

201312

申請日期	80.7.31.
案 號	80105986
類 別	C67D, 40850, 513/20, A61K31/095

(以上各欄由本局填註)

公 告 本

A4
C4發明 專利 說明 書
新型

一、發明名稱	中 文	螺橋聯及未橋聯之雜環化合物
	英 文	"SPIRO BRIDGED AND UNBRIDGED HETEROCYCLIC COMPOUNDS"
二、發明人	姓 名	1. 亞伯拉罕·費雪 ABRAHAM FISHER 2. 約菲·塞格爾 YOFFI SEGALL 3. 伊瑞·夏倫 EZRA SHIRIN 4. 伊夏·卡頓 YISHAI KARTON 5. 海姆·梅休倫 HAIM-MESHULAM
	籍 貫 (國籍)	均 以 色 列
三、申請人	住、居所	1. 以色列荷隆市大衛伊拉薩街47/7號 2. 以色列雷梅特罕夏倫市那克雄街40號 3. 以色列泰亞威市雷米茲街22號 4. 以色列尼斯若那市拜利克街37號 5. 以色列貝特亞姆市哈利熊尼街13號
	姓 名 (名稱)	以色列國立生物研究所 STATE OF ISRAEL, REPRESENTED BY THE PRIME MINISTER'S OFFICE, THE ISRAEL INSTITUTE FOR BIOLOGICAL RESEARCH
	籍 貫 (國籍)	以 色 列
三、申請人	住、居所 (事務所)	以色列尼斯若那市郵政信箱19號
	代 表 人 姓 名	1. 伊色雷·姆·荷曼 ISRAEL M. HERTMAN 2. 曼卡·扎戈斯基 MALKA ZAGORSKY

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

五、發明說明 (1)

發明範疇及背景

本發明係關於 4-及 5-螺環 (1, 3-噁唑啉及 1, 3-噻唑啉) 其中經螺環連接至噁唑啉或噻唑啉之環係飽和雜環系橋聯或未橋環而含一個氮原子且關於含此螺環化合物之醫藥組成物。這些化合物係有用的而以使用此類螺環化合物或醫藥組成物用以治療中樞及周邊神經系統疾病。

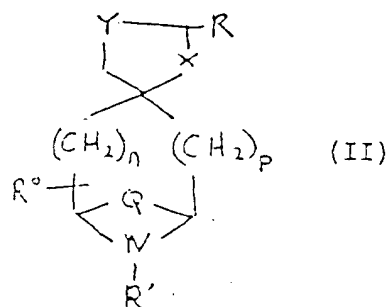
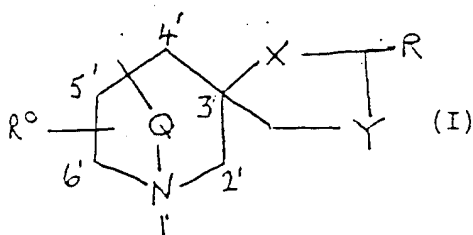
新穎的螺 醯啉化合物其中將噁噻環戊烷環以螺環方式而連接至醯啉環上者在下列文件中有說明：例如歐洲專利申請案 0205247A2 (1986年12月17刊出) 及在美國專利 4,855,290 (1989年8月8日公告), 4,981,858 號 (1991年元月1日公告), 4,900,830 (1990年2月13日公告) 及 4,876,620 (1989年10月24日公告), 將全部內容併於本文供參考。發現這些新穎化合物具有中樞神經系統活性。2-甲基螺環 (1, 3-噁噻環戊烷-5', 3) 醯啉化合物係以幾何順式及反式異構體存在而此係依 2-甲基位置而定, 若 2-甲基與醯啉環氮原子係在噁噻環戊烷環之同側則為順式 (cis), 若 2-甲基與醯啉環氮原子係在噁噻環戊烷環之不同側則稱為反式 (trans), 其生物活性已有特別詳加研究, 以臨床前試驗為基準, 發現順式化合物 (代號 AF102B) 尤其有希望用以控制阿爾茲海默氏 (Alzheimer's) 型老年癡呆症 (SDAT)。亦感興趣的是將順式及反式異構體之每一種行光學解析, 且在若干種情況下亦調查此類光學異構體之生物活性。

五、發明說明 (2)

本發明之主要目的係提供新穎的 4- 及 5- 螺環-1, 3- 噁唑啉及 1, 3- 噁唑啉化合物，此有別於前述螺環噁唑啉化合物。從下列說明更能了解本發明進一步目的，詳細言之，指這些有關於有用的醫藥組成物及疾病治療項目。

發明概述

本發明提供新穎的化合物類，相當於所繪製結構式 (I) 及 (II)

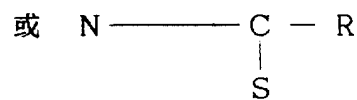
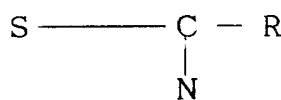
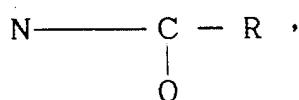
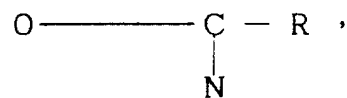


，而包含其對映異構體、外消旋系物及其酸加成鹽和四級鹽類，其中在式 (I) 內，Q 係 $(CH_2)_m$ 或 $C(CH_3)_2$ 而附著於六節環之 1', 4' 或 1', 5' 位置，其中 m 係 1, 2 或 3，且在式 (II) 中，Q 係二個氫原子， $(CH_2)_m$ 或 $C(CH_3)_2$ ，其中 m 係 1, 2 或 3，且 n 及 p 係各單獨為 0, 1, 2 或 3，但是 $n + p = 1$ 至 3；R° 係氫原子，甲基或羥基；

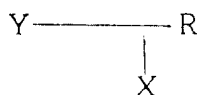
五、發明說明 (3)



部份係代表



R 係選自氫原子， NH_2 ， $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基， $\text{N}(-\text{C}_{1-6}$ -烷基) $_2$ ， C_{1-6} -烷基， C_{2-6} -烯烴基， C_{2-6} -炔基， C_{3-7} -環烷基， C_{1-6} -烷基而被 1 至 6 個鹵素原子取代，羥基— C_{1-6} -烷基， C_{1-6} -烷氧基， C_{1-6} -烷硫基， C_{1-6} -烷氧基— C_{1-6} -烷基，羧基— C_{1-6} -烷基，(C_{1-6} -烷氧基)羰基— C_{1-6} -烷基，胺基— C_{1-6} -烷基，單一(C_{1-6} -烷基)胺基— C_{1-6} -烷基，二—(C_{1-6} -烷基)胺基— C_{1-6} -烷基，2-酮基—四氫吡咯—1-甲基，芳基，二芳基羥甲基，及被 1 或 2 個芳基取代之 C_{1-6} -烷基，或 R' 係分別選自從 R 所選取之基及 C_{1-6} -烷醯基和芳基羰基；且芳基代表不被取代苯基或苯基而被 1 至 3 個選自鹵素、 C_{1-6} -烷基， C_{1-6} -烷氧基及 CF_3 -之取代基取代，並受到下列 (i)，(ii)，(iii) 及 (iv) 之限制，若式 (II) 之情況下，即：(i) 其中 Q 係二個氫原子， $n = p = 1$ ， R° 係氫原子，R 係 NH_2 且 R' 係甲基，則



部份非為 $\text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R} ,$ (ii) 若 Q 係二個氫原子， $n =$



五、發明說明 (4)

$p = 1$ ， R° 係氫原子，且 R 係苯基，則 R' 不為第三丁基，
(iii) 若 Q 係二個氫原子， $n = p = 1$ ， R° 係氫原子，
 R 係對一氯苯基，且 R' 係第三丁基， $Y-\text{---}-R$ 部份即

非 $O-\text{---}-\underset{\text{N}}{\underset{|}{C}}-R$ 亦非 $N-\text{---}-\underset{\text{O}}{\underset{|}{C}}-R$ ，且 (iv) 若

Q 係二個氫原子， $n = p = 1$ ， R° 係氫原子， R 係 3，
5-二氯苯基，且 R' 係第三丁基，則 $Y-\text{---}-R$ 部份係

不為 $N-\text{---}-\underset{\text{O}}{\underset{|}{C}}-R$ 。

與上述這些恰相反，本發明螺環化合物具有光學異構化現象，而僅在少數情況中具有幾何異構化現象。特定言之，若有關於螺環一連接方面， R 及 $/$ 或 R' 係非對稱，及 $/$ 或含有唯一的單一種氮原子作為雜原子之螺環係非對稱，則此具有光學異構化現象。

如上述之式 (I) 及 (II) 化合物係新穎的。式 (II) 化合物其中 Q 係二個氫原子， $n = p = 1$ ， R° 係氫原子， R 係 NH_2 且 R' 係甲基且 $Y-\text{---}-R$ 部份係

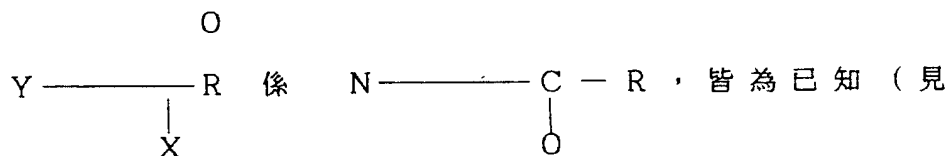
$N-\text{---}-\underset{\text{O}}{\underset{|}{C}}-R$ ，係由 Harnden 及 Rasmussen (J. Med.

Chem. 1970, 23: 305 至 308) 所試驗用於 CNS 刺激活性之一系列化合物，但是非為所選取此系列中最具活性之五

五、發明說明 (5)

種化合物中之一種。式(II)化合物其中 Q 係二個氫原子，
 $n = p = 1$ ，R° 係氫原子，R 係苯基，且 R' 係第三丁基
 屬已知，而這些其中 Q，n，p，R° 及 R' 具有這些值且
 R 係對一氯苯基，但是 Y— $\overset{\text{X}}{\underset{|}{\text{C}}}$ —R 係 O— $\overset{\text{N}}{\underset{|}{\text{C}}}$ —R

或 N— $\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}$ —R；或 R 係 3，5—二氯苯基，但是

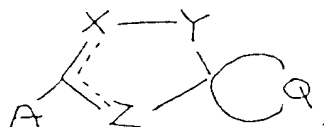


Jones 諸位，J. Chem. Soc. (13) 1308 至 1315，

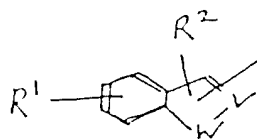
(1971)，但是據報導，這些化合物類不具生物活性。

感滿意的是在根據本發明之醫藥組成物中，並不具上述
 (II)、(III)及(IV)之限制項目。

1989年10月18日刊出之歐洲專利申請案 0337547A1 號所
 揭示化合物據說係有用以治療精神異常，初老性及老年性
 癡呆，及其它生理病況，此具下式：



其中虛線代表在二位置之任其一種鍵，A 代表下式之基：



五、發明說明 (6)

(其中 R^1 及 R^2 係單獨為氫原子或經指明取代基，V 係 N，-CH 或 -C-，且 W 係 O，S 或 NH 而可以經指明之取代基取代)，Q 係氮雜環系或氮雜二環系統之殘基，且 X，Y 及 Z 中之其中二種係單獨選自 O，S 及 N 而另一種係 C，或 Y 為 C=O。這些文件並未列出任何生物試驗之詳細結果，但說明了某些特定經揭示化合物（未指明）對於 5-HT₃ 受體具有親和力。此文件在以生物活性為基準方面並未指引用以從相當多種（由替換上所繪製符號 Q、X、Y 及 Z 所代表部份之）可能結構中選耳任何特定一種，並與主要二環系基 A 結合。

在式 (I) 中橋聯環之例係：1-氮雜二環并 [2, 2, 1] 庚烷，7, 7-二甲基-1-氮雜二環并 [2, 2, 1] 庚烷，1-氮雜二環并 [2, 2, 2] 辛烷，1-氮雜二環并 [3, 2, 2] 壬烷，1-氮雜二環并 [3, 1, 1] 庚烷，7, 7-二甲基-1-氮雜二環并 [3, 1, 1] 庚烷，1-氮雜二并 [3, 2, 1] 辛烷。及 1-氮雜二環 [3, 3, 1] 壬烷。

在式 (II) 中以螺環接方式連接至嘔啞啉或嘔啞啉之環之例為若 Q 係二個氫原子，則為四氫吡咯，六氫吡啶及六伸甲亞胺；且若不為二個氫原子，則其例為：5-氮雜二環并 [2, 1, 1] 己烷，6, 6-二甲基-5-氮雜二環并 [2, 1, 1] 己烷，7-氮雜二環 [2, 2, 1] 庚烷，8-氮雜二環并 [3, 2, 1] 辛烷，6-氮雜二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (7)

環并〔3, 1, 1〕庚烷, 7, 7-二甲基-6-氮雜二環并〔3, 2, 1〕庚烷, 8-氮雜二環并〔3, 2, 1〕辛烷, 9-氮雜二環并〔3, 3, 1〕壬烷, 7-氮雜二環并〔4, 1, 1〕辛烷, 8, 8-二甲基-7-氮雜二環并〔4, 1, 1〕辛烷, 9-氮雜二環并〔4, 2, 1〕壬烷, 及10-氮雜二環并〔4, 3, 1〕癸烷。

此外, 如由在式(I)及(II)中符號 R^o 所指出, 任何這些環系統以甲基或OH行環一取代。

由本發明所提供的螺環接化合物具有中樞及周邊神經系統活性。

在目前式(I)化合物之較佳群組中, R 係氫原子, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -烷基, $N(-C_{1-6}-烷基)_2$, C_{1-6} -烷基或芳基, 同時 R' 係氫原子或甲基。在目前式(II)化合物之較佳群組中, R 係氫原子, $NH-C_{1-6}$ -烷基, $N(-C_{1-6}-烷基)_2$, C_{1-6} -烷基或芳基, 同時 R' 係氫原子或甲基。就以本發明之一般性而這, 本發明化合物之範例如下:

- 2-胺基螺環接(1, 3-噁唑啉-5, 3')醌啶,
- 2-甲基螺環接(1, 3-噁唑啉-5, 3')醌啶,
- 2-乙基螺環接(1, 3-噁唑啉-5, 3')醌啶,
- 2-苯基螺環接(1, 3-噁唑啉-5, 3')醌啶,
- 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'-(2'-甲基-1', 3'-噁唑啉),
- 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'-(2'-乙基-1', 3'-噁唑啉),

五、發明說明 (8)

2-甲基螺環接 (1 , 3-噁唑啉-5 , 4') -1'-甲基
六氫吡啶 ,

2-甲基螺環接 (1 , 3-噻唑啉-5 , 4') -1'-甲基
六氫吡啶 ,

2-乙基螺環接 (1 , 3-噁唑啉-5 , 4') -1'-甲基
六氫吡啶 ,

包含其對映構體 , 外消旋系物、酸加成鹽及四級鹽類。

本發明更提供醫藥組成物供用以治療哺乳類動物中樞及
周邊神經系統疾病 , 包括以有效量本發明之至少一種螺環
一化合物用以治療這些疾病。此外 , 本發明提供方法用以
治療哺乳類動物中樞及周邊神經系統疾病 , 包括投藥有效
量本發明至少一種螺環一化合物至哺乳類動物身上供用以
治療這些疾病。如上述 , (ii) , (iii) 及 (iv) 項限制並不施
用至此類組成物及方法中。

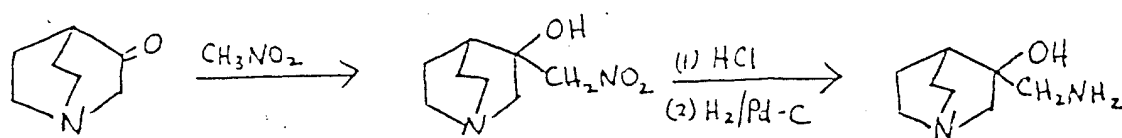
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

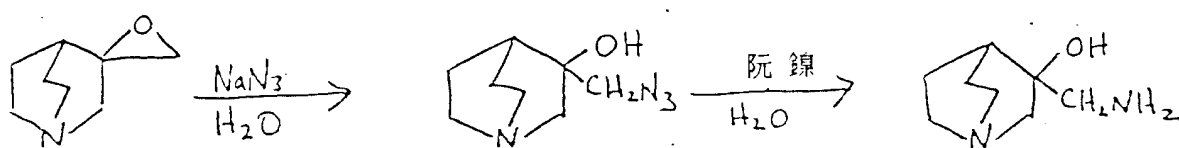
五、發明說明 (9)

本發明詳細說明製備式 (I) 噁唑啉化合物

製得上述式 (I) 之螺環接化合物而以有效形成噁唑啉或噻唑啉環之反應。藉例子，若 $Q = (CH_2)_n$ 且 $n = 2$ ，則用於此種環化反應之合宜起始物質係根據下列反應流程圖 A1 及 B1 製得。



流程圖 A1



流程圖 B1

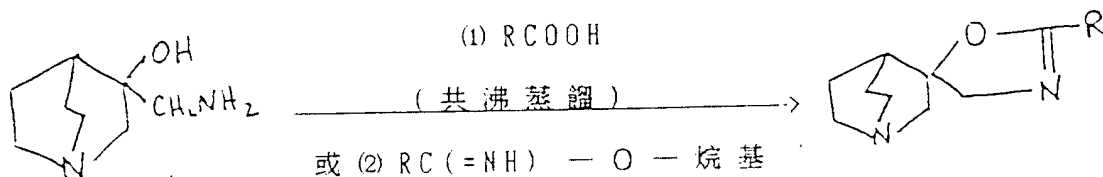
應註明在流程圖 B1 中，疊氮化鈉與 3-伸甲基醯啉在水溶液中之反應產生單一產物即 3-疊氮基甲基醯啉-3

五、發明說明 (10)

一醇之形成；將濕式具活性阮鐳加至後者直到停止放出氮氣為止而造成了所需化合物之形成。流程圖 B1 方式之主要優點為：

- a) 不需要單離任何中間體；且
- b) 既然催化劑氫氣含量足夠，故不需氫化裝置。

茲已意外地發現在這些反應流程圖中任一種 3-胺甲基產物很容易與羧酸 RCOOH 縮合而得螺環接一化合物，然而先前咸信藉胺基一醇及羧酸之縮合反應所形成之噁啉係僅在下列條件下方能順利進行下才能順利地進行即胺基醇上之碳原子係全取代而其上接 NH_2 基〔見“噁啉類，彼等之製備，反應及應用”，J.A. Frunp, Chem. Rev. 71, 483 至 505 頁 (1971)〕。可替換地使用亞胺酸酯 $\text{RC}(=\text{NH})-\text{O}-\text{烷基}$ 以取代羧酸 RCOOH 。若橋聯環係例如 靛啉，則提供式 I 化合物之反應係以如下列方式說明：



流程圖 C1

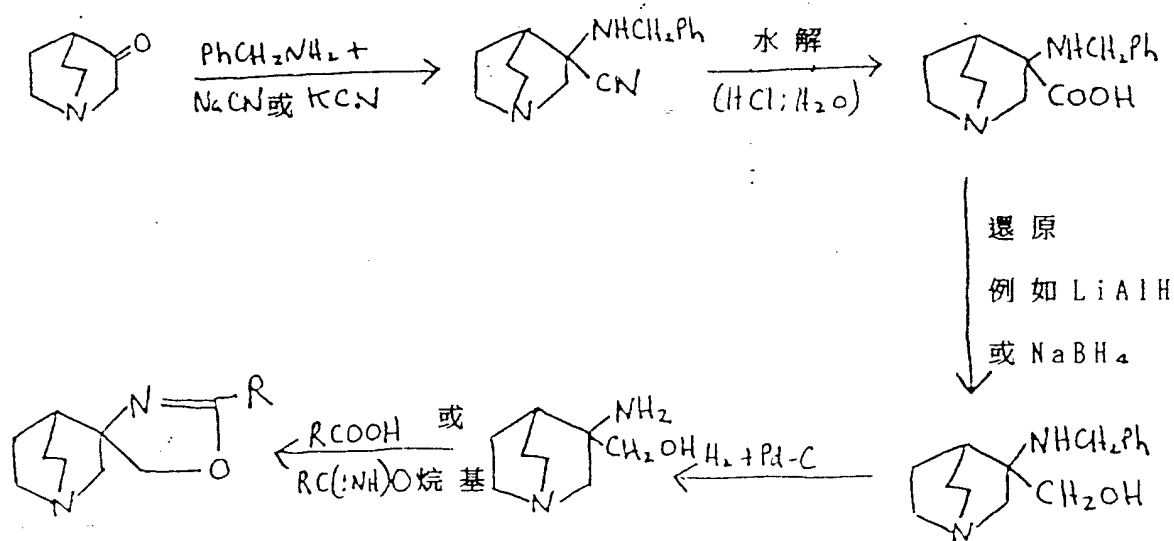
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (11)

為了得到螺環接一醯脒化合物，例如，若 $n = 2$ 且 $R = NH_2$ ，則較佳方式係以溴化氰與 3-胺基甲基醯脒-3-醇起反應。

感滿意的是雖然前方法有效製得本發明之這些化合物其中 X 係 O 且 Y 係 N，為了應用類似方以製得本發明化合物之相當次一群組 (a) 其中 X 係 N 且 Y 係 O，則合宜起始物質 (以下列說明，其中螺環接至嘔啞啞之環係醯脒) 係 3-胺基-3-羥甲基醯脒。製得此起始物質而以例如根據流程圖 D1：

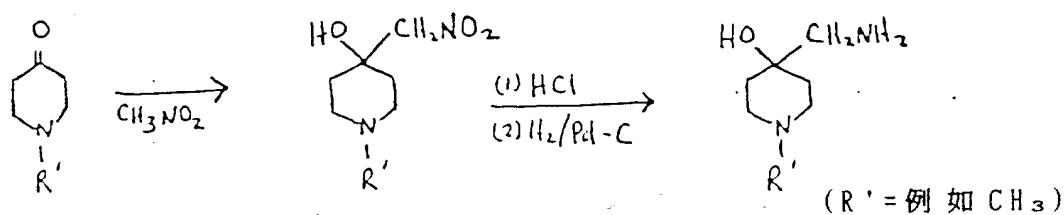


流程圖 D1

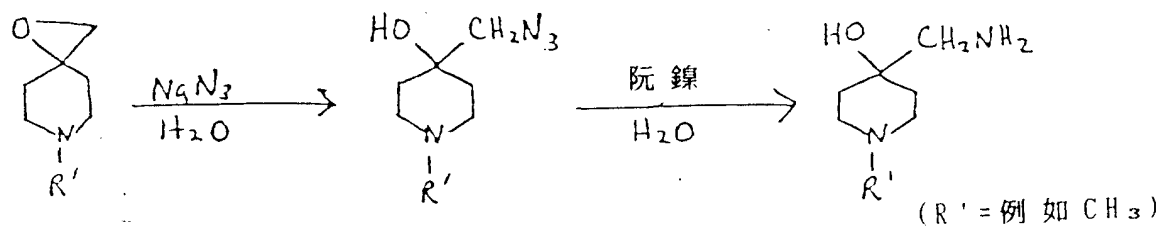
五、發明說明 (12)

製備式 (II) 之嘓唑啉化合物

製得上述式 (II) 螺環接化合物而以合宜被取代而具飽和僅含氮 (雜) 環系統之化合物與有效形成嘓唑啉環之反應物起反應。因此, 例如, 合宜起始物質係 4-胺甲基-1-甲基六氫吡啶-4-醇, 如在流程圖 A2 中係從 4-硝甲基-1-甲基六氫吡啶-4-醇 (例如呈其 HCl 鹽) 製成, 或如在流程圖 B2 中, 係從 4-疊氮甲基-1-甲基六氫吡啶-4-醇製成。



流程圖 A2

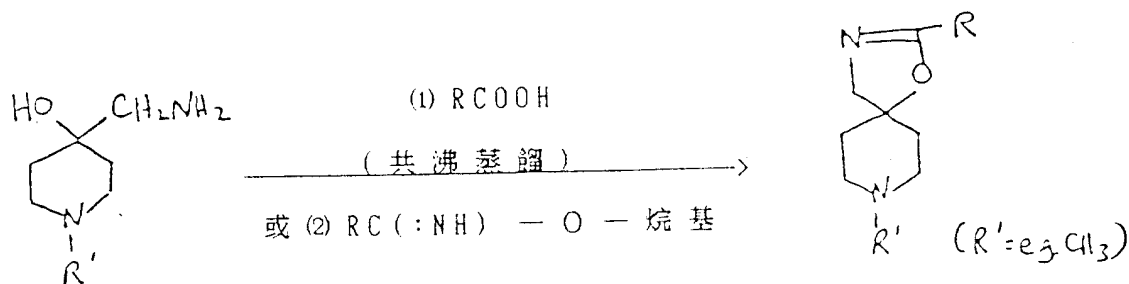


流程圖 B2

五、發明說明 (13)

應註明在流程圖 B2 中，由疊氮化鈉與 4-伸甲基-1-甲基六氫吡啶環氧化物在水溶液中之反應造成單一產物即 4-疊氮甲基-1-甲基六氫吡啶-4-醇之形成，同時加入濕式具活性阮鎳至後者直到停止排放出氮氣為止造成形成了所需化合物。流程圖 B2 方式之主要優點已在有關上流程圖 B1 中指明。

意外地發現在這些反應流程圖中任一種之 3-胺甲基產物係很容易與羧酸 RCOOH 縮合而得螺環接產物，然而先前咸信藉著胺基-醇及羧酸之縮合反應所形成嘔唑啉環係僅在下列條件下才能順利地進行：若在胺基-醇上的碳原子係完全被取代而其上 NH_2 基連接〔見“嘔唑啉類，彼等之製備，反應及應用”，J.A. Frump, *Chem. Rev.* 71, 483 至 505 頁 (1971)〕。可替換地使用相當亞胺酸酯即 $\text{RC}(:\text{NH})-\text{O}-\text{烷基}$ 以取代羧酸 RCOOH 。將提供 II 化合物之反應說明如下（例如在螺環接嘔唑啉/六氫吡啶之情況下）：



流程圖 C2

五、發明說明 (14)

然而，為了得到螺環接化合物，（若 $R = NH_2$ ）則較方式係以溴化氰與係如 4-胺基甲基-1-甲基六氫吡啶-4-醇起反應。

感滿意的是雖然前述方法有效製得本發明之這些化合物其中 $Y-\text{---}-\underset{\substack{| \\ X}}{R}$ 代表 $N-\text{---}-\underset{\substack{| \\ O}}{C}-R$ ，為了施用類

似方法以製得本發明化合物其中 $Y-\text{---}-\underset{\substack{| \\ X}}{R}$ 代表

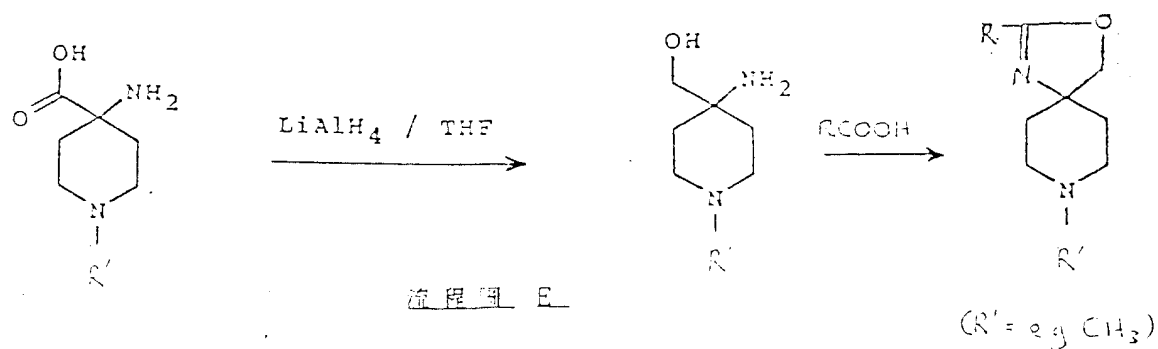
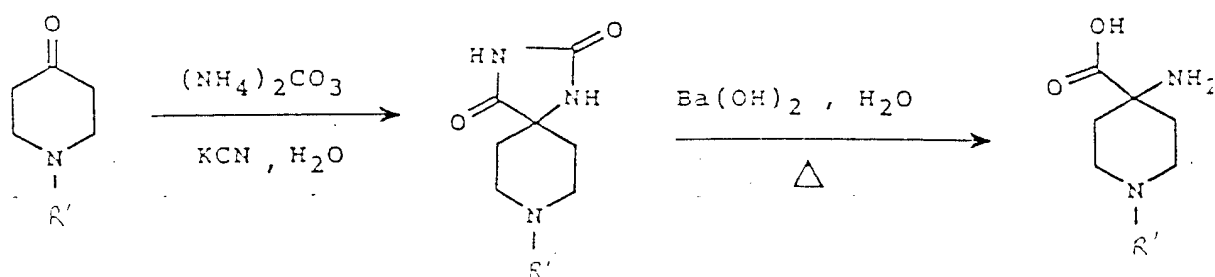
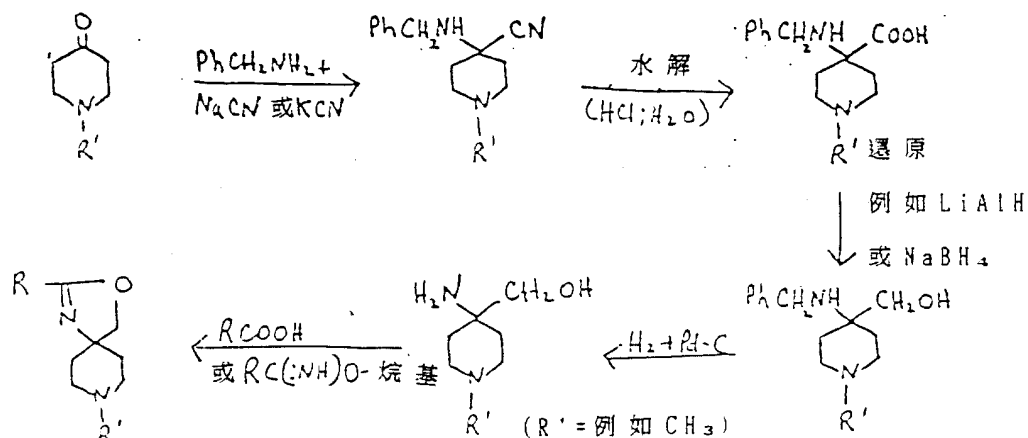
$O-\text{---}-\underset{\substack{| \\ N}}{C}-R$ ，則合宜起始物質將為（以下列說明，

其中以螺環接至嘔啞啉之環係六氫吡啶）4-胺基-4-經甲基-1-甲基六氫吡啶。此種起始物質及最終產物係例如根據流程圖 D2 或 E 製成：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (15)



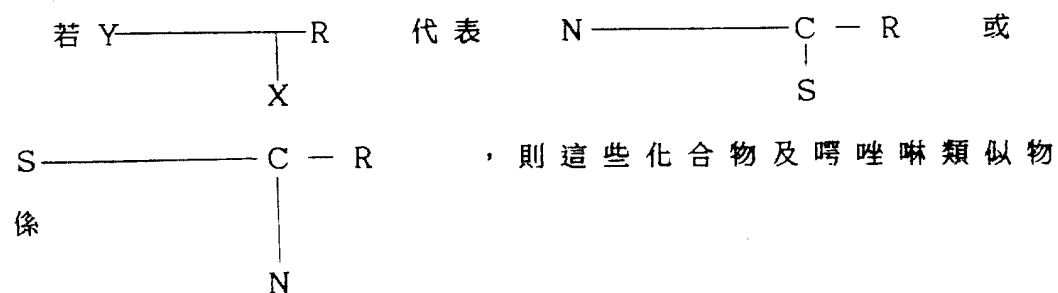
DP

- 19 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (16)

製備噁唑啉及噻唑啉化合物 (I) & (II)

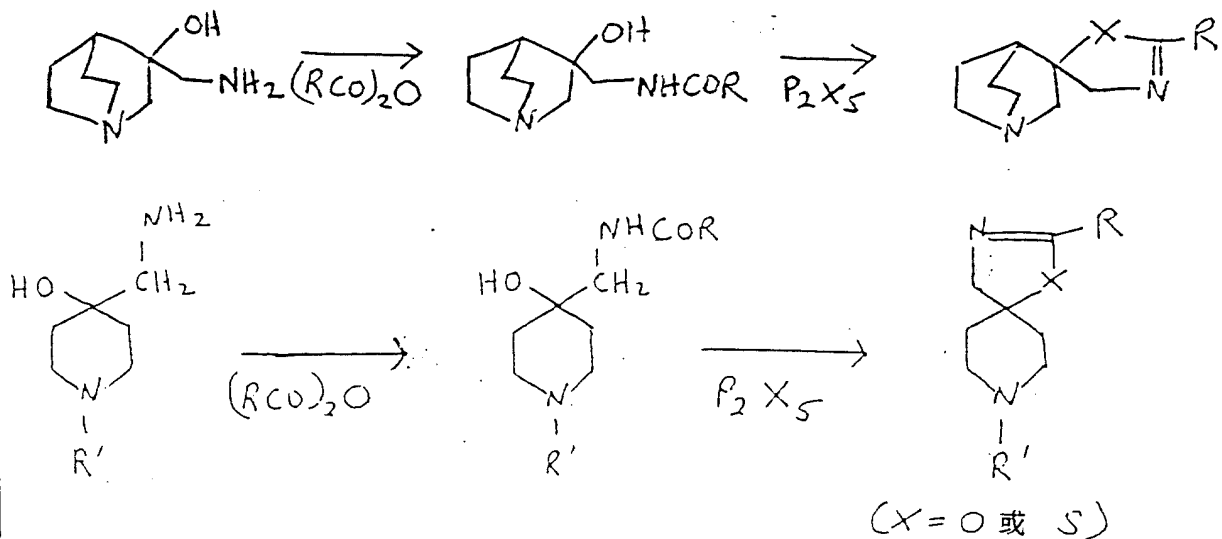
例如以下列流程圖 F 及 G 製成，而若以螺環接至噻唑啉或噁唑啉之環係六氫吡啶或酞啶時如此；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

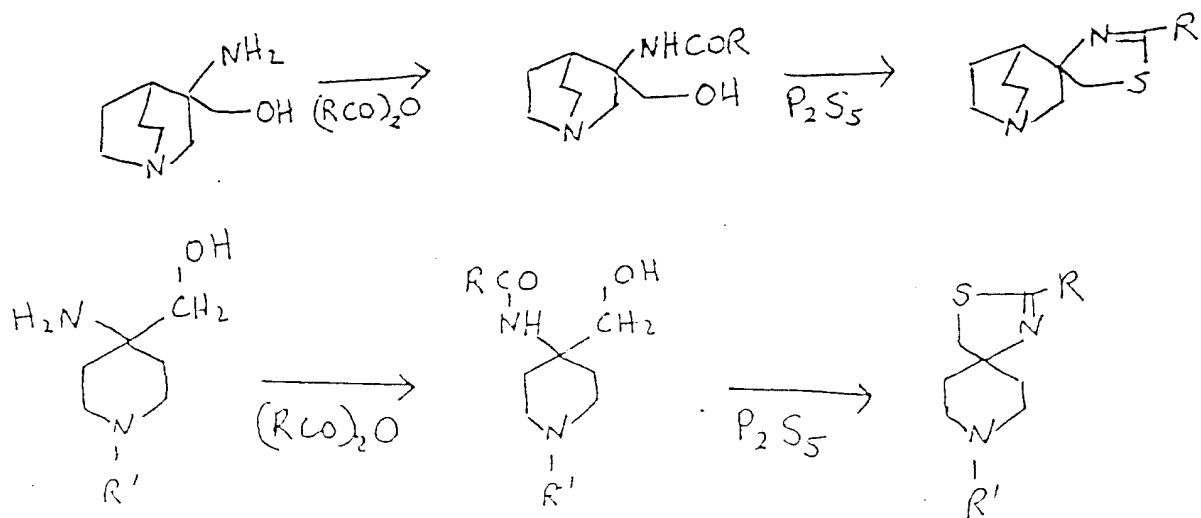
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (17)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

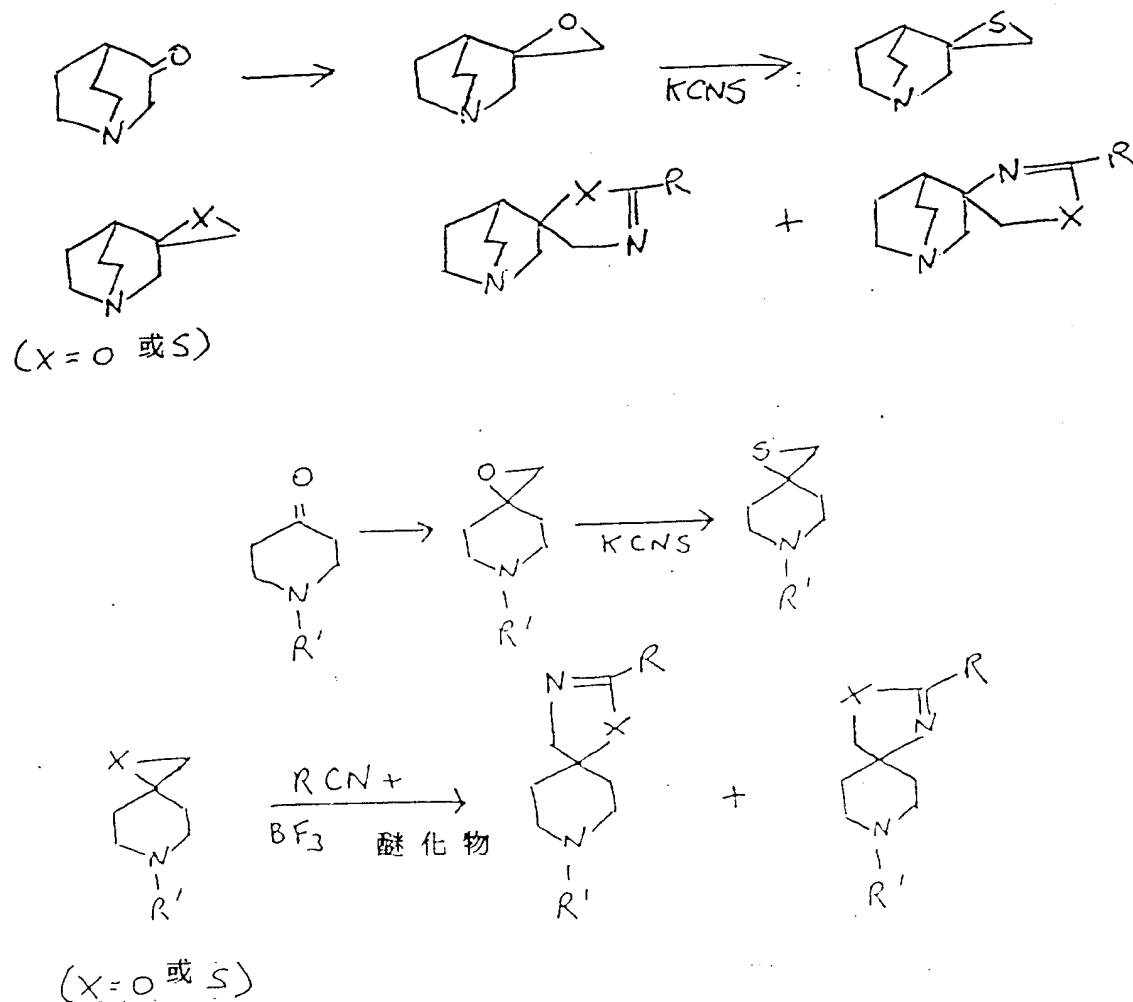


流程圖 F



流程圖 G

額外方法包含如在流程圖 H 中所示 製備相當環氧化物或硫代環氧化物而以彼與合宜腈起反應，其中以螺環接至噁唑或噻唑啉環之環係例如六氫吡啶或醯啶。



流程图 H

五、發明說明 (19)

式 (I) 及 (II) 之化合物，儘管本身形成本發明具體例，或含於本發明醫藥組成物中，或利用於本發明方法中，皆包含這些化合物之加成及四級鹽類。藉例子，用於醫藥用途之酸加成鹽包含從這些酸類所形成這些如氫氨酸、氫溴酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、草酸、丙二酸、蘋果酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、二苯甲醯基 D- 及 L- 酒石酸，二甲苯甲醯基 D- 及 L- 酒石酸、水楊酸、碳酸、天冬酸及谷胺酸。在這些情況下，其中本發明之螺環化合物具有光學活性，解析外消旋系物而以使用具光學活性酸如二苯甲醯基-L-D- 酒石酸，二甲苯甲醯基-L-D- 酒石酸。

至少本發明之這些環接一化合物（其中 R 係甲基）係其中樞活性單毒素催動劑。由於彼等之藥理性質，在膽素激導性系統功能過低病況下，這些化合物能活化中樞膽素激導性功能。

本發明螺環接一化合物一般係頗有用以治療早老性及老年性癡呆症，阿茲海默氏型老年癡呆症 (SDAT)，非典型阿爾茲海默氏症 (Rerry 諸位，高級神經學，R.J. Wurtman 諸位主編，51: 41, (1990)，結合的多重梗塞性癡呆及阿茲海默氏症，與年紀有關記憶受損 (AAMI)，急性混淆性失常，情緒及集中注意力失常，躁症，遲延性運動困難，過動、混合的阿茲海默氏症及帕金森氏症，失語症、幻覺狀態，大腦健忘後症候群，酒精戒斷症候群，杭庭頓氏 (Huntington's) 舞蹈症、皮克氏 (Pick's) 症

五、發明說明 (20)

，Friedrick's運動失調、Gilles de la Tourette症及唐氏症，因為全部這些病態之障礙而使其中已暗示中樞膽素激導功能過低達至少某些特定程度。本發明螺環接化合物亦為潛在的止痛劑且因此有用以治療嚴重疼痛病況風濕症、關節炎和末期疾病。本發明螺環化合物（其中r係甲基）用於治療SDAT及有關異常方面具有特別潛在價值。

本發明螺環接一化合物可用以與乙醯膽鹼酯酶抑制劑如毒扁豆鹼或四氫胺基吡啶結合；與乙醯膽鹼先質如膽鹼或卵磷脂結合；又有“非局部施用”藥劑中如piracetam, aniracetam, oxiracetam, 或pramiracetam；又有與 Ca^{2+} 通道劑交互作用之化合物如4-胺基吡啶或3, 4-二胺基吡啶；或加入肽類而對乙醯膽釋出具調節效應如生長激素抑制因子(somatostatin)；與周邊自體蕈毒素劑（如皮林茲一氮七環雜草，N-甲基阿托辛，N-丁基莨菪鹼-普潘菲林(propantheline)，甲菲林(methantheline)、糖化吡咯酸鹽或托偏齊林(tropenzillium)以對抗周邊副作用而預期在高劑量下如唾液排出，下痢、胃汁分泌過多或嘔吐，或與穿皮莨菪鹼如Scopoderm^(R)結合以對抗暈眩及／或嘔吐；與抗抑鬱劑如諾崔替啉(nortyiptyline)、阿米崔替啉(amtiriptyline)、依米普拉胺(imipramine)、明那普啉(minaprine)之結合物中係為了減緩有時候與SDAT、AAMI、混合的SDAT／帕金森氏症(PD)有關之認知受損及抑鬱症候群；在與M2-抗蕈毒藥劑如西蓋弗啉(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (21)

secoverine) , AFDX-116 (參考 Hammer 諸位 , Life Sci. 38: 1653, 1986) 之結合物中係為了對抗在高化合物劑量下所預期之周邊副作用, 為了對抗此種催動劑在中樞抑制性突觸前及突觸後 M2 型受體之抑制性效應且經由在完整終端抑制此種 M2 型抑制性自動受體以強化乙醯膽鹼之釋出; 在與菸鹼毒素催動劑 (如菸鹼) 之結合物中係為了刺激在腦中之二種菸鹼毒素性及蕈毒素性受體; 在與腎上腺素激導性催動劑 (clonidine 或 guanfacine) 之結合物中係為了皆減緩在 SDAT 中與混合膽素導性—非腎上腺素激導性缺乏有關之認知及其它損傷; 在與神經性西托寧 (serotonin) 再截取抑制劑 (如 alaproclate, zimelidine) 之結合物中係為了皆減緩在 SDAT 中之認知及其它情緒上官能; 在與單胺氧化酶—B 抑制劑如地普啉 (deprenyl) 之結合物中係為了皆減緩與混合態如 SDAT/PD 有關之認知及其它運動 (功能) 損害; 在與神經生長因子 (NGF, 係以鼻噴霧或腦室內投藥) 之結合物中。

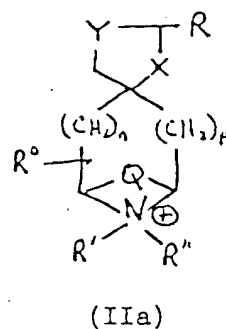
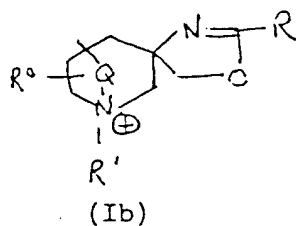
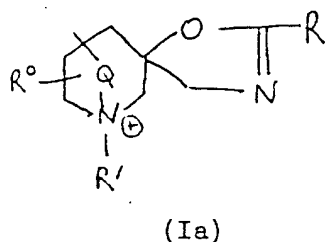
將本發明螺環接化合物與 (或不用) 前述其它具活性物質投藥例如以藉在合宜稀釋劑或載體中注射, 經口服, 以栓劑形式而經直腸, 藉吹入或鼻噴霧, 藉在合宜媒劑中與, 例如藉使用此裝置而為美國專利 163347 (1988 年 11 月 29 日公告) 之主題。

本發明螺環化合物類 (詳細言之, 其中 R = 甲基) 亦有用以治療需要施用長效而具溫和局部活性之膽素激導性劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (23)



其中三級氮係以 R'' 四級化，其中這些例如低級 (C_{1-6}) 烷基，芳基如苯基，或芳基而以 C_{1-6} 烷基取代，如苄基。

本發明茲以下列非限制性例子說明。

實例 1：2-甲基螺環接 (1, 3-嘔唑啉-5, 3') 醯啶

(a) 3-硝基甲基醯啶-3-醇

將醯啶-3-酮 (125 克，1 莫耳) 以共沸蒸餾 (40% 重量比 (w/w) 在甲苯中) 方式乾燥後置入 3 升大小而備有機器攪拌器之燒瓶內，加入 1 升甲醇化乙氧化鈉後，將澄清液在 15 至 20°C 攪拌。將 61 克 (1.0 莫耳) 硝基甲烷 (於溶於 500 毫升絕對乙醇中後) 加入歷超過 0.5 小時同時維持溫度低於 20°C。使用 HCl-異丙醇而將溶液酸化至 pH = 1，過濾後乾燥而得粗製產物 (產量 160 克) 並使用於下一種步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , DSS) (HCl 鹽) : δ 3.79 (d 作為 AB 型光

五、發明說明 (24)

譜之一部份，其為 CH_2NO_2 之一個 H)，3.38-3.33 (m, 7H)，2.36 (m, 1H)，2.36-1.95 (m, 4H)

b) 3-胺甲基醯啉-3-醇(i) 藉還原3-硝甲基醯啉-3-醇

原氫氯化3-硝甲基醯啉-3-醇在甲醇中之溶液而使用10% Pd在活性炭上且以催化氫化作用產生3-胺甲基醯啉-3-醇之HCl鹽，從甲醇-異醇再結晶而得白色晶形產物。

(ii) 經由疊氮化物

將3-伸甲基醯啉環氧化物 (25克，0.18莫耳) 及疊氮化鈉 (20克，0.3 莫耳) 溶於50毫升水中。將混合物在室溫下攪拌過夜，以氯仿 (2 x 200 毫升) 萃取後，萃取物以揮發方式濃縮。將含有3-疊氮甲基醯啉-3-醇之油性殘留物溶於水中後分若干部份加入濕式具活性阮鎳並攪拌直到停止釋放出氮氣為止 (35克)。將混合物過濾，濾液以揮發濃縮從，殘留物從異丙醇再結晶，產製9克純3-胺甲基醯啉3-醇。

m/z M^+ 156，基準峰 m/e 139 ($M-\text{NH}_3$)，且 m/z 96係典型的醯啉骨幹。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , DSS) (游離鹼) : δ 1.3-2.0 (5H) ;

2.3-3 (8H)。

(二-HCl鹽) : δ 1.8-2.4 (m, 5H) ;

與游離鹼相比較而根據所預期構造，其二氫氧化物之¹H-NMR顯示接至鄰接於氮原子之碳原子上有6個氫原子之向下磁場遷移（例如δ 2.5至2.9達3.3至3.5 ppm）。

(i) 乙醯胺酸乙酯方法

m/z (M⁺) 181 基準峰, 139 (M-CH₃CN)。

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$) ; δ 1.97 (dd, 3H) ($J=1.3\text{ Hz}$) ;

2.8-2.9 (m, 1H) ; 3.14 (d, 1H) (J=12 Hz) ;

3.5 (dd, 1H) (J=13Hz) ; 3.96 (dd, 1H) (J=13Hz, 1.3Hz) °

$^1\text{H-NMR}$ 包含旋轉去偶合實驗而能分配鄰接 C_2 , C_θ , 及甲基之氫原子。鄰接於 C_θ 之每一種氫原子顯示雙重二重峰 ($J = 13\text{Hz}$ 雙重偶合) 及與甲基之同元一烯丙基系偶合 ($J = 13\text{Hz}$) 。在 1.97 照射 (甲基) 發生消逝在 3.5 及 3.9 處之同元一烯丙基系偶合等。在 3.5 照射達成在 3.96 之信號等而必須係由於雙重偶合 $\text{H}_{\theta a}$ 及 $\text{H}_{\theta b}$ (表 1) 。

 ^{13}C -NMR 光譜 (在 CDCl_3 中) 能提供充份資料且能分配絕

五、發明說明 (26)

大多數共振至合宜碳上。

^{13}C -NMR (CDCl_3 -TMS) δ 13.2 (CH_3) ; 20.5 (CH_2CH) ;
21.5 (CH_2CH) ; 30.0 (CHCH_2) ; 45.3, 45.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ;
62.2, 64.2 (CH_2N) ; 84.0 (COOH_2) ; 165 (CCH_3) 。

GC (一尖峰) : 柱長 25 米, 直徑 0.2 毫米, 裝入 5 % 苯基
甲基矽酮; 偵測器型式 FID ; 柱溫 : 125 $^{\circ}\text{C}$, 注入口 220
 $^{\circ}\text{C}$, 偵測器 220 $^{\circ}\text{C}$, 載體氣體 : N_2 , 0.7 毫升 / 分鐘; 駐
留時間 : 6.2 分鐘。

(ii) 乙酸方法。

將 3-胺基甲基醯啉-3-醇 (10 克) 溶於乙酸 (50 毫
升) 中, 在二甲苯中共沸蒸餾歷 30 分鐘, 冷卻溶液後以冷
水性碳酸鉀鹼化。將有機相乾燥後揮發而得 5.2 克粗製產
物, 減壓蒸餾 (60 至 65 $^{\circ}\text{C}$ / 0.5 mm Hg) 而得無色液體並於
冷凍後固化。所得化合物與由方法 (c) (i) 所得 AF125 相
同。

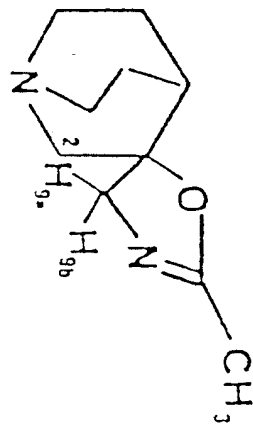
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝.....訂.....線.....

表 1 (+) AF125 之 $^1\text{H-NMR}$ 光譜



溶 液	照 射 ppm	H 2a	H 2a	H 9a	H 9b	CH 3
CDCl ₃	-	3.14d (J=12Hz)	2.8-2.9m	3.50dd (J=13, 1.3Hz)	3.96dd (J=13, 1.3Hz)	1.97dd (J=1.3Hz)
C D	-	3.10d (J=12Hz)	2.6d (J=12Hz)	3.35dd (J=13, 1.3Hz)	3.75dd (J=13, 1.3Hz)	1.73dd (J=1.3Hz)
CDCl ₃	3.53	n.e	n.e	-	3.96 s	1.97 d
	3.96	n.e	n.e	3.50 s	-	1.97 d
	1.97	n.e	n.e	3.50 d (J=13Hz)	3.96d (J=13Hz)	-

n.e. 無 結 果

五、發明說明 (27)

五、發明說明 (28)

(d) 光學解析 AF125

(前言：由於使用偏光計測定旋光數據之可靠性不足，而使用如下述之 $^1\text{H-NMR}$ 評估光學異構體)。

於 AF125 (5.5克, 0.085M) 在丙酮 (150 毫升) 中經溶液攪拌內，滴加入二苯甲醯基-L-酒石酸 (18.8克, 0.05M) 之溶液。立刻將結晶物質分離。收集沉澱鹽後以溶於熱異丙醇中之方式純化，冷卻並將醚加至冷溶液中直到呈混濁為止；重覆此方法乙次而得固定旋光度之產物 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28^\circ$ (MeOH) ; m.p. 145°C 。

以類似方式，始於 AF125² (14.74 克, 0.08M) 及相當酒石酸之二苯甲醯基-D-酒石酸 (17.76 克, 0.047M) 而得其它對映異構體之相當鹽，於結晶3次後，產物具有 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26^\circ$ (MeOH) ; m.p. 145°C 。

得到個別游離鹼而以 10% K_2CO_3 溶液中和鹽後以氯仿萃取若干次。游基鹼係衍自具有 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43^\circ$ (MeOH) 之二苯甲醯基-D-酒石酸鹽，在另一方面衍自具有 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36^\circ$ (MeOH) 之二苯甲醯基-L-酒石酸鹽。

如上述，對映異構體之光學純度係以 $^1\text{H-NMR}$ 顯示。以 AF125 作為一種外消旋系物而在光學純解析劑 (s)(+)-2, 2, 2-三氟-1-(9 蒽基)-乙醇之存在下之 $^1\text{H-NMR}$ 光譜顯示出二種光學異構體。附著至 C_2 上之一種氫原子在化學遷移 (在 C_6D_6 中) 之差別能測定出 AF125 之光學純度。每一種經分離對映異構體用於在 C_2 上這些氫原子之一種顯示出唯一個雙重峰 (AB-型光譜之一半)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (29)

例 2：2-乙基螺環接 (1, 3-噁唑啉 5, ') 醯啉 (AF123)

以類似例 1 (c) 之方式得到標題產物而以 3-胺基醯啉-3-醇與丙縮合，接著在二甲苯中共沸蒸餾。在減壓下抽空蒸餾而完成純化粗製 AF123。

$m/e = M$ 195，基準峰。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) : δ 4.0 (d, 1H) ($J=13\text{Hz}$) ;

3.55 (d, 1H) ($J=13\text{Hz}$) ; 3.1 (d, 1H) ; 2.7-2.9 (m) ;

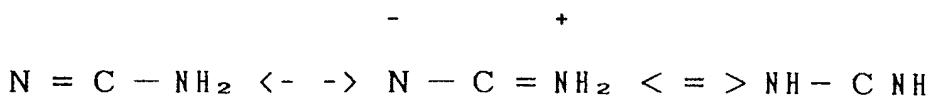
2.3 (q, 2H) ($J=7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3) ;

1.1 (t, 3H) ($J=7.5\text{Hz}$, CH_3) 。

GC (在如用於 AF125 之相同條件下；一個尖峰) : 駐留時間，8.86 分鐘。

例 3：2-胺基-螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 3') 醯啉 AF125(N)

胺基-噁唑啉衍生物 AF125(N) 係富電子噁唑啉環之例，因為將胺基氮共軛至雙鍵，而強化了在亞胺基上之負價。



將 3-胺甲基醯啉-3-醇 (6 克) 及溴化氰 (3.5 克) 溶於甲醇 (200 毫升) 中，以反應混合物在室溫下攪拌歷 5 小時，然後抽真空濃縮，將殘留物在鋁氧柱 (300 克

五、發明說明 (30)

) 上純化而以使用多重系統溶劑作為洗劑 (1.5 : 1.0 : 0.2 : 0.06 CHCl_3 / 醚 / 甲醇 / NH_4OH) 得到 450 毫克絕大多數純部份，最終與丙酮和液研磨純化之而得純晶形物質。首先層析分離而亦得各類產物包含 2 克所需粗製產物，在矽膠柱上進行進一步分離，而以使用 2% NH_3 (在甲醇中) 作為洗劑。純產物具 m.p. 135 至 136 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) : δ 3.83, 3.43, 3.2 (3 雙重峰, 3H, H_b及 H_c, $J=0.048\text{Hz}$) ; (m, 5H) ; 1.9 (b, 2H) ; 1.5 (m, 3)。

FAB-MS 顯示分子離子 $(M+1)^+$ 182。

例 4 : 2-苯基-螺環接 (1, 3-嘔唑啉-5, 3') 脲啶 AF125(Ph)

將 3-胺甲基脲啶-3-醇 (2 克, 0.01 莫耳) 及氫氧化亞胺基苯甲酸乙酯 (2 克, 0.01 莫耳) 在乙醇 (200 毫升) 中之懸浮劑在室溫下混合歷 24 小時。於過濾並以揮發濃縮濾液後，粗製殘留物以 NaHCO_3 鹼化然後以氯甲烷萃取。有機萃取物以揮發方式濃縮，粗製殘留物在矽膠柱 (30 克, 1.5 厘米直徑) 上離而以使用多重溶劑 (1.0 : 1.0 : 0.2 : 0.026 CHCl_3 / 醚 / 醇 / 32% 水性 NaOH) 作為洗劑。將產物快速洗出 (於洗出 40 毫升後)。溶劑係以不必加熱揮發之而得白色固體，m.p. 65 至 70 $^{\circ}\text{C}$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (31)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.955 (2H), 7.72 (2H), 4.16 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 2.93 (d, 1H) and (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 3H) ppm.

IR (CHCl_3) 2920, 2900., 2850sh, 1640sh, 1630, 1625sh, 1440, 1337, 1265, 1250, 1070, 1050, 1035, 1005, 965 cm^{-1}

m/z: 242 (60%) [M^+], 198 (30%), 171 (12%), 149 (10%), 139 (50%), 124 (17%), 122 (20%), 121 (20%), 117 (30%), 111 (12%), 105 (33%), 96 (100%), 82 (50%), 69 (42%), 55 (36%).

式 (I) 化合物之化學及物理性質

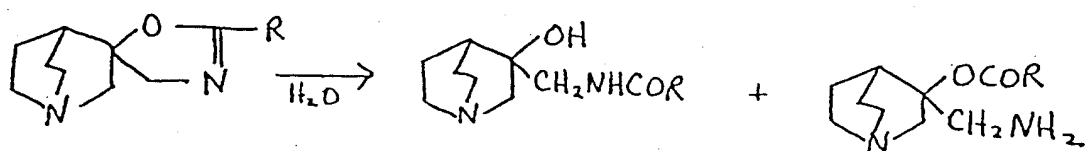
絕大部份這些化合物係相對穩定的。例如，AF125對熱安定的且在130 °C被蒸餾出而不會分解。其化學行為類似於已知的2-嘔唑啉衍生物。游離鹼在水溶液中歷少許小時後稍有分解而隨著時間延長而逐漸增加。以 $^1\text{H-NMR}$ 監測分解產物之形成而以觀察二區域 δ 3.3至3.5 (呈現二個雙重峰) 及1.9至2.0 ppm (呈現二個額外單峰)。

預期分解模式 (若例如，X係O且Y係N) 包括如在流程圖E中所示打開嘔唑啉環以形成醯胺及酯，其中圖示說明由醯胺所衍生化合物。如所預期用於R:Me之此二種構造在 δ 1.9至2.0 ppm形成二個新單峰與此種假設相符合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

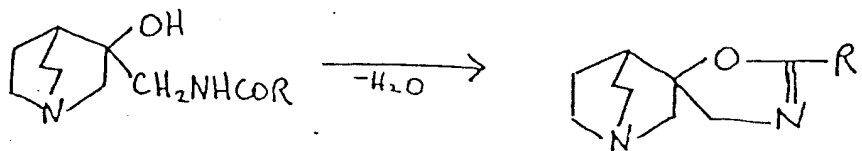
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (32)



流程圖 J

用於 $R = \text{Et}$ (AF123) 亦顯示出相同分解模式。開環在稀氫氨酸之存在下則更快速。註明若在四氫呋喃中加熱酒石酸鹽及苯乙醇酸鹽亦產生部份分解。此類鹽之分解傾向使光分離化合物 (如 AF125 及 AF123) 變為複雜化。然而，克服此項問題而以使用光學分離 AF125 對映異構體所說明方法，或者將胺基醇 (如 3-胺甲基醯啉-3-醇) 解析且然後使用如已說明之酯或亞胺酸酯環化經分離對映異構體。在仍屬其它替換性方法中，將例如 3-胺甲基醯啉-3-醇之 N-醯基衍生物解析後，以如在流程圖 K 中所說明方法而將經分離的對映異構體本身環化：



流程圖 K

五、發明說明 (33)

對於此種環化作用而使用例如對一甲苯磺酸，或三氟化硼醚化物。

例 5：2-甲基-螺環接(1,3-噁唑啉-5,4')-1'-甲基六氫吡啶(II; R=R'=甲基- "AF150")

(a) 氫氣化 1-甲基-4-硝基六氫吡啶-4-醇

製得此種起始物質而以使用 A.D. Cale (美國專利 4,746,655, 1998) 之方法的稍加改良方法。將 N-甲基六氫吡啶酮 (142 克, 1.28 莫耳) 及硝基甲烷 (78.1 克, 1.28 莫耳) 之混合物加至充分攪拌而由乙氧化鈉 (1.28 莫耳) 在乙醇中之 20% 溶液內且維持內部溫度在 5 至 8 °C。有白色固體沉澱出, 持續攪拌歷 20 分鐘後, 在室溫又歷 40 分鐘。將所得溶液以 500 毫升 7.2 N HCl (在異丙醇中) 酸化。氫氣化物及無機鹽以 CH₃OH 萃取 (3 x 200 毫升) 後, 抽真空移除溶劑而得標化合物, m.p. 180 °C 至 182 °C (無潮解)。

m/z: 174 游離鹼之 M⁺, 100%), 157 (M-OH, 20%), 127 (M-H-NO₂, 25%), 113 (M-NO₂-CH₃, 40%)。

(b) 氫氣化 4-胺甲基-1-甲基六氫吡啶-4-醇

將鈀〔在炭上 (10%, 4 克)〕分若干部份加至 1-甲基-4-硝基六氫吡啶-4-醇 (133.5 克) 在甲醇 (1500 毫升) 中之溶液。將化合物在 Paar 裝置內於 55 psi 壓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (34)

力下及在室溫下氫化歷48小時。將溶液小心過濾，以活性炭處理，移除溶劑後，殘留物與乙醇（200毫升）和液研而得標題化合物，m.p. 177 至 179 °C。

m/z: 144 (游離鹼之 M^+ , 15%), 127 ($M-OH$, 25%),
114 ($M-CH_2NH_2$, 100%)。

(c) 2-甲基螺環接(1,3-噁唑啉-5,4')-1'-甲基六氫吡啶 (AF150)

將 KOH (1.43克, 86%) 在甲醇 (50毫升) 中之溶液加至氫氯化 4-胺甲基-1-申基六氫吡啶-4-醇 (3.61克, 0.02莫耳) 在絕對甲醇 (50毫升) 中之溶液內。攪拌歷10分鐘後，加入氫氯化乙醯亞胺酸乙酯在20毫升絕對乙醇中之溶液後，在室溫持續攪拌歷30分鐘。移除溶劑後，將殘留固體溶於由 2.8 克 Na_2CO_3 Na_2SO_4 m.p. 45°C (在 40°C / 0.05mm Hg 昇華)，在矽土 TLC 上以 2% NH_3 (在 CH_3OH) 中洗出而得單點， $R_f=0.4$ 。

m/z: 168 (游離鹼之 M^+ , 100% at 7.5 ev)。

^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.56 (2H, q, $J=1.5$ Hz), 2.35 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.96 (3H, t, $J=1.5$ Hz), 1.82 (4H, m)。

以當量 NaOH 或 Et_3N 取代在此例中所使用 KOH 而得類似結果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (35)

例 5：2-甲基-螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 4')-1'-
甲基六氫吡啶二苯甲醯基-D-酒石酸鹽

將二苯甲醯基-D-酒石酸 (5.4 克, 15 毫莫耳) 在 500 毫升甲苯中之溶液加至攪拌中而由 AF150 (5.5 克, 32 毫莫耳) 溶於 200 毫升乾燥甲苯之溶液內。容許沉澱物固化並傾析上清液。殘留固體以 3 x 100 毫升乾燥甲苯清洗, 減壓乾燥而得 8.4 克 (80% 產率) 白色而稍潮解性固體。

TLC 氯仿/鋁土 (Merck Art 5581) $R_f = 0.4$ 。

m/z : 168 (M^+)

^1H -NMR (300 MHz, D_2O 而含 1.5 毫克 Na_2CO_3 /0.5 毫升 D_2O) :

δ 1.95 (s, 6H, CH_3-C), 2.35 (s, 6H, CH_3-N), 3.5 (s, 4H, CH_2), 5.7 (s, 2H), 7.5-8.2 (m, 10H, 芳香族氫原子)。

例 6：2-乙基-螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 4')-
1'-甲基六氫吡啶 (II; R = 乙基 R' = 甲基)

此種化合物係以類似於例 5 化合物製法製得而以使用當量氫氯化丙醯亞胺酸乙酯取代氫氯化乙醯亞胺酸乙酯。所得產物係呈固體, b.p. $53^\circ C / 0.03 mm Hg$, 產率 60.5%。

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 3.52 (2H, t, $J=1.5 Hz$), 2.47 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.26 [2H, 四重峰

五、發明說明 (36)

($J=7$ Hz), 三重峰 ($J=1.5$ Hz)], 1.86 (2H, m) 1.72 (2H, m); 1.18 (3H, t)。

例 7: 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'-(2'-甲基-1', 3'-噁唑啉 (II; $R=R'=\text{甲基}-\text{"AF151"}$)

(a) 1-甲基六氫吡啶-4-螺環-5'-乙內醯脲

將下列三種溶液之混合物: 1-甲基六氫吡啶-4-酮 (36.44 克, 0.322 莫耳) 在乙醇 (150 毫升) 中, 碳酸銨 (93.0 克, 0.968 莫耳) 在水 (400 毫升) 中及氰化鉀 (25.8 克, 0.396 莫耳) 在水 (400 毫升) 中, 於 60°C 加熱歷 2.5 小時, 然後在室溫留置過, 於此時, 有 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-5'-乙內醯脲分離出。將彼過濾後, 先後以少量冷水, 乙醇及醚清洗而得晶形粉末 (27.0 克)。將濾液及洗劑濃縮而得第二次收獲物 (20.0 克)。產物從乙醇結晶出: m.p. 265 至 276°C (分解)。

IR (KBr) 3170 (NH); 1700 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

m/z 183 (M^+ , 38%); 71 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O); δ 1.8 (2H), 2.06 (六重峰, 2H), 2.49 (s, $-\text{CH}_3$), 2.58 (t, 2H), 3.14 (t, 1H), 3.20 (t, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (37)

b) 4-胺基-1-甲基六氫吡啶-4-羧酸

將 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-5'-乙內酯脲 (9.75克, 0.0533莫耳) 及八水合氫氧化鋇 (28.8克, 0.00913 莫耳) 在水中 (150 毫升) 之溶液於壓熱器內 (160 °C) 加熱歷 3 小時。將四批此種內容物結合後, 以過濾移除沉澱物。將濾液濃縮至小體積而得 L-胺甲基六氫吡啶-4-羧酸 (32.0克, 95% 之產率), m.p. 275 至 280 °C (分解)。

IR (KBr) 3300, 1655, 1580 cm^{-1}

m/z 158(M^+ , 90%); 141 (98%, M-OH); 113 (12%, M- CO_2H); 96 (100%); 71 (52%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N} + \text{D}_2\text{O}$): δ 1.2 (m, 2H), 1.48 (s, $\text{CH}_3\text{N-}$), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).

(c) 4-胺基-4-羥甲基-1-甲基六氫吡啶

將鋁氫化粉末 (15.62 克, 0.412 莫耳) 在乾燥四氫呋喃 (THF) (600 毫升) 中 (之溶液) 在回流下加熱歷 15 分鐘, 此後於氮氣氛及充分攪拌之條件下將呈乾燥粉末形式之 4-胺基-1-甲基六氫吡啶-4-羧酸 (31.0克, 0.196 莫耳) 逐步加入。於加入完成後, 將反應混合物在回流下加熱歷 4 小時, 在氮氣下冷卻至 0 °C 並充分攪拌, 操作而以小心緩慢加入水 (20 毫升), 15% 水性 NaOH (20 毫升) 又加入水 (10 毫升)。將反應混合物過濾後, 沉澱物以煮沸 THF (3 x 150 毫升) 萃取。將 THF 濾液及萃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (38)

取物結合後，在25mm Hg下移除溶劑而得黃色粘性油（28.0克，98.9%產率）。

IR (純品) 3320 (NH), 3200 (br. OH), 1587 (NH₂), 1468, 1448 cm⁻¹
 m/z 144(M⁺, 15%); 127 (M-OH); 113 (M-CO₂H); 96 (100%); 70 (41%).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.24 (s, CH₃-N), 2.29 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.50 (br., -NH₂), 3.29 (s, -CH₂OH).

(d) 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'-(2'-甲基-1', 3'-嘔唑啉) (AF151)

將 4-胺基-4-羥甲基-1-甲基六氫吡啶 (1.80 克) 與乙酸 (20 毫升) 及二甲苯 (20 毫升) 之混合物共沸蒸餾歷 28 小時。將其餘乙酸及二甲苯以減壓 (25 mm Hg) 移除而留下殘留粘性油，以 K_2CO_3 水溶液鹼化至 pH 11。以氯仿萃取後揮發萃取物而得少量殘留棕色油 (0.27 克)。將於以氯仿萃取後所殘留水溶液揮發之以移除水，殘留固體以氯仿萃取後，將萃取物乾燥 (Na_2SO_4) 後揮發之所得殘留物係極易潮解固體 (3.0 克)。TLC 顯示後者所得主要為一點，而比起始胺基醇更具極性。

將一部份潮解性固體（在 150℃ 至 160℃ 熔解）在抽真空下加熱，在 45℃ / 0.15 mm Hg 下，絕大部份開始被蒸餾出而呈無色油。將此種油維持在冰箱內，形成針晶而在室溫下溶解。蒸餾出物係標題化合物之乙酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (39)

IR (純品) 1664 (-C=N); 1565 & 1398 (-CO_2^{--}); 1256 (C-O) 厘米 $^{-1}$
 m/z 168 (游離鹼之 M^+); 109; 70.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.77 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.98 (s, CH_3^-), 2.0 (s, CH_3^-), 2.49 (s, $\text{CH}_3\text{-N-}$), 2.91 (m, 4H), 3.95 (s, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 9.30 (br. s, $\text{-CO}_2\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (CH_3CO_2^-), 22.9 ($\text{CH}_3\text{C=N-}$), 35.6 (C_3 及 C_5), 44.4 (CH_3N^+), 51.1 (C_2 及 C_6), 67.0 (C_4), 77.4 (C_5), 164.3 (C=N), 176.7 (-CO_2^-).

游離鹼之 ^1NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.64 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.98 (s, CH_3^-), 2.26 (m, 2H), 2.30 (s, CH_3^-), 2.69 (m, 2H), 3.94 (s, -CH_2^-).

例 8 : 1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'- (2'-乙基-1', 3'-嘔唑啉)

將 4-胺基-4-羥甲基-1-甲基六氫吡啶 (30克) 與酸 (50毫升) 及二甲苯 (90毫升) 之混合物共沸蒸餾歷 5 小時。將殘留物 (7 毫升) 以 K_2CO_3 水溶液鹼化達 pH 11 至 12。以氯仿萃取後揮發萃取物而得非極性化合物之混合物 (0.80克)。於氯仿萃取後，將殘留水溶液揮發以移除水，殘留固體以氯仿萃取後，將萃取物乾燥 (Na_2SO_4) 以後揮發之，所得殘留物係具潮解性固體 (3.6 克)。TLC 顯示後者所得主要係一點，而比起胺基醇更具極性 (矽膠，溶劑 40 : 58 : 2 甲醇-氯仿-含水氨)。

將一部份潮解性固體 (1.5 克) 在抽真空下加熱，於

五、發明說明 (40)

50℃ / 0.1mm Hg下，絕大部份立刻開始被蒸餾出而呈粘性無色油。餾出物係標題化合物之丙酸鹽。

m/z 182(游離鹼之M⁺, 14%); 167 (5%), 154 (71%), 125 (9%), 109 (100%), 96 (45%), 81 (30%), 74 (57%), 70 (89%), 57 (64%).

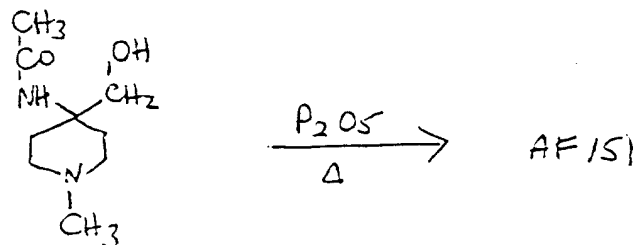
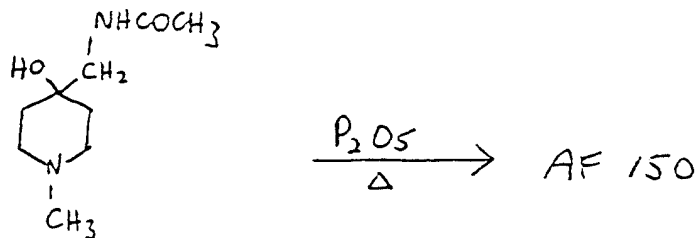
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (t, J=7.5 Hz, CHCH₂-), 1.17 (t, J=7.6 Hz, CH₃CH₂-), 1.75 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.29 (q, J=7.5, CH₃CH₂-), 2.30 (q, J=7.6, CH₃CH₂-), 2.56 (s, CH₃N-), 3.02 (m, 2-CH₂-), 3.95 (s, -CH₂O-), 7.52 (br. -CO₂H).

將飽和K₂CO₃水溶液加至上述丙酸鹽(700毫克)在氯仿中之經攪拌溶液直到已停止釋放出CO₂為止。然後將混合物攪拌歷0.5小時後分離二相。水相以氯仿萃取，將經分離氯仿相及萃取物結合後乾燥(Na₂SO₄)，揮發溶而得標題化合物，呈游離鹼形式，呈殘留無色油(550毫克)，在TLC上顯示出單一點。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J=7.6 Hz, CH₃CH₂-), 1.61 (m, -CH₂-), 1.86 (m, -CH₂-), 2.18 (m, -CH₂-), 2.29 (q, J=7.6, CH₃CH₂-), 2.30 (s, CH₃N-), 2.71 (m, -CH₂-), 3.94 (s, -CH₂O-).
m/z 182(M⁺ 25%), 167 (9%), 154 (78%), 125 (17%), 109 (100%), 96 (65%), 81 (54%), 70 (96%), 57 (77%).

對化合物類如AF150及AF151之替換性合成途徑依去水環化合宜鹼胺而定，如在下列說明中顯示出：

五、發明說明 (41)



用於上述反應而可使用脫水如 P_2O_5 ，硫酸， BF_3 —醚化物， $CaCl_2$ 及分子篩子。以類似反應而使用 P_2S_5 得到相當噻唑啉（而以此取代噁唑啉）。

例 9：2-甲基-螺環接（1，3-噻唑啉-5，4'）-1'-甲基-六氫吡啶（II； $R = R' =$ 甲基—“AF150(S)”

(a) 4-乙醯胺甲基-4-羟基-1-甲基六氫吡啶

將 4-胺甲基-4-羟基-1-甲基六氫吡啶（0.83 克，5.7 毫莫耳）溶於 10 毫升氯仿中，加入乙酸酐（0.58 克，5.7 毫莫耳）。反應混合物自然溫熱達 40 至 50℃。於 30 分鐘後，將溶劑揮發後，將粗製殘留物在矽膠柱（Merck 7734）上層析而以使用（33：67）2% 水性氨基—

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (42)

甲醇作為洗劑。

m/z 186 (M^+)

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.60 (多重峰, 4H, H3及H4), 2.01 (單峰, 3H, CH_3-C), 2.29 (單峰, 3H, CH_3-N), 2.38 (多重峰, 2H, H1), 2.55 (多重峰, 2H, H2), 2.98 (多重峰, 1H, NH), 3.26 (二重峰, 2H, H5) ppm.

^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ 1.42 (多重峰, 4H, H3及H4), 1.81 (單峰, 3H, CH_3-C), 2.08 (3H, CH_3-N), 2.27 (多重峰, 2H, H1), 2.46 (多重峰, 2H, H2), 3.03 (單峰, 2H, H) ppm。

不純物在 3.44 ppm 得到一種尖峰。

b) 2-甲基-螺環接(1,3-噁唑啉-5,4')-1'-
甲基六氫吡啶

將 4-醯胺甲基-4-羥基-1-甲基六氫吡啶 (6.5 克, 35 毫莫耳) 與五硫化二磷 (10 克, 2 毫莫耳) 之混合物在 220°C 加熱轉移至 100 毫升冷卻濃水性氫氧化鈉, 以 2 × 100 毫升氯仿萃取, 將經結合萃取物乾燥後揮發而得 5 克黑色油性殘留物, 在 75°C / 1 mm Hg 之下蒸餾而純化之, 得到 1.8 克澄清液體。

m/z : 184 (M^+)

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.8-2.0 (m, 4H), 2.17

五、發明說明 (43)

(t, 3H, CH₃-C), 2.2 (s, 3H, CH₃-N), 3.9 (q, 2H, CH₂-噁唑啉環)。

生物試驗

根據本發明之化合物係具藥理活性且因此有用於作為例如供治療方面之醫藥品。特定言之，催動劑在下列詳述之試驗中具有活性。在表中，所報導係此項試驗之結果，某些特定化合物係以下列參考中數目代表：

- | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| (1) 卡巴可 (Carbachol) | (6) AF151★ | (11) 阿托平 |
| (2) 奧催母啉 - M
(Oxotremorine-M) | (7) AF150(S)★ | (12) 莨菪鹼 |
| (3) 奧催母啉
(Oxotremorine-M) | (8) AF125★ | (13) AF125(N)★ |
| (4) AF102B* | (9) McN-A343 | (14) AF123★ |
| (5) AF150★ | (10) 哌齊平
(Pirenzepine) | (15) AF125(Ph)★ |

* 順式 - 2 - 甲基螺環接 (1, 3 - 噁唑啉環戊烷 - 5', 3) 醯啉 (US, 4,855,290)

★ 本發明示範性化合物。

五、發明說明 (44)

試驗 1：單離天竺鼠迴腸製備

試驗本發明化合物而用以在天竺鼠迴腸製劑中之彼等之催動性及拮抗性。表 2 定性摘述以某些試驗化合物所得結果，其中最有效催動劑係 AF125。發現 AF125 在天竺鼠迴腸製劑中係一種完全的催動劑且計算出其 EC_{50} 係 1.3 微莫耳濃度。AF125 之 $EPMR_{ACR}$ 係約 14，而與用於 AF102B 相比較，後者值之範圍係介於 50 至 100 之間。此種化合物在腦中對蠶毒素結合位置置亦具高親和性。事實上，介於 AF102B 及 AF125B 間相比較，顯示 AF125 比 AF102B 更具活性而達十倍，在於彼具收縮天竺鼠迴腸。因此，AF125 在相同濃度下比 AF102B 更能誘發較大收縮反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

五、發明說明 (45)

表 2： 各類推定膽素激導性化合物對天竺鼠迴腸製備物之效應

試 驗 化 合 物	最低濃度 (μ M)	*	最 高 濃 度 (μ M)	*	註
#					
8	0.2	+	1.7	+++	完全催動劑； 收縮被阿托平 中斷。
13	0.2	+	133.0	+++	完全催動劑； 收縮被阿托平 中斷。
14	66	-	660.0	-	被阻斷之可逆 性 Ach-誘發收 縮
15	0.1	-	10	-	拮抗劑 IC ₅₀ : 0.9 μ M

* 收縮強度。反應係定性地以正 (+) 號收目說明，其中 + 表示小收縮反應而 +++ 代表一種強力收縮。無收縮則以負 (-) 號標記之。

五、發明說明 (46)

AF125 之胺基類似物 [AF125(N)] 作為催動劑亦具活性，若欲收縮迴腸則需較高濃度之此種化合物。如所見，與 AF102B 相比較，AF125(N) 僅在高於前者十倍以上之濃度下才具活性。AF125(Ph) 係一種拮抗劑 ($IC_{50} = 0.7 \mu M$)。與 AF125 之胺基類似物相反，而發現 AF125 係一種拮抗劑。

類似試驗顯示例 5 (AF150) 化合物係完全蕁毒素催動劑一具有 $EC_{50} = 0.8 \mu M$ (以 $10 \mu M$ 阿托平阻斷)。若與乙酰膽鹼 (ACh) 相比較，AF150 係能誘迴腸最大收縮作用達 130% (ACh = 100%)。感意外地，與 ACh 相比較，AF150 曲線形狀係不同的且此曲線係以二一或更達三一位置模型分析。此指出 AF150 對在此製備物中所發現蕁毒素受體次型具不同親和力。此外，例 7 化合物 (AF151) 係亦為完整蕁毒素性催動劑一具有 $EC_{50} = 3 \mu M$ (被 $10 \mu M$ 阿托平阻斷)。

試驗 2：結合至在腦中之蕁毒性受體

催動劑結合 M1 蕁毒性受體上且具亞胺基磷酸甲脒酯 (GppNHp) 之效應。已知催動劑係欲與胍核苷酸結合蛋白質 (G 蛋白質) 偶合。同時已完成催動劑結合 M2 蕁毒性受體 (低親和性吡齊平 (pirenzepine)) 之相當多種研究，但催動劑結合至 M1 蕁毒性 (高親和性吡齊平) 受體之研究則相對較少。其主要理由為絕大多數催動劑 (除了 AF102B 以外，例如，美國專利 4,855,290 號) 對於 M2—亞型比對於

五、發明說明 (47)

M1 蕈毒性受體具較高親和力。

不水解的胍核並酸如 GppNHp 從受體解離 G 蛋白質且降受體對於催動劑（但非對於拮抗劑）之親和力。在特殊條件下，使用低濃度 ^3H -吡齊平（ ^3H -PZ）而在低於其 K_D 下，可以分析催動劑對 M1 蕈毒性受體之親和力以及效力 [Potter 諸位，Cell. Molec. Neurobiol 8:181 至 191 (1988); Potter 及 Ferrendelli, J. Pharmacol. Exp. Ther. 248:974 至 978 (1989); Flynn 諸位，Eur. J. Pharmacol. 172:363 至 372 (1989)]。

在這些條件下，高效力催動劑（“完全催動”）直接結合至具二種親和位置之 M1 受體亞型。具較高親和態之 M1 受體亞型對胍核甘酸及 Gpp NHp 係敏感的，例如，由高親和態被轉化成為具低親和態。由 M1 受體之低對高親和力（ K_L/K_H ）比率而預測催動劑對活化所推定 M1 受體一調解第二種訊息系統之相對效力。

表 3 摘述奧催母啉—M（Oxotremorine-M）及卡巴可（Carbachol）（二種完全但非選擇性 M1 及 M2 催動劑）用於選擇性 M1 催動劑 AF102B（美國專利 4,855,290），AF150 及 AF151 所得結果。如所預測，四級完全催動劑，奧催母啉—M 及卡巴可具有二種親和態且藉 K_L/K_H 比率預測這些化合物之相對效力。在另一方面，AF102B 及 AF125B 具有質量作用曲線。

五、發明說明 (48)

表 3：鼠大腦皮質中用於 M1 蕈毒性受體之表觀親和態

化 合 物 #	$K_H(\mu M)$		%H		$K_L(\mu M)$		%L		K_{L-G}
	-G	+G	-G	+G	-G	+G	-G	+G	
1	0.23	*	36	*	12	20	64	100	52
2	0.11	0.35	53	2.7	6.7	4.2	47	73	61
4	0.7-1	0.7-1	*	*	0.7-1	0.7-1	*	*	1
5	0.11	*	21	*	11	21	83	100	100
6	3.7	4.6	39	17	4.8	59	61	83	13
8	9	9	*	*	12	12	*	*	1

*由競爭曲線顯然較佳地適用於一位置模型（質量作用曲線）。

表 3 註： $K_i = K_H$ 或 $K_L = IC_{50} / (1 + C/K_D)$ 其中 $C = 4.4 nM$ 而為放射活性配位體 (^3H -PZ) 之濃度且 $K_D = 13.9 nM$ 係其解離常數。 K_H 、 K_L 、% H 及 % L 係試驗配位體分別用於高及低親和力位置之表觀抑制常數，且使用於 $0.1 mM$ 濃中。從皮質結合位置置換 ^3H -PZ 係在 Tris/Mn 緩衝劑 (pH 7.4) 中而在 $25^\circ C$ 下進行歷 1 小時；緩衝劑含有 $1 mM$ EDTA 及 $2 mM$ Mn^{++} 離子。此方法類似於由 Potter 及 Ferrendelli 所說明

五、發明說明 (50)

本發明化合物從鼠腦均質、小腦或前額皮質具置換能力 (並與其它膽素激導性化合物相比較)，並以下列³H—標記化合物即二苯羥乙酸(-)³H醯啉酯(³H-QNB；一種非選擇性M1及M2拮抗劑)及³H—吡嗪齊平(³H-PZ；一種選擇性M1拮抗劑)調查之。為了比較而包含奧催母啉(一種M2)M1之三級催動劑)，奧催母啉—M和卡巴可(混合的M2及M1/M2四級催動劑)與AF102B(見美國專利4,855,290號)及McN-A-343(一種M1四級催動劑)。將結果列於表4及表5中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (51)

表 4 : 用於 M1 (從鼠大腦皮質換 ^3H -PZ) 及用於 M2 蕈
毒素性受體 (從鼠小腦置換 ^3H -QNB) 之表觀親
和力態

化 合 物 #	皮 質				小 腦				比 率		
	^3H -PZ- K_H	結 合 K_L	%		^3H -QNB- K_H	結 合 K_L	%		c:a	d:b	b:a
			-----				-----				
			H	L			H	L			
	(a) μM	(b)			(c) μM	(d)					
1	3.4	42	35	55	0.60	39	55	45	0.18	0.93	12
2	0.1	6.7	53	47	0.069	5.2	49	51	0.69	0.78	67
3					0.014	0.58	35	65			
4	1	*	100	*	6	*	100	*	6	*	*
5	0.02	18	24	76	4.5	79	49	51	225	4.4	900
8	4	*	100	*	3.8	*	100	*	0.95	*	*
9	3.8	*	100	*	24.4	*	100	*	6.4	*	*
13	0.6	3	28	72	5.0	*	100	*	83		
14	1.3	*	100		3.9	*	100	*	3.0	*	*
15	0.08	*	100	*	1.37	*	100	*	17.1	*	*

置換 ^3H -PZ 及 ^3H -QNB- 結合係分別在 10 及 50 mM 磷酸鹽緩衝劑中進行。Ki= K_H 或 K_L 係如在表 3 中所表示。用於 ^3H -PZ 及 ^3H -QNB 之 K_D 值係分別為 13.9 及 0.093 nM (奈莫耳濃度) (Fisher 諸位, J. Pharmacol. Exptl. Therap.)

五、發明說明 (52)

1991, 在出版中)。

表 5 用於 M1 (從鼠大腦皮質置換 ^3H -QNB) 及用於 M2
莨菪素性受體 (從鼠小腦置換 ^3H -QNB) 之表觀親
和力態

化 合 物 #	皮 質				小 腦				比 率			
	^3H -QNB- 結合		%		^3H -QNB- 結合		%					
	K_{H1}	K_{L1}	-----		K_{H2}	K_{L2}	-----					
			H1	L1			H2	L2				
	(a)	(b)			(c)	(d)			c:a	d:b	b:a	d:c
	μM				μM							
1	0.6	235	28	72	0.75	50	61	39	1.25	0.21	392	67
2	0.11	37	26	74	0.069	5.2	49	51	0.6	0.14	336	75
3	0.016	1.6	13	87	0.014	0.58	35	65	0.9	0.36	100	41
4	1.8	*	100	*	5.9	*	100	*	3.3	*	*	*
5	1.4	67	13	87	4.9	83	51	49	3.5	17	49	17
8	14	*	100	*	3.8	*	100	*	0.27	*	*	*
9	5.84	*	100	*	11	*	100	*	1.9	*	*	*
13	112	*	100	*	50	*	100	*	0.4	*	*	*
15	0.8	*	100	*	1.37	*	100	*	1.7	*	*	*

*由競爭曲線可知此顯然較佳地適合於一位置模型 (質量作用曲線)。註：產生 K 值而以適合於此數據之非線性及最小平方曲線並使用如在表 1 中所示 GAHPHAD-2 二一及一

五、發明說明 (53)

一位置分析和統計學。

置換 ^3H -QNB-結合 (用於 0.093nM 之 ^3H -QNB之 K_D 值) 係在 50mM 磷酸鹽緩衝劑中而在 37°C 之下進行歷 1 小時 (Fisher 諸位, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1991, 正在出版中)

從表 4 及 5 可見 AF150 對於 M1 蕁毒素性受體具高選擇性。事實上, 其中 AF125 具表觀 M2 選擇性而 AF150 意外地對於 M1 受體具高選擇性。

試驗 4: 藉 Cu^{++} 處理而改良蕁毒素性催動劑對皮質膜之結合。

過渡金屬離子及胍核並酸對用於蕁毒素性受體之催動劑之親和力具強效應, 可能係源自改良在不同催動劑結合態之比例 (Gurwitz 及 Sokolovsky, Biochem. Biophys. Res. Commun. 96:1296至1301頁, 1980; Aronstam 諸位, Mol. Pharmacol. 14:575 至 582頁, 1978)。 Cu^{++} 類似某些特定其它過渡金屬離子而已知與蛋白質氫硫殘基形成安定的配位錯合體, 若將 Cu^{++} 加入, 則已顯示出增加蕁毒素性催動劑之表觀親和力而以增加高親和力狀態比例且消除胍核並酸之敏感性 (Farrar 及 Hoss, Trans. Ann. Soc. Neurochem. 13:250, 1982; Gurwitz 諸位, Biochem. Biophys. Res. Commun. 120:271至276頁, 1984)。

如在表 6 中所示, 以 Cu^{++} 處理並不能改良用於下列所見

五、發明說明 (54)

親和力，即傳統非選擇性蕈毒素性拮抗劑—阿托平和莨菪鹼，以及M1選擇性拮抗劑吡齊平 (pirenzepine)。在另一方面，由傳統非選擇性催動劑（卡巴可及奧催母啉）之結合參數顯示Cu⁺⁺處理增加彼等之表觀親和力，即競爭曲線被遷至較低催動劑濃度。將根據二種位置模型之競爭性結合數據之分析摘述於表6中，且指出以Cu⁺⁺處理加高親和力結合位置比例，用於奧催母啉從32.5%增加至51%，而用於卡巴可，則從25%增加至44%，但是並無顯著改變彼等之二種親和力常數K_H及K_L。

Cu⁺⁺亦影響用於AF102B之結合參數之處在於（如在表6中數據所示）其與未處理膜交互作用代表結合至單一種分佈位置而具K_i=3.3 μM，然而依照Cu⁺⁺處理，亦見到高親和力結合狀態，代表全部位置中有26%係具K_H=0.02 μM。見到在低親和力結合常數中並未改變。因此，彼顯示出AF102B在大腦皮質膜製備中以典型用於催動劑之方式而與蕈毒性受體交互作用，即受體—配位體之複合體與G—蛋白質交互作用（參考由Gurwitz諸位之討論，1984）。

在這些研究中，AF150亦具有催動劑性結合特徵。在未處理膜中，彼顯示出多重親和力狀態（用於高及低親和力狀態分別為0.32 μM及33.5 μM）。於Cu⁺⁺處理後，增加高親和力狀態比例從14%至37%，而提議AF150之行為如用於大腦皮質蕈毒素性受體之催動劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (55)

表 6 : 使用 (-)³H-QNB 結合至鼠大腦皮質均質而以 (及不用) Cu⁺⁺處理之 K_L 值

催動劑 #	不用預處理			以 Cu ⁺⁺ 預處理		
	K _H (μM)	K _L (μM)	%H*	K _H (μM)	K _L (μM)	%H*
1	0.093±0.07	27.0±0.7	25±1	0.11±0.010	17.5±3.2	44±3
3	0.02±0.005	13.3±1.4	32±3	0.03±0.001	7.2±1.7	51±7
4		3.3±0.6	0	0.02±0.001	3.0±0.01	26±5
5	0.32±0.060	33.5±1.8	14±1	0.52±0.003	18.0±2.0	37±2
9	0.34±0.1	8.5±0.8	13±5	0.18±0.09	5.7±0.2	30±7
	K _H (nM)	K _L (nM)	%H*	K _H (nM)	K _L (nM)	%H*
10	19.5±0.5	695±5	72±3	12±2	560±60	64±6
11		0.38±0.011	0		0.2±0.04	0
12		0.09±0.004	0		0.1±0.005	0

*高親和力態之%。

在上表中，所述值係至少 3 種實驗之平均值±SEM (標準差平均值)；每項實驗係對三重樣品進行。檢定係在改質 Krebs 緩衝劑 (pH 7.4) 中及在 25℃ 下進行歷 2 小時並以 Cu⁺⁺ (100 μM) 預處理鼠大腦皮質膜 (或不用處理) 歷 30 分鐘 (Fisher 諸位, J. Pharmacol. Exptt. Therap.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (56)

1991，正在出版中)。

試驗 5：試驗化合物在蕈毒素性受體亞型細胞系中表現之效應

以藥理數為基準，而已已將蕈毒素性受體分成三種亞型 (M1, M2 及 M3)。分子同源研究已確認五種基因上不同的蕈毒素受體亞型 (M1至 M5)。這些基因之功能性表現已指出介於在基因上及在藥理上所定義亞型之關係，其中 M1=M1, M4和 M5; M2=m2; 且 M3=m3 (Buckloy 諸位, Mol. Pharmacol. 35:469頁, 1989)。

刺激 M1及 M3受體誘發與劑量相關而增加磷酸肌醇酯 (PI) 之水解。m1受體之催動劑活化作用亦誘發增加基底及福斯可林 (forskolin) 一刺激之 cAMP，然而，m3受體對細胞內 cAMP 濃度則無效應 (Buck 及 Fraser, Biochem. Biophys. Res. Comm. 173:662至 672 頁, 1990)。以蕈毒素性催動劑刺激 m2及 m4受體導致優先抑制腺並酸酯環酶 (AC) 活性 (Mei 諸位, Life Sciences, 45:1831 至 1851 頁, 1989)。

分析新化合物 AF150, AF151, AF150(S) 及 AF125 而以用於彼等在分別以 m1及 m3受體轉移感染 CHO 細胞中刺激 PI 之能力 (Buck 及 Fraser, 同上)，且在經培養人神經母細胞瘤細胞系 SK-N-SH 中刺激 PI 之能力，此所表現以 m3亞型為主，但非 m1亞型 (Pinkas-Kramarski; 諸位, Neurosci. Lett. 188:335至 340, 1990; Luthin 諸位, Mol.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (57)

Pharmacol. 34:327至333頁, 1988)。

亦在經培養PC12細胞(所表現主要係m4亞型受體)上檢定這些化合物並偶合至AC活性抑制作用(Pinkad-Kramarsk; 諸位, 同上)。

檢定刺激PI崩解而以使用Stein 諸位在(EMBO J. 7:3031至3035頁, 1988), 並檢定調解AC活性而以Stein 諸位同上及Pinkas - Kramarski諸位在(FEBS Lett 239: 174至178頁, 1988)中所說明方法。將結果列於表7中並與卡巴可, 完全蕁毒素性催動劑(混合物的M1/M2型)及與AF102B相比較。

表 7: 在表現m1, m3, 及m4活受體亞型之細胞培養中, 試驗化合物對PI水解及AC活性之效應。

化 合 物 #	以下列轉移感染之CHO				SK-N-SH		PC12	
	m1		m3		m3		m4	
	PI	EC ₅₀	PI	EC ₅₀	PI	EC ₅₀	AC	EC ₅₀
1	+++	8	+++	5	+++	25	+++	1.5
4	+20% ^a	30 ^b	-	c	-	d	+40% ^a	0.1 ^b
5	+++	13	+38% ^a	10 ^b	+40% ^a	3	+++	1
6	+++	54	+45% ^a	10 ^b	NT		+++	1
7	+17% ^a	NT	NT		NT		NT	
8	+14% ^a	NT	NT		+20% ^a		NT	

五、發明說明 (58)

表 7 註：

- EC₅₀：在 50% 活化作用之有效濃度 (μ M)
- +++：完全催動劑而與卡巴可相比較 (對於在 1 mM 之全部化合物試驗全部催動劑性活性)
- ++：部份催動劑而與卡巴可相比較
- ：不刺激 PI 或抑制 AC
- PI：磷酸肌醇酯水解
- AC：以改變 c-AMP 濃度而表現腺苷酸酯環酶活性
- NT：未試驗
- a：卡巴可效應 %
- b：引發效應之有效濃度 (μ M)
- c：22 μ M AF102B 抑制 1 mM 卡巴可之效應
- d：1 mM AF102B 抑制 1 mM 卡巴可之效應

在表 7 中，證實在 m_1 受體上之催動效應而以增加 PI 水解及 AC 活性，然而，反射刺激 m_4 受體而以抑制 AC 活性； m_3 刺激導致增加 PI 水解。從此表，意外地證實 AF150 及 AF151 對 m_1 及 m_4 草毒素性受體亞型上係完全催動劑，但對 m_3 亞型係部份催動劑。此外，雖則如以 PI 水解證實 AF150 及 AF151 對 m_1 受體係完全催動劑，但意外地發現這些化合物不同於卡巴可，如從彼等對相同受體上強化 AC 活性方面具極弱效應證實。因此，卡巴可一引發活化 m_1 草毒素性受體因而引誘增加在基底及福斯克林一刺激的 c-AMP (分別為 232 至 356 % 及 546 至 1382%)，而 AF150 及 AF151 在此項試驗中亦皆具相等極弱性 (分別為 33% 及 76%)。

五、發明說明 (59)

在以 SK-A-SH 神經母細胞瘤細胞之典型實驗中，發現以 10mM 卡巴可刺激肌醇 - 1 - 磷酸酯 (IP₁) 之堆積超過基準濃度達 7.46 倍，若以 1mM 奧催母啉 - M 則達 5.24 倍，且若以 1mM AF125，則達 1.42 倍。相反的，m₁-選擇性催動劑 AF102B (美國專利 4,855,290 號) 在這些細胞中不能刺激肌醇磷酸酯水解，即使在 1mM 下亦然，同時在此濃度下，彼能完全阻斷由奧催母啉 - M 所引發信號。此種抑制作用依奧催母啉 - M 之濃度而定；例如，1mM AF102B 完全阻斷由 10 μM 奧催母啉 - M 信號達 34%。

此外，檢驗由卡巴可及某些特定新化合物對肌醇磷酸酯水解之結合的刺激作用；在相同實驗內，以結合 10mM 卡巴可及 1mM AF125 刺激 IP₁ 堆積超過基準值 6.11 倍。因此，新化合物 AF125 在 SK-N-SH 人神經母細胞瘤細胞中肌醇磷酸酯水解達以非選擇性完全催動劑卡巴可所得刺激作用之約 20 至 25%，同時僅最低 (10 至 20%) 干擾到卡巴可 (carbachol) 之效應。這些結果之意義係 AF125 在表現主要 m₃ 蕈毒素性受體亞型之這種細胞系中，作為蕈毒素性催動劑具有唯一活性。

結論為這些化合物具有唯一活性和選擇性，因此特別有用以治療 SDAT (Braam 諸位，FEBS Lett. 230:90 至 94 頁，1988)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (50)

試驗 6 試驗化合物對突觸體釋出乙醯膽鹼 (ACh) 之效應

。

AF150 對基底 - 及 K^+ - 引起 ^3H -ACh 釋出效應 (且為了比較目而以 AF125, MeN-A-343 和奧催母啉進行試驗) 係在從鼠大腦皮質所製得胞突本上研究而以使用由 Pittel 諸位在 (J. Neurochem., 55:665 至 672 頁, 1990) 中所詳細說明之方法。將結果列於表 8 中。意外地發現二種密切相關構造, AF125 (1mM) 抑制 K^+ - 引發 ^3H -ACh 釋出, 但是 AF150 (1mM) 意外地卻強化它。這些結果指出對突觸前受體之作用如奧催母啉 (為一種典型 M2 催動劑)。在一方面, AF150 對胞突前蕁毒素性受體之作用造成增加 K^+ - 引發 ACh 釋出, 而認定此為 M2 拮抗性或 M1 催動性效應。

Hadhazy 及 Szerb (Brain Res. 123:311 至 322 頁, 1977) 和 Gulya 諸位 (Neurochem. Int. 15:153 至 156 頁, 1989) 說明蕁毒素性拮抗劑刺激 K^+ - 引發 ACh 釋出。Suzuki 諸位 (Neurosci. Lett. 84:209 至 212 頁, 1988) 及 Pittel 諸位, 同 5, 顯示蕁毒素性拮抗劑亦刺激基底 ACh 釋出。後項研究提議調解 ACh 釋出之刺激性蕁毒素性受體係存在於 CNS 中且在藥理學上認定彼等係 M1 亞型。在平滑肌製備物中亦證實增加 ACh 釋出之蕁毒素性自體受體係存在於 PNS 中 (Kilbinger 及 Nafziger, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 328:304 至 309 頁, 1985)。

五、發明說明 (61)

表 8 : 試驗化合物從鼠大腦皮質突觸體 (胞突接合體)
對基底 K^+ -引發乙酰膽鹼 (ACh) 釋出之效應。

化 合 物 #	濃 度 mM	基 底 ^3H -ACh 釋 出 %	K^+ - 引發 ^3H -ACh 釋 出 %
3	0.1	NT	56
5	0.1	121	110
5	1.0	NT	115±4 (6)* p<0.01
5 +	0.1		
10	10*	87	91
8	1.0	NT	78±9 (2)*
9	0.1	144	172

表 8 註 :

除非另加指明，否則其結果例得自 1 至 3 項實驗。

NT：未試驗

★ nM

由吡叻齊平之拮抗效應 (一種 M1 拮抗劑) 強化 AF150 對
 K^+ -引發 ^3H -ACh 釋出之效應 (如由表 8 註)，而指出咸判

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (62)

定 AF150 為一種 M1 催動劑，因而，活化 M1 興奮性自體受體。然而，儘管 AF150 之作用機轉即是否此歸因於例如：
(a) M1 胞突接合後一及前一之催動活性，或 (b) M1 胞突接合後催動效應及 M2 胞突接合前之拮抗效應，此種化合係特別適於控制 SDAT 及有關異常。

試驗 7：在鼠海馬回切片中以電生理學評估 AF150

乙醯膽鹼 (ACh) 在哺乳類動物腦中具多種效應。其主要效應見諸於海馬回切片中而包含：

- (1) 阻斷由於去極化作用所活化鉀 (K^+) 電流持續往外流出 (I_M)；
- (2) 於超極化作用 (AHP) 後，阻斷低的與 Ca^{++} 一有關之 K^+ 電流；
- (3) 阻斷在靜止時持續 K^+ 電流；
- (4) 暫時往外流出的 K^+ 電流；
- (5) 經報導 ACh 對胞突接合後電位 (自然增加而受激發後降低) 和對 Ca^{++} 電流之效應。

(Segal, Brain Res. 452:79至98頁, 1988 ; Duttar 及 Nicoll, J. Neurosci. 8:4214至4224, 1988)。

使用五倍子胺 (一種 M2 拮抗劑) 及吡齊平 (PZ, 一種 M1 拮抗劑) 之結果，提議 M2 受體調解抑低 EPSP 及阻斷 I_M 。相反的，AHP 之去極化作用及阻斷，對五倍子酸不敏感且受 0.3 HMPZ 阻斷，係類似於被 M1 受體所調解 (Duttar 及 Nicoll, 同上)。

五、發明說明 (63)

在一般名稱中，以細胞內記錄方式，記錄將 A150，ACh 及 PZ 施用至鼠海馬回細胞之細滴效應。使用此方法並不能知悉藥劑在此體體位置之精確濃度。然而，從電生理學觀點而言，此方法優於灌注法之處，能得到更正確結果 (Segal, 同上)。

使用 Segal 方法記錄 CA1 神經之 (在海馬回切片中) 對 AF150 之細胞內反應。以刺激 Schaffer 連合進入處而產生胞突接合後電位替換小的超極化電流脈衝 (未劃出電流形跡)。以細滴 ($100 \mu M$) 局部施用 AF150 造成有力的去極化反應。超極化細胞以控制電位，顯示在靜止時真正增加輸入電阻。AF150 阻斷由與 Ca^{++} 有關 K^+ 傳導所調解之慢 AHP。AF150 造成少量降低胞突接合後電位 (PSPs)。吡齊平 ($100 \mu M$)，一種 M1 蕁毒素性拮抗劑) 顯著降低由 AF150 所造成之法極化作用。以吡齊平亦阻止在靜止時增加輸入電阻。在經吡齊平處理切片中顯著降低由於 AF150 阻斷慢的 AHP。由 AF150 造成降低 PSPs 並不受吡齊平 (pirenzepine) 之影響。

結論

- (1) AF150 造成去極化作用，增加輸入電阻，及阻斷慢的 AHP，而此種效應被 M1 受體拮抗劑吡齊平所拮抗；然而，與所偵測到之 ACh 相比較，其對 PSPs 之效應係小的且不受吡齊平所影響。
- (2) 感意外地，AF150 用於 M1 受體比用於 M2 受體係一種具

五、發明說明 (64)

更專一性催動劑。

- (3) 若與 AF102B 相比較，顯然 AF150 係更有效力且造成去極化作用（受 α 齊平所阻斷）而此在 AF102B 之情況下係未具有此情況。而 AF150 及 AF102B 皆能阻斷慢的 AHP（ α 齊平—敏感的 M1 效應）。

試驗 8：藥理動力學外觀及一般毒性A 部份

1. 目的：

此項研究之目的係建立初步藥理動力學外觀且評估 AF150 之一般毒性，並於注射了劑量 AF150 濃度後觀察小白鼠。

2. 材料及方法：

- a. 動物：小白鼠，雄性 CD 種，20 至 30 克。
- b. 群組大小： $n = 5$ 。
- c. 投藥途徑：腹腔內 (i.p.) 注射。
- d. 劑量濃度：1，5 及 10 毫克 / 公斤。
- e. 劑量容積：10 毫升 / 公斤。
- f. 試驗材料製劑：將 AF-150 溶於食鹽水溶液中。
- g. 將 AF150 以三劑量濃度腹腔注射 (i.p.) 投藥至小白鼠 ($n=5$)。於投藥後，記錄行為改變至長達 2 小時以及於投藥後額觀察至長達 24 小時用於發生死亡情況。評估止痛效應而以挾尾方法並在投藥後第 15，30，60 及 120 分鐘進行。除了用於無痛感方面，觀察動物所具下列效應：發生

顫抖、驚厥、呼吸窘迫、流口水、下痢、瞳孔直徑大小改變、出疹、運動協調性、活動力過低—或過高且發聲情形。

1 毫克 / 公斤 (腹腔內投藥) : 於注射後歷約 30 分鐘後，見到極微流涎 (流口水) 及下痢。在任何觀察期間內未見疼痛現象。未見其它中樞或自主性 (神經) 效應。

10毫克／公斤（腹腔內投藥）：於注射5隻動物中有2隻於5至75分鐘內見到完全低活動性，其它3隻於120分鐘後再得到彼等之活動性。於注射10分鐘後見到稍振顫歷短期間。於整個2小時觀察期間內，運動協調大受影響。於注射後第15及30分鐘完全無痛感，在大於60分鐘後見到痛感。於注射5分鐘後見到中度流涎、下痢、流淚及散瞳且於注射10分鐘後變成嚴重，但是於注射90分後，嚴重度下降且全部病徵不見了。

於整個研究中，係使用體重範圍18至26克內之CD-1種雄性白鼠 (Charles River, UK) 而以 AF123, AF125及

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (66)

AF125 (N) 進行。

AF125

以 50 至 200 毫克 / 公斤劑量範圍於腹腔內注射 AF125 至小白鼠內進行劑量範圍試驗，指出中毒一致死劑量範圍落入 100 至 200 毫克 / 公斤之內。此外，由這些初試驗清楚地建立而對治療反應之主要病徵主要係用於試驗材料潛在擬膽鹼活性之病徵特徵，如振顫、流涎、流淚、下痢、無痛感，係體溫及血管擴張。殘存者於注射後歷約 2 至 3 小時開始具恢復徵兆。將以非致死劑量於口服及靜脈注射 AF125 後之結果列於下表 9 中。

表 9

劑量 毫克 /	投藥 途徑	所見主要病兆										
		Tre	Con	Res	Sal	Lac	Dia	Ana	Myd	Mot	Pil	Hyp
40	i.v.	5/5	1/5	3/5	sev	sev	mod	5/5	mod	dec	mod	mod
20	i.v.	2/5	0/5	1/5	sev	sev	mod	5/5	mod	dec	mod	mod
10	i.v.	0/5	0/5	0/5	mod	sli	sli	5/5	sli	dec	sli	sli
5	i.v.	0/5	0/5	0/5	sli	sli		5/5	sli	dec		
50	p.os	2/5	0/5	0/5	mod	mod	sli	5/5	sli	dec	mod	sli
40	p.os	0/5	0/5	0/5	sli	mod	sli	3/5		dec	sli	sli
20	p.os	0/5	0/5	0/5	sli	sli		0/5				
10	p.os	0/5	0/5	0/5								

* 所陳述數據之數值係指經治療全部動物中受影響動物數

五、發明說明 (67)

目。用於其它縮寫詳列如下：

Tre= 振顫
 Con= 驚厥性抽搐，絕大部份係陣攣—強直性型式
 Res= 呼吸窘迫，絕大部份係過度呼吸及呼吸促迫
 Sal= 流涎；sli= 稍微；mod= 中度；sev= 重度
 Lac= 流淚(sli；mod；sev)；Dia= 下痢(sli；mod；sev)
 Ana= 無痛感，由於對挾尾缺乏反應而指明
 Myd= 散瞳(sli；mod；sev)
 Mot= 自然改變運動活動性，增加(inc)抑或降低(dec)
 Pil= 毛豎立(sli；mod；sev)
 Hyp= 低體溫(sli；mod；sev)

AF125之中度致死劑量(LD₅₀)

下列係所得LD₅₀值(95%信度上限)；

- I · 靜脈內注射68.9毫克／公斤(66.6至71.2)
- II · 口服投藥134.4毫克／公斤(118.4至152.5)

考慮致小白鼠中所得初步篩選結果，AF125具有主要係擬膽鹼活性。應亦指明關於活動期間，於治療後約1至2小時開始發生復原，而發生於投藥中。特定言之，在口服投藥條件下，比較性開始復原時間顯然相對快速。介於二種個別LD₅₀值間之比率似乎狹窄，以及於靜脈內注射或口

五、發明說明 (68)

服治療之比較“具活性”劑量濃度範圍亦然，指出 AF125 不易經由腸速吸收。

AF125(N)，AF123

將這些化合物之一般藥理效應列於表 10 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (69)

表10

化合物	劑量	投藥途徑	死亡率	所見主要病徵						
	毫克/公斤			Tre	Con	Res	Sal	Myd	Mod	P/H
AF125										
(N)	100	靜脈注射	5/5立刻							
	50	靜脈注射	5/5立刻							
	20	靜脈注射	0/5	3/5		4/5	sli	sli	dec	
	200	口服	0/5					sli	inc	sli
AF123										
	200	靜脈注射	5/5立刻							
	100	靜脈注射	5/51分鐘		5/5					
	50	靜脈注射	0/5							
	400	口服	5/53分鐘	5/5	5/5	5/5				
	200	口服	0/53分鐘	4/5						

*所陳述數據之數值係指經治療全部動物中所影響動物數目。用於其它縮寫見上所詳述，且額外地：

P/H = 毛豎立 / 低體溫 (sli; mod; sev)

五、發明說明 (70)

試驗 9： 在被動逃避 (PA) 範例中試驗化合物在經莨菪鹼處理鼠之效應。

使用 3 個月大純種雄性布接格一道利鼠 (得自英國查理河 (Charles River) 飼養所) (稱重 200 至 300 克)。被動逃避 (PA) 試驗係根據 Fisher 諸位, Neurosci. Lett. 102:325 (1989) 之方法, 除了這些鼠係以莨菪鹼引發精神錯亂以外。

使用八組而各組達 17 至 20 隻純種鼠。將每組分配成二次組而各具 7 至 10 隻鼠：次組 1 係注射莨菪鹼 HBr (在食鹽水中, 0.5 毫克 / 公斤, 於休克前 15 分鐘皮下注射) 且次組 2 係注射食鹽水 (於休克前 15 分鐘皮下注射 1 毫克 / 公斤量)。七組係於休克 1 分鐘內以其一種下列試驗化合物治療：0.1, 0.5, 1, 3, 5, 8, 10 毫克 / 公斤 (在食鹽水中, 腹腔內注射) 且一組係接受食鹽水 (1 毫克 / 公斤, 腹腔內注射)。

AF125

以二向 ANOVA 分析初潛伏期及滯留潛伏期 (休克前莨菪鹼處理 / 休克後 AF125 治療)。其 11 及表 12 分別陳述初及滯留潛伏期之平均值 $\pm$ S.E.M. (標準偏差平均值)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (71)

表 11: 休克前 莨菪鹼 - 休克後 AF125 治療鼠之初潛伏
期量測

休克後			休克前	
AF125			莨菪鹼	
劑量 (毫 克 / 公 斤)			食鹽水	
	平均 值	S.E.M	平均 值	S.E.M.
食鹽水	28.7	6.1	23.5	9.8
0.1	49.5	10.9	33.6	15.8
0.5	42.0	9.0	47.4	19.0
1.0	36.0	14.5	23.3	4.9
3.0	51.9	12.9	47.3	11.8
5.0	34.7	11.4	51.3	14.6
8.0	41.2	6.8	53.9	12.2
10.0	46.3	14.0	45.9	12.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (72)

表 12: 休克前莨菪鹼 - 休克後 AF125 治療鼠之滯留潛期
量測

休 克 後			休 克 前	
AF125			食 鹽 水	莨 菪 鹼
劑 量 (毫 克 / 公 斤)	平 均 值	S. E. M	平 均 值	S. E. M.
食 鹽 水	600.0	0.0	97.9	42.5
0.1	572.8	27.2	128.8	69.4
0.5	600.0	0.0	222.7	76.5
1.0	555.8	41.1	261.2	82.7
3.0	530.4	49.5	296.0	84.1
5.0	426.7	53.4	227.3	81.4
8.0	594.1	6.0	294.9	98.0
10.0	498.3	59.0	288.3	103.2

結 論

逆轉篩選實驗而以使用莨菪鹼作為休克前處理且以 AF125 作為休克後治療劑產生顯著劑量回應曲線。與全部其它劑量相比較，以 3，5，8 及 10 毫克 / 公斤劑量具顯著優點。若與食鹽水處理鼠相比較，則以上述劑量治療鼠具有最長滯留潛伏期。由於較低劑量具有短潛伏期指出未

五、發明說明 (73)

改進認知功能。全部受測組在初潛伏期內並無顯著差別。

發現休克（狹變）後AF125治療效應係顯著的（ $F:104.77$ ， $df:1/126$ ， $P<0.001$ ），若以10毫克／公斤（ $P<0.05$ ），則顯著增加莨菪鹼處理鼠之滯留潛伏期。此外，AF125（5毫克／公斤）顯著縮短（ $P<0.05$ ）休克前食鹽水處理鼠之滯留潛伏期。最後，發現介於休克前莨菪鹼／休克後食鹽水處理鼠及休克前食鹽水／休克後食鹽水處理鼠間之滯留潛伏期具顯著差別（ $P<0.001$ ）。全部於休克前食鹽水處理鼠（於休克後接受AF125之劑量為：3，5，8及10毫克／公斤）具有副作用。接受3毫克／公斤之群組呈稍下痢，以5毫克／公斤處理群組具較嚴重下痢且以8及10毫克／公斤處理群組，則呈嚴重下痢並流淚。彼係重要的，即註明若以休克前莨菪鹼處理鼠而於AF125治療後，則真的不具有任何副作用。

與AF102B（美國專利4,855,290）相比較，AF125具較廣劑量—回應曲線；AF102B若以3及5毫克／公斤劑量使用，則對滯留行為具顯著強化效應，同時AF125持續以較廣範圍（3至10毫克／公斤）而具強化效應。由全部這些結果指出AF125在此模式中之有益效應係由於彼對有關於認知功能之蠶毒素性受體具有力中樞催動性效應。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (74)

AF125(N)主題

使用 3 個月大純種雄性布拉格 - 道利 (Sprague - Dawley) 鼠 (得自英國查理河飼養所) (稱重 200 至 300 克)。

行為試驗

使用八組鼠而各組具 18 至 20 隻純種鼠。將每組分成 2 次組而每次組含 9 至 10 隻鼠：次組 1 係以萆菴鹼 · HBr 注射 (0.5 毫克 / 公斤，在食鹽水中而於休克前 15 分鐘經由皮下注射) 而次組 2 係以食鹽水注射 (以 1 毫克 / 公斤，於休克前 15 分鐘皮下注射之)。其中七組係於休克後一分鐘內而以下列 AF125(N) 之其一種劑量處理：0.1, 1, 3, 5, 8 或 10 毫克 / 公斤 (在食鹽水中，腹腔內注射) 而另一組接受食鹽水 (1 毫升 / 公斤，腹腔內注射)。

以二向 ANOVA 分析初潛伏期及滯留潛伏期量測 (休克前萆菴鹼處理 / 休克後 AF125(N) 治療)。表 13 及 14 係分別陳述初及滯留潛伏期之平均值 $\pm$ S.E.M.。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (75)

表 13: 休克前莨菪鹼 - 休克後 AF125(N) 治療鼠之初潛
伏期量測

休克後		休克前		
AF125N		食鹽水		莨菪鹼
劑量 (毫克 / 公斤)	平均值	S.E.M.	平均值	S.E.M.
食鹽水	26.7	4.7	39.1	17.6
0.1	21.0	2.7	22.3	5.6
0.5	28.1	7.7	62.9	17.4
1.0	22.0	4.2	29.1	14.5
3.0	44.1	14.1	23.1	4.0
5.0	65.1	18.5	24.6	5.3
8.0	19.3	5.4	16.3	2.7
10.0	14.9	2.2	21.5	5.3

發現在介於以 AF125(N) 治療群組間之初潛伏期具顯著差別 ($F(7/140): 2.37, P < 0.05$) (表 13)。亦發現介於 AF125(N) 治療及休克前處理間 (食鹽水對莨菪鹼) 間具交互作用 ($F(7/140): 22.43, P < 0.05$)。更詳細言之, Scheffe 試驗顯示用於休克前莨菪鹼 - 休克後 AF125(N) (以 0.5 毫克 / 公斤) 處理鼠之初潛伏期 (62.9 ± 17.4 秒) 顯著 ($p < 0.025$) 比用於對照組之初期潛伏期 (休克前莨菪鹼 - 休克後食鹽水, 39.1 ± 17.6 秒) 較長。若與對照組: 休克前食

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (76)

鹽水－休克後食鹽水處理組相比較，休克前食鹽水－休克後 AF125(N) (以 5 毫克／公斤) 治療組亦具有顯著較長初潛伏期 (65.1 ± 18.5 對 26.7 ± 4.7 秒, $P < 0.001$)。發現休克後 AF125(N) 治療之效應係顯著的 ($F(7/140): 3.51$, $P < 0.05$ 且見表 14)。由 Scheffe 試驗專一地顯示出，若與食鹽水處理鼠相比較，施用 AF125(N) (0.5 毫克／公斤) 劑量顯著地增加莨菪鹼處理鼠之滯留潛伏期 (332.7 ± 80.9 對 141.1 ± 5.5 秒, $P < 0.005$)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (77)

表 14: 休克前莨菪鹼 - 休克後 AF125(N) 處理鼠之滯留潛伏期量測

休 克 後		休 克 前		
AF125N		食 鹽 水		莨 菪 鹼
劑 量 (毫 克 / 公 斤)	平 均 值	S.E.M.	平 均 值	S.E.M.
食 鹽 水	483.6	64.9	141.1	55.5
0.1	554.7	22.5	199.7	71.7
0.5	600.0	0.0	332.7*	80.9
1.0	448.9	56.7	114.8	56.2
3.0	500.1	44.0	243.4	69.2
5.0	290.3	52.1	181.6	58.2
8.0	552.0	28.3	210.2	61.5
10.0	417.5	64.9	129.7	42.2

* $P < 0.005$, 而與食水相比較

此外，若與彼等之對照組相比較，AF125(N) (5 毫克 / 公斤，腹腔內注射) 顯著縮短休克前食水處理鼠之潛伏期 (290.3 ± 52.1 對 483.6 ± 64.9 秒， $P < 0.005$)。最後，發現在介於休克前莨菪鹼 / 休克後食鹽水處理鼠和休克前食鹽水 / 休克後食鹽水處理鼠間之滯留潛伏期具顯著差別 (141.1 ± 55.5 對 483.6 ± 64.9， $P < 0.001$)。在任何所給予

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (78)

劑量之莨菪明顯副作用。逆轉篩選實驗而以使用莨菪鹼作為休克前處理且使用 AF125(N) 作為休克後處理而僅依照下列一種劑量：0.5 毫克／公斤（腹腔內注射）才能產生正的顯著反應。若與食鹽水處理鼠相比較，則以此種劑量處理之鼠具有較長滯留潛伏期。

試驗 10：在被動逃避 (PA) 範例中，AF150 於 AF64A—處理鼠內之效應。

此種動物模型模擬在 SDAT 膽素激導性功能過低達某些特定程度 (Fisher 及 Hanin, Ann, Rev, Pharmacol, Toxicol, 26:161 至 181 頁, 1986)。於此使用在 Fisher 諸位 (J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1991, 正在出版中) 及在 Fisher 諸位 (Neurosci. Lett. 102:325 至 331 頁, 1989) 中所說明方法。將其結果列於表 15 中。

從表中可見，以腹腔內注射全部三種受測試劑量之 AF150 而有益於此種動物模型中。若 AF150 (呈游離形式) 係以 0.2 及 1.0 毫克／公斤口服投藥 (未劃出)，則彼顯著改良經 A64A—處理鼠之滯留潛伏期。由其後發現指出若以極低劑量口服投藥此化合物，則彼充份被吸收且有效。顯然，在 PA 試驗中，低而有效劑量係不具明顯副作用。因此，如在如 PA 之學習和記憶試驗中證實，AF150 具有廣的安全邊際效應。

在於初潛伏期試驗中所試驗不同動物群組中，發現無顯著差別；初潛伏期範圍係 20 至 30 秒。在使用 AF150 之全部

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (79)

實驗中，將呈游離鹼之化合物溶於10mM磷酸鹽緩衝劑中而具pH為7.35。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (80)

表15: 對AF150 進行被動逃避研究

於72小時後滯留潛伏期(秒)				
	10mM 磷酸緩衝劑		AF150 毫克/公斤，腹腔內注射	
以食鹽水				
處理鼠	438.1±57.0	511.8±45.7	479.1±57.2	571.6±28.4
以AF64A*				
處理鼠	174.8±44.2	449.5±52.1	481.1±54.3	600.0±0

* 3 毫微莫耳 / 2 微升 / 每邊，靜脈內導管注入

表15註：若 $F(2.54)=6.33$, $P<0.005$ ，則具顯著交互作用。藉根據Scheffer's主要對比而分析前面數據，而發現下列重要結果：

- ($p<0.005$) AF150 (0.1毫克/公斤)對AF64A-緩衝劑
- ($p<0.025$) A64A-AF150(0.2毫克/公斤)對AF64A-緩衝劑
- ($p<0.001$) A64A-AF150(1.0毫克/公斤)對AF64A-緩衝劑
- ($p<0.05$) A64A-AF150(1.0毫克/公斤)對AF64A-AF150(0.2毫克/公斤)
- ($p<0.05$) 食鹽水-緩衝劑 對AF64A-緩衝劑
- ($p<0.005$) 食鹽水-緩衝劑 對AF64A-AF150(1.0毫克/公斤)
- ($p<0.025$) 食鹽水-緩衝劑 對食鹽水AF150(1.0毫克/公斤)

五、發明說明 (81)

試驗 11: 在 8 - 臂輻射狀迷陣 (RAM) 範例中 AF125 及
AF150 在 AF64A - 處理過鼠中之效應。

此種動物模型係模擬在 SDAT 中膽素激導性功能過低及認知功能失常 (Fisher 及 Hamin, 同上; Fisher 諸位, Neurosci. Lett. 102:325 至 331 頁, 1989); 於此係使用後一件刊物中所說明方法。

A 部份 - AF125

在 RAM 中以 AF64A - 注射過成熟鼠之行為評估 AF125 在回憶缺損中之潛在效應。

方法a) 主題

在此項研究中使用 48 隻成熟雄 (11 至 12 月大) 鼠。於 8 月前, 即在 3 個月大之年齡, 將彼等以 AF64A (3 毫微莫耳 / 2 微升 / 每側) 經靜脈導管注射入。於行為試驗前乙週, 將鼠轉送至個別欄內且限制食物供給直到達彼等自由飼養重量 90% 為止 (鼠可自由取用水)。此室每日照光 12 小時 (6:00 至 18:00) 且行為試驗期係在早晨進行。於達到自由飼養重量 90% 後, 鼠接受每天 4 顆食物粒 (Altromin, 15 克) 係為了進一步降低鼠體重。於行為試驗前二天, 將鼠供以精確丸粒飼料 (Bioserv. 公司出品), 其後使用此供在迷陣中強化之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (82)

b) 裝置

行為試驗係在由PVC製成之升高(70厘米)8-臂輻射迷陣中進行。此臂(75厘米長及10厘米寬)係從八角形中央活動場所(40厘米寬)延伸。於每一臂末端置有自身供料器〔(45毫克丸粒)而分佈器係8000型〕(Lafayette儀器公司供應)。

c) 行為試驗1) 訓練前

於開始進行真正試驗前，令鼠熟悉RAM。將丸粒散佈於整個迷陣區域內。將鼠置於中央活動場所，其一集在某一期間總是面對相同方向，且容許從一臂跑至另一臂，直到訪視過全部8臂或直到經過10分鐘後為止。訓練前係歷二週(每週以5天訓練)。

2) 訓練

由於此批之大小(48隻鼠)，實驗係在二相中進行。每一相中有12隻經AF64A-注射鼠及12隻經食鹽水注射鼠參與。將在每一相中之鼠類進一步分成二小組-以藥劑處理及對照組。在每一訓練天內，將每隻鼠置於中心活動場所歷30分鐘後接著注射AF125(0.5毫克/公斤在食鹽中之溶液而在腹腔內注射)或食鹽水(1毫克/公斤，腹腔內注射)注射。容許鼠從一臂跑到另一臂直到收集8丸粒或直到已經過15分鐘為止。用於每隻鼠而言，將正確選擇、錯誤數目且五天試驗之總時間組成1區段。以2向ANOVA(2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·····訂·····線

五、發明說明 (83)

× 2) 分析正確選擇、錯誤數目及總時間積分 (注射, AF64A / 食鹽水及處理 - AF125 0.25 毫克 / 公斤 / 食鹽水)。

正確選擇：在首先八個入口之外介於經 AF64A - 注射鼠之行為 (6.0 ± 0.24) 及以食鹽水注射鼠之行為 (6.8 ± 0.15) 間而在正確選擇之平均數日中發現具顯著差別 ($F(1/36): 9.29, P < 0.005$)。此外，發現介於注射及處理間具顯著的交互作用 ($F(1/36): 6.35, P < 0.025$)。由 Scheffe 之試驗顯示，與經食鹽水處理鼠 (5.49 ± 0.26) 相比較，AF125 改良經 AF64A 注射鼠之行為 (6.53 ± 0.36) ($P < 0.025$)。此外，發現介於以 AF125 處理經 AF64A - 注射鼠及以食鹽水處理經食鹽水注射鼠之行為間並無顯著差別。

錯誤數目：經 AF64A - 注射鼠 (7.69 ± 1.1) 比經食鹽水 - 注射鼠 ($3.52 \pm 0.5a$) 造成顯著地更多錯誤 ($F = (1/36) = 10.11, P < 0.001$)。AF125 處理對此種參數並不具有任何效應。

總時間：在總時間量測方面，介於任何群組間，發現並無顯著差別。

體重：於行為試驗前比較鼠之平均重量而以 t - 試驗顯示出介於經 AF64A - 注射鼠 (489.5 克) 及經食鹽水注射鼠 (579 克) 間之全部顯著差別 ($t = (38) = 4.05, P < 0.001$)。並未試驗 AF125 對體重之效應，因為鼠係被限制供給食物。

副作用：在此項研究中係使用 0.5 毫克 / 公斤劑量比在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (84)

MWM實驗中所使用較高劑量(1及3毫克/公斤)造成較少副作用。僅二隻以AF125處理經食鹽水注射鼠患下痢。並未發現其它副作用。

結論

1. 經AF64A-注射鼠顯示出顯著減少行為而以下列二項參數表示：在首先八種入口以外正確選擇之數目且錯誤數目。
2. AF125(0.5毫克/公斤，腹腔內注射)顯著改良經AF64A注射鼠之行為。其結果僅以在首先八項入口以外正確參數說明。
3. 與在MWM實驗中所使用較高劑量(1及3毫克/公斤)相比較，由於試驗化合物-AF125之劑量較低-0.5毫克/公斤，故後者之副作用可能是最低的。

B部份-AF150

簡言之，在此項實驗中，於受傷後2.5個月，使用經食鹽水，及AF64A-預處理鼠(3毫微莫耳/2微升/每側，經由導管由靜脈注入)。進行此項實驗歷超過3週期間。於第一週期間，訓練鼠在全部八臂迷陣中找到食物丸粒。於學習此項工作後，使用延遲方法訓練鼠。於延遲前期間，量(0.07毫克/公斤，腹腔內注射)比較高受測劑量稍佳。AF150在此項實驗中之有益效應係預防在經AF64A治療鼠中之退化(記憶)而非單純改良。於延遲後期間，AF150對工作中記誤差並無改進效應，雖然於此期間亦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (85)

會增加這些誤差。用於此種效應之理由可能係：(a) 延遲前期間比延遲後期間係一種更單純工作，因為只需要較少認知能力且較易於改良；(b) 於延遲前期間投藥 AF150，因而改良強化記憶以找出前四種入口。可能此種藥劑於投藥後對延遲後期間並無效應，即對學習其它四種入口，可為一種不同認出過程。

這些結果與在 PA 試驗中 AF150 之結果在一起，似乎指出此種化合物係一種極有力認知活化劑，而意外地比 AF102B 更強而有力。因此，AF150 尤其容許用以控制 SDAT。

試驗 12: 在莫里斯水迷陣 (Morris water maze) (MWM) 範例中，AF151 在經 AF64A 一處理鼠內之效應。

使用如 Fisher 諸位在 (J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1991，正在出版) 中所說明之此種動物模型，此係模擬在 SDAT 中膽素激導性功能過低認知受損狀況。

鼠係以 AF64A (3 毫微莫耳 / 2 微升 / 每側，以導管經由靜脈中注入) 或食鹽水 (2 微升，經由導管由靜脈內注射入)，在磷酸鹽緩衝劑之存在下，或以 AF151 注射。將結果以鼠遊走徑長 (厘米) 項目列於表 17 中。

以全部三種劑量速率之 AF151 在經 AF64A 處理鼠中而於恢復認知功能失常方面顯示出顯著的與劑量有關之有益將迷陣之四臂封閉後，鼠從其餘打開四臂收集食物丸粒。於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (86)

此期間，記錄工作中記憶誤差。於延遲2小時後，令鼠回到迷陣內。茲將迷陣之全部臂打開，但是僅其中四臂（這些於延遲前期間係被封閉）係供以誘餌。儘管此係於延遲前或延遲後期間，鼠必須不必進入全何事先訪視過之臂而收集食物丸粒。於達到基礎濃度後，於第三週實驗期間，試驗鼠之彼等行為，其中於延遲前期間後，立刻將10mM磷酸鹽緩衝劑（pH7.3）或AF150（0.07或1.0毫克／公斤游離基料（鹼）溶於10mM磷酸鹽緩衝劑中，pH7.3）經由腹腔內注射方式投藥，每天乙次歷5天。結果係根據周數（Ⅱ或Ⅲ）列出，且列於表16中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (87)

表16: 工作中記憶誤差 (進行期間 I)

AF150 (毫克/公斤，腹腔内注射)						
磷酸鹽緩衝劑 -----						
		0.07		1.0		
(前) II	III	(前) II	III	(前) II	III	

Sal.	0.27±0.11	0.27±0.09	0.33±0.12	0.18±0.07	0.11±0.05	0.13±0.07
AF64A	3.51±0.74	9.22±2.59	3.33±1.18	3.75±1.04	3.00±0.94	4.22±1.76

Sal. = 食鹽水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (88)

在 AF64A + 緩衝劑治療鼠群組中，於延遲前期，增加了工作記憶中誤差；於學習過程之進展時，似乎此類鼠變成更混淆，可能係因為並不熟悉先前經驗，而非是受到下列一種所干擾。在所試驗劑量之 AF150 (0.07 或 1.0 毫克／公斤，腹腔內注射) 顯著地有益於強化以 AF64A 處理過鼠之工作中 (操作中) 記錄 (僅在延遲前期間內)；事實上，較低劑應。因此，AF151 在治療 SDAT 方面係一種有希望藥劑，因為彼在極低劑量下既有效而不具有明顯副作用。

在表 17 中所記錄數據之統計學意義如下：

AF151 (1.0 毫克／腹腔內注射) 對 AF64A + 磷酸鹽緩衝劑： $p < 0.01$

AF151 (0.3 毫克／公斤，腹腔內注射) 對 AF64A + 磷酸鹽緩衝劑： $p < 0.05$

AF151 (0.07 毫克／公斤，腹腔內注射) 對 AF64A + 磷酸鹽緩衝劑： $p < 0.07$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (89)

表 17: 在 MWM 中由鼠所遊走過之徑) 厘米)

icv	處理	阻 斷			
		1	2	3	4
AF64A	磷酸鹽緩衝劑 *	331.5±100.8	1040.2±188.7	340.6± 41.6	582.6±84.7
	AF151♦				
	0.07	729.0± 98.2	918.1±124.3	743.1±151.1	574.9±101.1
	0.3	862.3±151.0	843.5±197.5	539.9±146.2	297.9± 60.4
	1.0	656.6±107.6	802.7±111.1	795.0±131.3	434.4± 33.0
Sal.	磷酸鹽緩衝劑 *	622.2± 71.1	558.7± 69.6	314.3± 41.7	282.1±41.4
	AF151♦				
	0.07	490.6± 74.0	562.9± 92.7	429.2± 76.5	278.0± 44.0
	0.3	517.8± 45.3	365.1± 58.4	424.6± 92.3	346.7± 64.4
	1.0	607.4± 90.6	440.2± 90.1	408.1± 97.1	233.8± 30.6
icv	處理	逆 轉			
AF64A	磷酸鹽緩衝劑 *	606.6± 78.9			
	AF151♦				
	0.07	602.9± 97.9			
	0.3	390.5± 77.0			
	1.0	606.0± 60.0			
Sal.	磷酸鹽緩衝劑 *	433.2± 93.3			
	AF151♦				
	0.07	453.9± 76.0			
	0.3	306.8± 43.3			
	1.0	450.0± 93.5			

Sal. = 食鹽水, *0.2毫升/公斤, 腹腔內注射, ★毫克/公斤

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (90)

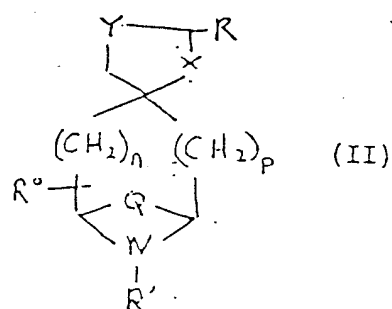
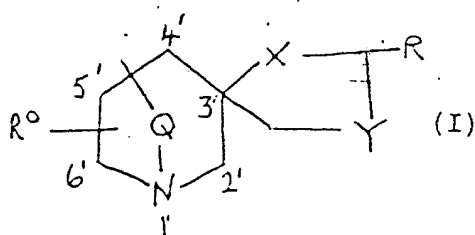
，腹腔內注射。

表 17 註：簡言之（參考 Fisher 諸位，J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1991，正在製版中），持續訓練歷連續 5 天，而每隻鼠每天接受四項試驗；結果以阻斷表示（例如每天進行四項試驗）。於第 1 至 16 項試驗期間（第 1 至 4 天之訓練階段），將平台置於集合場西北象限之中心。於第 17 號試驗期間，在第 5 天，將平台完全從集合場移離（一種轉送試驗）。在此項試驗中，將鼠置於水內歷有限期間（60 秒）後量測其空間偏向。於第 18 至 21 項試驗期間，在第 5 天，將平台移至東南象限之中心（逆轉試驗）。在集合場周圍使用四種起初位置：北、南、東或西。每天以半隨機方式改變位置順序。於試驗前 30 分鐘投藥 AF151 及磷酸鹽緩衝劑每天乙次歷 5 天。進行此項實驗而以使用由連結至微電腦（8 MHz-IBM AT，Galai 實驗室有限公司）之影像分析儀（cis-2）所組成之軌跡系統。

同時對本發明某些特定具體例已特別加以說明，對精於些項技藝者顯然能完成許多改良及改變。因此本發明並不限於此類具體例、而其概念、範圍及精髓可從有關之下列申請專利範圍中知悉。

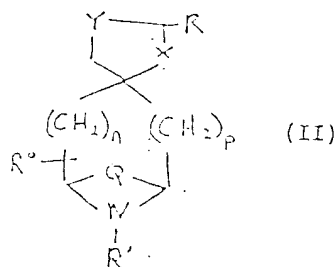
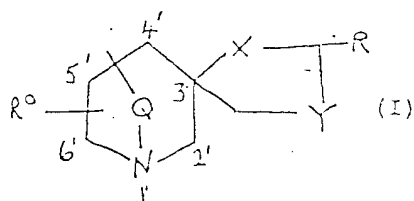
四、中文發明摘要(發明之名稱： 螺橋聯及未橋聯之雜環化合物)

本發明係關於下列化合物(I)及(II)，包括其對映異構體、外消旋物、酸加成鹽及其四級鹽，係用以治療中樞及周邊神經系統疾病，



英文發明摘要(發明之名稱： "SPIRO BRIDGED AND UNBRIDGED
HETEROCYCLIC COMPOUNDS")

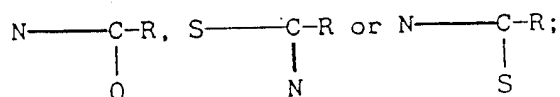
Compounds (I) and (II), including enantiomers, racemates and acid addition and quaternary salts, are for treating diseases of the central and peripheral nervous system,



附註：本案已向 美 國(地區) 申請專利。申請日期：1991.4.9 案號：07/685,397

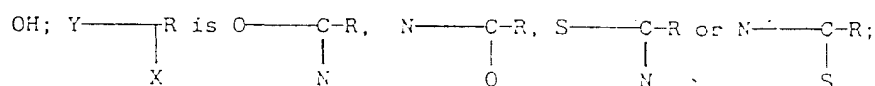
四、中文發明摘要(發明之名稱：

其中在式(I)中，Q係 $(CH_2)_m$ 或 $C(CH_3)_2$ 係接至六節環之1'，4'或1'，5'位置($m = 1, 2$ 或3)且在式(II)中，Q係二個氫原子， $(CH_2)_m$ 或 $C(CH_3)_2$ ($m = 1, 2$ 或3)而n及p係各單獨為0，1，2或3，但是 $n + p = 1$ 至3；R°係氫原子，甲基或OH；



英文發明摘要(發明之名稱：

wherein in formula (I) Q is $(CH_2)_m$ or $C(CH_3)_2$ attached to the 1', 4' or 1', 5' positions of the six-membered ring ($m = 1, 2$ or 3.) and in formula (II) Q is two hydrogen atoms, $(CH_2)_m$ or $C(CH_3)_2$ ($m = 1, 2$ or 3) and n and p are each independently 0, 1, 2 or 3, provided that $n + p = 1-3$; R° is hydrogen, methyl or OH;



R and R° are independently H, NH_2 , $NH-C_{1-6}\text{-alkyl}$, $N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $C_{1-6}\text{-alkyl}$, $C_{2-6}\text{-alkenyl}$, $C_{2-6}\text{-alkynyl}$, $C_{3-7}\text{-cycloalkyl}$, $C_{1-6}\text{-alkyl}$ substituted by 1-6 halogen atoms, $HO-C_{1-6}\text{-alkyl}$, $C_{1-6}\text{-alkoxy}$, $C_{1-6}\text{-alkylthio}$, $C_{1-6}\text{-alkoxy-}C_{1-6}\text{-alkyl}$, $carboxy-C_{1-6}$

附註：本案已向

國(地區)申請專利，申請日期：

案號：

四、中文發明摘要(發明之名稱：

R 及 R' 係單獨為 H, NH_2 , $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷基, $\text{N}(-\text{C}_{1-6}$ -烷基)₂, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -烯烴基, C_{2-6} -炔基, C_{3-7} -環烷基, C_{1-6} -烷基而以 1 至 6 個鹵素原子取代, $\text{HO}-\text{C}_{1-6}$ -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷硫基, C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基, 羧基- C_{1-6} -烷基, (C_{1-6} -烷氧基)羧基- C_{1-6} -烷基, 胺基- C_{1-6} -烷基, 單一(C_{1-6} -烷基)胺基- C_{1-6} -烷基, 二-(C_{1-6} -烷基)胺基- C_{1-6} -烷基, 2-酮基-四氫吡咯-1-甲基, Ar, 二(Ar)羥甲基, 或 $(\text{Ar})_{1-2}\text{C}_{1-6}$ -烷基, 或 R' 係 C_{1-6} -烷醯基或 Ar-羧基; 且 Ar 代表 Ph 而任意地以 1 至 3 個鹵素、 C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基及 CF_3 取代, 並受到某些特定條件限制。

英文發明摘要(發明之名稱：

alkyl, (C_{1-6} -alkoxy)carbonyl- C_{1-6} -alkyl, amino- C_{1-6} -alkyl, mono- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino- C_{1-6} -alkyl, di- $(\text{C}_{1-6}$ -alkyl)amino- C_{1-6} -alkyl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl, Ar, di(Ar)methylol, or $(\text{Ar})_{1-2}\text{C}_{1-6}$ -alkyl, or R' may be C_{1-6} -alkanoyl or Arcarbonyl; and Ar denotes Ph optionally substituted by 1-3 of halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy and CF_3 , subject to certain provisos.

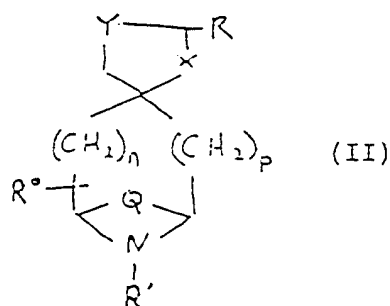
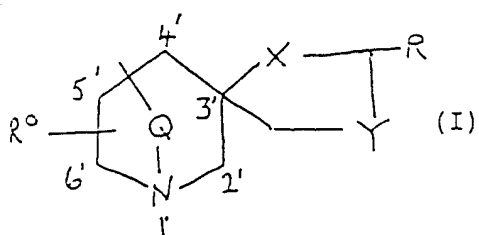
附註：本案已向

國(地區)申請專利, 申請日期:

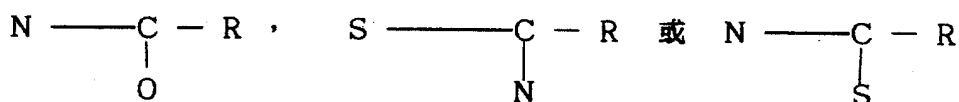
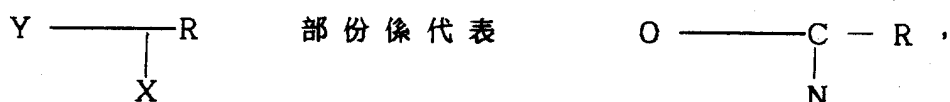
案號:

本 告 公

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



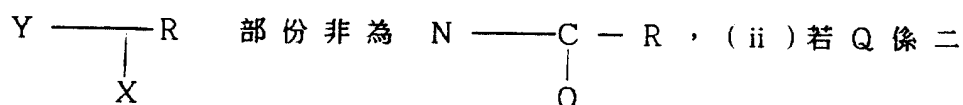
裝



線

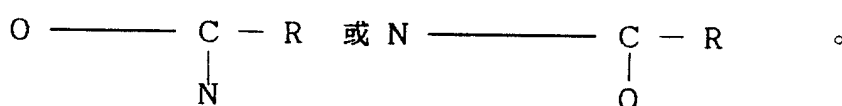
六、申請專利範圍

R' 係甲基，則



個氫原子， $n = p = 1$ ，R' 係氫原子，R 係苯基，則 R' 不為第三丁基。

- 2 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中式 (I) 及 (II) 中之每一種符號具有如申請專利範圍第 1 項所述之意義而具下列例外，即 $\text{Y} \begin{array}{c} \text{---} \text{R} \\ | \\ \text{X} \end{array}$ 部份僅代表



- 3 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，係選自下列所組成群組：

2-胺基螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 3') 醯啉，

2-甲基螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 3') 醯啉，

2-乙基螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 3') 醯啉，

2-苯基螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 3') 醯啉，

1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'-(2'-甲基-1', 3'-噁唑啉)，

1-甲基六氫吡啶-4-螺環接-4'-(2'-乙基-1', 3'-噁唑啉)，

2-甲基螺環接 (1, 3-噁唑啉-5, 4')-1'-甲基六氫吡啶，

六、申請專利範圍

- 2-甲基螺環接(1, 3-噻唑啉-5, 4')-1'-甲基六氫吡啶，
- 2-乙基螺環接(1, 3-噻唑啉-5, 4')-1'-甲基六氫吡啶，
- 包含其對映構體，消旋物、酸加成鹽及四級鹽。
4. 一種用以治療與膽素激導性功能過高有關之異常之醫藥組合物，包括以有效量如申請專利範圍第1項所述式(I)及(II)化合物所組成組群之至少一種用以治療該疾病，除第(ii)項限制不應用以外，且包含其對映異構體，消旋物及醫藥上相容之加成鹽和四級鹽。
5. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中式(I)及式(II)之化合物係如申請專利範圍第2項所定義，除第(ii)項限制不應用以外。
6. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中式(I)及式(II)之化合物係如申請專利範圍第3項所定義。
7. 根據申請專利範圍第4至6項中任一項之醫藥組合物，其係呈適於供口服、直腸、非經腸或穿皮投藥，或供吸入或鼻噴霧方式投藥形式。
8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其係呈適合供穿皮投藥之形式且包括低分子量脂肪酸作為額外成份。
9. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，係呈單位劑量形式。
10. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中該至少一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

種成份所存在用量範圍係約 0.5 至約 100 毫克，以約 5 至約 100 毫克較佳，以約 10 至約 50 毫克更佳，連同惰性載體或稀釋劑。

11. 一種用以治療與膽素激導性功能過高有關之異常之醫藥組合物，包括下列成份 (A)、(B) 及 (C) 中之至少成份 (A) 及 (B) 二種，即 (A) 以有效量用以治療該疾病如申請專利範圍第 4 項中所定義式 (I) 及式 (II) 化合物所組成群組中之至少一種，包含其對映異構體、消旋物及醫藥上相容之加成鹽和四級鹽；(B) 及至少一種選自下列所組成之化合物：毒扁豆鹼、四氫胺基吡啶，膽鹼，卵磷脂、皮拉西田 (piracetam)、阿尼拉西田 (aniracetam)、普米拉西田 (pramiracetam)、奧拉西田 (oxiracetam)、4-胺基吡啶、3、4-二胺基吡啶、生長激素釋放的抑制因子 (somatostatin)、哌齊平、N-甲基阿托平、N-丁基莨菪鹼、莨菪鹼、可尼汀、瓜法米辛 (guanfacine)、普潘替啉 (propantheline)、甲安替啉 (methantheline)、糖基吡咯酸酯 (glycopyrrolate)、托本劑啉 (tropenzilium)、諾崔替啉 (nortriptyline)、阿米崔替啉 (amitriptyline)、依米普拉胺 (imipramine)、明納普啉 (minaprine) 西蓋啉 (secoverine)、AFDX-116、菸鹼、阿拉普雷 (alaproclate)、齊米定 (zimelidine)、地普尼 (deprenyl) 及神經生長因子；與 (C) 一種惰性載體或稀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

釋劑。

12. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組合物，其中式(I)及式(II)之化合物係如申請專利範圍第2項中所定義，除第(ii)項限制不應用以外。
13. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組合物，其中式(I)及式(II)之化合物係如申請專利範圍第3項中所定義。
14. 根據申請專利範圍第11至13項中任一項之醫藥組合物，其係呈適於供口服、直腸、非經腸或穿皮投藥，或供以吹入或鼻噴霧方式投藥之形式。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其係呈適合供穿皮投藥之形式，且包括低分子量脂肪酸作為添加成份。
16. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，係呈單位劑量形式。
17. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該至少一種成份所存在用量範圍係約0.5至約100毫克，以約5至約100毫克較佳，以約10至約50毫克更佳，連同惰性載體或稀釋劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線