

公告本

A4

C4

申請日期	PO. 9.14
案號	9012>940
類別	A61K ³¹ / ₄₀₄ , C07D ²⁰⁹ / _{12, 209/16, 209/18, 209/20}

(以上各欄由本局填註)

~~發明~~ 專利說明書

一、 發明 名稱	中 文	色胺衍生物及其類似物以及包含色胺衍生物及其類似物的藥學配方
	英 文	DERIVATIVES OF TRYPTAMINE AND ANALOGOUS COMPOUNDS, AND PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING THEM
二、 發明 創作人	姓 名	1. 那娃力莎貝爾 2. 孟薛勞登
	國 籍	1. 以色列 2. 以色列
	住、居所	1. 以色列特拉維夫市基蘇芬街 23 號 2. 以色列克發沙巴賀州街 30 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	以色列商·紐林製藥公司
	國 籍	以色列
	住、居所 (事務所)	以色列特拉維夫 69710 漢卻席德街 8 號
	代 表 人 姓 名	那娃力莎貝爾

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC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

本案已向以色列申請專利；申請日：2000年10月3日 案號：138825號

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

五、發明說明（ ）

發明領域：

本發明是關於色胺衍生物及其類似物之新化合物，以及包含色胺衍生物及其類似物的藥學配方，與應用此種新化合物於製造可治療數種疾病之藥物的方法。

發明背景：

褪黑激素為脊椎動物的松果腺所分泌之主要荷爾蒙。至今所研究過的動物中，包括人類，松果腺所製造之褪黑激素量於夜間會有明顯增加；但於有光照之情況下，所製造之褪黑激素量則會明顯被抑制。褪黑激素是用於調節與生理及與光週期有關之過程。動物與人類對褪黑激素訊號之反應可能與褪黑激素受體有關。褪黑激素作用於中樞神經系統之上，經由位與腦中之受體對神經機制產生影響。此外，許多研究指出，經由周圍褪黑激素受體，褪黑激素的存在對周圍器官會產生直接影響。褪黑激素受體存在於心臟、肺臟、前列腺、生殖腺、白血球、視網膜、腦垂體、甲狀腺、腎臟、腸子與血管等處。觀察注入大鼠體內之放射性褪黑激素的滯留模式，證明褪黑激素會聚集於腦、腦垂體、肺臟、心臟、生殖腺與副性器官中 (Withyachumnarnkul et al., Life Sci 12:1757-65, 1986)。

褪黑激素的合成與分泌存在有會隨著季節與年齡變化之晝夜節律，例如青春期與衰老均會影響褪黑激素之分泌。有力證據顯示褪黑激素對於調節許多種與神經與內分泌有關之功能，尤其是對於存有晝夜節律和近似年節律的

五、發明說明（ ）

功能，十分重要。

褪黑激素已被認為與許多人體疾病有關，其中有些被認為與生物壽命學上的異常有關聯。故褪黑激素已被用來讓因光週期位向改變而導致之晝夜節奏改變再同調。該種晝夜節奏改變產生的可能原因有：因為快速通過不同時區所導致的睡眠/清醒不規律(生理時差)，患延緩睡眠相位症候群(DSPS)之病人，輪班工作所導致之晝夜節律改變，或盲人等原因，均可以褪黑激素或其類似物進行治療(見 Short et al.擁有之美國專利 4,600,723 號與 4,666,086 號與 Lewy et al.擁有之美國專利 5,242,941 號)。

但是褪黑激素對於正常受試者亦有鎮靜/安眠的效果(例如 Waldhauser et al., Psychopharmacology, 100:222-226, 1990; Vollrath et al., Bioscience 29:327-329, 1981; Dollins et al., Proc Natl .Acad. Sci, 99:1824-1828, 1994, D'Orlando et al 擁有之美國專利 5403851 號)。目前已辨認出三種褪黑色素受體亞型 mt-1、MT-2、Mel1c(Barrett et al., Biol. Signals Recept., 1999, 8: 6-14)。MT-2 主要存在中樞神經系統，而 mt-1 主要存在於中樞神經系統與周圍器官，例如腎臟與泌尿生殖道中(Dubocovich et al., IUPHAR media, London, UK, 197-93, 1998)。目前對褪黑激素受體亞型的了解尚不足以用來評估褪黑激素所造成的各種影響，所以仍需要發現更多褪黑激素受體亞型以增進此方面之了解。

褪黑激素在許多齧齒類動物實驗中，已被證明具有抗

五、發明說明()

焦慮 (Golus and King, Pharmacol. Biochem. Behav., 41:405-408, 1992, Naranjo-Rodriguez et al., Soc. Neurosci. Abst. 18:1167, 1992; Golombek et al., Eur. J. Pharmacol, 237:231-236, 1993) 與防止疼痛的能力 (Brallowsky, Electroencephalo. Clin. Neurophysiol. 41:314-319, 1976; Fariello et al., Neurology 27:567-570, 1977, Rudeen et al., Epilepsia 21:149-154, 1980; Suggen, J. Pharmacol Exp. Ther. 227:587-591, 1983; Golombek et al., Eur. J. Pharmacol 210:253-258, 1992)。

褪黑激素對叢發性頭痛與偏頭痛具有療效 (Claustrat et al., headache, 29:241-4, 1989)。褪黑激素也可能與其他有關精神病學的情況有關，特別是沮喪，除此之外，亦可能與狂躁與精神分裂症有關(見 Dobocovich "Antidepressant Agents", 美國專利 5,093,352 號; Miles and Philbrick, Biol. Psychiatry 23:405-425, 1998; Sandyk and Kay, Schizophr Bull. 16:653-662, 1990)。在某些例子中，精神失常可能有潛藏於其下，與生物壽命學有關之病因(例如冬季憂鬱)，該種症狀即非常適合以褪黑激素進行治療。

褪黑激素和人體體溫之晝夜節律與近似年節律之調節有關，故以外源性褪黑激素為處方可降低體心溫度 (Strassman et al., J. Appl. Physiol, 71:2178-2182, 1991; Cagnacci et al., J Clin. Endocrinol. Merab. 75:447-452, 1992)。褪黑激素亦具有止痛的效果 (Sugden,

五、發明說明（ ）

J. Pharmacol. Exp. Ther. 227:587-591, 1983)。因此，類似褪黑激素之化合物可能可以作為不含類固醇之抗炎症藥物、退熱劑，例如阿斯匹靈(乙醯水楊酸)、退熱淨(對乙醯胺基酚)、衣布洛芬(ibuprofen)的替代藥品。

眾所皆知，體內褪黑激素濃度會隨著年齡增加而減少(Sack et al., J. Pineal Res. 4:379-388, 1986; Waldhauser et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 66:648-652, 1988; Van Coavorden et al., Am. J. Physiol. 260:E651-661, 1991)，並因而導致一些不適症狀，神經退行性疾病通常即與老化有關，例如阿茲海默症與帕金森症，而該類症狀可利用能刺激褪黑激素分泌之化合物予以治療(Maurizi, Med. Hypotheses 31:233-242, 1990; Sandyk Int. J. Neurosci. 50:37-53, 1990; Skene et al., Brain Rev. 528:170-174, 1990)。

已有前例顯示褪黑激素對老年睡眠失調具有療效(Garfinkel et al., Lancet, 346:541-543, 1995, Zisapel 擁有之美國專利 5498423 號)。不管是經由以靜脈注射、鼻腔內施用或口服等方式之處方施用於人體，褪黑激素均具有催眠的效果(劑量 0.3-240 毫克)。除了催眠效果，外源性褪黑激素可經由能使生物時鐘位相重置的功用來影響睡眠。以褪黑激素為處方可使睡眠延緩睡眠相位患者之睡眠前移，亦能使盲人受驗者睡眠能與晝夜循環同調化。褪黑激素對不眠症患者，當施用劑量為 0.3-5(mg/os)以下，且受試對象主要為年長患者、有服用

五、發明說明（ ）

氨鹽心安 (Atenolol) 之患者與慢性心臟病患者，並且大部分均有低或不規則的褪黑激素節律之情況下，已被證明具有療效。在一些此類研究中，所使用之藥學配方為能整夜釋出褪黑激素之藥學配方，以避免荷爾蒙快速肅清現象及模擬褪黑激素之內源分布 (Nutrition, 1998, 14:1-2; The Aging Male, 1998, 1:1-8)。對患有睡眠失調與已經產生痴呆現象 21 天之病人投以 3 毫克褪黑激素，結果顯著增加其睡眠品質，並減少其睡眠時的偶發性清醒，同時晚間 (日落後) 的焦慮行為亦同時顯著減少。(Biol. Signals Recept. 1999, 8(1-2): 126-31)

近來研究發現，褪黑激素可能不僅可增進睡眠品質，亦可以產生長期的治療下如 HBA1C 數值減低所代表的意義，改善糖尿病患者的整體狀況。

每日經由飲水對中年 (10 個月大) 到老年 (22 個月大) 之之雄性 Sprague-Dawley 大鼠，投以劑量為 $4 \mu\text{g/ml}$ 之褪黑激素，可使與年齡有關的後腹膜脂肪及副睪脂肪與體重之比例恢復較高水準，並使血漿中胰島素與瘦體素 (leptin) 恢復至年輕時期水準 (四個月大) (Rasmussen et al., Endocrinology, 1999, 140(2): 1009-12)。

即使骨質疏鬆症也可能與能刺激褪黑激素分泌之基構組成有關 (Sandyk et al., Int. J. Neurosci. 62:215-225, 1992)。事實上，褪黑激素已被建議為可供抗老化、抗壓力之荷爾蒙 (Armstrong and Redman, Med. Hypotheses 34:300-309, 1991; Reiter, Bioassays, 14:169-175,

五、發明說明()

1992)。原因可能為褪黑激素可以清除體內自由基(Pooggeler et al., J. Pineal Res. 14:151-168, 1993)或是能與免疫系統產生交互作用的結果(Maestroni and Conti, J. Neuroimmun. 28:167-176 1990; Fraschini et al., Acta. Oncol. 29:775-776 1990, Guerrero and Reiter, Endocr. Res. 18:91-113, 1992)。褪黑激素可能可以預防缺血性中風(Cho et al., Brain Research 755: 335-338, 1997),降低阿茲海默症造成的細胞死亡(Pappola et al., J Neurosci 17:1683-90, 1997)與降低年輕幼兒因體內內源性褪黑激素濃度過低而受 SIDS 侵襲的風險。(以色列專利 115861/2 號與 Laudon 等人擁有之美國專利 5,500,225 號)。

與上述有關的發現是褪黑激素有抑制多種癌症腫瘤的效果,目前研究最多的是與雌激素受器有關之乳癌(Blasak and Hill, J. Neural. Transm. Suppl. 21:433-449, 1986; Gonzalez et al., Melanoma. Res.1:237-243, 1991; Lissoni et al., Eur. J. Cancer 29A:186-189, 1993; Shellard et al. Br. J. Cancer 60:288-290, 1989; Philo and Berkowitz, J. Urol. 139:1099-1102, 1988; 見 Clemens 等人擁有之美國專利 5,196,435 號與 Fraschini 等人擁有之美國專利 5,272,141 號)。褪黑激素也可能對非癌細胞有抗增殖的作用,且可能可以用來治療良性腫瘤與增殖性疾病,例如 B P H. (美國專利 5,750,557 號與 Zisapel 擁有的歐洲專利 E P 0565296B) 與牛皮癬。

五、發明說明()

針對褪黑激素的研究主要著重於生殖方面，尤其是具季節性繁殖行為的物種（例如倉鼠、綿羊等），褪黑激素主宰該類物種的春情期、生殖力、冬眠與皮毛之顏色。這些與褪黑激素有關的效應對動物飼養業具相當意義。褪黑激素應用於影響人體中生殖內分泌的情形包括：供作避孕劑與助孕劑、早熟的不正常青春期的治療、月經前症候群、泌乳素過高症治療（Pevre et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1383-1386, 1978; Purry et al., Am. J. Psychiatry 144:762-766, 1987; Waldhauser et al., Clin. Endocrinol. Metab. 73:793-796, 1991; Bispink et al., Pineal Res. 8:97-106, 1990; Cagnacci et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 73:210-220, 1991; Voordouw et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 74:107-108, 1992; 見 Cohen 等人擁有之美國專利 4,855,305 號與 4,945,103 號與 Frascini 等人擁有之美國專利 5,272,141 號）。褪黑激素化合物在其他內分泌症狀上可能也有應用的空間，尤其是牽涉到生長荷爾蒙的情況（Cramer et al., Arzneim-Forsch, 26:1076-1078, 1976; Wright et al., Clin Endocrinol. 24:375-382, 1986; paccotti et al., Chronobiologica 15:279-288, 1988; Valcavi et al., Clin Endocrinol. 39:139-199, 1993）。褪黑激素可用於減輕前列腺肥大之症狀（見前述 Zisapel 之美國與歐洲專利），對去除睪丸的年輕大鼠施以口服褪黑激素處方可使前列腺腹葉與貯精囊生長不再受雄性荷爾蒙影響。近來我們已

五、發明說明（ ）

證明對褪黑激素有高親和力的褪黑激素受體存在於人類之良性前列腺上皮細胞，且可能會對細胞生長與生存能力有影響（Endocrinology, 137:1412-17,1996）。

除了松果腺之外，眼睛也會合成褪黑激素。近來褪黑激素被認為與眼內壓力調節有關，並可能可應用於治療青光眼（Samples et al., Curr, Eye, Res. 7:649-653, 1988; Rhode et al., Ophthalmic. Res. 25:10-15, 1993）。

腎臟也有褪黑激素受體分佈，並且褪黑激素會影響垂體後葉荷爾蒙分泌與尿液排泄（Song et al., FASEB J 11:93-100, 1997, Yasin et al., Brain Res. Bull 39:1-5,1997）。

因為褪黑激素在治療用途上有相當大的發展空間，因此辨認能與刺激褪黑激素分泌之系統產生交互作用並發展為醫藥用途之新化合物，一直受到相當的矚目。這些新發現的化合物可能可使褪黑激素之作用持續較長的時間、產生選擇性局部化效果與較佳的效率。

與褪黑激素有關，但在藥理與藥物動力特性方面與褪黑激素有異之新化合物，均可能在發展新藥物方面有重要影響，例如美國專利 5,403,851 號揭露了使用取代色胺、苯基烷基胺與相關化合物治療許多藥學上的適應症狀，包括睡眠失調、內分泌症狀、免疫系統失調等。PCT 專利申請案 WO 87/00432 中所描述供治療或預防牛皮癬之組合物，即包含褪黑激素或其相關化合物。歐洲專利申請 0330625A2 號揭露製造褪黑激素與其類似物供多種治療用途，包括褪黑激素與疊氮胸苷

五、發明說明 ()

(azidothymidine, AZT)之組合處方以用於治療愛滋病。基於萘環及吡啶環之生物立體阻障特性所發展出之褪黑激素類似物已揭露於 J. Med. Chem. 1992. 35: 1484-1485; Depreux 等人擁有之歐洲專利 662471 A2 950712 號; Ladlow 等人擁有之 WO 9529173 A1 951102; Horn 等人擁有之美國專利 5,151,446 號; 與 Adrieux 等人擁有之美國專利 5,194,614 號; 與 Lesieur 等人擁有之美國專利 5,276,051 號。

特定腦區域分泌之多巴胺會因為褪黑激素而抑制的現象已在對羊、倉鼠 (Malpoux et al. *Reprod Nutr Dev* 1999;39(3):355-66)、大鼠 (Zisapel et al., *Brain Res* 1982;246(1):161-3; *Brain Res* 1982;246(1):161-3)的囊胚實驗中得到證實。此外褪黑激素可以減低紋狀體神經原之興奮性 (Escames et al. *Neuroreport* 1996;7(2):597-600)與增進大鼠紋狀體之 D2 多巴胺受體的親和性 (Hamdi *Life Sci* 1998;63:2115-20)。因此褪黑激素可以治療因多巴胺增加或對多巴胺過度敏感所造成之症狀，例如遲發性運動困難或古柯鹼成癮。褪黑激素對抗劑也有醫療上的潛力。與紋狀體有關，刺激多巴胺分泌的活動若因褪黑激素存在而降低時，會導致帕金森病人病情惡化與靜坐不能之副作用，該現象已得到帕金森症之動物模式結果的支持 (Willis and Armstrong *Brain Res Brain Res Rev* 1998;27(3):177-242)，故褪黑激素對抗藥除可避免內源性褪黑激素對帕金森症所造成的不良影響；此外，褪黑激素對抗藥亦可避免因為夜間因內源性褪黑激素增加而導致輪班工人之疲勞與嗜

五、發明說明（ ）

睡；對於盲人無法與環境晝夜循環同步之問題及因在白天分泌褪黑激素或因為時差導致之延遲睡眠症候群病人亦具有療效。

褪黑激素之促效劑與對抗劑對多種疾病與症狀均具有治療用途之潛力。故本發明著重於對比褪黑激素更具選擇性療效化合物之需求。

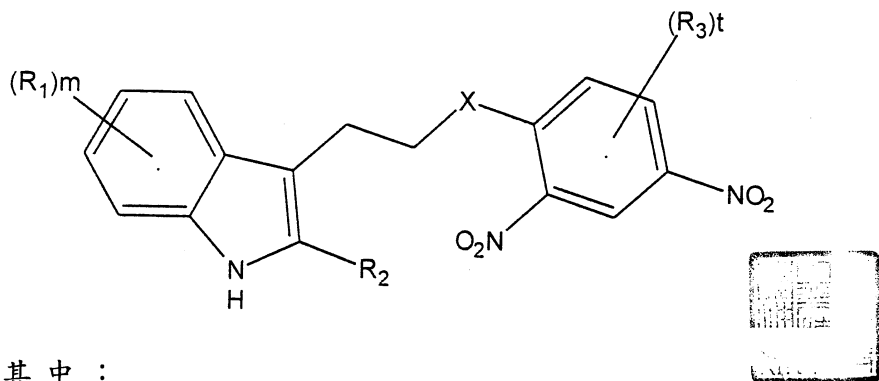
化合物 N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲氧基色胺 (“ML-23”) 與 N-(2,4-二硝基苯基)-2-碘-5-甲氧基色胺均對褪黑激素有對抗作用 (Zisapel et al 1989, 擁有之美國專利 4,880,826 號, Laudon et al., J Endocrinol. 1988;116:43-53, Oaknin-Bendahan et al., Neuroreport 1995 27;6:785-8, Nordio et al Proc Soc Exp Biol Med 1989; 191:321-5, Zisapel et al., Eur J Pharmacol 1987:136, 259-60), 就本發明人目前所知, 目前尚無人對 N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲氧基色胺與其醚類或硫醚類之類似物可能可與可刺激褪黑激素分泌之系統產生交互作用之潛在利用價值進行研討。

前文所引用的專利內容, 專利申請案與文獻在本文件中均被視為本文之參考文獻。

發明目的及概述：

本發明之一目的係提供具如下分子式 (I) 之化合物及該鹼性化合物與酸反應產生之鹽類，

五、發明說明 ()



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 均分別選自氫、鹵素、烷基 (C_{1-4})、烷氧基 (C_{1-4})、 $NR'R''$ 、 $N(R')C(:O)R^0$ 、硝基、芳香基、芳香基-烷基 (C_{1-4})、芳香基-烷氧基 (C_{1-4}) 中： R^0 為烷基 (C_{1-4}) 或芳香基，且每一 R' 與 R'' 係分別為氫或烷基 (C_{1-4})，或 $R'=R''=C1CH_2CH_2$ 或 $NR'R''$ 構成一含有 3-8 個成員的飽和雜環； $m=0-4$ ； $t=0-3$ ； X 為 NH 、 N -烷基 (C_{1-4})、氧或硫；但前提是當 $(R_1)_m$ 為 5-甲氧基、 R_2 為氫或碘且 $t=0$ 時， X 不為 NH 。

上述定義中，芳香族指的是有或無取代基之芳香環的單價殘餘物，以苯環較佳，但也可能是諸如萘基之其他的單價芳香環羧酸殘基，或其他諸如如咪喃、噻吩、吡咯環、吡啶、苯并蒽、苯并塞吩之單價雜環芳香環殘基。當芳香基有取代基時，取代基可能為一個或一個以上的氫氧基、烷氧基 (C_{1-4})、鹵素、氰基、硝基、羧酸、酯或鹽胺、磺酸、砒、亞砒或諸如氯化甲基、二氯甲基或三氯化碳之鹵化烷基 (C_{1-4})、氨基、單烷基 (C_{1-4}) 胺基、二烷基 (C_{1-4}) 胺基或烷基 (C_{1-4})。

另一方面，本發明提出一種藥學配方，其至少包含一

五、發明說明（ ）

種製藥上可接受的稀釋液、防腐劑、溶劑、乳化劑、佐劑、與/或載體、且該藥學配方組成中至少有一組合物包含上述本發明定義之化合物與其之藥學上可接受的鹽類。

在另一方面，本發明提出利用由上述本發明定義之化合物與其之藥學上可接受的鹽類所組成的藥學配方，應用於製造能與可刺激褪黑激素分泌之系統產生交互作用之藥物，例如一種用於繁殖動物用途的藥物，或用於預防或治療前列腺症狀、陽萎、心血管失調、中樞神經系統與精神失調，或因內分泌造成之慢性生物性失調、腫瘤症狀、免疫系統、與老化有關之症狀、眼部疾病、叢發性頭痛與偏頭痛之藥物。

另一方面，本發明也提供一種治療哺乳類動物（包括人類與非人類之哺乳類動物）之醫學狀況的方法，該被治療之哺乳類動物在以可和刺激褪黑激素分泌之系統產生交互作用的藥物治療後，其症狀可獲得緩解；該方法包含以一有效量之至少一種由申請專利範圍第 1 項所定義之化合物所組成族群之成員及其之製藥上可接受的鹽類來治療該醫學症狀。

發明詳細說明：

在不失去對本發明中的化合物之一般性定義下，目前具有上述分子式及下列副官能基之較佳化合物為：

當 $m=0$ 、 $t=1$ 時，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為

五、發明說明（ ）

$N(R')C(:O)R^0$ ，X 是 NH、NH-烷基(C₁₋₄)或氧之化合物；

當 $m=1$ 、 $t=1$ 時，吡啶環五號位置之 R_1 為甲基或甲氧基，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 $N(R')C(:O)R^0$ ，X 則代表 NH、NH-烷基(C₁₋₄)或氧之化合物；

當 $m=0$ 、 $t=1$ 時，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 NH_2 ，X 則是 NH、NH-烷基(C₁₋₄)或氧之化合物；

當 $m=1$ 、 $t=1$ 時，吡啶環五號位置之 R_1 為甲基或甲氧基，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 NH_2 ，X 則是 NH、NH-烷基(C₁₋₄)或氧之化合物；

當 $m=0$ 或 1 、 $t=1$ 時，且當 $m=1$ ，位於吡啶環五號位置之 R_1 為甲基之化合物。

本發明之藥學配方至少具有以下一種特徵：

- (i) 本配方可以應用於經由口服、直腸吸收、靜脈注射、經兩頰吸收、經肺內吸收、穿透皮膚等方式使用之處方；
- (ii) 本配方形式為單位劑量形式，每單位劑量均至少包含一有效劑量之上述藥學處方中之至少一種組合物，劑量在 0.0025-1000 毫克之間；
- (iii) 本配方為控制釋放配方，其中該至少一種組合物係以一預定之速率被釋出。

在本發明之藥學配方中，該製藥上可接受的稀釋液、防腐劑、溶劑、乳化劑、佐劑、與/或載體均為傳統上用於製藥或獸醫用途配方之化學物質。本發明之藥學配方

五、發明說明（ ）

可被改良作為人體或／與動物之處方。

本藥學配方可以製成藥片、膠囊、乳劑、溶液、糖漿或懸浮液以供口服處方使用。至於以直腸吸收之處方則可將本藥學配方利用安瓶、或配合水性或油性基礎劑製成懸浮液、溶液或乳劑之形式。當在特定實施例中需要加入懸浮劑、穩定劑、與／或分散劑時需考慮有效作用化合物在基礎劑中之溶解性或其他性質。配方中可能會需要額外添加其他物質，例如在生理考量上合適之防腐劑與抗氧化劑。

本藥學配方也可製為以傳統栓劑例如可可奶油或其他甘油脂為基礎之栓劑。本配方可以製為長效劑形式之藥物，以使作用成分能於預先設定之期間中緩慢釋出。

本發明之化合物亦可藉由經由兩頰、經肺內吸收、穿透皮膚等輸送方式開立處方。

以下所更進一步詳述與解釋之症狀，為目前考量可能可經由以本發明中之化合物作為處方進行治療之症狀，這些症狀包括良性腫瘤與前列腺贅生物、陽萎、心血管失調包括高血壓、預防血液凝固、血栓塞型的中風；中樞神經系統與精神失調，例如睡眠失調、癲癇或其他痙攣、焦慮、精神疾病、神經變性病、神經退行性疾病，例如阿茲海默症、帕金森症與杭丁頓氏症 (Huntington's disease)，發燒、痛覺缺失；與生物壽命學有關之失調，例如時差、週期規律睡眠障礙、例如延遲睡眠症候群、輪班引發之問題及與季節有關之失調例如冬季抑鬱；內

五、發明說明()

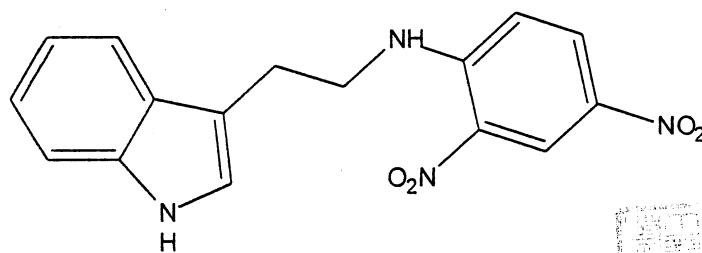
分泌適應症、例如避孕與不孕、早熟的不正常青春期、月經前症候群、高泌乳激素血症與缺乏生長激素；腫瘤病包括癌症與其他增生性疾病；免疫系統疾病例如愛滋病、衰老、眼部疾病、叢發性頭痛、偏頭痛、遲發性運動困難、糖尿病 DIABETES STABLIZATION、WEIGHT GAIN DISORDER(脂瘦素、肥胖)、與幫助動物繁殖例如調節春情期、生殖力、皮毛之顏色。

本發明化合物，特別是那些具抗氧化及掃除自由基能力之分子式(I)之化合物，故本發明亦包括可供局部使用之保護皮膚成分與化妝品成分，例如(僅以實施例說明)藥膏、乳膏、軟膏與乳液，其係至少包含一本發明化合物，及至少一稀釋液、載體與佐劑。

本發明將以下列實施例加以說明。

實施例 1

N-(2,4-二硝基苯基)色胺(ML-25)



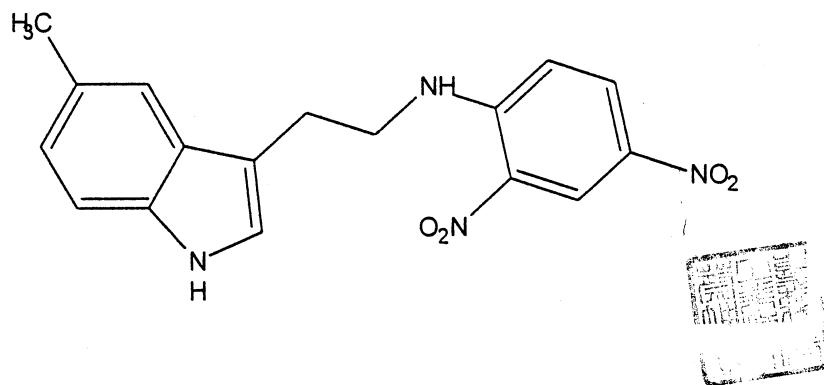
一毫莫耳色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升

五、發明說明（ ）

乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基氟化苯加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 90%，利用薄層層析法（沖提劑為四氯化碳，矽膠片）可以看到一個黃色小點（ $R_f=0.84$ ）且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

實施例 2

N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲基色胺 (ML-28)

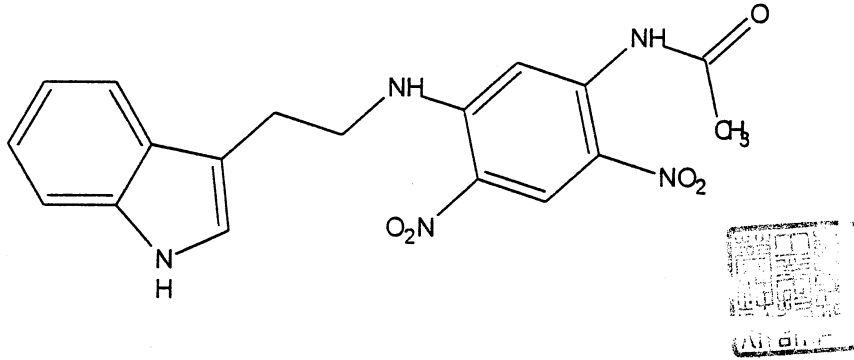


一毫莫耳 5-甲基色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基氟化苯加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 85%，利用薄層層析法（沖提劑為四氯化碳，矽膠片）可以看到一個黃色小點（ $R_f=0.8$ ）且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

五、發明說明()

實施例 3

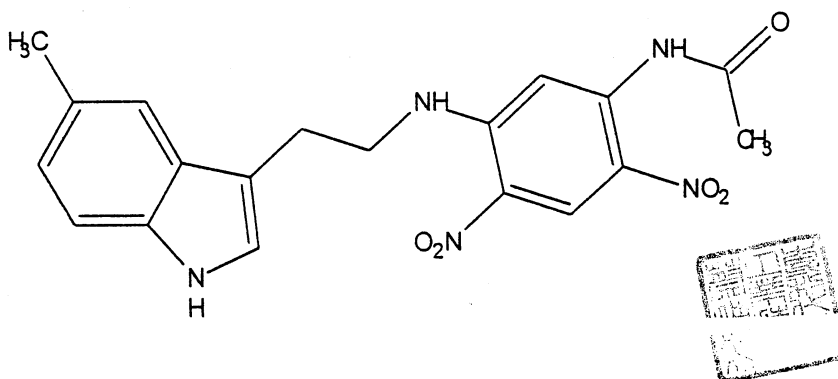
2,4-二硝基苯基-5-色胺基乙醯苯胺 (ML-26)



一毫莫耳色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基-5-氟化乙醯苯胺加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 80% 利用薄層層析法 (沖提劑為四氯化碳，矽膠片) 可以看到一個黃色小點 ($R_f=0.76$) 且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

實施例 4

2,4-二硝基苯基-5-(5'-甲基色胺基)氨基乙醯苯胺 (ML-29)

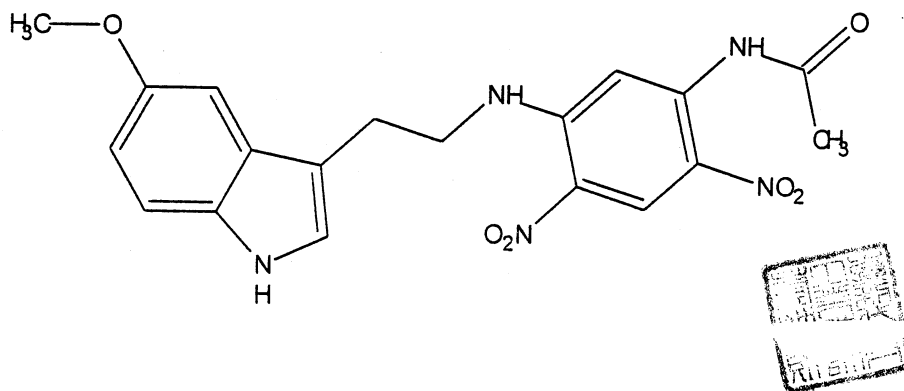


五、發明說明（ ）

一毫莫耳 5-甲基色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基-5-氟化乙醯苯胺加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 95%，利用薄層層析法（沖提劑為四氯化碳，矽膠片）可以看到一個黃色小點 ($R_f=0.7$) 且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

實施例 5

2,4-二硝基-5-(5'-甲氧基色胺基)氨基乙醯苯胺 (ML-30)



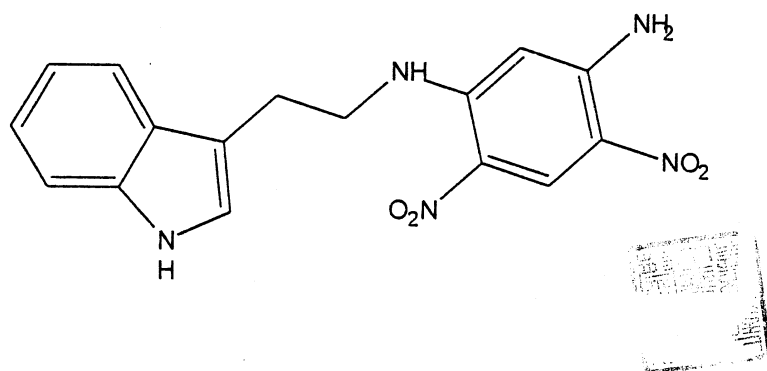
一毫莫耳 5-甲氧基色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基-5-氟化乙醯苯胺加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 85%，利用薄層層析法（沖提劑為四氯化碳，矽膠片）可以看到一個黃色小點 ($R_f=0.57$) 且能在相同條件下與起始物分離得相當

五、發明說明 ()

完全。

實施例 6

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)色胺 (ML-27)

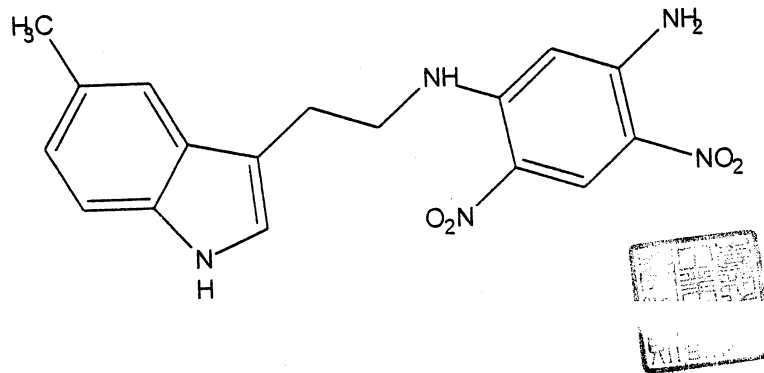


一毫莫耳色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO₃) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基-5-氟化苯胺加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 90%，利用薄層層析法 (沖提劑為四氯化碳，矽膠片) 可以看到一個黃色小點 (R_f=0.57) 且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

五、發明說明()

實施例 7

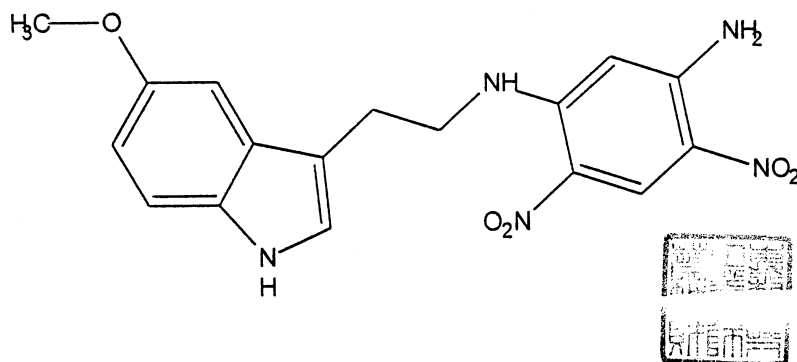
N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲基色胺 (ML-31)



一毫莫耳 5-甲基色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3, 取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基-5-氟化苯胺加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱, 將其取出清洗並烘乾, 該產物產率為 90%, 利用薄層層析法 (沖提劑為四氯化碳, 矽膠片) 可以看到一個黃色小點 ($R_f=0.59$) 且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

實施例 8

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲氧基色胺 (ML-32)

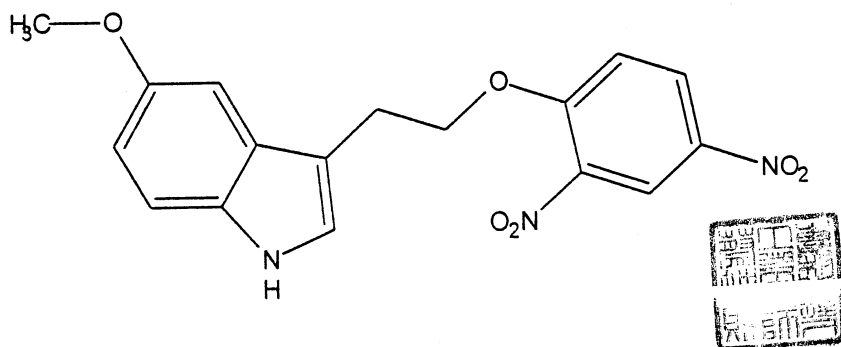


五、發明說明()

一毫莫耳 5-甲氧基色胺溶於 100 毫升的水中並以 2.5 毫莫耳之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 將酸鹼度調至 8.3，取溶於 200 毫升乙醇濃度為 1.5% 之 2,4-二硝基-5-氟化苯胺加入並將混合物於室溫攪拌兩小時。所要之產物會沉澱，將其取出清洗並烘乾，該產物產率為 95%，利用薄層層析法(沖提劑為四氯化碳，矽膠片)可以看到一個黃色小點 ($R_f=0.57$)，且能在相同條件下與起始物分離得相當完全。

實施例 9

O-2,4-二硝基苯基-5'-甲氧基色氨酸 (ML-32)



將溶於二氯甲烷 (DCM) 之 2,4-二硝基-5-氟化苯 (205 毫克，4.0 毫莫耳) 溶液逐滴加入溶於三毫升 DCM 之 5-甲氧基胰化蛋白醇 (700 毫克，3.7 毫莫耳) 中，加入完畢後於氫氣中進行震盪。緩慢加入三乙基胺 (410 毫克，4.1 毫莫耳) 後將該混合物震盪整夜直到溶劑揮發完畢。利用薄層層析法(溶劑為四氯化碳，矽膠片)可以看到一個黃色小點 ($R_f=0.8$)，且能在相同條件下與起始物分離得相當

五、發明說明()

完全。粗產物溶於四氯化碳(200 毫升)中並以 0.1N 鹽酸(2X200 毫升)、1N 氫氧化鈉(2X200 毫升)、水(200 毫升)沖洗。有機層以硫酸鎂去水並以真空濃縮法濃縮。以四氯化碳為沖提劑，利用在矽膠上的快閃色層層析(flash chromatography)可得純的 5-甲氧基胰化蛋白醇基-2,4-二硝基苯基醚亮黃色粉末(890 毫克，2.5 毫莫耳，產率 67%)。

本發明化合物之生物測試

實驗一

表 1：本發明中 ML 化合物對於海馬迴體細胞株(HT22)中因谷氨酸所誘發之氧化毒性所造成之影響

根據文獻 (Nuydens et al, 1999, L of Neuroscience;92, 153-9)中之方法，利用螢光探針 5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪坐羧花青碘(JC-1)評估粒線體膜電位之改變，小鼠海馬迴細胞株(HT-22)被保存於添加 10%胎牛血清之改良的 Dulbecco's 最小需求培養基中(DMEM)，並藉由胰蛋白酶化反應將培養之細胞自己長滿細胞之培養盤中取下、再培育繁衍。細胞(96 孔盤中的每一孔中含有 3000 個細胞)以內含 5 mM 谷氨酸之 DMEM 培養，同時並以濃度為 10^{-7} M 的 ML 化合物處理 24 小時。之後於 37°C 下，藉由將培養基換為內含葡萄糖(1g/L)與 JC-1(10 μ M)之磷酸緩衝溶液(PBS)，處理 10 分鐘後，清洗一次，而使細胞內載入螢光標幟物

五、發明說明（ ）

JC-1。完成後將 96 孔盤置於培養盤判讀器並將吸收光波長/發射光波長分別設定為 480/530nm 與 530/590nm。530/590nm:480/530nm 這兩個波長所得之螢光比值可以作為粒線體膜電位變化之指標。該比值變小表示粒線體膜電位呈現去極化現象，該現象可能是因缺氧或病理上的原因導致細胞凋零死亡。表一結果證明螢光強度比值因添加谷氨酸而降低，表示海馬迴細胞中的粒線體膜電位受到損害，褪黑激素、ML-23 與四種本發明化合物 (ML-25、ML-26、ML-27、ML-30) 明顯可保護粒線體對抗因谷氨酸引起的損害，所以加入上述物質後之螢光強度比值較未加入上述物質、或僅加入谷氨酸之對照組為高。這些化合物中，其中 ML-23、ML-25、ML-26 不會降低控制細胞之膜電位，但 ML-27、ML-30 則會。表一中之其他化合物 ML-29、ML-32、ML-31 會降低控制細胞之膜電位且無法對抗谷氨酸引起的損害，ML-28 則會升高控制細胞之膜電位但卻也無法對抗谷氨酸引起的損害。

該實驗指出本發明中之化合物與褪黑激素相似，均可直接抑制粒線體膜電位。

五、發明說明()

表 1

控制環境		+ 谷氨酸 5 mM		
	JC-1 比例 A		JC-1 比例 B	JC-1 比例 A/B (%)
控制組	2.46	控制組	2.09	85
褪黑激素	2.48	褪黑激素	2.44	98
ML-23	2.19	ML-23	1.97	90
ML-25	2.21	ML-25	2.01	91
ML-26	2.16	ML-26	2.11	98
ML-27	1.80	ML-27	1.83	102
ML-28	2.77	ML-28	2.28	82
ML-29	2.28	ML-29	1.79	78
ML-30	1.83	ML-30	2.13	116
ML-31	1.93	ML-31	1.57	81
ML-32	2.15	ML-32	1.76	82

實驗 2接合(binding)於倉鼠腦膜之 125 I-褪黑激素

取兩個倉鼠的腦，置於冰冷的三羥甲基氨基甲烷-鹽酸緩衝溶液(500 mmol/L 三羥甲基氨基甲烷、5mmol/L 二氯化鈣、pH=7.4)中，加量為 10 vol/每克組織，然後以鐵氟龍-玻璃組織均質機加以均質化。均質液以 10,000g 離心 10 分鐘，上澄液再以 100,000g 離心兩小時以得到神經突觸小球(P2)粗產物。取 P2(20 μ l)懸浮液，

五、發明說明()

與 ^{125}I -褪黑激素 (250 pM) 混合，於 37°C 下培養 60 分鐘，在含有或不含有 1nM - $100\ \mu\text{M}$ 之測試物質 (ML 化合物與褪黑激素) 之三羥甲基氨基甲烷-鹽酸緩衝溶液中，接合反應藉由加入冰冷之三羥甲基氨基甲烷緩衝液予以終止。接著腦膜可藉由以 GF/C 玻璃纖維濾材進行真空過濾而加以收集，並以 3×4 毫升之冰冷緩衝液清洗。含有接合 ^{125}I -褪黑激素之濾材中可藉由 γ 計數器測定其放射性。表 2 證明了 ML 化合物會與 ^{125}I -褪黑激素競爭小鼠腦膜上之特定接和位置。ML-29、ML-30、ML-31 (10^{-6}M) 會抑制 ^{125}I -褪黑激素之特定接和現象。ML-27、ML-28、ML-23 減低 ^{125}I -褪黑激素之特定接和現象至較低程度 (13%)，褪黑激素 (10^{-6}M) 亦會減低 ^{125}I -褪黑激素之特定接和現象至相似程度 (20%)。

雖本文件特別以數個具體化實施例敘述本發明，對於習知技藝人士來說，具體化實例之修飾與變化是明顯可達成的。因此本發明並不限制於本文件中之具體實施例中，而是需藉由專利申請範圍之精神與範圍對本發明之概念加以了解。

五、發明說明()

表 2

競爭物 濃度	0	$10^{-6}M$	接合百 分比	$10^{-7}M$	接合百 分比
褪黑激 素	424	335	79	377	89
ML-23	463	403	87	435	94
ML-25	429	390	91	396	92
M1-26	417	411	99	435	104
ML-27	486	426	87	448	92
ML-28	418	365	87	381	91
ML-29	447	358	80	404	90
ML-30	509	409	80	488	96
ML-31	464	334	72	438	94
ML-32	452	419	93	408	90

(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：)

色胺衍生物及其類似物以及包含色胺衍生物及其類似物
的藥學配方

本發明是關於取代色胺及其衍生物之新化合物，以及包含該種新化合物之藥學配方。這些化合物、組合物與其鹽類可以用來製造能與可刺激褪黑激素分泌之器官產生交互作用之藥物，這些化合物可以用來治療數種醫學上的症狀，例如中樞神經系統與精神失調(睡眠失調、癲癇與其他痙攣症狀，焦慮、神經退行性疾病)、慢性生物性失調(時差、睡眠相後退症候群、輪班工作造成之不適、冬季憂鬱)、腫瘤症狀、及與衰老有關之症狀。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

DERIVATIVES OF TRYPTAMINE AND ANALOGOUS COMPOUNDS, AND
PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING THEM

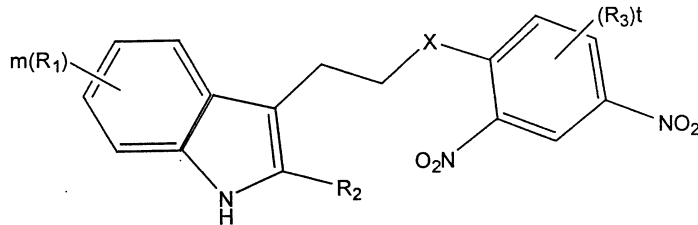
This invention relates to novel substituted tryptamines and related derivatives, as well as pharmaceutical compositions formulated therefrom. These compounds, compositions and their salts can be used in the manufacture of medicaments for interacting with melatonergic system. These compounds and conditions can be used for treating several types of medical conditions, such as central nervous system and psychiatric disorders (sleep disorders, epilepsy and other convulsive disorders, anxiety, neurodegenerative diseases), chronobiological-based disorders (jet lag, delayed sleep syndrome, shift-work, seasonal affective disorder), neoplastic conditions, and conditions associated with senescence.

六、申請專利範圍

修正
本94年8月19日
補充

1. 一種式(I)化合物，

公告本



與該化合物與酸所形成之加成鹽類，其中：

每個 R_1 及 R_3 均分別選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 NH_2 及 $NHC(:O)R^0$ ； R^0 為 C_{1-4} 烷基； $m=0-4$ ； $t=0-3$ ； X 為 NH 或氧；但前提是當 $(R_1)_m$ 為 5-甲氧基、 R_2 為氫且 $t=0$ 時， X 不為 NH ，以及當 R_2 是 H 和 $m=t=0$ 時， X 不是 NH 。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 $m=0$ ， $t=1$ ，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 $NHC(:O)R^0$ 。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 $m=1$ ， $t=1$ ，位於吡啶環五號位置之 R_1 為甲基或甲氧基，且位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 $NHC(:O)R^0$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 $m=0$ ， $t=1$ ，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 NH_2 。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 $m=1$ ，

六、申請專利範圍

$t=1$ ，位於吡啶環五號位置之 R_1 為甲基或甲氧基，位於未稠合苯環三號位置之 R_3 為 NH_2 。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 $m=1, t=0$ 時，位於吡啶環五號位置之 R_1 為甲基。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中之化合物係選自下列化合物組成之族群中：

N-(2,4-二硝基苯基)色胺；

N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲基色胺；

N-(2,4-二硝基苯基)-5-氯色胺；

2,4-二硝基-5-色胺基胺基乙醯苯胺；

2,4-二硝基-5-(5'-甲基色胺基)氨基乙醯苯胺；

2,4-二硝基-5-(5'-甲氧基色胺基)氨基乙醯苯胺；

N-(2,4-二硝基-5-胺基苯基)色胺；

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲基色胺；

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲氧基色胺；及

O-2,4-二硝基苯基-5'-甲氧基色氨醇。

8. 一種用於預防及治療會和能刺激褪黑激素分泌之系統產生交互作用之疾病或症狀的藥學組合物，其至少包含一種藥學上可接受的稀釋液、防腐劑、溶劑、乳化劑、佐劑、與/或載體，及至少一種選自由申請

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

專利範圍第 1 項所定義之式 (I) 化合物及其藥學上可接受之鹽類所組成之物質族群中的化合物，其中每個 R_1 和 R_3 分別選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 NH_2 及 $NHC(:O)R^0$ ； R_2 是氫； R^0 是 C_{1-4} 烷基； m 是 0-4； t 是 0-3；且 X 是 NH 或 O ；前提是當 $(R_1)_m$ 是 5-甲氧基， R_2 是氫且 $t = 0$ 時， X 不是 NH 。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之藥學組合物，其係具有至少一種下述特徵：
- (i) 其適合以口服、直腸吸收、靜脈注射、經兩頰吸收、經肺內吸收、穿透皮膚等方式施用；
 - (ii) 其為單位劑量形式，每單位劑量均至少包含一有效量之至少一種化合物，且該化合物含量介於 0.0025-1000 毫克之間；
 - (iii) 其為一種控制釋放配方，其中該至少一種化合物係以一預設之速率被釋出。
10. 一種可供局部使用之皮膚保護組合物，其包含至少一種選自申請專利範圍第 1 項所定義具有抗氧化及掃除自由基能力的式 (1) 化合物，及至少一種稀釋液、載體與佐劑。
11. 一種可供局部使用之化妝用組合物，其包含至少一種選自申請專利範圍第 1 項所定義具有抗氧化及掃

六、申請專利範圍

除自由基能力的式(1)化合物，及至少一種稀釋液、
載體與佐劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線