



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201000101 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098119836

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/439 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/13

法國

08/03297

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：卡薩拉 派屈克 CASARA, PATRICK (FR)；柯勒特 安 瑪麗 CHOLLET, ANNE-MARIE (FR)；戴諾特 亞倫 DHAINAUT, ALAIN (FR)；雷塔吉 皮耶 LESTAGE, PIERRE (FR)；帕納伊 芬妮 PANAYI, FANY (FR)；羅傑 安妮塔 ROGER, ANITA (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 34 頁

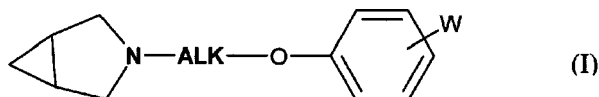
(54)名稱

新穎之氮雜雙環化合物、其製備方法及包含彼等之醫藥組合物

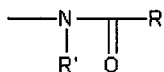
NEW AZABICYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57)摘要

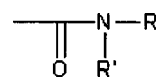
本發明係關於一種式(I)化合物：



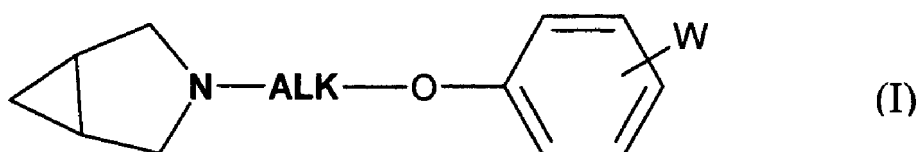
其中：◆ALK 代表伸烷基鏈，◆W 代表選自



與



之基團，其中 R 及 R' 如說明書中定義，及醫藥品。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201000101 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098119836

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/439 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/13

法國

08/03297

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：卡薩拉 派屈克 CASARA, PATRICK (FR)；柯勒特 安 瑪麗 CHOLLET, ANNE-MARIE (FR)；戴諾特 亞倫 DHAINAUT, ALAIN (FR)；雷塔吉 皮耶 LESTAGE, PIERRE (FR)；帕納伊 芬妮 PANAYI, FANY (FR)；羅傑 安妮塔 ROGER, ANITA (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 34 頁

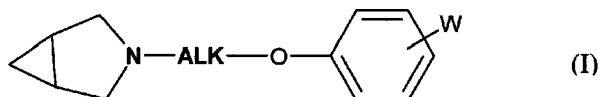
(54)名稱

新穎之氮雜雙環化合物、其製備方法及包含彼等之醫藥組合物

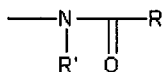
NEW AZABICYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57)摘要

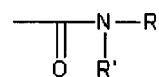
本發明係關於一種式(I)化合物：



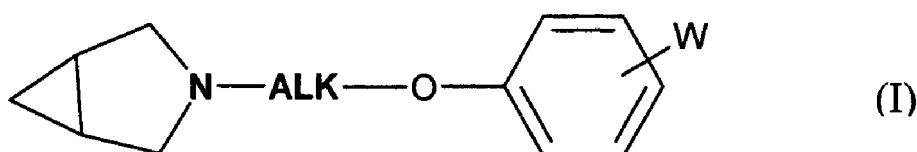
其中：◆ALK 代表伸烷基鏈，◆W 代表選自



與



之基團，其中 R 及 R'如說明書中定義，及醫藥品。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎氮雜雙環化合物、其製備方法及包含彼等之醫藥組合物。

以醫藥觀點而言，因本發明化合物在活體內會與中樞組織胺激導性系統相互反應而顯特別具有價值。

由於人口老化隨著出生後預期餘命的增加而帶來與年齡相關的神經病理及尤其是阿茲海默氏症發生率的大幅度增長。大腦老化及尤其是與年齡相關的神經病理的主要臨床表現為記憶及認知功能的缺陷，這些缺陷可能會導致癡呆。

【先前技術】

神經藥理學研究已顯示，在中樞神經系統中，組織胺藉由中樞組織胺激導性系統，在生理學或生理病理學環境中具有神經傳遞素或神經調節素的作用(Pell與Green, Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9, 209-254; Schwartz等人, Physiol. Rev., 1991, 71, 1-51)。因此，咸已顯示組織胺與許多生理學與行為學過程有關，諸如溫度調節、神經內分泌調節、晝夜節律、木僵狀態(cataleptic state)、能動性、攻擊性、攝食行為、學習與記憶、及突觸可塑性(Hass等人, Histaminergic neurones: morphology and function, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, 196-208頁; Brown等人, Prog. Neurobiology, 2001, 63, 637-672)。

動物研究業已顯示組織胺在內源性突觸外濃度的增加可

能會提高警戒狀態、學習與記憶過程，及調節食物攝取 (Brown等人，Prog. Neurobiol., 2000, **63**, 637-672; Passani等人，Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, **24**, 107-113)。因此，能在中樞階段增加組織胺轉化或釋放的化合物之潛在治療意義是為治療與大腦老化、急性與慢性神經退化疾病及與精神分裂症相關的認知缺陷疾病，且亦治療情緒障礙、精神分裂症、睡眠障礙、睡眠-覺醒節律障礙及注意力缺陷過動症候群。更進一步，已有研究顯示，將組織胺注射至參與飽腹感調節的中央下丘腦核時會減弱大鼠進食，組織胺激導傳遞功能衰退也已在先天性肥胖大鼠中證實 (Machidori等人，Brain Research, 1992, **590**, 180-186)。因此，攝食行為障礙與肥胖亦係本發明之化合物的潛在治療標的。

【發明內容】

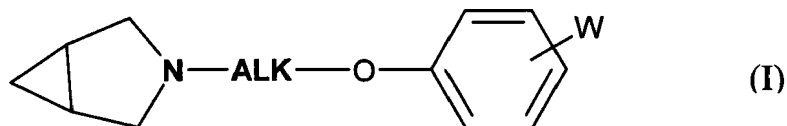
本發明係關於新穎之氮雜雙環化合物，因3-氮雜雙環[3,1,0]己烷環系統的存在而不同於申請案WO 2005/089747中提到的化合物。

令人驚奇的係，與申請案WO 2005/089747之化合物的結構差異提供本發明化合物不僅具有顯著的促認知特性，而且具有強力的覺醒、抗鎮靜、抗催眠及抗抑鬱特性。

在神經學層面，此等活性的組合不僅成為用於與大腦老化、神經退化疾病或顱腦創傷相關的認知障礙的新療法，亦成為用於與此等病理相關的心理-行為障礙(例如睡眠障礙、情感冷漠及/或抑鬱狀態)的新療法。此外，本發明之

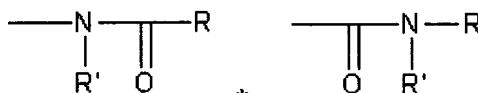
化合物的藥理學特性亦可用為精神病領域的新穎療法，例如用於精神分裂症、情緒障礙或睡眠障礙。

更具體地，本發明係關於式(I)化合物，其對映異構體與非對映異構體，亦及其與醫藥上可接受之酸或鹼的加成鹽：



其中：

◆ ALK代表伸烷基鏈，



◆ W代表選自 與 之基團

其中R和R'相互獨立地代表氫或視需要由一或多個選自鹵素、羥基與烷氧基的基團取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

應理解：

-術語「伸烷基」代表包含2至6個碳原子的直鏈或分支鏈二價基團，

-術語「烷氧基」代表烷基-氧基團，其中直鏈或分支鏈的烷基包含1至6個碳原子，

在醫藥上可接受的酸中，可提及且無意限制：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、反丁烯二酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、樟腦酸等。

在醫藥上可接受的鹼中，可提及且無意限制：氫氧化

鈉、氫氧化鉀、三乙胺、第三丁胺等。

較佳式(I)化合物為其中W基團位於對位之彼等。

ALK較佳代表伸乙基、伸丙基或伸丁基，更佳為伸丙基。

本發明之一特定實施例係關於式(I)化合物，其中W代表基團 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 。

更特別地，本發明係關於式(I)化合物，其為：

-N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)-N-甲基乙醯胺、

-N-(4-{2-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]乙氧基}苯基)乙醯胺、

-N-(4-{2-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]乙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺、

-4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺、

-4-{2-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]乙氧基}苯甲醯胺、

-N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺、

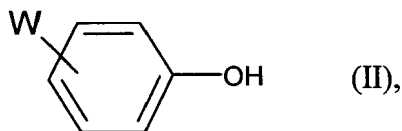
-N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)乙醯胺，及其與醫藥上可接受的酸或鹼之加成鹽。

在與醫藥上可接受的酸之加成鹽中，較佳為氫氯酸鹽、草酸鹽與檸檬酸鹽。

較佳為N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)-N-甲基乙醯胺氫氯酸鹽。

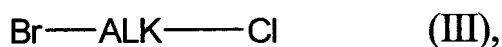
尤更佳為4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽、4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺草酸鹽及4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺檸檬酸鹽。

本發明亦係關於一種製備式(I)化合物之方法，此方法特徵為以式(II)化合物作為起始物：



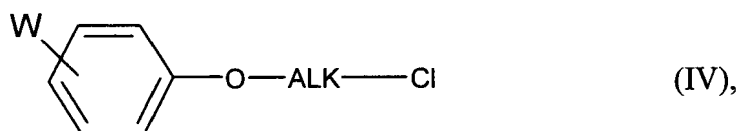
其中W如式(I)定義，

在鹼性介質中，式(II)化合物與式(III)化合物縮合，



其中ALK如式(I)定義，

得到式(IV)化合物：

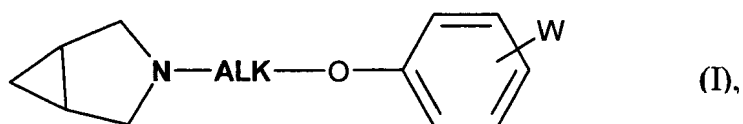


其中W與ALK如前定義，

其與式(V)化合物縮合：



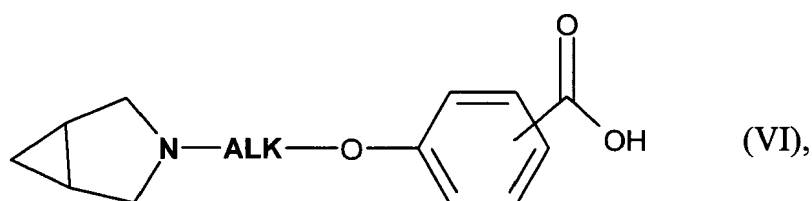
得到如前定義之式(I)化合物：



其可根據常用分離技術純化，若需要時，將其轉化為其與醫藥上可接受的酸或鹼之加成鹽，及若適合可根據傳統分離技術分離為其異構體。

式(II)、(III)與(V)化合物可購得或可由熟習此技術者利用文獻中所述的傳統化學反應得到。

或者，式(VI)化合物：

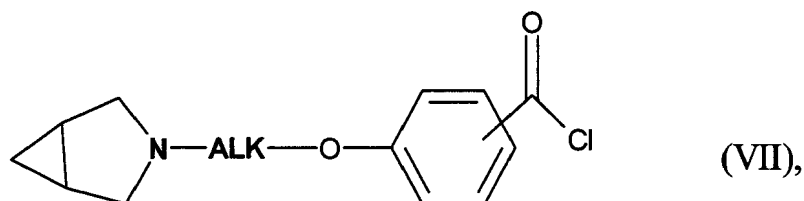


其中 ALK 基團如前定義，

可作為合成式(I)中 $W = -CONRR'$ 之化合物的中間體，其係與式 $NHRR'$ 胺耦合，其中 R 與 R' 如式(I)定義。

式(I)中 $W = -CONRR'$ 之化合物在下文中被稱為式(I/a)化合物。

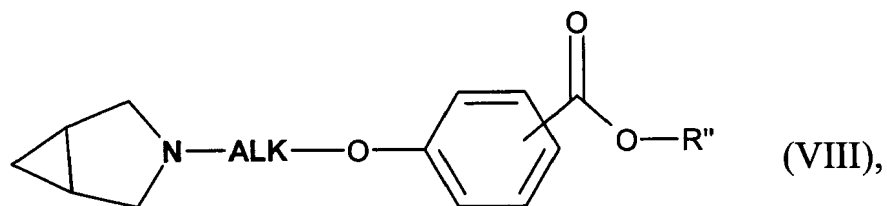
類似地，式(VII)化合物：



其中 ALK 基團如前定義，

能作為式(I/a)化合物的合成中間體，其係與式 $NHRR'$ 胺耦合，其中 R 與 R' 如式(I)定義。

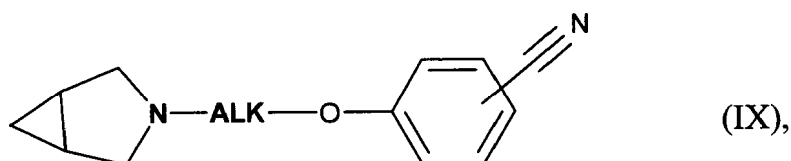
更進一步，式(I/a)化合物亦可使用式(VIII)化合物經由如前所示的相應的羧酸(VI)與醯基氯(VII)得到：



其中 ALK 基團如前定義及 R'' 代表直鏈或分支鏈 (C₁-C₆) 烷基。

另一種替代法包括在式 NHRR' 胺存在下，使用式 (VIII) 化合物直接產生式 (I/a) 化合物。

最後，亦可在鹼性介質中水解式 (IX) 化合物，得到式 (I/a) 化合物：



其中 ALK 基團如前定義。

式 (I) 化合物的藥理學研究已顯示此等藉由促進記憶與學習過程具有促認知特性，亦具有清醒、抗鎮靜、抗催眠及抗抑鬱特性。另外，式 (IX) 化合物亦具有促認知特性。

在神經學層面，根據本發明之化合物可用於治療與大腦老化或神經退化疾病相關的認知障礙，例如阿茲海默症、帕金森氏病、皮克氏症、路易體癡呆、額葉與皮質下癡呆、額顳葉失智症、血管性癡呆、亨廷頓氏症及多發性硬化，治療與顱腦創傷相關的認知障礙，亦治療與諸如睡眠障礙、情感冷漠、抑鬱等病理相關的心理行為障礙。目標對象尤其為與阿茲海默症及帕金森氏症相關的睡眠障礙，

諸如日夜臨睡幻覺。

在精神病層面，此等化合物可用於治療情緒障礙，尤其是治療抑鬱狀態、精神分裂症及與之相關的認知障礙，亦治療睡眠障礙、睡眠覺醒節律障礙、注意力缺陷過動症候群(ADHD)。在睡眠障礙中，係特別指嗜眠病、出現在阻塞性睡眠呼吸暫停症候群或注意力缺陷過動症候群的睡眠過多，亦及白天嗜睡病。

本發明亦係關於醫藥組合物，其包括獨自的或與一或多種醫藥上可接受的賦形劑組合之至少一種式(I)化合物。

【實施方式】

在根據本發明醫藥組合物中，活性成分的重量比(活性成分的重量相對組合物總重量)為1至50%。

在根據本發明醫藥組合物中，特別係指適於經口、非腸道、鼻、經皮或穿皮、直腸、舌、眼睛或呼吸道投與之彼等，尤其係錠劑或糖衣錠、舌下錠劑、藥囊、藥包、膠囊、舌下錠(glossettes)、含片、栓劑、乳霜、軟膏、皮膚凝膠、及可飲用或可注射安瓿。

適用劑量係根據患者的性別、年齡及體重、投與方式、治療適應症的特性、及任何相關療法而變化，且每24小時投與0.05 mg至500 mg，每日投與1至3次進行治療。

以下實例說明但不以任何方式限制本發明。實例中所述之化合物結構係根據常用分光技術(紅外、NMR、質譜等)確定。

藉由資料得知，以下所有化合物具有中間型立體化學。

實例 1，合成途徑 A：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽

步驟 1：4-(3-氯代丙氧基)苯甲醯胺

由 0.004 莫耳 4-羥基苯甲醯胺、0.004 莫耳 1-溴-3-氯丙烷及 0.006 莫耳碳酸鈣組成的混合物於 10 ml 乙腈中回流加熱 5 小時。

步驟 2：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺

在室溫下，將 0.004 莫耳 (1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷及 0.002 莫耳碘化鈉加入步驟 1 之反應混合物中。然後繼續回流 16 小時。過濾沉澱且由乙腈沖洗。濃縮濾液至乾燥。將殘渣溶於二氯甲烷。所得溶液依序經氫氧化鈉溶液及水萃取，然後於硫酸鎂上乾燥及濃縮至乾燥。於 Lichroprep RP-18 相上藉由製備性層析技術純化該殘渣。

質譜： $[M+H]^+$ 理論值 $m/z=243.1510$ ；實驗值 $m/z=243.1497$

步驟 3：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽

將步驟 2 所得產物溶於其中已加入 2 ml 2N 乙醚 HCl 溶液的 10 ml 乙醇。過濾結晶產物，由乙醇沖洗且於真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
實驗值	60.74	7.04	9.31	11.89	11.87

實例 1，B 途徑：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽

步驟 1：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲腈

實驗步驟與實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 及 2 相同，但以 4-羥基苯甲腈代替步驟 1 之 4-羥基苯甲醯胺。

質譜： $[M+H]^+$ 理論值 $m/z = 243.1510$; 實驗值 $m/z = 243.1497$

步驟 2：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽

將以上步驟得到之化合物(2.2 g)溶於 90 ml 乙醇及在 5.1 g KOH 存在下回流 18 小時。將該混合物倒入 90 ml 水中，然後在真空中濃縮至一半體積。過濾所得的固體、由異丙基醚沖洗且再乾燥。按照實例 1，合成途徑 A 中步驟 3 之操作步驟製備氫氯酸鹽。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
實驗值	60.36	7.11	9.11	11.36	11.93

實例 1，途徑 C：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽

步驟 1：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲酸甲酯

實驗步驟與實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 及 2 相同，但以 4-

羥基苯甲酸甲酯代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

步驟2：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲酸

將3.5 g步驟1化合物、12.7 ml 2N氫氧化鈉溶液與8 ml甲醇之混合物回流一小時。將12.7 ml 2N HCl加入於冰浴中冷卻的該反應混合物中。以水沖洗沉澱且於真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	68.94	7.33	5.36
實驗值	68.74	7.32	5.42

步驟3：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯氯氫氣酸鹽

將1.8 g步驟2中描述之產物與20 ml亞硫醯氯之混合物回流2小時。該反應混合物於真空中濃縮，且與甲苯共蒸發兩次。固體殘渣於乙醚中均質化，經過濾及於真空中乾燥。

步驟4：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氣酸鹽

於0°C下，將2 ml 2N甲醇之氯溶液逐滴加入1 g步驟3所述之產物的二氯甲烷溶液中。於室溫下攪拌該混合物1小時，然後以2 N氫氧化鈉及再以水沖洗。於硫酸鎂上乾燥有機相且濃縮。將殘油溶於其中加入2 ml 2 N乙醚HCl溶液的10 ml乙醇中。過濾結晶產物、以乙醇沖洗且真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl
計算值	60.70	7.13	9.44	11.95
實驗值	60.74	7.04	9.31	11.89

實例 2：4-{2-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]乙氧基}苯甲醯胺

實驗步驟與實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 及 2 相同，但以 1-溴-2-氯乙烷代替步驟 1 之 1-溴-3-氯丙烷。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	68.27	7.37	11.37
實驗值	67.07	7.12	11.15

實例 3：4-{4-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}苯甲醯胺

實驗步驟與實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 及 2 相同，但以 1-溴-4-氯丁烷代替步驟 1 之 1-溴-3-氯丙烷。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.96	8.07	9.91

實例 4：N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)乙醯胺

實驗步驟與實例 1 之步驟 1 及 2 相同，但以 N-(4-羥基苯基)乙醯胺代替步驟 1 之 4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.77	8.02	10.00

實例 5：N-(4-{2-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]乙氧基}苯基)乙醯胺

實驗步驟與實例2之步驟1及2相同，但以N-(4-羥基苯基)乙醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	69.21	7.74	10.76
實驗值	68.86	7.66	10.55

實例 6：N-(4-{4-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}苯基)乙醯胺

實驗步驟與實例3之步驟1與2相同，但以N-(4-羥基苯基)乙醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.80	8.39	9.71
實驗值	70.44	8.35	9.14

實例 7：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}-N,N-二甲基-苯甲醯胺

實驗步驟與實例1，合成途徑A之步驟1與2相同，但以4-羥基-N,N-二甲基苯甲醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.80	8.39	9.71
實驗值	70.82	8.32	9.60

實例 8：4-{4-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}-N,N-二甲基-苯甲醯胺草酸鹽

實驗步驟與實例 3 之步驟 1 及 2 相同，但以 4-羥基-N,N-二甲基苯甲醯胺代替步驟 1 之 4-羥基苯甲醯胺。然後，添加 0.32 g 草酸至含 0.38 g 因此得到的化合物之 6 ml 乙醇溶液中。過濾所得產物、以乙醚沖洗及再於真空中乾燥。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	61.21	7.19	7.14
實驗值	60.13	6.93	6.71

實例 9：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}-N,N-二乙基苯甲醯胺氫氯酸鹽

實驗步驟與實例 1，合成途徑 A 相同，但以 4-羥基-N,N-二乙基苯甲醯胺代替步驟 1 之 4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算值	64.67	8.28	7.94	10.05	10.05
實驗值	64.92	7.59	8.24	12.57	10.78

實例 10：4-{4-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}-N,N-二乙基-苯甲醯胺

實驗步驟與實例 3 之步驟 1 與 2 相同，但以 4-羥基-N,N-二

乙基苯甲醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	72.69	9.15	8.48
實驗值	72.45	9.02	8.33

實例 11：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}-N-甲基苯甲醯胺

實驗步驟與實例1，合成途徑A之步驟1及2相同，但以4-羥基-N-甲基苯甲醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.93	8.00	10.09

實例 12：4-{4-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}-N-甲基苯甲醯胺

實驗步驟與實例3之步驟1與2相同，但以4-羥基-N-甲基苯甲醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.80	8.39	9.71
實驗值	69.66	8.17	9.20

實例 13：N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)-N-甲基乙醯胺氫氣酸鹽

實驗步驟與實例1，合成途徑A相同，但以N-(4-羥基苯

基)-N-甲基乙醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算值	62.86	7.76	8.62	10.91	10.91
實驗值	62.27	7.56	8.46	11.62	11.29

實例 14： N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺

實驗步驟與實例1，合成途徑A之步驟1與2相同，但以N-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	67.08	7.95	9.20
實驗值	66.72	7.92	9.18

實例 15： N-(4-{2-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]乙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺

實驗步驟與實例2之步驟1與2相同，但以N-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺代替步驟1之4-羥基苯甲醯胺。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	66.19	7.64	9.65
實驗值	65.9	7.50	9.44

實例 16： N-(4-{4-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}苯基)-N-甲基乙醯胺氫氯酸鹽

實驗步驟與實例13相同，但以1-溴-4-氯丁烷代替步驟1

之 1-溴-3-氯丙烷。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算值	65.47	8.52	7.63	9.66	9.66
實驗值	65.35	8.41	7.30	9.80	9.67

實例 17：N-(4-{4-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丁氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺氫氯酸鹽

實驗步驟與實例 1，合成途徑 A 相同，但在步驟 1 中，以 N-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺代替之 4-羥基苯甲醯胺及以 1-溴-4-氯丁烷代替 1-溴-3-氯丙烷。

元素微分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算值	62.73	8.16	7.32	9.27	9.26
實驗值	61.92	7.89	6.99	9.90	9.62

實例 18：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺

實驗步驟重複實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 與 2。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	69.21	7.74	10.76
實驗值	69.24	7.69	10.60

實例 19：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺草酸鹽

實驗步驟重複實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 與 2。按照實例

8所述之操作步驟，將因此得到之化合物轉化成鹽。

元素微分析：

	% C	% H	% N
計算值	56.73	6.13	7.60
實驗值	55.98	6.28	6.94

實例 20：4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺檸檬酸鹽

在 1.2 當量檸檬酸單水合物存在下，將 1 當量實例 18 化合物溶於水中，產生標題產物。

^1H NMR (600 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm)=9.5-12.5 (sl, 3H); 7.85 (m, 3H); 7.20 (sl, 1H); 6.95 (m, 2H); 4.05 (t, 2H); 3.30 (dl, 2H); 2.80-3 (2 sl, 4H); 2.65 (d, 2H); 2.55 (d, 2H); 1.95 (qt, 2H); 1.6 (sl, 2H); 0.5-0.7 (2 m, 2H)。

藥理學研究

實例 A：NMRI 小鼠之大腦 N^T -甲基組織胺濃度

按照 Taylor 等人 (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267) 的方法執行的本研究之目的為評價本發明之化合物作為 H_3 型中樞組織胺受體的拮抗劑之體外活性。在試驗化合物經口途徑處理後，藉由測量作為組織胺主要代謝物的 N^T -甲基組織胺之中樞濃度來證明該活性。大腦 N^T -甲基組織胺濃度增加顯示藉由阻斷 H_3 型中樞組織胺受體，加速組織胺轉化。

由本發明之化合物或其載體經口途徑處理 NMRI 小鼠 (18-20 g)(20 ml/kg)。在藥物處理一小時後，處死該等動

物；移除大腦、於液氮中冷凍、稱重及在4°C下，於0.1 N HClO₄中均質化。離心該等均質化產物(15 000 g, 17 min, 4°C)。回收上清液及分為等分。該等份於液氮中冷凍且在-80°C下儲存直至被分析。

藉由毛細管電泳確定大腦之N^T-甲基組織胺濃度。N^T-甲基組織胺組織濃度係以μg/g新鮮大腦表示。由載體處理之動物(對照組)與由本發明化合物處理之動物之間的N^T-甲基組織胺大腦濃度之比較係藉由單因素變方分析，隨後進行(若需要)補充分析(Dunnett實驗)。

結果顯示，在1至30 mg/kg PO之劑量下，本發明之化合物隨濃度變化，使N^T-甲基組織胺之內因性大腦濃度增加200%以上。

例如：當以10 mg/kg PO投與時，化合物1、5、6、13及14使N^T-甲基組織胺內因性大腦濃度分別增加99%、109%、106%、135%及124%，當以30 mg/kg PO劑量時，分別增加227%、200%、210%、303%及266%。此等結果說明，本發明之化合物為H₃型中樞組織胺受體之強效拮抗劑。

實例B：清醒Wistar大鼠之腦電波記錄

將電極長期植入成年雄性大鼠中，其位於前葉及頂葉之表層。對置於隔音室籠內之大鼠進行皮質腦電波(EEG)記錄。在同一天10點經腹腔內途徑，以隨機方式投與化合物及載體，且每次投與至少間隔3天，以允許每隻大鼠作為自身對照。在連續30分鐘內，讀取主要出現在緩慢睡眠期

間且在清醒與異相睡眠期間消失的慢 δ 活性之絕對功率(1-4 Hz)之平均值。在30分鐘期間，慢 δ 活性功率的高與低值分別為清醒與睡眠標誌。結果顯示本發明之化合物增加大鼠皮質覺醒(δ 波減小)。

例如：以3 mg/kg IP劑量投與之化合物1與13引起慢 δ 波之功率明顯降低120分鐘，係皮質活動及清醒的標誌。

實例 C：Wistar大鼠中與巴比妥之相互作用

本實驗目的為確定本發明之化合物的抗鎮靜、清醒及/或抗催眠特性。將大鼠分置於單獨籠內且注射巴比妥(170 mg/kg IP)。注射巴比妥後，測量4小時，依據其翻身之反射動作減少來決定其睡眠時間。投與巴比妥30分鐘之前，經口途徑投與本發明之化合物或其載體。結果證明本發明之化合物具有強抗鎮靜、抗催眠及/或清醒活性。

例如，以30 mg/kg PO劑量，化合物5、8、12及15分別使因巴比妥引起的睡眠時間減少-80%、-79%、-55%-76%。

實例 D：Sprague-Dawley大鼠之目標識別

Sprague-Dawley大鼠的目標識別實驗(Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59)係基於動物的自覺探索活動及具有人類情景記憶之特徵。此記憶實驗對老化(Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180)及膽鹼激導性功能障礙(Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283)敏感且係基於對兩個極相似形狀物(一個熟悉，另一個係新的)探索之差異。在實驗前，使動物們習慣環境(不含物件之密閉場所)。在

第一部份過程中，將該等大鼠置於(3分鐘)其中存在兩個相同物件的密閉場所中。測得對每個物件的探索時間。在第二部份(3分鐘)過程中，24小時後，兩個物件中一個以一新物件替換。測得對每個物件的探索時間。評價標準為第二部份期間對新物件與對熟悉物件的探索時間差(Δ)，以秒表示。每一部份前60分鐘經口途徑先由載體處理之對照動物以相同方式探索熟悉物件與新物件，其顯示已忘記先前引入之物件。由利於記憶認知的化合物處理的動物優先探索新物件，其顯示已記住先前引入的物件。例如，以0.3 mg/kg PO劑量，由本發明之實例1獲得之結果顯示約6 s之差異(Δ)，其顯示本發明之化合物極大幅促進記憶，即使以極低劑量。

實例E：Wistar大鼠之社會識別

最先於1982年(J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006)所述，隨後多名作者(Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268)已建議以社會識別實驗研究新穎化合物的記憶認知效果。該實驗係基於大鼠嗅覺記憶的自然表達與其遺忘的自然趨勢，且藉由成年大鼠識別同種幼年動物分析記憶認知。將一隨機抽取之幼年大鼠(21天)置於住有一成年大鼠的籠內5分鐘。藉由錄影設備，實驗者觀察成年大鼠的社會識別行為且測得其總時間。隨後將幼年大鼠從成年大鼠的籠中移走並置於其自己的籠內，直到第二次引入時為止。實驗中經腹腔途徑給與成年大鼠化合物，且2小時後，再次將其置於幼年大鼠面

前(5分鐘)。隨後再次觀察社會認知行為並測得其時間。分析標準為兩次相遇的「識別」時間之時間差(T2-T1)，以秒表示。

實例1獲得之結果顯示，對於劑量1與3 mg/kg IP，時間差(T2-T1)分別係21 s與26 s，其顯示本發明之化合物極大幅促進記憶，即使以低劑量。

實例F：NMRI小鼠之大理石掩埋測試

小鼠之自發性大理石掩埋行為係一種用於抗抑鬱化合物的非常敏感的經驗性實驗 (Sanchez and Meier, Psychopharmacology, 1997; 129: 197-205; Nicolas and Prinssen, Eur. J. Pharmacol., 2006, 547: 106-115)。將小鼠置於其中存在24塊大理石的獨自籠內且在30分鐘期間確定每個動物掩埋的大理石數目。先以本發明之化合物或其載體經腹腔途徑處理此等動物30分鐘後，再將此等動物置於含有大理石的籠內。

結果說明例如：以30 mg/kg IP劑量，化合物1、2、5及15使掩埋之球數分別減少48%、99%、49%及83%。

此結果說明本發明之化合物具有抗抑鬱特性。

實例G：NMRI小鼠之尾部懸吊實驗

小鼠之尾部懸吊實驗 (Porsolt et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 1987, 288, 11)能檢測化合物的精神藥理特性。藉由一塊膠帶，將NMRI小鼠尾部懸吊於吊鉤處6分鐘：藉由移動感測器自動偵測保持不動之時間。在懸吊前24小時30分鐘，經腹部途徑使用本發明之化合物或其等之

載體處理動物。

結果顯示，當以10 mg/kg IP劑量投與時，實例1、4、5、13、14及15之保持不動之時間分別減少59%、36%、64%、53%、36%及77%。此結果證實本發明之化合物的抗抑鬱特性。

實例H：NMRI小鼠之強迫游泳實驗

強迫游泳實驗廣泛用於檢測化合物的抗抑鬱特性 (Porsolt等人，Arch. Int. Pharmacodyn., 1977, 229, 327-336)。將動物置於裝滿水(14 cm)的圓筒內6分鐘且在最後四分鐘，由錄影追蹤系統測定保持不動之時間。在將小鼠置入圓筒之前30分鐘，經腹腔途徑投與本發明之化合物或其等之載體。

以30 mg/kg IP劑量，實例1、5及15不動時間分別減少76%、32%及34%。此等結果顯示本發明之化合物之抗抑鬱特性。

實例I：藥物組成

每個含有100 mg活性成分的1000個錠劑之製備配方：

實例1化合物	100 g
羥丙基纖維素	20 g
聚乙烷基吡咯烷酮	20 g
小麥澱粉	150 g
乳糖	900 g
硬脂酸鎂	30 g

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：98 11 98 36

※ 申請日：98. 6. 1 2

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/439 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之氮雜雙環化合物、其製備方法及包含彼等之醫藥組合物

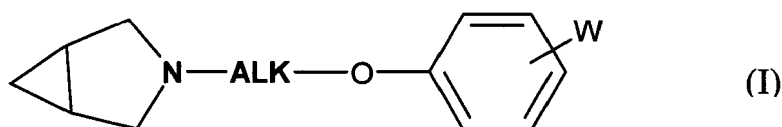
NEW AZABICYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR

PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

CONTAINING THEM

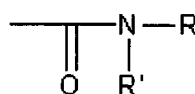
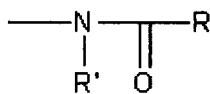
二、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(I)化合物：



其中：

◆ ALK代表伸烷基鏈，



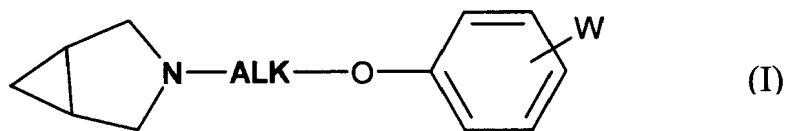
◆ W代表選自 與 之基團，

其中R及R'如說明書中定義，

及醫藥品。

三、英文發明摘要：

Compounds of formula (I):



wherein:

◆ ALK represents an alkylene chain,

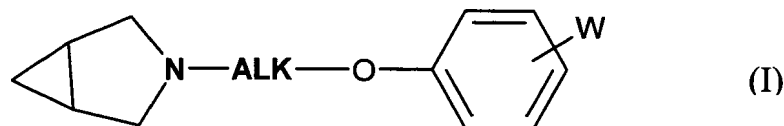
◆ W represents a group selected from $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \\ \text{R}' \\ \text{O} \end{array}$ and $\begin{array}{c} \text{---C(=O)---N---R} \\ | \\ \text{O} \\ \text{R}' \end{array}$,

wherein R and R' are as defined in the description.

Medicament.

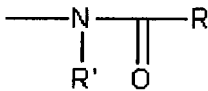
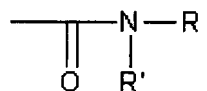
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物、其對映異構體與非對映異構體，及其與醫藥上可接受之酸或鹼之加成鹽：



其中：

◆ ALK代表伸烷基鏈，

◆ W代表選自  與  之基團，

其中R與R'相互獨立地代表氫，或視需要經一或多個選自鹵素、羥基及烷氧基的基團取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

應理解：

-術語「伸烷基」代表包含2至6個碳原子的直鏈或分支鏈之二價基團，

-術語「烷氧基」代表烷基-氧基團，其中直鏈或分支鏈的烷基包含1至6個碳原子。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其中W基團位於對位。
3. 如請求項1之式(I)化合物，其中ALK代表伸乙基、伸丙基或伸丁基，其對映異構體與非對映異構體，亦及其與醫藥上可接受之酸或鹼的加成鹽。
4. 如請求項1之式(I)化合物，其中ALK代表伸丙基，其對映異構體與非對映異構體，亦及其與醫藥上可接受之酸或鹼的加成鹽。

5. 如請求項1之式(I)化合物，其中W代表 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 基團，其對映異構體與非對映異構體，亦及其與醫藥上可接受之酸或鹼的加成鹽。
6. 如請求項1之式(I)化合物，其中W代表 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基團，其對映異構體與非對映異構體，亦及其與醫藥上可接受之酸或鹼的加成鹽。
7. 如請求項1之式(I)化合物，其為：

$-\text{N}-(4-\{3-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{丙氧基}\}\text{苯基})-\text{N}-\text{甲基}-\text{乙醯胺}$ 、

$-\text{N}-(4-\{2-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{乙氧基}\}\text{苯基})\text{乙醯胺}$ 、

$-\text{N}-(4-\{2-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{乙氧基}\}\text{苯基})-2\text{-甲氧基乙醯胺}$ 、

$-4-\{3-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{丙氧基}\}\text{苯甲醯胺}$ 、

$-4-\{2-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{乙氧基}\}\text{苯甲醯胺}$ 、

$-\text{N}-(4-\{3-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{丙氧基}\}\text{苯基})-2\text{-甲氧基}-\text{乙醯胺}$ 、

$-\text{N}-(4-\{3-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙環}[3.1.0]\text{己}-3\text{-基}]\text{丙氧基}\}\text{苯基})\text{乙醯胺}$ 、

及其與醫藥上可接受的酸或鹼之加成鹽。

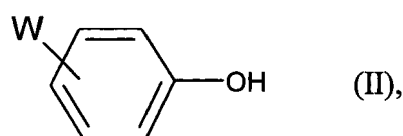
8. 如請求項1之式(I)化合物，其為 $4-\{3-[(1R,5S)-3\text{-氮雜雙}$

環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺氫氯酸鹽。

9. 如請求項1之式(I)化合物，其為4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺草酸鹽。

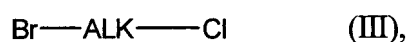
10. 如請求項1之式(I)化合物，其為4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]丙氧基}苯甲醯胺檸檬酸鹽。

11. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其特徵在於以式(II)化合物作為起始物：



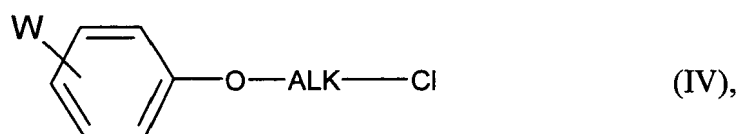
其中W如請求項1定義，

在鹼性介質中，將式(II)化合物與式(III)化合物縮合：



其中ALK如請求項1定義，

得到式(IV)化合物，

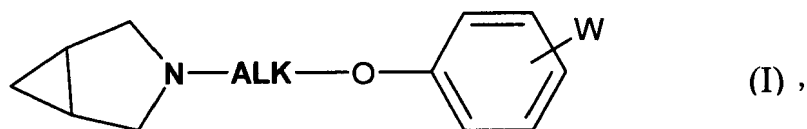


其中W與ALK如前定義，

其與式(V)化合物縮合：

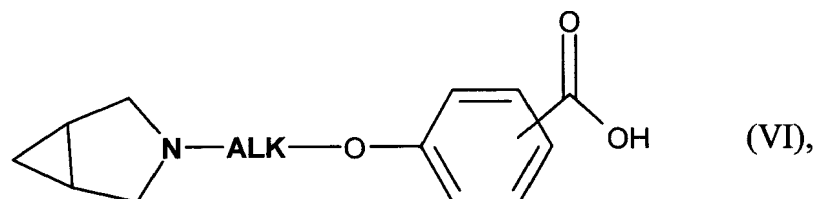


得到如前定義之式(I)化合物



其可藉由常用之分離技術純化，若需要時，將其轉化為其與醫藥上可接受的酸或鹼之加成鹽，及若適合時，可根據傳統分離技術分離為其異構體。

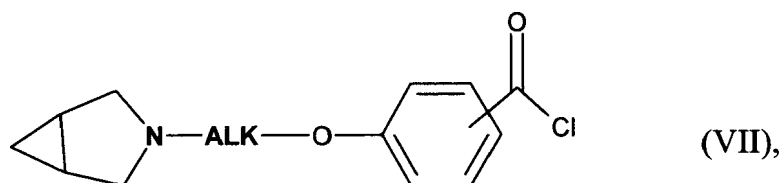
12. 一種如下式(VI)化合物：



其中 ALK 基團如請求項 1 定義，

其係作為合成式(I)中 $W = -CONRR'$ 之化合物的中間體，應理解 W、R 與 R' 如請求項 1 定義。

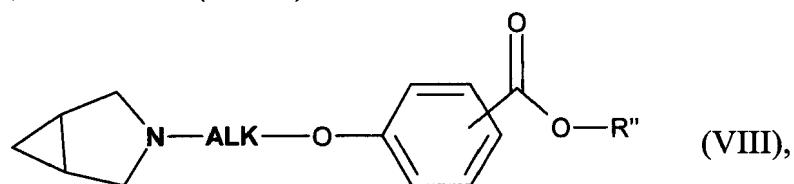
13. 一種如下式(VII)化合物：



其中 ALK 基團如請求項 1 定義，

其係作為合成式(I)中 $W = -CONRR'$ 之化合物的中間體，應理解 W、R 與 R' 如請求項 1 定義。

14. 一種如下式(VIII)化合物：

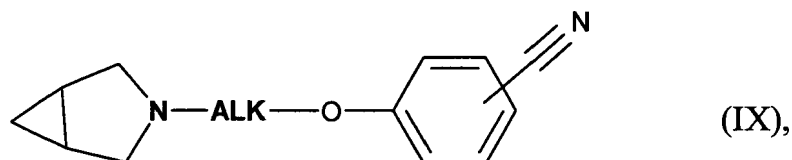


其中 ALK 基團如請求項 1 定義且 R'' 為直鏈或分支鏈(C₁-

C₆)烷基，

其作為合成式(I)中 W=-CONRR'-之化合物的中間體，應理解 W、R與R'如請求項1定義。

15. 一種如下式(IX)化合物：



其中 ALK 基團如請求項1定義，

其係作為合成式(I)中 W=-CONRR'-之化合物的中間體，應理解 W、R與R'如請求項1定義。

16. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之根據請求項1至10項之至少一種式(I)化合物或其與醫藥上可接受的酸或鹼之加成鹽，該活性成分係單獨的或與一或多種醫藥上可接受的賦形劑組合。

17. 如請求項16之醫藥組合物，其係用於治療與大腦老化、神經退化或顱腦外傷相關的認知及心理-行為障礙，及治療情緒障礙、精神分裂症及其相關認知障礙、睡眠障礙、睡眠-覺醒節律障礙、注意力缺陷過動症候群或肥胖。

18. 如請求項17之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默症、帕金森氏症、皮克氏症、路易體癡呆、前葉與皮質下癡呆、額顳癡呆、血管性癡呆、亨廷頓氏症或多發性硬化相關的認知及心理-行為障礙。

19. 如請求項17或18之醫藥組合物，其係用於治療諸如：睡眠障礙、情感冷漠及/或抑鬱狀態的心理-行為障礙。

20. 如請求項17之醫藥組合物，其係用於治療諸如：嗜睡症、發生於阻塞性睡眠呼吸暫停症候群或注意力缺陷過動症候群之多睡症、亦及白天嗜睡症之睡眠障礙。
21. 如請求項18之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默症及帕金森氏症相關之睡眠障礙。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

