I377204

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I377204B1**

**(45)公告日： 中華民國 101 (2012) 年 11 月 21 日**

(21)申請案號：098105931 (22)申請日： 中華民國 93 (2004) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07D405/12 (2006.01)* *A61K31/44 (2006.01)*
*A61K31/4433 (2006.01)*

(30)優先權：2003/03/05 美國 10/379,868

(71)申請人：塔格賽普特公司 (美國) TARGACEPT, INC. (US)
美國

(72)發明人：史米特 傑佛瑞 丹尼爾 SCHMITT, JEFFREY DANIEL (US)；都爾 蓋瑞 毛芮斯 DULL, GARY MAURICE (US)；吉內伏 貝雷拉 艾莉雷 GENEVOIS-BORELLA, ARIELLE (FR)；卡沛特 馬克 CAPET, MARC (FR)；曲芙 米契爾 CHEVE, MICHEL (FR)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

(56)參考文獻：

WO 01/32264A1

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

芳乙烯基氮雜環烷化合物及其製法及用途

ARYLVINYLAZACYCLOALKANE COMPOUNDS AND METHODS OF PREPARATION AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明揭示一種新穎的式(I)乙烯基氮雜環烷化合物。該化合物為各種 nAChRs 的配位子。該化合物及其醫藥上可接受之鹽，可使用於製備供預防或治療涉及 nAChRs(特別是在中樞神經系統或胃腸系統中之 nAChRs)功能失常的相關障礙用之醫藥組合物及/或醫藥品。可予以治療之障礙類型實例包含神經變性型障礙，包含中樞神經系統障礙，例如阿茲海默症、認知障礙、行動障礙如帕金生氏症(Parkinson's disease)、藥癮、行為障礙及胃腸系統內之發炎性障礙。該等化合物亦可作為治療急性、慢性或復發性疼痛之鎮靜劑。

Novel vinylazacycloalkane compounds of Formula (I) are disclosed. The compounds are ligands of various nAChRs. The compounds and their pharmaceutically acceptable salts can be used to prepare pharmaceutical compositions and/or medicaments intended to prevent or treat disorders associated with dysfunction of nAChRs, especially within the central nervous system or the gastrointestinal system. Examples of types of disorders that can be treated include neurodegenerative disorders, including central nervous system disorders such as Alzheimer's disease, cognitive disorders, motor disorders such as Parkinson's disease, drug addiction, behavioral disorders and inflammatory disorders within the gastrointestinal system. The compounds can also serve as analgesics in the treatment of acute, chronic or recurrent pain.

## 六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物中含有能夠影響菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChRs)之化合物，例如特定菸鹼受體亞型之調節物。本發明亦關於一種治療多種病情及障礙，特別是彼等涉及中樞及自主神經系統功能失常的病情及障礙的方法。

【先前技術】

菸鹼已被認為具有若干醫藥作用。例如參照 Pullan 等人之 *N. Engi. J. Med.* 330:811-815 (1994)。彼等作用中，有若干種係與神經傳導子釋放時之作用有關。已有記載報導投予菸鹼時，釋出乙醯膽鹼、多巴胺、正腎上腺素、血清素及麩胺酸鹽[Rowellet 等人，*Neurochem.* 43:1593 (1984)；Rapier 等人，*J. Neurochem.* 50:1123 (1988)；Sandor 等人，*Brain Res.* 567:313 (1991)及 Vizi，*Br. J. Pharmacol.* 47:765 (1973)；Hall 等人，*Biochem. Pharmacol.* 21:1829 (1972)；Hery 等人，*Arch. Int. Pharmacodyn.Ther.* 296:91 (1977)；及 Toth 等人，*Neurochem Res.* 17:265 (1992)]。類似報導以及其他最近的研究包含麩胺酸鹽、氮氧化物、GABA、塔基激肽(tatykinins)、細胞素及胜肽[概述於 Brioni 等人，*Adv. Pharmacol.* 37:153 (1997)]。此外，據報導，菸鹼強化了若干用於治療若干障礙的醫藥組合物之藥理性質。例如參照：Sanberg 等人，*Pharmacol. Biochem. & Behavior* 46:303 (1993)；Harsing 等人，*J. Neurochem.* 59:48

(1993)及 Hughes，*Proceedings from Intl. Symp. Nic.* S40 (1994)。此外，亦有人提及菸鹼的神經保護作用，例如參照：Sjak-shie 等人，*Brain Res.* 624:295 (1993)。也有人論及其他各種有利的藥理作用，例如參照：Decina 等人，*Biol. Psychiatry* 28:502 (1990)；Wagner 等人，*Pharmcopsychiatry* 21:301 (1988)；Pomerleau 等人，*Addictive Behaviors* 9:265 (1984)；Onaivi 等人，*Life Sci.* 54(3):193(1994)；Tripathi 等人，J. Pharmcol. Exp. Ther. 221:91 (1982)及 Hamon，*Trends in Pharmacol. Res.* 15:36(1994)。

據報導，有多種標的為 nAChRs 之化合物可有效治療多種病情及障礙。例如參照 Williams 等人，*DN&P* 7(4):205 (1994)；Arneric 等人，*CNS Drug Rev.* 1(1):1(1995)；Arneric 等人，*Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79 (1996)；Bencherif 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1413 (1996)；Lippiello 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1422 (1996)；Damaj 等人 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291:390 (1999)；Chiari 等人，*Anesthesiology* 91:1447 (1999)；Lavand'homme 及 Eisenbach，*Anesthesiology* 91:1455 (1999)；Holladay 等人，*J. Med. Chem.* 40 (28):4169 (1997);Bannon 等人，*Science* 279:77 (1998)；PCT WO 94/08992、PCT WO 96/31475、PCT WO 96/40682 及美國專利第 5,583,140 號(專利權歸 Bencherif 等人)、5,597,919(專利權歸 Dull 等人)、5,604,231 (專利權歸 Smith 等人)及 5,852,041 號(專利權歸 Cosford 等人)。據報導，菸鹼化合物在治療各種 CNS 障礙上特別有

效。的確，據報導，有多種菸鹼化合物具有治療特性。例如參照：Bencherif及Schmitt，*現今藥物作用標的：CNS及神經障礙[Current Drug Targets：CNS and Neurological Disorders]* 1(4):349-357 (2002)，Levin及Rezvani，*現今藥物作用標的：CNS及神經障礙* 1(4):423-431 (2002)、O'Neill等人，*現今藥物作用標的：CNS及神經障礙* 1(4):399-411 (2002)、美國專利第5,1871,166號(專利權歸Kikuchi等人)、5,672,601號(專利權歸Cignarella等人)、PCT WO 99/21834及PCT WO 97/40049、英國專利申請案GB 2295387及歐洲專利申請案第297,855號。

CNS障礙為一種神經學障礙。CNS障礙可受藥物誘發；可歸因於遺傳體質、感染或創傷；或可能病因不明。CNS障礙包括神經精神病學障礙、神經學疾病及精神病，且包含神經變性病、行為障礙、認知障礙及認知情感障礙。臨床上認為有數種CNS障礙歸因於CNS功能失常(亦即，因神經傳導子釋放量不適當、神經傳導子受體之屬性不適當及/或神經傳導子與神經傳導子受體間之交互作用不適當所致之障礙)。若干CNS障礙可能歸因於乙醯膽鹼、多巴胺、正腎上腺素及/或血清素不足。

較常見的CNS障礙包含初老期痴呆(早發性阿茲海默症)、老年痴呆(阿茲海默型痴呆)、微梗塞型痴呆、AIDS相關型痴呆、血管性痴呆、科羅伊茨費特-雅各布氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、皮克氏病(Pick's disease)、帕金生症候群(包含帕金生氏症)、路易氏體痴呆(Lewy body

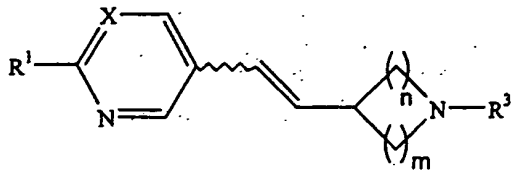
dementia)、進行性核上麻痺、亨廷頓舞蹈病( Huntington's chorea )、遲發性不自主運動、動作亢進(hyperkinesia)、癲癇、躁狂、注意力不足障礙、焦慮、閱讀障礙、精神分裂症、抑鬱、強迫觀念及強迫行為障礙、以及妥瑞氏症候群( Tourette's syndrome)。

中樞及周邊神經系皆存在著 nAChRs 的亞型，但該等亞型的分布呈異質性。例如，在脊椎動物腦內的亞型主要為 $\alpha 4\beta 2$、$\alpha 7$ 及 $\alpha 3\beta 2$，在自主神經節內的亞型主要為 $\alpha 3\beta 4$，而神經肌肉交會處之亞型為 $\alpha 1\beta 1\delta_{\gamma}$ 及 $\alpha 1\beta 1\delta_{\varepsilon}$[例如參照 Dwoskin 等人，*Exp. Opin. Ther. Patents* 10：1561 (2000)以及 Schmitt 及 Bencherif，*Annual Reports in Med. Chem.* 35：41 (2000)]。某些菸鹼化合物之限制在於彼等化合物誘發多種不為所欲的藥理作用，其原因在於該等化合物與周邊組織中的 nAChRs 發生交互作用(例如，刺激肌肉及神經節型 nAChRs 亞型)。需要一種用以預防及/或治療各種病情或障礙(例如，CNS 障礙)，包含減緩此等障礙之病癥的化合物、組合物或方法，彼等化合物對 CNS nAChRs 展現有效的菸鹼藥理作用(例如對 CNS 之功能起作用)，但對周邊 nAChRs 之相關作用不明顯(化合物對 CNS nAChRs 具專一性)。極度需要提供一種可影響 CNS 功能，但不會明顯影響彼等具有誘發不為所欲之副作用之潛力的受體亞型(例如，可在心血管及骨骼肌部位發生活性者)之化合物、組合物或方法。本發明提供此等化合物、組合物或方法。

發明大綱

【發明內容】

本發明係關於一種下式(I)之乙烯基氮雜環烷化合物：



式 I

式中：

波浪線代表雙鍵之可變的幾何狀態(E 或 Z)；

X 為氮或 C-$R^2$；

$R^1$，當 X 為 C-$R^2$ 時，為氫、$C_{1-6}$-烷基、鹵素、-$OR^4$、-$NR^4R^5$ 或-$SR^4$；而當 X 為氮時，為氫、$C_{1-6}$ 烷基、-$OR^4$ 或-$NR^4R^5$；

$R^2$ 為氫、$C_{1-6}$-烷基、芳基、芳基-$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基-芳基、雜芳基、雜芳基-$C_{1-6}$-烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基、多環烷基、-$OR^6$、-$NR^6R^7$、-$SR^6$、-$SOR^6$ 或-$SO_2R^6$，各基可視需要經一個或多個選自下列之取代基取代：鹵素、-CN、-$NO_2$、-$NH_2$、-OH、-$OR^6$、-COOH、-$C(O)OR^6$、-O-$C(O)R^6$、-$NR^6R^7$、-$NHC(O)R^6$、-$C(O)NR^6R^7$、-$SR^6$、-$S(O)R^6$、-$SO_2R^6$、-$NHSO_2R^6$、-$SO_2NR^6R^6$、-$C(S)NR^6R^6$、-$NHC(S)R^6$、-O-$SO_2R^6$、芳基、雜芳基、甲醯基、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基及 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^3$ 為氫、$C_{1-6}$-烷基、芳基-$C_{1-6}$-烷基、雜芳基 $C_{1-6}$-烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基、多環烷基；

m 為 1 至 4；

n 為 1 至 3；

$R^4$ 及 $R^5$ 獨立地為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^6$ 及 $R^7$ 獨立地為氫、$C_{1-6}$-烷基、芳基、芳基-$C_{1-6}$-烷基、雜芳基、雜芳基-$C_{1-6}$-烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或多環烷基，各基可視需要經一個或多個選自下列所成組群之取代基所取代：鹵素、$C_{1-6}$-烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、-OH、-COOH、-COO-$C_{1-6}$ 烷基、$-CONH_2$、甲醯基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中，該 $C_{1-6}$-烷基、雜環基、雜芳基及芳基可經 1-6 個選自下列所成組群之取代基所取代：F、Cl、Br、I、$R^8$、$-NR^8R^9$、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、$-C_2R^8$、$-N_3$、$-SO_2CH_3$、$-OR^8$、$-SR^8$、$-C(=O)NR^8R^9$、$-NR^8C(=O)R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-(CH_2)_qOR^8$、$-OC(=O)R^8$、$-OC(=O)NR^8R^9$ 及 $-NR^8C(=O)OR^8$，

其中，$R^8$ 及 $R^9$ 各自為氫或低碳數烷基(例如 $C_1$-$C_6$ 烷基，較佳為甲基、乙基、異丙基或異丁基)、含芳族基之類或含經取代之芳族基類(經一個或多個上述取代基所取代)。$R^6$ 與 $R^7$ 或 $R^8$ 與 $R^9$ 可形成 $C_{1-10}$ 環烷基官能度(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及金鋼烷基)。具代表性之含芳族基之類包含吡啶基、喹啉基、嘧啶基、苯基及苯甲基[其中，前述基之任一者可適度地經如上文定義之至少一個取代基(特別包含低碳數烷基、鹵素及/或胺基取代基)取代]。其他代表性芳族環系統陳述於 Gibson 等人，*J. Med. Chem.* 39：4065 (1996)。

此等化合物及其醫藥上可接受之鹽的異構物、混合物、包含外消旋混合物、對映體、非對映異構物及互變異構物亦包含於本發明。

本發明更詳言之係關於式(I)之衍生物，其中：

雙鍵之幾何態為 E；

X 為 N 或 C-$R^2$；

$R^1$ 為氫；

$R^2$ 為 -$OR^6$；

$R^3$ 為氫；

n 為 1；

m 為 2；及

$R^6$ 為烷基、芳基或雜環基；及

本發明亦關於此等化合物的異構物、混合物，包含其外消旋混合物、對映體、非對映異構物及互變異構物及其醫藥上可接受之鹽，以及其使用作為 nAChRs 配位子之用途。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可使用於製備預防或治療與 nAChRs (特別是在中樞神經系或是胃腸系內之 nAChRs)功能失常有關之障礙或疾病用的醫藥組合物及/或醫藥品。“治療”一詞可涵蓋對於所思及之病症及/或發病期間的有利效果。

可被治療之此等障礙實例包含神經變性型障礙，包含中樞神經系之障礙，例如：阿茲海默症及其他型痴呆、行動障礙如帕金生氏症、藥癮、行為障礙及胃腸系統內之發

炎性障礙。該等化合物亦可作為，例如，治療急性、慢性或復發性疼痛之鎮痛劑。

發明之詳細說明

【實施方式】

本文所述化合物、組合物及方法將由參考下述較佳具體實例而更臻明瞭。下述定義將用於界定本發明範疇：

本文所用之"芳族"係指3至10員，較佳5及6員環狀芳族及雜芳族環。

至於本文所用之"含芳族基之類"係指相當於或包含芳族基之部分。據此，苯基及苯甲基部分係包含於此定義中，因該二者係相當於或包含芳族基。

至於本文所用之$C_{1-6}$烷基基團(低碳數烷基基團)含有1至6個呈直鏈或分支鏈的碳原子，亦包含$C_{3-6}$環烷基部分及含有$C_{3-6}$環烷基部分的烷基基團。

本文所用之$C_{1-6}$烷氧基基團含有1至6個呈直鏈或分支鏈的碳原子，亦包含$C_{3-6}$環烷基及含有$C_{3-6}$環烷基部分的烷氧基基團。

至於本文所用之芳基基團係由苯基、萘基及茚基選出。

至於本文所用之雜芳基基團含有其中包含一個或多個由氧、硫及氮選出之雜原子的3至10員，較佳5或6員。適宜的5員環雜芳基部分之實例包含呋喃基、硫苯基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基及吡唑基。適宜的6員環雜芳基部分實例包含吡啶基、嘧啶基、吡哄基，其中，以吡啶基、嘧啶基較佳。

本文所用之鹵素為氯、碘、氟或溴。

至於本文所用之多環烷基基團為稠和環狀環結構。具代表性之多環烷基基團包含，但不限於：金鋼烷基、冰片烷基、原冰片烷基、冰片烯基、原冰片烯基。多環烷基基團亦可包含一個或多個雜原子，例如 N、O 或 S。

本文所用之雜環基基團含有其中包含一個或多個由氧、硫及氮選出之雜原子的 3 至 10 員。適宜的雜環基部分之實例包含，但不限於：六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、異噻唑烷基、噻唑烷基、異噁唑烷基、噁唑烷基、六氫吡咔基、四氫吡喃基及四氫呋喃基。

至於本文所用之環烷基基團含有 3 至 8 個碳原子。適宜的環烷基基團實例包含，但不限於：環丙基、環丁基、環戊丙基、環己基、環庚基及環辛基。

適宜的醫藥上可接受之鹽的實例包含無機酸加成鹽，例如：氯化物、溴化物、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽；有機酸加成鹽，例如：乙酸鹽、半乳糖二酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、乳酸鹽、羥基乙酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及抗壞血酸鹽；帶有酸性胺基酸之鹽，例如天冬胺酸鹽及麩胺酸鹽；鹼金屬鹽例如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽例如鎂鹽及鈣鹽；銨鹽；有機鹼鹽如三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、吡啶鹽、皮考啉鹽、二環己基胺鹽及 N,N'-二苯甲基伸乙二胺鹽；及帶有鹼性胺基酸之鹽，例如離胺酸鹽及精胺酸鹽。該等鹽於某些情形下可為水合物或乙醇溶劑化合

物。所提供之具代表性鹽係例如說明於美國專利第5,597,919號(專利權歸Dull等人)、5,616,716號(專利權歸Dull等人)及5,663,356號(專利權歸Ruecroft等人)。

至於本文所用之"激動劑"係指刺激其鍵結配搭體(基本上為受體)之物質。刺激是在特定的分析情況下被賦予定義，或是可在本文論及之文獻中顯見，使得在熟諳技藝之人士憑斷為實質上類似的環境下，對被認定為特定配搭體之"激動劑"或"拮抗劑"的某一因子或物質產生比較。刺激可定義為使藉由激動劑或部分激動劑與鍵結配搭體間之交互作用所誘發的部分作用或功能(可包含變構作用)增加。

至於本文所用之"拮抗劑"係指抑制其鍵結配搭體(基本上為受體)之物質。抑制是在特定的分析情況下被賦予定義，或是可在本文論及之文獻中顯見，使得在熟諳技藝之人士憑斷為實質上類似的環境下，對被認定為特定配搭體之"激動劑"或"拮抗劑"的某一因子或物質產生比較。抑制可定義為使藉由拮抗劑與鍵結配搭體間之交互作用所誘發的部分作用或功能(可包含變構作用)降低。

至於本文所用之"部分激動劑"，係指一種對其鍵結配搭體所提供之刺激量，係介於完全拮抗劑與由任何被認可之激動劑活性標準所界定的激動劑間之中間值的物質。應瞭解，刺激及抑制本質上的定義，係針對欲予以定義為激動劑、拮抗劑或部分激動劑的任一物質或任一類物質而設。至於本文所用之"實質活性"或"功效"，係關於鍵結配搭體複合物的生物效用之大體測定。就受體藥理學而論，其實質

活性或功效之定義間的關聯，係決定於鍵結配搭體(受體/配位子)複合物間之關聯及與特定生物性結果有關之活性的考量。例如，於某些情形下，實質活性可能依所涉及之特定第二信息系統而異。參照 Hoyer , D. 及 Boddeke, H.，*Trends Pharmacol Sci.* 14(7)：270-5 (1993)。熟諳技藝之人士應顯見此等具關聯性的詳細評估係在何處具相關性，亦應顯見彼等評估如何與本發明全文產生相關性。

至於本文所用神經傳導子之釋出，係由本文述及之化合物所調節，彼等化合物包含，但不限於乙醯膽鹼、多巴胺、正腎上腺素、血清素及麩胺酸鹽，本文所述化合物之功能係作為一種或多種 CNS nAChRs 之激動劑或部分激動劑。

I. 化合物

式(I)化合物具有一個或多個不對稱碳，因此式(I)化合物可呈異構物、外消旋混合物、對映體及非對映異構物的型式存在。此等各別化合物及其混合物應包含於本發明範疇。

下文為式(I)所示化合物：

(R)-及(S)-3((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶

(R)-及(S)-5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)嘧啶

(R)-及(S)-2-氯-5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-異丙氧基-5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-異丙氧基-5-((E)-2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-環丙基甲氧基-5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-5-((E)-2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙烯基)嘧啶

(R)-及(S)-2-氯-5-((E)-2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-環丙基甲氧基-5-((E)-2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-5-((E)-2-六氫吡啶-3-基乙烯基)嘧啶

(R)-及(S)-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-3-基)乙烯基)嘧啶

(R)-及(S)-2-氯-5-((E)-2-六氫吡啶-3-基乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-2-氯-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-3-基)乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-環丙基甲氧基-5-((E)-2-六氫吡啶-3-基乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-環丙基甲氧基-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-3-基)乙烯基)吡啶

5-((E)-2-六氫吡啶-4-基乙烯基)嘧啶

5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙烯基)嘧啶

2-氯-5-((E)-2-六氫吡啶-4-基乙烯基)吡啶

2-氯-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙烯基)吡啶

3-環丙基甲氧基-5-((E)-2-六氫吡啶-4-基乙烯基)吡啶

3-環丙基甲氧基-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙烯

基)吡啶

5-((E)-2-吖丁啶-3-基乙烯基)嘧啶

5-((E)-2-(1-甲基吖丁啶-3-基)乙烯基)嘧啶

5-((E)-2-吖丁啶-3-基乙烯基)-2-氯吡啶

5-((E)-2-(1-甲基吖丁啶-3-基)乙烯基)-2-氯吡啶

3-((E)-2-吖丁啶-3-基乙烯基)-5-環丙基甲氧基吡啶

3-((E)-2-(1-甲基吖丁啶-3-基)乙烯基)-5-環丙基甲氧基吡啶

(R)-及(S)-3-苯氧基-5-((E)-2-六氫吡啶-3-基乙烯基)吡啶

(R)-及(S)-3-苯氧基-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-3-基)乙烯基)吡啶

3-苯氧基-5-((E)-2-六氫吡啶-4-基乙烯基)吡啶

3-苯氧基-5-((E)-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙烯基)吡啶

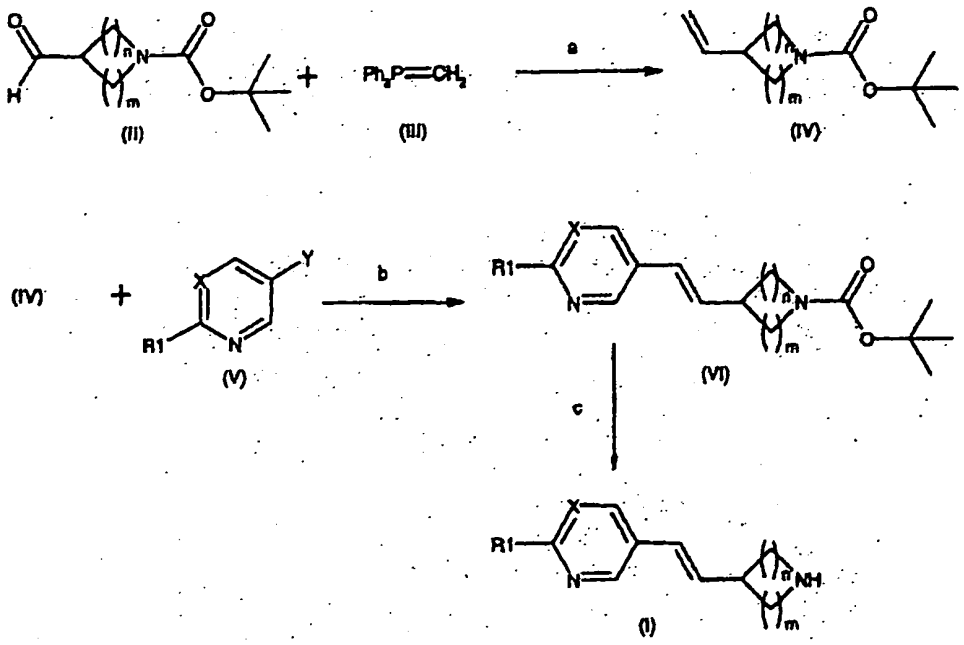
3-苯氧基-5-((E)-2-吖丁啶-3-基乙烯基)吡啶及

3-苯氧基-5-((E)-2-(1-甲基吖丁啶-3-基)乙烯基)吡啶。

此等化合物中的每一個，其各別之異構物、其混合物、包括其外消旋混合物、對映體、非對映異構物及互變異構物，及其醫藥上可接受之鹽亦應包含於本發明範疇。

II. 化合物之製備

然而其他合成策略將由熟諳技藝之人士所顯見，式(I)中，$R^3$為氫之化合物可藉由通式(II)之化合物，依下述通用合成式製得：



該通用合成式如下：

a)使通式(II)之醛與膦內鎓（phosphorane ylide）(III)反應；

b)使通式(IV)之乙烯基氮雜環烷與通式(V，其中 Y=鹵素)之雜芳基鹵化物反應；

c)消除通式(VI)化合物之第三丁氧羰基；

及單離產物，並視需要地轉換成醫藥上可接受之鹽。

通式(II)之醛與膦內鎓(III)之間的反應(a)，係在惰性氣體環境(例如於氮或氬)，惰性溶劑例如四氫呋喃中，在介於-10℃至反應混合物之沸點溫度間，較佳係介於約-5℃至約22℃之間的溫度間進行。

通式(IV)之乙烯基氮雜環烷與通式(V)之適宜雜芳基鹵化物間的反應(b)，較佳係在惰性氣體環境中，於催化劑如乙酸鈀、鹼如二異丙基乙基胺及無機鹽如氯化鋰存在下，惰性溶劑例如二甲基甲醯胺中，在介於 20℃至反應混合物之沸點溫度間進行。理想上，反應溫度係在約 110℃左右。

於另一具體實例，通式(IV)之乙烯基氮雜環烷與通式(V)之適宜雜芳基鹵化物間的反應(b)，較佳可在惰性氣體環境下(例如於氮或氬)，於催化劑如乙酸鈀及膦如三苯基膦存在下，在鹼性基質中，例如於鹼如三乙胺存在下，在介於 20℃至反應混合物之沸點溫度間，較佳在約 110℃左右的溫度進行。

反應(c)大體上係依據對其他分子不會有不良影響的慣用方法予以進行，特定言之，係使用 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts 於"有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis，第二版)"，A. Wiley—Interscience Publication (1991)中述及之方法。例如，去除通式(VI)化合物中之第三丁氧羰基的反應(c)，較佳係在惰性氣體環境(例如於氮或氬)，於酸如三氟乙酸存在下，惰性溶劑例如二氯甲烷中，在介於-10℃至反應混合物之沸點溫度間，較佳係介於約-5℃至約 22℃左右之間的溫度間進行。

另一方面，去除通式(VI)化合物中之第三丁氧羰基的反應(c)，較佳可在惰性氣體環境(例如於氮或氬)，藉由使三甲基甲矽烷基碘於惰性溶劑例如二氯甲烷中，在介於-10℃至反應混合物之沸點溫度間，較佳於約 22℃左右的溫度進行。

$R^3$ 不為氫之通式(I)衍生物，可由 $R^3$ 為氫原子之通式(I)化合物，依據對其他分子不會有不良影響的慣用胺烷基化方法予以進行，特定言之，係使用 R.C. Larock 於"有機轉形作用總論(Comprehensive Organic Transformations)"，VCH 出版社(1989)述及之方法予以獲得。

或者，$R^3$為甲基之通式(I)衍生物，可由$R^3$為氫的通式(I)化合物與甲醛溶液，於甲酸中，在22℃至反應混合物之沸點溫度間的溫度反應而獲得。

不可由商業行為獲得之通式(II)化合物，可藉由使用或採用Peschke B.等人於*Eur. J. Med. Chem.* **34**:363-380 (1999)述及之方法獲得，該文獻內容以引述方式納入本文中。

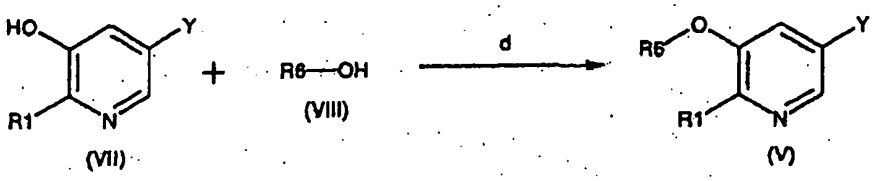
不可由商業行為獲得之通式(V)化合物，可藉由使用或採用PCT WO 00/75110述及之方法獲得，該文獻內容以引述方式納入本文中。

另一方面，通式(V)中各符號如下：

X為C-$R^2$；

$R^2$為-$OR^6$；及

$R^6$為$C_{1-6}$烷基、芳基-$C_{1-6}$-烷基、雜芳基-$C_{1-6}$-烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或多環烷基，此等基視需要經一個或多個選自下列取代基所取代：鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、-CN、-$NO_2$、-$NH_2$、-OH、-COOH、-COO-$C_{1-6}$烷基、-$CONH_2$、甲醯基、三氟甲基或三氟甲氧基之化合物，可藉由使通式(VII)中Y為鹵素，且$R^1$之定義如上的雜芳基鹵化物與通式(VIII)中$R^6$之定義如上的醇，依下述通用合成式予以獲得：




。

通式(VII)之雜芳基醇與通式(VIII)之適宜醇間的反應(d)，較佳係在惰性氣體環境下，於偶氮化物(diazene)如偶氮二羧酸二乙酯及膦如三苯基膦存在下，惰性溶劑如甲苯中，在介於 0℃至反應混合物之沸點溫度間，較佳在約 22℃左右的溫度至溶劑之沸點溫度間的溫度進行。

通式(I)之化合物可使用熟諳技藝之人士周知之方法予以單離及純化，該等方法包含例如結晶、層析及/或萃取。

於上述各式中，當 R 基之任一者或更多者本身在反應條件下為具潛在反應性的反應基或含有該等反應基，例如 -OH、-SH、$-NH_2$ 或 $-CO_2H$ 時，熟諳技藝之人士應顯見：此等官能基在反應期間可能需要使用適宜的“保護基”，以“阻斷”該 R 基的反應性。此等“保護” 基可依 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts[有機合成之保護基(第二版)，A. Wiley-Interscience Publication (1991)]之方法予以選擇、引入及切除。

通式(I)化合物及通式(IV)化合物，可藉由依據慣用方法分離其外消旋物(例如解析其對映體)，或藉由使用光學純化起始材料，而以其光學純化型製得。

可視需要將通式(I)化合物轉化成具無機酸或有機酸之加成鹽，該轉化方式係藉由例如使酸於適當溶劑，例如有機溶劑如醇、酮、醚或氯化溶劑中發生作用而進行。此等鹽亦為本發明之一部分。

具代表性的醫藥上可接受之鹽包含，但不限於苯磺酸鹽、溴化物、氯化物、檸檬酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸

鹽、羥基乙酸鹽、碘酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、亞甲基雙(β-氧萘甲酸鹽)、硝酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、磷酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、茶鹼乙酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、半半乳糖二酸鹽及半乳糖二酸鹽。

**III. 醫藥組合物**

依據本發明之醫藥組合物係包含式(I)化合物或其鹽，係以其純態或組合物的形式存在，其中，該組合物形式係以任何其他醫藥上可相容之產物組合，而該醫藥上可相容之產物可為惰性或具生理活性。此等組合物可為例如經口、非經腸、經直腸或局部投藥。

經口投藥之固體組合物實例包含，但不限於錠劑、丸粒、粉末(明膠膠囊、扁囊劑)及顆粒。此等組合物中，活性化合物係與一種或多種惰性稀釋劑例如澱粉、纖維素、蔗糖或二氧化矽混合，該混合作用理想上是在惰性氣體如氬之氣流下進行。

組合物亦可包含稀釋劑以外的物質，例如一種或多種潤滑劑如硬脂酸鎂或滑石、著色劑、包衣(包衣錠)或清漆。

經口投藥之液體組合物實例包含，但不限於醫藥上可接受之溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑，其基本上含有惰性稀釋劑如水、乙醇、甘油、植物油或液態石蠟。此等組合物可包括稀釋劑以外的物質，例如潤濕劑、甜味劑、增稠劑、調味劑及安定劑。

非經腸投藥之無菌組合物可包含例如：水性或非水性

溶液、懸浮液及乳液。適宜之溶劑及溶媒實例包含但不限於水溶液，較佳為緩衝劑水溶液、丙二醇、聚乙二醇、植物油，尤其是橄欖油、注射用有機酯類，例如油酸乙酯及其他適宜的有機溶劑。此等組合物亦可包含佐劑，尤其是潤濕劑、等張劑、乳化劑、分散劑及安定劑。此等無菌組合物可用若干方式予以滅菌，例如，藉由無菌過濾、摻混滅菌劑至組合物中、放射線照射及加熱。其亦可製成無菌固體組合物的形式，而可在使用時溶解於無菌水或任何其他無菌的注射用基質中。

經直腸投藥之組合物實例包含，但不限於栓劑及直腸膠囊，該組合物中，除了活性產物以外，可包含賦形劑如可可奶油、半合成甘油及聚乙二醇。

局部投藥用之組合物可包含例如：乳霜、藥水、洗眼劑、漱口水、鼻滴劑或氣溶膠。

該醫藥組合物亦可包含多種其他作為添加劑或佐劑的成分。現今環境中使用之醫藥上可接受的成分或佐劑實例包含抗氧化劑、自由基捕攫劑、胜肽、生長因子、抗生素、靜菌劑、免疫力抑制劑、抗凝血劑、緩衝劑、消炎劑、解熱劑、按時釋放黏合劑、麻醉劑、類固醇及皮質甾類。此等成分可提供其他治療功效、影響醫藥組合物之治療作用或是用於預防任何可能由投予醫藥組合物而引發之潛在副作用。於若干情況下，本發明化合物可與其他意欲用於預防或治療特定障礙之其他化合物一起使用作為醫藥組合物之一部分。

## IV. 治療方法

本文述及之化合物可使用於治療彼等曾建議由其他類型之菸鹼化合物進行治療的病情及障礙。例如參照：Williams 等人，*DN&P* 7(4):205-227 (1994)、Arneric 等人，*CNS Drug Rev.* 1(1):1-26 (1995)、Arneric 等人，*Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79-100 (1996)、Bencherif 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1413 (1996)、Lippiello 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1422 (1996)、Damaj 等人，*Neuroscience* (1997)、Holladay 等人，*J. Med. Chem.* 40(28):4169-4194 (1997)、Bannon 等人，*Science* 279:77-80(1998)、PCT WO 94/08992、PCT WO 96/31475，及美國專利第 5,583,140(專利權歸 Bencherif 等人)、5,597,919(專利權歸 Dull 等人)、5,604,231 (專利權歸 Smith 等人)。

該等化合物亦可使用作為輔助療法，而與用以處理前述類型之疾病及障礙的現有療法組合使用。於此情形下，較佳係以對 nAChR 亞型(例如彼等與肌肉及神經節有關的亞型)產生最少影響之方式投藥。此點可藉由標的輸藥(targeted drug delivery)及/或調整劑量，使該劑量為可以獲得所欲作用，但未達明顯副作用所需之臨界劑量而達成。該醫藥組合物可使用於改善任何與彼等病情、疾病及障礙有關的病徵。

可予以治療之病情及障礙實例包含神經學障礙、神經變性型障礙，特別是 CNS 障礙及發炎性障礙。CNS 障礙可

受藥物誘發；可歸因於遺傳體質、感染或創傷；或可能病因不明。CNS 障礙包括神經精神病學障礙、神經學疾病及精神病，且包含神經變性病、行為障礙、認知障礙及認知情感障礙。臨床上認為有數種 CNS 障礙歸因於 CNS 功能失常(亦即，因神經傳導子釋放量不適當、神經傳導子受體之屬性不適當及/或神經傳導子與神經傳導子受體間之交互作用不適當所致之障礙)。若干 CNS 障礙可能歸因於乙醯膽鹼、多巴胺、正腎上腺素及/或血清素不足。

可使用式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽、以及包含此等化合物之醫藥組合物予以治療之 CNS 障礙的實例包含初老期痴呆(早發性阿茲海默症)、老年痴呆(阿茲海默型痴呆)、路易氏體痴呆、微梗塞型痴呆、AIDS 相關型痴呆、HIV 痴呆、多發性腦梗塞、帕金生症候群(包含帕金生氏症)、皮克氏病、進行性核上麻痺、 亨廷頓舞蹈病、遲發性不自主運動、動作亢進、癲癇、躁狂、注意力不足障礙、焦慮、抑鬱、閱讀障礙、精神分裂抑鬱症、強迫觀念及強迫行為障礙、妥瑞氏症候群、輕度認知損傷(MCI)、年齡相關型記憶力損傷(AAMI)、過早型健忘及認知障礙[該認知障礙係與年齡有關，或涉及酒精中毒或免疫不足症候群，或是與血管障礙、基因交換(例如，三染色體 21)或與注意力不足或學習力不足、急性或慢性神經變性病如肌萎縮性脊髓側索硬化、多發性硬化、周邊神經營養及腦或脊椎創傷有關]。此外，該化合物可用於治療菸鹼上癮及/或其他與致依賴性物質(例如酒精、古柯鹼、海絡英及鴉片、神經刺激

劑、苯并二氮䓬類及巴比妥鹽類)有關之行為障礙。該等化合物亦可使用於治療在胃腸系統內展現發炎特徵之病症如孔恩氏(Crohn's)症、過敏性腸症候群及潰瘍性結腸炎及腹瀉。

化合物之投藥方式可有不同變化。該等化合物可藉由吸入投藥 [例如以鼻用氣溶膠或使用美國專利第 4,922,901 號(專利權歸 Brooks 等人)所述類型之傳輸物件的形式呈現]；局部投藥(例如以藥水的形式呈現)；經口投藥(例如以含於溶劑之液體形式如水性或非水性液體呈現，或含於固體載體中)；靜脈投藥(例如含於右旋葡萄糖或鹽水溶液中)；呈輸液或注射液(例如含於醫藥上可接受之液體或液體混合物中的懸浮液或乳液)；鞘內投藥；腦血管內投藥；或經皮投藥(例如使用經皮貼片)。雖然該等化合物可用大量活性化學物的形式予以投藥，但較佳本發明各化合物係呈能夠有效率且有功效的投藥之醫藥組合物或調配物的形式。此等化合物投藥方法之實例應為熟諳技藝之人士所顯見。例如，該等化合物可呈錠劑、硬質明膠膠囊或按時釋放之膠囊的形式予以投藥。至於另一實例，該等化合物可使用貼片技術等類型經皮輸送，該技術可得自 Novartis and Alza 公司。 本發明醫藥組合物可用間歇、漸進、連續、恆常或控制速度的方式投藥至溫血動物(例如哺乳動物如小鼠、大鼠、貓、兔子、狗、豬、牛或猴子)；但較佳投藥於人。此外，該醫藥調配物每天投藥時間及次數可有不同變化。投藥較佳係使得該醫藥調配物之活性成分可與受藥體內能影

響 CNS 或胃腸(GI)道之功能的受體部位發生交互作用。更詳言之，治療 CNS 障礙時，投藥較佳係使得對於彼等對 CNS 功能有效之相關受體亞型的作用達最適宜狀態，但對於肌肉類受體亞型的作用為最小。其他適宜投予本發明化合物的方法係說明於美國專利第 5,604,231 號 (專利權歸 Smith 等人)，該案揭示之全部內容以引述方式納入本文中。

該化合物之適宜劑量，係用以預防該障礙之病徵發生，或是治療該病患所患障礙之某些病徵的有效量。至於“有效量”、“治療量”或“有效劑量”係指足以誘發所需醫藥效果或治療效果，由而致使有效預防或治療該障礙之量。因此，當治療 CNS 障礙時，化合物之有效量是足以通過受藥體之血液-腦屏障、鍵結於受藥體腦部相關的受體部位、並活化相關的菸鹼受體亞型(例如，供神經傳導子分泌作用，由而致使有效預防或治療該障礙)的量。障礙之預防係藉由延遲障礙病徵之發生而達成。障礙之治療係藉由減少障礙相關病徵或改善障礙病徵之復發而達成。

有效劑量可有不同變化，其決定於多種因子例如病患病情、障礙病徵之嚴重度、以及醫藥組合物之投藥方式。就人類患者而言，典型化合物之有效劑量，一般係需要投予足以活化能促使神經傳導子(如，多巴胺)釋出之相關受體的量，但該量應不足以在骨骼肌及神經節誘發任何顯著程度的效果。化合物的有效劑量當然依病患而異，但大體上包含在 CNS 發揮效果或發生其他所欲之治療效果的量，但低於在肌肉觀察到效果的量。

劑量依所欲效果、治療期間及所用的投藥途徑而定；就成人而言，一般係每天經口投予 0.05 毫克至 100 毫克之間的活性物質。

大體而言，醫生會參考年齡、體重及所有其他與病患有關之因子決定適宜劑量。

該等化合物較佳係具有通過病患之血液-腦屏障的能力。例如，此等化合物具有能力進入病患的中樞神經系統。能有效進行本發明之典型化合物的 log P 值一般大於約 0，通常大於約 0.5，且經常大於約 1。此等典型化合物的 log P 值一般小於約 3.5，通常小於約 3，有時小於約 2.5。Log P 值提供一化合物通過滲透屏障如生物膜之能力的評估標準。參照 Hansch 等人，*J. Med. Chem.* 11：1 (1968)。

該等化合物具有鍵結於病患腦部之 nAChRs 的能力，且於大多數情況下，可以造成該等 nAChRs(例如彼等可調節多巴胺釋出的受體)之活化作用。因此，此等化合物具有表現菸鹼藥理學的能力，而且，特定言之，能作為菸鹼激動劑或部分激動劑。有效進行本發明之典型化合物的受體鍵結常數一般係超過約 0.1 nM，通常超過約 1 nM，且經常超過約 10 nM。此等典型化合物的受體鍵結常數一般係少於約 1 μM，通常少於約 100 nM，且經常少於約 50 nM。受體鍵結常數提供一化合物鍵結於病患某些腦細胞之相關受體部位的一半之能力的評估標準。參照 Cheng 等人，*Biochem. Pharmacol.* 22：3099 (1973)。

依據本發明方法使用之化合物具有藉由有效誘引離子

流經神經末稍標本(preparations；例如視丘或紋狀體突觸體)，及/或由神經末稍標本分泌神經傳導子，而證明菸鹼功能的能力。如此，此等化合物具有造成相關神經元被活化，並釋出或分泌乙醯膽鹼、多巴胺或其他神經傳導子的能力。大體而言，可用於進行本發明之典型化合物能有效提供的相關受體活化作用量，為由(S)-(-)-菸鹼所提供之最大量的至少約 30%，一般至少約 50%，經常至少約 75%。一般說來，可用於進行本發明之典型化合物在誘發相關受體活化作用上，比(S)-(-)-菸鹼更有力。大體而言，可用於進行本發明之典型化合物能有效提供的多巴胺分泌量，為由(S)-(-)-菸鹼所提供之最大量的至少約 50%，一般至少約 75%，經常至少約 100%。可用於進行本發明之某些化合物可提供的多巴胺分泌量，超過(S)-(-)-菸鹼所提供之最大量。一般說來，可用於進行本發明之典型化合物在誘發神經傳導子分泌(如巴胺分泌)上，比(S)-(-)-菸鹼的強度低。

當本發明化合物係以依本發明方法之有效量使用時，不具誘發人類肌肉之 nAChRs 活化至任何顯著程度的能力。關於此點，本發明化合物證明，其在使同位素鈉離子流經表現肌肉型菸鹼乙醯膽鹼受體細胞標本的 nAChRs 之能力不佳。如是，此等化合物展現極高的受體活化作用常數或 $EC_{50}$ 值(亦即，提供使一半的病患骨骼肌相關受體部位活化所需之化合物濃度的標準值)(亦即，該值高於約 100 $\mu$M)。大體而言，可用於進行本發明之典型較佳化合物所活化之同位素鈉離子流，為由 S(-)菸鹼所提供之最大量之 10%

以下，一般為 5%以下。

當本發明化合物係以依本發明方法之有效量使用時，不具誘發人類神經節之 nAChRs 活化至任何顯著程度的能力。關於此點，本發明化合物對抗那些對心血管副作用負有責任之 nAChRs 的選擇性是藉由那些化合物缺乏活化腎上腺嗜鉻組織之菸鹼功能的能力所證明。該等化合物本身使同位素鈉離子流經衍生自腎上腺之細胞標本的 nAChRs 之能力不佳。大體而言，可用於進行本發明之典型較佳化合物最多活化同位素鈉離子流，為由 S(-)菸鹼所提供之最大量之 10%以下，一般為 5%以下。

該等化合物為有效係有效傾向於對 CNS 障礙之進行提供相當程度的預防、改善 CNS 障礙之病徵、以及改善 CNS 障礙的復發至相當程度。不過，該等化合物的此等有效量並不足以誘發任何可感知之不為所欲的菸鹼菸鹼作用，諸如藉由在標本的作用減低之佐證，被認為是在心血管系統之作用或是對骨骼肌之作用的應證。如此，本發明化合物之投予，係提供一種治療窗口，藉此對某些 CNS 障礙提供治療，並防止不為所欲之周邊菸鹼菸鹼作用/副作用。亦即，本發明化合物之有效劑量係足以對 CNS 提供所欲之作用，但卻不足以(亦即，不是位於足夠高的量)提供不為所欲之副作用。較佳，能促成 CNS 障礙之治療的本發明化合物的有效投藥，係發生於投予低於能造成任何顯著程度副作用的量的 1/3，經常為低於該量的 1/5，通常是低於該量的 1/10。

**合成實施例**

茲提供下述合成實施例以說明本發明，但該等實施例不應用以限制本發明。此等實施例中，所有份數及百分比皆是以重量計，除非另有說明。反應產率係以莫耳百分比計之。

**實施例 1：外消旋 3-(E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶半半乳糖二酸鹽**：

將三氟乙酸(0.91 立方公分，11.7 毫莫耳)滴加至含有 0.44 克(11.7 毫莫耳) 外消旋 3-{(E)-2-[5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]乙烯基}吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之 4.5 立方公分二氯甲烷的溶液中，使之於氬氣下冷卻至 0℃。反應混合物於此溫度中攪拌 0.5 小時，再於 22℃左右的溫度下攪拌 20 小時，然後於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。取油狀殘留物置於 5 立方公分水中，於所得溶液添加 28%氨水溶液使之變成鹼性(pH=8)，再以 25 立方公分二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相以 25 立方公分水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得 0.225 克橘色油，藉矽膠層析[洗提液：二氯甲烷/甲醇(9/1 然後 8/2，體積比)]純化。使該等部分於減壓下(2.7 kPa)濃縮，獲得 0.1 克(0.36 毫莫耳)橘色油。在含此油於 2 立方公分甲醇的溶液中添加半乳糖二酸(0.038 克，0.18 毫莫耳)，再添加 0.5 立方公分水至其中。使混合物回流，冷卻至 22℃左右的溫度，過濾去除不溶物。濾液於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，取油狀殘留物置於 2 立方公分乙醇中。過濾去除沈澱之固體，以 2 立方公分乙酸異丙酯及 2 立方公分二異丙基醚依次洗滌，於 40℃

真空下(2.7 kPa)乾燥，製得 0.088 克呈灰褐色固體狀之外消旋 3-(E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基]-5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶半半乳糖二酸鹽。質量光譜(EI)：m/z 274 ($M^+$)，m/z 232。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6 及數滴 $CD_3COOD$ d4，δ 以 ppm 計]：1.61 (m: 2H)；1.82 (m: 1H)；1.98 (m: 2H)；2.17 (m: 1H)；2.96 (dd，J =10.5 及 8.5 Hz: 1H)；3.07(m: 1H)；3.10 至 3.40 (m: 2H)；3.41 (dd，J =10.5 及 7.5 Hz: 1H)；3.50 (ddd，J =12-9.5 及 3 Hz: 2H)；3.79 (s: 1H)；3.87 (dt，J =12 及 4.5 Hz: 2H)；4.24 (s: 1H)；4.69 (m: 1H)；6.43 (dd，J=16 及 7 Hz: 1H)；6.56 (d，J =16 Hz: 1H)；7.49 (m: 1H)；8.20 (m: 2H)。

外消旋 3-{(E)-2-[5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]乙烯基}吡咯烷-1-羧酸第三丁酯可如下文般製備：

將乙酸鈀(0.117 克，0.52 毫莫耳)、0.678 克(16 毫莫耳)氯化鋰及 7.25 立方公分(42 毫莫耳)乙基二異丙基胺依序加至置於氬氣下且含有 1.33 克(5.17 毫莫耳)3-溴-5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶及 1.2 克(5.17 毫莫耳)外消旋 3-乙烯基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之 15 立方公分二甲基甲醯胺中。於 110℃攪拌下加熱 3 小時後，反應混合物於 22℃左右的溫度下攪拌 2 小時，然後於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。取油狀殘留物置於 50 立方公分乙酸乙酯中，所得溶液以 2 次 25 立方公分水、25 立方公分飽和碳酸氫鹽溶液、2 次 25 立方公分水及 25 立方公分飽和氯化鈉溶液依序洗滌，接著以硫酸鎂脫水，過濾，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得 1.4 克棕色

油，殘留物藉矽膠層析[洗提液：環己烷/乙酸乙酯(8/2，體積比)]純化。使該等部分於減壓下(2.7 kPa)濃縮，獲得 0.44 克黃色油，該油不需進一步純化即可使用於其他合成中。

3-溴-5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶可如下文般製備：

將偶氮二羧酸二乙酯(7.1 立方公分，45 毫莫耳)滴加至置於氬氣下且含有 5.22 克(30 毫莫耳)5-溴吡啶-3-醇、4.69 克(45 毫莫耳)四氫吡喃-4-醇及 11.8 克(45 毫莫耳)三苯基膦之 150 立方公分甲苯中。回流攪拌下加熱 20 小時後，將反應混合物溫度調至 22℃左右，然後以 2 次 75 立方公分水、2 次 75 立方公分飽和碳酸氫鹽溶液、2 次 75 立方公分水及 75 立方公分飽和氯化鈉溶液依序洗滌，接著以硫酸鎂脫水，過濾，然後於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得橘色油。殘留物與 100 立方公分二異丙基醚混合，過濾去除所形成之固體，以 2 次 25 立方公分二異丙基醚洗滌，濾液於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得 10 克橘色油。殘留物藉矽膠層析[洗提液：環己烷/乙酸乙酯(8/2，體積比)]純化。使該等部分於減壓下(2.7 kPa)濃縮，獲得 7.3 克呈黃色油狀之 3-溴-5-(四氫吡喃-4-基氧基)吡啶。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6，$\delta$ 以 ppm 計]：1.59 (m: 2H)；1.99 (m: 2H)；3.49 (ddd，J =12.5-9.5 及 3 Hz: 2H)；3.87 (dt，J =12.5 及 4.5 Hz: 2H)；4.75 (m: 1H)；7.82 (dd，J=2.5 及 2 Hz: 1H)；8.28 (d，J =2 Hz: 1H)；8.33 (d，J=2.5 Hz: 1H)。

外消旋 3-乙烯基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯可如下文般製備：

將含有正丁基鋰(44立方公分之1.6N溶液)之己烷滴加至置於氬氣下之其中含有25.5克(71毫莫耳)溴化三苯基甲基鏻的300立方公分四氫呋喃懸浮液，冷卻至0℃。反應混合物於0℃攪拌0.5小時，接著，使之與其中含有7.1克(35.6毫莫耳)外消旋3-甲醯基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之100立方公分四氫呋喃溶液混合。於22℃左右的溫度下反應2.5小時後，將混合物倒入600立方公分飽和氯化銨水溶液中。添加乙酸乙酯後，傾析去除有機相，以水洗滌兩次，再以飽和氯化鈉溶液洗滌，接著以硫酸鎂脫水，減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。殘留油藉矽膠層析[洗提液：環己烷/乙酸乙酯(95/5然後9/1，體積比)]純化。使該等部分於減壓下(2.7 kPa)濃縮，獲得6.3克呈無色油狀之外消旋3-乙烯基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯。質量光譜(ES)：m/z 198 ($MH^+$)，m/z =142。

**實施例2：外消旋5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-嘧啶半半乳糖二酸鹽**：

將三氟乙酸(1.2立方公分，15.6毫莫耳)滴加至含有0.43克(1.56毫莫耳)外消旋3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之6立方公分二氯甲烷的溶液中，使之於氬氣下冷卻至0℃。反應混合物於此溫度中攪拌0.5小時，再於22℃左右的溫度下攪拌20小時，然後於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。取油狀殘留物置於5立方公分水中，於所得溶液添加28%氨水溶液使之變成鹼性(pH=8)，再以25立方公分二氯甲烷萃取3次。合併之有機相以25立方公分水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲

得 0.126 克橘色油，藉矽膠層析[洗提液：二氯甲烷/甲醇(9/1 然後 8/2，體積比)]純化。使該等部分於減壓下(2.7 kPa)濃縮，獲得 0.1 克(0.57 毫莫耳)橘色油。在含此油於 2 立方公分甲醇的溶液中添加半乳糖二酸(0.06 克，0.28 毫莫耳)，再添加 0.5 立方公分水至其中。使混合物回流，冷卻至 22℃左右的溫度，過濾去除不溶物。濾液於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，取油狀殘留物置於 2 立方公分乙醇中。過濾去除沈澱之固體，以 2 立方公分乙酸異丙酯及 2 立方公分二異丙基醚依次洗滌，於 40℃真空下(2.7 kPa)乾燥，製得 0.1 克呈赭色固體狀之外消旋 5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-嘧啶半半乳糖二酸鹽。質量光譜(DCI)：m/z 176 ($MH^+$)。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6 及數滴 $CD_3COOD$ d4，$\delta$ 以 ppm 計]：1.82 (m: lH)； 2.18 (m: 1H)；2.98 (dd，J =11 及 8.5 Hz: lH)； 3.10 (m: 1H)；3.20 (m: 1H)；3.33 (m: 1H)；3.42 (dd，J =11 及 7.5 Hz: lH)；3.79 (s: lH)；4.24 (s: lH)；6.55(限於 AB: 2H)；8.87 (s: 2H)；9.04(s: lH)。

外消旋 3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯可如下文般製備：

將乙酸鈀(0.117 克，0.52 毫莫耳)、0.678 克(16 毫莫耳)氯化鋰及 7.25 立方公分(42 毫莫耳)乙基二異丙基胺依序加至置於氬氣下且含有 0.822 克(5.17 毫莫耳)5-溴嘧啶及 1.2 克(5.17 毫莫耳)外消旋 3-乙烯基吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之 15 立方公分二甲基甲醯胺中。於 110℃攪拌下加熱 3 小時後，反應混合物於 22℃左右的溫度下攪拌 2 小時，然後於

減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。取油狀殘留物置於 50 立方公分乙酸乙酯中，所得溶液以 2 次 25 立方公分水、25 立方公分飽和碳酸氫鹽溶液、2 次 25 立方公分水及 25 立方公分飽和氯化鈉溶液依序洗滌，接著以硫酸鎂脫水，過濾，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得 1.1 克棕色油，殘留物藉矽膠層析[洗提液：環己烷/乙酸乙酯(8/2，體積比)]純化。使該等部分於減壓下(2.7 kPa)濃縮，獲得 0.43 克呈油狀之外消旋 3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6，$\delta$ 以 ppm 計]：1.42 (s: 9H)；1.78 (m: 1H)； 2.05 (m: 1H)；2.90 至 3.15 (m: 2H)；3.15 至 3.60 (m: 3H)；6.51 (d，J =16.5 Hz: 1H)；6.64(dd，J =16.5 及 7 Hz: 1H)； 8.89 (s: 2H)；9.04(s: 1H)。

**實施例 3：(+)-5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-嘧啶半乳糖二酸鹽**：

在 22℃左右的溫度下，將二甲基甲矽烷基碘化物(0.2 立方公分，1.4 毫莫耳)滴加至置於氬氣下之含有 0.26 克(0.944 毫莫耳) (+)-3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之 10 立方公分二氯甲烷的溶液中。於此溫度中攪拌 2 小時後，使反應混合物與 15 立方公分 5%氨水溶液混合，再於 22℃左右的溫度下攪拌 1 小時，然後靜置。分離出水相，以二氯甲烷萃取。合併之有機相以水洗滌 2 次，再以飽和氯化鈉水溶液洗滌，然後以硫酸鎂脫水，過濾，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得 0.06 克橘色油。加半乳糖二酸(0.035 克，0.16 毫莫耳)至含有此油之 6 立方公分甲

醇溶液中，然後再加 0.6 立方公分水至其中。使混合物回流，冷卻至 22℃ 左右的溫度，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。使油狀殘留物在 5 立方公分二異丙基醚中搗碎，過濾去除所形成之固體，於 45℃ 真空下(2.7 kPa)乾燥，製得 0.072 克呈黃色固體狀之 (+)-5-(E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-嘧啶半乳糖二酸鹽。質量光譜(DCI)：m/z =176 ($MH^+$)。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6 及數滴 $CD_3COOD$ d4，$\delta$ 以 ppm 計]：1.81 (m: 1H)； 2.19 (m: 1H)；2.98 (dd，J =11 及 9 Hz: 1H)； 3.10 (m: 1H)；3.21 (m: 1H)；3.33 (m: 1H)；3.43 (dd，J =11 及 8 Hz: 1H)；3.79 (s: 2H)；4.25 (s: 2H)；6.56(限於 AB: 2H)；8.88 (s: 2H)；9.05(s: 1H)。

(+)-3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯可如下文般製備：

將 3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之外消旋混合物(0.5 克)分兩份注射至其中含有 1.2 公斤不對稱靜相 Chiralpak AS™ 20$\mu$m 之直徑 8 公分的管柱中[流速：130 毫升/分鐘，洗提液：庚烷/甲醇/乙醇(98/1/1，體積比)]。於減壓下(2.7 kPa)濃縮該等部分，獲得 0.24 克(+)-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯及 0.27 克(-)-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯。(+)-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯係在直徑 4.6 毫米，長度 250 毫米之 Chiralpak AS™ 20$\mu$m 管柱中[流速：1 毫升/分鐘，洗提液：庚烷/甲醇/乙醇(98/1/1，體積比)]，以 14.2 分鐘之保留時間自第一部分洗提出。$^1$H NMR 光譜

[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6，$\delta$ 以 ppm 計]：1.43 (s: 9H)；1.79 (m: 1H)； 2.06 (m: 1H)；2.95 至 3.15 (m: 2H)；3.20 至 3.35 (m: 1H)；3.44 (ddd，J =11-8.5 及 3 Hz: 1H)；3.53(寬 dd，J =10 及 7.5 Hz: 1H)；6.52(d，J =16.5 Hz: 1H)；6.63(d，J =16.5 及 7 Hz: 1H)； 8.89 (s: 2H)；9.04(s: 1H)。(-)-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯係在直徑 4.6 毫米，長度 250 毫米之 Chiralpak AS™ 20$\mu$m 管柱中[流速：1 毫升/分鐘，洗提液：庚烷/甲醇/乙醇(98/1/1，體積比)]，以 17 分鐘之保留時間自第二部分洗提出。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6，$\delta$ 以 ppm 計]：1.43 (s: 9H)；1.79 (m: 1H)； 2.06 (m: 1H)；2.95 至 3.15 (m: 2H)；3.20 至 3.35 (m: 1H)；3.44 (ddd，J =11-8.5 及 3 Hz: 1H)；3.53(寬 dd，J =10 及 7.5 Hz: 1H)；6.52(d，J =16.5 Hz: 1H)；6.63(d，J =16.5 及 7 Hz: 1H)；8.89 (s: 2H)；9.04(s: 1H)。

**實施例 4：(-)-5-((E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-嘧啶半乳糖二酸鹽**：

在 22℃左右的溫度下，將二甲基甲矽烷基碘化物(0.2 立方公分，1.4 毫莫耳)滴加至置於氬氣下之含有 0.29 克 (1.053 毫莫耳) (-)-3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯之 10 立方公分二氯甲烷的溶液中。於此溫度中攪拌 2 小時後，使反應混合物與 15 立方公分 5%氨水溶液混合，再於 22℃左右的溫度下攪拌 1 小時，然後靜置。分離出水相，以二氯甲烷萃取。合併之有機相以水洗滌 2 次，再以飽和氯化鈉水溶液洗滌，然後以硫酸鎂脫水，過濾，

於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，獲得 0.1 克橘色油。加半乳糖二酸(0.06 克，0.28 毫莫耳)至含有此油之 10 立方公分甲醇溶液中，然後再加 1 立方公分水至其中。使混合物回流，冷卻至 22℃左右的溫度，於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾。使油狀殘留物在 5 立方公分二異丙基醚中搗碎，過濾去除所形成之固體，於 45℃真空下(2.7 kPa)乾燥，製得 0.094 克呈黃色固體狀之 (-)-5-(E)-2-吡咯烷-3-基乙烯基)-嘧啶半乳糖二酸鹽。質量光譜(DCI)：m/z =176 ($MH^+$)。$^1$H NMR 光譜[300 MHz，$(CD_3)_2SO$ d6 及數滴 $CD_3COOD$ d4，$\delta$ 以 ppm 計]：1.82 (m: lH)； 2.19 (m: 1H)；2.98 (dd，J =11 及 9 Hz: lH)； 3.10 (m: 1H)；3.21 (m: 1H)；3.32 (m: 1H)；3.43 (dd，J =11 及 7.5 Hz: lH)；3.79 (s: 2H)；4.25 (s: 2H)；6.56(限於 AB: 2H)；8.88 (s: 2H)；9.05(s: lH)。

(-)-3-((E)-2-嘧啶-5-基乙烯基)吡咯烷-1-羧酸第三丁酯可如實施例 3 所述般予以製備。

**實施例 5：Log P 值之決定**：

Log P 值被使用於評估化合物通過血液-腦屏障的相對能力[Hansch 等人，*J. Med. Chem.* 11：1 (1968)]，該值係使用分子模擬公司( Molecular Simulation, Inc.)之 Cerius$^2$ 軟體組 3.5 版予以計算。

**實施例 6：評估代表化合物之各種性質**：

下述分析係使用於決定本文所述若干化合物之鍵結親和力及其他藥理性質，該等分析大體上可用於評估本文所述之其他化合物。

**鍵結於中樞神經系統正乙醯膽鹼受體(CNS nAChR)之輻射配位子**

***α4β2 亞型***

將重 150-250 克之大鼠(雌性，Sprague-Dawley)置於 12 小時光/暗循環中，使之自由攝取水及食物(由 PMI 國際營養公司提供)。動物以 70% $CO_2$ 予以麻醉，然後斬首。取出腦部，置於冰冷平檯。取出大腦皮質，置於 20 倍體積(重量：體積)冰冷製備緩衝液[NaCl，137 mM；KCl，10.7 mM；$KH_2PO_4$，5.8 mM；$Na_2HPO_4$，8 mM；HEPES(不含酸)，20 mM；碘乙醯胺，5 mM；EDTA，1.6 mM；pH 7.4]；添加 PMSF(溶於甲醇，使之終濃度為 100μM)，懸浮液以 Polytron 均質化。均質液於 4℃下，以 18,000 xg 離心 20 分鐘，所得丸粒再懸浮於 20 倍體積冰冷水中。於冰上培育 60 分鐘後，在 4℃下，以 18,000 xg 離心 20 分鐘，收集到新的丸粒。該最終之丸粒再懸浮於 10 倍體積緩衝液中，貯存於-20℃。於分析當天把組織解凍，於 18,000 xg 離心 20 分鐘，接著再懸浮於冰冷 PBS (Dulbecco's 磷酸鹽緩衝鹽液，NaCl，138 mM；KCl，2.67 mM；$KH_2PO_4$，1.47 mM；$Na_2HPO_4$，8.1 mM；$CaCl_2$，0.9 mM；$MgCl_2$ 0.5mM；Invitrogen/Gibco；pH 7.4)，致使終濃度約 4 毫克蛋白質/毫升。蛋白質係以 Lowry 等人 *J. Biol. Chem.* 193：265-275 (1951)之方法，使用牛血清白蛋白酶作為標準物予以測定。

[$^3$H]菸鹼之鍵結係使用 Romano 等人於 *Science* 210：647-650 (1980)及 Marks 等人於 *Mol. Pharmacol.* 30:427-436

(1980)所述方法之改良法予以測定。[$^3$H]菸鹼(比活性=81.5 Ci/毫莫耳)得自 NEN 研究產物公司(NEN Research Products)。[$^3$H]菸鹼之鍵結係使用在 4℃培育 3 小時進行測定。培育係在 48 孔微滴定盤進行，每孔中含有約 400 微克蛋白質，最終培育量為 300 微升。培育緩衝液為 PBS，[$^3$H]菸鹼之終濃度為 5 nM。鍵結反應係藉由使用 Brandel Tissue Harvester，在 4℃下，將含有鍵結之配位子的蛋白質過濾至玻璃纖維濾器上(GF/B，Brandel)予以終止。將濾器浸泡於含有 0.33%聚伸乙基亞胺之去離子水中，以減少非專一性鍵結。各濾器以 1 毫升冰冷緩衝液洗滌 3 次。非專一性鍵結之測定係藉由在選用之孔中包含 10$\mu$M 非輻射活性 L-菸鹼(Acros Organics)予以進行。

受試化合物對[$^3$H]菸鹼鍵結的抑制件用，係藉由包含 7 種不同濃度的受試化合物，在選用之孔上進行測定。各濃度重複取三次，重複進行一次。抑制 50%專一性[$^3$H]菸鹼鍵結時之化合物濃度評估為 $IC_{50}$ 值。抑制常數(Ki 值)以 nM 計，係使用 Cheng 等人，*Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108 (1973)之方法，由 $IC_{50}$ 值進行計算。

**$\alpha$7 亞型**

將重 150-250 克之大鼠(雌性，Sprague-Dawley)置於 12 小時光/暗循環中，使之自由攝取水及食物(由 PMI 國際營養公司提供)。動物以 70% $CO_2$ 予以麻醉，然後斬首。取出腦部，置於冰冷平檯。取出海馬迴，置於 10 倍體積(重量：體積)冰冷製備緩衝液[NaCl，137 mM；KCl，10.7 mM；

$KH_2PO_4$，5.8 mM；$Na_2HPO_4$，8 mM；HEPES(不含酸)，20 mM；碘乙醯胺，5 mM；EDTA，1.6 mM；pH 7.4]；添加 PMSF(溶於甲醇，使之終濃度為 100μM)，懸浮液以 Polytron 均質化。均質液於 4℃下，以 18,000 xg 離心 20 分鐘，所得丸粒再懸浮於 10 倍體積冰冷水中。於冰上培育 60 分鐘後，在 4℃下，以 18,000 xg 離心 20 分鐘，收集到新的丸粒。該最終之丸粒再懸浮於 10 倍體積緩衝液中，貯存於-20℃。於分析當天把組織解凍，於 18,000 xg 離心 20 分鐘，接著再懸浮於冰冷 PBS (Dulbecco's 磷酸鹽緩衝鹽液，NaCl，138 mM；KCl，2.67 mM；$KH_2PO_4$，1.47 mM；$Na_2HPO_4$，8.1 mM；$CaCl_2$，0.9 mM；$MgCl_2$ 0.5mM；Invitrogen/Gibco；pH 7.4)，致使終濃度約 2 毫克蛋白質/毫升。蛋白質係以 Lowry 等人 *J. Biol. Chem.* 193：265-275 (1951)之方法，使用牛血清白蛋白酶作為標準物予以測定。

[$^3$H]MLA 之鍵結係使用 Davies 等人於 *Neuropharmacol.* 38：679-690 (1999)所述方法之改良法予以測定。[$^3$H]MLA (比活性=25-35 Ci/毫莫耳)得自 Tocris。[$^3$H]MLA 之鍵結係使用在 21℃培育 2 小時進行測定。培育係在 48 孔微滴定盤進行，每孔中含有約 400 微克蛋白質，最終培育量為 300 微升。培育緩衝液為 PBS，[$^3$H]MLA 之終濃度為 5 nM。鍵結反應係藉由使用 Brandel 組織收取器 (Tissue Harvester)，在室溫下，將含有鍵結之配位子的蛋白質過濾至玻璃纖維濾器上(GF/B，Brandel)予以終止。將濾器浸泡於含有 0.33%聚伸乙基亞胺之去離子水中，以減少非專一性

鍵結。各濾器以 1 毫升於室溫下之 PBS 洗滌 3 次。非專一性鍵結之測定係藉由在選用之孔中包含 50μM 非輻射活性 MLA 予以進行。

受試化合物對[$^3$H] MLA 鍵結的抑制件用，係藉由包含 7 種不同濃度的受試化合物，在選用之孔上進行測定。各濃度重複取三次，重複進行一次。抑制 50%專一性[$^3$H] MLA 鍵結時之化合物濃度評估為 $IC_{50}$ 值。抑制常數(Ki 值)以 nM 計，係使用 Cheng 等人，*Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108 (1973)之方法，由 $IC_{50}$ 值進行計算。

**測定多巴胺之釋出**

多巴胺之釋出係使用 Rapier 等人於 *J. Neurochem.* 54:937-45 (1990)所述之程序，由大鼠大腦獲得之紋狀體突觸體進行測定。將重 150-250 克之大鼠(雌性，Sprague-Dawley)置於 12 小時光/暗循環中，使之自由攝取水及食物(由 PMI 國際營養公司提供)。動物以 70% $CO_2$ 予以麻醉，然後斬首。迅速取出腦部並切開紋狀體。將得自 2 隻大鼠之紋狀體組織合併，並使用玻璃/玻璃均質器，於 5 毫升冰冷之含有 5 mM HEPES(pH 7.4)之 0.32 M 蔗糖中均質化。組織接著於 1,000 xg 離心 10 分鐘。傾出丸粒，上清液再於 12,000 xg 離心 20 分鐘。所得丸粒再懸浮於含有單胺氧化酶抑制劑之灌流緩衝液(128 mM NaCl，1.2 mM $KH_2PO_4$，2.4 mM KCl，3.2 mM $CaCl_2$，1.2 mM $MgSO_4$，25 mM HEPES，1 mM 抗壞血酸，0.02 mM 優降寧(pargyline) HCl 及 10 mM 葡萄糖，pH 7.4)，並於 25,000 xg 離心 15 分

鐘。該最終之丸粒再懸浮於 1.4 毫升灌流緩衝液，供立即使用。

將突觸體懸浮液放置於 37℃培育 10 分鐘，使之恢復代謝活性。添加[$^3$H]多巴胺([$^3$H]DA，比活性=28.0 Ci/毫莫耳，NEN 研究產物公司)，使[$^3$H]多巴胺之終濃度為 0.1μM，懸浮液再於 37℃培育 10 分鐘。將 50 微升該組織之等分試樣+100 微升灌流緩衝液加至 Brandel 上聯結系統(Brandel Suprafusion System，序號 2500，Gaithersburg，MD)之上聯結室。灌流緩衝液(室溫)以 3 毫升/分鐘之速度泵入該等室中，洗程 8 分鐘。接著花 40 秒將受試化合物(10μM)或菸鹼(10μM)施加至灌流液中。在整個試驗中，連續收集各室流出之各部分(每部分 12 秒)，以捕攫基礎釋出、激動劑誘發之波峰釋出，並再建立施用激動劑後之基線。將灌流液直接收集至閃爍小瓶中，再添加閃爍液至其中。所釋出之[$^3$H]DA 藉由閃爍計數予以定量。各室波峰之積分面積以其基線予以標準化。

釋出係以 L-菸鹼同等濃度所得之釋出百分比予以表示。於各分析中，各受試化合物係使用 2-3 室重複進行；取各重複之平均值。適宜時，定出受試化合物之劑量反應曲線。各化合物之最大活化作用(Emax)定為 L-菸鹼誘發之最大活化作用百分比。亦定義出導致特定離子流之最大活化作用的一半時之化合物濃度($EC_{50}$)。

**相對於周邊 nAChRs 之選擇性**

**於人類肌肉亞型之交互作用**

肌肉型 nAChR 之活化作用係建立於人類選殖株 TE671/RD，該選殖株係衍生自胚胎橫紋肌肉瘤 (Stratton 等人，*Carcinogen* 10：899-905，1989)。此等細胞表現具有類似肌肉型 nAChR 之藥理學(Lukas 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251：175-182，1989)、電生理學(Oswald 等人，*Neurosci. Lett.* 96：207-212，1989)及分子生物學(Luther 等人，*Neurosci.* 9：1082-1096，1989)特性。

依常規步驟[Bencherif 等人，*Mol. Cell. Neurosci.* 2：52-65 (1991)及 Bencherif 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257:946-953 (1991)]，使 TE671/RD 細胞維持於增殖生長相。細胞培養於其中含有 10%馬血清(Gibco BRL)、5%胎牛血清(HyClone，Logan UT)、1 mM 丙酮酸鈉、4 mM L-麩胺酸、50,000 單位青黴素-鏈黴素(Irvine Scientific)之 Dulbecco 氏改良型 Eagle 氏培養基(Gibco/BRL)。當細胞達 80%匯合(confluent)時，將之置於 6 孔聚苯乙烯盤(Costar)。當細胞達 100%匯合時，進行實驗。

依 Lukas 等人於 *Anal. Biochem.* 175：212-218(1988)所述之方法，使用 $^{86}Rb^{+}$流出物分析菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChRs)功能。於實驗之日，輕柔地由孔取出生長培養基，在各孔添加含有氯化 $^{86}$銣($10^{6}$ Ci/毫升)之生長培養基。細胞在 37℃培養至少 3 小時。待負載期後，去除過量之 $^{86}$銣，細胞以無標記之 Dulbecco 氏磷酸鹽緩衝鹽液(NaCl，138 mM；KCl，2.67 mM；$KH_2PO_4$，1.47 mM；$Na_2HPO_4$，8.1 mM；$CaCl_2$，0.9 mM；$MgCl_2$ 0.5mM；Invitrogen/Gibco；pH 7.4)

洗滌兩次，小心不擾亂細胞。繼之，使細胞曝露於 100μM 受試化合物或 100μM L-菸鹼(Acros Organics)或純粹於緩衝液中，歷時 4 分鐘。待曝露期後，取出含有釋出之 $^{86}Rb$ 的上清液，將之轉移至閃爍小瓶。添加閃爍液，以液體閃爍計數測定釋出之輻射活性。

在各分析中，於各點取 2 次重複，取其平均值。$^{86}Rb$ 之釋出量與正對照組(100μM 菸鹼)及負對照組(純粹為緩衝液)比較，以測定相對於 L-菸鹼之百分比釋出。

適宜時，定出受試化合物之劑量反應曲線。各化合物之最大活化作用(Emax)定為 L-菸鹼誘發之最大活化作用百分比。亦定義出導致特定離子流之最大活化作用的一半時之化合物濃度($EC_{50}$)。

**於大鼠神經節亞型之交互作用**

大鼠神經節 nAChR 之活化作用係建立於親鉻細胞瘤選殖株 PC12，該選殖株係衍生自大鼠腎上體髓質腫瘤之神經脊(neural crest)來源的連續選殖細胞株。此等細胞表現類似神經節之神經元 nAChRs[參照 Whiting 等人，*Nature* 327：515-518 (1987)；Lukas 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251：175-182 (1989)；Whiting 等人，*Mol. Brain Res.* 10：61-70 (1990)]。

依常規步驟[Bencherif 等人，*Mol. Cell. Neurosci.* 2：52-65 (1991)及 Bencherif 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257:946-953 (1991)]，使大鼠 PC12 細胞維持於增殖生長相。細胞培養於其中含有 10%馬血清(Gibco BRL)、5%胎牛血清

(HyClone，Logan UT)、1 mM 丙酮酸鈉、4 mM L-麩胺酸、50,000 單位青黴素-鏈黴素(Irvine Scientific)之 Dulbecco 氏改良型 Eagle 氏培養基(Gibco/BRL)。當細胞達 80%匯合時，將之置於其上塗佈 0.03%聚-L-離胺酸(Sigma，溶於 100 mM 硼酸)之 6 孔 Nunc 盤(Nunclon)。當細胞達 80%匯合時，進行實驗。

依 Lukas 等人於 *Anal. Biochem.* 175：212-218(1988)所述之方法，使用 $^{86}Rb^{+}$流出物分析菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChRs)功能。於實驗之日，輕柔地由孔取出生長培養基，在各孔添加含有氯化 $^{86}$銣($10^{6}$ Ci/毫升)之生長培養基。細胞在 37℃培養至少 3 小時。待負載期後，去除過量之 $^{86}$銣，細胞以無標記之 Dulbecco 氏磷酸鹽緩衝鹽液(NaCl，138 mM；KCl，2.67 mM；$KH_2PO_4$，1.47 mM；$Na_2HPO_4$，8.1 mM；$CaCl_2$，0.9 mM；$MgCl_2$ 0.5mM；Invitrogen/Gibco；pH 7.4)洗滌兩次，小心不擾亂細胞。繼之，使細胞曝露於 100 $\mu$M 受試化合物或 100 $\mu$M 菸鹼或純粹於緩衝液中，歷時 4 分鐘。待曝露期後，取出含有釋出之 $^{86}Rb^{+}$的上清液，將之轉移至閃爍小瓶。添加閃爍液，以液體閃爍計數測定釋出之輻射活性。

在各分析中，於各點取 2 次重複，取其平均值。$^{86}$Rb 之釋出量與正對照組(100 $\mu$M 菸鹼)及負對照組(純粹為緩衝液)比較，以測定相對於 L-菸鹼之百分比釋出。

適宜時，定出受試化合物之劑量反應曲線。各化合物之最大活化作用(Emax)定為 L-菸鹼誘發之最大活化作用百

分比。亦定義出導致特定離子流之最大活化作用的一半時之化合物濃度($EC_{50}$)。

**於人類神經節亞型之交互作用**

SH-SY5Y 細胞株係由源自人類周邊神經母細胞瘤之母細胞株 SK-N-SH 連續次選殖所衍生的連續細胞株。SH-SY5Y 細胞表現類似神經節之 nAChR(Lukas 等人，*Mol. Cell. Neurosci.* 4：1-12 ，1993)。

依常規步驟[Bencherif 等人，*Mol. Cell. Neurosci.* 2：52-65 (1991)及 Bencherif 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257:946-953 (1991)]，使 SHSY5Y 細胞維持於增殖生長相。細胞培養於其中含有 10%馬血清(Gibco BRL)、5%胎牛血清(HyClone，Logan UT)、1 mM 丙酮酸鈉、4 mM L-麩胺酸、50,000 單位青黴素-鏈黴素(Irvine Scientific)之 Dulbecco 氏改良型 Eagle 氏培養基(Gibco/BRL)。當細胞達 80%匯合時，將之置於 6 孔聚苯乙烯盤(Costar)。當細胞達 100%匯合時，進行實驗。

依 Lukas 等人於 *Anal. Biochem.* 175：212-218(1988)所述之方法，使用 $^{86}Rb^{+}$流出物分析菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChRs)功能。於實驗之日，輕柔地由孔取出生長培養基，在各孔添加含有氯化 $^{86}$ 銣[$10^{6}$(校核)Ci/毫升]之生長培養基。細胞在 37℃培養至少 3 小時。待負載期後，去除過量之 $^{86}$ 銣，細胞以無標記之 Dulbecco 氏磷酸鹽緩衝鹽液(NaCl，138 mM；KCl，2.67 mM；$KH_2PO_4$，1.47 mM；$Na_2HPO_4$，8.1 mM；$CaCl_2$，0.9 mM；$MgCl_2$ 0.5mM；

Invitrogen/Gibco；pH 7.4)洗滌兩次，小心不擾亂細胞。繼之，使細胞曝露於 100μM 受試化合物或 100μM 菸鹼或純粹於緩衝液中，歷時 4 分鐘。待曝露期後，取出含有釋出之 $^{86}Rb$ 的上清液，將之轉移至閃爍小瓶。添加閃爍液，以液體閃爍計數測定釋出之輻射活性。

在各分析中，於各點取 2 次重複，取其平均值。$^{86}Rb$ 之釋出量與正對照組(100μM 菸鹼)及負對照組(純粹為緩衝液)比較，以測定相對於 L-菸鹼之百分比釋出。

適宜時，定出受試化合物之劑量反應曲線。各化合物之最大活化作用(Emax)定為 L-菸鹼誘發之最大活化作用百分比。亦定義出導致特定離子流之最大活化作用的一半時之化合物濃度($EC_{50}$)。

使用文本述及之分析評估代表性化合物。結果指出本發明化合物選擇性地鍵結於 α4β2nAChRs，繼之並誘引多巴胺釋出。基本上，鍵結於 α4β2 之 Ki 值範圍係 1-100 nM，而多巴胺釋出之 $E_{MAX}$ 值達菸鹼產出之 100%。相反地，本發明化合物在彼等具周邊神經及肌肉系統代表特性之 nAChR 亞型的鍵結不良。因此，本發明化合物在中樞神經系統障礙之治療上具有治療潛力，並且不會產生與周邊神經系統交互作用有關之副作用。

業已揭示本發明之主題內容，應明瞭本發明之許多改良、置換及變異由本發明之觀點是為可能。應瞭解，本發明之實施可異於說明書所述者。此等改良、置換及變異應包含於本申請案範疇。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

公告本

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫）

※ 申請案號：98105971
※ 申請日期：97.2.10
原申請案號：093103017

※IPC 分類：C07D405/12 (2006.01)
A61K31/44 (2006.01)
A61K31/4453 (2006.01)

## 一、發明名稱：（中文/英文）

芳乙烯基氮雜環烷化合物及其製法及用途

ARYLVINYLAZACYCLOALKANE COMPOUNDS AND METHODS OF PREPARATION AND USE THEREOF

## 二、中文發明摘要：

本發明揭示一種新穎的式(I)乙烯基氮雜環烷化合物。該化合物為各種 nAChRs 的配位子。該化合物及其醫藥上可接受之鹽，可使用於製備供預防或治療涉及 nAChRs(特別是在中樞神經系統或胃腸系統中之 nAChRs)功能失常的相關障礙用之醫藥組合物及/或醫藥品。可予以治療之障礙類型實例包含神經變性型障礙，包含中樞神經系統障礙，例如阿茲海默症、認知障礙、行動障礙如帕金生氏症(Parkinson's disease)、藥癮、行為障礙及胃腸系統內之發炎性障礙。該等化合物亦可作為治療急性、慢性或復發性疼痛之鎮靜劑。

## 三、英文發明摘要：

Novel vinylazacycloalkane compounds of Formula (I) are disclosed. The compounds are ligands of various nAChRs. The compounds and their pharmaceutically acceptable salts can be used to prepare pharmaceutical compositions and/or medicaments

intended to prevent or treat disorders associated with dysfunction of nAChRs, especially within the central nervous system or the gastrointestinal system. Examples of types of disorders that can be treated include neurodegenerative disorders, including central nervous system disorders such as Alzheimer's disease, cognitive disorders, motor disorders such as Parkinson's disease, drug addiction, behavioral disorders and inflammatory disorders within the gastrointestinal system. The compounds can also serve as analgesics in the treatment of acute, chronic or recurrent pain.

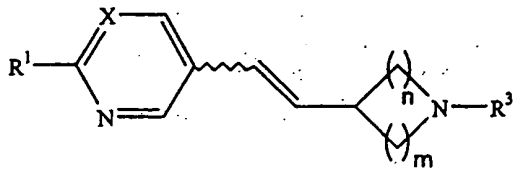
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　無　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



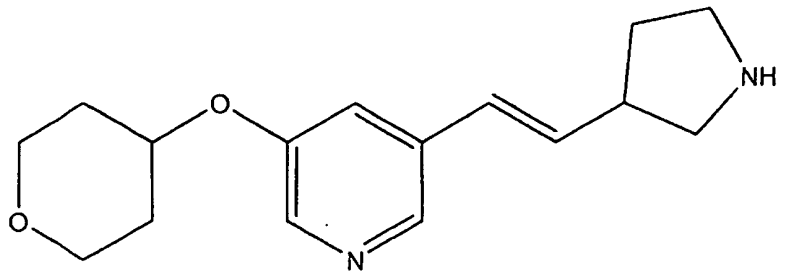

式 I

公告本

101年5月18日修正替換頁

七、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物，或其醫藥上可接受之鹽：




。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，雙鍵之幾何狀態為E。

3. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1或2項之化合物以及一或多種醫藥上可接受之載體。

4. 一種如申請專利範圍第1或2項之化合物之用途，係用於製備治療可藉由活化α4β2 nAChR來治療之疾病之醫藥品。

5. 一種如申請專利範圍第1或2項之化合物之用途，其係用於製備治療疾病之醫藥品，其中該疾病為初老年痴呆、早發性阿茲海默症、老年痴呆、阿茲海默型痴呆、路易氏體(Lewy body)痴呆、微梗塞型痴呆、AIDS相關型痴呆、HIV痴呆、輕度認知損傷、年齡相關型記憶力損傷、過早型健忘障礙、年齡相關型認知障礙、物質相關認知障礙、免疫不足症候群相關認知障礙、血管障礙相關認知障礙、精神分裂症、注意力不足障礙、注意力不足或學習力不足。

6. 一種如申請專利範圍第1或2項之化合物之用途，其係用於製備治療疾病之醫藥品，其中該疾病為阿茲海默

症、輕度到中度阿茲海默型痴呆、注意力不足障礙、注意力不足過動障礙、輕度認知損傷、年齡相關型記憶力損傷、精神分裂症或精神分裂症之認知障礙。

八、圖式：無