



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105120865 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201480015640. 8

(22) 申请日 2014. 03. 14

(30) 优先权数据

61/790, 364 2013. 03. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/026998 2014. 03. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/152144 EN 2014. 09. 25

(71) 申请人 阿卡蒂亚药品公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·S·伯斯坦

于尔根·埃斯基尔德森 R·奥尔森

劳伦·M·鲁弗斯 拉里·A·惠勒

丹尼尔·W·吉尔

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/46(2006. 01)

A61P 27/06(2006. 01)

A61P 25/16(2006. 01)

A61P 25/24(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

A61P 3/04(2006. 01)

C07D 451/06(2006. 01)

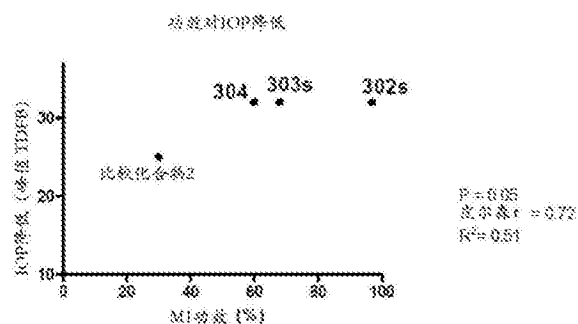
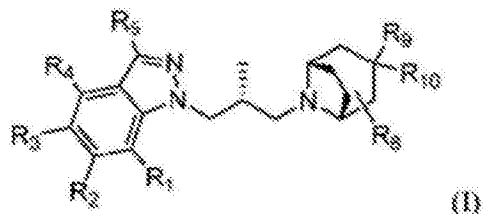
权利要求书5页 说明书50页 附图2页

(54) 发明名称

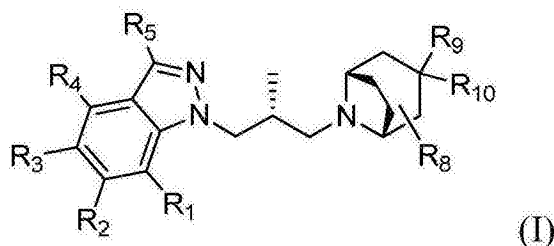
蕈毒碱激动剂

(57) 摘要

提供了用于治疗其中胆碱、尤其蕈毒碱受体活性的修饰具有有益效应的疾病或病症的式(I)化合物和方法。



1. 一种式 (I) 化合物：



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、立体异构体和前药，其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由氢、卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基和任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基组成的组；

R_5 选自由氢、卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组；

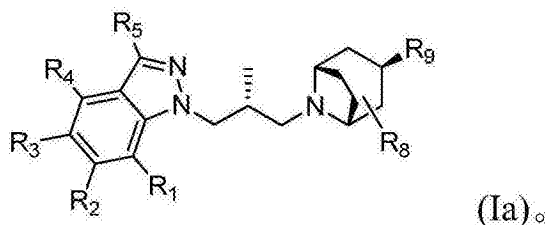
R_8 出现 0、1 或 2 次，且独立地选自由卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基组成的组；

R_9 选自由任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基氧基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基氧基、任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烯基- C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{3-6} 环烷基氧基组成的组；并且

R_{10} 是氢；

或 R_9 和 R_{10} 一起形成任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷叉基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，所述式 (I) 化合物选自式 (Ia) 化合物：



3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由氢、卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组；且

R_9 选自由任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基氧基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基氧基、任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烯基- C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{3-6} 环烷基氧基组成的组。

4. 如权利要求 2 所述的化合物，其中， R_1 为氢，且 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由氢、卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由氢、Br、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-OCH_3$ 组成的组。

6. 如权利要求 5 所述的化合物，其中， R_1 、 R_3 和 R_4 为氢，且 R_2 选自由氢、F、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-OCH_3$ 组成的组。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, R_2 为氢、F 或 $-CH_3$ 。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中, R_5 为氢或甲基。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 其中, R_9 选自由 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基组成的组。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物, 其中, R_9 选自由丙氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、烯丙基氧基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、环戊基氧基和丙-2-炔基氧基组成的组。

11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中, R_9 选自由环丙基甲氧基、烯丙基氧基和甲氧基乙基组成的组。

12. 如权利要求 1 和 3-8 中任一项所述的化合物, 其中, R_9 和 R_{10} 一起形成任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 亚叉基。

13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中, 任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷叉基为甲氧基乙叉基。

14. 如权利要求 1 所述的化合物, 其选自由以下化合物组成的组:

1-(3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶;

1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[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-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶;

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[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-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶;

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶;

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[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-氮杂-二环[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-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶;

(1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶-6-基) 甲醇;

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[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-氮杂二环[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-氮杂二环[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-(环戊基氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(环丁基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[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-氮杂二环[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-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[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-氮杂二环[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-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；和

1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶。

15. 一种药物组合物，包含有效量的根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前药。

16. 一种增加蕈毒碱受体活性的方法，包括将所述蕈毒碱受体或包含该蕈毒碱受体的系统与有效量的至少一种根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或根据权利要求 15 所述的药物组合物接触。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中，所述蕈毒碱受体为 M1 和 / 或 M4 蕈毒碱受体亚型。

18. 如权利要求 16 所述的方法，其中，所述蕈毒碱受体处于中枢神经系统、周围神经系统、胃肠系统、心脏、眼睛、内分泌腺或肺中。

19. 如权利要求 16 所述的方法，其中，所述活性与蕈毒碱受体活化相关。

20. 如权利要求 16 所述的方法，其中，所述化合物为蕈毒碱激动剂。

21. 一种治疗与蕈毒碱受体相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向需要此类治疗的受试者给予有效量的至少一种根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或根据权利要求 15 所述的药物组合物。

22. 如权利要求 21 所述的方法，其中，所述疾病或病症选自下组，该组由以下各项组

成：认知功能障碍，例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷和与精神障碍相关的认知功能障碍，例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降和唐氏综合征；神经精神障碍，例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍和抽动秽语综合征；饮食障碍，例如神经性厌食症和暴食症；焦虑症，例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症和创伤后应激障碍；情绪障碍，例如临床抑郁症、双相障碍和重度抑郁症；神经退行性障碍和病症，例如酒精中毒、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病、HIV 相关的痴呆、路易氏体痴呆、多发性硬化症、帕金森氏病、皮克氏病和进行性核上性麻痹；以及其他疾病和障碍，例如疼痛，例如神经性疼痛；眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎和睑腺疾病；恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性，过敏性结膜炎及异位性和春季角膜结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮、睑裂斑；以及预防角膜移植排斥。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其中，该疾病或病症选自眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎和睑腺疾病；恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎及异位性和春季角膜结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮、睑裂斑；以及预防角膜移植排斥。

24. 如权利要求 23 所述的方法，其中，所述疾病选自由以下各项组成：青光眼、干眼、眼睑炎和睑腺疾病以及舍格林综合征组成的组。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其中，所述疾病为青光眼。

26. 如权利要求 21 所述的方法，其中，所述疾病或病症选自下组，该组由以下各项组成：年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化症的神经炎。

27. 如权利要求 21 所述的方法，其中，所述蕈毒碱受体为 M1 蕈毒碱受体亚型。

28. 如权利要求 21-25 中任一项所述的方法，其中，所述化合物为蕈毒碱受体激动剂。

29. 如权利要求 21-28 中任一项所述的方法，其中，所述化合物增加眼泪分泌。

30. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或根据权利要求 15 所述的药物组合，用于治疗选自下组的一种疾病或病症，该组由以下各项组成：认知功能障碍，例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷和与精神障碍相关的认知功能障碍，例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降和唐氏综合征；神经精神障碍，例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍和抽动秽语综合征；饮食障碍，例如神经性厌食症和暴食症；焦虑症，例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症和创伤后应激障碍；情绪障碍，例如临床抑郁症、双相障碍和重度抑郁症；神经退行性障碍和病症，例如酒精中毒、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病、HIV 相关的痴呆、路易氏体痴呆、多发性硬化症、帕金森氏

病、皮克氏病和进行性核上性麻痹；以及其他疾病和障碍，例如疼痛，例如神经性疼痛；眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎和睑腺疾病；恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性，过敏性结膜炎及异位性和春季角膜结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮、睑裂斑；以及预防角膜移植排斥。

31. 如权利要求 30 所述的化合物，其中，所述疾病或病症选自眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎和睑腺疾病；恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎及异位性和春季角膜结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮、睑裂斑；以及预防角膜移植排斥。

32. 如权利要求 31 所述的化合物，其中，所述疾病选自由以下各项组成：青光眼、干眼、眼睑炎和睑腺疾病和舍格林综合征组成的组。

33. 如权利要求 32 所述的化合物，其中，所述疾病为青光眼。

34. 如权利要求 30 所述的化合物，其中，所述疾病或病症选自下组，该组由以下各项组成：年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化症的神经炎。

35. 如权利要求 1-14 中任一项所述的化合物，其中，所述化合物为蕈毒碱激动剂。

36. 如权利要求 1-14 中任一项所述的化合物，其中，所述化合物增加眼泪分泌。

37. 一种通过给予有效量的至少一种根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或根据权利要求 15 所述的药物组合物来向受试者提供神经保护效应的方法。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其中，所述神经保护效应是用于治疗年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化症的神经炎。

蕈毒碱激动剂

技术领域

[0001] 本披露涉及化学以及药学领域。更具体而言，本披露涉及影响胆碱受体、尤其蕈毒碱受体的化合物以及使用该化合物调节与蕈毒碱受体相关的病症的方法。

背景技术

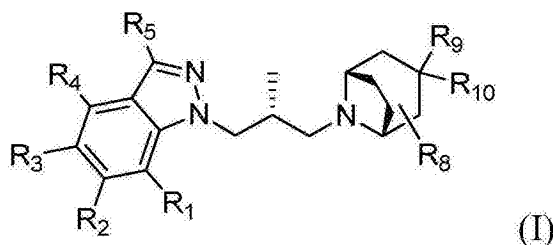
[0002] 蕈毒胆碱受体介导神经递质乙酰胆碱在中枢及周围神经系统、胃肠系统、心脏、内分泌腺、肺、及其他组织中的许多作用。蕈毒碱受体在用于高级认知功能的中枢神经系统以及在周围副交感神经系统中起重要作用。现已鉴定出五种不同的蕈毒碱受体亚型，称为亚型 M_1 - M_5 。 M_1 亚型为在海马的大脑皮质中发现的主要亚型，且据信参与认知功能的控制； M_2 亚型为在心脏中发现的主要亚型，且据信参与心率的控制； M_2 亚型同样发现于诸如皮质和海马等脑区中，其中其主要位于突触前；据信 M_3 亚型参与胃肠道和尿道刺激以及出汗和流涎； M_4 亚型存在于脑中且可参与移行； M_5 受体存在于脑中。 M_1 和 M_4 尤其与多巴胺系统相关。

[0003] 毛果芸香碱为已用于治疗青光眼和预防其他眼病及其症状的药物。毛果芸香碱被认为是非选择性蕈毒碱受体激动剂，且可引起不想要的副作用。因此，存在对于可经由针对中枢和周围神经系统中的特定蕈毒碱受体亚型的活性增加脑中的乙酰胆碱信号传导和/或效应的化合物（例如选择性蕈毒碱激动剂）的需要，其作为药理学工具和治疗剂二者。

[0004] 发明概述

[0005] 在一个方面，本文披露内容涉及式 (I) 化合物：

[0006]



[0007] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、立体异构体和前药，其中：

[0008] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由氢、卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基组成的组；

[0009] R_5 选自由氢、卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组；

[0010] R_8 出现 0、1 或 2 次，且独立地选自由卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基组成的组；且

[0011] R_9 选自由任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基氧基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基氧基、任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烯基- C_{1-6} 烷基，任选地取代的 C_{3-6} 环烷基氧基组成的组；且

[0012] R_{10} 是氢；

[0013] 或 R_9 与 R_{10} 一起形成任选地取代的 C1-6 烷氧基 C1-6 烷叉基。

[0014] 在一个方面,本申请涉及一种药物组合物,包含有效量的根据式 (I) 所述的一种化合物或其医药上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前药。

[0015] 在一个方面,本申请涉及一种增加蕈毒碱受体活性的方法,包括将该蕈毒碱受体或包含该蕈毒碱受体的系统与有效量的至少一种根据式 (I) 所述的化合物或包含式 (I) 的化合物的药物组合物接触。

[0016] 一个方面涉及一种治疗与蕈毒碱受体相关的疾病或病症的方法,包括向需要此类治疗的受试者给予有效量的至少一种根据式 (I) 所述的化合物或包含式 (I) 的化合物的药物组合物。在一个方面,该疾病或病症选自下组,该组由以下各项组成:认知功能障碍,例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷及与精神障碍相关的认知功能障碍,例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降及唐氏综合征 (Down's syndrome);神经精神障碍,例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍及抽动秽语综合征 (Gilles de la Tourette's syndrome);饮食障碍,例如神经性厌食症及暴食症;焦虑症,例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症及创伤后应激障碍;情绪障碍,例如临床抑郁症、双相障碍及重度抑郁症;神经退行性障碍及病症,例如酒精中毒、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、HIV 相关的痴呆、路易氏体 (Lewy body) 痴呆、多发性硬化症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、皮克氏病 (Pick's disease) 及进行性核上性麻痹;及其他疾病及障碍,例如疼痛,例如神经性疼痛;眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎及睑腺疾病;恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性,过敏性结膜炎及异位性及春季角膜结膜炎、翼状胬肉 (pterygia)、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病 (Behcet's disease)、舍格林综合征 (Sjogren's syndrome)、史蒂芬-强森综合征 (Stevens-Johnson syndrome)、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮、睑裂斑。此外,本文披露的化合物可用于预防角膜移植排斥。此外,本文披露的化合物可以具有神经保护效应,且用于治疗年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎及继发于多发性硬化症的神经炎。

[0017] 附图简要说明

[0018] 图 1 示出了在 GTP γ S 分析中本文披露的化合物与比较化合物 2 相比的 IOP 降低效应及功效。

[0019] 图 2 示出了本文披露的化合物与比较化合物 2 和毛果芸香碱相比的随时间的眼泪分泌效应。

[0020] 图 3 示出了本文披露的化合物在眼隔室和血浆中的浓度数据。

[0021] 详细说明

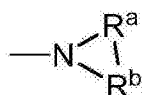
[0022] 定义

[0023] 除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术与科学术语均具有与本领域普通技

术人员通常理解相同含义。本文引用的所有专利、申请、已公开的申请及其他出版物通过引用以其全文结合于本文。除非另有说明,否则在存在复数个针对本文的术语的定义的情形下,以此部分中的定义为准。

[0024] 如本文所使用,任何“R”基团(例如(但不限于) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 和 R_{10})代表可连接于所指示原子的取代基。R基团的非限制性列表包括但不限于氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基。R基团任选地被取代。如果两个“R”基团共价地键合到同一原子或相邻原子上,则它们可以如本文所定义“一起”形成环烷基、芳基、杂芳基或杂脂环基。例如(不限于),若指示 NR_aR_b 基团的 R_a 与 R_b “一起”,则意指其在其末端原子处彼此共价地键合形成一个包含氮的环:

[0025]



[0026] 如本文所使用,“ IC_{50} ”是指在测量该反应的分析中具体测试化合物达到最大反应50%抑制的量、浓度或剂量。该分析可以是本文所述的R-SAT[®]分析,但不限于RSAT分析。

[0027] 如本文所使用,“ EC_{50} ”是指在测量该反应的分析(例如(但不限于)本文所述的R-SAT[®]分析)中,具体测试化合物以由具体测试化合物诱导、引起或加强的具体反应的50%最大表达引起剂量依赖性反应的量、浓度或剂量。

[0028] 每当将基团描述为“任选地被取代”,该基团可以未被取代或被一个或多个所指示的取代基取代。当基团被取代时,该基团可以被单取代或多取代。当将基团描述为“被单取代”时,该基团仅被一个取代基取代。当将基团描述为“被多取代”时,该基团可以具有两个或更多个取代基,且每一取代基可以独立地选自所指示的取代基中的任一者。同样,当将基团描述为“未被取代或被取代”时,若被取代,则取代基可以独立地选自所指示的取代基中的一个或多个。

[0029] 除非另外指出,否则当将取代基视为“任选地被取代”时,取代基本身可以未被取代或被所指示的取代基中的一个或多个取代。当所引用的取代基被取代时,其意指所引用的基团上的一个或多个氢原子可被个别地且独立地选自以下的基团替代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、烷氧基、巯基、烷硫基、氰基、卤素、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基和氨基(包括经单取代和二取代的氨基)及其受保护衍生物。可形成以上这些取代基的保护性衍生物的保护性基团对于本领域的普通技术人员而言是已知的,并且可以在参考文献Greene和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999(其全文通过引用结合于本文)中找到。

[0030] 如本文所使用,“ C_m 至 C_n ”、“ C_m-C_n ”或“ C_{m-n} ”(其中“m”和“n”为整数)是指相关基团中的碳原子数。即,该基团可以含有“m”至“n”个且包括“m”和“n”个碳原子。因此,例如,“ C_1 至 C_4 烷基”是指具有1至4个碳的所有烷基,即 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 和 $(CH_3)_3C-$ 。如果对于一个基团没有指定“m”和“n”,则假设这些定义中所说明的最广泛的范围。

[0031] 如本文所使用,“烷基”是指具有完全饱和(不含双键或三键)烃基的直链或支链

的烃链。烷基可以具有 1 至 20 个碳原子（每当其本文出现，数值范围（例如“1 至 20”）是指给定范围中的每一整数；例如，“1 至 20 个碳原子”意指烷基可以由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等、至多且包含 20 个碳原子组成，但本定义也涵盖出现未指定数值范围的术语“烷基”）。烷基还可以是具有 1 至 10 个碳原子的中等大小的烷基。烷基还可以是具有 1 至 5 个碳原子的低级烷基。化合物的烷基可以被称为“C₁-C₄烷基”、“C₁₋₄烷基”或类似指定。仅作为举例，“C₁-C₄烷基”或“C₁₋₄烷基”指示在烷基链中存在 1 至 4 个碳原子，即，烷基链选自自由甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基及叔丁基组成的组。典型烷基包含（但决不限于）甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基等等。

[0032] 烷基任选地被取代。当被取代时，取代基为一个或多个个别地且独立地选自以下的基团：烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、（杂脂环基）烷基、羟基、烷氧基、巯基、烷硫基、氰基、卤素、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基和氨基（包括经单取代和二取代的氨基）及其受保护衍生物。

[0033] 如本文所使用，“烯基”是指在直链或支链烃链中含有一或多个双键的烃基。烯基可以是未取代的或取代的。当被取代时，所述（一个或多个）取代基可以选自以上披露的关于烷基团取代相同的基团。

[0034] 如本文所使用，“炔基”是指在直链或支链烃链中含有一或多个三键的烃基。炔基可以是未取代的或取代的。当被取代时，所述（一个或多个）取代基可以选自以上披露的关于烷基团取代相同的基团。

[0035] 如本文所使用，“杂”可以连接于基团且是指所连接基团中的一个或多个碳原子和相关（一个或多个）氢原子已独立地被选自氮、氧及硫的相同或不同杂原子替代。当也提到 C_m 或 C_m-C_n 时，其意指 C_m 或 C_m-C_n 基团中的一个或多个碳原子及相关氢原子已独立地被选自氮、氧及硫中相同或不同杂原子替代。

[0036] 如本文所使用，“杂烷基”本身或与另一术语组合是指由所述数量的碳原子组成的直链或支链烷基，其中一个或多个碳原子（例如 1 个、2 个、3 个或 4 个碳原子）和相关氢原子已独立地被选自氮、氧及硫中相同或不同杂原子替代。被替代的碳原子可以在烷基中间或末端。杂烷基的实例包括但不限于 -S- 烷基、-O- 烷基、-NH- 烷基、烷基 -O- 烷基等。

[0037] 如本文所使用，“芳基”是指具有完全离域 π 电子系统的碳环（全碳）环或两个或更多个稠合环（共用两个相邻碳原子的环）。芳基的实例括（但不限于）苯、萘及蒽。芳基任选地被取代。当被取代时，氢原子被为一个或多个独立地选自以下的基团的取代基替代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、（杂脂环基）烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酯基、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、C- 酰胺基、N- 酰胺基、S- 磺酰胺基、N- 磺酰胺基、硝基、硅基、亚氧硫基（sulfonyl）、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷磺酰胺基和氨基（包括经单和二取代的氨基）及其受保护衍生物。当被取代时，芳基上的取代基可以形成稠合至芳基的非芳香环，包含环烷基、环烯基、环炔基和杂环基。

[0038] 如本文所使用，“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子（即，除碳外的元素，包括（但不限于）氮、氧及硫）的单环或多环芳香环系统（具有完全离域 π 电子系统的环系统）、一个或两个或更多个稠合环。杂芳环的实例包括但不限于呋喃、噻吩、吡啶、吡咯、噁

唑、噻唑、咪唑、吡唑、异噻唑、异噻唑、三唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪。杂芳基任选地被取代。当被取代时，氢原子被一个或多个独立地选自以下各项的基团的取代基替代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、（杂脂环基）烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酯基、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、硝基、硅基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤单烷氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷磺酰胺基和氨基（包括经单取代和二取代的氨基）及其受保护衍生物。当被取代时，杂芳基上的取代基可以形成稠合至芳基的非芳香环，包含环烷基、环烯基、环炔基和杂环基。

[0039] “芳烷基”或“芳基烷基”是经由亚烷基连接的作为取代基的芳基。芳烷基的亚烷基及芳基任选地被取代。实例包括但不限于苄基、被取代苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基和萘基烷基。在一些情形下，亚烷基为低级亚烷基。

[0040] “杂芳烷基”或“杂芳基烷基”是经由亚烷基连接的作为取代基的杂芳基。杂芳烷基的亚烷基和杂芳基任选地被取代。实例包括但不限于 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、异噻唑基烷基和咪唑基烷基及其被取代以及苯并稠合类似物。在一些情形下，亚烷基为低级亚烷基。

[0041] “低级亚烷基”为直链系链基团，从而经由其末端碳原子形成连接分子片段的键。实例包括但不限于亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)、亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 和亚丁基 ($-(\text{CH}_2)_4-$)。低级亚烷基任选地被取代。

[0042] 如本文所使用，“杂亚烷基”本身或与另一术语组合是指由所述数量的碳原子组成的亚烷基，其中一个或多个碳原子（例如 1 个、2 个、3 个或 4 个碳原子）独立地被选自氧、硫及氮中相同或不同杂原子替代。杂亚烷基的实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等等。

[0043] 如本文所使用，“烷叉基 (alkylidene)”是指连接于另一基团的一个碳从而形成双键的二价基团，例如 $=\text{CR}'\text{R}''$ 。烷叉基包括但不限于甲叉基 ($=\text{CH}_2$) 及乙叉基 ($=\text{CHCH}_3$)。如本文所使用，“芳基烷叉基”是指其中 R' 或 R'' 为芳基的烷叉基。烷叉基任选地被取代。

[0044] 如本文所使用，“烷氧基”是指其中 R 为如上文所定义的烷基的式 $-\text{OR}$ ，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基（异丙氧基）、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、叔戊氧基等等。烷氧基任选地被取代。

[0045] 如本文所使用，“烷硫基”是指其中 R 为如上文所定义的烷基的式 $-\text{SR}$ ，例如甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、1-甲基乙基硫基（异丙基硫基）、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基等等。烷硫基任选地被取代。

[0046] 如本文所使用，“芳氧基”及“芳基硫基”是指其中 R 为如上文所定义的芳基的 $\text{RO}-$ 及 $\text{RS}-$ ，例如苯氧基、萘基氧基、萘基氧基、萘基氧基、萘基氧基、萘基硫基、苯基硫基等等。芳氧基和芳基硫基二者任选地被取代。

[0047] 如本文所使用，“烯基氧基”是指其中 R 为如上文所定义的烯基的式 $-\text{OR}$ ，例如乙烯基氧基、丙烯基氧基、正丁烯基氧基、异丁烯基氧基、仲戊烯基氧基、叔戊烯基氧基等等。烯基氧基任选地被取代。

[0048] 如本文所使用，“酰基”是指经由羰基连接的作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基或

芳基。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基任选地被取代。酰基任选地被取代。

[0049] 如本文所使用,“环烷基”是指完全饱和(不含双键)的单环或多环烃环系统。当由两个或更多个环构成时,环可以稠合、桥接或螺连接方式连接在一起。环烷基可介于 C_3 至 C_{10} 范围内,在其他实施例中,其可介于 C_3 至 C_6 范围内。环烷基可以是未取代的或取代的。典型环烷基包括(但决不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等。除非另外指明,否则如果被取代,则取代基可为烷基或选自针对烷基的取代在以上指定的那些。当被取代时,环烷基上的取代基可形成稠合至环烷基的芳香环,包括芳基和杂芳基。

[0050] 如本文所使用,“环烯基”是指在环中含有一或多个双键的环烷基团,但若存在一个以上,则其无法在环中形成完全离域 π 电子系统(否则该基团将为“芳基”,如此处所定义)。当由两个或更多个环构成时,环可以稠合、桥接或螺连接方式连接在一起。环烯基可以是未取代的或取代的。除非另外指明,否则当被取代时,取代基可为烷基或选自以上针对烷基取代所述的基团。当被取代时,环烯基上的取代基可形成稠合至环烯基的芳香环,包括芳基和杂芳基。

[0051] 如本文所使用,“环炔基”是指在环中含有一个或多个三键的环烷基。当由两个或更多个环构成时,环可以稠合、桥接或螺连接方式连接在一起。环炔基可介于 C_3 至 C_{10} 范围内,在其他实施例中,其可介于 C_3 至 C_6 范围内。环炔基可以是未取代的或取代的。除非另外指明,否则当被取代时,取代基可为烷基或选自以上针对烷基取代所述的基团。当被取代时,环炔基上的取代基可形成稠合至环炔基的芳香环,包括芳基和杂芳基。

[0052] 如本文所使用,“杂脂环族”或“杂脂环基”是指由碳原子及1至5个选自由氮、氧及硫组成的组的杂原子组成的稳定的3至18元环。“杂脂环族”或“杂脂环基”可为单环、二环、三环或四环系统,其可以稠合、桥接或螺连接方式连接在一起;且“杂脂环族”或“杂脂环基”中的氮、碳和硫原子任选地被氧化;氮任选地被季铵化;且环也可以含有一个或多个双键,条件是其不在所有环中形成完全离域 π 电子系统。杂脂环基可以是未取代的或取代的。当被取代时,取代基可以为一个或多个独立地选自下述的基团,该组由以下基团组成:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、酯基、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、卤素、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、异氰酸基、硫代氰酸基、异硫代氰酸基、硝基、硅基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷磺酰胺基和氨基(包括经单取代和二取代的氨基)及其受保护衍生物。该“杂脂环族”或“杂脂环基”的实例包括但不限于氮杂萘基(azepinyl)、二氧戊环基、咪唑啉基、吗啉基、环氧乙烷基、六氢吡啶基N-氧化物、六氢吡啶基、六氢吡嗪基、吡咯烷基、4-六氢吡啶酮基、吡唑烷基、2-氧基吡咯烷基、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、硫杂吗啉基亚砷及硫杂吗啉基砷。当被取代时,杂脂环基上的取代基可形成稠合至杂脂环基的芳香环,包括芳基和杂芳基。

[0053] “(环烷基)烷基”是经由亚烷基连接的作为取代基的环烷基。(环烷基)烷基的亚烷基及环烷基任选地被取代。实例包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丙基丁基、环丁基乙基、环丙基异丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基、环庚基甲基等等。在一些情形下,亚烷基为低级亚烷基。

[0054] “(环烯基)烷基”是经由亚烷基连接的作为取代基的环烯基。(环烯基)烷基的

亚烷基及环烯基任选地被取代。在一些情形下,亚烷基为低级亚烷基。

[0055] “(环炔基)烷基”是经由亚烷基连接的作为取代基的环炔基。(环炔基)烷基的亚烷基及环炔基任选地被取代。在一些情形下,亚烷基为低级亚烷基。

[0056] 本文所使用的“卤基”或“卤素”是指 F(氟)、Cl(氯)、Br(溴)或 I(碘)。

[0057] 本文所使用的“卤代烷基”是指其中一或多个氢原子被卤素替代的烷基。这些基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及 1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基。卤代烷基任选地被取代。

[0058] 本文所使用的“卤代烷氧基”是指 R-O- 基团,其中 R 为卤代烷基。这些基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及 1-氯-2-氟甲氧基、2-氟异丁氧基。卤代烷氧基任选地被取代。

[0059] “O-羧基”是指“ RC(=O)O- ”基团,其中 R 可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、或(杂脂环基)烷基,如此处所定义。O-羧基任选地被取代。

[0060] “C-羧基”是指“ -C(=O)OR ”基团,其中 R 可与针对 O-羧基所定义相同。C-羧基任选地被取代。

[0061] “三卤代甲烷磺酰基”是指“ $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{-}$ ”基团,其中 X 为卤素。

[0062] “氰基”基团是指“ -CN ”基团。

[0063] “氰酸基”基团是指“ -OCN ”基团。

[0064] “异氰酸基”基团是指“ -NCO ”基团。

[0065] “硫代氰酸基”基团是指“ -SCN ”基团。

[0066] “异硫代氰酸基”基团是指“ -NCS ”基团。

[0067] “亚磺酰基”是指“ -S(=O)-R ”基团,其中 R 可与针对 O-羧基所定义相同。亚磺酰基任选地被取代。

[0068] “磺酰基”是指“ SO_2R ”基团,其中 R 可与针对 O-羧基所定义相同。磺酰基任选地被取代。

[0069] “S-磺酰胺基”是指“ $\text{-SO}_2\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ”基团,其中 R_A 及 R_B 可与针对 O-羧基所定义相同。S-磺酰胺基任选地被取代。

[0070] “N-磺酰胺基”是指“ $\text{RSO}_2\text{N(R}_\text{A})\text{-}$ ”基团,其中 R 及 R_A 可与针对 O-羧基所定义相同。磺酰胺基任选地被取代。

[0071] “三卤代甲烷磺酰胺基”是指“ $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{N(R)-}$ ”基团,其中 X 为卤素且 R 可与针对 O-羧基所定义相同。三卤代甲烷磺酰胺基任选地被取代。

[0072] “C-酰胺基”是指“ $\text{-C(=O)NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ”基团,其中 R_A 及 R_B 可与针对 O-羧基所定义相同。C-酰胺基任选地被取代。

[0073] “N-酰胺基”是指“ $\text{RC(=O)NR}_\text{A}\text{-}$ ”基团,其中 R 和 R_A 可与针对 O-羧基所定义相同。N-酰胺基任选地被取代。

[0074] “酯基”是指“ -C(=O)OR ”基团,其中 R 可与针对 O-羧基所定义相同。酯任选地被取代。

[0075] 低级氨基烷基是指经由低级亚烷基连接的氨基。低级氨基烷基任选地被取代。

[0076] 低级烷氧基烷基是指经由低级亚烷基连接的烷氧基。低级烷氧基烷基任选地被取

代。

[0077] 使用本领域内的普通技术人员所熟知的技术,可将本文的化合物上的任意未取代或单取代的氨基基团转化成酰胺、可将任意羟基团转化成酯、并且可将任意羧基基团转化成酰胺或酯(参见,例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999)。

[0078] 如果未指定取代基(例如卤代烷基)的数量,则可存在一个或多个取代基。例如“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。作为另一个实例,“C₁-C₃烷氧基苯基”可包括一个或多个含有1个、2个或3个原子的相同或不同的烷氧基。

[0079] 除非另外指明,否则如本文所使用的任何保护基团、氨基酸及其他化合物的缩写符合其常用用法、公认缩写或 IUPAC-IUB 生化术语委员会(参见, *Biochem.* 11:942-944(1972))。

[0080] 如本文所采用的,以下术语具有其在化学文献中所接受的意义。

[0081] AcOH 乙酸

[0082] anhyd 无水

[0083] (BOC)₂O 或 Boc₂O 二碳酸二叔丁酯

[0084] BOC 或 Boc 叔丁氧基羰基

[0085] CDCl₃ 氘化氯仿

[0086] CDI 1,1'-羰基二咪唑

[0087] CH₃CN 乙腈

[0088] Cs₂CO₃ 碳酸铯

[0089] DCM 二氯甲烷或 CH₂Cl₂

[0090] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

[0091] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0092] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0093] DMSO 二甲基亚砷

[0094] EDTA 乙二胺四乙酸

[0095] Et₂O 二乙醚

[0096] Et₃N 三乙胺

[0097] EtOAc 乙酸乙酯

[0098] EtOH 乙醇

[0099] h 小时

[0100] HMDS 六甲基二硅氮烷

[0101] i-PrOH 异丙醇

[0102] KOtBu 叔丁醇钾

[0103] MeOH 甲醇

[0104] MsCl 甲磺酰氯

[0105] MTBE 甲基叔丁基醚

[0106] Na₂SO₄ 硫酸钠

[0107] NaHCO₃ 碳酸氢钠

[0108]	NaOEt	乙醇钠
[0109]	NaOH	氢氧化钠
[0110]	NaOMe	甲醇钠
[0111]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0112]	Pd/C	活性碳载钯
[0113]	(Ph) ₃ P	三苯基磷
[0114]	rt	室温
[0115]	SiO ₂	硅二氧化物 / 二氧化硅
[0116]	TBAF	四 - 正丁基氟化铵
[0117]	TEA	三乙胺
[0118]	TFA	三氟乙酸
[0119]	THF	四氢呋喃
[0120]	TsCl	甲苯磺酰氯

[0121] 应理解,在任何此处所述具有一个或多个手性中心的化合物中,若未明确指示绝对立体化学,则每一中心可以独立地具有 R- 构型或 S- 构型或者是其混合物。因此,此处所提供的化合物可以为对映异构纯的或为立体异构体混合物。此外,应理解,在具有一个或多个产生可定义为 E 或 Z 的几何异构体的双键的任何化合物中,每一双键可以独立地是 E 或 Z 或其混合物。同样,也意在包括所有互变异构形式。

[0122] 如本文所使用,“药学上可接受的盐”是指化合物的盐,该盐不消除这种化合物的生物活性和特性。药学上的盐类可以通过本文披露的化合物与酸或碱的反应而获得。碱形成的盐类包括但不限于:铵盐(NH⁴⁺);碱金属,例如但不限于钠或钾盐;碱土金属,例如但不限于钙或镁盐;有机碱的盐,例如但不限于二环己胺、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺;以及具有氨基酸的氨基的盐,例如但不限于精氨酸和赖氨酸。有用的基于酸的盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐以及水杨酸盐。

[0123] 药学上可接受的溶剂化物和水合物是化合物与一个或多个溶剂或水分子,或 1 至约 100 个,或 1 至约 10 个或 1 至约 2、3 或 4 个溶剂或水分子的复合物。

[0124] 如本文所使用,“前药”是指可在药学上无活性但在体内给药后转化成活性药物的化合物。前药可以被设计成改变药物的代谢稳定性或运输特征、掩蔽副作用或毒性、改良药物味道或改变药物的其他特征或特性。因为前药比母体药物更容易进行给药,所以它们经常是有用的。例如,它们可以通过口服给药而生物可利用的,而这种母体药物却不行。在药物组合物中,前药也可以具有优于活性母体药物的溶解度。前药的一个例子(但不限于)将是本文披露的一种化合物,这种化合物可作为一种酯(“前药”)进行给药,以便于促进跨细胞膜的吸收,其中水溶性对移动性是有害的,但是一旦处于该细胞中(其中水溶性是有益的)它接着被代谢性地水解成羧酸(活性实体)。前药的另一个实例可以是键合至酸性基团上的短肽(聚氨基酸),其中该肽在体内代谢释放活性母体化合物。借助体内药物效应动力学过程及药物代谢的知识,本领域的普通技术人员一旦已知药学活性化合物,即可设计出化合物的前药(例如参见, Nogrady(1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第 388-392 页)。

[0125] 如本文所使用,“调节”受体的活性意指将其活化,即将其细胞功能增加至在发现它的具体环境中测量的基本水平以上;或使其失活,即将其细胞功能降低至在发现它的环境中测量的基本水平以下和/或使其甚至在天然结合配偶体存在下仍根本无法实现其细胞功能。天然结合配偶体是作为受体激动剂的内源分子。

[0126] “激动剂”被定义为增加受体的基础活性(即,由该受体介导的信号传导)的化合物。

[0127] 如本文所使用,“部分激动剂”是指对受体具有亲和力的化合物,但与激动剂不同,当结合至受体时,即使大量受体被化合物占据,其仅诱发部分程度的通常与受体相关的药理学反应。

[0128] “反向激动剂”定义为降低或阻抑受体的基础活性以使该化合物在技术上不为拮抗剂而是具有负的固有活性的激动剂的化合物。

[0129] 如本文所使用,“拮抗剂”是指结合至受体以形成与受体未被占据一样不产生任何反应的复合物的化合物。拮抗剂减弱激动剂对受体的作用。拮抗剂可以可逆或不可逆地结合,以永久地或至少在拮抗剂进行代谢或解离或以其他方式经由物理或生物过程除去时有效地消除受体的活性。

[0130] 如本文所使用,“受试者”是指为治疗、观察或实验目标的动物。“动物”包括冷血及温血脊椎动物及无脊椎动物,例如鱼类、贝类、爬行动物并且尤其哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠;大鼠;兔;豚鼠;狗;猫;绵羊;山羊;牛;马;灵长类,例如猴、黑猩猩和猿,并且尤其是人。

[0131] 如本文所使用,“患者”是指经医务人员(例如 M. D. 或 D. V. M.)治疗以尝试治愈或至少改善特定疾病或障碍的效应或在第一时间预防疾病或障碍发生的受试者。

[0132] 如本文所使用,“载体”是指促进化合物纳入细胞或组织中的化合物。例如(但不限于)二甲基亚砷(DMSO)是促进将许多有机化合物摄取至受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0133] 如本文所使用,“稀释剂”是指药物组合物中的缺少药理学活性但可为药学上所需或希望的成份。例如,可使用稀释剂来增加因其质量太小而无法制造或给药的强效药物的容积。其也可以为用于溶解欲经由注射、摄取或吸入来给药的药物的液体。本领域常用的稀释剂形式是缓冲水溶液,例如(但不限于)模拟人类血液的组成的磷酸盐缓冲盐水。

[0134] 如本文所使用,“赋形剂”是指添加至药物组合物中以向组合物提供(但不限于)以下各项的惰性物质:容积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解活性等。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0135] “受体”意在包括在受到配体抑制或刺激时,存在于细胞内部或表面上的可影响细胞生理学的任何分子。通常,受体包括具有配体结合特性的细胞外结构域、锚定细胞膜中的受体的跨膜结构域和产生因应配体结合的细胞信号(“信号转导”)的细胞质结构域。受体也包括具有受体的特征结构但不含可鉴定配体的任何分子。此外,受体包括截短、经修饰、突变受体或包含受体的部分或全部序列的任何分子。

[0136] “配体”意在包括与受体相互作用的任何物质。

[0137] “M1 受体”定义为具有对应于经由分子克隆及药理学表征的 M1 蕈毒碱受体亚型活性的活性的受体。

[0138] “选择”或“选择性”定义为化合物产生来自具体受体类型、亚型、类别或子类的期望反应同时产生较少或极少来自其他受体类型的反应的能力。蕈毒碱激动剂化合物的一个或多个具体亚型的“选择”或“选择性”意指化合物增加亚型的活性同时极少或不增加其他亚型活性的能力。

[0139] 如本文所使用,药理活性化合物的“共给药”是指体外或者体内递送两种或更多种单独的化学实体。共给药意指同时递送单独的多种药剂;是指同时递送多种药剂的混合物;也指递送一种药剂后递送第二种药剂或其他药剂。共给药的多种药剂通常意在彼此联合发挥作用。

[0140] 如此处使用的术语“有效量”意指活性化合物或药剂的量在组织、系统、动物或人类中诱发研究者、兽医、医师或其他临床人员正寻求的生物或医学反应的量,该生物或医学反应包含减轻或缓和所治疗疾病的症状。

[0141] 化合物

[0142] 本文披露了调节胆碱受体(包含蕈毒碱受体)的化合物。在一些实施方式中,化合物为胆碱受体的激动剂。在一些实施方式中,化合物具有治疗效应,且可用于治疗诸如以下疾病或病症:认知功能障碍,例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷及与精神障碍相关的认知功能障碍,例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降及唐氏综合征;神经精神障碍,例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍及抽动秽语综合征;饮食障碍,例如神经性厌食症及暴食症;焦虑症,例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症及创伤后应激障碍;情绪障碍,例如临床抑郁症、双相障碍及重度抑郁症;神经退行性障碍及病症,例如酒精中毒、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病、HIV 相关的痴呆、路易氏体痴呆、多发性硬化症、帕金森氏病、皮克氏病及进行性核上性麻痹;及其他疾病及障碍,例如疼痛,例如神经性疼痛;眼内压升高、青光眼、高眼压症及其他眼科病症,例如眼表面适应症及病症,例如干眼、眼睑炎及睑腺疾病、由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎及异位性及春季角膜结膜炎;治疗翼状赘肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮及睑裂斑。此外,本文披露的化合物可用于预防角膜移植排斥。此外,本文披露的化合物可以具有神经保护效应,且用于治疗年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎及继发于多发性硬化症的神经炎。

[0143] 这些疾病/病症与胆碱受体(例如蕈毒碱受体)相关。

[0144] 在一些实施方式中,本文披露的化合物已经优化以具有良好的溶液稳定性,即碱催化的最小水解。这些医学装置的实例为诸如低密度聚乙烯或聚对苯二甲酸乙二酯等塑料的滴瓶。在一些实施例中,本文披露的化合物已经研发以在未失去眼功效的情况下具有良好的全身代谢不稳定性。这通常意味着,本文披露的化合物一旦离开眼即容易地进行代谢,从而改良对眼效应的选择性。

[0145] 因此,本文披露的实施方式和方面包含与其他已知蕈毒碱受体激动剂(例如 WO

2006/068904 中所披露的那些) 相比已经设计具有靶向特性(例如上文所披露的那些)的化合物。因此, 本文中将化合物设计为草毒碱受体激动剂。

[0146] 在一些实施方式中, 化合物例如表 1 中所示出的 M1 激动剂。在一些实施方式中, 化合物为 M1 选择性激动剂。在一些实施方式中, 化合物为不具或具有较低 M3 活性的 M1 激动剂。

[0147] 本文披露的一些化合物经由例如 R-SAT 及 GTP γ S 结合来分析。

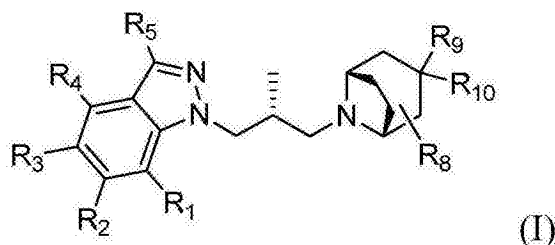
[0148] 在一些实施方式中, 化合物应具有如经由 R-SAT 分析的至少 7.5、或至少 8.0、或至少 8.5 的 M1pEC50 值。

[0149] 在一些实施方式中, 化合物应具有如经由 GTP γ S 结合分析的至少 6.5、或至少 7.0、或至少 7.5 的 M1pEC50 值。

[0150] 在一些实施方式中, 化合物应具有如经由 GTP γ S 结合分析的至少 25、例如至少 30、例如 30 以上、例如 40 以上、例如 50 以上的 EFF% (功效%)。

[0151] 一些实施方式提供了式 (I) 化合物:

[0152]



[0153] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、立体异构体和前药, 其中:

[0154] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由氢、卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基, 任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基组成的组,

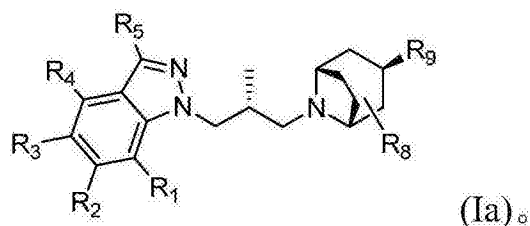
[0155] R_5 选自由氢、卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组;

[0156] R_8 出现 0、1 或 2 次, 且独立地选自由卤素、羟基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 0- C_{1-6} 烷基组成的组; 且

[0157] R_9 选自由任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基、任选地取代的 C_{2-6} 烯基氧基、任选地取代的 C_{2-6} 炔基氧基、任选地取代的 C_{1-6} 杂烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-6} 环烯基- C_{1-6} 烷基, 任选地取代的 C_{3-6} 环烷基氧基组成的组; 且 R_{10} 为氢; 或 R_9 和 R_{10} 一起形成任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷叉基。

[0158] 在一种实施方式中, 该式 (I) 化合物选自式 (Ia) 化合物

[0159]



[0160] 在一些实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由氢、卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组。在一些实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由氢、卤素、被卤素或羟基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基组成的组。

[0161] 在一些实施方式中, R_4 为氢, 且 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自由氢、卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组。在一些实施方式中, R_1 和 R_4 为氢, 且 R_2 和 R_3 独立地选自由氢、卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基和任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基组成的组。

[0162] 在一些实施例中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由氢、Br、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-OCH_3$ 组成的组。在一些实施方式中, R_1 选自 Br、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-OCH_3$, 且其他 R 基团为氢。在一些实施方式中, R_2 选自氢、Br、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-OCH_3$, 且其他 R 基团为氢。在一些实施方式中, R_3 选自 Br、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 和 $-OCH_3$, 且其他 R 基团为氢。在一些实施方式中, R_2 选自氢、F、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$, 且其他 R 基团为氢。

[0163] 在一些实施方式中, R_5 选自由氢、甲基、乙基、苄基和卤素组成的组。在一些实施方式中, R_5 为氢或甲基。

[0164] 在一些实施方式中, R_9 选自由任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基 ($-C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基)、任选地取代的 C_{2-6} 烯基氧基 ($-O-C_{2-6}$ 烯基)、任选地取代的 C_{2-6} 炔基氧基 ($-O-C_{2-6}$ 炔基)、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基氧基 ($-O-C_{3-6}$ 环烷基) 组成的组。

[0165] 在一些实施方式中, R_9 选自由 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷氧基 ($-O-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基)、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基 ($-C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基)、 C_{2-6} 烯基氧基 ($-O-C_{2-6}$ 烯基)、 C_{2-6} 炔基氧基 ($-O-C_{2-6}$ 炔基) 及 C_{3-6} 环烷基氧基 ($-O-C_{3-6}$ 环烷基) 组成的组。在一些实施方式中, R_9 选自由 C_{1-6} 烷氧基、任选地取代的 C_{3-6} 环烷基- 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} 环烷基氧基组成的组。

[0166] 在一些实施方式中, R_9 选自由丙氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、烯丙基氧基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、环戊基氧基和丙-2-炔基氧基组成的组。

[0167] 在一些实施方式中, R_9 选自由环丙基甲氧基、烯丙基氧基和甲氧基乙基组成的组。

[0168] 在一些实施方式中, R_9 和 R_{10} 一起形成任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷叉基 ($-C_{1-6}$ 烷叉基- $O-C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施方式中, 任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷叉基为甲氧基乙叉基。

[0169] 以上披露的实施方式中的任一者可与其他实施方式组合来制造更具体实施方式, 例如所附权利要求中披露的。

[0170] 式 (I) 化合物的非限制性实例包括:

[0171] 1-(3-((1R, 3r, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶;

[0172] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶;

[0173] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶;

[0174] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶;

[0175] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(烯丙基氧基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

[0176] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶；

[0177] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

[0178] 1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

[0179] 1-((R)-3-(3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶；

[0180] (1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶-6-基) 甲醇；

[0181] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

[0182] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶；

[0183] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

[0184] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环戊基氧基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

[0185] 1-((R)-3-(3-(环丁基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

[0186] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡啶；

[0187] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-吡啶；

[0188] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

[0189] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙氧基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

[0190] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；

[0191] 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡啶；

[0192] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶；

[0193] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶；及

[0194] 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1]

辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡唑。

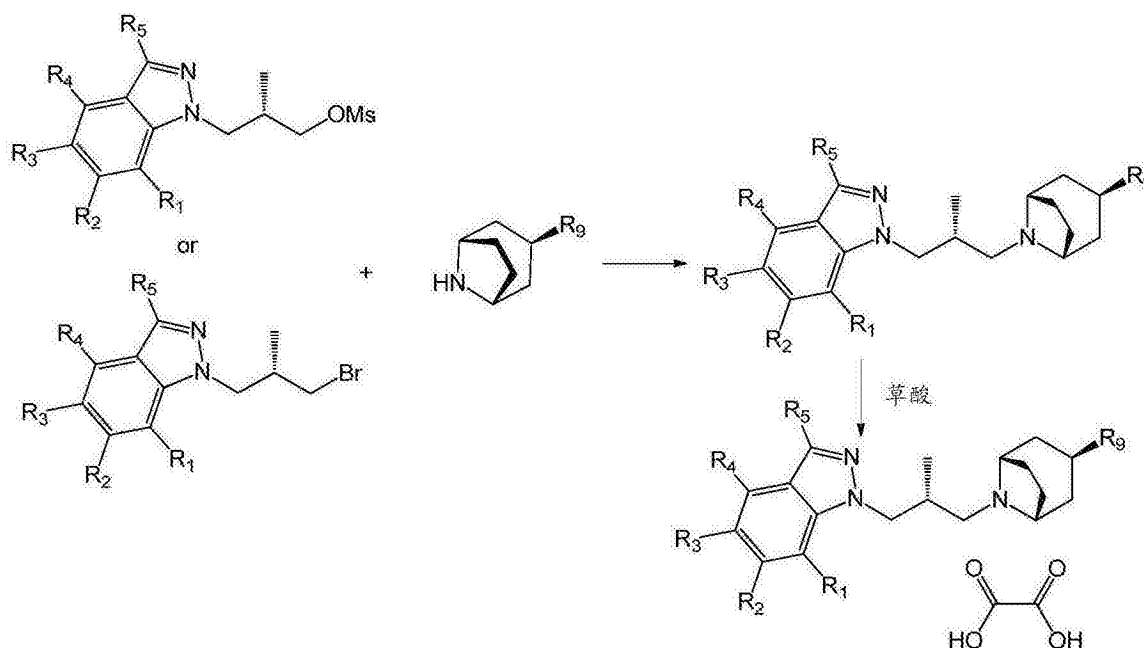
[0195] 制备方法

[0196] 本文披露的化合物可经由以下所阐述的方法或经由这些方法的修改形式来合成。修改方法的方式尤其包含温度、溶剂、试剂等,且将为本领域的普通技术人员所明了。通常,在用于制备本文披露的化合物的任一过程期间,可能需要和/或期望保护任一相关分子上的敏感或反应性基团。这可以借助常规保护基团来达成,例如阐述于 *Protective Groups in Organic Chemistry* (编辑 J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); 以及 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中的那些,这些文献的全文均通过引用结合于本文。保护基团可使用现有技术中已知的方法在方便的后续阶段除去。可用于合成适宜化合物的合成化学转化在现有技术中已知,且包含例如阐述于 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989 或 L. Paquette 编辑, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995 中的那些,这些文献的全文均通过引用结合于本文。

[0197] 在一些实施例中,本文披露的化合物可根据方案 I 来合成。本领域的普通技术人员将了解,可将方案 I 中所绘示的反应扩展至经取代吡唑及其他任选地取代的芳香族化合物。变量 R 如式 (I) 中所定义的 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 , 且 R_9 如式 (I) 所定义。此外,其他类似方案是可能的且基于实施例为本领域的普通技术人员充分了解。

[0198] 方案 I

[0199]



[0200] 在用于制备本文披露的化合物的任一过程期间,可能需要和/或期望保护任一相关分子上的敏感或反应性基团。这可以借助常规保护基团来实现,例如阐述于 *Protective Groups in Organic Chemistry* (McOmie 编辑, Plenum Press, 1973); 以及 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1991) 中的那些。保护基团可使用现有技术中已知的方法在方便的后续阶段除去。

[0201] 使用方法

[0202] 通常,本文披露的化合物对胆碱、具体地是蕈毒碱受体有活性。在一些实施方式中,化合物对 M1 蕈毒碱受体具有选择性。在一些实施方式中,化合物为蕈毒碱 (M1) 受体选择性激动剂。

[0203] 在一些实施方式中,本文披露的化合物展现较低或不展现 M₃ 活性。

[0204] 本文披露的化合物通常具有治疗效应,且可用于治疗或减轻诸如以下等与胆碱受体相关的疾病或病症的症状:认知功能障碍,例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷及与精神障碍相关的认知功能障碍,例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降及唐氏综合征;神经精神障碍,例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍及抽动秽语综合征;饮食障碍,例如神经性厌食症及暴食症;焦虑症,例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症及创伤后应激障碍;情绪障碍,例如临床抑郁症、双相障碍及重度抑郁症;神经退行性障碍及病症,例如酒精中毒、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病、HIV 相关的痴呆、路易氏体痴呆、多发性硬化症、帕金森氏病、皮克氏病及进行性核上性麻痹;及其他疾病及障碍,例如疼痛,例如神经性疼痛;眼内压升高、青光眼、高眼压症及其他眼科病症,例如眼表面适应症及病症,例如干眼、眼睑炎及睑腺疾病、由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎及异位性及春季角膜结膜炎;治疗翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮及睑裂斑。此外,本文披露的化合物可用于预防角膜移植排斥。此外,本文披露的化合物可以具有神经保护效应,且用于治疗年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化症的神经炎。

[0205] 这些疾病或病症可源自胆碱受体、尤其是蕈毒碱受体的功能障碍、活性降低、修饰、突变、截短或丧失以及乙酰胆碱含量减少。

[0206] 本文披露的化合物也可用于治疗诸如以下等疾病:认知功能障碍,例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷及与精神障碍相关的认知功能障碍,例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降及唐氏综合征;神经精神障碍,例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍及抽动秽语综合征;饮食障碍,例如神经性厌食症及暴食症;焦虑症,例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症及创伤后应激障碍;情绪障碍,例如临床抑郁症、双相障碍及重度抑郁症;神经退行性障碍及病症,例如酒精中毒、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病、HIV 相关的痴呆、路易氏体痴呆、多发性硬化症、帕金森氏病、皮克氏病和进行性核上性麻痹;及其他疾病及障碍,例如疼痛,例如神经性疼痛;眼内压升高、青光眼、高眼压症及其他眼科病症,例如眼表面适应症及病症,例如干眼、眼睑炎及睑腺疾病、由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎及异位性及春季角膜结膜炎;治疗翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮和睑裂

斑。此外,本文披露的化合物可用于预防角膜移植排斥。此外,本文披露的化合物可以具有神经保护效应,且用于治疗年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化症的神经炎。

[0207] 本文披露的化合物可具有增加胆碱受体活性或活化胆碱受体的能力。胆碱受体活性包括信号传导活性或与胆碱信号传导或活化直接或间接相关的任何其他活性。胆碱受体包括蕈毒碱受体。蕈毒碱受体可处于例如中枢神经系统、周围神经系统、胃肠系统、心脏、内分泌腺或肺中。蕈毒碱受体可为野生型、截短、突变或经修饰胆碱受体。还考虑到了用于增加胆碱受体活性或活化胆碱受体的包括本文披露的化合物的试剂盒。

[0208] 含有胆碱受体的系统可为(例如)诸如哺乳动物、非人类灵长类或人类等个体。该系统也可以为体内或体外实验模型,例如表达胆碱受体的细胞培养模型系统、其含有胆碱受体或经纯化受体的不含细胞的提取物。这类系统的非限制性实例为表达受体或其提取物或溶解物的组织培养细胞。可用于本方法中的细胞包含以下任何细胞:能够经由胆碱受体(例如 M_1 蕈毒碱受体)经由受体的内源表达(例如,某些类型的神经元细胞系天然表达 M_1 受体)或例如在将外源基因引入细胞中后例如用含有受体基因的质粒转染细胞来介导信号转导。这类细胞通常为哺乳动物细胞(或其他真核细胞,例如昆虫细胞或爪蟾(*Xenopus*)卵母细胞),这是因为较短寿命形式的细胞通常缺少用于本发明目的的适宜信号转导途径。适宜细胞的实例包括:小鼠纤维母细胞为 NIH 3T3(ATCC CRL 1658),其经由增加生长来响应经转染 M_1 受体;RAT 1 细胞(Pace 等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7031-35(1991));及垂体细胞(Vallar 等人,Nature 330:556-58(1987))。其他可用于本方法的哺乳动物细胞包括但不限于 HEK 293 细胞、CHO 细胞及 COS 细胞。

[0209] 本文披露的化合物也具有降低眼内压的能力,并且因此可用于治疗诸如青光眼等疾病。青光眼为其中观察到填满眼前房的眼房液的循环-控制机制异常、即在角膜与晶状体之间形成空间的疾病。由于视神经乳突的强迫性和收缩,导致眼房液体积增加且眼内压升高,从而导致视野缺损,并且甚至丧失视力。本文披露的一些实施方式涉及探究蕈毒碱激动剂来治疗眼病。眼病的实例为眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎和睑腺疾病;恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎以及异位性和春季角膜结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮和睑裂斑。此外,本文披露的化合物可用于预防角膜移植排斥。如上所述,青光眼通常是指视神经的损伤。存在理论显示,眼内压升高(IOP)是与视神经的损伤结合考虑的要素。

[0210] 因此,已发现本文披露的化合物会降低眼内压。也已发现本文披露的化合物具有经改良的体外和体内功效,例如经由表面给药所测试。由图 1 可见本文披露的一些化合物的效应,其中比较本文披露的化合物与如先前 AC00263201 中所阐述的化合物(比较化合物 2)。将这些化合物表面给药高眼压猴的眼睛。

[0211] 此外,已发现本文披露的化合物具有尤其与诸如青光眼及其他眼科病症等眼病相关的良好药物代谢动力学特性。药物代谢动力学(PK)特性的实例为良好角膜暴露、虹膜睫状体暴露和视网膜暴露持续至少 24 小时,而全身暴露较低,如可见于图 3 中。例如,经改

良的药物代谢动力学意味着可改良化合物在虹膜睫状体中的半衰期。

[0212] 已发现,本文披露的化合物在与已知用于治疗眼病的药物相比时增加眼泪分泌。这类药物的实例为毛果芸香碱。毛果芸香碱为非选择性蕈毒碱激动剂,且尤其用于经由增加眼泪及唾液分泌来治疗干眼和口腔干燥症状。图 2 图示说明本文披露的化合物、AC00263201 与毛果芸香碱之间根据增加的眼泪分泌研究获得的结果。出人意料的是,本文披露的化合物(即 M1 选择性蕈毒碱激动剂)具有与毛果芸香碱类似的作用。

[0213] 一些实施方式也涉及其中出于预后(预测)目的使用药物基因组的预测医学领域。药物基因组解决因响应药物的临床上显著的遗传变异,这是因为受感染者的药物分散及异常作用改变(例如,参见 Eichelbaum, Clin Exp Pharmacol. Physiol., 23:983-985(1996) 及 Linder, Clin. Chem. 43:254-66(1997))。通常,两种类型的药物遗传病症可有差别:以改变药物对身体的作用方式(改变药物作用)的单因子传播的遗传病症或以改变身体对药物的作用方式(改变药物代谢)的单因子传播的遗传病症。这些药物遗传病症可以天然多态性出现。

[0214] 一种鉴定预测药物反应的基因的药物基因组方式(称为“全基因组关联”)主要依赖于人类基因组的由已知基因相关标记组成的高分辨率图(例如由人类基因组上的 60,000-100,000 个多态或可变位点组成的“双等位基因 (bi-allelic)”基因标记图,这些位点各自具有两个变体)。可比较这种高分辨率遗传图与参与 II/III 期药物试验的统计上显着数目的每一患者的基因组图,以鉴定与所观察到的具体药物反应或副作用相关的标记。另一选择为,这种高分辨率图可自人类基因组中数千万已知单核苷酸多态性 (SNP) 的组合产生。如本文所使用,“SNP”是出现在一段 DNA 中的单核苷酸碱基中的常见变异。例如,SNP 可在 DNA 的每 1,000 个碱基中出现一次。SNP 可参与疾病过程,但绝大多数可能并不与疾病相关。在基于这类 SNP 的出现给出遗传图的前提下,可将个体分成多个遗传种类,这要视 SNP 在其个别基因组中的具体模式而定。以此方式,可根据遗传类似的个体的组来调整治疗方案,将可在这类遗传类似的个体中常见的性状考虑在内。

[0215] 另一选择为,可利用称为“候选基因方式”的方法来鉴定预测药物反应的基因。根据此方法,若已知编码药物的靶(例如蛋白质或受体)的基因,则可在种群中鉴定出该基因的所有常见变体。其可容易地经由标准技术来确定,基因的具体形式与具体药物反应相关。

[0216] 另一选择为,可利用称为“基因表达分析 (gene expression profiling)”的方法来鉴定预测药物反应的基因。例如,施用药物(例如,本文披露的化合物或组合物)的动物的基因表达可指示是否已启动与毒性相关的基因途径。

[0217] 可使用由一种以上的上述药物基因组方式产生的信息来确定个体的预防性或治疗性治疗的适宜剂量和治疗方案。当应用于配量或药物选择时,这些知识可避免不利反应或治疗失败,且因此增强使用本文披露的化合物或组合物治疗个体时的治疗或预防效率,例如经由本文所阐述的一种示例性筛选分析鉴定的调节剂。这些方式也可用于鉴定新颖候选受体或适用于其他体外及体内药理学特征的其他基因。

[0218] 因此,其他实施方式包括用于鉴定使个体易于响应本文所阐述化合物的遗传多态性的方法。该方法包括向个体给药有效量的化合物;鉴定具有与胆碱受体相关的经改善疾病或病症的反应性个体;及鉴定反应性个体的遗传多态性,其中该遗传多态性使个体易于响应该化合物。可经由本领域已知的任何方式(包含以上所论述的方法)来鉴定反应性个

体的遗传多态性。此外,用于鉴定使个体易于响应本文披露的化合物的遗传多态性的试剂盒包括本文披露的化合物,以及优选地用于实施遗传多态性测试的试剂和说明书。

[0219] 在一种实施方式中,可以测试个体的已知使个体易于响应本文披露的化合物的多态性。多态性的存在指示个体适于治疗。

[0220] 本文披露的化合物的药理学特性及其对特定蕈毒碱受体亚型的选择性可经由多种不同的分析方法使用例如可获得的优选地人类受体的重组受体亚型(例如常规第二信使或结合分析)来展示。尤其方便的功能分析系统为美国专利第 5,707,798 号中所披露的受体选择及扩增分析,其描述了经由利用转染有例如编码不同蕈毒碱亚型的受体 DNA 的细胞在受体的配体存在下扩增的能力来筛选生物活性化合物的方法。随着也由细胞表达的标记含量的增加检测到细胞扩增。

[0221] 一种实施方式包括增加胆碱受体的活性的方法,其包括使胆碱受体或含有胆碱受体的系统与有效量的至少一种如在上所定义的式 I 化合物接触。

[0222] 适于用本文披露的化合物治疗的障碍包括但不限于认知功能障碍,例如认知损害、健忘、混乱、记忆丧失、抑郁症、注意力缺陷、视觉感知缺陷及与精神障碍相关的认知功能障碍,例如神经精神障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关性认知下降及唐氏综合征;神经精神障碍,例如睡眠障碍、抑郁症、精神病、幻觉、攻击性、偏狂、精神分裂症、注意力缺陷障碍及抽动秽语综合征;饮食障碍,例如神经性厌食症及暴食症;焦虑症,例如强迫症、恐慌症、恐惧症、广泛性焦虑症及创伤后应激障碍;情绪障碍,例如临床抑郁症、双相障碍及重度抑郁症;神经退行性障碍及病症,例如酒精中毒、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞叶退化、亨廷顿氏病、HIV 相关的痴呆、路易氏体痴呆、多发性硬化症、帕金森氏病、皮克氏病和进行性核上性麻痹;及其他疾病及障碍,例如疼痛,例如神经性疼痛;眼内压升高、青光眼、高眼压症、干眼、眼睑炎及睑腺疾病;恢复由于角膜或其他眼表面的手术而受损的角膜敏感性、过敏性结膜炎及异位性及春季角膜结膜炎、翼状胬肉、移植物抗宿主病的眼症状、眼过敏、异位性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、贝切特氏病、舍格林综合征、史蒂芬-强森综合征、眼瘢痕性类天疱疮、由病毒感染引起的慢性眼表面发炎、单纯疱疹性角膜炎、眼红斑痤疮和睑裂斑。此外,本文披露的化合物可用于预防角膜移植排斥。此外,本文披露的化合物可以具有神经保护效应,且用于治疗年龄相关的黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、视网膜静脉阻塞、视神经病变、眼缺血性神经病变、视神经炎、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化症的神经炎。

[0223] 抽动障碍也包括一系列障碍,包含妥瑞氏症(Tourettes)和强迫症(OCD)。

[0224] 预期情感障碍谱(包含单向情感、双极情感)也适于使用式 I 化合物来治疗。

[0225] 神经性疼痛源自周围或中枢神经系统的损伤或功能障碍而非疼痛受体的刺激。

[0226] 药物组合物

[0227] 在另一个方面,本文披露涉及包括以下成份的药物组合物:生理上可接受的表面活性剂、载剂、稀释剂、赋形剂、平滑剂、悬浮剂、成膜物质及包衣助剂或其组合;及本文披露的化合物。用于治疗用途的可接受的载体类或稀释剂类在药学领域是熟知的,并说明于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing 公司, Easton, PA(1990), 其全文通过引用结合本文。在这种药物组合物中可提供防腐剂类、稳定

剂类、染料类、甜味剂类、芳香剂类、调味剂类、以及类似物。例如，苯甲酸钠、抗坏血酸以及对羟基苯甲酸的酯类可作为防腐剂类而被添加。此外，可使用抗氧化剂类和混悬剂类。在不同的实施例中，醇类、酯类、硫酸化的脂肪醇类、以及类似物可作为表面活性剂来使用；蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、结晶纤维素、甘露醇、轻质无水硅酸盐、铝酸镁、甲基硅酸铝酸镁、合成的硅酸铝、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸氢钙、羧甲基纤维素钙、以及类似物可作为赋形剂类来使用；硬脂酸镁、滑石、氢化油、以及类似物可作为润滑剂类来使用；椰子油、橄榄油、芝麻油、花生油、大豆可作为混悬剂类或润滑剂类来使用；作为一种碳水化合物（如纤维素或糖）的衍生物的邻苯二甲酸乙酸纤维素、或作为聚乙烯基的衍生物的甲基乙酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物可作为混悬剂类来使用；并且增塑剂类（如邻苯二甲酸酯类以及类似物）可作为混悬剂类来使用。

[0228] 术语“药物组合物”是指本文披露的化合物与其他化学组分（如稀释剂或载体）的混合物。该药物组合物促进了该化合物向有机体的给药。在本领域内存在多种给予化合物的技术，包括但不限于：口服、注射、气溶胶、肠胃外、以及局部给药。药物组合物还可通过将化合物与无机酸或有机酸（如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸以及类似物）进行反应而获得。

[0229] 术语“载体”定义了一种化学化合物，该化合物促进了将一种化合物结合至细胞或组织中。例如，二甲亚砜（DMSO）是一种普遍使用的载体，因为它促进将多种有机化合物摄入生物体的细胞或组织中。

[0230] 术语“稀释剂”定义了稀释于水中的化学化合物，它们将溶解所感兴趣的化合物、连同稳定该化合物的生物活性形式。溶解于缓冲溶液中的盐类在本领域内可用作稀释剂。一种普遍使用的缓冲液是磷酸盐缓冲盐水，因为它模拟了人类血液的盐状态。因为缓冲盐类可以将溶液的 pH 控制在低浓度下，所以缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物活性。

[0231] 术语“生理学可接受的”定义了一种载体或稀释剂，它不会消除该化合物的生物活性和特性。

[0232] 本文说明的这些药物组合物其自身可被给予至一位人类患者，或处于药物组合物之中，其中它们与其他活性组分（如在联合治疗中）、或适宜的载体或一种或多种赋形剂相混合。本申请的用于这些组合物的配制和给药的技术可在“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 第 18 版, 1990 中发现。

[0233] 适宜的给药途径可以是例如包括：口服、直肠、经粘膜、局部、或肠内给药；肠胃外递送，包括：肌内、皮下、静脉内、髓内注射、连同鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内、或眼内注射。该化合物类还能够以缓释或控释剂型（包括贮库注射）、渗透泵、丸剂、经皮（包括电转运）贴剂、以及类似物）进行给药，用于以预定的速率进行延长和 / 或定时、脉冲给药。

[0234] 药物组合物可以用本身已知的方式制造，例如通过常规的混合、溶解、造粒、造糖衣片、研磨、乳化、装入胶囊、包埋或压片方法进行制造。

[0235] 针对如本文说明的用途的药物组合物可使用一种或多种生理学上可接受的载体类（包括赋形剂类和助剂类，它们促进了将活性化合物类制成药学上可使用的制剂类）以常规方式进行配制。适当的制剂取决于所选择的给药途径。这些熟知的技术、载体类、以及赋形剂类中任何一种可作为适宜的并且如本领域所理解来使用；例如在以上的 Remington's Pharmaceutical Sciences 中。

[0236] 可注射物能够以常规形式来制备,或者作为液体溶液类,或者作为混悬液类、在注射前适合于处在液体中的溶液或混悬液的固形物类、或作为乳剂类。适宜的赋形剂类例如是:水、生理盐水、右旋糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、盐酸半胱氨酸、以及类似物。此外,如果希望的话,这些可注射的药物组合物可包含少量无毒的助剂物质,如润湿剂类、pH 缓冲剂类、以及类似物。生理学上相容的缓冲剂类包括但不限于:Hanks' s 溶液、林格氏溶液、或生理盐水缓冲液。如果希望的话,可利用吸收增强剂类(例如,脂质体)。

[0237] 对于经粘膜给药而言,在该制剂中可使用对待渗透的屏障适当的渗透剂类。

[0238] 用于肠胃外给药(如,单次快速静脉注射或连续输注)的药物制剂包括处于水溶解形式的活性化合物类的水溶液类。此外,这些活性化合物的混悬液可制备成适当的油性注射混悬液。适宜的亲脂溶剂类或运载体类包括脂肪油类(如芝麻油)、或其他有机油类(如大豆油、葡萄柚油、或杏仁油)、或合成的脂肪酸酯类(如油酸乙酯、或甘油三酯类)、或脂质体。水性注射混悬液类可包含增加了混悬液粘度的多种物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或右旋糖酐。任选地,这种混悬液还可包含多种适宜的稳定剂类或试剂类,它们增加了这些化合物的溶解度以允许对高度浓缩的溶液类进行制备。这些用于注射的制剂可以按带有所添加的防腐剂的单位剂型(如,处于安瓿或多剂量的容器中)而存在。这些组合物可采用诸如处于油性或水性运载体中的混悬液、溶液、或乳剂的形式,并且可以包含多种配制用试剂,如悬浮剂、稳定剂、和/或分散剂。可替代地,这种活性组分可处于粉末的形式,在使用之前与一种适宜的运载体(例如,无菌无热原水)组合在一起。

[0239] 对于口服给药,这些化合物可通过将这些活性化合物与本领域所熟知的药学上可接受的载体相结合而很容易进行配制。此类载体能够将本文披露的这些化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、混悬液以及类似物,用于由将被治疗的患者口服摄取。口服用的药物制剂类可通过以下方法而获得,将这些活性化合物与固体赋形剂相组合(任选地将所得的混合物磨碎),并加工颗粒类混合物(如果希望的话,可在添加适宜的助剂类之后),从而获得片剂类或糖衣片核心。具体而言,适宜的赋形剂是填充剂,如糖类(包括乳糖、蔗糖、甘露糖、或山梨醇);纤维素制品,如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果希望的话,可添加崩解剂类,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐如海藻酸钠。糖粒的芯配有适宜的包衣。为此目的,可使用浓缩的糖溶液,这些糖溶液可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、擦涂溶液,以及多种适宜的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加到这些片剂或糖衣丸的包衣中用于识别或用来对活性化合物剂量的不同组合进行表征。为此目的,可使用浓缩的糖溶液,这些糖溶液可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、擦涂溶液,以及多种适宜的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加到这些片剂或糖衣丸的包衣中用于识别或用来对活性化合物剂量的不同组合进行表征。

[0240] 可用于口服的药物制剂类包括由明胶制成的插接式胶囊类、连同由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的密封式胶囊类。插接式胶囊类可含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂类(如淀粉类),和/或润滑剂类(如滑石粉或硬脂酸镁)以及,任选地稳定剂类相混合的多种活性成分。在软胶囊中,这些活性化合物可溶解或悬浮于多种适宜的液体中,如脂肪

油类、液体石蜡,或液态的聚乙二醇类。此外,可加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂都应当给予适宜于这种给药方式的剂量。

[0241] 对于口腔含化给药,这些组合物可按照常规的方式采用所配制的片剂或锭剂的形式。

[0242] 对于通过吸入进行给药,根据如本文说明的这些化合物使用一种适宜的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适宜的气体)方便地从增压式包装或一种喷雾器中的一种气溶胶喷雾剂给予(presentation)的形式进行递送。在一种增压气溶胶的情况下,该剂量单位可通过提供一个阀门来进行确定以便递送一个测定的量值。可配制在一种吸入剂或吸入器中使用的(例如)明胶的胶囊或药筒,这些胶囊或药筒包含这种化合物与适宜的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0243] 本文进一步被披露的是在药学领域中熟知的不同的药物组合物,用于多种用途,包括眼内、鼻内、以及心房内的递送。针对这些用途的适宜的渗透剂类在本领域内总体上是已知的。局部眼用组合物可调配成在 5.0 至 8.0 的 pH 下缓冲的在水中的溶液。可期望用于眼用制剂中的其他成份包含防腐剂(例如苯扎氯铵)、稳定氧氯复合物(其为以 Purite™ 出售)或稳定二氧化氯)、共溶剂(例如聚山梨醇酯 20、60 和 80、Pluronic® F-68、F-84 及 P-103、环糊精或 Solutol)和黏度构建剂(例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素或羟丙基纤维素)。本文披露的化合物也可如美国专利 7,931,909 中所阐述用于眼内植入物中,该专利通过引用结合于本文。用于眼内递送的药物组合物类包括这些活性化合物的水性眼用溶液类,这些活性化合物处于水溶解形式(如滴眼液)、或处于胞外多糖胶中(Shedden 等人, Clin. Ther., 23(3):440-50(2001))或水凝胶中(Mayer 等人, Ophthalmologica, 210(2):101-3(1996));眼用软膏;混悬型滴眼剂,如悬浮于液态载体介质中的微粒、包含药物的小聚合物颗粒(Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45(1994))、脂溶性的制剂(Alm 等人, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58(1989))、以及微球(Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6(1999));以及眼用嵌入剂类。以上提及的所有参考文献,其全文通过引用结合于本文。为了稳定和舒适,此类适宜的药物制剂最经常并优选地被配制成无菌的、等张力的和缓冲的。用于鼻内递送的药物组合物还包括为在多个方面模拟鼻内分泌以确保纤毛正常运动的维持所制备的滴剂和喷雾剂。如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co., Easton, PA(1990)(其全文通过引用结合于本文)的中所披露以及本领域的普通技术人员所熟知,这些适宜的制剂最经常并优选地是等张的,稍微缓冲的,从而将 pH 维持在 5.5 至 6.5,并且最经常并优选地包括抗微生物防腐剂类、以及合适的药物稳定剂类。用于心房内递送的药物制剂包括针对在耳内局部应用的混悬液类和软膏类。用于此类耳用制剂的常见溶剂包括甘油和水。

[0244] 这些化合物还可被配制成直肠组合物类(如栓剂或保留灌肠剂),例如包含多种常规的栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯类)。

[0245] 除了以上说明的制剂之外,这些化合物还可被配制成贮库制剂。此类长效制剂可通过植入法(例如经皮下或肌内)或通过肌内注射进行给药。因此,例如,这些化合物可与适宜的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂一起进行配制、或被配制成略微可溶的衍生物,例如被配制成略微可溶的盐。

[0246] 对于疏水性化合物类而言,一种适宜的药物载体可以是共溶剂系统,包括苯甲醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物、以及水相。所使用的常见共溶剂系统式是 VPD 共溶剂系统,它是 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非极性表面活性剂 Polysorbate 80™、以及 65% w/v 聚乙二醇 300 的溶液,用无水乙醇补足体积。通常,一个共溶剂系统的比例可发生相当大的变化,而不破坏其溶解度和毒性特点。此外,这些共溶剂组分的身份可发生变化:例如,可使用其他毒性低的非极性表面活性剂以取代 POLYSORBATE 80™;聚乙二醇部分的大小可发生变化;其他生物相容性聚合物可替换聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其他糖类或多糖类可代替右旋糖酐。

[0247] 可替代地,可采用针对疏水性药物化合物的其他递送系统。脂质体和乳剂是熟知的递送用于疏水性药物的运载体或载体的例子。还可采用某些有机溶剂(如二甲亚砜),尽管通常以更大的毒性为代价。额外地,这些化合物可使用一种缓释系统(如包含这种治疗剂的固体疏水性聚合物类的半渗透性基质类)进行递送。不同的缓释材料已得到确立并且对于本领域的普通技术人员而言是熟知的。缓释胶囊类可依赖于它们的化学本质,释放这些化合物,持续数周,直达超过 100 天。取决于这种治疗剂的化学本质和生物稳定性,可采用额外的针对蛋白质稳定性的策略。

[0248] 旨在进行细胞内给药的药剂可使用本领域的普通技术人员所熟知的技术进行给药。例如,此类药剂可被包裹形成脂质体。在水溶液中存在的所有分子在脂质体形成时被结合至水的内部。脂质体的内容物可免受微环境的影响,并且因为脂质体与细胞膜相融合,脂质体的内容物可被有效地递送至细胞质中。这种脂质体可用一种组织特异性的抗体进行包被。这些脂质体将靶向至所希望的器官并被其摄取。可替代地,可在细胞内直接对这些小的疏水性有机分子进行给药。

[0249] 可将其他治疗剂或诊断剂纳入药物组合物中。可替代地或额外地,药物组合物可与含有其他治疗剂或诊断剂的其他组合物组合。

[0250] 给药方法

[0251] 化合物或药物组合物可经由任何适宜方式向患者给药。给药方法的非限制性实例尤其包含 (a) 经由口服途径给药,其给药包含以胶囊、锭剂、颗粒、喷雾、糖浆或其他这类形式给药;(b) 经由非口服途径给药,例如经直肠、阴道、尿道内、眼内、鼻内或耳内,其给药包含以水性混悬液、油性制剂或诸如此类或以滴注、喷雾、栓剂、油膏、软膏或诸如此类的给药;(c) 经由注射、皮下、腹膜内、静脉内、肌内、皮内、眶内、囊内、脊柱内、胸骨内或诸如此类给药,包含输注泵浦递送;(d) 局部给药,例如经由在肾或心脏区域中直接注射,例如经由储积植入;以及 (e) 表面给药;在本领域的普通技术人员认为适当时使本文披露的化合物与活组织接触。

[0252] 适合用于给药的药物组合物包括这样的组合物:它的活性成分的含有量可有效实现其预定目的。所需要作为一个剂量的本文披露的化合物的治疗有效量将视给药途径、所治疗动物(包含人类)的类型及所考虑特定动物的身体特征而定。剂量可经调整以达成期望效应,但将视诸如体重、膳食、共给药的药剂等要素及医学领域的普通技术人员公认的其他要素而定。更具体而言,治疗有效量是指有效预防、减轻或缓解疾病的症状或延长被治疗的受试者的存活期的化合物的量。治疗有效量的确定在本领域的普通技术人员的能力范围内,尤其根据本文提供的详细披露确定。

[0253] 如本领域的普通技术人员所易于明了,所给药的体内有用剂量及特定给药模式将视年龄、体重及所治疗的哺乳动物物种、所采用的具体化合物及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量值(即达成期望结果所需的剂量值)的确定可由本领域的普通技术人员使用常规药理学方法来完成。通常,产品的人类临床应用是以较低剂量值开始,随之剂量值增加直至达成期望效应为止。可替代地,可使用可接受的体外研究来使用已确立的药理学方法确立经由本方法鉴定的组合物的有用剂量及投与途径。

[0254] 在非人类动物研究中,强效产品的施用以较高剂量值开始,随之剂量减小直至不再达成期望效应或不利副作用消失为止。剂量可介于宽范围内,视期望效应及治疗适应症而定。通常,剂量可介于约 10 微克/kg 与 100mg/kg 体重之间,优选地介于约 100 微克/kg 与 10mg/kg 体重之间。另一选择为,剂量可基于患者的表面积来计算,如本领域技术人员所理解的。

[0255] 各位医生可根据患者的病症来选择本文披露的这些药物组合物的确切的配方、给药途径以及剂量。(参见例如, Fingl 等人 1975, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 其全文本文通过引用进行结合,且具体参考第 1 章,第 1 页)。典型地,给予患者的组合物的剂量范围可以是大约 0.5 至 1000mg/kg 的患者体重。根据患者需要,该剂量可以是在一天或数天过程中给出的一个单一剂量或一系列两个或数个剂量。在已确立至少一些病症的化合物的人类剂量的情况下,可使用这些相同剂量或介于已确立人类剂量的约 0.1% 与 500% 之间、优选地介于约 25% 与 250% 之间的剂量。当未建立人类剂量时,如对于新发现的药物化合物的情形,一个适宜的人类剂量可以在动物体内的毒性研究和疗效研究的限定下从 ED_{50} 或 ID_{50} 值、或者从体外或体内研究所衍生的其他适当数值中进行推断。

[0256] 应注意,主治医师将知晓因毒性或器官功能障碍而终止、中断或调节给药的方式及时间。反之,若临床反应不够(排除毒性),则主治医师也应知晓调节治疗至更高程度。在所关注障碍的管控中所给药剂量的数量级应随欲治疗病症的严重程度及给药途径而变化。例如,病症的严重程度可部分地经由标准预后评估方法来评估。此外,该剂量及(可能)剂量频率也应根据个体患者的年龄、体重及反应而变化。与以上所论述相当的程序可用于兽医医学中。

[0257] 尽管在一种逐个药物的基础上将确立这种确切的剂量,但是在大多数情况下可进行有关这种剂量的一些普遍做法。用于成年人类患者的每日剂量方案可为例如介于 0.1mg 与 2000mg 每一活性成份之间、优选地介于 1mg 与 500mg 之间、例如 5mg 至 200mg 的口服剂量。滴眼剂的浓度可介于 0.005% 与 5% 之间。在一个实施例中,滴眼剂可介于 0.01% 与 1% 之间,或在另一个实施例中介于 0.01% 与 0.3% 之间。在其他实施例中,使用每一活性成份的介于 0.01mg 与 100mg 之间、优选地介于 0.1mg 与 60mg 之间、例如 1mg 至 40mg 的静脉内、皮下或肌肉内剂量。在给药药理学上可接受的盐的情形下,剂量可以游离碱来计算。在一些实施方式中,每天给药组合物 1 至 4 次。可替代地,本文披露的这些组合物可通过连续静脉输注进行给药,优选以每种活性组分每天达到 1000mg 的剂量。如本领域的普通技术人员将理解,在某些情况下,可能需要给药超过或甚至远远超过上述优选地剂量范围或频率的量的本文披露的化合物,以有效且积极地治疗尤其严重的疾病或感染。在一些实施方式中,这些化合物会给予一段连续治疗的时间,例如持续一周或更长、或持续数月或数年。

[0258] 剂量的量值和间隔可逐个进行调整以提供这种活性部分的血浆或组织水平,该水平足以维持这些调整效应、或最小有效浓度 (MEC)。MEC 会随每种化合物而发生变化,但能够从体外数据中进行估计。必须达到 MEC 的剂量将取决于个体的特点以及给药途径。然而, HPLC 测定或生物测定可用于确定血浆浓度。

[0259] 剂量间隔还可使用 MEC 值进行确定。应当使用一个方案给予组合物,该方案将血浆水平维持在 MEC 以上达到该时间的 10% 至 90%,优选地在 30% 至 90% 之间,并且最优选在 50% 至 90% 之间。

[0260] 在局部给药或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度没有联系。

[0261] 所给予的组合物的量值可以取决于所治疗的受试者、该受试者的体重、痛苦的严重程度、给药的方式以及开处方的医生的判断。

[0262] 可使用已知方法来评估本文披露的化合物的功效及毒性。例如,可经由测定对细胞系(例如哺乳动物且优选地人类细胞系)的体外毒性来确立具体化合物或共享某些化学部分的化合物亚组的毒理学。这类研究的结果通常可预测在动物(例如哺乳动物或更特定而言人类)中的毒性。可替代地,可使用已知方法来测定具体化合物在动物模型(例如小鼠、大鼠、兔或猴)中的毒性。可使用若干公认方法(例如体外方法、动物模型或人类临床试验)来确立具体化合物的功效。存在用于几乎每种病症的公认体外模型,包括但不限于癌症、心血管疾病和各种免疫功能障碍。类似地,可使用可接受的动物模型来确立治疗这类病症的化学品的功效。当选择模型来测定功效时,技术人员可由现有技术状态指导来选择适宜模型、剂量及给药途径以及方案。当然,也可使用人类临床试验来测定化合物在人类中的功效。

[0263] 如果希望的话,该组合物可以存在于一种包装或分配器装置中,该包装或装置可包含一个或多个含有该活性成分的单位剂型。例如,该包装可包含金属箔或塑料箔,如泡罩包装。该包装或分配器装置可以附有给药说明书。该包装或分配器还可附有一个与该容器相关联的注释,该注释为由一个管理药物的制备、使用、或销售的政府机构所规定的形式,该注释反映了该政府机构对于人类给药或兽医给药的药物形式的批准。例如,这种注释可以是经美国食品药品监督管理局批准的用作处方药物的标签,或经批准的产品插页(product insert)。也可制备包含此处披露的一种化合物配制于相容性药物载体中的组合物,将组合物放入合适的容器中,并对所列障碍的治疗进行标注。

[0264] 其他细节提供于以下实例中,这些实例绝非旨在以任何方式限制随附权利要求的范畴。

实施例

[0265] 制备方法

[0266] 本文披露的化合物可经由以下所阐述的方法或经由这些方法的修改形式来合成。修改方法的方式包含例如温度、溶剂、试剂等,此将为本领域的普通技术人员所明了。

[0267] 一般分析型 LC-MS 程序

[0268] LC-MS 程序 1:

[0269] 使用 HP1100LC/MSD 仪器获得光谱。使用具有二元泵、自动取样器、恒温柱箱

(column oven)、二极管阵列检测器和电喷雾电离界面的设置。使用具有护柱筒系统 (guard column cartridge system) 的反相柱 (C18Luna 3 μ , 75 $\times$ 4.6mm ID)。流动相为乙腈 /8mM 乙酸铵水溶液。使用 15 分钟梯度程序, 开始于 70% 乙腈, 经 12 分钟至 95% 乙腈, 经 1 分钟至 70% 乙腈, 保持 2 分钟。流速是 0.6L/h。

[0270] LC-MS 程序 2:

[0271] 使用 Waters LC/ZMD 仪器获得光谱。使用具有 600 梯度泵、2700 样品管控器、996 二极管阵列检测器及电喷雾电离界面的设置。使用具有护柱筒系统的反相柱 (C18X-Terra 5 μ , 50 $\times$ 4.6mm ID)。流动相为乙腈 /10mM 乙酸铵水溶液。使用 14 分钟梯度程序; 开始于 30% 乙腈, 经 10 分钟至 95% 乙腈, 保持 2 分钟, 经 0.5 分钟至 30% 乙腈, 保持 4.5 分钟。流速是 1L/h。

[0272] 一般制备型 HPLC 程序:

[0273] 在 Waters Delta 4000 制备型系统、Water 2487 双吸光检测器及 Waters 馏份收集器 II 上实施制备型纯化。所使用的柱为 Luna 15 μ m C18, 250 $\times$ 21.2mm。使用以下流动相: H₂O/ 乙腈乙酸铵缓冲液 (25nM) 或 H₂O/ 乙腈 TFA 缓冲液 (25nM)。

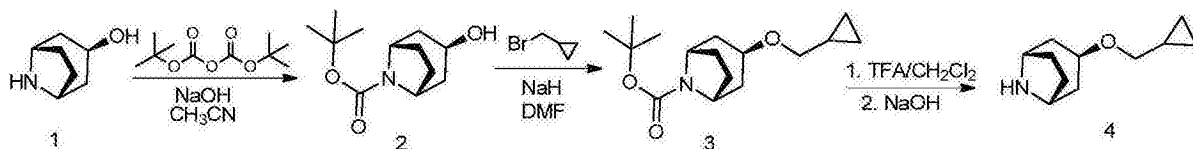
[0274] 使用 Varian BOND ELUT (mega BE-SCX, 1g, 6mL) 柱实施阳离子交换柱层析。在将化合物上样至柱后, 首先用 MeOH (2 倍柱体积) 洗涤, 且此后施加 2 倍柱体积的 NH₄OH (于 H₂O 中的 25% NH₃) /MeOH 混合物 (1:9) 来洗脱期望的化合物。

[0275] 起始材料

[0276] 起始材料及实例的化学名称借助 Beilstein CrossFire AutoNom Name 或 ChemDraw Ultra 10.0 来产生。

[0277] 3 α -环丙基甲氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (4)

[0278]



[0279] 向反应烧瓶中装填于乙腈 (500mL) 和 1M NaOH (150mL) 中的 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3 α -醇 (1) (42.3g, 0.33mol) 和二碳酸二叔丁基酯 (80g, 0.37mol)。在室温下搅拌反应 20 小时, 用水淬灭并在乙酸乙酯中萃取产物。用 5% 柠檬酸水溶液和盐水洗涤合并的有机相, 然后经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。用正庚烷洗涤固体材料并干燥以获得粗制化合物 2, 3 α -羟基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (76.2g)。

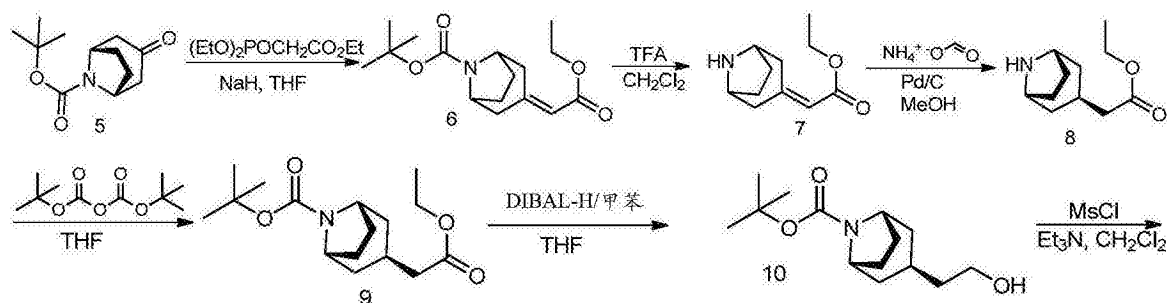
[0280] 在氩气氛下向反应烧瓶中装填于无水 DMF (25mL) 中的粗制化合物 2 (5.5g)。分次添加 NaH (于油中的 60%, 0.968g, 24.2mmol) 并在 50 $^{\circ}$ C 下将混合物搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 并添加溴甲基环丙烷 (3.252g, 24.2mmol), 然后在室温下在氩气氛下搅拌 20 小时。用水淬灭反应混合物并在乙酸乙酯中萃取产物。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机相, 过滤, 并浓缩。通过快速柱色谱 (SiO₂; 正庚烷 / 乙酸乙酯 2:1) 纯化产物以获得化合物 3, 3 α -环丙基甲氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (3.354g)。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。

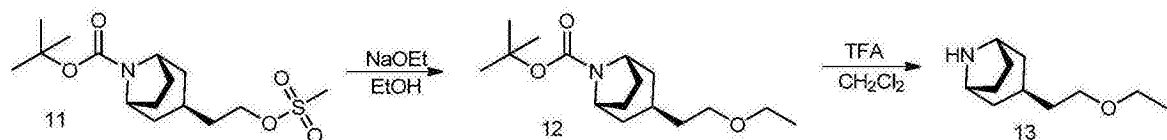
[0281] 向反应烧瓶中装填于二氯甲烷 (5mL) 中的化合物 3 (3. 35g, 11. 9mmol)。添加 TFA (5mL) 且在室温下搅拌反应 4 小时。用 1M NaOH 淬灭反应混合物并在乙酸乙酯中萃取产物。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 并浓缩以获得化合物 4, 3-环丙基甲氧基-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷 (2. 028g, 94%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3. 38-3. 37 (m, 1H), 3. 33-3. 28 (m, 2), 3. 02 (d, $J = 6. 5\text{Hz}$, 2H), 2. 62 (br 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); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 72. 6, 72. 2, 53. 5, 36. 5, 29. 0, 10. 7, 2. 6。

[0282] 3-((2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷 (13)

[0283]



[0284]



[0285] 在氩气氛下向反应烧瓶中装填于无水 THF (20mL) 中的膦酰基乙酸三乙酯 (7. 458g, 33. 3mmol)。分次添加 NaH (于油中的 60%, 1. 33g, 33. 3mmol) 且在室温下搅拌混合物 1 小时。使用冰浴将澄清溶液冷却至 $<10^\circ\text{C}$, 然后经 45 分钟逐滴添加溶于 THF (5mL) 中的 3-氧基-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (5) (4. 977g, 22. 2mmol, 购自例如 SigmaAldrich)。将温度缓慢升温至室温。搅拌反应 20 小时。用水淬灭反应混合物并在乙酸乙酯中萃取产物。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 并浓缩。通过快速柱色谱 (SiO_2 ; 正庚烷/乙酸乙酯 4:1) 纯化产物以获得化合物 6, 3-乙氧基羰基亚甲基-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (5. 416g, 82%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 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)。

[0286] 向于二氯甲烷中的 3-乙氧基羰基亚甲基-8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (12. 3g, 41. 8mmol) 添加 TFA (10mL), 且搅拌反应 8 小时。在减压下浓缩溶液, 用二氯甲烷稀释, 并首先用 2M NaOH 洗涤, 然后用盐水洗涤。此后用乙酸乙酯反萃取水相, 并经 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 并在减压下浓缩。粗制化合物 7, (8-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛-3-亚基) 乙酸乙酯未经进一步纯化即使用 (7. 04g, 37. 9mmol, 91%)。

[0287] 向 250mL 反应烧瓶中装填于 150mL MeOH 中的化合物 7 (3. 7g, 19mmol)、甲酸铵 (14g, 190mmol) 及 Pd/C (0. 32g, 8. 6%)。当所有甲酸铵完全溶解后, 将反应烧瓶抽空且用氮冲洗。在室温下在惰性气氛 (N_2) 下将反应物搅拌过夜。经由硅藻土过滤反应物, 在减压下浓

缩,用 2M NaOH(约 pH 10)稀释,并用乙酸乙酯萃取。用盐水处理合并的有机相,经 Na₂SO₄干燥,过滤,且在减压下浓缩。粗产物(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3 α -基)乙酸乙酯(8)(3.1g, 16mmol, 83%; 85:15 α : β)未经进一步纯化即使用。主要异构体:¹H NMR(CDCl₃) δ 4.08(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.45-3.41(m, 2H), 2.40(d, J = 8.0Hz, 2H), 2.25-2.18(m, 1H), 2.06-1.96(m, 2H), 1.82-1.55(m, 5H), 1.31-1.23(m, 2H), 1.21(t, J = 7.2Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 173.3, 60.4, 53.6, 42.6, 36.7, 30.4, 25.4, 14.4。

[0288] 将二碳酸二叔丁基酯(4.3g, 20mmol)于 THF(10mL)中的溶液添加至化合物 8(2.8g, 14mmol)于 THF(40mL)中的冷却溶液中。在室温下搅拌反应 14 小时且在减压下浓缩。用乙酸乙酯溶解半固体残余物,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(SiO₂;正庚烷/乙酸乙酯 70:30)纯化油性残余物,以产生油状 3 α -乙氧基羰基甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(9)(3.8g, 73%)。主要异构体:¹H NMR(CDCl₃) δ 4.16(vbr s, 2H), 4.11(q, J = 6.8Hz, 2H), 2.43(d, J = 7.6Hz, 2H), 2.24-2.12(m, 3H), 2.00-1.92(m, 2H), 1.70-1.61(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.23(t, J = 6.8Hz, 3H)。

[0289] 在惰性气氛下,将 DIBAL-H 于甲苯中的溶液(20mL, 1.5M)缓慢添加至化合物 9(3.7g, 12mmol)于无水 THF(20mL)中的 -72℃ 溶液中。在 -72℃ 下搅拌反应 1 小时,且然后将温度缓慢升高。在 -10℃ 下用 i-PrOH 淬灭反应,搅拌 15 分钟,且然后添加水。经由具有二氯甲烷的硅藻土过滤所得凝胶样物质,并用盐水洗涤洗脱剂,经 Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(SiO₂;正庚烷/乙酸乙酯 40:60)纯化油性残余物,以产生油状 3 α -(2-羟基乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(10)(2.4g, 74%)。主要异构体:¹H NMR(CDCl₃) δ 4.15(vbr s, 2H), 3.64(t, J = 4.4Hz, 2H), 2.24-2.15(m, 2H), 1.99-1.92(m, 2H), 1.77-1.61(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.28-1.17(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 154.2, 79.2, 61.7, 52.4, 40.5, 35.9, 29.9, 28.7, 25.2。

[0290] 将化合物 10(2.3g, 9.0mmol)添加至 Et₃N(5mL)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中,然后在冰浴上冷却。此后,缓慢添加 MsCl(1.0mL, 13.5mmol)。在 0℃ 下搅拌反应 5 分钟,且然后在室温下搅拌 2 小时。用盐水淬灭反应,分离各相,并用二氯甲烷萃取水相。用盐水处理合并的有机相,经 Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(SiO₂;正庚烷/乙酸乙酯 50:50)纯化油性残余物,以产生油状 3 α -(2-甲烷磺酰基氧基乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(11)(2.9g, 95%),其在静置后固化。

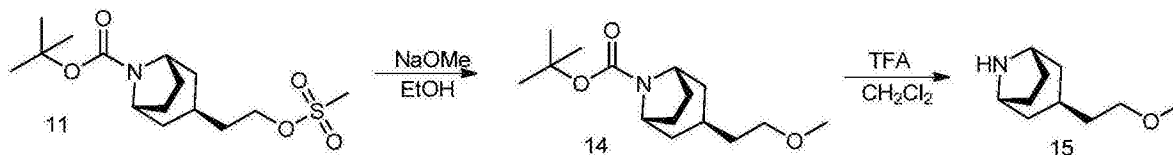
[0291] 将化合物 11(2.8g, 8.4mmol)于无水 EtOH(15mL)中的溶液添加至 NaOEt 的溶液(17mL, 于 EtOH 中的 2.8M)中。在惰性气氛下在 40℃ 下搅拌反应 64 小时,在减压下浓缩,倾倒入盐水上,且用乙酸乙酯萃取。经 Na₂SO₄干燥有机相,过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(SiO₂;正庚烷/乙酸乙酯 70:30)纯化油性残余物,以产生油状 3 α -(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(12)(2.9g, 7.1mmol, 83%)。主要异构体:¹H NMR(CDCl₃) δ 4.14(vbr s, 2H), 3.44(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.39(q, J = 6.6Hz, 2H), 2.13(m, 2H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.74-1.62(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.25-1.18(m, 2H), 1.17(t, J = 6.6Hz); 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。

[0292] 向于二氯甲烷(5mL)中的化合物 12(2.0g, 7.1mmol)添加 TFA(5mL),且搅拌反应 4 小时。在减压下浓缩溶液,用乙酸乙酯稀释,并用 NaOH 水溶液(2M)和盐水洗涤溶

液。经 Na_2SO_4 干燥有机溶液, 过滤, 并在减压下浓缩。粗 3 α -(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (13) (1.2g, 6.3mmol, 88%) 未经进一步纯化即使用。主要异构体: ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.47-3.34(m, 6H), 2.04-1.94(m, 2H), 1.82-1.64(m, 8H), 1.30-1.23(m, 2H), 1.16(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 69.8, 66.3, 53.7, 37.9, 37.3, 30.6, 25.3, 15.4

[0293] 3 α -(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (15)

[0294]

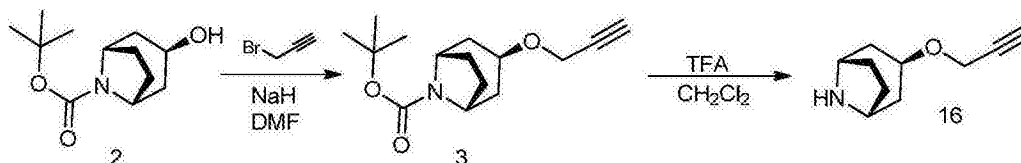


[0295] 向化合物 11 (1.0g, 3.0mmol) 于无水 EtOH (7mL) 中的溶液添加 NaOMe 的溶液 (17mL, 于 EtOH 中的 2.8M)。在惰性气氛下 (N_2) 在 40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应 6 天, 浓缩, 倾倒入盐水中, 并用乙酸乙酯萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 并浓缩。通过快速柱色谱 (SiO_2 ; 正庚烷 / 乙酸乙酯 7:3) 纯化油性残余物, 以产生油状 3 α -(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (14) (0.7g, 86%)。主要异构体: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.14(vbr s, 2H), 3.35(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.28(s, 3H), 2.16(brs, 2H), 1.98-1.87(m, 2H), 1.74-1.62(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.25-1.15(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 154.1, 79.1, 71.8, 58.8, 52.6(br), 37.4, 35.8(br), 29.8(br), 28.7, 25.7。

[0296] 向于二氯甲烷 (2mL) 中的化合物 14 (0.7g, 2.6mmol) 添加 TFA (1mL), 并搅拌反应 3 小时。在减压下浓缩溶液, 用二乙醚稀释, 并用 NaOH 水溶液 (2M) 及盐水洗涤溶液。经 Na_2SO_4 干燥有机溶液, 过滤, 并在减压下浓缩。化合物 15, 3 α -(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (0.400g, 91%) 未经进一步纯化即使用。

[0297] 3 α -丙-2-炔基氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (16)

[0298]

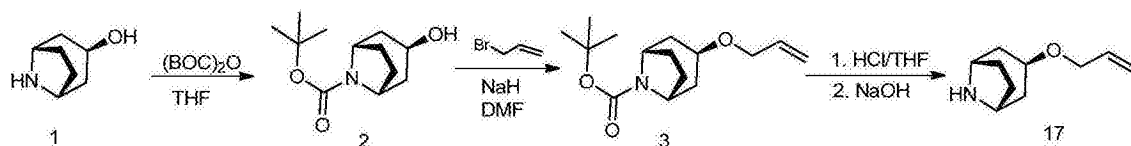


[0299] 在氩气氛下向反应烧瓶中装填于无水 DMF (15mL) 中的粗化合物 2 (2.852g, 12.5mmol)。分次添加 NaH (于油中的 60%, 0.550g, 12.5mmol), 且在 50 $^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 1 小时。将混合物冷却至室温, 并添加 3-溴丙炔 (1.869g, 于甲苯中的 80%, 12.5mmol), 然后在室温下在氩下搅拌 20 小时。用水淬灭反应混合物且于乙酸乙酯中萃取产物。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 并浓缩。通过快速柱色谱 (SiO_2 ; 正庚烷 / 乙酸乙酯 2:1) 纯化产物, 以获得 3 α -丙-2-炔基氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (3) (0.977g, 29%)。

[0300] 向反应烧瓶中装填于二氯甲烷 (0.2mL) 中的化合物 3 (0.100g, 0.38mmol)。添加 TFA (0.1mL) 且在室温下搅拌反应 1 $\frac{1}{2}$ 小时。浓缩反应混合物以获得 3 α -丙-2-炔基氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷的 TFA 盐 (16)。

[0301] (1R, 3r, 5S)-3-(烯丙基氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (17)

[0302]



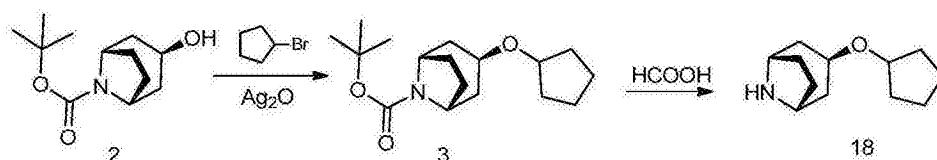
[0303] 将化合物 1 (10g, 0.079mol) 溶解于四氢呋喃 (200mL) 中, 然后一次性添加 BOC 酸酐 (17.2g, 0.079mol)。在室温下将溶液搅拌过夜, 然后在真空中浓缩成棕色固体。将粗产物溶解于 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇中, 并添加至硅胶垫 (用 95% 二氯甲烷 / 5% 甲醇洗脱) 中。合并含有化合物 2 的馏份且浓缩成白色固体。产量: 16.6g (93%) ; MS [M+H]⁺ 171.8 (M-56), 127.8 (M-100) ; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 4.59 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 3H), 2.11 (bs, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm。

[0304] 将 BOC 保护的胺 2 (3g, 0.013mol) 溶解于 30mL 无水 N,N 二甲基甲酰胺中, 且用数小份 60% 氢化钠 (NaH) (1g, 0.025mol) 处理。在室温下将混合物搅拌 30 分钟, 然后逐滴添加烯丙基溴 (3.2g, 0.026mol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜, 且然后用等份水与二乙醚 (各自为 100mL) 稀释。分离有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 且将滤液浓缩成黏性液体。将粗产物溶解于 80% 己烷 / 20% 乙酸乙酯中, 且通过硅胶垫, 用己烷 / 乙酸乙酯流动相洗脱。合并含有产物的馏份并浓缩, 以获得无色液体状化合物 3。产量: 2.98g (86%) ; MS [M+H]⁺ 211.9 (M-56)。

[0305] 将化合物 3 (2.98g ; 0.011mol) 溶解于 20mL 四氢呋喃中, 然后添加浓 HCl (3mL)。在室温下将溶液搅拌 2 天, 此时将溶剂浓缩至干燥。用四氢呋喃将所得黏性糖浆洗涤若干次并浓缩。将固体与二乙醚一起研磨且经由过滤收集, 以获得呈 HCl 盐形式的化合物 17 (1.76g)。将盐 (1.1g) 悬浮于 25mL 二氯甲烷中, 并用 12mL 1M 氢氧化钠 (NaOH) 处理。在室温下将混合物搅拌过夜, 且然后分离有机相, 并经硫酸钠干燥。通过过滤除去干燥剂, 且浓缩滤液, 以产生无色液体状化合物 17。产量为 0.86g ; MS [M+H]⁺ 167.8

[0306] (1R, 3r, 5S)-3-(环戊基氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (18)

[0307]

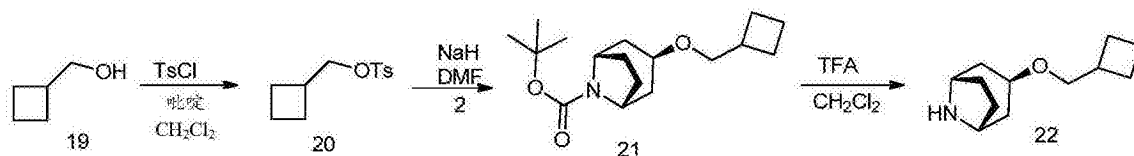


[0308] 向反应烧瓶中装填化合物 2 (1 当量) 和溴环戊烷 (20mL)。将混合物加热至 70℃ 且变澄清。向溶液添加 Ag₂O 粉末 (2 当量), 且将混合物持续搅拌过夜。在减压下除去挥发物, 并通过快速柱色谱纯化残余物, 以获得产物化合物 3 (0.6g)。

[0309] 在室温下将 HCOOH (3mL) 和化合物 3 (0.6g, 1.9mmol) 的混合物搅拌 36 小时。除去挥发物后, 借助 NaOH 水溶液将残余物的 pH 调节至 10-11 且搅拌 5-10 分钟。将有机溶液干燥且浓缩, 以获得黄色油状产物化合物 18 (0.3g)。

[0310] (1R, 3r, 5S)-3-(环丁基甲氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (22)

[0311]



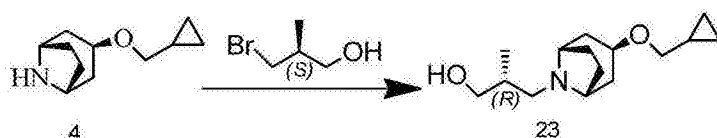
[0312] 在 0℃ 下向环丁烷甲醇 19 (1.0g, 11.61mmol) 和吡啶 (2.5mL, 31.03mmol) 于 CH_2Cl_2 (25.0mL) 中的搅拌溶液添加甲苯磺酰氯 (1.8g, 9.44mmol)。将混合物升温至室温且搅拌 20 小时。用 EtOAc 稀释混合物并用水洗涤。用 EtOAc (2×100mL) 萃取, 用 1% HCl、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。在高真空下干燥无色油状物以获得化合物 20 (2.20g)。

[0313] 向 3-羟基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁基酯 (2) (1.82g, 8.0mmol) 于 DMF (50.0mL) 中的搅拌溶液逐份添加 NaH (0.384g, 9.6mmol)。在室温下搅拌 30 分钟, 然后添加化合物 20 (1.97g, 8.19mmol)。在 55℃ 下将混合物搅拌 20 小时。将混合物浓缩, 然后小心地用水稀释并用 EtOAc (3×120mL) 萃取。用水洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。经由柱层析纯化, 用 10% -20% EtOAc/ 己烷洗脱, 以获得无色油状化合物 21 (1.35g)。

[0314] 向化合物 21 (1.35g, 4.56mmol) 于 CH_2Cl_2 (35.0mL) 中的搅拌溶液添加 TFA (3.89mL, 52.36mmol)。在室温 (rt) 下搅拌 4 小时。添加 1N NaOH (52.0mL) 溶液且在室温下将混合物搅拌 1 小时。用 EtOAc (3×100mL) 萃取, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩, 以获得深黄色油状化合物 22 (0.70g)。未实施进一步纯化。

[0315] (R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇 (23)

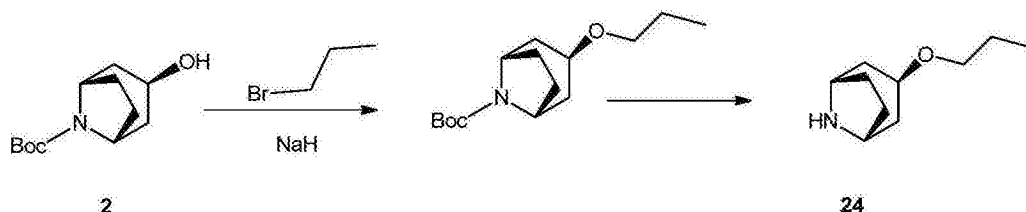
[0316]



[0317] 在 50℃ 下将化合物 4, (S)-3-溴-2-甲基丙-1-醇及 Cs_2CO_3 的溶液于 DMF 中搅拌 7 小时。将混悬液冷却至室温, 添加水, 且用二乙醚萃取混合物。用水、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥。快速柱色谱 (石油醚/EtOAc (“PE/EA”) = 100:1) 后, 获得 (R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇 (23) (0.063g)。产率: 37.7%; $m/z = 254 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0318] (1R, 3r, 5S)-3-丙氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (24)

[0319]

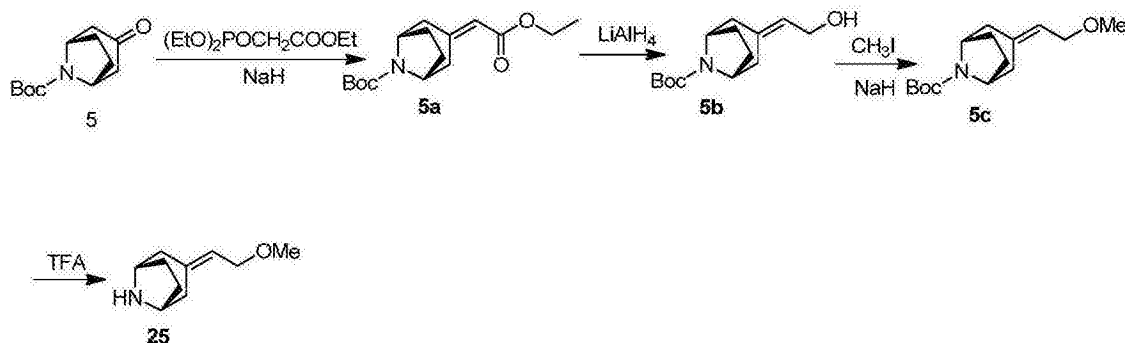


[0320] 在 N_2 下将化合物 2 (3.2g, 14mmol) 和 NaH (于油中的 60%, 2.12g, 53mmol) 于 DMF 中的混合物搅拌 1 小时, 且然后添加 1-溴丙烷 (1.72g, 14mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。除去溶剂。在凝胶上对残余物实施层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 以获得 N 受保护的中间体化合物 (1.254g, 产量: 32.9%); LC-MS (ESI): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0321] 在室温下将 N 受保护的中间体化合物 (1254mg, 4.66mmol) 和 50 % TFA (三氟乙酸) 于 DCM (二氯甲烷) (30ml) 中的混合物搅拌 3 小时。在减压下浓缩反应混合物并溶解于 50ml DCM 中, 用 20ml 饱和 Na_2CO_3 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 并浓缩, 以获得 (1R, 3r, 5S)-3-丙氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (24) (780mg, 产率: 99 %); LC-MS (ESI): 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0322] (1R, 5S, Z)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 (25)

[0323]



[0324] 在 0℃ 下在 N_2 气氛下向 70 % NaH (1.3g, 38mmol) 于 THF (四氢呋喃) (50mL) 中的浆液逐滴添加膦酰基乙酸三乙酯 (8.5g, 38mmol) 的溶液。完成添加后, 在室温下将混合物持续搅拌 1 小时。然后将混合物再冷却至 0℃, 并逐滴添加 N-Boc-去甲托品酮 (5) (8.5g, 38mmol) 于 THF 中的溶液。在室温下将所得混合物搅拌过夜。添加水来淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机相且经无水硫酸钠干燥。除去溶剂后, 通过硅胶柱纯化残余物以获得化合物 5a (3.0g)。

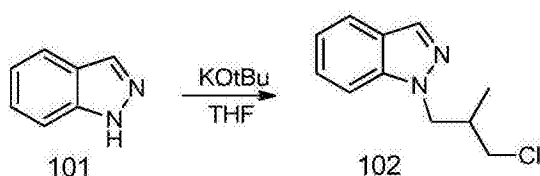
[0325] 向化合物 5a (3.0g, 10mmol) 于 THF 中的溶液小心地添加 LiAlH_4 (1.0g, 26mmol)。然后在氮气气氛下将混合物加热至回流并保持 1 小时。冷却至室温后, 小心地添加 50mL 乙酸乙酯。将果酱样混合物过滤且用乙酸乙酯洗涤。用盐水洗涤滤液, 经无水硫酸钠干燥, 且浓缩。通过柱层析纯化残余物以获得无色油状化合物 5b (1.2g)。

[0326] 在 0℃ 下向化合物 5b (1.0g, 3.95mmol) 于 DMF (20mL) 中的溶液添加 NaH (1.0g, 29.2mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时。然后再将混合物冷却至 0℃ 且添加碘甲烷 (4.0g, 28.2mmol)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机相并用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤合并的有机相, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。通过柱层析纯化残余物以获得无色油状化合物 5c (0.6g)。

[0327] 将 TFA (2mL) 添加缓慢至 5c (0.6g, 2.24mmol) 于 DCM (5mL) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌 3 小时后, 除去溶剂, 且然后将残余物溶解于 20ml DCM 中, 并通过 NaOH 水溶液将 pH 调节至 10-11 并搅拌 5-10 分钟。分离有机溶液并干燥并浓缩, 以获得 350mg 化合物 25。产物未经进一步纯化即使用。

[0328] (R, S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-1H-吡唑 (102)

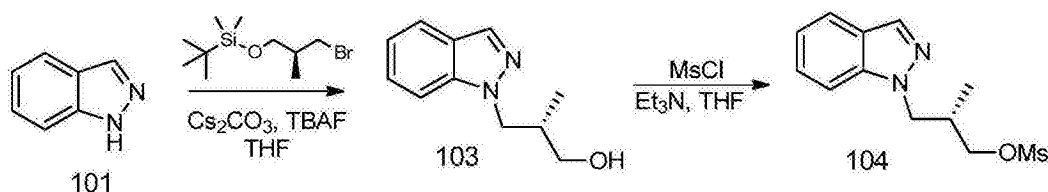
[0329]



[0330] 向反应烧瓶中装填于无水 THF (100mL) 中的吡啶 101 (3.54g, 30.0mmol)。添加 KOtBu (3.54g, 31.5mmol) 且在室温下将混合物搅拌 1h。然后添加 (R, S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷 (3.68mL, 31.5mmol) 并在 50°C 下将混合物搅拌过夜。用水淬灭反应混合物, 且用乙酸乙酯萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤且蒸发至干燥。通过快速柱色谱 (SiO_2 ; 正庚烷 / 乙酸乙酯 2:1) 纯化粗产物以获得标题化合物 102 (4.66g)。

[0331] (S)-甲烷磺酸 3-(1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙基酯 (104)

[0332]

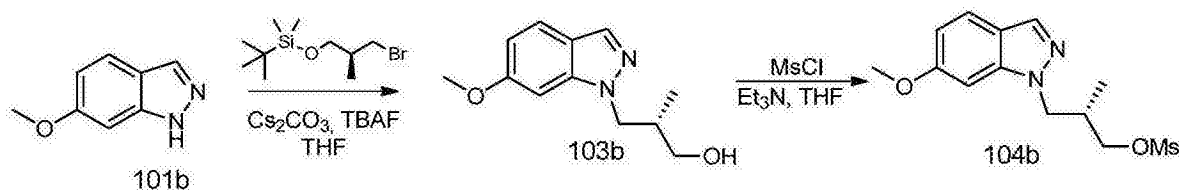


[0333] 在 70°C 下将吡啶 101 (2.41g, 20.4mmol)、((S)-3-溴-2-甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (4.81g, 19.0mmol) 和 Cs_2CO_3 (10.03g, 30.9mmol) 的溶液于 DMF (40mL) 中搅拌过夜。将混悬液冷却至室温, 添加水, 并用二乙醚萃取混合物。用水、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并吸附于硅藻土上。快速柱色谱 (SiO_2 ; 正庚烷 → 正庚烷 / 乙酸乙酯 95:5) 后, 获得无色油状粗制 1-[(R)-3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基-丙基]-1H-吡啶。在室温下向溶于 THF (10mL) 中的此材料添加 TBAF (四-正丁基氟化铵) 于 THF 中的溶液 (1.0M, 12mL, 12mmol), 并将混合物搅拌过夜。将溶液吸附于硅藻土上, 且快速柱色谱 (SiO_2 ; 正庚烷 → 乙酸乙酯) 后, 获得无色晶体状的 (R)-3-吡啶-1-基-2-甲基丙-1-醇 (103) (1.76g, 45%)。

[0334] 向干燥反应烧瓶中装填于 THF (10mL) 中的化合物 103 (1.5mmol)、 Et_3N (3.0mmol) 且冷却至 0°C。逐滴添加 MsCl (0.19mL, 2.45mmol)。30 分钟后, 添加 1M NaHCO_3 水溶液 (5mL), 除去冷却且将混合物搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取混合物, 并用水、0.5M HCl、水、1M NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发至干燥, 以获得定量产率的甲磺酸酯化合物 104。

[0335] (S)-甲烷磺酸 3-(6-甲氧基-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙基酯 (104b)

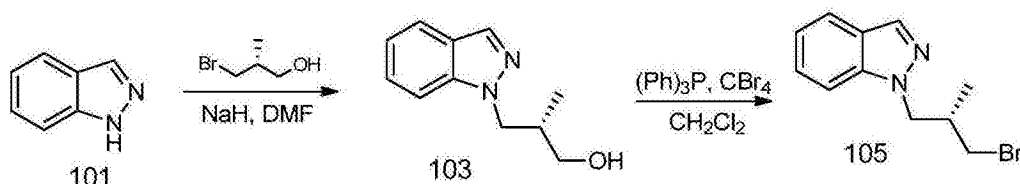
[0336]



[0337] 化合物 104b 是根据与化合物 104 相同的程序合成。起始材料 6-甲氧基-1H-吡啶是购自例如 Pure Chemistry Scientific 公司。

[0338] (S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (105)

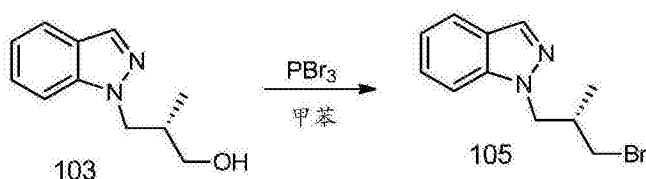
[0339]



[0340] 将吡唑 101 (3g, 0.025mol) 溶解于 40mL 二甲基甲酰胺中, 然后添加数小份 60% 氢化钠 (1.27g, 0.032mol)。在室温下将混合物搅拌 30 分钟, 此时经由逐滴添加来添加 (R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (4.08g, 0.027mol)。在室温下将反应混合物搅拌整个周末, 且然后倾倒入 150mL 水中。用两份 100mL 二乙醚萃取期望产物。经硫酸镁干燥合并的萃取物, 且浓缩成含有未反应化合物 101、化合物 103 及化合物 103 的相应位向异构体的黏性液体。利用硅胶层析 (用 1:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱) 自此混合物分离纯无色液体状化合物 103。产量: 2.1g (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。

[0341] 将醇 103 (6.8g, 0.036mol) 溶解于二氯甲烷 (275mL) 中, 并分别用三苯基膦 (10.36g) 和四溴化碳 (13.1g) 处理。在室温下将溶液搅拌 1.5 小时, 此时将溶剂浓缩至约 50mL (出现沉淀)。将浆液添加至硅胶垫中, 用 4:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱。合并含有产物的馏份 (最小极性) 且浓缩成黏性糖浆样化合物 105。产量: 6.2g (69%) ; MS[M+H]⁺ 254.8

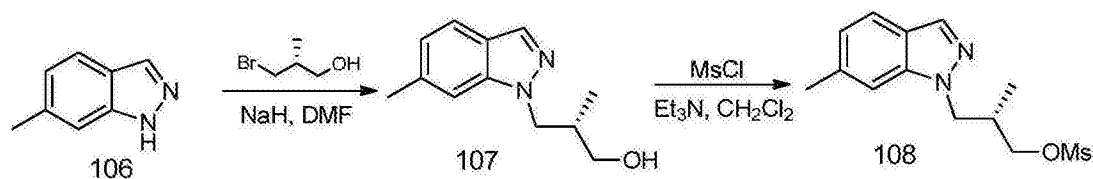
[0342]



[0343] 向化合物 103 (0.666g, 3.50mmol) 于甲苯 (7.0mL) 中的搅拌溶液添加 PBr₃ (0.329mL, 3.50mmol)。在 55℃ 下将混合物搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO₃ 淬灭, 并用 EtOAc (3×100mL) 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO₄) 且浓缩。经由柱层析纯化所得油状物, 用 20% EtOAc / 己烷洗脱, 以获得油状化合物 105 (0.200g)。

[0344] (S)-甲烷磺酸 2-甲基-3-(6-甲基-1H-吡唑-1-基)丙基酯 (108)

[0345]



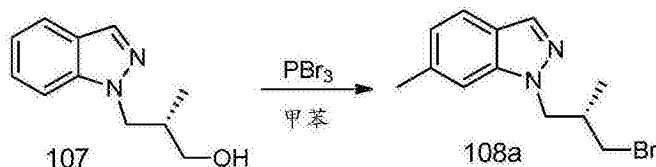
[0346] 向 6-甲基吡唑 106 (1.0g, 7.56mmol) 于 DMF (20mL) 中的搅拌溶液逐份添加 NaH (0.454g, 11.35mmol)。在室温下搅拌 30 分钟。添加 (R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (0.833mL, 7.94mmol)。在 55℃ 下将混合物搅拌 20h。将混合物浓缩, 然后小心地用水稀释, 且用 EtOAc (3×50mL) 萃取。用水洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO₄) 且浓缩。经由柱层析纯化, 用 25% -45% EtOAc / 己烷洗脱, 以获得黄色油状化合物 107 (R)-3-(6-甲基-吡唑-1-基)-2-甲基丙-1-醇 (0.750g)。

[0347] 在 0℃ 下向化合物 107 (0.740g, 3.62mmol) 和 Et₃N (1.01mL, 7.24mmol) 于 CH₂Cl₂ (8.0mL) 中的混合物逐滴添加 MsCl (0.446mL, 5.79mmol)。在室温下将混合物搅拌 1.5

小时。用饱和 NaHCO_3 小心地淬灭,且用水稀释。用 EtOAc ($3 \times 150\text{mL}$) 萃取。用水及盐水洗涤有机萃取物,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。在高真空下干燥以获得深黄色油状化合物 108, (R)- 甲烷磺酸 3-(6- 甲基-1H- 吡唑-1- 基)- 丙基酯 (1.0g)。未实施进一步纯化。

[0348] (S)-1-(3- 溴-2- 甲基丙基)-6- 甲基-1H- 吡唑 (108a)

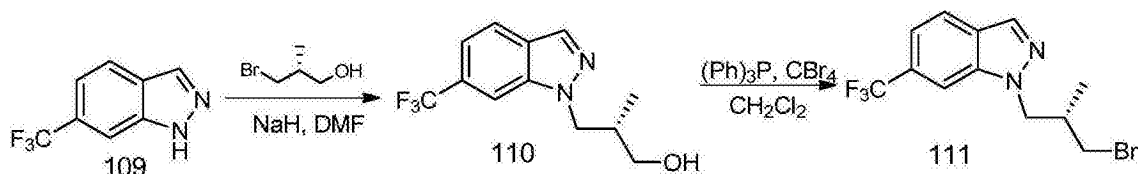
[0349]



[0350] 将化合物 107 (640mg, 3.13mmol) 溶解于 30mL 无水甲苯中。缓慢添加三溴化磷 (0.445mL, 4.72mmol)。将反应混合物加热至 55°C 并保持 1h 且冷却至室温。用 EtOAc 及饱和 NaHCO_3 溶液将反应混合物稀释至 $\text{pH} > 8$ 。分离各层,且用 EtOAc 将水层萃取三次。用饱和 NaCl 溶液洗涤合并的有机物且经 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱 (于己烷中的 15% EtOAc) 纯化粗产物,以获得黄色油状期望产物 108a (240mg, 29%)。MS 及 NMR 与结构一致。

[0351] (S)-1-(3- 溴-2- 甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H- 吡唑 (111)

[0352]

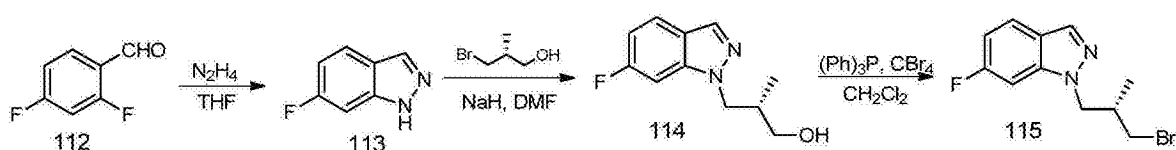


[0353] 向 6- 三氟甲基吡唑 109 (1.50g, 8.06mmol) 于 DMF (35.0mL) 中的搅拌溶液逐份添加 NaH (0.450g, 11.25mmol)。在室温下搅拌 30 分钟。添加 NaI (0.420g, 2.80mmol), 然后添加 (R)-3- 溴-2- 甲基-1- 丙醇 (1.89mL, 18.02mmol)。在 55°C 下将混合物搅拌 20 小时。将混合物浓缩,然后小心地用水稀释并用 EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。用水洗涤有机萃取物,干燥 (MgSO_4) 并浓缩。经由柱层析纯化,用 40% -50% EtOAc / 己烷洗脱,以获得黄色油状化合物 110 (1.04g)。

[0354] 向 110 (1.40g, 4.03mmol) 于 CH_2Cl_2 (23.0mL) 中的搅拌溶液添加 PPh_3 (1.31g, 5.01mmol)。在室温下搅拌 10 分钟。添加 CBr_4 (1.49g, 4.49mmol) 并在室温下将混合物搅拌 3 小时。用水洗涤混合物,用 CH_2Cl_2 ($3 \times 90\text{mL}$) 萃取,干燥 (MgSO_4) 且浓缩。经由柱层析纯化,用 20% -30% EtOAc / 己烷洗脱,以获得淡黄色油状化合物 111 (0.83g)。

[0355] (S)-1-(3- 溴-2- 甲基丙基)-6- 氟-1H- 吡唑 (115)

[0356]



[0357] 向 2,4- 二氟苯甲醛 112 (4.0g, 28.15mmol) 于 THF (18.0mL) 中的搅拌溶液添加肼 (24.0mL, 763mmol)。在 105°C 下将混合物搅拌 2.5 天。将混合物浓缩至其体积的 1/3。添加水且产物沉淀析出。过滤掉固体,用大量水洗涤且在真空烘箱中干燥,以获得亮黄色固体

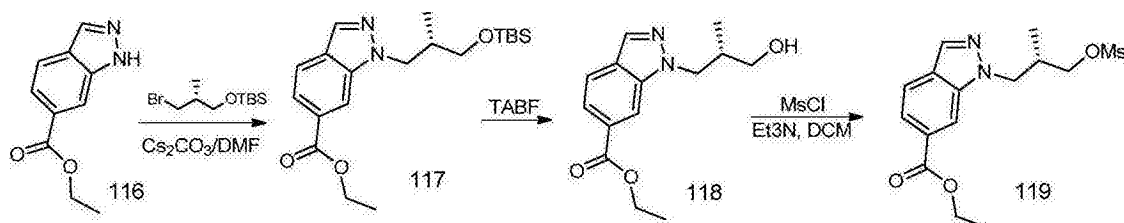
状化合物 113 (1.20g)。未实施进一步纯化。

[0358] 向化合物 113 (0.90g, 6.61mmol) 于 DMF (25.0mL) 中的搅拌溶液逐份添加 NaH (0.370g, 9.25mmol)。在室温下搅拌 30 分钟。添加 NaI (0.34g, 2.26mmol)，然后添加 (R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (0.831mL, 7.92mmol)。在 54℃ 下将混合物搅拌 18 小时。将混合物浓缩，然后小心地用水稀释并用 EtOAc (3×100mL) 萃取。用水洗涤有机萃取物，干燥 (MgSO₄) 且浓缩。经由柱层析纯化，用 40% EtOAc/己烷洗脱，以获得无色油状化合物 114 (0.63g)。将此化合物与另一批次合并，总共为 0.850g。

[0359] 向化合物 114 (0.85g, 4.08mmol) 于 CH₂Cl₂ (20.0mL) 中的搅拌溶液添加 PPh₃ (1.34g, 5.09mmol)。在室温下搅拌 10 分钟。添加 CBr₄ (1.4g, 4.22mmol) 并在室温下将混合物搅拌 4 小时。用水洗涤混合物，用 CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取，干燥 (MgSO₄) 并浓缩。经由柱层析纯化，用 70% -60% 己烷/EtOAc 洗脱，以获得深黄色油状化合物 115 (0.78g)。

[0360] (S)-1-(2-甲基-3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)-1H-吡啶-6-甲酸乙酯 (119)

[0361]



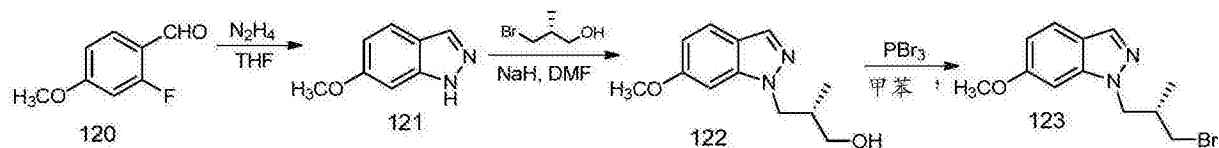
[0362] 在 70℃ 下在氮惰性气氛下，将化合物 116 (360mg, 1.89mmol)、化合物 (R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (502mg, 1.89mmol)、Cs₂CO₃ (1.0g, 3.08mmol) 于 DMF (25mL) 中的混合物搅拌过夜。然后蒸发溶剂且经由快速色谱 (硅胶, PE/EA = 50:1) 纯化残余物，以产生化合物 117 (319mg, 产量: 44.9%)。LC-MS (ESI): 377 [M+H]⁺

[0363] 在室温下将化合物 117 (319mg, 0.848mmol) 及 TBAF (221mg, 0.848mmol) 于 20mL THF 中的混合物搅拌过夜。完成后，在真空下将所得溶液浓缩至干燥，以获得化合物 118 的粗产物。经由快速色谱 (硅胶, PE/EA = 1:1) 纯化粗制物以获得化合物 118 (220mg, 产量: 99%)。LC-MS (ESI): 263 [M+H]⁺

[0364] 向干燥烧瓶中装填化合物 118 (220mg, 0.84mmol) 及三乙胺 (254mg, 2.52mmol)，并用冰浴将混合物冷却至 0℃。在相同温度下逐滴添加 MsCl (209mg, 1.34mmol)。1.5 小时后，除去冷却且将混合物搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取混合物，并用水、0.5M HCl、水、1M NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤合并的有机层，经 Na₂SO₄ 干燥，且蒸发至干燥。经由快速色谱 (硅胶, PE/EA = 10:1) 纯化残余物，以获得无色油状化合物 119 (260mg, 产量: 91%)。LC-MS (ESI): 341 [M+H]⁺

[0365] (S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶 (123)

[0366]



[0367] 向 2-氟-4-甲氧基苯甲醛 120 (2.0g, 12.97mmol) 于 THF (20.0mL) 中的搅拌溶液添加肼 (12.9mL, 410.5mmol)。在 95℃ 至 110℃ 下将混合物搅拌 3 天。将混合物浓缩至其体

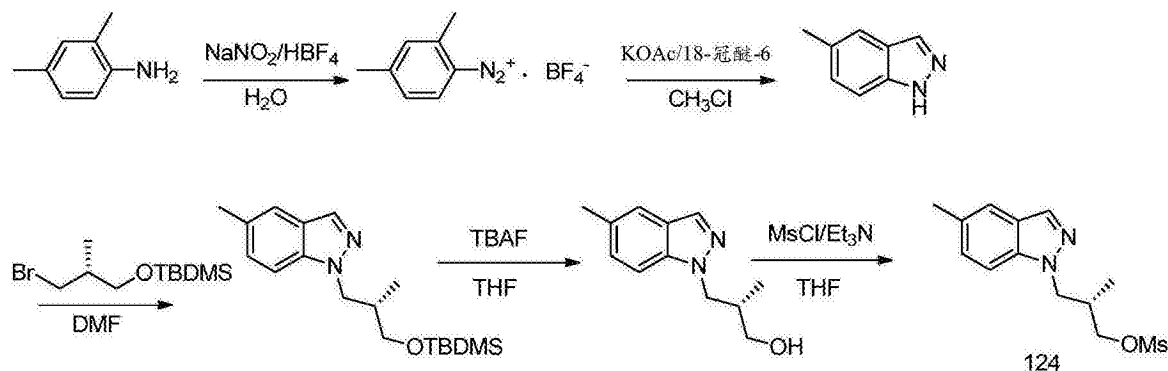
积的 1/3。添加水且产物沉淀析出。过滤掉固体,用大量水洗涤且在真空烘箱中干燥,以获得白色固体状化合物 121 (1.25g, 65%)。未实施进一步纯化。

[0368] 向化合物 121 (1.20g, 8.10mmol) 于 DMF (25.0mL) 中的搅拌溶液逐份添加 NaH (0.453g, 11.32mmol)。在室温下搅拌 30 分钟。添加 (R)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (0.888mL, 8.39mmol)。在 52℃ 下将混合物搅拌 48h。将混合物冷却至室温,用水稀释,并用 EtOAc (3×100mL) 萃取。用水洗涤有机萃取物,干燥 (MgSO₄) 并浓缩。经由柱层析纯化所得油状物,用 30% -50% EtOAc/己烷洗脱,以获得无色油状化合物 122 (0.540g, 30%)。将此化合物与另一批次合并,总共为 0.885g,用于下一步骤。

[0369] 向化合物 122 (0.885g, 3.88mmol) 于甲苯 (15.0mL) 中的搅拌溶液添加 PBr₃ (0.451mL, 4.80mmol)。在 55℃ 下将混合物搅拌 20 小时。将混合物冷却至室温,用饱和 NaHCO₃ 淬灭,并用 EtOAc (3×100mL) 萃取。用盐水洗涤有机萃取物,干燥 (MgSO₄) 且浓缩。经由柱层析纯化所得油状物,用 40% -50% EtOAc/己烷洗脱,以获得油状化合物 123 (0.400g, 35%)。

[0370] (S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇 (124)

[0371]



[0372] 在 -10℃ 下向 2,4-二甲基苯胺 (10g) 于 140mL HBF₄ (于 H₂O 中的 40%) 中的溶液缓慢添加 NaNO₂ (6.36g) 于水中的溶液。形成沉淀。混合物变成红色且在 0℃ 下搅拌 1 小时。将固体过滤且用丙酮及乙醚洗涤,以获得 2,4-二甲基苯重氮四氟硼酸盐 (5.25g)。将化合物 (5.25g) 添加至乙酸钾 (4.72g) 和 18-冠醚-6 (0.31g) 于 200mL 氯仿中的混合物中。在氮气氛下将混合物搅拌 13 小时,且此后过滤。用水洗涤滤液,经 Na₂SO₄ 干燥,在真空下浓缩,以获得 5-甲基-1H-吡唑 (1.0g)。

[0373] 在 50℃ 下将 5-甲基-1H-吡唑 (760mg)、((R)-3-溴-2-甲基丙氧基)(叔丁基)二甲硅烷 (1.59g) 和 CsCO₃ 于 DMF 中搅拌 15 小时,且此后将混悬液冷却至室温,添加水,用乙酸乙酯萃取混合物,并用水及盐水洗涤合并的有机层,经 Na₂SO₄ 干燥,浓缩并经由快速柱色谱 (SiO₂: 石油醚/乙酸乙酯 20:1) 纯化,以获得 (S)-1-(3-((叔丁基二甲硅基)氧基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡唑的无色油状物 (1.12g)。

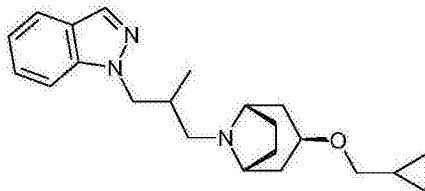
[0374] 在室温下向 (S)-1-(3-((叔丁基二甲硅基)氧基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡唑 (1.07g) 的溶液添加 TBAF (0.77g) 的 10mL THF 溶液,并将混合物搅拌过夜,且此后将混合物浓缩且经由快速柱色谱 (SiO₂: 石油醚/乙酸乙酯 3:1) 纯化,以获得 (S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇 (660mg)。

[0375] 在 0℃ 下向 (S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇 (660mg) 及

Et₃N(1108mg) 于 40ml THF 中的溶液缓慢添加 MsCl(738mg), 并在 0℃ 下将混合物搅拌 1.5 小时, 且此后添加 20ml 5% NaHCO₃ 水溶液, 并经由乙酸乙酯萃取有机层, 且经硫酸钠干燥, 并此后在真空下浓缩, 以获得 (S)- 甲烷磺酸 2- 甲基 -3-(5- 甲基 -1H- 吡唑 -1- 基) 丙基酯 (124) (0.75g)。

[0376] 实施例 1-1-(3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑 (301)

[0377]

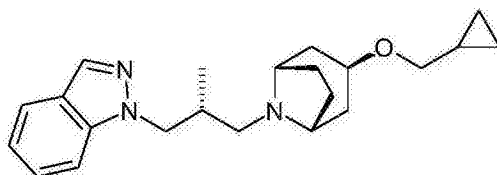


[0378] 向 4mL 瓶中装填于 DMF(1mL) 中的 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-1H-吡唑 102(0.125g, 0.60mmol)、3 α -环丙基甲氧基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷 4(0.054g, 0.30mmol)、NaI(0.149g, 1.00mmol) 和 K₂CO₃(0.138g, 1.00mmol), 且在 95℃ 下搅拌 2 天。向反应混合物添加水且于乙酸乙酯中萃取产物。通过阳离子交换柱色谱纯化粗产物, 且然后实施快速柱色谱 (SiO₂; 乙酸乙酯), 以获得标题化合物 301(0.033g)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.81(s, 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 = 6.5Hz, 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 = 6.5Hz, 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(乙酸铵) [M+H]⁺ = 354.38。

[0379] 将产物溶解于丙酮中, 并添加溶于丙酮中的草酸。过滤所形成的晶体且用丙酮洗涤, 以获得呈草酸盐 301S 形式的标题化合物 (0.031g, 总产率 23%)。

[0380] 实施例 2-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑 (302)

[0381]



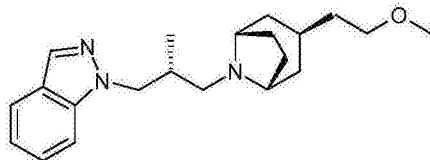
[0382] 将化合物 104 与胺 4(2.3mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)(2.3mmol) 和 THF(1mL) 混合, 并在 60℃ 下振荡过夜。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。用 1M NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥且蒸发至干燥。快速柱色谱 (SiO₂; 乙酸乙酯) 后, 获得标题化合物 302(0.209g, 28%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.99(br s, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.14-7.09(m, 1H), 4.64(dd, J = 13.9, 4.5Hz, 1H), 4.20(dd, J = 13.9, 7.5Hz, 1H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.20(d, J = 6.4Hz, 2H), 3.17-3.02(m, 2H), 2.31-1.75(m, 11H), 1.05-0.96(m, 1H), 0.88(d, J = 6.3Hz, 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(乙酸铵) $[M+H]^+ = 354.14$ 。

[0383] 将化合物 302 溶解于丙酮中, 且添加溶于丙酮中的草酸。过滤所形成的晶体且用丙酮洗涤, 以获得呈草酸盐 (302S) 形式的标题化合物。

[0384] 实施例 3-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (303)

[0385]

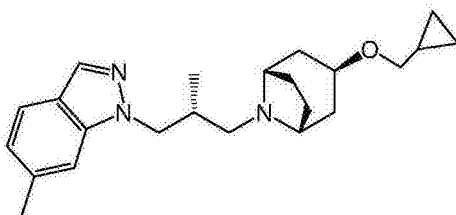


[0386] 将化合物 15 (610mg, 3.6mmol) 和化合物 105 (455mg, 1.8mmol) 溶解于 20mL 无水乙醇中。将该反应混合物在室温下搅拌 3 天。除去溶剂且经由快速色谱 (于 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH*, MeOH* = 于 MeOH 中的 10% 7M $NH_3/MeOH$) 纯化粗产物 92, 以获得淡黄色透明油状期望产物化合物 92 (300mg, 49%)。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 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); ^{13}C NMR($CDCl_3$) 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(乙酸铵) $[M+H]^+ = 342.2$ 。

[0387] 将化合物 303 溶解于丙酮中, 且添加溶于丙酮中的草酸。过滤所形成的晶体且用丙酮洗涤, 以获得呈草酸盐形式的标题化合物 (303S)。

[0388] 实施例 4: 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶 (304)

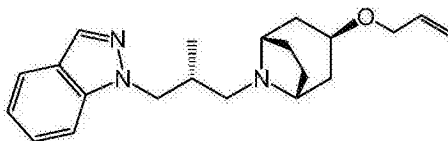
[0389]



[0390] 向化合物 108 (0.736g, 2.60mmol) 及化合物 4 (0.530g, 2.92mmol) 于 THF (24.0mL) 中的搅拌溶液逐滴添加 HMDS (1.10mL, 5.30mmol)。在 46℃ 下搅拌 3 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 EtOAc (100%) 洗脱, 以获得黄色油状化合物 304 (0.058g)。

[0391] 实施例 5-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(烯丙基氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (305)

[0392]

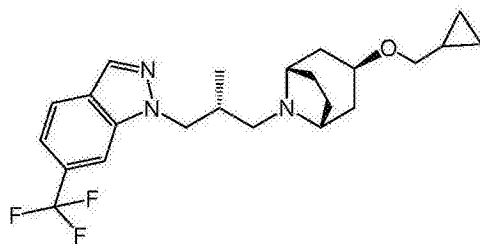


[0393] 将化合物 17 (0.28g, 1.68mmol) 溶解于 3mL 无水乙腈中, 然后逐滴添加溴化物 105 (0.214g, 0.84mmol) 于乙腈 (3mL) 中的溶液。在室温下将溶液搅拌 3 天, 且然后在真空中浓缩。将粗混合物溶解于二氯甲烷中, 且添加至硅胶柱中, 用于二氯甲烷中的 5% 氨 / 甲醇洗脱。合并仅含有产物的馏份且浓缩, 以获得淡黄色液体状化合物 305。产量: 0.193g (67%)。

[0394] 将化合物 305 溶解于丙酮中, 并添加溶于丙酮中的草酸。过滤所形成的晶体且用丙酮洗涤, 以获得呈草酸盐 (3035) 形式的标题化合物。

[0395] 实施例 6-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶 (306)

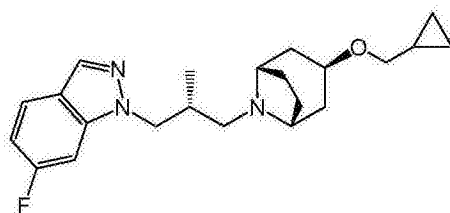
[0396]



[0397] 向化合物 109 (0.407g, 1.26mmol) 于 CH₃CN (5.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 4 (0.458g, 2.52mmol)。在室温下搅拌 4 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-5% MeOH/EtOAc 洗脱。经由将油状物溶解于 MTBE (3.0mL) 中并添加草酸 (0.040g) 于 MTBE (2.0mL) 中的溶液将所得油状物转化成草酸盐。将混合物浓缩以获得灰白色固体状化合物 306 (0.125g)。

[0398] 实施例 7-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶 (307)

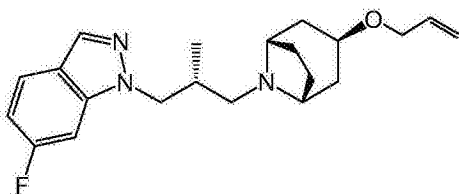
[0399]



[0400] 向化合物 115 (0.180g, 0.664mmol) 于 CH₃CN (3.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 4 (0.240g, 1.32mmol)。在室温下搅拌 3 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-100% 丙酮洗脱为油状物 307。经由将油状物溶解于 MTBE (3.0mL) 中且添加草酸 (0.036g) 于 MTBE (2.0mL) 中的溶液将所得油状物 307 转化成草酸盐。将混合物浓缩以获得灰白色固体状化合物 307S (0.200g)。

[0401] 实施例 8-1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶 (308)

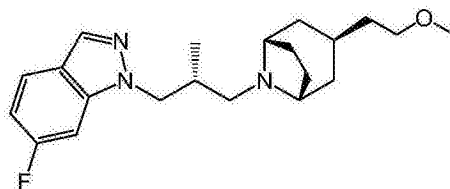
[0402]



[0403] 向化合物 115 (0.30g, 1.10mmol) 于 CH_3CN (5.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 17 (0.37g, 2.21mmol)。在室温下搅拌 5 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-100% 丙酮洗脱为油状物 308。经由将油状物溶解于 MTBE (3.0mL) 中并添加草酸 (0.045g) 于 MTBE (2.0mL) 中的溶液将所得油状物 308 转化成草酸盐。将混合物浓缩以获得灰白色固体状化合物 308S (0.220g)。

[0404] 实施例 9-1-((R)-3-(3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-氟-1H-吡啶 (309)

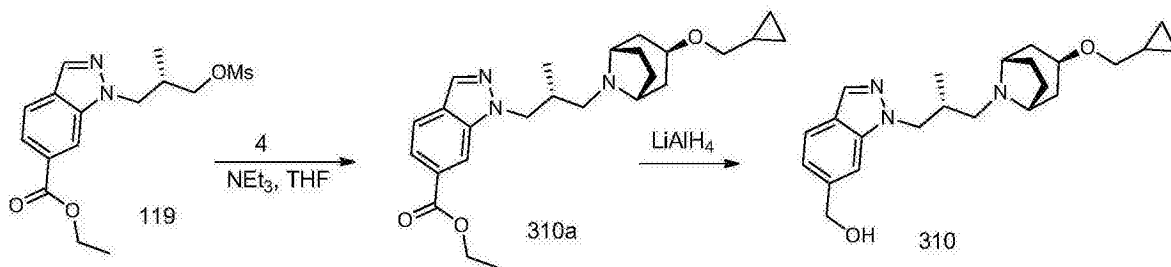
[0405]



[0406] 向化合物 115 (0.30g, 1.10mmol) 于 CH_3CN (5.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 15 (0.374g, 2.21mmol)。在室温下搅拌 5 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-100% 丙酮洗脱, 以获得油状化合物 309。经由将油状物溶解于 MTBE (3.0mL) 中且添加草酸 (0.052g) 于 MTBE (2.0mL) 中的溶液将所得油状物 309 转化成草酸盐。将混合物浓缩以获得灰白色固体状化合物 309S (0.210g)。

[0407] 实施例 10-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶-6-基) 甲醇 (310)

[0408]



[0409] 混合化合物 119 (260mg, 0.765mmol) 和化合物 4 (207mg, 1.147mmol)、DIPEA (296mg, 2.294mmol) 以及 THF (10mL), 并在 60°C 下搅拌三天。用水稀释混合物且用乙酸乙酯萃取。用 1M NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥且蒸发至干燥。经由快速色谱 (硅胶, PE/EA = 2:1) 纯化残余物, 且经由反相层析 (C_{18} , 25% 甲醇 / 水) 进一步纯化, 以获得化合物 310a (60mg, 产量: 18.5%)。

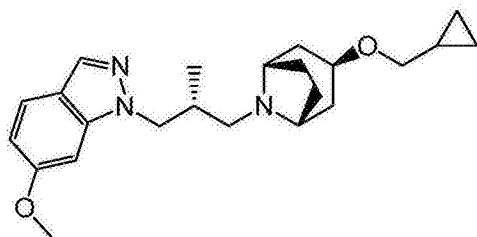
[0410] 将含有 LiAlH_4 (17mg, 0.470mmol) 于 THF (10mL) 中的混悬液的 100mL 圆底烧瓶置于冰水浴中。向此搅拌混悬液逐滴添加化合物 310a (60mg, 0.141mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液, 并将此反应混合物再搅拌 2 小时。完成后, 过滤所得混悬液, 且将滤液蒸发至干燥。经

由快速色谱(硅胶, EtOAc)、且然后经由反相层析(C_{18} , 30% CH_3CN /水)纯化残余物, 以获得化合物 310 (37mg, 产量: 68.4%)。LC-MS (ESI): 384 $[M+H]^+$

[0411] 在室温下将化合物 310 (72mg, 0.188mmol) 及草酸 (17mg, 0.188mmol) 于 10ml 丙酮中的混合物搅拌 1h。过滤所形成的晶体, 用丙酮洗涤并在真空中干燥, 以获得白色固体状呈草酸盐形式的化合物 310S (26mg, 产率 29.2%)。LC-MS (ESI): 384 $[M+H]^+$

[0412] 实施例 11-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶 (311)

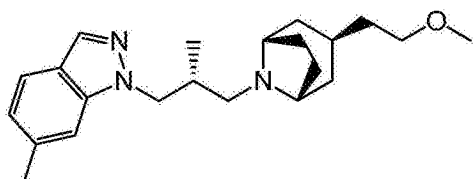
[0413]



[0414] 向化合物 123 (0.40g, 1.41mmol) 于 CH_3CN (8.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 4 (0.512g, 2.82mmol)。在室温下搅拌 3 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-5% MeOH/EtOAc 洗脱, 以获得深色油状化合物 311 (0.165g, 30%)。

[0415] 实施例 12-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-3-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶 (312)

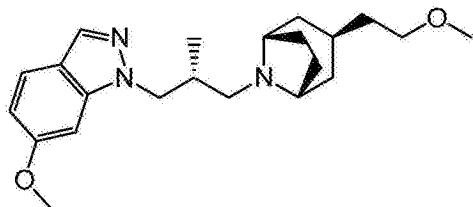
[0416]



[0417] 将化合物 15 (302mg, 1.78mmol) 和化合物 108a (238mg, 0.89mmol) 溶解于 10mL 无水乙腈中。在室温下将反应混合物搅拌 3 天。除去溶剂且经由快速色谱(于 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH*, MeOH* = 于 MeOH 中的 10% 7M NH_3 /MeOH) 纯化粗产物, 以获得淡黄色透明油状期望产物化合物 312 (117mg, 37%)。

[0418] 实施例 13-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶 (313)

[0419]

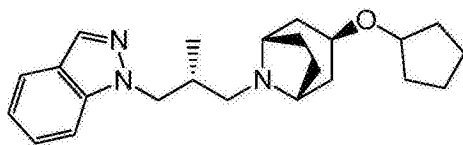


[0420] 将化合物 15 (446mg, 2.63mmol) 和 (S)-1-(3-溴-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶 (373mg, 1.32mmol) 溶解于 25mL 无水乙腈中。在室温下将反应混合物搅拌 3 天。除去溶剂且经由快速色谱(于 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH*, MeOH* = 于 MeOH 中的 10% 7M NH_3 /MeOH) 纯化粗产物, 以获得淡黄色透明油状期望产物化合物 313 (87mg, 18%)。也获得额外量的污染

有杂质的产物。

[0421] 实施例 14-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环戊基氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吲唑 (314)

[0422]

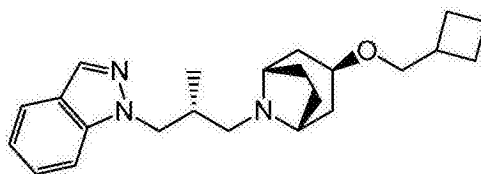


[0423] 向化合物 104(412mg, 1.5mmol) 和化合物 18(300mg, 1.5mmol) 于 THF(15mL) 中的溶液添加 TEA(454mg, 4.5mmol)。在 60℃ 下在 N₂ 下将混合物搅拌约三天。用乙酸乙酯(50mL) 稀释反应混合物, 用盐水(30mL) 洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层, 过滤且浓缩。经由层析(DCM/Et₃N = 100:1-50:1) 纯化残余物以获得黄色油状化合物 314(55mg)。

[0424] 向化合物 314(55mg, 0.15mmol) 于 CH₃COOEt(2mL) 中的溶液缓慢添加草酸(13mg, 0.15mmol) 于醚(2mL) 中的溶液。在室温下将混合物搅拌 0.5 小时。过滤混悬液且用醚(2mL) 洗涤, 以获得白色固体状化合物 314S(46mg, 纯度为 98.5%)。

[0425] 实施例 15-1-((R)-3-(3-(环丁基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吲唑 (315)

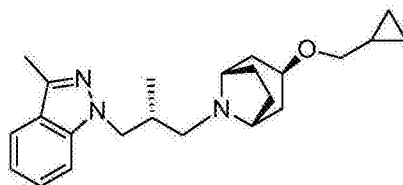
[0426]



[0427] 向化合物 105(0.453g, 1.79mmol) 于 CH₃CN(8.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 22(0.70g, 3.58mmol)。在室温下搅拌 3 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-5% MeOH/EtOAc 洗脱, 以获得深色油状化合物 315(0.332g)。

[0428] 实施例 16-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吲唑 (316)

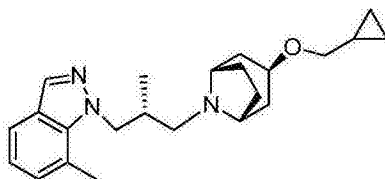
[0429]



[0430] 在 0℃ 下在氮气氛下向起始材料 23((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇)(161mg)、3-甲基-1H-吲唑(100mg, 自例如 Sigma Aldrich 购得) 和 PPh₃(500mg) 的 THF(8mL) 溶液逐滴添加 DEAD(偶氮二甲酸二异丙基酯)(386mg)。在室温下将混合物搅拌过夜。经由快速柱色谱获得 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吲唑(0.04g)。产率: 17.2%; m/z = 368[M+H]⁺

[0431] 实施例 17-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-吲唑 (317)

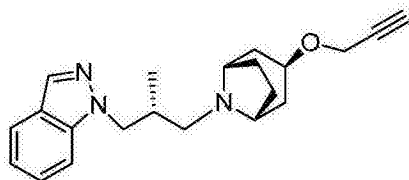
[0432]



[0433] 在 0℃ 下在氮气氛围下向起始材料 23((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇)(161mg)、7-甲基-1H-吡唑(100mg, 自例如 Sigma Aldrich 购得)和 PPh_3 (500mg) 的 THF(8ml) 溶液逐滴添加 DEAD(偶氮二甲酸二异丙基酯)(386mg)。在室温下将混合物搅拌过夜。经由快速柱色谱获得 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-吡唑(0.04g)。产率: 4.3%; $m/z = 368[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0434] 实施例 18-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑(318)

[0435]

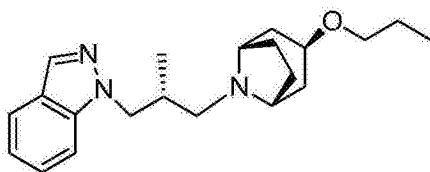


[0436] 向起始材料 104(455mg, 1.69mmol) 和起始材料 16(400mg, 2.42mmol) 于 15ml THF 中的溶液添加 TEA(512mg, 5.07mmol)。在 60℃ 下在 N_2 下将混合物搅拌约三天。用乙酸乙酯(50mL) 稀释反应混合物, 用盐水(30mL) 洗涤。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩且经由硅胶(乙酸乙酯: 石油醚 = 1:5 至 1:1) 纯化, 以获得 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑(50mg, 8.8%)。

[0437] 将 50mg 化合物 318 溶解于 6ml 醚中, 然后将于 6ml 醚中的草酸二水合物 19mg 添加至溶液中。在室温下将混合物搅拌过夜。浓缩以获得白色固体。将固体溶解于丙酮中, 用醚沉淀, 获得白色粉末状 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑草酸酯(318s)(45mg, 71%); ESI-MS m/z : 338.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0438] 实施例 19-1-((R)-3-(3-(丙氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑(319)

[0439]



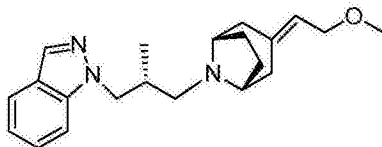
[0440] 向起始材料 104(450mg, 1.68mmol) 和起始材料 24(288mg, 1.70mmol) 于 15ml THF 中的混合物添加 TEA(509mg, 5.04mmol)。在 60℃ 下在 N_2 下将混合物搅拌约三天。用乙酸乙酯(50mL) 稀释反应混合物, 用盐水(30mL) 洗涤。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩。经由柱层析(DCM/MeOH = 100:1-20:1) 纯化残余物, 以获得 1-((R)-3-(3-(丙氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑(69mg, 12%);

LC-MS (ESI) : 342 [M+H]⁺

[0441] 向 1-((R)-3-(3-(丙氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (69mg, 0.202mmol) 于 3ml 丙酮中的溶液逐滴添加于 1ml 丙酮中的草酸二水合物 (26mg, 0.206mmol)。在室温下将混合物搅拌 5 小时。除去溶剂且获得 1-((R)-3-(3-(丙氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶草酸酯 (319s) (60mg) ; LC-MS (ESI) : 342 [M+H]⁺。

[0442] 实施例 20-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (320)

[0443]

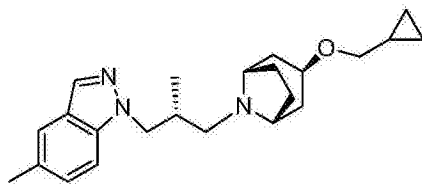


[0444] 向起始材料 104 (450mg, 1.68mmol) 和起始材料 25 (300mg, 1.79mmol) 于 15ml THF 中的溶液添加 TEA (509mg, 5.04mmol)。在 60℃ 下在 N₂ 下将混合物搅拌约三天。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应混合物, 用盐水 (30mL) 洗涤。经无水 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤, 浓缩且经由硅胶 (DCM/Et₃N = 100:1-50:1) 纯化, 以获得 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (320) (60mg)。

[0445] 向 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶于乙酸乙酯中的溶液 (3mL) 缓慢添加草酸二水合物 (23mg, 0.18mmol) 于醚 (3mL) 中的溶液。在室温下将混合物搅拌 0.5 小时。过滤混悬液且用醚 (3mL) 洗涤, 以获得白色固体状 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-甲氧基亚乙基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶草酸酯 (320s) (60mg) ; ESI-MS m/z: 340.3 [M+H]⁺

[0446] 实施例 21-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡啶 (321)

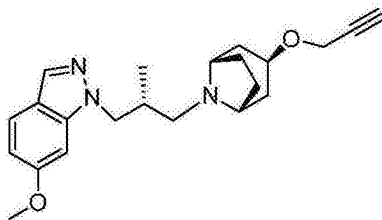
[0447]



[0448] 在 5ml THF 中混合起始材料 124 (0.35g) 和起始材料 4 (0.27g) 及 Et₃N (0.25g)。在 40℃ 下将所得混合物搅拌 5 天。此后将水添加至混合物中并经由乙酸乙酯萃取有机层, 用 1M NaHCO₃ 及盐水洗涤, 经硫酸钠干燥且在真空下浓缩, 并经由快速柱色谱 (SiO₂: 乙酸乙酯) 纯化残余物, 以获得 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-5-甲基-1H-吡啶 (321) (30mg)。

[0449] 实施例 22-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡啶 (322)

[0450]

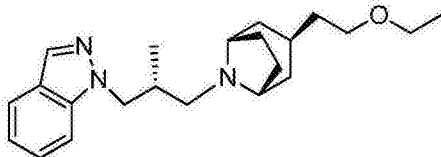


[0451] 向起始材料 104b (380mg, 1.28mmol) 和起始材料 16 (215mg, 1.30mmol) 于 15ml THF 中的溶液添加 TEA (388mg, 3.84mmol)。在 60℃ 下在 N₂ 下将混合物搅拌约三天。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应混合物, 用盐水 (30mL) 洗涤。经无水 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤, 浓缩且经由硅胶 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:5 至 1:1) 纯化, 以获得 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡唑 (80mg, 17%)。

[0452] 将 80mg 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡唑溶解于 6ml 醚/丙酮 (1:1) 中, 然后将于 8ml 醚中的 27mg 草酸二水合物添加至溶液中。在室温下将混合物搅拌过夜, 过滤并冻干, 以获得白色粉末状 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(丙-2-炔基氧基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲氧基-1H-吡唑草酸酯 (322s) (65mg, 68%); ESI-MS m/z: 368.3 [M+H⁺]

[0453] 实施例 23-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑 (323)

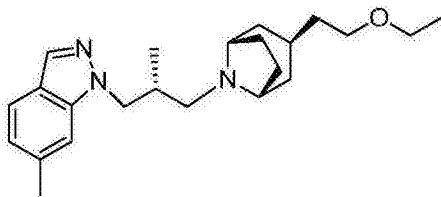
[0454]



[0455] 将起始材料 105 (100mg) 和起始材料 13 (72mg) 溶解于无水甲苯中, 且在 90℃ 下加热过夜。此后在真空下蒸发混合物, 经由 DCM 萃取, 用盐水洗涤, 干燥且在真空中蒸发, 以获得粗油状物。在硅胶上纯化粗制物, 经由于 DCM 中的 1% (NH₃/MeOH) 洗脱, 以获得 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡唑 (323), 产率为 14.3% (20mg); LCMS: 356 [ESI, M+H⁺]

[0456] 实施例 24-1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡唑 (324)

[0457]

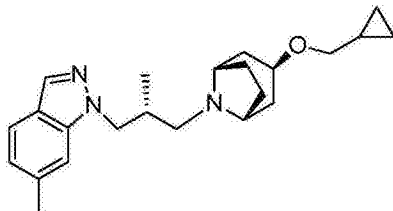


[0458] 向化合物 108 (450mg, 1.59mmol) 和化合物 13 (291mg, 1.59mmol) 于 THF 15ml 中的溶液添加 TEA (482mg, 4.77mmol)。在 60℃ 下在 N₂ 下将混合物搅拌约 5 天。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用盐水洗涤。经无水 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤且浓缩。经由快速色谱 (含有

1% MeOH 的 DCM) 获得 1-((R)-3-((1R, 3R, 5S)-3-(2-乙氧基乙基)-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶 (324) (64mg)。

[0459] 实施例 25-1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶 (325)

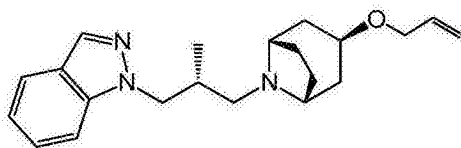
[0460]



[0461] 在 5ml THF 中混合化合物 108 (0.35g) 和化合物 4 (0.27g) 及 Et₃N (0.25g)。在 40℃ 下将所得混合物搅拌 5 天。此后将水添加至混合物中并经由乙酸乙酯萃取有机层, 用 1M NaHCO₃ 及盐水洗涤, 经硫酸钠干燥且在真空下浓缩, 并经由快速柱色谱 (SiO₂: 乙酸乙酯) 纯化残余物, 以获得 1-((R)-3-(3-(环丙基甲氧基)-8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-6-甲基-1H-吡啶 (325) (29mg), 也在实例 4 中例示为化合物 (304)。

[0462] 实施例 26-1-((R)-3-(3-(烯丙基氧基)-8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-8-基)-2-甲基丙基)-1H-吡啶 (326)

[0463]



[0464] 向化合物 105 (0.28g, 1.10mmol) 于 CH₃CN (5.0mL) 中的搅拌溶液添加化合物 17 (0.37g, 2.21mmol)。在室温下搅拌 5 天。将混合物浓缩, 然后经由柱层析纯化, 用 100% EtOAc-100% 丙酮洗脱, 获得化合物 326。经由将油状物溶解于 MTBE (3.0mL) 中且添加草酸 (0.045g) 于 MTBE (2.0mL) 中的溶液将所得油状物 326 转化成草酸盐。将混合物浓缩以获得灰白色固体状化合物 326S (0.220g)。

[0465] 在使用蕈毒碱受体亚型 M₁、M₂ 及 M₃R-SAT 分析的分析中测试化合物的筛选

[0466] 基本上如之前所阐述对人类 M₁、M₂ 及 M₃ 蕈毒碱乙酰胆碱受体实施受体选择及扩增分析 (RSAT™) (Spalding 等人, 2002; 2006)。简言之, 使 NIH-3T3 细胞在 96 孔组织培养板中生长至 70% 至 80% 铺满。根据制造商的方案使用 Superfect 试剂 (QIAGEN, Valencia, CA) 用质粒 DNA 转染细胞。16-22 小时后, 将培养基更换成含有以下物质的 DMEM: 1% PSG、0.5% 牛血清、替代牛血清的 25% Ultraculture 合成补充物 (Cambrex, Walkersville, MD) 和所指示浓度的配体。然后使细胞在含有 5% 环境 CO₂ 的湿润气氛中生长 4 至 6 天。然后从板除去培养基, 且经由添加 o-硝基苯基-D-吡喃半乳糖苷 (在含有 5% NP-40 洗涤剂的磷酸盐缓冲盐水中) 来测量 β-半乳糖苷酶活性。在分光光度计板读取器 (Titertek, Helsinki, Finland) 中在 420nm 下测量所得比色反应。所有数据代表三孔的平均值且为使用计算机程序 Excel Fit 来分析, 且使用最小平方拟合分析使用 GraphPad Software 公司 (San Diego, CA) 软件来测定 EC₅₀。

[0467] 示出了本文所阐述若干化合物的激动剂活性的结果呈现于下表 1 中。

[0468] 表 1. 对蕈毒碱受体的活性。

[0469]

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
比较例								
毛果芸 香碱	5.8	94	5.8	90	5.4	56	6.1	67
比较化 合物 2	9.0	126	7.1	52	7.1	30	7.9	32

[0470] 表 1 :pEC50 为引起化合物 50%最大效应的浓度的负对数,且 EFF%为与参考化合物碳酸胆碱的设定为 100%的最大效应相比的功效%;GTP γ S 为 GTP γ S 结合分析,且关于实施分析的方法的详细描述已由 Bradley 等人公开于 Neuropharmacology 58(2010) 第 365-373 页中。毛果芸香碱为非选择性蕈毒碱受体激动剂且比较化合物 2 为先前已知的蕈毒碱受体激动剂 (AC00263201)

[0471] IOP 降低效应

[0472] 在激光诱导的单侧高眼压的清醒食蟹猴 (*Cynomolgus monkey*) 中在 $t = 0$ (施用前不久)、2 小时、4 小时、6 小时、24 小时时经由触平眼压计来测量眼内压 (IOP)。向高压眼睛经表面投与单一剂量的测试化合物,同时给予对侧眼睛载体。使用在给与滴眼剂之前 (0 小时) 获取的眼内压作为基线值。在整个实验进程中评估所有动物的出瞳径变化及表观不

适度。使用 Student 的配对 t- 测试进行统计比较。若 P 值小于 0.05, 则认为差异是统计学上显著的。峰值 IOP 在前 6 小时内的减小表示为从基线 IOP 值 (TDFB) 的变化%。利用本文披露的化合物的峰值 IOP 的降低大于比较化合物 2 (图 1)。由化合物引起的 IOP 减小持续至少 24 小时。在体外 MIGTP γ S 分析中, 本文披露的这些化合物也表现出大于比较化合物 2 的功效 (表 1)。图 1 示出了对于本文披露的化合物, 在猴 IOP 降低实验的峰值功效% 与 MIGTP γ S 分析的功效% 之间存在相关 ($P = 0.05$, $R^2 = 0.51$)。

[0473] 眼泪分泌的方法

[0474] 将本文披露的化合物 (302s、303s 及 305) 与比较化合物 2 和 / 或毛果芸香碱进行比较。轻柔地捏住首次接受试验的清醒 balb/c 小鼠的颈部, 并经由将 Zone Quick 无菌标准化酚红丝线在右眼结膜囊下方放置 30 秒来测量眼泪产生。记录眼泪距离 (mm)。小鼠未经麻醉或以其他方式使其镇静。测量基线处的眼泪分泌, 然后将 0.1% 302s、303s 或 305 或载体的 5 μ l 液滴或 0.2% 毛果芸香碱的 20 μ l 标准液滴施加至每只眼睛, 并在施用后 1 小时、3 小时、6 小时和 / 或 24 小时再测量眼泪分泌。经由重复测量 ANOVA 和载体进行事后 Bonferroni 比较来分析数据。所有数据示于图 2 和表 2 中。在最长时程研究 (毛果芸香碱 24 小时研究) 中, 与载体相比, 化合物 (302s) 和毛果芸香碱在施用后 3 小时和 6 小时时显示统计上显著的改良的眼泪分泌, 且化合物 302s 在 24 小时时显示显著性趋势, 但比较化合物 2 对眼泪分泌的效应与载体显著不同。在所有时间点下, 化合物对眼泪分泌的增强超过毛果芸香碱的效果。其他细节可见于图 2 中。在使用相同方法的其他研究 (参见表 2) 中显示, 本文披露的其他化合物 (303s 和 305) 对眼泪分泌的效应大于比较化合物 2 的与载体相比统计上显著的效应。

[0475] 表 2 :眼泪分泌研究

[0476]

	1 小时
载体	96 %
比较化合物 2	149 % *
302s	156 % *
305	163 % *

[0477]

	1 小时	3 小时
载体	106 %	100 %
比较化合物 2	113 %	123 %
302s	157 % *	155 % *
303s	131 %	134 % *

[0478]

	3 小时	6 小时	24 小时
载体	112%	97%	98%
毛果芸香碱	142% *	136% *	113%
比较化合物 2	134%	110%	98%
302s	152% *	151% *	120% †

[0479] 对于所有研究,存在显著治疗效应及显著治疗 x 时间相互作用 (2 因子重复测量 ANOVA)。使用事后 Bonferroni 比较的来自载体的显著性由星号 (*) 来指示,且在 $P < 0.05$ 时显著。趋势 ($P = 0.1$) 由 † 来指示。

[0480] 药物代谢动力学评价的方法

[0481] 实验动物为血压正常的雄性新西兰白兔 (New Zealand White rabbit)。经由移液管将浓度为 0.126% (针对草酸盐重量校正) 的单滴 ($35 \mu\text{l}$) 化合物 (302s) 向每只眼睛给药。在 0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时和 24 小时时,收集血浆、眼房液、玻璃体、角膜、虹膜-睫状体、视网膜和脉络膜 (2 只兔 / 时间点、或 4 只眼睛 / 时间点)。收集约 0.5ml 血液并将其置于 EDTA 管中。在样品收集的持续时间期间将血液样品保持在冰上,并离心收获血浆。对动物实施安乐死,并收集眼组织并置于瓶中,并在干冰上保持收集的持续时间。将所有眼组织和血浆样品储存在 -60°C 或 -60°C 以下直至进行生物分析。在所有组织中,化合物的 T_{max} 为 0.25 小时。化合物的最大血浆浓度 (C_{max}) 为 6.4 ng/g 。在大多数时间点下的血浆浓度小于靶眼组织 (虹膜 / 睫状体、角膜、视网膜) 中化合物浓度的 1/100。靶眼组织中化合物 302s 的浓度在活性含量下保持高达至少 24 小时。所有组织的分析报告于图 3 中。图 3 中所使用的缩写具有以下含义:AH (眼房液)、VH (玻璃体)、ICB (虹膜睫状体)、CenP Retina (中心冲孔视网膜)、Per Retina (外周视网膜)、CenP Choroid (中心冲孔脉络膜) 和 Per Choroid (外周脉络膜)。

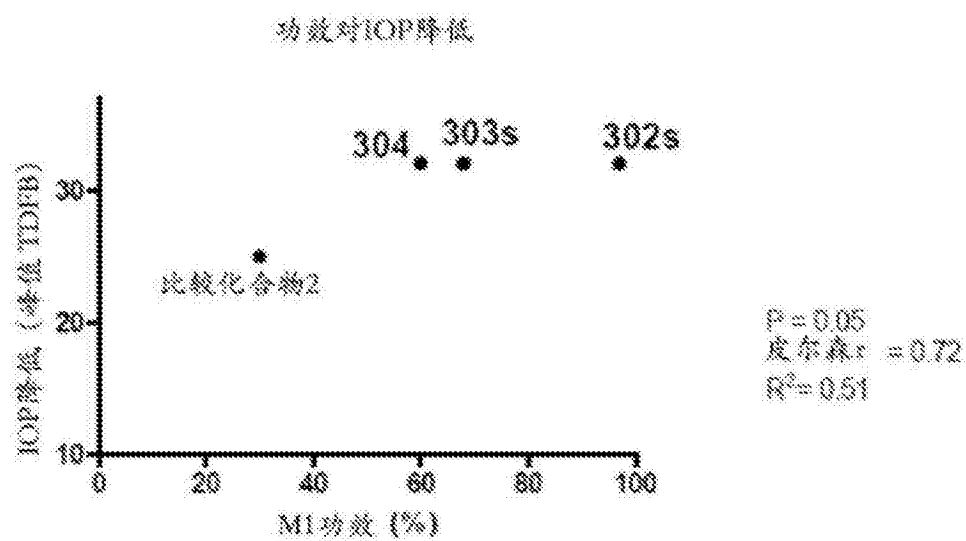


图 1

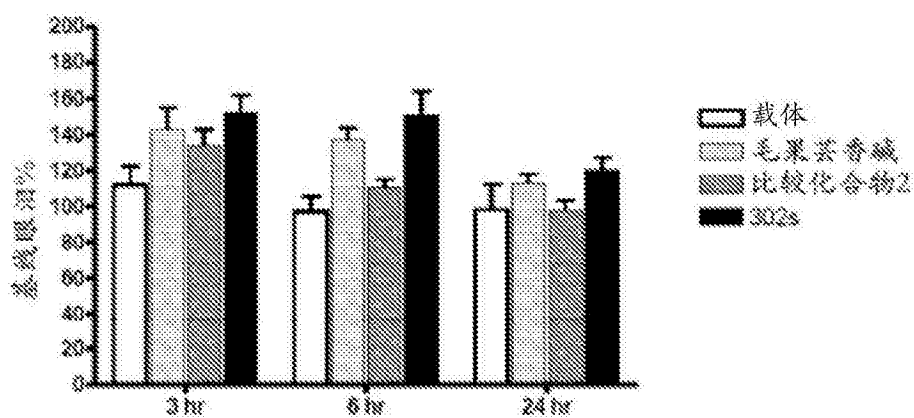


图 2

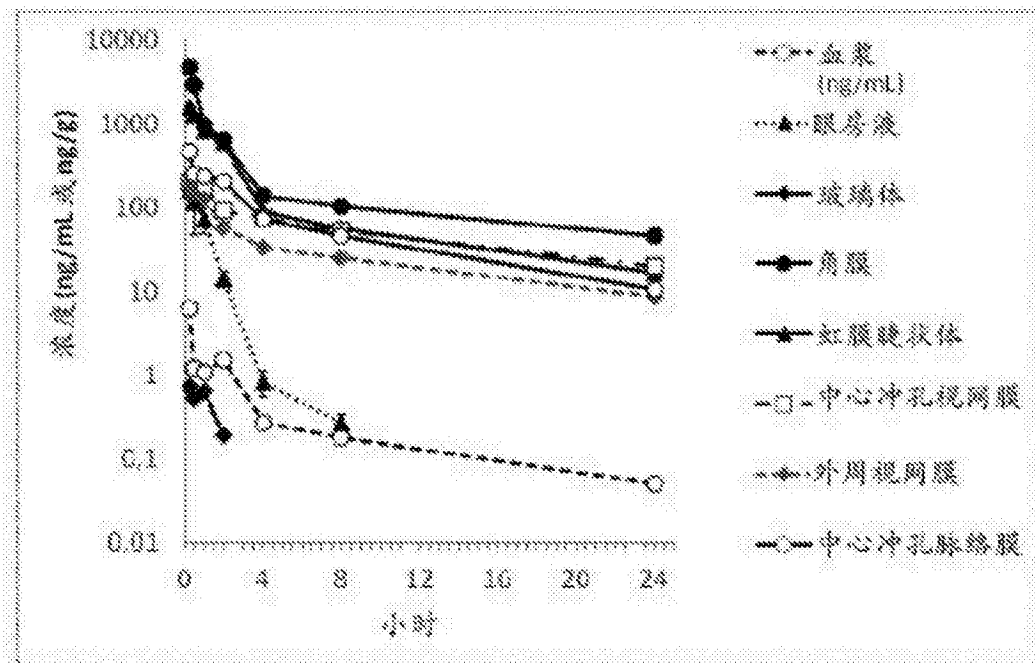


图 3