

申請日期	90 年 5 月 14 日
案 號	90111488
類 別	

A4
C4

(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 創作人	姓 名	(4) 艾娃·卡文曲 Kalvinsh, Ivars (5) 維拉詹·寇斯 Kauss, Valerjans (6) 艾格斯·吉根森 Jirgensons, Aigars (4) 拉脫維亞 (5) 拉脫維亞 (6) 拉脫維亞
	國 籍	(4) 拉脫維亞薩拉斯比·麥拉十七一八號 Miera 17-8, LV-2169 Salaspils, Latvia
	住、居所	(5) 拉脫維亞瑞賈艾迪格拉瓦一〇八／二－三六號 A. Deglava 108/2-36, Riga LV 1082, Latvia (6) 拉脫維亞瑞賈貝斯特賈大道一〇－四八號 Basteja Bulv. 10-48, Riga LV 1050, Latvia
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 2000 年 6 月 20 日 09/597,102 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明領域

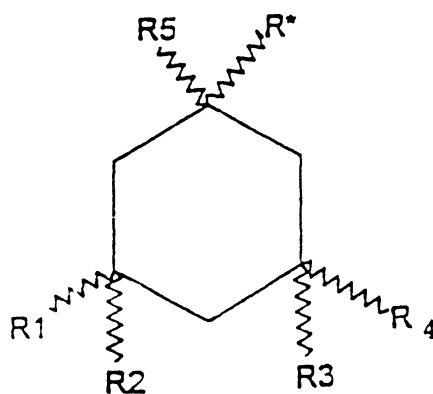
1-胺基-烷基環己烷的新用途。

先前技藝

先前技藝被描述在我們的先前 USP 6,034,134(2000 年 3 月 7 日)及已公開的 WO 99/01416, PCT/EP/04026, 及 Parsons 等人在 Neuropharmacology 38, 85-108(1999), 其中依據本發明所使用之活性化合物被揭示為 NMDA 受體拮抗劑及抗驚厥劑。

本發明

本發明係關於 1-胺基-烷基環己烷的新用途, 該化合物係選自下式



其中 R^* 為 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

其中 $n+m = 0, 1$ 或 2

其中 R^1 至 R^7 獨立地選自氫與低級烷基(1-6C), 及其中 R^8 與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(2)

R⁹ 各自為氫或低級烷基(1-6C)，或同時為低級伸烷基-(CH₂)_x-，其中 x 為 2 至 5，包括，及對映異構物、光學異構物、水合物，與其醫藥上可接受的鹽類，及其醫藥組成物，及製備此化合物及組成物，及使用此化合物及組成物充當 5HT₃ 或神經元菸鹼受體拮抗劑及神經保護劑，以治療活體動物，以減輕相對應的狀況。

此類化合物之代表如下：

MRZ 2/579：1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，HCl

601：1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，HCl

607：1-胺基-1,3,3,5(反式)-四甲基環己烷(軸上胺基)，HCl

615：1-胺基-1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己烷(非對映異構物混合物)，HCl

616：1-胺基-1,3,5-三甲基環己烷(非對映異構物混合物)，HCl

617：1-胺基-1,3-二甲基-3-丙基環己烷(非對映異構物混合物)，HCl

618：1-胺基-1,3-(反式),5-(反式)-三甲基-3-(順式)-丙基環己烷，HCl

620：1-胺基-1,3-二甲基-3-乙基環己烷，HCl

621：1-胺基-1,3,3-三甲基環己烷，HCl

625：1-胺基-1,3(反式)-二甲基環己烷，HCl

627：1-胺基-1-甲基-3(反式)-丙基環己烷，HCl

629：1-胺基-1-甲基-3(反式)-乙基環己烷，HCl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

632: 1-胺基-1,3,3-三甲基-5-(順式)乙基環己烷, HCl

633: 1-胺基-1,3,3-三甲基-5-(反式)乙基環己烷, HCl

640: N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷, HCl

641: 1-胺基-1-甲基環己烷, HCl

642: N,N-二甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷,
HCl.H₂O

705: N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯啉, HCl

680: 1-胺基-1,3-(反式),5-(反式)-三甲基環己烷, HCl

681: 1-胺基-1,3-(順式),5-(順式)-三甲基環己烷,
HCl.H₂O,

682: 1-胺基-(1R,5S)反式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己烷,
HCl

683: 1-胺基-(1S,5S)順式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己烷,
HCl.H₂O,

1-胺基-1,5,5-三甲基-3-(順式)-異丙基環己烷 HCl,

1-胺基-1,5,5-三甲基-3-(反式)-異丙基環己烷 HCl,

1-胺基-1-甲基-3-(順式)-乙基-環己烷 HCl,

1-胺基-1-甲基-3-(順式)-甲基-環己烷 HCl,

1-胺基-5,5-二乙基-1,3,3-三甲基環己烷 HCl, 及

還有, 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷,

1-胺基-1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己烷,

1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷,

N-乙基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷,

N-(1,3,5-三甲基環己基)吡咯啉或六氫吡啶,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

N-[1,3(反式),5(反式)-三甲基環己基]吡咯啉或六氫吡啶，

N-[1,3(順式),5(順式)-三甲基環己基]吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1,3,3,5-四甲基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1,3,3,5-五甲基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1,5,5-三甲基-3,3-二乙基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1,3,3-三甲基-順式-5-乙基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，

N-[(1S,5S)順式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己基]吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1,3,3-三甲基-反式-5-乙基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，

N-[(1R,5S)反式-5-乙基-1,3,3-三甲基環己基]吡咯啉或六氫吡啶，

N-(1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，
及

N-(1-丙基-3,3,3,5-四甲基環己基)吡咯啉或六氫吡啶，
及其光學異構物、對映異構物，及鹽酸鹽、溴化氫鹽、鹽酸鹽水合物，或上述者的任何其他醫藥上可接受的鹽類。

特別有興趣的是上述化學式化合物，其中至少 R^1 、 R^4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

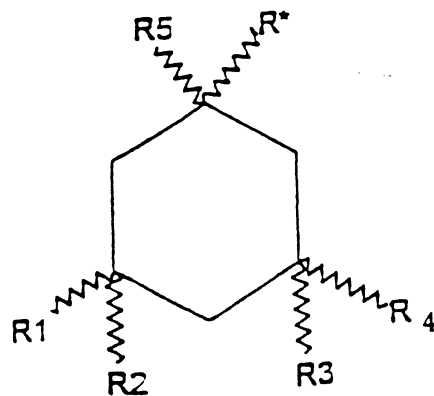
及 R^5 為低級烷基，及該等化合物，其中 R^1 至 R^5 為甲基，其中 x 為 4 或 5，且特別是化合物 N-(1,3,3,5-五甲基環己基)吡咯啉，及光學異構物、對映異構物、水合物及其醫藥上可接受的鹽類。

在我們的 USP 6,034,134(2000 年 3 月 7 日)，我們揭示前述化學式化合物，其醫藥組成物，與其作為 NMDA-受體拮抗劑與抗驚厥劑。目前已發現前述化學式之化合物及其光學異構物、對映異構物、水合物及醫藥上可接受的鹽類，除了其具有 NMDA 拮抗劑與抗驚厥劑性質之外，相當意外地具有高程度的 5HT₃ 與神經元菸鹼受體拮抗作用，使其用於治療疾病及症狀，其中這些受體的阻斷是重要的。

發明概述

因此我們認為本發明所包含者可以概述，尤其是，如下文：

一種治療活體動物以抑制或減輕狀況的方法，該狀況藉由 5HT₃ 或神經元菸鹼受體拮抗劑而予以減輕，其包括對該活體動物投予一數量的 1-胺基-烷基環己烷化合物，該化合物係選自



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

其中 R^* 為 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

其中 $n+m = 0, 1$ 或 2

其中 R^1 至 R^7 獨立地選自氫與低級烷基(1-6C)，其中 R^8 與 R^9 獨立地選自氫與低級烷基(1-6C)，或同時為低級伸烷基 $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 為 2 至 5，包括，及其光學異構物、對映異構物、水合物，與醫藥上可接受的鹽類，其對此目的是有效的；此方法其中至少 R^1 、 R^4 及 R^5 為低級烷基；此方法

其中 R^1 至 R^5 為甲基；此方法

其中 R^1 為乙基；此方法

其中 R^2 為乙基；此方法

其中 R^3 為乙基；此方法

其中 R^4 為乙基；此方法

其中 R^5 為乙基；此方法

其中 R^5 為丙基；此方法

其中 R^6 或 R^7 為甲基；此方法

其中 R^6 或 R^7 為乙基；此方法

其中 X 為 4 或 5；此方法

其中被治療或抑制的疾病係選自嘔吐、焦慮失常、精神分裂症、藥物及酒精濫用失調、憂鬱症、認知障礙、阿茲海莫症、小腦型震顫、帕金森症、杜萊德症的疼痛及食慾失調等；此方法

其中化合物係選自

1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，

1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(7)

1-胺基-1,3,3,5(反式)-四甲基環己烷(軸上-胺基)，

1-胺基-1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己烷(非對映異構物混合物)，

1-胺基-1,3,5-三甲基環己烷(非對映異構物混合物)，

1-胺基-1,3-二甲基-3-丙基環己烷(非對映異構物混合物)，

1-胺基-1,3(反式),5-(反式)-三甲基-3-(順式)丙基環己烷，

1-胺基-1,3-二甲基-3-乙基環己烷，

1-胺基-1,3,3-三甲基環己烷，

1-胺基-1,3(反式)-二甲基環己烷，

1-胺基-1-甲基-3(反式)-丙基環己烷，

1-胺基-1-甲基-3(反式)-乙基環己烷，

1-胺基-1,3,3-三甲基-5-(順式)乙基環己烷，

1-胺基-1,3,3-三甲基-5-(反式)乙基環己烷，

N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，

1-胺基-1-甲基環己烷，

N,N-二甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，

1-胺基-1,5,5-三甲基-3-(順式)-異丙基環己烷，

1-胺基-1,5,5-三甲基-3-(反式)-異丙基環己烷，

1-胺基-1-甲基-3-(順式)-乙基環己烷、

1-胺基-1-甲基-3-(順式)-甲基環己烷、

1-胺基-5,5-二甲基-1,3,3-三甲基環己烷，與

N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯啉，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

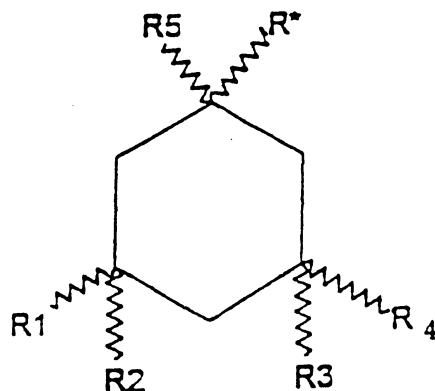
錄

五、發明說明(8)

及上述者之任何之光學異構物、對映異構物、水合物，與醫藥上可接受的鹽類；及此方法

其中化合物以其醫藥組成物形式被投予，該組成物包含化合物及一或多種醫藥上可接受的稀釋劑、賦形劑或載劑。

再者，1-胺基烷基環己烷係選自下式



其中 R^* 為 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

其中 $n+m = 0, 1$ 或 2

其中 R^1 至 R^7 獨立地選自氫與低級烷基(1-6C)，其中 R^8 與 R^9 獨立地選自氫與低級烷基(1-6C)，或同時為低級伸烷基 $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 為 2 至 5，包括，及其光學異構物、對映異構物、水合物，與醫藥上可接受的鹽類，以製造為藥物形式應用於治療活體動物，以減輕狀況，該狀況係藉由 5-HT₃ 受體拮抗劑而予以減輕；此類用途

其中至少 R^1 、 R^4 及 R^5 為低級烷基；此類用途

其中 R^1 至 R^5 為甲基；此類用途

(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)

其中 X 為 4 或 5；此類用途

其中化合物係選自

- 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- 1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3,5(反式)-四甲基環己烷(軸上-胺基)，
- 1-胺基-1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己烷(非對映異構物混合物)，
- 1-胺基-1,3,5-三甲基環己烷(非對映異構物混合物)，
- 1-胺基-1,3-二甲基-3-丙基環己烷(非對映異構物混合物)，
- 1-胺基-1,3(反式),5-(反式)-三甲基-3-(順式)丙基環己烷，
- 1-胺基-1,3-二甲基-3-乙基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1,3(反式)-二甲基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基-3(反式)-丙基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基-3(反式)-乙基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3-三甲基-5-(順式)乙基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3-三甲基-5-(反式)乙基環己烷，
- N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基環己烷，
- N,N-二甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-3-(順式)-異丙基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-3-(反式)-異丙基環己烷，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

1-胺基-1-甲基-3-(順式)-乙基環己烷、

1-胺基-1-甲基-3-(順式)-甲基環己烷、

1-胺基-5,5-二甲基-1,3,3-三甲基環己烷，與

N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯啉，

及上述者之任何之光學異構物、對映異構物、水合物，與醫藥上可接受的鹽類；及最後，此類用途其中被治療的狀況係選自嘔吐、焦慮失常、精神分裂症、藥物及酒精濫用失調、憂鬱症、認知障礙、阿茲海默症、小腦型震顫、帕金森症、杜萊德症的疼痛及食慾失調。

本發明之詳述

背景與藥理學

5-HT₃受體拮抗劑

5-HT₃受體為提供配體經過通道的離子轉移受體，該受體可讓陽離子透過。在人腸胃黏膜內的腸親鉻細胞上及腦幹的後方區域顯現極高密度的 5-HT₃受體，迷走神經貫穿黏膜，該後方區域形成化學受體觸發區。

因為 5-HT₃受體不僅在後方區域且在邊緣系統的海馬體及扁桃腺區域亦具有高密度，已被建議，5-HT₃選擇性拮抗劑可能具有治療精神異常的效果(Greenshaw & Silverstone, 1997)。

確實，早期動物研究建議，5-HT₃受體拮抗劑，除了其良好經確認的抗催吐用途之外，可能在一些領域有良好的

(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)

臨床用途。這些包括焦慮失常、精神分裂症、藥物及酒精濫用失調、憂鬱症、認知障礙、阿茲海莫症、小腦型震顫、帕金森症治療相關的精神病、疼痛(偏頭痛及過敏性腸徵候)、及食慾失調。

神經元菸鹼受體

目前已知菸鹼酸有九種 α 次單元($\alpha 1-\alpha 9$)及四種 β ($\beta 1-\beta 4$)次單元。在 CNS 內，尤其是在海馬及紋狀體內， $\alpha 4\beta 2$ 受體可能最為普通。它們形成具有緩慢、不完全地脫敏感化電流(型態 II)之非選擇性陽離子通道。同類的(homomeric) $\alpha 7$ 受體兼具突觸前及突觸後兩者，及被發現在海馬、運動皮質及邊緣系統，及在周邊自主神經系統。這些受體以其高度的 Ca^{2+} 滲透性及快速強烈地脫敏感化反應(型態 1A)為其特色。

在菸鹼受體內的改變已經意味著許多疾病。這些包括阿茲海莫症、帕金森症、杜萊德症的精神分裂症、藥癮、及疼痛。

基於觀察菸鹼激動劑，菸鹼本身似乎有良好的效應，至今藥物發展係針對發現選擇性菸鹼激動劑。

另一方面，經由神經元菸鹼受體的活化或失活化/脫敏感化作用，菸鹼激動劑，在例如杜萊德症的徵候及精神分裂症，是否具有效果並不清楚。

激動劑在神經元菸鹼受體上的效果強烈地取決於暴露期間。快速可逆脫敏感作用毫秒內發生，減少則在數秒內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

發生，含有受體的 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 的不可逆失活化作用在數小時內發生，及其向上調節作用則在數天內發生。

換言之：菸鹼“激動劑”的效果實際上可能是由於神經元菸鹼受體的部分激動作用、失活化及/或脫敏感作用。依次，神經元菸鹼受體通道阻斷劑的適度濃度可以產生相同效果，如上述所報導的關於菸鹼激動劑。

胺基-烷基環己烷為 5-HT3 及神經元菸鹼受體拮抗劑

我們推測不論新穎的胺基-烷基環己烷衍生物 (USP 6,034,134) 是否被描述為非競爭性 NMDA 受體，其亦可能充當 5HT3 及神經元菸鹼拮抗劑。這些性質讓胺基-烷基環己烷適用在所有與 5HT3 或菸鹼受體的阻斷有關之疾病或症狀。我們的發現是正面的。

方法

合成

本發明所使用的新穎胺基-烷基環己烷的合成已被描述在 2000 年 3 月 7 日的 USP 6,034,134。

另一方法

1-環胺基化合物也可以藉由反應相對應的 1-自由胺基-烷基環己烷基及所選定的 α 、 ω -二鹵烷基化合物 (例如，1,3-二溴丙烷、1,4-二溴丁烷，或 1,5--二溴戊烷)，依據下面之代表實例，予以製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯啉鹽酸鹽

1,3,3,5,5-五甲基環己基胺鹽酸鹽(12克, 58.3毫莫耳), 碳酸鉀(48.4克, 350毫莫耳)及 1,4-二溴丁烷(7.32毫升, 61.3毫莫耳)在乙腈(250毫升)內迴流 60 小時。冷卻至室溫度後, 混合物被過濾, 及沉澱物以二乙醚(600 毫升)洗滌。濾液在真空下藉由旋轉蒸餾器濃縮, 及殘留物在減壓(11 毫米汞柱)下分餾。餾份在 129℃ 收集, 得到無色油狀物(8.95 克)。該餾份溶於二乙醚(120 毫升)及加入在二乙醚(30 毫升)中的 2.7 M HCl。得到的沉澱物被過濾, 以二乙醚(3*30 毫升)洗滌及在真空乾燥以 NaOH 乾燥, 得到具有熔點 158℃ 的 N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯啉鹽酸鹽水合物(12.9 克, 68 %)。

PMR 光譜 : (DMSO-d₆, TMS)d ;

0.97(6H, s, 3,5-CH₃); 1.11(6H, s, 3,5-CH₃);

0.8-1.4(2H, 環己烷 4-CH₂) 1.41(3H, s, 1-CH₃);

1.69(4H, m, 環己烷 2,6-CH₂);

1.84(4H, m 吡咯啉 3,4-CH₂);

3.20(4H, m, 吡咯啉 2,5-CH₂);

10.9ppm(1H, br s, NH+)。

元素分析 (C₁₅H₂₉n*HCl*H₂O)

實測值 (%) C 65.0 ; H 11.7 ; N 5.0 ;

理論值 (%) C 64.8 ; H 11.6 ; N 5.0 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

電生理學

從鼠胚胎(E20至E21)取得海馬體，之後海馬體被移至置於冰上之不含 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 的Hank's緩衝鹽溶液(Gibco)。在0.66%胰蛋白酶/0.1%DNAase(Sigma)預培養8分鐘之後，接著在0.05%DNA酶/0.3%類卵黏蛋白中，機械式地使細胞分離。然後，經分離的細胞在18G離心10分鐘，再懸浮在最低營養要求之基本培養基(Gibco)中，及在預先塗覆聚-DL-鳥氨酸(Sigma)/昆布胺酸(Gibco)的塑膠平皿(Falcon)上將該細胞塗覆成密度為每平方公分150,000細胞。細胞以 NaHCO_3 /HEPES-經緩衝的最低營養要求的基本培養基(其添加5%胎牛血清及5%馬血清(Gibco))滋養，及在37°C以5% CO_2 及95%溼度下培育。在試管內，以胞嘧啶- β -D-阿拉伯呋喃苷(ARAC, 5 μM Sigma)抑制其他神經膠細胞有絲分裂5天，接著培養基完全被更換。

在試管約15-21天之後，在整個細胞模式中，於室溫(20-22°C)下輔以EPC-7放大器(List)，以經拋光的玻璃電極(2-3 $\text{M}\Omega$)，自這些神經元進行片鉗紀錄法(Patch clamp recording)。施用測試物質係使用經改良的快速應用系統(SF-77B Fast Step, Warner Instruments)，該系統具有100 μM 空心直徑 θ 玻璃(Clark TGC 200-10)，該玻璃係經由Zeiss DMZ(Augsburg, Munich)水平拉具抽拉的。細胞內溶液的內容通常如下(mM)： CsCl (95)、 TEACl (20)、 EGTA (10)、 HEPES (10)、 MgCl_2 (1)、 CaCl_2 (0.2)、葡萄糖 (10)、三-ATP (5)、二-三-磷酸肌酸(20)、肌酸磷酸肌酶(50 U)；pH以

(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)

CsOH 或 HCl 調整至 7.3。細胞外的溶液具有下面之基本組成(mM)：NaCl (140)、KCl (3)、CaCl₂ (0.2)、葡萄糖 (10)、HEPES (10)、蔗糖 (4.5)、河豚毒素(TTX 3×10^{-4})。

N1E-115 細胞購自歐洲細胞培養物收集中心 European collection of cell cultures (ECACC, Salisbury, UK)，儲存在 -80℃ 直至下次使用。細胞以密度 100,000 細胞 cm⁻² 被塗覆在塑膠平皿(Falcon)，及以 NaHCO₃/HEPES-經緩衝的最低營養要求的基本培養基培養(其添加 15%胎牛血清(Gibco))，及在 37℃ 以 5% CO₂ 及 95%溼度下培育。培養基每天完全更換。每三天一次，以胰蛋白酶-EDTA(1%，在 PBS 中)處理，再懸浮在 MEM 中，及在 1000 離心 4 分鐘後，細胞再播種於新鮮平皿上。

播種 2-3 天後，在整個細胞模式中，於室溫(20-22℃)下輔 EPC-7 放大器(List)，以經拋光的玻璃電極(2-3 MΩ)，自經剝離的細胞進行片鉗紀錄法。測試物質係如海馬體細胞一般予以施用。細胞內溶液的內含通常如下(mM)：CsCl (130)、HEPES (10)、EGTA (10)、MgCl₂ (2)、CaCl₂ (2)、K-ATP (2)、三-GTP (0.2)、D-葡萄糖 (10)；pH 以 CsOH 或 HCl 調整至 7.3。細胞外溶液具有下面基本組成(mM)：NaCl (124)、KCl (2.8)、HEPES (10)，pH 以 NaOH 或 HCl 調整至 7.3。

只有得自穩定細胞之結果被接受，並納入最後分析中，換言之，在移除受測試的拮抗劑後，顯示對激動劑(5-羥色胺或 Ach)的反應至少 75%復元者。儘管如此，從藥物

(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)

作用的復元並不總是 100%，因為某些細胞有耗損現象(歷經 10 分鐘 $\leq 10\%$)。現在，此總是藉由在對照組及復元組二者，於每一濃度之%拮抗現象為基準，而加以補償，及假設此減少係為線性時間關係。所有拮抗劑在至少 5 細胞上，以 3 至 6 種濃度之穩態阻斷加以評估。平衡阻斷之達成係視拮抗劑濃度而施用 2 至 5 種激動劑。

結果

表 1 顯示本研究中所使用的經選定的胺基-烷基環己烷的通式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

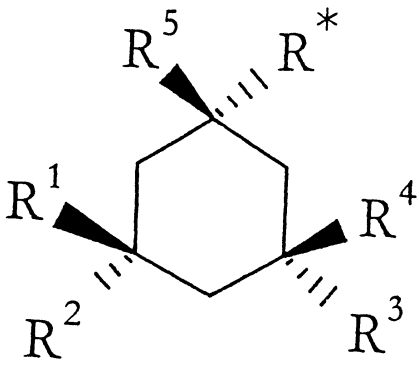
裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (17)



胺基 - 烷基環己烷的基本結構

MRZ	R1	R2	R3	R4	R5	R*
579	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH ₂
601	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	NH ₂
607	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	C ₃ H ₇	NH ₂
615	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ (CH ₃)	CH ₃ (C ₂ H ₅)	CH ₃	NH ₂
616	CH ₃ (H)	H(CH ₃)	H(CH ₃)	CH ₃ (H)	CH ₃	NH ₂
617	H	H	CH ₃ (C ₃ H ₇)	C ₃ H ₇ (CH ₃)	CH ₃	NH ₂
618	CH ₃	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	NH ₂
620	H	H	C ₂ H ₅ (CH ₃)	CH ₃ (C ₂ H ₅)	CH ₃	NH ₂
621	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH ₂
625	H	H	H	CH ₃	CH ₃	NH ₂
627	H	H	H	C ₃ H ₇	CH ₃	NH ₂
629	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	NH ₂
632	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	NH ₂
633	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	NH ₂
640	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NHCH ₃
641	H	H	H	H	CH ₃	NH ₂
642	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH(CH ₃) ₂
705	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH(CH ₂) ₄

表 1

括弧內取代基表示另一種消旋體混合物，例如

CH₃(C₃H₇)意思為 CH₃ 或 C₃H₇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (18)

圖示簡要說明

圖 1A 及圖 .1B 表示在經培養的 N1E-115 細胞內藉由 MRZ 2/633 阻斷 5HT3 受體的濃度依賴關係。在 MRZ 2/633(1-10 μ M)的各種濃度的連續存在下，5-羥色胺(10 μ M)每 30 秒被施用 2 秒。

A：單一 N1E-115 細胞的原始資料 — 5-羥色胺被施用，如長條所示。左右圖形組分別顯示對照組及復元組反應。中間三個圖形組顯示分別在 MRZ 2/633 的 1, 3 及 10 μ m 的連續存在下的平衡反應。

B：最高點及穩定狀態(高原處)5-羥色胺電流反應被正常化至對照組水平，及以平均值($\pm$ SEM)對 MRZ 2/633 濃度(n=8)方式被繪圖。IC_{50s}的估計及曲線吻合法依據 4 參數對數方程式(GraFit, Erithacus Software)製作。

圖 .2A 及圖 .2B 表示菸鹼在海馬體神經元中，藉由引發受體脫敏感作用，而充當神經元菸鹼(型態 Ia = α 7)受體的官能拮抗劑。在(-)菸鹼(1-10 μ m)的各種濃度的連續存在下，ACh(1 mM)每 30 秒被施用 2 秒。

A：單一海馬體神經元的原始資料 — ACh 被施用，如長條所示。左右圖形組分別顯示對照組及復元組反應。中間三個圖形組顯示分別在(-)菸鹼的 1, 3 及 10 μ m 的連續存在下的平衡反應。

B：最高點 ACh 電流反應被正常化至對照組水平，及以平均值($\pm$ SEM)對(-)菸鹼濃度(n=12/濃度)方式被繪圖。IC_{50s}的估計及曲線吻合法依據 4 參數對數方程式(GraFit,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

Erithacus Software)製作。

圖 3A 及圖 3B 表示在海馬體神經元內藉由 MRZ 2/616 阻斷神經元菸鹼(型態 Ia = $\alpha 7$)受體的濃度依賴關係。在 MRZ 2/616(1-100 μ M)的各種濃度的連續存在下，ACh(1mM)每 30 秒被施用 2 秒。

A：單一海馬體神經元的原始資料 — ACh 被施用，如長條所示。左右圖形組分別顯示對照組及復元組反應。中間三個圖形組顯示分別在 MRZ 2/616 10,30 及 100 μ m 的連續存在下的平衡反應。

B：最高點 ACh 電流反應被正常化至對照組水平，及以平均值($\pm$ SEM)對 MRZ 2/616 濃度(n=11/濃度)方式被繪圖。IC_{50s}的估計及曲線吻合法依據 4 參數對數方程式(GraFit, Erithacus Software)製作。

圖 4A 及圖 4B 表示在海馬體神經元內藉由 MRZ 2/705 阻斷神經元菸鹼(型態 Ia = $\alpha 7$)受體的濃度依賴關係。在 MRZ 2/705(0.3-30 μ M)的各種濃度的連續存在下，ACh(1mM)每 30 秒被施用 2 秒。

A：單一海馬體神經元的原始資料 — ACh 被施用，如長條所示。左右圖形組分別顯示對照組及復元組反應。中間三個圖形組顯示分別在 MRZ 2/705 0.3, 1.0 及 3.0 μ m 的連續存在下的平衡反應。

B：最高點 ACh 電流反應被正常化至對照組水平，及以平均值($\pm$ SEM)對 MRZ 2/705 濃度(n=9/濃度)方式被繪圖。IC_{50s}的估計及曲線吻合法依據 4 參數對數方程式(GraFit,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

Erithacus Software)製作。

胺基-烷基環己烷在 5-HT₃受體的效果

受測試的所有十種胺基-烷基環己烷拮抗在 N1E-115 細胞內 5-羥色胺引發的體內電流，與那些先前所報導的 NMDA 引發的體內電流(圖.1，亦請參閱 Parsons 等人，1999)具有類似的效力。當長期被表示在 HEK-293 細胞內的 5-HT₃受體被測試時，以相同的化合物可見到類似的效果。就其本身而論，受測試的胺基-烷基環己烷在 5-HT₃受體上具有類似的效果，如同那些先前針對各種抗鎮靜劑所做的報導 (Fan,1994)，換言之，其藉由引發脫敏感作用拮抗反應。

MRZ 2/	[³ H]MK-	PC NMDA	5HT ₃
579	1.4	1.3	1.7
601	7.7	10.0	1.3
607	7.7	13.8	22.3
615	2.29	1.30	2.5
616	10.4	33.2	38.7
621	30.6	92.4	20.3
632	2.8	6.4	2.4
633	4.7	13.9	7.7
640	4.8	14.6	10.8
642	10.7	42.5	35.5

表 2

胺基-烷基環己烷在 NMD 及 5-HT₃受體的效力的總結。鍵結在老鼠皮質膜的 [³H]MK-801 的取代數據，及在經培養的老鼠海馬體神經元內，NMDA 引發的體內電流(在 -70mV)拮抗作用數據取自 Parsons 等人，1999。抵抗 5-HT₃受體的

(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)

效力被評估為 IC_{50s}(μM)對 N1E-115 細胞以 5-羥色胺(10μM)施用 2 秒的"穩態"反應。

胺基-烷基環己烷在神經元菸鹼受體的效果

Ach(1mM)濃度鉗施用至經培養的海馬體神經元引起快速、顯著的體內電流，其快速脫敏感至一非常低的穩定水準。菸鹼造成對 Ach 的神經元反應的濃度依賴型阻斷，及在抽煙者的 CNS 內達到的濃度造成實質上的拮抗作用(圖 2，IC₅₀ = 1.17 μM)。

接著，我們使用多種胺基-烷基環己烷的效力，以作為 α7 神經元菸鹼拮抗劑。在位置 R1 至 R4(見表 1)具有低級烷基取代基的簡單胺基-烷基環己烷，為有效力的 α7 神經元菸鹼拮抗劑，及針對 NMDA 受體，就這一點而言，一些如 MRZ 2/616 所例示者，實際上比先前所報導者更有效力的(見圖 3 及 Parsons 等人，1999)。N-吡咯烷衍生物 MRZ 2/705 充當 α7 神經元菸鹼拮抗劑比充當 NMDA 受體拮抗劑更具有 16 倍的效力(表 3 及圖 4)。

MRZ	[³ H]M	PC	PC Ach
579	1.44	1.30	30.00
615	2.29	2.90	2.21
616	9.94	33.20	3.40
617	36.08	63.90	1.16
618	22.79	57.50	0.65
620	24.18	99.00	2.44
621	30.56	92.40	0.65
625	48.98	244.90	3.29
627	67.30	150.00	2.60
629	46.74	218.60	2.05
641	135.86	>100	2.40
642	10.73	42.50	1.00
705	7.09	20.80	1.30

表 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

胺基-烷基環己烷在 NMDA 及 $\alpha 7$ 神經元菸鹼受體的效力
的總結。鍵結在老鼠皮質膜的 [^3H]MK-801 的取代數據，及
在經培養的老鼠海馬體神經元內，NMDA 引發的體內電流
(在 -70mV，PC NMDA)拮抗作用數據取自 Parsons 等人，
1999。抵抗 $\alpha 7$ 神經元菸鹼受體 (PC ACh)的效力被評估為
 $\text{IC}_{50}\text{s}(\mu\text{M})$ 對經培養的海馬體神經元以 ACh(1mM)施用 2 秒的
尖峰反應。

結論

現有數據顯示胺基-烷基環己烷為 5-HT₃ 受體的拮抗
劑。在相似甚或，比在 1999 由 Parsons 等人報告，在
NMDA 受體，要求無競爭性的拮抗效應的更低濃度中，能
見到這些效應。這些化合物在 NMDA 及 5-HT₃ 受體的組合
拮抗效果，將因此導致正面的協同效果，促成其治療在艾
茲海莫症的安全功效性，該治療係藉由增加欲得的效果-認
知的提高及抗憂鬱效果-當進一步藉由，例如，減低
mesolimbic 多巴胺高活性，以減低 NMDA 受體拮抗作用的
可能負面效果。再者，5-HT₃ 拮抗效果本身用於治療認知障
礙、憂鬱、酗酒、焦慮、偏頭痛、應激性大腸徵候群、及
嘔吐。

現有數據也顯示一些胺基-烷基環己烷事實上充當 $\alpha 7$ 神
經元菸鹼拮抗劑比在 NMDA 及 /或 5-HT₃ 受體的作用更具有
效力。許多這些試劑亦為 $\alpha 4\beta 2$ 受體的拮抗劑，是可能的，
如同 Buisson 等人(1998)已報導的試劑，例如美金鋼
(memantine)及 amantadine。我們提出，由其他人所報導的，

(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)

對神經元菸鹼激動劑在各種疾病的動物模式中的正面效果，事實上是因為 $\alpha 7$ 受體的脫敏感作用及 $\alpha 4/\beta 2$ 受體的鈍化/向下調整或藉由，例如，部分的促動效果，官能性拮抗作用。因此，神經元菸鹼受體拮抗劑的適度濃度用於抵抗與菸鹼傳送功能障礙相關的症狀(例如，阿茲海莫症、帕金森症、精神分裂症、杜萊德症的併發症、藥癮及疼痛)的神經保護作用。

醫藥組成物

本發明之活性成分，連同一個或多個慣用的佐藥、載劑或稀釋劑，可被製成醫藥組成物形式，及其單位劑量形式，及此形式可以下面方式被使用：例如以固體方式，如經塗覆或未經塗覆的錠片或經填充的膠囊，或以液體方式，如溶液、懸浮液、乳液、酏劑或相同填充的膠囊，皆用於口服；栓劑或膠囊形式用於直腸投藥，或無菌的可注射溶液形式用於非腸胃的(包括靜脈內的或皮下的)使用。此醫藥組成物及其單位劑量形式可包括慣用或特定比例的常用或新成分，不論有無額外的活性化合物或藥品成分，及此單位劑量形式可括任何適當有效量的活性成分，其同量於欲被使用的預期每日劑量。於是，含有 20 至 100 毫克的活性成分之錠片，或範圍更廣，每片 10 至 250 毫克，為典型的單位劑量形式。

治療方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

由於其高活性及低毒性，同時顯現非常受喜愛的醫療指標，本發明的藥品成分可以其需要投予至患者，例如，活的動物(包括人類)，以治療、減輕、或改善、緩和、或消除徵兆或症狀，該徵兆或症狀對本發明活性成分是敏感的，或是其為本案他處所述之徵兆或症狀。本發明的藥品成分，較佳為並存地，同時地，或連同一或多個醫藥上可接受的賦型劑、載劑、或稀釋劑，特別是且較佳是，其醫藥組成物形式，不論是藉由口服、直腸的或非腸胃的(包括靜脈的或皮下的)或某些案例甚至是局部的管道，以有效量方式投予。劑量範圍可以每日為 1-1000 毫克，較佳為每日 10-500 毫克，且特別是每日 50-500 毫克，通常視投藥的確切形式、投藥方式、與投藥有關的徵狀、患者、患者體重、負責醫師或獸醫的偏愛及經驗而定。

代表性醫藥組成物的實例

有常用溶劑、輔劑及載劑的幫助，反應產物可被加工成錠片、經塗覆的錠片、膠囊、點滴溶液、栓劑、注射及灌入調劑，及此類者，反應產物可藉由口服、直腸的或非腸胃的及另外的管道以醫療性地被施用。代表性醫藥組成物如下。

(a)適於口服投藥的錠片(其含有活性成分)可以藉由常用錠片技術予以製備。

(b)作為栓劑，任何一般栓劑基質可被使用，藉由活性成份的一般步驟予以併入其中，例如聚乙二醇，其在正常

五、發明說明 (25)

室溫時為固體，但其在或約為體溫時融化。

(c)作為非腸胃(包括靜脈及皮下)無菌溶液，活性成分連同一般常用成分，以一般量被使用，例如適量的氯化鈉及二次蒸餾水，依據慣用步驟，例如過濾、無菌的充入安瓿或 IV-點滴瓶及高壓鍋以殺菌。

其他適當的醫藥組成物對熟悉此技藝者為顯而易見的。

下面實例僅用於說明，並非用於限制。

實例 1

錠片調配物

對於含有 10 毫克活性成分的錠片的適當調配物如下：

	毫克
活性成分	10
乳糖	63
微晶纖維素	21
滑石	4
硬脂酸鎂	1
膠體二氧化矽	1

實例 2

錠片調配物

對於含有 100 毫克的錠片的另一適當調配物如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (26)

	毫 克
活 性 成 分	100
馬 鈴 薯 澱 粉	20
聚 乙 烯 吡 咯 烷 酮	10
經 塗 覆 及 上 色 的 薄 膜	
薄 膜 塗 覆 材 料 由 下 面 成 分 所 組 成 ：	
乳 糖	100
微 晶 纖 維 素	80
明 膠	10
聚 乙 烯 吡 咯 烷 酮 ， 交 聯	10
滑 石	10
硬 脂 酸 鎂	2
膠 體 二 氧 化 矽	3
色 料	5

實 例 3

膠 囊 調 配 物

對於含有 50 毫克活性成分的膠囊的適當調配物如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

	毫 克
活 性 成 分	50
玉 米 澱 粉	20
磷 酸 氫 鈣	50
滑 石	2
膠 體 二 氧 化 矽	2
填 入 明 膠 膠 囊	

實 例 4

注 射 溶 液

對於含有 1%的活性成分的注射溶液的適當調配物如下：

活 性 成 分	毫 克	12
氯 化 鈉	毫 克	8
無 菌 水	毫 升	1

實 例 5

液 體 口 服 調 配 物

對於 1 升混合物中含有 2 毫克活性成分的 1 升液體混合物的適當調配物如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (28)

	克
活性成分	2
蔗糖	250
葡萄糖	300
山梨糖醇	150
橙橘香料	10
日落黃	
純化水配成	1000 毫升

實例 6

液體口服調配物

對於 1 升混合物中含有 20 毫克活性成分的 1 升液體混合物的另一適當調配物如下：

	克
活性成分	20
特拉加康斯樹膠	7
甘油	50
蔗糖	400
對羟基苯甲酸甲酯	0.5
對羟基苯甲酸丙酯	0.05
黑葡萄乾香料	10
可溶性紅色色料	0.02
純化水配成	1000 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (29)

實例 7

液體口服調配物

對於 1 升混合物中含有 2 毫克活性成分的 1 升液體混合物的另一適當調配物如下：

	克
活性成分	2
蔗糖	400
苦橘皮顏料氣息	20
甜橘皮顏料氣息	15
純化水配成	1000 毫升

實例 8

氣溶膠調配物

180 克氣溶膠溶液含有：

	克
活性成分	10
油酸	5
乙醇	81
純水	9
四氟乙烷	75

15 毫升溶液被填至鋁氣溶膠罐，該罐以一給藥閥加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

蓋，以 3 .0 門通入。

實例 9

TDS 調配物

100 克溶液含有：

	克
活性成分	10.0
乙醇	57.5
丙二醇	7.5
二甲基亞碲	5.0
羥基乙基纖維素	0.4
純水	19.6

1.8 毫升溶液置在絨織物上，該絨織物被裡襯覆蓋。系統藉由護套關閉，該護套在使用前可被移除。

實例 10

極微粒調配物

10 克聚丁基氰基丙烯酸酯極微粒含有：

(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)

	克
活性成分	1.0
聚羥亞烴類	0.1
丁基氰基丙烯酸酯	8.75
甘露醇	0.1
氯化鈉	0.05

聚丁基氰基丙烯酸酯毫微粒子係藉由在充當聚合介質之水 / 0.1 N HCl / 乙醇混合物中乳化聚合製備之。懸浮液中之毫微粒子最後在真空凍乾。

因此發現本發明化合物在治療活的動物體 (特別是人類) 之應用，即治療 5HT₃ 及菸鹼受體兩者的疾病，以兼達症狀及神經保護兩者之目的。

以本發明化合物治療活的動物以抑制經選定的病痛的發展或減緩之方法，為如先前所述，藉由任何通常可接受的醫藥途徑，使用經選定的劑量，以有效的減緩特別欲減緩的病痛。

本發明化合物在製造治療活的動物的藥物的用途，該藥物抑制經選定的病痛或狀況的發展或減緩，特別是對 5HT₃ 或菸鹼受體拮抗劑敏感的病痛或狀況，該用途是以慣用方式實施，該方式包括摻合有效量的本發明化合物有效量與醫藥上可接受的稀釋劑、賦形劑或載劑之步驟。治療方法、醫藥組成物，及本發明化合物製備為藥物的用途皆

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (32)

與前述及申請人先前的 USP 6,034,134 對相同的 1-胺基化合物，及代表性的酸加成鹽、對映異構物、異構物及水合物的揭示相一致。其製備方法亦揭示於申請人先前的 USP 及已公開的 WO 申請案對 1-胺基烷基環己烷化合物的揭示。

藉由摻合活性成分與適當醫藥上可接受的稀釋劑、賦形劑或載劑製備的代表性醫藥組成物，包括錠片、膠囊、注射溶液、液體口服調配物、氣溶膠調配物、TDS 調配物及毫微粒調配物，因此製備成口服、可注射或皮膚用的藥物，亦與前述者相一致，及與申請人 USP 6,034,134 中對 1-胺基烷基環己烷化合物的醫藥組成物的實例相一致。

可了解的是，本發明並不限於所示及所述之操作的精確細節，或確切的組成物、方法、步驟、或具體實施例，如明顯改良及相等者對熟知此技藝者將是顯而易見的，及因此本發明僅限於最大範圍，該範圍可合法地符合所附的申請專利範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

文獻

Buisson, B., Bertrand, D., 1998, Open-channel blockers at the human $\alpha 4 \beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol. Pharmacol.* 53, 555-563.

Fan, P., 1994, Effects of antidepressants on the inward current mediated by 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 112, 741-744.

Greenshaw, A.J., Silverstone, P.H., 1997, The non-antiemetic uses of serotonin 5-HT₃ receptor antagonists. *Clinical pharmacology and therapeutic applications. Drugs* 53, 20-39.

Parsons, C.G., Danysz, W., Bartmann, A., Spielmanns, P., Frankiewicz, T., Hesselink, M., Eilbacher, B., Quack, G., 1999, Amino-alkylcyclohexanes are novel uncompetitive NMDA receptor antagonists with strong voltage-dependency and fast blocking kinetics: in vitro and in vivo characterization. *Neuropharmacology* 38, 85-108.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 作為 5 - H T₃ 與神經元菸鹼受體拮抗劑之 1 - 胺基 - 烷基環己烷)

某些 1 - 胺基 - 烷基環己烷具有系統性活性的 5 H T₃ 與菸鹼受體拮抗劑，且用於起因於 5 - 羥色胺能或菸鹼能的傳送的混亂之狀況的發展的抑制作用或減輕作用，給予其在治療 C N S - 失調方面的廣泛使用。用於此目的的醫藥組成物及使用彼之方法、及治療狀況的方法被揭示，該狀況藉由使用 5 H T₃ 或菸鹼受體拮抗劑的使用而予以減輕。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

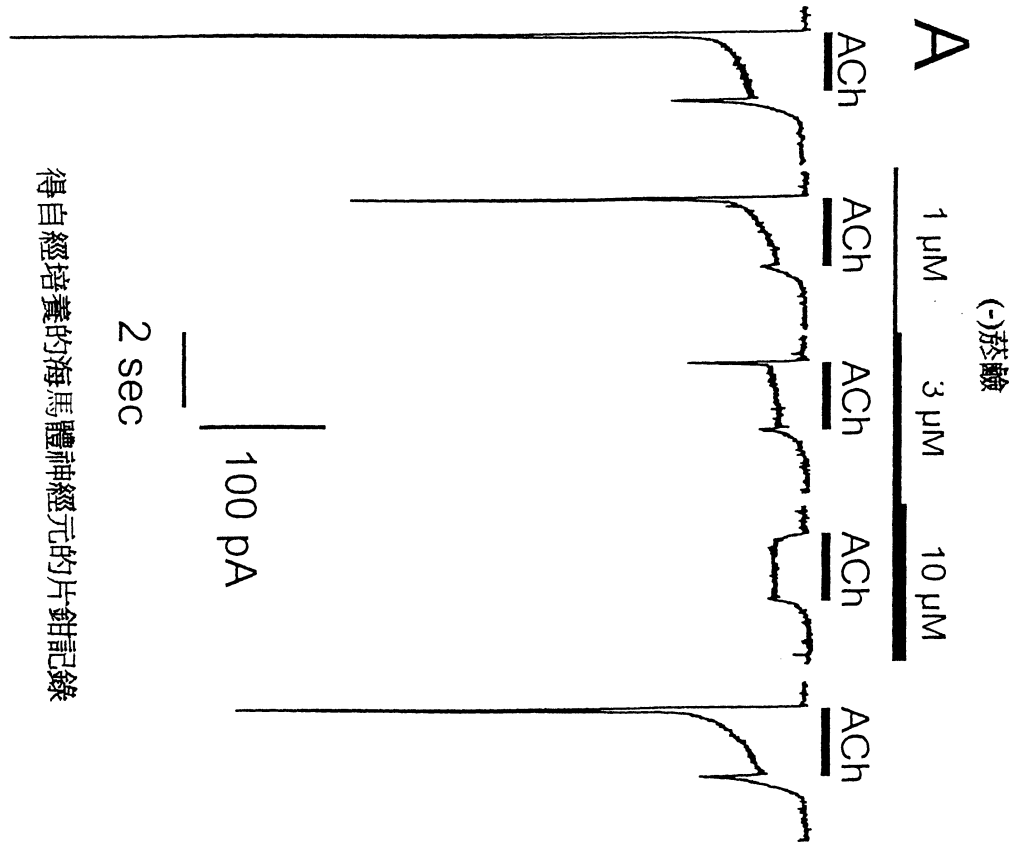
英文發明摘要 (發明之名稱：)

1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANES AS 5-HT₃ AND NEURONAL NICOTINIC
RECEPTOR ANTAGONISTS

Certain 1-aminoalkylcyclohexanes are systematically-active 5HT₃ and nicotinic receptor antagonists and are useful in the inhibition of progression of or alleviation of conditions resulting from disturbances of serotonergic or nicotinic transmission giving them a wide range of utility in the treatment of CNS-disorders. Pharmaceutical compositions thereof for such purpose and method of making same, as well as a method-of-treating conditions which are alleviated by the employment of a 5HT₃ or neuronal nicotinic receptor antagonist.

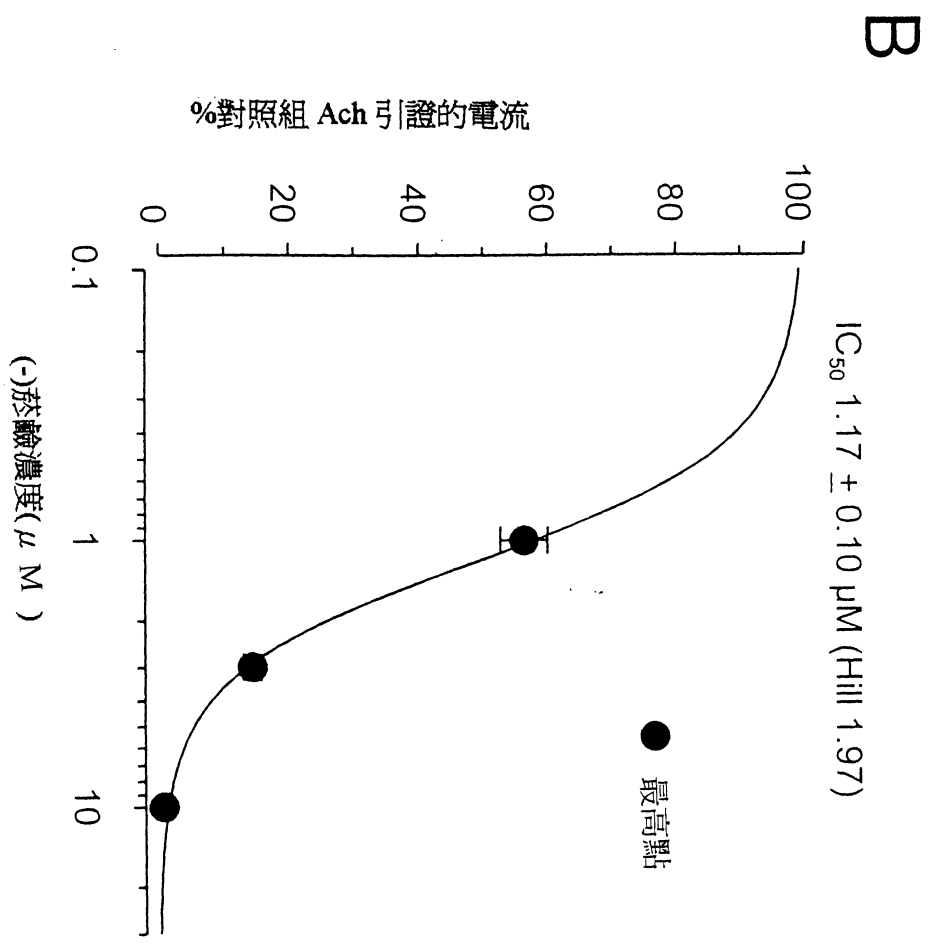
訂

線



得自經培養的海馬體神經元的片鉗記錄

圖 2



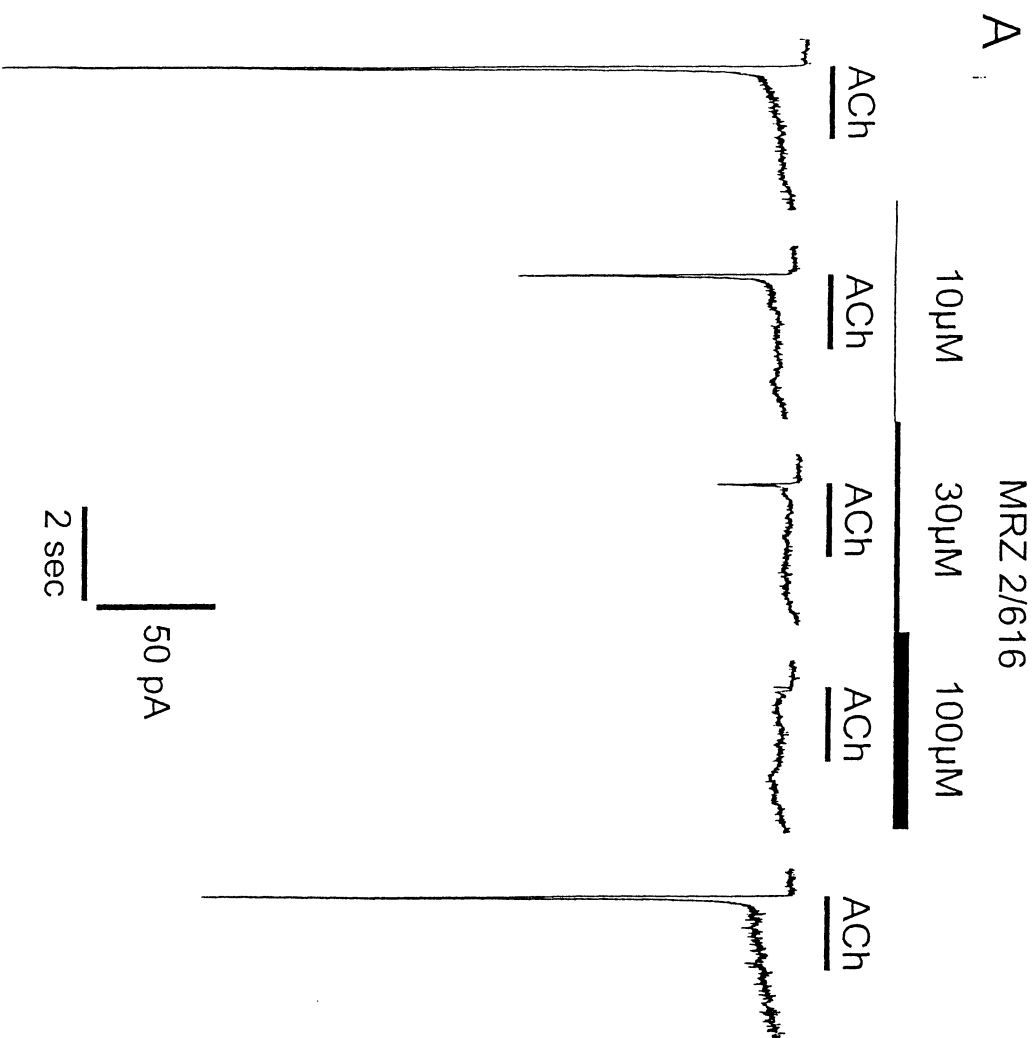
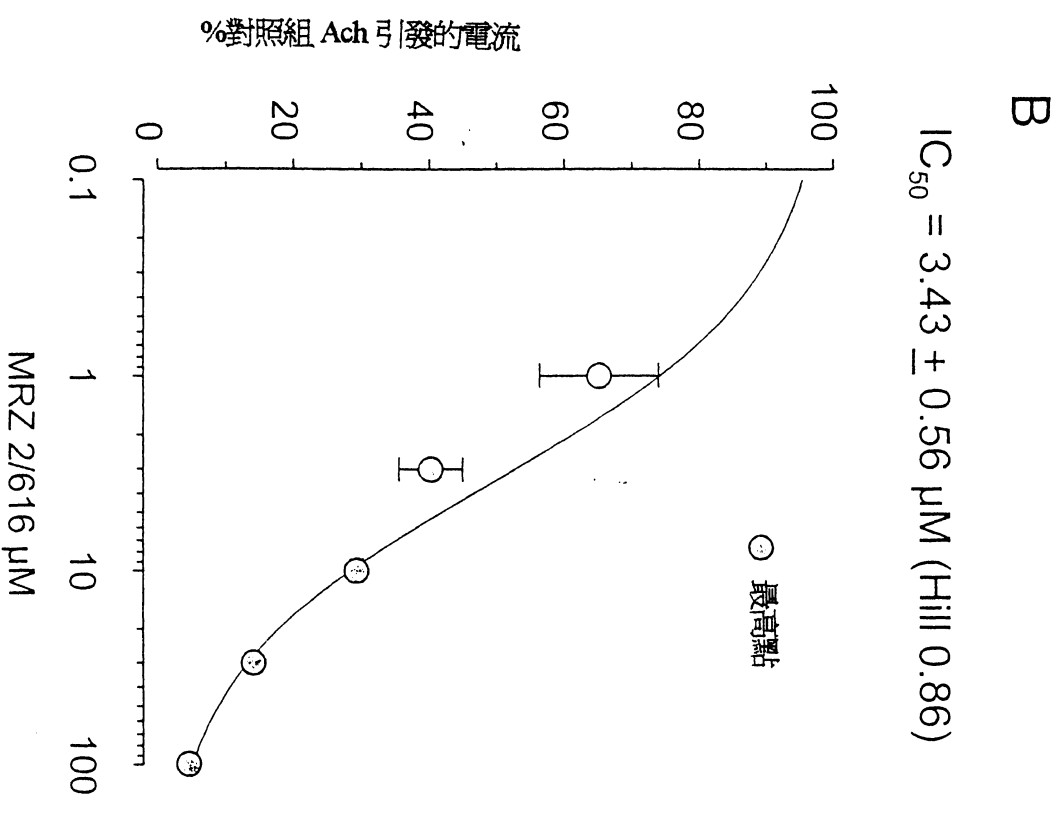


圖 3



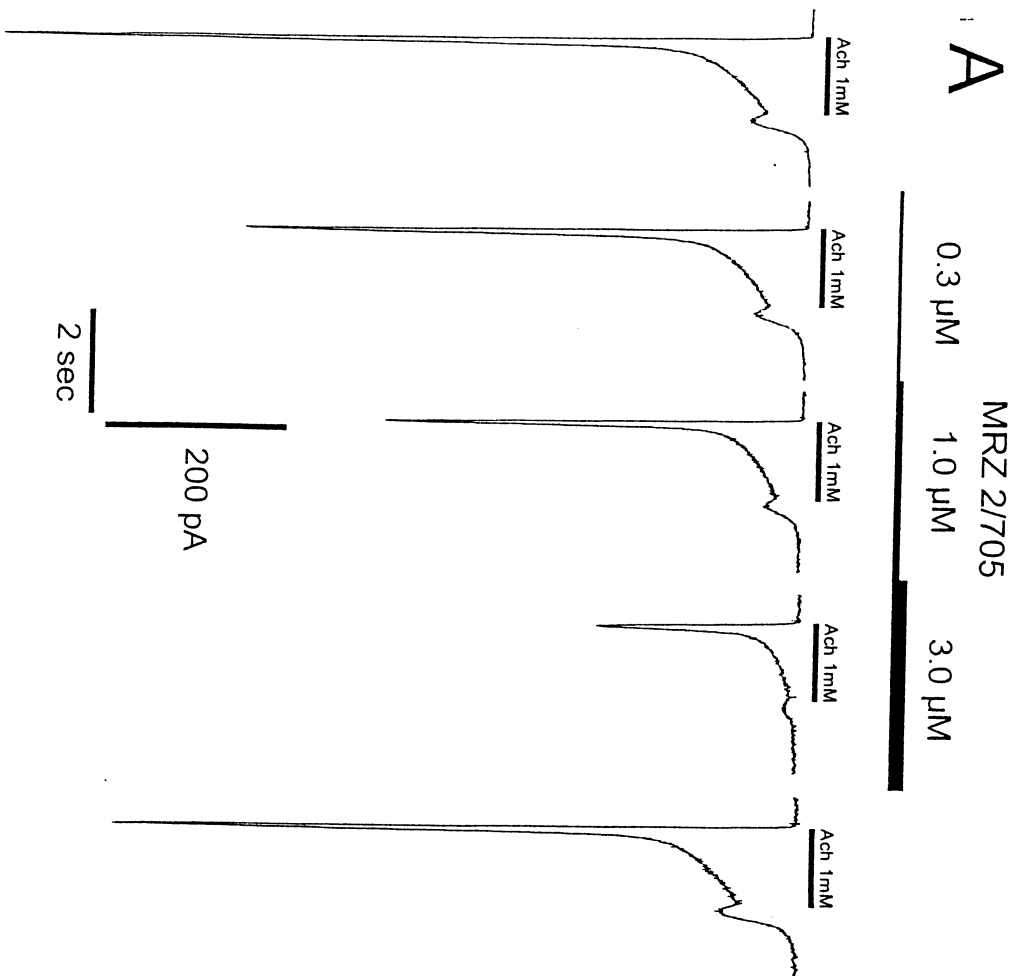
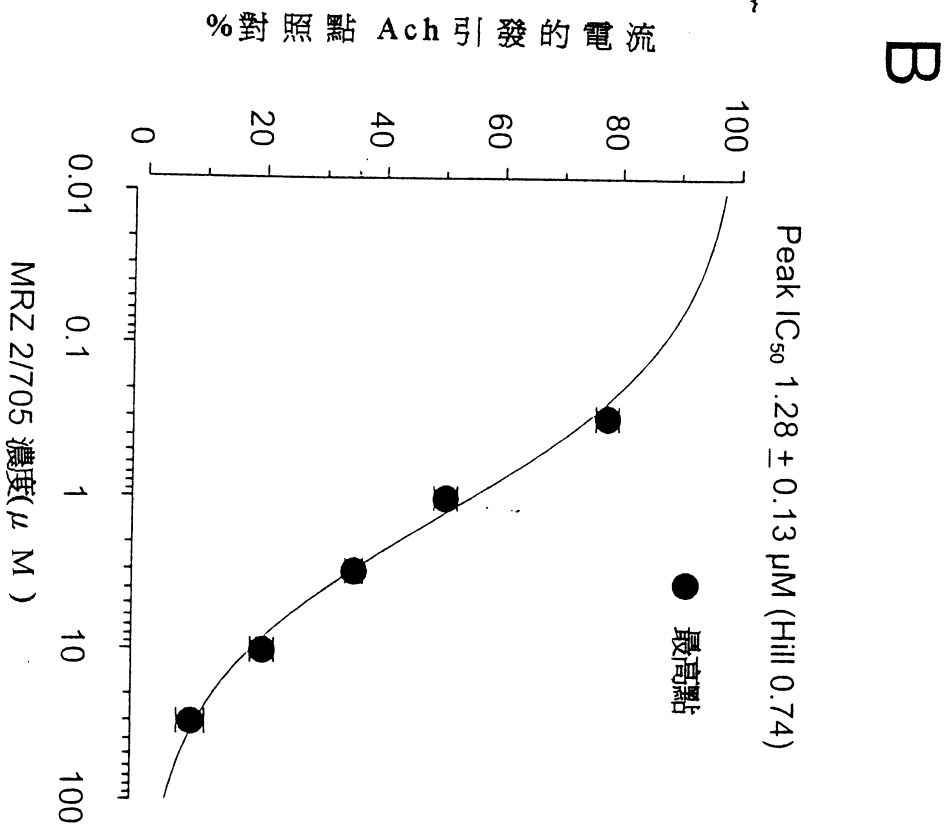


圖 4



申請日期	90 年 5 月 14 日
案 號	90111488
類 別	C07C 21/00

公告本

91 年 11 月 11 日修正
補充

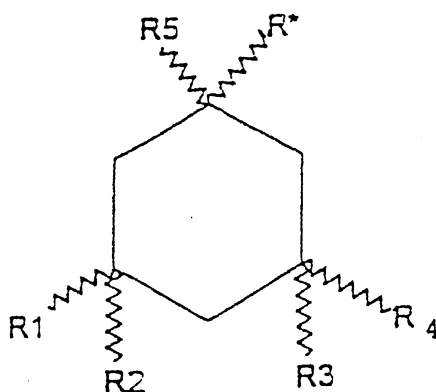
(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 593223		
一、發明 名稱	中 文	作為 5-HT ₂ 與神經元菸鹼受體拮抗劑之 1-胺基-烷基環己烷
	英 文	1-amino-alkylcyclohexanes as 5-HT ₂ and neuronal nicotinic receptor antagonists
二、發明 人	姓 名	(1) 克利斯朵夫·帕森斯 Parsons, Christopher Graham Raphael (2) 渥希·丹茲 Danysz, Wojciech (3) 馬克斯·哥德 Gold, Markus R. (1) 英國 (2) 波蘭 (3) 德國
	國 籍	(1) 德國尼德霍華邦街三十八號 Wartbaumstrasse 38, D-61130 Nidderau, Germany
	住、居所	(2) 德國狄魯·弗迪加坦十六號 Vor Den Garten 16, D-61130 Nidderau, Germany (3) 德國諾罕克倫奇路九號 Kranichstrasse 9, D-64569 Nauheim, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 梅茲製藥有限兩合公司 Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國法蘭克福緬因艾肯海梅蘭德路一〇〇至一 〇四號 Eckenheimer Landstrasse 100-104, D-60318 Frankfurt/Main, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 克里斯汀·帕特斯奇 Pertschy, Christian

六、申請專利範圍

修正
92年8月22日
補充

1. 一種用於治療活體動物以抑制疾病發展或減輕疾病之醫藥組成物，該疾病藉由 5HT₃ 或神經元菸鹼受體拮抗劑予以減輕，此醫藥組成物包括有效量選自下式的 1-胺基烷基環己烷化合物，



其中 R* 為 $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

其中 $n+m = 0, 1$ 或 2

其中 R¹ 至 R⁷ 獨立地選自氫及低級烷基 (1-6C)，其中 R⁸ 與 R⁹ 獨立地選自氫與低級烷基 (1-6C)，或一起為低級伸烷基 $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 為 2 至 5，及其光學異構物、對映異構物、水合物、與醫藥上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中至少 R¹、R⁴ 及 R⁵ 為低級烷基。

3. 如申請專利範圍第 2 項的醫藥組成物，其中 R¹ 至 R⁵ 為甲基。

4. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R¹ 為乙基。

5. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R² 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

乙基。

6.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R^3 為乙基。

7.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R^4 為乙基。

8.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R^5 為乙基。

9.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R^5 為丙基。

10.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R^6 或 R^7 為甲基。

11.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中 R^6 或 R^7 為乙基。

12.如申請專利範圍第 2 項的醫藥組成物，其中 X 為 4 或 5。

13.如申請專利範圍第 3 項的醫藥組成物，其中 X 為 4 或 5。

14.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中被治療或抑制的疾病係選自嘔吐、焦慮失常、精神分裂症、藥物及酒精濫用失調、憂鬱症、認知障礙、阿茲海默症、小腦型震顫、帕金森症、杜萊德症、疼痛及食慾失調等。

15.如申請專利範圍第 1 項的醫藥組成物，其中該化合物係選自

1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，

(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

- 1-胺基-1-丙基-3,3,5,5-四甲基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3,5(反式)-四甲基環己烷(軸上-胺基)，
- 1-胺基-1,3,5,5-四甲基-3-乙基環己烷(非對映異構物混合物)，
- 1-胺基-1,3,5-三甲基環己烷(非對映異構物混合物)，
- 1-胺基-1,3-二甲基-3-丙基環己烷(非對映異構物混合物)，
- 1-胺基-1,3(反式),5(反式)-三甲基-3(順式)-丙基環己烷，
- 1-胺基-1,3-二甲基-3-乙基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3-三甲基環己烷，
- 1-胺基-1,3(反式)-二甲基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基-3(反式)-丙基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基-3(反式)-乙基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3-三甲基-5(順式)-乙基環己烷，
- 1-胺基-1,3,3-三甲基-5(反式)-乙基環己烷，
- N-甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基環己烷，
- N,N-二甲基-1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-3(順式)-異丙基環己烷，
- 1-胺基-1,5,5-三甲基-3(反式)-異丙基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基-3(順式)-乙基環己烷，
- 1-胺基-1-甲基-3(順式)-甲基環己烷，
- 1-胺基-5,5-二乙基-1,3,3-三甲基環己烷，與

(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

N-(1,3,3,5,5-五甲基環己基)吡咯啉，
及上述任何一者之光學異構物、對映異構物、水合物、與
醫藥上可接受的鹽類。

16.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之醫藥組成
物，進一步包含一或多種醫藥上可接受的稀釋劑、賦形劑
或載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正
補充

92年2月17日

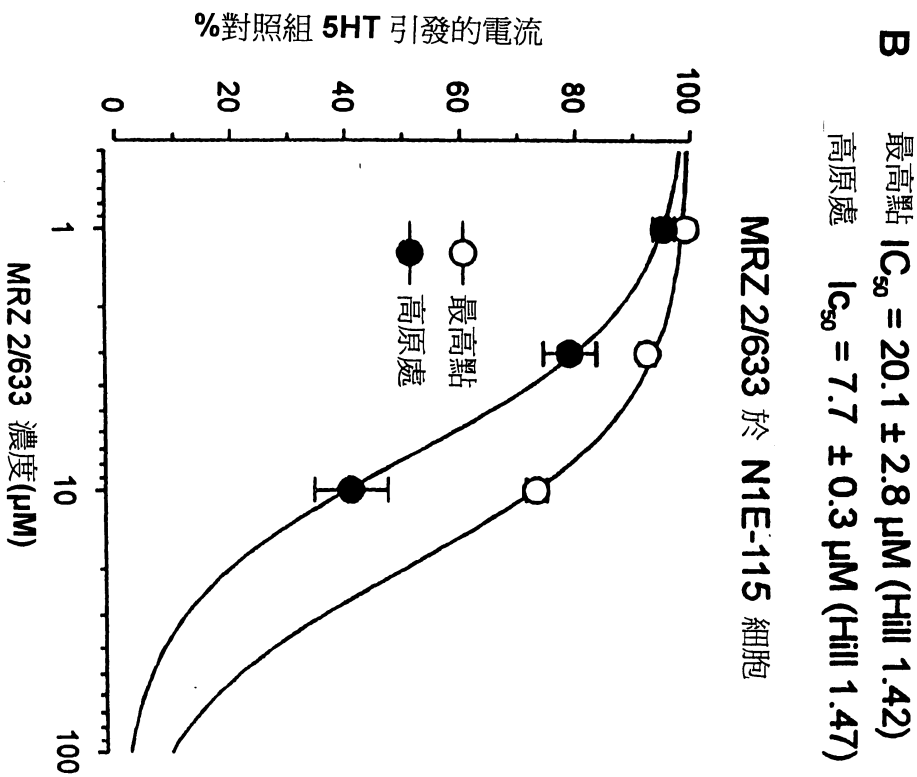
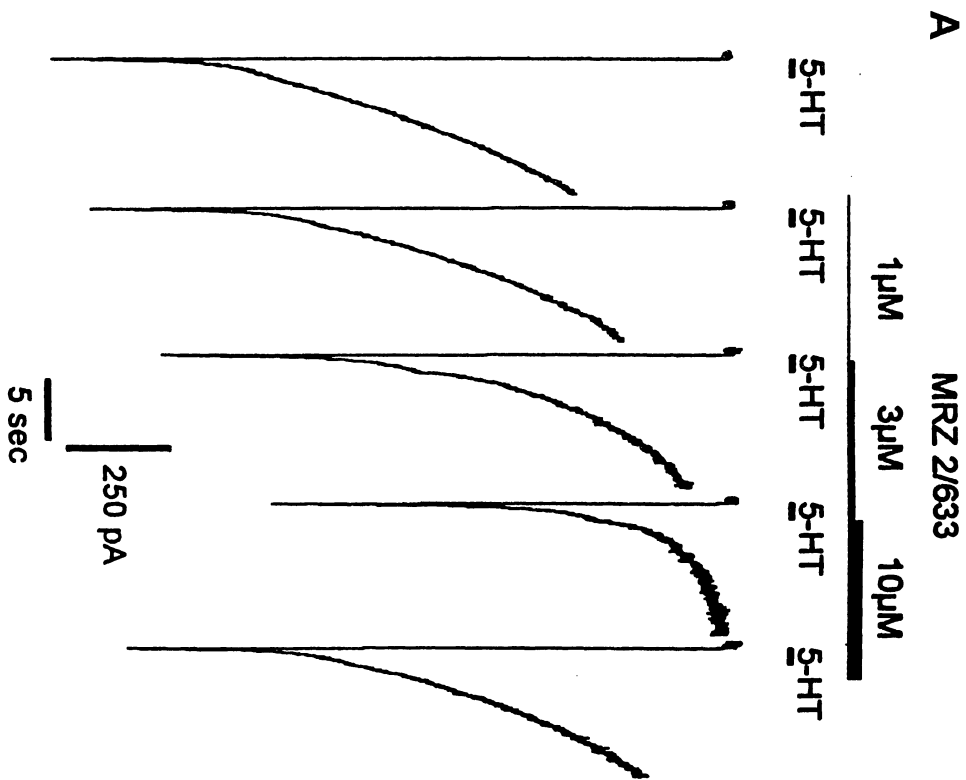


圖 1