

發明專利說明書 200533348

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94104343

※申請日期：94.2.15

※IPC 分類：~~C07D~~;~~A61K~~

A61K31/416

C07D231/56

A61P1/00

一、發明名稱：(中文/英文)作為5-HT₄受體激動劑之吡啶-甲醯胺化合物INDAZOLE-CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS 5-HT₄ RECEPTOR
AGONISTS**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商施萬製藥

THERAVANCE, INC.

代表人：(中文/英文)

傑佛瑞 A 荷根漢

HAGENAH, JEFFREY A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州南舊金山市林蔭大道901號

901 GATEWAY BOULEVARD SOUTH SAN FRANCISCO CA 94080,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 丹尼爾 馬奎斯

MARQUESS, DANIEL

2. 崔錫基

CHOI, SEOK-KI

3. 保羅 R 法勒

FATHEREE, PAUL R.

4. 羅蘭 金德朗

GENDRON, ROLAND

5. 亞當 高德布姆

GOLDBLUM, ADAM

6. 丹尼爾 D 隆

LONG, DANIEL D.

7. S 德瑞克 透納

TURNER, S. DEREK

8. 劉江偉

LIU, JYANWEI

國 籍：(中文/英文)

1.6.均英國 UNITED KINGDOM

2.韓國 KOREA

3.5.7.8.均美國 U.S.A.

4.加拿大 CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年02月18日；60/545,702

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2004年2月18號申請之美國臨時申請案編號60/545,702之優點，該揭示全文併入本文中供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對作為5-HT₄受體激動劑之吲唑-甲醯胺化合物。本發明亦針對包括該化合物之醫藥組合物，使用該化合物治療以5-HT₄受體活性調節之醫療症狀之方法，及製備該化合物所用之方法及中間物。

【先前技術】

血清素(5-羥色胺，5-HT)為廣泛分布於全身(中樞神經系統及末梢神經系統二者)之神經傳送素。至少七種亞型之血清素受體已經被確定，且血清素與此等不同受體之作用與各種生理功能有關。因此在發展目標特異之5-HT受體亞型治療劑上實質上受到矚目。

尤其，5-HT₄受體之特徵化以及鑑定與彼等作用之藥劑已為近來重要活動之焦點(例如見Langlois及Fischmeister, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 319-344之回顧)。5-HT₄受體激動劑係用於治療腸胃道減少蠕動之疾病。該疾病包含腸燥徵候群(IBS)、慢性便秘、機能性消化不良、延遲胃排空、胃食道逆流疾病(GERD)、胃輕癱、手術後之腸阻塞、腸胃阻塞及藥物引發之延遲輸送。另外，曾提出某些5-HT₄受體激動劑化合物可用於治療中樞神經系統疾病，包含認知障礙、行為障礙、心情失調、及自律功能控制障礙。

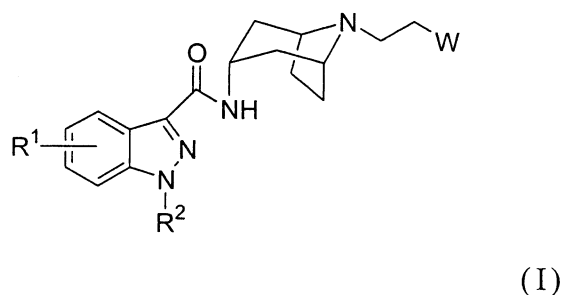
儘管調節 5-HT₄ 受體活性藥劑之廣泛用途，但僅少數 5-HT₄ 受體激動劑化合物被用於目前之臨床用途中。廣用於治療腸胃道蠕動障礙之醫藥劑(西沙普來(cisapride))已經退出市場，據傳係因心臟副作用之故。另一藥劑(普卡普來(prucalopride))之後期臨床試驗已經暫停。

據此，需要一種可達到所需作用且副作用為最小之新穎 5-HT₄ 受體激動劑。在其他性質中，較佳藥劑可帶有改善之選擇性、效力、醫藥動力學及/或作用持久性。

【發明內容】

本發明提供一種帶有 5-HT₄ 受體激動劑活性之新穎化合物。於其他性質中，本發明化合物已被發現為有效及選擇性之 5-HT₄ 受體激動劑。另外，已發現本發明化合物展現有利之醫藥動力學性質，可預期其在口服投藥時具有良好生物可利用性。

據此，本發明提供一種下式 (I) 之化合物：



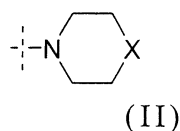
其中

R¹ 為氫、鹵基、羥基、C₁₋₄ 烷基，或 C₁₋₄ 烷氧基；

R² 為 C₃₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基；且

W 係選自：

(i) 下式 (II) 之基：



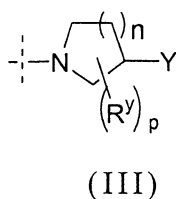
其中 X 為：

NC(O)R^a ，其中 R^a 為 C_{1-3} 烷基或四氫呋喃基，其中 C_{1-3} 烷基係視情況以 $-\text{OH}$ 或 C_{1-3} 烷氧基取代；

S(O)_2 ；或

$\text{NS(O)}_2\text{R}^b$ ，其中 R^b 為視情況以 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{5-6} 環烷基或 $-\text{S(O)}_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基取代之甲基；

(ii) 下式 (III) 之基：



其中

R^y 為 $-\text{OH}$ 或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0 或 1；

n 為 1 或 2；且

Y 為：

$\text{N(R}^c\text{)C(O)R}^d$ ，其中 R^c 為氫或 C_{1-3} 烷基，且 R^d 為視情況以 $-\text{OH}$ 或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷基，或

$\text{N(R}^e\text{)S(O)}_2\text{R}^f$ ，其中 R^e 為氫且 R^f 為視情況以 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{5-6} 環烷基或 $-\text{S(O)}_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基取代之 C_{1-3} 烷基；

及

樣品，或用於研究其他化學化合物之活性。據此，本發明之另一方法目標係提供使用式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物或立體異構物作為研究生物系統或樣品或用於發現新穎5-HT₄受體激動劑之研究工具之方法，該方法包括使生物系統或樣品與本發明化合物接觸，且測定因化合物對生物系統或樣品引起之作用。

本發明另一及不同之目標亦提供用於製備本發明化合物之本文中所述合成方法及中間物。

本發明亦提供用於醫療之本文所述本發明化合物，以及本發明化合物在製造治療與5-HT₄受體活性有關之疾病或症狀例如哺乳動物之腸胃道減少蠕動之障礙之調配物或醫藥之用途。

【實施方式】

本發明提供式(I)之新穎吡啶-甲醯胺5-HT₄受體激動劑或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物或立體異構物。以下之取代基及值將提供本發明各目的之代表性實例。此等代表性值將進一步定義該目的，且將不排除其他值或限制本發明範圍。

依本發明之特定目的，R¹為氫、鹵基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基。

依其他目的，R¹為氫、鹵基或C₁₋₄烷基；或R¹為氫或鹵基；或R¹為氟。

依又另一特定目的，R¹為氫。

依特定目的，R²為C₃₋₄烷基或C₃₋₆環烷基。

依另一特定目的，R²為C₃₋₄環烷基。代表性R²基包含正

丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基。

依另一特定目的， R^2 為異丙基。

依又另一特定目的， R^2 為環丁基或環戊基。

依特定目的，W為式(II)之基，其中所有變數均如式(II)中之定義。

依另一特定目的，W為式(II)之基，其中 R^a 為 C_{1-3} 烷基且 R^b 為甲基。

依另一特定目的，W為式(II)之基，其中X為 $NC(O)R^a$ ，其中 R^a 如式(II)中之定義。依其他特定具體例，W為式(II)之基，其中X為 $NC(O)R^a$ ，其中 R^a 為 C_{1-3} 烷基，尤其是甲基、乙基、正丙基或異丙基，或四氫呋喃-2-基或四氫呋喃-3-基；或 R^a 為 C_{1-3} 烷基。

依又另一特定目的，W為式(II)之基，其中X為 $NC(O)CH_3$ ，其形成具有值4-乙醯基-哌啶-1-基之W。

依另一特定目的，W為式(II)之基，其中X為 $S(O)_2$ 。

依另一特定目的，W為式(II)之基，其中X為 $NS(O)_2R^b$ ，其中 R^b 係如式(II)中之定義。依另一特定目的，W為式(II)之基，其中X為 $NS(O)_2R^b$ ，其中 R^b 為視情況以 C_{5-6} 環烷基或以 $-S(O)_2-C_{1-3}$ 烷基取代之 CH_3 。該目的中之代表性 R^b 值包含甲基、 $-CH_2$ 環戊基、 $-CH_2$ 環己基、 $-CH_2SO_2CH_3$ 及 $-CH_2SO_2C_2H_5$ 。

依另一特定目的，W為式(II)之基，其中X為 $NS(O)_2CH_3$ ，其形成具有值4-甲磺醯基-哌啶-1-基之W。

依另一特定目的，W為式(III)之基，其中 R^y 為 $-OH$ 。

依另一特定目的，W為式(III)之基，其中 R^y 為 C_{1-3} 烷氧基，例如 R^y 為 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 或 $-OC_3H_7$ 。

依其他特定目的，W為式(III)之基，其中p為0或其中p為1。

依其他特定目的，W為式(III)之基，其中n為1，亦即W為視情況取代之吡咯啉基環；或其中n為2，亦即W為視情況取代之哌啉基環。

依另一特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $N(R^c)C(O)R^d$ ，其中 R^c 及 R^d 均如式(III)中之定義。依其他特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $N(R^c)C(O)R^d$ ，其中 R^c 為氫；且其中 R^c 為 C_{1-3} 烷基。

依另一特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $N(R^c)C(O)R^d$ ，其中 R^d 為視情況以 $-OH$ 或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷基。該範圍中 R^d 之代表性值包含甲基、乙基、 $-CH_2OH$ 及 $-CH(OH)CH_3$ 。

依另一特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $NCH_3C(O)CH_3$ 。

依又另一特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $NHC(O)CH_3$ 。

依另一特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $N(R^e)S(O)_2R^f$ ，其中 R^e 及 R^f 均如式(III)中之定義。依另一特定目的，W為式(III)之基，其中Y為 $N(R^e)S(O)_2R^f$ ，其中 R^f 為視情況以 C_{5-6} 環烷基或以 $-S(O)_2-C_{1-3}$ 烷基取代之 C_{1-3} 烷基。該範圍中 R^f 之代表性值包含甲基、 $-CH_2$ 環戊基、 $-CH_2$

環己基、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 。

依另一特定目的，式(I)化合物為其中W為其中p為0且n為1之式(III)基之化合物。依又另一特定目的，式(I)化合物為其中W為其中p為0、n為1且Y為 $\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 之式(III)基之化合物。

依另一特定目的，W為式(IV)之基，其中 R^z 為氫。

依另一特定目的，W為式(IV)之基，其中 R^z 為 C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基等。依另一特定目的，W為式(IV)之基，其中 R^z 為以 $-\text{OH}$ 或以 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{2-3} 烷基，例如 R^z 為羥乙基、甲氧基乙基等。依另一特定目的，W為式(IV)之基，其中 R^z 為甲基。

依特定目的，W為式(IV)之基，其中m為1。

依另一特定目的，W為式(IV)之基，其中m為2。

依特定目的，W為式(IV)之基，其中q為1。

依另一特定目的，W為式(IV)之基，其中q為2。

依特定目的，W為式(IV)之基，其中Z為 $\text{NC}(\text{O})\text{R}^g$ ，其中 R^g 為如式(IV)中之定義。依其他特定目的，W為式(IV)之基，其中Z為 $\text{NC}(\text{O})\text{R}^g$ ，其中 R^g 為視情況以 $-\text{OH}$ 取代之 C_{1-3} 烷基，或 R^g 為甲基。

依特定目的，W為式(IV)之基，其中Z為 $\text{S}(\text{O})_2$ 。

依特定目的，W為式(IV)之基，其中Z為 $\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^h$ ，其中 R^h 係如式(IV)中之定義。依其他特定目的，W為式(IV)之基，其中Z為 $\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^h$ ，其中 R^h 為視情況以 C_{5-6} 環烷基或以 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基取代之甲基。 R^h 之代表性值包含甲基、

-CH₂環戊基、-CH₂環己基、-CH₂SO₂CH₃、及-CH₂SO₂C₂H₅。

依又另一其他特定目的，W為式(IV)之基，其中Z為NS(O)₂CH₃。

依另一特定目的，式(I)化合物為其中W為其中m為1且q為1之式(IV)基之化合物。依又另一特定目的，式(I)化合物為其中W為其中m為1，q為1且R^z為甲基之式(IV)基之化合物。

本發明之一目的係提供一種式(I)之化合物，其中R¹為氫或鹵基，R²為異丙基或C₄₋₅環烷基，且W係如式(I)中之定義。

本發明另一目的係提供式(I)之化合物，其中：

R¹為氫或鹵基；

R²為C₃₋₄烷基或C₄₋₅環烷基；且

W係選自如下：

(i) 式(II)之基，其中X為NC(O)CH₃、S(O)₂或NS(O)₂CH₃；

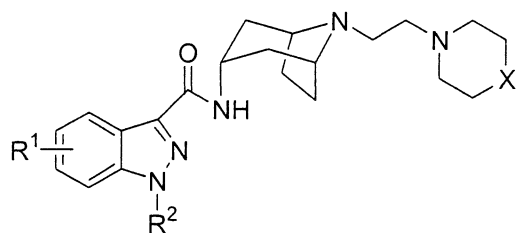
(ii) 式(III)之基，其中p為0，n為1且Y為NCH₃C(O)⁻CH₃；及

(iii) 式(IV)之基，其中R^z為甲基，m為1，q為1且Z為NC(O)CH₃、S(O)₂或NS(O)₂CH₃。

本發明另一目的係提供一種式(I)化合物，其中R¹為氫或鹵基，R²為C₃₋₄烷基或C₄₋₅環烷基，且W為式(II)之基，其中X為NC(O)CH₃、S(O)₂或NS(O)₂CH₃。

本發明另一目的係提供一種式(I)之化合物，其為下式

(V)之化合物：

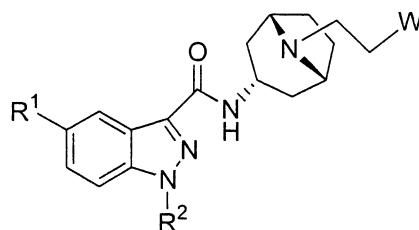


(V)

其中

R^1 、 R^2 及X為上述任一般、特定或列舉之值。

本發明又另一目的係提供下式(VI)化合物：

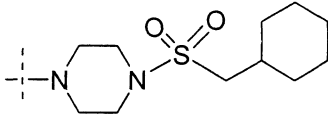
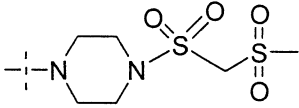
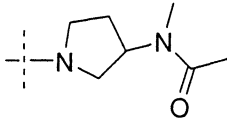
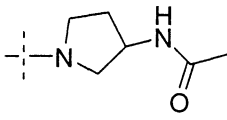
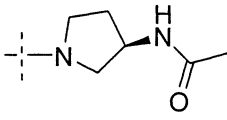
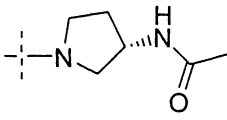
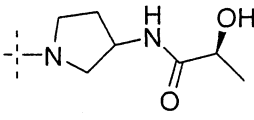
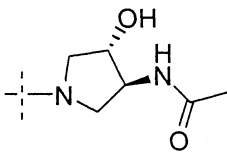
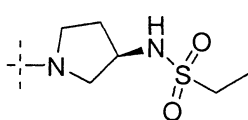
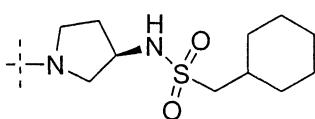
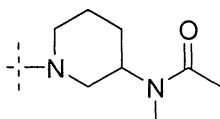
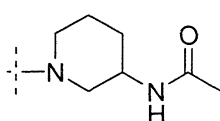
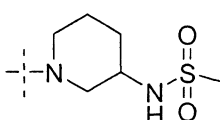


(VI)

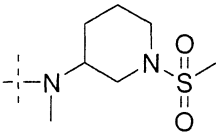
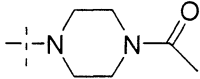
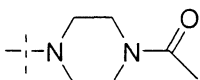
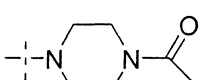
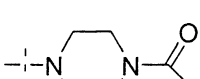
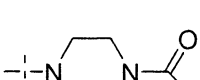
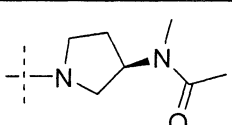
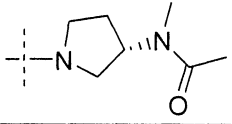
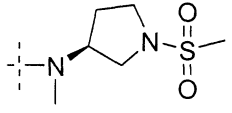
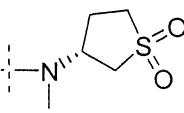
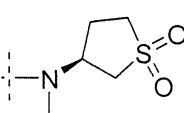
其中 R^1 、 R^2 及W均取自下表I中所示之值。

表 I

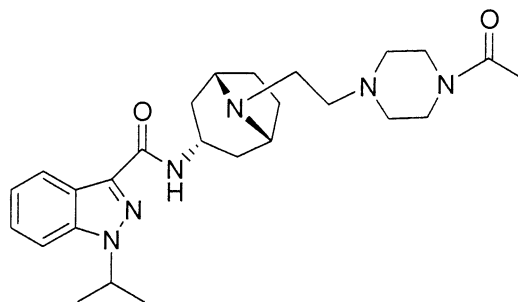
實例編號	R^1	R^2	W
1	H	<i>i</i> -Pr	
2	H	<i>i</i> -Pr	
3	H	<i>i</i> -Pr	
4	H	<i>i</i> -Pr	

5	H	<i>i</i> -Pr	
6	H	<i>i</i> -Pr	
7	H	<i>i</i> -Pr	
8	H	<i>i</i> -Pr	
9	H	<i>i</i> -Pr	
10	H	<i>i</i> -Pr	
11	H	<i>i</i> -Pr	
12	H	<i>i</i> -Pr	
13	H	<i>i</i> -Pr	
14	H	<i>i</i> -Pr	
15	H	<i>i</i> -Pr	
16	H	<i>i</i> -Pr	
17	H	<i>i</i> -Pr	

18	H	<i>i</i> -Pr	
19	H	<i>i</i> -Pr	
20	H	<i>i</i> -Pr	
21	H	<i>i</i> -Pr	
22	H	<i>i</i> -Pr	
23	H	<i>i</i> -Pr	
24	H	<i>i</i> -Pr	
25	H	<i>i</i> -Pr	
26	H	<i>i</i> -Pr	
27	H	<i>i</i> -Pr	
28	H	<i>i</i> -Pr	
29	H	<i>i</i> -Pr	

30	H	<i>i</i> -Pr	
31	F	<i>i</i> -Pr	
32	H	<i>n</i> -Pr	
33	H	<i>n</i> -Bu	
34	H	環丁基	
35	H	環戊基	
36	H	<i>i</i> -Pr	
37	H	<i>i</i> -Pr	
38	H	<i>i</i> -Pr	
39	H	<i>i</i> -Pr	
40	H	<i>i</i> -Pr	

本文中慣用之化學命名針對實例1之化合物說明：



依據MDL Information Systems, GmbH (德國法蘭克福)所提供之AutoNom軟體，其被命名為1-異丙基-1H-吡唑-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基-哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺。命名(1S,3R,5R)敘述與雙環系環系統有關之化學鍵相對位置，其係以實線或虛線敘述。該化合物另稱之為N-[(3-橋)-8-[2-(4-乙醯基-哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺。上表I中所述之所有化合物中，吡唑甲醯胺係與氮雜雙環辛基橋接。

特別提及者為以下化合物：

1-異丙基-1H-吡唑-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡唑-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-二氧代-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡唑-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-甲磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡唑-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(乙醯基-甲基-胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡唑-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(乙醯

基 甲 基 胺 基) 吡 咯 啉 -1-基) 乙 基]-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3-基 }
 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(乙 醯
 基 甲 基 胺 基) 吡 咯 啉 -1-基) 乙 基]-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3-基 }
 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-[(1-乙 醯 基 -
 吡 咯 啉 -3-基)-甲 基 胺 基]乙 基]-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3-基 }
 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-[(R)-1-乙 醯
 基 -吡 咯 啉 -3-基) 甲 基 胺 基]乙 基]-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3-
 基 } 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-[(S)-1-乙 醯
 基 -吡 咯 啉 -3-基) 甲 基 胺 基]乙 基]-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3-
 基 } 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 ((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-甲 烷 磺 醯
 基 -吡 咯 啉 -3-基) 甲 基 胺 基]乙 基 }-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3-
 基) 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 ((1S,3R,5R)-8-{2-[(R)-1-甲 烷
 磺 醯 基 吡 咯 啉 -3-基) 甲 基 胺 基]乙 基 }-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -
 3-基) 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 ((1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-1-甲 烷
 磺 醯 基 吡 咯 啉 -3-基) 甲 基 胺 基]乙 基 }-8-氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -
 3-基) 醯 胺 ；

1-異 丙 基 -1H-吡 啉 -3-羧 酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((1,1-二 氧 代

四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-(1,1-二氧代-四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；及

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-(1,1-二氧代四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺。

如以上說明，本發明化合物可含對掌性中心。據此，本發明包含消旋混合物、純立體異構物，及該異構物之富含立體異構物之混合物，除非另有說明。當顯示特殊之立體異構物時，熟習本技藝者應了解除非另有說明，否則組合物中可能存在微量之其他立體異構物，因此全部組合物之用途並不排除該等其他異構物之存在。

定義

當敘述本發明之化合物、組合物及方法時，以下名詞之意如下，除非另有說明。

名詞"烷基"意指可為直鏈或分支或其結合之單價飽和烴基。除非另有定義，該烷基一般含有1至10個碳原子。代表性烷基包含例如甲基、乙基、正丙基(n-Pr)、液丙基(i-Pr)、正丁基(n-Bu)、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基等。

名詞"烷氧基"意指單價基-O-烷基，其中之烷基為如上述之定義。代表性烷氧基包含例如甲氧基、乙氧基、丙氧

基、丁氧基等。

名詞"環烷基"意指可為單環或多環之單價飽和碳環基。除非另有定義，否則該環烷基一般含有3至10個碳原子。代表性環烷基包含例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

名詞"鹵基"意指氟、氯、溴或碘基。

名詞"治療有效之量"意指當投藥於需要治療之病患時足以影響治療之量。

本文中所用之名詞"治療"意指病患如哺乳動物(尤其是人類)中之疾病、障礙或醫學症狀之處置，包含：

- (a)預防出現疾病、障礙或醫學症狀，亦即病患之預防治療；
- (b)減輕疾病、障礙或醫學症狀，亦即使病患之疾病、障礙或醫學症狀消除或造成復原；
- (c)壓抑疾病、障礙或醫學症狀，亦即減緩或抑制病患之疾病、障礙或醫學症狀之發展；或
- (d)減輕病患之疾病、障礙或醫學症狀之徵候群。

名詞"醫藥可接受性鹽"意指由投藥於病患如哺乳動物為可接受之酸或鹼製備之鹽。該言可由醫藥可接受性無機或有機酸及由醫藥可接受性鹼衍生。通常，本發明化合物之醫藥可接受性鹽係由酸製備。

由醫藥可接受性酸衍生之鹽包含(但不限)乙酸、己二酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡糖酸、谷胺酸、氫溴酸、鹽酸、乳酸、馬來酸、

蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、硝酸、泛酸、磷酸、丙酸、水楊酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對-甲苯磺酸、辛納芙酸(xinafoic)(1-羥基-2-萘酸)、萘-1,5-二磺酸等。

名詞"溶劑化物"意指藉由一或多個溶質分子，亦即本發明化合物或其醫藥可接受性鹽，與一或多個溶劑分子形成之錯合物或凝聚物。該溶劑化物一般為具有實質上固定莫耳比之溶質與溶劑之結晶固體。代表性溶劑包含例如水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸等。當溶劑為水時，形成之溶劑化物為水合物。

需了解名詞"或其立體異構物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物"將包含鹽、溶劑化物及立體異構物之所有變換，如式(I)化合物之立體異構物之醫藥可接受性鹽之溶劑化物。

名詞"胺基保護基"意指適用於在胺基之氮處避免不必要反應之保護基。代表性胺基保護基包含(但不限)甲醯基；醯基，例如烷醯基如乙醯基；烷氧基羰基如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基如苄基氧基羰基(Cbz)及9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基如苄基(Bn)、三氟甲烷磺醯基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；矽烷基如三甲基矽烷基(TMS)及第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)等。

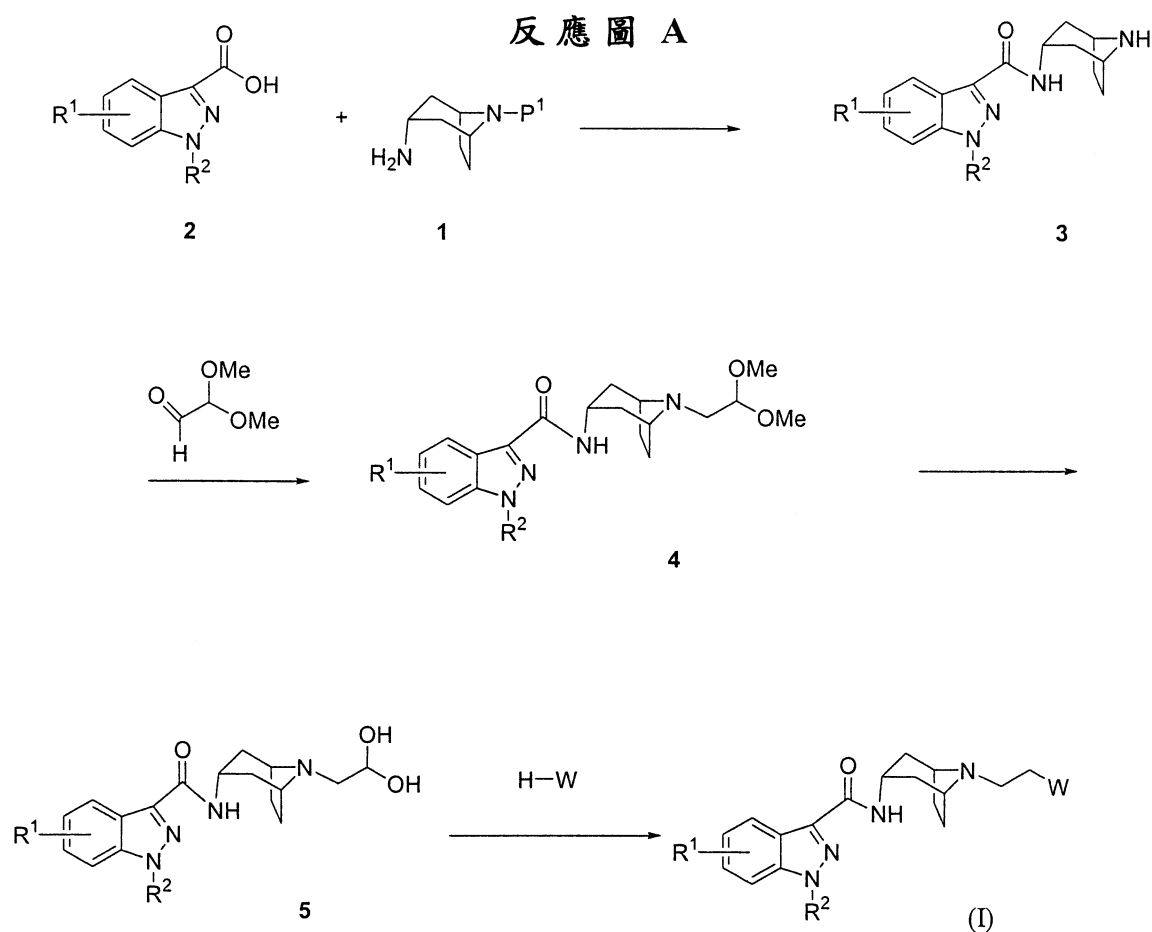
一般合成程序

本發明化合物可使用以下一般方法及程序，自可輕易取得之起始物質製備。雖然本發明之特殊目的已說明於以下反應圖中，但熟習本技藝者應了解本發明之所有目的均可使用本文中所述之方法或使用熟習本技藝者已知之其他方

法、試劑及起始物質製備。亦應了解雖然已提供一般或較佳之製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)，但亦可使用其他製程條件，除非另有說明。最佳之反應條件可隨著所用之特殊反應物或溶劑而定，但該等條件可由熟習技藝者以常用之最佳程序決定。

另外，如熟習本技藝者所了解，可能需要慣用之保護基以避免某些官能基經歷不期望之反應。特殊官能基用之適用保護基之選擇以及供保護及去保護用之適用條件均為技藝中所習知。例如，許多保護基及其導入及移除敘述於T. W. Greene及G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999及其中所述之參考文獻中。

依其一合成方法，式(I)化合物係如反應圖A中之說明般製備。(以下反應圖中所示之取代基及變數之定義如上，除非另有說明)。



其中 P¹ 代表胺基保護基如第三丁氧基羰基 (Boc) 或苄基氧基羰基 (Cbz)。

如反應圖 A 中所示般，經保護之胺基氮雜雙環辛烷，或一般為胺基托烷 (aminotropane) 1 係先與經取代之 1H-吡唑-4-羧酸 2 反應。通常，反應係藉由使 2 與至少一當量，一般約 1 至約 2 當量之活化劑如硫醯氯或草醯氯在芳族稀釋劑如甲苯、苯、二甲苯等之中接觸，先將 2 轉化成酸氯化物。該反應一般係在約 80°C 至約 120°C 間之溫度下進行約 15 分鐘至約 2 小時，或直到反應實質完全為止。

該酸氯化物一般係添加於約 1 當量胺基托烷 1 之雙相混合物中，以形成經保護之中間物，其係以標準程序萃取。1

之雙相混合物一般係藉由將1溶於如上所用之芳族稀釋劑中，且添加含過量鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀，例如約2至5當量之鹼之水溶液。

或者，中間物1與羧酸2之醯胺偶合可藉由將2轉化成活化之酯，如N-羥基丁二醯亞胺(NHS)酯或對-硝基苯酯，或酸咪唑進行，在使之與胺基托烷1反應。依又另依方法，係使羧酸2在偶合劑如1,3-二環己基羰二醯亞胺(DCC)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基羰二醯亞胺(EDC)或苯并三唑-1-基氧基三吡咯啉-鎘六氟磷酸鹽(PyBop)存在下，且視情況與1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)結合下，與中間物1反應。

保護基P¹係藉由標準程序移除，以獲得式3之中間物。例如，保護基Boc一般係藉由以酸如三氟乙酸處理移除。例如保護基Cbz一般係藉由在適當之金屬觸媒如鈀/碳上氫解移除。

中間物3在藉由與二甲氧基乙醛反應環原性的N-烷化，獲得式4之中間物。該反應一般係藉由使3與約1至約4當量之二甲氧基乙醛在惰性稀釋劑中，於約1至約2當量之還原劑存在下接觸進行。該反應通常是在週圍溫度下進行約1至約2小時，或直到反應實質完全為止。適用之惰性稀釋劑包含二氯甲烷、三氯甲烷、1,1,2,2-四氯乙烷等。一般之還原劑包含三乙醯氧基硼氫化鈉、硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉。產物4係藉由標準程序單離。

接著，使二甲氧基乙基中間物4在強酸之水溶液，例如3N或6N HCl中水解，獲得二羥基乙基中間物5。需了解雖

然中間物5以醛水合物之形式示於反應圖A中，但中間物5同樣的亦可以醛之形式敘述。該反應一般係在約50°C至約100°C之溫度下進行15分鐘至約2小時，或直到反應實質上完成為止。產物5可以鹽形式例如HCl鹽或在鹼萃取後以經中和之種類單離。或者，粗中間物5可在未經進一步純化下用於最後步驟中。

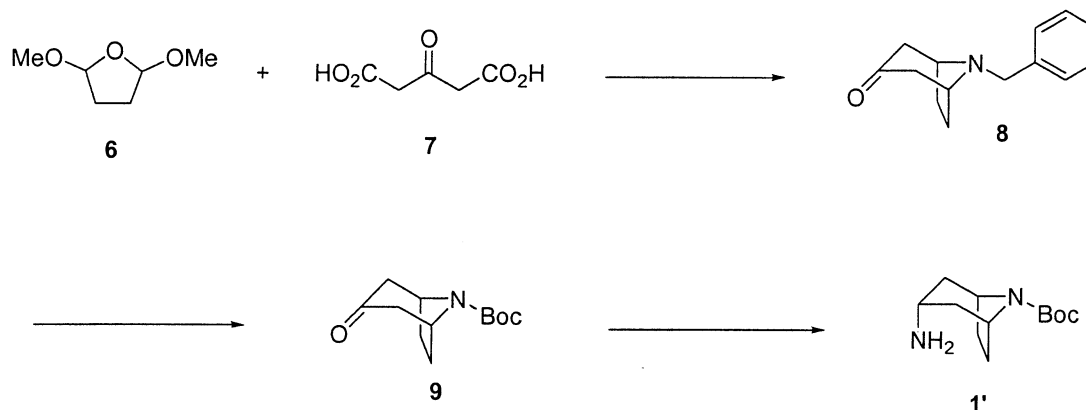
最後使中間物5與式H-W之一級或二級胺進行還原性偶合，獲得式(I)之產物。通常，係製備含約1至約3當量，例如約2當量之胺及還原劑如三乙醯氧基硼氫化鈉等之惰性稀釋劑如二氯甲烷溶液。中間物5係添加於胺混合物中。反應一般係在周圍溫度進行約15分鐘至約2小時，或直到反應實質完成為止。式(I)之粗產物係以慣用之程序萃取。產物可藉由自惰性稀釋劑例如乙醇、異丙醇、甲醇、乙腈、二氯乙烷或其混合物結晶，以鹽形式純化。

或者，式(I)化合物可藉由使式(I)化合物(其中 R^2 為氫)N-烷化製備，其可依反應圖A製備。N-烷化反應一般係藉由使式(I)化合物(其中 R^2 為氫)與約1至約4當量之式L- R^2 化合物(其中L為離去基如碘基或溴基)接觸進行。該反應一般係在約2至約4當量強鹼如第三丁氧基鉀存在下，於極性非質子溶劑如二甲基甲醯胺中進行。通常，該反應係在約60至約100°C之溫度下進行約6至約24小時，或直到反應實質完成為止。

本申請案中所述反應中所用之經保護胺基托烷1係由輕易取得之起始物質製備。例如，當保護基 P^1 為Boc時，經

保護之橋胺基托烷1'係藉由反應圖B中說明之程序製備。

反應圖 B



如以下實例1a中之詳述，為製備經保護之中間物1'，首先在酸性水溶液中，於緩衝劑如磷酸氫鈉存在下，使2,5-二甲氧基四氫呋喃6與約1至約2當量，較好約1.5當量之苄基胺及稍過量例如約1.1當量之1,3-丙酮二羧酸7接觸。反應混合物加熱至約60至約100℃，以確保產物，8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮8(通稱為N-苄基脫烷酮)中之任何羧基化中間物脫羧基。

中間物8一般係在過渡金屬觸媒存在下，於氫氣中與稍過量之二碳酸二-第三丁酯(通稱為(Boc)₂O)，例如約1.1當量反應，獲得經Boc保護之中間物9，3-氧代-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯。該反應一般係在週圍溫度下進行約12至約72小時。最後，使中間物9在惰性稀釋劑如甲醇中及過渡金屬觸媒存在下，與大幅過量例如至少約25當量之甲酸銨接觸，獲得具有高立體比例如橋對掛比>99之橋結構之產物1'。該反應一般係在週圍溫度下進行約12至約72小時，或直到反應實質完全為止。較好逐次添加甲酸銨試劑。例如，使中間物9與約15至約25當量之起初部

分之甲酸銨接觸。約12至約36小時後，添加額外部分約5至約10當量之甲酸銨。後續添加可於類似期間後重複。產物1'可藉由慣用程序如鹼萃取純化。

1H-吡唑羧酸2可藉由技藝中已知且於例如 Harada 等人, *Chem. and Pharm Bull.* **1995**, 43, 1912-30之文獻中及以下實例中敘述之程序輕易的製備。

胺 H-W 為市售或可藉由標準程序自通用之起始物質輕易的製備。

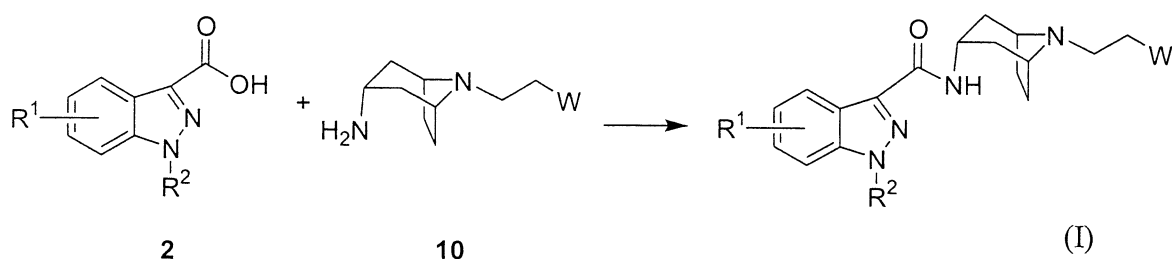
製備本發明代表性化合物或其中間物之特定反應條件及其他程序有關之進一步細節敘述於以下實例中。

據此，依方法目的，本發明提供製備式(I)化合物或其鹽或立體異構物或經保護衍生物之製程，該製程包括使式5之化合物與式H-W之胺反應，獲得式(I)化合物或其鹽或立體異構物或經保護之衍生物。

本發明上提供式5之化合物或其鹽或立體異構物或經保護之衍生物，其中R¹及R²均如式(I)中之定義。

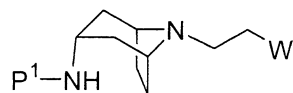
依另一合成方法，式(I)化合物係如反應圖C中之說明般，藉由使經取代之1H-吡唑羧酸2與式10之中間物偶合製備。

反應圖 C



反應圖 C 之反應一般係在上述羧酸 2 與中間物 1 反應之醯胺偶合條件下進行。

式 10 之中間物可藉由使下式 11 之中間物去保護製備：

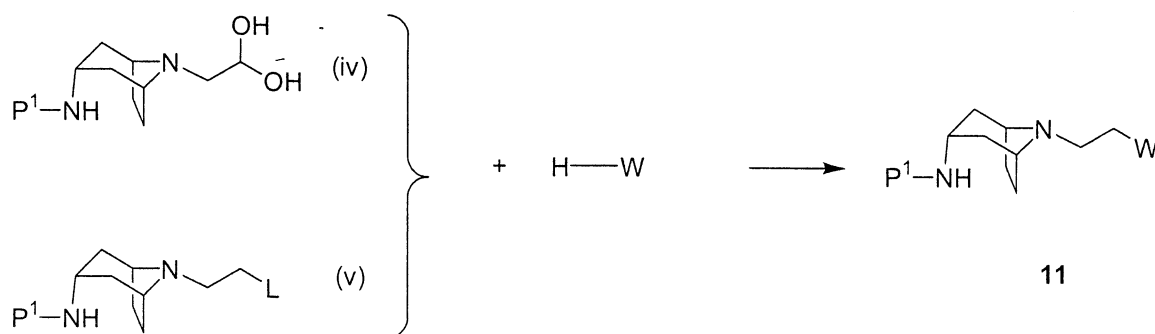
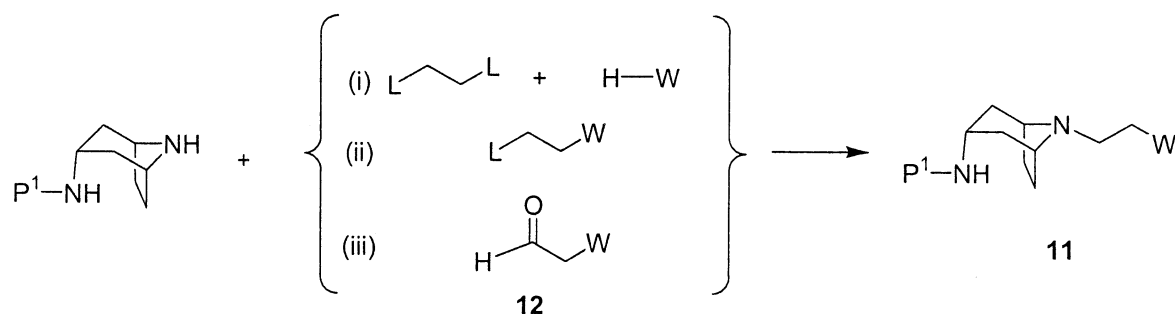


11

其中 P¹ 代表胺基保護基。

式 11 之中間物可使用與上述烷化、環原性胺化及其他反應類似之程序，及 / 或使用熟習本技藝者習知之其他反應，自輕易取得之起始物質製備。製備中間物 11 之列舉製程路徑 (i) 至 (v) 說明於反應圖 D 中。

反應圖 D



其中 L 代表離去基如溴或碘基。

依又另一合成方法，式 (I) 化合物係藉由使反應圖 A 中所

述之式3中間物與式12中間物偶合製備。需了解雖然中間物12以醛形式示於反應圖D中，但中間物12同樣的可以醛水合物之形式敘述。

醫藥組合物

本發明之吡唑-甲醯胺化合物一般係以醫藥組合物形式投藥於病患。該醫藥組合物可藉由任何可接受之投藥路徑投予病患，包含(但不限)口服、直腸、陰道、鼻內、吸入、局部(包含經皮)及非經腸胃之投藥模式。

據此，依其組合物目的之一，本發明係針對包括醫藥可接受性載劑或賦形劑及治療有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽之醫藥組合物。視情況，該醫藥組合物若需要可含其他治療劑及/或調配劑。

本發明之醫藥組合物一般含治療有效量之本發明化合物或其醫藥可接受性鹽。通常，該醫藥組合物會含有約0.1至約95%(wt)之活化劑，包含約1至約70%(wt)，如約5至約60%(wt)之活化劑。

任何慣用之載劑或賦形劑均可用於本發明之醫藥組合物中。特殊載劑或賦形劑或載劑與賦形劑結合之選擇將依欲使用以治療特殊病患之投藥模式或醫學症狀類型或病症狀態而定。依此，特殊投藥模式用之適用醫藥組合物之製備同樣屬熟習醫藥技藝者之範圍。另外，該組合物之成分係購自例如Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178。進一步說明之慣用調配技術係敘述於*Remington：醫藥科學及實務(The Science and Practice of Pharmacy)*，第20版，

Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及 H.C. Ansel 等人，醫藥劑型及藥物輸送系統 (*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*)，第7版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)中。

可用作醫藥可接受性載劑之物質之代表性實例包含(但不限)以下：(1)糖如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素如微結晶纖維素及其衍生物，如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸酯；(4)粉末狀黃耆膠；(5)麥牙；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦型劑如可可亞奶油及栓劑用蠟；(9)油如花生油、棉花子油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇如丙二醇；(11)多元醇如甘油、山梨糖醇及聚乙二醇；(12)酯如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)石花菜；(14)緩衝劑如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)藻膠酸；(16)無熱源水；(17)等滲壓食鹽水；(18)Ringer溶液；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝劑溶液；及(21)醫藥組合物中使用之其他無毒可相容物質。

本發明之醫藥組合物一般係藉由使本發明化合物與醫藥可接受性載劑及一或多種需要或期望之選用成分充分且完全的混合或摻合製備，所得均勻摻合之混合物可再使用慣用程序及設備成型或裝填成錠劑、膠囊、藥丸等。

本發明之醫藥組合物較好包裝成單位劑型。名詞"單位劑型"係指適用於投藥於病患之物理上不連續之單元，亦即各單元含有經計算以便單獨或與一或多種額外單元產生

所需療效之預定量之活化劑。例如，該單位劑型可為膠囊、錠劑、藥丸等。

依較佳具體例，本發明之醫藥組合物適用於口服投藥。口服投要用之適用醫藥組合物可為膠囊、錠劑、藥丸、藥片、藥囊、糖衣錠、粉劑、細顆粒；或為水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或為水包油或油包水之液態乳液；或為甘草劑或糖漿等；各個均含有預定量之本發明化合物作為活性成分。

若需要以固態劑型(亦即膠囊、錠劑、藥丸等)口服投藥，則本發明之醫藥組合物一般會包括本發明化合物作為活性成分，以及一或多種醫藥可接受性載劑如檸檬酸鈉或磷酸二鈣。視情況或或者，該固態劑型亦可包括：(1)填料或延長劑，如澱粉、微結晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及/或矽酸；(2)結合劑如氧基甲基纖維素、藻膠酸鹽、明膠、聚乙烷基吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)濕潤劑如甘油；(4)崩解劑如瓊膠、碳酸鈣、馬鈴薯或木屬澱粉、藻膠酸、特定之之矽酸鹽及/或碳酸鈉；(5)溶液延遲劑如鏈烷；(6)吸附加速劑如季銨化合物；(7)潤濕劑如十四烷醇及/或乙二醇單應脂酸酯；(8)吸收劑如高嶺土及/或膨潤土；(9)潤滑劑如滑石、應脂酸鈣、應脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；(10)著色劑；及(11)緩衝劑。

本發明之醫藥組合物中亦可含離型劑、濕潤劑、包衣劑、增甜劑、加味劑及香料劑、保存劑及抗氧化劑。醫藥

可接受性抗氧化劑之實例包含：(1)水溶性抗氧化劑如抗壞血酸、cystein鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏硫酸氫鈉、亞硫酸鈉等；(2)油溶性抗氧化劑如棕櫚酸抗化血酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷酯、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；及(3)金屬螯合劑如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。錠劑、膠囊、藥丸等用之包衣劑包含腸衣包衣所用者，如纖維素乙酸酯磷酸酯(CAP)、聚乙酸乙酯磷酸鹽(PVAP)、羥基丙基甲基纖維素磷酸鹽、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物、纖維素乙酸鹽苯六酸酯(CAT)、羧基甲基乙基纖維素(CMEC)、羥基丙基甲基纖維素乙酸酯丁二酸酯(HPMCAS)等。

若需要，本發明之醫藥組合物亦可使用例如不同比例之羥基丙基甲基纖維素或其他聚合物基質、脂質及/或微形球調配，以使活性成分減緩或控制釋出。

另外，本發明之醫藥組合物可視情況含有霧化劑，且可經調配使其僅釋出活性成分，或較好視情況以延遲方式在某些部分之腸胃道中釋出。可使用之植入組合物實例包含聚合物物質及蠟。活化成分亦可為若適合之具有一或多種上述賦型劑之微膠囊形式。

口服投藥用之適用液體劑型包含說明用之醫藥可接受性乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及甘草劑。該液態劑型一般包括活性成分及惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑，如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙

酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉花子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、乙二醇、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯及其混合物。懸浮液除活性成分外可含懸浮劑例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧伸乙基山梨糖醇及山梨糖醇酐酯、微結晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊膠及黃耆膠及其混合物。

或者，本發明之醫藥組合物係針對吸入投藥調配。吸入投藥用之適用醫藥組合物一般為氣溶膠或粉劑形式。該組合物一般係使用習知之輸送裝置如計量投藥用吸入器、乾粉吸入器、噴霧器或類似之輸送裝置。

當使用加壓容器吸入投藥時，本發明組合物一般包括活性成分及適用之推進劑，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適用之氣體。

另外，醫藥組合物可為包括本發明化合物及適用於粉劑吸入器用之粉劑之膠囊或藥袋(由例如明膠製成)形式。適用之粉劑基質包含例如乳糖或澱粉。

本發明化合物亦可使用經皮輸送系統及賦型劑經皮投藥。例如，本發明化合物可與滲透提升劑如丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯、氮雜環烷-2-酮等預混合，且加於貼片或類似之輸送系統中。若需要則該經皮組合物中可使用包含膠凝劑、乳化劑及緩衝劑之額外賦型劑。

以下調配物說明本發明之代表性醫藥組合物：

調配物例 A

口服投藥用硬質明膠膠囊係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	50毫克
乳糖(噴霧乾燥)	200毫克
硬脂酸鎂	10毫克

代表性程序：使成分充分摻和，接著裝填入硬質明膠膠囊中(每膠囊260毫克組合物)。

調配物例 B

口服投藥用硬質明膠膠囊係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	20毫克
澱粉	89毫克
微結晶纖維素	89毫克
硬脂酸鎂	2毫克

代表性程序：使成分充分摻和接著通過第45網目U.S.篩網，且裝填入硬質明膠膠囊中(每膠囊200毫克組合物)。

調配物例 C

口服投藥用膠囊係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	10毫克
聚氧伸乙基山梨糖醇酐單油酸酯	50毫克
澱粉粉末	250毫克

代表性程序：使成分充分摻和，接著裝填入明膠膠囊中

(每膠囊310毫克組合物)。

調配物例D

口服投藥用錠劑係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	5毫克
澱粉	50毫克
微結晶纖維素	35毫克
聚乙烷基吡咯啉酮(水中10重量%)	4毫克
羧基甲基澱粉鈉	4.5毫克
硬脂酸鎂	0.5毫克
滑石	1毫克

代表性程序：使活性成分、澱粉及纖維素通過編號45網目U.S.篩網且充分混合。使聚乙烷基吡咯啉酮之溶液與所得粉末混合，接著使該混合物通過編號14網目之U.S.篩網。因此製成之細微顆粒在50-60℃下烘乾且使之通過編號18網目之U.S.篩網。接著將羧基甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石(先通過編號60網目之U.S.篩網)添加於細顆粒中。混合後，使混合物於打錠機上壓著，獲得重量100毫克之錠劑。

調配物例E

口服投藥用錠劑係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	25毫克
微結晶纖維素	400毫克
發煙二氧化矽	10毫克
硬脂酸	5毫克

代表性程序：使成分充分摻和，接著經壓著形成錠劑
(每錠440毫克組合物)。

調配物例 F

口服投藥用單一刻痕錠劑係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	15毫克
玉米澱粉	50毫克
交聯縮甲基纖維素鈉	25毫克
乳糖	120毫克
硬脂酸鎂	5毫克

代表性程序：使成分充分摻和，且經壓著形成單一刻痕
錠劑(每錠215毫克組合物)。

調配物例 G

口服投藥用懸浮液係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	0.1克
富馬酸	0.5克
氯化鈉	2.0克
對羥基苯甲酸甲酯	0.15克
對羥基苯甲酸丙酯	0.05克
細顆粒糖	25.5克
山梨糖醇(70%溶液)	12.85克
Veegun k(Vanderbilt Co.)	1.0克
加味劑	0.035毫升
調色劑	0.5毫克
蒸餾水	加至100毫升

代表性程序：使成分混合形成每10毫升懸浮液含10毫克活性成分之懸浮液。

調配物例 H

吸入投藥用乾粉劑係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	1.0毫克
乳糖	25毫克

代表性程序：活性成分經微米化再與乳糖摻和。再將經摻和之混合物裝填於明膠吸入匣中。匣之內容物係使用粉劑吸入器投藥。

調配物例 I

計量投藥吸入器中之吸入投藥用乾粉劑係如下列般製備：

代表性程序：藉由將10克平均粒徑10微米之經微米化顆粒之活性化合物分散於由0.2克卵磷酯溶於200毫升軟水中形成之溶液中製備含5 wt%本發明化合物及0.1 wt%卵磷酯之懸浮液。該懸浮液晶噴霧乾燥，且使所得物質微米化成平均粒徑小於1.5微米之顆粒。將顆粒充填於含有加壓1,1,1,2-四氟乙烷之匣中。

調配物例 J

注射調配物係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	0.2克
乙酸钠緩衝溶液(0.4 M)	40毫升
HCl(0.5 N)或NaOH(0.5 N)	加至pH 4
水(蒸餾、消毒)	加至20毫升

代表性程序：使上述成分摻和，且使用 0.5 N HCl 或 0.5 N NaOH 將 pH 調整為 4 ± 0.5 。

調配物例 K

口服投藥用膠囊係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	4.05 毫克
微結晶纖維素 (Avicel PH103)	259.2 毫克
硬脂酸鎂	0.75 毫克

代表性程序：使成分充分摻和，再裝填於明膠膠囊 (Size #1, White, Opaque) 中 (每膠囊 264 毫克組合物)。

調配物例 L

口服投藥用膠囊係如下列般製備：

成分	量
本發明化合物	8.2 毫克
微結晶纖維素 (Avicel PH103)	139.05 毫克
硬脂酸鎂	0.75 毫克

代表性程序：使成分充分摻和，再裝填於明膠膠囊 (Size #1, White, Opaque) 中 (每膠囊 148 毫克組合物)。

需了解適用於特殊投藥模式之本發明化合物之任何形式 (亦即，游離鹼、醫藥用鹽或溶劑化物) 均可用於上述之醫藥組合物中。

用途

本發明之吡啶-甲醯胺化合物為 5-HT₄ 受體激動劑，且因此期望可用於治療受 5-HT₄ 受體調節或與 5-HT₄ 受體活性有

關之醫學症狀，亦即藉由以5-HT₄受體激動劑處置改善之醫學症狀。該醫學症狀包含(但不限)腸燥症(IBS)、慢性便秘、機能性消化不良、延遲胃排空、胃食道逆流疾病(GERD)、胃輕癱、糖尿病及原發性胃輕癱、手術後之腸阻塞、腸擬阻塞及藥物引發之延遲輸送。另外，曾提出某些5-HT₄受體激動劑化合物可用於治療中樞神經系統疾病，包含認知障礙、行為障礙、心情失調、及自率功能控制障礙。

尤其，本發明化合物可增加腸胃道(GI)之蠕動性，且因此希望可用於治療哺乳動物(包含人類)中因減少蠕動性造成之GI道疾病。該GI蠕動性疾病說明者包含慢性便秘、便秘為主之腸燥症(C-IBS)、糖尿病及原發性胃輕癱、及機能性消化不良。

當用於治療低GI道蠕動性或因5-HT₄受體調節之其他症狀時，本發明化合物一般係以單一日劑量或以每日多劑量口服投藥，但亦可使用其他投藥形式。活化藥劑之每劑投藥量或每天投藥總量一般會由醫師決定，端視相關環境而定，包含欲治療之症狀、選擇之投藥路徑、投藥之實際化合物及其相對活性、個別病患之年齡、體重及反應、病患徵候群之嚴重性等。

治療低GI道蠕動性或因5-HT₄受體調節之其他症狀之適用劑量希望在約0.001至約20毫克/公斤/天之活化劑，包含約0.0015至約1毫克/公斤/天。對於平均70公斤之人類，其每日量約為0.1至約70毫克之活化劑。

依本發明之一目的，本發明化合物可用於治療慢性便秘。當用於治療慢性便秘時，本發明化合物一般係以單一日劑量或以每日多劑量口服投藥。治療慢性便秘之劑量期望之範圍為每天約0.1至約70毫克。

依本發明另一目的，本發明化合物係用於治療腸燥症。當用於治療便秘為主之腸燥症時，本發明化合物一般係以單一日劑量或以每日多劑量口服投藥。治療便秘為主之腸燥症之劑量期望之範圍為每天約0.1至約70毫克。

依本發明另一目的，本發明化合物係用於治療糖尿病胃輕癱。當用於治療糖尿病胃輕癱時，本發明化合物一般係以單一日劑量或以每日多劑量口服投藥。治療糖尿病胃輕癱之劑量期望之範圍為每天約0.1至約70毫克。

依本發明又另一目的，本發明化合物係用於治療機能性消化不良。當用於治療機能性消化不良時，本發明化合物一般係以單一日劑量或以每日多劑量口服投藥。治療機能性消化不良之劑量期望之範圍為每天約0.1至約70毫克。

本發明亦提供治療具有與5-HT₄受體活性有關之疾病或症狀脂哺乳動物，該方法包括對哺乳動物投予治療有效量之本發明化合物或包括本發明化合物之醫藥組合物。

即使本發明之化合物為5-HT₄受體激動劑，該化合物亦可用作調查或研究具有5-HT₄受體之生物系統或樣品，或尋找新穎5-HT₄受體激動劑之研究工具。再者，因為本發明化合物相較於與其他5-HT亞型，尤其是5-HT₃受體之結合，呈現針對5-HT₄受體之結合選擇性，因此該化合物尤

其可用於5-HT₄受體在生物系統或樣品中之選擇性激動機制作用之研究。任何具有5-HT₄受體之適用生物系統或樣品均可以體外或體內進行用於該研究中。適用於該研究之代表性生物系統或樣品包含(但不限)細胞、細胞萃取液、血漿膜、組織樣品、哺乳動物(如小鼠、老鼠、天竺鼠、兔、狗、豬等)等。

依本發明之該目的，包括5-HT₄受體之生物系統或樣品係與5-HT₄受體激動量之本發明化合物接觸。再使用慣用之程序及設備如放射結合分析或功能分析測定使5-HT₄受體激動之作用。該功能分析包含細胞內環狀腺苷單磷酸酯(cAMP)之受配位子調節之改變、酵素腺苷酸環化酶(其可合成cAMP)活性之受配位子調節之改變、經由對GTP類似物之GTP類似物之受體催化交換，將鳥苷三磷酸酯(GTP)之類似物如 [³⁵S]GTPγS(鳥苷 5'-O-(γ-硫基)三磷酸酯)或GTP-Eu併於單離細胞膜中之受配位子調節之改變、游離細胞內鈣離子(以例如螢光-鍵聯之顯像板讀取機或Molecular Devices, Inc.之FLIPR[®]測量)之受配位子調節之改變，且測量有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK)活化作用。本發明化合物可激動或增加5-HT₄受體在上述任一功能分析或類似性質之分析中之活性。本發明化合物之5-HT₄受體激動量一般在1奈莫耳濃度至約500奈莫耳濃度間。

另外，本發明化合物可作為用以發現新穎5-HT₄受體激動劑之研究工具。依該具體例，係使試驗化合物或試驗化

合物群之5-HT₄受體結合或功能數據與本發明化合物之5-HT₄受體結合或功能數據比較，以鑑定可能之任何存在之具有極佳結合或功能活性之試驗化合物。作為另一具體例之本發明該目的包含比較數據之產生(使用適用之分析)及分析試驗數據以確定所關心之試驗化合物。

其他性質中，已發現本發明之化合物為5-HT₄受體之有效激動劑，且在放射配位分析上對5-HT₄受體亞型呈現優於5-HT₃受體亞型之實質選擇性。另外，本發明化合物已經在老鼠模型中證明極佳之醫藥動力學性質。本發明化合物因此預期在口服投藥時具有高度生物使用性。另外，在使用單離之全細胞表現該hERG心臟鉀通道之體外電流夾具模型中，該等化合物已顯示無法抑制該鉀離子電流。該電流夾具分析為評估改變心臟再偏極化圖形之藥劑用電位之公認臨床前方法，尤其是造成與心律不整有關之所謂的QT延長。(Cavero等人., *Opinion on Pharmacotherapy*, 2000, 1, 947-73, Fermini等人., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2, 439-447)。據此，預期包括本發明化合物之醫藥組合物無該等心臟副作用。

本發明化合物之性質以及用途可使用熟習本技藝者習知之各種體外及體內分析證明。代表性分析進一步詳述於以下實例中。

實例

以下合成及生物實例經提供以說明本發明，但並不以任何方式限制本發明範圍。以下實例中，下列簡寫之意如

下，除非另有說明。以下未定義之簡寫為其一般可接受之意。

Boc=第三丁氧基羰基

(Boc)₂O=二碳酸二-第三丁酯

DCM=二氯甲烷

DMF=N,N-二甲基甲酰胺

DMSO=二甲基亞砜

EtOAc=乙酸乙酯

mCPBA=間-氯過氧苯甲酸

MeCN=乙腈

MTBE=第三丁氧基甲基醚

PyBop=苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽

R_f=駐留因子

RT=室溫

TFA=三氟乙酸

THF=四氫呋喃

試劑(包含二級胺)及溶劑係購自市場供應商(Aldrich、Fluka、Sigma等)，且未進一步純化使用。反應係在氮氣中進行，除非另有說明。反應混合物之進行係經薄層層析(TLC)、分析用高性能液體層析(分析用HPLC)及質譜儀監控，細節列於以下及不同之特定反應實例中。反應混合物係如該反應中特別敘述般終止反應；通常係以萃取及其他純化方法如與溫度-及溶劑-有關之結晶，及沉澱純化。另外，反應混合物以製備性HPLC持續不斷的純化：一般程

序如下述。反應產物之特徵係以質譜及¹H-NMR光譜儀持續反覆的進行。針對NMR測量，係將樣品溶於氘化溶劑(CD₃OD、CDCl₃、或DMSO-d₆)中，且在標準觀察條件下以Varian Gemini 2000儀器(300 MHz)獲得¹H-NMR光譜。化合物之質譜確認係藉由電噴佈離子化法(ESMS)，以Perkin Elmer儀器(PE SCIEX API 150 EX)進行。

分析用HPLC之一般方法

將粗化合物以0.5-1.0毫克/毫升濃度溶於50% MeCN/H₂O(含0.1% TFA)中，且使用以下條件分析：

管柱：Zorbax Bonus-RP(粒徑3.5微米，2.1×50毫米)

流速：0.5毫升/分鐘

偵測儀波長：214、254及280 nm

製備性HPLC純化之一般方法

將粗化合物以50-100毫克/毫升之濃度溶於50%乙酸/水中，經過濾且使用以下程序分離：

管柱：YMC Pack-Pro C18 (50a×20 mm; ID=5微米)

流速：40毫升/分鐘

移動相：A=90% MeCN/10% H₂O/0.1% TFA

B=98% H₂O/2% MeCN/0.1% TFA

梯度：10% A/90% B至50% A/50% B，30分鐘內(線性)

偵測儀波長：214 nm。

二級胺之製備

自硫嗎啉經由將二級胺保護成N-Boc硫嗎啉((Boc)₂O, MeOH)，氧化成砜(mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C)且使N-Boc基去保

護獲得游離胺 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2) 製備硫嗎啉-1,1-二氧化物。 (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ 之計算值 136.04 ; 實測值 135.9。

哌啶之N-磺醯基衍生物係由N-Boc哌啶經由與各別之磺醯氯 ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C) 反應, 且使N-Boc基去保護 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2) 製備。1-甲基磺醯基-哌啶: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; neutral): δ (ppm) 3.1 (t, 4H), 2.9 (t, 4H), 2.7 (s, 3H)。1-(甲基磺醯基) 甲烷磺醯基-哌啶: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2.90 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.61 (s, 2H)。

3-乙醯基胺基吡咯啉之消旋或單一對掌性異構物形式係藉由以乙醯氯處理 N^1 -Boc-3-胺基吡咯啉(消旋體, 3R或3S) ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C), 且使N-Boc基去保護 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2)。3-(乙醯胺基)吡咯啉: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; TFA salt): δ (ppm) 4.2 (quin, 1H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (br s, 4H)。

3-((R)-2-羥基丙醯胺基)吡咯啉係在 N^1 -Boc-3-胺基吡咯啉胺化(L-乳酸, PyBOP, DMF, RT)後, 使N-Boc基去保護 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2) 製備。 (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算值 159.11 ; 實測值 159.0。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; TFA 鹽): δ (ppm) 4.4 (quin, 1H), 4.1 (q, 1H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.3 (d, 3H)。

(3R)-胺基吡咯啉之 N^3 -烷基磺醯基衍生物係藉由以丙醯基磺醯氯或環己基甲基磺醯氯處理 N^1 -Boc-(3R)-胺基吡咯

啖 ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C)，且使 N-Boc-基去保護 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2) 製備。

3-(N-乙醯基-N-甲基醯胺基)吡啶係由 $\text{N}^3\text{-Cbz}$ 保護之 3-胺基-哌啶-1-羧酸第三丁酯經四個合成步驟之後製備 (De Costa, B. 等人, 醫藥化學期刊 (*J. Med. Chem*) **1992**, 35, 4334-43): i) MeI , $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C 至室溫; ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C , EtOH; iii) AcCl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 。 m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 之計算值 157.13; 實測值 157.2。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; TFA 鹽): δ (ppm) 4.6 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H)。

3-(N-乙醯基-醯胺基)哌啶係由 3-胺基-哌啶-1-羧酸第三丁酯經 N-乙醯化及 N-Boc 基去保護之後製備: i) AcCl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; ii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; TFA 鹽): δ (ppm) 3.9 (m, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (dt, 1H), 2.75 (dt, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.8-1.4 (m, 2H)。

3-胺基哌啶之 N^3 -烷磺醯基衍生物係藉由使對掌或消旋態之 3-胺基-哌啶-1-羧酸第三丁酯與個別之烷磺醯氯反應 ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2)，且使 N-Boc 去保護 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2) 合成。(3S)-3-(乙烷磺醯基胺基)哌啶: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 1.29(t, 3H, $J_1 = 7.4$ Hz), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.05 (q, 2H, $J_1 = 7.4$ Hz), 3.27 (m, 2H), 3.40 (d of d(br), 1H), 3.52 (m, 1H)。3S-甲基磺醯

基 甲 烷 磺 鹽 基 噻 胺 基 - 哌 啶 : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 2.13-2.30 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.30 (br d, 1H), 3.74 (m, 1H)。

3-(甲 基 胺 基)-1-乙 噻 基 吡 咯 啶 係 由 3-(甲 基 胺 基)-1-苄 基 吡 咯 啶(TCI America)經 四 步 驟 後 製 備 : i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH, rt ; ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH ; iii) AcCl , i- Pr_2NEt , CH_2Cl_2 ; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 。 (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 計 算 值 143.12 ; 實 測 值 143.0。

3-(甲 基 胺 基)-1-(甲 烷 磺 鹽 基)吡 咯 啶 係 由 3-(甲 基 胺 基)-1-苄 基 吡 咯 啶 經 四 步 驟 後 製 備 : i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH, rt ; ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH ; iii) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, i- Pr_2NEt , CH_2Cl_2 ; iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 。 (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之 計 算 值 179.08 ; 實 測 值 179.2。 3R-甲 基 胺 基-1-(甲 烷 磺 鹽 基)吡 咯 啶 係 依 類 似 方 式 自 (3R)-(甲 基 胺 基)-1-苄 基 吡 咯 啶 製 備。

四 氫 -3-噻 吩 胺 -1,1-二 氧 化 物 之 衍 生 物 係 依 循 Loev, B. J. *Org. Chem.* 1961, 26, 4394-9之 方 法 , 使 3-流 雜 環 戊 烯 (3-sulfolene)與 需 求 之 一 級 胺 在 甲 醇 中 反 應 (觸 媒 KOH, rt)製 備。 N-甲 基 -3-四 氫 噻 吩 胺 -1,1-二 氧 化 物 (TFA 鹽) : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 9.4 (br s, 2H), 4.0-3.8 (quin, 1H), 3.6-3.5 (dd, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.1 (m, 1H)。 N-2-(1-羥 基)乙 基 -3-四 氫 噻 吩 胺 -1,1-二 氧 化 物 : (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ 之 計 算 值 180.07 ; 實 測 值 180.2。

N-甲基-四氫-2H-噻喃-4-胺-1,1-二氧化物係由四氫-4H-噻喃-4-酮製備：i) MeNH_2 , NaBH_4 ；ii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH ；iii) $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2 , 0°C ；iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 。(m/z)： $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ 之計算值 164.07；實測值 164.9。 ^1H -NMR (CD_3OD ; TFA鹽): δ (ppm) 3.4-3.1 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (br d, 2H), 2.1 (br m, 2H)。

1-乙醯基-3-(甲基胺基)哌啶係由經 N^3 -Cbz保護之3-甲基胺基-哌啶製備：i) AcCl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ；ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C , EtOH 。 ^1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.8-1.6 (m, 4H)。

1-(甲基磺醯基)-3-(甲基胺基)哌啶係由經 N^3 -Cbz保護之3-甲基胺基-哌啶製備：i) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ；ii) H_2 (1 atm), 10% Pd/C , EtOH 。(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 計算值 193.10；實測值 193.0。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$; TFA鹽): δ (ppm) 3.4 (dd, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 2H)。

實例 1：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之合成

a. 8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮之製備

在攪拌下將濃鹽酸(30毫升)添加於含2,5-二甲氧基四氫呋喃(82.2克, 0.622莫耳)之水(170毫升)不均勻溶液中。於

冷卻至 0°C (冰浴) 之分離瓶中，將濃鹽酸 (92 毫升) 緩慢添加於含苄基胺 (100 克，0.933 莫耳) 之水 (350 毫升) 溶液中。使 2,5-二甲氧基四氫呋喃溶液攪拌約 20 分鐘，以水 (250 毫升) 稀釋，再添加苄基胺溶液，接著添加含 1,3-丙酮二羧酸 (100 克，0.684 莫耳) 之水 (400 毫升) 溶液，再添加含磷酸氫鉀 (44 克，0.31 莫耳) 之水 (200 毫升)。使用 40% NaOH 將 pH 調整為 pH 1 至 pH~4.5。使所得霧濁及淡黃色溶液攪拌隔夜。再使用 50% 鹽酸使溶液由 pH 7.5 酸化至 pH 3，加熱至 85°C 且攪拌 2 小時。使溶液冷卻至室溫，使用 40% NaOH 鹼化至 pH 12，且以二氯甲烷 (3×500 毫升) 萃取。合併之有機層以食鹽水洗滌，經脫水 (MgSO₄)，過濾且減壓濃縮至產生黏稠棕色油狀粗標題中間物。

在 0°C 下於含粗中間物之甲醇 (1000 毫升) 溶液中添加二碳酸二第三丁酯 (74.6 克，0.342 莫耳)。使溶液升溫至室溫且攪拌隔夜。減壓移除甲醇，且將所得之油溶於二氯甲烷 (1000 毫升) 中。中間物以 1 M H₃PO₄ (1000 毫升) 萃取，且以二氯甲烷 (3×250 毫升) 洗滌。水層使用 NaOH 水溶液鹼化至 pH 12，且以二氯甲烷 (3×500 毫升) 萃取。合併之有機層經脫水 (MgSO₄)、過濾且減壓濃縮，獲得黏稠淡棕色油狀標題中間物。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.5-7.2 (m, 5H, C₆H₅), 3.7 (s, 2H, CH₂Ph), 3.45 (寬峰 s, 2H, CH-NBn), 2.7-2.6 (dd, 2H, CH₂CO), 2.2-2.1 (dd, 2H, CH₂CO), 2.1-2.0 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.6 (m, 2H, CH₂CH₂)。 (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₁₇NO 計算值 216.14；實測值 216.0。

b. 3-氧代-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製備

於含8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮(75克, 0.348毫莫耳)之EtOAc(300毫升)溶液中添加含二碳酸二第三丁酯(83.6克, 0.383毫莫耳, 1.1當量)之EtOAc(300毫升)溶液。將所得溶液及洗滌液(100毫升EtOAc)於氮氣中添加於含23克氫氧化鈣(20 wt% Pd(無水基準)/碳, 以水~50%潤濕, 例如Pearlman's觸媒)之1升Parr氫化槽中。反應槽經除氣(或者抽真空及N₂五次), 且加壓至60 psi之H₂氣體。反應溶液攪拌兩天, 若需要可再充H₂氣體, 使H₂之壓力維持在60 psi, 直到反應以矽膠薄層層析監測為完全為止。黑色溶液再經Celite®墊過濾且減壓濃縮, 定量的獲得黏稠黃色至橘色油狀標題中間物。其可不需進一步純化用於下一步驟中。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 4.5 (寬峰, 2H, CH-NBoc), 2.7 (寬峰, 2H, CH₂CO), 2.4-2.3 (dd, 2H, CH₂CH₂), 2.1 (寬峰m, 2H, CH₂CO), 1.7-1.6 (dd, 2H, CH₂CH₂), 1.5 (s, 9H, (CH₃)₃COCON)。

c. (1S,3R,5R)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製備

在N₂流中配合機械攪拌器攪拌, 於含前一步驟產物(75.4克, 0.335毫莫耳)之甲醇(1升)溶液中添加甲酸銨(422.5克, 6.7毫莫耳)、水(115毫升)及65克鈣/活性碳(以無水基準為10%, 以水潤濕~50%, Degussa類E101NE/W)。24及48小時後, 每次均添加額外部分之甲酸銨(132克, 2.1毫莫耳)。乙分析用HPLC監測反應進行終止時, 添加Celite®(>500克),

過濾所得黏稠溶液，再以甲醇(~500毫升)洗滌收集之固體。合併濾液且減壓濃縮，直到移除甲醇為止。所得霧濁、雙相溶液再以1M磷酸稀釋至pH 2之最終體積為~1.5至2.0升，且以二氯甲烷(3×700毫升)洗滌。水層使用40% NaOH水溶液鹼化至pH 12並以二氯甲烷(3×700毫升)萃取。合併之有機層以MgSO₄脫水，經過濾且旋轉蒸發濃縮，再經高度真空，留下52克(70%)白色至淡黃色固態標題中間物，通常為N-Boc-橋-3-胺基托烷(tropane)。以¹H-NMR分析之產物之橋對掛胺之異構物比>99(以分析用HPLC之純度>96%)。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 4.2-4.0 (寬峰d, 2H, CHNBoc), 3.25 (t, 1H, CHNH₂), 2.1-2.05 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.4 (s, 9H, (CH₃)₃OC(=O)N), 1.2-1.1 (寬峰, 2H)。(m/z): [M+H]⁺ C₁₂H₂₂N₂O₂ 計算值227.18；實測值227.2。分析用HPLC (定組成移動相法；5分鐘內2:98 (A:B)至90:10 (A:B))：駐留時間=2.14分鐘。

d. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸之製備

於懸浮於甲醇(700毫升)之吡啶-3-羧酸(40克，247毫莫耳)中緩慢添加濃H₂SO₄(10毫升)，同時攪拌混合物。混合物經攪拌且在80℃下回流24小時。使混合物冷卻，經過濾且減壓濃縮，獲得淡黃色固體。將固體懸浮於水(700毫升)中，粉碎成細微粉末，以過濾收集且以水(~400毫升)洗滌。將產物懸浮於甲苯中，且減壓蒸發製乾，獲得淡黃色固態吡啶-3-羧酸甲酯(45克，純度>95%)。(m/z): [M+H]⁺ C₉H₈N₂O₂ 計算值177.07；實測值177.0。¹H-NMR

(CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 8.0 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, t), 7.2 (1H, t), 3.9 (3H, s)。

於於冰浴中冷卻之含吲唑-3-羧酸甲酯(40.7克，231毫莫耳)之無水四氫呋喃(700毫升)溶液中緩慢添加固體第三丁氧化鉀(28.3克，252毫莫耳)。使混合物添加於2-碘丙烷(34.4毫升，367毫莫耳)之前於相同溫度下攪拌1 h。最終之混合物在周圍溫度下攪拌12 h，且回流12 h。冷卻至室溫後，過濾混合物且收集之固體以四氫呋喃(100毫升)洗滌。合併濾液且減壓濃縮至乾，獲得淡黃色油狀粗1-異丙基-1H-吲唑-3-羧酸甲酯(49.7克)。粗物質以快速矽膠層析(以己烷/乙酸乙酯(9/1至3/1)溶離)純化，獲得1-異丙基-1H-吲唑-3-羧酸甲酯(43克，197毫莫耳，純度>99%)。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 8.1-8.0 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.4 (1H, t), 7.2 (1H, t), 5.0 (1H, quin), 3.9 (s, 3H), 1.5 (6H, d)。

於含甲酯之四氫呋喃溶液(400毫升)中添加1 M NaOH(400毫升)。使混合物在周圍溫度下攪拌24 h。反應以乙酸乙酯(2×400毫升)洗滌終止，留下水層。水層在冰浴中藉由添加濃HCl(~40毫升)緩慢酸化，導致分離出淡黃色油狀產物。產物以乙酸乙酯(1000毫升)萃取，有機層以MgSO₄脫水且減壓蒸發，獲得淡黃色至白色固態標題化合物(34克，純度>98%)，使之自乙酸乙酯結晶進一步純化，獲得無色針狀標題中間物。(m/z): [M+Na]⁺ C₁₁H₁₂N₂O₂計算值226.07；實測值226.6。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ

(ppm) 8.1-8.0 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.4 (1H, t), 7.2 (1H, t), 5.0 (1H, quin), 1.5 (6H, d)。

e. (1S,3R,5R)-3-[1-異丙基-1H-吡啶-3-羧基氨基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯

使含1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸(56.35克，0.276莫耳)之甲苯(500毫升)懸浮液在添加於硫醯氯(30.2毫升，0.414莫耳)中之前攪拌且加熱5分鐘。在100℃下加熱15分鐘後，混合物變成均勻溶液，使之在相同溫度下再持續攪拌90分鐘。於另一反應瓶中將依步驟c製備之(1S,3R,5R)-3-氨基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(62.43克，0.276莫耳)溶於250毫升甲苯中，接著添加含NaOH(66.3克)之250毫升水。使該雙相混合物於冰浴中冷卻。上述製備之吡啶酸氯化物溶液冷卻至室溫，且於15分鐘內添加於冰浴中劇烈攪拌之雙相溶液中。攪拌1.5 h後，將反應混合物移到分液漏斗。首先，使水層與甲苯層(留下)分離，且以EtOAc(2×500毫升)萃取。減壓濃縮甲苯層，且將所得殘留物溶於有機萃取液(1升；EtOAc)中。溶液以1 M H_3PO_4 (400毫升)、飽和 NaHCO_3 (400毫升)洗滌，再以食鹽水溶液(400毫升)洗滌。以 MgSO_4 脫水後，減壓使有機溶液蒸發至乾，獲得119.2克標題中間物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 1.51 (d, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.97 (bs, 4H), 2.09 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 5.10 (sept, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H)。(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ ，計算值413.26；實測值413.1。

駐留時間(分析用 HPLC: 2-95% MeCN/H₂O, 6分鐘內) = 4.85分鐘。

f. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

於冰浴中將前一步驟之產物溶於二氯甲烷(200毫升)中，接著與200毫升三氟乙酸混合。反應混合物在周圍溫度下攪拌1 h。接著滴加於瓶中之攪拌乙醚(2升)中，獲得單(三氟乙酸)鹽之標題中間物(乾燥後102.7克，二步驟之產率為87%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 1.54 (d, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.24 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 4.12 (q, 1H), 5.09 (sept, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.54 (bd, 2H)。 (m/z): [M+H]⁺ C₁₈H₂₄N₄O, 計算值313.20; 實測值313.1。駐留時間(分析用 HPLC: 2-95% MeCN/H₂O, 6分鐘內)=2.65分鐘。

g. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

於含1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(52.7克, 0.124莫耳)之500毫升二氯甲烷溶液中添加含二異丙基乙胺(43.1毫升)及二甲氧基乙醛之第三丁基甲基醚(濃度45%, 44.5毫升, 0.173毫莫耳)。在周圍溫度下攪拌35分鐘後，於該混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(36.7克, 0.173莫耳)。90分鐘後，反應於冰浴中緩慢添加水(50毫升)及飽和NaHCO₃溶液(100毫升)終止反應。混合物以500毫升二氯甲烷稀釋，且移到分液漏斗

中。收集有機層且以飽和 NaHCO_3 (250 毫升) 及食鹽水溶液 (350 毫升) 洗滌。以 MgSO_4 脫水且減壓蒸發，獲得標題中間物 (58.8 克)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1.60 (d, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 4.33 (q, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.87 (sept, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)。 (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ ，計算值 401.26；實測值 401.3。駐留時間 (分析用 HPLC: 2-50% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ，6 分鐘內)=4.20 分鐘。

h. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-(2,2-二羥基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

將前一步驟之產物 (55.2 克) 懸浮於 500 毫升 6 M 鹽酸中，且在 70°C 下加熱 1 h。反應混合物冷卻至 0°C ，且以二氯甲烷 (500 毫升) 稀釋，接著緩慢添加 6 M NaOH (800 毫升) 使水層鹼化。進一步與 800 毫升二氯甲烷混合，且移到分液漏斗中。收集有機層，以食鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水且蒸發至乾，獲得標題中間物 (45.1 克)。 (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ ，計算值 373.22；實測值 373.2。駐留時間 (分析用 HPLC: 2-50% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ，6 分鐘內)=3.77 分鐘。

i. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基-哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺，或者為 N-[(3-橋)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-羧醯胺之製備
於含 450 毫升二氯甲烷之瓶中添加 1-乙醯基哌啶 (19.3

克，0.151莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(34.4克)。添加前一步驟之產物(45.1克)前攪拌5分鐘。使最終混合物攪拌1 h，此時以HPLC及質譜分析顯示反應完全。緩慢加水(200毫升)，且以600毫升二氯甲烷稀釋混合物，且於漏斗中搖晃，接著收集有機層。以1 M NaOH(400毫升)及食鹽水(500毫升)洗滌。以MgSO₄脫水且蒸發，獲得無色固態標題化合物(47.6克)。粗產物自以醇結晶純化成HCl鹽(>30克，純度>98%)。¹H-NMR (DMSO-d₆；游離鹼): δ (ppm) 1.52 (d, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.92-2.10 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 2.42 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 3.21 (bs, 2H), 3.38 (m, 4H), 4.09 (q, 1H), 5.07 (sept, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。 (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₃₈N₆O₂，計算值467.31；實測值467.5。駐留時間(分析用HPLC：2-50% MeCN/H₂O，6分鐘內)=3.52分鐘。

實例2：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-(四氫呋喃-2-羰基)哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之合成

於含N-[2-四氫呋喃基]哌啶氫溴化物(40毫克，0.15毫莫耳)及N,N-二異丙基乙胺(12微升，0.3毫莫耳)之二氯甲烷(1.5毫升)溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(64毫克，0.3毫莫耳)，接著添加1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(HCl鹽)(39毫克，0.1毫莫耳)。使混合物在周圍溫度下搖晃15分鐘。

減壓濃縮後，將反應混合物溶於50%乙酸水溶液中，且以製備性HPLC純化，獲得標題化合物之三氟乙酸鹽(純度97%)。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{42}N_6O_3$ ，計算值523.34；實測值523.2。駐留時間(分析用HPLC：5-65% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.7分鐘。

實例 3-20

使用與實例2類似之方法，但以適用之二級胺置換N-[2-四氫呋喃基]哌啶氫溴化物，製備實例3-20之化合物。

實例3 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-二氧代-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基} 鹽胺；(m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{35}N_5O_3S$ ，計算值474.25；實測值474.2。駐留時間(分析用HPLC：5-75% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.20分鐘。

實例4 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基} 鹽胺；(m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{38}N_6O_3S$ ，計算值503.28；實測值503.2。駐留時間(分析用HPLC：5-65% MeCN/H₂O，4分鐘內)=2.12分鐘。

實例5 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-環己基甲烷磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基} 鹽胺；(m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{48}N_6O_3S$ ，計算值585.35；實測值585.4。

駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=2.67分鐘。

實例 6 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-甲磺醯基甲磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基} 醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₀N₆O₅S₂ , 計算值 581.26 ; 實測值 581.2 。
駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=2.22分鐘。

實例 7 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(乙醯基甲基胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基} 醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₀N₆O₂ , 計算值 481.32 ; 實測值 481.3 。駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=2.07分鐘。

實例 8 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(乙醯基胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基} 醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₃₈N₆O₂ , 計算值 467.31 ; 實測值 467.4 。駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=1.89分鐘。

實例 9 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(乙醯基胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基} 醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₃₈N₆O₂ , 計算值 467.31 ; 實測值 467.4 。駐

留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.04分鐘。

實例 10 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(乙醯基氨基)吡咯啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₃₈N₆O₂ , 計算值 467.31 ; 實測值 467.4。駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.07分鐘。

實例 11 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-{2-[3-((S)-2-羥丙醯基氨基)吡咯啶-1-基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₀N₆O₃ , 計算值 497.32 ; 實測值 497.2。駐留時間(分析用 HPLC : 5-65% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.07分鐘。

實例 12 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-{2-[(3S,4S)-3-(乙醯基甲基氨基)-4-羥基吡咯啶-1-基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₀N₆O₃ , 計算值 497.32 ; 實測值 497.2。駐留時間(分析用 HPLC : 5-65% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.15分鐘。

實例 13 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-乙烷磺醯基氨基吡咯啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₀N₆O₃S , 計算值 517.30 ; 實測值 517.2。

駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.12分鐘。

實例 14 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-環己基甲烷磺醯基氨基吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₃₁H₄₈N₆O₃S , 計算值 585.36 ; 實測值 585.4 。 駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.52分鐘。

實例 15 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 ((1S,3R,5R)-8-{2-[3-(乙醯基氨基胺基)哌啶-1-基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₈H₄₂N₆O₂ , 計算值 495.34 ; 實測值 495.4 。 駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=1.94分鐘。

實例 16 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(3-乙醯基氨基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₀N₆O₂ , 計算值 481.33 ; 實測值 481.2 。 駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5分鐘內)=2.01分鐘。

實例 17 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(3-甲烷磺醯基氨基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₀N₆O₃S , 計算值 517.30 ; 實測值 517.4 。

駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=1.97分鐘。

實例 18 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-甲磺基氨基吡啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基} 鹽胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₄₀N₆O₃S , 計算值 517.30 ; 實測值 517.4 。
駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=1.99分鐘。

實例 19 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-乙磺基氨基吡啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基} 鹽胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₂N₆O₃S , 計算值 531.31 ; 實測值 531.4 。
駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=2.04分鐘。

實例 20 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-甲磺基甲磺基氨基吡啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基} 鹽胺 ; (m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₂N₆O₅S₂ , 計算值 595.27 ; 實測值 595.2 。 駐留時間(分析用 HPLC : 5-75% MeCN/H₂O , 5 分鐘內)=2.07分鐘。

實例 21 : 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 ((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-乙基氨基吡啶-3-基)甲基氨基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基) 鹽胺之合成

於含 3-(甲基氨基)-1-乙基氨基吡啶(43毫克, 0.3毫莫耳)

及N,N-二異丙基乙胺(12微升，0.3毫莫耳)之二氯甲烷(1.5毫升)溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(128毫克，0.6毫莫耳)，接著添加1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(HCl鹽)(78毫克，0.2毫莫耳)。使混合物在周圍溫度下搖晃15分鐘。減壓濃縮後，將反應混合物溶於50%乙酸水溶液中，且以製備性HPLC純化，獲得標題化合物之三氟乙酸鹽(56毫克，純度99%)。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{40}N_6O_2$ ，計算值481.33；實測值481.2。駐留時間(分析用HPLC：5-65% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.00分鐘。

實例 22-30

使用與實例21類似之方法，但以適用之二級胺置換3-(甲基胺基)-1-乙醯基吡咯啶，製備實例22-30之化合物。

實例 22 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[[((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺：(m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{40}N_6O_2$ ，計算值481.33；實測值481.4。駐留時間(分析用HPLC：10-50% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.52分鐘。

實例 23 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[[((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺：(m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{40}N_6O_2$ ，計算值481.33；實測值481.4。駐留時間(分析用HPLC：10-50% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.52分鐘。

鐘內)=2.52分鐘。

實例 24 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-
甲硫磺基吡啶-3-基)甲基氨基]乙基}-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基)磺胺： (m/z) : $[M+H]^+$
 $C_{26}H_{40}N_6O_3S$ ，計算值 517.30；實測值 517.2。
駐留時間(分析用 HPLC：5-75% MeCN/H₂O，5
分鐘內)=2.04分鐘。

實例 25 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-
[((R)-1-甲硫磺基吡啶-3-基)甲基氨基]乙
基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)磺胺： (m/z) :
 $[M+H]^+$ $C_{26}H_{40}N_6O_3S$ ，計算值 517.30；實測值
517.2。駐留時間(分析用 HPLC：5-65%
MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.20分鐘。

實例 26 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-
[(1,1-二氧代四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)甲基氨基]乙
基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)磺胺： (m/z) :
 $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}N_5O_3S$ ，計算值 488.27；實測值
488.2。駐留時間(分析用 HPLC：5-75%
MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.22分鐘。

實例 27 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-
[(1,1-二氧代四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)-(2-羥乙基)胺
基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)磺胺：
 (m/z) : $[M+H]^+$ $C_{26}H_{39}N_5O_4S$ ，計算值 518.28；
實測值 518.2。駐留時間(分析用 HPLC：5-65%

MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.25分鐘。

實例 28 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-乙醯基-哌啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺：(m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₃₈N₆O₂，計算值495.34；實測值495.4。駐留時間(分析用HPLC：5-75% MeCN/H₂O，5分鐘內)=1.95分鐘。

實例 29 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-二氧代六氫-1λ⁶-噻喃-4-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺：(m/z): [M+H]⁺ C₂₆H₃₉N₅O₃S，計算值502.29；實測值502.2。駐留時間(分析用HPLC：5-65% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.12分鐘。

實例 30 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-甲烷磺醯基哌啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺：(m/z): [M+H]⁺ C₂₇H₄₂N₆O₃S，計算值531.31；實測值531.4。駐留時間(分析用HPLC：5-75% MeCN/H₂O，5分鐘內)=2.07分鐘。

實例 31：5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之合成

a. 5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸之合成

依 Buu-Hoi, N. P. 等人，雜環化學期刊(*J. Heterocyclic*

Chem). 1964, 1, 239-41中所述方法製備5-氟-1H-吡啶-3-羧酸甲酯。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.8 (dd, 2H), 7.35 (dt, 1H), 3.8 (s, 3H)。該甲酯在第三丁氧基鉀存在下，在回流之THF中以異丙基碘在N¹處烷化。¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 7.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.1 (dt, 1H), 4.8 (hept, 1H), 1.6 (d, 6H)。接著使異丙基甲酯水解(1M NaOH/THF, RT)，獲得標題中間物。

b. 5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

依據實例1之e及f部分之程序，使用前一步驟之中間物置換1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸製備標題中間物。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.9 (br, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.2 (dt, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.2 (br, 1H), 4.0 (br, 2H), 2.3-2.1 (br m, 8H), 1.5 (d, 6H)。(m/z): [M+H]⁺ C₁₈H₂₃FN₄O，計算值331.19；實測值331.4。駐留時間(分析用HPLC:10-40% MeCN/H₂O，6分鐘內)=3.43分鐘。

c. 5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

依據實例1步驟g之方法，使前一步驟之產物與二甲氧基乙醛反應，獲得標題中間物。(m/z): [M+H]⁺ C₂₂H₃₁FN₄O₃，計算值419.25；實測值419.3。

d. 5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二羥乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

將前一步驟之中間物(1.0克)懸浮在10毫升6 M鹽酸中，

且在 70°C 下加熱 1 h。反應混合物經冷卻且減壓蒸發至乾，獲得標題中間物之鹽酸鹽。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{20}H_{27}FN_4O_3$ ，計算值 391.21；實測值 391.4。

e. 5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

於含 40 毫升二氯甲烷之瓶中添加 1-乙醯基哌啶 (613 毫克，4.78 毫莫耳) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.01 克)。攪拌 5 分鐘接著添加前一步驟之產物 (~1 克)。使最終混合物攪拌 1 h，此時以 HPLC 及質譜分析顯示反應完全。緩慢加水 (20 毫升)，且以 300 毫升二氯甲烷稀釋混合物，且於漏斗中搖晃，接著收集有機層。以 1 M NaOH (100 毫升) 及食鹽水 (100 毫升) 洗滌。以 $MgSO_4$ 脫水且蒸發，獲得標題化合物，使之以製備性 HPLC 純化，獲得 380 毫克純產物之 TFA 鹽。
 1H -NMR (DMSO- d_6 ；游離鹼): δ (ppm) 8.0 (br, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 5.0 (hept, 1H), 4.0-3.9 (br, 3H), 3.5 (br, 2H), 3.2-2.8 (br, 10H), 2.2 (br m, 8H), 1.9 (s, 3H), 1.4 (d, 6H)。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{37}FN_6O_2$ ，計算值 485.30；實測值 485.5。駐留時間 (分析用 HPLC：10-70% MeCN/ H_2O ，6 分鐘內)=2.28 分鐘。

實例 32：1-丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之合成

a. 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)

乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

依據實例1之程序，使用1H-吡啶-3-羧酸置換步驟e中之1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸製備標題中間物。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{32}N_6O_2$ ，計算值425.27；實測值425.4。駐留時間(分析用HPLC：10-40% MeCN/H₂O，6分鐘內)=1.47分鐘。

b. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基吡啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之另一種合成

於含前一步驟中間物之TFA鹽(80毫克，0.123毫莫耳)之無水DMF(2毫升)溶液中添加第三丁氧基鉀(48毫克，0.43毫莫耳)及異丙基碘(37微升，0.368毫莫耳)。混合物在85℃下搖晃12 h，在分離至乾，獲得淡棕色殘留物，將其溶於50%乙酸水溶液中，且以製備性HPLC分離，獲得標題化合物。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{38}N_6O_2$ ，計算值467.31；實測值467.2 $[M+H]^+$ 。駐留時間(分析用HPLC：5-65% MeCN/H₂O，6分鐘內)=2.09分鐘。

c. 1-丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基吡啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之合成

使用與步驟b類似之方法，但以正丙基碘置換異丙基碘，製備標題化合物。(m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{38}N_6O_2$ ，計算值467.31；實測值467.4 $[M+H]^+$ 。駐留時間(分析用HPLC：5-65% MeCN/H₂O，6分鐘內)=2.05分鐘。

實例33-35

使用與實例32類似之方法，但以適用之烷基鹵化物置換

異丙基碘，製備實例33-35之化合物。

實例33：1-丁基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙
 基)噁基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-
 基)噁胺：(m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{40}N_6O_2$ ，計算值
 481.33；實測值481.4。駐留時間(分析用
 HPLC：5-65% MeCN/H₂O，6分鐘內)=2.26分
 鐘。

實例34：1-環丁基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-[2-(4-
 乙基)噁基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-
 3-基)噁胺：(m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{38}N_6O_2$ ，計算
 值479.31；實測值479.4。駐留時間(分析用
 HPLC：5-65% MeCN/H₂O，6分鐘內)=2.20分
 鐘。

實例35：1-環戊基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-[2-(4-
 乙基)噁基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-
 3-基)噁胺：(m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{40}N_6O_2$ ，計算
 值493.33；實測值493.2。駐留時間(分析用
 HPLC：5-65% MeCN/H₂O，6分鐘內)=2.34分
 鐘。

實例36-40

使用與上述類似之方法，製備化合物36-40。

實例36：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-
 ((R)-3-(乙基噁基氨基)吡咯啶-1-基)乙基]-8-
 氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}噁胺。

實例 37：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(乙醯基甲基胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺。

實例 38：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-{2-(((S)-1-甲烷磺醯基吡咯啉-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺。

實例 39：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-{2-[(R)-(1,1-二氧代-四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺。

實例 40：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-(1,1-二氧代-四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺。

實例 41：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺二鹽酸鹽之合成

a. (1S,3R,5R)-3-[1-異丙基-1H-吡啶-3-羧基]胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之製備

於裝置磁石攪拌棒、回流冷凝器、添加漏斗、氮氣輸入及溫度計之 5 升三頸圓底瓶中加入 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸(250 克，1.224 莫耳，1.1 當量)及 2.5 升甲苯。所得懸浮液經攪拌且在 70-80℃ 下加熱。在 40 分鐘內於該懸浮液中添加硫醯氯(218.4 克，1.836 莫耳，1.65 當量)。混合物在 90-100℃ 下加熱 1 h 且冷卻至 25℃。

於裝置機械攪拌器、添加漏斗、氮氣輸入及溫度計之 12

升三頸圓底瓶中加入2.5升甲苯及3 N NaOH(藉由以水稀釋356克50% NaOH至1.48升製備)，且添加(1S,3R,5R)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(251.9克，1.113莫耳，1當量)。所得懸浮液在23℃下攪拌10分鐘，且冷卻至5℃。在90分鐘內在添加時段之過程中使內溫維持在~5℃下，於該懸浮液中添加含酸氯化物之甲苯溶液。混合物攪拌30分鐘。反應升溫至25℃，倒掉水層(1.58升，pH>13)。有機層以1升20 wt%食鹽水洗滌，且倒掉水層(1.005升，~pH 8)。收集有機層(5.3升)且濃縮至體積為一半(~2.6升)，且未經純化用於下一步驟中。

b. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

於裝置機械攪拌器、添加漏斗、氮氣輸入及溫度計之12升三頸圓底瓶中加入前一步驟之產物。在10分鐘內該溶液中添加三氟乙酸(0.65升)。所得混合物在周圍溫度下攪拌1 h。

將水(3.3升)加於反應混合物中。使所得懸浮液在23℃下攪拌10分鐘，且使之沉降獲得三層混合物。倒掉上面二層，收集底層(820毫升)，且於90分鐘內添加於MTBE(6560毫升)中。所得懸浮液冷卻至5℃，且攪拌1 h。懸浮液經過濾，濕潤之餅以MTBE(500毫升)洗滌且減壓(80 mmHg)乾燥60 h，獲得灰白色沙狀固態標題中間物(386克，產率81%，HPLC之純度為99.2%)。

c. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

於裝置磁石攪拌器、氮氣輸入及溫度計之3升三頸圓底瓶中加入前一步驟之中間物(84克, 0.197莫耳)、二氯甲烷(840毫升)及三乙醯氧基硼氫化鈉(62.6克, 0.295莫耳)。使所得懸浮液攪拌10分鐘, 冷卻至10°C且添加60 wt%二甲氧基乙醛水溶液(51.3克, 0.295莫耳)。使該溶液攪拌30分鐘, 升溫至25°C且攪拌1 h。混合物經矽藻土過濾, 以二氯甲烷(150毫升)洗滌再以5 wt%食鹽水溶液(400克)洗滌。分離水層及有機層, 且濃縮有機層成深色油(~150毫升), 其可不經純化用於下一步驟中。

d. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-(2,2-二甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之製備

於裝置磁石攪拌器、氮氣輸入及溫度計之1升三頸圓底瓶中加入前一步驟之產物及水(250毫升), 且加熱至50-55°C。該溶液中添加3 N HCl(82毫升, 0.985莫耳)。所得混合物在75°C下攪拌1 h。反應混合物冷卻至25°C, 且以25 wt% NaOH(159克, 0.99莫耳)中和至pH 3.51。約20分鐘後, 收集下層(~120毫升)獲得標題中間物, 其可不經純化用於下一步驟中。

e. 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺二鹽酸鹽之製備

於裝置磁石攪拌器、氮氣輸入及溫度計之3升三頸圓底瓶中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(84克, 0.349莫耳)及二氯甲烷(800毫升)。所得混合物在75°C下攪拌且加入1-乙醯基哌

吡(51克, 0.394莫耳)。添加之組合以二氯甲烷(30毫升)洗滌。混合物攪拌5分鐘, 且在15分鐘內及內溫維持在25°C下倒入前一步驟之產物(~120毫升)。使混合物攪拌15分鐘, 經矽藻土過濾且以二氯甲烷(2×100毫升)洗滌。濾液以1 N NaOH(500毫升)洗滌。使層分離, 收集下層有機層且濃縮至~150毫升。

添加無水乙醇(250毫升)且將混合物濃縮至~200毫升。於該混合物中添加無水乙醇(800毫升), 且加熱至40°C。於3分鐘內於該混合物中添加3 N HCl(33毫升, 0.395莫耳)。使混合物攪拌10分鐘且開始結晶。所得懸浮液在55°C下攪拌2 h且冷卻至25°C。混合物經Whatman #2濾紙過濾, 且以無水乙醇(2×100毫升)洗滌濾餅。產物在氮氣中烘乾30分鐘, 再於40-50°C下真空乾燥24 h, 獲得標題化合物(82克)。

實例 42: 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺二氫溴化物之合成

於裝置磁石攪拌器、氮氣輸入及溫度計之500毫升三頸圓底瓶中加入水(120毫升)及1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺二鹽酸鹽(12克, 22.2毫莫耳)。所得混合物經攪拌, 獲得淡黃色透明溶液。在2分鐘內於該溶液中添加25 wt% NaOH(7.83克, 24.4毫莫耳), 獲得白色乳狀懸浮液。添加二氯甲烷(120毫升), 且使混合物攪拌30分

鐘，獲得透明二層溶液。使層分離獲得水層(113毫升)及有機層(125毫升)，且以10% NaBr水溶液(120毫升)洗滌。使層分離獲得有機層(120毫升)，經濃縮至體積約四分之一。添加無水乙醇(250毫升)，且使混合物蒸餾至總體基~200毫升。容易在58℃下攪拌且於2分鐘內添加48 wt% HBr水溶液(8.2克，49毫莫耳)。當添加超過一半之HBr時發現沉澱。使混合物在55℃至62℃下攪拌1 h，接著冷卻至周圍溫度且過濾。濾液以無水乙醇(40毫升)洗滌，在氮氣中乾燥20分鐘，且在45℃之真空中乾燥48 h，獲得白色固態標題化合物(13.42克)。

實例 43：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺富馬酸鹽之合成

於含1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺(0.1克，0.21毫莫耳)之50%乙腈/水(1毫升)溶液中添加1M富馬酸之乙醇溶液(0.44毫升，0.42毫莫耳)。使所得溶液凍乾隔夜，再與乙酸乙酯(1毫升)混合。配合加熱於該混合物中添加熱乙醇，直到獲得均勻溶液為止(0.4毫升)。再使所得透明溶液於室溫下結晶。所得固體經過濾，以乙醇洗滌且真空乾燥，獲得固態標題化合物(0.13克)。

實例 44：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺磷酸鹽之合成

於含 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 (0.2 克, 0.43 毫莫耳) 之甲醇 (3 毫升) 溶液中添加 1 M 磷酸之乙醇溶液 (0.43 毫升, 0.43 毫莫耳)。使所得不均勻溶液再加熱至溶解, 經過濾且使之冷卻隔夜。所得固體經過濾, 乙醇洗滌, 且真空乾燥, 獲得固態標題化合物 (0.08 克)。

實例 45：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺對-甲苯磺酸鹽之合成

使含 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺 (38.7 毫克, 0.08 毫莫耳) 之異丙醇 (2 毫升) 溶液在 75°C 水浴中加熱, 且添加固態對-甲苯磺酸單水何物 (32.3 毫克, 0.17 毫莫耳)。加熱所得溶液直到固體溶解為止, 再使之冷卻至室溫。隔夜形成標題化合物之結晶。

實例 46：1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺酸鹽之合成

使用與實例 43-45 類似之程序, 使用括號中所示酸之當量數製備固態之以下 1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺之酸鹽：乙酸鹽 (2)；苯甲酸鹽 (2)；硝酸鹽 (2)；丙酸鹽 (1)；酒石酸鹽 (2)；磷酸鹽 (0.5)。

實例 47：對 5-HT_{4(c)} 人類受體之放射配位基結合分析

a. 細胞膜製備 5-HT_{4(c)}

以人類 5-HT_{4(c)} 受體 cDNA 穩定轉染之 HEK-293 (人類胚胎腎) 細胞 (Bmax = 約 6.0 pmol/毫克蛋白質, 使用 [³H]-GR113808 細胞膜放射配位基結合分析測定) 於 T-225 燒瓶內, 在含 4,500 毫克/升之 D-葡萄糖及鹽酸吡哆辛 (GIBCO-Invitrogen 公司, Carlsbad CA: Cat #11965) 且補充有 10% 胎牛血清 (FBS) (GIBCO-Invitrogen 公司: Cat #10437)、2 mM L-穀胺醯胺及 (100 單位) 青黴素 - (100 微克) 鏈黴素 / 毫升 (GIBCO-Invitrogen 公司: Cat #15140) 之杜貝克氏改質鷹氏培養基 (DMEM) 中, 於 5% CO₂ 保濕培養機內在 37°C 生長。細胞藉添加 800 微克/毫升慶大黴素 (GIBCO-Invitrogen 公司: Cat #10131) 至培養基中在連續選擇壓力下生長。

細胞生長至大約 60-80% 融合 (<35 次培養物繼代)。收取前 20-22 小時, 細胞洗滌 2 次並饋入不含血清之 DMEM。所有細胞膜製備之步驟均在冰上進行。該細胞單層藉溫和機械攪動挑起並以 25 毫升移液管分散。在 1000 rpm 離心 (5 分鐘) 而收集細胞。

就細胞膜製備而言, 細胞粒再懸浮於冰冷卻之 50 mM 4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸 (HEPES), pH 7.4 (細胞膜製備緩衝液) (自 30-40 瓶 T225 燒瓶之 40 毫升/總細胞產量) 並使用多轉子瓦解器 (設定 19, 2×10 秒) 在冰上均質化。所得均質物在 1200 g 在 4°C 離心 5 分鐘。粒片丟棄且上清液在 40,000 g 離心 (20 分鐘)。粒片藉以細胞膜製備緩衝液再懸浮洗滌一次並在 40,000 g 離心 (20 分鐘)。最終粒片再懸浮於 50 mM

HEPES, pH 7.4(分析緩衝液)(等於1瓶T225燒瓶/1毫升)中。藉Bradford(Bradford, 1976)之方法測定細胞膜懸浮液之蛋白質濃度。細胞膜以整數份冷凍儲存在-80°C。

b. 放射配位基結合分析

於1.1毫升96-深孔聚丙稀分析盤(Axygen)中以總分析體積400微升之含2微克細胞膜蛋白質之50 mM HEPES pH 7.4(含0.025%胎牛血清白蛋白(BSA))中進行放射配位基結合分析。用以測定該放射配位基之 K_d 值之飽和結合研究使用 [^3H]-GR113808(Amersham 公司, Bucks, UK: Cat #TRK944; 比活性約82Ci/毫莫耳), 在自0.001 nM-5.0 nM範圍內以8-12種不同濃度進行。用以測定化合物之 pK_i 值之置換分析係以 [^3H]-GR113808在0.15 nM及自10 pM-100 μM 內之11種不同濃度化合物進行。

試驗化合物接受為於DMSO中之10 mM原料溶液並於含0.1% BSA之50 mM HEPES pH 7.4中在25°C稀釋至400 μM 接著以相同緩衝液連續稀釋(1:5)。於1 μM 未標記之GR113808存在下測定非特異結合。分析在室溫培育60分鐘且接著藉於預先浸漬0.3%聚伸乙亞胺之96-孔GF/B玻璃纖維濾紙盤(Packard BioScience Co., Meriden, CT)上快速過濾而終止結合反應。過濾盤以過濾緩衝液(冰冷卻之50 mM HEPES, pH 7.4)洗滌3次以移除未結合之放射活性。使盤乾燥, 於各孔中添加35微升Microscint-20液體閃爍流體(Packard BioScience Co., Meriden, CT)且該等盤在Packard Topcount 液體閃爍計數器(Packard BioScience Co.,

Meriden, CT)上計數。

以GraphPad Prism軟體套件(GraphPad軟體公司，聖地牙哥，CA)使用對單一位置競爭之3-參數模型藉非線性回歸分析法分析結合數據。該BOTTOM(最小曲線)固定為非特異結合之值，如在1 μ M GR113808存在下所測定者。於Prism中自最佳套入IC₅₀值，對試驗化合物及K_d值使用Cheng-Prusoff程式(Cheng及Prusoff，生化醫藥學，1973, 22, 3099-108)： $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ 計算K_i值，其中[L]=濃度 [³H]-GR113808。結果表示為K_i值之負的十的對數，pK_i。

此分析中具有較高pK_i值之試驗化合物對5-HT₄受體具有較高結合親和性。此分析中試驗之本發明化合物具有之pK_i值在約6.3至約9.0之範圍，一般在約7.0至約8.6之範圍。

實例 48：對5-HT_{3A}人類受體之放射配位基結合分析：測定受體亞型選擇性

a.細胞膜製備5-HT_{3A}

人類5-HT_{3A}受體cDNA穩定轉染之HEK-293(人類胚胎腎)細胞得自Dr. Michael Bruess(Bonn大學，GDR)(B_{max}=約9.0 pmol/毫克蛋白質，使用[³H]-GR65630細胞膜放射配位基結合分析測定)。細胞於T-225燒瓶或細胞工廠內，在補充有10%熱去活化之胎牛血清(FBS)(Hyclone, Logan, UT：Cat #SH30070.03)及(50單位)青黴素-(50微克)鏈黴素/毫升(GIBCO-Invitrogen公司：Cat #15140)之50%杜貝克氏改質

鷹氏培養基 (DMEM)(GIBCO-Invitrogen 公司 ; Carlsbad, CA : Cat #11965)及 50%漢氏 (Ham's) F12中 , 於 5% CO₂保濕培養機內在 37°C 生長。

細胞生長至大約 70-80%融合 (<35次培養物繼代)。所有細胞膜製備之步驟均在冰上進行。為了收取該等細胞, 吸取培養基且細胞以不含 Ca²⁺、Mg²⁺之杜貝克氏磷酸鹽緩衝食鹽水 (dPBS)洗滌。該細胞單層藉溫和機械攪動挑起。在 1000 rpm離心 (5分鐘)而收集細胞。細胞膜製備之隨後步驟依循上述對表現 5-HT_{4(c)}受體細胞膜之方法。

b. 放射配位基結合分析

於 96-孔聚丙烯分析盤中以總分析體積 200 微升之含 1.5-2 微克細胞膜蛋白質之 50 mM HEPES pH 7.4(含 0.025% BSA 緩衝液)中進行放射配位基結合分析。用以測定該放射配位基之 K_d 值之飽和結合研究使用 [³H]-GR65630 (PerkinElmer 生命科學公司, 波士頓, MA : Cat #NET1011 ; 比活性約 85 Ci/毫莫耳), 在自 0.005 nM至 20 nM範圍內以 12種不同濃度進行。用以測定化合物之 pK_i值之置換分析係以 [³H]-GR65630在 0.50 nM及自 10 pM至 100 μM內之 11種不同濃度化合物進行。試驗化合物接受為於 DMSO 中之 10 mM原料溶液 (參見段落 3.1), 並於含 0.1% BSA之 50 mM HEPES pH 7.4中在 25°C 稀釋至 400 μM接著以相同緩衝液連續稀釋 (1:5)。於 10 μM未標記之 MDL72222 存在下測定非特異結合。分析在室溫培育 60分鐘且接著藉於預先浸漬 0.3%聚伸乙亞胺之 96-孔 GF/B玻璃纖維濾紙盤

(Packard BioScience Co., Meriden, CT)上快速過濾而終止結合反應。過濾盤以過濾緩衝液(冰冷卻之50 mM HEPES, pH 7.4)洗滌3次以移除未結合之放射活性。使盤乾燥，於各孔中添加35微升Microscint-20液體閃爍流體(Packard BioScience Co., Meriden, CT)且該等盤在Packard Topcount液體閃爍計數器(Packard BioScience Co., Meriden, CT)上計數。

使用上述非線性回歸程序分析結合數據以測定 K_i 值。該BOTTOM(最小曲線)固定為非特異結合之值，如在10 μ M MDL72222存在下所測定者。於Cheng-Prusoff程式中之量[L]定義為濃度 $[^3\text{H}]\text{-GR65630}$ 。

對5-HT₄受體亞型相對於5-HT₃受體亞型之選擇性計算為比例 $K_i(5\text{-HT}_{3A})/K_i(5\text{-HT}_{4(c)})$ 。此分析中試驗之本發明化合物具有5-HT₄/5-HT₃受體亞型選擇性在約25至約4000之範圍，典型上在約100至約4000之範圍。

實例 49：以表現人類5-HT_{4(c)}受體之HEK-293細胞之全細胞cAMP累積快速盤分析

此分析中，藉測量表現人類5-HT_{4(c)}受體之HEK-293細胞與不同濃度試驗化合物接觸時產生之環狀AMP量而測定試驗化合物之功能效力。

a. 細胞培養物

以選殖之人類5-HT_{4(c)}受體cDNA穩定轉染之HEK-293(人類胚胎腎)細胞使該受體以不同密度表現而製備：(1)在約0.5至0.6 pmol/毫克蛋白質之密度，使用 $[^3\text{H}]\text{-GR113808}$ 細

胞膜放射配位基結合分析測定，及(2)在約0.6 pmol/毫克蛋白質之密度。該等細胞於T-225燒瓶內，在補充有10%胎牛血清(FBS)(GIBCO-Invitrogen公司：Cat #10437)及(100單位)青黴素-(100微克)鏈黴素/毫升(GIBCO-Invitrogen公司：Cat #15140)之含4,500毫克/升之D-葡萄糖(GIBCO-Invitrogen公司，Cat #11965)之杜貝克氏改質鷹氏培養基(DMEM)中，於5% CO₂保濕培養機內在37°C生長。細胞藉添加慶大黴素(800微克/毫升：GIBCO-Invitrogen公司：Cat #10131)至培養基中在連續選擇壓力下生長。

b. 細胞製備

細胞生長至大約60-80%融合。分析前20至22小時前，細胞洗滌2次並饋入含4,500毫克/升D-葡萄糖之不含血清之DMEM(GIBCO-Invitrogen公司：Cat #11965)。為了收取該等細胞，吸取培養基並於各T-225燒瓶內添加10毫升Versene(GIBCO-Invitrogen公司：Cat #15040)。細胞在RT培育5分鐘接著藉機械攪動自瓶內卸載。細胞懸浮液移至含等體積預熱(37°C) dPBS之離心管內並在1000 rpm離心5分鐘。丟棄上澄液且粒片再懸浮於預熱(37°C)之刺激緩衝液(每2-3瓶T-225燒瓶為10毫升當量)中。注意此時間並標記為時間零(0)。以Coulter計數器計數細胞(高於8微米處計數，瓶內產量為 $1-2 \times 10^7$ 細胞/瓶)。細胞以 5×10^5 細胞/毫升之濃度再懸浮於預熱(37°C)之刺激緩衝液(以快速盤套組提供)中並在37°C預培育10分鐘。

使用快速盤醛環化酶活化分析系統以¹²⁵I-cAMP

(SMP004B, PerkinElmer 生物科學公司, 波士頓, MA) 依據製造商之指示, 於放射免疫分析格式中進行 cAMP 分析。

細胞如上述生長及製備。此分析中最終細胞濃度為 25×10^3 細胞/孔且最終分析體積為 100 微升。試驗化合物接受為於 DMSO 中之 10 mM 原料溶液, 並於含 0.1% BSA 之 50 mM HEPES pH 7.4 中在 25°C 稀釋至 400 μ M 接著以相同緩衝液連續稀釋 (1:5)。以自 10 pM 至 100 μ M 範圍之 11 種不同濃度化合物 (最終分析濃度) 進行環狀 AMP 累積分析。在每一盤上包含 5-HT 濃度-反應曲線 (10 pM 至 100 μ M)。細胞經培育, 在 37°C 搖晃 15 分鐘, 且藉添加 100 微升冰冷卻之偵測緩衝液 (以快速盤套組提供) 至各孔中而終止反應。該等盤經密封並在 4°C 培育隔夜。使用 Topcount (Parkard BioScience 公司, Meriden, CT) 藉閃爍鄰近分光計定量結合之放射活性。

每毫升反應產生之 cAMP 量自 cAMP 標準曲線依據製造商之使用手冊所提供之指示進行外插。以 GraphPad Prism 軟體套件使用對 3-參數彎曲字型劑量-反應模型 (限制至單一性之斜率) 藉非線性回歸分析法分析結合數據。效力數據以 pEC_{50} 報導, 其為 EC_{50} 值之負的十的對數, 其中 EC_{50} 為 50% 最大反應之有效濃度。

此分析中展現較高 pEC_{50} 值之試驗化合物對激動 5-HT₄ 受體具有較高效力。此分析例如在具有密度約 0.5-0.6 pmol/毫克蛋白質之密度之細胞株 (1) 中試驗之本發明化合物, 具

有在約 6.3 至約 9.0 範圍之 pEC_{50} 值，一般約 7.5 至約 8.5 之範圍。

實例 50：於表現 hERG 心臟鉀通道之全細胞中抑制鉀離子電流之體外電壓夾具分析

自威斯康辛大學之 Gail Robertson 獲得以 hERG cDNA 穩定轉染之 CHO-K1 細胞。細胞使用前保持冷凍儲存。細胞於補充有 10% 胎牛血清及 20 微克/毫升慶大黴素之杜貝克氏改質鷹氏培養基/F12 中膨脹並繼代。細胞接種於 35 mm² 碟 (含 2 毫升培養基) 內之以聚-D-離胺酸 (100 微克/毫升) 塗佈之玻璃蓋玻片上，接種密度為使對全細胞電壓-夾具研究中可選擇出單離之細胞。該等碟維持在保濕之 5% CO₂ 及 37°C 之環境中。

至少每 7 天製備細胞外溶液且未使用時儲存在 4°C。該細胞外溶液含 (mM)：NaCl(137)、KCl(4)、CaCl₂(1.8)、MgCl₂(1)、葡萄糖(10)、4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸 (HEPES)(10)，以 NaOH 調至 pH 7.4。在試驗化合物不存在或存在下之細胞外溶液包含於儲器中，自該儲器以約 0.5 毫升/分鐘流入記錄室內。製備細胞內溶液、分取並儲存在 -20 °C 直到使用當天。該細胞內溶液含 (mM)：KCl(130)、MgCl₂(1)、乙二醇-雙(β-胺基乙基醚)N,N,N',N'-四乙酸鹽 (EGTA)(5)、MgATP(5)、4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸 (HEPES)(10)，以 KOH 調至 pH 7.2。所有實驗在室溫 (20-22°C) 進行。

其上接種細胞之蓋玻片移至記錄室內並連續灌流。在細

胞與嵌片電極之間形成Gigaohm密封物。一旦達到穩定嵌片，以電壓夾具模式以-80 mV之最初維持電壓開始記錄。達到穩定全細胞電流後，細胞暴露至試驗化合物中。標準電壓方案為：自-80 mV至+20 mV之維持電壓階段保持4.8秒，再偏極化至-50 mV歷時5秒且接著回至最初維持電壓(-80 mV)。此電壓方案每15秒(0.067 Hz)進行一次。使用pClamp軟體測定偏極化期之期間高峰電流振幅。試驗化合物以3 μ M濃度灌流在細胞上歷時5分鐘，接著在無化合物存在下進行5-分鐘洗除。最後於灌流液中添加陽性對照組(西沙普來(cisapride), 20 nM)以試驗細胞功能。自-80 mV至+20 mV之階段活化該hERG通道，導致向外電流。該階段回到-50 mV導致向外之拖尾電流，因該通道自不活化回收並予以去活化。

再偏極化期之期間高峰電流振幅使用pCLAMP軟體測定。該對照組及試驗物件數據輸出至Origin®(OriginLab公司, Northampton MA)，在該處個別電流振幅在無化合物存在下公稱至最初電流振幅。計算公稱之電流平均及各條件之標準誤差並對實驗時間作圖。

暴露至試驗物件或載體對照組(一般為0.3% DMSO)5分鐘後，比較所觀察之K⁺電流抑制作用。實驗組間之統計學比較使用兩個群數獨立地t-試驗進行(Microcal Origin v. 6.0)。認為有意義差為 $p < 0.05$ 。

此分析中鉀離子電流抑制百分比越小，試驗化合物當使用作為治療劑時之心臟再偏極化之圖譜改變潛力越小。在

使分析中以 3 μM 濃度試驗之本發明化合物展現鉀離子電流抑制作用小於約 20%，典型上小於約 15%。

實例 51：口服生物利用性之體外模式：Caco-2 滲透分析

進行 Caco-2 滲透分析以模造試驗化合物口服投藥後通過腸道並進入血流中之能力。設計於模擬人類小腸單層之緊密連結之溶液中試驗化合物滲透細胞單層之速率予以測定。

Caco-2(結腸，腺癌瘤；人類)細胞得自 ATCC(美國菌種收集中心；Rockville, MD)。就滲透研究而言，細胞以 63,000 細胞/ cm^2 密度接種於預濕潤之透明孔聚碳酸酯過濾器(Costar；劍橋，MA)上。21 天後在培養物中形成細胞單層。於透明孔盤中細胞培養後，含細胞單層之膜自該透明孔盤上解附並插入擴散室(Costar；劍橋，MA)內。擴散室插入加熱塊中，其配備有外部循環之恆熱調節之 37°C 水中，用以控制溫度。空氣歧管輸送 95% O_2 /5% CO_2 至擴散室之各一半中並產生通過該細胞單層之層狀流動圖形，其有效減少未攪拌之邊界層。

以 100 μM 試驗化合物濃度及以 ^{14}C -甘露醇進行該滲透研究以追蹤單層之整體性。所有實驗在 37°C 進行 60 分鐘。對該擴散室之供給側及接收側在 0、30 及 60 分鐘取樣。藉 HPLC 或液體閃爍計數分析樣品之試驗化合物及甘露醇濃度。計算滲透係數(K_p)，單位為 $\text{cm}/\text{秒}$ 。

此分析中， K_p 值大於約 10×10^{-6} $\text{cm}/\text{秒}$ 被視為有利的生物利用性指標。此分析中試驗之本發明化合物展現 K_p 值在約

15×10^{-6} cm/秒至約 50×10^{-6} cm/秒之範圍內，典型上在約 20×10^{-6} cm/秒至約 40×10^{-6} cm/秒之間。

實例 52：於大鼠中藥理動力學研究

於 0.1% 乳酸中在 pH 約 5 至約 6 之間製備試驗化合物之水溶液調配物。雄性史帕谷-達利 (Sprague-Dawley) 大鼠 (CD 種，查理士河實驗室，威明頓，MA) 以 2.5 毫克/公斤劑量經靜脈內投藥 (IV) 或以 5 毫克/公斤劑量經口灌注 (PO) 投藥而投予試驗化合物。投藥體積對 IV 為 1 毫升/公斤及對 PO 投藥為 2 毫升/公斤。自投藥前、及投藥後 2 (僅 IV)、5、15 及 30 分鐘及 1、2、4、8 及 24 小時自動物連續收集血液樣品。藉液體層析-質譜儀分析 (LC-MS/MS) (MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystem, Foster City, CA) 以下限濃度 1 奈克/毫升測定血液血漿中試驗化合物濃度。

使用 WinNonlin (版本 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA) 藉非區隔分析 (對 IV 為模型 201 及對 PO 為模型 200) 評估標準藥理動力學參數。血液血漿中試驗化合物濃度對時間之曲線中最大值稱為 $C_{\max}$ 。藉線性梯形規則計算自投予該最後可偵測到濃度之時間之濃度對時間曲線下方之面積 ($AUC(0-t)$)。口服生物利用性 ($F(\%)$)，亦即對 PO 投藥之 $AUC(0-t)$ 對 IV 投藥之 $AUC(0-t)$ 之劑量-公稱化比例計算如下：

$$F(\%) = AUC_{PO} / AUC_{IV} \times \text{劑量}_{IV} / \text{劑量}_{PO} \times 100\%$$

此分析中展現較大值之參數 $C_{\max}$ 、 $AUC(0-t)$ 及 $F(\%)$ 之試驗化合物預期當口服投藥時具有更高之生物利用性。此分

析中試驗之本發明化合物之 $C_{\max}$ 值自約0.05至約0.35微克/毫升之範圍內，典型上約0.1至約0.35微克/毫升，及AUC(0-t)值範圍在約0.15至約0.8微克·小時/毫升，典型上自約0.25至約0.8微克·小時/毫升。例如，實例1化合物之 $C_{\max}$ 值為0.254微克/毫升，AUC(0-t)值為0.732微克·小時/毫升及大鼠模型中口服生物利用性約100%。

雖然本發明已參考特定具體例加以描述，但熟知本技藝者應了解在不脫離本發明確實精神及範圍內可作各種變化及可取代對等物。此外，對本發明目的、精神及範圍可做許多修飾以適用特定狀況、物質、物質組合物、方法、發法步驟或各步驟。所有此等修正欲包含在本發明申請專利範圍內。此外，前述引述之所有公報、專利及專利文件均並於本文公參考，即便可個別併入供參考。

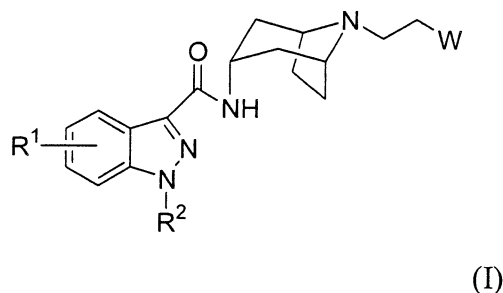
五、中文發明摘要：

本發明係提供一種新穎之吡啶-甲醯胺5-HT₄受體激動劑化合物。本發明亦提供包括該化合物之醫藥組合物，使用該化合物治療與5-HT₄受體活性有關之疾病，及用於製備該化合物之方法及中間物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)之化合物：



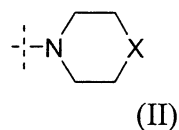
其中

R^1 為氫、鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基，或 C_{1-4} 烷氧基；

R^2 為 C_{3-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；且

W 係選自：

(i) 下式(II)之基：



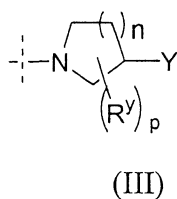
其中 X 為：

$NC(O)R^a$ ，其中 R^a 為 C_{1-3} 烷基或四氫呋喃基，其中 C_{1-3} 烷基係視情況經 -OH 或 C_{1-3} 烷氧基取代；

$S(O)_2$ ；或

$NS(O)_2R^b$ ，其中 R^b 為視情況經 -OH、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{5-6} 環烷基或 $-S(O)_2-C_{1-3}$ 烷基取代之甲基；

(ii) 下式(III)之基：



其中

R^y 為 $-OH$ 或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0 或 1；

n 為 1 或 2；且

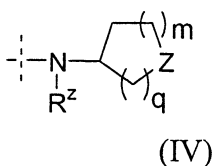
Y 為：

$N(R^c)C(O)R^d$ ，其中 R^c 為氫或 C_{1-3} 烷基，且 R^d 為視情況經 $-OH$ 或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷基，或

$NR^eS(O)_2R^f$ ，其中 R^e 為氫且 R^f 為視情況經 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{5-6} 環烷基或 $-S(O)_2-C_{1-3}$ 烷基取代之 C_{1-3} 烷基；

及

(iii) 下式 (IV) 之基：



其中

R^z 為氫、 C_{1-3} 烷基或以 $-OH$ 或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{2-3} 烷基；

m 為 1 或 2；

q 為 1 或 2，其條件為 m 與 q 之總合不等於 4；且

Z 為：

$NC(O)R^g$ ，其中 R^g 為視情況經 $-OH$ 或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-3} 烷基，

$S(O)_2$ ；或

$NS(O)_2R^h$ ，其中 R^h 為視情況經 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{5-6} 環烷基或 $-S(O)_2-C_{1-3}$ 烷基取代之甲基；

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物或立體異構物。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為氫或鹵基。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為異丙基或 C_{4-5} 環烷基。
4. 如請求項1之化合物，其中W為式(II)之基。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^a 為 C_{1-3} 烷基且 R^b 為甲基。
6. 如請求項1之化合物，其中W為式(III)之基。
7. 如請求項6之化合物，其中p為0。
8. 如請求項6之化合物，其中n為1。
9. 如請求項1之化合物，其中W為式(IV)之基。
10. 如請求項1之化合物，其中m為1且q為1。
11. 如請求項1之化合物，其中：

R^1 為氫或鹵基；

R^2 為 C_{3-4} 烷基或 C_{4-5} 環烷基；且

W係選自由以下組成之群組：

(i) 式(II)之基，其中X為 $NC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2$ 或 $NS(O)_2CH_3$ ；

(ii) 式(III)之基，其中p為0，n為1且Y為 $NCH_3C(O)CH_3$ ；及

(iii) 式(IV)之基，其中 R^z 為甲基，m為1，q為1且Z為 $NC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2$ 或 $NS(O)_2CH_3$ 。

12. 如請求項11之化合物，其中W為式(II)之基，其中X為 $NC(O)CH_3$ 、 $S(O)_2$ 或 $NS(O)_2CH_3$ 。
13. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基

哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-(四氫呋喃-2-羰基)哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-二氧代-1 λ^6 -硫嗎啉-4-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-甲烷磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-環己基甲烷磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-甲烷磺醯基甲烷磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(乙醯基氨基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(乙醯基氨基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(乙醯基氨基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(乙醯基氨基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-{2-[3-((S)-2-羥丙醯基氨基)吡咯啉-1-基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-{2-[(3S,4S)-3-(乙醯基甲基氨基)-4-羥基吡咯啉-1-基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-乙烷磺醯基氨基吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-環己基甲烷磺醯基氨基吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[3-(乙醯基甲基氨基)哌啶-1-基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-乙醯基氨基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-甲烷磺醯基氨基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-甲

磺醯基胺基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-乙烷磺醯基胺基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-甲磺醯基甲磺醯基胺基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-(((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-{2-[(1-甲磺醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[((R)-1-甲磺醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-二氧

代四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-二氧
代四氫-1 λ^6 -噻吩-3-基)-(2-羥乙基)胺基]乙基}-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-乙醯
基-哌啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-
基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1,1-二氧
代六氫-1 λ^6 -噻喃-4-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-甲烷磺
醯基哌啶-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-
基)醯胺；

5-氟-1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙
醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌
啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-丁基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌
啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-環丁基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基
哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-環戊基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基
哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(乙醯基甲基胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(乙醯基甲基胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-1-甲磺醯基吡咯啉-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(R)-(1,1-二氧代-四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-(1,1-二氧代-四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)甲基胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；及

其醫藥可接受性鹽及溶劑化物及立體異構物。

14. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-二氧代-1λ⁶-硫嗎啉-4-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-甲磺醯基哌啶-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(乙醯基-甲基-胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(乙醯基-甲基-胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(乙醯基-甲基-胺基)吡咯啉-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1-乙醯基-吡咯啉-3-基)-甲基-胺基]乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-[(R)-1-乙醯基-吡咯啉-3-基)-甲基-胺基]乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-[(S)-1-乙醯基-吡咯啉-3-基)-甲基-胺基]乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-甲磺醯基-吡咯啉-3-基)-甲基-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-[(R)-1-甲磺醯基-吡咯啉-3-基)-甲基-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸((1S,3R,5R)-8-{2-(((S)-1-甲
 烷磺醯基吡咯啉-3-基)甲基胺基)乙基}-8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛-3-基)醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((1,1-二氧
 代四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-(1,1-
 二氧代-四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛-3-基}醯胺；

1-異丙基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-(1,1-
 二氧代四氫-1λ⁶-噻吩-3-基)甲基胺基)乙基]-8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛-3-基}醯胺；及

其醫藥可接受性鹽及溶劑化物及立體異構物。

15. 如請求項1之化合物，其中該化合物為1-異丙基-1H-吡
 啶-3-羧酸{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙醯基哌啶-1-基)乙基]-8-
 氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺，或其醫藥可接受性鹽或
 溶劑化物。

16. 一種醫藥組合物，包括治療有效量之如請求項1至15中
 任一項之化合物及醫藥可接受性載劑。

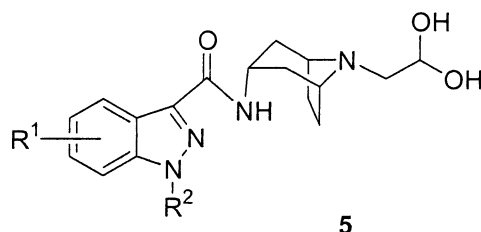
17. 如請求項1至15中任一項之化合物，其係用於治療。

18. 一種如請求項1至15中任一項之化合物用於製造醫藥之
 用途。

19. 如請求項18之用途，其中該醫藥係用於治療哺乳動物與
 5-HT₄受體活性有關之醫學症狀。

20. 如請求項19之用途，其中該疾病或症狀為腸胃道減少蠕動之障礙。

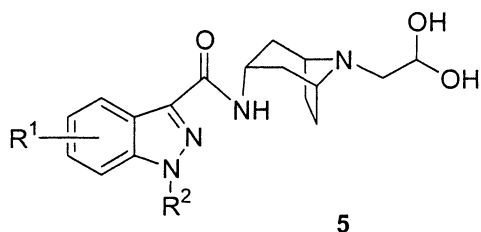
21. 一種製備如請求項1至15中任一項之化合物之方法，該方法包括使式5之化合物：



或其鹽或立體異構物或其經保護衍生物與式H-W之胺在還原劑存在下反應，獲得式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物或立體異構物。

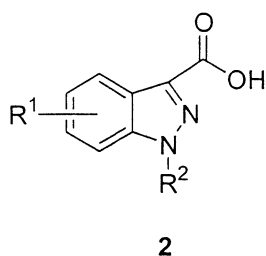
22. 一種以如請求項21之方法製備之產物。

23. 一種下式5之化合物：

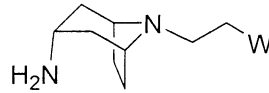


其中R¹為氫、鹵基、羥基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，且R²為C₃₋₄烷基或C₃₋₆環烷基；或其鹽或立體異構物或經保護衍生物。

24. 一種製備如請求項1至15中任一項之化合物之方法，該方法包括使下式2之化合物：



與下式 10 之化合物：



10

在醯胺偶合條件下反應，獲得式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物或立體異構物。

25. 一種製備 (1S,3R,5R)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯之方法，該方法包括使 3-氧代-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯與至少 25 當量之甲酸銨在過渡金屬觸媒存在下反應，獲得 (1S,3R,5R)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯。

26. 一種研究包括 5-HT₄ 受體之生物系統或樣品之方法，該方法包括：

(a) 使生物系統或樣品與如請求項 1 至 15 中任一項之化合物接觸；及

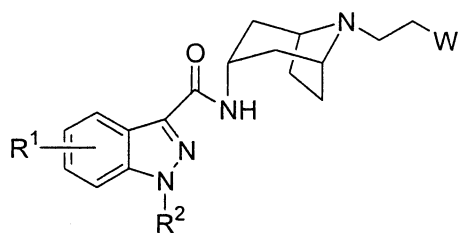
(b) 測定化合物在該生物系統或樣品上引起之作用。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)