

發明專利說明書 200533653

(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： 93/09385

※ 申請日期： 93.4.5

※IPC 分類：C07D 207/16, 211/60,

417/02, 413/02,

A61K 31/496, A61P 25/00,

壹、發明名稱：(中文/英文)

六氫吡啶及六氫吡啶衍生物

PIPERAZINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

肯尼斯 S. 伯格

KENNETH S. BOGER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 J. 羅弗
DAVID J. LAUFFER
2. 馬汀 C. 柏菲德
MARTYN C. BOTFIELD
3. 奧托 艾克德
OTTOW ECKARD

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國麻薩諸塞州史都市泰勒路254號
254 TAYLOR ROAD, STOW, MASSACHUSETTS 01775, U.S.A.
2. 美國麻薩諸塞州波士頓市馬柏洛夫街363號
363 MARLBOROUGH STREET, BOSTON, MASSACHUSETTS
02115, U.S.A.
3. 德國柏林市12203莫克斯街48號
12203 BERLIN, MOLTKESTRASSE 48, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 德國 GERMANY

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年10月03日；60/416,134
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

與有關申請案之交叉參考

本申請案聲明美國臨時申請案第 60/416,134 號(2002, 10, 3 提出申請)之益處，其全部內容併入本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關六氫吡啶及六氫吡啶衍生物，其特別用於治療或預防神經元損害，尤其與神經學疾病有關之損害。此等化合物亦用於刺激神經生長。本發明亦提供含本發明化合物之組合物，及用那些組合物治療或預防神經元損害或刺激神經生長之方法。

【先前技術】

神經學疾病與神經元細胞之死亡或傷害有關。神經學疾病之典型治療包括能抑制神經元細胞死亡之藥物。更近來的方法包括藉促進神經元生長促進神經再生。

神經元生長，對神經元存活為重要的，於體外藉由神經生長因子(NGF)加以刺激。例如，神經膠質細胞系衍生之神經營養因子(GDNF)於活體內及活體外證明神經營養活性，且目前正研究供治療巴金森症。胰島素及類胰島素生長因子已於大鼠嗜鉻細胞瘤PC12細胞中及於培養之交感及感覺神經元中證明刺激軸突之生長[Recio-Pinto et al., J. Neurosci., 6, pp. 1211-1219 (1986)]。胰島素及類胰島素生長因子亦於活體內及活體外刺激受損之運動神經之再生[Near et al., Proc. Natl. Acad. Sci., pp. 89, 11716-11720 (1992)，及 Edbladh et al., Brain Res., 641, pp. 76-82 (1994)]。類似地成

纖維細胞生長因子(FGF)刺激神經增殖[D. Gospodarowicz et al., *Cell Differ.*, 19, p. 1 (1986)]及生長[M. A. Walter et al., *Lymphokine Cytokine Res.*, 12, p. 135 (1993)]。

然而，有數個缺點與使用神經生長因子治療神經學疾病有關。彼等不易越過血腦障壁。彼等於血漿中不穩定且藥物輸送性質差。

近年來，小分子已於活體內顯示刺激軸突生長。於罹患神經學疾病之人，此神經元生長之刺激保護神經元不受到進一步退化，並加速神經細胞再生。例如雌激素已顯示促進發育中或受損之成人腦之軸突與樹突之生長，藉由神經細胞送出之軸突以相互溝通[(C. Dominique Toran-Allerand et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 56, pp. 169-78 (1996)；及B. S. McEwen et al., *Brain Res. Dev. Brain. Res.*, 87, pp. 91-95 (1995)]。阿茲海默症之進行，於服用雌激素之婦女中減緩。假定雌激素互補於NGF及其他神經營養素且因此幫助神經元分化及生存。

治療神經退化病之其他標的部位為一免疫親和蛋白類之蛋白。免疫親和蛋白為媒介免疫抑制藥如環孢靈A、FK506及雷帕黴素之作用之一系統群之可溶性蛋白。特別關注的是12 kDa免疫親和蛋白FK-506結合蛋白(FKBP12)。FKBP12結合FK-506及雷帕黴素，導致T-細胞活化及增殖之抑制作用。FK-506及雷帕黴素之作用機制不同。綜論參見S. H. Solomon et al., *Nature Med.*, 1, pp. 32-37 (1995)。已報告對抑制該蛋白之洛托酶(rotomase)活性之FKBP12具親和力之

化合物，具神經生長刺激活性。[Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, pp. 3191-3195 (1994)]。此等化合物中，許多亦具免疫抑制活性。

FK506(它可尼(Tacrolimus)已證明與NGF協同作用刺激，PC12細胞及感覺神經節中之軸突生長[Lyons et al. (1994)]。此化合物亦已顯示於局部大腦缺血中具神經保護作用[J. Sharkey and S. P. Butcher, Nature, 371, pp. 336-339 (1994)]及增加受損之坐骨神經中軸突再生之速率[B. Gold et al., J. Neurosci., 15, pp. 7509-16 (1995)]。

然而，免疫抑制化合物之使用，缺點在於以其延長治療會造成腎毒性[Kopp et al., J. Am. Soc. Nephrol., 1, p. 162 (1991)], neurological deficits [P. C. DeGroen et al., N. Eng. J. Med., 317, p. 861 (1987)]及血管高血壓[Kahan et al., N. Eng. J. Med., 321, p. 1725 (1989)]。

已揭示一亞類之FKBP結合化合物，其可抑制洛托酶活性但聲稱缺少免疫抑制作用，用於刺激神經生長及神經保護[參見，美國專利5,614,547；WO 96/40633；WO 96/40140；WO 97/16190；WO 98/13343；WO 98/13355；WO 98/29116；WO 98/29117；WO 98/35675；WO 98/37882；WO 98/37885；J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997)；及G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, pp. 1785-90 (1997)]。

藉由六氫吡啶刺激神經細胞中之神經軸突，述於WO 96/41609。迄今已知用於刺激軸突生長之六氫吡啶及吡咯啶

衍生物之臨床使用並非有前景的，因此等化合物於血漿中不穩定且不以充分量通過血腦障壁。

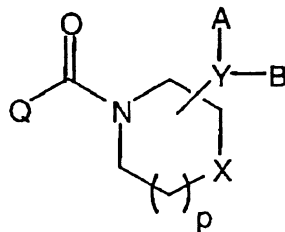
最近，已描述一類缺乏結合於FKBP之能力，及缺乏免疫抑制機能之化合物，用於刺激神經生長及防止神經退化[參見 WO 98/20891；WO 98/20892；WO 98/20893 及 WO 99/10340]。

雖然已描述廣泛的各種化合物供治療或預防神經學退化病，但目前只有2種進行臨床試驗，且無一者核准上市。而且，與本文所揭示之化合物具某些結構相似性之化合物，已述於美國專利第4,115,569及4,374,990號，那些專利中無一者特別教示或提示本發明化合物，且無任何一者提及此等化合物可用於刺激神經生長或預防神經退化。

因此，仍須發現及設計具預防及/或治療與神經病理學情況有關之神經元損害之能力之新穎化合物及組合物。

【發明內容】

本發明提供式(I)化合物：



式中：

各Q為具1-4個選自N、O或S之雜原子之3-7員環飽和或部分不飽和環；

其中Q具至少1個NH環原子基；

其中Q上高至4個氮原子視情況且獨立地以鹵基、-OH、
=O、=N-OR¹、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代-(C₁-C₆)-
直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、Ar-取代
-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷
基、O-[(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基]-Ar、O-(C₂-C₆)-直鏈或分
支烯基或炔基、O-[(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基]-Ar、或
O-Ar取代；

各R¹獨立選自(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代-(C₁-C₆)-
直鏈或分支烷基、環烷基取代-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、
(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、或Ar-取代-(C₂-C₆)-直鏈或
分支烯基或炔基；其中

R¹之該烷基、烯基或炔基鏈之1至2個CH₂基，視情況且獨
立地以O、S、S(O)、S(O)₂、C(O)或N(R²)取代，其中當R¹
結合於氮時，R₁之直接結合於該氮之CH₂基，不能以C(O)
取代；

Ar選自苯基、1-萘基、2-萘基、茚基、萘基、2-呋喃基、
3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-
吡啶基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡
唑啉基、吡唑啉基、異呋唑基、異噻唑基、1,2,3-呋二唑基、
1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-呋二唑
基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并呋唑基、嗒吡
基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三吡
基、1,3,5-三噻唑基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲
哚基、吲哚啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吲

唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、嘓啉基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、1,8-萘啶基或任何其他化學上可行之單環或二環系，其中各環由5至7環原子組成，且其中各環包含0至3個雜原子獨立選自N、O或S，其中

各Ar視情況且獨立地以1至3個選自鹵基、羥基、硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烯基、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基]、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烯基]、 $\text{O}-\text{苄基}$ 、 $\text{O}-\text{苯基}$ 、1,2-伸甲二氧基、 $-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 、羧基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 羧醯胺、 $\text{N,N-二-}[(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 羧醯胺、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 磺醯胺，或 $\text{N,N-二-}[(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2-\text{C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 磺醯胺之取代基取代；

R^3 與 R^4 各獨立選自 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基、氫、苯基或苄基；或其中 R^3 與 R^4 與彼等所結合之氮原子一起形成5-7員雜環；

各 R^2 獨立選自H、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、或 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基；

X選自 $\text{C}(\text{R}^2)_2$ 、N、 $\text{N}(\text{R}^2)$ 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

Y選自鍵結、 $-\text{O}-$ 、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、或 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基；其中Y鍵經由單鍵或雙鍵結合於所述之環；及其中該烷基、烯基或炔基之1至2個 CH_2 基視情況

且獨立地以 O、S、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 N(R) 取代；

p 為 0、1 或 2；

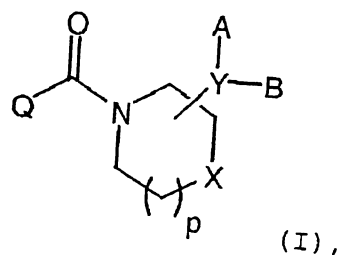
A 與 B 各獨立選自 氫 或 Ar；或 A 或 B 中之一不存在；及

其中於所述之環結構中之 2 個碳環原子，可經由 C₁-C₄ 直鏈烷基或 C₂-C₄ 直鏈烯基互相連接而構成二環部分。

於另外實施例中，本發明提供包含式 (I) 化合物之醫藥組合物。此等組合物可用於患者或離體神經細胞，供促進神經元修復或預防神經元損害之方法。更特定言之，本發明之方法用於治療各種神經學疾患。此等疾患之實例包括周圍神經破壞，彼等歸因於生理損傷或疾病如糖尿病；對中樞神經系統(例如腦或脊髓)之生理損傷；中風；由於神經退化之神經學擾亂，如巴金森症、阿茲海默症及肌萎縮性側索硬化。

【實施方式】

本發明提供式 (I) 化合物：



式中：

各 Q 為 3-7 員單環飽和或部分不飽和環，具選自 N、O 或 S 之 1-4 個雜原子；

其中 Q 具至少一個 NH 環原子基；

其中 Q 中有高至 4 個 H 原子視情況且獨立地以鹵基、-OH、

$=O$ 、 $=N-OR^1$ 、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、Ar-取代- (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基、Ar-取代- (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基、 $O-(C_1-C_6)$ -直鏈或分支烷基、 $O-[(C_1-C_6)$ -直鏈或分支烷基]-Ar、 $O-(C_2-C_6)$ -直鏈或分支烯基或炔基、 $O-[(C_2-C_6)$ -直鏈或分支烯基或炔基]-Ar、或O-Ar取代；

各 R^1 獨立選自 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、Ar-取代- (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、環烷基取代- (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基、或Ar-取代- (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基；其中

R^1 中之該烷基、烯基或炔基鏈之1至2個 CH_2 基視情況且獨立地以O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 或 $N(R^2)$ 取代，其中當 R^1 結合於N時，直接結合於該N之 CH_2 基不能以 $C(O)$ 取代；

Ar選自苯基、1-萘基、2-萘基、茛基、萹基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、異呋唑基、異噻唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-呋二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并呋唑基、嗒吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三吡基、1,3,5-三噻唑基、吡嗪基、異吡嗪基、3H-吡嗪基、吡嗪啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘧啶基、4H-喹啉基、喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉

基、嘓啉基、呔咩基、喹啉基、喹啉基、1,8-喹啉基或任何其他化學上可行之單環或二環系，其中各環由5至7環原子組成，且其中各環包含0至3個雜原子獨立選自N、O或S，其中

各Ar視情況且獨立地以1至3個選自鹵基、羥基、硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烯基、 $\text{O}-[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-直鏈或分支烷基}]$ 、 $\text{O}-[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-直鏈或分支烯基}]$ 、 $\text{O}-\text{苄基}$ 、 $\text{O}-\text{苯基}$ 、1,2-伸甲二氧基、 $-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 、羧基、 $\text{N}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 羧醯胺、 $\text{N,N-二}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 羧醯胺、 $\text{N}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 磺醯胺，或 $\text{N,N-二}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烷基或}\text{C}_2\text{-C}_6\text{-直鏈或分支烯基})$ 磺醯胺之取代基取代；

R^3 與 R^4 各獨立選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烯基或炔基、氫、苯基或苄基；或其中 R^3 與 R^4 與彼等所結合之氮原子一起形成5-7員雜環；

各 R^2 獨立選自氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烷基、或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烯基或炔基；

X選自 $\text{C}(\text{R}^2)_2$ 、N、 $\text{N}(\text{R}^2)$ 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

Y選自鍵結、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烷基、或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -直鏈或分支烯基或炔基；其中Y鍵經由單鍵或雙鍵結合於所述之環；及其中該烷基、烯基或炔基之1至2個 CH_2 基視情況且獨立地以O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{N}(\text{R})$ 取代；

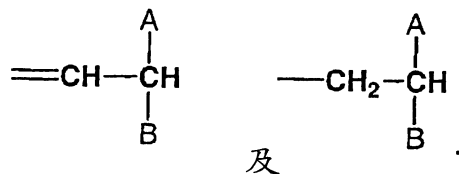
p為0、1或2；

A與B各獨立選自氫或Ar；或A或B中之一不存在；及

其中於所述之環結構中之2個碳環原子，可經由C₁-C₄直鏈烷基或C₂-C₄直鏈烯基互相連接而構成二環部分。

用詞"環原子"，當本文使用時係指構成該環之主鏈原子。此等環原子選自C、N、O或S，且鍵結於此等環原子之其他2或3個原子(於二環系之某些環原子之情形為3)。用詞"環原子"不包含氫。

另顯然於精於此技藝者的是用詞"烷基"及"烯基"，當用於定義Y時，代表脂族部分之一部分，藉由該脂族部分之鍵結於Y而完成適當之鍵價(亦即於一端，Y鍵結於環原子，而另外一端，為A與B)。因此，作為本發明目的之一實例，Y可認為是下面各結構中之C₂烷基(代表Y之部分以粗體表示)：



根據較佳實施例，Q為3-7員之單環飽和或部分不飽和環，且一未取代之氮雜原子。

根據本發明之更佳實施例，式(I)化合物中之Q選自5至6員部分不飽和或完全飽和雜環，分別含1個未取代之氮環原子及4至5個碳環原子，其中該環視情況稠合於3員環。更佳地，Q為5至6員部分不飽和或完全飽和雜環，分別含1個未取代之氮環原子及4至5個碳環原子。更佳為當Q為六氫吡啶基或吡咯啶基，視情況於環碳之一以苯基、甲基或羥基取代。當Q為未取代之六氫吡啶或吡咯啶時更佳。

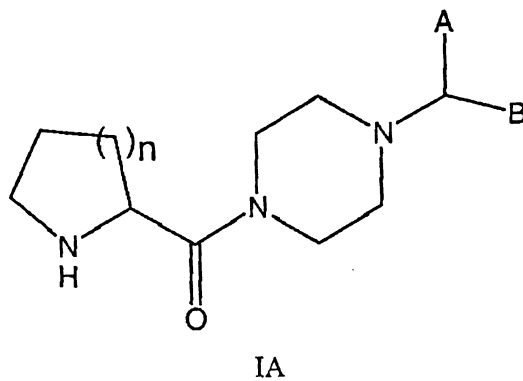
根據另外較佳實施例， R^1 係選自 (C_1-C_6) -直鏈烷基、 (C_1-C_6) -直鏈烷基-Ar、 (C_1-C_6) -直鏈烷基-環烷基、 (C_3-C_6) -直鏈或分支烯基、或 (C_3-C_6) -直鏈或分支烯基-Ar。當 R^1 為選自甲基、乙基、 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -甲苯基、 $-\text{CH}_2$ -甲氧苯基、 $-\text{CH}_2$ -氟苯基、 $-\text{CH}_2$ -二氟苯基、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$ -苯基時更佳。

另外較佳之實施例， p 為0或1；及 X 為C或N。

於另外較佳之式(I)化合物實施例中， Y 為鍵結、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}<$ 、或 $=\text{CH}<$ 。

根據另外較佳實施例， A 或 B 之一不存在或選自氫、苯基、氯苯基、二氯苯基、氟苯基或二氟苯基，而另一 A 或 B 係選自苯基、氯苯基、二氯苯基、氟苯基或二氟苯基。

根據另外實施例，本發明提供式IA化合物：



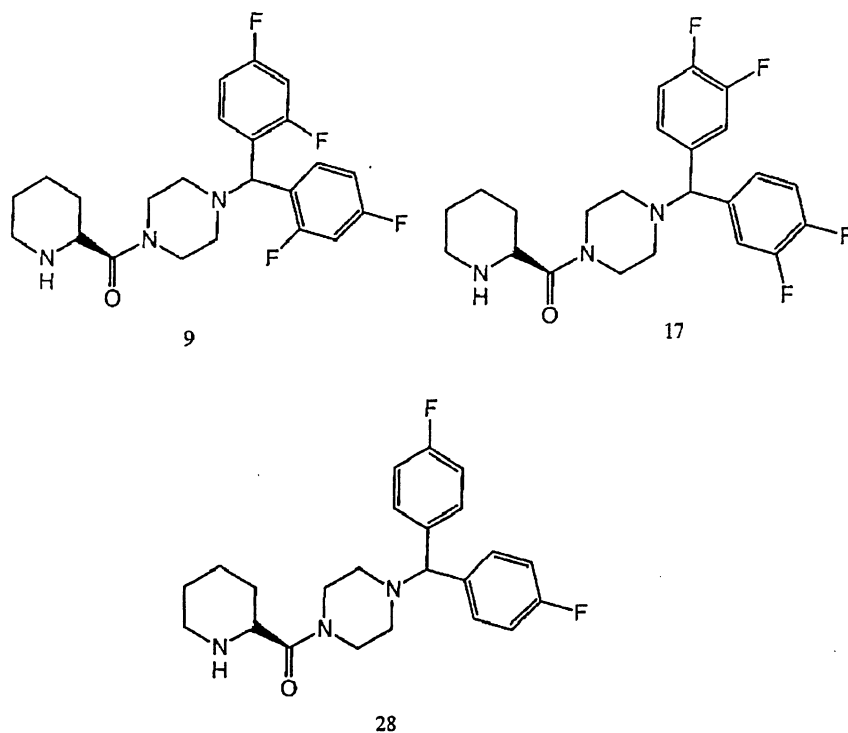
式中：

n 為0或2；

A 與 B 各獨立選自苯基、氯苯基、二氯苯基、氟苯基或二氟苯基。

較佳地， n 為1。根據另外較佳實施例， n 為2。

最佳地，本發明化合物具下面之式：

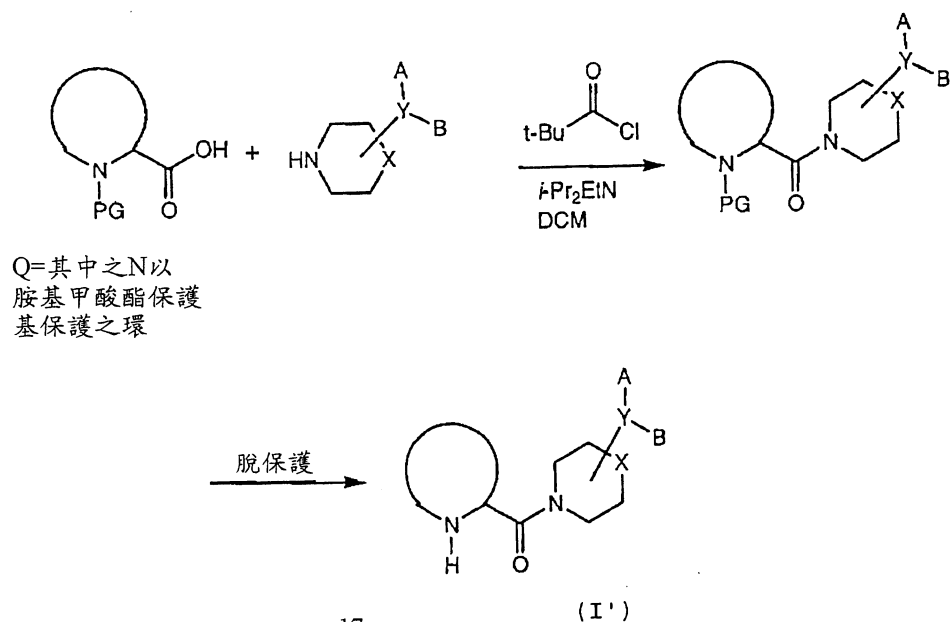


式(I)化合物可為立體異構物，

幾何異構物或穩定互變異體。本發明預想所有可能之異構物，如E與Z異構物、S與R對掌異構物、非對掌異構物、消旋異構物及彼等之組合。

本發明化合物可用已知之合成法容易地製備。例如，式(I)化合物可如下面圖式1所示製備：

圖式1



於上面圖式中，使用下列縮寫：iPr₂EtN=二異丙基乙胺；
DCM=二氯甲烷；

熟練此技術者將會很清楚供製備其他之式(I)化合物之類似合成法。

本發明化合物之神經生長刺激活性，最初使用已知於技藝之數種細胞培養物測定法。例如，本發明化合物可於使用嗜鉻細胞瘤PC12細胞之軸突生長測定法試驗，如Lyons等，PNAS, 91, PP. 3191-3195 (1994)所述。類似之測定法可於SH-SY5Y人類神經母細胞癌細胞中進行。替代地，可使用小雞背根神經節測定法，如美國專利5,614,547或G. S. Hamilton等，Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997)及其中所引用之參考方法。

本發明化合物亦可於活體內，使用巴金森病之小鼠模型[J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997)，美國專利5,721,256]，或於大鼠之外科坐骨神經摧毀後，測定神經生長刺激活性。

本發明之神經保護活性之測定可使用培養中之大鼠胚腹面中腦細胞，其隨後暴露於麩胺酸受體激動劑NMDA。此測定法詳述於實例節中。

根據另外實施例，本發明提供包含式(I)化合物及醫藥上可接受載劑。

可用於此等醫藥組合物中之醫藥上可接受之載劑包括而不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、緩衝物如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、

山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯組合、水、鹽或電解質，如硫酸精蛋白磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烷基吡咯啉酮、基於纖維素物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

於另外實施例中，本發明之醫藥組合物包括式(I)化合物、醫藥上可接受之載劑、及一或多種另外之治療劑。

例如，該另外之載劑可為神經營養因子。

本文使用之用詞"神經營養因子"係指能刺激神經組織生長或增殖。於此技術已識別許多神經營養因子，其中任一者皆可用於本發明組合物中。此等神經營養因子包括而不限於神經生長因子(NGF)、類胰島素生長因子(IGF-1)及其活性縮短之衍生物如gIGF-1及Des(1-3) IGF-1、酸性及鹼性纖維母細胞生長因子(分別為aFGF及bFGF)、血小板衍生之生長因子(PDGF)、腦衍生之神經營養因子(BDNF)、睫狀神經營養因子(CNTF)、神經膠質細胞株衍生之神經營養因子(GDNF)、神經營養素-3 (NT-3)及神經營養素4/5 (NT-4/5)。本發明組合物中最佳之神經營養因子為NGF。

當本文使用，本發明之醫藥組合物及方法中所用之化合物定義為包含其醫藥上可接受之衍生物。"醫藥上可接受之衍生物"表示本發明化合物或經投予患者後能提供(直接或間接)本發明化合物或其代謝物或殘餘部分之任何醫藥上可接受之鹽、酯或此酯之鹽，其特徵為具促進神經元從疾病或身體外傷之損害中修復或預防。

若使用所述化合物之醫藥上可接受之鹽，那些鹽最好來自無機或有機酸及鹼。此等酸鹽包括下列：乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖己酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、草酸鹽、巴莫酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一酸鹽。鹼鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉及鉀鹽、鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽，與有機鹼之鹽如二環己胺鹽N-甲基-D-葡萄糖胺及與胺基酸之鹽，如精胺酸、離胺酸等。而且，鹼性含氮基可以如下之劑四級化，如低碳烷基鹵如甲基、乙基、丙基及丁基氯、溴及碘；二烷基硫酸酯如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸酯、長鏈鹵化物如癸基、十二基、十四及十八基氯、溴及碘，芳烷基鹵化物如苄基及苯乙基溴及其他。藉以得水或油溶性或分散性產物。

本發明組合物及方法中使用之化合物亦可藉由附加之適當官能度修飾以增進選擇性生物性質。此等修飾已知於技藝且包括那些可增加對所指定之生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)之生物穿透性、增加溶解度使得以藉注射投藥，改變代謝及改變排泄速率。

本發明組合物可以經口、腸外、吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰、陰道或經由植入之貯存池投藥。本文使用之用詞"腸外"包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、損傷內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物可以經口、腹膜內或靜脈內。

本發明組合物之滅菌注射用形式可為水性或含油懸浮液。此等懸浮液可依已知於技藝之技術，使用合宜之分散或濕潤劑及懸浮劑調配。滅菌注射用製劑亦可為滅菌注射用溶液或懸浮液，於無毒性之腸外可接受之稀釋劑或溶媒例如1,3-丁二酸中之溶液。於可接受之媒劑及溶媒中，可使用的有水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，滅菌、固定油為習用作為溶媒或懸浮介質。供此目的，任何廠牌之固定油皆可用，包括合成之單或二甘油酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用於製備注射劑，如同天然之醫藥上可接受之油，如橄欖油或蓖麻油，尤其以彼等之聚氧乙基化者。此等油溶液或懸浮液亦可含長鏈醇稀釋劑或分散劑如Ph. Helv或類似之醇。

本發明之醫藥組合物可以任何口可接受之劑形投藥，包括而不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。於供口服之錠劑之情形，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地加入潤滑劑如硬脂酸鎂。供膠囊形式口服，有用之稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當水性懸浮液為口服所須時將活性成分與乳化及懸浮劑混合。若須要，亦可加某些甘味、矯味或著色劑。

替代地，本發明之醫藥組合物可以供直腸投藥之栓劑形式投藥。此等之製備可藉由將該劑與於室溫為固體而於直腸溫度下為液體之合宜之無刺激性賦形劑混合，因此於直腸中融化而釋放藥物。此等物質包括可可脂、蜜蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物亦可以局部投藥，尤其當治療之標的包括藉局部應用另受影響之區域或器官，包括眼、皮膚或下腸道之疾病。合宜之局部調配物易於製備供各此等區域或器官。

供下腸道之局部應用，可以直腸栓劑調配物(參見上面)，或以合宜之灌腸調配物投藥。亦可用局部穿皮貼布。

供局部應用，醫藥組合物可以含懸浮或溶於一種以上之載劑之活性組份之合宜軟膏調配。供局部投予本發明化合物之載劑包括而不限於礦油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。替代地，醫藥組合物可以含懸浮或溶於一種以上之醫藥上可接受載劑之活性組份之合宜洗劑或霜劑調配。合宜載劑包括而不限於礦油、單硬脂酸山梨糖醇酐酯、聚山梨糖醇酯60、十八酯蠟、十六芳基醇、2-辛基十二醇、苺醇及水。

供眼用，醫藥組合物可調配為於等張、pH調節之滅菌鹽水中之微粒化懸浮液，或較佳地，為於等張、pH調節之滅菌鹽水中之溶液，有或無防腐劑如烷苺銨氯。替代地，供眼用，醫藥組合物可調配於軟膏如礦脂中。

本發明醫藥組合物亦可藉由鼻氣溶膠或吸入投藥。此等

組合物依熟知於醫藥調配技藝之技術製備，且可製備為於鹽水中之溶液，使用苺醇或其他合宜防腐劑、吸收增進劑以促進生可用率、氟碳及/或其他習用之增溶或分散劑。

所述化合物及視情況選用之可與載劑物質混合以產生單一劑形之神經營養因子之量，依治療之宿主及特別之投藥方式而異。較佳地，組合物應調配成可投予所述化合物之劑量於0.01-100毫克/公斤體重/日。若神經營養因子存在於組合物中，則可投予接受此等組合物之患者，神經營養因子之劑量於0.01微克-100毫克/公斤體重/日。

亦應了解的是，對任何特定患者之特別劑量及治療療法，依各種因子而定，包括使用之特別化合物之活性、年齡、體重、健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排除速率、藥物併用及治療醫師之判斷以及待治療之特定疾病之嚴重性。活性成分之量，依組合物中之特別描述之化合物及神經營養因子而定。

依另外實施例，本發明提供於活體內或離體神經細胞中增進修復或預防神經元損害之方法。此等方法包含以上述任何化合物處理神經細胞、神經膠質細胞、嗜鉻細胞或幹細胞之步驟。較佳地，本方法增進患者修復或預防神經元損害，且將此化合物調配成另含有醫藥上可接受之載劑之組合物。用於此等方法中之化合物之量於約0.01與100毫克/公斤體重/日之間。

根據替代之實施例，增進修復或預防神經元損害之方法，包含以神經營養因子，如含於本發明醫藥組合物中者，

治療神經細胞之另外步驟。此實施例包括以單一劑形或分開之多次劑形投予化合物及神經營養劑。若用分開之劑形，則彼等可同時、連續或於互相少於約5小時以內投藥。

根據另外實施例，本發明方法用來刺激神經細胞之軸突生長。因此，此等化合物適宜治療或預防由各種疾病或身體外傷所引起之神經元損害。這些包括而不限於阿茲海默症、巴金森症、ALS、亨丁頓病、杜萊德氏(Tourette's)症候群、多發性硬化、中風及中風有關之局部缺血、神經培洛病(paropathy)、其他神經退化性病、運動神經元病、周圍神經病包括化學神經病、坐骨損傷、脊椎或腦損傷、顏面神經損害、與外科手術或化療有關之神經損害、視網膜病、斑點退化、抑鬱或精神分裂症。

用於刺激神經細胞之軸突生長之本發明方法，亦用於增加神經移植物存活及分化、增加幹細胞移植物存活及分化及增加神經膠質細胞移植物存活及分化。

於本發明之特佳實施例中，此方法用來治療罹患三叉神經炎、面神經麻痺、重症肌無力、肌肉營養不良、肌肉損傷、進行性肌萎縮、進行性延髓性遺傳性肌萎縮、赫尼亞酸、破裂或脫出之無椎盤症候群、頸椎關節病、神經叢疾患、胸出口破壞症候群、周圍神經病，如由鉛、多普松(dapsone)、壁蝨、卟啉病、其他周圍髓鞘疾患、阿茲海默症、辜連-貝耳(Gullain-Barre)症候群、巴金森症及其他巴金森氏疾患、ALS、杜萊德氏(Tourette's)症候群、多發性硬化、其他中樞髓鞘疾患、中風及與中風有關之局部缺血、神經

培洛病、其他神經退化性疾病、運動神經元病、坐骨損傷、與糖尿病有關之神經病、脊椎損傷、顏面神經損傷及其他外傷、化療及其他藥物引發之神經病、亨丁頓症、及蛋白微纖維生成病如彌漫性盧威體病 (Diffuse Lewy Body disease)、阿茲海默症-盧威體變異病、家族性不列顛痴呆及額骨與顳骨痴呆之患者。

更特定言之，本發明組合物用於治療巴金森症、肌萎縮性側索硬化、阿茲海默症、中風、神經痛、肌萎縮及辜連-貝耳症候群。

根據較佳實施例，上面方法使用式IA化合物。

更佳地，上面方法使用化合物9、17及28。

使用根據本發明化合物之作為藥劑，彼等可以不只含活性成分亦含載劑、佐劑及/或適合腸或腸外投藥之添加物之醫藥製劑形式投藥。投藥可為口服或舌下，以膠囊式錠劑形式之固體、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠或乳液形式之液體，或以栓劑形式之直腸給藥，或以注射用溶液形式皮下，肌肉內或靜脈內給藥，或可局部或鞘內給藥。供所須之醫藥調配物用之佐劑包括已知於熟練此技藝者之惰性有機及無機載劑，如水、明膠、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、植物油、聚烷二醇等。醫藥調配物亦可含防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、或鹽以改變滲透壓或作為緩衝劑。

供注射之溶液或懸浮液適宜腸外投藥，尤其是活性化合物於聚羥基-乙氧基化蓖麻油中之水溶液。

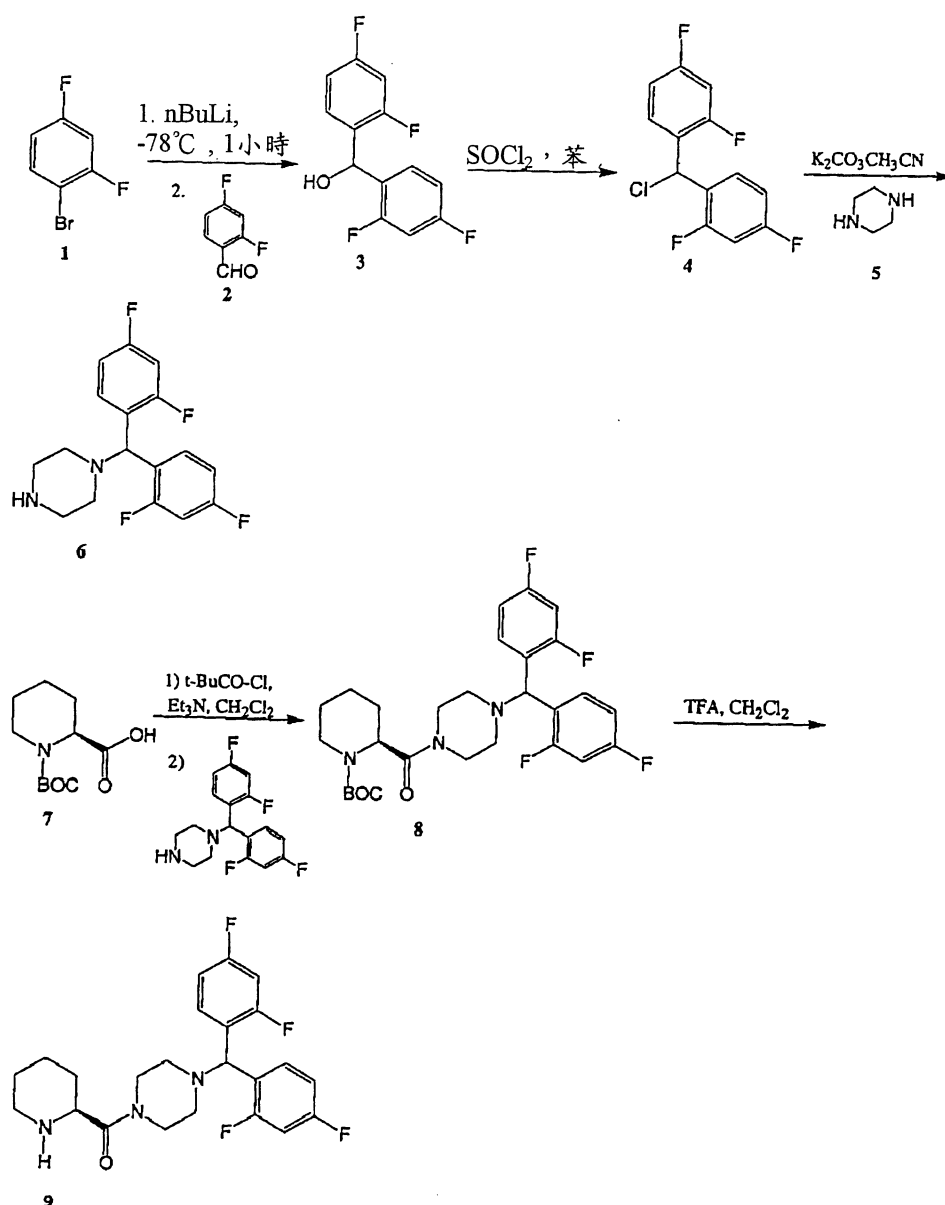
界面活性佐劑如沒食子酸鹽、動物或植物磷脂、或彼等之組合及脂質體或彼等之組份，可用為載劑系統。

本發明式(I)化合物及彼等之生理上可接受之鹽之神經營養作用，可使用已知於技藝之數種細胞培養測定法或述於實例66之測定法。例如，本發明化合物可於使用嗜鉻細胞瘤PC12細胞之軸突生長中測試，如由W. E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, pp. 3191-3195 (1994)所述。類似測定法可於SH-SY5Y人類神經母細胞癌細胞中進行。替代地，可使用小雞背根神經節測定法，述於美國專利5,614,547或於G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997)中，及其中所引用之參考文獻。

本發明化合物亦可測定活體內神經生長，使用巴金森症之小鼠模型[J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997)]。

為了使本發明更完全了解，陳述下面實例。此等實例只供例示，無論如何不應解釋為限制本發明範圍。

實例 1



A) 雙-(2,4-二氟苯基)-甲醇3

1-溴-2,4-二氟-1-苯(1, 201.18克, 1.04莫耳)溶於無水醚(1升)。於60分內, 於-78°C下加丁基鋰(1.6 M)(665毫升, 1.06莫耳)。於-78°C、2小時後, 滴加2,4-二氟苯甲醛(2, 146.65克, 1.03莫耳), 以維持溫度低於-65°C。令反應組合過夜溫至室溫。以1 N HCl (600毫升)中止反應後, 分離有機相, 水相以醚(2×1升)抽提。合併之有機相以鹽水洗, 於Na₂SO₄

上乾燥再蒸發至乾。使用粗產物3(定量性產率)而無再純化。

B) 雙-(2,4-二氟二苯甲基)氯4

於上述所得之粗產物3 (273.37克, 1.07莫耳)於無水苯(750毫升)中之溶液, 加亞硫醯氯(88.2毫升, 1.21莫耳)。令反應物迴流並以TLC監測, 30分後再加亞硫醯氯(2×45 毫升)。1小時後於迴流下, 令反應物冷卻至室溫, 再減壓蒸發。殘留物以庚烷及甲苯兩進料使共沸, 以消除所有痕量之亞硫醯氯。所得之粗產物4立刻用於下一步驟。

C) 1-[雙-(2,4-二氟苯基)-甲基]-六氫吡啶6

將粗產物4 (243.9克, 0.89莫耳)溶於乙腈(1550毫升)並加六氫吡啶5 (765克, 8.88莫耳)。攪拌下加 K_2CO_3 (147.29克, 1.7莫耳), 反應物迴流過夜。冷卻後, 過濾組合, 濾液減壓蒸發。粗產物溶於乙酸乙酯(2000毫升), 再連續以水(5×500 毫升)及鹽水(500毫升)洗, 最後於 Na_2SO_4 上乾燥。用所須產物6 (237.66克, 88%)於下一步驟而無再純化。

D) 2-{4-[雙-(2,4-二氟苯基)-甲基]六氫吡啶-1-羰基}-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯8

於S-(-)-1-(第三丁氧羰基)-2-六氫吡啶羧酸(7, 78.48克, 0.34莫耳)及三乙胺(95.4毫升, 0.68莫耳)於 CH_2Cl_2 (2280毫升)中之溶液, 室溫下滴加三甲基乙醯基氯(42.15毫升, 0.34莫耳)。滴加完全後, 溶液於室溫下攪拌2小時。再於1小時內加6 (111.0克, 0.34莫耳)於 CH_2Cl_2 (580毫升)中之溶液。反應組合於室溫攪拌過夜, 再以10% NaOH (4×1 升)及鹽水(2×1 升)洗。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥再減壓蒸發。所得乾燥

之黃泡沫於高真空下，室溫乾燥，得純產物 8 (184.49 克) (92% 產率)。

E) {4-[雙-(2,4-二氟苯基)-甲基]六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-2-基-甲酮 9

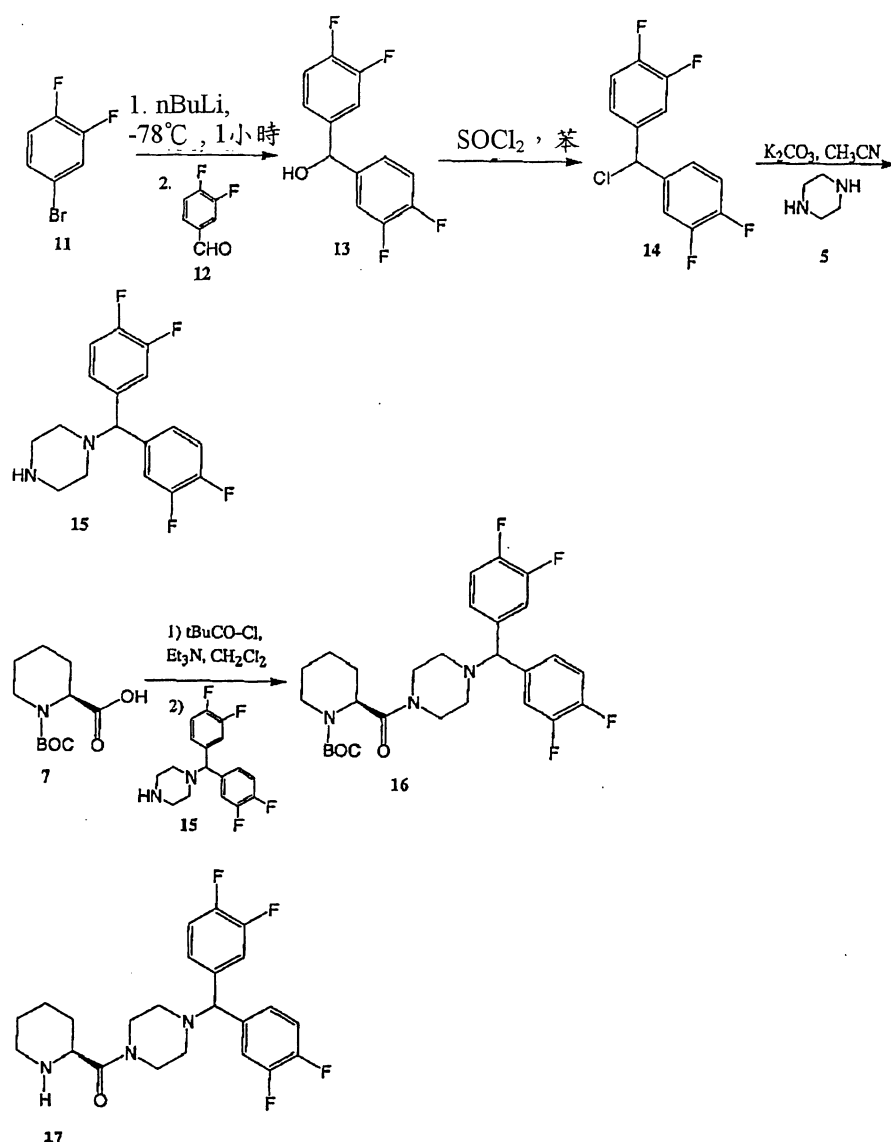
於 2-{4-[雙-(2,4-二氟苯基)-甲基]六氫吡啶-1-羰基}-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (8) (13.14 克，37.16 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (205 毫升) 中之溶液，室溫下滴加三氟乙酸 (74 毫升)。反應組合攪拌 3 小時。反應完全後，除去揮發性物，真空濃縮樣品。粗產物溶於 CH_2Cl_2 (100 毫升)，以 1 N NaOH (2×100 毫升) 洗。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥再減壓蒸發，得 14.56 克之化合物 8 (90% 產率) 為淡黃油。粗產物以層析法於 340 克矽膠 (分離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ；95/5/0.1) 上純化，得所須化合物 9，為白固體 (8.67 克，54% 產率， $\text{mp}=84-85^\circ\text{C}$)。

質譜： $\text{M}+1$ $m/z=436$ ， $\text{M}+2$ m/z 437 (API-ES，正方式)。旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}=-5.0^\circ$ ($c=0.475$ 克/100 毫升 CHCl_3)。HPLC (管柱：50 毫米 C18) Rt 3.973 分 (97.93% 純)。

{4-[雙-(2,4-二氟苯基)-甲基]六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-2-基甲酮二鹽酸鹽，9。

將化合物 9 (5.59 克，12.8 毫莫耳) 溶於 20 毫升 CH_2Cl_2 ，以 200 毫升乙醚稀釋。滴加 1.0 M HCl (於乙醚中) 之無水溶液 (70 毫升，70 毫莫耳)。沉澱形成並攪拌 1.5 小時後，收集沉澱物真空， 50°C 下乾燥，得二鹽酸鹽，6.06 克。HPLC (C18 管柱 (150 毫米))： Rt 4.784 分 (100% 純)。

實例 2



A) 雙-(3,4-二氟苯基)-甲醇 13。

將 3,4-二氟-1-溴苯 11 (200 克, 1.04 莫耳) 溶於無水乙醚 (1000 毫升)。於 -78°C 、 N_2 下 1 小時內加正丁基鋰溶液 (1.6 M, 於己烷中) (660 毫升, 1.06 莫耳, 1.2 當量)。反應組合於 -78°C 下再攪拌 2 小時, 再保持溫度低於 -70°C 下滴加 3,4-二氟苯甲醛 12 (146 克, 1.0 當量)。反應組合於 -70°C 攪拌 3 小時。反應物過夜慢慢溫至室溫。加 1 N HCl (500 毫升) 中止反應。分離有機相, 水相以乙醚 (2×600 毫升) 抽提。合併之有機相

以鹽水(2×500毫升)洗，於Na₂SO₄上乾燥。除去溶媒後，得258克(98%)之粗產物13，為棕色油。用此粗產物於下一反應而無再純化。

B) 雙-(3,4-二氟二苯甲基)氯14。

將亞硫醯氯(136.8克，1.15莫耳，1.15當量)滴加至13(258克，1莫耳)於無水苯(750毫升)中之溶液。反應物迴流並以TLC監測。2小時後，再加亞硫醯氯(68克，0.57莫耳)。再於迴流下1小時後，收集反應物再減壓蒸發。庚烷及甲苯之兩進料用來共沸除去剩下之痕量亞硫醯氯，得268克(97%)之粗產物14，為棕色油。

C) 1-(雙-(3,4-二氟苯基)-甲基)-六氫吡啶15。

將粗產物14(248克，0.9莫耳)溶於乙腈(1400毫升)，加六氫吡啶5(752.6克，8.7莫耳，9.7當量)。加K₂CO₃(145克，1.15莫耳，1.2當量)並攪拌，令反應物迴流過夜。冷卻後，過濾組合，濾液減壓蒸發。殘留物溶於CH₂Cl₂(3000毫升)，以飽和NaHCO₃(2×400毫升)及鹽水(500毫升)洗，於Na₂SO₄上乾燥。除去溶媒後，得302克之15，為棕色油。

D) 2-(4-雙-(3,4-二氟苯基)-甲基)-六氫吡啶-1-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯16

將三甲基乙醯氯(53克，0.44莫耳，1當量)於1小時內，室溫下滴加至(S)-(+)-1-(第三丁氧羰基)-2-六氫吡啶羧酸7(100克，0.44莫耳)及三乙胺(89克，0.88莫耳，2.0當量)於CH₂Cl₂(1500毫升)中之溶液。室溫下攪拌另2小時後，2小時內加15(143克，0.44莫耳)於CH₂Cl₂(500毫升)中之溶液。

反應組合於室溫下攪拌過夜，再以NaOH (1N, 800毫升)及鹽水(2×500毫升)洗，於Na₂SO₄上乾燥。除去溶媒後，粗產物於矽膠上層析(庚烷/乙酸乙酯/三乙胺=50/50/1)純化，得188克(80%)之純16，為無色油。

E) (4-雙-(3,4-二氟苯基)-甲基)六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-2-基-甲酮17

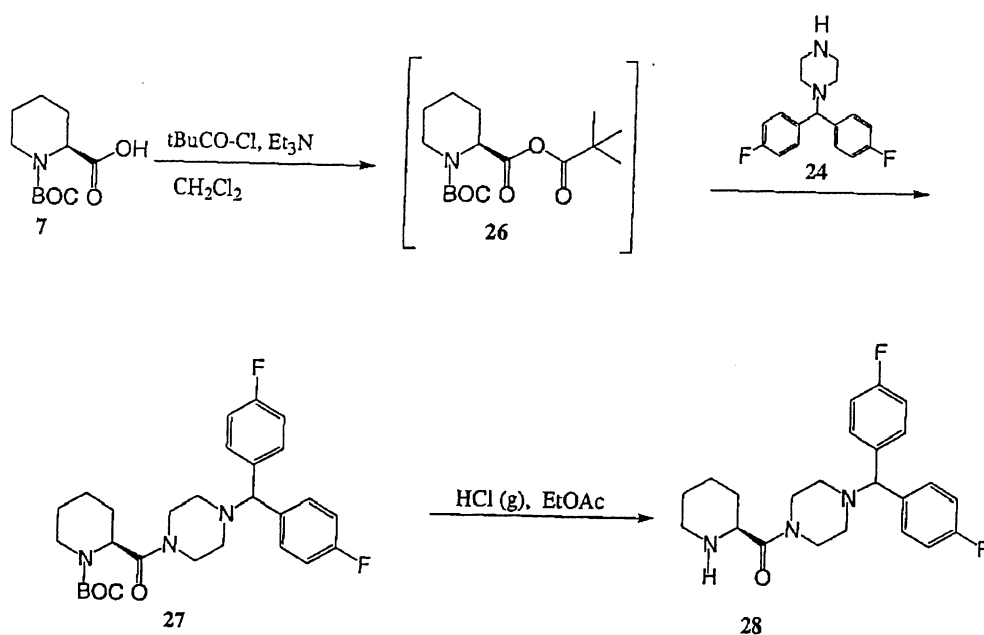
將三氟乙酸(700毫升, 9.1莫耳)於室溫下、2小時內加至16 (187.8克, 0.35莫耳)於CH₂Cl₂ (2000毫升)中之溶液。室溫下攪拌1小時後，TLC顯示完全之反應，真空下除去溶媒。殘留物再溶於6升CH₂Cl₂中，以1 N NaOH (2×600毫升)及鹽水(2×600毫升)洗，於Na₂SO₄上乾燥。除去溶媒後，粗產物於矽膠(CH₂Cl₂/甲醇/NH₄OH=12/1/0.5)上純化，得100克之純17，為無色油。

質譜：M+1 m/z=436 (API-ES, 正的方式)。旋光度： $[\alpha]_D = -2.7$ (c=0.548克/100毫升CHCl₃)。HPLC(管柱：50毫米) Rt 4.007分(99.7%)。

F) (4-雙-(3,4-二氟苯基)-甲基)六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-2-基-甲酮二鹽酸鹽，17

將化合物17 (5.2克, 11.9毫莫耳)溶於20毫升CH₂Cl₂中，以200毫升乙醚稀釋。滴加1.0 M HCl於乙醚中之無水溶液(70毫升, 70毫莫耳)。沉澱形成，於攪拌1.5小時後，收集沉澱並於真空、50℃下乾燥，得二鹽酸鹽，6.03克。HPLC (C18管柱(150毫米)：Rt 4.971分(100%純)。

實例3



A) 2-{4-[雙-(4-氟苯基)-甲基]六氫吡啶-1-羰基}-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 27

將三甲基乙醯氯(4.3毫升，34.9毫莫耳)於15分內、室溫下滴加至(S)-(+)-1-(第三丁氧羰基)-2-六氫吡啶羧酸(8克，34.89毫莫耳)及三乙胺(12.5毫升，90毫莫耳)於CH₂Cl₂ (150毫升)中之溶液。攪拌1.5小時後，於1.5小時內加1-雙(4,4'-二氟二苯甲基)六氫吡啶(9.51克，33毫莫耳)於CH₂Cl₂ (100毫升)中之溶液，反應物於室溫下攪拌過夜。反應物以1 N NaOH (2×100毫升)及鹽水洗，有機層於無水Na₂SO₄上乾燥。除去溶媒後，粗產物以CH₂Cl₂/乙酸乙酯(7/3)溶離層析(矽膠)純化，得16.5克(定量性產率)之所須產物。

B) (4-(雙-(4-氟苯基)甲基)六氫吡啶-1-基)-六氫吡啶-2-基甲酮二鹽酸鹽 28

將2-{4-[雙-(4-氟苯基)-甲基]-六氫吡啶-1-羰基}-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(16.48克，33毫莫耳)溶於乙酸乙酯(250

毫升)，冷卻至5℃。使無水HCl冒泡入溶液中，15分後形成沉澱。過濾沉澱，以乙醚洗，真空、50℃下乾燥，得15.7克所須產物。

質譜：M+1 m/z=400.4 (ES，正的方式)。

HPLC (C18管柱：(150毫米)) Rt 3.847分(100%)。

實例4

神經保護測定法

將史泊格多利大白鼠胚(Harlan)之第15天胚胎解剖切除腹中腦區，藉由併用胰蛋白酶處理及研磨，將其分離成單細胞懸浮液(Costantini et al., Neurobiol Dis., pp. 97-106 (1998))。將分離之VM細胞以85,000細胞/孔(於補充18%熱失活之馬血清、0.24%葡萄糖、2 mM麩胺鹽胺及50單位/毫升青黴素/鏈黴素之100微升DMEM中)平鋪於塗佈聚-L-鳥胺酸之96孔盤中，於5% CO₂培養箱中培養。培養1天後(DIV1)，以100微升之所定義培養基(以1×N₂組合(Gibco-BRL)、0.12%葡萄糖、2 mM麩胺鹽胺及50單位/毫升青黴素/鏈黴素補充之DMEM，其中含DMSO或各種濃度之本發明化合物)替換。於DIV5，藉由加各種濃度之麩胺酸受體激動劑NMDA (100-400 μM)引發神經興奮毒性損傷。培養物與神經毒素培養20小時，根據由Park及Mytilineou所發表之方法[Brain Res., 599, pp. 83-97 (1992)]，使用高親和力³H-多巴胺吸收評估神經親和蛋白化合物之作用。

下表顯示此測定法對本發明各種化合物之結果。

表1. 化合物活性

#	VRT	DAT (VM) IC50 (nM)	DRG 軸突生長
	28	12	+
	9	145	n.d.
	17	6	n.d.

可預期本發明之所有化合物，於此測定法顯示可檢測活性。

雖然吾等已陳述許多本發明實施例，顯然地，吾等之基本實例可加以改變以提供使用本發明化合物與方法之其他實施例。因此，要了解的是本發明之範圍由附加之申請專利範圍所定義，而非由藉由實例代表之特殊實施例所定義。

伍、中文發明摘要：

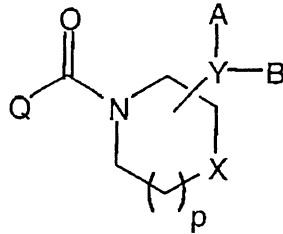
本發明係有關六氫吡啶及六氫吡啶衍生物，其特別用於治療或預防神經元損害，尤其有關神經學疾病之損害。此等化合物亦用於刺激神經生長。本發明亦提供含本發明化合物之組合物，及利用此等組合物治療或預防神經元損害或刺激神經生長之方法。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to piperazine and piperidine derivatives, which are especially useful for treating or preventing neuronal damage, particularly damage associated with neurological diseases. These compounds are also useful for stimulating nerve growth. The invention also provides compositions comprising the compounds of the present invention and methods of utilizing those compositions for treating or preventing neuronal damage or for stimulating nerve growth.

拾、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物：



式中：

各Q為3-7員單環飽和或部分不飽和之具1-4個選自N、O或S之雜原子之環；

其中Q中高至4個氫原子視情況且獨立地以鹵基、-OH、=O、=N-OR¹、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、Ar-取代之-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、O-[(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基]-Ar、O-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-[(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基]-Ar、或O-Ar代替；

其中Q具至少1個NH環原子基；

各R¹獨立選自(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、環烷基取代-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、或Ar-取代之-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；其中

R¹之該烷基、烯基或炔基鏈之1至2個CH₂基，視情況且獨立地以O、S、S(O)、S(O)₂、C(O)或N(R²)取代，其中當R¹結合於氮時，R₁之直接結合於該氮之CH₂基，不能以C(O)

取代；

Ar選自苯基、1-萆基、2-萆基、茛基、萹基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、嘮唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、異嘮唑基、異噻唑基、1,2,3-嘮二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-嘮二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并嘮唑基、嗒咭基、2-嘓啶基、4-嘓啶基、5-嘓啶基、吡咭基、1,3,5-三咭基、1,3,5-三噻唑基、唛咭基、唛咭基、異唛咭基、3H-唛咭基、唛咭基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-唛唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喋呤基、4H-喹咭基、喹咭基、1,2,3,4-四氫異喹咭基、異喹咭基、1,2,3,4-四氫喹咭基、啉咭基、呋咭基、喹咭基、喹咭基、1,8-喹啶基或任何其他化學上可行之單環或二環系，其中各環由5至7環原子組成，且其中各環包含0至3個雜原子獨立選自N、O或S，其中

各Ar視情況且獨立地以1至3個選自鹵基、羥基、硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烯基、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基]、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烯基]、 $\text{O}-$ 苄基、 $\text{O}-$ 苯基、1,2-伸甲二氧基、 $-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 、羧基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)羧醯胺、 $\text{N},\text{N}-$ 二- $[\text{C}_1-\text{C}_6]$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)羧醯胺、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)磺醯

胺，或N,N-二-(C₁-C₆-直鏈或分支烷基或C₂-C₆-直鏈或分支烯基)磺醯胺之取代基取代；

R³與R⁴各獨立選自(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、氫、苯基或苄基；或其中R³與R⁴與彼等所結合之氮原子一起形成5-7員雜環；

各R²獨立選自氫、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、或(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；

X選自C(R²)₂、N、N(R²)、O、S、S(O)、或S(O)₂；

Y選自鍵結、-O-、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、或(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；其中Y鍵經由單鍵或雙鍵結合於所述之環；及其中該烷基、烯基或炔基之1至2個CH₂基視情況且獨立地以O、S、S(O)、S(O)₂、C(O)或N(R)取代；

p為0、1或2；

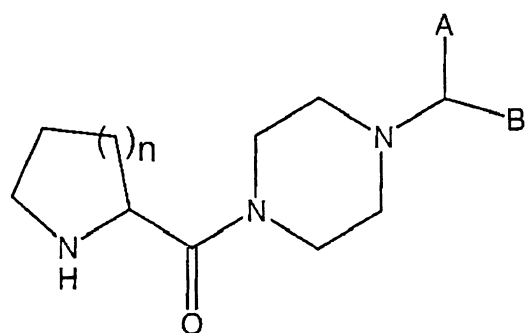
A與B各獨立選自氫或Ar；或A或B中之一不存在；及

其中於所述之環結構中之2個碳環原子，可經由C₁-C₄直鏈烷基或C₂-C₄直鏈烯基互相連接而構成二環部分。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Q係選自5至6員部分飽和或完全飽和之含單一未取代氮環原子之雜環。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中Q係選自六氫吡啶-2-基或吡咯啉-2-基，視情況於環碳原子之一以苯基、甲基或羥基取代。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹係選自(C₁-C₆)-直鏈烷基、(C₁-C₆)-直鏈烷基-Ar、(C₁-C₆)-直鏈烷基環烷基、(C₃-C₆)-直鏈或分支烯基，或(C₃-C₆)-直鏈或分支烯基

-Ar。

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中 R^1 係選自甲基、乙基、 $-\text{CH}_2$ 苯基、 $-\text{CH}_2$ -甲苯基、 $-\text{CH}_2$ 甲氧苯基、 $-\text{CH}_2$ -氟苯基、 $-\text{CH}_2$ -二氟苯基、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$ -苯基。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物；
其中：
p為0或1；
X為C或N；及
Y為鍵結、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}<$ 、或 $-\text{CH}=\text{}$ 。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中A或B中之一係選自視情況取代之苯基或視情況取代之吡啶基，及A或B之另一者係選自氫、視情況取代之苯基、視情況取代之吡啶基或不存在。
8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中A及B各獨立選自苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基或二氯苯基。
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中A與B各獨立選自氟苯基或二氟苯基。
10. 一種具式IA之化合物：



IA

;

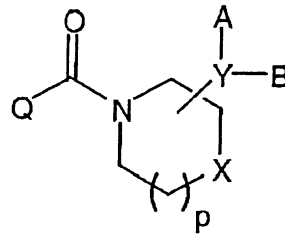
其中：

n為1或2；

A與B各獨立選自苯基、氯苯基、二氯苯基、氟苯基或二氟苯基。

11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其中該化合物係選自化合物9、17或28中之任一者。
12. 一種組合物，其含足以刺激神經生長或防止神經退化之量之申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
13. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其另含神經營養因子。
14. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其中該神經營養因子係選自神經生長因子(NGF)、類胰島素生長因子(IGF-1)及其活性之縮短衍生物如gIGF-1及Des(1-3) IGF-1、酸性及鹼性纖維母細胞生長因子(分別為aFGF及bFGF)、血小板衍生之生長因子(PDGF)、腦衍生之神經營養因子(BDNF)、睫狀神經營養因子(CNTF)、神經膠質細胞株衍生之神經營養因子(GDNF)、神經營養素-3 (NT-3)及神經營養素4/5 (NT-4/5)。
15. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其中該組合物係調配供口或腸外投予患者。
16. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其中該組合物係調配供口或腸外投予患者。
17. 一種醫藥組合物，其供患者或離體神經細胞促進神經元

修復或預防神經元傷害，其含有足以促進神經元修復或預防神經元傷害之化合物量，其中該化合物具下式：



式中：

各Q為3-7員單環飽和或部分不飽和之具1-4個選自N、O或S之雜原子之環；

其中Q中高至4個氫原子視情況且獨立地以鹵基、-OH、=O、=N-OR¹、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、Ar-取代之-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、O-[(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基]-Ar、O-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-[(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基]-Ar、或O-Ar代替；

其中Q具至少1個NH環原子基；

各R¹獨立選自(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、環烷基-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、或Ar-取代之-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；其中

R¹中之該烷基、烯基或炔基鏈之1至2個CH₂基，視情況且獨立地以O、S、S(O)、S(O)₂、C(O)或N(R²)代替，其中當R¹鍵結於氮時，直接鍵結於該氮之R₁之CH₂基不可以

C(O)代替；

Ar選自苯基、1-萘基、2-萘基、茚基、萘基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、異呋唑基、異噻唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-呋二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并呋唑基、噻吩基、2-噻啶基、4-噻啶基、5-噻啶基、吡啶基、1,3,5-三吡啶基、1,3,5-三噻唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、噻吩基、4H-噻吩基、噻啶基、1,2,3,4-四氫異噻啶基、異噻啶基、1,2,3,4-四氫噻啶基、噻啶基、吡啶基、噻啶基、噻啶基、1,8-噻啶基或任何其他化學上可行之單環或二環系，其中各環由5至7環原子組成，且其中各環包含0至3個雜原子獨立選自N、O或S，其中

各Ar視情況且獨立地以1至3個選自鹵基、羥基、硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烯基、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基]、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烯基]、 $\text{O}-$ 苄基、 $\text{O}-$ 苯基、1,2-伸甲二氧基、 $-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 、羧基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)羧醯胺、 $\text{N},\text{N}-$ 二- $[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)羧醯胺、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)磺醯

胺，或N,N-二-(C₁-C₆-直鏈或分支烷基或C₂-C₆-直鏈或分支烯基)磺醯胺之取代基取代；

R³與R⁴各獨立選自(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、氫、苯基或苄基；或其中R³與R⁴與彼等所結合之氮原子一起形成5-7員雜環；

各R²獨立選自氫、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、或(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；

X選自C、N(R²)、N、O、S、S(O)、或S(O)₂；

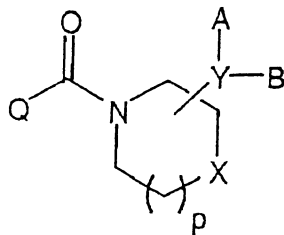
Y選自鍵結、-O-、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、或(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；其中Y鍵經由單鍵或雙鍵結合於所述之環；及其中該烷基、烯基或炔基之1至2個CH₂基視情況且獨立地以O、S、S(O)、S(O)₂、C(O)或N(R)取代；

p為0、1或2；

A與B各獨立選自氫或Ar；及

於所述環結構中之2個碳環原子可經由C₁-C₄直鏈烷基或C₂-C₄直鏈烯基互相連接產生二環部分。

18. 一種醫藥組合物，其供患者或離體神經細胞、神經膠質細胞、嗜鉻細胞或幹細胞促進神經元修復或預防神經元損害，其含足以促進神經元修復或預防神經元損害之量之申請專利範圍第1至11項中任一化合物。
19. 一種醫藥組合，其供患者或離體神經細胞促進神經元修復或預防神經元損害，其含足以促進神經元修復或預防神經元損害之量之化合物與神經營養因子，其中該化合物具下式：



式中：

各 Q 為 3-7 員單環之飽和或部分不飽和之具 1-4 個選自 N、O 或 S 之雜原子之環；

其中 Q 中高至 4 個氫原子視情況且獨立地以鹵基、-OH、=O、=N-OR¹、(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、Ar-取代之-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、O-[(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基]-Ar、O-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、O-[(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基]-Ar、或 O-Ar 代替；

其中 Q 具至少 1 個 NH 環原子基；

各 R¹ 獨立選自 (C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、Ar-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、環烷基-取代之-(C₁-C₆)-直鏈或分支烷基、(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基、或 Ar-取代之-(C₂-C₆)-直鏈或分支烯基或炔基；其中

R¹ 中之該烷基、烯基或炔基鏈之 1 至 2 個 CH₂ 基視情況且獨立地以 O、S、S(O)、S(O)₂、C(O) 或 N(R²) 取代，其中當 R¹ 結合於氮時，直接結合於該氮之 CH₂ 基不能以 C(O) 取代；

Ar 選自苯基、1-萘基、2-萘基、茚基、萘基、2-呋喃基、

3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、異呋唑基、異噻唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-呋二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并呋唑基、嗒吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三吡基、1,3,5-三噻唑基、吡嗪基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、喹啉基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、1,8-萘啶基或任何其他化學上可行之單環或二環系，其中各環由5至7環原子組成，且其中各環包含0至3個雜原子獨立選自N、O或S，其中

各Ar視情況且獨立地以1至3個選自鹵基、羥基、硝基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烯基、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基]、 $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烯基]、 $\text{O}-\text{苄基}$ 、 $\text{O}-\text{苯基}$ 、1,2-伸甲二氧基、 $-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 、羧基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)羧醯胺、 $\text{N},\text{N}-\text{二}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)羧醯胺、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)磺醯胺，或 $\text{N},\text{N}-\text{二}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -直鏈或分支烷基或 C_2-C_6 -直鏈或分支烯基)磺醯胺之取代基取代；

R^3 與 R^4 各獨立選自 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基、氫、苯基或苄基；或其中 R^3 與 R^4 與彼等所結合之氮原子一起形成5-7員雜環；

各 R^2 獨立選自氫、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、或 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基；

X選自C、 $N(R^2)$ 、N、O、S、 $S(O)$ 、或 $S(O)_2$ ；

Y選自鍵結、-O-、 (C_1-C_6) -直鏈或分支烷基、或 (C_2-C_6) -直鏈或分支烯基或炔基；其中Y鍵經由單鍵或雙鍵結合於所述之環；及其中該烷基、烯基或炔基之1至2個 CH_2 基視情況且獨立地以O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 或 $N(R)$ 取代；

p為0、1或2；

A與B各獨立選自氫或Ar；及

其中於所述環結構中之2個碳環原子經由 C_1-C_4 直鏈烷基或 C_2-C_4 直鏈烯基互相連接產生二環部分。

20. 一種醫藥組合，其供患者或離體神經細胞、神經膠質細胞、嗜鉻細胞或幹細胞促進神經元修復或預防神經元損害，其含足以促進神經元修復或預防神經元損害之量之申請專利範圍第1至11項中任一化合物及神經營養因子。
21. 根據申請專利範圍第19或20項之醫藥組合物，其中該神經營養因子係選自神經生長因子(NGF)、類胰島素生長因子(IGF-1)及其活性之縮短衍生物如gIGF-1及Des(1-3)IGF-1、酸性及鹼性纖維母細胞生長因子(分別為aFGF及bFGF)、血小板衍生之生長因子(PDGF)、腦衍生之神經營養因子(BDNF)、睫狀神經營養因子(CNTF)、神經膠質細

胞株衍生之神經營養因子(GDNF)、神經營養素-3 (NT-3) 及神經營養素4/5 (NT-4/5)。

22. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物用於治療罹患三叉神經炎、面神經麻痺、重症肌無力、肌肉營養不良、肌肉損傷、進行性肌萎縮、進行性延髓性遺傳性肌萎縮、赫尼亞酸、破裂或脫出之無椎盤症候群、頸椎關節病、神經叢疾患、胸出口破壞症候群、周圍神經病，如由鉛、多普松(dapsone)、壁蝨、卟啉病、其他周圍髓鞘疾患、阿茲海默症、辜連-貝耳(Gullain-Barre)症候群、巴金森症及其他巴金森氏疾患、ALS、杜萊德氏(Tourette's)症候群、多發性硬化、其他中樞髓鞘疾患、中風及與中風有關之局部缺血、神經培洛病、其他神經退化性疾病、運動神經元病、坐骨損傷、與糖尿病有關之神經病、脊椎損傷、顏面神經損傷及其他外傷、化療及其他藥物引發之神經病、亨丁頓症、及蛋白微纖維生成病如彌漫性盧威體病(Diffuse Lewy Body disease)、阿茲海默症-盧威體變異病、家族性不列顛痴呆及額骨與顳骨痴呆之患者。
23. 根據申請專利範圍第18項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療罹患三叉神經炎、面神經麻痺、重症肌無力、肌肉營養不良、肌肉損傷、進行性肌萎縮、進行性延髓性遺傳性肌萎縮、赫尼亞酸、破裂或脫出之無椎盤症候群、頸椎關節病、神經叢疾患、胸出口破壞症候群、周圍神經病，如由鉛、多普松(dapsone)、壁蝨、卟

啉病、其他周圍髓鞘疾患、阿茲海默症、辜連-貝耳(Gullain-Barre)症候群、巴金森症及其他巴金森氏疾患、ALS、杜萊德氏(Tourette's)症候群、多發性硬化、其他中樞髓鞘疾患、中風及與中風有關之局部缺血、神經培洛病、其他神經退化性疾病、運動神經元病、坐骨損傷、與糖尿病有關之神經病、脊椎損傷、顏面神經損傷及其他外傷、化療及其他藥物引發之神經病、亨丁頓症、及蛋白微纖維生成病如彌漫性盧威體病(Diffuse Lewy Body disease)、阿茲海默症-盧威體變異病、家族性不列顛痴呆及額骨與顳骨痴呆之患者。

24. 根據申請專利範圍第19或20項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物用於治療罹患選自三叉神經炎、面神經麻痺、重症肌無力、肌肉營養不良、肌肉損傷、進行性肌萎縮、進行性延髓性遺傳性肌萎縮、赫尼亞酸、破裂或脫出之無椎盤症候群、頸椎關節病、神經叢疾患、胸出口破壞症候群、周圍神經病，如由鉛、多普松(dapsone)、壁蝨、卟啉病、其他周圍髓鞘疾患、阿茲海默症、辜連-貝耳(Gullain-Barre)症候群、巴金森症及其他巴金森氏疾患、ALS、杜萊德氏(Tourette's)症候群、多發性硬化、其他中樞髓鞘疾患、中風及與中風有關之局部缺血、神經培洛病、其他神經退化性疾病、運動神經元病、坐骨損傷、與糖尿病有關之神經病、脊椎損傷、顏面神經損傷及其他外傷、化療及其他藥物引發之神經病、亨丁頓症、及蛋白微纖維生成病如彌漫性盧威體病(Diffuse Lewy Body

disease)、阿茲海默症-盧威體變異病、家族性不列顛痴呆及額骨與顳骨痴呆之患者。

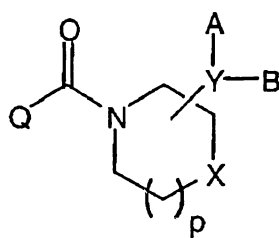
25. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物用於治療罹患選自三叉神經炎、面神經麻痺、重症肌無力、肌肉營養不良、肌肉損傷、進行性肌萎縮、進行性延髓性遺傳性肌萎縮、赫尼亞酸、破裂或脫出之無椎盤症候群、頸椎關節病、神經叢疾患、胸出口破壞症候群、周圍神經病，如由鉛、多普松(dapsone)、壁蝨、卟啉病、其他周圍髓鞘疾患、阿茲海默症、辜連-貝耳(Gullain-Barre)症候群、巴金森症及其他巴金森氏疾患、ALS、杜萊德氏(Tourette's)症候群、多發性硬化、其他中樞髓鞘疾患、中風及與中風有關之局部缺血、神經培洛病、其他神經退化性疾病、運動神經元病、坐骨損傷、與糖尿病有關之神經病、脊椎損傷、顏面神經損傷及其他外傷、化療及其他藥物引發之神經病、亨丁頓症、及蛋白微纖維生成病如彌漫性盧威體病(Diffuse Lewy Body disease)、阿茲海默症-盧威體變異病、家族性不列顛痴呆及額骨與顳骨痴呆之患者。

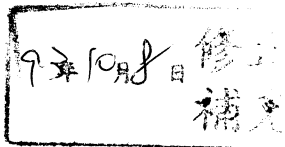
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





發明專利說明書

中文說明書替換頁(93年10月)

(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：093109385

※ 申請日期：93.4.5

※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

六氫吡啶及六氫吡啶衍生物

PIPERAZINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES

貳、申請人：(共2人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

2. 德商先靈公司

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)

1. 肯尼斯 S. 伯格

KENNETH S. BOGER

2.(1) 安德列斯 波莎曼拉

BROSAMLE, ANDREAS

(2) 席莫納 庫利拉

KURILLA, SIMONE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS

02139, U.S.A.

2. 德國柏林市木勒街178號

MULLERSTR. 178, 13352 BERLIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 德國 GERMANY

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 J. 羅弗
DAVID J. LAUFFER
2. 馬汀 C. 柏菲德
MARTYN C. BOTFIELD
3. 艾克德 奧托
OTTOW, ECKARD

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國麻薩諸塞州史都市泰勒路254號
254 TAYLOR ROAD, STOW, MASSACHUSETTS 01775, U.S.A.
2. 美國麻薩諸塞州波士頓市馬柏洛夫街363號
363 MARLBOROUGH STREET, BOSTON, MASSACHUSETTS
02115, U.S.A.
3. 德國柏林市12203莫克斯街48號
12203 BERLIN, MOLTKESTRASSE 48, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 德國 GERMANY