

公告本

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：93114944

※ 申請日期：93.5.26

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

供作有效止痛劑之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]
庚烷

(1S,5S)-3-(5,6-DICHLORO-3-PYRIDINYL)-3,6-DIAZABICYCLO[3.2.0]
HEPTANE IS AN EFFECTIVE ANALGESIC AGENT

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞培公司

ABBOTT LABORATORIES

代表人：(中文/英文)

史帝芬 F 溫斯塔克

WEINSTOCK, STEVEN F.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號

100 ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK, IL. 60064-6008 U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 J 巴克立
BUCKLEY, MICHAEL J.
2. 嘉國 基
JI, JIANGUO

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國伊利諾州英吉賽市北威爾森路35094號
35094 N. WILSON ROAD, INGLESIDE, IL 60041 U.S.A.
2. 美國伊利諾州自由村市斯巴洛路1973號
1973 SPARROW COURT, LIBERTYVILLE, IL 60048 U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

- 1.2.均美國 U.S.A.

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：

1. 美國；2003年05月27日；10/445,555

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷及其治療疼痛，特別是神經病變性疼痛之用途。

【先前技術】

尋找有功效及效用止痛劑一直是醫學界重大的研究目標。有很多的醫學上疾病及症狀會產生疼痛，且為疾病或症狀的一部分。解除疼痛係為改善或治療整個疾病或症狀的主要觀點。疼痛及其可能的舒緩(allievation)亦可歸因於病患個別的精神狀況及生理狀況。

阿片(opioid)及非阿片藥物為主要的兩種止痛劑(A. Dray 及 L. Urban, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 36:253-280, (1996))。阿片藥物，例如嗎啡，係作用在腦中的阿片受體上，以阻斷腦中及脊髓中疼痛訊號的傳送(N.I. Cherney, Drug, 51:713-737, (1996))。非阿片藥物例如非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)，一般(但並非絕對)阻斷了前列腺素的產生，而阻礙了促進疼痛訊號傳至腦中之神經末端的敏化作用(Dray 等人，Trends in Pharmacol. Sci., 15:190-197, (1994)；T.J. Carty及A. Marfat, "COX-2 Inhibitor. Potential for reducing NSAID side-effects in treating inflammatory diseases", Emerging Drugs: Prospect for Improved Medicines. (W. C. Bowman, J.D. Fitzgerald, and J.B. Taylor, eds), Ashley Publications Ltd., London, Chap. 19., pp.

391-411)。

某些具有主要治療項目之非止痛劑化合物，已顯示可有效控制某些類型的疼痛。這些化合物係分類為止痛佐劑，並包括三環抗憂鬱藥物(TCAs)及一些抗痙攣藥物，例如加巴潘汀(gabapentin)(Williams等人，J. Med. Chem., 42:1481-1500 (1999))。其已逐漸用於治療疼痛，特別是因外傷、放射線或疾病所導致之神經損傷的疼痛。

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷為一新穎的化合物，其具有治療疼痛及與菸鹼性乙醯膽鹼受體(nAChR)有關之疾病之功效。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷亦可與阿片藥物，例如嗎啡、非類固醇抗發炎藥物例如阿斯匹靈(aspirin)、三環抗憂鬱藥物或抗痙攣藥物例如加巴潘汀或普加巴林(pregabalin)合併給藥，用於治療疼痛及與菸鹼性乙醯膽鹼受體有關之疾病。

【發明內容】

本發明係揭示(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥及其治療疼痛，特別是神經病變性疼痛之用途。

【實施方式】

在其要實施例中，本發明揭示(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療疼痛(包括但不限於

神經病變性疼痛)之方法，其包括投予哺乳動物治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療疼痛(包括但不限於神經病變性疼痛)之方法，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥與阿片藥物(包括但不限於嗎啡)合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於治療疼痛(包括但不限於神經病變性疼痛)之方法，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥與非類固醇抗發炎藥物(包括但不限於阿斯匹靈)合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於治療疼痛(包括但不限於神經病變性疼痛)之方法，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥與抗痙攣藥物(包括但不限於加巴潘汀或普加巴林)合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於治療疼痛(包括但不限於神經病變性疼痛)之方法，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥與三環抗憂鬱藥物合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於治療阿茲海默症、帕金森

森氏症、記憶功能障礙、妥瑞症、睡眠障礙、注意力失調過動症、神經退化、發炎、神經保護作用、焦慮症、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症、厭食症及其他飲食疾病、AIDS引起的失智症、癲癇、尿失禁、藥物濫用、戒煙或發炎性腸道症候群之方法，其包括投予哺乳動物治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類或前藥。

在另一實施例中，本發明係關於包括(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類與醫藥上可接受之載劑組合之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療哺乳動物疼痛之醫藥組合物，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷與非類固醇抗發炎藥物合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療哺乳動物疼痛之醫藥組合物，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷與阿片藥物合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療哺乳動物疼痛之醫藥組合物，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷與三環抗憂鬱藥物合併投予哺乳動物身上。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療哺乳動物疼痛之醫藥組合物，其包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二

氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷與抗癰癩藥物合併投予哺乳動物身上。

製備(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]

庚烷

實例1

(1S,5S)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷-6-羧酸第三丁酯

實例1A

2,2-二甲氧基乙基胺基甲酸苯甲酯

於10-20°C下，將氯甲酸苯甲酯(231.3 g, 1.3 mol)逐量加到胺基乙醛二甲縮醛(aminoacetalehyde dimethyl acetal)(152.0 g, 1.3 mol)之甲苯(750 ml)溶液與NaOH(72.8 g, 1.82 mol, 於375 mL水中)溶液之混合物中。待加入完成後，於環境溫度下攪拌混合物4小時。分離有機層，以食鹽水(2×100 mL)沖洗並濃縮，而得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.33 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 4.37 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 257 (M+NH₄)⁺, 240 (M+H)⁺。

實例1B

烯丙基(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯

將溶於無水甲苯(1.0 L)之實例1A產物(281.0 g, 1.18 mol)，以粉狀KOH(291.2 g, 5.20 mol)及三乙基苯甲基氯化銨(triethylbenzylammonium chloride)(4.4 g, 0.02 mol)處理。然後於20-30°C下，1小時中逐滴加入2-丙烯溴(188.7 g, 1.56 mol)之甲苯(300 mL)溶液。於室溫下攪拌混合物至隔

夜，然後於20-30°C下，20分鐘中，加入水(300 mL)。分層後，將水相以甲苯(2 x 300 mL)萃取。將有機相混合，以食鹽水(2 x 100 mL)沖洗，乾燥(K_2CO_3)，過濾並將濾液濃縮而得到標題化合物。 1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 3.32 (s, 3H) 3.37 (m, 5H), 3.97 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 5.15 (m, 4H), 5.75 (m, 1H), 7.23 (m, 5H); MS (DCI/ NH_3) m/z 297 ($M+NH_4$) $^+$, 280 ($M+H$) $^+$ 。

實例 1C

烯丙基(2-氧乙基)胺基甲酸苯甲酯

於室溫下以甲酸(88%, 350 mL)處理實例1B之產物(314.0 g, 1.125 mol)，並攪拌15小時。於40-50°C下，減壓濃縮移除大部分的甲酸。以乙酸乙酯(3x500 mL)萃取殘餘物。將萃取物混合並以食鹽水沖洗，直到pH=6-7。將有機相濃縮而得到標題化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.20 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.10 (m, 4H), 5.75 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 9.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 234 ($M+H$) $^+$ 。

實例 1D

烯丙基[2-(羥亞胺基)乙基]胺基甲酸苯甲酯

於 N_2 下，以溶於蒸餾水(750 mL)之醋酸鈉三水合物(170.6 g, 4.41 mol)及 NH_2OH 氯化氫(98.0 g, 4.41 mol)處理溶於乙腈(1.5 L)之實例1C之產物(260 g, 1.115 mol)。於室溫下攪拌混合物約20小時。減壓將揮發物移除，以乙酸乙酯(2 x 750 mL)萃取殘餘物。將有機相混合，並以食鹽水沖洗，直

到 pH=7。將有機相濃縮而得到標題化合物。¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3.94 (m, 2H), 3.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.30 (m, 4H), 5.60 (m, 1H), 7.40 (m, 5H)。MS (DCI/NH₃) m/z 266(M+NH₄)⁺, 249 (M+H)⁺。

實例 1E

(順)-3-胺基-4-(羥甲基)-1-吡咯啶羧酸苯甲酯

將溶於二甲苯(1.0 L)之實例 1D 產物(240 g, 0.97 mol)溶液於 N₂ 下加熱回流約 10 小時。將所得到的褐色溶液冷卻至 10-15°C 並於 N₂ 下加入醋酸(1.0 L)。逐步加入鋅粉(100 g, 1.54 mol)，並於室溫下將該灰色混合物攪拌 3 小時。將混合物過濾並於濾液中加入水(1.0 L)。攪拌濾液 10 分鐘並分離有機層。將水相以二甲苯(4×400 mL)充分沖洗，然後減壓濃縮使其體積約為 200 mL。加入飽和 Na₂CO₃ 將殘餘物鹼化至 pH 9-10。過濾將白色固體沉澱移除，並以 CHCl₃ (3×600 mL) 萃取濾液。將混合的有機相以飽和 Na₂CO₃ 溶液(2×50 mL)沖洗，並以無水 Na₂CO₃ 乾燥。將混合物以的矽藻土短柱過濾，濃縮濾液而得到標題化合物。¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 2.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.80-3.50 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 251 (M+H)⁺。

實例 1F

(4aS,7aS)-2,2-二甲基六氫吡咯[3,4-d][1,3]嘔啡-6(4H)-羧酸(R)-苯乙醇酸苯甲酯

於室溫下以 2-甲氧基丙烯(55 mL, 0.57 mol)處理溶於無水丙酮(150 mL)之實例 1E 產物(140 g, 0.56 mol)至隔夜。減

壓濃縮反應混合物，並將殘餘物溶於無水丙酮(750 mL)。加入(R)-苯乙醇酸(85 g, 0.56 mol)，並於室溫下攪拌該溶液48小時。過濾將沉澱分離並減壓乾燥而得到標題化合物固體。¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1.20-1.40 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.48-3.75 (m, 6H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (m, 3H), 7.25-7.52 (m, 10H); MS (DCI/NH₃) m/z 291 (M+H)⁺。

實例 1G

(3S,4S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(羥甲基)-1-吡咯啉羧酸苯甲酯

於室溫下以5% H₂SO₄(100 mL)水溶液處理溶於乙醇(50 mL)之實例 1F產物(56 g, 127 mmol)，並攪拌16小時。以20% NaOH(50 mL)水溶液鹼化混合物至pH~10，然後於10-20°C下以溶於乙醇(50 mL)中之二碳酸二第三丁酯(41.5 g, 190 mmol)處理該混合物。於室溫下攪拌4小時後，減壓將乙醇移除，並以乙酸乙酯(3×500 mL)萃取殘餘物。將混合的有機相以食鹽水(2×100 mL)沖洗並濃縮而得到標題化合物。以HPLC測量標題化合物之鏡像純度(enantiopurity)為99%或超過99%鏡像超度(HPLC條件：纖維素酯(Chiracel) AD管柱；乙醇/己烷=20/80，流速 1.0 mL/分鐘；uv 220 nm；留置時間10.8分)。¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 368 (M+NH₄)⁺, 351 (M+H)⁺。

實例 1H

(3S,4S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-{[(甲基磺醯基)氧基]甲基}-1-吡咯啉羧酸苯甲酯

將溶於CH₂Cl₂(600 mL)之實例 1G產物(43.7 g, 125 mmol)及三乙胺(25.2 g, 250 mmol)以甲基磺醯氯(12.6 mL, 163 mmol)於-10℃處理30分鐘。1小時讓溶液回溫至室溫，並以水(100 mL)中止反應。分層後並以CH₂Cl₂(2×400 mL)萃取水相。將混合的有機相以食鹽水(2×100 mL)沖洗，以Na₂SO₄乾燥，過濾，並將濾液濃縮而得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.80 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.30 m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 446 (M+NH₄)⁺, 429 (M+H)⁺。

實例 1I

(3S,4S)-3-胺基-4-{[(甲基磺醯基)氧基]甲基}-1-吡咯啉羧酸三氟乙酸苯甲酯

於室溫下以三氟乙酸(50 mL)處理溶於CH₂Cl₂(150 mL)之實例 1H產物(43.7 g, 125 mmol)，並攪拌1小時。減壓濃縮混合物而得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.80 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.40(m, 1H), 3.70 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.30-7.50(m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺。

實例 1J

(1S,5S)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷-3-羧酸苯甲酯

將實例1I產物溶於乙醇(250 mL)中，並以25%NaOH水溶液鹼化至pH~12。將混合物加熱至60℃作用1.5小時。待反應混合物冷卻至室溫，不需要進一步純化而直接用於下一個步驟。取出一分析量之樣本(約1 mL)減壓濃縮。以CHCl₃ (2×5 mL)萃取殘餘物。將萃取物混合，以食鹽水(3×2 mL)沖洗，然後通過矽藻土短柱。將濾液濃縮而得到一分析量的標題化合物。¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 3.30-3.16 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 250 (M+NH₄)⁺, 233 (M+H)⁺。

實例1K

(1R,5S)-3,6-二氫雜二環[3.2.0]庚烷-3,6-二羧酸-3-苯甲酯，
6-第三丁酯

於室溫下30分鐘中將溶於乙醇(50 mL)中之二碳酸二第三丁酯(40.9 g, 188 mmol)緩慢加到實例1J的溶液中。於室溫下另外再攪拌混合物0.5-1小時。減壓濃縮反應混合物。以乙酸乙酯(3×500 mL)萃取殘餘物。將乙酸乙酯萃取物混合，以食鹽水(3×50 mL)沖洗，與KHSO₄(5%, 100 mL)攪拌10分鐘並分相。將有機層以食鹽水(3×50 mL)沖洗，並通過矽藻土短柱。將濾液濃縮得到標題化合物，其不需進一步純化而用於下一個步驟。¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 1.4 (s, 9H), 3.10 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.90 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.66 (dd, J=6.4, 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/NH₃) m/z 333

$(M+H)^+$ 。

實例 1L

(1R,5S)-3,6--二氫雜二環[3.2.0]庚烷-6-羧酸-第三丁酯

將實例 1K 產物 (40.0 g, 0.120 mol) 溶於甲醇 (400 mL) 中，並以 Pd/C (10 重量%，4.0 g) 於室溫 H_2 下處理 10 小時。將反應混合物通過矽藻土短柱過濾，並將濾液濃縮而得到標題化合物。 1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 1.43 (s, 9H), 2.47 (dd, $J=12.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.05 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.63 (dd, $J=6.1, 3.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 199 $(M+H)^+$ 。

實例 2

5-溴-2,3-二氯吡啶

實例 2A

3-氯-5-硝基-2-吡啶醇

於配置有機械攪拌器、熱偶器及漏斗之 5L 燒瓶中，裝入 2-羥基-5-硝基吡啶 (200 g, 1.43 mol, Aldrich) 及濃 HCl (890 mL)。將混合物加熱至 50-55°C，並使反應溫度維持在 55-59°C 於 75 分鐘中逐滴加入 KCl_3 (61.3 g, 0.5 mol) 之水 (850 mL) 溶液。待加入完成後，接著以冰水浴冷卻反應混合物使其內部溫度 $<6^\circ C$ ，然後過濾。以冷水 (700 mL) 沖洗濾餅，於 50°C 下真空乾燥 12 小時而得到標題化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.43 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=3$ Hz, 1H)。

實例 2B

2,3-二氯-5-硝基吡啶

於配置有機械攪拌器及熱偶器之2L燒瓶中，裝入 POCl_3 (200 g, 1.3 mol)。加入喹啉(84 g, 0.65 mol)，同時將燒瓶以冰浴冷卻至內部溫度為 $0-5^\circ\text{C}$ 。分次加入實例2A之產物(227 g, 1.3 mol)，而使反應溫度維持在 10°C 以下。將冰浴移除，並將該混合物加熱至 120°C 歷時90分鐘。將加熱溫度降至 100°C 並使內部溫度維持在 $100-110^\circ\text{C}$ 間，加入水(500 mL)以中止反應混合物之反應。待加入完成後，將混合物以冰浴冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ 歷時1小時並過濾。以冷水沖洗濾餅，並於 40°C 下真空乾燥而得到標題化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (d, $J=3$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J=3$ Hz, 1H)

實例 2C

5-胺基-2,3-二氯吡啶

將 SnCl_2 (300 g, 1.58 mol)及濃 HCl (350 mL)裝入配置有機械攪拌器及熱偶器之5L燒瓶中。將燒瓶置於冰中冷卻，並將溫度維持在 65°C 以下，分次加入實例2B之產物(100 g, 0.518 mol)。待加入完成後，移除冰浴，於環境溫度下攪拌混合物2小時。將混合物以冰浴冷卻，同時加入25%之 NaOH 水溶液(1000 mL)，使混合的 $\text{pH}>10$ 。以 CH_2Cl_2 (1×600 mL, 2×400 mL)萃取混合物，並將混合的萃取物以食鹽水(200 mL)沖洗，乾燥(MgSO_4)，真空濃縮。將殘餘的固體從水(500 mL)及乙醇(100 mL)混合物結晶析出，而得到固態標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.80 (br s, 2H), 7.10 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z

180/182/184 ($M+NH_4$)⁺ 163/165/167 ($M+H$)⁺。

實例 2D

5-溴-2,3-二氯吡啶

於配置有機械攪拌器、熱偶器及漏斗之5L燒瓶中，裝入實例2C之產物(70 g, 429 mmol)及48% HBr_{aq} (240 mL)水溶液。將懸浮液維持在0-5℃，同時於1小時中逐滴加入 $NaNO_2$ (32.0 g, 464 mmol)之水(100 mL)溶液。另外加入水(200 mL)，並於0-5℃下攪拌混合物10分鐘。於20分鐘中，以 $CuBr$ (32.6 g, 227 mmol)分次與混合物作用，接著另外加入水以維持液態之反應混合物。讓混合物回溫至室溫，並以水稀釋。於大氣壓下蒸餾混合物，直到蒸餾液清澈為止(收集1.5 L)。以 $EtOAc$ (3×500 mL)萃取蒸餾液，並將混合的萃取物以食鹽水(100 mL)沖洗，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮而得到5-溴-2,3-二氯吡啶固體。¹H NMR($CDCl_3$, 300 MHz)δ7.94 (d, J=3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=3 Hz, 1H)

實例 3

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷
-(L)-酒石酸鹽

實例 3A

(1R,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷
-6-羧酸-第三丁酯

於配置有機械攪拌器之1L燒瓶中，裝入(1R,5S)-3,6--二氮雜二環[3.2.0]庚烷-6-羧酸-第三丁酯(10.0 g, 50 mmol, 實例1L之產物)之溶液及溶於甲苯(400 mL)中之5-溴-2,3-二氯

吡啶(14.0 g, 從實例 2D 得來)。將燒瓶撤出並通入氮氣三次。充入氮氣將 Xantphos(1.74 g, 3 mmol, Strem Chemicals)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (916 mg, 1 mmol, Strem Chemicals)及第三丁醇鈉(sodium tert-butoxide)(7.20 g, 75 mmol)連續加到燒瓶中。將燒瓶再次撤出並通入氮氣(3次), 並於 N_2 下將混合物加熱至 $85-90^\circ\text{C}$ 。2 小時後, 待反應冷卻至室溫, 以乙酸乙酯(1000 mL)及水(200 mL)稀釋, 並攪拌 5 分鐘。分離有機相, 以食鹽水(200 mL)沖洗, 乾燥(MgSO_4), 以 Celite[®]過濾, 將濾液真空濃縮而得到標題化合物, 其不需要進一步純化, 而用於下一個步驟。 ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 2.94 (dd, $J=11.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J=10.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.83 (m, 1H) 7.39 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 344/346/348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 3B

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷-對甲苯磺酸鹽

將實例 3A 之產物(23.2 g)溶於乙酸乙酯(250 mL)中, 並加入對甲苯磺酸單水合物(11.4 g, 60 mmol)。將溶液加熱回流 90 分鐘, 冷卻至室溫, 並靜置 12 小時使其完全沉澱。過濾分離固體並乾燥, 得到標題化合物。熔點 $174-178^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -20.0^0$ (MeOH , 0.105); ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 3.06 (dd, $J=10.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd,

$J=12.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=11.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=11.2, 9.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=6.7, 5.1$ Hz, 1H) 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 244/246/248 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 3C

(1S,5S)-3-(5,6-二氯吡啶-3-基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷

將實例 3B 之產物 (33 g, 79 mmol) 於 330 mL 之 5% NaOH 水溶液中攪拌 10 分鐘，以 CHCl_3 :i-PrOH (10:1) (4×500 mL) 萃取。混合粹取液，以食鹽水 (2×100 mL) 並濃縮而得到固態標題化合物。¹H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 300 MHz) δ 3.04 (dd, $J=10.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=10.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=8.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.73 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=6.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 244/246/248 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 3D

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷 -(L)-酒石酸鹽

將溶於 MeOH (400 mL) 之實例 3C 產物 (12.0 g, 50 mmol) 加熱至 65°C，並逐滴加入溶於 MeOH (60 mL) 之 (L)-酒石酸 (9.0 g, 60 mmol) 與其作用。待加入完成後，將混合物攪拌回流 2 小時，然後冷卻至室溫。於室溫下攪拌 10 小時後，過濾混

合物並以冰冷過之甲醇(10 ml)沖洗濾餅。將固體真空乾燥而得到標題化合物。熔點 210-212°C(分解); $[\alpha]_D^{20} = -27.02^0$ (MeOH, 0.105); ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz) δ 3.12 (dd, $J=10.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=12.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.76 (dd, $J=11.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=11.2, 8.5$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 5.13 (dd, $J=7.2, 5.1$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 244/246/248 ($M+H$) $^+$ 。

體外數據

結合力之測定

如下述進行(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷對菸鹼性乙醯膽鹼受體之體外試驗。

使用從鼠腦中取出之粗突觸膜製備物使 $[^3\text{H}]$ -金雀花鹼($[^3\text{H}]$ -cytisine)($[^3\text{H}]$ -CYT)結合至神經菸鹼性乙醯膽鹼受體(Pabreza等人, Molecular Pharmacol., 1990, 39:9)。使用前先將清洗過的膜存放於-80°C下。將冷凍的膜塊緩慢融化並懸浮於20倍體積的緩衝液中(含有: 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 及50 mM Tris-Cl, pH 7.4 @4°C)。以20,000×g離心15分鐘後,將小顆粒懸浮於30倍體積之緩衝液中。

將每種試驗的化合物溶於水中,使其成為10 mM儲備溶液,以緩衝液(上述)稀釋(1:100),進一步經過七次連續稀釋處理後,得到 10^{-5} 至 10^{-11} M之試驗溶液。

將均質混合物(含有125-150 μg 蛋白質)加到含有上述濃度範圍之試驗化合物及 $[^3\text{H}]$ -CYT(1.25 mM)其最終體積為500 μL 之三重試管中。於4 $^{\circ}\text{C}$ 下培育樣本60分鐘，然後使用3 $\times$ 4 mL冰冷的緩衝液以事先浸泡過0.5%聚乙炔亞胺之Whatman GF/B濾膜快速過濾。該濾膜係將4 mL之Ecolum®(ICN)計入。以10 μM (-)-菸鹼存在量測量非專一性結合，其數值係以總結合百分比來表示。IC₅₀值係以RS-1非線性最小平方驅近曲線程式來測定，且使用Cheng及Prusoff校正($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{配體濃度}] / \text{配體的} K_d \text{值})$)將IC₅₀值轉成K_i值。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6--二氮雜二環[3.2.0]庚烷之k_i值經測定為0.10 nM。

活體數據

止痛劑功效之測定

雄性 Sprague Dawley 大鼠係購自 Charles River 公司 (Portage, MI)。在手術前先將其集體圈養，並維持在溫度調節的環境中(早上7:00至晚上8:00間開燈)。神經結紮手術後，將其集體圈養。任意餵養大鼠食物及水。

以前述S.H. Kim及J. M. Chung, PAIN 50:355(1992)之方法將麻醉大鼠之L5及L6脊髓神經緊緊紮起。簡言之，在其臀背部分開一個切口，及在肌肉作鈍形切開以將棘突(spinal process)顯露出來。將L6橫突(transverse process)移除，以5.0編織絲縫合線將左L5及L6脊髓神經緊緊的紮起。清理傷口，以4.0可吸收之Vicryl縫合線將腹膜縫合並以縫合夾將皮膚關合。

使用佛萊氏絲(von Frey filaments)測量大鼠受到脊髓神經結紮影響之爪子的機械性觸痛覺(allodynia)，作為神經性病變疼痛之評估。如前面S.R. Chaplan, F.W. Bach, J.W. Pogrel, J.M. Chung及T.L.Yaksh, "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" J. Neurosci Meth., 53:55-63 (1994)所描述，手術後兩星期，讓大鼠適應以樹脂玻璃建造，帶有可讓後爪通過圍欄之金屬絲網地面之試驗箱。使用迪克森上-下波動法(Dixons Up-Down)，測量觸痛覺基準量其趨避閾值(withdrawal threshold)為 ≤ 4 g壓力。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷在試驗前15分鐘以腹腔注射給藥，其導致了劑量依賴趨避閾值增加高達15 g之最大效應。EC₅₀經測定為1 μ mol/kg。

副作用之測定

根據R.J. Lukas, "Expression of ganglia-type nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic ligand binding sites by cell of IMR-32 human neuroblastoma clonal line" J. Pharmacol. Exp. Ther. 265:294-302 (1993)所建立之步驟將IMR-32人類神經腫瘤單株細胞(ATCC, Rockville, MD)保持在對數生長期。以每一孔槽 1×10^6 細胞之密度將細胞接種在黑壁、透明底之96孔槽之測定盤中，並於接種後約72小時再使用。所有的測定盤皆塗覆上聚乙烯亞胺以幫助細胞黏附在測定盤上。

使用鈣螯合染劑Fluo-4 (Molecular Probes, Eugene, OR)結合螢光影像反應盤判讀機(Fluorescent Imaging Plate

Reader)(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)來測量IMR-32細胞之胞內 Ca^{2+} 含量的變化。製備濃度1 mM之無水DMSO及10%普流羅尼酸(pluronic acid)之細胞滲透乙醯甲基酯(acetoxymethyl (AM)ester)型式的Fluo-3溶液。然後以成長培養基將染劑稀釋成4 mM之最終濃度，並於37°C置於細胞上1小時。利用黑壁96孔槽測定盤降低光線散播。以試驗緩衝劑(HETES緩衝劑，20 mM Hepes, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 5 mM葡萄糖，500 mM阿托品(atropine)及5 mM CaCl_2)大量沖洗，將未結合的染劑從細胞中移除。在加入各種濃度的(1S5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷後，觀察在裝配有氬氣雷射(波長480 nm)、自動的96道分注量管及CCD攝影機之螢光影像反應盤判讀機(FLIPR)中 Ca^{2+} 之動力。在起初的一分鐘中以CCD攝影機捕捉每秒螢光強度，接著為加入促進劑後每5秒之額外讀數，總共歷時5分鐘。這些影像以數位傳送至介面PC並處理每個孔槽之螢光強度的變化。攝影機之曝光設定為0.4秒及光圈(f-stop)設定為2微米(micron)。相對於由100 μM 菸鹼所引發之最大強度百分比對(1S5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷濃度製成圖表， EC_{50} 值經計算為5.5 μM 。個別測量每個細胞測定盤之100 μM 菸鹼(100%)及卸除的細胞(0%)，其平均範圍為20,000螢光單位。(1S5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6--二氮雜二環[3.2.0]庚烷引發鈣流出進入IMR-32細胞， EC_{50} 為5.5 μM ，最大效用為菸鹼的73%。

安全逃離之平台的位置。在歷時五天之每天試驗中，一般的大鼠在本項任務上都有進步的表現，而以東莨菪鹼(scopolamine)引發認知障礙之大鼠則無法展現出本項試驗進步的表現所需要之學習力及記憶力結合。

本次試驗係使用購自 Charles River 實驗室之雄性 Long-Evans 大鼠 300-400 g。在二次每日習慣期間，訓練大鼠在 37cm 水深並以奶粉使水混濁之水池(直徑 180 cm 及高 60 cm)中找出可見的逃離平台。水溫保持在 26°C。在第二天的習慣訓練，測量逃離潛在因素，以確定大鼠的分組無游泳速度的偏差。在空間辨識力訓練時，將兩個可見平台以鋁箔覆蓋。平台仍在同樣的位置上(彼此互為對角線)訓練 5 天。只有一個平台可供逃離，另一個平台係以發泡性聚苯乙烯做成的，無法承受大鼠的重量。大鼠接受每天六次試驗，每次試驗皆改變其起始位置。以接觸錯誤平台的次數(錯誤)作為應變數(dependent variable)。

投予毒蕈鹼拮抗劑(muscarinic antagonist)東莨菪鹼氫溴酸(scopolamine ·HBr) (0.3 mg/kg)引發認知障礙(藉由在水中迷宮試驗中錯誤增加次數來測量)，劑量係在每次每天的辨識力訓練期間前 15 分鐘給予(總共超過 5 天)。試驗前的 30 分鐘(給予東莨菪鹼之前 15 分鐘)，給予劑量範圍約 0.001 至約 5 $\mu\text{mol/kg}$ 之 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷，以改變大鼠在水迷宮中認知障礙及記憶力之表現。

莫氏水迷宮試驗顯示 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-

二氮雜二環[3.2.0]庚烷對於涉及認知障礙的疾病(包括但不限於阿茲海默症、記憶功能障礙、帕金森氏症、老年癡呆症、注意力失調過動症、精神分裂症及其他知能障礙)具有功效。

應了解，(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷對於涉及認知障礙的疾病具有功效，並可與其他醫藥上可接受能增進認知力之活性化合物合併使用。

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷可用於治療經由菸鹼性乙醯膽鹼受體傳遞之疼痛，及如進一步描述於M. Williams 及S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996)；及S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom 及D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)。

此外，(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷可有效的用於改善或預防由菸鹼性乙醯膽鹼受體引發之疾病，例如阿茲海默症、帕金森氏症、記憶功能障礙、妥瑞症、睡眠障礙、注意力失調過動症、神經退化、發炎、神經保護作用、焦慮症、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症、厭食症及其他飲食疾病、AIDS引起的失智症、癲癇、尿失禁、藥物濫用、戒煙及發炎性腸道症候群。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療阿茲海默症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drug* 5(8):1035-1045 (1996) ; S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995) ; S.P. Arneric, M.W. Holladay, J.P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79-100 (1996) ; J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997) ; 及 G.K. Lloyd 等人，"The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents" *Life Sciences* 62(17/18):1601-1606 (1998) 中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療帕金森氏症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996) ; J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997) ; 及 G.K. Lloyd 等人，"The potential of subtype selective

neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents" Life Sciences 62(17/18):1601-1606 (1998)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療記憶功能障礙，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996)；S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)；及 J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" Molecular Neurobiology 15:193-222 (1997)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療妥瑞症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996)；S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)；及 J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine

Receptors in Health and Disease" Molecular Neurobiology 15:193-222 (1997)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療睡眠障礙，如M. Williams 及S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drug 5(8):1035-1045(1996)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療注意力失調過動症，如M. Williams 及S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drug 5(8):1035-1045 (1996)；及S.P. Arneric, M.W. Holladay, J.P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" Exp. Opin. Invest. Drug 5(1):79-100 (1996)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療神經退化並提供神經保護作用，如S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" "Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)；及S.P. Arneric, M.W. Holladay, J.P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" Exp. Opin. Invest. Drug 5(1):79-100 (1996)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療發炎，如S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal

nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995) ; 及 S.P. Arneric, M.W. Holladay, J.P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100 (1996) 中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療肌萎縮性側索硬化症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drug 5(8):1035-1045 (1996) ; S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995) ; 及 S.P. Arneric, M.W. Holladay, J.P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100 (1996) 中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療焦慮症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine"

Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996) ; S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine. receptors Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995) ; 及 S.P. Arneric, M.W. Holladay, J.P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100 (1996)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療憂鬱症，如 S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療躁鬱症及精神分裂症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996) ; S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995) ; 及 J.

Lindstom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療厭食症及其他飲食疾病，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996)；S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)；及 J. Lindstom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療 AIDS 引起的失智症，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996)；S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)；及 J.

Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療癲癇，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drug* 5(8):1035-1045 (1996)；S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)；及 J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptor in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療尿失禁，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996)所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療經前症候群，可由 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996)；及 S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central

nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)來證實。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療藥物濫用，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996)；及 S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於戒煙，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996)；及 S.P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. F.E. Bloom 及 D.J. Kupfer (Eds.), Raven Press, New York 95-109 (1995)中所描述的。

與菸鹼性乙醯膽鹼受體結合之化合物可用於治療發炎性腸道症候群，如 M. Williams 及 S.P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8):1035-1045 (1996)；

及 J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997)中所描述的。

本發明亦提供包含(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之醫藥組合物。該等醫藥組合物包含(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷及一或多種無毒的醫藥上可接受之載劑。

本發明之醫藥組合物可經口服、直腸、非經腸、腦內(intracisternally)、陰道內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、口腔含服(bucally)或以口部或鼻內噴霧投予人體或其他哺乳動物。本文所用之術語「非經腸」係指投藥的方式包括靜脈、肌肉內、腹腔內、胸腔內、皮下及關節內注射及輸液投藥。

本文所用之術語「醫藥上可接受之載劑」係指無毒、惰性之固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、包膠物質或任何形式之調配物輔助劑。一些可作為醫藥上可接受之載劑之物質實例為糖類，例如(但不限於)乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉例如(但不限於)玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物例如(但不限於)羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑例如(但不限於)可可脂及栓劑蠟；油脂例如(但不限於)花生油、棉子油、葵花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；甘油例如丙二醇；酯類例如(但不限於)油酸乙酯及月桂酸乙酯；洋菜；緩衝劑例如(但不限於)氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻

酸；無菌水；等張食鹽水；林格氏溶液；乙醇及磷酸緩衝溶液，以及其他無毒適合的潤滑劑例如(但不限於)十二基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及調色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、調味劑及香料，根據調劑者的判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

作為非經腸注射之本發明組合物包括醫藥上可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳化液以及使用前可再組合成無菌注射溶液或分散液之無菌散劑。適合的水性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)、蔬菜油(例如橄欖油)、可注射之有機酯類(例如油酸乙酯)及其適合之混合物。例如可藉由使用塗覆物質(如卵磷脂)、維持分散劑所需之粒子大小及使用界面活性劑來維持其適當的流動性(fluidity)。

這些組合物亦可含有佐劑，例如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。預防微生物作用，可用各種抗菌劑及抗真菌劑，例如羥基苯甲酸(paraben)、氯丁醇、酚己二烯酸(phenol sorbic acid)及其類似物。亦可包含等張試劑，例如糖類、氯化鈉及其類似物。可藉由加入延遲吸收之試劑例如單硬脂酸鋁及明膠延長該可注射醫藥劑型之吸收。

在某些情況下，為了延長(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氯雜二環[3.2.0]庚烷之效用，希望減慢皮下或肌肉注射中(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氯雜二環[3.2.0]庚烷之吸收。該目的可藉由使用水溶性差的結晶或

非晶物質之液態懸浮液來達成。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之吸收速率係依照其溶解速率而定，而溶解速率依序可依其結晶大小及結晶形式而定。另外，可藉由將(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷溶解或懸浮於油性媒劑中，來延遲由非經腸投予(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之吸收。

可注射填充劑型係以生物可分解之聚合物例如聚乳酸交酯-聚甘醇酸(poly(lactide-polyglycolide))形成藥物之微膠囊基質來製作。依照(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷與聚合物的比例及所用特定聚合物之性質，可控制(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之釋放速度。其他生物可分解聚合物之實例包括聚原酸酯(poly(orthoesters))及聚酸酐(poly(anhydrides))。亦可藉由將藥物包覆在與身體組織相容之微脂體或微乳體(microemulsions)中，來製備填充可注射調配物。

注射組合物可經殺菌，例如經由細菌過濾器(bacterial-retaining filter)或與在使用前可溶於或分散於無菌水中或其他無菌注射介質中之殺菌固體組合物形式之殺菌劑併用。

固態之口服劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及粒劑。在該等固體劑型中，(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷可與至少一種下列試劑混合：惰性、

醫藥上可接受之載劑或賦形劑(例如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣)及或a)填充劑或延長劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖及矽酸；b)結著劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸、明膠、聚乙烯吡咯啶、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，例如甘油；d)碎解劑，例如洋菜、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽或碳酸鈉；e)溶液阻絕劑，例如石蠟；f)吸收促進劑，例如第四銨化合物；g)濕潤劑，例如鯨臘醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，例如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、十二基硫酸鈉及其混合物。若為膠囊、錠劑及丸劑時，該劑型亦可包含緩衝劑。

亦可應用類似型態之固體組合物，使用該等載劑如乳糖及高分子量聚乙二醇及其類似物，作為軟式及硬式明膠膠囊之填料。

固態劑型之錠劑、丸劑、散劑及粒劑可製備具有膜衣或外殼，例如腸衣及其他醫藥調配技術上已知之膜衣。其視需要可含有不透光劑(opacifying agent)或亦可為只釋放活性成份之組合物，或較佳的在腸道某部分釋放出，視需要，係以延遲釋放的方式。可使用之嵌入組合物實例包括聚合物質及蠟。

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷亦可為微膠囊形式，若適合，可帶有一或多種上述之載劑。

液態之口服劑型包括醫藥上可接受之乳液、溶液、懸浮

液、糖漿及酞劑。除了(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷外，該液體劑型可含有本項技藝中習用之情性稀釋劑，例如水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油脂(特別是棉子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇(tetrahydrofurfuryl alcohol)、聚乙二醇及脂肪酸山梨醇酯類及其類似物。

除了情性稀釋劑，口服組合物亦可含有佐劑，例如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及香料。

懸浮液，除了(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷外可含有懸浮劑如乙氧基化之異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨醇酯或山梨醇酐酯、維晶纖維素、偏氧化鋁(aluminum metahydroxide)、膨潤土、洋菜、黃耆膠及其混合物。

直腸或陰道給藥之組合物較佳的為栓劑，其可將(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷與適合的無刺激性載劑或載劑(例如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，且該載劑在室溫下為固態但在體溫下為液態，因此可在直腸或陰道腔內溶解並釋放出(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷。

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷亦可以微脂體的形式投藥。如本項技藝中所知，微脂體

一般係從磷脂質或其他脂質衍生出來。微脂體係由單或多層水合脂質結晶所形成的，其可分散於水性介質中。能形成微脂體之任何無毒、生理上可接受及可代謝脂質皆可使用。本微脂體之組合物除了(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之外，可含有安定劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。較佳的脂質為天然或合成的磷脂質及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)，可分別或一起使用。形成微脂體之方法為本項技藝中已知之方法。

見，例如 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.。

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之局部投藥劑型包括散劑、噴劑、軟膏及吸入劑。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷可在無菌的條件下與醫藥上可接受之載劑及任何需要的防腐劑、緩衝劑或視需要之推進劑混合。眼科調配物、眼睛軟膏，散劑及溶液液涵蓋在本發明之範圍中。

在本發明醫藥調配物中(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之實際劑量可多變化，只要(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷的量對特定病患、組合物及投藥模式可有效達到所欲的治療反應即可。劑量的選擇係依(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之活性、投藥路徑、治療症狀之嚴重性及所欲治療病患之先前病史而定。

當用於上述或其他治療時，治療上有效量之

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷可以純的形式或(以其存在形式)，醫藥上可接受之鹽類、酯類或前藥形式來應用。「治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷」一詞係指在適合任何醫學治療之合理利益/風險比例下，可治療疾病之足量的化合物。然而，應了解本發明之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷及組合物之每日總使用量係依主治醫師在合理醫學診斷範圍內來決定。對任何病患，該特定治療上有效劑量係依不同因素而定，其包括欲治療之疾病及疾病的嚴重度；(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之活性；所用的特定組合物；病人的年齡、體重、健康狀況、性別及飲食；投藥時間、投藥路徑及(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷的排泄速率；治療持續性；與(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷併用或協同之藥物；及醫學技藝中所熟知之類似因素。

本文所用之術語「醫藥上可接受之鹽類」係指衍生自有機或無機酸之鹽類。該等鹽類可在最後分離及純化(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷時將(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之游離鹼與無機或有機酸反應來製備。代表性的酸加成鹽包括(但不限於)醋酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、檸檬酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽(camphorate)、樟腦磺酸鹽(camphorsulfonate)、二

葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽、己酸鹽、延胡索酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、甲基磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、帕莫酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲機乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、(L)酒石酸鹽、雙(L)酒石酸鹽、(D)酒石酸鹽、雙(D)酒石酸鹽、(DL)酒石酸鹽、雙(DL)酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一酸鹽。

本文所用之術語「醫藥上可接受之鹽胺」係指(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之鹽胺，其在合理的醫療診斷範圍中，適合用於與人類或較低等動物組織接觸，且並無不當的毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之鹽胺可根據習知之方法來製備。代表性實例包括(但不限於)(1R,5S)-6-乙鹽基-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷及(1R,5S)-6-苯甲鹽基-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷。

本文所用之術語「醫藥上可接受之前藥」係指(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之前藥，其在合理的醫療診斷範圍中，適合用於與人類或較低等動物組織接觸，且並無不當的毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之前藥在活體中可快速轉變成

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷，例如藉由在血液中水解作用。

本發明涵蓋以合成方法或在活體中轉變形成(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷。(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷可以非溶合物或溶合物的形式存在，其括水合物形式(例如半水合物)。一般對本發明之目的而言，溶合物形式(其中帶有醫藥上可接受之溶劑，例如水及乙醇)與非溶合物形式係為相同的。

投予人類或較低等動物之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷之每日總劑量範圍係從約0.001至約1000 毫克/公斤/天。對口服投藥而言，較佳的劑量範圍係從約0.1至約50毫克/公斤/天。若需要，該有效的每日劑量可分成多次劑量投藥；因此，單一劑量組合物可含有該量或其多次劑量以達到每日劑量。

五、中文發明摘要：

本發明係揭示(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷及其治療疼痛及其他與菸鹼性乙醯膽鹼受體有關之疾病之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention discloses (1S,5S)-3-(5,6-dichloro-3-pyridinyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptane and its use to treat pain and other disorders associated with the nicotinic acetylcholine receptor.

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

99年8月1日第1次王浩誠頁

IMR-32 FLIPR 試驗，如本文所述，係測量經由類-神經節 (ganglionic) 菸鹼性乙醯膽鹼受體 (nAChR) 亞型所傳導的陽離子流出。可幫助陽離子流出之神經節 nAChR 亞型藥劑，與副作用風險例如心血管加壓效應有關。例如依披巴替啉 (epibatidine)，為一已知具有心血管加壓效應風險之 nAChR 藥劑，經測定 EC_{50} 為 24 nM 及在 IMR-32 FLIPR 試驗中其最大效用為 137% (與菸鹼比較)。測量 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷之較高 EC_{50} (低效用) 及較低效用，相較於依披巴替啉 (epibatidine) 時，證實 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷有降低副作用風險。

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷與相關類似物之止痛功效及 IMR-32 活性之比較如表 I 所示。

表 1

	止痛功效 ED_{50} ($\mu\text{mol/kg}$)	IMR-32 活性 EC_{50} (μM)	IMR-32 活性 % 功效
(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷	1	5.5	73
(1R,5R)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷		0.078	106
(1S,5S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷	>19	3.4	94
(1S,5S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0] 庚烷	>19	3.8	147

99 8 17

(1S,5S)-3-(3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷	20	23.2	100
(1S,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷	11	1.4	102
5-[(1S,5S)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚-3-基]菸鹼脛	>19	19.9	85
2-溴-5-[(1S,5S)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚-3-基]菸鹼脛	>19	1.2	103
(1S,5S)-3-(6-溴-5-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷	>19	1.4	81

在表 1 數據中證實，相較於相關類似物，(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷係為具降低副作用風險之有效的止痛劑。由於 IMR-32 FLIPR 試驗證實 1R,5R 異構物之副作用潛在性，故將之由止痛模型試驗中排除。

在體外結合資料中，體內止痛試驗及 IMR-32 FLIPR 試驗，證實 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷結合至菸鹼性乙醯膽鹼受體，可有效治療疼痛，特別是神經病變性疼痛，並具有降低副作用之風險。

使用莫氏水迷宮試驗 (Morris water maze) 之空間辨識力說明 (spatial discrimination version) (Decker 等人, Eur. J. Pharmacol. 261:217-222 (1994)) 來評估化合物促進認知功能之能力。該試驗係測量動物利用迷宮外在可見的暗示 (extramaze visual cues) 之周圍環境來學習找出可供由水中

十、申請專利範圍：

1. 一種 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類。
2. 一種治療哺乳動物與菸鹼性乙醯膽鹼受體有關之疾病之醫藥組合物，其包含治療上有效量之 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類及醫藥上可接受之載劑。
3. 一種治療哺乳動物疼痛之醫藥組合物，其包含治療上有效量之 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類及醫藥上可接受之載劑。
4. 一種治療哺乳動物認知障礙之醫藥組合物，其包含治療上有效量之 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環 [3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類及醫藥上可接受之載劑。
5. 根據請求項 4 項之醫藥組合物，其中該疾病為阿茲海默症、帕金森氏症、記憶功能障礙、妥瑞症、睡眠障礙、注意力失調過動症、神經退化、發炎、神經保護作用、焦慮症、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症、厭食症及其他飲食疾病、AIDS 引起的失智症、癲癇、尿失禁、藥物濫用、戒煙或發炎性腸道症候群。
6. 根據請求項 5 之醫藥組合物，其中該疾病為阿茲海默症、帕金森氏症、記憶功能障礙、注意力失調過動症及精神分裂症。

7. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類及醫藥上可接受之載劑。
8. 如請求項7之醫藥組合物，用以治療哺乳動物疼痛，包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類與非類固醇抗發炎藥物合併投予至哺乳動物。
9. 如請求項7之醫藥組合物，用以治療哺乳動物疼痛，包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類與阿片藥物合併投予至哺乳動物。
10. 如請求項7之醫藥組合物，用以治療哺乳動物疼痛，包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類與三環抗憂鬱藥物合併投予至哺乳動物。
11. 如請求項7之醫藥組合物，用以治療哺乳動物疼痛，包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類與抗痙攣藥物合併投予至哺乳動物。
12. 如請求項7之醫藥組合物，用以治療注意力失調過動症，包括將治療上有效量之(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮雜二環[3.2.0]庚烷或其醫藥上可接受之鹽類投予至哺乳動物。