

發明專利分割說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96137867 C07D 451/52 (2006.01)

※ 申請日期：93.10.2 ※IPC 分類：A61K 31/46 (2006.01)

原申請案號：93130797

一、發明名稱：蕁毒鹼乙醯膽鹼受器拮抗劑

Muscarinic acetylcholine receptor antagonists

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：葛蘭素集團公司

ID：C00013073A

Glaxo Group Limited

☐ 指定 為應受送達人

代表人：羅大衛(ROBERTS, DAVID)

住居所或營業所地址：英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex, UB6 0NN, UK

國 籍：英國/Great Britain

電話/傳真/手機： XX

E-MAIL： XX

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：1.包麥克 (PALOVICH, MICHAEL R.)

2.賈科伯 (BUSCH-PETERSEN, JAKOB)

3.萬澤紅 (WAN, ZEHONG)

4.嚴紅辛 (YAN, HONGXING)

5.祝翀捷 (ZHU, CHONGJIE)

國 籍：1.為美國 (U. S. A.)

2.為丹麥 (Denmark)

3.-5.為中國大陸 (PRC)

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。

5 ☐ 主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

10 【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】

15

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。

20 ☒ 依專利法第三十三條第二項規定主張下列優先權並援用原申請案之申
請日（2004 年 10 月 12 日）

2003/10/14 US 60/511,009

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的 8-氮鎗(azonia)二環[3,2,1]辛烷衍生物、醫藥組成物、其製備方法及其在治療 M₃ 蕁毒鹼乙醯膽鹼受器居間影響的疾病之用途。

【先前技術】

在末梢及中樞神經系統中從膽鹼能神經元釋出的乙醯膽鹼經由與主要兩種乙醯膽鹼受器之菸鹼及蕁毒鹼乙醯膽鹼受器作用而影響許多不同的生物歷程，蕁毒鹼乙醯膽鹼受器(mAChRs)屬於 G-蛋白質偶合的受器總科其有七個跨膜區，mAChRs 有稱為 M₁-M₅ 之五種副型且各是獨特基因之產物，這五個副型各顯示獨特的藥理性質，蕁毒鹼乙醯膽鹼受器廣泛分布在脊椎動物器官，且這些受器同時可居間影響抑制性及激發性作用，例如在見於氣道、膀胱及胃腸道之平滑肌中，M₃ mAChRs 居間影響收縮回應，其回顧請參見 {Brown 1989 247 /id}。

蕁毒鹼乙醯膽鹼受器功能障礙經在多種不同的病理生理狀態中發現，例如在氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)，發炎情形導致供應肺平滑肌副交感神經損失抑制性 M₂ 蕁毒鹼乙醯膽鹼自發受器功能，造成迷走神經刺激後增加乙醯膽鹼釋放，此 mAChRs 功能障礙導致經由 M₃ mAChRs 增加刺激居間影響之氣道過度反應 {Costello, Evans, et al. 1999 72 /id} {Minette, Lammers, et al. 1989 248 /id}。同樣地，在發炎性腸疾(IBD)中的胃腸道發炎導致 M₃ mAChRs-

居間影響的過度蠕動 {Oprins, Meijer, et al. 2000 245 /id}, 由於膀胱過度收縮之失禁也經證明是經由 M_3 mAChRs 增加刺激居間影響 {Hegde & Eglen 1999 251 /id}, 因此鑑定副型-選擇性 mAChR 拮抗劑可在這些 mAChR-居間影響的病症中作為醫療劑使用。

雖然有許多證據支持抗-蕁毒鹼受器治療用於治療多種疾病狀態之用途，相當少的抗-蕁毒鹼化合物在臨床上使用，據此，存在需求可在 M_3 mAChRs 造成阻滯之新穎的化合物，與增加 M_3 mAChRs 之刺激相關的情形例如氣喘、COPD、IBD 及尿失禁，將受益於是 mAChRs 結合的抑制劑之化合物。

【發明內容】

本發明提供治療蕁毒鹼乙醯膽鹼受器(mAChR)居間影響的病症之治療方法，其中乙醯膽鹼結合至 M_3 mAChR 且該方法包括用藥有效量之式(I)或式(II)化合物[除了式(II)化合物其中 R_2 及 R_3 是 2-噻吩且 R_4 是 $-OC(O)CH_3$]或其藥學上可接受的鹽。

本發明也關於在對其有需要之哺乳動物中抑制乙醯膽鹼結合至其受器之方法，其包括將有效量之式(I)或式(II)化合物用藥至上述哺乳動物。

本發明也提供新穎的式(I)或式(II)化合物及含式(I)或式(II)化合物與醫藥載劑或稀釋劑之醫藥組成物。

可在本發明中使用的式(I)或式(II)化合物是由下列結構代表：



其中：

指示的 H 原子是在外(exo)位置；

R1⁻代表與 N 原子之正電荷締合的陰離子，R1⁻也可以但不限於是氯、溴、碘、硫酸根、苯磺酸根及甲苯磺酸根；

R2 及 R3 是獨立地選自包括直鏈或支鏈低碳烷基(含較宜從 1 至 6 個碳原子)、環烷基(含從 5 至 6 個碳原子)、環烷基-烷基(含從 6 至 10 個碳原子)、雜環烷基(含從 5 至 6 個碳原子)且 N 或 O 作為雜原子、雜環烷基-烷基(含從 6 至 10 個碳原子)且 N 或 O 作為雜原子、芳基、視需要經取代之芳基、雜芳基及視需要經取代之雜芳基；

R4 是選自包括(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₁₂)環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₇)雜環烷基、芳基、雜芳基、(C₁-C₆)烷基-芳基、(C₁-C₆)烷基-雜芳基、-OR₅、-CH₂OR₅、-CH₂OH、-CN、-CF₃、-CH₂O(CO)R₆、-CO₂R₇、-CH₂NH₂、-CH₂N(R₇)SO₂R₅、-SO₂N(R₇)(R₈)、-CON(R₇)(R₈)、-CH₂N(R₈)CO(R₆)、-CH₂N(R₈)SO₂(R₆)、-CH₂N(R₈)CO₂(R₅)、-CH₂N(R₈)CONH(R₇)；

R₅ 是選自包括(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₁₂)環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₇)雜環烷基、(C₁-C₆)烷基-芳基、(C₁-C₆)

烷基-雜芳基；

R6 是選自包括(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₁₂)環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₇)雜環烷基、芳基、雜芳基、(C₁-C₆)烷基-芳基、(C₁-C₆)烷基-雜芳基；

R7 及 R8 是獨立地選自包括 H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₁₂)環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₇)雜環烷基、(C₁-C₆)烷基-芳基及(C₁-C₆)烷基-雜芳基。

合適的藥學上可接受之鹽類為從事此藝者所熟知且包括無機及有機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、醋酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、苯甲酸、水楊酸、苯基醋酸及扁桃酸之鹼性鹽類；此外，式(I)或式(II)化合物之藥學上可接受的鹽類也可用藥學上可接受之陽離子形成，合適的藥學上可接受之陽離子為從事此藝者所熟知且包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及四級銨陽離子。

在本文中使用的下列名詞係指：

- ”鹵基”-全部鹵素，也就是氯、氟、溴及碘。
- ”C₁₋₁₀ 烷基”或”烷基”-含 1 至 10 個碳原子之直鏈及支鏈基，除非鏈長另外限制，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基等。

- ”環烷基”在本文中使用時係指環狀基，較宜是 3 至 8

個碳，包括但不限於環丙基、環戊基、環己基等。

●”烯基”在本文中使用的在每次出現時係指含 2-10 個碳原子之直鏈及支鏈基，除非鏈長另外限制，包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

●”芳基”-苯基及萘基。

●”雜芳基”(本身或在任何組合，例如”雜芳氧基”或”雜芳基烷基”)-5-10 員芳族環系統其中一或多個環含一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子，例如但不限於吡咯、吡唑、呋喃、噻吩、喹啉、異喹啉、喹唑啉、吡啶、嘧啶、嘓唑、四唑、噻唑、噻二唑、三唑、咪唑或苯並咪唑。

●”雜環基”(本身或在任何組合，例如”雜環基烷基”)-飽和或部份不飽和 4-10 員環系統其中一或多個環含一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子，例如但不限於吡咯啉、六氫吡啶、六氫吡嘧、嗎福啉、四氫吡喃、硫嗎福啉或咪唑啉。

●”芳烷基”或”雜芳烷基”或”雜環基烷基”在本文中使用的係指上述定義之 C_{1-10} 烷基連接至也在本文定義之芳基、雜芳基或雜環基，除非另外說明。

●”亞磺基”-對應硫化物之氧化物 $S(O)$ ，名詞”硫基”係指硫化物，且名詞”磺基”係指完全氧化的 $S(O)_2$ 基。

●”其中兩個 R_1 基(或兩個 R_2 基)可一起形成 5 或 6 員飽和或不飽和的環”在本文中使用的係指形成芳族環系統例如萘，或是苯基連接至 6 員部份飽和或不飽和環例如 C_6 環烯基也就是己烯或 C_5 環烯基例如環戊烯。

在本發明中有價值的較佳化合物包括：

(內)-3-(2-甲氧基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈；

(內)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷溴；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇；

N-苄基-3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

(內)-3-(2-胺基甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

1-苄基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；

1-乙基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙醯胺；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苄醯胺；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二噻吩-2-基-丙腈；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺醯胺；

[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺醯胺；及

(內)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷溴。

在本發明中有價值的更佳化合物包括：

(內)-3-(2-甲氧基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷溴；

(內)-3-(2-胺基甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-

二環[3.2.1]辛烷碘；及

(內)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲鹽基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷溴。

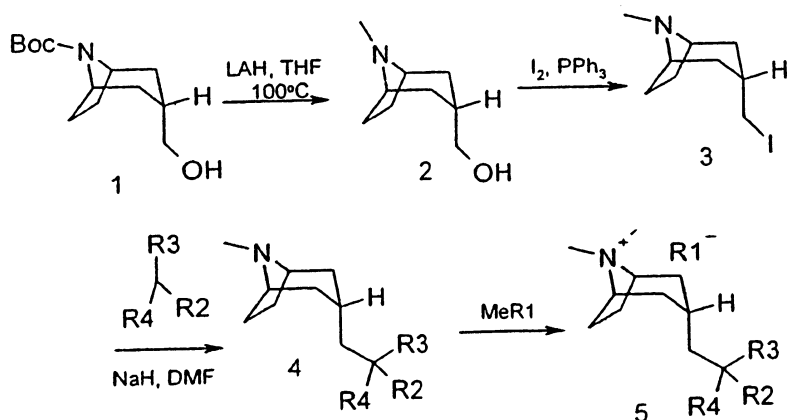
【實施方式】

製備

式(I)及式(II)化合物可經由施行合成方法獲得，其中部份在下列圖示中說明，提供於這些圖示之合成是可用於生產含多種不同 R1、R2、R3 及 R4 之式(I)及式(II)化合物，進行反應係使用經適當保護之取代基，使達到與其中列出的反應相容，在彼等情形中的後續去除保護，則得到具有一般揭示的本質之化合物，雖然顯示的圖示只有一種式(II)化合物，此僅是用於說明之目的。

一般製備方法是列在圖示 I，用化合物 1 開始合成，用氫化鋁鋰(LAH)還原後得到醇 2，用碘取代後得到 3，與衍生自 $\text{HCR}_2(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ 之陰離子偶合反應後得到化合物 4，其很容易轉化成銨鹽 5。

圖示 I.

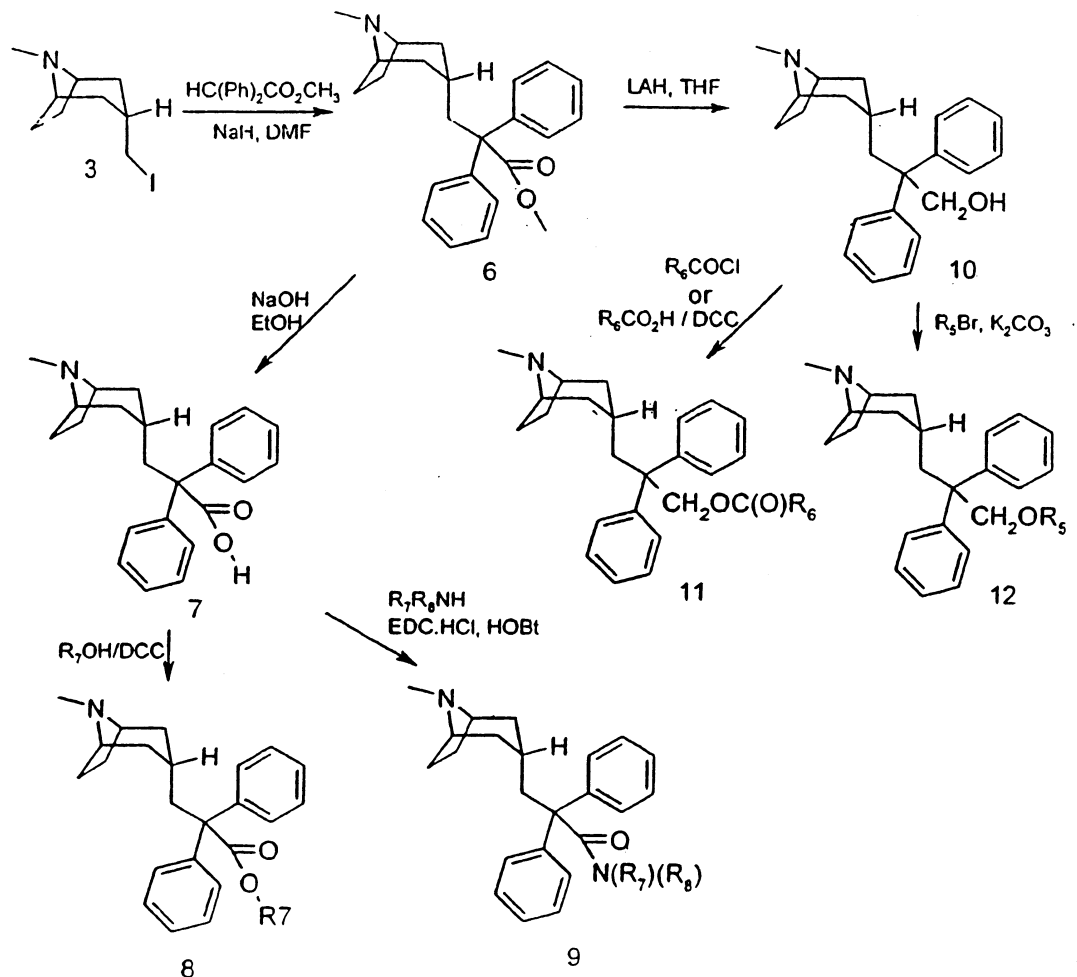


導致式(II)化合物之更專一性製備方法是略述於圖示 II，酯 $\text{HC}(\text{Ph})_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 與 3 之烷基化後得到化合物 6，將 6

水解後得到酸 7，1,3-二環己基碳化醯亞胺(DCC)仲介酸與醇(R7)OH 之縮合後得到酯 8，在從事此藝者熟知的合適醯胺偶合情形下，使酸 7 與胺(R7)(R8)NH 縮合，例如 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC.HCl)及 1-羥基苯並三唑水合物(HOBt)得到醯胺 9，將 6 還原後得到醇 10，使 10 與醯基氯(R6)COCl 或酸(R6)CO₂H 反應後得到酯 11，用適當的試劑例如(R5)Br 將 10 烷基化後得到 12。

結構類似於 6、7、8、9、10、11 及 12 之化合物是經由與適當的反應試劑例如 MeBr 及 MeI (沒有在圖示中顯示) 反應而轉化成對應的銨鹽，在部份製備步驟中使用適當的保護及去除保護方法。

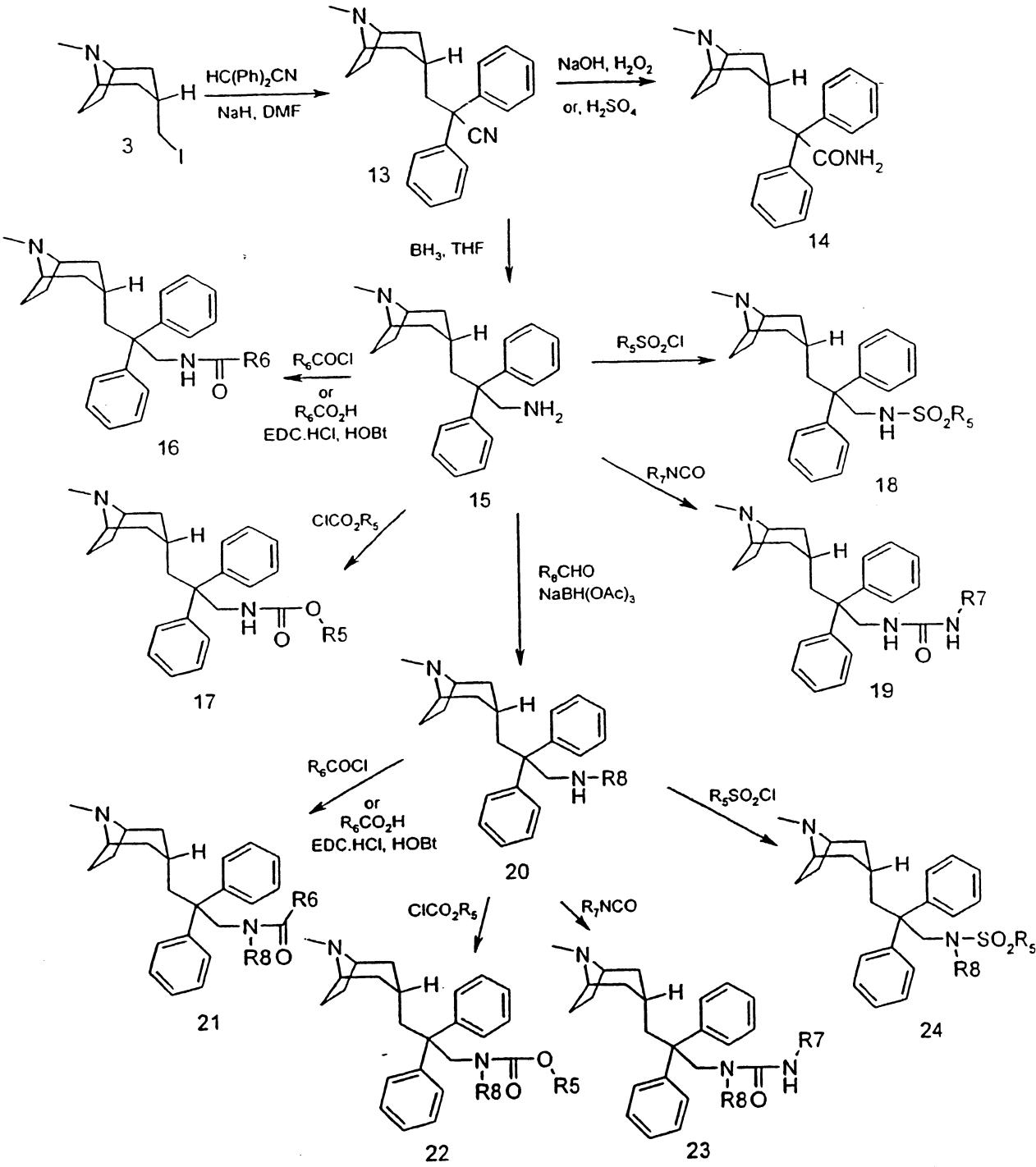
圖示 II.



圖示 III 概述導致式(II)化合物之更專一性製備方法， $\text{HC(Ph)}_2\text{CN}$ 與 3 烷基化後得到腈 13，在鹼性情形(例如 NaOH 及 H_2O_2)或酸性情形(例如 H_2SO_4)將 13 水解後得到醯胺 14，將 13 還原後得到胺 15，其可方便地轉化成醯胺 16、胺甲醯胺 17、磺醯胺 18 及脲 19，15 與醛 $(\text{R}8)\text{CH}(\text{O})$ 縮合後，用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 還原後得到胺 20，其容易轉化成醯胺 21、胺甲醯胺 22、脲 23 及磺醯胺 24。

結構類似於 13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 及 24 之化合物是經由與適當的反應試劑例如 MeBr 及 MeI (沒有在圖示中顯示)反應而轉化成對應的銨鹽，在部份製備步驟中使用適當的保護及去除保護方法。

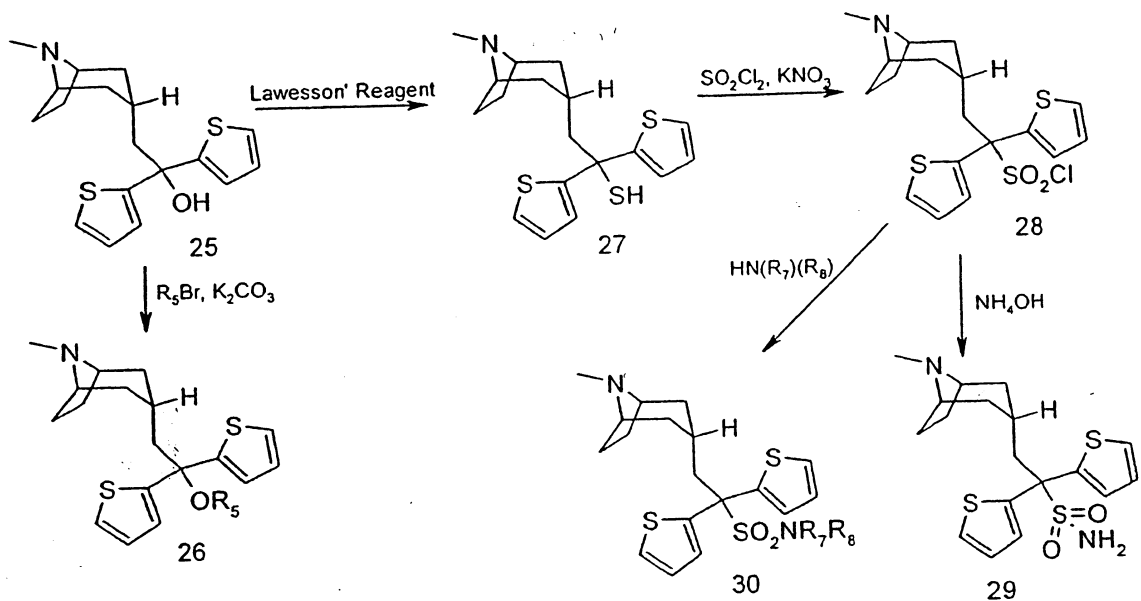
圖示 III



25 與 $(\text{R}_5)\text{Br}$ 烷基化後得到 26，25 與 Lawesson's 試劑反應後得到 27，將 27 用 SO_2Cl_2 及 KNO_3 氧化後得到 28，其轉化成 29 或磺醯胺 30。

結構類似於 26、27、29 及 30 之化合物是經由與適當的反應試劑例如 MeBr 及 MeI (沒有在圖示中顯示) 反應而轉化成對應的銨鹽，在部份製備步驟中使用適當的保護及去除保護方法。

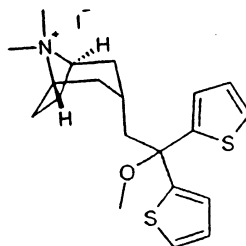
圖示 IV



合成實例

下列實例是提供作為本發明之說明但不能以任何方式作為限制：

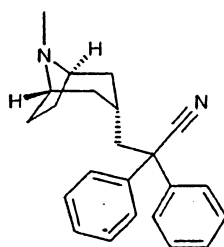
實例 1



(內)-3-(2-甲氧基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮

鎗-二環[3.2.1]辛烷碘

在 2-(8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1,1-二噻吩-2-基-乙醇(根據 US2800481 製備)(212 毫克, 0.64 毫莫耳)在 5 毫升二氯甲烷及碘化甲烷(0.40 毫升, 6.4 毫莫耳)之溶液中加入 50%氫氧化鉀水溶液(0.25 毫升, 3.2 毫莫耳)及四丁基氯化銨(5 毫克, 3 莫耳%), 將反應混合物在迴流加熱 5 天, 每天各加入 0.2 毫升碘化甲烷及 0.1 毫升氫氧化鉀, 完成後, 使反應混合物冷卻至室溫, 用二氯甲烷稀釋並用水清洗, 將水層用二氯甲烷萃取並將合併的有機層用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮, 將粗產物從二氯甲烷/醋酸乙酯結晶, 得到 109 毫克標題化合物: LCMS (ES) m/z 362 (M)⁺。

實例 2

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈
2a)製備((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-甲醇

將(內)-3-(羥基甲基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.50 克, 2.05 毫莫耳)及 LiAlH_4 (6.16 毫升, 1.0 M 在 THF, 6.16 毫莫耳)之混合物用微波反應器在 80°C 加熱 60 分鐘, 然後將溶液與飽和的 Na_2SO_4 溶液混合, 經

由矽藻土過濾，濃縮後得到標題化合物(0.31 克，97%)：

LCMS (ES) m/z 156 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (s, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.59 (d, 2H)。

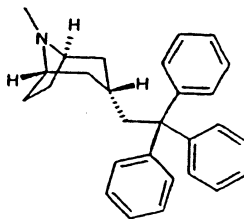
2b) 製備(內)-3-碘甲基-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

將碘(6.67 克，25.8 毫莫耳)及((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-甲醇(2.0 克，12.9 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (120 毫升)之溶液與 PPh_3 (在樹脂上，8.6 克，3 毫莫耳/克，25.8 毫莫耳)混合，將所得的混合物攪拌 17 小時，過濾並濃縮後得到標題化合物(2.63 克，77%)：LCMS (ES) m/z 266 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.05 (m, 4H), 2.39 (m, 3H), 2.79 (d, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.81 (s, 2H)。

2c) 製備 3-((內)-8-甲基-8-氮鎗二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈

將(內)-3-碘甲基-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷(1.06 克，4.0 毫莫耳)及 Ph_2CHCN (2.32 克，12.0 毫莫耳)在 DMF(20 毫升)之溶液與 NaH (0.288 克，12.0 毫莫耳)混合，將所得的混合物在室溫攪拌 60 分鐘，過濾並經由逆相 HPLC (Gilson)純化，得到標題化合物(1.16 克，93%)：LCMS (ES) m/z 331 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.64 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.75 (m, 5H), 3.83 (s, 2H), 7.39 (d, 10H)。

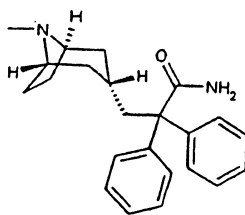
實例 3



(內)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷

將三苯基甲烷(0.276 克, 1.13 毫莫耳)在 THF (0.5 毫升)之溶液與 $n\text{-BuLi}$ (0.706 毫升, 1.6 M 在己烷中, 1.13 毫莫耳)混合, 將溶液攪拌 10 分鐘並加入(內)-3-碘甲基-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷(100 毫克, 0.377 毫莫耳)在 DMF (1.0 毫升)之溶液, 將混合物在室溫攪拌 60 分鐘, 與 H_2O (0.1 毫升)混合, 濃縮並過濾, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(23.8 毫克, 17%): LCMS (ES) m/z 382 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07 (d, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.65 (d, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.30 (d, 12H)。

實例 4

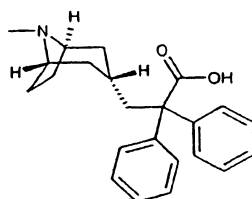


3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈(53 毫克, 0.16 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (0.25 毫升)之溶液

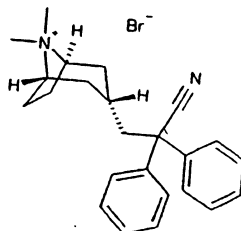
與 H_2SO_4 (0.28 毫升, 96%) 混合並在 40°C 攪拌 30 小時, 然後將混合物倒入冰內, 用 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 中和, 用 EtOAc 萃取並濃縮, 將所得的殘留物溶解在 DMSO 並過濾, 經由逆相 HPLC (Gilson) 純化, 得到標題化合物 (17.2 毫克, 30%) : LCMS (ES) m/z 347 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.31 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.67 (d, 3H), 2.79 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.82 (s, br, 1H), 6.88 (s, br, 1H), 7.37 (m, 10H)。

實例 5

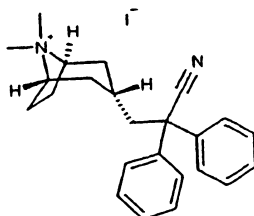


3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸

將 2-[(3-內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基]-1,1-二苯基乙醇 (100 毫克, 1.56 毫莫耳) 在 HCOOH (0.25 毫升) 之溶液在 0°C 快速加入 H_2SO_4 (2.73 毫升, 90%), 立即將反應瓶密封並在 -20°C 的冰箱儲存 7 天, 將溶液倒入冰內, 用 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 中和, 用 EtOAc 萃取並濃縮, 將所得的殘留物溶解在 DMSO 並過濾, 經由逆相 HPLC (Gilson) 純化, 得到標題化合物 (52 毫克, 48%) : LCMS (ES) m/z 350 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -NMR (MeOD) δ 1.39 (d, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.36 (m, 8H)。

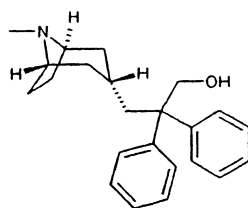
實例 6(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗二環[3.2.1]辛烷溴

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈(310 毫克, 0.938 毫莫耳)在丙酮(6.0 毫升)之溶液與 MeBr (4.69 毫升, 2.0 M 於 t-MuOMe 中, 9.38 毫莫耳)混合, 將所得的混合物在室溫攪拌 60 分鐘後過濾, 將固體用丙酮 (2x3 毫升)清洗, 得到標題化合物(333 毫克, 83%): LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.82 (d, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 3.01 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.49 (m, 4H)。

實例 7(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗二環[3.2.1]辛烷溴碘

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈(26.5 毫克, 0.080 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (0.5 毫升)及 MeCN (0.5 毫升)之溶液與 MeI (0.125 毫升, 2.00 毫莫耳)混合, 將所得的混合物在室溫攪拌 3 小時, 用 DMSO (0.3 毫升)稀釋並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(22.9 毫克, 60%): LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-NMR (CDCl_3) δ 1.83 (d, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 3.01 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.49 (m, 4H)。

實例 8

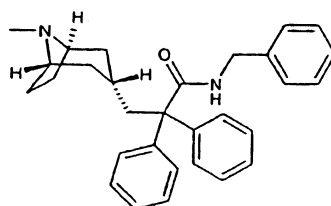


3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸(42.5 毫克, 0.122 毫莫耳)及 LiAlH_4 (0.488 毫升, 1.0 M 於 THF 中, 0.488 毫莫耳)之混合物用微波反應器在 100°C 加熱 1 小時, 將其用飽和的 Na_2SO_4 溶液稀釋, 經由矽藻土過濾並濃縮, 將所得的殘留物溶解在 DMSO 並過濾, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(29.1 毫克, 71%): LCMS (ES) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H-NMR (CDCl_3) δ 1.40 (d, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.68

(d, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.30 (m, 7H)。

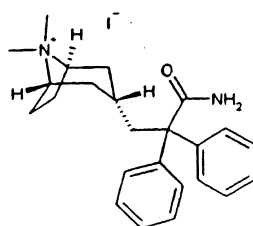
實例 9



N-苄基-3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二 苯基-丙醯胺

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸(82.0 毫克, 0.235 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (3.0 毫升)之溶液與 PhCH_2NH_2 (28.2 微升, 0.258 毫莫耳)、EDC (49.5 毫克, 0.258 毫莫耳)、HOBt (3.2 毫克, 0.024 毫莫耳)及 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (0.232 毫升, 1.65 毫莫耳)混合, 將混合物在室溫攪拌 60 分鐘並濃縮, 將殘留物溶解在 DMSO 並過濾, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(29.8 毫克, 30%): LCMS (ES) m/z 439 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (d, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.63 (d, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.38 (m, 10H)。

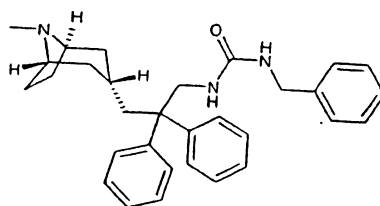
實例 10



(內)-3-(2-胺基甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗二環[3.2.1]辛烷碘

標題化合物是根據實例 7 之步驟從 3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺製備(33%產量), LCMS (ES) m/z 363 (M)⁺; ¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.39 (m, 10H)。

實例 11



1-苄基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲

11a) 3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙胺

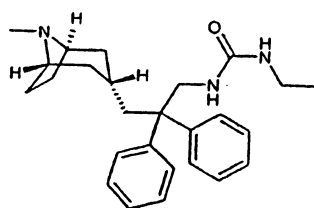
將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈(250 毫克, 0.758 毫莫耳)在 THF (2.5 毫升)之溶液在 0°C 與 BH_3 (2.53 毫升, 1.5 M 在 THF 中, 3.79 毫莫耳)混合, 將混合物在室溫攪拌 20 小時並用 H_2O (1.0 毫升)稀釋, 然後將溶液與 K_2CO_3 (0.1 克)混合並在室溫攪拌 1 小時, 將有機層分離並將水層用 EtOAc (2x3 毫升)萃取, 將有機層合併, 經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(159 毫克, 63%): LCMS (ES)

m/z 335 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.35 (d, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.34 (s, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.73 (m, 5H), 7.26 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 4H)。

11b) 1-苄基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺(50.0 毫克, 0.149 毫莫耳)在 CH₂Cl₂ (2.0 毫升)之溶液與 PhCH₂NCO (20.4 微升, 0.164 毫莫耳)及(CH₃CH₂)₃N (62.8 微升, 0.447 毫莫耳)混合, 將所得的混合物在室溫攪拌 1 小時並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(13.0 毫克, 19%): LCMS (ES) m/z 468 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.24 (d, 2H), 1.94 (m, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.49 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.22 (m, 6H), 7.33 (m, 4H)。

實例 12

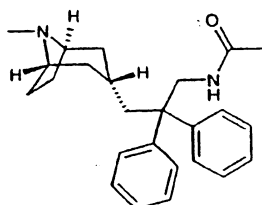


1-乙基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲

標題化合物是根據實例 11 之步驟從 3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙胺及 CH₃CH₂NCO 製備(45%產量), LCMS (ES) m/z 406 (M)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.03 (t, 3H), 1.33 (d, 2H), 1.94 (m, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.55

(d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.34 (m, 4H)。

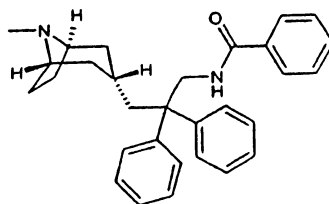
實例 13



N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙醯胺

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺(33.4 毫克, 0.10 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (0.5 毫升)之溶液與 Ac_2O (18.9 微升, 0.20 毫莫耳)及吡啶(16.2 微升, 0.20 毫莫耳)混合, 將混合物在室溫攪拌 1 小時並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(10.7 毫克, 29%): LCMS (ES) m/z 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H -NMR (MeOD) δ 1.26 (d, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.96 (m, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.53 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.33 (m, 4H)。

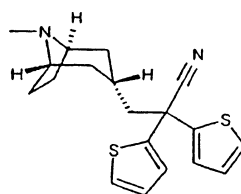
實例 14



N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苄醯胺

標題化合物是根據實例 13 之步驟從 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙胺及(PhCO)₂O 製備(8%產量), LCMS (ES) m/z 439 (M)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.28 (d, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.24 (s, 4H), 2.59 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.31 (m, 6H), 7.39 (m, 6H), 7.50 (m, 3H)。

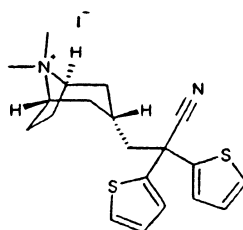
實例 15



3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二噻吩-2-基-丙腈

標題化合物是根據實例 2C 之步驟從(內)-3-碘甲基-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷及 2,2-二噻吩-2-基-乙腈製備(34%產量), LCMS (ES) m/z 343 (M)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.79 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.37 (m, 2H)。

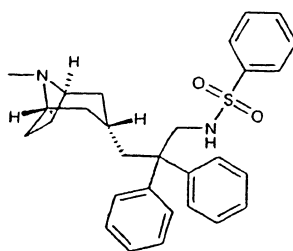
實例 16



(內)-3-(2-氘基-2,2-二噁吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎗-二環[3.2.1]辛烷碘

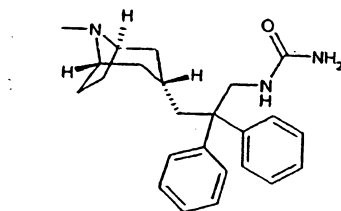
標題化合物是根據實例 7 之步驟從 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二噁吩-2-基-丙腈製備(43% 產量), LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (d, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 2H)。

實例 17

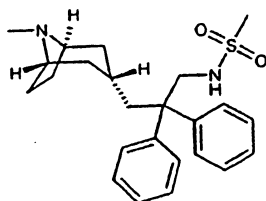


N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺醯胺

將 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙胺(67.0 毫克, 0.20 毫莫耳)在 CH₂Cl₂ (2.05 毫升)之溶液與 PhSO₂Cl (28.2 微升, 0.22 毫莫耳)及(CH₃CH₂)₃N (84.3 微升, 0.60 毫莫耳)混合, 將所得的混合物在室溫攪拌 1 小時並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物 (51.5 毫克, 54%): LCMS (ES) m/z 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.39 (d, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.69 (s, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.27 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 2H)。

實例 18[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲

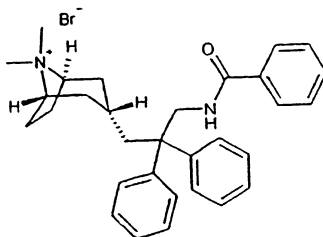
在 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙胺(50.0 毫克, 0.149 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (4.0 毫升)之溶液中加入 ClSO_2NCO (31.2 微升, 0.358 毫莫耳), 將混合物在室溫攪拌 2 天並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson)純化, 得到標題化合物(21.6 毫克, 38%): LCMS (ES) m/z 378 $(\text{M}+\text{H})^+$; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 1.33 (d, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.34 (m, 4H)。

實例 19N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺醯胺

標題化合物是根據實例 17 之步驟從 3-((內)-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙胺及 MeSO_2Cl 製備

(28%產量), LCMS (ES) m/z 413 (M)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.39 (d, 2H), 1.97 (m, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 7.23 (s, 6H), 7.33 (s, 4H)。

實例 20



(內)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲鹽基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎗二環[3.2.1]辛烷溴

將 N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苄鹽胺(29 毫克, 0.0683 毫莫耳)在 CH₂Cl₂ (0.5 毫升)及丙酮(0.5 毫升)之溶液與 MeBr (0.342 毫升, 2.0 M 於第三丁基甲基醚中, 0.683 毫莫耳)混合, 將所得的混合物在室溫攪拌 3 小時並濃縮, 經由逆相 HPLC (Gilson) 純化, 得到標題化合物(19.6 毫克, 64%): LCMS (ES) m/z 453 (M)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1.20 (d, 2H), 2.32 (m, 7H), 2.65 (d, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.39 (m, 6H), 7.50 (s, 3H)。

生物實例

經由下列試管內及活體內功能測試法, 測定本發明化合物在 M₃ mAChR 之抑制效應:

經由鈣代謝作用分析受體活化之抑制:

根據先前的揭示¹⁰, 經由監測活化的受體鈣代謝作用,

分析 mAChRs 表達在 CHO 細胞之刺激，將穩定表達 M_3 mAChRs 之 CHO 細胞培養在 96 槽黑壁/乾淨底部的培養盤內，經 18 至 24 小時後，抽吸介質並更換成 100 微升負荷介質(含 Earl 氏鹽、0.1% RIA 級 BSA (Sigma, St. Louis MO) 及 4 微莫耳濃度 Fluo-3-乙醯氧基甲酯螢光指示劑染料 (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR)之 EMEM)並在 37°C 培養 1 小時，然後抽吸含染料之介質，更換新的介質(不含 Fluo-3 AM)並將細胞在 37°C 孵育 10 分鐘，然後將細胞清洗 3 次並在 37°C 於 100 微升測試緩衝液(0.1%明膠 (Sigma)、120 毫莫耳濃度 NaCl、4.6 毫莫耳濃度 KCl、1 毫莫耳濃度 KH_2PO_4 、25 毫莫耳濃度 $NaHCO_3$ 、1.0 毫莫耳濃度 $CaCl_2$ 、1.1 毫莫耳濃度 $MgCl_2$ 、11 毫莫耳濃度葡萄糖、20 毫莫耳濃度 HEPES (pH 7.4))孵育 10 分鐘，加入 50 微升的化合物(最後在測試中是 1×10^{-11} - 1×10^{-5} 莫耳濃度)並將培養皿在 37°C 孵育 10 分鐘，然後將培養皿放入螢光強度板讀取器 (FLIPR, Molecular Probes)其中將負荷染料之細胞暴露至從 6 瓦氬氣雷射發出的激發光(488 毫微米)，在速率是 50 微升/秒下經由加入在含 0.1% BSA 之緩衝液中製備的 50 微升乙醯基膽鹼(最後是 0.1-10 毫微莫耳濃度)將細胞活化，監測細胞溶質的鈣濃度變化，在 566 毫微米放射強度下測量鈣代謝作用之變化，放射強度之變化是直接相關於細胞溶質的鈣含量¹¹，同時使用冷卻的 CCD 攝影機測量從全部 96 槽之放射螢光，每秒收集數據點，然後將此數據繪圖並使用 GraphPad PRISM 軟體分析。

美沙膽鹼(methacholine)誘發的支氣管收縮

在醒著、無拘束之 BalbC 小鼠(各組 n=6)測定對美沙膽鹼之氣道回應，使用氣壓體積描記法測量增強的脈動(Penh)，其係經證明與美沙膽鹼之支氣管刺激過程中發生的氣道阻抗變化相關的一種測量¹²，經由鼻內、靜脈注射、腹膜內或口服將小鼠預先用在 50 微升媒劑(10% DMSO)中的 50 微升化合物(0.003-10 微克/小鼠)處理，並放置在體積描記法腔內，放入腔內後，使小鼠平橫 10 分鐘後進行基線 Penh 測量經 5 分鐘，然後用美沙膽鹼之氣溶膠(10 毫克/毫升)刺激小鼠經 2 分鐘，開始施加美沙膽鹼氣溶膠後連續 7 分鐘記錄 Penh，且之後連續 5 分鐘，使用 GraphPad PRISM 軟體分析各小鼠之數據並繪圖。

五、中文發明摘要：

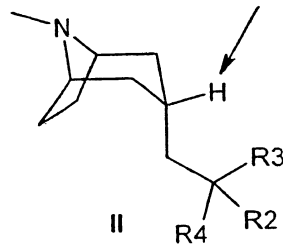
本發明提供蕁毒鹼乙醯膽鹼受器拮抗劑及其使用方法。

六、英文發明摘要：

Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and methods of using them are provided.

十、申請專利範圍：

1.一種具有下列結構 II 之化合物，不包括 R2 及 R3 是 2-噻吩且 R4 是 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 者：



其中

指示的 H 原子是在外位置；

R2 及 R3 是獨立地選自芳基及雜芳基；

R4 是選自包括 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-雜芳基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{SO}_2(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{CO}_2(\text{R}_5)$ 及 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{CONH}(\text{R}_7)$ 所組成之群組；

R5 是選自包括 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-芳基及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-雜芳基所組成之群組；

R6 是選自包括 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 環烷基、芳基、雜芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-芳基及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-雜芳基所組成之群組；

R7 及 R8 是獨立地選自包括 H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₂)環烷基、(C₁-C₆)烷基(C₃-C₁₂)環烷基、(C₁-C₆)烷基-芳基及(C₁-C₆)烷基-雜芳基所組成之群組。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R4 係選自於由芳基、OR5、CH₂OR5、CH₂OH、CN、CO₂R7、CH₂N(R7)SO₂R5、CONR7R8、CH₂N(R8)CO(R6)、CH₂N(R8)SO₂(R6)、CH₂N(R8)CO₂(R5)及 CH₂N(R8)CONH(R7)所組成之群組；

R5 為(C₁-C₆)烷基；

R6 係選自於由(C₁-C₆)烷基及芳基所組成之群組；以及

R7 與 R8 係獨立選自於由氫及(C₁-C₆)烷基所組成之群組。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R2 及 R3 皆為苯基。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R4 為氰基。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R4 為氰基。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R2 及 R3 皆為雜芳基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R2 及 R3 皆為噻吩基。

8. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 CONR7R8。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R7 及 R8 皆為氫。

10. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 -CH₂N(R8)SO₂(R6)且 R6 為芳基。

11. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 -CH₂N(R8)CO(R6)且 R6 為(C₁-C₆)烷基。

12. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R4 為 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R8})\text{CO}(\text{R6})$ 、R8 為氫且 R6 為芳基。
13. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 OR5 、 $\text{CH}_2\text{OR5}$ 及 CH_2OH 。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R5 為甲基。
15. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 $\text{CH}_2\text{R7}$ 且 R7 為氫。
16. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R7})\text{SO}_2\text{R5}$ 且 R5 為甲基。
17. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R8})\text{CONH}(\text{R7})$ 、R8 為氫且 R7 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。
18. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R4 為 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R8})\text{CONH}(\text{R7})$ 且 R7 及 R8 皆為氫。
19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括：
3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈；
(內)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷；
3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；
3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸；
3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇；

- 1-乙基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；
- N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙醯胺；
- N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苄醯胺；
- 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二噻吩-2-基-丙腈；
- N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺醯胺；
- [3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲；以及
- N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺醯胺。
20. 一種化合物，其係 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基丙腈。
21. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。
22. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 19 項之化合物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。
23. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 20 項之化合物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。
24. 一種醫藥組成物，其包含 3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基丙腈及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。