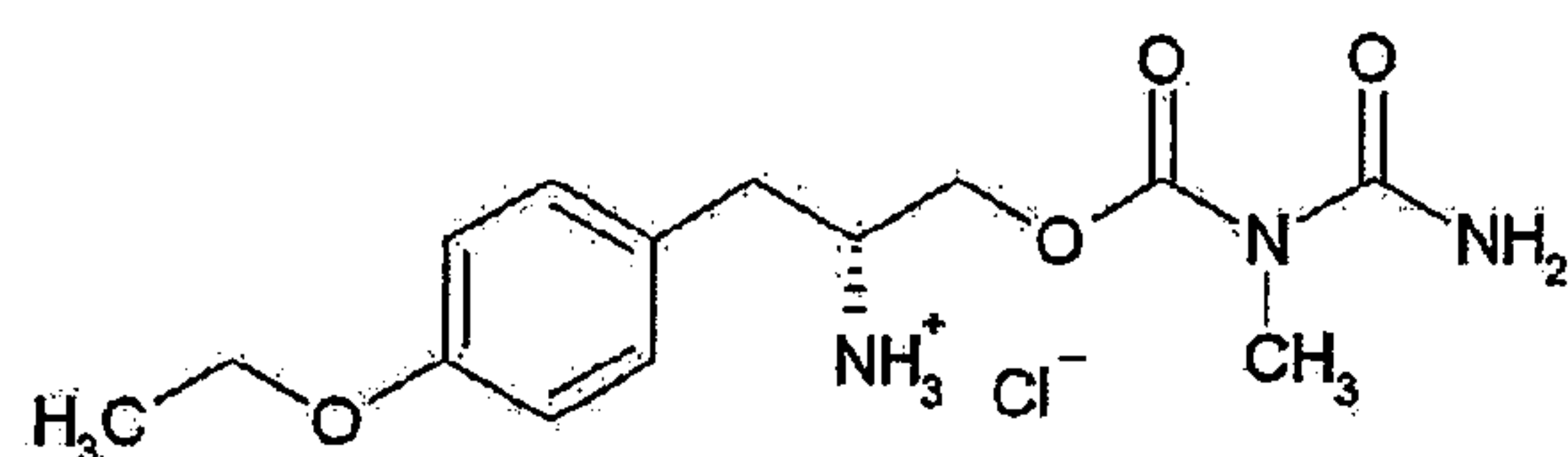
實施例 26：(2R)-2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0124】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(4-甲基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0125】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.34 (br, 3H), 7.82 (br, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.16 (s, 4H), 4.26 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)

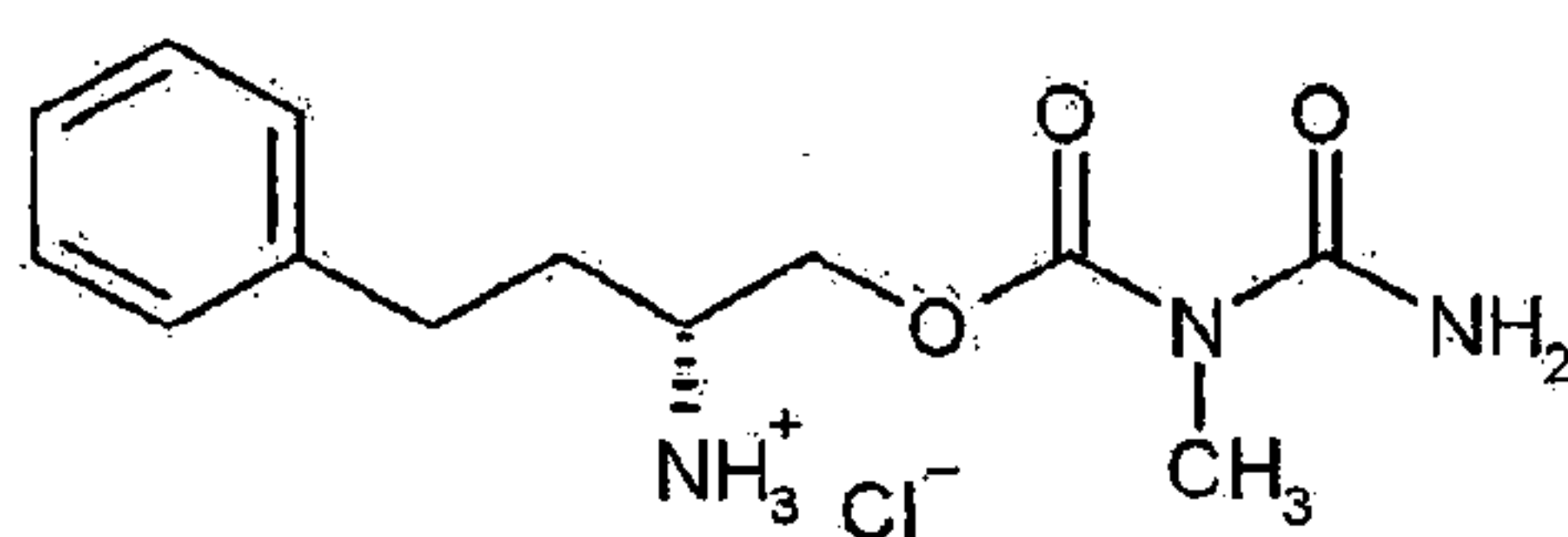
實施例 27：(2R)-2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0126】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-3-(4-乙氧基苯基)丙基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0127】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.45 (br, 3H), 7.84 (br, 1H), 7.24 (br, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.31 (t, 3H)

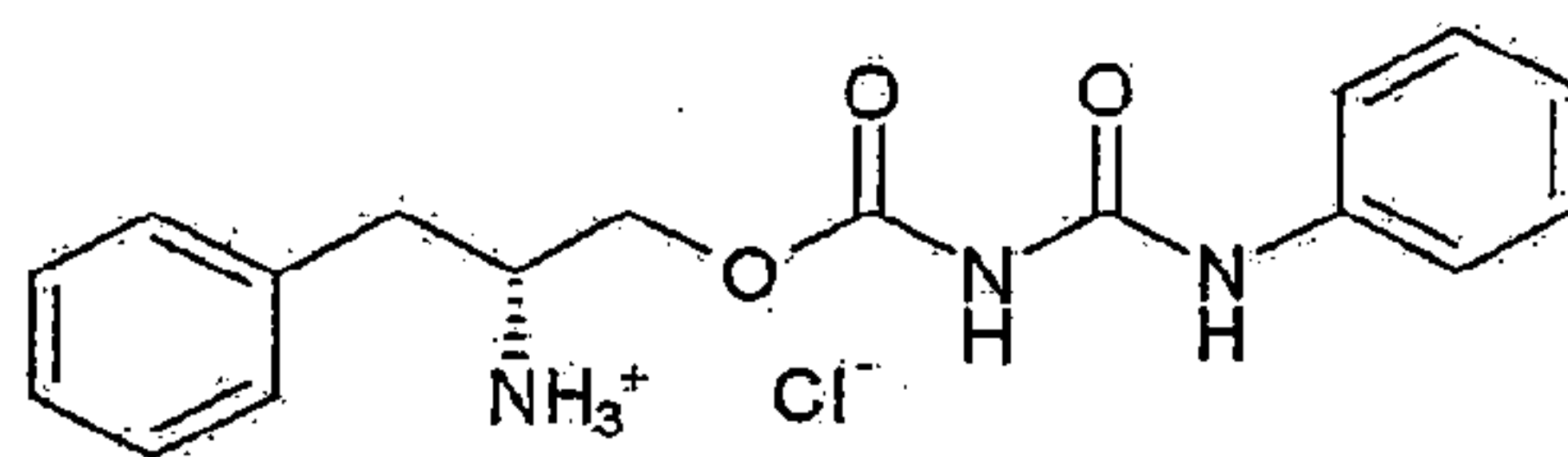
實施例 28: (2R)-2-胺基-4-苯基丁基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0128】 採用實施例 8 之程序，使用(2R)-2-胺基-4-苯基丁基 甲基胺基甲酸酯取代(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 甲基胺基甲酸酯作為反應物，得到(2R)-2-胺基-4-苯基丁基 (胺基羰基)甲基胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0129】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 8.41 (br, 3H), 7.85 (br, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.42 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 1.96 (m, 2H)

實施例 29：(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (苯胺基羰基)胺基甲酸酯及其鹽酸鹽



【0130】 使(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 胺基甲酸酯(2.397mmol)溶解在二氯甲烷中再於冰浴中添加甲烷磺酸(0.47ml, 3eq)及異氰酸苯酯(1.56ml, 6eq)。使所得之反應混合物攪拌 1 天。添加水以終止反應再以 1N NaOH 溶液將反應混合物中和至 pH 7 至 8。以二氯甲烷萃取有機層 3 次，在硫酸鎂上乾燥再於真空中濃縮，得到油。使此油溶解在二氯甲烷中再以於乙醚中之 HCl 溶液予以處理。過濾所得之沈澱物以得到(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (苯胺基羰基)胺基甲酸酯；鹽酸鹽。

【0131】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 10.29 (br, 1H), 9.79 (br, 1H), 8.46 (br, 3H), 7.34 (m, 10H), 4.32 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.04 (m, 2H)

實施例 30：多巴胺轉運體結合分析

【0132】 藉由被去頭犧牲之大鼠(SD-大鼠，東方韓國，雄性，200 至 250g)。去頭後立刻摘取紋狀體(striata)然後貯存在 -80°C 直至使用。在處理的那天，使紋狀體解凍並懸浮於含有 50 mM Tris-HCl 及 120mM NaCl(pH 7.7)之 20 倍體積緩衝液中。然後使此懸浮液以 17,700 rpm 離心 20 分鐘。使丸狀物再懸浮於 20 倍體積緩衝液中再以 17,700 rpm 離心 20 分鐘。再一次重複此程序。使所得之丸狀物再

懸浮於些許 ml 之緩衝液中然後使之均勻化。藉由 Lowry et al., 1951, *J. Biol. Chem.* 193:265-275 決定受體源的濃度。

多巴胺轉運體分析實驗指南

【0133】 依據 Madras et al., 1989, *Mol. Pharmacol.* 36(4):518-524, 及 Javitch et al., 1984, *Mol. Pharmacol.* 26(1): 35-44 所述之方法進行多巴胺再吸收胺轉運體結合分析。受體源為大鼠紋狀細胞膜；放射性配體為 GBR12935 [丙烯 - 2,3-³H](DuPont-Nen, Boston, Mass.) (250 μ Ci)，於 1.0nM 之最終濃度；對於非特定結合 1-[2-[雙(4-氟苯基)甲氧基]乙基]-4[3-苯基丙基]哌啶(piperazine)二鹽酸鹽(GBR12909) (Research Biochemicals International, USA)，使用 10 μ M 之高親和性多巴胺吸收抑制劑；參考化合物為馬來酸諾米芬辛酯 (Research Biochemicals International, USA)。反應係在含有 120 mM NaCl 之 50 mM Tris-HCl(pH 7.7)中於 25°C 進行 45 分鐘。然後藉由玻璃纖維過濾器上之快速真空過濾終止反應。測量過濾器所捕捉到之放射性，測定測試化合物與多巴胺吸收位置的專一性交互作用，與對照值比較。結果示於表 1。

【0134】 表 1

實施例	% 抑制 (10 μM)
實施例 2	50.1%
實施例 3	40.1%
實施例 4	38.4%
實施例 6	20.4%
實施例 7	41.2%
實施例 8	20.3%
實施例 9	42.8%
實施例 14	35.9%
實施例 15	55.5%
實施例 16	20.8%
實施例 17	41.2%
實施例 18	17.5%
實施例 19	34.3%
實施例 21	31.5%
實施例 22	37.0%
實施例 24	45.0%
實施例 29	50.7%

【0135】 如本文所述，觀察到本發明之化合物具有對多巴胺轉運體之結合親和性。此結果表示此等化合物可使用於治療或抑制由不正常多巴胺再吸收所引起之疾病。

實施例 31：自發活動測試

【0136】 經由自發活動測試(LMA)檢測精神興奮劑

活性。LMA 係一種用於預測精神興奮劑藥效的行為測試。LMA 因為其敏感且專一，是精神興奮劑受注目之測試。所有主要種類之精神興奮劑皆在 LMA 上提昇步行活動，包含派醋甲酯，安非他命，及許多其他精神興奮劑。

【0137】 從 Orient Bio 公司(Gyeonggi-do, 韓國)採購 16 隻小鼠(3 週 CrjBgi:CD-1(ICR)及 8 週 C57BL/6)。藉由區段隨機分派法將小鼠分成對照組及藥物治療組(每組 8 隻小鼠)。將各組放入空籠中，在 19 至 25℃，40 至 60%之相對濕度及 12hr 亮/12hr 暗之照光循環之環境條件下飼養之。隨意供應飲食和水。馴化一週後，進行 LMA 測試。在 LMA 測試開始之前使小鼠於 LMA 室中習慣超過 1 小時。習慣後，藉由腹膜內注射將測試化合物(10 或 30 mg/kg)投予藥物治療組。在腹膜內注射投藥 30 分鐘後，使用自動光束 Opto-Varimax[®] (Columbus Instruments, Ohio, US)測量 LMA 且記錄在電腦上。記錄各小鼠之總自發活動計數歷時 10 分鐘。

【0138】 計算對照組及藥物治療組之統計平均值並測定相對對照組之改變百分比。本發明之某些化合物之以 %顯示相對對照組降低之改變百分比示於表 2。

【 0139】 表 2

實施例	% 步行
實施例 2	118.7% (30 mg/kg, ip)
實施例 3	291.5% (30 mg/kg, ip)
實施例 4	242.6% (30 mg/kg, ip)
實施例 8	186.4% (30 mg/kg, ip)
實施例 15	202.2% (10 mg/kg, ip)

【 0140】 如上所述，觀察到本發明之化合物具有精神興奮劑藥效，其可使用於治療多巴胺再吸收相關疾病如 ADHD。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種化合物、或其藥理學上可接受之鹽或其立體異構物，該化合物為 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、或其藥理學上可接受之鹽或其立體異構物，其中，該藥理學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、或其藥理學上可接受之鹽或其立體異構物，其中，該化合物為(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物、或其藥理學上可接受之鹽或其立體異構物，其中，該藥理學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
5. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、或其藥理學上可接受之鹽或其立體異構物，以及醫藥可接受載劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，其中，該藥理學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，其中，該化合物為(2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組成物，其中，該藥理學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
9. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，其為口服

配方。

10. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，進一步包含有效治療 ADHD 的活性成分。
11. 一種 2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯、或其藥理學上可接受之鹽或其立體異構物之用途，其係用於製造用以抑制多巴胺再吸收的藥物。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中，該藥理學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
13. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中，該化合物為 (2R)-2-胺基-3-苯基丙基 (胺基羰基)胺基甲酸酯。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中，該藥理學上可接受之鹽為鹽酸鹽。
15. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中，該藥物係用於治療中樞神經系統疾病。
16. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中，該藥物係用於治療注意力不足過動症(ADHD)。
17. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中，該藥物進一步包含一種或多種額外的治療劑。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述之用途，其中，該一種或多種額外的治療劑係獨立地選自由安非他命 (amphetamine)、派醋甲酯(methylphenidate)、右旋安非他命 (dextroamphetamine)、右派醋甲酯(dexmethylphenidate) 及 離胺酸右旋安非他命(lisdexamfetamine)所成群組。