



(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 201446761 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：103109294

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D451/02 (2006.01)

C07D451/06 (2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國

61/790,364

(71)申請人：艾卡迪亞製藥公司 (美國) ACADIA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：伯爾斯坦 伊森 S BURSTEIN, ETHAN S. (US)；亞斯琪爾森 喬根 ESKILDSEN, JORGEN (DK)；歐森 羅吉 OLSSON, ROGER (SE)；盧爾斯 羅倫 M LUHRS, LAUREN M. (US)；輝爾勒 賴瑞 A WHEELER, LARRY A. (US)；吉爾 丹尼爾 W GIL, DANIEL W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：3 共 99 頁

(54)名稱

蕁毒鹼 (MUSCARINIC) 激動劑

MUSCARINIC AGONISTS

(57)摘要

本文提供用於治療其中膽鹼、尤其蕁毒鹼(muscarinic)受體活性之修飾具有有益效應之疾病或病況之化合物及方法。在該方法中，向需要該治療之患者投與有效量之化合物。

功效對 IOP 降低

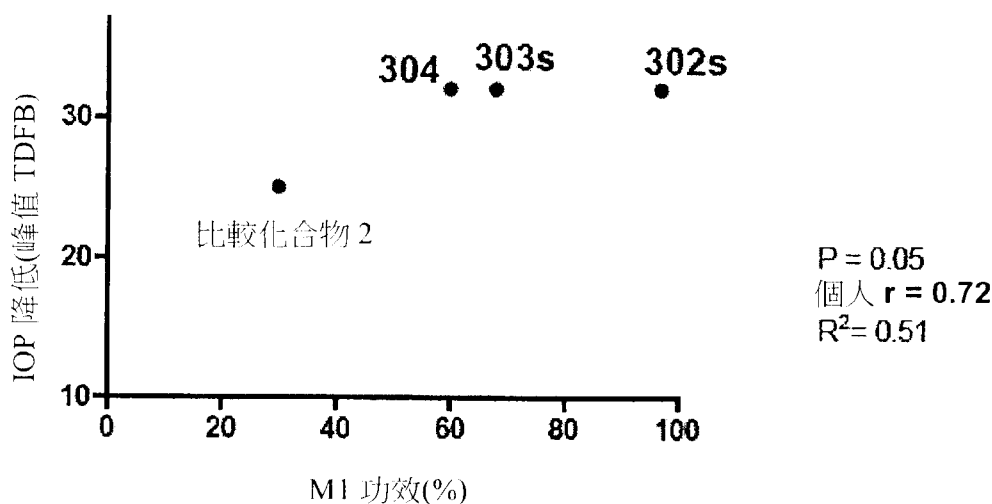


圖 1



(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 201446761 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：103109294

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D451/02 (2006.01)

C07D451/06 (2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國

61/790,364

(71)申請人：艾卡迪亞製藥公司 (美國) ACADIA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：伯爾斯坦 伊森 S BURSTEIN, ETHAN S. (US)；亞斯琪爾森 喬根 ESKILDSEN, JORGEN (DK)；歐森 羅吉 OLSSON, ROGER (SE)；盧爾斯 羅倫 M LUHRS, LAUREN M. (US)；輝爾勒 賴瑞 A WHEELER, LARRY A. (US)；吉爾 丹尼爾 W GIL, DANIEL W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：3 共 99 頁

(54)名稱

蕁毒鹼 (MUSCARINIC) 激動劑

MUSCARINIC AGONISTS

(57)摘要

本文提供用於治療其中膽鹼、尤其蕁毒鹼(muscarinic)受體活性之修飾具有有益效應之疾病或病況之化合物及方法。在該方法中，向需要該治療之患者投與有效量之化合物。

功效對 IOP 降低

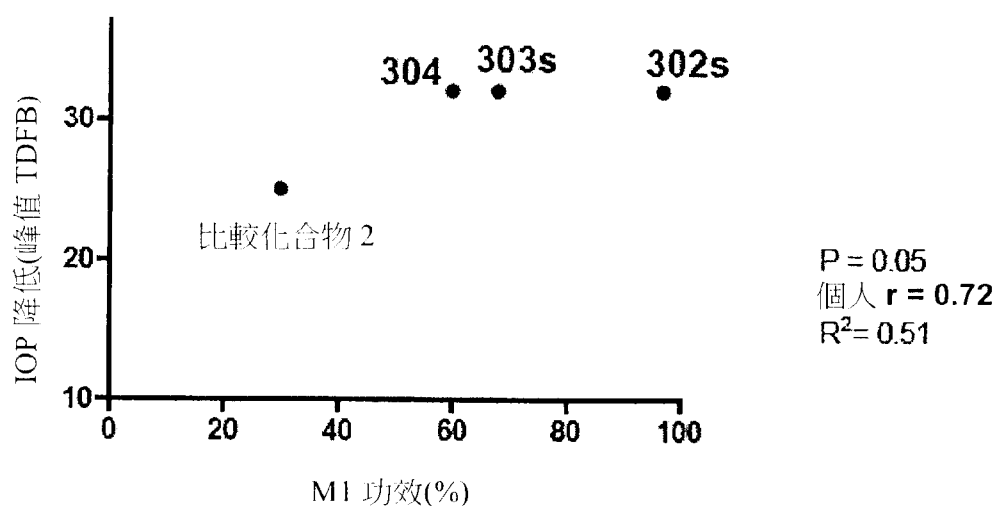


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：| 03109294

※ 申請日：103.3.14

※IPC 分類：C07D 451/62 (2006.01)
C07D 451/66 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

【發明名稱】

蕈毒鹼(MUSCARINIC)激動劑

MUSCARINIC AGONISTS

【中文】

本文提供用於治療其中膽鹼、尤其蕈毒鹼(muscarinic)受體活性之修飾具有有益效應之疾病或病況之化合物及方法。在該方法中，向需要該治療之患者投與有效量之化合物。

【英文】

Compounds and methods are provided for the treatment of disease or conditions in which modification of cholinergic, especially muscarinic receptor activity, has a beneficial effect. In the method, an effective amount of a compound is administered to a patient in need of such treatment.

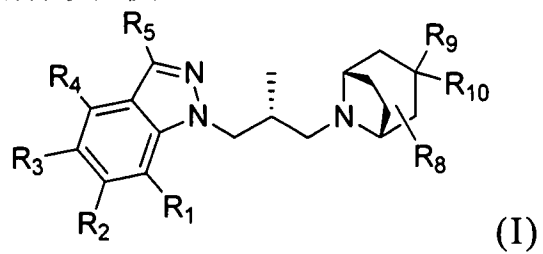
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

蕁毒鹼(MUSCARINIC)激動劑

MUSCARINIC AGONISTS

【技術領域】

本發明係關於化學及醫學領域。更具體而言，本發明係關於影響膽鹼受體、尤其蕁毒鹼(muscarinic)受體之化合物及使用該等化合物調節與蕁毒鹼受體相關之病況之方法。

【先前技術】

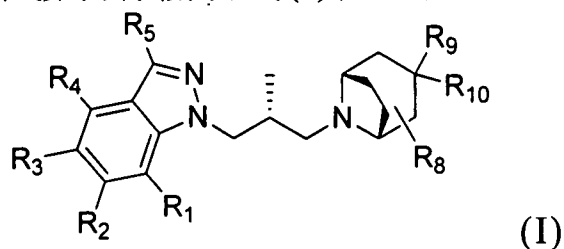
蕁毒膽鹼受體介導神經遞質乙醯膽鹼在中樞及周邊神經系統、胃腸系統、心臟、內分泌腺、肺、及其他組織中之許多作用。蕁毒鹼受體在用於較高認知功能之中樞神經系統以及在周邊副交感神經系統中起重要作用。業內已鑒定出五種不同的蕁毒鹼受體亞型，稱為亞型M₁-M₅。M₁亞型係在海馬之大腦皮質中發現之主要亞型，且人們認為參與認知功能之控制；M₂亞型係在心臟中發現之主要亞型，且人們認為參與心臟速率之控制；M₂亞型亦發現於諸如皮質及海馬等腦區中，其中其主要位於突觸前；人們認為M₃亞型參與胃腸道及尿道刺激以及出汗及流涎；M₄亞型存在於腦中且可參與移行；M₅受體存在於腦中。M₁及M₄尤其與多巴胺系統相關。

毛果芸香鹼係已用於治療青光眼及預防其他眼病及其症狀之醫藥。業內公認毛果芸香鹼係非選擇性蕁毒鹼受體激動劑，且可引起不期望副作用。因此，業內需要可經由針對中樞及周邊神經系統中之特定蕁毒鹼受體亞型之活性增加腦中之乙醯膽鹼信號傳導及/或效應之化合物(例如選擇性蕁毒鹼激動劑)，其作為藥理學工具及治療劑二

者。

【發明內容】

在一態樣中，本發明係關於式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、多晶型物、立體異構體及前藥，其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素；羥基；視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 雜烷基，

R_5 係選自由以下組成之群：氫；鹵素；羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R_8 出現0、1或2次，且獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 $O-C_{1-6}$ 烷基；且

R_9 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 雜烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基；且

R_{10} 係氫；

或 R_9 與 R_{10} 一起形成視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 亞烷基。

在一態樣中，本申請案係關於醫藥組合物，其包括有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、多晶型物或前藥。

在一態樣中，本申請案係關於增加蕈毒鹼受體之活性之方法，其包括使蕈毒鹼受體或含有蕈毒鹼受體之系統與有效量之至少一種式(I)化合物或包括式(I)化合物之醫藥組合物。

一態樣係關於治療與蕈毒鹼受體相關之疾病或病況之方法，其包括向需要該治療之個體投與有效量之至少一種式(I)化合物或包括式(I)化合物之醫藥組合物。在一態樣中，疾病或病況係選自由以下組成之群：認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群(Down's syndrome)；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、HIV相關之癡呆、路易氏體(Lewy body)癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、匹克病(Pick's disease)及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜

結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病(Behcet's disease)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、史蒂芬-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純疱疹性角膜炎、眼酒渣及瞼裂斑。此外，本文所揭示之化合物可用於預防角膜移植排斥。此外，本文所揭示之化合物可具有神經保護效應，且用於治療年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。

【圖式簡單說明】

圖1圖解說明在GTP γ S分析中本文所揭示化合物與比較化合物2相比之IOP降低效應及功效。

圖2圖解說明本文所揭示化合物與比較化合物2及毛果芸香鹼相比之隨時間之眼淚分泌效應。

圖3顯示本文所揭示化合物在眼隔室及血漿中之濃度數據。

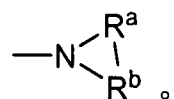
【實施方式】

定義

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習此項技術者所通常理解相同之含義。本文所提及之所有專利、申請案、已刊登申請案及其他公開案之全文皆以引用方式併入本文中。除非另有說明，否則在存在複數個針對本文術語之定義之情形下，以此部分中之定義為準。

如本文所使用，任何「R」基團(例如(但不限於) R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₈、R₉及R₁₀)代表可附接至所指示原子之取代基。R基團之非限制性列表包含(但不限於)氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯

基、環炔基、芳基、雜芳基及雜脂環基。R基團可視情況經取代。若兩個「R」基團共價鍵結至同一原子或毗鄰原子，則其可如本文所定義「一起」形成環烷基、芳基、雜芳基或雜脂環基。例如(但不限於)，若指示NR_aR_b基團之R_a與R_b「在一起」，則意指其在其末端原子處彼此共價鍵結形成包含氮之環：



如本文所使用，「IC₅₀」係指在量測該反應之分析中具體測試化合物之達成最大反應之50%抑制之量、濃度或劑量。該分析可為如本文所闡述之R-SAT[®]分析，但不限於RSAT分析。

如本文所使用，「EC₅₀」係指在量測該反應之分析(例如(但不限於)本文所闡述之R-SAT[®]分析)中，具體測試化合物以由具體測試化合物誘導、引起或加強之具體反應之50%最大表現誘發劑量依賴性反應之量、濃度或劑量。

每當將基團闡述為「視情況經取代」，該基團可未經取代或經一或多個所指示取代基取代。當基團經取代時，該基團可經單取代或多取代。當將基團闡述為「經單取代」時，該基團僅經一個取代基取代。當將基團闡述為「多取代」時，該基團可具有兩個或更多個取代基，且每一取代基可獨立地選自所指示取代基中之任一者。同樣，當將基團闡述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可獨立地選自所指示取代基中之一或多者。

除非另外指明，否則當將取代基視為「視情況經取代」時，取代基本身可未經取代或經所指示取代基中之一或多者取代。當所提及取代基經取代時，其意指所提及基團上之一或多個氫原子可經個別地且獨立地選自以下各項之基團替代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜

脂環基)烷基、羥基、烷氧基、巯基、烷硫基、氰基、鹵素、硝基、鹵烷基、鹵烷氧基及胺基(包含經單及二取代之胺基)及其受保護衍生物。可形成上述取代基之保護性衍生物之保護基團為彼等熟習此項技術者已知，且可參見參考文獻 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 該文獻之全文以引用方式併入本文中。

如本文所使用，「 C_m 至 C_n 」、「 C_m-C_n 」或「 C_{m-n} 」(其中「 m 」及「 n 」為整數)係指相關基團中之碳原子數。即，該基團可含有「 m 」至「 n 」個且包含「 m 」與「 n 」個碳原子。因此，例如，「 C_1 至 C_4 烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，即 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 及 $(CH_3)_3C-$ 。若對基團未指定「 m 」及「 n 」，則假設該等定義中所闡述之最寬範圍。

如本文所使用，「烷基」係指具有完全飽和(不含雙鍵或三鍵)烴基之直鏈或具支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當其在本文中出現，數值範圍(例如「1至20」)係指給定範圍中之每一整數；例如，「1至20個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多且包含20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。烷基亦可係具有1至10個碳原子之中等大小之烷基。烷基亦可係具有1至5個碳原子之低碳烷基。化合物之烷基可指定為「 C_1-C_4 烷基」、「 C_{1-4} 烷基」或類似指定。僅舉例而言，「 C_1-C_4 烷基」或「 C_{1-4} 烷基」指示在烷基鏈中存在1至4個碳原子，即，烷基鏈係選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包含(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基及諸如此類。

烷基可視情況經取代。當經取代時，取代基係一或多個個別地及獨立地選自以下各項之基團：烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、烷氧基、巰基、烷硫基、氰基、鹵素、硝基、鹵烷基、鹵烷氧基及胺基(包含經單及二取代之胺基)及其受保護衍生物。

如本文所使用，「烯基」係指在直鏈或具支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基可未經取代或經取代。當經取代時，取代基可選自與本文針對烷基取代所揭示相同之基團。

如本文所使用，「炔基」係指在直鏈或具支鏈烴鏈中含有一或多個三鍵之烷基。炔基可未經取代或經取代。當經取代時，取代基可選自與本文針對烷基取代所揭示相同之基團。

如本文所使用，「雜」可附接至基團且係指所附接基團中之一或多個碳原子及相關氫原子已獨立地經選自氮、氧及硫之相同或不同雜原子替代。當亦指示 C_{m-n} 或 C_m-C_n 時，其意指 C_{m-n} 或 C_m-C_n 基團中之一或多個碳原子及相關氫原子已獨立地經選自氮、氧及硫之相同或不同雜原子替代。

如本文所使用，「雜烷基」本身或與另一術語組合係指由所述數量之碳原子組成之直鏈或具支鏈烷基，其中一或多個碳原子(例如1個、2個、3個或4個碳原子)及相關氫原子已獨立地經選自氮、氧及硫之相同或不同雜原子替代。經替代之碳原子可在烷基中間或末端。雜烷基之實例包含(但不限於)-S-烷基、-O-烷基、-NH-烷基、烷基-O-烷基等。

如本文所使用，「芳基」係指具有完全離域 π 電子系統之碳環(全碳)環或兩個或更多個稠合環(共用兩個毗鄰碳原子之環)。芳基之實例包含(但不限於)苯、萘及蒽。芳基可視情況經取代。當經取代時，氫原子經為一或多個獨立地選自以下各項之基團之取代基替代：烷基、

烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、酯、巰基、烷硫基、芳基硫基、氰基、鹵素、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基及胺基(包含經單及二取代之胺基)及其受保護衍生物。當經取代時，芳基上之取代基可形成稠合至芳基之非芳香環，包含環烷基、環烯基、環炔基及雜環基。

如本文所使用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(即，除碳外之元素，包含(但不限於)氮、氧及硫)之單環或多環芳香環系統(具有完全離域 π 電子系統之環系統)、一個或兩個或更多個稠合環。雜芳環之實例包含(但不限於)呋喃、噻吩、吡、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、三唑、噻二唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪及三嗪。雜芳基可視情況經取代。當經取代時，氫原子經為一或多個獨立地選自以下各項之基團之取代基替代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、酯、巰基、烷硫基、芳基硫基、氰基、鹵素、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基及胺基(包含經單及二取代之胺基)及其受保護衍生物。當經取代時，雜芳基上之取代基可形成稠合至芳基之非芳香環，包含環烷基、環烯基、環炔基及雜環基。

「芳烷基」或「芳基烷基」係經由伸烷基連接之作為取代基之芳基。芳烷基之伸烷基及芳基可視情況經取代。實例包含(但不限於)苄基、經取代苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基及萘基烷基。在一些情

形下，伸烷基為低碳伸烷基。

「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」係經由伸烷基連接之作為取代基之雜芳基。雜芳烷基之伸烷基及雜芳基可視情況經取代。實例包含(但不限於) 2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基及其經取代以及苯并稠合類似物。在一些情形下，伸烷基為低碳伸烷基。

「低碳伸烷基」為直鏈系鏈基團，從而經由其末端碳原子形成連接分子片段之鍵。實例包含(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-(CH₂)₄-)。低碳伸烷基可視情況經取代。

如本文所使用，「伸雜烷基」本身或與另一術語組合係指由所述數量之碳原子組成之伸烷基，其中一或多個碳原子(例如1個、2個、3個或4個碳原子)獨立地經選自氧、硫及氮之相同或不同雜原子替代。伸雜烷基之實例包含(但不限於) -CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-NH-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-及諸如此類。

如本文所使用，「亞烷基」係指附接至另一基團之一個碳從而形成雙鍵之二價基團，例如=CR'R''。亞烷基包含(但不限於)亞甲基(=CH₂)及亞乙基(=CHCH₃)。如本文所使用，「芳基亞烷基」係指其中R'或R''為芳基之亞烷基。亞烷基可視情況經取代。

如本文所使用，「烷氧基」係指其中R係如上文所定義之烷基之式-OR，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、第三戊氧基及諸如此類。烷氧基可視情況經取代。

如本文所使用，「烷硫基」係指其中R係如上文所定義之烷基之

式-SR，例如甲基巯基、乙基巯基、正丙基巯基、1-甲基乙基巯基(異丙基巯基)、正丁基巯基、異丁基巯基、第二丁基巯基、第三丁基巯基及諸如此類。烷硫基可視情況經取代。

如本文所使用，「芳氧基」及「芳基硫基」係指其中R係如上文所定義之芳基之RO-及RS-，例如苯氧基、萘基氧基、萸基氧基、蔥基氧基、萘基硫基、苯基硫基及諸如此類。芳氧基及芳基硫基二者可視情況經取代。

如本文所使用，「烯基氧基」係指其中R係如上文所定義之烯基之式-OR，例如乙烯基氧基、丙烯基氧基、正丁烯基氧基、異丁烯基氧基、第二戊烯基氧基、第三戊烯基氧基及諸如此類。烯基氧基可視情況經取代。

如本文所使用，「醯基」係指經由羰基連接之作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基或芳基。實例包含甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可視情況經取代。醯基可視情況經取代。

如本文所使用，「環烷基」係指完全飽和(不含雙鍵)之單環或多環烴環系統。當由兩個或更多個環構成時，環可以稠合、橋接或螺連接方式連接在一起。環烷基可介於C₃至C₁₀範圍內，在其他實施例中，其可介於C₃至C₆範圍內。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包含(但決不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及諸如此類。除非另外指明，否則若經取代，則取代基可為烷基或選自上文針對烷基之取代所指示之彼等。當經取代時，環烷基上之取代基可形成稠合至環烷基之芳香環，包含芳基及雜芳基。

如本文所使用，「環烯基」係指在環中含有一或多個雙鍵之環烷基，但若存在一個以上，則其無法在環中形成完全離域 π 電子系統(否則該基團將為「芳基」，如本文所定義)。當由兩個或更多個環構成時，環可以稠合、橋接或螺連接方式連接在一起。環烯基可未經取代



或經取代。除非另外指明，否則當經取代時，取代基可為烷基或選自本文針對烷基取代所揭示之基團。當經取代時，環烯基上之取代基可形成稠合至環烯基之芳香環，包含芳基及雜芳基。

如本文所使用，「環炔基」係指在環中含有一或多個三鍵之環烷基。當由兩個或更多個環構成時，環可以稠合、橋接或螺連接方式連接在一起。環炔基可介於C₃至C₁₀範圍內，在其他實施例中，其可介於C₃至C₆範圍內。環炔基可未經取代或經取代。除非另外指明，否則當經取代時，取代基可為烷基或選自本文針對烷基取代所揭示之基團。當經取代時，環炔基上之取代基可形成稠合至環炔基之芳香環，包含芳基及雜芳基。

如本文所使用，術語「雜脂環族」或「雜脂環基」係指由碳原子及1至5個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子組成之穩定的3至18員環。「雜脂環族」或「雜脂環基」可為單環、二環、三環或四環系統，其可以稠合、橋接或螺連接方式連接在一起；且「雜脂環族」或「雜脂環基」中之氮、碳及硫原子可視情況經氧化；氮可視情況經四級銨化；且環亦可含有一或多個雙鍵，前提係其不在所有環中形成完全離域 π 電子系統。雜環脂基可未經取代或經取代。當經取代時，取代基可係一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、酯、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、鹵素、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、異氰酸基、硫代氰酸基、異硫代氰酸基、硝基、矽基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基及胺基(包含經單及二取代之胺基)及其受保護衍生物。該「雜脂環族」或「雜脂環基」之實例包含(但不限於)氮呋基、二氧戊環基、咪唑啉基、嗎啉基、環氧乙烷基、六氫吡啶基N-氧化物、六氫吡

啖基、六氫吡啶基、吡咯啖基、4-六氫吡啖酮基、吡啖啖基、2-側氧基吡咯啖基、硫嗎啖基、硫嗎啖基亞砒及硫嗎啖基砒。當經取代時，雜脂環基上之取代基可形成稠合至雜脂環基之芳香環，包含芳基及雜芳基。

「(環烷基)烷基」係經由伸烷基連接之作為取代基之環烷基。(環烷基)烷基之伸烷基及環烷基可視情況經取代。實例包含(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基乙基、環丙基異丙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基甲基及諸如此類。在一些情形下，伸烷基為低碳伸烷基。

「(環烯基)烷基」係經由伸烷基連接之作為取代基之環烯基。(環烯基)烷基之伸烷基及環烯基可視情況經取代。在一些情形下，伸烷基為低碳伸烷基。

「(環炔基)烷基」係經由伸烷基連接之作為取代基之環炔基。(環炔基)烷基之伸烷基及環炔基可視情況經取代。在一些情形下，伸烷基為低碳伸烷基。

如本文所使用，「鹵基」或「鹵素」係指F (氟)、Cl (氯)、Br (溴)或I (碘)。

如本文所使用，「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子經鹵素替代之烷基。該等基團包含(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基。鹵烷基可視情況經取代。

如本文所使用，「鹵烷氧基」係指RO-基團，其中R為鹵烷基。該等基團包含(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及1-氯-2-氟甲氧基、2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可視情況經取代。

「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳

烷基、或(雜脂環基)烷基，如本文所定義。O-羧基可視情況經取代。

「C-羧基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中R可與針對O-羧基所定義相同。C-羧基可視情況經取代。

「三鹵代甲烷磺醯基」係指「 X_3CSO_2- 」基團，其中X為鹵素。

「氰基」係指「 $-\text{CN}$ 」基團。

「氰酸基」係指「 $-\text{OCN}$ 」基團。

「異氰酸基」係指「 $-\text{NCO}$ 」基團。

「硫代氰酸基」係指「 $-\text{SCN}$ 」基團。

「異硫代氰酸基」係指「 $-\text{NCS}$ 」基團。

「亞磺醯基」係指「 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 」基團，其中R可與針對O-羧基所定義相同。亞磺醯基可視情況經取代。

「磺醯基」係指「 SO_2R 」基團，其中R可與針對O-羧基所定義相同。磺醯基可視情況經取代。

「S-磺醯胺基」係指「 $-\text{SO}_2\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可與針對O-羧基所定義相同。S-磺醯胺基可視情況經取代。

「N-磺醯胺基」係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可與針對O-羧基所定義相同。磺醯基可視情況經取代。

「三鹵代甲烷磺醯胺基」係指「 $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{N}(\text{R})-$ 」基團，其中X為鹵素且R可與針對O-羧基所定義相同。三鹵代甲烷磺醯胺基可視情況經取代。

「C-醯胺基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可與針對O-羧基所定義相同。C-醯胺基可視情況經取代。

「N-醯胺基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}-$ 」基團，其中R及 R_A 可與針對O-羧基所定義相同。N-醯胺基可視情況經取代。

「酯」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中R可與針對O-羧基所定義相同。酯可視情況經取代。

低碳胺基烷基係指經由低碳伸烷基連接之胺基。低碳胺基烷基可視情況經取代。

低碳烷氧基烷基係指經由低碳伸烷基連接之烷氧基。低碳烷氧基烷基可視情況經取代。

可使用彼等熟習此項技術者所熟知之技術，將本文化合物上之任何未經取代或經單取代之胺基轉化成醯胺，可將任何羥基轉化成酯，且可將任何羧基轉化成醯胺或酯(例如，參見Greene及Wuts，*Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley & Sons, New York, NY, 1999)。

倘若未指定取代基(例如鹵烷基)之數量，則可存在一或多個取代基。例如「鹵烷基」可包含一或多個相同或不同的鹵素。作為另一實例，「C₁-C₃烷氧基苯基」可包含一或多個含有1個、2個或3個原子之相同或不同的烷氧基。

除非另外指明，否則如本文所使用之任何保護基團、胺基酸及其他化合物之縮寫符合其常用用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生化術語委員會(參見，*Biochem.* 11:942-944 (1972))。

如本文所採用，以下術語具有其在化學文獻中公認之含義。

AcOH	乙酸
anhyd	無水
(BOC) ₂ O或Boc ₂ O	二碳酸二-第三丁基酯
BOC或Boc	第三丁氧基羰基
CDCl ₃	氘化氯仿
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CH ₃ CN	乙腈
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
DCM	二氯甲烷或CH ₂ Cl ₂



DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDTA	乙二胺四乙酸
Et ₂ O	二乙醚
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HMDS	六甲基二矽氮烷
i-PrOH	異丙醇
KOtBu	第三丁醇鉀
MeOH	甲醇
MsCl	甲磺醯氯
MTBE	甲基第三丁基醚
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOEt	乙醇鈉
NaOH	氫氧化鈉
NaOMe	甲醇鈉
NH ₄ OAc	乙酸銨
Pd/C	活性碳載鈀
(Ph) ₃ P	三苯基膦
rt	室溫
SiO ₂	矽二氧化物/二氧化矽

TBAF	四-正丁基氟化銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TsCl	甲苯磺醯氯

應理解，在任何本文所揭示具有一或多個對掌性中心之化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則每一中心可獨立地具有R-構型或S-構型或其混合物。因此，本文所提供之化合物可為鏡像異構純的或為立體異構體混合物。此外，應理解，在具有一或多個產生可定義為E或Z之幾何異構體之雙鍵之任何化合物中，每一雙鍵可獨立地係E或Z其混合物。同樣，亦欲包含所有互變異構形式。

如本文所使用，「醫藥上可接受之鹽」係指化合物之不消除該化合物之生物活性及特性之鹽。醫藥鹽可藉由使本文所揭示化合物與酸或鹼反應來獲得。鹼形成之鹽包含(但不限於)銨鹽(NH_4^+)；鹼金屬，例如(但不限於)鈉或鉀鹽；鹼土金屬，例如(但不限於)鈣或鎂鹽；有機鹼之鹽，該等有機鹼係例如(但不限於)二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叁(羥基甲基)甲胺；及與胺基酸之胺基形成之鹽，例如(但不限於)精胺酸及離胺酸。有用的基於酸之鹽包含(但不限於)鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及水楊酸鹽。

醫藥上可接受之溶劑合物及水合物係化合物與一或多個溶劑或水分子、或1至約100個、或1至約10個或1至約2、3或4個溶劑或水分子之複合物。

如本文所使用，「前藥」係指可在醫藥上無活性但在活體內投與後轉化成活性藥物之化合物。前藥可經設計以改變藥物之代謝穩定性或轉運特徵、遮蔽副作用或毒性、改良藥物味道或改變藥物之其他特

徵或特性。前藥通常有用之原因在於，其比母體藥物更易於投與。其可(例如)具有口服投與之生物可用度，而母體藥物沒有。在醫藥組合物中，前藥亦可具有優於活性母體藥物之溶解度。前藥之實例為(但不限於)本文所揭示之化合物，其係以酯(「前藥」)形式投與以促進跨細胞膜之吸收(其中水溶性對遷移有害)，但其隨後進入細胞後可代謝水解成羧酸(活性實體)(其中水溶性係有益的)。前藥之另一實例可為與酸基團鍵結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽在活體內代謝釋放活性母體化合物。藉助活體內藥物效應動力學過程及藥物代謝之知識，彼等熟習此項技術者一旦已知醫藥活性化合物，即可設計出化合物之前藥(例如參見，Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392頁)。

如本文所使用，「調節」受體之活性意指將其活化，即將其細胞功能增加至在發現其之具體環境中量測之基本準位以上；或將其去活化，即將其細胞功能降低至在發現其之環境中量測之基本準位以下及/或使其甚至在天然結合配偶體存在下仍根本無法實施其細胞功能。天然結合配偶體係為受體激動劑之內源分子。

「激動劑」定義為增加受體之基礎活性(即由受體介導之信號轉導)之化合物。

如本文所使用，「部分激動劑」係指對受體具有親和力之化合物，但與激動劑不同，當結合至受體時，即使大量受體被化合物佔據，其僅誘發部分程度之通常與受體相關之藥理學反應。

「反向激動劑」定義為降低或阻抑受體之基礎活性以使該等化合物在技術上不為拮抗劑而是具有消極固有活性之激動劑的化合物。

如本文所使用，「拮抗劑」係指結合至受體以形成與受體未經佔據一樣不產生任何反應之複合物之化合物。拮抗劑減弱激動劑對受體之作用。拮抗劑可逆或不可逆地結合，以永久地或至少在拮抗劑進

行代謝或解離或以其他方式藉由物理或生物過程移除時有效地消除受體之活性。

如本文所使用，「個體」係指為治療、觀察或實驗目標之動物。「動物」包含冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，例如魚類、貝類、爬行動物及尤其哺乳動物。「哺乳動物」包含(但不限於)小鼠；大鼠；兔；豚鼠；狗；貓；綿羊；山羊；牛；馬；靈長類，例如猴、黑猩猩及人猿及尤其人類。

如本文所使用，「患者」係指經醫務人員(例如M.D.或D.V.M.)治療以嘗試治癒或至少改善具體疾病或病症之效應或在第一時間預防疾病或病症發生之個體。

如本文所使用，「載劑」係指幫助化合物納入細胞或組織中之化合物。例如(但不限於)二甲基亞砷(DMSO)係幫助將許多有機化合物攝取至個體之細胞或組織中之常用載劑。

如本文所使用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中之缺少藥理學活性但可為醫藥上所需或合意之成份。例如，可使用稀釋劑來增加因其質量太小而無法製造或投與之強效藥物之容積。其亦可為用於溶解欲藉由注射、攝取或吸入來投與之藥物之液體。業內稀釋劑之常用形式係緩衝水溶液，例如(但不限於)模擬人類血液之組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

如本文所使用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以向組合物提供(但不限於)以下各項之惰性物質：容積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解活性等。「稀釋劑」係一種類型之賦形劑。

「受體」意欲包含在受到配體抑制或刺激時，存在於細胞內部或表面上之可影響細胞生理學之任何分子。通常，受體包括具有配體結合特性之細胞外結構域、錨定細胞膜中之受體之跨膜結構域及產生因應配體結合之細胞信號(「信號轉導」)之細胞質結構域。受體亦包

含具有受體之特徵結構但不含可鑒定配體之任何分子。此外，受體包含截短、經修飾、突變受體或包括受體之部分或全部序列之任何分子。

「配體」意欲包含與受體相互作用之任何物質。

「M1受體」定義為具有對應於經由分子選殖及藥理學表徵之M1蕁毒鹼受體亞型活性之活性的受體。

「選擇」或「選擇性」定義為化合物產生來自具體受體類型、亞型、類別或子類之期望反應同時產生較少或極少來自其他受體類型之反應的能力。蕁毒鹼激動劑化合物之一或多個具體亞型之「選擇」或「選擇性」意指化合物增加亞型之活性同時極少或不增加其他亞型活性之能力。

如本文所使用，藥理活性化合物之「共投與」係指兩個或更多個單獨化學實體之活體外抑或活體內遞送。共投與意指單獨藥劑之同時遞送；藥劑混合物之同時遞送；以及遞送一種藥劑，然後遞送第二種藥劑或其他藥劑。共投與之藥劑通常欲彼此結合起作用。

如本文所使用之術語「有效量」意指活性化合物或醫藥劑在組織、系統、動物或人類中誘發研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師正尋求之生物或醫學反應的量，該生物或醫學反應包含減輕或緩和所治療疾病之症狀。

化合物

本文揭示調節膽鹼受體(包含蕁毒鹼受體)之化合物。在一些實施例中，化合物為膽鹼受體之激動劑。在一些實施例中，化合物具有治療效應，且可用於治療諸如以下等疾病或病況：認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群；神經精神病

症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病、HIV相關之癡呆、路易氏體癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病、匹克病及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症及其他眼科病況，例如眼表面適應症及病況，例如乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病、因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎；治療翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣及瞼裂斑。此外，本文所揭示之化合物可用於預防角膜移植排斥。此外，本文所揭示之化合物可具有神經保護效應，且用於治療年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。

該等疾病/病況與膽鹼受體(例如蕁毒鹼受體)相關。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物已經最佳化以具有良好的溶液穩定性，即鹼催化之最小水解。該等醫學裝置之實例為諸如低密度聚乙烯或聚對苯二甲酸乙二酯等塑膠之滴瓶。在一些實施例中，本文所揭示之化合物已經研發以在未失去眼功效下具有良好的全身代

謝不穩定性。此通常意味著，本文所揭示之化合物一旦離開眼即容易地進行代謝，從而改良對眼效應之選擇性。

因此，本文所揭示之實施例及態樣包含與其他已知蕁毒鹼受體激動劑(例如WO2006/068904中所揭示之彼等)相比已經設計具有靶向特性(例如上文所揭示之彼等)之化合物。因此，將本文化合物設計為蕁毒鹼受體激動劑。

在一些實施例中，化合物為例如表1中所顯示之M1激動劑。在一些實施例中，化合物為M1選擇性激動劑。在一些實施例中，化合物為不具或具有較低M3活性之M1激動劑。

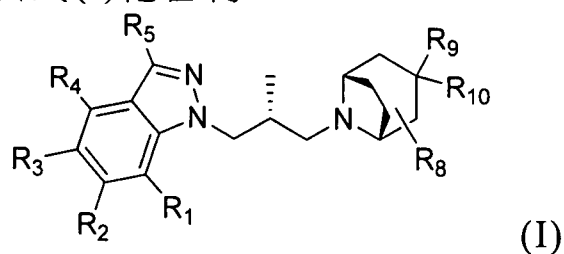
本文所揭示之一些化合物藉由例如R-SAT及GTP γ S結合來分析。

在一些實施例中，化合物應具有如藉由R-SAT分析之至少7.5、或至少8.0、或至少8.5之M1 pEC₅₀值。

在一些實施例中，化合物應具有如藉由GTP γ S結合分析之至少6.5、或至少7.0、或至少7.5之M1 pEC₅₀值。

在一些實施例中，化合物應具有如藉由GTP γ S結合分析之至少25、例如至少30、例如30以上、例如40以上、例如50以上之EFF% (功效%)。

一些實施例提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、多晶型物、立體異構體及前藥，其中：

R₁、R₂、R₃及R₄係獨立地選自由以下組成之群：氫鹵素、羥基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代

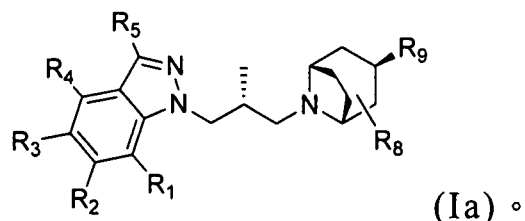
之C₂₋₆炔基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、視情況經取代之C₁₋₆雜烷基，

R₅係選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基及視情況經取代之C₁₋₆烷氧基；

R₈出現0、1或2次，且獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之O-C₁₋₆烷基；且

R₉係選自由以下組成之群：視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基、視情況經取代之C₂₋₆烯基氧基、視情況經取代之C₂₋₆炔基氧基、視情況經取代之C₁₋₆雜烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烯基-C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基氧基；且R₁₀為氫；或R₉及R₁₀一起形成視情況經取代之C₁₋₆烷氧基C₁₋₆亞烷基。

在一實施例中，式(I)化合物係選自式(Ia)



在一些實施例中，R₁、R₂、R₃及R₄係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之C₁₋₆烷氧基。在一些實施例中，R₁、R₂、R₃及R₄係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、經鹵素或羥基及C₁₋₆烷氧基取代之C₁₋₆烷基。

在一些實施例中，R₄為氫，且R₁、R₂及R₃係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之C₁₋₆烷氧基。在一些實施例中，R₁及R₄為氫，且R₂及R₃係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之

C₁₋₆烷氧基。

在一些實施例中，R₁、R₂、R₃及R₄係獨立地選自由以下組成之群：氫、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OH及-OCH₃。在一些實施例中，R₁係選自Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OH及-OCH₃，且其他R基團為氫。在一些實施例中，R₂係選自氫、Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OH及-OCH₃，且其他R基團為氫。在一些實施例中，R₃係選自Br、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-CH₂OH及-OCH₃，且其他R基團為氫。在一些實施例中，R₂係選自氫、F、-CH₃，且其他R基團為氫。

在一些實施例中，R₅係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、苄基及鹵素。在一些實施例中，R₅為氫或甲基。

在一些實施例中，R₉係選自由以下組成之群：視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基(-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基)、視情況經取代之C₂₋₆烯基氧基(-O-C₂₋₆烯基)、視情況經取代之C₂₋₆炔基氧基(-O-C₂₋₆炔基)、視情況經取代之C₃₋₆環烷基氧基(-O-C₃₋₆環烷基)。

在一些實施例中，R₉係選自由以下組成之群：C₁₋₆烷氧基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷氧基(-O-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基)、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基(-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基)、C₂₋₆烯基氧基(-O-C₂₋₆烯基)、C₂₋₆炔基氧基(-O-C₂₋₆炔基)及C₃₋₆環烷基氧基(-O-C₃₋₆環烷基)。在一些實施例中，R₉係選自由以下組成之群：C₁₋₆烷氧基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基氧基、C₂₋₆炔基氧基及C₃₋₆環烷基氧基。

在一些實施例中，R₉係選自由以下組成之群：丙氧基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、烯丙基氧基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、環戊基氧基及丙-2-炔基氧基。

在一些實施例中，R₉係選自由以下組成之群：環丙基甲氧基、烯

丙基氧基及甲氧基乙基。

在一些實施例中， R_9 與 R_{10} 一起形成視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 亞烷基(- C_{1-6} 亞烷基-O- C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中，視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 亞烷基為甲氧基亞乙基。

上文所揭示實施例中之任一者可與其他實施例組合來製造更特定實施例，例如如隨附申請專利範圍中所揭示者。

式(I)化合物之非限制性實例包含：

1-(3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(烯丙基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

(1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-

基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶-6-基)甲醇；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環戊基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丁基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-

基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；及

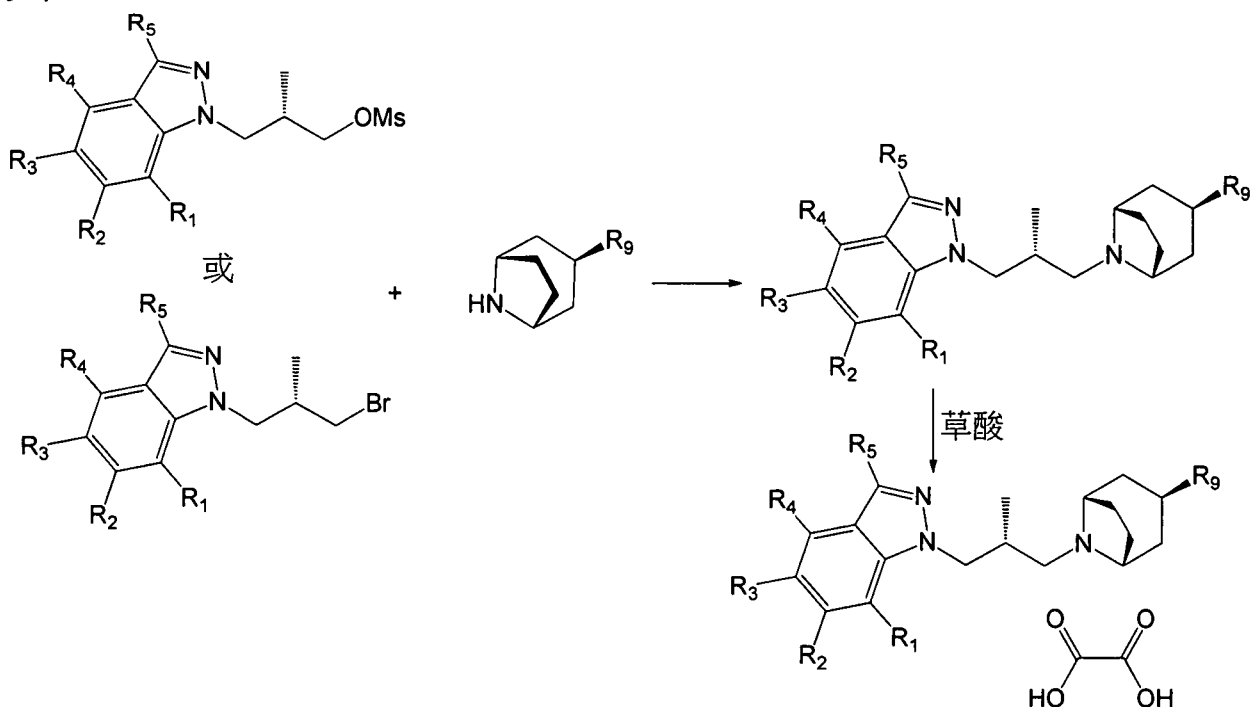
1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶。

製備方法

本文所揭示之化合物可藉由下文所闡述之方法或藉由該等方法之修改形式來合成。修改方法之方式尤其包含溫度、溶劑、試劑等，且將為彼等熟習此項技術者所明瞭。通常，在用於製備本文所揭示化合物之任一製程期間，可能需要及/或期望保護任一相關分子上之敏感或反應性基團。此可藉助習用保護基團來達成，例如闡述於 *Protective Groups in Organic Chemistry* (編輯J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973)；以及 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991中之彼等，該等文獻之全文皆以引用方式併入本文中。保護基團可使用業內已知之方法在方便的後續階段移除。可用於合成適宜化合物之合成化學轉型為業內已知，且包含例如闡述於R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989或L. Paquette編輯, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995中之彼等，該等文獻之全文皆以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物可根據方案I來合成。彼等熟習此項技術者將瞭解，可將方案I中所繪示之反應擴展至經取代吡啶及其他視情況經取代之芳香族化合物。變量R係如式(I)中所定義之R₁、R₂、R₃或R₄，且R₉係如式(I)所定義。此外，其他類似方案係可能的且基於實例為彼等熟習此項技術者充分瞭解。

方案I



在用於製備本文所揭示化合物之任一製程期間，可能需要或期望保護任一相關分子上之敏感或反應性基團。此可藉助習用保護基團來達成，例如闡述於Protective Groups in Organic Chemistry (McOmie 編輯，Plenum Press, 1973)；以及Greene及Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1991)中之彼等。保護基團可使用業內已知之方法在方便的後續階段移除。

使用方法

通常，本文所揭示之化合物對膽鹼、特定而言蕁毒鹼受體有活性。在一些實施例中，化合物對M1蕁毒鹼受體具有選擇性。在一些實施例中，化合物為蕁毒鹼(M1)受體選擇性激動劑。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物展現較低或不展現M₃活性。

本文所揭示之化合物通常具有治療效應，且可用於治療或減輕諸如以下等與膽鹼受體相關之疾病或病況的症狀：認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感

知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病、HIV相關之癡呆、路易氏體癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病、匹克病及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症及其他眼科病況，例如眼表面適應症及病況，例如乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病、因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎；治療翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣及瞼裂斑。此外，本文所揭示之化合物可用於預防角膜移植排斥。此外，本文所揭示之化合物可具有神經保護效應，且用於治療年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。

該等疾病或病況可源自膽鹼受體、尤其蕁毒鹼受體之功能障礙、活性降低、修飾、突變、截短或喪失以及乙醯膽鹼含量減少。

本文所揭示之化合物亦可用於治療諸如以下等疾病：認知功能

障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病、HIV相關之癡呆、路易氏體癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病、匹克病及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症及其他眼科病況，例如眼表面適應症及病況，例如乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病、因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎；治療翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣及瞼裂斑。此外，本文所揭示之化合物可用於預防角膜移植排斥。此外，本文所揭示之化合物可具有神經保護效應，且用於治療年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。

本文所揭示之化合物可具有增加膽鹼受體活性或活化膽鹼受體之能力。膽鹼受體活性包含信號傳導活性或與膽鹼信號傳導或活化直

接或間接相關之任何其他活性。膽鹼受體包含蕈毒鹼受體。蕈毒鹼受體可處於例如中樞神經系統、周邊神經系統、胃腸系統、心臟、內分泌腺或肺中。蕈毒鹼受體可為野生型、截短、突變或經修飾膽鹼受體。本文亦涵蓋用於增加膽鹼受體活性或活化膽鹼受體之包括本文所揭示化合物之套組。

含有膽鹼受體之系統可為(例如)諸如哺乳動物、非人類靈長類或人類等個體。該系統亦可係活體內或活體外實驗模型，例如表現膽鹼受體之細胞培養模型系統、其含有膽鹼受體或經純化受體之不含細胞之提取物。該等系統之非限制性實例為表現受體或其提取物或溶解物之組織培養細胞。可用於本發明方法中之細胞包含以下任何細胞：能夠經由膽鹼受體(例如M₁蕈毒鹼受體)經由此受體之內源表現(例如，某些類型之神經元細胞系天然表現M₁受體)或例如在將外源基因引入細胞中後例如用含有受體基因之質體轉染細胞來介導信號轉導。該等細胞通常係哺乳動物細胞(或其他真核細胞，例如昆蟲細胞或爪蟾(*Xenopus*)卵母細胞)，此乃因較短壽命形式之細胞通常缺少用於本發明目的之適宜信號轉導途徑。適宜細胞之實例包含：小鼠纖維母細胞系NIH 3T3 (ATCC CRL 1658)，其藉由增加生長來因應經轉染M₁受體；RAT 1細胞(Pace等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7031-35 (1991))；及垂體細胞(Vallar等人，*Nature* 330:556-58 (1987))。其他可用於本發明方法之哺乳動物細胞包含(但不限於) HEK 293細胞、CHO細胞及COS細胞。

本文所揭示之化合物亦具有降低眼內壓之能力，且因此可用於治療諸如青光眼等疾病。青光眼係其中觀察到填滿眼前房之眼房液之循環-控制機制異常、即在角膜與晶狀體之間形成空間之疾病。因視神經乳突之強迫性及收縮，此導致眼房液體積增加及眼內壓升高，從而導致視野缺損，且甚至喪失視力。本文所揭示之一些實施例係關於

探究蕈毒鹼激動劑來治療眼病。眼病之實例係眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼癍痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣及瞼裂斑。此外，本文所揭示之化合物可用於預防角膜移植排斥。如上所述，青光眼通常係指視神經之損傷。業內存在之理論指示，眼內壓升高(IOP)係與視神經之損傷結合考慮之要素。

因此，已發現本文所揭示之化合物會降低眼內壓。亦已發現本文所揭示之化合物具有經改良之活體外及活體內功效，例如如藉由表面投與所測試。本文所揭示之一些化合物之效應可見於圖1中，其中比較本文所揭示之化合物與如先前AC00263201中所闡述之化合物(比較化合物2)。將該等化合物表面投與高眼壓猴之眼睛。

此外，已發現本文所揭示之化合物具有尤其與諸如青光眼及其他眼科病況等眼病相關之良好的藥物代謝動力學特性。藥物代謝動力學(PK)特性之實例為良好角膜暴露、虹膜睫狀體暴露及視網膜暴露持續至少24 h，而全身暴露較低，如可見於圖3中。例如，經改良之藥物代謝動力學意味著可改良化合物在虹膜睫狀體中之半衰期。

已發現，本文所揭示之化合物在與已知用於治療眼病之醫藥相比時增加眼淚分泌。該等醫藥之實例係毛果芸香鹼。毛果芸香鹼係非選擇性蕈毒鹼激動劑，且尤其用於藉由增加眼淚及唾液分泌來治療乾眼及口腔乾燥症狀。圖2圖解說明在本文所揭示化合物、AC00263201與毛果芸香鹼之間根據增加的眼淚分泌研究獲得之結果。令人驚奇的是，本文所揭示之化合物(即M1選擇性蕈毒鹼激動劑)具有與毛果芸香

鹼類似之作用。

一些實施例亦係關於其中出於預後(預測)目的使用藥物基因組之預測醫學領域。藥物基因組解決因應藥物之臨床上顯著之遺傳變異，此乃因受侵襲個人之藥物處置及異常作用改變(例如，參見Eichelbaum, Clin Exp Pharmacol. Physiol., 23:983-985 (1996)及Linder, Clin. Chem. 43:254-66 (1997))。通常，兩種類型之藥物遺傳病況可有差別：以改變藥物對身體之作用方式(改變藥物作用)之單因子傳播之遺傳病況或以改變身體對藥物之作用方式(改變藥物代謝)之單因子傳播之遺傳病況。該等藥物遺傳病況可以天然多態性出現。

一種鑒定預測藥物反應之基因之藥物基因組方式(稱為「全基因組關聯」)主要依賴於人類基因組之由已知基因相關標記組成之高解析度圖(例如由人類基因組上之60,000-100,000個多態或可變位點組成之「雙對偶」基因標記圖，該等位點各自具有兩個變體)。可比較該高解析度遺傳圖與參與II/III期藥物試驗之統計上顯著數目之每一患者的基因組圖，以鑒定與所觀察到之具體藥物反應或副作用相關之標記。另一選擇為，該高解析度圖可自人類基因組中之數千萬已知單核苷酸多態性(SNP)之組合產生。如本文所使用，「SNP」係出現在一段DNA中之單核苷酸鹼基中之常見變異。例如，SNP可在DNA之每1,000個鹼基中出現一次。SNP可參與疾病過程，但絕大多數可能並不與疾病相關。在基於該等SNP之出現給出遺傳圖的前提下，可將個體分成多個遺傳種類，此端視SNP在其個別基因組中之具體模式而定。以該方式，可根據遺傳類似之個體之組來調整治療方案，將可在該等遺傳類似之個體中常見之性狀考慮在內。

另一選擇為，可利用稱為「候選基因方式」之方法來鑒定預測藥物反應之基因。根據此方法，若已知編碼藥物之靶(例如蛋白質或受體)之基因，則可在種群中鑒定出該基因之所有常見變體。其可容

易地藉由標準技術來確定，基因之具體形式與具體藥物反應相關。

另一選擇為，可利用稱為「基因表現剖析」之方法來鑒定預測藥物反應之基因。例如，投用藥物(例如，本文所揭示之化合物或組合物)之動物之基因表現可指示是否已啟動與毒性相關之基因途徑。

可使用自一種以上之上述藥物基因組方式產生之資訊來確定個體之預防性或治療性治療之適宜劑量及治療方案。當應用於投用或藥物選擇時，此知識可避免不利反應或治療失敗，且因此增強使用本文所揭示之化合物或組合物治療個體時之治療或預防效率，例如藉由本文所闡述之一種實例性篩選分析鑒定之調節劑。該等方式亦可用於鑒定新穎候選受體或適用於其他活體外及活體內藥理學特徵之其他基因。

因此，其他實施例包含用於鑒定使個體易於因應本文所闡述化合物之遺傳多態性之方法。該方法包括向個體投與有效量之化合物；鑒定具有與膽鹼受體相關之經改善疾病或病況之反應性個體；及鑒定反應性個體之遺傳多態性，其中該遺傳多態性使個體易於因應該化合物。可藉由業內已知之任何方式(包含上文所論述之方法)來鑒定反應性個體之遺傳多態性。此外，用於鑒定使個體易於因應本文所揭示化合物之遺傳多態性之套組包括本文所揭示之化合物，且較佳用於實施遺傳多態性測試之試劑及說明書。

在一實施例中，可測試個體之已知使個體易於因應本文所揭示化合物之多態性。多態性之存在指示個體適於治療。

本文所揭示化合物之藥理學特性及其對特定蕈毒鹼受體亞型之選擇性可藉由多種不同的分析方法使用例如可獲得之較佳人類受體之重組受體亞型(例如習用第二信使或結合分析)來展示。尤其方便的功能分析系統係美國專利第5,707,798號中所揭示之受體選擇及擴增分析，其闡述藉由利用轉染有例如編碼不同蕈毒鹼亞型之受體DNA之細

胞在受體之配體存在下擴增的能力來篩選生物活性化合物之方法。隨著亦由細胞表現之標記含量之增加檢測到細胞擴增。

一實施例包含增加膽鹼受體之活性之方法，其包括使膽鹼受體或含有膽鹼受體之系統與有效量之至少一種如上文所定義之式I化合物接觸。

適於用本文所揭示之化合物治療之病症包含(但不限於)認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病、HIV相關之癡呆、路易氏體癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病、匹克病及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣及瞼裂斑。此外，本文所揭示之化合物可用於預防角膜移植排斥。此外，本文所揭示之化合物可具有神經保護效應，且用於治療年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾

性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。

抽動病症亦包含一系列病症，包含妥瑞氏症(Tourettes)及強迫症(OCD)。

預期情感病症譜(包含單向情感、雙極情感)亦適於使用式I化合物來治療。

神經病變疼痛源自周邊或中樞神經系統之損傷或功能障礙而非疼痛受體之刺激。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明係關於包括以下成份之醫藥組合物：生理上可接受之表面活性劑、載劑、稀釋劑、賦形劑、平滑劑、懸浮劑、成膜物質及包衣助劑或其組合；及本文所揭示之化合物。用於治療應用之可接受之載劑或稀釋劑為醫藥業內所熟知，且闡述於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing公司，Easton, PA (1990)，該文獻之全文以引用方式併入本文中。在醫藥組合物中可提供防腐劑、穩定劑、染料、甜味劑、芳香劑、矯味劑及諸如此類。例如，苯甲酸鈉、抗壞血酸及對羥基苯甲酸之酯可以防腐劑形式添加。此外，可使用抗氧化劑及懸浮劑。在多個實施例中，可使用醇、酯、硫酸化脂肪醇及諸如此類作為表面活性劑；可使用蔗糖、葡萄糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素、甘露醇、輕質無水矽酸鹽、鋁酸鎂、甲基矽酸鋁酸鎂、合成矽酸鋁、碳酸鈣、碳酸氫鈉、磷酸氫鈣、羧甲基纖維素鈣及諸如此類作為賦形劑；可使用硬脂酸鎂、滑石、硬化油及諸如此類作為平滑劑；可使用椰子油、橄欖油、芝麻油、花生油、大豆作為懸浮劑或潤滑劑；可使用諸如纖維素或糖等碳水化合物化合物之衍生物鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙烷基之衍生物甲基乙

酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物作為懸浮劑；及可使用增塑劑(例如鄰苯二甲酸酯及諸如此類)作為懸浮劑。

術語「醫藥組合物」係指本文所揭示化合物與其他化學組份(例如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物幫助將化合物投與有機體。業內存在多種投與化合物之技術，其包含(但不限於)口服、注射、氣溶膠、非經腸及表面投與。藉由使化合物與無機或有機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及諸如此類)反應來獲得醫藥組合物。

術語「載劑」定義為幫助化合物納入細胞或組織中之化學化合物。例如二甲基亞砷(DMSO)因其幫助許多有機化合物攝取至有機體之細胞或組織中而成為常用載劑。

術語「稀釋劑」定義為稀釋於將溶解所關注化合物且穩定化合物之生物活性形式之水中之化學化合物。在業內利用溶解於緩衝溶液中之鹽作為稀釋劑。一常用緩衝溶液係磷酸鹽緩衝鹽水，此乃因其模擬人類血液之鹽條件。由於緩衝鹽可在低濃度下控制溶液之pH，故緩衝稀釋劑極少改變化合物之生物活性。

術語「生理上可接受」定義為不消除化合物之生物活性及特性之載劑或稀釋劑。

本文所闡述之醫藥組合物可以自身或其與其他活性成份(如在組合療法中)或適宜載劑或賦形劑混合之醫藥組合物形式投與人類患者。用於調配及投與本申請案化合物之技術可參見「Remington's Pharmaceutical Sciences」，Mack Publishing公司，Easton, PA，第18版，1990。

適宜投與途徑可包含例如口服、經直腸、經黏膜、經表面或經腸投與；非經腸遞送，包含肌內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內或眼內注射。化合物亦可以持續或控

制釋放劑型投與，包含儲積注射、滲透幫浦、丸劑、經皮(包含電轉運)貼片及諸如此類，用於以預定速率延長及/或定時、脈衝投與。

醫藥組合物可以本身已知之方式製造，例如，藉助習用混合、溶解、造粒、製糖衣錠、粉碎、乳化、囊封、包埋或製錠製程。

如本文所闡述使用之醫藥組合物可以習用方式使用一或多種生理上可接受之載劑來調配，該等載劑包括幫助將活性化合物處理成可在醫藥上使用之製劑之賦形劑及輔助劑。適宜調配物端視所選投與途徑而定。可在適宜時且如業內所理解使用任一熟知技術、載劑及賦形劑；例如，在上文Remington's Pharmaceutical Sciences中。

可注射劑可以習用形式、以液體溶液或懸浮液、在注射之前適用於液體溶液或懸浮液之固體形式或以乳液形式來製備。適宜賦形劑為例如水、鹽水、右旋糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、麩胺酸鈉、半胱胺酸鹽酸鹽及諸如此類。此外，若需要，可注射醫藥組合物可含有少量無毒輔助物質，例如潤濕劑、pH緩衝劑及諸如此類。生理上相容之緩衝液包含(但不限於)漢克氏溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液或生理鹽水緩衝液。若需要，可利用吸收增強劑(例如脂質體)。

對於經黏膜投與，可在調配物中使用適於透過障壁之滲透劑。

用於例如藉由濃注注射或連續輸注之非經腸投與之醫藥調配物包含活性化合物之呈水溶性形式之水溶液。此外，可將活性化合物之懸浮液製備成適宜的油性注射懸浮液。適宜親脂性溶劑或媒劑包含脂肪油(例如芝麻油)或其他有機油(例如大豆、葡萄柚或杏仁油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或三酸甘油酯)或脂質體。水性注射懸浮液可含有能增加該懸浮液黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。視情況，該懸浮液亦可含有適宜穩定劑或增加化合物溶解度之試劑，以允許製備高濃度溶液。用於注射之調配物可以單位劑型存

在，例如存於安瓿瓶(ampoule)或存於多劑量容器中，同時添加有防腐劑。該等組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。另一選擇為，活性成份可呈粉末形式，以便在使用前用適宜媒劑(例如無菌無致熱物水)構造。

對於口服投與，化合物可容易地藉由組合活性化合物與業內熟知之醫藥上可接受之載劑來調配。該等載劑使得本文所揭示之化合物能夠調配成錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及諸如此類，以供欲治療之患者口服攝取。用於口服使用之醫藥製劑可藉由以下方式來獲得：組合活性化合物與固體賦形劑，視情況研磨所得混合物，並在添加適宜輔助劑(若需要)後處理顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣錠核心。具體而言，適宜賦形劑為填充劑，例如糖，包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。若需要，可添加崩解劑，例如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。糖衣錠核心提供有適宜包衣。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠包衣中用於鑒定或表徵活性化合物劑量之不同組合。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波普凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣錠包衣中用於鑒定或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可口服使用之醫藥製劑包含由明膠製造之推入配合式(push-fit)膠

囊以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製造之軟密封膠囊。推入配合式膠囊可含有活性成份與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石或硬脂酸鎂)及視情況穩定劑之混合物。在軟膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於適宜液體(例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。此外，可添加穩定劑。所有用於口服投與之調配物皆可具有適於該投與之劑量。

對於經頰側投與，組合物可採取以習用方式調配之錠劑或菱形錠劑形式。

對於吸入投與，如本文所闡述使用之化合物係使用適宜推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟乙烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體)方便地以氣溶膠噴霧呈現形式自壓力包裝或噴霧器遞送。在加壓氣溶膠之情形下，可藉由提供閥門遞送計量量來確定劑量單位。用於吸入器或吹入器中之明膠之膠囊及藥筒可經調配含有化合物與適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

本文進一步揭示醫藥業內熟知之多種醫藥組合物，用於包含眼內、鼻內及耳內遞送之應用。適用於該等用途之滲透劑通常為業內已知。表面眼用組合物可調配成在5.0至8.0之pH下緩衝之於水中之溶液。可期望用於眼用製劑中之其他成份包含防腐劑(例如苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、穩定氧氯複合物(其係以Purite™出售)或穩定二氧化氯)、共溶劑(例如聚山梨醇酯20、60及80、Pluronic® F-68、F-84及P-103、環糊精或Solutol)及黏度構建劑(例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素或羥丙基纖維素)。本文所揭示之化合物亦可如美國專利7,931,909中所闡述用於眼內植入物中，該專利以引用方式併入本文中。用於眼內遞送之醫藥組合物包含活性化合物之呈水溶性(例如滴眼劑)或結冷膠(gellan gum) (Shedden等人，*Clin. Ther.*, 23(3):440-50

(2001))或水凝膠(Mayer等人, *Ophthalmologica*, 210(2):101-3 (1996))形式之眼用水溶液;眼用軟膏;眼用懸浮液,例如微粒、懸浮於液體載劑介質中之含有藥物之小聚合物粒子(Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.*, 10(1):29-45 (1994))、脂溶性調配物(Alm等人, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 312:447-58 (1989));及微球體(Mordenti, *Toxicol. Sci.*, 52(1):101-6 (1999));及眼插入劑。所有上文所提及之參考文獻之全文皆以引用方式併入本文中。該等適宜醫藥調配物最通常且較佳調配成無菌、等滲且經緩衝以便具有穩定性及舒適度。用於鼻內遞送之醫藥組合物亦可包含滴劑及噴霧,其通常經製備以在許多方面模擬鼻分泌來確保維持正常睫狀體作用。如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing公司, Easton, PA (1990) (該文獻之全文以引用方式併入本文中)中所揭示及如彼等熟習此項技術者所熟知,適宜調配物最通常且較佳為等滲、稍經緩衝以維持5.5至6.5之pH,且最通常且較佳包含抗微生物防腐劑及適宜藥物穩定劑。用於耳內遞送之醫藥調配物包含用於耳中之表面施用之懸浮液及軟膏。常用於該等耳調配物之溶劑包含甘油及水。

化合物亦可調配於直腸組合物(例如,含有(例如)習用栓劑基質(例如,可可脂或其他甘油酯)之栓劑或保留灌腸劑)中。

除上述組合物外,化合物亦可調配成儲積製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如,經皮下或肌內)或藉由肌內注射投與。因此,例如,化合物可使用適宜聚合或疏水性材料(例如作為於可接受油中之乳液)或離子交換樹脂來調配,或作為微溶衍生物(例如,微溶鹽)來調配。

對於疏水性化合物,適宜醫藥載劑可為包括苧基醇、非極性表面活性劑、水可混溶性有機聚合物及水相之共溶劑系統。常用共溶劑系統係VPD共溶劑系統,其係3% w/v苧基醇、8% w/v非極性表面活性

劑聚山梨醇酯80™及65% w/v聚乙二醇300之溶液，於無水乙醇中補足體積。通常，共溶劑系統之比例可顯著變化而不破壞其溶解度及毒性特徵。此外，共溶劑組份之身份可變化：例如，可使用其他低毒性非極性表面活性劑來替代聚山梨醇酯80™；聚乙二醇之餽份大小可變化；可用其他生物相容聚合物替代聚乙二醇，例如，聚乙烯吡咯酮；且可用其他糖或多糖取代右旋糖。

另一選擇為，可將其他遞送系統用於疏水性醫藥化合物。脂質體及乳液係用於疏水性藥物之遞送媒劑或載劑之熟知實例。亦可採用某些有機溶劑(例如二甲基亞砷)，但通常以較大毒性為代價。此外，使用持續釋放系統(例如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半透性基質)來遞送化合物。多種持續釋放材料已經確立且為彼等熟習此項技術者所熟知。持續釋放膠囊可端視其化學性質持續幾週至100天以上釋放化合物。端視治療劑之化學性質及生物穩定性，可採用用於穩定蛋白質之其他策略。

意欲投與細胞內之藥劑可使用彼等熟習此項技術者所熟知之技術來投與。例如，可將該等藥劑囊封於脂質體中。將在脂質體調配時存在於水溶液中之所有分子納入水性內部。脂質體內容物既經保護免於外部微環境，且亦因脂質體與細胞膜融合而有效地遞送至細胞質中。脂質體可經組織特異性抗體包衣。脂質體將靶向期望器官且由其選擇性吸收。另一選擇為，可將疏水性有機小分子直接投與細胞內。

可將其他治療劑或診斷劑納入醫藥組合物中。另一選擇或此外，醫藥組合物可與含有其他治療劑或診斷劑之其他組合物組合。

投與方法

化合物或醫藥組合物可藉由任何適宜方式投與患者。投與方法之非限制性實例尤其包含(a) 經由口服途徑投與，其投與包含以膠囊、錠劑、顆粒、噴霧、糖漿或其他該等形式投與；(b) 經由非口服

途徑投與，例如經直腸、陰道、尿道內、眼內、鼻內或耳內，其投與包含以水性懸浮液、油性製劑或諸如此類或以滴注、噴霧、栓劑、油膏、軟膏或諸如此類之投與；(c) 經由注射、皮下、腹膜內、靜脈內、肌內、皮內、眶內、囊內、脊柱內、胸骨內或諸如此類投與，包含輸注幫浦遞送；(d) 局部投與，例如藉由在腎或心臟區域中直接注射，例如藉由儲積植入；以及(e) 表面投與；在彼等熟習此項技術者認為適當時使本文所揭示之化合物與活組織接觸。

適於投與之醫藥組合物包含其中含有可有效地達成其預定目的之量之活性成份的組合物。所需要作為一個劑量之本文所揭示化合物之治療有效量將端視投與途徑、所治療動物(包含人類)之類型及所考慮特定動物之身體特徵而定。劑量可經調整以達成期望效應，但將端視諸如體重、膳食、同時服用之藥劑等要素及彼等熟習醫學技術者公認之其他要素而定。更特定而言，治療有效量意指可有效地預防、減輕或改善疾病之症狀或延長所治療個體之存活之量。治療有效量之確定在彼等熟習此項技術者之能力內，尤其根據本文所提供之詳細揭示內容確定。

如熟習此項技術者所易於明瞭，欲投與之活體內有用劑量及特定投與模式將端視年齡、體重及所治療之哺乳動物物種、所採用之具體化合物及採用該等化合物之特定用途而變化。有效劑量值(即達成期望結果所需之劑量值)之確定可由熟習此項技術者使用常規藥理學方法來完成。通常，產品之人類臨床應用係以較低劑量值開始，隨之劑量值增加直至達成期望效應為止。另一選擇為，可使用可接受之活體外研究來使用已確立之藥理學方法確立藉由本發明方法鑒定之組合物之有用劑量及投與途徑。

在非人類動物研究中，強效產品之施用係以較高劑量值開始，隨之劑量減小直至不再達成期望效應或不利副作用消失為止。劑量可

介於寬範圍內，此端視期望效應及治療適應症而定。通常，劑量可介於約10微克/kg與100 mg/kg體重之間，較佳介於約100微克/kg與10 mg/kg體重之間。另一選擇為，劑量可基於患者之表面積來計算，如彼等熟習此項技術者所理解。

個別醫師可根據患者之病況來選擇用於醫藥組合物之確切的調配物、投與途徑及劑量。(例如，參見Fingl等人1975，「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，該文獻之全文以引用方式併入本文中，且具體參考第1章，第1頁)。通常，投與患者之組合物之劑量範圍可為約0.5 mg/kg至1000 mg/kg患者體重。劑量可為單一劑量或在一或多天之進程中根據患者需要給出之一系列兩個或更多個劑量。在已確立至少一些病況之化合物之人類劑量的情況下，可使用彼等相同劑量或介於已確立人類劑量之約0.1%與500%之間、更佳介於約25%與250%之間之劑量。倘若未確立人類劑量，如對於新發現之醫藥化合物之情形，可根據ED₅₀或ID₅₀值或源自活體外或活體內研究的其他適宜值(如由動物中之毒性研究及功效研究所鑒定)來推斷適宜人類劑量。

應注意，主治醫師將知曉因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調節投與之方式及時間。反之，若臨床反應不夠(排除毒性)，則主治醫師亦應知曉調節治療至更高程度。在所關注病症之管控中所投與劑量之數量級應隨欲治療病況之嚴重程度及投與途徑而變化。例如，病況之嚴重程度可部分地藉由標準預後評估方法來評估。此外，該劑量及(可能)劑量頻率亦應根據個體患者之年齡、體重及反應而變化。與上文所論述相當之程式可用於獸醫醫學中。

儘管確切劑量將基於藥物相互作用來確定，但在大多數情形下，可使一些藥物之劑量一般化。用於成年人類患者之每日劑量方案可為例如介於0.1 mg與2000 mg每一活性成份之間、較佳介於1 mg與

500 mg之間、例如5 mg至200 mg之口服劑量。滴眼劑之濃度可介於0.005%與5%之間。在一實施例中，滴眼劑可介於0.01%與1%之間，或在另一實施例中介於0.01%與0.3%之間。在其他實施例中，使用每一活性成份之介於0.01 mg與100 mg之間、較佳介於0.1 mg與60 mg之間、例如1 mg至40 mg之靜脈內、皮下或肌內劑量。在投與醫藥上可接受之鹽之情形下，劑量可以游離鹼來計算。在一些實施例中，每天投與組合物1至4次。另一選擇為，本文所揭示之組合物可藉由連續靜脈內輸注、較佳以每一活性成份之劑量至1000 mg/天來投與。如彼等熟習此項技術者將理解，在某些情況下，可能需要投與超過或甚至遠遠超過上述較佳劑量範圍或頻率之量之本文所揭示化合物，以有效且積極地治療尤其嚴重之疾病或感染。在一些實施例中，化合物將經連續療法時段、例如持續一週或更長或持續數月或數年來投與。

可個別地調節劑量及間隔，以提供活性部分之足以維持調節效應或最小有效濃度(MEC)之血漿或組織含量。MEC將針對每一化合物而變化，但可根據活體外數據來估計。需要達成MEC之劑量將端視個體特徵及投與途徑而定。然而，可使用HPLC分析或生物分析來測定血漿濃度。

劑量間隔亦可使用MEC值來確定。組合物應使用使血漿含量於MEC下維持10%-90%之時間、較佳介於30%-90%之間且最佳介於50%-90%之間之方案來投與。

在局部投與或選擇性攝取之情形下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

所投與組合物之量可端視所治療個體、個體之體重、患病之嚴重程度、投與方式及處方醫師之判斷而定。

可使用已知方法來評估本文所揭示化合物之功效及毒性。例如，可藉由測定對細胞系(例如哺乳動物且較佳人類細胞系)之活體外

毒性來確立具體化合物或共用某些化學部分之化合物亞組之毒物學。該等研究之結果通常可預測在動物(例如哺乳動物或更特定而言人類)中之毒性。另一選擇為，可使用已知方法來測定具體化合物在動物模型(例如小鼠、大鼠、兔或猴)中之毒性。可使用若干公認方法(例如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確立具體化合物之功效。業內存在用於幾乎每種病況之公認活體外模型，包含(但不限於)癌症、心血管疾病及各種免疫功能障礙。類似地，可使用可接受之動物模型來確立治療該等病況之化學品之功效。當選擇模型來測定功效時，熟習此項技術者可由技術狀態指導來選擇適宜模型、劑量及途徑投與以及方案。當然，亦可使用人類臨床試驗來測定化合物在人類中之功效。

若需要，組合物可以可含有一或多個含有活性成份之單位劑型之包裝或分配裝置存在。包裝可包括例如金屬或塑膠箔，例如泡罩包裝。包裝或分配裝置可隨附有投與用說明書。包裝或分配器亦可隨附有與監管醫藥之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之容器相關之公告，該公告反映該機構已批准用於人類或獸醫投與之藥物形式。該公告可係例如由美國食品藥品監督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用於處方藥物或經批准產品插頁之標記。亦可製備置於適宜容器中且經標記用於治療所指示病況之包括調配於相容醫藥載劑中之本文所揭示化合物之組合物。

其他細節提供於以下實例中，該等實例並不欲以任何方式限制隨附申請專利範圍之範疇。

實例

製備方法

本文所揭示之化合物可藉由下文所闡述之方法或藉由該等方法之修改形式來合成。修改方法之方式包含例如溫度、溶劑、試劑等，

此將為彼等熟習此項技術者所明瞭。

一般分析型LC-MS程序

LC-MS程序1：

使用HP1100 LC/MSD儀器獲得光譜。使用具有二元幫浦、自動取樣器、管柱爐、二極體陣列檢測器及電噴霧電離界面之設置。使用具有保護管柱系統之反相管柱(C18 Luna 3 μ , 75 $\times$ 4.6 mm ID)。流動相為乙腈/8 mM乙酸銨水溶液。使用15分鐘梯度程式，開始於70%乙腈，經12分鐘至95%乙腈，經1分鐘至70%乙腈，保持2分鐘。流速為0.6 mL/min。

LC-MS程序2：

使用Waters LC/ZMD儀器獲得光譜。使用具有600梯度幫浦、2700樣品管控器、996二極體陣列檢測器及電噴霧電離界面之設置。使用具有保護管柱系統之反相管柱(C18 X-Terra 5 μ , 50 $\times$ 4.6 mm ID)。流動相為乙腈/10 mM乙酸銨水溶液。使用14分鐘梯度程式；開始於30%乙腈，經10分鐘至95%乙腈，保持2分鐘，經0.5分鐘至30%乙腈，保持4.5分鐘。流速為1 mL/min。

一般製備型HPLC程序：

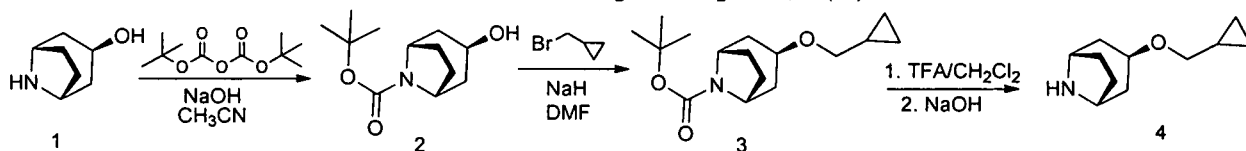
在Waters Delta 4000製備型系統、Water 2487雙重吸光度檢測器及Waters餾份收集器II上實施製備型純化。所使用管柱係Luna 15 μ m C18, 250 $\times$ 21.2 mm。使用以下流動相：H₂O/乙腈乙酸銨緩衝液(25 nM)或H₂O/乙腈TFA緩衝液(25 nM)。

使用Varian BOND ELUT (mega BE-SCX, 1 g, 6 mL)管柱實施陽離子交換管柱層析。在將化合物施加至管柱後，首先用MeOH (2管柱體積)洗滌，且此後施加2管柱體積之NH₄OH (於H₂O中之25% NH₃)/MeOH混合物(1:9)來溶析期望化合物。

起始材料

起始材料及實例之化學名稱係藉助Beilstein CrossFire AutoNom Name或ChemDraw Ultra 10.0來產生。

3 α -環丙基甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(4)



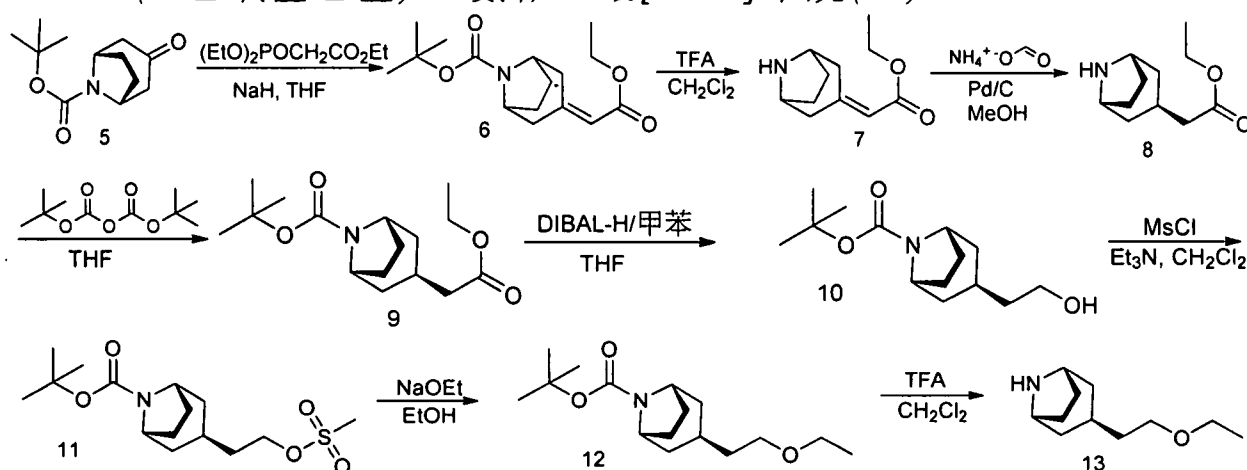
向反應燒瓶中裝填於乙腈(500 mL)及1 M NaOH (150 mL)中之8-氮雜二環[3.2.1]辛-3 α -醇(1) (42.3 g, 0.33 mol)及二碳酸二-第三丁基酯(80 g, 0.37 mol)。在室溫下將反應物攪拌20 h，用水驟冷且於乙酸乙酯中萃取產物。用5%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。用正庚烷洗滌固體材料且乾燥以獲得粗化合物2，3 α -羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(76.2 g)。

在氬下向反應燒瓶中裝填於無水DMF (25 mL)中之粗化合物2 (5.5 g)。逐份添加NaH (於油中之60%，0.968 g, 24.2 mmol)且在50°C下將混合物攪拌1 h。將混合物冷卻至室溫，並添加溴甲基環丙烷(3.252 g, 24.2 mmol)，然後在室溫下在氬下攪拌20 h。用水驟冷反應混合物且於乙酸乙酯中萃取產物。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，且濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷/乙酸乙酯2:1)純化產物以獲得化合物3，3 α -環丙基甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(3.354 g)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 6H), 1.29 (s, 9H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.35 - 0.30 (m, 2H), 0.04 - 0.00 (m, 2H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 153.4, 78.9, 73.0, 72.5, 52.7, 34.9, 28.5, 28.1, 10.9, 2.8。

向反應燒瓶中裝填於二氯甲烷(5 mL)中之化合物3 (3.35 g, 11.9

mmol)。添加TFA (5 mL)且在室溫下將反應物攪拌4 h。用1 M NaOH驟冷反應混合物且於乙酸乙酯中萃取產物。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，且濃縮以獲得化合物4，3 α -環丙基甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(2.028 g, 94%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.38 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 2), 3.02 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (br s, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.44 (m, 4H), 0.89 - 0.76 (m, 1H), 0.36 - 0.23 (m, 2H), 0.04 - 0.00 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 72.6, 72.2, 53.5, 36.5, 29.0, 10.7, 2.6。

3 α -(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(13)



在氬下向反應燒瓶中裝填於無水THF (20 mL)中之膦鹽基乙酸三乙酯(7.458 g, 33.3 mmol)。逐份添加NaH (於油中之60%，1.33 g, 33.3 mmol)且在室溫下將混合物攪拌1 h。使用冰浴將澄清溶液冷卻至<10 °C，然後經45 min逐滴添加溶於THF (5 mL)中之3-側氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(5) (4.977 g, 22.2 mmol，自例如SigmaAldrich購得)。將溫度緩慢升溫至室溫。將反應物攪拌20 h。用水驟冷反應混合物且於乙酸乙酯中萃取產物。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，且濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷/乙酸乙酯4:1)純化產物以獲得化合物6，3-乙氧基羰基亞甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(5.416 g, 82%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.76 - 5.74

(m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 4.19 - 4.07 (m 2), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 2.76 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (m, 9H), 1.26 (m, 3H)。

向於二氯甲烷中之3-乙氧基羰基亞甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(12.3 g, 41.8 mmol)添加TFA (10 mL)，且將反應物攪拌8 h。在減壓下濃縮溶液，用二氯甲烷稀釋，並首先用2 M NaOH洗滌，且然後用鹽水洗滌。此後用乙酸乙酯反萃取水相，並經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，且在減壓下濃縮。粗化合物7，(8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-亞基)乙酸乙酯未經進一步純化即使用(7.04 g, 37.9 mmol, 91%)。

向250 mL反應燒瓶中裝填於150 mL MeOH中之化合物7 (3.7 g, 19 mmol)、甲酸銨(14 g, 190 mmol)及Pd/C (0.32 g, 8.6 %)。當所有甲酸銨皆溶解後，將反應燒瓶抽空且用氮沖洗。在室溫下在惰性氣氛(N₂)下將反應物攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應物，在減壓下濃縮，用2 M NaOH (約pH 10)稀釋，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水處理合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。粗產物(8-氮雜二環[3.2.1]辛-3 α -基)乙酸乙酯(8) (3.1 g, 16 mmol, 83% ; 85:15 α : β)未經進一步純化即使用。主要異構體：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.45 - 3.41 (m, 2 H), 2.40 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.25 - 2.18 (m, 1 H), 2.06 - 1.96 (m, 2 H), 1.82 - 1.55 (m, 5 H), 1.31 - 1.23 (m, 2 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.3, 60.4, 53.6, 42.6, 36.7, 30.4, 25.4, 14.4。

將二碳酸二-第三丁基酯(4.3 g, 20 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加至化合物8 (2.8 g, 14 mmol)於THF (40 mL)中之冷卻溶液中。在室溫下將反應物攪拌14 h且在減壓下濃縮。用乙酸乙酯溶解半固體殘餘物，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急

驟管柱層析(SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 70:30)純化油性殘餘物, 以產生油狀3 α -乙氧基羰基甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(9) (3.8 g, 73%)。主要異構體: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.16 (vbr s, 2 H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.24 - 2.12 (m, 3 H), 2.00 - 1.92 (m, 2 H), 1.70 - 1.61 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

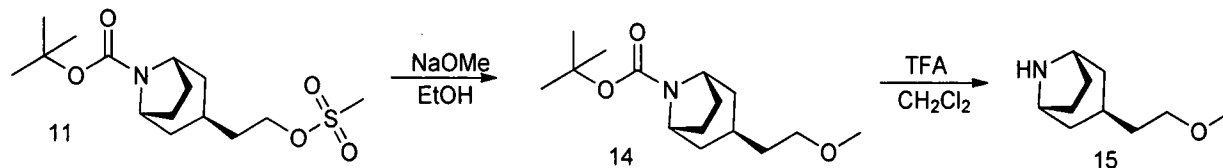
在惰性氣氛下, 將DIBAL-H於甲苯中之溶液(20 mL, 1.5 M)緩慢添加至化合物9 (3.7 g, 12 mmol)於無水THF (20 mL)中之 -72°C 溶液中。在 -72°C 下將反應物攪拌1 h, 且然後將溫度緩慢升高。在 -10°C 下用*i*-PrOH驟冷反應物, 攪拌15 min, 且然後添加水。經由具有二氯甲烷之矽藻土過濾所得凝膠樣物質, 並用鹽水洗滌溶析劑, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 40:60)純化油性殘餘物, 以產生油狀3 α -(2-羥基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(10) (2.4 g, 74%)。主要異構體: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.15 (vbr s, 2H), 3.64 (t, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 2.24 - 2.15 (m, 2 H), 1.99 - 1.92 (m, 2 H), 1.77 - 1.61 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 1.28 - 1.17 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 154.2, 79.2, 61.7, 52.4, 40.5, 35.9, 29.9, 28.7, 25.2。

將化合物10 (2.3 g, 9.0 mmol)添加至 Et_3N (5 mL)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中, 且然後在冰浴上冷卻。此後, 緩慢添加 MsCl (1.0 mL, 13.5 mmol)。在 0°C 下將反應物攪拌5 min, 且然後在室溫下攪拌2 h。用鹽水驟冷反應物, 分離各相, 並用二氯甲烷萃取水相。用鹽水處理合併之有機相, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 50:50)純化油性殘餘物, 以產生油狀3 α -(2-甲磺基氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(11) (2.9 g, 95%), 其在靜置後固化。

將化合物11 (2.8 g, 8.4 mmol)於無水EtOH (15 mL)中之溶液添加至NaOEt之溶液(17 mL, 於EtOH中之2.8 M)中。在惰性氣氛下在40℃下將反應物攪拌64 h, 在減壓下濃縮, 傾倒至鹽水上, 且用乙酸乙酯萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相, 過濾, 且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO₂; 正庚烷/乙酸乙酯70:30)純化油性殘餘物, 以產生油狀3 α -(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(12) (2.9 g, 7.1 mmol, 83%)。主要異構體: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (vbr s, 2 H), 3.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.39 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.13 (m, 2 H), 1.98 - 1.90 (m, 2 H), 1.74 - 1.62 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 - 1.18 (m, 2 H), 1.17 (t, J = 6.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.1, 79.1, 69.6, 66.4, 52.5, 37.6, 35.9, 29.8, 28.7, 25.7, 15.4。

向於二氯甲烷(5 mL)中之化合物12 (2.0 g, 7.1 mmol)添加TFA (5 mL), 且將反應物攪拌4 h。在減壓下濃縮溶液, 用乙酸乙酯稀釋, 並用NaOH水溶液(2 M)及鹽水洗滌溶液。經Na₂SO₄乾燥有機溶液, 過濾, 且在減壓下濃縮。粗3 α -(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(13) (1.2 g, 6.3 mmol, 88%)未經進一步純化即使用。主要異構體: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.47 - 3.34 (m, 6 H), 2.04 - 1.94 (m, 2 H), 1.82 - 1.64 (m, 8 H), 1.30 - 1.23 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 69.8, 66.3, 53.7, 37.9, 37.3, 30.6, 25.3, 15.4。

3 α -(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(15)

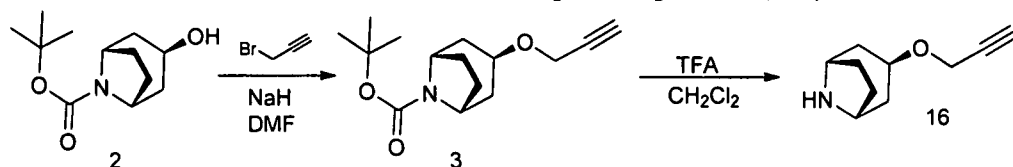


向化合物11 (1.0 g, 3.0 mmol)於無水EtOH (7 mL)中之溶液添加NaOMe之溶液(17 mL, 於EtOH中之2.8 M)。在惰性氣氛下(N₂)在40℃下將反應物攪拌6天, 濃縮, 傾倒至鹽水中, 且用乙酸乙酯萃取。

經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，且濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷/乙酸乙酯7:3)純化油性殘餘物，以產生油狀3 α -(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(14) (0.7 g, 86%)。主要異構體：¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (vbr s, 2 H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.16 (brs, 2 H), 1.98 - 1.87 (m, 2 H), 1.74 - 1.62 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 - 1.15 (m, 2 H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.1, 79.1, 71.8, 58.8, 52.6(br), 37.4, 35.8(br), 29.8(br), 28.7, 25.7。

向於二氯甲烷(2 mL)中之化合物14 (0.7 g, 2.6 mmol)添加TFA (1 mL)，且將反應物攪拌3 h。在減壓下濃縮溶液，用二乙醚稀釋，並用NaOH水溶液(2 M)及鹽水洗滌溶液。經Na₂SO₄乾燥有機溶液，過濾，且在減壓下濃縮。化合物15，3 α -(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(0.400 g, 91%)未經進一步純化即使用。

3 α -丙-2-炔基氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(16)

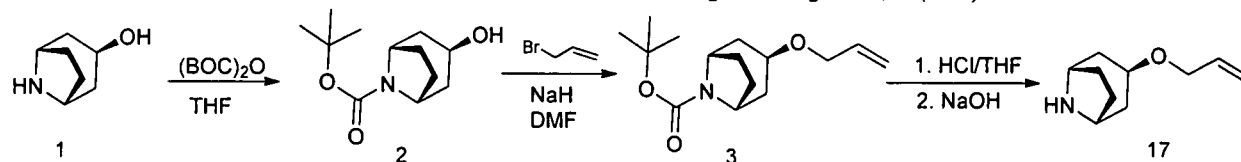


在氬下向反應燒瓶中裝填於無水DMF (15 mL)中之粗化合物2 (2.852 g, 12.5 mmol)。逐份添加NaH (於油中之60%，0.550 g, 12.5 mmol)，且在50℃下將混合物攪拌1 h。將混合物冷卻至室溫，並添加3-溴丙炔(1.869 g，於甲苯中之80%，12.5 mmol)，然後在室溫下在氬下攪拌20 h。用水驟冷反應混合物且於乙酸乙酯中萃取產物。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，且濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷/乙酸乙酯2:1)純化產物，以獲得3 α -丙-2-炔基氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(3) (0.977 g, 29%)。

向反應燒瓶中裝填於二氯甲烷(0.2 mL)中之化合物3 (0.100 g, 0.38 mmol)。添加TFA (0.1 mL)且在室溫下將反應物攪拌1½ h。濃縮

反應混合物以獲得3 α -丙-2-炔基氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷之TFA鹽(16)。

(1*R*,3*r*,5*S*)-3-(烯丙基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(17)



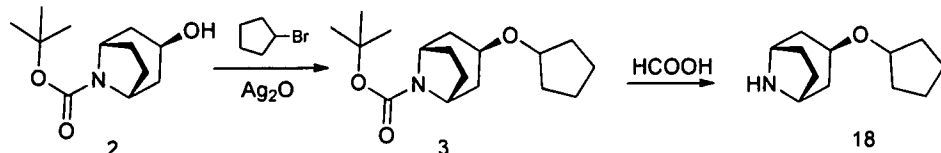
將化合物1 (10 g, 0.079 mol)溶解於四氫呋喃(200 mL)中，然後一次性添加BOC酸酐(17.2 g, 0.079 mol)。在室溫下將溶液攪拌過夜，且然後在真空中濃縮成棕色固體。將粗產物溶解於95%二氯甲烷/5%甲醇中，且添加至矽膠墊(用95%二氯甲烷/5%甲醇溶析)中。合併含有化合物2之餾份且濃縮成白色固體。產量：16.6 g (93%)；MS [M+H]⁺ 171.8 (M-56), 127.8 (M-100)；¹HNMR (DMSO-d₆) δ 4.59 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 3H), 2.11 (bs, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm。

將BOC保護之胺2 (3 g, 0.013 mol)溶解於30 mL無水N,N二甲基甲醯胺中，且用數小份60%氫化鈉(NaH) (1g, 0.025 mol)處理。在室溫下將混合物攪拌30分鐘，然後逐滴添加烯丙基溴(3.2 g, 0.026 mol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜，且然後用等份水與二乙醚(各自為100 mL)稀釋。分離有機相，乾燥(MgSO₄)，過濾，且將濾液濃縮成黏性液體。將粗產物溶解於80%己烷/20%乙酸乙酯中，且通過矽膠墊，用己烷/乙酸乙酯流動相溶析。合併含有產物之餾份且濃縮，以獲得無色液體狀化合物3。產量：2.98 g (86%)；MS [M+H]⁺ 211.9 (M-56)。

將化合物3 (2.98 g; 0.011 mol)溶解於20 mL四氫呋喃中，然後添加濃HCl (3 mL)。在室溫下將溶液攪拌2天，此時將溶劑濃縮至乾燥。用四氫呋喃將所得黏性糖漿洗滌若干次且濃縮。將固體與二乙醚一起研磨且藉由過濾收集，以獲得呈HCl鹽形式之化合物17 (1.76

g)。將鹽(1.1 g)懸浮於25 mL二氯甲烷中，且用12 mL 1 M氫氧化鈉(NaOH)處理。在室溫下將混合物攪拌過夜，且然後分離有機相，並經硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除乾燥劑，且濃縮濾液，以產生無色液體狀化合物17。產量為0.86 g；MS $[M+H]^+$ 167.8

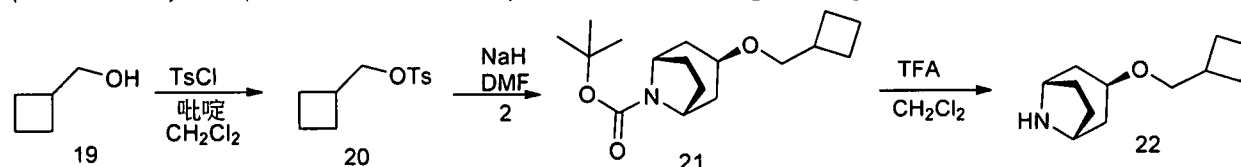
(1*R*,3*r*,5*S*)-3-(環戊基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(18)



向反應燒瓶中裝填化合物2 (1當量)及溴環戊烷(20 mL)。將混合物加熱至70℃且變澄清。向溶液添加Ag₂O粉末(2當量)，且將混合物持續攪拌過夜。在減壓下移除揮發物，且藉由急驟管柱層析純化殘餘物，以獲得產物化合物3 (0.6 g)。

在室溫下將HCOOH (3 mL)及化合物3 (0.6 g, 1.9 mmol)之混合物攪拌36 h。移除揮發物後，藉由NaOH水溶液將殘餘物之pH調節至10-11且攪拌5-10 min。將有機溶液乾燥且濃縮，以獲得黃色油狀產物化合物18 (0.3 g)。

(1*R*,3*r*,5*S*)-3-(環丁基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(22)



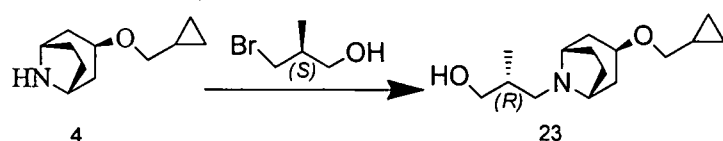
在0℃下向環丁烷甲醇19 (1.0 g, 11.61 mmol)及吡啶(2.5 mL, 31.03 mmol)於CH₂Cl₂ (25.0 mL)中之攪拌溶液添加甲苯磺酰氯(1.8 g, 9.44 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌20 h。用EtOAc稀釋混合物且用水洗滌。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取，用1% HCl、水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。在高真空下乾燥無色油狀物以獲得化合物20 (2.20 g)。

向3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯(2) (1.82 g,

8.0 mmol)於DMF (50.0 mL)中之攪拌溶液逐份添加NaH (0.384 g, 9.6 mmol)。在室溫下攪拌30 min.，然後添加化合物20 (1.97 g, 8.19 mmol)。在55°C下將混合物攪拌20 h。將混合物濃縮，然後小心地用水稀釋並用EtOAc (3 × 120 mL)萃取。用水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)且濃縮。經由管柱層析純化，用10%-20% EtOAc/己烷溶析，以獲得無色油狀化合物21 (1.35 g)。

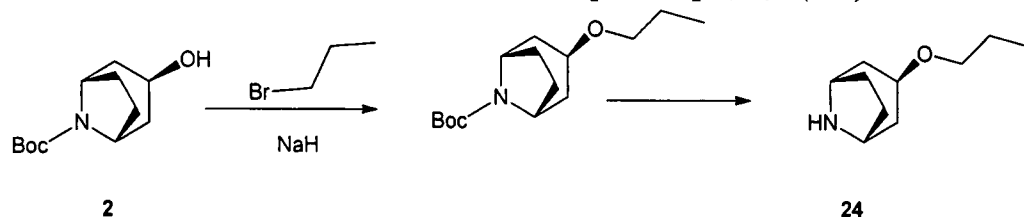
向化合物21 (1.35 g, 4.56 mmol)於CH₂Cl₂ (35.0 mL)中之攪拌溶液添加TFA (3.89 mL, 52.36 mmol)。在室溫(室溫)下攪拌4 h。添加1 N NaOH (52.0 mL)溶液且在室溫下將混合物攪拌1 h。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取，乾燥(MgSO₄)並濃縮，以獲得深黃色油狀化合物22 (0.70 g)。未實施進一步純化。

(R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇(23)



在50°C下將化合物4，(S)-3-溴-2-甲基丙-1-醇及Cs₂CO₃之溶液於DMF中攪拌7 h。將懸浮液冷卻至室溫，添加水，且用二乙醚萃取混合物。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥。急驟管柱層析(石油醚/EtOAc (「PE/EA」) = 100:1)後，獲得(R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇(23) (0.063 g)。產率：37.7%；m/z = 254[M+H]⁺

(1R,3r,5S)-3-丙氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(24)

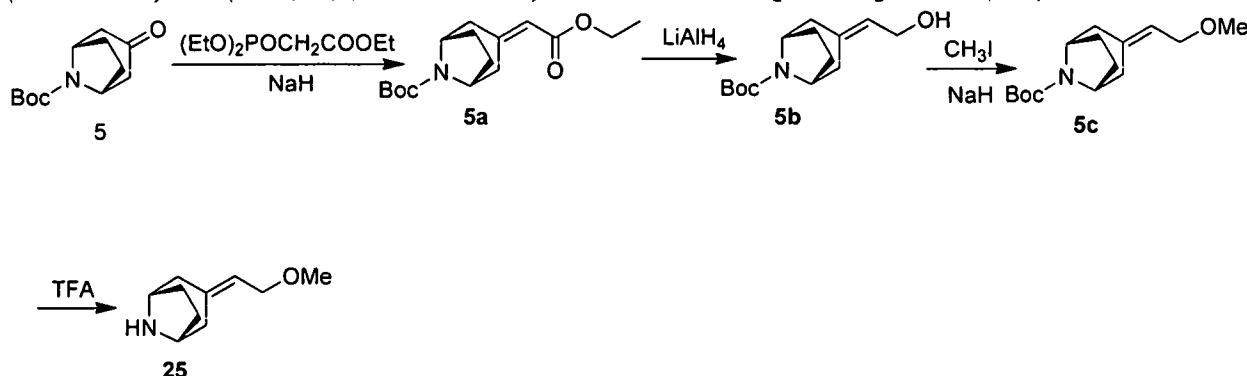


在N₂下將化合物2 (3.2 g, 14 mmol)及NaH (於油中之60%，2.12 g,

53 mmol)於DMF中之混合物攪拌1小時，且然後添加1-溴丙烷(1.72 g, 14 mmol)。在室溫下將此混合物攪拌過夜。移除溶劑。在凝膠上對殘餘物實施層析(石油醚/乙酸乙酯=20/1)以獲得N受保護之中間體化合物(1.254 g，產量：32.9%)；LC-MS (ESI): 270[M+H]⁺

在室溫下將N受保護之中間體化合物(1254 mg, 4.66 mmol)及50% TFA (三氟乙酸)於DCM (二氯甲烷) (30 ml)中之混合物攪拌3 h。在減壓下濃縮反應混合物並溶解於50 ml DCM中，用20 ml飽和Na₂CO₃洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且濃縮，以獲得(1R,3r,5S)-3-丙氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(24) (780 mg，產率：99%)；LC-MS (ESI): 170[M+H]⁺

(1R,5S,Z)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(25)



在0℃下在N₂氣氛下向70% NaH (1.3 g, 38 mmol)於THF (四氫呋喃) (50 mL)中之漿液逐滴添加膦鹽基乙酸三乙酯(8.5 g, 38 mmol)之溶液。完成添加後，在室溫下將混合物持續攪拌1小時。然後將混合物再冷卻至0℃，且逐滴添加N-Boc-去甲托品酮(5) (8.5 g, 38 mmol)於THF中之溶液。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。添加水來驟冷反應物，且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機相且經無水硫酸鈉乾燥。移除溶劑後，藉由矽膠管柱純化殘餘物以獲得化合物5a (3.0 g)。

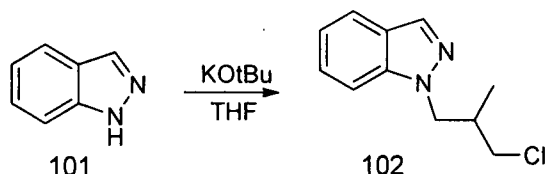
向化合物5a (3.0 g, 10 mmol)於THF中之溶液小心地添加LiAlH₄ (1.0 g, 26 mmol)。然後在氮氣氛下將混合物加熱至回流並保持1 h。

冷卻至室溫後，小心地添加50 mL乙酸乙酯。將果醬樣混合物過濾且用乙酸乙酯洗滌。用鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以獲得無色油狀化合物5b (1.2 g)。

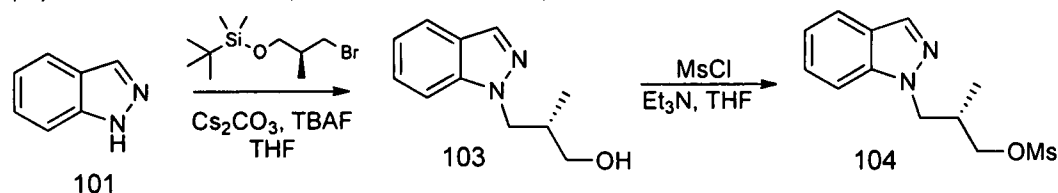
在0°C下向化合物5b (1.0 g, 3.95 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加NaH (1.0 g, 29.2 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1小時。然後再將混合物冷卻至0°C且添加碘甲烷(4.0 g, 28.2 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。將混合物於乙酸乙酯與水之間分配。分離有機相且用乙酸乙酯將水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物以獲得無色油狀化合物5c (0.6 g)。

將TFA (2 mL)添加緩慢至5c (0.6g, 2.24 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。在室溫下將混合物攪拌3 h後，移除溶劑，且然後將殘餘物溶解於20 ml DCM中，並藉由NaOH水溶液將pH調節至10-11且攪拌5-10 min。分離有機溶液並乾燥且濃縮，以獲得350 mg化合物25。產物未經進一步純化即使用。

(R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-1*H*-吲唑(102)

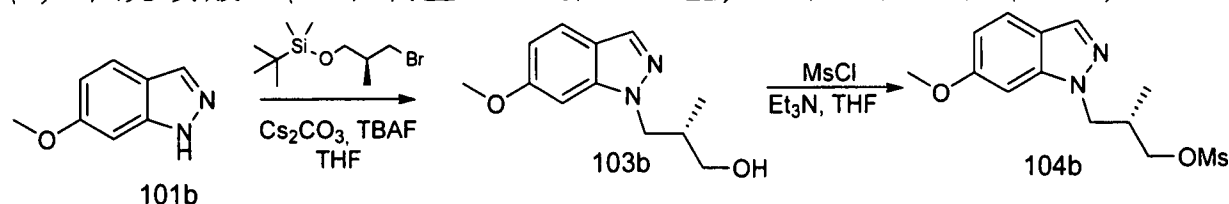


向反應燒瓶中裝填於無水THF (100 mL)中之吲唑101 (3.54 g, 30.0 mmol)。添加KOtBu (3.54 g, 31.5 mmol)且在室溫下將混合物攪拌1 h。然後添加(*R,S*)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(3.68 mL, 31.5 mmol)並在50 °C下將混合物攪拌過夜。用水驟冷反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。經Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷/乙酸乙酯2:1)純化粗產物以獲得標題化合物102 (4.66 g)。

(S)-甲磺酸3-(1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙基酯(104)

在70℃下將吡啶101 (2.41 g, 20.4 mmol)、((*S*)-3-溴-2-甲基丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(4.81 g, 19.0 mmol)及Cs₂CO₃ (10.03 g, 30.9 mmol)之溶液於DMF (40 mL)中攪拌過夜。將懸浮液冷卻至室溫，添加水，且用二乙醚萃取混合物。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且吸附於矽藻土上。急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷→正庚烷/乙酸乙酯95:5)後，獲得無色油狀粗1-[(*R*)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-甲基-丙基]-1*H*-吡啶。在室溫下向溶於THF (10 mL)中之此材料添加TBAF (四-正丁基氟化銨)於THF中之溶液(1.0 M, 12 mL, 12 mmol)，且將混合物攪拌過夜。將溶液吸附於矽藻土上，且急驟管柱層析(SiO₂；正庚烷→乙酸乙酯)後，獲得無色晶體狀(*R*)-3-吡啶-1-基-2-甲基丙-1-醇(103) (1.76 g, 45%)。

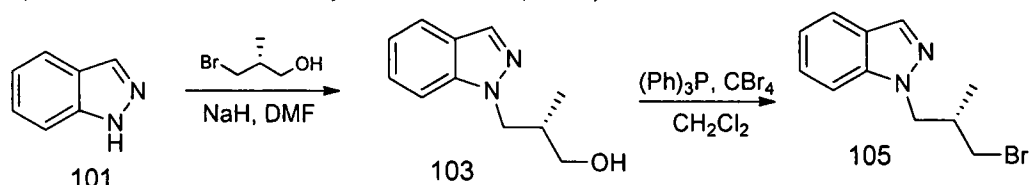
向乾燥反應燒瓶中裝填於THF (10 mL)中之化合物103 (1.5 mmol)、Et₃N (3.0 mmol)且冷卻至0℃。逐滴添加MsCl (0.19 mL, 2.45 mmol)。30 min後，添加1 M NaHCO₃水溶液(5 mL)，移除冷卻且將混合物攪拌10 min。用乙酸乙酯萃取混合物，並用水、0.5 M HCl、水、1 M NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，且蒸發至乾燥，以獲得定量產率之甲磺酸酯化合物104。

(S)-甲磺酸3-(6-甲氧基-1*H*-吡啶-1-基)-2-甲基丙基酯(104b)

化合物104b係根據與化合物104相同之程序合成。起始材料6-甲

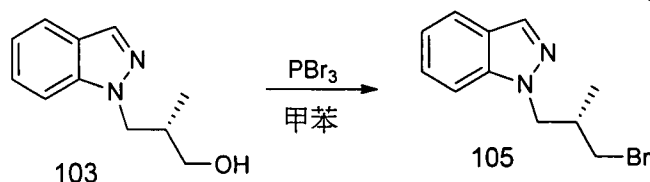
氧基-1H-吡啶係自例如Pure Chemistry Scientific公司購得。

(S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-1H-吡啶(105)



將吡啶101 (3 g, 0.025 mol)溶解於40 mL二甲基甲醯胺中，然後添加數小份60%氫化鈉(1.27 g, 0.032 mol)。在室溫下將混合物攪拌30分鐘，此時經由逐滴添加來添加(R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇(4.08 g, 0.027 mol)。在室溫下將反應混合物攪拌整個週末，且然後傾倒至150 mL水中。用兩份100 mL二乙醚萃取期望產物。經硫酸鎂乾燥合併之萃取物，且濃縮成含有未反應化合物101、化合物103及化合物103之相應位向異構體之黏性液體。利用矽膠層析(用1:1己烷/乙酸乙酯溶析)自此混合物分離純無色液體狀化合物103。產量：2.1 g (44%)；MS [M+H]⁺ 190.8；¹HNMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 0.97 (d, 3H) ppm。

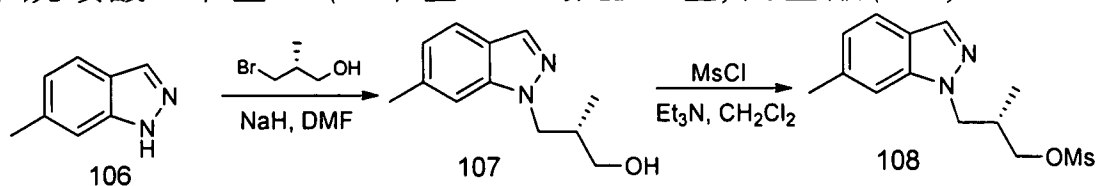
將醇103 (6.8 g, 0.036 mol)溶解於二氯甲烷(275 mL)中，且分別用三苯基磷(10.36 g)及四溴化碳(13.1 g)處理。在室溫下將溶液攪拌1.5小時，此時將溶劑濃縮至約50 mL (出現沈澱)。將漿液添加至矽膠墊中，用4:1己烷/乙酸乙酯溶析。合併含有產物之餾份(最小極性)且濃縮成黏性糖漿化合物105。產量：6.2 g (69%)；MS [M+H]⁺ 254.8



向化合物103 (0.666 g, 3.50 mmol)於甲苯(7.0 mL)中之攪拌溶液添加PBr₃ (0.329 mL, 3.50 mmol)。在55℃下將混合物攪拌1 h。將混合物冷卻至室溫，用飽和NaHCO₃驟冷，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。

用鹽水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)且濃縮。經由管柱層析純化所得油狀物，用20% EtOAc/己烷溶析，以獲得油狀化合物105 (0.200 g)。

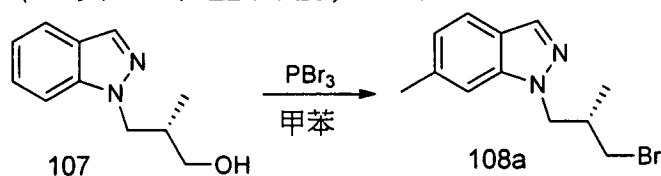
(S)-甲烷磺酸2-甲基-3-(6-甲基-1*H*-吡啶-1-基)丙基酯(108)



向6-甲基吡啶106 (1.0 g, 7.56 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液逐份添加NaH (0.454 g, 11.35 mmol)。在室溫下攪拌30 min。添加(R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇(0.833 mL, 7.94 mmol)。在55℃下將混合物攪拌20 h。將混合物濃縮，然後小心地用水稀釋，且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)且濃縮。經由管柱層析純化，用25%-45% EtOAc/己烷溶析，以獲得黃色油狀化合物107 (R)-3-(6-甲基-吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-醇(0.750 g)。

在0℃下向化合物107 (0.740 g, 3.62 mmol)及Et₃N (1.01 mL, 7.24 mmol)於CH₂Cl₂ (8.0 mL)中之混合物逐滴添加MsCl (0.446 mL, 5.79 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1.5 h。用飽和NaHCO₃小心地驟冷，且用水稀釋。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機萃取物，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。在高真空下乾燥以獲得深黃色油狀化合物108，(R)-甲烷磺酸3-(6-甲基-1*H*-吡啶-1-基)-丙基酯(1.0 g)。未實施進一步純化。

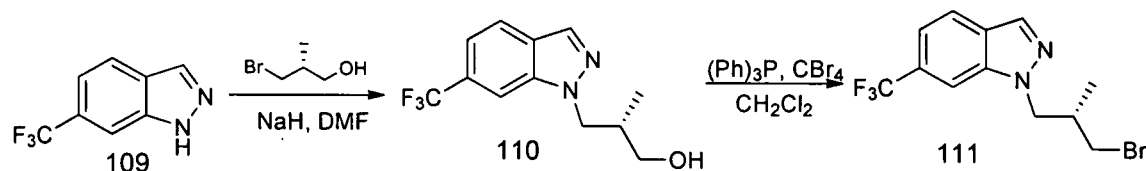
(S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-甲基-1*H*-吡啶(108a)



將化合物107 (640 mg, 3.13 mmol)溶解於30 mL無水甲苯中。緩慢添加三溴化磷(0.445 mL, 4.72 mmol)。將反應混合物加熱至55℃並

保持1 h且冷卻至室溫。用EtOAc及飽和NaHCO₃溶液將反應混合物稀釋至pH>8。分離各層，且用EtOAc將水層萃取三次。用飽和NaCl溶液洗滌合併之有機物且經MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟層析(於己烷中之15% EtOAc)純化粗產物，以獲得黃色油狀期望產物108a (240 mg, 29%)。MS及NMR與結構一致。

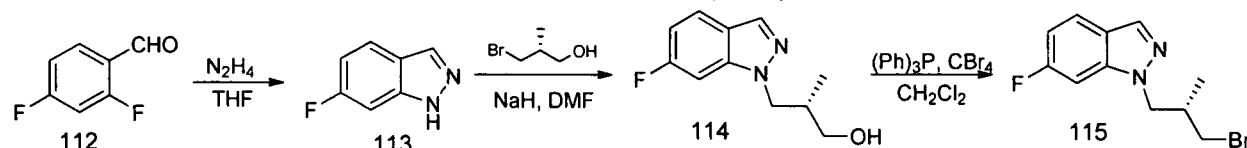
(S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶(111)



向6-三氟甲基吡啶109 (1.50 g, 8.06 mmol)於DMF (35.0 mL)中之攪拌溶液逐份添加NaH (0.450 g, 11.25 mmol)。在室溫下攪拌30 min。添加NaI (0.420 g, 2.80 mmol)，然後添加(R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇(1.89 mL, 18.02 mmol)。在55℃下將混合物攪拌20 h。將混合物濃縮，然後小心地用水稀釋，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)且濃縮。經由管柱層析純化，用40%-50% EtOAc/己烷溶析，以獲得黃色油狀化合物110 (1.04 g)。

向110 (1.40 g, 4.03 mmol)於CH₂Cl₂ (23.0 mL)中之攪拌溶液添加PPh₃ (1.31 g, 5.01 mmol)。在室溫下攪拌10 min。添加CBr₄ (1.49 g, 4.49 mmol)並在室溫下將混合物攪拌3 h。用水洗滌混合物，用CH₂Cl₂ (3 × 90 mL)萃取，乾燥(MgSO₄)且濃縮。經由管柱層析純化，用20%-30% EtOAc/己烷溶析，以獲得淡黃色油狀化合物111 (0.83 g)。

(S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶(115)



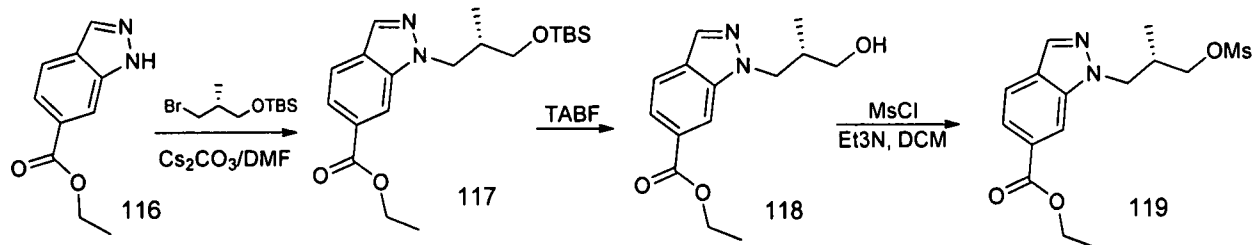
向2,4-二氟苯甲醛112 (4.0 g, 28.15 mmol)於THF (18.0 mL)中之攪拌溶液添加肼(24.0 mL, 763 mmol)。在105℃下將混合物攪拌2.5天。

將混合物濃縮至其體積之1/3。添加水且產物沈澱析出。過濾掉固體，用大量水洗滌且在真空爐中乾燥，以獲得亮黃色固體狀化合物113 (1.20 g)。未實施進一步純化。

向化合物113 (0.90 g, 6.61 mmol)於DMF (25.0 mL)中之攪拌溶液逐份添加NaH (0.370 g, 9.25 mmol)。在室溫下攪拌30 min。添加NaI (0.34 g, 2.26 mmol)，然後添加(R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇(0.831 mL, 7.92 mmol)。在54℃下將混合物攪拌18 h。將混合物濃縮，然後小心地用水稀釋，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)且濃縮。經由管柱層析純化，用40% EtOAc/己烷溶析，以獲得無色油狀化合物114 (0.63 g)。將此化合物與另一批次合併，總共為0.850 g。

向化合物114 (0.85 g, 4.08 mmol)於CH₂Cl₂ (20.0 mL)中之攪拌溶液添加PPh₃ (1.34 g, 5.09 mmol)。在室溫下攪拌10 min。添加CBr₄ (1.4 g, 4.22 mmol)且在室溫下將混合物攪拌4 h。用水洗滌混合物，用CH₂Cl₂ (3 × 100 mL)萃取，乾燥(MgSO₄)並濃縮。經由管柱層析純化，用70%-60%己烷/EtOAc溶析，以獲得深黃色油狀化合物115 (0.78 g)。

(S)-1-(2-甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)-1*H*-吡啶-6-甲酸乙酯(119)



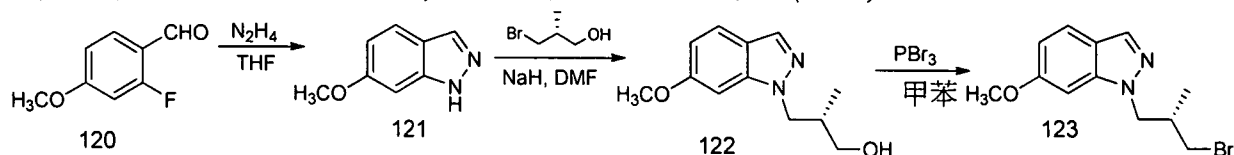
在70℃下在氮惰性氣氛下，將化合物116 (360mg, 1.89mmol)、化合物(R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (502mg, 1.89mmol)、Cs₂CO₃ (1.0g, 3.08mmol)於DMF (25 mL)中之混合物攪拌過夜。然後蒸發溶劑且藉由急驟層析(矽膠，PE/EA = 50:1)純化殘餘物，以產生化合物117 (319

mg，產量：44.9%)。LC-MS (ESI): 377 [M+H]⁺

在室溫下將化合物117 (319mg, 0.848mmol)及TBAF (221 mg, 0.848 mmol)於20 ml THF中之混合物攪拌過夜。完成後，在真空下將所得溶液濃縮至乾燥，以獲得化合物118之粗產物。藉由急驟層析(矽膠，PE/EA = 1:1)純化粗製物以獲得化合物118 (220 mg，產量：99%)。LC-MS (ESI): 263 [M+H]⁺

向乾燥燒瓶中裝填化合物118 (220 mg, 0.84 mmol)及三乙胺(254 mg, 2.52 mmol)，且用冰浴將混合物冷卻至0°C。在相同溫度下逐滴添加MsCl (209 mg, 1.34 mmol)。1.5小時後，移除冷卻且將混合物攪拌10 min。用乙酸乙酯萃取混合物，並用水、0.5 M HCl、水、1 M NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，且蒸發至乾燥。藉由急驟層析(矽膠，PE/EA = 10:1)純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物119 (260 mg，產量：91%)。LC-MS (ESI): 341 [M+H]⁺

(S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶(123)



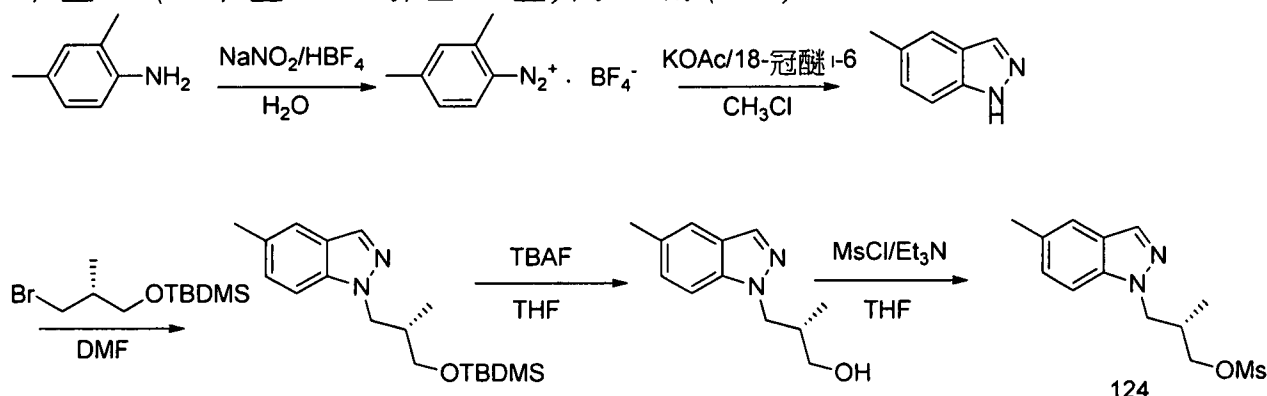
向2-氟-4-甲氧基苯甲醛120 (2.0 g, 12.97 mmol)於THF (20.0 mL)中之攪拌溶液添加肼(12.9 mL, 410.5 mmol)。在95°C至110°C下將混合物攪拌3天。將混合物濃縮至其體積之1/3。添加水且產物沈澱析出。過濾掉固體，用大量水洗滌且在真空爐中乾燥，以獲得白色固體狀化合物121 (1.25 g, 65%)。未實施進一步純化。

向化合物121 (1.20 g, 8.10 mmol)於DMF (25.0 mL)中之攪拌溶液逐份添加NaH (0.453 g, 11.32 mmol)。在室溫下攪拌30 min。添加(R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇(0.888 mL, 8.39 mmol)。在52°C下將混合物攪拌48 h。將混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。

用水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO_4)且濃縮。經由管柱層析純化所得油狀物，用30%-50% EtOAc/己烷溶析，以獲得無色油狀化合物122 (0.540 g, 30%)。將此化合物與另一批次合併，總共為0.885 g，用於下一步驟。

向化合物122 (0.885 g, 3.88 mmol)於甲苯(15.0 mL)中之攪拌溶液添加 PBr_3 (0.451 mL, 4.80 mmol)。在55°C下將混合物攪拌20 h。將混合物冷卻至室溫，用飽和 NaHCO_3 驟冷，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO_4)且濃縮。經由管柱層析純化所得油狀物，用40%-50% EtOAc/己烷溶析，以獲得油狀化合物123 (0.400 g, 35%)。

(S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇(124)



在-10°C下向2,4-二甲基苯胺(10 g)於140 ml HBF_4 (於 H_2O 中之40%)中之溶液緩慢添加 NaNO_2 (6.36 g)於水中之溶液。形成沈澱。混合物變成紅色且在0°C下攪拌1 h。將固體過濾且用丙酮及乙醚洗滌，以獲得2,4-二甲基苯重氮四氟硼酸酯(5.25 g)。將化合物(5.25 g)添加至乙酸鉀(4.72 g)及18-冠醚-6 (0.31 g)於200 ml氯仿中之混合物中。在氮氣氛下將混合物攪拌13 h，且此後過濾。用水洗滌濾液，經 Na_2SO_4 乾燥，在真空下濃縮，以獲得5-甲基-1H-吡啶(1.0 g)。

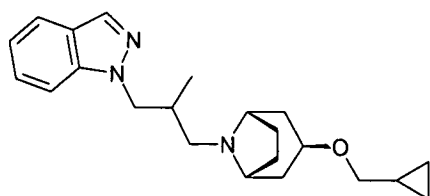
在50°C下將5-甲基-1H-吡啶(760 mg)、((R)-3-溴-2-甲基丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(1.59 g)及 CsCO_3 於DMF中攪拌15 h，且此後

將懸浮液冷卻至室溫，添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物，且用水及鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由急驟管柱層析(SiO_2 :石油醚/乙酸乙酯20:1)純化，以獲得(S)-1-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡啶之無色油狀物(1.12 g)。

在室溫下向(S)-1-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡啶(1.07 g)之溶液添加TBAF (0.77 g)之10 ml THF溶液，並將混合物攪拌過夜，且此後將混合物濃縮且藉由急驟管柱層析(SiO_2 :石油醚/乙酸乙酯3:1)純化，以獲得(S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇(660 mg)。

在 0°C 下向(S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇(660 mg)及 Et_3N (1108 mg)於40 ml THF中之溶液緩慢添加 MsCl (738 mg)，並在 0°C 下將混合物攪拌1.5 h，且此後添加20 ml 5% NaHCO_3 水溶液，並藉由乙酸乙酯萃取有機層，且經硫酸鈉乾燥，並此後在真空下濃縮，以獲得(S)-甲磺酸2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)丙基酯(124) (0.75 g)。

實例1 - 1-(3-((1R,3r,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(301)

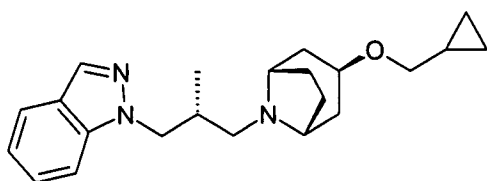


向4 mL瓶中裝填於DMF (1 mL)中之(R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-1H-吡啶102 (0.125 g, 0.60 mmol)、3 α -環丙基甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷4 (0.054 g, 0.30 mmol)、 NaI (0.149 g, 1.00 mmol)及 K_2CO_3 (0.138 g, 1.00 mmol)，且在 95°C 下攪拌2天。向反應混合物添加水且於乙酸乙酯中萃取產物。藉由陽離子交換管柱層析純化粗產物，且然後實施急驟管柱層析(SiO_2 ; 乙酸乙酯)，以獲得標題化合物301 (0.033

g)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.01 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.82 - 1.60 (m, 8H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.34 - 0.30 (m, 2H), 0.04 - 0.01 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 140.0, 132.5, 125.8, 123.8, 120.9, 120.2, 109.4, 72.6, 72.3, 59.8, 58.7, 57.2, 53.1, 36.1, 35.9, 34.4, 26.7, 25.9, 16.9, 10.9; HPLC-MS (乙酸銨) [M+H]⁺ = 354.38。

將產物溶解於丙酮中，且添加溶於丙酮中之草酸。過濾所形成之晶體且用丙酮洗滌，以獲得呈草酸鹽301S (0.031 g，總產率23%)形式之標題化合物。

實例2 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(302)

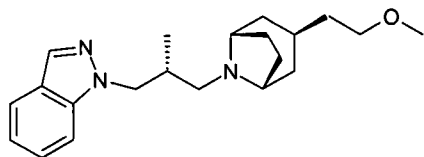


混合化合物104與胺4 (2.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA) (2.3 mmol)及THF (1 mL)，且在60℃下振盪過夜。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用1 M NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。急驟管柱層析(SiO₂；乙酸乙酯)後，獲得標題化合物302 (0.209 g, 28%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (br s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 3.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.31 - 1.75 (m, 11H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.52 - 0.46 (m, 2H), 0.21 - 0.16 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 139.9, 132.5, 125.8,

123.8, 120.9, 120.2, 109.4, 72.6, 72.3, 59.8, 58.7, 57.2, 53.0, 36.1, 35.9, 34.3, 26.5, 25.9, 16.9, 10.9, 2.8 ; HPLC-MS (乙酸銨) $[M+H]^+ = 354.14$ 。

將化合物302溶解於丙酮中，且添加溶於丙酮中之草酸。過濾所形成之晶體且用丙酮洗滌，以獲得呈草酸鹽(302S)形式之標題化合物。

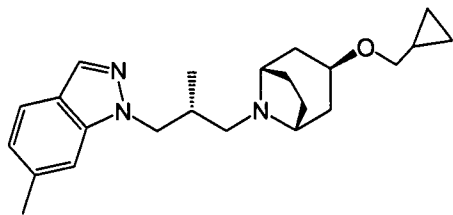
實例3 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(303)



將化合物15 (610 mg, 3.6 mmol)及105 (455 mg, 1.8 mmol)溶解於20 mL無水乙腈中。在室溫下將反應混合物攪拌3天。移除溶劑且藉由急驟層析(於CH₂Cl₂中之5% MeOH*，MeOH* = 於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH)純化粗產物92，以獲得淡黃色透明油狀期望產物化合物92 (300 mg, 49%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.37 (t, J= 6.8Hz, 2H), 3.32 (s, 3 Hz), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.31-2.09 (m, 5H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.75-1.75 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 140.2, 132.7, 126.0, 124.0, 121.1, 120.4, 109.7, 72.2, 60.1, 59.0, 58.8, 57.0, 53.3, 38.2, 36.4, 36.2, 34.6, 27.7, 27.2, 25.1, 17.1 ; HPLC-MS (乙酸銨) $[M+H]^+ = 342.2$ 。

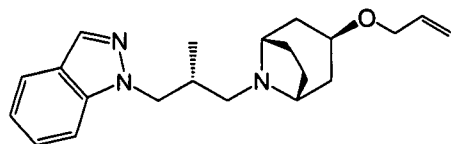
將化合物303溶解於丙酮中，且添加溶於丙酮中之草酸。過濾所形成之晶體且用丙酮洗滌，以獲得呈草酸鹽(303S)形式之標題化合物。

實例4：1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶(304)



向化合物108 (0.736 g, 2.60 mmol)及化合物4 (0.530 g, 2.92 mmol)於THF (24.0 mL)中之攪拌溶液逐滴添加HMDS (1.10 mL, 5.30 mmol)。在46℃下攪拌3天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用EtOAc (100%)溶析，以獲得黃色油狀化合物304 (0.058 g)。

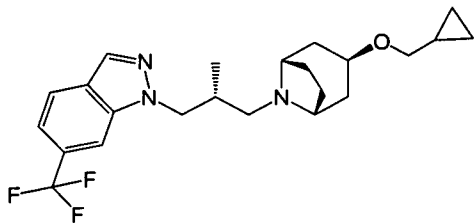
實例5 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(烯丙基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(305)



將化合物17 (0.28 g, 1.68 mmol)溶解於3 mL無水乙腈中，然後逐滴添加溴化物105 (0.214 g, 0.84 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液。在室溫下將溶液攪拌3天，且然後在真空中濃縮。將粗混合物溶解於二氯甲烷中，且添加至矽膠管柱中，用於二氯甲烷中之5%氨/甲醇溶析。合併僅含有產物之餾份且濃縮，以獲得淡黃色液體狀化合物305。產量：0.193 g (67%)。

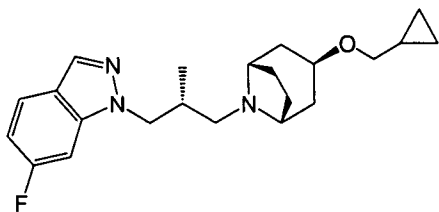
將化合物305溶解於丙酮中，且添加溶於丙酮中之草酸。過濾所形成之晶體且用丙酮洗滌，以獲得呈草酸鹽(3035)形式之標題化合物。

實例6 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶(306)



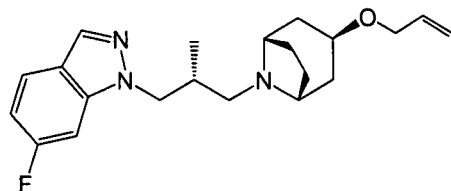
向化合物109 (0.407 g, 1.26 mmol)於CH₃CN (5.0 mL)中之攪拌溶液添加化合物4 (0.458 g, 2.52 mmol)。在室溫下攪拌4天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 5% MeOH/EtOAc溶析。藉由將油狀物溶解於MTBE (3.0 mL)中且添加草酸(0.040 g)於MTBE (2.0 mL)中之溶液將所得油狀物轉化成草酸鹽。將混合物濃縮以獲得灰白色固體狀化合物306 (0.125 g)。

實例7 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶(307)



向化合物115 (0.180 g, 0.664 mmol)於CH₃CN (3.0 mL)中之攪拌溶液添加化合物4 (0.240 g, 1.32 mmol)。在室溫下攪拌3天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 100%丙酮溶析為油狀物307。藉由將油狀物溶解於MTBE (3.0 mL)中且添加草酸(0.036 g)於MTBE (2.0 mL)中之溶液將所得油狀物307轉化成草酸鹽。將混合物濃縮以獲得灰白色固體狀化合物307S (0.200 g)。

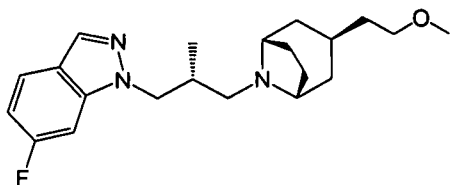
實例8 - 1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶(308)



向化合物115 (0.30 g, 1.10 mmol)於CH₃CN (5.0 mL)中之攪拌溶液

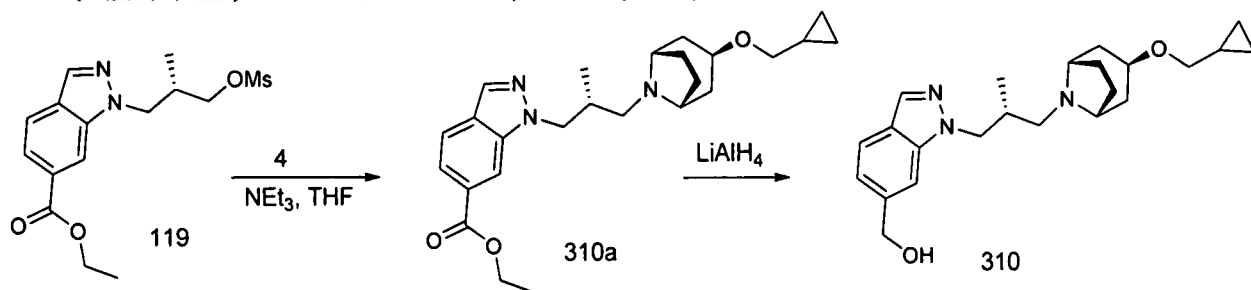
添加化合物17 (0.37 g, 2.21 mmol)。在室溫下攪拌5天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 100%丙酮溶析為油狀物308。藉由將油狀物溶解於MTBE (3.0 mL)中且添加草酸(0.045 g)於MTBE (2.0 mL)中之溶液將所得油狀物308轉化成草酸鹽。將混合物濃縮以獲得灰白色固體狀化合物308S (0.220 g)。

實例9 - 1-((R)-3-(3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶(309)



向化合物115 (0.30 g, 1.10 mmol)於CH₃CN (5.0 mL)中之攪拌溶液添加化合物15 (0.374 g, 2.21 mmol)。在室溫下攪拌5天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 100%丙酮溶析，以獲得油狀化合物309。藉由將油狀物溶解於MTBE (3.0 mL)中且添加草酸(0.052 g)於MTBE (2.0 mL)中之溶液將所得油狀物309轉化成草酸鹽。將混合物濃縮以獲得灰白色固體狀化合物309S (0.210 g)。

實例10 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶-6-基)甲醇(310)



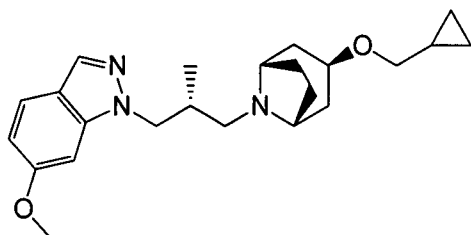
混合化合物119 (260 mg, 0.765 mmol)與化合物4 (207 mg, 1.147 mmol)、DIPEA (296 mg, 2.294 mmol)及THF (10mL)，且在60℃下攪拌三天。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用1 M NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且蒸發至乾燥。藉由急驟層析

(矽膠，PE/EA= 2:1)純化殘餘物，且藉由反相層析(C_{18} ，25%甲醇/水)進一步純化，以獲得化合物310a (60 mg，產量：18.5%)。

將含有 $LiAlH_4$ (17 mg, 0.470 mmol)於THF (10 ml)中之懸浮液之100 ml圓底燒瓶置於冰水浴中。向此攪拌懸浮液逐滴添加化合物310a (60 mg, 0.141 mmol)於THF (5ml)中之溶液，且將此反應混合物再攪拌2小時。完成後，過濾所得懸浮液，且將濾液蒸發至乾燥。藉由急驟層析(矽膠，EtOAc)、且然後藉由反相層析(C_{18} ，30% CH_3CN /水)純化殘餘物，以獲得化合物310 (37 mg，產量：68.4%)。LC-MS (ESI): 384 $[M+H]^+$

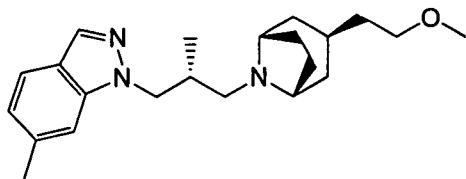
在室溫下將化合物310 (72 mg, 0.188 mmol)及草酸(17 mg, 0.188 mmol)於10 ml丙酮中之混合物攪拌1 h。過濾所形成之晶體，用丙酮洗滌且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀呈草酸鹽形式之化合物310S (26 mg，產率29.2%)。LC-MS (ESI): 384 $[M+H]^+$

實例11 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-3-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶(311)



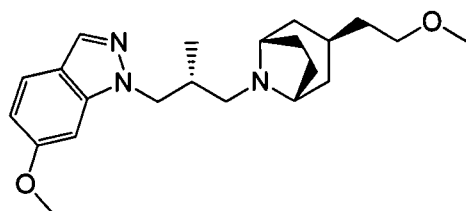
向化合物123 (0.40 g, 1.41 mmol)於 CH_3CN (8.0 mL)中之攪拌溶液添加化合物4 (0.512 g, 2.82 mmol)。在室溫下攪拌3天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 5% MeOH/EtOAc溶析，以獲得深色油狀化合物311 (0.165 g, 30%)。

實例12 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-3-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶(312)



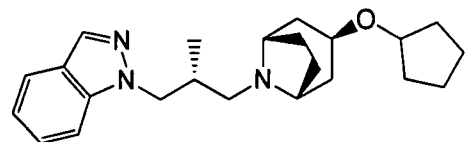
將化合物15 (302 mg, 1.78 mmol)及108a (238 mg, 0.89 mmol)溶解於10 mL無水乙腈中。在室溫下將反應混合物攪拌3天。移除溶劑且藉由急驟層析(於CH₂Cl₂中之5% MeOH*，MeOH* = 於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH)純化粗產物，以獲得淡黃色透明油狀期望產物化合物312 (117 mg, 37%)。

實例13 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶(313)



將化合物15 (446 mg, 2.63 mmol)及(S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶(373 mg, 1.32 mmol)溶解於25 mL無水乙腈中。在室溫下將反應混合物攪拌3天。移除溶劑且藉由急驟層析(於CH₂Cl₂中之5% MeOH*，MeOH* = 於MeOH中之10% 7M NH₃/MeOH)純化粗產物，以獲得淡黃色透明油狀期望產物化合物313 (87 mg, 18%)。亦獲得額外量之污染有雜質之產物。

實例14 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環戊基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(314)

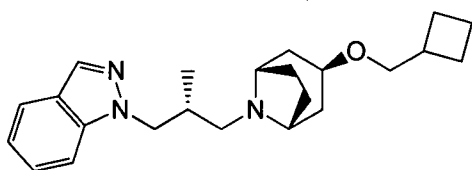


向化合物104 (412 mg, 1.5 mmol)及18 (300 mg, 1.5 mmol)於THF (15 mL)中之溶液添加TEA (454 mg, 4.5 mmol)。在60℃下在N₂下將混合物攪拌約三天。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(30 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由層析(DCM /

Et₃N = 100:1 - 50:1)純化殘餘物以獲得黃色油狀化合物314 (55 mg)。

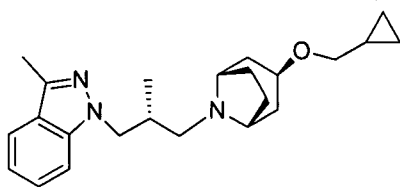
向化合物314 (55 mg, 0.15 mmol)於CH₃COOEt (2 mL)中之溶液緩慢添加草酸(13 mg, 0.15 mmol)於醚(2 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌0.5 h。過濾懸浮液且用醚(2 mL)洗滌，以獲得白色固體狀化合物314S (46 mg，純度為98.5%)。

實例15 - 1-((R)-3-(3-(環丁基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吲唑(315)



向化合物105 (0.453 g, 1.79 mmol)於CH₃CN (8.0 mL)中之攪拌溶液添加化合物22 (0.70 g, 3.58 mmol)。在室溫下攪拌3天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 5% MeOH/EtOAc溶析，以獲得深色油狀化合物315 (0.332 g)。

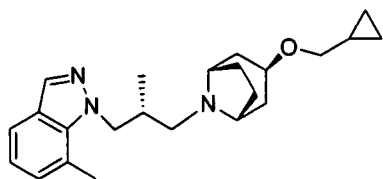
實例16 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吲唑(316)



在0℃下在氮氣氛下向起始材料23 ((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇) (161 mg)、3-甲基-1H-吲唑(100 mg，自例如Sigma Aldrich購得)及PPh₃ (500 mg)之THF (8 ml)溶液逐滴添加DEAD (偶氮二甲酸二異丙基酯) (386 mg)。在室溫下將混合物攪拌過夜。藉由急驟管柱層析獲得1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吲唑(0.04 g)。產率：17.2%；m/z = 368[M+H]⁺

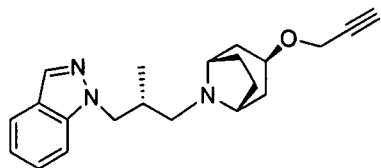
實例17 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲

基丙基)-7-甲基-1H-吡啶(317)



在0℃下在氮氣氛下向起始材料23 ((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇) (161 mg)、7-甲基-1H-吡啶(100 mg，自例如Sigma Aldrich購得)及PPh₃ (500 mg)之THF (8 ml)溶液逐滴添加DEAD (偶氮二甲酸二異丙基酯) (386 mg)。在室溫下將混合物攪拌過夜。藉由急驟管柱層析獲得1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-吡啶(0.04 g)。產率：4.3%； $m/z = 368[M+H]^+$ 。

實例18 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(318)

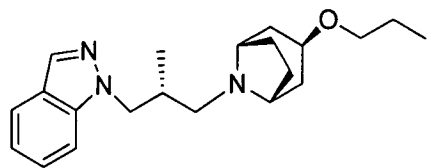


向起始材料104 (455 mg, 1.69 mmol)及起始材料16 (400 mg, 2.42 mmol)於15 ml THF中之溶液添加TEA (512 mg, 5.07 mmol)。在60℃下在N₂下將混合物攪拌約三天。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(30 mL)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮且藉由矽膠(乙酸乙酯:石油醚=1:5至1:1)純化，以獲得1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(50 mg, 8.8%)。

將50 mg化合物318溶解於6 ml醚中，然後將於6 ml醚中之草酸二水合物19 mg添加至溶液中。在室溫下將混合物攪拌過夜。濃縮以獲得白色固體。將固體溶解於丙酮中，用醚沈澱，獲得白色粉末狀1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲

基丙基)-1*H*-吡啶草酸酯 (318s) (45 mg, 71%) ; ESI-MS m/z : 338.3[M+H]⁺。

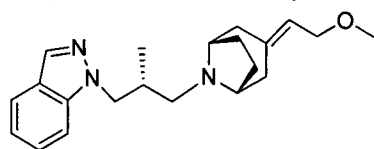
實例19 - 1-((*R*)-3-(3-(丙氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶(319)



向起始材料104 (450 mg, 1.68 mmol)及起始材料24 (288 mg, 1.70 mmol)於15 ml THF中之混合物添加TEA (509 mg, 5.04 mmol)。在60℃下在N₂下將混合物攪拌約三天。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(30 mL)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮。藉由管柱層析(DCM/MeOH=100:1-20:1)純化殘餘物，以獲得1-((*R*)-3-(3-(丙氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-吡啶 (69 mg, 12%) ; LC-MS (ESI): 342[M+H]⁺

向1-((*R*)-3-(3-(丙氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶(69 mg, 0.202 mmol)於3 ml丙酮中之溶液逐滴添加於1 ml丙酮中之草酸二水合物(26 mg, 0.206 mmol)。在室溫下將混合物攪拌5 h。移除溶劑且獲得1-((*R*)-3-(3-(丙氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶草酸酯(319s) (60 mg) ; LC-MS (ESI): 342[M+H]⁺。

實例20 - 1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶(320)

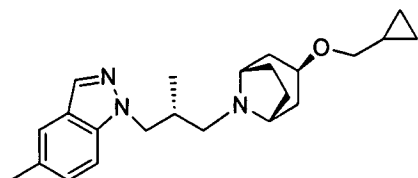


向起始材料104 (450 mg, 1.68 mmol)及起始材料25 (300 mg, 1.79 mmol) 於15 ml THF中之溶液添加TEA (509 mg, 5.04 mmol)。在60℃下在N₂下將混合物攪拌約三天。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合

物，用鹽水(30 mL)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮且藉由矽膠(DCM / Et₃N = 100:1 - 50:1)純化，以獲得1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吲唑(320) (60 mg)。

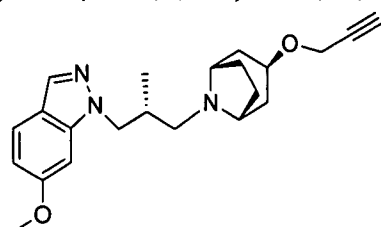
向1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吲唑於乙酸乙酯中之溶液(3 mL)緩慢添加草酸二水合物(23 mg, 0.18 mmol)於醚(3 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌0.5 h。過濾懸浮液且用醚(3 mL)洗滌，以獲得白色固體狀1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吲唑草酸酯(320s) (60 mg)；ESI-MS *m/z* : 340.3[M+H⁺]

實例21 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吲唑(321)



在5 mL THF中混合起始材料124 (0.35 g)與起始材料4 (0.27 g)及Et₃N (0.25 g)。在40°C下將所得混合物攪拌5天。此後將水添加至混合物中並藉由乙酸乙酯萃取有機層，用1 M NaHCO₃及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，並藉由急驟管柱層析(SiO₂:乙酸乙酯)純化殘餘物，以獲得1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吲唑(321) (30 mg)。

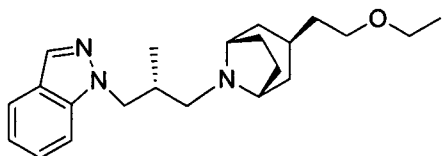
實例22 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吲唑(322)



向起始材料104b (380 mg, 1.28 mmol)及起始材料16 (215 mg, 1.30 mmol)於15 ml THF中之溶液添加TEA (388 mg, 3.84 mmol)。在60℃下在N₂下將混合物攪拌約三天。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(30 mL)洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮且藉由矽膠(乙酸乙酯:石油醚= 1:5至1:1)純化，以獲得1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶(80 mg, 17%)。

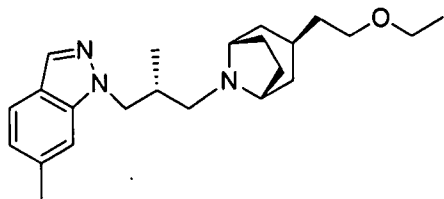
將80 mg 1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶溶解於6 ml 醚/丙酮(1:1)中，然後將於8 ml 醚中之27 mg草酸二水合物添加至溶液中。在室溫下將混合物攪拌過夜，過濾且凍乾，以獲得白色粉末狀1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶草酸酯(322s) (65 mg, 68%)；ESI-MS *m/z*: 368.3[M+H⁺]

實例23 - 1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶(323)

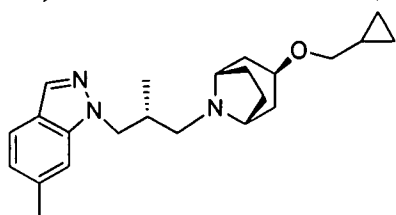


將起始材料105 (100 mg)及起始材料13 (72 mg)溶解於無水甲苯中，且在90℃下加熱過夜。此後在真空下蒸發混合物，藉由DCM萃取，用鹽水洗滌，乾燥且在真空中蒸發，以獲得粗油狀物。在矽膠上純化粗製物，藉由於DCM中之1% (NH₃/MeOH)溶析，以獲得1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶(323)，產率為14.3% (20 mg)；LCMS: 356 [ESI, M+H⁺]。

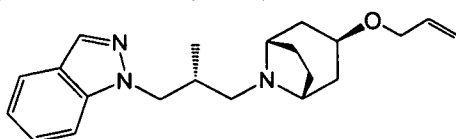
實例24 - 1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-

8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶(324)

向化合物108 (450 mg, 1.59 mmol)及化合物13 (291 mg, 1.59 mmol)於THF 15 ml中之溶液添加TEA (482 mg, 4.77 mmol)。在60℃下在N₂下將混合物攪拌約5天。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用鹽水洗滌。經無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由急驟層析(含有1% MeOH之DCM)獲得1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶(324) (64mg)。

實例25 - 1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶(325)

在5 ml THF中混合化合物108 (0.35 g)與化合物4 (0.27 g)及Et₃N (0.25 g)。在40℃下將所得混合物攪拌5天。此後將水添加至混合物中並藉由乙酸乙酯萃取有機層，用1 M NaHCO₃及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，並藉由急驟管柱層析(SiO₂:乙酸乙酯)純化殘餘物，以獲得1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶(325) (29 mg)，亦在實例4中例示為化合物(304)

實例26 - 1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶(326)

向化合物105 (0.28 g, 1.10 mmol)於CH₃CN (5.0 mL)中之攪拌溶液添加化合物17 (0.37 g, 2.21 mmol)。在室溫下攪拌5天。將混合物濃縮，然後經由管柱層析純化，用100% EtOAc - 100%丙酮溶析，獲得化合物326。藉由將油狀物溶解於MTBE (3.0 mL)中且添加草酸(0.045 g)於MTBE (2.0 mL)中之溶液將所得油狀物326轉化成草酸鹽。將混合物濃縮以獲得灰白色固體狀化合物326S (0.220 g)。

在使用蕈毒鹼受體亞型M₁、M₂及M₃ R-SAT分析之分析中測試化合物的篩選

基本上如前文所闡述對人類M₁、M₂及M₃蕈毒鹼乙醯膽鹼受體實施受體選擇及擴增分析(RSATTM) (Spalding等人，2002; 2006)。簡言之，使NIH-3T3細胞於96孔組織培養板中生長至70%至80%鋪滿。根據製造商之方案使用Superfect試劑(QIAGEN, Valencia, CA)用質體DNA轉染細胞。16-22小時後，將培養基更換成含有以下物質之DMEM：1% PSG、0.5%牛血清、替代牛血清之25% Ultraculture合成補充物(Cambrex, Walkersville, MD)及所指示濃度之配體。然後使細胞於含有5%環境CO₂之加濕氣氛中生長4至6天。然後自板移除培養基，且藉由添加o-硝基苯基-D-吡喃半乳糖苷(於含有5% NP-40洗滌劑之磷酸鹽緩衝鹽水中)來量測β-半乳糖苷酶活性。在分光光度計板讀取器(Titertek, Helsinki, Finland)中在420 nM下量測所得比色反應。所有數據代表三孔之平均值且係使用電腦程式Excel Fit來分析，且使用最小平方擬合分析使用GraphPad Software公司(San Diego, CA)軟體來測定EC₅₀。

展示本文所闡述若干化合物之激動劑活性之結果呈現於下表1中。

表 1. 對 蕈 毒 鹼 受 體 之 活 性 .

化合物	M1 PEC50 平均值	M1 EFF% 平均值	M2 PEC50 平均值	M2 EFF% 平均值	M3 PEC50 平均值	M3 EFF% 平均值	M1 GTP γ S PEC50 平均值	M1 GTP γ S EFF% 平均值
302S	8.9	111	7.6	153	6.8	12	8.5	98
303S	8.4	121	7.1	102	-	8	7.2	67
304	8.9	110	7.6	108	7.4	9	8.3	67
305	8.1	115	6.9	107	-	4	7.1	70
307	9.5	156	7.7	198	7.3	19	8.0	63
308	8.9	131	7.4	152	6.3	18	7.1	66
309	9.4	123	7.5	176	6.9	18	7.3	53
310s	7.5	96		27		6	6.2	62
311	8.0	120	6.9	65		2	7.3	55
312	9.3	105	7.5	137	6.3	17	7.9	64
313	8.2	116	7.3	111		7	7.4	49
314s	8.4	104	7.3	74		8	7.6	48
315	8.1	100	7.3	47		5	7.3	36
316	7.9	78	6.6	81	-	5	7.5	88
317	7.6	81	6.9	46	-	2	7.0	85
318s	8.0	122	7.2	92	-	8	7.1	66
319s	8.1	111	7.5	102	-	3	6.7	63
320s	8.2	109	7.2	90	-	8	6.8	60
321	7.9	75	8.1	19	-	3	7.2	56
322s	8.0	86	7.1	44	-	5	7.1	42
323	9.1	66	7.8	34	-	-2	7.7	32
324	9.1	82	7.9	45	-	17	8.2	31
325	8.9	110	7.6	108	7.4	9	8.3	67
326s	8.1	115	6.9	107	-	4	7.1	70
比較實例								
毛果芸香鹼	5.8	94	5.8	90	5.4	56	6.1	67
比較化合物2	9.0	126	7.1	52	7.1	30	7.9	32

表1：pEC50係引起化合物50%最大效應之濃度之負對數，且EFF%係與參考化合物碳酸酐酶之設定為100%之最大效應相比的功效%；GTP γ S為GTP γ S結合分析，且關於實施分析之方法之詳細描述已由Bradley等人公開於Neuropharmacology 58 (2010)第365-373頁中。毛果芸香鹼係非選擇性蕁毒鹼受體激動劑且比較化合物2係先前已知之蕁毒鹼受體激動劑(AC00263201)

IOP降低效應

在雷射誘導之單側高眼壓之清醒食蟹猴(*Cynomolgus monkey*)中在t=0 (投用前不久)、2 h、4 h、6 h、24 h時藉由觸平眼壓計來量測眼內壓(IOP)。向高壓眼睛經表面投與單一劑量之測試化合物，同時給予對側眼睛媒劑。使用在投與滴眼劑之前(0小時)獲取之眼內壓作為基線值。在整個實驗進程中評估所有動物之出瞳徑變化及表觀不適度。使用Student之配對t-測試進行統計比較。若P值小於0.05，則認為差異在統計上顯著。峰值IOP在前6 h內之減小表示為自基線IOP值(TDFB)之變化%。利用本文所揭示化合物之峰值IOP的降低大於比較化合物2 (圖1)。由化合物引起之IOP減小持續至少24 h。在活體外M1 GTP γ S分析中，本文所揭示之該等化合物亦展現大於比較化合物2之功效(表1)。圖1顯示對於本文所揭示化合物，在猴IOP降低實驗之峰值功效%與M1 GTP γ S分析之功效%之間存在相關(P=0.05，R²=0.51)。

眼淚分泌之方法

比較本文所揭示化合物(302s、303s及305)與比較化合物2及/或毛果芸香鹼。輕柔地捏住首次接受試驗之清醒balb/c小鼠之頸部，且藉由將Zone Quick無菌標準化酚紅絲線於右眼結膜囊下方放置30秒來量測眼淚產生。記錄眼淚距離(mm)。小鼠未經麻醉或以其他方式使其鎮靜。量測基線處之眼淚分泌，然後將0.1% 302s、303s或305或媒劑之5 μ l液滴或0.2%毛果芸香鹼之20 μ l標準液滴施加至每只眼睛，且在

投用後1小時、3小時、6小時及/或24小時時再量測眼淚分泌。藉由重複量測ANOVA與媒劑進行事後Bonferroni比較來分析數據。所有數據顯示於圖2及表2中。在最長時程研究(毛果芸香鹼24小時研究)中，與媒劑相比，化合物(302s)及毛果芸香鹼在投用後3小時及6小時時顯示統計上顯著之改良的眼淚分泌，且化合物302s在24小時時顯示顯著性趨勢，但比較化合物2對眼淚分泌之效應與媒劑顯著不同。在所有時間點下，化合物對眼淚分泌之增強超過毛果芸香鹼之效應。其他細節可見於圖2中。在使用相同方法之其他研究(參見表2)中顯示，本文所揭示之其他化合物(303s及305)對眼淚分泌之效應大於比較化合物2之與媒劑相比統計上顯著之效應。

表2：眼淚分泌研究

	1 hr
媒劑	96%
比較化合物2	149% *
302s	156% *
305	163% *

	1 hr	3 hr
媒劑	106%	100%
比較化合物2	113%	123%
302s	157% *	155% *
303s	131%	134% *

	3 hr	6 hr	24 hr
媒劑	112%	97%	98%
毛果芸香鹼	142% *	136% *	113%
比較化合物2	134%	110%	98%
302s	152% *	151% *	120% †



對於所有研究，存在顯著治療效應及顯著治療 × 時間相互作用 (2因子重複量測ANOVA)。使用事後Bonferroni比較之來自媒劑之顯著性由星號(*)來指示，且在 $P < 0.05$ 時顯著。趨勢($P = 0.1$)由†來指示。

藥物代謝動力學評估之方法

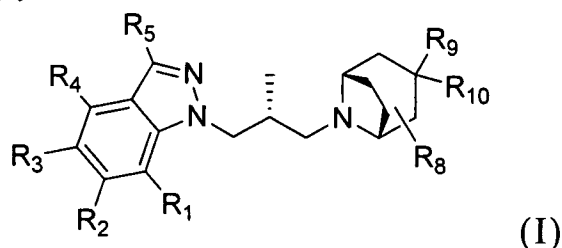
實驗動物係血壓正常之雄性新西蘭白兔(New Zealand White rabbit)。藉由移液管將濃度為0.126% (針對草酸鹽重量校正)之單滴(35 μ l)化合物(302s)投與每只眼睛。在0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、8小時及24小時時，收集血漿、眼房液、玻璃體、角膜、虹膜-睫狀體、視網膜及脈絡膜(2只兔/時間點、或4只眼睛/時間點)。收集約0.5 ml血液且置於EDTA管中。在樣品收集之持續時間期間將血液樣品保持在冰上，且離心收穫血漿。對動物實施安樂死，且收集眼組織並置於瓶中，且在乾冰上保持收集之持續時間。將所有眼組織及血漿樣品儲存在 -60°C 或 -60°C 以下直至進行生物分析。在所有組織中，化合物之 $T_{\max}$ 為0.25 hr。化合物之最大血漿濃度($C_{\max}$)為6.4 ng/g。在大多數時間點下之血漿濃度小於靶眼組織(虹膜/睫狀體、角膜、視網膜)中化合物濃度的1/100。靶眼組織中化合物302s之濃度在活性含量下保持高達至少24 h。所有組織之分析報告於圖3中。圖3中所使用之縮寫具有以下含義：AH (眼房液)、VH (玻璃體)、ICB (虹膜睫狀體)、CenP Retina (中心沖孔視網膜)、Per Retina (外周視網膜)、CenP Choroid (中心沖孔脈絡膜)及Per Choroid (外周脈絡膜)。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、多晶型物、立體異構體及前藥，其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基及視情況經取代之 C_{1-6} 雜烷基；

R_5 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

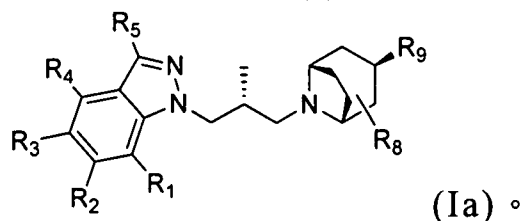
R_8 出現0、1或2次，且獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基；

R_9 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 雜烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基- C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基；且

R_{10} 係氫；

或 R_9 與 R_{10} 一起形成視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 亞烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物係選自式(Ia)化合物：



3. 如請求項1或2之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基；且

R_9 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基氧基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基氧基、視情況經取代之 C_{1-6} 雜烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基- C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基氧基。

4. 如請求項3之化合物，其中 R_1 為氫，且 R_2 、 R_3 及 R_4 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係獨立地選自由以下組成之群：氫、Br、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-OCH_3$ 。
6. 如請求項5之化合物，其中 R_1 、 R_3 及 R_4 為氫，且 R_2 係選自由以下組成之群：氫、F、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-OCH_3$ 。
7. 如請求項6之化合物，其中 R_2 為氫、F或 $-CH_3$ 。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R_5 為氫或甲基。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R_9 係選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基及 C_{3-6} 環烷基氧基。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R_9 係選自由以下組成之群：丙氧

基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、烯丙基氧基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、環戊基氧基及丙-2-炔基氧基。

11. 如請求項10之化合物，其中R₉係選自由以下組成之群：環丙基甲氧基、烯丙基氧基及甲氧基乙基。
12. 如請求項1或2之化合物，其中R₉與R₁₀一起形成視情況經取代之C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆亞烷基。
13. 如請求項12之化合物，其中視情況經取代之C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆亞烷基為甲氧基亞乙基。
14. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

1-(3-((1R,3r,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(烯丙基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基

丙基)-6-氟-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶-6-基)甲醇；

1-((*R*)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(環戊基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-(3-(環丁基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-7-甲基-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(丙氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(2-甲氧基亞乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-(3-(環丙基甲氧基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1*H*-吡啶；

1-((*R*)-3-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-

8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；及

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶。

15. 如請求項1或2之化合物，其用於治療選自由以下組成之群之疾病或病況：認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病變、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群(Down's syndrome)；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病變及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、HIV相關之癡呆、路易氏體(Lewy body)癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、匹克病(Pick's disease)及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性，過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病(Behcet's

disease)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、史蒂芬-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)、眼癍痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣、瞼裂斑；及預防角膜移植排斥。

16. 如請求項15之化合物，其中該疾病或病況係選自眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼癍痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣、瞼裂斑；及預防角膜移植排斥。
17. 如請求項16之化合物，其中該疾病係選自由以下組成之群：青光眼、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病及休格倫氏症候群。
18. 如請求項17之化合物，其中該疾病為青光眼。
19. 如請求項15之化合物，其中該疾病或病況係選自由以下組成之群：年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。
20. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物為蕈毒鹼(muscarinic)激動劑。
21. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物增加眼淚分泌。
22. 一種醫藥組合物，其包括有效量之如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、多晶型物或

前藥。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其用於治療選自由以下組成之群之疾病或病況：認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病、HIV相關之癡呆、路易氏體癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病、匹克病及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性，過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣、瞼裂斑；及預防角膜移植排斥。
24. 一種如請求項1至14中任一項之化合物或如請求項22之醫藥組合物之用途，其用於製造用來增加蕈毒鹼受體活性之藥劑。
25. 如請求項23之方法，其中該蕈毒鹼受體為M1及/或M4蕈毒鹼受體

亞型。

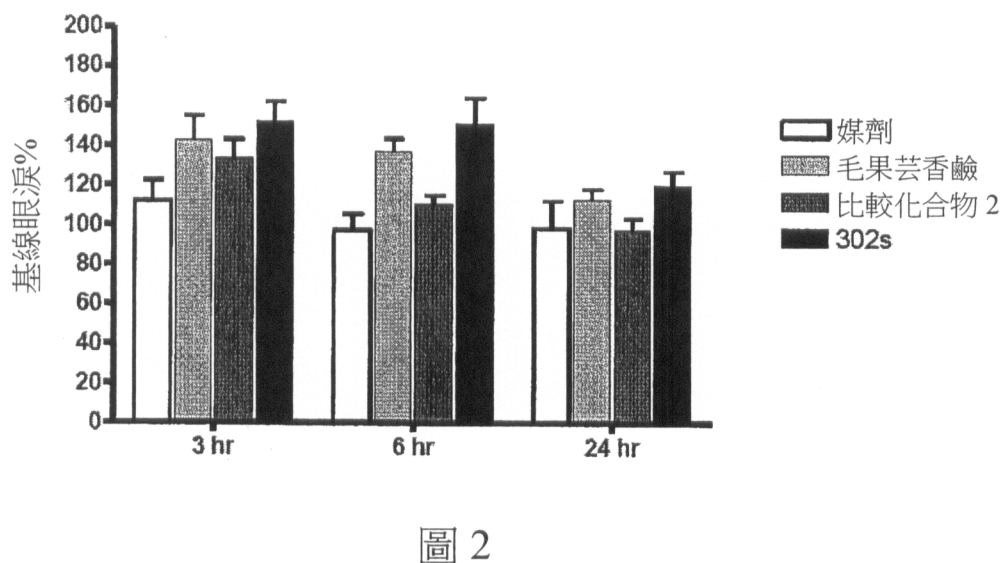
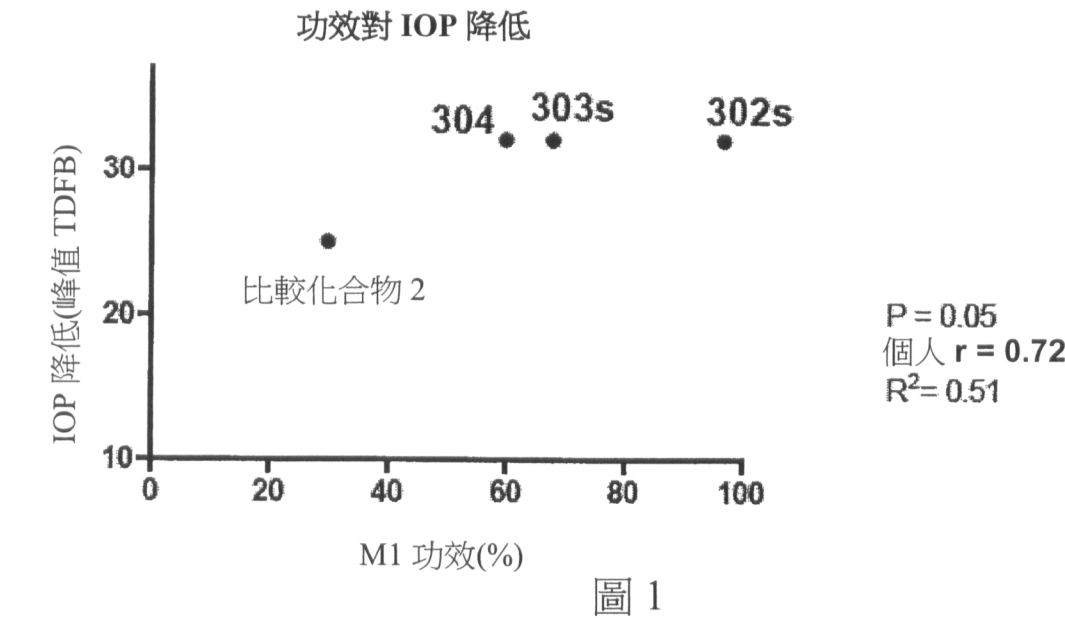
26. 如請求項24之用途，其中該蕈毒鹼受體處於中樞神經系統、周邊神經系統、胃腸系統、心臟、眼睛、內分泌腺或肺中。
27. 如請求項24之用途，其中該活性與蕈毒鹼受體活化相關。
28. 如請求項24之用途，其中該化合物係蕈毒鹼激動劑。
29. 一種如請求項1至14中任一項之化合物或如請求項22之醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療與蕈毒鹼受體相關之疾病或病況之藥劑。
30. 如請求項29之用途，其中該疾病或病況係選自由以下組成之群：認知功能障礙，例如認知損害、健忘、混亂、記憶喪失、抑鬱症、注意力缺陷、視覺感知缺陷及與心智病症相關之認知功能障礙，例如神經精神病症、神經退化性病症、癡呆、年齡相關性認知下降及唐氏症候群；神經精神病症，例如睡眠病症、抑鬱症、精神病、幻覺、攻擊性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷病症及日勒德拉妥瑞氏症候群；飲食病症，例如神經性厭食症及暴食症；焦慮症，例如強迫症、驚懼症、畏懼症、廣泛性焦慮症及創傷後壓力病症；情緒病症，例如臨床抑鬱症、雙極情感病症及重度抑鬱症；神經退化性病症及病況，例如酒精中毒、阿茲海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、額顳葉退化、亨廷頓氏病、HIV相關之癡呆、路易氏體癡呆、多發性硬化症、帕金森氏病、匹克病及進行性核上性麻痺；及其他疾病及病症，例如疼痛，例如神經病變疼痛；眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、

前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣、瞼裂斑；及預防角膜移植排斥。

31. 如請求項30之用途，其中該疾病或病況係選自眼內壓升高、青光眼、高眼壓症、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病；恢復因角膜或其他眼表面上之手術而受損之角膜敏感性、過敏性結膜炎及異位性及春季角膜結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、眼色素層炎、前眼色素層炎、貝切特氏病、休格倫氏症候群、史蒂芬-強森症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、眼酒渣、瞼裂斑；及預防角膜移植排斥。
32. 如請求項31之用途，其中該疾病係選自由以下組成之群：青光眼、乾眼、眼瞼炎及瞼腺疾病及休格倫氏症候群。
33. 如請求項32之用途，其中該疾病為青光眼。
34. 如請求項29之用途，其中該疾病或病況係選自由以下組成之群：年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。
35. 如請求項29之用途，其中該蕈毒鹼受體係M1蕈毒鹼受體亞型。
36. 如請求項29至33中任一項之用途，其中該化合物係蕈毒鹼受體激動劑。
37. 如請求項29至35中任一項之用途，其中該化合物增加眼淚分泌。

38. 一種如請求項1至14中任一項之化合物或如請求項22之醫藥組合物之用途，其用於製造向個體提供神經保護效應之藥劑。
39. 如請求項38之用途，其中該神經保護效應係用於治療年齡相關之黃斑部退化、濕性黃斑部退化、乾性黃斑部退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病、糖尿病性黃斑部水腫、腫瘤、視網膜靜脈阻塞、視神經病變、眼缺血性神經病變、視神經炎、色素性視網膜炎及繼發於多發性硬化症之神經炎。

圖式



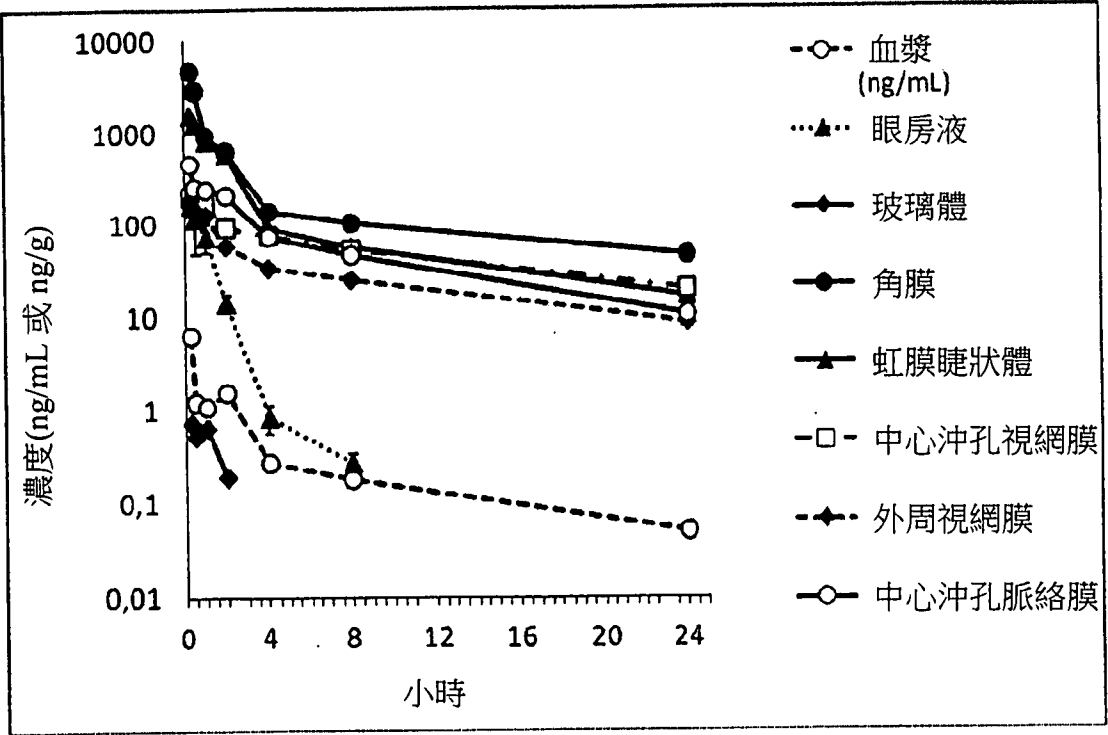


圖 3