



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201200499 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099142190

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/02 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/09

法國

09/05953

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：卡薩拉 派屈克 CASARA, PATRICK (FR)；柯勒特 安 瑪麗 CHOLLET, ANNE-MARIE (FR)；戴諾特 亞倫 DHAINAUT, ALAIN (FR)；海琳 尚 麥可 HENLIN, JEAN-MICHEL (FR)；雷塔吉 皮耶 LESTAGE, PIERRE (FR)；帕納伊 芬妮 PANAYI, FANY (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 32 頁

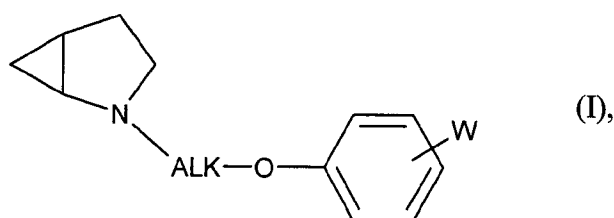
(54)名稱

新穎氮雜雙環 [3·1·0] 己-2-基化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物

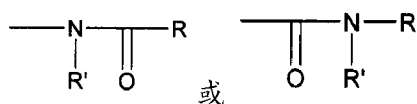
NEW AZABICYCLO[3.1.0]HEX-2-YL COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57)摘要

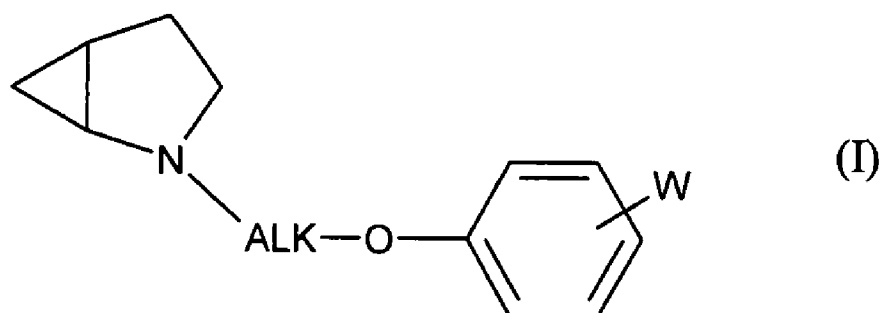
本發明係關於一種如下通式化合物：



其中：◆ALK 表示伸烷基鏈，◆W 表示基團
闡述部分定義。本發明亦關於一種藥劑。



，其中 R 及 R'係如





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201200499 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099142190

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/02 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/09

法國

09/05953

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：卡薩拉 派屈克 CASARA, PATRICK (FR)；柯勒特 安 瑪麗 CHOLLET, ANNE-MARIE (FR)；戴諾特 亞倫 DHAINAUT, ALAIN (FR)；海琳 尚 麥可 HENLIN, JEAN-MICHEL (FR)；雷塔吉 皮耶 LESTAGE, PIERRE (FR)；帕納伊 芬妮 PANAYI, FANY (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 32 頁

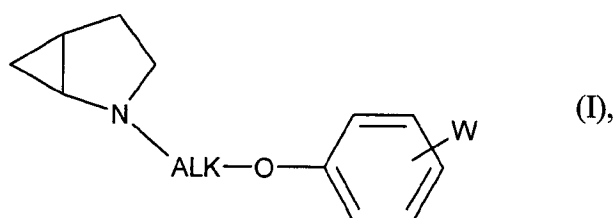
(54)名稱

新穎氮雜雙環 [3·1·0] 己-2-基化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物

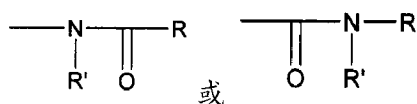
NEW AZABICYCLO[3.1.0]HEX-2-YL COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57)摘要

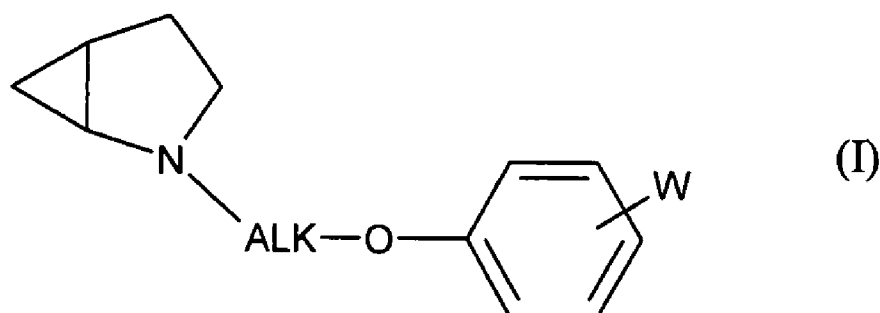
本發明係關於一種如下通式化合物：



其中：◆ALK 表示伸烷基鏈，◆W 表示基團
闡述部分定義。本發明亦關於一種藥劑。



，其中 R 及 R'係如



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎氮雜雙環[3.1.0]己-2-基化合物、其製備方法、及包含其之醫藥組合物。

【先前技術】

以藥理學觀點而言，本發明化合物因在活體內會與中樞組織胺性系統相互作用而特別具有價值。

由於出生後預期壽命的增加，導致人口老化，隨之導致與年齡相關之神經病變且尤其為阿茲海默氏病的發病率大幅增加。大腦老化且尤其為與年齡相關之神經病變的主要臨床表徵為記憶與認知功能缺陷，其可導致癡呆。

神經藥理學研究已顯示，在中樞神經系統中，組織胺經由中樞組織胺性系統而發揮生理學或生理病理學環境中之神經傳遞物質或神經調節物質之作用(Pell及Green, Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9, 209-254; Schwartz等人, Physiol. Rev., 1991, 71, 1-51)。因此，已顯示，組織胺參與多種生理及行為過程，諸如溫度調節、神經內分泌調節、傷害性知覺、晝夜節律、木僵狀態(cataleptic state)、能動性、攻擊性、攝食行為、學習與記憶、及突觸可塑性(Hass等人, Histaminergic neurones: morphology and function, Boca Raton, FL: CRC出版社, 1991, 第196-208頁; Brown等人, Prog. Neurobiology, 2001, 63, 637-672; Smith等人, Neuroimmunomodulation 2007, 14, 第317-325頁)。

動物研究已顯示，內源性突觸外組織胺濃度增加可能會提高警戒狀態、促進學習與記憶過程、及調節食物攝取 (Brown等人，Prog. Neurobiol., 2000, **63**, 637-672；Passani等人，Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, **24**, 107-113)。因此，能夠在中樞階段增加組織胺之轉化或釋放的化合物之潛在治療適應症為治療與大腦老化、急慢性神經退化疾病、及精神分裂症相關之認知缺陷、亦及治療情緒障礙、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome) (Gulhan Ercan-Sencicek等人，New England Journal of Medicine, 2010年5月20日，1901-1908)、精神分裂症、睡眠障礙、睡眠覺醒節律障礙、及注意力缺陷過動症候群。此外，研究已顯示，將組織胺注射至參與飽腹感調節的中央下丘腦核會減弱大鼠進食。亦已在遺傳性肥胖大鼠中證實組織胺性傳遞功能衰退 (Machidori等人，Brain Research, 1992, **590**, 180-186)。因此，攝食行為障礙及肥胖亦係本發明化合物之潛在治療適應症。

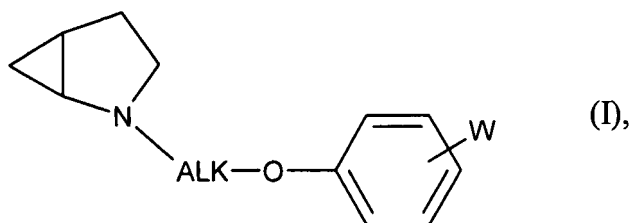
【發明內容】

本發明係關於一種新穎氮雜雙環化合物，其因存在2-氮雜雙環[3.1.0]己烷環系統而不同於在申請案WO 2005/089747中提及之化合物。

在神經學層面上，該等新穎化合物不僅為治療與大腦老化、神經元退化疾病或與顱腦創傷相關之認知疾病提供新方法，亦為治療與該等病變相關之神經-行為病症 (諸如睡眠障礙、情感冷漠及/或抑鬱狀態) 提供新方法。本發明化

合物之藥理學特性亦使得其可為精神病領域提供新的治療方法，例如用於治療妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、精神分裂症、情緒障礙或睡眠障礙。

本發明更特定言之係關於一種通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體，且亦關於其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽：



其中：

◆ ALK表示伸烷基鏈，

◆ W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ ，

其中R及R'相互獨立地表示氫原子或視需要經一個或多個選自鹵素、羥基及烷氧基之基團取代的直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

應瞭解：

-術語「伸烷基」係指含有2至6個碳原子之直鏈或分支鏈二價基團，

-術語「烷氧基」係指烷基-氧基，其中呈直鏈或分支鏈之烷基鏈含有1至6個碳原子，

醫藥上可接受酸可指但不限制於如下酸：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸

檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、樟腦酸等。

醫藥上可接受鹼可指但不限於氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙基胺、第三丁基胺等。

較佳之通式(I)化合物為其中W基團位於對位上者。

ALK較佳表示含有2至6個碳原子之直鏈二價基團，諸如例如伸乙基或伸丙基，更佳為伸丙基。

本發明之一項特定實施例係關於一種通式(I)中W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ 之化合物。

本發明之另一項特定實施例係關於一種通式(I)中W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 之化合物。

R及R'宜相互獨立地表示氫原子、甲基或乙基，該等基團視需要經甲氧基取代。

更特定言之，W表示如下基團： $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 。

更特定言之，本發明係關於下列通式(I)化合物、其對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽：

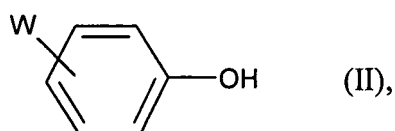
- 4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N,N-二甲基苯甲醯胺、
- 4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N,N-二乙基苯甲醯胺、
- N-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-N-甲基乙醯胺、
- 4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯

胺、

- *N*-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)乙醯胺、
- 4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-*N*-甲基苯甲醯胺、
- *N*-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺、
- *N*-(4-{2-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)乙氧基}苯基)乙醯胺。

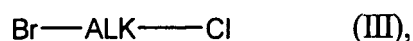
較佳之與醫藥上可接受酸之加成鹽更特定言之係鹽酸鹽、草酸鹽及檸檬酸鹽。

本發明亦關於一種製備通式(I)化合物之方法，該方法之特徵為：使用通式(II)化合物作為起始物：



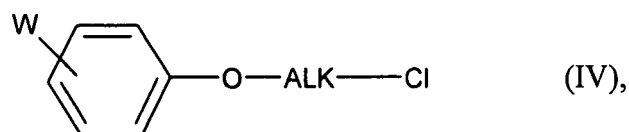
其中 W 係如通式(I)中定義，

使通式(II)化合物於鹼性介質中與通式(III)化合物縮合：

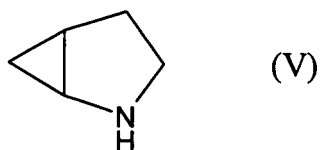


其中 ALK 係如通式(I)中定義，

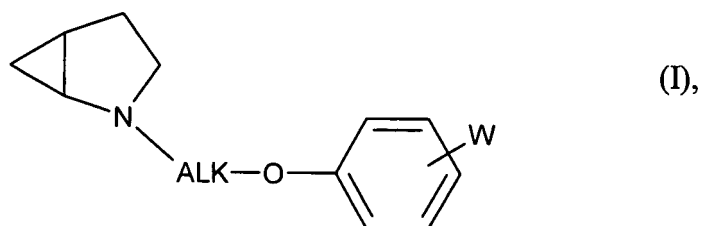
以獲得通式(IV)化合物：



其中 W 及 ALK 係如前文定義，
並使其與通式 (V) 化合物縮合：



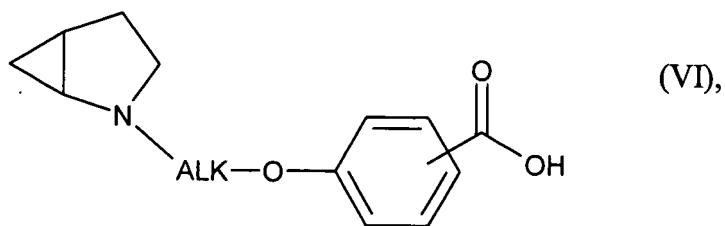
產生如前文所定義之通式 (I) 化合物：



其可根據習知之分離技術純化，且若需要，則轉化成其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，且若適宜，則根據習知之分離技術，將其分離成光學異構體。

可購得或由熟習此項技術者利用文獻中所述之習知化學反應來獲得通式 (II)、(III) 及 (V) 化合物。

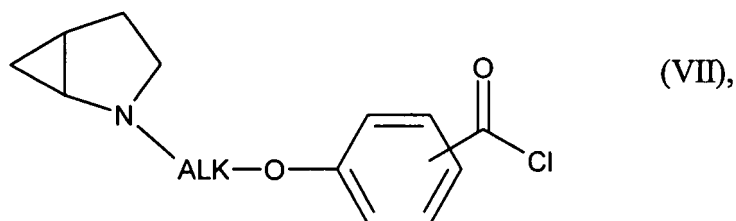
或者，通式 (VI) 化合物：



其中 ALK 基團係如前文定義，
可用作合成通式 (I/a) 化合物 (其為通式 (I) 化合物之特定實例，其中 W 表示 -CONRR' 基團) 之中間體，其係藉由與具通

式 NHRR' 之胺偶合，其中 R 及 R' 係如通式 (I) 中定義。

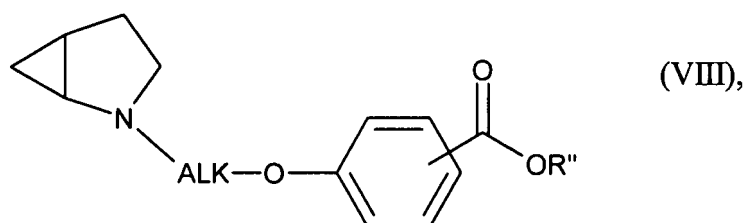
類似地，通式 (VII) 化合物：



其中 ALK 基團係如前文定義，

可用作合成通式 (I/a) 化合物 (其為通式 (I) 化合物之特定實例，其中 W 表示 -CONRR' 基團) 之中間體，其係藉由與具通式 NHRR' 之胺偶合，其中 R 及 R' 係如通式 (I) 中定義。

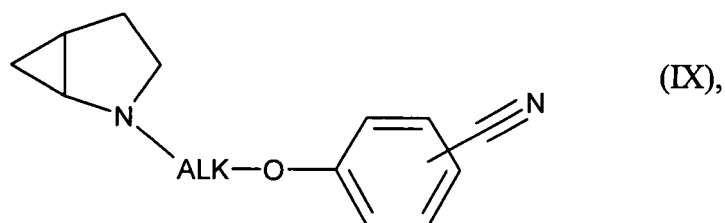
更進一步，通式 (I/a) 化合物 (其為通式 (I) 化合物之特定實例，其中 W 表示 -CONRR' 基團) 亦可藉由胺 NHRR' (其中 R 及 R' 係如通式 (I) 中定義) 與通式 (VIII) 化合物縮合得到：



其中 ALK 基團係如前文定義，且 R'' 表示直鏈或分支鏈 (C₁-C₆) 烷基或苯甲基，

通式 (VIII) 化合物係經如前文所示之對應羧酸 (VI) 或鹼基氯 (VII) 製得。

最後，通式 (I/a) 化合物亦可經水解通式 (IX) 化合物得到：



其中 ALK 基團係如前文定義。

【實施方式】

在神經學層面，根據本發明之化合物可用於與如下大腦老化或神經退化疾病相關之認知障礙：例如阿茲海默症、帕金森氏病、皮克氏症 (Pick's disease)、路易體癡呆 (Lewy body dementias)、額葉與皮質下癡呆、額顳葉癡呆、血管性癡呆、亨廷頓氏症及多發性硬化之治療，與顱腦創傷相關的認知障礙之新穎治療，亦與諸如睡眠障礙、情感冷漠、及焦慮抑鬱狀態等病變相關的心理行為障礙之治療。目標對象尤其為與阿茲海默症及帕金森氏症相關的睡眠障礙，諸如日間臨睡幻覺。

在精神病層面，該等化合物可用於治療情緒障礙，尤其是治療焦慮-抑鬱狀態、妥瑞氏症候群、精神分裂症及與之相關的認知障礙、及疼痛，亦用於治療睡眠障礙、睡眠覺醒節律障礙及注意力缺陷過動症候群 (ADHD)。睡眠障礙係特別指嗜眠病及睡眠呼吸暫停症。諸如出現在阻塞性睡眠呼吸暫停症候群或注意力缺陷過動症候群的睡眠過多、及白天嗜睡病之睡眠障礙亦為目標對象。

本發明亦關於一種包含一種通式 (I) 化合物及一種或多種醫藥上可接受賦形劑的醫藥組合物。

於根據本發明醫藥組合物中，活性成分重量比(活性成分重量相對於組合物總重量)為1至50%。

根據本發明醫藥組合物特別係指彼等適於經口、非經腸、經鼻、經皮或過皮、經直腸、經舌、經眼或經呼吸投與之組合物，尤其是錠劑或糖衣錠、舌下錠劑、藥囊、藥包、膠囊、舌下錠(glossettes)、含片、栓劑、乳霜、軟膏、皮膚凝膠、及可飲用或可注射安甌。

適用劑量係根據如下因素變化：患者之性別、年齡及體重、投藥途徑、治療適應症之性質、及任何相關治療法，且依每日投與1至3次，每24小時為0.05 mg至500 mg用於治療。

通式(I)化合物與乙醯膽鹼酯酶抑制劑之聯合亦構成本發明之一部份，且更特定言之為通式(I)化合物與多奈哌齊(donepezil)、雷斯替明(rivastigmine)或加蘭他敏(galantamine)之聯合。該類聯合可用於治療阿茲海默氏病之認知障礙。

以下實例闡述本發明，但並不以任何方式限制本發明。實例中所述化合物之結構係根據適用之光譜分析技術(紅外線譜、NMR譜、質譜等)確定。

藉由訊息得知，下列化合物對應於順式組態之外消旋物；換而言之，該等化合物對應於(1R,5S)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基骨架與(1S,5R)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基骨架之外消旋混合物。

如以下實例所述，可藉由於例如 CHIRALCEL OF、

CHIRALPACK AS-H、CHIRALPACK T304或CHIRALPACK AD-H類型之HPLC管柱上進行掌性分離使外消旋混合物分離，以獲得純對映異構體。

實例1，合成途徑A： 4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺

將含於10 ml乙腈中之由0.004 mol 4-羥基苯甲醯胺、0.004 mol 1-溴-3-氯丙烷及0.006 mol碳酸鉀組成之混合物回流加熱5小時。

步驟2：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺

於周圍溫度下，對步驟1中之反應混合物添加0.004 mol 順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷(其合成法闡述於J. Org. Chem. 1994, 59, 276-277中)、及0.002 mol碘化鈉。再度回流加熱16小時。過濾出沉澱物，並以乙腈沖洗。將濾液濃縮至乾燥。取殘質溶解於二氯甲烷中。以氫氧化鈉溶液，且隨後以水萃取所得溶液，隨後經過硫酸鎂乾燥，並濃縮至乾燥。殘質係經於Lichroprep RP-18相上之製備型層析術純化。

步驟3：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺鹽酸鹽

取獲自步驟2之產物溶解於其中已添加2 ml 2 N鹽酸之醚溶液的10 ml乙醇中。過濾出由此獲得之產物，以乙醇沖洗，並於真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
實驗值	60.44	7.28	9.47	12.30	11.75

實例1，途徑B：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯甲腈

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟1及2相同，但以4-羥基苯甲腈替代步驟1中之4-羥基苯甲醯胺。

步驟2：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺鹽酸鹽

取獲自上述步驟之化合物(2.2 g)溶解於90 ml乙醇中，並於存在5.1 g KOH下回流加熱18小時。將混合物倒入90 ml水中，且隨後於真空下濃縮至一半體積。過濾出所得之固體，以異丙醚沖洗，且隨後溶解於其中已添加有2 ml 2 N鹽酸之醚溶液的10 ml乙醇中。過濾出由此獲得之產物，以乙醇沖洗，並於真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
實驗值	60.50	7.20	9.50	12.45	12.35

實例1，途徑C：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯
甲酸甲酯

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟1及2相同，但以4-羥基苯甲酸甲酯替代步驟1中之4-羥基苯甲醯胺。

步驟2：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯
甲酸

取由3.5 g步驟1中之化合物、12.7 ml 2 N氫氧化鈉溶液及8 ml甲醇組成之混合物回流加熱1小時。對該於冰浴中冷卻之反應混合物添加12.7 ml 2 N HCl。以水洗滌沉澱物，並於真空中乾燥。

步驟3：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯
甲醯氯鹽酸鹽

將由1.8 g步驟2中所述之產物與20 ml亞硫醯氯組成之混合物回流加熱2小時。於真空中濃縮該反應混合物，並利用甲苯共蒸發兩次。取固體殘質於乙醚中均質化，過濾並於真空中乾燥。

步驟4：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯
甲醯胺鹽酸鹽

對0°C之含1 g步驟3中所述產物的二氯甲烷溶液逐滴添加4 ml 2 N氫甲醇溶液。隨後於周圍溫度下攪拌該混合物1小時，並以2 N氫氧化鈉溶液且隨後以水洗滌。有機相經過硫酸鎂乾燥，並濃縮。過濾出所得固體，以異丙醚沖洗，且隨後溶解於其中已添加有2 ml 2 N鹽酸之醚溶液的10 ml乙醇中。過濾出由此獲得之產物，以乙醇沖洗，並

於真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
實驗值	60.44	7.28	9.47	12.30	11.75

實例 2：4-{2-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)乙氧基}苯甲
醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例 1，合成途徑 A 相同，但以 1-溴-2-氯乙烷替代步驟 1 中之 1-溴-3-氯丙烷。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
計算值	59.47	6.77	9.91	12.54	12.54
實驗值	59.60	6.99	9.97	12.30	12.16

實例 3：N-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}
苯基)乙醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例 1，合成途徑 A 相同，但以 N-(4-羥基苯基)乙醯胺替代步驟 1 中之 4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
計算值	61.83	7.46	9.01	11.41	11.41
實驗值	61.62	7.38	9.01	11.55	11.38

實例 4：N-(4-{2-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)乙氧基}
苯基)乙醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例 2 相同，但以 N-(4-羥基苯基)乙醯胺

替代步驟1中之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
實驗值	60.25	7.01	9.59	11.95	11.84

實例5：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-
N,N-二甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]-
N,N-二甲基苯甲醯胺

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟1及2相同，但以4-羥基-N,N-二甲基苯甲醯胺替代步驟1中之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.80	8.39	9.71
實驗值	69.33	8.47	9.52

步驟2：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]-
N,N-二甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟3相同。

實例6：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-
N,N-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]-
N,N-二乙基苯甲醯胺

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟1及2相同，但

以 4-羥基-N,N-二乙基苯甲醯胺替代步驟1中之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	72.12	8.92	8.85
實驗值	71.69	8.72	8.64

步驟2：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]-
N,N-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟3相同。

實例6a：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-
N,N-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽(對映異構體1)

藉由於依1 g/kg負載CHIRALPACK T304之掌性管柱上進行製備型分離術而獲得對映異構體1，溶離混合物：乙腈/二乙基胺(100/0.1)，流速100 ml/min，於270 nm下進行UV檢測。

旋光度： $[\alpha_D]_{589nm}^{20^\circ} = -53.79^\circ (c=0.98; MeOH)$

實例6b：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-
N,N-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽(對映異構體2)

藉由於依1 g/kg負載CHIRALPACK T304之掌性管柱上進行製備型分離術而獲得對映異構體2，溶離混合物：乙腈/二乙基胺(100/0.1)，流速100 ml/min，於270 nm下進行UV檢測。

旋光度： $[\alpha_D]_{589nm}^{20^\circ} = +54.02^\circ (c=1.02; MeOH)$

實例7：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N-

甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]-N-
甲基苯甲醯胺

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟1及2相同，但以4-羥基-N-甲基苯甲醯胺替代步驟1中之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.57	8.04	10.17

步驟2：4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]-N-
甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例1，合成途徑A，步驟3相同。

實例7a：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N-
甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(對映異構體1)

藉由於依0.3 g/650 g負載CHIRALPACK IA 20 μ m之掌性管柱上進行之製備型分離術獲得對映異構體1，溶離混合物：乙腈/二乙基胺(100/0.1)，流速100 ml/分鐘，於280 nm下進行UV檢測。

旋光度： $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = -58.06^\circ (c=1.0; MeOH)$

實例7b：4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N-
甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(對映異構體2)

藉由於依0.3 g/650 g負載CHIRALPACK IA 20 μ m之掌性管柱上進行之製備型分離術獲得對映異構體2，溶離混合

物：乙腈/二乙基胺(100/0.1)，流速 100 ml/分鐘，於 280 nm 下進行 UV 檢測。

旋光度： $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = +58.81^\circ (c=1.0; MeOH)$

實例 8：*N*-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例 1，合成途徑 A 相同，但以 *N*-(4-羥基苯基)-*N*-甲基乙醯胺替代步驟 1 中之 4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl-
計算值	62.86	7.76	8.62	10.91
實驗值	62.08	7.12	8.48	11.02

實例 8a：*N*-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽

藉由於依 0.5 g/650 g 負載 CHIRALPACK IA 20 μ m 之掌性管柱上進行之製備型分離術獲得對映異構體 1，溶離混合物：乙腈/二乙基胺(100/0.1)，流速 100 ml/分鐘，於 295 nm 下進行 UV 檢測。

旋光度： $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = -23.52^\circ (c=1.02; MeOH)$

實例 8b：*N*-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽

藉由於依 0.5 g/650 g 負載 CHIRALPACK IA 20 μ m 之掌性管柱上進行之製備型分離術獲得對映異構體 2，溶離混合物：乙腈/二乙基胺(100/0.1)，流速 100 ml/分鐘，於 295 nm 下進行 UV 檢測。

旋光度： $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = +24.17^\circ (c=1.0; MeOH)$

實例 9：*N*-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽

該測試製程係與實例 1，合成途徑 A 相同，但以 *N*-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺替代步驟 1 中之 4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl-
計算值	60.92	7.67	7.89	9.99
實驗值	59.91	7.63	7.76	9.65

藥理學研究

實例 A：NMRI 小鼠之大腦 *N*^T-甲基組織胺濃度

按照 Taylor 等人 (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267) 的方法進行本研究，其目的為評價本發明化合物作為 H₃ 型中樞組織胺受體的拮抗劑之活組織體外活性。該活性之顯示法為：在經口途徑以試驗化合物處理之後，測量作為組織胺之主要代謝物的 *N*^T-甲基組織胺的中樞濃度。大腦中 *N*^T-甲基組織胺濃度增加說明已藉由阻斷 H₃ 型中樞組織胺受體而增加組織胺之轉化。

以本發明化合物或其載劑 (20 ml/kg) 經口途徑處理 NMRI 小鼠 (18-20 g)。在藥物處理 1 小時後，處死該等動物；移除大腦、於液氮中冷凍、稱重並在 4°C 下，於 0.1 N HClO₄ 中均質化。離心該等均質化產物 (15000 g, 17 min, 4°C)。回收上清液並分成等分。將該等等分試樣於液氮中冷凍且在 -80°C 下儲存直至分析。

藉由毛細管電泳法測定大腦中N^T-甲基組織胺濃度。N^T-甲基組織胺組織濃度係以μg/g新鮮大腦表示。藉由單因素變方分析及隨後(若需要)藉由補充分析(Dunnett測試)來比較由載劑處理之動物(對照組)與由本發明化合物處理之動物之間之大腦中N^T-甲基組織胺濃度。

結果顯示，在3 mg/kg PO之劑量下，本發明化合物能夠顯著增加內源性大腦中N^T-甲基組織胺之濃度，其增幅大於200%。

例如，當依3 mg/kg PO投與時，實例4、9、8、7、6及3化合物使得內源性大腦中N^T--甲基組織胺濃度分別增加如下幅度：

實例4化合物：+221%

實例9化合物：+250%

實例8化合物：+276%

實例7化合物：+377%

實例6化合物：+225%

實例3化合物：+272%

該等結果證實，本發明化合物係H₃型中樞組織胺受體之強力拮抗劑。

實例B：對小鼠H₃受體之親和力

目的為測定本發明化合物對轉染至CHO細胞上之H₃型小鼠組織胺受體的親和力。

於室溫下，使不同濃度之化合物、經轉染之CHO細胞、作為特異針對H₃受體之經放射標記之配體的埃多普洛西

芬(iodoproxyfan)、及閃爍小珠(scintillant bead)一起培養24小時。

於培養結束時，測定由受測化合物所置換之配體之特異性結合，並確定該等化合物對小鼠H₃受體之親和力常數。

結果顯示，本發明化合物對H₃型組織胺受體具有親和力。例如：

實例1化合物：Ki=2.4 μM

實例3化合物：Ki=0.75 μM

實例5化合物：Ki=0.18 μM

實例9化合物：Ki=0.39 μM

實例C：醫藥組合物

製備1000片各含100 mg活性成分之錠劑的配方如下：

實例4化合物	100 g
羥丙基纖維素	20 g
聚乙烯基吡咯啉酮	20 g
小麥澱粉	150 g
乳糖	900 g
硬脂酸鎂	30 g

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99142190

※申請日：99.12.3

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/403 (2006.01)

C07D 209/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/60 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎氮雜雙環[3.1.0]己-2-基化合物、其製備方法及包含其之醫藥組合物

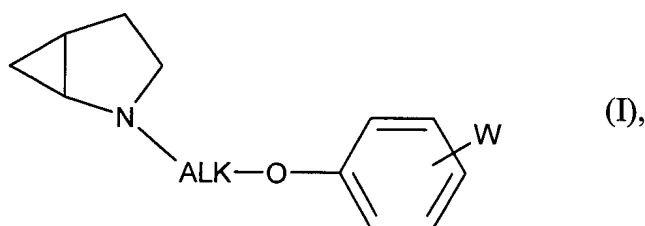
NEW AZABICYCLO[3.1.0] HEX-2-YL COMPOUNDS, A PROCESS

FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS CONTAINING THEM

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種如下通式化合物：



其中：

◆ ALK表示伸烷基鏈，

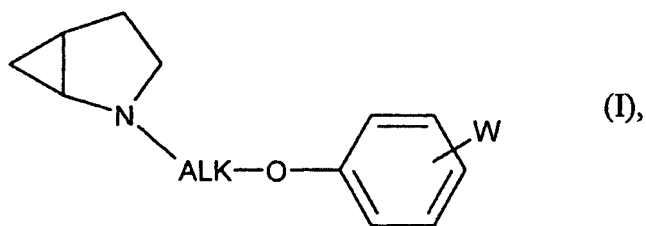
◆ W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ ，

其中R及R'係如闡述部分定義。

本發明亦關於一種藥劑。

三、英文發明摘要：

Compounds of formula:



wherein:

◆ ALK represents an alkylene chain,

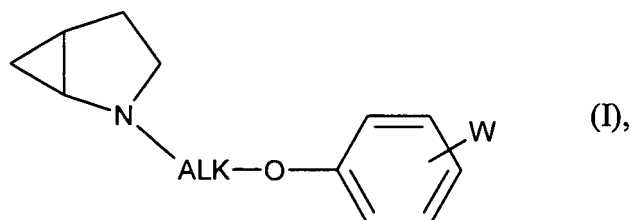
◆ W represents a group $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ or $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$,

wherein R and R' are as defined in the description.

Medicament.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體，及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽：



其中：

- ◆ ALK表示伸烷基鏈，
- ◆ W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ ，

其中R及R'相互獨立地表示氫原子或視需要經一個或多個選自鹵素、羥基及烷氧基之基團取代的直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

應瞭解：

-術語「伸烷基」係指含有2至6個碳原子之直鏈或分支鏈二價基團，

-術語「烷氧基」係指烷基-氧基，其中呈直鏈或分支鏈之烷基鏈含有1至6個碳原子。

2. 如請求項1之通式(I)化合物，其中該W基團位於對位。
3. 如請求項1之通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，其中ALK表示伸乙基或伸丙基。
4. 如請求項1之通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，其中ALK

表示伸丙基。

5. 如請求項1之通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，其中W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ 。

6. 如請求項1之通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，其中W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 。

7. 如請求項1之通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，其中R及R'相互獨立地表示氫原子、甲基或乙基，該等基團視需要係經甲氧基取代。

8. 如請求項1之通式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，其中W表示如下基團： $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 。

9. 如請求項1之化合物、其對映異構體及非對映異構體、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，該等化合物為：

4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N,N-二甲基苯甲醯胺、

4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-N,N-二乙基苯甲醯胺、

N-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-N-甲基乙醯胺、

4-[3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基]苯甲醯胺、

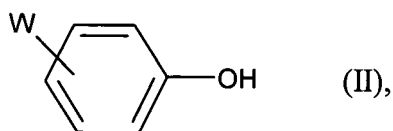
N-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)乙醯胺、

4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}-*N*-甲基苯甲醯胺、

N-(4-{3-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)丙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺、

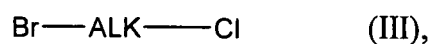
N-(4-{2-(順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基)乙氧基}苯基)乙醯胺。

10. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物的方法，其特徵為使用通式(II)化合物作為起始物：



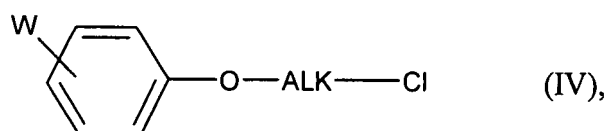
其中 W 係如請求項1中定義，

使通式(II)化合物於鹼性介質中與通式(III)化合物縮合：

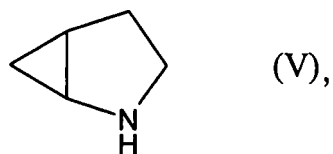


其中 ALK 係如通式(I)中定義，

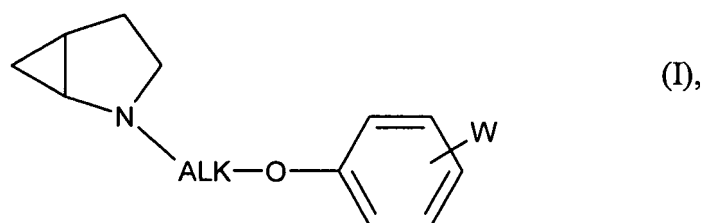
以獲得通式(IV)化合物：



其中 W 及 ALK 係如前文定義，
使其與通式 (V) 化合物縮合：

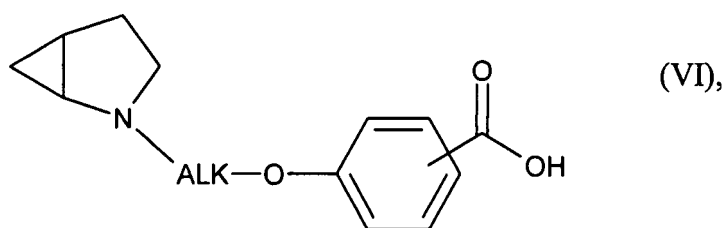


製得如前文所定義之通式 (I) 化合物：



其可根據習知分離技術純化，且若需要，則轉化成其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，並當適宜時，根據習知分離技術將其分離成其光學異構體。

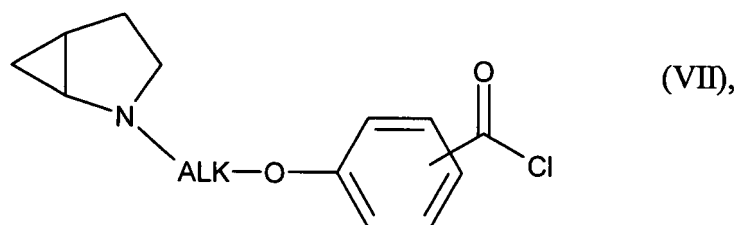
11. 一種具如下通式 (VI) 之化合物：



其中 ALK 基團係如請求項 1 中定義，

其係用作合成通式 (I/a) 化合物 (其為其中 W 表示基團 -CONRR' 之如請求項 1 之通式 (I) 化合物之特定實例) 的中間體，應瞭解，W、R 及 R' 係如請求項 1 中定義。

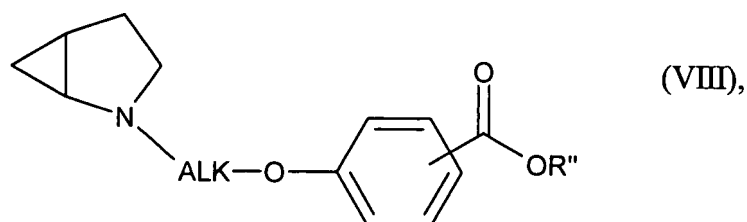
12. 一種具如下通式 (VII) 之化合物：



其中 ALK 基團係如請求項 1 中定義，

其係用作合成通式 (I/a) 化合物 (其為其中 W 表示基團 -CONRR' 之如請求項 1 之通式 (I) 化合物之特定實例) 的中間體，應瞭解，W、R 及 R' 係如請求項 1 中定義。

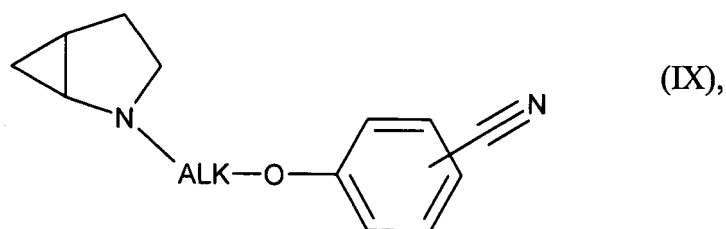
13. 一種具如下通式 (VIII) 之化合物：



其中 ALK 基團係如請求項 1 中定義，且 R'' 為直鏈或分支鏈 (C₁-C₆) 烷基或苯甲基，

其係用作合成通式 (I/a) 化合物 (其為其中 W 表示基團 -CONRR' 之如請求項 1 之通式 (I) 化合物之特定實例) 的中間體，應瞭解 W、R 及 R' 係如請求項 1 中定義。

14. 一種具如下通式 (IX) 之化合物：



其中 ALK 基團係如請求項 1 中定義，

其係用作合成通式(I/a)化合物(其為其中W表示基團-CONRR'-之如請求項1之通式(I)化合物之特定實例)的中間體，應瞭解W、R及R'係如請求項1中定義。

15. 一種醫藥組合物，其包含一種如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物、或其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽作為活性成分，且包含與之組合之一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其係用於治療與大腦老化、神經退化疾病或顱腦創傷相關之認知及心理-行為障礙。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默症、帕金森氏病、皮克氏症(Pick's disease)、路易體癡呆(Lewy body dementias)、額葉與皮質下癡呆、額顳葉癡呆、血管性癡呆、亨廷頓氏症及多發性硬化相關之認知及心理-行為障礙。
18. 如請求項16之醫藥組合物，其係用於治療心理-行為障礙，諸如睡眠障礙、情感冷漠及焦慮-抑鬱狀態。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默氏病及帕金森氏症相關之睡眠障礙。
20. 如請求項15之醫藥組合物，其係用於治療情緒障礙、焦慮-抑鬱狀態、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、精神分裂症及與之相關之認知障礙、及疼痛，亦用於治療睡眠障礙、睡眠覺醒節律障礙及注意力缺陷過動症候群。
21. 如請求項20之醫藥組合物，其係用於治療睡眠障礙，諸

如嗜眠、出現在阻塞性睡眠呼吸暫停症候群或注意力缺陷過動症候群的睡眠過多、及白天嗜睡病。

22. 一種包含如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物與乙酰膽鹼酯酶抑制劑之聯合。

23. 一種包含如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物與多奈哌齊 (donepezil)、加蘭他敏 (galantamine) 或雷斯替明 (rivastigmine) 之聯合。

24. 如請求項22或23之聯合，其係用於治療與阿茲海默氏病相關之認知障礙。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

