

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95178357

C07D 451/06 2006.01

※ 申請日期： 95.10.18

※IPC 分類： A61K 31/46 2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

神經研究公司 / NEUROSEARCH A/S

代表人：(中文/英文)

培德 菲林 / VELLING, PEDER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

丹麥 DK-2750 貝勒魯普,佩德斯特街 93 號

93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, Denmark

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / Denmark

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 丹 彼德斯 / PETERS, DAN

2. 比基特 L. 艾利克森 / ERIKSEN, BIRGITTE L.

3. 艾爾莎貝特 約斯特賈德 尼爾森 /

NIELSEN, ELSEBET OSTERGAARD

4. 約翰 保羅 瑞朵洛伯 / REDROBE, JOHN PAUL

5. 古納 M. 歐爾森 / OLSEN, GUNNAR M.

200804367

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞典 / Sweden
2. 丹麥 / Denmark
3. 丹麥 / Denmark
4. 英國 / UK
5. 丹麥 / Denmark

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

丹麥；2005.11.11；PA 2005 01565

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有用於作為單胺神經傳導物質再吸收抑制劑之新穎 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷衍生物。

另一方面，本發明係關於這些化合物於治療方法上的用途及關於包含本發明化合物的醫藥組成物。

【先前技術】

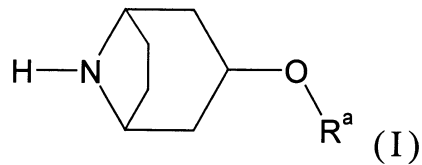
近來，血清素再吸收抑制劑(SSRIs)用在數種中央神經系統障礙治療的治療上具有效果，包括抑鬱症及驚慌病。SSRIs 因其效果、良好的耐受性及易於服用而廣為精神病醫師及基層保健醫療師接受。然而，其伴隨著一些不欲的特徵。

因此，當考慮到單胺神經傳導物質血清素、多巴胺及正腎上腺素的再吸收活性時，有優化藥理學數據的化合物仍是非常需要的，諸如血清素再吸收對去甲腎上腺素及多巴胺再吸收的活性比率。

WO 2004/113334(NeuroSearch A/S)揭示了有用於作為單胺神經傳導物質再吸收抑制劑之 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷衍生物。

【發明內容】

第一方面，本發明提供一分子式 I 的化合物：



任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^a 定義如下。

第二方面，本發明提供一醫藥組成物，包括本發明化合物在治療上的有效量、任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類，伴隨至少一種藥學上可接受之載體、賦形劑或稀釋液。

另一方面，本發明提供本發明化合物，任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類的用途，其係用於製造用於治療、預防或減輕哺乳動物包括人類之疾病、障礙或症狀的醫藥組成物，此疾病、障礙或症狀乃為在中樞神經系統中，對單胺神經傳導物質再吸收的抑制之反應。

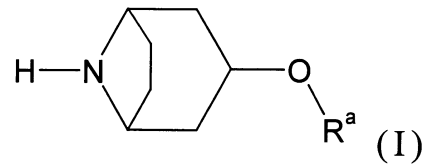
又另一方面，本發明係關於治療、預防或減輕活動物體，包括人類，之疾病、障礙或症狀的方法，該疾病、障礙或症狀係中樞神經系統中對單胺神經傳導物質再吸收的抑制之反應，該方法包括對該活動物體投與其所需之治療有效量的本發明化合物、任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類。

從以下詳述及實施例，本發明另外的目的對於熟習此技術者為明顯的。

【實施方式】

8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷衍生物

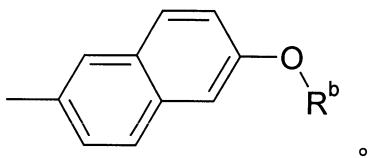
首先，本發明提供一分子式 I 的化合物：



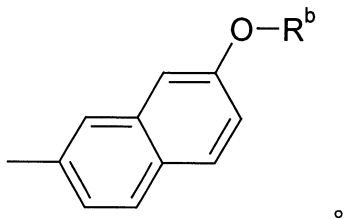
任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^a 表示萘基，此萘基由 $-O-R^b$ 取代之，其中 R^b 代表氫、烷基、環烷基、環烷烷基、烯基或炔基；且該萘基係視情況進一步經一或多個獨立選自如下群組組成的取代基所取代：鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羥基、胺基、硝基、氧代、烷氧基、環烷氧基、烷基、環烷基、環烷烷基、烯基和炔基。

在一個具體實例中， R^a 代表經 $-O-R^b$ 取代的萘基。

在另外的具體實例中， R^a 代表



在更進一步的具體實例中， R^a 代表



在另外的具體實例中， R^b 代表氫。

在更進一步的具體實例中， R^b 代表烷基，諸如甲基、乙基或異丙基。

在一特別的具體實例中，本發明化合物為外型-3-(6-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷；外型-6-(8-氮

雜-雙環[3.2.1]辛基-3-基氧基)-萘酚-2-醇;外型-3-(6-乙氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷;外型-3-(6-異丙氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷;外型-3-(7-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷;任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物,或其藥學上可接受之鹽類。

任何二個或更多上述具體實例的組合皆被考慮落於本發明的範圍中。

取代基定義

在本發明內容中,鹵基表示氟、氯、溴或碘。

在本發明內容中,烷基基團係指單價飽合、直鏈或分支的碳氫鏈。該碳氫鏈較佳含有一至六個碳原子(C_{1-6} -烷基),包括戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基及異己基。在一較佳的具體實例中,烷基代表 C_{1-4} 烷基基團,包括丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。在另外本發明較佳的具體實例中,烷基代表 C_{1-3} 烷基基團,其特別是甲基、乙基、丙基或異丙基。

在本發明內容中,烯基基團係指含有一或多個雙鍵的碳鏈,包括二烯、三烯及多烯。在一較佳的具體實例中,本發明的烯基基團包含二至六個碳原子(C_{2-6} -烯基),其包括至少一個雙鍵。在一最佳的具體實例中,本發明的烯基基團為乙烯基;1-或2-丙烯基;1-、2-或3-丁烯基或1-、3-丁二烯基;1-、2-、3-、4-或5-己烯基或1,3-己二烯基或1,3,5-己三烯基。

在本發明內容中，炔基基團係指含有一或多個參鍵的碳鏈，包括二炔、三炔及多炔。在一較佳的具體實例中，本發明的炔基基團包含二至六個碳原子(C_{2-6} -炔基)，其包括至少一個參鍵。在一最佳的具體實例中，本發明的炔基基團為乙炔基；1-或2-丙炔基；1-、2-或3-丁炔基或1-、3-丁二炔基；1-、2-、3-、4-戊炔基或1,3-戊二炔基；1-、2-、3-、4-或5-己炔基或1,3-己二炔基或1,3,5-己三炔基。

在本發明內容中，環烷基基團係指環狀的烷基基團，較佳係包含三至七個碳原子(C_{3-7} -環烷基)，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及環庚基。

烷氧基為O-烷基，其中烷基定義如上。

環烷氧基意指O-環烷氧基，其中環烷基定義如上。

環烷烷基意指如上述之環烷基及如上述之烷基，例如環丙基甲基。

胺基為 NH_2 或NH-烷基或N-(烷基) $_2$ ，其中烷基定義如上述。

藥學上可接受之鹽

本發明之化合物可以任何適當的型式被提供用於所欲的投藥。適當的型式包括藥學上(例如生理學上的)可接受之鹽類及本發明化合物的前體藥物及前驅藥物形式。

藥學上可接受之添加鹽的例子但不僅限於此，包括無毒性無機及有機酸添加鹽，諸如鹽酸、溴酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、蟻酸鹽、醋酸鹽、烏頭酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、

思波酸鹽、庚酸鹽、焦磷酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、縮蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲基磺酸鹽、萘酚-2-磺酸鹽、磷苯二甲酸鹽、水楊酸鹽、山梨酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽及類似者。這些鹽類的製程已廣為人所知並詳述於文獻中。

其它的酸類諸如草酸，其可能為藥學上所不能接受，但在配製鹽類時於配製本發明化合物及其藥學上可接受之添加鹽時可能作為有用的中間物。

本發明化合物的藥學上可接受之陽離子鹽類包括但不僅限於，含有陰離子基團之本發明化合物的鈉、鉀、鈣、鎂、鋅、鋁、鋰、膽鹼、離胺及胺鹽及類似者。此類陽離子鹽類可以為人熟知的製程形成並詳述於此技藝中。

本發明內容中，含有 N-之化合物的“鎘鹽”，亦被認為可作為藥學上可接受鹽類。較佳的鎘鹽包括烷基-鎘鹽、環烷基-鎘鹽及環烷烷基-鎘鹽。

本發明化合物的前體或前驅藥物形式的例子，依本發明適合的前體藥物實例包括受過一或多個反應性或可衍生性修飾的母化合物。其中特別令人感興趣的為在羧基、羥基、或胺基受到修飾的化合物。適當的衍生物例子為酯或胺。

本發明化合物可能以可溶或不可溶的形式伴隨藥學上可接受的溶劑，如水、乙醇及類似者。不可溶形式可能包括水合形式如單水合，二水合、半水合、三水合、四水合及類似者。一般，對於本發明的目的，可溶的形式被認為

等同於不可溶的形式。

立體異構物

本發明化合物可能存在不同的立體異構物可被熟按此技術者所理解，包括鏡像異構物、非鏡像異構物、或順反異構物。

本發明包括所有此類異構物及任合其混合物，包括消旋性混合物。

更進一步，位於 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷之分子式骨架位置 3 上的取代基-O-R^b，可特別為外或內構形。在本發明的一個具體實例中，位置 3 上的取代基為外構形。在本發明的另一個具體實例中，位置 3 上的取代基為內構形。

本發明包括所有此類異構物及任合其混合物，包括消旋性混合物。

消旋性形式可能能用已知的方法及技術分出光學相反物。一個分離異構鹽的方法，乃是藉由光學活性酸的利用，並藉由鹼處理而放出光學活性胺化合物。另外從旋性混合物分出光學相反物的方法，乃是基於對光學活性的混合物的色層分析法。因此本發明的消旋性化合物可能能被分出其光學相反物，例如藉由 d-或 l-(酒石酸、扁桃酸或樟腦磺酸)鹽類的部分結晶作用。

可藉由將本發明化合物與光學活性被活化的羧酸反應形成非鏡像異構性胺來分離本發明化合物，其中該光學活性被活化的羧酸例如衍生自(+)或(-)苯丙胺酸、(+)或(-)苯甘胺酸、(+)或(-)樟腦烷酸者，或藉由將本發明化合物與光

學活性氯甲酸鹽或相似者反應形成非鏡像異構性胺基甲酸鹽來分離本發明化合物。

其它分出光學異構物的方法為此技藝中已知者。此類方法包括在由 Jaques J, Collet A, & Wilen S 於 “Enantiomers, racemates, and Resolutions” ,John Wiley and sons, New York (1981)中所述者。

光學活性化合物亦能被以光學活性起始物質或中間物來備製。

標記化合物

本發明化合物可以其標記或無標記形式使用。在本發明的內容中，標記化合物具有一或多個原子被具有與自然界中常發現的原子質量或原子數不同的原子所置換。標記可使此處所指化合物易於被定量偵測。

本發明被標記的化合物在作為偵測工具上、放射線追蹤劑、不同偵測方法的偵測劑及作為活體內受體影像的目的上，可能有其功能。

本發明被標記異構物，以至少含有一個放射性核種作為標記者較佳。發出放射性核種的正電子適用於各方面。在本發明的內容中，放射性核種由 ^2H (重氫)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 及 ^{18}F 中選取較佳。

偵測本發明被標記異構物的物理方法，可由正子斷層掃描(PET)、單光子電腦斷層攝影(SPECT)、核磁共振光譜(MRS)、核磁共振影像(MRI)及電腦斷層掃描(CAT)或其合併使用的方式中來選擇。

製備方法

本發明化合物可由傳統化合物合成的方式製備，例如已詳述於操作實施例中者。用於本發明應用中所描述方法的起始物質為已知或可容易地從商業可獲得的化學品以慣用方法製備。

本發明的一個化合物亦可能利用傳統的方法轉變成本發明的其它化合物。

此處所述之反應終產物可藉由傳統技術分離出，例如藉由萃取、結晶、蒸餾、色層分析等等。

生物活性

本發明的化合物可能被測試其在神經突觸體對單胺多巴胺、正腎上腺素及血清素的抑制再吸收能力，例如敘述於 WO 97/30997 者。基於在這些測試觀察到的被平衡活性，本發明化合物被認為對哺乳動物包括人類的疾病、失調、症狀的治療或紓緩具有效果，這些疾病、失調或症狀在中樞神經系統中，會對單胺神經傳導物質再吸收的抑制有所反應。

在一個特別的具體實例中，本發明化合物被認為對情感性疾病、憂鬱症、非典型憂鬱症、憂鬱症引起的疼痛、重憂鬱、輕憂鬱、躁鬱症、第一型雙極性疾病、第二型雙極性疾病、循環情緒症、因一般醫學狀況造成的情感性疾病、物質誘發之情感性疾病、假性癡呆、甘瑟氏症、強迫症、恐慌症、無曠野恐懼症的恐慌症、伴隨曠野恐懼症的恐慌症、無恐慌症病史的曠野恐懼症、恐慌發作、記憶損

害、失憶、注意力不足過動障礙症、肥胖、焦慮、廣泛性焦慮症、飲食性疾病、帕金森氏症、帕金森症狀、失智症、老化失智症、老年癡呆、阿茲海默症、後天免疫缺乏症候群失智症綜合症、老化造成記憶異常、特定對象畏懼症、社會畏懼症、社會焦慮障礙、創傷後壓力症、急性壓力障礙、藥癮症、藥物濫用、可卡因濫用、尼古丁濫用、菸草濫用、酒癮證、酒精中毒、偷竊狂、疼痛、慢性疼痛、發炎疼痛、神經病變性疼痛、三叉神經痛、緊縮型頭痛、憂鬱症伴隨疼痛、纖維肌痛、關節炎、骨性關節炎、類風濕性關節炎、背痛、癌症疼痛、燥腸疼痛、燥腸症、手術後疼痛、切除後疼痛症狀(PMPS)、中風後疼痛、藥物引起神經病變、糖尿病性神經病變、交感神經系統維持性疼痛、三叉神經痛、牙疼、肌筋膜疼痛、幻肢痛、暴食症、經前症候群、經前焦慮症候群、後黃體期症候群、創傷後症候群、慢性疲勞症候群、尿失禁、急迫性尿失禁、夜間遺尿、性功能障礙、早洩、勃起困難、勃起異常、女性器官早熟、不寧腿症候群、週期性肢動症、飲食障礙、心因性厭食症、睡眠障礙、廣泛性發展障礙、自閉症、亞斯柏格症、雷特氏症候群、兒童期崩解症、學習障礙、動作技能異常、不語症、拔毛症、猝睡病、中風後憂鬱、中風引起腦部受損、中風引起神經受損、妥瑞症候群、耳鳴、抽蓄異常、身體變形症、對立反抗症或中風後障礙的治療或紓緩具有效果。在一較佳的具體實例中、本發明化合物被認為對憂鬱的治療、預防或減輕是有用的。

現在思考適當的活性藥理成分(API)的劑量，為每天約 0.1 至約 1000 毫克 API，每天約 10 至約 500 毫克 API 更佳，每天約 30 至約 100 毫克 API 最佳，依投藥的模式、投藥時藥物的形式、指示考量、受試者及包括受試者體重、醫師及獸醫的偏好或經驗來做考量。

本發明化合物，以次微莫耳濃度及微莫耳濃度的範圍內而能表現出生物活性者較佳。例如從低於 1 至約 100 微莫耳濃度。

醫藥組合物

在另一方面，本發明提供新穎醫藥組合物，其包括本發明化合物在治療上的有效量。

當本發明化合物用於治療時，可能以未經加工化合物的形式投藥，其操作上較偏向於以生理可接受鹽類的形式、在藥物組合物中，與一或更多的佐劑、賦形劑、載體、緩衝液、稀釋液及/或其它習慣上藥物輔助劑，以表現其活性成分。

在一較佳的具體實例中，本發明提供了醫藥組合物，其包括了本發明的化合物或藥理學上可接受之鹽類或其衍生物，伴隨著一或多個藥理學上可接受之載體及操作上已知且在此技藝中已使用的其他治療性及/或預防性成分。載體必需在意義上能與其他配方成分相容並且不會傷害其接受者。

本發明的醫藥組成物可為該些適於口服投藥、肛門投藥、支氣管投藥、鼻腔投藥、肺部投藥、局部(包括口腔及

舌下)投藥、經皮投藥、陰道或非腸道投藥(包括皮膚、皮下、肌肉、腹膜內、靜脈內、動脈內、腦內、眼內注射或灌入)或藉由吸入或吹入以適當的形式投藥，包括以粉末狀及液態汽化投藥或藉由緩釋系統投藥者。適當的緩釋系統的例子包括含有本發明化合物的半可透性固態疏水性聚合物模組，此模組可為經塑形物品的形式，舉例如片狀或為微膠囊。

本發明化合物，伴隨慣用的佐劑、載體或稀釋劑，可被做成醫藥組成物及其單位劑量的形式，此形式包括固體，特別是藥片、填充膠囊、粉末、粒狀型式，液體，特別是水狀或非水狀溶液、懸浮液、乳化液、凝膠亦或為填充這些液體之填充膠囊，全部可作為口服、肛門栓劑投藥及無菌可注射性非腸道投藥。這些藥物組合及其單位劑量形式，可能包含依傳統比例加入的傳統成分，具有或不具有添加性主要活性化合物，而這些單位劑量形式可能包括任何適合的相當於每日劑量的有效量範圍的活性成分。

本發明化合物可能以多種不同的口服及非腸道形式投藥。對於熟知此方面技術者明顯的是，以下劑量型式可包含不是本發明化合物，就是本發明化合物在藥學上可接受之鹽類作為活性成分。

為了從本發明化合物製備醫藥組成物，醫藥上可接受載體可為固體或液體。固體型式製備物，包括粉末、藥片、藥丸、膠囊、藥包、栓劑及分散性粒劑。固態載體可能為一或更多物質，此物質可能為一或更多物質，其作用可能

如稀釋劑、香味劑、溶劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、保存劑、藥片崩解劑或披覆劑。

在粉末狀中，載體為極細分開的固體，其係與極細分開的活性成分混合。

在藥片中，活性成分與具有必要結合力的載體，依適當比例包裝成想要的形狀及大小。

粉末和藥片較佳含有百分之五或十到約百分之七十的活性化合物。適當的載體為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、纖維素膠、低熔點蠟、可可脂及與以上類似者。名詞“製備”意指包括具有包覆性物質的活性化合物的配方，此時載體提供一膠囊，在此膠囊中具有載體或不具載體的活性成分被載體所包圍，而因此連接一起。包括藥包及錠劑亦相似。藥片、粉末、膠囊、藥丸、藥包及錠劑，能以固態型式來口服投藥。

為了製備栓劑，一種低熔點蠟，諸如脂肪酸甘油脂或可可脂的混合物首先會被熔解，之後活性成分藉由攪拌而被均質地打散。熔解後的均質混合物，填充入方便的大小鑄模中，以冷卻固化。

適合做為陰道投藥成分者，可能以子宮套、止血棉塞、乳脂、凝膠、糊、泡沫或噴霧的形式呈現，其除了活性成分外，含有此技藝中已知的載體。

液態製備物，包括溶液、懸浮液及乳化劑，例如水或水-丙烯乙二醇溶液。例如，腸道外注射液體製備物，能與

水丙烯乙二醇溶液配置成溶液。

根據本發明的化合物可能被配製成腸胃外投藥(例如注射，舉例如快速注射或連續性注射)並可能於濃縮液中以單位劑量的型式、針筒裝注射劑、小量注射或已添加保存劑之多劑量保存器呈現。這些組成物可能採取如油水混合的懸浮液、溶液或乳化劑的型式，並可能包含配方劑，諸如懸浮性、穩定化及/或打散性試劑。或者，活性成分可能為從無菌分離所得到的滅過菌的固體粉末或將溶液冷凍乾燥所獲得者，在使用前加入適當的載體中，例如滅過菌的、無菌的水。

適合口服使用的水狀溶液，可隨所要的方式，藉由液化活性成分於水中，並添加適當的著色劑、調味劑、穩定或增濃劑來製備。

適合口服使用的水狀溶液，可藉由打散極細分離的活性成分於帶有黏性物質的水中，諸如自然或合成的膠、樹脂、甲基纖維素或其它已知的懸浮劑的方式被製造出來。

亦包含固體型式製備物，為了達到口服的目的，使用前先快速轉換成液體形式製備物。這類液體型式包括液體、懸浮液及乳化液。除了活性成分外，這些製備物可能包含著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝液、人造或自然甜味劑、分散劑、增濃劑、溶劑及與類似者。

為了達到局部投藥至表皮的目的，本發明化合物可能以如軟膏、乳霜或塗劑或穿皮貼片的方式配製。例如軟膏及乳霜可能被添加適當的增濃性及/或膠化性試劑，以被配

製成水或油狀物。塗劑可能被配製成水狀或油狀物，並且一般亦含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增濃劑或著色劑。

適合從口部局部投藥的成分，包括有調味基料之活性劑的錠劑，通常為蔗糖及阿拉伯膠或特拉加康斯樹膠；軟糖包含有惰性基料之活性成分，諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠；漱口水包含有適當液體載體的活性成分。

溶液或懸浮液藉由傳統工具，直接使用於鼻腔，例如滴管、移液管或噴劑。組成物可能為單一或多種劑量型式。

呼吸道投藥可能藉由噴霧劑來達成，其中活性成分由具有適當推進劑的壓力包提供，諸如氟氯碳化物(CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它適合的氣體。噴霧可能亦含有界面活性劑，諸如卵磷脂。藥物的劑量可能藉由定量筏控制。

或者，活性成分可能以乾粉末的形式提供，例如本化合物與適合的粉末基料的粉末混合物，例如乳糖、澱粉、澱粉衍生物，如羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。相當方便地，粉末載體會在鼻腔膠化。粉末成分可能以單位劑量的型式呈現，例如膠囊或藥盒，例如明膠或透明包裝，藉此可藉由吸入器等方式投藥。

為了達到呼吸道投藥目的組成物，包括鼻內組成物，此化合物一般為小顆粒，例如 5 微米或更小等級。這樣的顆粒大小可能可由已知的方法獲得，例如微小化。

當需要時，組成物可改變成有效成分而能持續釋放的

方式使用。

醫藥製備物較佳為單位劑量型式。在這種形式中，製備物被次分成包含適當有效成分劑量的單位劑量。單位劑量形式可能為包裝製備，包含不連續製備量，諸如包裝藥片、膠囊及裝有粉末的小藥瓶或精華液。單位劑量亦可為膠囊、藥片、藥包或錠劑，或者是以包裝形式裝有任何這些方式的適當藥量。

作為口服投藥的藥片或膠囊及作為靜脈投藥以及連續注射的液體為較佳的組成物。

對於配方及投藥技術的更詳細敘述可於最新編錄的 Remington's Pharmaceutical Science (Maack Publishing Co., Easton, PA) 中得知。

一治療上有效劑量意指能減輕症狀及病情的活性成分的量。治療效果及毒性，例如 ED_{50} 和 LD_{50} 可藉由針對細胞培養及實驗性動物之標準藥理學流程決定。治療性及毒性影響的劑量比率就是治療指數，並可以 LD_{50}/ED_{50} 的比率來表示。藥物組合以能表現出較大的治療指數者較佳。

投藥的劑量當然必須小心地依年齡、體重及個人治療狀態而有所調整，就像投藥的路徑、劑量形式及療法、想要的結果及準確的劑量，也一樣由操作人員視情況決定。

實際劑量乃需視疾病被治療時的的本質及嚴重性，並由醫師斟酌來決定，而這可能依本發明的特殊情境有所不同以產生想要的療效。然而，現在考慮適當治療的藥物組成，包含每單獨劑量約 0.1 至約 500 毫克的活性成分，較

佳為約 1 至約 100 毫克，最佳為約 1 至約 10 毫克。

活性成分可能以每天一或數種劑量的方式投藥。在某例中，一個滿意的結果可能由低到 0.1 微克/公斤 i.v.及 1 微克/公斤 p.o.獲得。劑量範圍的上限被認為約在 10 毫克/公斤 i.v.及 100 毫克/公斤 p.o.。以約 0.1 微克/公斤至約 10 毫克/公斤/天 i.v.的範圍及約 1 微克/公斤至約 100 毫克/公斤/天 p.o.被認為較佳。

治療方式

本發明另一方面提供治療、預防或減輕活體動物包括人類之疾病、障礙或症狀的方法，該疾病、障礙或症狀係在中樞神經系統中，對單胺神經傳導物質再吸收對抑制之反應，此法包括對一活體動物包括人類投與其所需之本發明化合物的有效量。

考慮適當的劑量範圍為每天 0.1 至 1000 毫克、每天 10-500 毫克，特別是每天 30-100 毫克，依一般投藥的模式、被投藥時的形式、投藥指示的方向、受試者及受試者之體重及精神病醫師、基層保健醫療師的偏好及經驗。當與其它文獻已知的化合物一起作為疾病治療時，劑量可能被減少。

實施例

本發明更進一步的參考下列實施例來闡釋，此例並不預期去限制本發明所主張的範圍。

一般：所有的反應包括氣體敏感性試劑或中間物皆在氮及

無水溶劑下進行。在製造流程中，硫酸鎂以乾燥試劑使用而溶劑則以減壓的方式蒸發掉。

內-苯甲酸 8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3 基酯

氯甲苯(84.3 克，600 毫莫耳)在 30 分鐘期間內、<30℃ 下，持續加至托品鹼(70.6 克，500 毫莫耳)、第三丁基醇鉀(67.3 克，600 毫莫耳)及 THF(500 毫升)的混合物中。此混合物在室溫下攪拌 2 小時。加入水(1 升)，接著以二乙基乙醚(2x500 毫升)萃取。有機相以水(2x200 毫升)洗兩次，接著加入氯化鈉(200 毫升)飽和水。將醚相乾燥移除掉並加入含有鹽酸的乙醇(170 毫升，3M)溶液。過濾沉澱的氯化氫並以二乙基乙醚清洗。藉由加入過量的氨水，接著以乙酸乙酯及二乙基乙醚萃取後得到自由鹼。產生 66.8 克(54%)。

內-苯甲酸 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3 基酯

2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯(75.0 毫升，544 毫莫耳)逐滴的加至內-苯甲酸 8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3 基酯(66.8 克，272 毫莫耳)及脫水甲苯(500 毫升)的混合物中。此混合物在室溫攪拌 1 小時，接著在 100℃ 攪拌 15 小時。接著加水(250 毫升)攪拌 1 小時。液相分離並且有機相以水(2x200 毫升)洗兩次。將中間物 3-苯甲醯 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸三氯甲基酯混合物乾燥蒸發。加入醋酸(350 毫升)，接著加入鋅(53.4 克，817 毫莫耳)歷時 3 小時的時間。加入水(100 毫升)，藉由加入冰來降溫並藉由加入濃縮氨水

(ca:400 毫升)來製造鹼，之後以二氯甲烷(2x300 毫升)萃取之。產生 44.5 克(61%)。

內-3-苯甲醯氧-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8 羧酸第三丁酯

於 0.5 小時內、室溫中，持續加入溶於 THF(100 毫升)的二-第三-丁基-二碳酸酯(39.9 克，183 毫莫耳)至內-苯甲酸 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3 基酯(44.5 克，166.4 毫莫耳)、三乙胺(67.4 克，666 毫莫耳)及 THF(250 毫升)之攪拌混合物中，接著攪拌 1 小時。加入水(1 公升)並以二乙基乙醚萃取(2x300 毫升)。收集的醚相以水(2x200 毫升)清洗兩次，乾燥並蒸發。產生 60.1 克(100%)。

內-3-羥基 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8 羧酸第三丁基酯

將內-3-苯甲醯氧-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8 羧酸第三丁基酯(55.0 克、166 毫莫耳)、氫氧化鈉(11.2 克、199 毫莫耳)及乙醇(99%、400 毫升)之混合物在室溫下攪拌 3 小時。藉由過濾分離出苯甲酸鈉並且將濾液蒸發。加入二乙基乙醚(200 毫升)並且殘餘的苯甲酸鈉藉由過濾分離出來並且將濾液蒸發。以石油磨碎產物。產生 30.0 克(80%)。熔點 139.5-140.8°C。

外型-3-(6-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁基酯

將三苯基膦(13.8 克、52.8 毫莫耳)溶於二氧陸園(100 毫升)

並冷卻至 8℃。將二乙基偶氮二羧酸酯(9.2 克、52.8 毫莫耳)在低於 15℃ 情況下加至此混合物，接著攪拌 15 分鐘。將內-3-羥基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁基酯(10.0 克、44.0 毫莫耳)及 6-甲氧基-2-萘酚(8.4 克、48.4 毫莫耳)加至此混合物。由於放熱反應導致溫度升至 32℃。此化合物於室溫攪拌 15 小時。加入鹽酸(300 毫升、1 莫耳濃度)後，藉由二乙基乙醚(2x200 毫升)進行萃取。將此混合物乾燥並蒸發。以二氯甲烷及 5% 甲醇作為溶劑，於矽膠上進行色層分析。將粗產物溶於二乙基乙醚(500 毫升)並以氫氧化鈉水溶液(3x200 毫升、1 莫耳濃度)洗之。將產物乾燥並蒸發。產生 11.0 克(65%)。

方法 A

外型-3-(6-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽

室溫下攪拌於醋酸中之外型-3-(6-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁基酯(11.0 克、24.7 毫莫耳)及氯化氫(60 毫升、1 莫耳濃度)混合物三個小時。加入二乙基乙醚(200 毫升)，以過濾分離產物。生產 7.2 克(91%)。熔點 237-239℃。

外-6-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛基-3-基氧基)-萘-2-酚鹽酸鹽

依據方法 A 製備之。熔點 293.5-293.9℃。

**外型-3-(6-乙氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷
鹽酸鹽**

依據方法 A 製備之。熔點 211-219°C。

**外型-3-(6-異丙氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛
烷鹽酸鹽**

依據方法 A 製備之。熔點 235-239°C。

**外型-3-(7-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷
鹽酸鹽**

依據方法 A 由 3-(7-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環
[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁基酯製備之。熔點 255°C。

測試範例

體外活性抑制

測試一些化合物於神經突觸體，抑制單胺神經傳導物質多巴胺(DA)、去甲腎上腺素(NA)及血清素(5-HT)的再吸收活性，如於專利 WO 97/16451 中所述。

測試值定義為 IC₅₀(能抑制 ³H-DA、³H-NA 或 ³H-5-HT 之專一性結合至 50%的測試物質之濃度(微莫耳濃度)。

藉由測試本發明選擇之化合物獲得測試結果如下：

表格 1

測試化合物	DA- 吸 入 IC50(μM)	NA- 吸 入 IC50(μM)	5-HT-吸入 IC50(μM)
實施例 A 的第一個化合物：外型-3-(6-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷	0.42	0.015	0.026
實施例 A 的最後一個化合物：外型-3-(7-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷	1.4	0.50	0.00042

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於有用於作為單胺神經傳導物質再吸收抑制劑之新穎 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷衍生物。

另一方面，本發明係關於這些化合物於治療方法上的用途及關於包含本發明化合物的醫藥組成物。

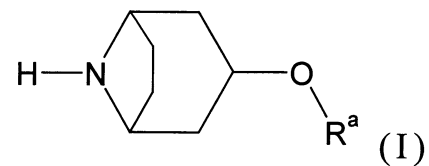
六、英文發明摘要：

This invention relates to novel 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane derivatives useful as monoamine neurotransmitter re-uptake inhibitor.

In other aspects the invention relates to the use of these compounds in a method for therapy and to pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention.

十、申請專利範圍：

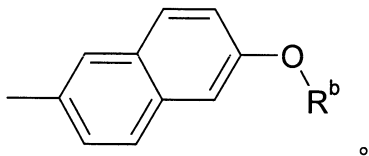
1. 一種分子式 I 之 8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷衍生物：



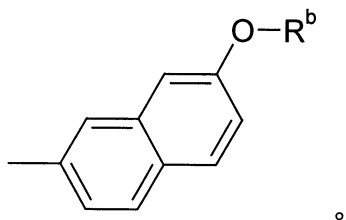
任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^a 表示萘基，此萘基由 $-O-R^b$ 取代，其中 R^b 代表氫、烷基、環烷基、環烷烷基、烯基或炔基；此萘基視情況更進一步地以一或多個獨立選自如下組成群組之取代基所取代：鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羥基、胺基、硝基、氧代、烷氧基、環烷氧基、烷基、環烷基、環烷烷基、烯基和炔基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^a 代表經 $-O-R^b$ 取代的萘基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^a 代表



4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^a 代表



5. 根據申請專利範圍第 1~4 項任一項之化合物，其中 R^b 代表氫。

6. 根據申請專利範圍第 1~4 項任一項之化合物，其中

R^b 代表烷基。

7.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為外型-3-(6-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷；外型-6-(8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-萘酚-2-醇；外型-3-(6-乙氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷；外型-3-(6-異丙氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷；外型-3-(7-甲氧基-萘酚-2-基氧基)-8-氮-雜雙環[3.2.1]辛烷；或其藥學上可接受之鹽類。

8.一種醫藥組成物，其包含一種治療上有效劑量的申請專利範圍第 1~7 項任一項之化合物，任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類，伴隨至少一藥學上可接受之載體、賦形劑或稀釋液。

9.一種申請專利範圍第 1~7 項任一項之化合物，任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物，或其藥學上可接受之鹽類用於製造藥劑的用途。

10.根據申請專利範圍第 9 項之用途，其係用於製造用於治療、預防或減輕哺乳動物包括人類之疾病、障礙或症狀的醫藥組成物，此疾病、障礙或症狀乃為在中樞神經系統中，對單胺神經傳導物質再吸收的抑制之反應。

11.根據申請專利範圍第 10 項之用途，其中該疾病、障礙或症狀為情感性疾病、憂鬱症、非典型憂鬱症、憂鬱症引起的疼痛、重憂鬱、輕憂鬱、躁鬱症、第一型雙極性疾病、第二型雙極性疾病、循環情緒症、因一般醫學狀況

造成的情感性疾病、物質誘發之情感性疾病、假性癡呆、甘瑟氏症、強迫症、恐慌症、無曠野恐懼症的恐慌症、伴隨曠野恐懼症的恐慌症、無恐慌症病史的曠野恐懼症、恐慌發作、記憶損害、失憶、注意力不足過動障礙症、肥胖、焦慮、廣泛性焦慮症、飲食性疾病、帕金森氏症、帕金森症狀、失智症、老化失智症、老年癡呆、阿茲海默症、後天免疫缺乏症候群失智症綜合症、老化造成記憶異常、特定對象畏懼症、社會畏懼症、社會焦慮障礙、創傷後壓力症、急性壓力障礙、藥癮症、藥物濫用、可卡因濫用、尼古丁濫用、菸草濫用、酒癮證、酒精中毒、偷竊狂、疼痛、慢性疼痛、發炎疼痛、神經病變性疼痛、三叉神經痛、緊縮型頭痛、憂鬱症伴隨疼痛、纖維肌痛、關節炎、骨性關節炎、類風濕性關節炎、背痛、癌症疼痛、燥腸疼痛、燥腸症、手術後疼痛、切除後疼痛症狀(PMPS)、中風後疼痛、藥物引起神經病變、糖尿病性神經病變、交感神經系統維持性疼痛、三叉神經痛、牙疼、肌筋膜疼痛、幻肢痛、暴食症、經前症候群、經前焦慮症候群、後黃體期症候群、創傷後症候群、慢性疲勞症候群、尿失禁、急迫性尿失禁、夜間遺尿、性功能障礙、早洩、勃起困難、勃起異常、女性器官早熟、不寧腿症候群、週期性肢動症、飲食障礙、心因性厭食症、睡眠障礙、廣泛性發展障礙、自閉症、亞斯柏格症、雷特氏症候群、兒童期崩解症、學習障礙、動作技能異常、不語症、拔毛症、猝睡病、中風後憂鬱、中風引起腦部受損、中風引起神經受損、妥瑞症候群、耳鳴、

抽蓄異常、身體變形症、對立反抗症或中風後障礙。

12.一種治療、預防或減輕活動物體，包括人類，之疾病、障礙或症狀的方法，該疾病、障礙或症狀乃為在中樞神經系統中，對單胺神經傳導物質再吸收的抑制之反應，該方法包括對該活動物體投與其所需之治療有效量的根據申請專利範圍第 1~7 項任一項之化合物，任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物或其藥學上可接受之鹽類的步驟。

十一、圖式：

無

抽蓄異常、身體變形症、對立反抗症或中風後障礙。

12.一種治療、預防或減輕活動物體，包括人類，之疾病、障礙或症狀的方法，該疾病、障礙或症狀乃為在中樞神經系統中，對單胺神經傳導物質再吸收的抑制之反應，該方法包括對該活動物體投與其所需之治療有效量的根據申請專利範圍第 1~7 項任一項之化合物，任何此化合物之異構物或任何此化合物之異構物混合物或其藥學上可接受之鹽類的步驟。

十一、圖式：

無

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

