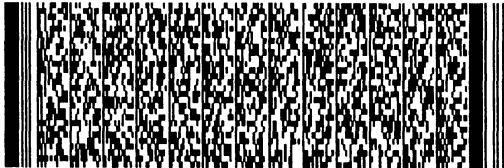
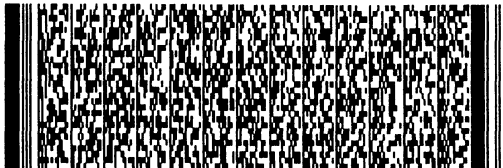


申請日期：	89. 7. 28	案號：	89105707
類別：	107D471/08, Acls 5/85		

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		I221843
一、 發明名稱	中文	1, 4-重氮雙環[3. 2. 2]壬烷-4-羧酸酯及羧醯胺衍生物，其製備及治療應用
	英文	DERIVATIVES OF 1, 4-DIAZABICYCLO[3. 2. 2]NONANE-4-CARBOXYLATES AND -CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 賈利特 希爾瑞 2. 吉翰 沙米爾 3. 拉登諾斯 派翠克 4. 拉克翰 艾利司爾
	姓名 (英文)	1. GALLET THIERRY 2. JEGHAM SAMIR 3. LARDENOIS PATRICK 4. LOCHEAD ALISTAIR
	國籍	1. 法國 2. 突尼西亞 3. 法國 4. 英國
	住、居所	1. 法國帕拉修市帕拉修大道105號 2. 法國蒙菲爾-沙-利姿市卡明卓利路201號 3. 法國鮑格雷恩市維瑞格路18號 4. 法國凱瑞登市巴黎路95號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 法商沙諾費-辛芷拉保公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. SANOFI-SYNTHELABO
	國籍	1. 法國
	住、居所 (事務所)	1. 法國巴黎市第174大道
	代表人 姓名 (中文)	1. 伊莉莎貝絲 梭特-萊麥特
	代表人 姓名 (英文)	1. ELISABETH THOURET-LEMAITRE
 		

申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 尼迪黎克 艾倫
	姓 名 (英文)	5. NEDELEC ALAIN
	國 籍	5. 法國
	住、居所	5. 法國哥倫布市勝利修高路97號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	
		

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
法國 FR	1999/03/30	9903934	有

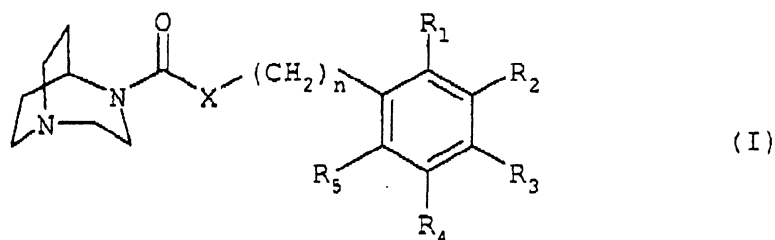
有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
-----------	------	------

無



五、發明說明 (1)

本發明之主題為通式(I)化合物



其中

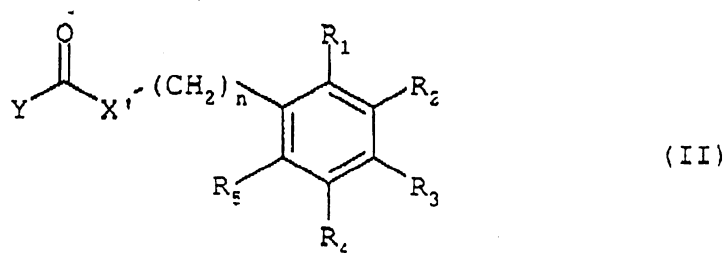
X 代表氧原子或式NZ基團，其中Z代表氫原子或(C₁-C₆)烷基，

n 代表數目0、1或2，且

R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自代表氫或鹵原子或三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、苯氧基或視需要經鹵原子、三氟甲基、氰基、羥基、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基取代之苯基，或者由R₂和R₃共同形成式-OCH₂O-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-基團。

本發明之化合物可以鹼類或酸之加成鹽類的形式存在。

欲製備通式(I)化合物，可使1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷與通式(II)化合物反應



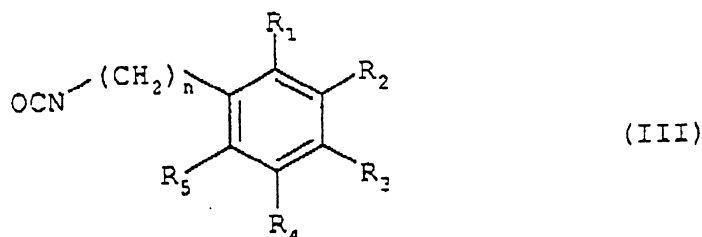
其中，n、R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如上所定義，X'代表氧原子或式N-烷基，及Y在如三乙胺或吡啶等鹼的存在下，代表



五、發明說明 (2)

鹵原子。

欲製備通式(I)中X代表NH基團之化合物，可將1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷與通式(III)之異氰酸酯在彼等如上所述之相同條件下反應



其中， n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上所定義。

1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷已述於J. Med. Chem. (1993) 36 2311-2320。

通式(II)與(III)之化合物係為商業上可獲得者或可用任何已知方法來製備。

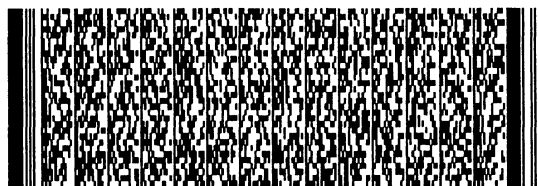
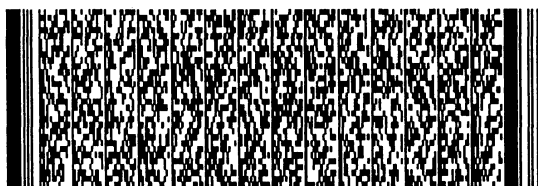
以下實例將闡明數項本發明化合物之製備。所得化合物之結構可用元素微分析法、IR與NMR光譜確認。實例標題之括弧中所列數字，將與後文附表第1欄相對應。

在化合物名稱中，連字符號「-」為該詞之一部分，及底線符號「_」只用在每列結尾之轉折處；該符號在無轉折時應被移除，且不應以正常的連字符號或空格來取代。

實例1(化合物編號:2)

4-溴苯基-1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧酸酯

將0.379克(3.0毫莫耳)1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷，與0.84毫升(6.0毫莫耳)三乙胺溶於5毫升二氯甲烷之溶液置於50毫升三頸燒瓶中，將混合液冷卻至0℃，再逐滴添加



五、發明說明 (3)

將0.730毫克(3.1毫莫耳)4-溴苯氯甲酸酯溶於3毫升二氯甲烷之溶液，並保持在0℃攪拌10分鐘。

將水清洗反應基質，其水相用二氯甲烷洗滌兩次，而其結合的有機相則用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，乾燥後在減壓下將溶劑蒸除。所得殘餘物以矽膠色層分析法純化，再以氯仿、甲醇和水性氯之95/5/0.5之混合物沖提來洗提。在二異丙醚中研磨可得到粗產物。

藉此得到0.77克白色固狀之純產物。

熔點:115至116℃。

實例2(化合物編號:8)

N-苯基-1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧醯胺氫溴酸鹽(1:1)

將0.378克(3.0毫莫耳)1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷溶於10毫升乙腈之溶液。置於25毫升三頸燒瓶中，在3℃下添加0.358毫克(3.0毫莫耳)之異氰酸苯溶於2毫升乙腈之溶液，並在室溫下攪拌反應基質10分鐘。

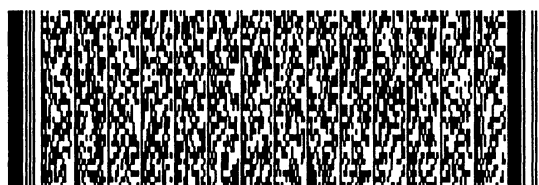
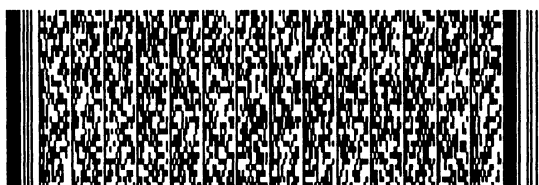
在減壓下蒸除溶劑後可得固體，其係溶於30毫升乙醇，並在50℃下添加0.53毫升5.7莫耳濃度氫溴酸之乙酸溶液。將形成之沈澱物經過濾後用乙醇洗滌兩次。

藉此可得0.649克白色固狀之產物。

熔點:229至231℃。

實例3(化合物編號:10號)

N-甲基-N-苯基-1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧醯胺氫溴酸鹽(1:1)



五、發明說明 (4)

藉添加4毫升甲苯稀釋之20%光氣於甲苯溶液0.69毫升(1.31毫莫耳)置於25毫升三頸燒瓶(1.31毫莫耳)，並將溶液冷卻至0℃。添加0.127克(1.12毫莫耳)N-甲基苯胺與0.11毫升吡啶溶於4毫升甲苯之溶液超過10分鐘，並將混合液在0℃保持於磁性攪拌30分鐘。

添加10毫升冰冷水及分離有機相。將含有0.15克(1.12毫莫耳)1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷溶於0.11毫升吡啶之懸浮液，倒入25毫升三頸燒瓶之該溶液中，並將混合液攪拌30分鐘。

添加10毫升氯仿，所得溶液以15毫升之1莫耳濃度水性氫氧化鈉溶液洗滌，將溶劑蒸除，其殘餘物以矽膠色層分析法純化，以95/5/0.5之氯仿、甲醇和二乙胺沖提。

得到0.31克產物，其係自5毫升乙醇中取出，添加0.109毫升水性氫溴酸溶液，添加5毫升二異丙醚以稀釋反應液，及藉過濾回收沈澱物。

得到0.387克白色固狀形式之產物。

熔點:292至293℃。

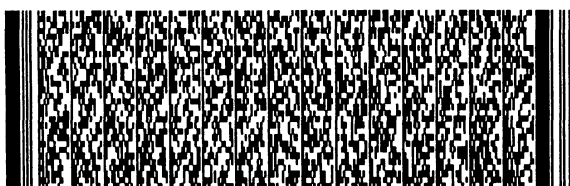
實例4(化合物編號:11號)

[1,1'-雙苯-4-基]1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧酸酯氫溴酸鹽(1:1)

4.1. [1,1'-雙苯-4-基]氯甲酸酯

根據述於Bull. Soc. Chim. Fr.(1967)之方法製備。

將2.00克(11.75毫莫耳)之[1,1'-雙苯基]-4-醇溶於50毫升二氯甲烷之懸浮液，置於50毫升三頸燒瓶中，逐滴添



五、發明說明 (5)

加溶於礦油之60%氫化鈉0.47克(11.75毫莫耳)，並在減壓下將溶劑蒸除。將所得白色固狀物在30℃下，添加至20%光氣之甲苯溶液6.84毫升(12.92毫莫耳)中，並保持接觸3小時。

在減壓下蒸除溶劑，將殘餘物於石油醚中研磨，過濾以移除礦物，並在減壓下蒸除溶劑。

得到0.89克粗產物。

熔點：36℃。

4.2. [1,1'-雙苯-4-基]1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧酸酯氫溴酸鹽(1:1)

將0.15克(1.19毫莫耳) 1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷，與0.33毫升(2.38毫莫耳)三乙胺溶於10毫升氯仿之溶液置於50毫升三頸燒瓶中，將混合液冷卻至0℃並接著添加先前得到之氯甲酸酯溶於10毫升氯仿之溶液，超過10分鐘。在容許該混合液之溫度上升至周遭溫度之前，在0℃下攪拌10分鐘，並將其置於室溫下18小時。

添加15毫升1莫耳濃度氫氧化鈉並以氯仿萃取該混合物。溶劑在減壓下蒸除，且所得殘餘物藉矽膠色層分析法純化，以氯仿、甲醇和二乙胺之98/2/0.2，並接著96/4/0.4之混合物沖提。

得到0.31克產物，其係溶於5毫升乙醇中，以0.109毫升(0.96毫莫耳)之水性氫溴酸溶液處理溶液，添加5毫升異丙醚，並過濾沈澱物。

得到0.387克白色固狀形式之產物。



五、發明說明 (6)

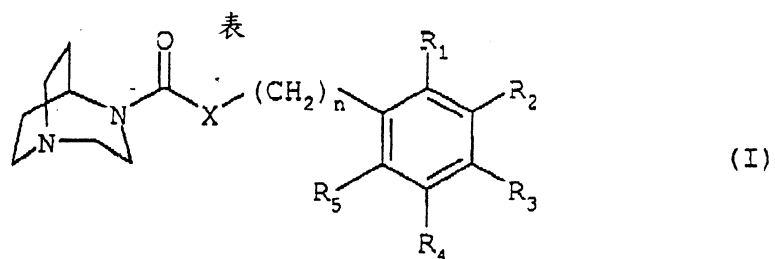
熔點：292 至 293 °C。

後文附表闡明本發明數項化合物之化學結構及物理性質。

在「Salt」欄位中，「-」代表化合物為鹼的型式，「HBr」代表氫溴酸鹽，且「ox」代表草酸鹽，或乙二酸鹽；而酸：鹼莫耳比率則指與其鄰接者之比率。



五、發明說明 (7)



編號	X	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	鹽	熔點 (°C)
1	O	0	H	H	Cl	H	H	-	109-110
2	O	0	H	H	Br	H	H	-	115-116
3	O	0	H	H	CH ₃	H	H	-	92-93
4	O	0	H	H	OCH ₃	H	H	-	83.5
5	O	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	239-240
6	O	0	H	H	NO ₂	H	H	-	98
7	O	0	H	H	F	H	H	-	66-68
8	NH	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	229-231
9	O	1	H	H	H	H	H	HBr 1:1	175.5-176
10	NCH ₃	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	206-207
11	O	0	H	H	C ₆ H ₅	H	H	HBr 1:1	292-293
12	O	0	Br	H	H	H	H	-	87-88
13	O	0	CH ₃	H	H	H	H	ox 1:1	164-166
14	O	0	H	CH ₃	H	H	H	ox 1:1	164-166
15	O	0	H	OCH ₃	H	H	H	ox 1:1	152-154
16	O	0	H	CF ₃	H	H	H	ox 1:1	95-96
17	O	0	H	OCH ₂ O	H	H	H	-	123-124
18	O	0	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	-	130-131
19	O	0	H	F	F	H	H	ox 1:1	171-173
20	O	0	H	Cl	Cl	H	H	ox 1:1	174-178
21	O	0	H	H	OCF ₃	H	H	ox 1:1	204-205
22	O	0	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H	ox 1:1	202-203
23	O	0	H	H	OC ₆ H ₅	H	H	-	107-108



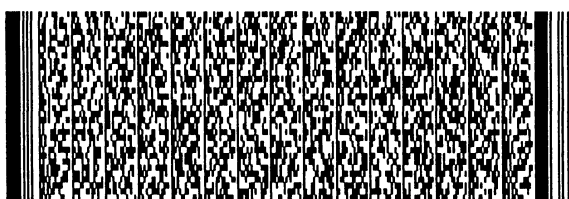
五、發明說明 (8)

本發明化合物為說明其治療性質之試驗之主題。

依據述於Marks 及Collins, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1982)22 554及Marks等, Mol. Pharmacol. (1986) 30 427之方法研究本發明化合物對含 $\alpha 7$ 次單元之菸鹼受體之親合力關係。

將150至200克雄性大鼠去頭，速取收集全腦，添加15倍體積0.32莫耳濃度之蔗糖溶液，並以Polytron™研磨器均質，再以1000倍重力加速度離心10分鐘。去除團塊並在4℃下以8000倍重力加速度離心上清液20分鐘。收取團塊，並在4℃下加入15倍體積之二度蒸餾水，並以Polytron™研磨器均質，再以8000倍重力加速度離心20分鐘。去除團塊，再將上層液與其淡黃色表層以40000倍重力加速度離心20分鐘。收取團塊，並在4℃下再懸浮於15倍體積之二度蒸餾水中，並在-80℃處儲存之前，再次以40000倍重力加速度離心20分鐘。

在實驗日，緩慢解凍組織，並懸浮於5倍體積之緩衝劑。在受測化合物存在或缺乏之條件下，在暗處於37℃下預培養150微升膜懸浮液30分鐘。該膜接著在50微升之1毫微莫耳濃度[³H] α -銀環蛇毒素(bungarotoxin)於含0.05%聚乙稀亞胺之終體積250微升之20毫莫耳濃度之HEPES緩衝劑存在下，於37℃暗處培養60分鐘。先以0.5%聚乙稀亞胺處理3小時之華曼(Whatman)GF/C™過濾器之過濾下停止反應。過濾器在4℃下以5毫升緩衝液漂洗兩次，再用液體閃



五、發明說明 (9)

爍造影術測定每一過濾器上存留的放射活性。在最終1微莫耳濃度 α -銀環蛇毒素存在下，測定非特異性結合，該非特異性結合代表約60%的由過濾器上收取之全部結合。對所研究化合物之每一濃度，測定 $[^3\text{H}]$ α -銀環蛇毒素特異性結合之抑制作用百分比，再計算其抑制50%特異性結合的化合物濃度之 IC_{50} 。

本發明化合物之 IC_{50} 值，在0.04與0.5微莫耳濃度之間有最高的親合力。

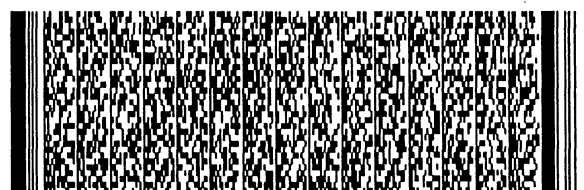
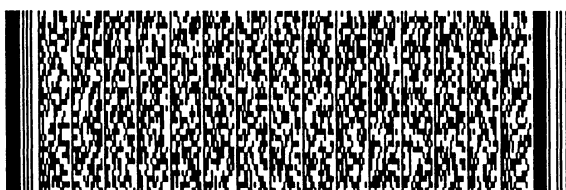
前述試驗結果顯示本發明化合物為菸鹼受體 α_7 次單元之配體。

此等試驗結果建議吾人將該化合物用於治療或預防與菸鹼受體有關的失調，特別是在中樞神經系統或腸胃系統的層次。

在中樞神經系統之層次，此等失調包括認知損傷，特別是記憶損傷，但亦含注意力損傷，該損傷與以下疾病有關：阿茲海默氏症、病理性老化(與老化關連的記憶損傷，AAMI)、帕金森氏症、第21對染色體為三倍體(唐氏症)、可爾沙可夫氏酒精性症(Korsakoff's alcoholic syndrome)、血管性癡呆(多重梗塞性癡呆，MID)。

本發明化合物亦可用於治療見於以下疾病之運動失調：帕金森氏症或其他神經性疾病如杭丁頓氏舞蹈症、陶瑞特氏症(Tourette's syndrome)、遲發性運動困難與運動亢進。

本發明化合物亦可用於構成腦血管中風和大腦缺氧性偶



五、發明說明 (10)

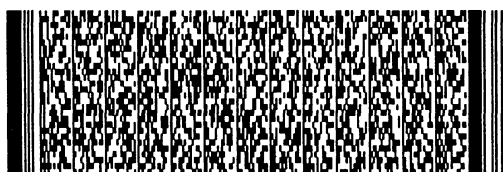
發症之治療劑或症候性治療物。

該等化合物可用於以下精神性疾病之患者：精神分裂症、抑鬱、焦慮、恐慌發作或妄想性強迫性行為。

該等化合物能預防以下戒斷症狀：煙草、酒精及多種能誘導出依賴性之物質如古柯鹼、LSD、大麻、苧二氮平(benzodiazepines)。

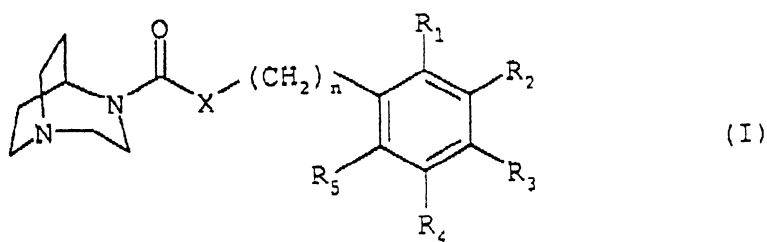
在胃腸系統之層次上，本發明化合物可用於治療克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、應激性腸症(irritable bowel syndrome)及肥胖。

最後，本發明化合物可以任何適合於經腸的、非經腸的或經皮方式投藥之組合物，如錠劑、糖衣錠、硬膠囊、軟膠囊，口服或注射用懸浮液或溶液如糖漿或安瓿，經皮貼劑與其類似物。該化合物可與適當的賦形劑組合，且可含0.01至20毫克每公斤的每日投藥劑量。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧酸酯及羧酰胺衍生物，其製備及治療應用)

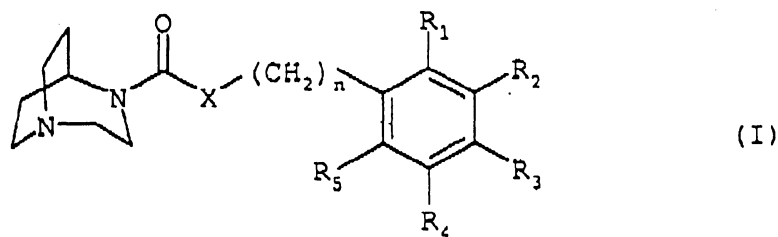
通式化合物



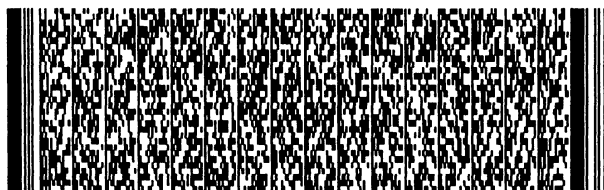
其中X代表氧原子或式NZ基團，其中Z代表氫原子或烷基，n代表數目0、1或2，且R₁、R₂、R₃、R₄和R₅個別代表氫或鹵原子或三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、苯氧基或視需要經鹵原子、三氟甲基、氰基、羥基、烷基或烷氧基取代之苯基，或者R₂和R₃共同形成式-OCH₂O-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-基團。

英文發明摘要 (發明之名稱：DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATES AND -CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION)

Compounds of general formula



in which X represents an oxygen atom or a group of formula NZ in which Z represents a hydrogen atom or an alkyl group, n represents a number 0, 1 or 2, and R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ each represent a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl,



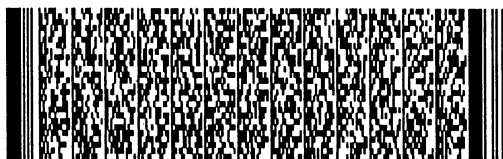
四、中文發明摘要 (發明之名稱：1,4-重氮雙環[3.2.2]壬烷-4-羧酸酯及羧酰胺衍生物，其製備及治療應用)

應用於治療。

英文發明摘要 (發明之名稱：DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATES AND -CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION)

trifluoromethoxy, cyano, hydroxyl, alkyl, alkoxy, phenoxy or phenyl group optionally substituted with a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxyl, alkyl or alkoxy group, or alternatively R_2 and R_3 together form a group of formula $-OCH_2O-$ or $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Application in therapy.

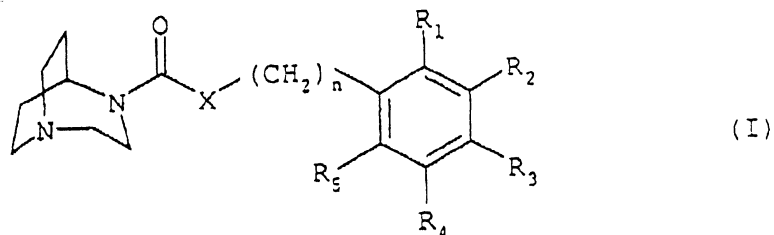


圖式簡單說明



六、申請專利範圍

1. 一種如通式(I)之化合物，



其中

X 代表氧原子或式NZ基團，該基團中之Z代表氫原子或(C₁-C₆)烷基，

n 代表數目0、1或2，且

R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自代表氫或鹵原子或三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、苯氧基或視需要而由鹵原子、三氟甲基、氰基、羥基、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基取代之苯基，或者由R₂和R₃共同形成式-OCH₂O-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-基團，及其鹼或酸之加成鹽的形式。

2. 一種用於治療或預防與菸鹼受體失調有關的病症之醫藥組合物，其特徵為其包含如申請專利範圍第1項之化合物，並與賦形劑併用。

