

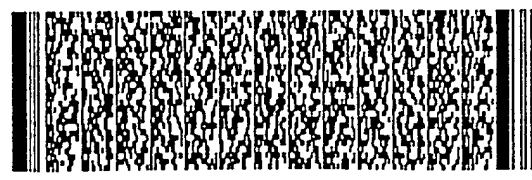
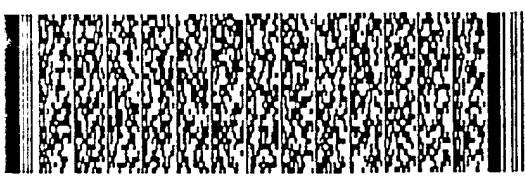
申請日期: 92.12.22	IPC分類 C07D 401/14, 413/14, 417/14, 241/04, 211/98, 207/14, A61K 31/496, 31/45 23, (2006.01)
申請案號: 9226243	

(以上各欄由本局填註) **發明專利說明書** A61P 25/18, 25/22, 25/24

發明名稱	中文	經取代之1-六氫吡啶-4-基-吡咯啶-3-基六氫吡啶衍生物及其等作為神經激肽拮抗劑之用途
	英文	SUBSTITUTED 1-PIPERIDIN-4-YL-4-PYRROLIDIN-3-YL-PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS

發明人 (共4人)	姓名 (中文)	1. 傑法蘭 2. 尚瑪麗 3. 柏貝尼
	姓名 (英文)	1. JANSSENS, FRANS EDUARD 2. SOMMEN, FRANCOIS MARIA 3. DE BOECK, BENOIT CHRISTIAN ALBERT GHISLAIN
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 比利時國比爾斯市賓河街30號 2. 比利時國比爾斯市賓河街30號 3. 比利時國比爾斯市賓河街30號
	住居所 (英文)	1. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium 2. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium 3. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium

申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 比商健生藥品公司
	名稱或姓名 (英文)	1. JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
	國籍 (中英文)	1. 比利時 BE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
	代表人 (中文)	1. 寇菲立
代表人 (英文)	1. CORTE, FILIP DE	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	4. 里麗莎
	姓名 (英文)	4. LEENAERTS, JOSEPH ELISABETH
	國籍 (中英文)	4.
	住居所 (中文)	4. 比利時國比爾斯市賓河街30號
	住居所 (英文)	4. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



## 一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
專利合作條約(PCT)	PC2002/12/23	PCT/EP02/14831	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

## 三、主

日期：

四、有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

## 五、發明說明 (1)

### 本發明之範疇

本發明係關於具有神經激肽拮抗活性，特別是  $NK_1$  拮抗活性，合併的  $NK_1/NK_3$  拮抗活性及合併的  $NK_1/NK_2/NK_3$  拮抗活性之經取代之 1-六氫吡啶-4-基-4-吡咯啶-3-基-六氫吡啶衍生物，其製法，包含其等之組成物及其等作為醫藥品之用途，特別是用於治療精神分裂症，嘔吐，焦慮及抑鬱，激惹性結腸徵候群(IBS)，晝夜節律失調，內臟疼痛，神經性發炎，氣喘，排尿障礙例如尿失禁，及感受傷害。

### 本發明之背景

急促性激肽係屬於短肽之一族，其係廣泛的分佈於哺乳類中樞及末梢神經系統中(柏川德及蓋比提，藥理學趨勢 17：255-259(1996)；倫柏，加拿大生理藥理學期刊 73：908-914 (1995)；馬姬，藥理通論 26：911-944 (1995)；雷格里等；藥理回顧 46 (1994))。其等分享一般的 C-終端次序 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>。由末梢感覺神經終端釋放出來的急促性激肽被認為涉及神經性發炎。於脊椎索/中樞神經系統中，急促性激肽可在疼痛傳遞/知覺中及某些自主反射與行為中扮演一個角色。主要的三種急促性激肽為物質 P(SP)，神經激肽 A(NK<sub>A</sub>)及神經激肽 B(NK<sub>B</sub>)，其分別對於稱為  $NK_1$ ， $NK_2$  及  $NK_3$  之三種不同的神經激肽受體亞型具有不同的親和性。然而，在選擇受體上之官能性研究意味著三種急促性激肽與其相關之神經激肽受體間具有強烈的官能性相互作用(馬姬與史瓦滋，藥

## 五、發明說明 (2)

理學趨勢 18：351-355(1997))。

NK<sub>1</sub> 受體結構中之種類差異係擔負 NK<sub>1</sub> 拮抗劑中與種類-相關之潛力差異之責(馬姬，藥理學通論 26：911-944 (1995)；理哥利等之藥理回顧 46(4)：551-599 (1994))。人類 NK<sub>1</sub> 受體非常類似天竺鼠與沙鼠之 NK<sub>1</sub> 受體但與啮齒類動物之 NK<sub>1</sub> 受體則明顯不同。神經激肽拮抗劑之發展至今已引導出一系列胜肽化合物，彼等可能被推估為因太容易代謝變化而不能用作為製藥活性物質(郎摩 J.等；DN&P 8(1)：5-23 (1995))。

急性性激肽涉及精神分裂症，抑鬱，(與壓力相關的)焦慮，嘔吐，發炎反應，平滑肌收縮及疼痛知覺。神經激肽拮抗劑係發展用於徵候，例如嘔吐，焦慮及抑鬱，激惹性結腸徵候群(IBS)，晝夜節律失調，內臟疼痛，神經性發炎，氣喘，排尿障礙及感受傷害。特別是，NK<sub>1</sub> 拮抗劑於嘔吐及抑鬱中具有高效治療潛力且 NK<sub>2</sub> 拮抗劑於氣喘治療上具有高效治療潛力。NK<sub>3</sub> 拮抗劑似乎在疼痛/發炎(佳定納 G.等之 Exp. Opin. Ther. Patents，10(6)：939-960 (2000))與精神分裂症之治療中扮演一個角色。

### 精神分裂症

NK<sub>3</sub> 拮抗劑 SR142801 (沙諾非)最近在精神分裂症病患中顯示具有抗精神病的活性而無負面影響徵狀(阿凡提 L. ACNP 會議，2001 年 12 月)。NK<sub>1</sub> 受體之活性導致焦慮，壓力結果而引起物質 P(SP)血漿濃度上升且 NK<sub>1</sub> 拮抗劑在

## 五、發明說明 (3)

許多動物模式中被報導具有抗焦慮性。來自莫克之 NK<sub>1</sub> 拮抗劑，MK-869 於主要的抑鬱中顯示抗抑鬱效益，但由於高的安慰劑反應速率，數據不是最後的。此外，來自葛蘭素-衛康(S)-GR205,171 之 NK<sub>1</sub> 拮抗劑顯示於額皮質中可增強多巴胺之釋放但於紋狀體中則否(里容等之社會神經科學(Soc. Neurosci.)2001 年 11 月)。因此假設 NK<sub>3</sub> 拮抗作用與 NK<sub>1</sub> 拮抗作用合併將有利於拮抗精神分裂症之正性及負性徵狀。

### 焦慮與抑鬱

抑鬱為盛行且普及率仍持續增加之現代社會最普通的情感障礙之一，特別是在年輕族群中。目前主要的抑鬱(MDD, DSM-IV)終身普及率估計為婦女 10-25 %及男性 5-12 %，其中約 25 %病患之終身 MDD 為再發性的，不具完全發作間的復原且附加於心境惡劣之障礙。抑鬱與其他精神病有高的共發病率，特別係在濫用藥物及酒精之年輕族群中。由事實看來抑鬱主要影響年齡層介於 18-44 歲之族群，例如，生產力最高的族群，很明顯的其在個體，家庭及整個社會上加諸沉重的負擔。

於所有治療的可能性中，含抗抑鬱劑之療法毫無疑問的為最有效。過去 40 年來已研發出許多抗抑鬱劑且已上市。然而，現今沒有一種抗抑鬱劑能符合理想藥物所有的標準(高的治療及預防效益，快速展開作用，完全滿足的短期及長期安全性，簡單且有利的藥物動力)或沒有副作

## 五、發明說明 (4)

用其或多或少總會限制其等於所有抑鬱病患的族群或子群之使用。

由於目前沒有針對抑鬱原因之治療，也不顯得迫切，且沒有抗抑鬱劑在超過 60 - 70 % 之病人中是有效的；發展一種可勝過可得到藥物之任何缺點的新抗抑鬱劑是應該的。

許多發現指出 SP 涉及與壓力有關之焦慮狀況。SP 之中央注射可誘發心血管反應，其類似於以骨骼肌之血管擴張及腸繫膜與腎臟血液流動減少為生理特徵之典型的“戰鬥或逃跑”反應。該心血管反應係伴隨著一種行為反應，其可在有害的刺激或壓力後於齧齒動物中觀察得到(庫爾曼與恩澤，加拿大生理藥理學期刊 73：885-891 (1995))。於老鼠中，經中央投服之  $NK_1$  激動劑及拮抗劑分別為致焦慮藥及抗焦慮藥(泰瑞拉等；歐洲藥理學期刊 311：7-14 (1996))。該  $NK_1$  拮抗劑抑制由 SP(或由電擊；巴拉德等，藥理學趨勢 17：255-259 (2001))所誘導之重擊的能力可能符合此種抗抑鬱藥/抗焦慮藥活性，因為於沙鼠中重擊扮演一個警惕或警告同種生物信號的角色。

$NK_1$  受體廣泛地分佈於腦部之邊緣系統及恐懼-過程途徑，包括扁桃腺，海馬，中隔，丘腦下部及周邊管灰白。此外，物質 P 因回應對外傷性或有利的刺激而中央地釋放且與神經傳遞有關之物質 P 有助於或涉及焦慮，懼怕及伴隨著情感障礙例如抑鬱與焦慮之情感疾病。為支持此

## 五、發明說明 (5)

觀點，壓力型刺激的回應可觀察到於不連續的腦部區域中物質 P 含量之變化(布羅定等；神經胜肽 26：253-260(1994))。

物質 P 模擬物(激動劑)之中央注射會誘發一些防禦性行為及心血管交替，包括有條件的位置移轉(埃里歐，Exp. Brain. Res. 73：354-356(1988))，潛在的聽覺驚嚇反應(卡拉斯等；行為腦部研究 63：81-88 (1994))，窘迫發聲，逃避行為(卡拉馬等，科學 281：1640-1645(1998))及在高腳十字迷宮(elevated plus maze)中之焦慮(阿瓜爾與布蘭達，生理行為 60：1183-1186(1996))。這些化合物並未改變在旋轉輪(rotarod)設備上之運動表現及協調或在活動籠中之移動。物質 P 生物合成對投服已知抗焦慮及抗抑鬱藥回應而發生向下調節(布羅定等；神經胜肽 26：253-260(1994)；白山等；腦部研究 739：70-78 (1996))。同樣的，由中央投服  $NK_1$  激動劑於天竺鼠中所誘發之發聲回應可藉由抗抑鬱藥例如，丙咪吡，及氟苯氧丙胺以及 L-733,060，一種  $NK_1$  拮抗劑來拮抗。此等研究提供證據提及到以類似抗抑鬱藥及抗焦慮藥的方式將中央  $NK_1$  受體阻斷可抑制心理壓力(魯尼亞克及卡拉莫，藥理學通論趨勢 20：1-12(1999))，而無現有醫藥品之副作用。

### 嘔吐

噁心與嘔吐為最痛苦的腫瘤化學治療之副作用。此等降低生活品質且可造成病人延遲或拒絕有潛力治癒的藥物

## 五、發明說明 (6)

(克利斯等；臨床腫瘤學期刊，3：1379-1384 (1985))。嘔吐之發生率，強度及型式係由不同的因素例如，化學治療藥劑，劑量及給藥途徑來決定。典型的，早期或急性嘔吐係在化學治療給藥後第一個 4 小時開始，於 4 小時與 10 小時間達到高峰，且於 12 至 24 小時減緩。用最”高-嘔吐的”化學治療藥物(根據黑斯凱等之臨床腫瘤學期刊 15：103 (1997))可觀察到延遲性嘔吐(化學治療 24 小時後開始且持續到 3-5 天)。此等”高-嘔吐的”抗癌治療，包括順鉑，於人類中 > 98 % 癌症病患誘發急性嘔吐且 60 - 90 % 者誘發延遲性嘔吐。

化學療法之動物模式，例如由順鉑誘發白鼬嘔吐(路德與耐勒，神經藥理學 33：1607-1608 (1994)；耐勒與路德，癌症概論 21：117-135 (1996))已成功的預言 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑之臨床功效。雖然該發現引導出一成功的療法用於處理癌症病患因化學治療-及-放射-所誘發之疾病，5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑例如安達斯唑(ondansetron)及瑰尼斯唑(granisetron)(伴隨著或未伴隨著地塞米松)於急性嘔吐相(第一個 24 小時)之控制上有效，但對減緩延遲性嘔吐(>24 小時)發展之功效不大(穆德等；內部藥物之年鑑 113：834-840(1990)；萊拉，腫瘤學 50：163-167 (1993))。儘管有此等近年來用於避免急性及延遲性嘔吐二者最有效的處置，但仍然有 50 % 之病患受延遲性嘔吐及/或噁心所苦(止吐分會，腫瘤年鑑 9：811 - 819 (1998))。

## 五、發明說明 (7)

相對於 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑，NK<sub>1</sub> 拮抗劑，例如，CP-99,994(派帝蒙特等，藥理學實驗療法期刊 266：270 - 273 (1993))及亞普利必劑(aprepitant)(亦已知為 MK-869 或 L-754,030；卡拉馬等；科學 281：1640-1645(1998)；魯布尼亞克與卡拉馬，藥理學趨勢 20：1-12 (1999))現今已於動物中顯示不但可抑制急性嘔吐而且可抑制由順鉑所誘發的延遲性嘔吐(路德等，英國藥理學期刊 119：931-936 (1996)；塔得薩等，神經藥理學 39：652-663 (2000))。NK<sub>1</sub> 拮抗劑亦已於男人中在沒有共同療法之情況下(柯奎等，歐洲癌症期刊 37：835-842 (2001)；納維利等，N. Engl. L. Med. 340：190-195 (1999))證明可減緩”延遲性”嘔吐。此外，當與地塞米松及 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑一起給藥時，NK<sub>1</sub> 拮抗劑(例如 MK-869 及 CJ-11,974，亦已知為埃吉羅必劑(Ezlopitant))於預防急性嘔吐上已顯示出另外的效益(坎伯斯等；臨床腫瘤學期刊 19：1759-1767 (2001)；海斯可斯等；臨床腫瘤學 17：338-343 (1999))。

中央的神經激肽 NK<sub>1</sub> 受體於嘔吐之調節上扮演主要的角色。NK<sub>1</sub> 拮抗劑於拮抗很多種類之嘔吐刺激具有活性(華特生等，英國藥理學期刊 115：84-94 (1995)；塔得薩等，神經藥理學 35：1121-1129 (1996)；梅根斯等；藥理學實驗療法期刊 302：696-709 (2002))。該化合物被建議於核孤束中藉由阻斷中央的 NK<sub>1</sub> 拮抗劑而作用。除了 NK<sub>1</sub> 拮抗作用之外，CNS 穿透因此為此等化合物抗吐活性之預要

## 五、發明說明 (8)

素。於白鼬中由洛培醯胺(Loperamide)所誘發之嘔吐可用作為  $NK_1$  拮抗劑抗嘔吐活性之快速且可信賴的篩選模式。於順鉑-所誘發之嘔吐的急性及延遲性相二者之治療中其等之治療價值進一步的評估業已於所建立的白鼬模式中證實(路德等，英國藥理學期刊 119：931-936 (1994))。此模式係研究在順鉑後”急性”與”延遲性”嘔吐兩者，且就其對  $5-HT_3$  受體拮抗劑，腎上腺糖皮質激素(山姆等，歐洲藥理學期刊 417：231-237 (2001))及其他藥理挑戰之敏感性來說已經生效。除非成功地治療嘔吐之”急性”與”延遲性”相兩者，任何未來的抗-嘔吐藥不見得可為臨床所採納。

### 激惹性結腸徵候群(IBS)

有激惹性結腸徵候群(IBS)之病患經歷較差的生息品質且當彼等尋求較佳的”解決辦法”時(包括不需要重複的研究或甚至動手術)將耗費醫護資源。雖然此等病患罹患”良性”疾病(換言之，彼等絕不會死亡或產生明顯的併發症)，然而彼等因耗費醫護資源勢必造成沉重的經濟重擔，及缺席。

有關  $NK_1$  受體於內臟疼痛中的角色之臨床前的公開案業已有合理數量出版。用  $NK_1$  受體敲打老鼠及  $NK_1$  拮抗劑於動物模式中，不同的組別證明出  $NK_1$  受體於痛覺過敏及內臟疼痛中扮演重要的角色。於內臟疼痛中  $NK_1$  受體與物質 P 之分佈相較於軀體疼痛係扮演主要的角色。的確，超過 80 %之內臟原發性傳入管含有物質 P 而相較於皮膚傳

## 五、發明說明 (9)

入管者僅 25 %。NK<sub>1</sub> 受體亦涉及胃腸能動性中(脫尼尼等，胃腸病學 120：938 - 945 (2001)；岡野等；藥理學實驗理論期刊 298：559 - 564 (2001))。由於 NK<sub>1</sub> 拮抗劑於胃腸能動性及感受傷害中之雙重角色而被認為具有改善 IBS 病患症狀的潛力。

### 先前技藝之說明

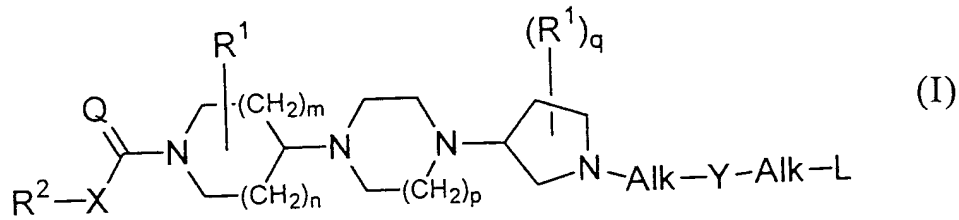
含有 1-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶基團之化合物係公告於 1997 年 5 月 9 日，由健生製藥公司 N.V. 公開之 WO 97/16440-A1 中用作為物質 P 拮抗劑，於 2002 年 4 月 25 日由葛蘭素有限公司公開之 WO 02/32867 中，於其作為神經激肽拮抗劑之特殊優點(更特別的是揭示 4-六氫吡啶-1-基-六氫吡啶-1-羧酸醯胺衍生物)，於 2001 年 5 月 3 日由健生製藥公司 N.V. 公開之 WO 01/30348-A1 中用作為物質 P 用於影響約一天的時間系統，及於 2002 年 8 月 15 日霍夫曼-拉羅吉 AG 公開之 WO 02/062784-A1 中用作為神經激肽-1 拮抗劑。

本發明之化合物不同於先前技藝之化合物者在於六氫吡啶基團之取代係為一經取代之吡咯啶基團以及其等經改良作為有潛力，口服且中央活性之具有治療價值之神經激肽拮抗劑的能力，尤其是在精神分裂症，嘔吐，焦慮及抑鬱，激惹性結腸徵候群(IFS)，晝夜節律失調，內臟疼痛，神經性發炎，氣喘，排尿障礙例如，尿失禁及感受傷害之治療。

## 五、發明說明 (10)

本發明之說明

本發明係關於新穎之如通式(I)經取代的 1-六氫吡啶-4-基-4-吡咯啉-3-基-六氫吡啶衍生物



其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中：

- n 為等於 0, 1 或 2 之整數；
- m 為等於 1 或 2 之整數，若 m 為 2，則 n 為 1；
- p 為等於 1 或 2 之整數；
- q 為等於 0 或 1 之整數；
- Q 為 O 或 NR<sup>3</sup>；
- X 為一共價鍵或式 -O-，-S-，或 -NR<sup>3</sup>- 之二價基；
- 各個 R<sup>3</sup> 係各自獨立為氫或烷基；
- 各個 R<sup>1</sup> 係各自獨立選自下列基團：Ar<sup>1</sup>，Ar<sup>1</sup>-烷基及二(Ar<sup>1</sup>)-烷基；
- R<sup>2</sup> 為 Ar<sup>2</sup>，Ar<sup>2</sup>-烷基，二(Ar<sup>2</sup>)-烷基，Het<sup>1</sup> 或 Het<sup>1</sup>-烷基；
- Y 為一共價鍵或式 -C(=O)-，-SO<sub>2</sub>-，>C=CH-R 或 >C=N-R 之二價基，其中 R 為 H，CN 或硝基；
- 各個 Alk 各自獨立代表一共價鍵；二價直鏈或分支，飽和或不飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基；

## 五、發明說明 (11)

或一環狀飽和或不飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基；各個基團可任意的被一個或多個苯基，鹵素，氰基，羥基，甲醯基及胺基基團在一個或多個碳原子上取代；

L 係選自下列基團：氫，烷基，烷基氧基，烷基氧基烷基氧基，烷基羰基氧基，烷基氧基羰基，一-及二(烷基)胺基，一-及二(烷基氧基羰基)胺基，一-及二(烷基羰基)胺基，一-及二( $Ar^3$ )胺基，一-及二( $Ar^3$  烷基)胺基，一-及二(Het<sup>2</sup>)胺基，一-及二(Het<sup>2</sup> 烷基)胺基，烷基硫烷基 (sulfanyl)，金剛烷基， $Ar^3$ ， $Ar^3$ -氧基， $Ar^3$  羰基，Het<sup>2</sup>，Het-氧基及 Het<sup>2</sup> 羰基；

$Ar^1$  為苯基，其任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自鹵素，烷基，氰基，胺基羰基及烷基氧基之取代基所取代；

$Ar^2$  為萘基或苯基，其各自任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自鹵素，硝基，胺基，一-及二(烷基)胺基，氰基，烷基，羥基，烷基氧基，羧基，烷基氧基羰基，胺基羰基與一-及二(烷基)胺基羰基之取代基所取代；

$Ar^3$  為萘基或苯基，其任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自烷基氧基， $Ar^1$  羰基氧基烷基， $Ar^1$  烷基氧基羰基， $Ar^1$  烷基氧基烷基，烷基，鹵

## 五、發明說明 (12)

素，羥基，吡啶基，嗎福啉基，吡咯啶基，咪唑並[1,2-a]吡啶基，嗎福啉基羰基，吡咯啶基羰基，胺基及氰基之取代基所取代；

Het<sup>1</sup>

為一選自下列基團之單環雜環基：吡咯基，吡啶基，咪唑基，呋喃基，噻吩基，呋唑基，異呋唑基，噻唑基，異噻唑基，吡啶基，密啶基，吡啶基及嗒吡基；

或為一選自下列基團之雙環雜環基：喹啉基，喹啉基，吲哚基，苯並咪唑基，苯並呋唑基，苯並異呋唑基，苯並噻唑基，苯並異噻唑基，苯並呋喃基，苯並噻吩基，氫節基及吡啶基；各個雜環基可在任何原子上任意的被一個或多個選自鹵素，酮基及烷基中之基團所取代；

Het<sup>2</sup>

為一選自下列基團之單環雜環基：吡咯啶基，二呋茂基，咪唑啶基，吡啶啶基，六氫吡啶基，嗎福啉基，二噻烷基，硫代嗎福啉基，六氫吡啶基，咪唑啶基，四氫呋喃基，2H-吡咯基，吡咯啉基，咪唑啉基，吡啶啉基，吡咯基，咪唑基，吡啶基，三唑基，呋喃基，噻吩基，呋唑基，二呋唑基，呋唑啶基，異呋唑基，噻唑基，噻二唑基，異噻唑基，吡啶基，密啶基，吡啶基，嗒吡基及三吡基；

## 五、發明說明 (13)

或為一選自下列基團之雙環雜環基：2,3-二氫-  
 苯並[1,4]二噁星，八氫-苯並[1,4]二噁星，苯並  
 六氫吡啶基，喹啉基，喹啉基，吡啶基，異  
 吡啶基，吡嗪基，苯並咪唑基，咪唑並[1,2-a]吡  
 啶基，苯並嘓唑基，苯並異嘓唑基，苯並噻唑  
 基，苯並異噻唑基，苯並呋喃基及苯並噻吩  
 基；

或為三環雜環基 8,9-二氫-4H-1-氧雜-3,5,7a-三  
 氫雜-環戊[f]萘基；各個基團可任意的被一個  
 或多個選自  $Ar^1$ ， $Ar^1$  烷基， $Ar^1$  烷基氧基烷  
 基，鹵素，羥基，烷基，六氫吡啶基，吡咯  
 基，噻吩基，酮基，烷基氧基，烷基羰基， $Ar^1$   
 羰基，一-及二(烷基)胺基烷基，烷基氧基烷基  
 及烷基氧基羰基之基團所取代；且

烷基

為直鏈或分支的飽和具有由 1 個至 6 個碳原子  
 之烴基或為一環狀飽和具有由 3 個至 6 個碳原  
 子之烴基；其任意的被一個或多個選自苯基，  
 鹵素，氟基，酮基，羥基，甲醯基及胺基之基  
 團在一個或多個碳原子上取代。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製  
 藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其  
 N-氧化物型式及其前藥，其中：

n 為等於 1 之整數；

## 五、發明說明 (14)

- m 為等於 1 之整數；
- p 為等於 1 或 2 之整數；
- q 為等於 0 之整數；
- Q 為 O；
- X 為一共價鍵；
- R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup>-烷基；
- R<sup>2</sup> 為 Ar<sup>2</sup>，Ar<sup>2</sup>-烷基，二(Ar<sup>2</sup>)烷基或 Het<sup>1</sup>；
- Y 為一共價鍵或式 -C(=O)-，-SO<sub>2</sub>-，>C=CH-R 或 >C=N-R 之二價基，其中 R 為 CN 或硝基；
- 各個 Alk 各自獨立代表一共價鍵；二價直鏈或分支飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基；或為一環狀飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基；各個基團任意的被一個或多個苯基，鹵素及羥基基團在一個或多個碳原子上取代；
- L 係選自氫，烷基，烷基氧基，烷基氧基烷基氧基，烷基羰基氧基，一-及二(烷基)胺基，一-及二(烷基氧基羰基)胺基，一-及二(烷基羰基)胺基，一-及二(Ar<sup>3</sup>)胺基，一-及二(Ar<sup>3</sup> 烷基)胺基，一-及二(Het<sup>2</sup> 烷基)胺基，烷基硫烷基，金剛烷基，Ar<sup>3</sup>，Het<sup>2</sup> 及 Het<sup>2</sup> 羰基；
- Ar<sup>1</sup> 為苯基，其任意的被 1 或 2 個鹵素基團所取代；
- Ar<sup>2</sup> 為萘基或苯基，其各自任意的被 1，2 或 3 個

## 五、發明說明 (15)

各自獨立選自鹵素，烷基及烷基氧基之取代基所取代；

Ar<sup>3</sup> 為萘基或苯基，其任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自烷基氧基，Ar<sup>1</sup> 烷基氧基羰基，Ar<sup>1</sup> 烷基氧基烷基，烷基，鹵素及氰基之取代基所取代；

Het<sup>1</sup> 為吡啶基或為一選自下列基團之雙環雜環基：喹啉基，吲哚基，苯並噻吩基，氫茛基及吡啶基；各個雜環基可任意的在任何原子上被一個或多個選自酮基及烷基之基團所取代；

Het<sup>2</sup> 為一選自下列基團之單環雜環基：吡咯啶基，二噁茂基，六氫吡啶基，嗎福啉基，六氫吡啶基，四氫呋喃基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，呋喃基，噻吩基，二噁唑基，噁唑啶基，異噁唑基，噻唑基，噻二唑基，吡啶基，嘧啶基，吡啶基及嗒吡基；

或為一選自下列基團之雙環雜環基：2,3-二氫-苯並[1,4]二噁星，八氫-苯並[1,4]二噁星，喹啉基，吲哚基，吡啶基，苯並咪唑基，咪唑並[1,2-a]吡啶基，苯並異噁唑基，苯並噻唑基，苯並呋喃基及苯並噻吩基；

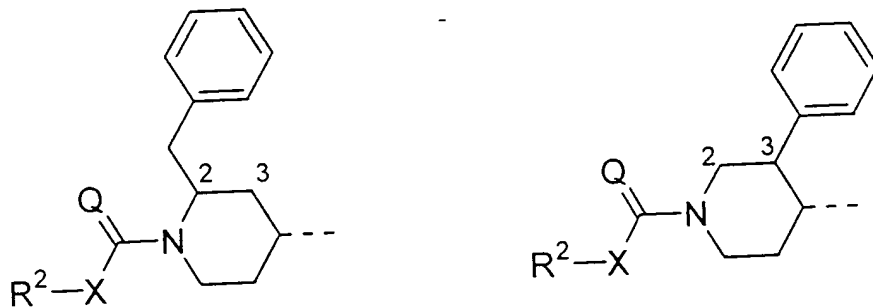
或為三環雜環基 8,9-二氫-4H-1-氧雜-3,5,7a-三氫雜-環戊[f]萘基；各個基團可任意的被一個

## 五、發明說明 (16)

或多個選自  $Ar^1$ ， $Ar^1$  烷基氧基烷基，鹵素，烷基，酮基，烷基氧基，烷基羰基， $Ar^1$  羰基，一-及二(烷基)胺基烷基，烷基氧基烷基及烷基氧基羰基之基團所取代；且

烷基 為直鏈或分支飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基或為一環狀飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基；其任意的被一個或多個選自苯基，鹵素及羥基之基團在一個或多個碳原子上取代。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中  $R^1$  為  $Ar^1$  甲基且附著至 2-位置上或  $R^1$  為  $Ar^1$  且附著至 3-位置上，如下式中之如通式(I)化合物之範例，其中 m 及 n 等於 1 且  $Ar$  為一未經取代之苯基。 $Ar^1$  甲基較佳為苄基。



更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中  $R^2-X-C(=Q)-$  基團為 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製

## 五、發明說明 (17)

藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中 p 為 1。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中 Y 為 -C(=O)-。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中 Alk 為一共價鍵。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物；其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中 L 為 Het<sup>2</sup>。

更特別的是，本發明係關於如通式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中化合物為具有化合物號碼 219, 270, 269, 281, 408, 393, 72, 164, 253, 258, 267, 286, 317, 318, 313, 308, 331, 366, 31, 32, 4, 71, 218, 259, 287, 285, 306 及 321 之化合物，如本申請案中表 1 至 6 中任一表中所提及者。

於本申請案之架構中，烷基係定義為單價直鏈或分支飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基，例如，甲基，乙基，丙基，丁基，1-甲基丙基，1,1-二甲基乙基，戊基，己基；烷基進一步定義為單價環狀飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基，例如，環丙基，甲基環丙基，環丁基，環

## 五、發明說明 (18)

戊基及環己基。烷基之定義亦可包含烷基基團其係在一個或多個碳原子上任意的被一個或多個苯基，鹵素，氰基，酮基，羥基，甲醯基及胺基所取代，例如，羥基烷基，特別為羥基甲基及羥基乙基及多鹵烷基，特別為二氟甲基及三氧甲基。

於本申請案之架構中，鹵素為氟，氯，溴及碘之總稱。

於本申請案之架構中，"根據本發明之化合物"係指如通式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥。

於本申請案之架構中，尤其是在式(I)中之  $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$  基團，當該基團之二個或多個連串的元素為共價鍵時，則係為單共價鍵。例如，當  $\text{Alk}^a$  及 Y 二者為共價鍵且  $\text{Alk}^b$  為  $-\text{CH}_2-$ ，則  $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$  為  $-\text{CH}_2-$ 。同樣的，若  $\text{Alk}^a$ ，Y 及  $\text{Alk}^b$  各為共價鍵且 L 為 H 時，則  $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b\text{-L}$  基團為 H。

製藥上可接受的鹽類係定義為包含如式(I)化合物所能形成之具治療活性之無毒性酸加成鹽類型式。該鹽類可藉著將鹼型式之如式(I)之化合物與適當的酸例如，無機酸，例如氫鹵酸，特別為氫氟酸，氫溴酸，硫酸，硝酸及磷酸；有機酸，例如醋酸，羥基醋酸，丙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，順式丁烯二酸，反式丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯

## 五、發明說明 (19)

磺酸，對甲苯磺酸，環己氨磺酸，水楊酸，對胺基水楊酸及帕摩酸處理而獲得。

含有酸性質子之如式(I)的化合物亦可藉著用適當的有機及無機鹼處理而轉化成其具有治療活性無毒性之金屬或胺加成鹽類型式。適當的鹼鹽型式包括，例如，銨鹽類，鹼金屬及鹼土金屬鹽類，特別為鋰，鈉，鉀，鎂及鈣鹽類，含有機鹼之鹽類，例如，優卡因，N-甲基-D-還原葡糖胺，海胺(hybramine)鹽類，及與胺基酸，例如精胺酸及離胺酸之鹽類。

相反的，該鹽型式可藉著用適當的鹼或酸處理而轉化成游離型式。

本申請案之架構中所用的加成鹽一詞亦包含如式(I)化合物以及其鹽類所能形成之溶劑合物。此等溶劑合物為例如，水合物與醇化物。

如式(I)化合物之 N-氧化物型式係指包含彼等式(I)之化合物其中一個或多個氮原子係氧化成所謂的 N-氧化物，特別是那些 N-氧化物，其中一個或多個第三氮(例如，六氫吡啶基或吡咯啉基)被 N-氧化者。此等 N-氧化物可由精於此方面技藝之人士無需任何創作技巧而容易的獲得且由於此等化合物為於攝取時在人體中藉氧化作用而形成之代謝產物，其等顯然為式(I)化合物之代替物。如一般所知，藥物代謝中氧化作用通常為第一個步驟(有機醫藥與製藥化學教科書，1977，70-75 頁)。亦如一般已知，亦可將化

## 五、發明說明 (20)

合物之代謝產物型式代替化合物本身投服至人類，而具幾乎相同的功效。

根據本發明之化合物具有至少 2 個可氧化的氮(第三胺基團)。因此 N-氧化物極可能在人類新陳代謝中形成。

式(I)之化合物可依照技藝已知用於將三價氮轉化成其 N-氧化物型式的步驟轉化成相關的 N-氧化物型式。該 N-氧化反應通常可藉著將式(I)之起始物質與適當的有機或無機過氧化物進行反應而進行。適當的無機過氧化物包含例如，過氧化氫，鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如，過氧化鈉，過氧化鉀；適當的有機過氧化物可包含過氧酸例如，苯卡過氧酸(benzenecarboxylic acid)或經鹵素取代之苯卡過氧酸，例如，3-氯苯卡過氧酸，過氧基烷酸例如，過氧基醋酸，烷基烴基化過氧氫，例如，第三-丁基烴基化過氧氫。適當的溶劑為，例如，水，低級烷醇例如，乙醇等，烴類例如，甲苯，酮類例如，2-丁酮，經鹵化的烴例如，二氯甲烷，及此等溶劑之混合物。

前文所用"立體化學異構型式"係定義式(I)化合物可具有之所有可能的立體型式。除非另有提及或指明，化合物之化學命名係指具有該命名之所有可能的立體化學異構型式之混合物，該混合物包含基本分子構造之所有非對映立體異構物及對映體。特別為，立體結構中心可具有 R-或 S-構型；在二價環狀(部份)飽和基團上之取代基可具有順式-或反式-構型。包含雙鍵之化合物在該雙鍵上可為 E 或

## 五、發明說明 (21)

Z-立體化學結構。式(I)化合物之立體化學異構型式顯然係將包含於本發明之範圍內。

依照 CAS 命名慣例，當二個已知的絕對構型的立體結構中心出現於分子中時，R 或 S 描述符號係指定給(根據 Cahn-Ingold-Prelog 次序規則)最小數目的對掌中心，參考中心。R\*及 S\*各為具有未決定之絕對構型旋光純的立體結構中心。若係用"a"及"β"：於具有最小環數目之環系中不對稱碳原子上最優先取代基之位置經常係在環系所決定之中間平面的"a"位置。相對於參考原子上最優先取代基之位置之環系(如式(I)化合物中之氫原子)上之其他不對稱碳原子上最優先取代基之位置，如果其係在環系所決定之中間平面之同側上係命名為"a"，或如果其係在環系所決定之中間平面之另一側則命名為"β"。

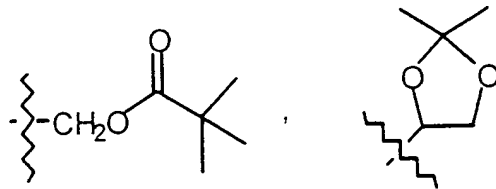
如式(I)之化合物及某些中間體化合物於其等之結構中具有至少二個立體中心。

本發明亦包含根據本發明藥理活性化合物的衍生化合物(通常稱為"前藥")，其係在生體中降解而生成根據本發明之化合物。前藥通常(但非總是)在標的受體上較其等所降解之化合物具較低之潛力。當想要的化合物具有化學或物理特性使得給藥困難或無效時前藥為特別有用。例如，想要的化合物可能僅微溶，其可能很難輸送通過肌肉上皮，或其可能具有不想要的短血漿半生期。前藥之進一步討論可見於史提拉 V.J.等之"前藥"，藥物傳遞系統，

## 五、發明說明 (22)

1985, 112-176 頁及藥物, 1985, 29, 455-473 頁。

根據本發明藥理活性化合物之前藥型式一般為如式(I)之化合物, 其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類, 其立體化學異構型式及其 N-氧化物型式, 其具有經酯化或醯胺化之酸性基團。包含於此等經酯化之酸性基團者為式-COOR<sup>x</sup>之基團, 其中 R<sup>x</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯基, 苄基或下列基團之一:



經醯胺化之基團包含式-CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>之基團, 其中 R<sup>y</sup> 為 H, C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯基或苄基且 R<sup>z</sup> 為-OH, H, C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯基或苄基。具有胺基之根據本發明之化合物可與酮或醛例如, 甲醛衍生而形成 Mannich 鹼。此鹼將以第一順位動力於水性溶液中水解。

以下述方法所製得之式(I)化合物可經下述方法合成而以對映體之消旋混合物型式製備, 其可根據技藝已知的離析方法而彼此分開。該式(I)之消旋化合物可藉著與適當的對掌酸進行反應而轉化成相關之非對映立體異構鹽型式。該非對映立體異構鹽型式可藉著例如, 選擇性或分步結晶而隨即分開且以鹼將對映體由其中除去。將式(I)化合物之對映立體異構鹽型式分開的替代方法包括用對掌固定相之液相層析。設若反應係立體有擇性地發生, 該純立體化學異構型式亦可由適當起始物質之相關純立體化學異構型式

## 五、發明說明 (23)

衍生出來。較佳的是如果想要特定的立體異構物，該化合物將藉由立體有擇的製備方法合成。此等方法將有利地使用對映體純的起始物質。

### 藥理學

物質 P 及其他神經激肽涉及於各種生物反應，例如，疼痛傳遞(感受傷害)，神經性發炎，平滑肌收縮，血漿蛋白質外滲，血管擴張，分泌，肥大細胞去顆粒作用；且亦涉及於免疫系統之活化中。許多疾病被認為係藉由神經激肽受體活化，特別是  $NK_1$  受體，藉著於特定細胞例如於胃腸道之神經單位網狀組織，無髓鞘主要感覺中樞導向器官中心的神經元，交感神經與副交感神經的神經元及非神經單元細胞型式之細胞中過度釋放物質 P 及其他神經激肽而引起(DN&P 8(1): 5-23(1995)及郎摩等，"神經激肽受體"藥理回顧 46(4): 551-599 (1994))。

本發明之化合物為神經激肽所傳介之作用的有效的抑制劑，特別是彼等經由  $NK_1$ ， $NK_2$  與  $NK_3$  受體所傳介者，且因此可指稱為神經激肽拮抗劑，尤其是作為物質 P 拮抗劑，可藉試管內拮抗由物質 P 所誘發豬冠狀動脈之弛緩來說明。本發明化合物用於人類，天竺鼠及沙鼠神經激肽受體之束縛親合力亦可於試管內受體黏連試驗中用  $^3H$ -物質-P 作為放射性配體而測定。本案化合物亦於生體內顯示物質-P 拮抗活性，可以例如於天竺鼠中物質 P 所誘發之血漿外滲之拮抗作用或於沙鼠中由藥物所誘發之嘔吐之拮抗作

## 五、發明說明 (24)

用(華生等, 英國藥理學期刊 115: 84-94(1995))為例證。

鑒於本發明之化合物藉由阻斷神經激肽受體, 特別是藉由阻斷  $NK_1$ ,  $NK_2$  及  $NK_3$  受體而拮抗急促性激肽作用之能力, 其可用作為醫藥品, 特別是用於預防性及治療性處理由急促性激肽所傳介之症狀。特別是根據本發明之化合物可於預防性及治療性處理由急促性激肽所傳介之症狀時用作為口服具活性, 中央穿透的醫藥品。

更特別的是, 業已發現一些化合物呈現合併的  $NK_1/NK_3$  拮抗活性或合併的  $NK_1/NK_2/NK_3$  拮抗活性, 此可由實驗章節之表列中看出。

因此, 本發明係關於用作為醫藥品之如通式(I)之化合物, 其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類, 其立體化學異構型式, 其 N-氧化物型式及其前藥。

本發明亦關於如申請專利範圍第 1 至 3 項任一項中之化合物於製造預防性或治療性或二者處理由急促性激肽所傳介之症狀之醫藥品的用途。

根據本發明之化合物有用於治療 CNS 疾病, 特別為精神錯亂及失常的障礙, 抑鬱, 焦慮障礙, 與壓力有關之障礙, 睡眠障礙, 認知障礙, 人格障礙, 飲食障礙, 神經變性疾病, 上癮障礙, 心情障礙, 性功能障礙, 疼痛及其他與 CNS 相關的症狀; 發炎; 過敏性障礙; 嘔吐; 胃腸障礙; 特別是激惹性結腸徵侯群(IFS); 皮膚病; 血管痙攣疾病; 纖維變性與膠原疾病; 與增強或抑制免疫相關的病

## 五、發明說明 (25)

症及風濕性疾病及體重控制。

特別是根據本發明之化合物有用於治療或預防由各種原因所造成的精神錯亂及失常的障礙，包括：躁狂型，抑鬱型，混合型之精神錯亂及失常的障礙；妄想癡呆，無組織，緊張性，未分化與殘餘性精神分裂症；精神分裂症樣障礙；妄想障礙；短暫精神病性障礙；共有精神病性障礙；由物質所誘發之精神病性障礙；及未特別說明之精神病性障礙。

特別是，根據本發明之化合物有用於治療或預防抑鬱，其包括但非侷限於：包含兩極性抑鬱之主要抑鬱障礙；單極性抑鬱；含或不含精神病特徵，緊張症特徵，憂鬱症特徵，非典型特徵或產後發作，且於再發作之情形時，含或不含季節性模式之單一或再發性主要抑鬱發作。包含於其他心情障礙內之“主要抑鬱障礙”一詞包括具早期或晚期發作且含或不含非典型特徵，兩極性 I 抑鬱，兩極性 II 抑鬱，循環性精神病障礙，再發性短暫抑鬱障礙，混合性情感障礙，神經過敏性抑鬱，創傷後壓力障礙及社會恐懼症之心境惡劣障礙；具早期或晚期發作，具抑鬱心情之阿爾海莫氏型癡呆；具抑鬱心情之血管癡呆；由物質所誘發的心情障礙，例如，由酒精，安非他命，古柯鹼，幻覺劑，吸入劑，鴉片，苯環己呱啶，鎮定劑，安眠藥，抗焦慮藥及其他物質所誘發的情緒障礙；抑鬱型精神錯亂及失常障礙；及具抑鬱心情之適應障礙。主要的抑鬱障礙亦

## 五、發明說明 (26)

可由一般醫學症狀，包括但非侷限於：心肌梗塞；糖尿病，流產或墮胎等所導致。

特別是，本發明之化合物有用於治療或預防焦慮障礙，其包括但非侷限於：驚懼發作；空室恐懼症；不具空室恐懼症之驚懼發作；無驚懼發作史之空室恐懼症；特定懼症；社會恐懼症；強迫觀念及強迫行為型障礙；創傷後壓力障礙；急性壓力障礙；產生性焦慮障礙；由於一般醫學症狀之焦慮障礙；由物質所引起之抑鬱障礙；及未特別說明之焦慮障礙。

特別是，根據本發明之化合物有用於治療或預防伴隨著抑鬱及/或焦慮之與壓力相關的障礙，其包括但非侷限於：急性壓力反應；適應障礙，例如，短暫性抑鬱反應，延長性抑鬱反應，混合性焦慮與抑鬱反應，具有顯著其他情感障礙之適應障礙，具有顯著其他行為障礙之適應障礙，具有混合情感及行為障礙之適應障礙及具有其他未特別說明顯著徵狀之適應障礙；及對嚴重壓力之其他反應。

特別是，根據本發明之化合物有用於治療或預防睡眠障礙，其包括但非侷限於：每夜睡眠障礙及/或如原發性睡眠障礙之類睡症；失眠症；睡眠窒息；發作性睡病；晝夜節律失調；相關於另外精神病之睡眠障礙；由於一般醫學症狀之睡眠障礙；及由物質所誘發之睡眠障礙。

特別是，根據本發明之化合物有用於治療或預防認知障礙，其包括但非侷限於：癡呆；未特別說明之健忘障礙

## 五、發明說明 (27)

及認知障礙，尤其是由精神變質障礙，病灶，外傷，感染，血管障壁，毒素，缺氧症，維生素不足或內分泌障礙所引起的癡呆；具早期或晚期發作，具抑鬱情緒之阿爾海莫氏型癡呆；由酒精或其他硫胺素不足所引起之與 AIDS 相關的癡呆或健忘障礙，由於疱疹性單純腦炎及其他緣腦炎之左右兩側顳葉損傷，缺氧症/低血糖/嚴重全身痙攣與開刀後續發之神經元流失，精神變質障礙，血管障礙或圍繞第三腦室之骨質耗損。此外，根據本發明之化合物亦有用於作為沒有認知及/或記憶上缺點之健康人類的記憶及/或認知增強劑。

特別是，根據本發明之化合物有用於治療或預防人格障礙，其包括但非侷限於：妄想癡呆人格障礙；精神分裂病樣人格障礙；分裂型人格障礙；抗社會人格障礙；邊緣人格障礙；演戲狀人格障礙；自愛慾性人格障礙；回避性人格障礙；依賴性人格障礙；強迫觀念及強迫行為型人格障礙及未特別說明之人格障礙。

特別是，根據本發明之化合物有用於治療或預防飲食障礙，其包括但非侷限於：神經性厭食症；非典型神經性厭食症，神經性貪食症；非典型神經性貪食症；伴隨著其他心理障礙之過食；伴隨著其他心理障礙之嘔吐；及非特定之飲食障礙。

特別是，根據本發明之化合物亦可用於治療或預防神經變性疾病，其包括但非侷限於：阿茲海默氏症；亨丁頓

## 五、發明說明 (28)

氏舞蹈病；克魯滋-賈克伯氏疾病；紅肢病；髓鞘脫失病，例如，多發性硬化及 ALS；其他神經病變及神經痛；多發性硬化；肌萎縮性側索硬化；中風及頭部外傷。

特別是，根據本發明之化合物亦可用於治療或預防上癮障礙，其包括但非侷限於：含或不含生理依賴之物質依賴或濫用，尤其是當物質為酒精，安非他命，類安非他命物質，咖啡因，古柯鹼，幻覺劑，吸入劑，尼古丁，鴉片（例如，大麻油精，海洛因與嗎啡），苯環己哌啶，類苯環己哌啶化合物，鎮靜-安眠藥，苯並二氮雜草及/或其他物質者，特別有用於治療戒除上述物質與酒精戒除譫忘。

特別是，根據本發明之化合物亦可用於治療或預防情緒障礙，特別是由酒精，安非他命，咖啡因，大麻油精，古柯鹼，幻覺劑，吸入劑，尼古丁，鴉片，苯環己哌啶，鎮靜劑，安眠藥，抗焦慮藥及其他物質所誘發者。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防性功能障礙，其包括但非侷限於：性慾障礙；性覺醒障礙；情慾亢盛障礙；性疼痛障礙；由於一般醫學症狀的性功能障礙；由物質所誘發的性功能障礙及未特別說明之性功能障礙。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防疼痛，其包括但非侷限於：外傷性疼痛例如，手術後疼痛；外傷性撕除疼痛例如，臂神經叢；慢性疼痛例如關節炎疼痛例如，發生於骨-風濕性或牛皮癬性關節炎者；神經病

## 五、發明說明 (29)

變的疼痛例如，疱疹後神經痛，三叉神經痛，節裂或肋間神經痛，纖維肌炎疼痛，灼痛，末梢神經病變，糖尿病性神經病變，由化學治療所誘發的神經病變，與 AIDS 相關的神經病變，枕骨神經痛，彎曲性神經痛，舌咽神經痛，反射交感神經系失養症及幻視肢體疼痛；各種型式的頭痛例如，偏頭痛，急性或慢性緊張性頭痛，顳骨與下頷疼痛，上頷竇疼痛及串性頭痛；牙痛；癌症痛；內臟疼痛；胃腸疼痛；神經截留痛；運動損傷疼痛；月經困難；月經痛；腦膜炎；蜘蛛膜炎；肌與骨疼痛；下背痛例如，脊柱狹窄；脫盤；坐骨神經痛；咽峽炎；關節粘連脊椎炎；痛風；燒傷；癢痛；癢；及丘腦疼痛例如，中風後丘腦疼痛。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防下列其他與 CNS-相關的症狀：運動不能，運動不能-僵硬症候群，運動困難與由用藥所誘發的帕金森氏症候群，圖雷特氏症候群及其症狀，震顫，舞蹈病，肌陣攣病，抽搐，及組織緊張異常，注意力不集中/過度反應症(ADHD)，帕金森氏症，由藥物所誘發的帕金森氏症候群，腦炎後帕金森氏症候群，進行性核上癱瘓，多發性系統萎縮症，皮質基底變性，帕金森氏症候群-ALS 癡呆複合與基底神經節鈣化，癡呆中之行為障礙與舉動障礙及精神阻滯，包括不安寧及精神激昂，外錐體移動障礙，唐氏症及靜坐不能。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防發

## 五、發明說明 (30)

炎，其包括但非侷限於：氣喘，流行性感冒，慢性支氣管炎及風濕性關節炎中之發炎症狀；於胃腸道中之發炎症狀，其包括但非侷限於：局部性迴腸炎，潰瘍性結腸炎，發炎症腸道疾病及由非-類固醇抗發炎試劑所誘發的傷害；皮膚之發炎症狀例如，疱疹及濕疹；肛門之發炎症狀例如，膀胱炎與急迫失禁；眼及牙齒發炎及胰臟炎，特別是慢性與急性胰臟炎。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防過敏性障礙，其包括但非侷限於：皮膚之過敏性障礙例如，但非侷限於蕁麻疹；及氣道之過敏性障礙例如，但非侷限於鼻炎。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防嘔吐，即噁心，乾嘔與嘔吐，其包括但非侷限於：急性嘔吐，延遲性嘔吐與預期性嘔吐；由藥物例如癌症化學治療劑例如，烷化劑，例如環磷醯胺，雙氯乙基亞硝脲，羅氮芥及苯丁酸氮芥；細胞毒害性抗體例如，放線菌素 D，阿黴素，絲裂黴素-C 及博萊黴素；抗代謝產物例如，胞嘧啶阿拉伯糖苷，胺基甲基葉酸及 5-氟尿嘧啶；長春花甙例如，鬼臼乙叉甙，長春花甙及長春新甙；及其他藥物例如，順鉑，卡巴吡，鹽酸甲基苄肼及羥基脲；及其組合型；射線病；放射治療例如，於癌症之治療；毒藥；毒素例如，由代謝障礙或由感染所引起的毒素例如，胃炎，或於細菌性或濾過性病毒的胃腸感染時所釋放者；妊娠；前

## 五、發明說明 (31)

庭障礙例如，動暈，眩暈，頭暈及耳性眩暈病；手術後病；胃腸阻塞；縮減胃腸能動性；內臟疼痛例如，心肌梗塞或腹膜炎；偏頭痛；顱內壓增加；顱內壓降低(例如高空病)；鴉片鎮痛藥例如，嗎啡；胃-食道逆流病；酸消化不良；食物或飲料過度放縱；酸胃；水胃灼熱(waterbrash)/反胃；心口灼熱例如，偶發性心口灼熱，夜發性心口灼熱及由用膳所誘發的心口灼熱；與消化不良所誘發的嘔吐。

特別是，根據本發明之化合物亦有用於治療或預防胃腸障礙，包括但非侷限於：激惹性結腸徵候群(IBS)，皮膚病例如，牛皮癬，瘙癢與日光灼傷；血管痙攣疾病例如，心絞痛，血管性頭痛及雷諾氏疾病，腦局部缺血例如，腦血管痙攣接著蜘蛛膜下出血；纖維變性與膠原疾病例如硬皮症及嗜伊紅瓜仁蟲病；與增強或抑制免疫相關的障礙，例如，全身性紅斑狼瘡及風濕疾病例如，纖維組織炎；咳嗽；及體重控制，包括肥胖症。

本發明亦關於治療及/或預防由急促性激肽所誘發之疾病的方法，特別是治療及/或預防精神分裂症，抑鬱，焦慮障礙，嘔吐及激惹性結腸徵候群(IBS)，其包含將有效量根據本發明之化合物，特別為如式(I)者，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式以及其前藥給藥至需要此等治療之人類。

本發明亦關於製藥組成物，其包含製藥上可接受的載

## 五、發明說明 (32)

體及作為活性組成份之治療有效量根據本發明之化合物，特別是如式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其N-氧化物型式及其前藥。

根據本發明之化合物，特別是如式(I)之化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其N-氧化物型式及其前藥，或其任何亞組或組合型可配製成各種用於給藥目的之製藥型式。可引用通常使用於全身性給藥之藥物作為適當的組成物。為了製備本發明之製藥組成物，係將有效量之作為活性成份的特定化合物，其可任意地以其加成鹽型式與製藥上可接受的載體結合成緊密摻合物，該載體可依想要給藥之配製物型式而為很多種型式。此等製藥組成物最好是為適合於，尤其適合於口服，經直腸，經表皮，以非經腸胃注射或吸入給藥之單位劑量型式。例如，於製備口服劑量型式之組成物時，於口服液態製劑例如，懸浮劑，糖漿，醃劑，乳濁液及溶液之情形時可使用任何一般製藥介質例如，水，乙二醇，油，醇等；或於粉末，丸劑，膠囊及錠劑之情形時可使用固態載體例如，澱粉，糖，高嶺土，稀釋劑，潤滑劑，黏合劑，崩解劑等。由於其易於給藥，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位型式，於此情形時固態製藥載體明顯地被使用。於非經腸胃給藥時，載體通常包含至少一大部份無菌水，然而例如可增加溶解度之其他成份亦可包括。注射用溶液例如，可製備於包含食鹽水溶液，葡萄糖溶液或食鹽

## 五、發明說明 (33)

水及葡萄糖溶液之混合物的載體中。亦可製備注射用懸浮液，於此情形中，可使用適當的液態載體，懸浮劑等。亦可包含固態型式製劑，其係在正要使用前轉化成液態型式製劑。適用於經皮給藥之組成物中，載體可任意的包含穿透增強劑及/或適當的濕潤劑，其任意的與少量適合的任何本質之添加劑合併，該添加劑不會對皮膚造成顯著的有害效應。該添加劑可促進對皮膚之給藥及/或可幫助製備想要的組成物。此等組成物可用各種方式例如，作為皮膚貼布，作為點片，作為軟膏給藥。

為了劑量均勻且方便給藥，前文所述之醫藥組成物係以單位劑量型式配製為特別有利。本文中所用之單位劑量型式係指適合作為單位劑量之物理分散單位，各單位含有經計算預先決定量的活性成份以產生想要的治療效果以及所需要的製藥載體。此等單位劑量型式為錠劑(包括劃線或包埋錠劑)、膠囊、丸劑、藥粉袋、錠片、栓劑、可注射的溶液或懸浮液等，及其分離之複數包。

由於根據本發明之化合物為口服有效，主要為中心活性的  $NK_1$ ， $NK_1/NK_3$  及  $NK_1/NK_2/NK_3$  拮抗劑，包含該化合物之製藥組成物於口服給藥時為特別有利。

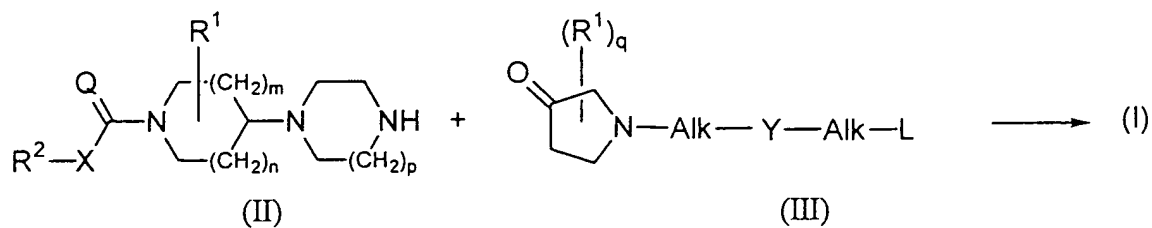
### 合成

根據本發明之化合物通常可藉連續步驟製備，其係各自己知於精於此方面技藝之人士者。

最終之式(I)化合物係藉著將式(II)之中間體化合物與

## 五、發明說明 (34)

式(III)之中間體化合物進行還原性 N-烷化作用而習用地製備。該還原性 N-烷化作用可在反應-惰性溶劑例如，二氯甲烷，乙醇或甲苯或其混合物中，且在適當的還原劑例如，氫硼化物，例如，氫硼化鈉，氰基氫硼化鈉或三乙醯氧基氫硼化鈉存在之下進行。於使用氫硼化物作為還原劑之情況中，其可方便的使用絡合物-形成劑例如，異丙醇鈦(IV)，其係如有機化學期刊，1990，55，2552-2554 中所述者。使用該絡合物-形成劑亦可改進順式/反式之比例而有利於反式異構物。亦可方便的使用氫作為還原劑並合併適當的催化劑例如，披鈹木炭或披鉑木炭。於使用氫作為還原劑之情況中，可有利的將脫水劑例如，第三丁醇鋁加至反應混合物中。為了避免不想要的反應物與反應產物中某些官能基進一步氫化，亦可有利的將適當的催化劑-毒例如，噻吩或喹啉-硫加至反應混合物中。攪拌並選擇地提昇溫度及/或壓力可增強反應速率。



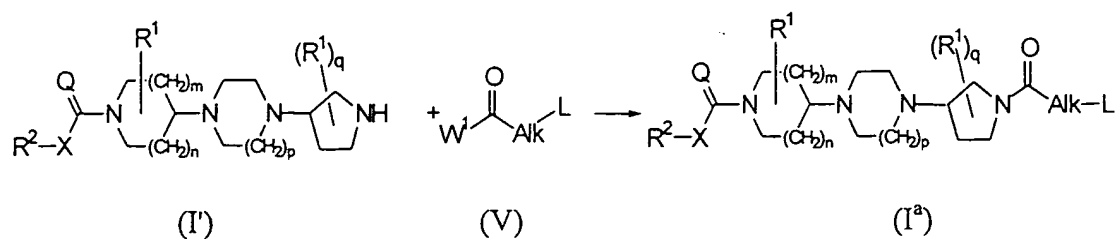
於此處及下列之製備中，可將反應產物由反應介質中單離出來且，如果需要，可根據一般已知於此方面技藝中之方法例如，萃取，結晶，碾製及色層分離法進一步純化。

特別有利的是根據前述反應圖式，其中，Alk-Y-Alk-

## 五、發明說明 (35)

L-基團為苄基，製備如式(I)之最終化合物，因此獲得如式(I)之化合物，其中，Alk-Y-Alk-L-基團為苄基。該最終化合物為藥理活性且可藉著使用例如，氫作為還原劑並合併適當的催化劑例如，披鈹木炭或披鉑木炭進行還原性氫化作用而轉化成根據本發明之最終化合物其中 Alk-Y-Alk-L-基團為氫。然後可藉技藝中已知之轉換作用例如，醃化作用及烷化作用將根據本發明生成的最終化合物轉化成如式(I)之其他化合物。

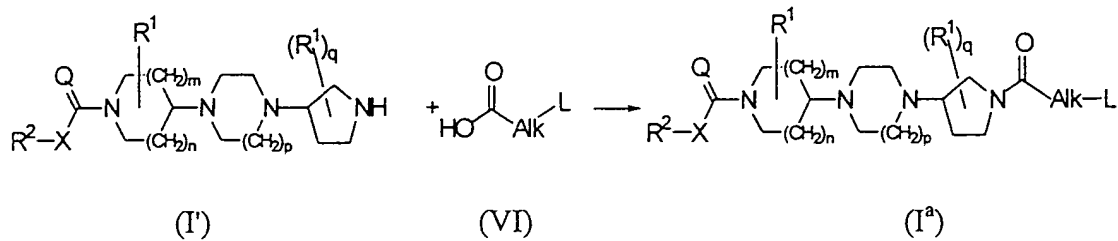
特別是，式(I<sup>a</sup>)之最終化合物可藉著將式(I')之最終化合物與式(V)之中間體化合物進行反應而製備，其中 W<sup>1</sup> 為適當的釋離基例如，鹵素，例如氯或溴，或磺醯氧基釋離基例如，甲烷磺醯氧基或苯磺醯氧基。該反應可在反應-惰性溶劑例如，經氯化的烴例如，二氯甲烷，或酮例如，甲基異丁酮中，且在適當的鹼例如，碳酸鈉，碳酸氫鈉或三乙胺存在之下進行。攪拌可增強反應速率。反應可習用地在室溫及回流溫度之溫度範圍間進行。



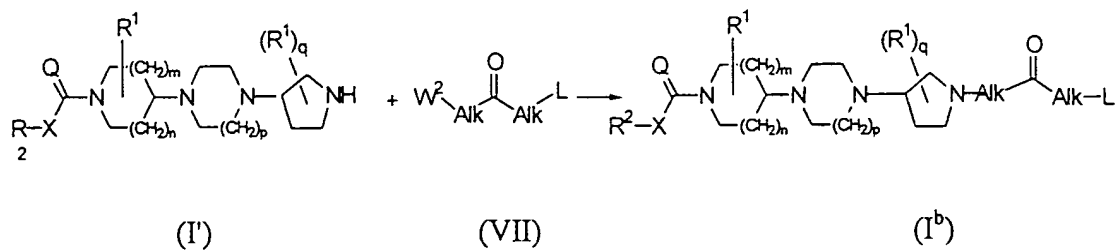
或者，式(I<sup>a</sup>)之最終化合物亦可藉著將式(I')之最終化合物與式(VI)之羧酸進行反應而製備。該反應可在反應-惰性溶劑中例如，經氯化的烴例如，二氯甲烷，在適當的鹼例如，碳酸鈉，碳酸氫鈉或三乙胺存在之下及活性劑例

五、發明說明 (36)

如，DCC (二環己基碳化二亞胺)，CDI (羰基二咪唑)及EDCI(1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺.HCl)存在之下進行。攪拌可增強反應速率。反應可習用地在室溫及回流溫度之溫度範圍間進行。



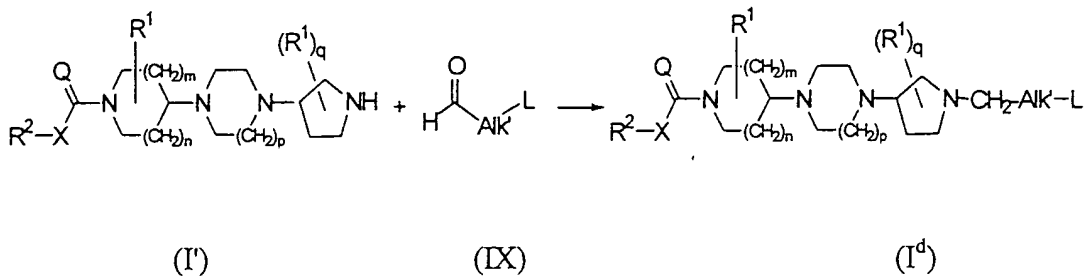
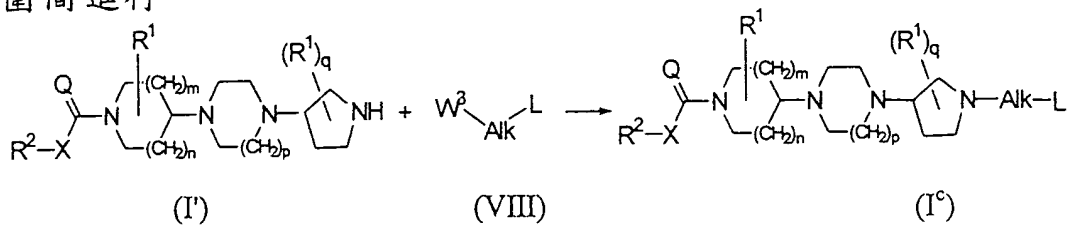
特別是，式(I<sup>b</sup>)之最終化合物可藉著將式(I')之最終化合物與式(VII)之化合物其中 W<sup>2</sup> 為適當的釋離基例如，鹵素例如氯或溴，或磺醯氧基釋離基例如，甲烷磺醯氧基或苯磺醯氧基進行反應而製備。該反應可在反應-惰性溶劑例如，經氯化的烴例如，二氯甲烷，醇例如，乙醇，或酮例如，甲基異丁酮中且在適當的鹼例如，碳酸鈉，碳酸氫鈉或三乙胺存在之下進行。攪拌可增強反應速率。反應可習用地在室溫及回流溫度之溫度範圍間進行。



式(I<sup>c</sup>)及式(I<sup>d</sup>)之最終化合物可藉著將式(I')之最終化合物與式(VIII)或(IX)之化合物其中式(VIII)中之 W<sup>3</sup> 為適當的釋離基例如，鹵素例如氯或溴，或磺醯氧基釋離基例如，甲烷磺醯氧基或苯磺醯氧基且其中式(I<sup>d</sup>)中之 Alk 定義為-

五、發明說明 (37)

CH<sub>2</sub>-Alk', 進行烷化反應或還原性胺化作用而製備。該反應可在反應-惰性溶劑中例如, 經氯化的烴例如, 二氯甲烷, 醇例如, 乙醇, 或酮例如, 甲基異丁酮且在適當的鹼例如, 碳酸鈉, 碳酸氫鈉或三乙胺存在之下進行。攪拌可增強反應速率。反應可習用地在室溫及回流溫度之溫度範圍間進行。



起始物質及某些中間體為已知化合物且為市售可得者或可根據一般已知於此方面技藝中之習用方法製得。例如, 式(II)之中間體化合物可藉著將式(XI)之中間體化合物與式(XII)之中間體化合物其中 W<sup>4</sup> 為苄基進行還原性 N-烷化反應而製備, 其後隨即將產生的化合物還原而產生如式(II)之中間體化合物。該還原性 N-烷化作用可在反應-惰性溶劑例如, 二氯甲烷, 乙醇, 甲苯或其混合物中且在適當的還原劑例如, 氫硼化物, 例如, 氫硼化鈉, 氰基氫硼化鈉或三乙醯氧基氫硼化鈉存在之下進行。於使用氫硼化物作為還原劑之情況中, 可方便的使用絡合物-形成劑例

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

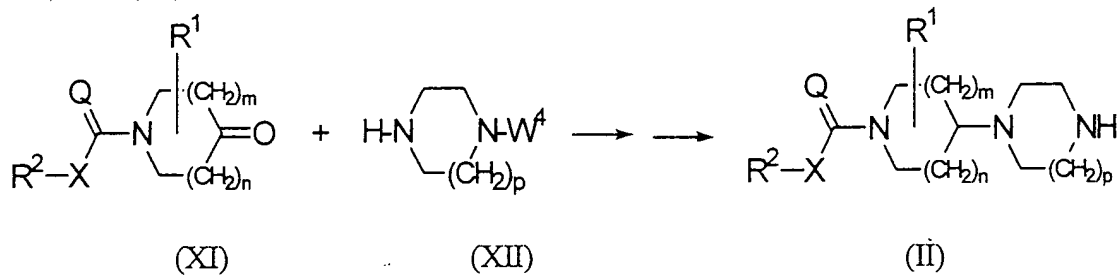
裝

訂

線

## 五、發明說明 (38)

如，異丙醇鈦(IV)，如有機化學期刊，1990，55，2552-2554 中所述者。使用該絡合物-形成劑亦可導致順式/反式之比例改進而有利於反式異構物。亦可方便的使用氫作為還原劑並合併適當的催化劑例如，披鈦木炭或披鉑木炭。於使用氫作為還原劑之情況中，可有利的將脫水劑例如，第三丁醇鋁加至反應混合物中。為了避免不想要的反應物與反應產物中某些官能基進一步氫化，亦可有利的將適當的催化劑-毒例如，噻吩或喹啉-硫加至反應混合物中。攪拌並選擇地提昇溫度及/或壓力可增強反應速率。



中間體化合物(XI)及(XII)及其他中間體之製備係敘述於 WO 97/16440-A1 中，其係於 1997 年 5 月 9 日由健生製藥廠 N.V. 公開，其係揭示於此作為參考，其他於 WO 97/16440-A1 中所提及之公開案例如，EP-0,532,456-A 亦同。

下列實例係為了闡明而非用來限制本發明之範圍。

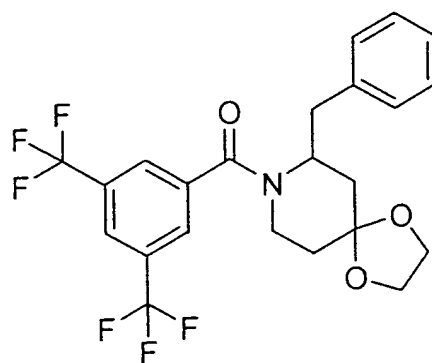
實驗部份

下文中"RT"係指室溫，"THF"係指四氫呋喃，"DIPE"係指二異丙醚及"DMF"係指 N,N-二甲基甲醯胺。

A. 中間體化合物之製備實例 A1

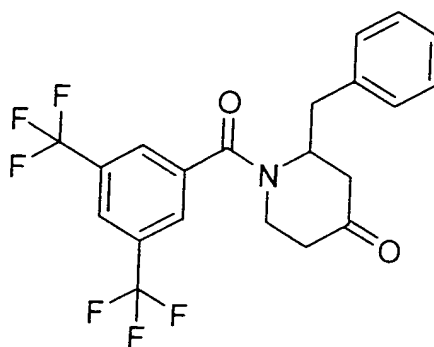
## 五、發明說明 (39)

## a. 中間體化合物 1 之製備



將  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.55 莫耳) 加至含 7-(苯基甲基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(0.5 莫耳)於甲苯(1500 毫升)攪拌的混合物中。將 3,5-雙(三氟甲基)苄醯氯(0.5 莫耳)於 1 小時期間加入(放熱反應)。將反應物於室溫攪拌 2 小時，予以靜置過週末並用水(500 毫升，2 x 250 毫升)清洗三次。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。產量：245 克(100%)。將部份餾份由石油醚中結晶出來。將沉澱過濾出來並乾燥。產量：1.06 克之中間體化合物 1。

## b1. 中間體化合物 2 之製備

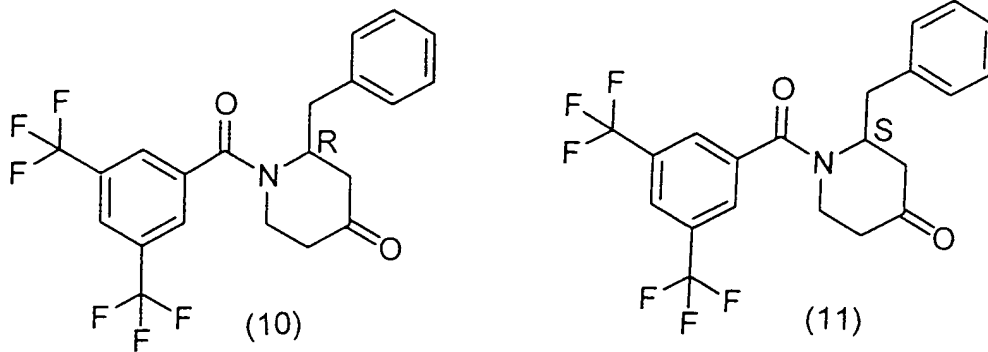


將  $\text{HCl}$  cp(300 毫升)加至含中間體化合物 1 (0.5 莫耳)於乙醇(300 毫升)及  $\text{H}_2\text{O}$ (300 毫升)之混合物中。將反應混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 20 小時。將沉澱過濾出來，研磨，於  $\text{H}_2\text{O}$  中攪拌，過濾出來，用石油醚清洗並乾燥。產量：192 克之中間體化合物 2((+)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄醯基]-

## 五、發明說明 (40)

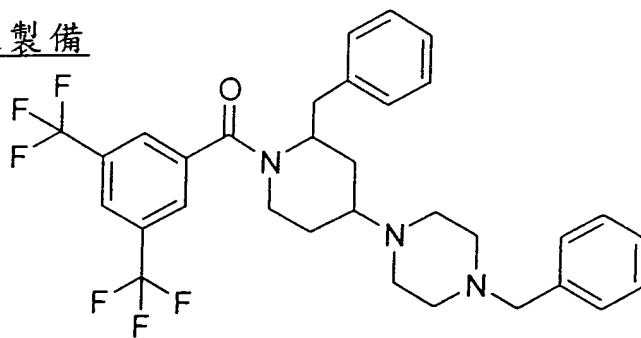
2-(苯基甲基)-4-六氫吡啶酮(89.4 %)(R 及 S 對映體之混合物)。

## b2. 中間體化合物 10 及中間體化合物 11 之製備



將中間體化合物 2 於 Chiralpak(CHIRALPAK AS, 1000 Å 20 毫米(DAICEL); 洗提液: 己烷/2-丙醇 70/30)上藉對掌管柱色層分離法予以分離成其光學異構物。將二份產物餾份收集起來且將各溶劑蒸發。產量餾份 1: 32.6 克之中間體化合物 10 (R)及餾份 2: 30.4 克之中間體化合物 11(S)。

## c. 中間體化合物 3 之製備

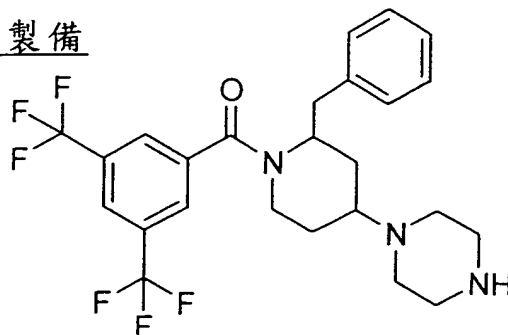


將含中間體化合物 10 (0.046 莫耳), 1-(苯基甲基)六氫吡啶(0.051 莫耳)及 Ti-異丙醇鹽(0.056 莫耳)之混合物於 40 °C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫。加入乙醇 p.a.(350 毫升)。加入 NaBH<sub>4</sub> (0.138 莫耳)。將產生的反應

## 五、發明說明 (41)

混合物於室溫攪拌 1 小時並於 50°C 攪拌 1 小時。加入更多 NaBH<sub>4</sub> (5.2 克)並將反應混合物於 50°C 攪拌 2 小時。再加入 NaBH<sub>4</sub> 並將反應混合物於室溫攪拌過夜且在 50°C 攪拌 2 小時。加入水(10 毫升)。將混合物攪拌 15 分鐘。加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 毫升)並將混合物攪拌 15 分鐘。將有機相分離，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，加入代卡利特，混合物在代卡利特上過濾並將濾液蒸發。將此餾份於矽膠上藉管柱色層分離法予以分離成(順式)及(反式)。將想要的(反式)-餾份收集起來並將溶劑蒸發，獲得 14.8 克殘質((I)，1.06 %(順式))及 4.9 克殘質((II)，6 %(順式)。彼等(反式)-餾份(總量 ± 20 克)之離析及純化係藉色層分離法在固定相 Chiralcel OD (1900Gr)上於 Prochrom LC110 35 巴 (洗提液：己烷/乙醇 90/10)中得到。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：9.5 克之中間體化合物 3 (2R-反式)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄醯基]-2-(苯基甲基)-4-[4-(苯基甲基)-1-六氫吡啶基]六氫吡啶。無庸言相同的反應可在化合物 11 上以及在其等之任何混合物上進行而獲得 S-異構物。無庸言順式-異構物亦可用於本申請案中所有的反應中作為反式-異構物或順式與反式-異構物混合物之範例。

### d. 中間體化合物 4 之製備

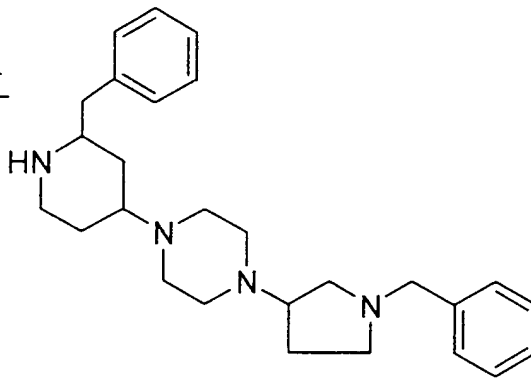


## 五、發明說明 (42)

將含中間體化合物 3(0.288 莫耳)於甲醇(700 毫升)中之混合物於 40°C 以 Pd/C, 10 % (5 克)作為催化劑予以氫化。於提取 H<sub>2</sub> (1 當量)後, 將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。產量: 141.2 克之中間體化合物 4(+)-(2R-反式)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄醯基]-2-(苯基甲基)-4-(1-六氫吡啶基)六氫吡啶。

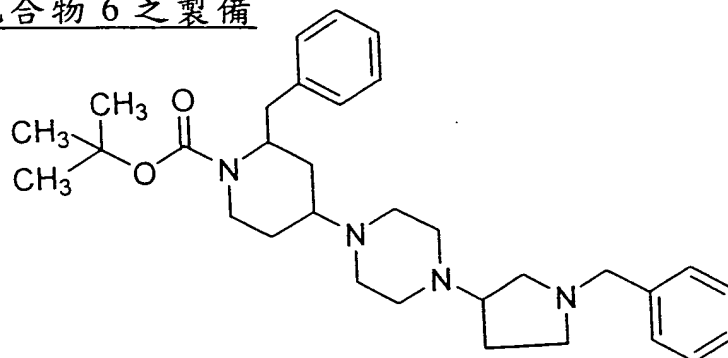
## 實例 A2

## a. 中間體化合物 5 之製備



將含最終化合物 1(根據 B1a 製備)(0.03 莫耳)於 iPrOH (150 毫升)及 KOH(0.3 莫耳)中之混合物攪拌並回流 18 小時。將溶劑蒸發並將殘質於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 中提取。將各層分開。將有機層乾燥並過濾。將溶劑蒸發且將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(MeOH/NH<sub>3</sub>) 95/5 至 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量: 12 克之中間體化合物 5。

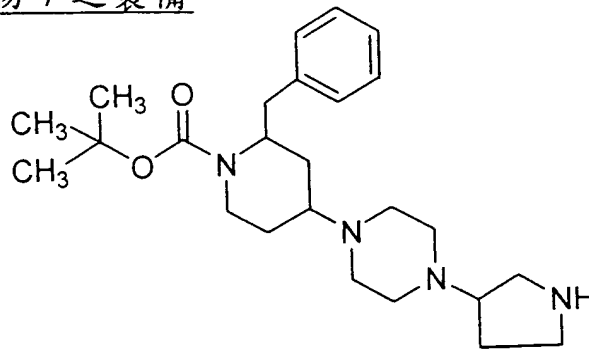
## b. 中間體化合物 6 之製備



## 五、發明說明 (43)

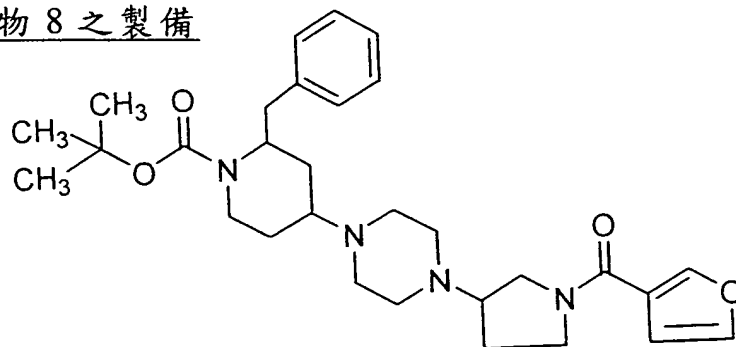
將含中間體化合物 5(0.029 莫耳)於雙(1,1-二甲基乙基)-二碳酸酯(0.035 莫耳)中之混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶劑於 50-60 °C 蒸發 30 分鐘。將殘質於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 及 NaOH 中提取。將有機層分離，用水清洗，乾燥並將溶劑蒸發。將殘質懸浮於甲苯中並將溶劑蒸發。產量：15.5 克之中間體化合物 6。

### c. 中間體化合物 7 之製備



將含中間體化合物 6 (0.03 莫耳)，Pd/C，10 % (2 克)，H<sub>2</sub> (1 當量) 於甲醇 (250 毫升) 中之混合物攪拌。於提取 H<sub>2</sub> (1 當量) 後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化 (梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / (MeOH/NH<sub>3</sub>) 90/10 至 85/15)。將產物餾份收集起來並懸浮於石油醚中，過濾並乾燥。產量：11.6 克之中間體化合物 7。

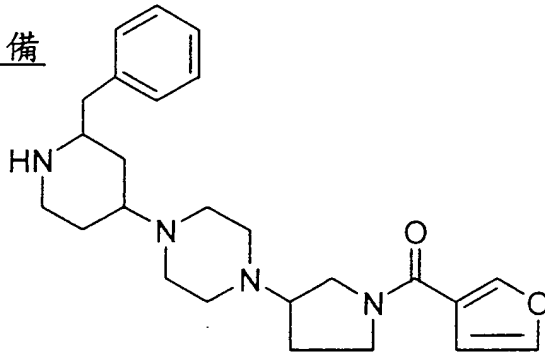
### d. 中間體化合物 8 之製備



## 五、發明說明 (44)

將含 3-咪喃羧酸(0.033 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升)及 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.033 莫耳)中之混合物於室溫攪拌三小時。將中間體化合物 7(0.027 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升)加入且於室溫攪拌過夜。反應混合物用含水 NaOH 及  $\text{H}_2\text{O}$  清洗並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) 98/2 至 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質由 DIPE 中結晶出來。將固體乾燥。產量：7.83 克之中間體化合物 8。

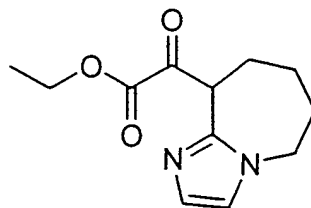
## e. 中間體化合物 9 之製備



將  $\text{iPrOH.HCl}$ (3 毫升)加至含中間體化合物 8 (1 克)於  $\text{iPrOH}$  (30 毫升)之混合物中。將混合物於  $65^\circ\text{C}$  攪拌 90 分鐘。將溶劑蒸發。將殘質懸浮於 DIPE 中。將沉澱過濾出來並用 DIPE 清洗。產量：0.93 克之中間體化合物 9 (.HCl)。

## 實例 A3

## a. 中間體化合物 12 之製備

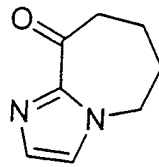


將含 6,7,8,9-四氫-5H-咪唑並[1,2-a]氮雜萘(0.02 莫耳)

## 五、發明說明 (45)

及  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.035 莫耳) 於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 毫升) 中之混合物於室溫及在  $\text{N}_2$  流下攪拌。將氯-氧雜醋酸乙酯 (0.03 莫耳) 於  $<10^\circ\text{C}$  逐滴加入。繼續攪拌過夜。將水加入並將反應混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機層分離，乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉由玻璃過濾器予以純化 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2)。將純餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：2 克之中間體化合物 12 (42%)。

## b. 中間體化合物 13 之製備



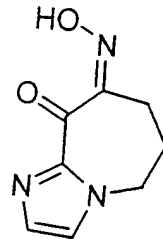
將含中間體化合物 12 (0.0084 莫耳) 於 2-丙酮 (30 毫升) 中之混合物於冷卻時在冰浴上攪拌。將過量瓊斯試劑 (根據如下方法製備) 於室溫逐滴加入。將反應混合物攪拌一會兒。將水 (50 毫升) 加入並將該混合物用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  予以鹼化。將該混合物蒸發。殘質於  $\text{CH}_3\text{OH}$  中攪拌。藉過濾法於代卡利特上將鹽移除。將濾液蒸發。將殘質於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中攪拌。將有機層傾析出來，乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾並將溶劑蒸發。將殘質在玻璃過濾器中於矽膠上予以純化 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)。將純餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質 (0.56 克) 於 DIPE 中攪拌，過濾出來並乾燥。產量：0.32 克之中間體化合物 13 (25%)。

瓊斯試劑之製備：將  $\text{CrO}_3$  (26.72 克) 溶解於  $\text{H}_2\text{O}$  (50 毫升) 中。將  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98% ; 23 毫升) 於冷卻時逐滴加入。

## 五、發明說明 (46)

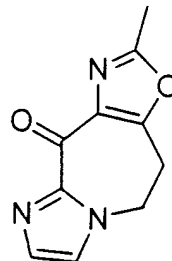
將水加入直到總體積達 100 毫升。

### c. 中間體化合物 14 之製備



將含中間體化合物 13 (0.0176 莫耳)於 H<sub>2</sub>O (10 毫升)及 HOAc (3 毫升)中之混合物於 50°C 攪拌。將 NaNO<sub>2</sub> (1.35 克)於 5 分鐘期間逐滴加入並將混合物於 50°C 下攪拌 1 小時。將混合物於冰浴上冷卻且過濾出來。將沉澱用冰水清洗並於乾燥器中乾燥。產量：1.25 克之中間體化合物 14 (35.8%)。

### d. 中間體化合物 15 之製備

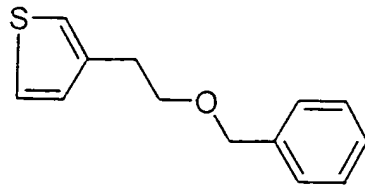


將含中間體化合物 14 (0.045 莫耳)於 HOAc (90 毫升)及醋酸酐(9 毫升)中之混合物於 85°C 油浴上攪拌。將乙醯氯(13.7 毫升)逐滴於 30 分鐘期間加入並將混合物於 85°C 攪拌 1 小時。將混合物冷卻，倒入冰/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中並用 CHCl<sub>3</sub> 萃取。將有機層乾燥並蒸發。殘質於 CH<sub>3</sub>CN 中沸騰並冷卻。將沉澱過濾出來並乾燥。產量：14.32 克之中間體化合物 15 (47.3%)。

### 實例 A4

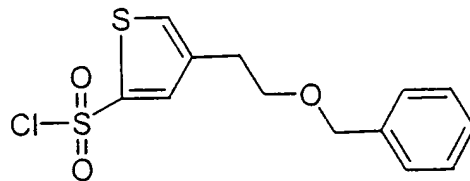
#### a. 中間體化合物 16 之製備

## 五、發明說明 (47)



將 NaH (0.086 莫耳)於 5°C 時逐滴加至含 3-噻吩乙醇 (0.078 莫耳)於 THF 之溶液中。將混合物於 5°C 下攪拌 1 小時。將 Bu<sub>4</sub>NI (0.001 莫耳)及(溴甲基)苯(0.080 莫耳)加入。將混合物於室溫攪拌 3 小時，於 H<sub>2</sub>O 中提取並用 AcOEt 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並將溶劑蒸發。將濃縮物 1 (18 克)於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：環己烷/AcOEt 100/0 至 80/20)。將純餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：9.9 克之中間體化合物 16 (58%)。

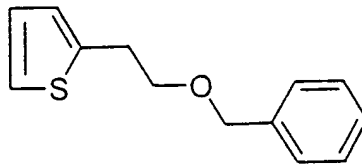
## b. 中間體化合物 17 之製備



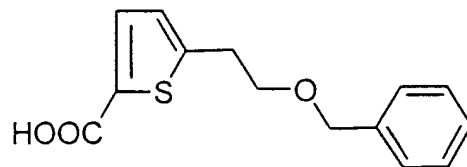
將含中間體化合物 16 (0.023 莫耳)於 THF(50 毫升)中之溶液於 -50°C 將 BuLi [1.6M](0.025 莫耳)於 N<sub>2</sub> 下逐滴加入。將溫度緩緩提升至 0°C。將混合物於 0°C 下攪拌並冷卻至 -40°C。將 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.046 莫耳)於戊烷(50 毫升)中之溶液 -40°C 加入。將混合物於 -40°C 下攪拌 1 小時。將濃縮物經水解，用 AcOEt 萃取，用 NaCl 之飽和溶液清洗，於 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥並濃縮而獲得 9 克。將濃縮物於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：環己烷/AcOEt

## 五、發明說明 (48)

100/0 至 80/20)。產量：1.2 克之中間體化合物 17 (16%)。

實例 A5a. 中間體化合物 18 之製備

在  $N_2$  流下將 NaH (60 %於油中)(0.086 莫耳, 3.4 克)於  $5^\circ C$  逐滴加至含 2-(2-噻吩基)乙醇(0.078 莫耳, 10 克)於 THF (150 毫升)之溶液中。將混合物於  $5^\circ C$  時攪拌 1 小時。將四丁基銨碘化物(0.001 莫耳, 0.3 克)及(溴甲基)苯(0.080 莫耳, 9.5 毫升)連續加至溶液中。將混合物於室溫攪拌 3 小時, 倒入水中, 用醋酸乙酯萃取, 於  $MgSO_4$  上乾燥且濃縮。將粗產物(18 克)於矽膠(梯度洗提液:  $CH_2Cl_2$ /環己烷 0/100 至 20/80)上藉管柱色層分離法予以純化並將產物餾份濃縮。產量: 11.4 克(66%)之中間體化合物 18。

b. 中間體化合物 19 之製備

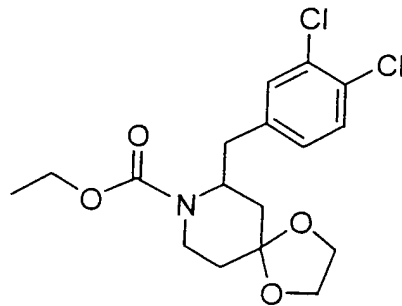
在  $N_2$  流下將正-BuLi (1.6M)(0.015 莫耳, 9.45 毫升)於  $-40^\circ C$  緩緩加至含中間體化合物 18 (0.014 莫耳, 3 克)於 THF(30 毫升)之溶液中。將反應物予以緩緩地溫熱至  $0^\circ C$

## 五、發明說明 (49)

並冷卻至  $-70^{\circ}\text{C}$ 。加入乾冰 (~2 克)。將溫度予以緩慢升至室溫。將 NaOH (每公升 1 莫耳, 30 毫升) 加入, 混合物用二乙醚清洗。將含水層用 HCl (1N) 予以酸化並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有機層在  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並濃縮而生成 2.6 克 (71 %) 之中間體化合物 19。

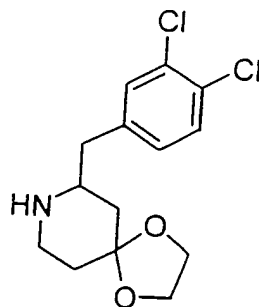
## 實例 A6

## a. 中間體化合物 20 之製備



將含 2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧雜-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (0.3 莫耳), 1,2-乙二醇 (1.5 莫耳) 及 4-甲基苯磺酸 (2 克) 於甲苯 (750 毫升) 中之混合物用水分液器攪拌並回流 68 小時。將溶劑蒸發。殘質於水及甲苯之間分佈。將有機層分離, 用水清洗, 乾燥, 過濾並將溶劑蒸發。產量: 113.5 克之中間體化合物 20。

## b. 中間體化合物 21 之製備

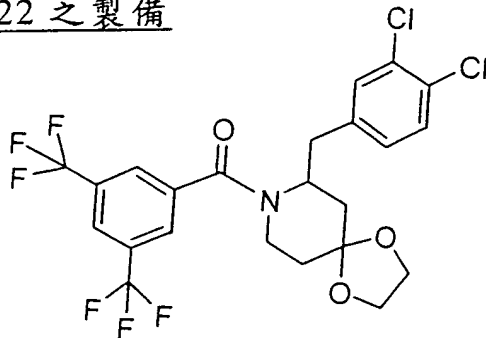


將含中間體化合物 20 (0.1 莫耳) 與 KOH (0.9 莫耳) 於 2-丙醇 (500 毫升) 中之混合物攪拌並回流過夜。將溶劑蒸

## 五、發明說明 (50)

發。將殘質溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中並用少量  $\text{H}_2\text{O}$  清洗。將有機層乾燥，過濾並將溶劑蒸發。產量：33 克之中間體化合物 21。

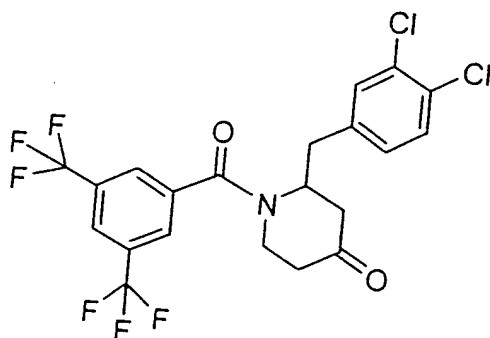
## c. 中間體化合物 22 之製備



將中間體化合物 21 (0.139 莫耳)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (420 毫升)中。逐滴加入 3,5-雙(三氟甲基)苄醯氯(0.15 莫耳)(放熱)。加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (30 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物用鹼性  $\text{NaOH}$  溶液清洗，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質在玻璃過濾器中於矽膠上予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  由 100/0 至 95/5)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質由 DIPE 中結晶出來，過濾出來並乾燥。產量：56.3 克之餾份 1。將濾液蒸發。將殘質懸浮於石油醚中，過濾出來並乾燥。產量：9 克之餾份 2。將此等餾份之總產量(65.3 克)分離並藉對掌色層分離法予以純化(AD-填料，洗提液：庚烷/乙醇 95/5)。將二種產物餾份組收集起來並將其等之溶劑蒸發。將各個殘質由 DIPE 中結晶出來，過濾出來並乾燥。產量：23.9 克之中間體化合物 22 (旋光純的)。

## d. 中間體化合物 23 之製備

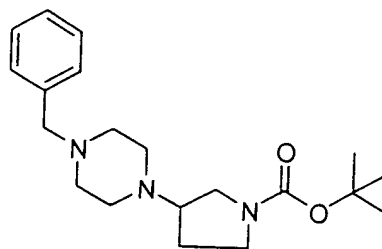
## 五、發明說明 (51)



將含中間體化合物 22 (0.0424 莫耳)於 HCl (6N)(230 毫升)中之混合物攪拌並回流 4 小時。將反應混合物攪拌過夜並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機層分離，用水清洗，乾燥並將溶劑蒸發。產量：20 克之中間體化合物 23(S-異構物)。

## 實例 A7

## a. 中間體化合物 24, 25 與 26 之製備

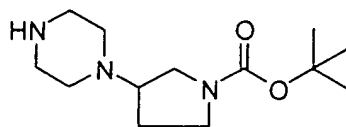


將含 1,1-二甲基乙基-1-吡咯啶羧酸酯(0.2 莫耳)及 1-(苯基甲基)六氫吡啶(0.2 莫耳)於甲醇(250 毫升)中之混合物攪拌且於  $50^\circ\text{C}$  以 Pd/C, 10% (3 克)作為催化劑在噻吩溶液(3 毫升)存在之下予以氫化。於提取  $\text{H}_2$  (1 當量)後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。產量：中間體化合物 24 (消旋混合物)。將該餾份分離且藉管柱色層分離法予以純化(DAICEL; AD-填料, 2000 克, 750 毫升/分鐘; 洗提液：庚烷/乙醇/甲醇 90/5/5)。將二種產物餾份組收集起來並將其等之溶劑蒸發。產量：30 克之中間體化合物 25 (S-

## 五、發明說明 (52)

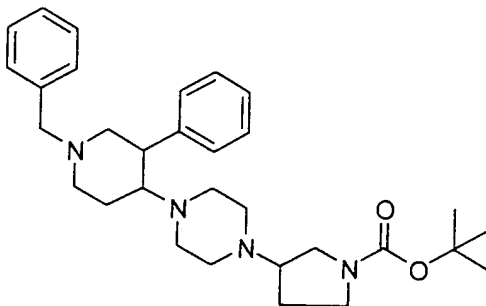
異構物)(ee : > 99 %), 及 26 克之中間體化合物 26 (R-異構物)(ee : > 99 %)。

### b. 中間體化合物 27 之製備



將含中間體化合物 26 (0.078 莫耳)於甲醇(250 毫升)中之混合物於室溫以 Pd/C, 10 % (2 克)作為催化劑予以氫化。於提取 H<sub>2</sub> (1 當量)後, 將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。將殘質於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中提取並用 H<sub>2</sub>O 清洗。將有機層分離, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾出來並將溶劑蒸發。產量: 16.3 克之中間體化合物 27 (82 %)(R-異構物)。

### c. 中間體化合物 28 之製備

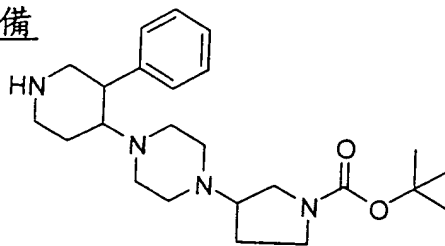


將含中間體化合物 27 (0.02 莫耳)於少量 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之溶液加至 3-苯基-1-(苯基甲基)-4-吡咯啉酮(0.02 莫耳)且將混合物攪拌, 加入甲苯並將反應混合物蒸發。將四(2-丙醇酸(propanolato))鈦(0.025 莫耳)加至殘油中並將混合物於 50°C 攪拌 3 小時, 加入 EtOH, p.a.(30 毫升)並將產生的混合物於室溫攪拌 15 分鐘。最後將 NaBH<sub>3</sub>CN(0.04 莫耳)加入並將反應混合物於室溫攪拌 20 小時。混合物用鹼性 NaOH 溶液清洗並加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。將產生的混合物攪拌 15

## 五、發明說明 (53)

分鐘並於添加代卡利特後將混合物於代卡利特上過濾。將有機層分離，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質在玻璃過濾器中於矽膠上予以純化(洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0->90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：6.4 克之中間體 28。

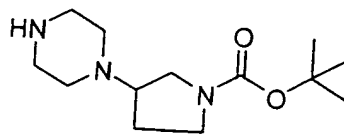
### d. 中間體化合物 29 之製備



將含中間體化合物 28 (0.013 莫耳)於 CH<sub>3</sub>OH (150 毫升)中之混合物於 50°C 以 Pd/C, 10 % (2 克)作為催化劑予以氫化。於提取 H<sub>2</sub> (1 當量)後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>)100/0->80/20)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：2 克之中間體化合物 29。

### 實例 A8

#### 中間體化合物 30 之製備



S-異構物

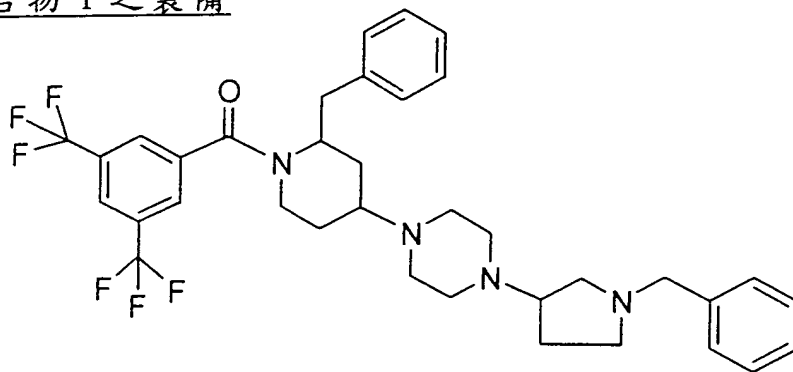
中間體化合物 30 係藉 A7.b 中所述相同的方法獲得，但係用中間體化合物 25 替代中間體化合物 26。

## 五、發明說明 (54)

## B. 最終化合物之製備

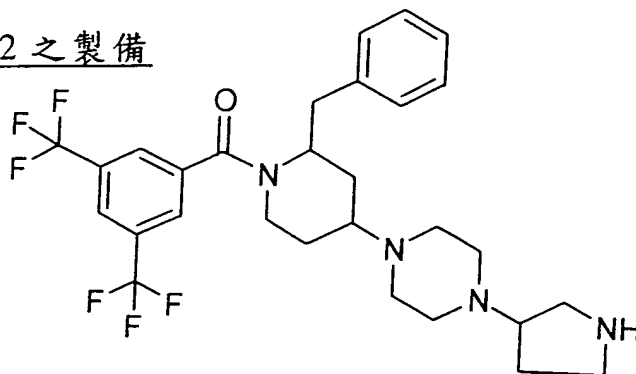
## 實例 B1

## a) 最終化合物 1 之製備



將含(2R-反式)1-[3,5-雙(三氟甲基)苄醯基]-2-(苯基甲基)-4-(1-六氫吡啶基)六氫吡啶[中間體化合物 3](0.05 莫耳)及 1-(苯基甲基)-3-吡咯啉酮(0.05 莫耳)於甲醇(250 毫升)中之混合物於 50°C 以 Pd/C, 10% (3 克)作為催化劑在噻吩溶液(2 毫升)存在之下予以氫化。於提取 H<sub>2</sub> (1 當量)後, 將催化劑過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0; 99/1; 98/2; 96/4)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。將該餾份由 DIPE 中結晶出來。將沉澱過濾出來, 用 DIPE 清洗並乾燥(真空; 50°C)。產量: 16.8 克(49%)之最終化合物 1。

## b) 最終化合物 2 之製備

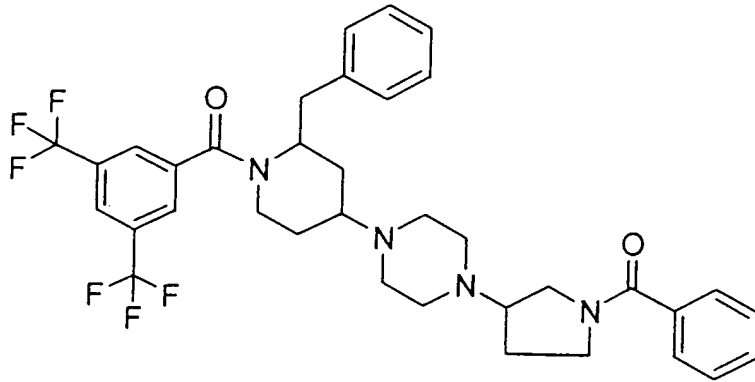


## 五、發明說明 (55)

將最終化合物 1 (0.022 莫耳)於甲醇(250 毫升)中以 Pd/C, 10 % (2 克)作為催化劑予以氫化。於提取 H<sub>2</sub> (1 當量)後, 將催化劑過濾出來並將溶劑蒸發。將該餾份於 DIPE 下碾製。將沉澱過濾出來, 用 DIPE 清洗並乾燥(真空; 50°C; 3 天)。產量: 11.58 克(92 %)之最終化合物 2。

### 實例 B2

#### 最終化合物 3 之製備

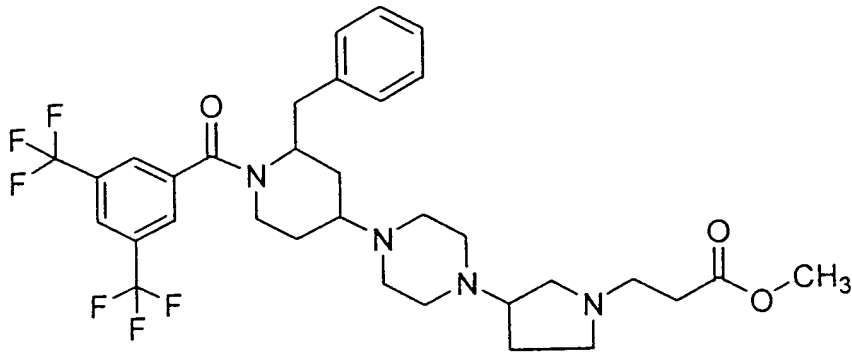


將含最終化合物 2 (0.0016 莫耳), 苄醯氯(0.0018 莫耳)及 Et<sub>3</sub>N (0.0018 莫耳)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 毫升)中之混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物用含水稀釋的 NaOH 溶液清洗。將經分離的有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾並將溶劑蒸發。將該餾份於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 至 90/10)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質乾燥(真空; 50°C)。產量: 0.410 克之最終化合物 3。

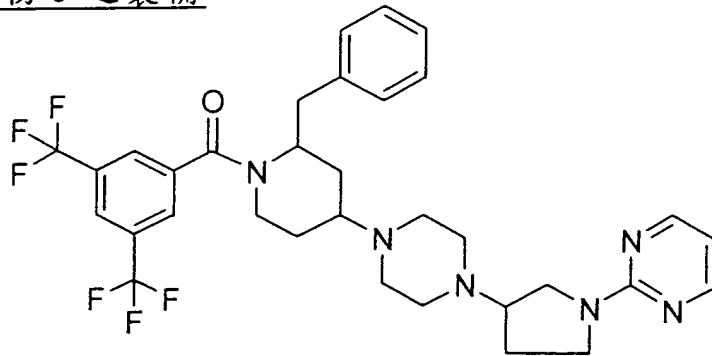
### 實例 B3

#### 最終化合物 80 之製備

## 五、發明說明 (56)



將含最終化合物 2 (0.0017 莫耳)，丙烯酸甲酯(0.0019 莫耳)於甲醇(50 毫升)中之混合物於室溫攪拌過夜。將溶劑蒸發並將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100/0 至 90/10)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質乾燥(真空； $50^\circ\text{C}$ )。產量：0.266 克之最終化合物 80。

實例 B4最終化合物 5 之製備

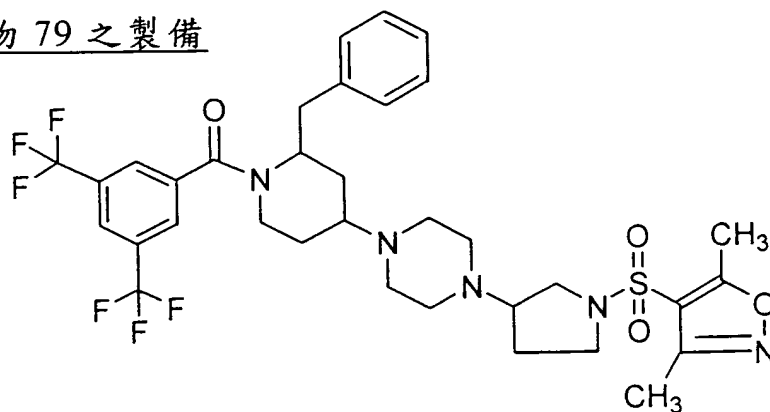
將含最終化合物 2 (0.003 莫耳)，2-氯嘧啶(0.0033 莫耳)及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.004 莫耳)於乙醇 p.a.(50 毫升)中之混合物攪拌並回流 8 小時。將溶劑蒸發並將殘質於  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中提取。將各層分開，含水層用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取並將有機層用  $\text{H}_2\text{O}$  清洗，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )且過濾。將溶劑蒸發且將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：

## 五、發明說明 (57)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 由 100/0 至 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：1.378 克之最終化合物 5。

## 實例 B5

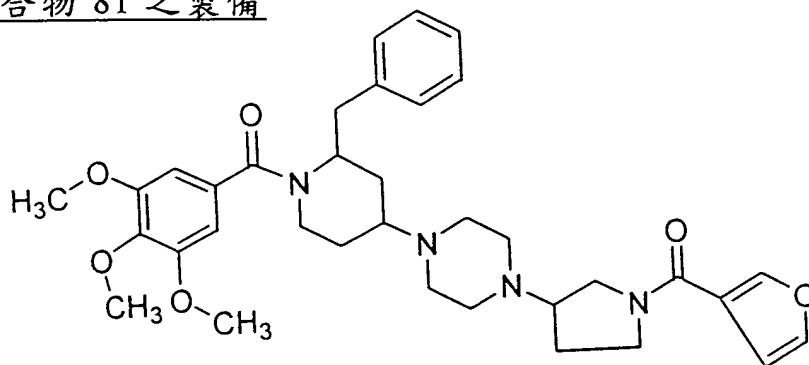
## 最終化合物 79 之製備



將含水相最終化合物 2 (0.002 莫耳)，3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯氯(0.002 莫耳)，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.005 莫耳)及 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 毫升)之混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 95/5)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質於 50°C 乾燥。產量：0.98 克之最終化合物 79。

## 實例 B6

## 最終化合物 81 之製備



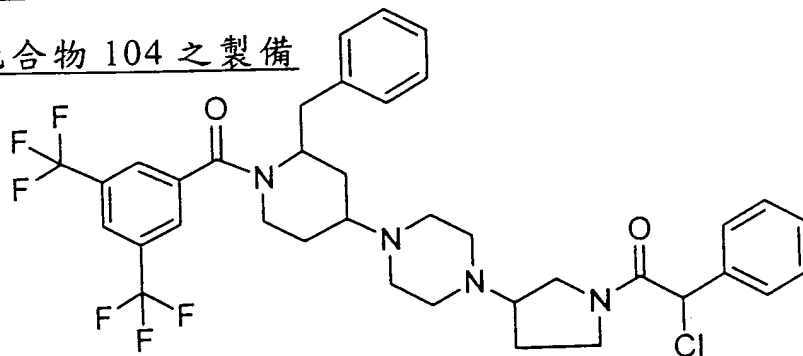
將含中間體化合物 9 (根據 A2e 製備)(0.0005 莫耳)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 毫升)，3,4,5-三甲氧基苄醯氯(0.0006 莫耳)及

## 五、發明說明 (58)

Et<sub>3</sub>N (1 毫升)中之混合物攪拌 3 小時。將反應混合物用稀釋的 NaOH 清洗 30 分鐘，用 H<sub>2</sub>O 清洗，乾燥並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2；90/10)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.114 克之最終化合物 81。

## 實例 B7

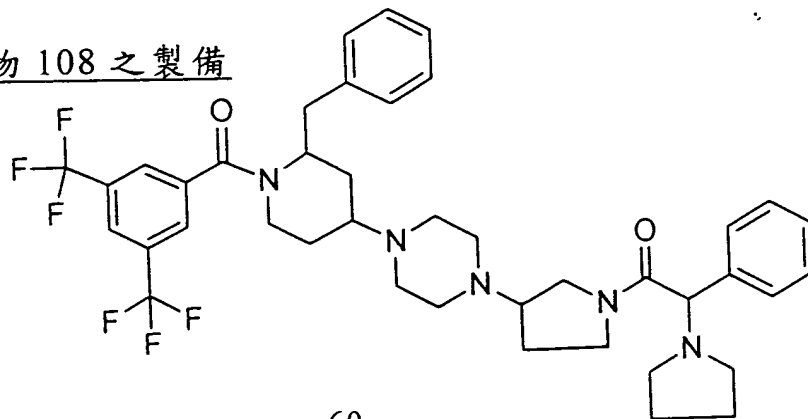
## 最終化合物 104 之製備



將最終化合物 2 溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 毫升)中。將α-氯苯乙醯氯(0.01 莫耳)加入並將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物用含水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 清洗。將有機層分離，乾燥並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 至 90/10)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：6 克之最終化合物 104。

## 實例 B8

## 最終化合物 108 之製備

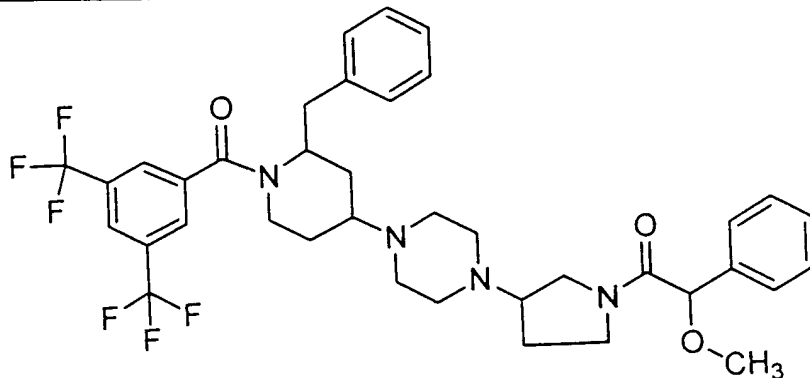


## 五、發明說明 (59)

將含最終化合物 104 (根據 B7 製備)(0.001 莫耳)及吡咯啉(0.5 克)之混合物於 85°C 浴溫攪拌過夜。將過量的吡咯啉蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 至 80/20)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量: 0.194 克之最終化合物 108。

### 實例 B9

#### 最終化合物 109 之製備

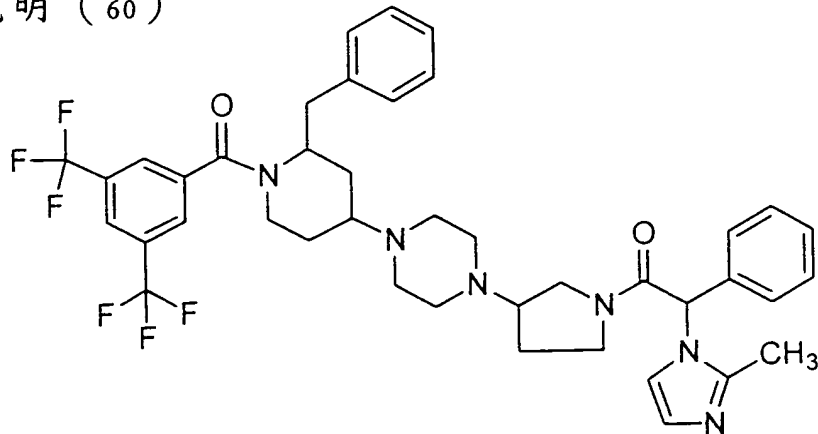


將最終化合物 104 (根據 B7 製備)(0.001 莫耳)溶解於甲醇(5 毫升)中。將 NaOCH<sub>3</sub> (0.002 莫耳)加入並將混合物攪拌且回流 48 小時。攪拌及回流 24 小時後再次加入 NaOCH<sub>3</sub> (0.002 莫耳)。將反應混合物蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 至 90/10)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量: 0.310 克之最終化合物 109。

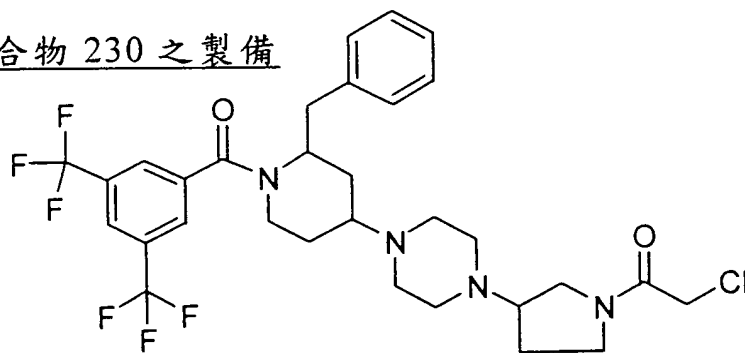
### 實例 B10

#### 最終化合物 110 之製備

## 五、發明說明 (60)



將 NaH (0.002 莫耳) 加至 2-甲基咪唑 (0.002 莫耳) 於 DMF (10 毫升) 中。將稀釋於 DMF (5 毫升) 中之最終化合物 104 (根據 B7 製備) (0.001 莫耳) 加至該混合物中並於室溫攪拌 1 小時。將混合物於 100°C 之溫度下攪拌 18 小時。將溶劑蒸發。殘質於 H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中提取。將有機層分離，乾燥且蒸發。將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化 (梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 至 80/20)。將想要的餾份收集起來並將溶劑蒸發。將殘質懸浮於石油醚中，過濾出來並乾燥。產量：0.190 克之最終化合物 110。

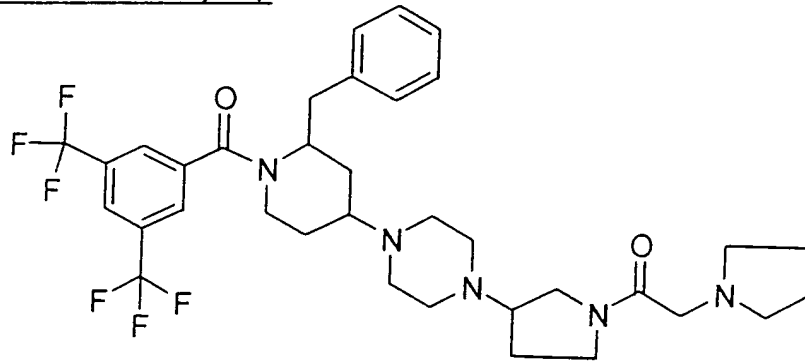
實例 B11a. 最終化合物 230 之製備

將氯乙醯氯 (0.01 莫耳) 加至含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.01 莫耳) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 毫升) 中之溶液，加入 Et<sub>3</sub>N (3 毫升) 並將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。將混合物用鹼性 NaOH 溶液清洗，乾燥並將溶劑蒸發 (<35°C)。加入

## 五、發明說明 (61)

DIPE 並且將溶劑再次蒸發。產量：5 克之最終化合物 230 (77.5%)。

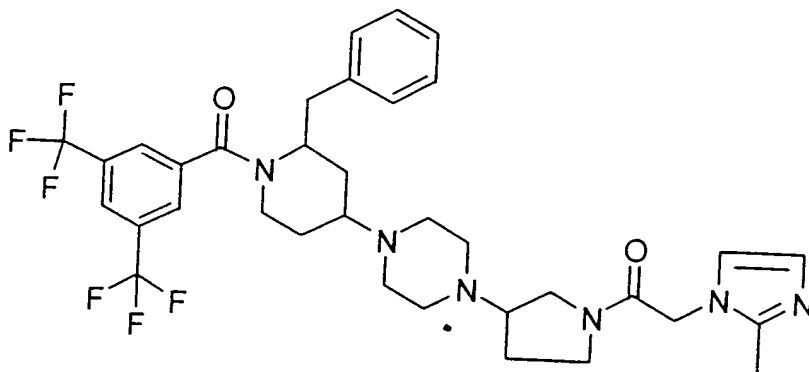
## b. 最終化合物 196 之製備



將最終化合物 230 (根據 B11.a 製備)(0.001 莫耳)於吡咯啉(1 毫升)中提取並將反應混合物於 60°C 攪拌 2 小時，將溶劑蒸發並將殘質藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 100/0 - 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.257 克之最終化合物 196。

## 實例 B12

## 最終化合物 209 之製備



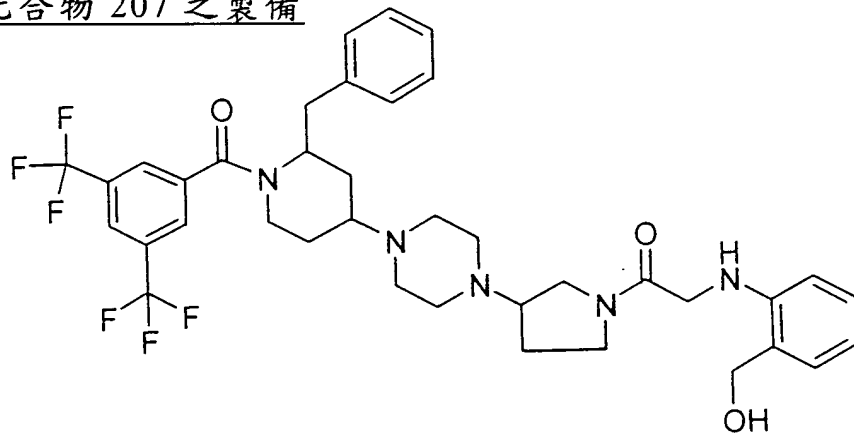
將 NaH (0.001 莫耳)加至含 2-甲基咪唑(0.001 莫耳)於 DMF(20 毫升)中之溶液並將產生的混合物攪拌 1 小時且溫熱至 40°C。將最終化合物 230(根據 B11.a 製備)(0.001 莫耳)加入並將反應混合物於 50°C 攪拌 18 小時。將溶劑蒸發

## 五、發明說明 (62)

至乾並將殘質於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  中提取。將有機層分離，乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 85/15)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.305 克之最終化合物 209。

### 實例 B13

#### 最終化合物 207 之製備

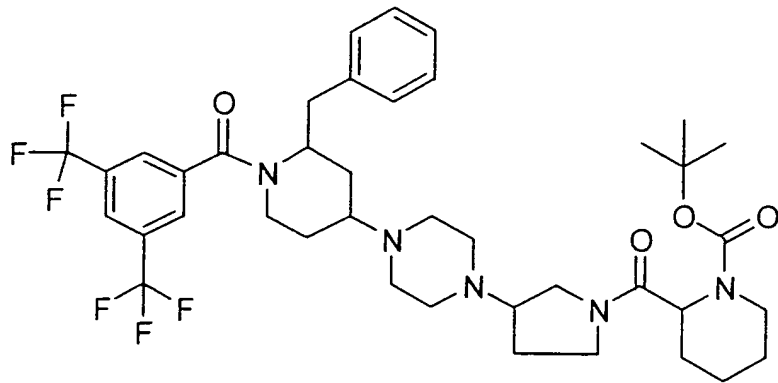


將最終化合物 230 (根據 B11.a 製備) (0.001 莫耳)及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.5 克)加至含 2-氨基苯甲醇(0.001 莫耳)於 DMF (20 毫升)中之混合物且將該反應混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 18 小時。將溶劑蒸發至乾且將殘質於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  中提取。將有機層分離，乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。殘質係藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 85/15)。將想要的產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.043 克之最終化合物 207。

### 實例 B14

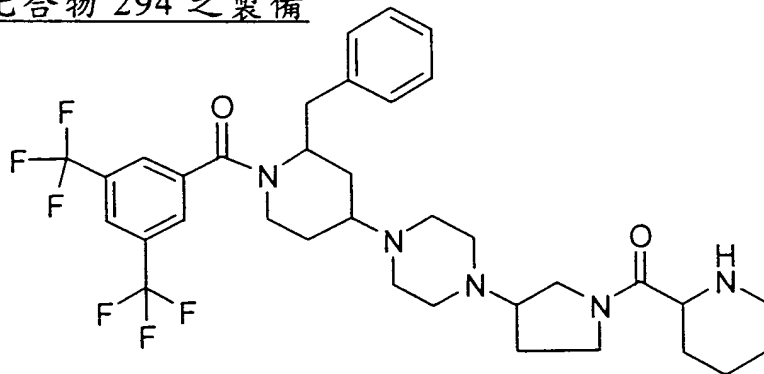
#### a. 最終化合物 206 之製備

## 五、發明說明 (63)



將 1-羥基-1H-苯並三唑(0.004 莫耳)及  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.004 莫耳)加至含 1-(1,1-二甲基乙基)-1,2-六氫吡啶二羧酸酯(0.004 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , p.a.(50 毫升)中之溶液並將混合物於室溫攪拌，加入 N'-(乙基卡亞胺鹽基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺(0.004 莫耳)且將反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將含最終化合物 2(根據 B1.b 製備)(0.003 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , p.a.(20 毫升)中之混合物加入並將反應混合物於室溫攪拌過夜。混合物用  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$  及用  $\text{H}_2\text{O}$  清洗。將有機層分離，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 80/20)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：1.3 克之最終化合物 206。

## b. 最終化合物 294 之製備

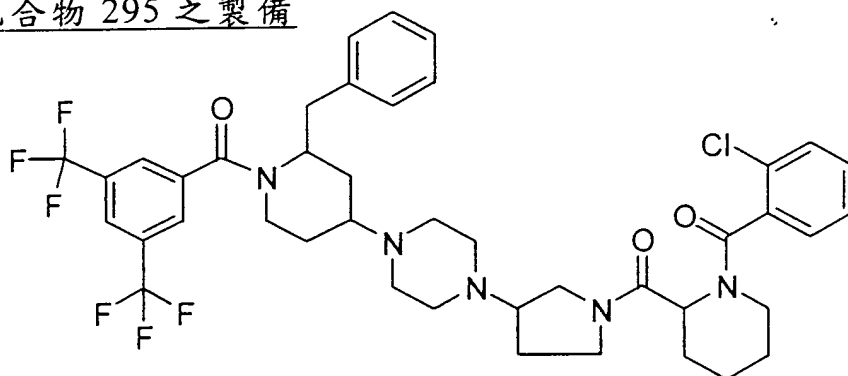


將 2-丙醇/ $\text{HCl}$  (3 毫升)加至含最終化合物 206 (根據

## 五、發明說明 (64)

B14.a 製備)(0.0017 莫耳)於 2-丙醇(30 毫升)中之溶液且將該反應混合物攪拌並回流 2 小時。將溶劑蒸發且將殘質懸浮於 DIPE 中。將產生的沉澱過濾出來，於 H<sub>2</sub>O 中提取並用 DIPE 清洗。將水性層予以鹼化並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾出來並將溶劑蒸發至乾。產量：1.0 克之最終化合物 294。

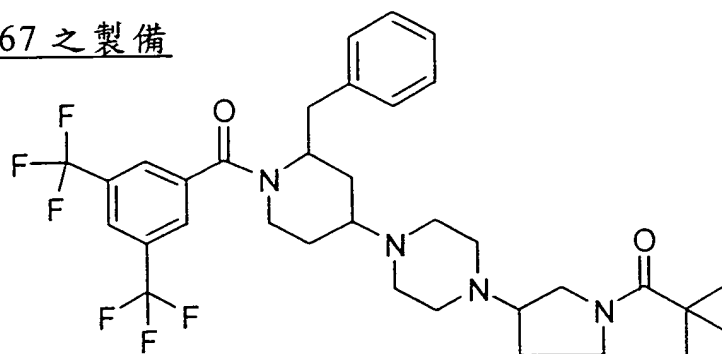
## c. 最終化合物 295 之製備



將 2-氯苄醯氯(0.0004 莫耳)加至含最終化合物 294 (根據 B14.b 製備)(0.0004 莫耳)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a.(15 毫升)中之溶液，加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.3 克)且將反應混合物攪拌過夜。將粗混合物於矽膠上過濾(梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH 100/0 - 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.250 克之最終化合物 295。

## 實例 B15

## 最終化合物 167 之製備

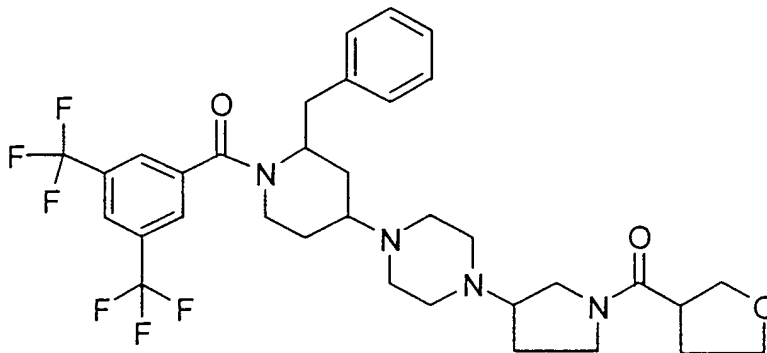


## 五、發明說明 (65)

將 2,2-二甲基丙醯氯(0.001 莫耳)及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.5 克)加至含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.001 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 毫升)中之溶液且將反應混合物攪拌 2 小時。將混合物於玻璃過濾器上過濾(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.448 克之最終化合物 167。

### 實例 B16

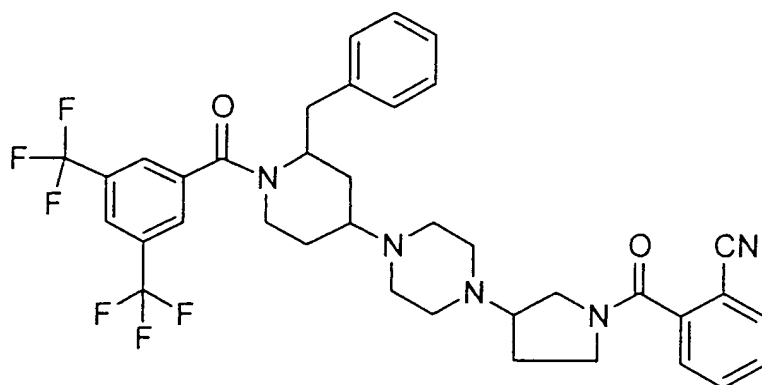
#### a. 最終化合物 216 之製備



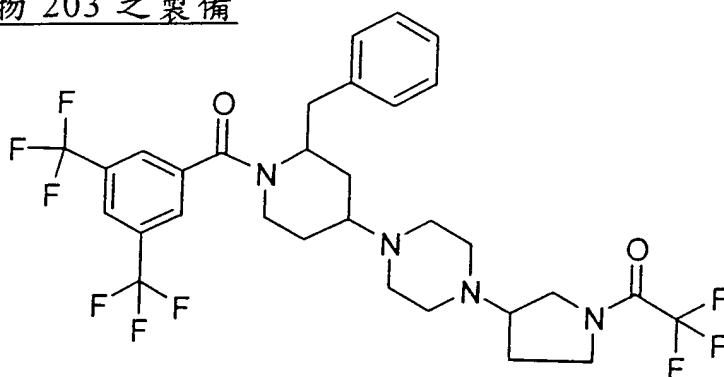
將  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升)加至四氫-3-咪喃羧酸(0.0012 莫耳)並將 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.0012 莫耳)加入。將混合物於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌 45 分鐘且於室溫攪拌 3 小時。將最終化合物 2 (0.001 莫耳) 加入並將反應混合物於室溫攪拌過夜。將混合物用鹼性  $\text{NaOH}$  溶液清洗，將有機層分離，用  $\text{H}_2\text{O}$  清洗，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。殘質係藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 80/20)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.480 克之最終化合物 216。

#### b. 最終化合物 195 之製備

## 五、發明說明 (66)



將 2-氰基苯甲酸(0.001 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 毫升)中提  
取並將 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.001 莫耳)加入。將產生的混  
合物於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時且冷卻至室溫。將最終化合物  
2(根據 B1.b)(0.001 莫耳)加入且將反應混合物於室溫攪拌  
過夜並予以靜置過週末。將混合物用鹼性  $\text{NaOH}$  溶液清  
洗，有機層分離，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸  
發。將殘質於矽膠上過濾(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$   
100/0 - 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘  
質乾燥。產量：0.272 克之最終化合物 195。

實例 B17最終化合物 203 之製備

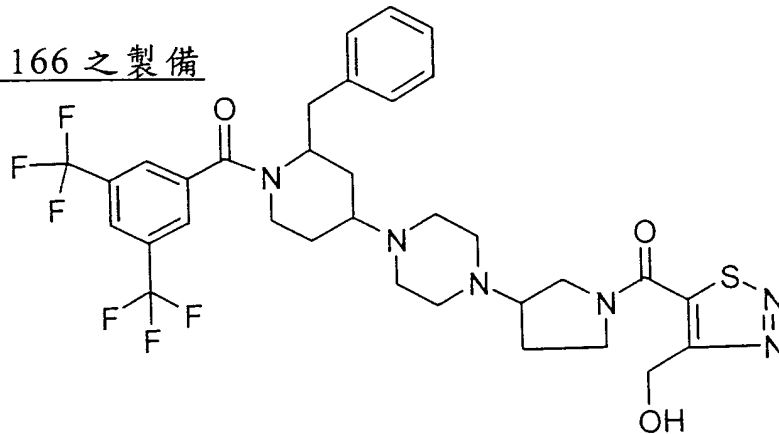
將三氟甲烷碳酸酐(0.001 莫耳)及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.5 克)加至  
含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.001 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15  
毫升)中之溶液並將反應混合物攪拌 2 小時。混合物係在

## 五、發明說明 (67)

玻璃過濾器中於矽膠上過濾(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.276 克之最終化合物 203。

## 實例 B18

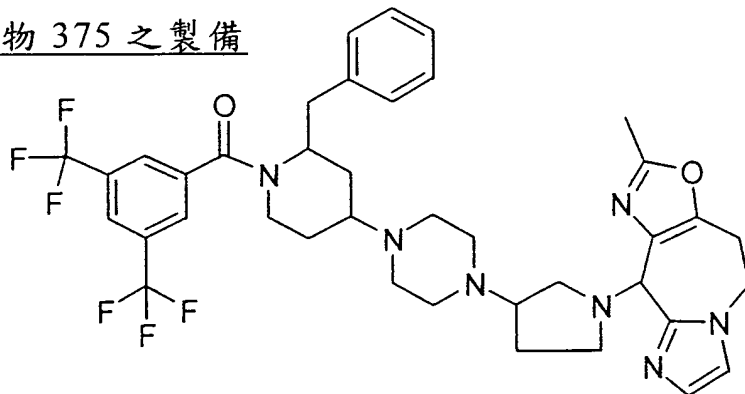
## 最終化合物 166 之製備



將 4-[(乙醯基氧基)甲基]-1,2,3-噁二唑-5-羧酸甲酯 (0.002 莫耳)及最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.004 莫耳)於  $\text{CH}_3\text{OH}$  (25 毫升)中之混合物於室溫攪拌過週末並將反應混合物於矽膠上過濾(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.600 克之最終化合物 166。

## 實例 B19

## 最終化合物 375 之製備

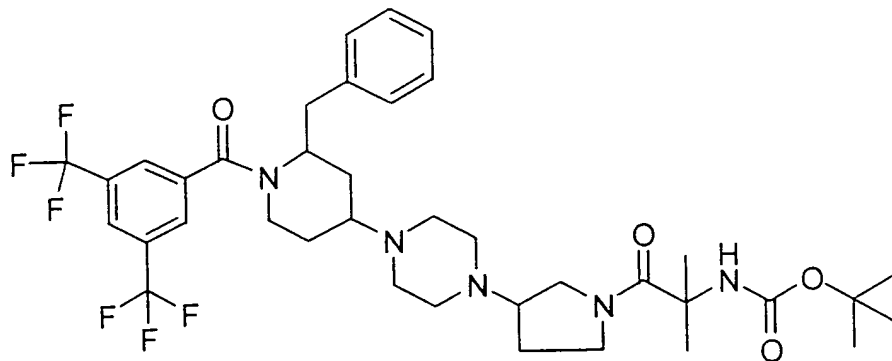


將含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.001 莫耳)，中間

## 五、發明說明 (68)

體化合物 15 (根據 A3.d 製備)(0.001 莫耳)及四(2-丙醇酸)鈦(1 毫升)於  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 毫升)中之混合物於  $50^\circ\text{C}$  以 Pd/C, 10 % (0.1 克)作為催化劑在噻吩溶液(0.1 毫升)存在之下予以氫化。於提取  $\text{H}_2$  (1 當量)後,將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。殘質於  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  提取,加入代卡利特並將產生的混合物於代卡利特上過濾。將有機層分離,乾燥( $\text{MgSO}_4$ ),過濾出來並將溶劑蒸發。殘質係藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1 - 80/20)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量:0.017 克之最終化合物 375。

## 實例 B20

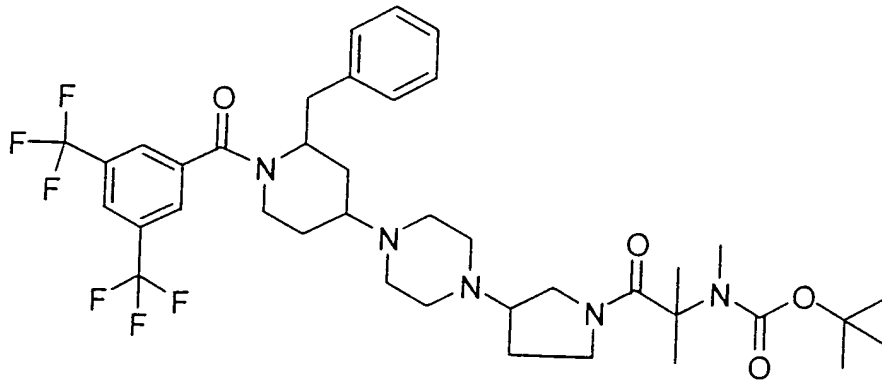
最終化合物 205 之製備

將 1-羥基-1H-苯並三唑(0.004 莫耳)及  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.004 莫耳)加至含 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2-甲基丙胺酸(0.004 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升)中之溶液並將混合物於室溫攪拌,加入 N'-(乙基卡亞胺鹽基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺(0.004 莫耳)並將反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.003 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20

## 五、發明說明 (69)

毫升)中之混合物加入且將反應混合物於室溫攪拌過夜。將混合物用  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$  及用  $\text{H}_2\text{O}$  清洗。將有機層分離，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 - 80/20)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.414 克之最終化合物 205。

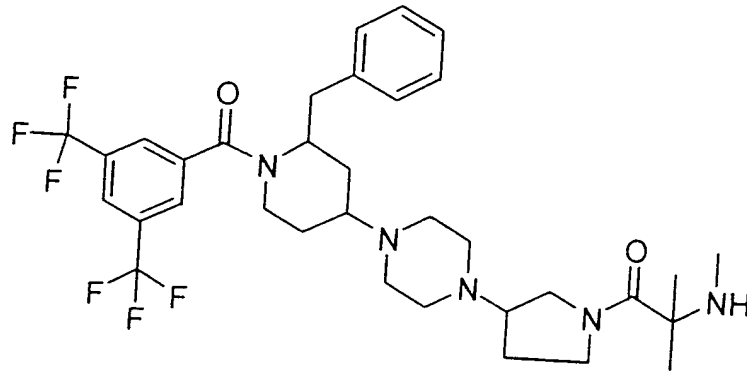
### b. 最終化合物 304 之製備



將 50 %  $\text{NaH}$  (0.0015 莫耳)加至含最終化合物 205(根據 B20.a)(0.0013 莫耳)於  $\text{DMF}$  p.a.(25 毫升)中之溶液並將產生的混合物緩緩(35 分鐘)加熱至  $45^\circ\text{C}$ 。加入  $\text{CH}_3\text{I}$  (0.0015 莫耳)並將反應混合物於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 4 小時且於室溫攪拌過夜。將溶劑蒸發並將殘質於  $\text{H}_2\text{O}$  中提取且將混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機層分離，乾燥(於  $\text{MgSO}_4$  上)，過濾出來並將溶劑蒸發。殘質係藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0-90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.47 克之最終化合物 304。

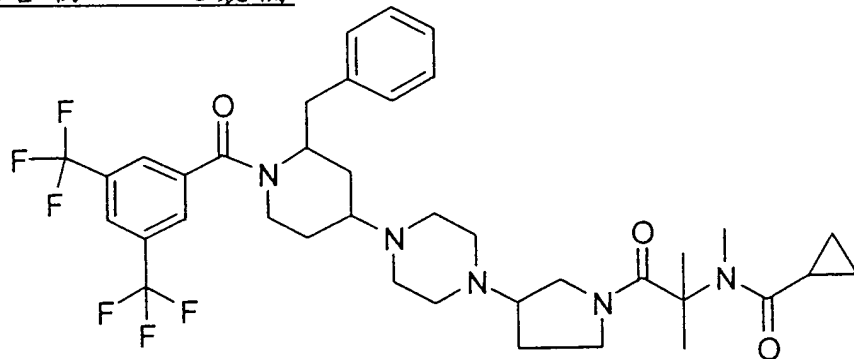
### c. 最終化合物 309 之製備

## 五、發明說明 (70)



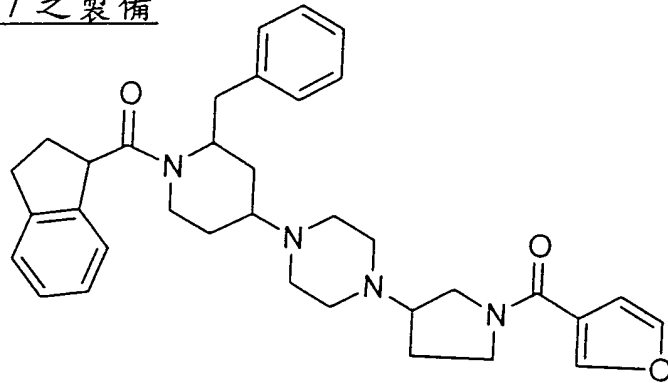
將 2-丙醇/HCl (2 毫升)加至含最終化合物 309 (根據 B20.b)(0.00061 莫耳)於 2-丙醇(20 毫升)中之溶液並將反應混合物攪拌並回流 90 分鐘。將溶劑蒸發且將殘質於 H<sub>2</sub>O 中提取並用 DIPE 清洗。將水性層予以鹼化並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將有機層分離，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾出來並將溶劑蒸發。產量：0.320 克之最終化合物 309。

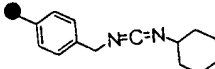
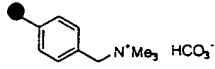
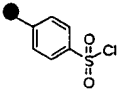
## d. 最終化合物 310 之製備

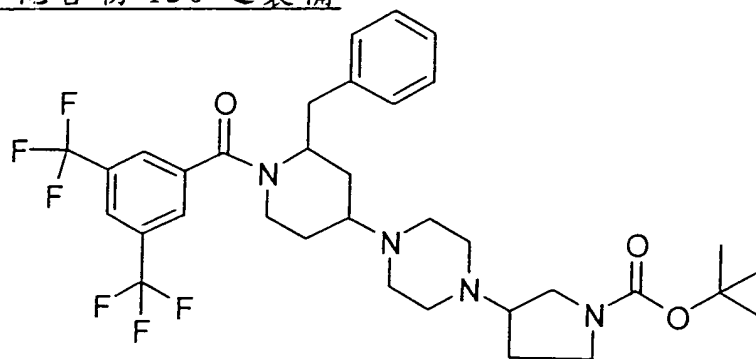


將環丙烷羰基氯(0.0005 莫耳)加至含最終化合物 309 (根據 B20.c 製備)(0.00048 莫耳)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 毫升)中之溶液，加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 克)且將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。將粗混合物於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0-90/10)。將想要的產物餾份收集起來並將溶劑蒸發且將殘質乾燥。產量：0.080 克之最終化合物 310。

## 五、發明說明 (71)

實例 B21最終化合物 147 之製備

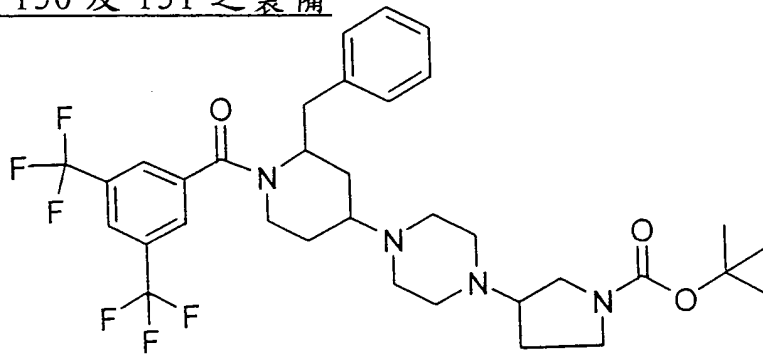
將  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 加至中間體化合物 9 (根據 A2.e 製備)(0.000177 莫耳) 並將該混合物攪拌而得到溶液(I)，將溶液(I)(10 毫升) 加至(RS)2,3-二氫-1H-茛-1-羧酸(0.000266 莫耳)， (諾瓦生化 01-64-0211) (0.000531 莫耳；1.90 毫莫耳/克) 及 1-羥基-1H-苯並三唑(0.000407 莫耳) 並將混合物於室溫攪拌 16 小時。加入  (諾瓦生化 01-64-0419)(0.001221 莫耳；5.80 毫莫耳/克) 及  (PS-TsCl) (0.000266 莫耳；1.97 毫莫耳/克) 並將混合物於室溫攪拌 16 小時。將淨化劑過濾出來並將濾液蒸發。產生最終化合物 147。

實例 B22a. 最終化合物 130 之製備

## 五、發明說明 (72)

將含最終化合物 2 (根據 B1.b)(0.002 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  , p.a.(50 毫升)中之混合物於室溫攪拌。將雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯(0.002 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之溶液逐滴加入並將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將溶劑蒸發並將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  由 100/0 至 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：1.039 克之最終化合物 130 (78%)。

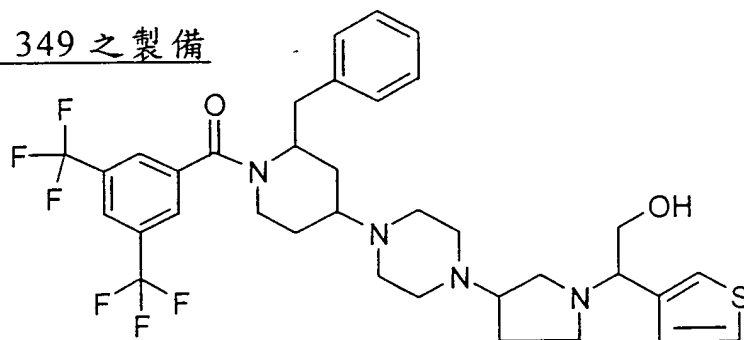
### b. 最終化合物 150 及 151 之製備



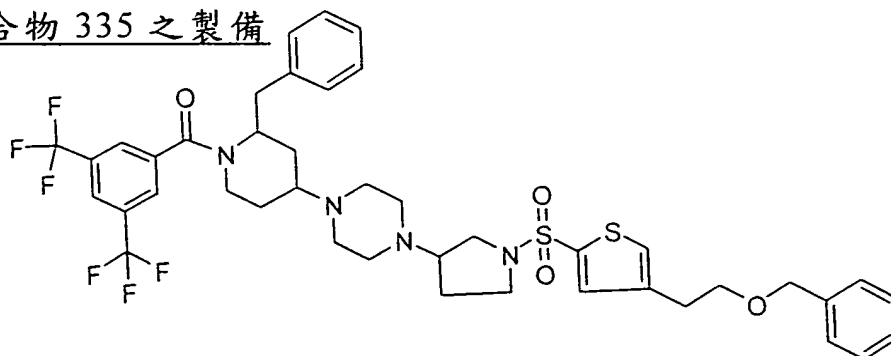
將含中間體化合物 4 (根據 A1.d 製備)(0.15 莫耳)及 1,1-二甲基乙基-1-吡咯啶羧酸酯(0.165 莫耳)於  $\text{CH}_3\text{OH}$  (500 毫升)中之混合物於  $50^\circ\text{C}$  以 Pd/C, 10 % (5 克)作為催化劑在噻吩(4 毫升)存在之下予以氫化過夜。於提取  $\text{H}_2$  (1 當量)後，將催化劑過濾出來並將溶劑蒸發。殘質由 DIPE 中結晶出來，將產生的沉澱過濾出來而得到固體 S 並將濾液蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  由 100/0 至 95/5)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。將該殘質與固體 S 合併。將該餾份藉對掌分離法(AD, 洗提液：己烷/2-丙醇 90/10)分離成

## 五、發明說明 (73)

其對映體。將二種產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量餾份 1：46 克之最終化合物 150 ([2R-[2 $\alpha$ ,4 $\beta$ (S\*)]])(46 %) 及產量餾份 2：39 克之最終化合物 151 ([2R-[2 $\alpha$ ,4 $\beta$ (R\*)]])(39 %)。

實例 B23最終化合物 349 之製備

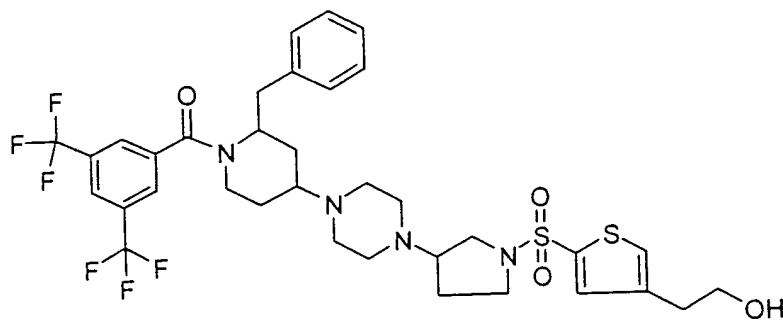
將含最終化合物 2 (根據 B1.b)(0.001 莫耳, 0.5 克), 1,4-二噁烷-2,5-二醇(0.001 莫耳, 0.113 克)及 3-噻吩二羥硼酸(0.001 莫耳, 0.106 克)於乙醇(5 毫升)中之混合物於室溫攪拌 18 小時。接著加入  $K_2CO_3$  (10 %)溶液並用醋酸乙酯萃取。將合併的有機層乾燥( $MgSO_4$ ), 過濾且在真空下濃縮。將殘質(0.6 克)於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液:  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/07/0.5)且將產物餾份濃縮。產量: 0.075 克(12 %)之最終化合物 349。

實例 B24a. 最終化合物 335 之製備

## 五、發明說明 (74)

將中間體化合物 17 (根據 A4.b 製備)(0.002 莫耳, 0.67 克)於室溫逐份加至含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.002 莫耳, 1.0 克)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之溶液。將混合物於室溫攪拌 18 小時, 用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 %)清洗, 於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並濃縮。將粗產物(1.5 克)於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2)並將產物餾份濃縮。產量: 1.1 克(73 %)之最終化合物 335。

### b. 最終化合物 342 之製備

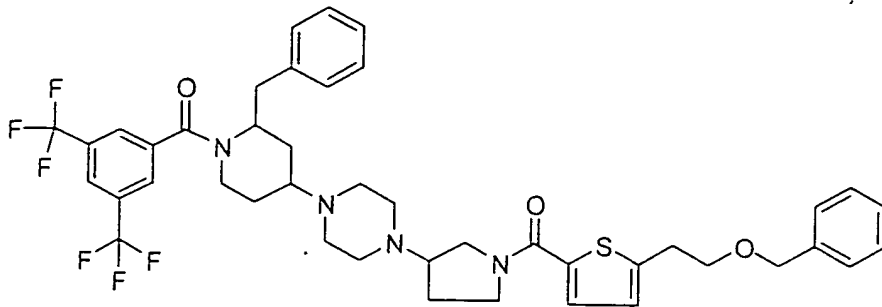


在  $\text{N}_2$  流下將  $\text{BBr}_3$  (1M 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)於  $-70^\circ\text{C}$  緩緩加至含最終化合物 335 (根據 B24.a 製備)(0.001 莫耳, 0.6 克)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 毫升)中之混合物。將該反應予以緩緩溫熱至  $-50^\circ\text{C}$  並於  $-50^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時。將該混合物用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 %)水解, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥且濃縮。將粗產物 (0.65 克)於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0.1 至 92/8/0.5)並將產物餾份濃縮。產量: 0.113 克之最終化合物 342 (21 %)。

### 實例 B25

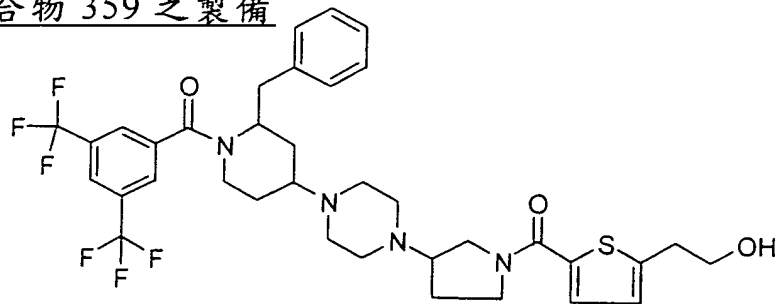
#### a. 最終化合物 356 之製備

## 五、發明說明 (75)



將 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺·氫氯化物 (0.002 莫耳, 0.33 克) 於室溫逐份加至含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.002 莫耳, 1 克), 中間體化合物 19 (根據 A5.b 製備) (0.002 莫耳, 0.56 克), 1-羥基苯並三唑 (0.002 莫耳, 0.29 克) 與三乙胺 (0.003 莫耳, 0.37 毫升) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中之溶液。將混合物於室溫攪拌 18 小時, 用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10 % 清洗, 於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥且濃縮。將粗產物 (1.65 克) 於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化 (洗提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0.5) 並將產物餾份濃縮。產量: 0.62 克 (43 %) 之最終化合物 356。

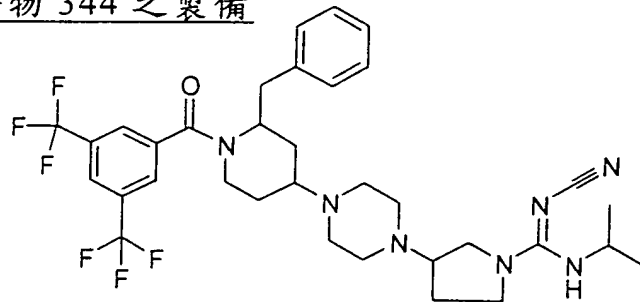
## b. 最終化合物 359 之製備



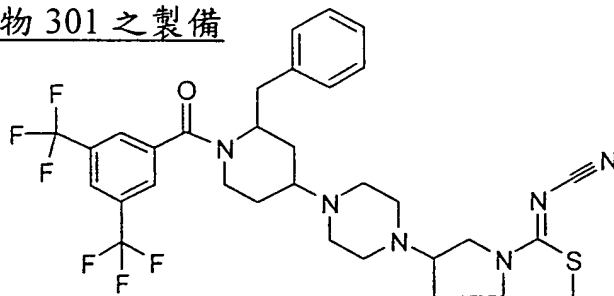
如同實例 B24.b 中所述相同的步驟但係用最終化合物 356 (根據 B25.a 製備) 來代替最終化合物 334 (根據 B24.a 製備)。

實例 B26

## 五、發明說明 (76)

最終化合物 344 之製備

將含二甲基-N-氰基硫代亞胺基碳酸化物(1 克；6.8 毫莫耳)及異丙胺(0.6 毫升；6.8 毫莫耳)於乙腈(10 毫升)中之混合物於回流中加熱 5 小時。溶液冷卻至 $-10^{\circ}\text{C}$ 後，將最終化合物 2(根據 B1.b 製備)(3.87 克；6.8 毫莫耳)及 3N 氫氧化鈉溶液(2.3 毫升；6.8 毫莫耳)加入。將混合物攪拌 5 分鐘並將硝酸銀(1.16 克；6.8 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)中之溶液逐滴加入。將反應混合物於 $0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2 小時及在室溫攪拌 2 小時。將反應混合物過濾且用乙腈清洗殘質。將溶劑蒸發並將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(15-40 毫米，洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.5)。將純餾份收集起來並蒸發。產量：1.9 克之最終化合物 344 (41%)。

實例 B27最終化合物 301 之製備

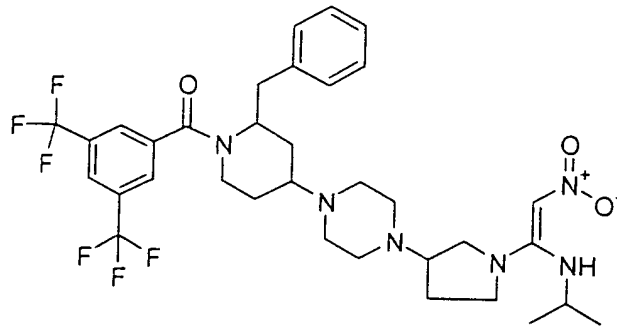
將二甲基-N-氰基硫代亞胺基碳酸化物(0.001 莫耳)加至含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.0009 莫耳)於 iPrOH

## 五、發明說明 (77)

(25 毫升)中之混合物。將混合物攪拌並回流 20 小時。加入 H<sub>2</sub>O。將混合物用 EtOAc 萃取。將有機層分離，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，並將溶劑蒸發。將殘質 (0.52 克)於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1)。將純餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.27 克之最終化合物 301。

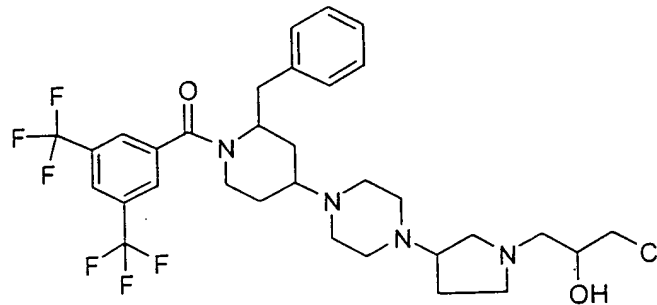
### 實例 B28

#### 最終化合物 354 之製備

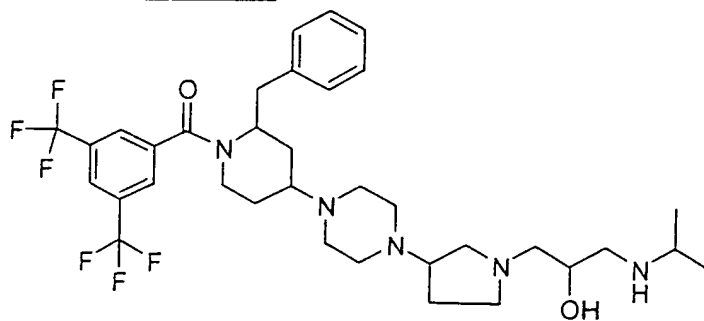


將含 1,1-雙(甲基硫代)-2-硝基乙烯(0.15 克；0.9 毫莫耳)及異丙胺(0.08 毫升；0.9 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)中之混合物於回流中加熱過夜。溶液冷卻至 -10°C 後，將最終化合物 2(根據 B1.b 製備)(0.512 克；0.9 毫莫耳)及 3N NaOH 溶液(0.9 毫升；0.9 毫莫耳)加入。將混合物攪拌 5 分鐘並將含硝酸銀(0.16 克；0.9 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)中之溶液逐滴加入。將反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時及在室溫攪拌過夜。將溶液過濾且用乙腈清洗殘質。將溶劑蒸發並將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(克勞馬膠 10 毫米，洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0.1)。將純餾份收集起來並蒸發。產量：0.267 克之最終化合物 354 (43%)。

## 五、發明說明 (78)

實例 B29a. 最終化合物 383 之製備

將含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(2 克；3.5 毫莫耳)與 2-氯甲基環氧乙烷(0.70 毫升；8.9 毫莫耳)於甲醇(20 毫升)中之混合物於室溫攪拌過夜。將溶劑蒸發並將殘質於二氯甲烷中提取。將溶劑蒸發並將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(15-40 毫米，洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/8/0.5)。將純餾份收集起來並蒸發。產量：0.23 克之最終化合物 383 (10%)。

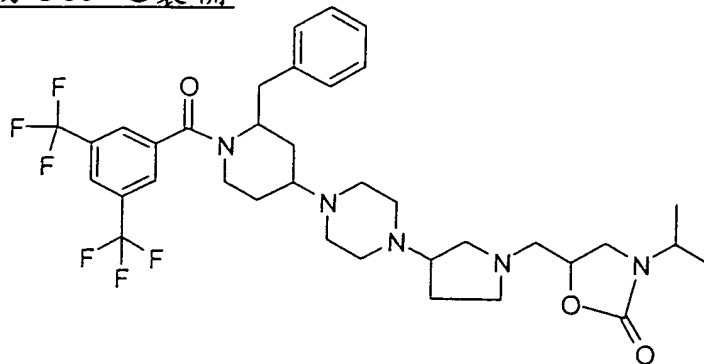
b. 最終化合物 384 之製備

將含最終化合物 383 (0.230 克；0.35 毫莫耳)，異丙胺(0.033 毫升；0.38 毫莫耳)與碳酸鉀(0.072 克；0.52 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)中之混合物於回流下加熱過夜。將反應混合物過濾並將溶劑蒸發。產量：0.225 克之最終化合物 384

## 五、發明說明 (79)

(95%)。

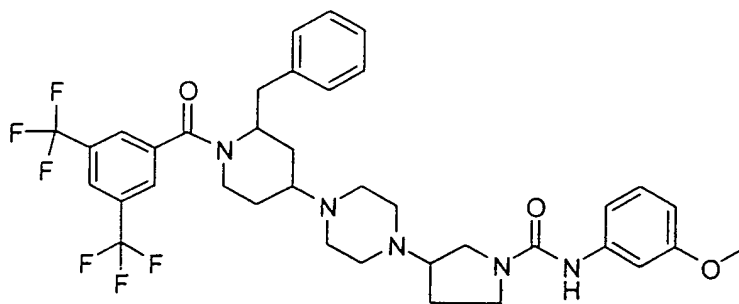
## c. 最終化合物 385 之製備



將含最終化合物 384 (0.220 克；0.29 毫莫耳)與 1,1'-羰基二咪唑(0.071 克；0.44 毫莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升)中之混合物於室溫攪拌過夜。將溶劑蒸發且將殘質於矽膠上藉由管柱色層分離法予以純化(克勞馬膠 10 毫米，洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.5)。將純餾份收集起來且蒸發。產量：0.118 克之最終化合物 385 (52%)。

## 實例 B30

## 最終化合物 343 之製備



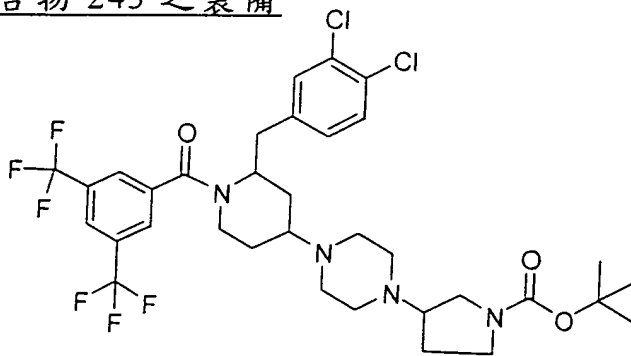
將含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(1.0 克；1.76 毫莫耳)與 3-甲氧基苯基異氰酸酯(0.25 毫升；1.93 毫莫耳)於 THF(10 毫升)中之混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物倒在冰-水上並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機層於  $\text{MgSO}_4$  上乾

## 五、發明說明 (80)

燥，過濾且蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(40 毫米，洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0.5)。將純餾份收集起來並蒸發。產量：1.3 克之最終化合物 343 (100%)。

### 實例 B31

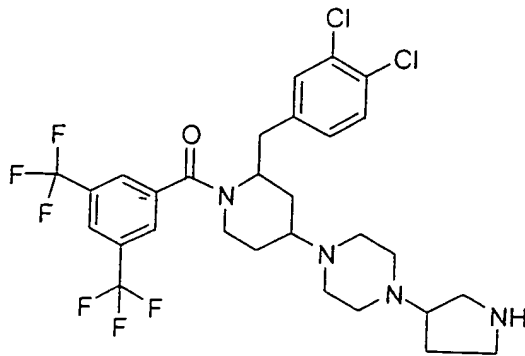
#### a) 最終化合物 243 之製備



將含中間體化合物 23 (根據 A6.d 製備)(0.02 莫耳)，中間體化合物 30 (根據 A8 製備)(0.02 莫耳)及 Pt/C 5 % (3 克)於噻吩溶液(2 毫升)及  $\text{CH}_3\text{OH}$ (250 毫升)之混合物在  $\text{H}_2$  (氣體)下於  $50^\circ\text{C}$  攪拌，加入四(2-丙醇酸)鈦(15 克)且將反應混合物過濾。將濾液蒸發並將殘質於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  中提取。將二相的混合物攪拌 15 分鐘且經由代卡利特過濾。將有機濾液分離，乾燥並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以分離(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 -> 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。重複純化作用，將二種產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。將想要的餾份由石油醚中結晶出來且將產生的固體收集起來。產量：1.8 克之最終化合物 243。

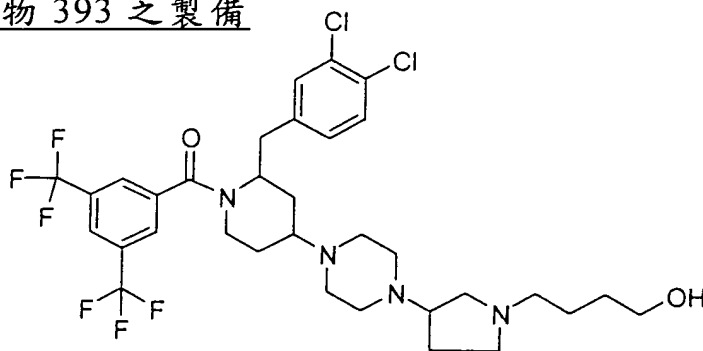
#### b) 最終化合物 244 之製備

## 五、發明說明 (81)



將 HCl/2-丙醇(5 毫升)加至含最終化合物 243 (0.0046 莫耳)於 2-丙醇(50 毫升)中之溶液且將反應混合物攪拌並回流 2 小時。將產生的沉澱過濾出來並用 DIPE/2-丙醇清洗。將固體於 H<sub>2</sub>O 中提取。將混合物予以鹼化並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將有機層分離，乾燥並將溶劑蒸發。產量：2.1 克之最終化合物 244 (72%)。

## c) 最終化合物 393 之製備



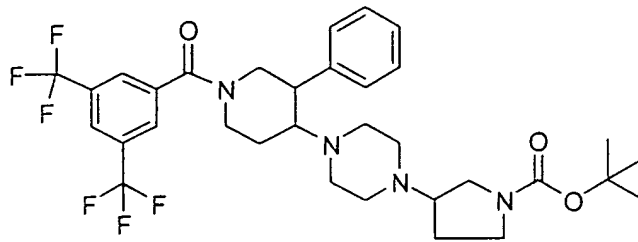
將含最終化合物 298 (根據 B31.a 製備)(1.47 克)於 5 至 6N HCl/異丙醇溶液(40 毫升)及 THF(5 毫升)中之混合物於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物濃縮，倒在 10%碳酸鈉溶液上並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將有機層於 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾且蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(洗提液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 85/15/1)。將純餾份收集起來且蒸發。將殘質以二異丙醚提取，過濾並乾燥。產

## 五、發明說明 (82)

量：0.273 克之最終化合物 393 (19%)。

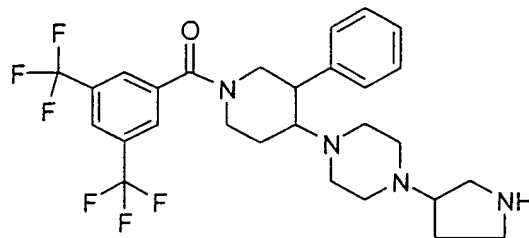
## 實例 B32

## a) 最終化合物 405 之製備



將 3,5-雙(三氟甲基)苄醯氯(0.005 莫耳)加至含中間體化合物 29 (根據 A7.d 製備)(0.0048 莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升)中之溶液並將混合物稍微攪拌，加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 毫升)並將反應混合物攪拌 18 小時。混合物用稀釋的  $\text{NaOH}$  溶液及  $\text{H}_2\text{O}$  清洗並將溶劑蒸發。產量：2.8 克之最終化合物 405。

## b) 最終化合物 406 之製備



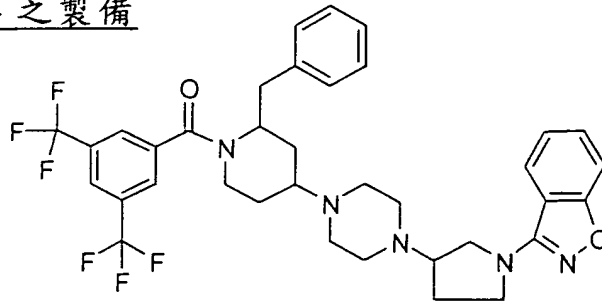
將最終化合物 405 (0.0043 莫耳)於  $\text{HCl}/2$ -丙醇(5 毫升)中提取並加入 2-丙醇(50 毫升)(產生沉澱)，將反應混合物攪拌並回流 2 小時。將混合物冷卻且將產生的沉澱過濾出來。將沉澱於  $\text{H}_2\text{O}$  中提取，用鹼性  $\text{NaOH}$  溶液予以鹼化並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機層分離，用  $\text{H}_2\text{O}$  清洗，乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質在玻璃過濾器中於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液：

## 五、發明說明 (83)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1->90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：1.5 克之最終化合物 406。

## 實例 B33

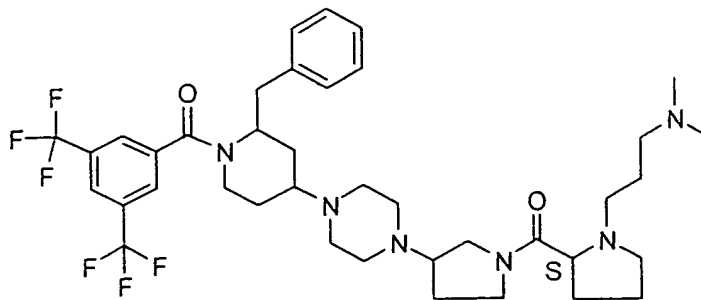
## 最終化合物 204 之製備



於  $\text{N}_2$  下將含最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(0.0014 莫耳)，3-氯-1,2-苯並異噁唑(0.0015 莫耳)， $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.0014 莫耳)及 KI (0.0014 莫耳)於 4-甲基戊酮(20 毫升，p.a.)於壓熱器中  $160^\circ\text{C}$  下攪拌過週末。將反應混合物冷卻並將溶劑蒸發。殘質於  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  間分佈且將水性層用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾出來並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  由 100/0 至 90/10)。將產物餾份收集起來並將溶劑蒸發。產量：0.783 克之最終化合物 204 (82%)。

## 實例 B34

## 最終化合物 185 之製備



## 五、發明說明 (84)

將含最終化合物 144 (根據 B14.b 製備)(0.00096 莫耳)，2-氯-N,N-二甲基乙胺(0.00098 莫耳)與  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.0029 莫耳)於 2-丁醇(5 毫升)中之混合物於微波放射下(於  $175^\circ\text{C}$ ，45 分鐘)攪拌。將混合物於真空下蒸發並將殘質懸浮於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，然後加入異氰酸化物樹脂(0.125 克，淨化劑)且將反應混合物於室溫攪拌 5 小時。將混合物過濾出來，濾液殘質用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  清洗並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上藉管柱色層分離法予以純化(梯度洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  (7N)由 100/0 至 80/20)。將產物餾份收集起來，將溶劑蒸發並將殘質乾燥(真空； $50^\circ\text{C}$ )達 48 小時。產量：0.056 克之最終化合物 185 (8 %)。

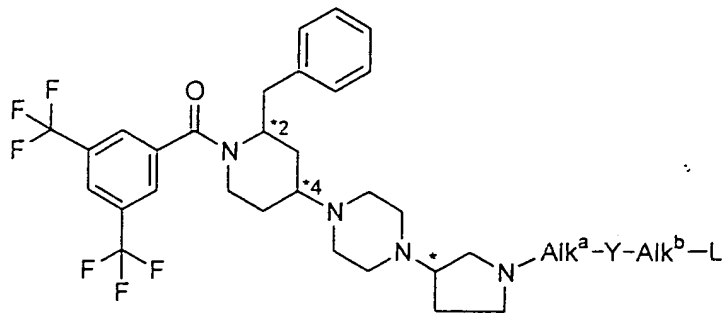
裝

訂

線

五、發明說明 (85)

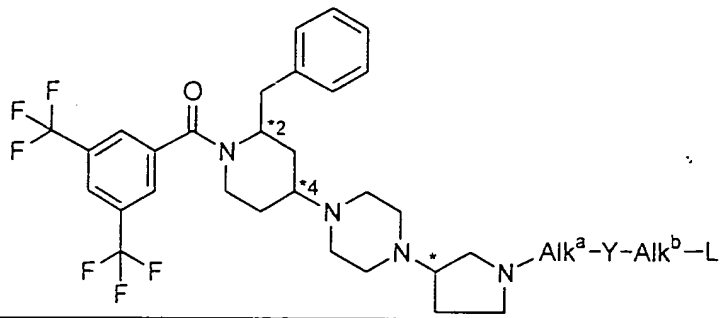
表 1:



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
2	B1b	cb	cb	cb	H	2R-反式
148	B31.b	cb	cb	cb	H	[2R-[2α,4β(S)]]
149	B31.b	cb	cb	cb	H	[2R-[2α,4β(R)]]
116	B1b	cb	cb	cb	H	2S-反式
117	B1b	cb	cb	cb	H	2R-順式
118	B1b	cb	cb	cb	H	2S-順式
383	B29.a	cb	cb	cb		2R-反式
4	B4	cb	cb	cb		2R-反式
5	B4	cb	cb	cb		2R-反式
6	B4	cb	cb	cb		2R-反式
204	B33	cb	cb	cb		2R-反式
7	B4	cb	cb	cb		2R-反式
8	B4	cb	cb	cb		2R-反式
375	B19	cb	cb	cb		2R-反式
1	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
112	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-順式

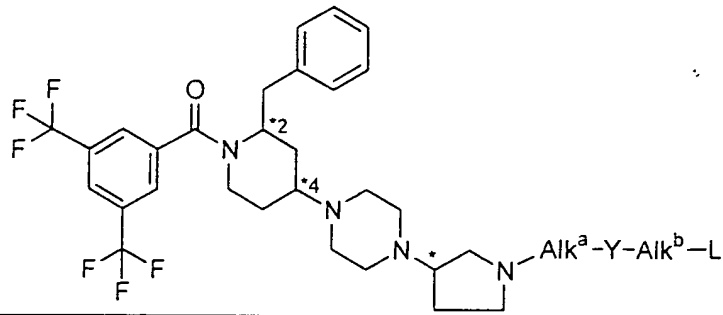
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (86)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
113	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2S-反式
114	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2S-順式
385	B29.c	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
9	B4	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
10	B4	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
11	B4	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
319	B23		cb	cb		2R-反式
349	B23		cb	cb		2R-反式
384	B29.b		cb	cb		2R-反式
103	B5	-CH <sub>2</sub> -	C=O	cb		2R-反式
80	B3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C=O	cb		2R-反式
198	B15	cb	C=O	cb	-CH <sub>3</sub>	2R-反式
230	B11	cb	C=O	cb	-CH <sub>2</sub> Cl	2R-反式
203	B17	cb	C=O	cb	-CF <sub>3</sub>	2R-反式
199	B15	cb	C=O	cb		2R-反式

五、發明說明 (87)

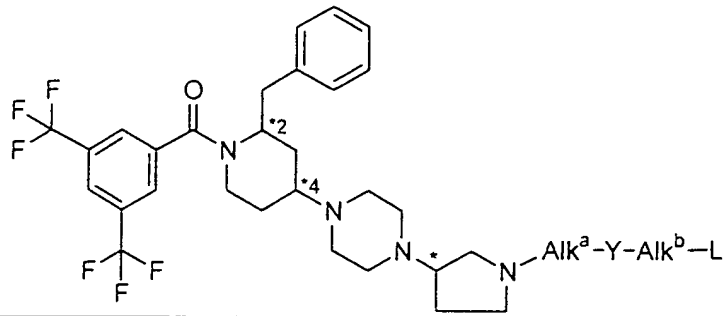


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
167	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
305	B15	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R)]]
306	B15	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S)]]
200	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
70	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
71	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
72	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
182	B2	cb	C=O	cb		2S-順式
126	B2	cb	C=O	cb		2S-反式
137	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
73	B2	cb	C=O	cb		2R,反式
276	B14	cb	C=O	cb		2R,反式
179	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
74	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
178	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
402	B15	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
403	B15	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
220	B15	cb	C=O	cb		2R-反式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

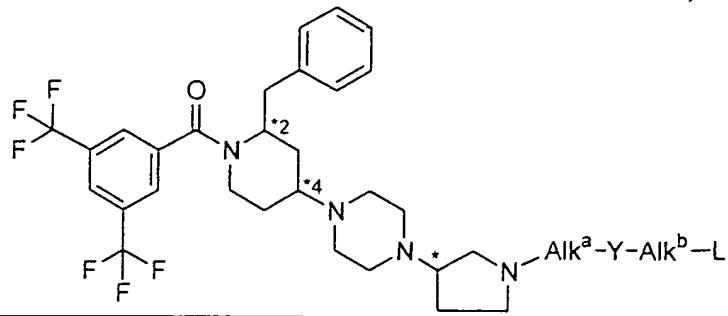
裝  
計  
線

五、發明說明 (88)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
130	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
150	B22.b	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
151	B22.b	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
145	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
293	B30	cb	C=O	cb		2R-反式
284	B30	cb	C=O	cb		2R-反式
343	B30	cb	C=O	cb		2R-反式
283	B30	cb	C=O	cb		2R-反式
188	B16	cb	C=O	cb		2R-反式
64	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
190	B14	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
191	B14	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
136	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
3	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
180	B2	cb	C=O	cb		2S-順式
127	B2	cb	C=O	cb		2S-反式

五、發明說明 (89)

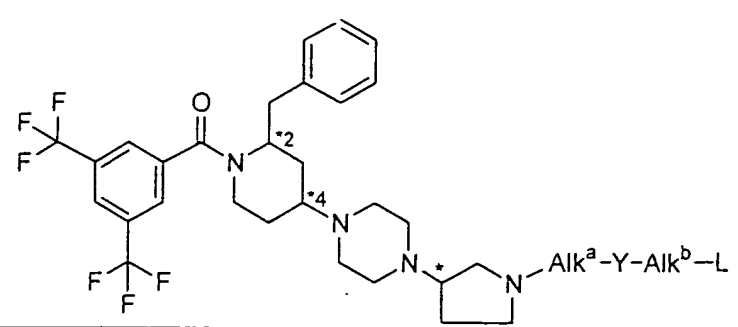


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
195	B16	cb	C=O	cb		2R-反式
12	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
192	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
193	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
271	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
13	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
327	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
332	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
341	B14	cb	C=O	cb		2R, 反式
14	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
15	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
346	B14	cb	C=O	cb		2R-反式

裝  
訂  
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

三、發明說明(90)

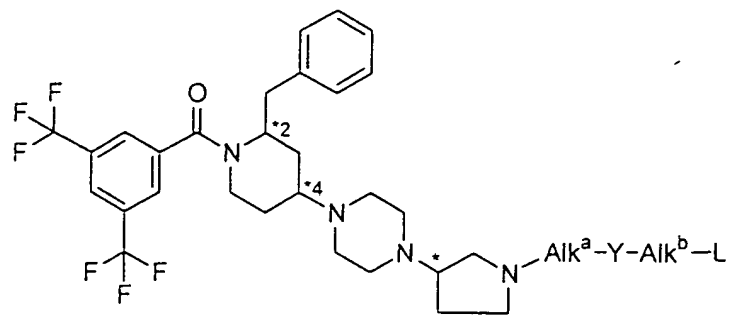


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
18	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
16	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
17	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
181	B2	cb	C=O	cb		2S-順式
87	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
159	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
160	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
22	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
169	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
20	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
21	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
19	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
235	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝  
訂  
線

五、發明說明 (91)

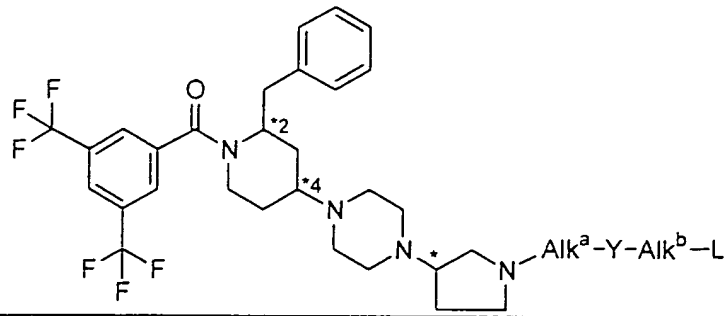


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
144	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式
213	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式
186	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式
187	B14.a	cb	C=O	cb		2R-反式
115	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
189	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
228	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
185	B34	cb	C=O	cb		2R-反式
23	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
24	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
294	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式
240	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

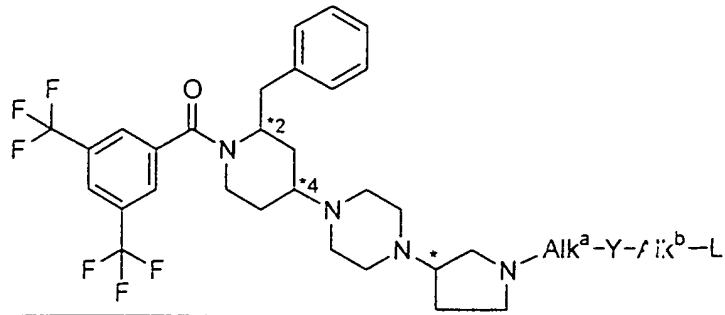
裝 訂 線

## 五、發明說明 (92)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
241	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反式
206	B14.a	cb	C=O	cb		2R-反式
297	B14.c	cb	C=O	cb		2R-反式
296	B14.c	cb	C=O	cb		2R-反式
295	B14.c	cb	C=O	cb		2R-反式
229	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
210	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
28	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
168	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
29	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
97	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

五、發明說明 (93)

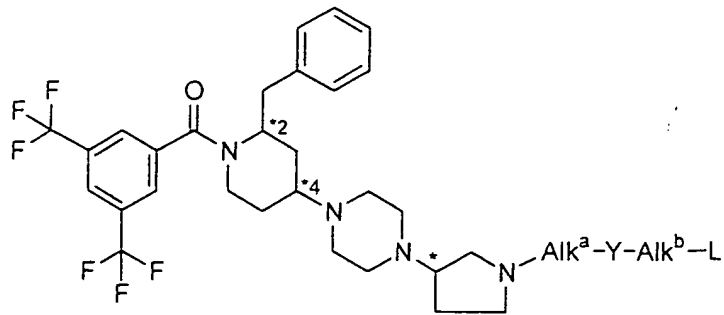


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
386	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
387	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
31	B16	cb	C=O	cb		2R-反式
184	B16	cb	C=O	cb		2S-順式
129	B16	cb	C=O	cb		2S-反式
139	B16	cb	C=O	cb		2R-順式
216	B16	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S(S))]]
217	B16	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R(S))]]
219	B16	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R(R))]]
218	B16	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S(R))]]
404	B20	cb	C=O	cb		2R-反式
32	B2	cb	C=O	cb		2R-反式, R*
33	B2	cb	C=O	cb		2R-反式, S*
34	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
183	B2	cb	C=O	cb		2S-順式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

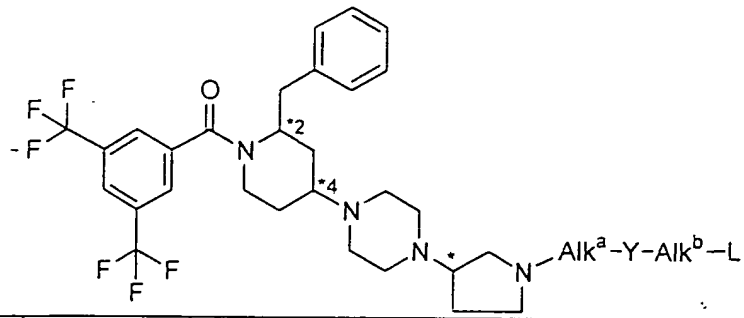
裝  
訂  
線

五、發明說明 ( 94 )



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
128	B2	cb	C=O	cb		2S-反式
138	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
35	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
36	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
37	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
38	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
39	B2	cb	C=O	cb		2R-反式, R*
40	B2	cb	C=O	cb		2R-反式, S*
41	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
42	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
321	B2	cb	C=O	cb		[2R- [2α,4β(R)]]
322	B2	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S)]]
360	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
43	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

五、發明說明 (95)

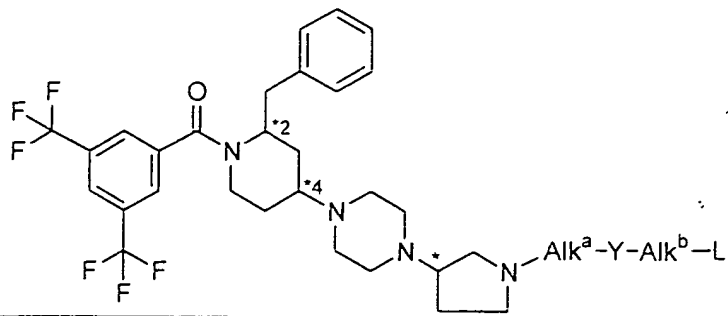


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
350	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
359	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
369	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
353	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
361	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
363	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
352	B25	cb	C=O	cb		2R-反式
362	B25	cb	C=O	cb		2R-反式

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (96)

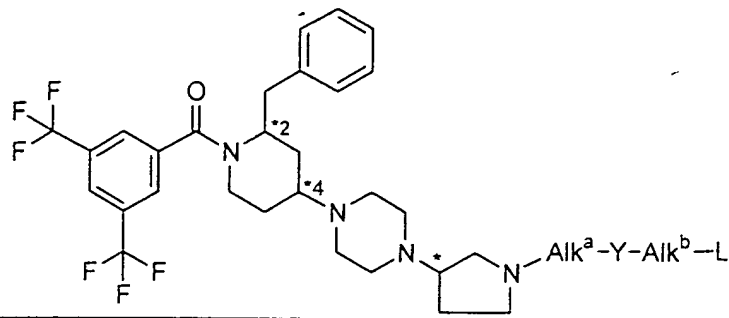


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
356	B25.a	cb	C=O	cb		2R-反式
44	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
68	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
45	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
48	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
46	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
47	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
49	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
25	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
282	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
26	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

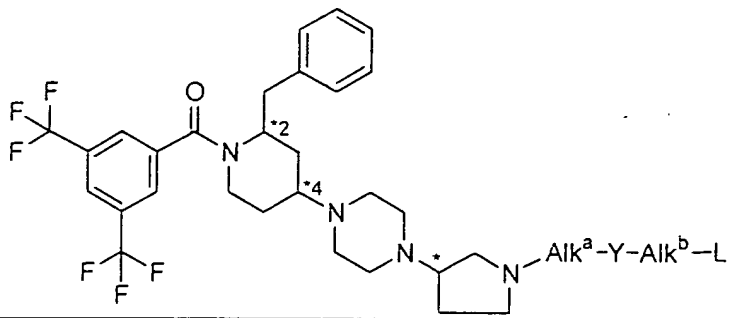
裝  
計  
線

五、發明說明 (97)



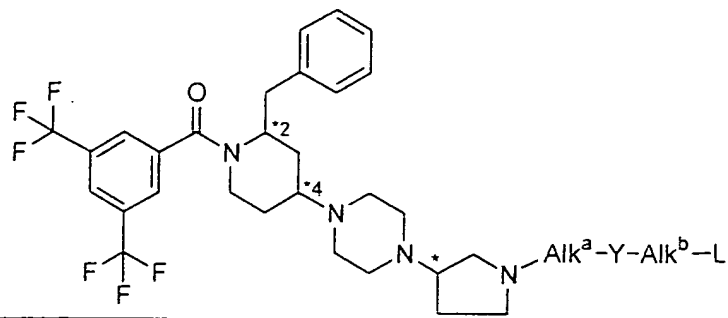
化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
27	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
50	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
30	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
51	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
125	B2	cb	C=O	cb		2S-反式
380	B15	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
381	B15	cb	C=O	cb		[2P-[2α,4β(R*)]]
166	B18	cb	C=O	cb		2R-反式
52	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
53	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
54	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
55	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
56	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

五、發明說明 (98)



化合物號碼	實驗號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
57	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
58	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
59	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
60	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
61	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
62	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
63	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
98	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
99	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
177	B15	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
388	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
390	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
389	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
202	B11.b	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
207	B13	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式

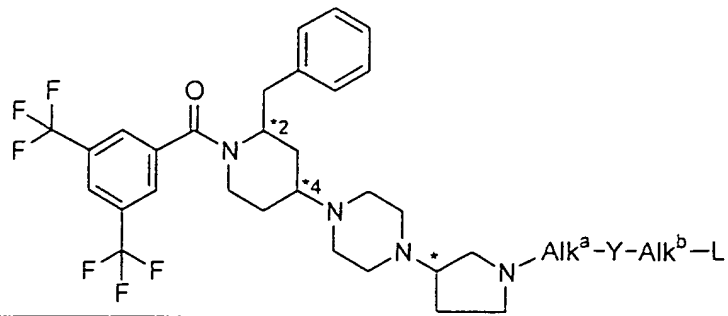
五、發明說明 (99)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
65	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
196	B11.b	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
214	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
66	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
67	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
392	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
209	B12	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
215	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
197	B11.b	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
201	B11.b	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
208	B12	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
413	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		2R-反式, S
414	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		2R-反式, R
391	B14	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		2R-反式
69	B2	cb	C=O			2R-反式

裝 訂 線

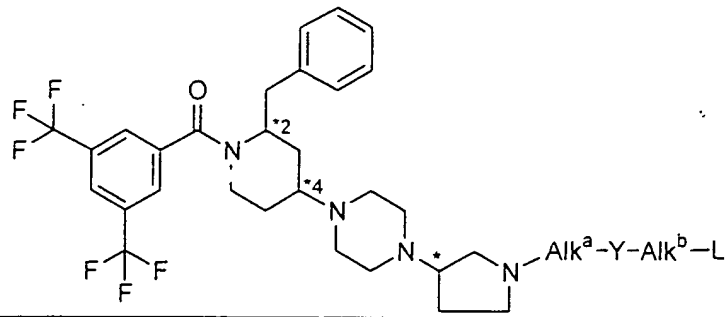
五、發明說明 (100)



化合物號碼	實驗號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
104	B7	cb	C=O			2R-反式
275	B14	cb	C=O			2R-反式
334	B14	cb	C=O			2R-反式
333	B14	cb	C=O			2R-反式
309	B20.c	cb	C=O			2R-反式
205	B20.a	cb	C=O			2R-反式
310	B20.d	cb	C=O			2R-反式
304	B20.b	cb	C=O			2R-反式
109	B9	cb	C=O			2R-反式
106	B8	cb	C=O			2R-反式
107	B8	cb	C=O			2R-反式

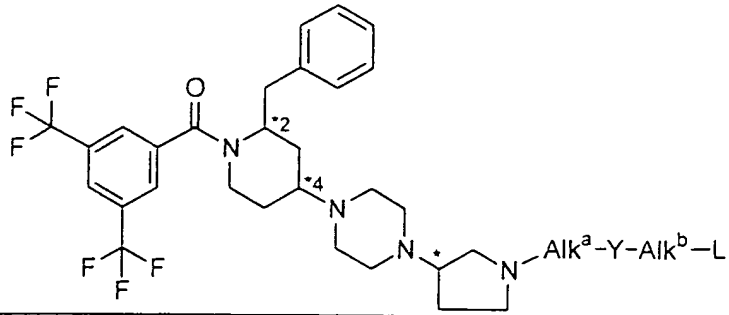
裝 訂 線

五、發明說明 (101)



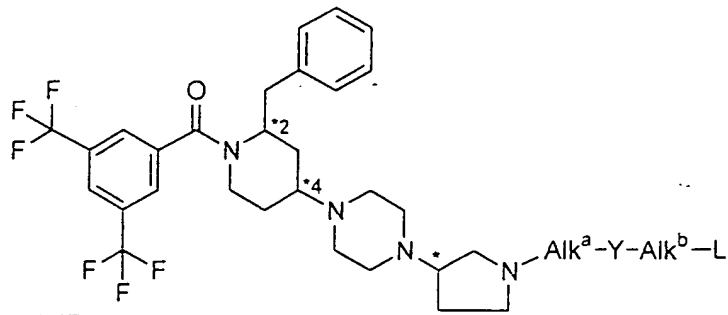
化合物號碼	實驗號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
108	B8	cb	C=O			2R-反式
105	B8	cb	C=O			2R-反式
110	B10	cb	C=O			2R-反式
111	B10	cb	C=O			2R-反式
75	B5	cb		cb		2R-反式
307	B24.b	cb		cb		2R-反式
348	B24.b	cb		cb		2R-反式
303	B24.b	cb		cb		2R-反式
415	B24.b	cb		cb		2R-反式
416	B24.b	cb		cb		2R-反式
300	B24.a	cb		cb		2R-反式
347	B24.a	cb		cb		2R-反式

## 五、發明說明 (102)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
280	B24.a	cb		cb		2R-反式
378	B24.a	cb		cb		2R-反式
411	B24.a	cb		cb		2R-反式
412	B24.a	cb		cb		2R-反式
401	B24.a	cb		cb		2R-反式
394	B24.a	cb		cb		2R-反式
410	B24.a	cb		cb		2R-反式
76	B5	cb		cb		2R-反式
308	B24.b	cb		cb		2R-反式

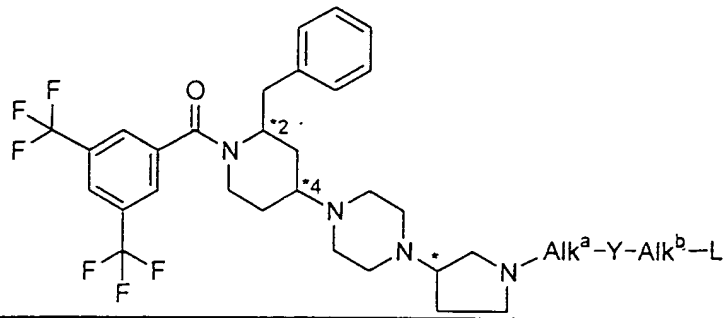
五、發明說明 (103)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
328	B5	cb		cb		2R-反式
345	B24.a	cb		cb		2R-反式
336	B24.a	cb		cb		2R-反式
292	B24.a	cb		cb		2R-反式
351	B24.b	cb		cb		2R-反式
342	B24.b	cb		cb		2R-反式
335	B24.a	cb		cb		2R-反式
77	B5	cb		cb		2R-反式

裝 訂 線

五、發明說明 (104)

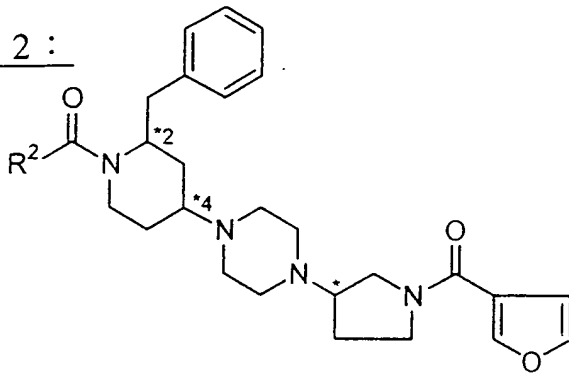


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
78	B5	cb		cb		2R-反式
79	B5	cb		cb		2R-反式
301	B27	cb	C=N-CN	cb	-SCH <sub>3</sub>	2R-反式
344	B27	cb	C=N-CN	cb		2R-反式
370	B27	cb	C=N-CN	cb		2R-反式
355	B27	cb	C=N-CN	cb		2R-反式
302	B27	cb	C=N-CN	cb		2R-反式
371	B27	cb	C=N-CN	cb		2R-反式
354	B28	cb	C=C-NO <sub>2</sub>	cb		2R-反式
376	B28	cb	C=C-NO <sub>2</sub>	cb		2R-反式
377	B28	cb	C=C-NO <sub>2</sub>	cb		2R-反式

cb = 共價鍵

五、發明說明 (105)

表 2:

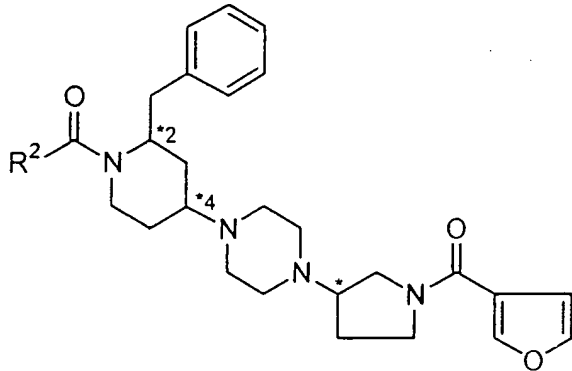


化合物號碼	實驗號碼	R <sup>2</sup> -	立體說明
81	B6		2R-反式
82	B6		2R-反式
83	B6		2R-反式
84	B6		2R-反式
85	B6		2R-反式
86	B6		2R-反式
88	B6		2R-反式
89	B6		2R-反式
90	B6		2R-反式
91	B6		2R-反式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明 (106)

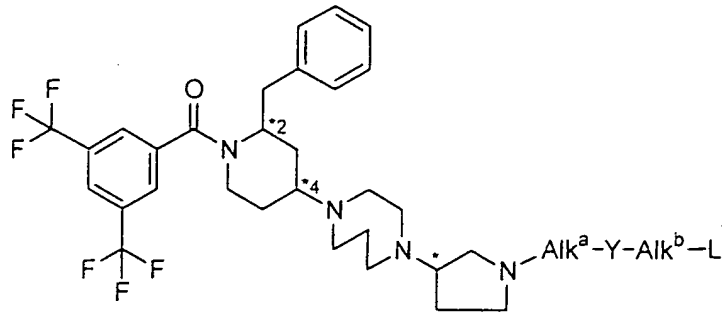


化合物 號碼	實驗 號碼	R <sup>2</sup> -	立體 說明
92	B6		2R-反式
93	B6		2R-反式
94	B6		2R-反式
95	B6		2R-反式
96	B6		2R-反式
100	B6/B21		2R-反式
101	B6/B21		2R-反式
102	B6/B21		2R-反式
146	B21		2R-反式
147	B21		2R-反式

cb = 共價鍵

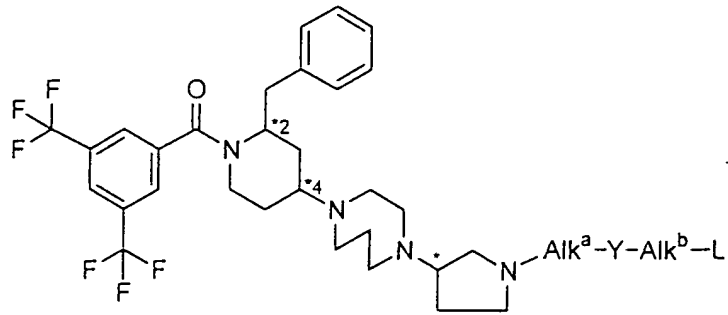
五、發明說明 (107)

表 3 :



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
120	B1b	cb	cb	cb	H	2S-反式
123	B1b	cb	cb	cb	H	2R-順式
133	B1b	cb	cb	cb	H	2R-順式+反式
119	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
132	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-順式+反式
140	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-順式
154	B15	cb	C=O	cb		2R-順式
156	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
134	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
135	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
157	B15	cb	C=O	cb		2R-順式
158	B15	cb	C=O	cb		2R-反式
121	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
131	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
152	B14	cb	C=O	cb		2R-順式

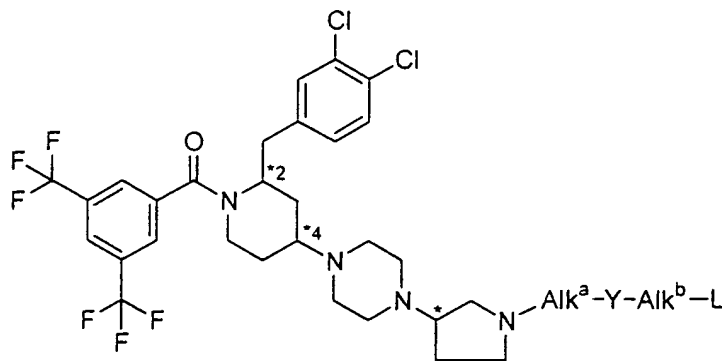
五、發明說明 (108)



化合物號碼	實驗號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
153	B14	cb	C=O	cb		2R-反式
122	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
124	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
155	B5	cb		cb		2R-反式
170	B5	cb		cb		2R-順式

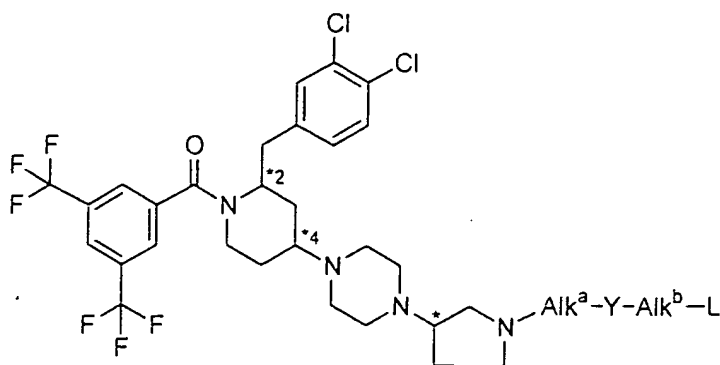
cb = 共價鍵

表 4:



化合物號碼	實驗號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
262	B31.b	cb	cb	cb	H	[(2R-反式),(R)]
244	B31.b	cb	cb	cb	H	[(2S-反式),(S)]
194	B31.b	cb	cb	cb	H	反式

五、發明說明 (109)

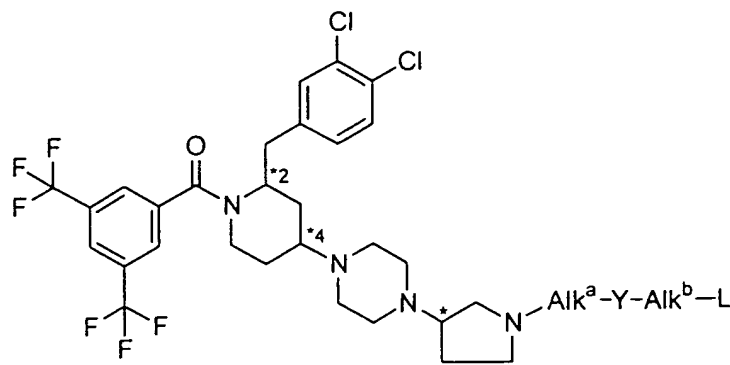


化合物號碼	實驗號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
311	B31.b	cb	cb	cb	H	[(2R-反式),(S)]
393	B31.c	cb	cb	cb		[2R-[2α,4β(S)]]
247	B15	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
289	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
313	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
143	B2	cb	C=O	cb		順式
162	B15	cb	C=O	cb		反式
245	B15	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
263	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
312	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
299	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
314	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
243	B31.a	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
261	B31.a	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
329	B31.a	cb	C=O	cb		[(2R-順),(R)]
248	B31.a	cb	C=O	cb		[(2S-順),(S)]
165	B31.a	cb	C=O	cb		反式
298	B31.a	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
141	B2	cb	C=O	cb		順式

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

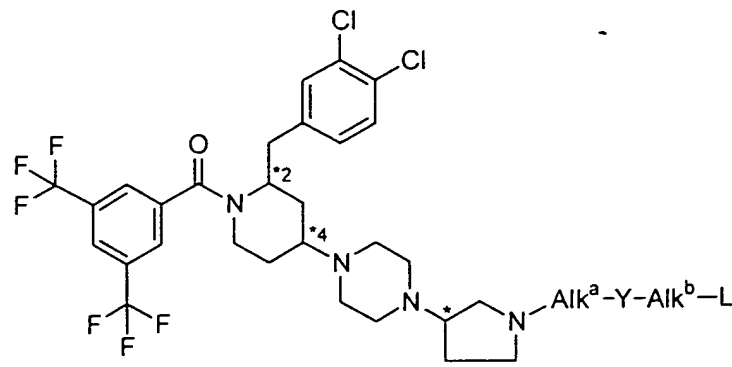
裝 訂 線

五、發明說明 (110)



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
164	B15	cb	C=O	cb		反式
266	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
315	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
246	B15	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
265	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
316	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
174	B15	cb	C=O	cb		反式
264	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
175	B15	cb	C=O	cb		反式
318	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
287	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
251	B16	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
325	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
267	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
317	B15	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
173	B16	cb	C=O	cb		反式

五、發明說明 (111)

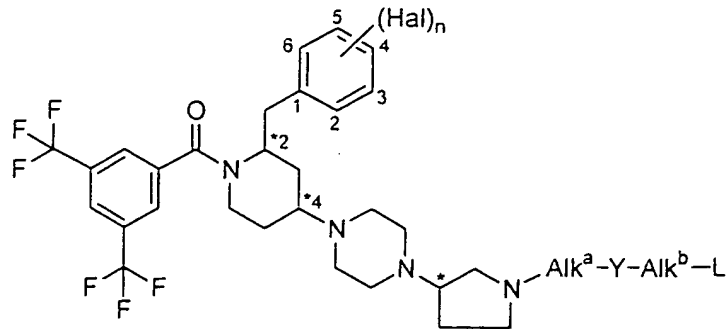


化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體 說明
250	B16	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
288	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
326	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
172	B16	cb	C=O	cb		反式
249	B16	cb	C=O	cb		[(2S-反式),(S)]
290	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R),(R)]
291	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R),(S)]
330	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S),(S)]
331	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S),(R)]
324	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
171	B16	cb	C=O	cb		反式
286	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(R)]
323	B16	cb	C=O	cb		[(2R-反式),(S)]
161	B15	cb	C=O	cb		反式
176	B15	cb	C=O			反式
142	B5	cb		cb		順式
163	B5	cb		cb		反式
268	B5	cb		cb		[(2R-反式),(R)]

## 五、發明說明 (112)

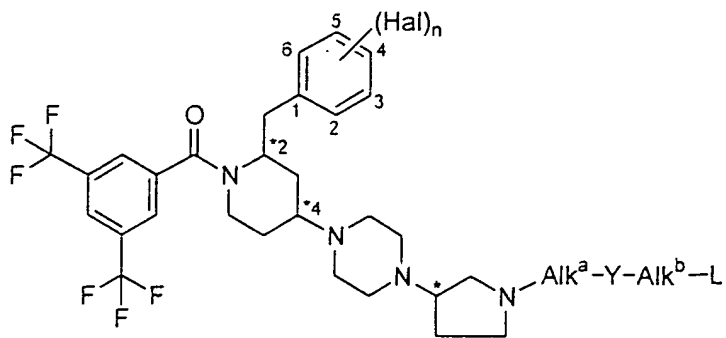
cb = 共價鍵

表 5:



化合物 號碼	實驗 號碼	(Hal) <sub>n</sub>	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
225	B1.b	3-F, 4-F	cb	cb	cb	H	[2R-[2α,4β(R*)]]
212	B1.b	3-F, 4-F	cb	cb	cb	H	[2R-[2α,4α(S*)]]
364	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
365	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4α(S*)]]
231	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
252	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
357	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
358	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
221	B31	3-F, 4-F	-CH2-	cb	cb		[2R-[2α,4α(R*)]]
222	B31	3-F, 4-F	-CH2-	cb	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
224	B31	3-F, 4-F	-CH2-	cb	cb		[2R-[2α,4α(S*)]]
223	B31	3-F, 4-F	-CH2-	cb	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
211	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]

五、發明說明 (113)

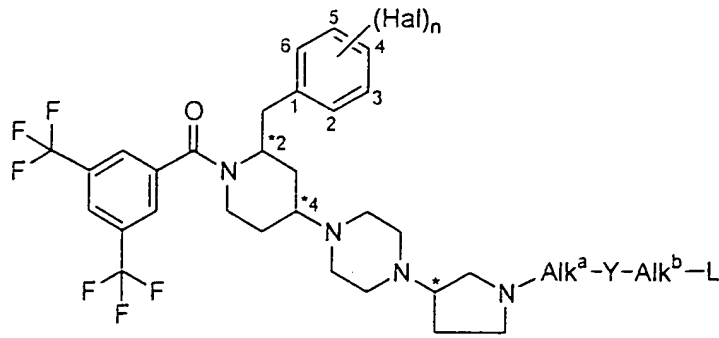


化合物號碼	實驗號碼	(Hal) <sub>n</sub>	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
255	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
239	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
256	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
366	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
367	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
260	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
368	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
227	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
269	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*(S*))]]
281	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*(S*))]]
285	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*(R*))]]

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明 (114)

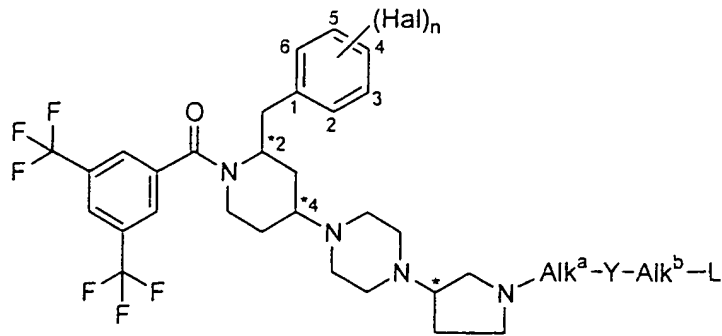


化合物 號碼	實驗 號碼	(Hal) <sub>n</sub>	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
270	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*(R*))]]
242	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
226	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
258	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
254	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
232	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
238	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
257	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
237	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
259	B14	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
236	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
253	B15	3-F, 4-F	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝  
訂  
線

五、發明說明 (115)

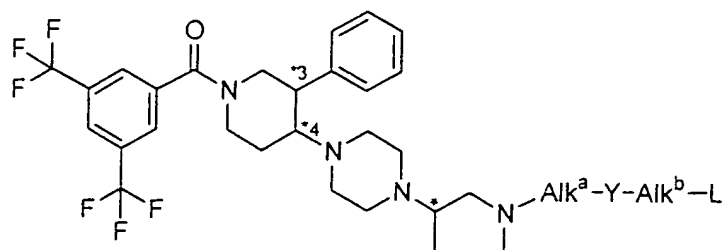


化合物號碼	實驗號碼	(Hal) <sub>n</sub>	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
233	B2	3-F, 4-F	cb	C=O			[2R-[2α,4β(R*)]]
234	B2	3-F, 4-F	cb		cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
338	B1.b	3-F,5-F	cb	cb	cb	H	反式
339	B31	3-F,5-F	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		反式
340	B2	3-F,5-F	cb	C=O	cb		反式
337	B14	3-F,5-F	cb	C=O	cb		反式
320	B31	3-Cl,5-Cl	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		反式
273	B1.b	4-F	cb	cb	cb	H	反式
272	B31	4-F	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		反式
277	B2	4-F	cb	C=O	cb		反式
279	B2	4-F	cb	C=O	cb		反式
274	B14	4-F	cb	C=O	cb		反式
278	B14	4-F	cb	C=O	cb		反式

cb = 共價鍵

## 五、發明說明 (116)

表 6：



化合物 號碼	實驗 號碼	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	立體說明
406	B32.b	cb	cb	cb	H	順式
395	B15	cb	C=O	cb		順式
396	B15	cb	C=O	cb		順式
397	B15	cb	C=O	cb		順式
405	B32.a	cb	C=O	cb		順式
398	B15	cb	C=O	cb		順式
407	B15	cb	C=O	cb		順式
408	B1	cb	C=O	cb		順式
399	B16	cb	C=O	cb		順式
400	B15	cb	C=O	cb		順式

cb = 共價鍵

### 分析數據

用於記錄許多化合物，熔點，LCMS 數據或旋光性。

#### 1. 熔點

如果可能，熔點(或範圍)係用 Leica VMHB Koffler bank 獲得。熔點未經校正。

#### 表 7：選出的化合物之熔點

## 五、發明說明 (117)

化合物 號碼	結果 (°C)
122	60-70
124	60-70
134	65-70
135	65-70
153	65
155	60-70
158	70
282	126
284	111

化合物 號碼	結果 (°C)
287	138
292	158
293	106
302	100
307	92
308	100
334	120
402	89.2-98.5
403	89.7-99.2

## 2. LCMS 條件

方法 A

HPLC 梯度係由具有設定在 40°C 柱狀加熱器之華特氏 (Waters) Alliance HT 2790 系統(華特氏, 米福特, 麻州)所提供。來自管柱之氣流分流至華特氏 996 光電二極距陣 (PDA)偵測器及具有電噴灑電離來源以正及負電離模式操作之華特氏-微質量 ZQ 質量光電計。逆相 HPLC 係在流速為 1.6 毫升/分鐘之 Xterra MS C18 管柱(3.5 毫米, 4.6 x 100 毫米)上進行。三種移動相(移動相 A: 95 % 25mM 醋酸銨 + 5 %乙腈; 移動相 B: 乙腈; 移動相 C: 甲醇)係用於運轉梯度條件以 6.5 分鐘由 100 % A 至 50 % B 及 50 % C; 以 1 分鐘至 100 %B, 100 %B 達 1 分鐘且以 100 %A 再平衡 15 分鐘。注射體積係用 10 微升。

質譜係藉著使用 0.1 秒之停留時間由 100 至 1000 掃描 1 秒鐘而獲得。毛細管針電壓為 3 仟伏特(kV)且來源溫度保持在 140°C。所用的氮為噴霧氣體。錐體電壓之正性電

## 五、發明說明 (118)

離模式為 10 伏特而負性電離模式為 20 伏特。數據收集係用華特氏-微質量 MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

表 8：選出的化合物之 LCMS 母峰及停留時間

## 五、發明說明 (119)

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
2	569	5.01
1	659	6.16
28	674	5.45
3	673	5.84
20	709	5.95
12	698	6.05
29	704	5.33
32	663	5.68
33	663	6.05
31	667	5.5
69	701	6.09
41	679	6.13
80	655	5.66
51	695	5.68
70	637	5.95
71	637	5.68
72	637	5.68
34	663	5.67
13	687	5.96
35	663	5.70
42	679	5.83
14	703	5.83
26	691	5.67
44	747	6.28
78	727	5.49
79	728	5.97
30	675	5.55
67	693	5.84
52	681	5.68
36	677	5.83
43	693	6.21
59	663	5.31
56	712	5.74
64	691	5.67
66	677	5.72
45	677	5.76
23	676	5.61
85	555	5.24
86	569	5.42
68	664	6.11
37	691	6.00
74	665	6.01

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
47	678	5.80
24	676	6.26
81	617	4.44
82	677	5.80
83	631	4.54
11	771	6.26
84	635	5.15
16	691	5.86
17	707	5.96
19	701	6.09
54	723	6.10
49	822	6.10
22	741	6.22
7	702	6.36
8	699	6.00
5	647	5.83
6	661	5.69
10	6	5.81
9	739	6.10
21	709	5.88
73	651	5.76
61	747	6.07
15	731	6.15
65	777	5.76
90	555	5.14
88	557	4.70
91	587	5.08
92	601	4.92
93	673	5.17
94	579	4.62
89	583	5.25
95	528	4.43
96	585	5.22
97	667	5.68
98	731	6.01
99	737	6.00
103	690	6.16
104	721	6.39
105	785	5.71
106	746	5.64
107	792	6.26
108	756	5.87

## 五、發明說明 (120)

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
109	717	5.9
110	767	5.81
111	831	6.21
112	659	6.75
113	659	6.62
114	659	6.82
115	766	6.39
116	569	5.24
119	673	6.15
121	677	4.43
130	669	6.23
131	677	5.87
140	673	6.26
141	775	6.39
142	783	6.34
143	705	6.21
144	666	5.14
145	640	5.65
152	681	5.67
154	651	5.87
156	651	5.73
157	721	6.16
159	707	5.96
161	763	5.99
162	705	6.00
163	783	6.61
164	775	6.20
165	737	6.75
166	711	5.84
167	653	6.36
168	708	5.61
169	741	6.04
170	729	6.13
171	745	5.89
172	735	5.85
173	731	5.98
174	759	6.13
175	747	6.54
176	769	6.31
177	641	5.69
178	679	6.56
179	651	6.24
180	673	6.21
181	707	6.32
182	637	6.05

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
183	663	5.84
184	667	5.68
185	737	5.70
186	708	5.41
187	708	5.41
188	707	5.87
189	766	6.00
190	749	5.66
191	691	5.67
192	698	5.87
193	698	5.89
194	637	5.53
195	698	6.04
196	680	5.26
197	696	5.73
198	611	5.44
199	639	5.75
200	667	6.09
201	695	5.11
202	654	5.35
203	665	6.29
204	686	6.52
205	754	6.10
206	780	6.54
207	732	5.74
208	727	5.76
209	691	5.34
213	666	5.14
214	694	5.38
215	696	5.32
216	667	5.49
217	667	5.49
218	667	5.49
219	667	5.51
220	703	5.76
221	695	6.31
222	695	6.08
223	695	6.06
224	695	6.32
225	605	5.02
226	699	5.61
227	703	5.45
228	766	6.03
229	780	6.15
210	780	6.05

## 五、發明說明 (121)

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
211	743	5.87
212	605	5.02
231	673	5.63
232	715	5.77
233	737	6.01
234	751	5.85
235	666	5.05
236	731	5.62
237	711	5.50
238	715	5.73
239	777	5.97
240	680	5.09
241	680	5.03
242	703	5.43
243	737	6.42
244	637	5.51
245	705	5.98
246	809	6.26
247	721	6.19
248	737	7.11
249	735	5.82
250	731	5.97
251	747	6.06
252	673	5.61
253	731	5.62
254	715	5.76
255	743	5.88
256	777	5.98
257	715	5.72
258	699	5.60
259	711	5.50
260	740	5.28
261	737	6.42
262	637	5.72
263	705	5.98
264	747	6.09
265	809	6.26
266	775	6.18
267	731	5.98
268	783	6.14
269	703	5.45
270	703	5.45
281	703	5.43
283	713	5.76
285	703	5.21

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
286	743	5.63
287	747	5.75
288	731	5.66
289	721	5.85
290	735	5.87
291	735	5.86
294	680	5.22
295	818	6.09
296	748	5.86
297	764	6.15
298	737	6.45
299	747	6.38
302	690	4.40
304	768	6.09
305	653	5.96
306	653	5.95
310	736	5.76
311	637	5.49
312	705	6.34
313	721	6.98
314	747	7.11
315	775	6.96
316	809	7.04
317	731	6.77
318	747	6.87
321	679	5.82
322	679	5.82
323	743	6.61
324	731	6.54
325	747	6.78
326	731	6.68
329	679	5.75
330	735	5.85
331	735	5.86
332	689	5.57
336	849	6.41
337	715	5.76
340	673	5.67
341	689	5.51
342	759	5.71
343	718	5.83
344	678	5.68
345	835	6.37
346	807	6.26
347	739	6.04

## 五、發明說明 (122)

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
348	725	5.75
349	695	5.73
350	709	5.91
351	759	5.70
352	799	6.28
353	799	6.28
354	697	5.44
355	742	5.70
356	813	6.36
357	715	6.05
358	715	6.06
359	723	5.57
360	709	5.61
361	813	6.34
362	813	6.34
363	723	5.55
364	689	5.87
365	689	5.88
366	712	5.78
367	712	5.79
368	740	5.27
369	723	5.66
370	750	5.66
371	706	5.51
374	651	5.59
375	756	5.70
376	769	5.49

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
377	709	5.27
378	769	5.89
379	677	5.59
380	695	5.68
381	695	5.68
382	693	5.72
385	710	5.71
386	681	5.39
387	681	5.38
388	683	5.85
389	669	5.48
390	685	5.47
391	697	5.98
392	725	5.67
393	709	5.61
394	833	6.43
395	653	6.84
396	623	6.38
397	665	6.87
398	659	6.57
399	694	6.41
400	681	6.39
401	829	6.14
404	709	5.57
407	693	6.70
408	665	6.55

方法 B

HPLC 梯度係由具有設定在 40°C 柱狀加熱器之華特氏 Alliance(華特氏, 米福特, 麻州)HT 2790 系統提供。來自管柱之氣流分流至華特氏 996 光電二極距陣(PDA)偵測器及具有電噴灑電離來源以正及負電離模式操作之華特氏-微質量 ZQ 質量光電計。逆相 HPLC 係在流速為 1 毫升/分鐘之 Xterra MS C18 管柱(5 毫米, 3.9 x 150 毫米)下進行。二種移動相(移動相 A: 85 65mM 醋酸銨 + 15 乙腈; 移動

## 五、發明說明 (123)

相 B：20 % 6.5 mM 醋酸銨 + 80 % 乙腈)係用於運轉梯度條件以 5 分鐘由 100 % A 達 3 分鐘至 100 % B；以 3 分鐘由 100 % B 達 6 分鐘至 100 % A，且以 100 % A 再平衡 3 分鐘)。質譜係如方法 A 中者獲得。

表 9：選出的化合物之 LCMS 母峰及停留時間

化合物 號碼	LCMS MS(MH+) 方法 A	停留 時間
271	698	4.5
274	685	4.0
275	703	4.3
276	653	3.9
277	655	4.1
278	697	4.3
279	725	4.6
280	739	5.0
282	677	3.4
292	835	5.8
293	654	4.2
300	739	4.9
303	725	4.6
319	695	2.6
320	727	4.1
327	689	4.4
328	745	5.1
333	733	4.4
335	849	5.9

旋光性

旋光性係用單元徑長 = 1 分米，體積 = 5 毫升，濃度 = 0.5 毫克/毫升在旋光測定計(Perkin Elmer)上於 20°C 甲醇中記錄。

## 五、發明說明 (124)

表 10：選出的化合物之旋光數據

化合物 號碼	[ $\alpha$ ]	波長 (毫微米)
32	+15.14	589
33	-13.19	589
39	-18.3	589
40	+20.44	589
87	-17.97°	589
124	+29.34	365
125	+29.34°	365
126	+33.54°	365
127	+31.29°	365

化合物 號碼	[ $\alpha$ ]	波長 (毫微米)
128	+32.32	365
129	+31.33°	365
130	-35.9°	365
136	-18.71	589
137	-19.11	589
138	-19.02°	589
139	-19.03°	589
148	-45.59	365
149	-37.29	365

## C. 藥理實例

實例 C.1：h-NK<sub>1</sub>, h-NK<sub>2</sub> 與 h-NK<sub>3</sub> 受體之結合實驗

根據本發明之化合物與各種神經遞質受體，離子道及運送器結合位置相互作用之研究係使用放射性配體結合技術。將表現對受體或運送器有興趣來自組織均漿或來自細胞之膜與放射活性標示物質(<sup>3</sup>H)-或 [<sup>125</sup>I]配體一起培育以標記特別的受體。放射性配體之特定受體結合係藉選擇性的抑制該用未經標記之藥物(空白)來標記之受體而與該非-特定膜標示區來分別，其係已知用於與放射性配體競爭結合至受體部位。接著培育，採集經標記的膜且在空吸下藉過量冷緩衝液快速過濾以沖洗移除未結合的放射活性。將結合放射活性的膜於閃爍計數器中計數且以每分鐘之計數表示結果(cpm)。

將化合物溶解於 DMSO 中且在 10 個由 10<sup>-10</sup> 至 10<sup>-5</sup>M 範圍間之濃度上試驗。

## 五、發明說明 (125)

評估根據本發明之化合物從表現於 CHO 細胞上經選殖之人類 h-NK<sub>1</sub> 受體取代 [<sup>3</sup>H]-物質 P，從表現於 Sf9 細胞上經選殖之人類 h-NK<sub>2</sub> 受體取代 [<sup>3</sup>H]-SR-48968，及從表現於 CHO 細胞上經選殖之人類 h-NK<sub>3</sub> 受體取代 [<sup>3</sup>H]-SR-142801 之能力。

根據本發明所有化合物之受體結合值(pIC<sub>50</sub>)之 h-NK<sub>1</sub> 範圍在 10 與 6 之間。

### 實例 C.2：信號轉導(ST)

該試驗係在試管內評估官能性 NK<sub>1</sub> 拮抗活性。為了測量細胞內 Ca<sup>++</sup> 濃度，細胞係在來自柯司塔之 96-孔洞盤(黑框/透明底)中生長 2 天直至細胞滿溢。將細胞於 37°C 以 2 μM Fluo3 負載於含有 0.1 BSA 及 2.5 mM 羧苯磺胺之 DMEM 中 1 小時。將其等用含有 2.5 mM 羧苯磺胺及 0.1 %BSA (Ca<sup>++</sup>-緩衝液)之 Krebs 緩衝液(140 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub> x 6H<sub>2</sub>O, 5 mM KCl, 10 mM 葡萄糖, 5 mM HEPES; 1.25 mM CaCl<sub>2</sub>; pH7.4)清洗 3 次。細胞係與濃度範圍之拮抗劑在常溫下預培育 20 分鐘且於添加激動劑後於螢光影像板讀取機(FLIPR 來自分子量裝置公司, 克勞威, 英格蘭)中測量 Ca<sup>++</sup>-信號。Ca<sup>++</sup>-短暫的尖峰被視為相關的信號且相關孔洞之平均值係分析說明如下。

乙狀結腸的劑量反應曲線係使用圖解盤程式(GraphPad Program)藉電腦曲線-配稱(fitting)來分析。化合物之 EC<sub>50</sub>-值為顯示 50 %最大效率之有效劑量。對於含有最大潛力

## 五、發明說明 (126)

之激動劑反應之平均曲線係標準化至 100 %。拮抗劑反應之  $IC_{50}$ -值係用非線性回歸法計算出來。

選出的代表性化合物之測試信號轉導的  $pIC_{50}$  數據出示於表 11 中。最後列係表示-無需加以限制-該化合物應最適合其作用。當然，由於一些神經激肽受體未測量出數據，顯然的此等化合物可能歸屬於其他適當的用途。

表 11：選出的化合物之信號轉導的藥理數據

化合物 號碼	$pIC_{50}$ NK <sub>1</sub>	$pIC_{50}$ NK <sub>2</sub>	$pIC_{50}$ NK <sub>3</sub>	適用於
227	8,5	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
270	8,5	5,7	5,9	NK <sub>1</sub>
305	8,5	5,8	5,8	NK <sub>1</sub>
236	8,4	n.d	5,3	NK <sub>1</sub>
269	8,4	5,6	5,2	NK <sub>1</sub>
281	8,3	5,4	5,5	NK <sub>1</sub>
332	8,3	5,8	5,5	NK <sub>1</sub>
381	8,3	5,0	5,6	NK <sub>1</sub>
393	8,3	5,0	5,0	NK <sub>1</sub>
50	8,2	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
166	8,2	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
179	8,2	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
231	8,2	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
262	8,2	6,3	5,0	NK <sub>1</sub>
271	8,2	5,3	5,7	NK <sub>1</sub>
297	8,2	5,6	5,9	NK <sub>1</sub>
303	8,2	6,2	5,5	NK <sub>1</sub>
327	8,2	5,4	5,7	NK <sub>1</sub>
328	8,2	6,2	5,2	NK <sub>1</sub>
380	8,2	5,1	5,8	NK <sub>1</sub>
404	8,2	5,3	7,1	NK <sub>1</sub>
99	8,1	n.d.	5,5	NK <sub>1</sub>
219	8,1	5,4	5,5	NK <sub>1</sub>

## 五、發明說明 (127)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
288	8,1	5,8	6,1	NK <sub>1</sub>
299	8,1	5,6	6,1	NK <sub>1</sub>
302	8,1	5,6	6,0	NK <sub>1</sub>
310	8,1	5,7	5,4	NK <sub>1</sub>
364	8,1	5,7	6,2	NK <sub>1</sub>
403	8,1	5,6	5,6	NK <sub>1</sub>
73	8,0	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
97	8,0	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
199	8,0	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
216	8,0	5,3	5,8	NK <sub>1</sub>
234	8,0	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
237	8,0	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
242	8,0	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
274	8,0	5,0	5,4	NK <sub>1</sub>
275	8,0	5,6	5,3	NK <sub>1</sub>
276	8,0	5,5	5,3	NK <sub>1</sub>
277	8,0	5,0	5,6	NK <sub>1</sub>
300	8,0	6,1	5,7	NK <sub>1</sub>
311	8,0	5,6	5,0	NK <sub>1</sub>
341	8,0	5,7	5,5	NK <sub>1</sub>
348	8,0	6,5	5,7	NK <sub>1</sub>
367	8,0	5,9	5,8	NK <sub>1</sub>
368	8,0	5,5	5,5	NK <sub>1</sub>
65	7,9	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
98	7,9	n.d	5,3	NK <sub>1</sub>
109	7,9	n.d	5,1	NK <sub>1</sub>
145	7,9	n.d	5,7	NK <sub>1</sub>
161	7,9	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
282	7,9	5,4	5,4	NK <sub>1</sub>
284	7,9	5,3	5,4	NK <sub>1</sub>
350	7,9	5,3	5,3	NK <sub>1</sub>
358	7,9	5,5	5,8	NK <sub>1</sub>
359	7,9	5,6	5,7	NK <sub>1</sub>
363	7,9	5,4	5,8	NK <sub>1</sub>
375	7,9	5,0	5,4	NK <sub>1</sub>
378	7,9	5,8	5,7	NK <sub>1</sub>
48	7,8	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
187	7,8	n.d	5,3	NK <sub>1</sub>
190	7,8	n.d	5,7	NK <sub>1</sub>
191	7,8	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
208	7,8	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
225	7,8	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
210	7,8	n.d	5,1	NK <sub>1</sub>
260	7,8	6,4	5,4	NK <sub>1</sub>
278	7,8	5,4	5,7	NK <sub>1</sub>

## 五、發明說明 (128)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
279	7,8	5,4	5,7	NK <sub>1</sub>
280	7,8	5,9	5,4	NK <sub>1</sub>
293	7,8	5,2	5,3	NK <sub>1</sub>
307	7,8	5,9	5,9	NK <sub>1</sub>
355	7,8	5,3	5,2	NK <sub>1</sub>
371	7,8	5,1	5,3	NK <sub>1</sub>
377	7,8	5,0	5,2	NK <sub>1</sub>
388	7,8	5,0	6,1	NK <sub>1</sub>
389	7,8	5,0	5,2	NK <sub>1</sub>
402	7,8	5,6	6,3	NK <sub>1</sub>
25	7,7	5,3	5,3	NK <sub>1</sub>
110	7,7	n.d	5,3	NK <sub>1</sub>
196	7,7	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
203	7,7	n.d	6,0	NK <sub>1</sub>
207	7,7	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
209	7,7	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
213	7,7	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
214	7,7	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
294	7,7	5,1	5,0	NK <sub>1</sub>
333	7,7	5,6	5,0	NK <sub>1</sub>
344	7,7	5,4	5,0	NK <sub>1</sub>
347	7,7	6,2	5,6	NK <sub>1</sub>
370	7,7	5,2	5,1	NK <sub>1</sub>
386	7,7	5,0	5,3	NK <sub>1</sub>
387	7,7	5,0	5,3	NK <sub>1</sub>
390	7,7	5,0	5,0	NK <sub>1</sub>
391	7,7	5,0	5,5	NK <sub>1</sub>
411	7,7	5,6	6,0	NK <sub>1</sub>
18	7,6	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
188	7,6	n.d	5,7	NK <sub>1</sub>
197	7,6	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
204	7,6	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
228	7,6	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
283	7,6	5,4	5,6	NK <sub>1</sub>
376	7,6	5,0	5,4	NK <sub>1</sub>
60	7,5	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
46	7,5	5,4	5,9	NK <sub>1</sub>
59	7,5	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
85	7,5	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
68	7,5	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
16	7,5	5,3	5,6	NK <sub>1</sub>
61	7,5	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
15	7,5	n.d	5,7	NK <sub>1</sub>
106	7,5	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
108	7,5	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>

## 五、發明說明 (129)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
198	7,5	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
215	7,5	n.d	5,3	NK <sub>1</sub>
229	7,5	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
240	7,5	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
241	7,5	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
247	7,5	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
319	7,5	5,3	5,5	NK <sub>1</sub>
334	7,5	5,3	5,1	NK <sub>1</sub>
343	7,5	5,5	5,1	NK <sub>1</sub>
349	7,5	5,6	5,2	NK <sub>1</sub>
354	7,5	5,0	5,0	NK <sub>1</sub>
385	7,5	5,0	5,4	NK <sub>1</sub>
413	7,5	5,0	5,7	NK <sub>1</sub>
53	7,4	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
37	7,4	n.d	5,7	NK <sub>1</sub>
47	7,4	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
9	7,4	n.d	5,9	NK <sub>1</sub>
130	7,4	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
143	7,4	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
149	7,4	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
202	7,4	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
220	7,4	n.d	6,0	NK <sub>1</sub>
235	7,4	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
298	7,4	5,5	5,5	NK <sub>1</sub>
337	7,4	5,5	5,9	NK <sub>1</sub>
414	7,4	5,0	6,2	NK <sub>1</sub>
28	7,3	5,6	n.d	NK <sub>1</sub>
22	7,3	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
185	7,3	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
201	7,3	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
222	7,3	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
212	7,3	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
245	7,3	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
249	7,3	5,3	5,3	NK <sub>1</sub>
251	7,3	5,2	5,3	NK <sub>1</sub>
340	7,3	5,2	5,2	NK <sub>1</sub>
410	7,3	5,9	5,0	NK <sub>1</sub>
2	7,2	n.d	n.d	NK <sub>1</sub>
51	7,2	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
62	7,2	n.d	5,4	NK <sub>1</sub>
6	7,2	5,0	5,6	NK <sub>1</sub>
105	7,2	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
148	7,2	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
177	7,2	n.d	5,6	NK <sub>1</sub>
346	7,2	5,8	5,9	NK <sub>1</sub>

## 五、發明說明 (130)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
352	7,2	5,2	5,5	NK <sub>1</sub>
29	7,1	5,7	n.d	NK <sub>1</sub>
111	7,1	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
244	7,1	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
412	7,1	5,6	5,3	NK <sub>1</sub>
1	7,0	n.d	n.d	NK <sub>1</sub>
80	7,0	n.d	n.d	NK <sub>1</sub>
8	7,0	5,0	5,4	NK <sub>1</sub>
10	7,0	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
186	7,0	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
250	7,0	5,2	5,3	NK <sub>1</sub>
3	6,9	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
20	6,9	n.d	5,3	NK <sub>1</sub>
57	6,9	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
63	6,9	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
11	6,9	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
118	6,9	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
87	6,9	n.d	5,9	NK <sub>1</sub>
138	6,9	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
141	6,9	n.d	5,5	NK <sub>1</sub>
144	6,9	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
246	6,9	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
356	6,9	5,0	5,4	NK <sub>1</sub>
362	6,9	5,6	5,6	NK <sub>1</sub>
137	6,8	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
139	6,8	n.d	5,2	NK <sub>1</sub>
223	6,8	n.d	5,8	NK <sub>1</sub>
336	6,8	6,0	5,0	NK <sub>1</sub>
38	6,7	n.d	5,1	NK <sub>1</sub>
136	6,7	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
243	6,7	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
345	6,7	6,3	5,0	NK <sub>1</sub>
129	6,6	n.d	5,0	NK <sub>1</sub>
320	6,6	5,4	5,6	NK <sub>1</sub>
392	6,6	5,0	5,1	NK <sub>1</sub>
401	6,6	5,5	5,9	NK <sub>1</sub>
55	6,5	n.d	5,1	NK <sub>1</sub>
335	6,5	6,0	5,0	NK <sub>1</sub>
331	8,5	5,7	6,6	NK1/NK2/NK3
330	8,5	6,2	6,4	NK1/NK2/NK3
313	8,4	6,2	6,6	NK1/NK2/NK3
290	8,4	5,8	6,4	NK1/NK2/NK3
291	8,4	5,9	6,4	NK1/NK2/NK3
342	8,3	6,9	6,4	NK1/NK2/NK3
253	8,3	6,4	6,3	NK1/NK2/NK3

裝訂線

## 五、發明說明 (131)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
315	8,3	6,3	6,2	NK1/NK2/NK3
232	8,2	5,5	6,9	NK1/NK2/NK3
238	8,2	5,9	6,8	NK1/NK2/NK3
211	8,2	6,0	6,7	NK1/NK2/NK3
171	8,2	6,1	6,6	NK1/NK2/NK3
263	8,2	6,1	6,5	NK1/NK2/NK3
286	8,2	6,0	6,4	NK1/NK2/NK3
324	8,2	6,7	6,4	NK1/NK2/NK3
226	8,2	5,9	6,3	NK1/NK2/NK3
267	8,1	6,2	6,7	NK1/NK2/NK3
308	8,1	6,7	6,6	NK1/NK2/NK3
266	8,1	6,0	6,5	NK1/NK2/NK3
172	8,1	6,1	6,4	NK1/NK2/NK3
312	8,1	5,8	6,3	NK1/NK2/NK3
206	8,0	6,1	6,6	NK1/NK2/NK3
239	8,0	6,0	6,6	NK1/NK2/NK3
323	8,0	5,9	6,5	NK1/NK2/NK3
162	8,0	6,0	6,3	NK1/NK2/NK3
252	8,0	6,0	6,3	NK1/NK2/NK3
254	8,0	6,6	6,3	NK1/NK2/NK3
257	8,0	6,5	6,2	NK1/NK2/NK3
317	8,0	6,4	6,2	NK1/NK2/NK3
351	8,0	6,6	6,0	NK1/NK2/NK3
264	7,9	5,8	6,7	NK1/NK2/NK3
287	7,9	5,9	6,6	NK1/NK2/NK3
258	7,9	6,3	6,4	NK1/NK2/NK3
69	7,9	6,2	6,3	NK1/NK2/NK3
259	7,9	5,7	6,3	NK1/NK2/NK3
306	7,9	5,5	6,0	NK1/NK2/NK3
27	7,8	6,2	6,5	NK1/NK2/NK3
164	7,8	7,1	6,4	NK1/NK2/NK3
255	7,8	5,9	6,4	NK1/NK2/NK3
318	7,8	6,5	6,4	NK1/NK2/NK3
79	7,8	6,0	6,3	NK1/NK2/NK3
314	7,8	5,9	6,3	NK1/NK2/NK3
326	7,8	6,3	6,3	NK1/NK2/NK3
325	7,8	6,4	6,2	NK1/NK2/NK3
265	7,7	5,8	6,8	NK1/NK2/NK3
76	7,7	5,9	6,7	NK1/NK2/NK3
173	7,7	6,1	6,6	NK1/NK2/NK3
316	7,7	6,1	6,2	NK1/NK2/NK3
268	7,7	6,6	6,0	NK1/NK2/NK3
75	7,6	6,0	6,4	NK1/NK2/NK3
175	7,6	6,0	6,4	NK1/NK2/NK3
78	7,5	6,4	6,6	NK1/NK2/NK3

## 五、發明說明 (132)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
261	7,5	5,9	6,3	NK1/NK2/NK3
72	7,3	7,2	6,1	NK1/NK2/NK3
361	7,1	6,0	6,2	NK1/NK2/NK3
292	7,0	6,1	6,1	NK1/NK2/NK3
366	8,2	5,7	7,0	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
285	8,2	5,5	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
296	8,2	5,8	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
40	8,1	5,6	6,9	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
189	8,1	5,0	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
14	8,1	5,3	6,5	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
200	8,1	5,0	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
168	8,1	5,0	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
193	8,1	5,0	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
365	8,1	5,6	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
167	8,1	5,7	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
322	8,1	5,4	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
217	8,1	5,5	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
289	8,1	5,7	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
26	8,0	5,8	6,8	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
304	8,0	5,8	6,8	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
178	8,0	5,7	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
205	8,0	5,5	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
31	8,0	5,6	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
160	8,0	5,0	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
192	8,0	5,0	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
218	8,0	5,4	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
357	8,0	5,5	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
360	8,0	5,4	6,0	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
32	7,9	5,3	6,7	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
70	7,9	5,0	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
21	7,9	5,3	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
169	7,9	5,6	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
195	7,9	5,0	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
321	7,9	5,5	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
369	7,9	5,4	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
33	7,8	5,4	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
39	7,8	5,5	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
41	7,8	5,8	6,7	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
17	7,8	5,1	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
103	7,8	5,3	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
295	7,8	5,7	6,5	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
71	7,7	5,3	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
34	7,7	5,5	6,5	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
77	7,7	5,6	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
45	7,7	5,2	6,8	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>

## 五、發明說明 (133)

化合物 號碼	pIC <sub>50</sub> NK <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>2</sub>	pIC <sub>50</sub> NK <sub>3</sub>	適用於
74	7,7	5,0	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
115	7,7	5,1	6,5	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
159	7,7	5,2	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
174	7,7	5,7	6,0	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
176	7,7	5,6	6,0	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
13	7,6	5,4	6,7	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
35	7,6	5,4	6,7	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
42	7,6	5,0	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
67	7,6	5,4	6,0	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
36	7,6	5,0	6,7	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
43	7,6	5,1	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
66	7,6	5,3	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
24	7,6	5,2	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
49	7,6	5,5	6,6	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
4	7,6	5,2	6,8	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
163	7,6	n.d	6,8	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
233	7,6	n.d	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
256	7,6	5,8	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
353	7,6	5,5	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
30	7,5	5,4	6,0	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
52	7,5	5,0	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
23	7,5	5,5	6,3	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
5	7,5	5,2	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
56	7,4	5,5	6,9	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
19	7,4	5,1	6,4	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
54	7,4	5,0	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
44	7,3	5,2	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
64	7,3	5,6	6,8	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
165	7,3	5,0	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
12	7,1	5,0	6,9	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
107	7,0	5,5	6,2	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
142	6,9	n.d	6,1	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>
7	6,7	5,0	6,5	NK <sub>1</sub> /NK <sub>3</sub>

## D. 組成物實例

## 五、發明說明 (134)

所有此等實例中所使用之“活性成份”(A.I.)係相關於式(I)化合物，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥。

### 實例 D.1：口服滴劑

將 500 克 A.I.於 60~80°C 溶解於 0.5 升之 2-羥基丙酸及 1.5 升之聚乙二醇中。冷卻至 30~40°C 後加入 35 升之聚乙二醇並將混合物充分攪拌。然後加入含 1750 克糖精鈉於 2.5 升純化水之溶液且於攪拌時將 2.5 升可可香味劑及足量聚乙二醇加入使體積達 50 升，而得到一包含 10 毫克/毫升 A.I.之口服滴劑溶液。將產生的溶液注入適當的容器中。

### 實例 D.2：口服溶液

將 9 克 4-羥基苯甲酸甲酯及 1 克 4-羥基苯甲酸丙酯溶解於 4 升之沸騰純化水中。首先將 10 克 2,3-二羥基丁二酸之後將 20 克 A.I.溶解於 3 升該溶液中。將後者溶液與前者溶液之剩餘部份合併並將 12 升 1,2,3-丙三醇及 3 升山梨糖醇 70 % 溶液加入其中。將 40 克糖精鈉溶解於 0.5 升水中並將 2 毫升覆盆子及 2 毫升之醋栗精加入。將後者溶液與前者合併，加入足量水使體積達 20 升而得到一每茶匙(5 毫升)包括 5 毫克活性成份之口服溶液。將產生的溶液注入適當的容器中。

### 實例 D.3：包膜錠劑

#### 錠劑核心之製備

## 五、發明說明 (135)

將含 100 克 A.I.，570 克乳糖及 200 克澱粉之混合物充分混合且其後用含 5 克十二烷基硫酸鈉及 10 克聚乙烯咯烷酮於約 200 毫升水中之溶液濕化。將濕性粉末混合物過篩，乾燥再過篩。然後加入 100 克微晶纖維素及 15 克經氫化之植物油。將全部充分混合且壓製成錠劑，而得到 10,000 錠片，每片含有 10 毫克之活性成份。

### 包埋

將含 5 克乙基纖維素於 150 毫升二氯甲烷中之溶液加至含 10 克甲基纖維素於 75 毫升變性乙醇中之溶液；然後加入 75 毫升二氯甲烷及 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇。將 10 克聚乙二醇溶化並溶解於 75 毫升二氯甲烷中。將後者溶液加至前者中且然後加入 2.5 克十八烷酸鎂，5 克聚乙烯咯烷酮及 30 毫升濃縮的著色懸浮劑並將全部均勻化。將錠劑核心用如此得到的混合物於塗覆設備中包埋。

### 實例 D.4：注射用溶液

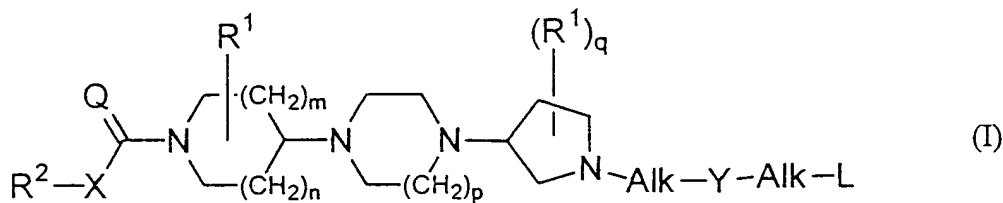
將 1.8 克 4-羥基苯甲酸甲酯及 0.2 克 4-羥基苯甲酸丙酯溶解於約 0.5 升供注射用之沸水中。冷卻至約 50°C 後於攪拌中加入 4 克乳酸，0.05 克丙二醇及 4 克之 A.I.。將溶液冷卻至室溫且添加足量供注射之水使成 1 升，而得到包含 4 毫克/毫升 A.I.之溶液。藉過濾法將溶液殺菌且注入殺菌容器中。

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：

經取代之 1-六氫吡啶-4-基-4-吡咯啶-3-基六氫吡啶衍生物及其等作為神經激肽拮抗劑之用途

本發明係關於具有神經激肽拮抗活性，特別是  $NK_1$  拮抗活性，合併的  $NK_1/NK_3$  拮抗活性及合併的  $NK_1/NK_2/NK_3$  拮抗活性之經取代之-六氫吡啶-4-基-4-吡咯啶-3-基六氫吡啶衍生物，其製法，包含其等之組成物及其等作為醫藥品，特別是用於治療精神分裂症，焦慮，抑鬱，嘔吐及 IBS 之用途。

根據本發明之化合物可以式(I)代表，



且亦包含其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式及其前藥，其中所有的取代基係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

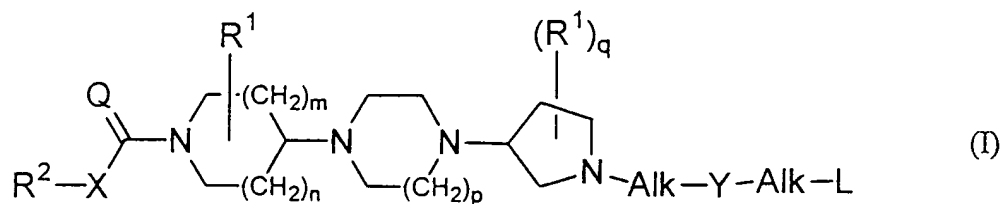
鑒於本發明之化合物其藉由阻斷神經激 受體來拮抗急性性激肽 (tachykinins) 之作用，且特別是藉由阻斷  $NK_1$ ， $NK_2$  及  $NK_3$  受體來拮抗物質 P 及神經激肽 B 之作用的能力而可用作為醫藥品，特別是用於預防及治療處理受急性性激 所傳介之症狀，例如 CNS 疾病，特別是精神錯亂及失常的病症，抑鬱，焦慮症，與壓力相關的病症，睡眠障礙，認知障礙，人格障礙，飲食障礙，神經病變，上癮病，心情障礙，性機能障礙，疼痛及其他與 CNS 相關的症狀；發炎；過敏性疾病；嘔吐；胃腸疾病；特別是激惹性結腸徵候群 (IBS)；皮膚病；血管痙攣疾病；纖維變性與膠原疾病；與增強或抑制免疫相關的病症及風濕病及體重控制的醫藥品。

四、英文發明摘要 (發明之名稱：)

SUBSTITUTED 1-PIPERIDIN-4-YL-4-PYRROLIDIN-3-YL-PIPERAZINE  
DERIVATIVES AND THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS

This invention concerns substituted 1-piperidin-4-yl-4-pyrrolidin-3-yl-piperazine derivatives having neurokinin antagonistic activity, in particular  $NK_1$  antagonistic activity, a combined  $NK_1/NK_3$  antagonistic activity and a combined  $NK_1/NK_2/NK_3$  antagonistic activity, their preparation, compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for the treatment of schizophrenia, anxiety, depression, emesis and IBS.

The compounds according to the invention can be represented by general Formula (I)



and comprises also the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the *N*-oxide form thereof and prodrugs thereof, wherein all substituents are defined as in Claim 1.

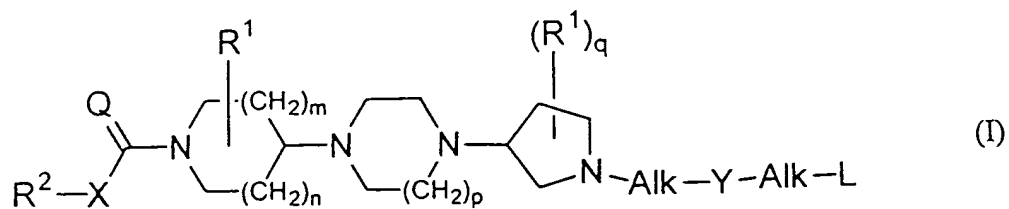
In view of their capability to antagonize the actions of tachykinins by blocking the neurokinin receptors, and in particular antagonizing the actions of substance P and Neurokinin B by blocking the  $NK_1$ ,  $NK_2$  and  $NK_3$  receptors, the compounds according to the invention are useful as a medicine, in particular in the prophylactic and therapeutic treatment of tachykinin-mediated conditions, such as, for instance CNS disorders, in particular schizoaffective disorders, depression, anxiety disorders, stress-related disorders, sleep disorders, cognitive disorders, personality disorders, eating disorders, neurodegenerative diseases, addiction disorders, mood disorders, sexual dysfunction, pain and other CNS-related conditions ; inflammation ; allergic disorders ; emesis ; gastrointestinal disorders, in particular irritable bowel syndrome (IBS); skin disorders ; vasospastic diseases ; fibrosing and collagen diseases ; disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases and body weight control.

(一)、本案指定代表圖爲：第\_\_\_\_圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

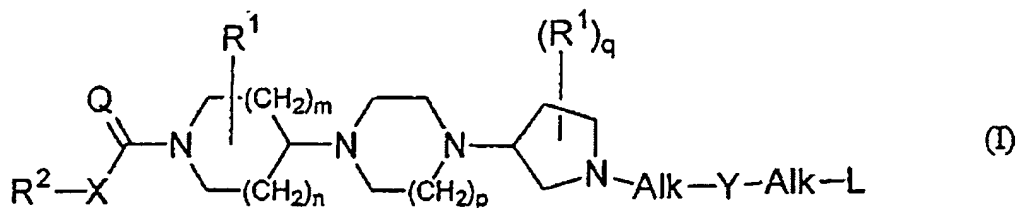
本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、申請專利範圍

99年1月5日修(更)正本

## 1. 一種如通式(I)之化合物



其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類或其立體化學異構型式，其中：

- n 為等於 1 之整數；  
 m 為等於 1 之整數  
 p 為等於 1 或 2 之整數；  
 q 為等於 0 之整數；  
 Q 為 O；  
 X 為一共價鍵；

各個  $R^1$  係各自獨立選自下列基團： $Ar^1$ ， $Ar^1$ -烷基及二( $Ar^1$ )-烷基；

$R^2$  為  $Ar^2$ ；

Y 為一共價鍵或式  $-C(=O)-$ ， $-SO_2-$ ， $>C=CH-R$  或  $>C=N-R$  之二價基，其中 R 為 H，CN 或硝基；

各個 Alk 各自獨立代表一共價鍵；二價直鏈或分支，飽和或不飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基；或一環狀飽和或不飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基；各個基團可任意的被一個

## 六、申請專利範圍

或多個苯基，鹵素，氰基，羥基，甲醯基及胺基基團在一或多個碳原子上取代；

L 係選自下列基團：氫，烷基，烷基氧基，烷基氧基烷基氧基，烷基羰基氧基，烷基氧基羰基，一-及二(烷基)胺基，一-及二(烷基氧基羰基)胺基，一-及二(烷基羰基)胺基，一-及二(Ar<sup>3</sup>)胺基，一-及二(Ar<sup>3</sup> 烷基)胺基，一-及二(Het<sup>2</sup>)胺基，一-及二(Het<sup>2</sup> 烷基)胺基，烷基硫烷基(sulfanyl)，金剛烷基，Ar<sup>3</sup>，Ar<sup>3</sup>-氧基，Ar<sup>3</sup>羰基，Het<sup>2</sup>，Het-氧基及 Het<sup>2</sup>羰基；

Ar<sup>1</sup> 為苯基，其任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自鹵素，烷基，氰基，胺基羰基及烷基氧基之取代基所取代；

Ar<sup>2</sup> 為萘基或苯基，其各自任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自鹵素，硝基，胺基，一-及二(烷基)胺基，氰基，烷基，羥基，烷基氧基，羧基，烷基氧基羰基，胺基羰基與一-及二(烷基)胺基羰基之取代基所取代；

Ar<sup>3</sup> 為萘基或苯基，其任意的被 1, 2 或 3 個各自獨立選自烷基氧基，Ar<sup>1</sup>羰基氧基烷基，Ar<sup>1</sup> 烷基氧基羰基，Ar<sup>1</sup> 烷基氧基烷基，烷基，鹵素，羥基，吡啶基，嗎福啉基，吡咯啶基，咪唑並[1,2-a]吡啶基，嗎福啉基羰

## 六、申請專利範圍

基，吡咯啉基羰基，胺基及氫基之取代基所取代；

Het<sup>2</sup> 為一選自下列基團之單環雜環基：吡咯啉基，二噁茂基，咪唑啉基，吡唑啉基，六氫吡啶基，嗎福啉基，二噻烷基，硫代嗎福啉基，六氫吡啶基，咪唑啉基，四氫呋喃基，2H-吡咯基，吡咯啉基，咪唑啉基，吡唑啉基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，三唑基，呋喃基，噻吩基，噁唑基，二噁唑基，噁唑啉基，異噁唑基，噻唑基，噻二唑基，異噻唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，嗒嗪基及三嗪基；

或為一選自下列基團之雙環雜環基：2,3-二氫-苯並[1,4]二噁星(benzo[1,4]dioxine)，八氫-苯並[1,4]二噁星，苯並六氫吡啶基，喹啉基，喹啉基，吲哚基，異吲哚基，吡嗪基，苯並咪唑基，咪唑並[1,2-a]吡啶基，苯並噁唑基，苯並異噁唑基，苯並噻唑基，苯並異噻唑基，苯並呋喃基或苯並噻吩基；

或為三環雜環基 8,9-二氫-4H-1-氧雜-3,5,7a-三氮雜-環戊[f]萘基(cyclopenta[f]azulenyl)；  
各個基團可任意的被一個或多個選自 Ar<sup>1</sup>，Ar<sup>1</sup> 烷基，Ar<sup>1</sup> 烷基氧基烷基，鹵素，羥基，

## 六、申請專利範圍

烷基，六氫吡啶基，吡咯基，噻吩基，酮基，烷基氧基，烷基羰基，Ar<sup>1</sup>羰基，一-及二(烷基)胺基烷基，烷基氧基烷基及烷基氧基羰基之基團所取代；且

烷基 為直鏈或分支的飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基或為一環狀飽和具有由 3 至 6 個碳原子之烴基；其任意的被一個或多個選自苯基，鹵素，氰基，酮基，羥基，甲醯基及胺基之基團在一個或多個碳原子上取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup>-烷基；

R<sup>2</sup> 為 Ar<sup>2</sup>；

Y 為一共價鍵或式 -C(=O)-，-SO<sub>2</sub>-，>C=CH-R 或 >C=N-R 之二價基，其中 R 為 CN 或硝基；

各個 Alk 各自獨立代表一共價鍵；二價直鏈或分支飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基；或為一環狀飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基；各個基團任意的被一個或多個苯基，鹵素及羥基基團在一個或多個碳原子上取代；

L 係選自氫，烷基，烷基氧基，烷基氧基烷基氧基，烷基羰基氧基，一-及二(烷基)胺基，一-及二(烷基氧基羰基)胺基，一-及二(烷基

## 六、申請專利範圍

羰基)胺基，一-及二( $\text{Ar}^3$ )胺基，一-及二( $\text{Ar}^3$  烷基)胺基，一-及二( $\text{Het}^2$  烷基)胺基，烷基硫烷基，金剛烷基， $\text{Ar}^3$ ， $\text{Het}^2$  及  $\text{Het}^2$  羰基；

$\text{Ar}^1$  為苯基，其任意的被 1 個或 2 個鹵素基團所取代；

$\text{Ar}^2$  為萘基或苯基，其各自任意的被 1，2 或 3 個各自獨立選自鹵素，烷基及烷基氧基之取代基所取代；

$\text{Ar}^3$  為萘基或苯基，其任意的被 1，2 或 3 個各自獨立選自烷基氧基， $\text{Ar}^1$  烷基氧基羰基， $\text{Ar}^1$  烷基氧基烷基，烷基，鹵素及氰基之取代基所取代；

$\text{Het}^2$  為一選自下列基團之單環雜環基：吡咯啉基，二喹茂基，六氫吡啶基，嗎福啉基，六氫吡啶基，四氫呋喃基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，呋喃基，噻吩基，二喹唑基，喹啉基，異喹唑基，噻唑基，噻二唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基及嗒嗪基；

或為一選自下列基團之雙環雜環基：2,3-二氫-苯並[1,4]二噁星，八氫-苯並[1,4]二噁星，喹啉基，吡啶基，吡嗪基，苯並咪唑基，咪唑並[1,2-a]吡啶基，苯並異喹唑基，苯並噻唑基，苯並呋喃基及苯並噻吩基；

## 六、申請專利範圍

或為三環雜環基 8,9-二氫-4H-1-氧雜-3,5,7a-三氮雜-環戊[f]萘基；各個基團可任意的被一個或多個選自  $Ar^1$ ， $Ar^1$  烷基氧基烷基，鹵素，烷基，酮基，烷基氧基，烷基羰基， $Ar^1$  羰基，一-及二(烷基)胺基烷基，烷基氧基烷基及烷基氧基羰基之基團所取代；且

烷基 為直鏈或分支飽和具有由 1 個至 6 個碳原子之烴基或為一環狀飽和具有由 3 個至 6 個碳原子之烴基；其任意的被一個或多個選自苯基，鹵素及羥基之基團在一個或多個碳原子上取代。

3. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其特徵在於  $R^1$  為  $Ar^1$  甲基且附著至 2-位置上或  $R^1$  為  $Ar^1$  且附著至 3-位置上。
4. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其特徵在於  $R^2-X-C(=Q)$ -基團為 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。
5. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其特徵在於 Y 為  $-C(=O)-$ 。
6. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其特徵在於 Alk 為一共價鍵。
7. 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其特徵在於 L 為  $Het^2$ 。

## 六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列群組：

— [2R-反式]-{2-苯甲基-4-[4-(1-吡啶-2-基-吡咯啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

— [2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S)]]-1-(3-{4-[2-苯甲基-1-(3,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-吡咯啉-1-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮；

— [2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S\*)]]-{2-苯甲基-4-[4-(1-環丙烷羰基-吡咯啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

— [2R-反式]-{2-苯甲基-4-[4-(1-環丙烷羰基-吡咯啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

— [2R-反式]-{2-苯甲基-4-[4-(1-四氫呋喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

— [2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (R(R))]]-(2-苯甲基-4-[4-(1-四氫呋喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

— [2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S(R))]]-(2-苯甲基-4-[4-(1-四氫呋喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

## 六、申請專利範圍

- [2R-反式, R\*]-{2-苯甲基-4-[4-[1-(咪喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啉-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮;
- [2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (R)]]-(2-苯甲基-4-[4-(1-(5-甲基-噁吩-2-羰基)-吡咯啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啉-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮;
- [2R-反式]-(2-苯甲基-4-[4-[1-(3-羥甲基-噁吩-2-磺醯基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啉-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮;
- [2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S)]]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氯-苯甲基)-4-[4-[1-(4-羥基-丁基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啉-1-基)-甲酮;
- [(2R-反式),(S)]-1-(3-[4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基)-2-(3,4-二氯-苯甲基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啉-1-基]-吡咯啉-1-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮;
- 反式-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-[4-[4-[1-(2-氯-苯甲醯基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基]-2-(3,4-二氯苯甲基)-六氫吡啉-1-基]-甲酮;
- [(2R-反式), (S)]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氯-苯甲基)-4-[4-[1-(噁吩-2-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啉-1-基)-甲酮;
- [(2R-反式), (R)]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氯-苯甲基)-4-[4-[1-(噁吩-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫

## 六、申請專利範圍

吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-反式), (R)]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(咪喃-2-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-反式), (S)]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(咪喃-2-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-反式), (S), (R)]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(四氫咪喃-3-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-反式), (R)]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(吡啶-2-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (R\*)])]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (R\*(S\*))])]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(四氫咪喃-3-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S\*(S\*))])]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(四氫咪喃-3-羰基)-吡咯啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S\*(R\*))])]-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-

## 六、申請專利範圍

(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(四氫呋喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (R\*(R\*))])-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-  
(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(四氫呋喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S\*)])-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(呋喃-3-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S\*)])-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(吡啶-2-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

— [(2R-[2 $\alpha$ , 4 $\beta$ (S\*)])-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(2-(3,4-二氟-苯甲基)-4-{4-[1-(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮;

及

— 順式-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-(3-苯基-4-{4-[1-(噁吩-2-羰基)-吡咯啉-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-甲酮。

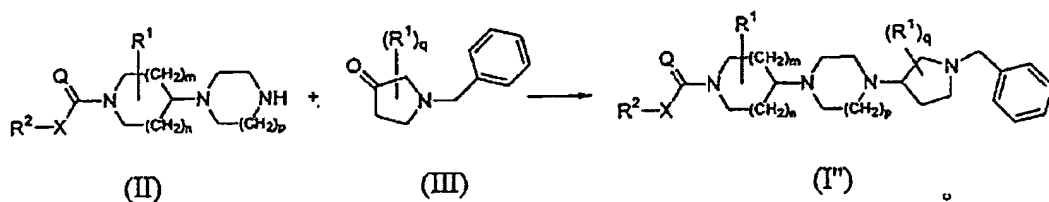
9. 一種如申請專利範圍第 5 至 8 項中所定義之化合物於製造用來治療精神分裂症、嘔吐、焦慮、抑鬱、激惹性結腸徵候群(IBS)、晝夜節律失調、疼痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙及感受傷害之醫藥品的用途。

10. 一種醫藥組成物，其包含製藥上可接受的載體及治療

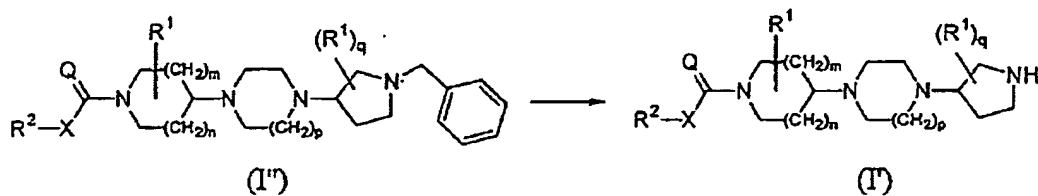
## 六、申請專利範圍

有效量作為活性成份之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項的化合物。

11. 一種製備如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物的方法，其特徵在於將製藥上可接受的載劑與治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項的化合物緊密混合。
12. 一種製備式(I'')化合物的方法，其中係將式(II)之中間體化合物係與式(III)之中間體化合物進行反應，其中基團  $R^2$ ， $X$ ， $Q$ ， $R^1$ ， $m$ ， $n$ ， $p$  及  $q$  定義如申請專利範圍第 1 項中者，



13. 一種製備式(I')之化合物的方法，其中式(I'')之最終化合物係經還原性氫化，其中基團  $R^2$ ， $X$ ， $Q$ ， $R^1$ ， $m$ ， $n$ ， $p$  及  $q$  定義如申請專利範圍第 1 項中者，



14. 一種製備根據式(I')之化合物的方法，其包含下列連串的步骤：

- 1) 根據申請專利範圍第 12 項得到式(I'')之化合物；

## 六、申請專利範圍

- 2) 根據申請專利範圍第 13 項得到式(I')之化合物。

裝  
訂  
線