

申請日期	89.03.01.
案 號	91133012 (申請1187-3591)
類 別	C07D 407/08, A61K 31/365

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 200300021

一、發明 名稱	中 文	二吡雙環中樞神經系統之活性劑(一)
	英 文	"DIAZABICYCLIC CNS ACTIVE AGENTS 1"
二、發明 創作人	姓 名	1.威廉 H. 邦尼里 2.丹尼拉 巴洛可 克利斯汀娜 3.傑洛米 F. 丹尼恩 4.麥克 J. 達特 5.麥克 D. 梅爾 6.凱斯 B. 里瑟 7.麥克 R. 史齊里普 8.凱文 B. 希皮 9.理察 B. 陶賓希
	國 籍	1.3.4.5.6.7.8.9.美國 2.義大利
	住、居所	1.美國伊利諾州蒙德林市維多莉亞路1826號 2.義大利米拉諾市福洛路20-20146號 3.美國威斯康辛州拉辛市楠塔克特廣場4137號 4.美國伊利諾州高地公園市普林斯頓道1026號 5.美國伊利諾州湖崖市亞曼達巷25151號 6.美國伊利諾州圓湖公園市水景道862號 7.美國伊利諾州葛利斯湖市劍橋道327號 8.美國伊利諾州安提齊市木湖道633號 9.美國伊利諾州芝加哥市北赫米塔吉道4239號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	美商亞培公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代 表 人 姓 名	查理士·姆·布魯克

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 1999年1月29日 09/239,838 ☒有☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝
訂
線

五、發明說明(1)

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一系列N-經取代之二吡雙環化合物，使用這些化合物選擇性控制哺乳類神經傳導物釋放之方法，及含有這些化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

選擇性控制化學突觸傳遞之化合物提供治療與突觸傳遞功能不良有關疾病之醫療用途。此用途可由控制突觸前或突觸後化學傳遞產生。突觸化學傳遞之控制為調節突觸膜興奮性之直接結果。膜興奮性之突觸前控制係由活性化合物直接作用於存在於神經末端用於合成，貯存，及釋放神經傳導物之小胞器及酶以及活性再吸收之過程所產生。膜興奮性之突觸後控制係由活性化合物影響對於神經傳導物之作用反應之細胞質小胞器所產生。

涉及化學突觸傳遞過程之說明有助於較完整說明本發明之潛在用途。(化學突觸傳遞之較完整說明請參考Hoffman et al., "Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems." In: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, and A. Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, New York, (1996), pp. 105-139)。

化學突觸傳遞典型以一刺激開始，該刺激將突觸接合處高於閾(其激發神經軸突中全或無作用電位)之穿膜電位去極化。作用電位傳遞至神經末端，其中離子通量活化移動過程，導致神經傳導物分泌並「傳遞」至突觸後細胞。該

五、發明說明 (2)

等接受中樞及周圍神經系統以神經傳導物形式傳訊之細胞稱為「可興奮細胞」。可興奮細胞如神經，平滑肌細胞，心臟細胞，及腺體。神經傳導物對於可興奮細胞之影響可引起興奮或抑制之突觸後電位(分別為EPSP或IPSP)，依據特定神經傳導物之突觸後受體之本質及其他神經傳導物存在之程度而定。特定神經傳導物是否引起興奮或抑制原則上依突觸後膜中(即可興奮細胞中)所打開之離子通道而定。

EPSPs典型係由膜對陽離子(特別是 Na^+ 及 K^+)之滲透性普遍增加導致局部去極化所產生，而IPSPs係由膜主要對於較小離子(包括 K^+ 及 Cl^-)之滲透性增加導致膜興奮性安定化或過極化所產生。例如，神經傳導物乙醯膽鹼由打開 Na^+ 及 K^+ 之滲透通道而使骨骼肌接合處興奮。在其他突觸，如心臟細胞，乙醯膽鹼可抑制，主要由於 K^+ 之傳導增加所致。

本發明化合物之生物作用係由調節特定亞型之乙醯膽鹼受體所產生。因此，重要的是明瞭二種受體亞型間之差異。該二種不同亞型之乙醯膽鹼受體係定義為菸鹼乙醯膽鹼受體及蠅菌素(muscarinic)乙醯膽鹼受體(請參見Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics，上述所引據之文獻)。

這些受體亞型之反應係由二種完全不同種類之第二傳信系統所調節。當菸鹼乙醯膽鹼受體活化時，該反應為特定細胞外離子(例如 Na^+ ， K^+ 及 Ca^{++})通過神經元膜之通量增

五、發明說明 (3)

加。反之，蠅菌素乙醯膽鹼受體活化導致含有複合分子(如G-蛋白質及磷酸肌醇酯)之細胞內系統改變。因此，菸鹼乙醯膽鹼受體活化之生物結果不同於蠅菌素乙醯膽鹼受體活化之生物結果。以相似方式，菸鹼乙醯膽鹼受體之抑制產生其他生物作用，不同於蠅菌素乙醯膽鹼受體之抑制所產生者。

如上述，影響化學突觸傳遞之藥物化合物可作用之二個主要位置為突觸前膜及突觸後膜。藥物對於突觸前位置之作用可由對於神經傳導物反應而釋放相同分泌結構之突觸前受體(即自體受體)或由對於另一種神經傳導物反應之突觸前受體(即異體受體)所調節。藥物對於突觸後膜之作用相似於內生性神經傳導物之作用，或抑制內生性神經傳導物與突觸後受體之相互作用。

調節突觸後膜興奮性藥物之典型實例為神經肌肉阻斷劑，其與骨骼肌上菸鹼乙醯膽鹼通道之受體相互作用，例如競爭(安定)劑，如苦拉拉(curare)，或去極化劑，如琥珀醯基膽鹼。

在中樞神經系統中，突觸後細胞可有許多神經傳導物作用於其上。故難以知道控制一特定細胞所需之化學突觸傳遞之精確淨平衡。儘管如此，由設計僅選擇性影響一個突觸前或突觸後受體之化合物，可調節所有其他輸入之淨平衡。明顯地，對於CNS疾病中化學突觸傳遞了解愈多，則愈容易設計治療該等疾病之藥物。

知道特定神經傳導物如何作用於CNS，則可推測出可以

五、發明說明 (4)

某些 CNS 活性藥物治療之疾病。例如，多巴胺廣泛認知為人類及動物中樞神經系統中一種重要神經傳導物。多巴胺之藥理學之許多方面已述於 Roth and Elsworth, "Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons", In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, F.E. Bloom and D.J. Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, pp 227-243。巴金森氏症之病人初步喪失黑紋狀體神經束中含多巴胺之神經元，導致運動控制之深度喪失。以多巴胺類似物替代多巴胺缺乏之治療方法，以及施用可修飾多巴胺釋放及其他神經傳導物之藥理劑已發現具有治療利益 ("Parkinson's Disease", In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress，上述文獻，pp 1479-1484)。

新穎及選擇性神經傳導物控制劑仍在尋找之中，希望一或多種可用於重要而尚未控制之疾病狀態或行為模式。例如，癡呆，如可見於阿滋海默症或巴金森氏症，仍大多不可治療。慢性酒精中毒及菸鹼戒除之徵候群涉及中樞神經系統方面，注意力缺乏異常(ADD)之行為異常亦然。治療這些及有關疾病之特定劑很少或不存在。

具有選擇神經元菸鹼受體(即用於控制化學突觸傳遞)之膽鹼激導配位體活性之化合物可用作 CNS 活性劑之較完全討論可發現於 1995 年 12 月 5 日頒發之 Gunn 等人之美國專利 5,472,958，併入本文供參考。

現有之乙醯膽鹼激動劑在治療上述討論之疾病中不大適合。例如，該等化合物具有不良之藥物動力(例如檳榔素

五、發明說明 (5)

(arecoline)及菸鹼)，不良功效及缺乏選擇性(例如菸鹼)，不良CNS滲透性(例如碳醯膽鹼(carbachol))，或不良口服生物利用性(例如菸鹼)。此外，其他藥劑具有許多不欲之中樞激動劑作用，包括體溫過低，行動減退，及震顫，及周圍副作用，包括及縮瞳，流淚，排便，及心動快速(Benowitz et al., in: Nicotine Psychopharmacology, S. Wonnacott, M.A.H. Russell, & I.P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112-157; and M. Davidson, et al., in Current Research in Alzheimer Therapy, E. Giacobini and R. Becker, ed.; Taylor & Francis: New York, 1988; pp 333-336)。

Williams等人報告使用膽鹼激導通道調節劑治療巴金森氏症及阿滋海默症。M. Williams et al., "Beyond the Tobacco Debate: Dissecting Out the Therapeutic Potential of Nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5, pp. 1035-1045 (1996)。Salin-Pascual等人報告罹患抑鬱之不抽煙病人以菸鹼貼片治療具有短期改良。R.J. Salin-Pascual et al., "Antidepressant Effect of Transdermal Nicotine Patches in Non-Smoking Patients with Major Depression", J. Clin. Psychiatry, v. 57 pp. 387-389 (1996)。

一些二吡雙環[2.2.1]庚烷衍生物已揭示具有各種目的。例如，N-雜芳族，N-烷基芳基取代之二吡雙環[2.2.1]庚烷已揭示於歐洲專利案0 400 661中用於預防由腦及/或脊髓缺氧所產生之疾病；N-雜芳族，N-烷基芳基二吡雙環

五、發明說明 (6)

[2.2.1]庚烷衍生物已揭示於歐洲專利案0 324 543中作為抗心律不整劑；N-雜芳基，N-烷基芳基二吡雙環[2.2.1]庚烷衍生物已揭示於歐洲專利公開案0 345 808 B1中用於治療抑鬱；N-烷基醯胺基雜芳族，N-烷基芳族二吡雙環[2.2.1]庚烷衍生物已揭示於美國專利5,382,584中用於CNS及心臟組織之有效抗絕血保護，二-N-醯基雜芳族二吡雙環[2.2.1]庚烷衍生物已揭示於PCT公開案WO 97/17961以刺激造血及用於治療病毒，真菌及細菌感染之疾病。此外，NH或N-甲基N-雜芳族二吡雙環[2.2.1]庚烷衍生物用於治療中樞膽鹼激導功能不良已揭示於美國專利5,478,939。雜芳族化合物可為鹵取代之吡啶，噻唑，噻二唑，噻吩，或硝基苯，揭示於美國專利5,478,939中。

經取代之二吡雙環[3.2.1]辛烷衍生物亦已揭示各種用途。例如，NH或N-烷基，N-2-嘧啶基二吡雙環[3.2.1]辛烷衍生物用於鎮靜已揭示於法國公開案2 531 709；N-醯基，N-醯基雜芳族二吡雙環[3.2.1]辛烷衍生物已揭示於PCT公開案WO 95/23152用於中樞止痛活性，3-[6-Cl-嗒啉-3-基]-二吡雙環[3.2.1]辛烷具有抗傷害感受作用已揭示於Drug Development Research, 40-251-258 (1997)；及NH，N-鹵取代之雜芳族二吡雙環[3.2.1]辛烷衍生物作為止痛劑揭示於J. Med. Chem, 1998, 41, 674-681。然而，仍需要較有效之N-經取代之二吡雙環化合物。

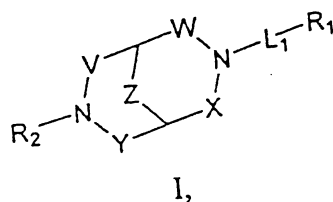
因此，本發明之一目的為提供新穎N-經取代之二吡雙環化合物。本發明之其他目的為提供選擇性控制神經傳導物

五、發明說明(7)

釋放之化合物。

【內容】

本發明揭示N-經取代之二吡雙環化合物，一種使用這些化合物選擇性控制哺乳類神經傳導物釋放之方法，及包括這些化合物之醫藥組合物。本發明更特別關於下式I之化合物：



及其醫藥可接受鹽，其中：

V係選自一共價鍵及CH₂；

W係選自一共價鍵，CH₂，及CH₂CH₂；

X係選自一共價鍵及CH₂；

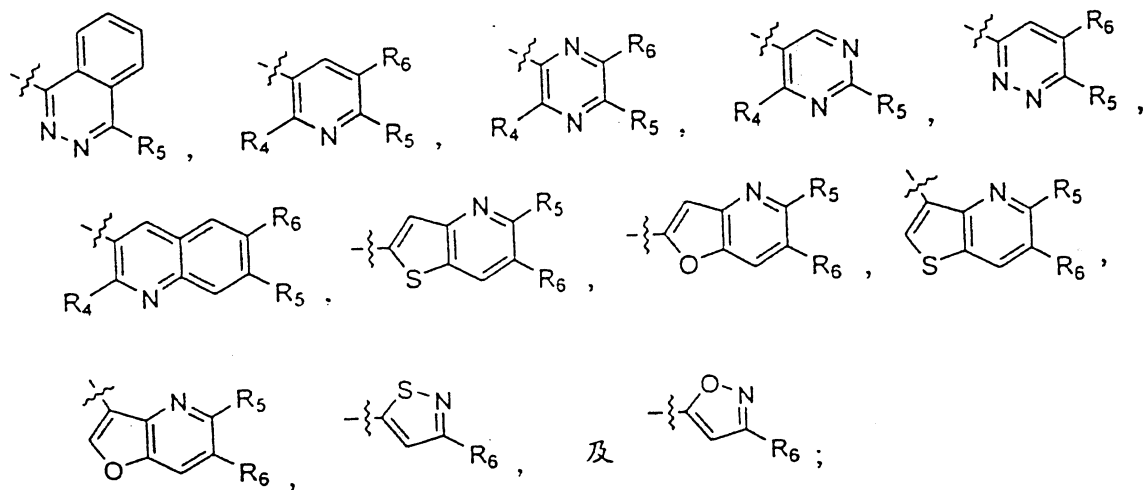
Y係選自一共價鍵，CH₂，及CH₂CH₂；

Z係選自CH₂，CH₂CH₂，及CH₂CH₂CH₂；

L₁係選自一共價鍵及(CH₂)_n；

n為1-5；

R₁係選自



五、發明說明 (8)

R_2 係選自氫，烷氧基羰基，烷基，胺基烷基，胺基羰基，
烷基，苯甲基氧基羰基，氰基烷基，二氫吡啶-3-基羰基，
羥基，羥基烷基，苯氧基羰基，及 $-NH_2$ ；

R_4 係選自氫，烷基，及鹵素；

R_5 係選自氫，烷氧基，烷基，鹵素，硝基，及 $-NH_2$ ；

R_6 係選自氫，烯基，烷氧基，烷氧基烷氧基，烷氧基烷基，
烷氧基羰基，烷氧基羰基烷基，烷基，烷基羰基，烷基
羰基氧基，烷基硫基，炔基，胺基，胺基烷基，胺基羰
基，胺基羰基烷基，胺基磺醯基，羧基，羧基烷基，氰
基，氰基烷基，甲醯基，甲醯基烷基，鹵烷氧基，鹵烷
基，鹵素，羥基，羥基烷基，巯基，巯基烷基，硝基，5-
四唑基， $-NR_7SO_2R_8$ ， $-C(NR_7)NR_7R_8$ ， $-CH_2C(NR_7)NR_7R_8$ ，
 $-C(NOR_7)R_8$ ， $-C(NCN)R_7$ ， $-C(NNR_7R_8)R_8$ ， $-S(O)_2OR_7$ ，及
 $-S(O)_2R_7$ ；及

R_7 及 R_8 獨立選自氫及烷基；

但是下列化合物除外：

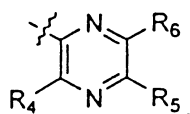
3-(6-氯-3-嗒吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-氯-2-吡吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

8-(6-氯-3-嗒吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

8-(6-氯-2-吡吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

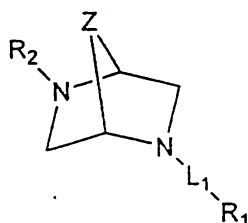
當V及X各為一個共價鍵；W，Y，及Z各為 CH_2 ；及 L_1
為一個共價鍵時，則 R_1 不為



五、發明說明(9)

【實施方式】

在本發明之一具體實施例中，揭示下式之化合物



II,

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

(1S,4S)-2-(6-氯-3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-3-嗒咩基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-嗒咩基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(4-氯-1-吡咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(4-氯-1-吡咩基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

五、發明說明 (10)

(1S,4S)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(3-甲基-5-異噻唑基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-胺基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-[5-(苯甲基氧基)-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-[5-羥基-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷。

下列其他化合物，式II之代表，可由熟習技藝人士使用

五、發明說明 (11)

已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

(1S,4S)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-5-氰基甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

五、發明說明 (12)

(1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-氰基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-羥基甲基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-羥基甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-羥基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基甲基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-羧基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

五、發明說明 (13)

(1S,4S)-2-(5-羧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基羧基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-羥基亞胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙
環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氟-5-羥基亞胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙
環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-羥基亞胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(2-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基磺醯基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基磺醯基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1S,4S)-2-(5-胺基磺醯基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]
庚烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛
烷；

(1S,4S)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛
烷；

五、發明說明 (14)

(1S,4S)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

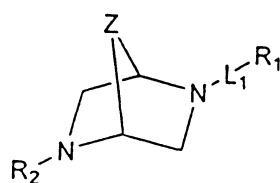
(1S,4S)-2-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；及

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷。

在本發明之另一具體實施例中，揭示下式III之化合物



III,

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及

五、發明說明 (15)

R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

(1R,4R)-2-(6-氯-3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]
庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-5-氰基甲基-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚

五、發明說明 (16)

烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷；及

(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷。

下列其他化合物，式III之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

(1R,4R)-2-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚

烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-3-噻吡基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚

烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-噻吡基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(4-氯-1-呋吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(4-氯-1-呋吡基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(3-甲基-5-異噻唑基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

五、發明說明 (17)

(1R,4R)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-胺基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-[5-(苯甲基氧基)-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]
庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]
庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]
庚烷；

(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷；

(1R,4R)-2-(5-羥基甲基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-羥基甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.1]庚烷；

五、發明說明 (18)

(1R,4R)-2-(5-羥基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基甲基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-羧基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-羧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基羰基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基羰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-羥基亞胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氟-5-羥基亞胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-羥基亞胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(2-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

五、發明說明 (19)

(1R,4R)-2-(5-甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基磺醯基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基磺醯基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-胺基磺醯基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛

五、發明說明 (20)

烷；

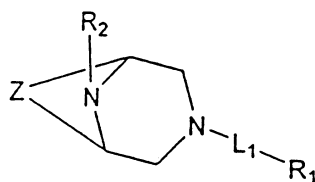
(1R,4R)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

烷；

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；及

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式IV之化合物



IV,

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂CH₂及CH₂CH₂CH₂；

L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

3-(3-噻吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-胺基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-氯-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

3-(3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

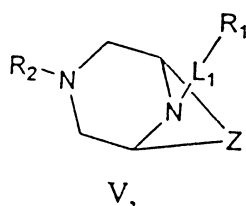
下列其他化合物，式IV之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

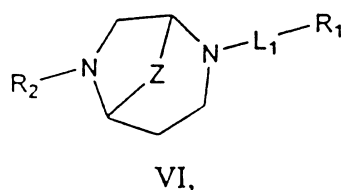
五、發明說明 (21)

3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(5-胺基甲基-6-氯-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 3-(5-胺基甲基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及
 3-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷。
 在本發明之一另具體實施例中，揭示下式V之化合物



及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂CH₂及CH₂CH₂CH₂；
 L₁，R₁及R₂如式I中定義。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式VI之化合物



五、發明說明 (22)

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

下列其他化合物，式VI之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

2-(3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

五、發明說明 (23)

烷；

(1S,5R)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

(1R,5S)-2-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

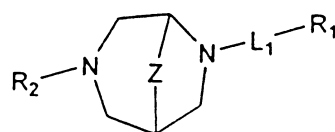
(1R,5S)-2-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；及

(1R,5S)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式VII之化合物



VII,

五、發明說明 (24)

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及R₂如式I中定義。

下列其他化合物，式VII之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

(1R,5R)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

五、發明說明 (25)

(1R,5R)-6-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-6-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

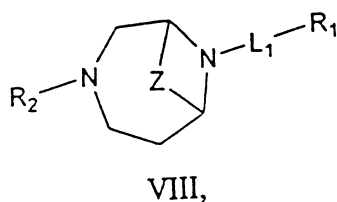
(1S,5S)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-6-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

(1S,5S)-6-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式VIII之化合物

五、發明說明 (26)



及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂CH₂及CH₂CH₂CH₂；
L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷。

下列其他化合物，式VIII之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

(1R,6S)-9-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

五、發明說明 (27)

(1R,6S)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬

五、發明說明 (28)

烷；

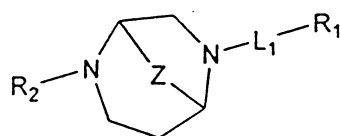
(1S,6R)-9-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

烷；

(1S,6R)-9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；及

(1S,6R)-9-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式IX之化合物



IX,

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

下列其他化合物，式IX之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

(1R,5S)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-6-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

五、發明說明(29)

烷；

(1R,5S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

(1R,5S)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；及

(1R,5S)-6-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷。

(1R,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-6-(3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1S,5R)-6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1S,5R)-6-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

(1S,5R)-6-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1S,5R)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

五、發明說明 (30)

(1S,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

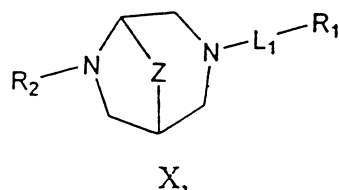
(1S,5R)-6-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-6-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

(1S,5R)-6-(3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式X之化合物



及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及R₂如式I中定義。

下列其他化合物，式X之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

(1R,5R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

五、發明說明 (31)

烷；

(1R,5R)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

(1R,5R)-3-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5R)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-3-(5-乙炔基-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

(1R,5R)-3-(5-氰基-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5R)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1R,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5R)-3-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛

烷；

(1S,5S)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]

辛烷；

五、發明說明 (32)

(1S,5S)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(5-乙炔基-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

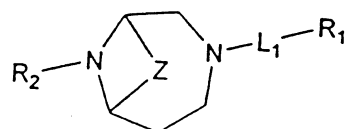
(1S,5S)-3-(5-氟基-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

(1S,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

(1S,5S)-3-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式XI之化合物



XI,

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂CH₂及CH₂CH₂CH₂；

L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

五、發明說明 (33)

9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；及
3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷。

下列其他化合物，式XI之代表，可由熟習技藝人士使用
已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成
化學方法製備。

(1R,6S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1R,6S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1R,6S)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]
壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1R,6S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1R,6S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1R,6S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]
壬烷；

(1R,6S)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1R,6S)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

五、發明說明 (34)

(1R,6S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

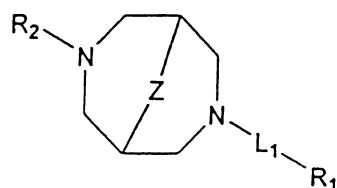
(1S,6R)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；及

(1S,6R)-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷。

在本發明之一另具體實施例中，揭示下式XII之化合物

五、發明說明 (35)



XII,

及其醫藥可接受鹽，其中Z係選自CH₂及CH₂CH₂；L₁，R₁及R₂如式I中定義。

此具體實施例之代表性化合物包括，但不限於：

3-(3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；及

3-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷。

下列其他化合物，式XII之代表，可由熟習技藝人士使用已知之合成化學方法或由使用本文圖及實例中所述之合成化學方法製備。

3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(6-氟-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；

3-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷；及

3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷。

本發明之另一具體實施例係關於醫藥組合物，包含治療

五、發明說明 (36)

有效量之式I化合物或其醫藥可接受鹽與一種醫藥可接受載劑組合。

本發明之另一具體實施例係關於一種選擇性控制哺乳類神經傳導物釋放之方法，包含對於需要該治療之哺乳類施用治療有效量之式I化合物。

本發明之另一具體實施例係關於一種治療哺乳類疾病，如阿滋海默症，巴金森氏症，記憶功能不良，杜萊德氏(Tourette's)徵候群，睡眠異常，注意力缺乏過動症，神經變性，發炎，神經保護，肌萎縮性側索硬化，焦慮，抑鬱，躁狂，精神分裂症，厭食及其他飲食異常，AIDS-引發之癡呆，癲癇，尿失禁，克隆氏(Crohn's)病，偏頭痛，經前徵候群，勃起功能不良，物質濫用，抽煙停止，發炎性腸徵候群，及疼痛，之方法，包含對於需要該治療者施用治療有效量之式I化合物。

術語之定義

本說明書及申請專利範圍中所用之下列術語具有下列意義。

本文中所用之術語「烯基」表含有2至6個碳及含有至少一個碳-碳雙鍵由移除二個氫原子所形成之直鏈或分支鏈烴。烯基之代表實例包括，但不限於，乙烯基，2-丙烯基，2-甲基-2-丙烯基，3-丁烯基，及4-戊烯基。

本文中所用之術語「烷氧基」表本文中所定義之烷基經由一個本文中所定義之氧基接於母分子部份。烷氧基之代表實例包括，但不限於，甲氧基，乙氧基，丙氧基，2-丙

五、發明說明 (37)

氧基，丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，及己氧基。

本文中所用之術語「烷氧基烷氧基」表本文中所定義之烷氧基經由另一個本文中所定義之烷氧基接於母分子部份。烷氧基烷氧基之代表實例包括，但不限於，第三丁氧基甲氧基，2-乙氧基乙氧基，2-甲氧基乙氧基，及甲氧基甲氧基。

本文中所用之術語「烷氧基烷基」表本文中所定義之烷氧基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。烷氧基烷基之代表實例包括，但不限於，第三丁氧基甲基，2-乙氧基乙基，2-甲氧基乙基，及甲氧基甲基。

本文中所用之術語「烷氧基羰基」表本文中所定義之烷氧基經由一個本文中所定義之羰基接於母分子部份。烷氧基羰基之代表實例包括，但不限於，甲氧基羰基，乙氧基羰基，及第三丁氧基羰基。

本文中所用之術語「烷氧基羰基烷基」表本文中所定義之烷氧基羰基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。烷氧基羰基烷基之代表實例包括，但不限於，3-甲氧基羰基丙基，4-乙氧基羰基丁基，及2-第三丁氧基羰基乙基。

本文中所用之術語「烷基」表含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烴。烷基之代表實例包括，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，異戊基，及新戊基。

本文中所用之術語「烷基羰基」表本文中所定義之烷基

五、發明說明(38)

經由一個本文中所定義之羰基接於母分子部份。烷基羰基之代表實例包括，但不限於，乙醯基，1-氧丙基，2,2-二甲基-1-氧丙基，1-氧丁基，及1-氧戊基。

本文中所用之術語「烷氧羰基氧基」表本文中所定義之烷基羰基經由一個本文中所定義之氧基接於母分子部份。烷基羰基氧基之代表實例包括，但不限於，乙醯基氧基，乙基羰基氧基，及第三丁基羰基氧基。

本文中所用之術語「烷基硫基」表本文中所定義之烷基經由一個本文中所定義之硫基接於母分子部份。烷基硫基之代表實例包括，但不限於，甲基硫基，乙基硫基，第三丁基硫基，及己基硫基。

本文中所用之術語「炔基」表含有2至10個碳原子及含有至少一個碳-碳三鍵之直鏈或分支鏈烴。炔基之代表實例包括，但不限於，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，3-丁炔基，2-戊炔基，及1-丁炔基。

本文中所用之術語「胺基」表 $-NR_{10}R_{11}$ ，其中 R_{10} 及 R_{11} 獨立選自本文中所定義之氫，烷基，烷基羰基，及甲醯基。胺基之代表實例包括，但不限於，胺基，甲胺基，乙基甲胺基，甲基異丙胺基，二甲基胺基，二異丙基胺基，二乙基胺基，甲醯基胺基，及乙醯基乙胺基。

本文中所用之術語「胺基烷基」表本文中所定義之胺基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。胺基烷基之代表實例包括，但不限於，胺基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，4-胺基-1-甲基己基，及2-(二甲基胺基)乙

五、發明說明 (39)

基。

本文中所用之術語「胺基羰基」表本文中所定義之胺基經由一個本文中所定義之羰基接於母分子部份。胺基羰基之代表實例包括，但不限於，胺基羰基，二甲胺基羰基，及乙基甲胺基羰基。

本文中所用之術語「胺基羰基烷基」表本文中所定義之胺基羰基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。胺基羰基烷基之代表實例包括，但不限於，2-(胺基羰基)乙基，3-(二甲胺基羰基)丙基，及乙基甲胺基羰基甲基。

本文中所用之術語「胺基磺醯基」表本文中所定義之胺基經由一個本文中所定義之磺醯基接於母分子部份。胺基磺醯基之代表實例包括，但不限於，胺基磺醯基，二甲胺基磺醯基，及乙基甲胺基磺醯基。

本文中所用之術語「羰基」表-C(O)-基。

本文中所用之術語「羧基」表-CO₂H基。

本文中所用之術語「羧基烷基」表本文中所定義之羧基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。羧基烷基之代表實例包括，但不限於，羧基甲基，2-羧基乙基，及3-羧基丙基。

本文中所用之術語「氰基」表-CN基。

本文中所用之術語「氰基烷基」表本文中所定義之氰基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。氰基烷基之代表實例包括，但不限於，氰基甲基，2-氰基乙基，及3-氰基丙基。

五、發明說明 (40)

本文中所用之術語「甲醯基」表-C(O)H基。

本文中所用之術語「甲醯基烷基」表本文中所定義之甲醯基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。甲醯基烷基之代表實例包括，但不限於，甲醯基甲基，及2-甲醯基乙基。

本文中所用之術語「鹵」或「鹵素」表-Cl，-Br，-I或-F。

本文中所用之術語「鹵烷氧基」表至少一個如上述定義之鹵素經由一個本文中所定義之烷氧基接於母分子部份。鹵烷氧基之代表實例包括，但不限於，氯甲氧基，2-氯乙氧基，三氯甲氧基，及五氯乙氧基。

本文中所用之術語「鹵烷基」表至少一個如上述定義之鹵素經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。鹵烷基之代表實例包括，但不限於，氯甲基，2-氯乙基，三氯甲基，五氯乙基，及2-氯-3-氯戊基。

本文中所用之術語「羥基」表-OH基。

本文中所用之術語「羥基烷基」表本文中所定義之羥基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。羥基烷基之代表實例包括，但不限於，羥基甲基，2-羥基乙基，及3-羥基丙基。

本文中所用之術語「巰基」表-SH基。

本文中所用之術語「巰基烷基」表本文中所定義之巰基經由一個本文中所定義之烷基接於母分子部份。巰基烷基之代表實例包括，但不限於，2-巰基乙基，及3-巰基丙基。

五、發明說明 (41)

本文中所用之術語「N-保護基」或「氮-保護基」表在合成程序期間用以保護一個胺基對抗不欲反應之基。N-保護基包含胺基甲酸酯，鹽胺，烷基衍生物，胺基縮醛衍生物，N-苯甲基衍生物，亞胺衍生物，烯胺衍生物，及N-雜原子衍生物。較佳之N-保護基為甲鹽基，乙鹽基，苯甲鹽基，三甲基乙鹽基，苯基磺鹽基，苯甲基，三苯基甲基(三苯甲基)，第三丁氧基羰基(Boc)，苯甲基氧基羰基(Cbz)。一般所用之N-保護基揭示於T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)。

本文中所用之術語「硝基」表-NO₂基。

本文中所用之術語「氧基」表-O-基。

本文中所用之術語「磺鹽基」表-SO₂-基。

本文中所用之術語「硫基」表-S-基。

本發明化合物可以立體異構物存在，其中有不對稱或對掌中心存在。這些立體異構物為"R"或"S"，依對掌碳原子之取代基之組態而定。本文中所用之術語"R"及"S"為組態，如 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30中所定義。式(I)中所示二個橋基頭碳原子之立體化學可獨立為(R)或(S)，除非特別說明。本發明包括各種立體異構物及其混合物，特別包括在本發明之範圍內。立體異構物包括對映體，非對映體，及對映體或非對映體之混合物。本發明化合物之各立體異構物可由商業上可得之含

五、發明說明(42)

有不對稱或對掌中心之起始物質合成而製備，或由消旋混合物製備，然後以熟習技藝人士周知之技術解析。這些解析方法之實例為(1)對映體之混合物附著於對掌性輔助物，生成之非對映體之混合物以再結晶或層析分離，及光學純產物由輔助物釋出，或(2)光學對映體之混合物在對掌性層析管柱上直接分離。

本發明化合物可以無機或有機酸衍生之醫藥可接受鹽之形式使用。術語「醫藥可接受鹽」意為在正確醫藥判斷範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，無不當毒性，刺激，過敏反應等，具有合理之有利/危險比例之鹽。

醫藥可接受鹽在此技藝中眾所周知。例如，S.M. Berge et al. 於 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 以下詳細述及醫藥可接受鹽。該鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備，或由自由鹼官能基與適合有機酸反應製備。酸加成鹽之代表包括，但不限於，醋酸鹽，己二酸鹽，海藻酸鹽，檸檬酸鹽，天冬胺酸鹽，苯甲酸鹽，苯磺酸鹽，硫酸氫鹽，丁酸鹽，樟腦二酸鹽，樟腦磺酸鹽，二葡萄糖酸鹽，甘油磷酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，反丁烯二酸鹽，鹽酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥基乙磺酸鹽，乳酸鹽，順丁烯二酸鹽，甲磺酸鹽，菸鹼酸鹽，2-萘磺酸鹽，草酸鹽，軟脂酸鹽(palmitoate)，果凍酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，苦味酸鹽，三甲基乙酸鹽，丙酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，硫氰酸鹽，磷酸鹽，麩胺酸

五、發明說明(43)

鹽，碳酸氫鹽，對-甲苯磺酸鹽，及十一酸鹽。鹼性含氮基亦可以如低烷基鹵化物，如甲基，乙基，丙基，及丁基鹵化物，溴化物，及碘化物；二烷基硫酸鹽，如二甲基，二乙基，二丁基，及二戊基硫酸鹽；長鏈鹵化物，如癸基，月桂基，肉豆蔻基，及硬脂基鹵化物，溴化物，及碘化物；芳基烷基鹵化物，如苯甲基及苯乙基溴化物等四級化。因此，獲得水或油溶性或可分散產物。可用於形成醫藥可接受酸加成鹽之酸之實例包括無機酸，如鹽酸，氫溴酸，硫酸，及磷酸，有機酸，如醋酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，4-甲基苯磺酸，琥珀酸，及檸檬酸。

鹼加成鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間由含羧酸基者與適合鹼如醫藥可接受之金屬陽離子之氫氧化物，碳酸鹽，或碳酸氫鹽，或與氨，或與有機一級，二級，或三級胺當場製備。醫藥可接受鹽包括，但不限於，鹼金屬或鹼土金屬陽離子，如鋰，鈉，鉀，鈣，鎂，及鋁等，及無毒性四級氮及胺陽離子，包括銨，四甲基銨，四乙基銨，甲基胺，二甲基胺，三甲基胺，三乙基胺，二乙基胺，乙基胺等鹽。其他可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙二胺，乙醇胺，二乙醇胺，六氫吡啶，六氫吡啶等。

簡寫

下列圖及實例之說明中所用之簡寫為：Ac為乙酰基；AcOH為醋酸；BINAP為2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘；Boc為第三丁氧基羰基；(Boc)₂O為二碳酸二第三丁酯；dba為二

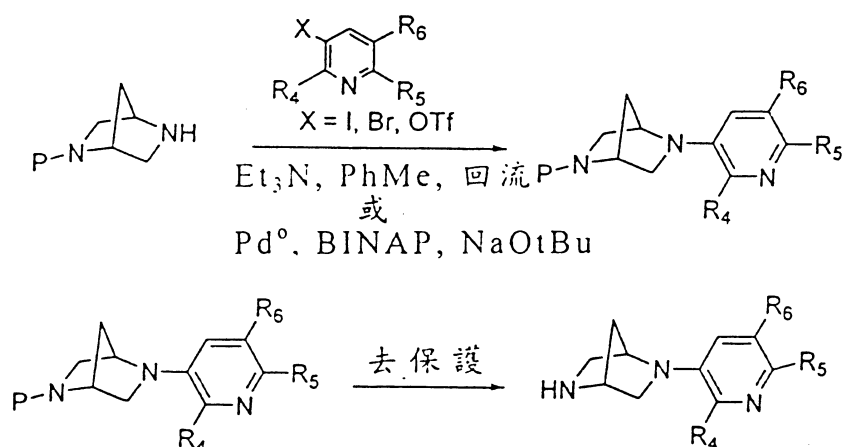
五、發明說明 (44)

苯亞甲基丙酮；DMF為N,N-二甲基甲醯胺；dppf為1,1'-雙(二苯膦)二(環戊二烯)亞鐵；EtOAc為醋酸乙酯；Et₂O為乙醚；EtOH為乙醇；eq為當量；福馬林為甲醛(37%重量比)於水中之溶液；HPLC為高壓液相層析；LAH為氫化鋁鋰；MeOH為甲醇；Tf為SO₂CF₃；TFA為三氟醋酸；THF為四氫呋喃；TMS為三甲基矽烷基；及TsOH為對-甲苯磺酸一水合物。

本發明化合物之製備

本發明之化合物及製法將由下列例示可製備本發明化合物之方式之合成圖及方法而較為明瞭。

圖 1



本發明之化合物可根據圖1所示之一般方式製備。經適當保護之雙環二胺，如圖1所示，其中P為氮-保護基，如烷基，苯甲基，或Boc，可與一種鹵化雜環，其中R₄，R₅，及R₆如式I中定義，在一種胺鹼存在下偶合。或者，較少反應性之雜環可使用 Wagaw, S. and Buchwald, S.L., J.

五、發明說明 (45)

Org. Chem. 1996, 61, 7240-7241; Bryant, H.Y. and Buchwald, S.L., Journal of Organometallic Chemistry (1999) 576, 125-146 中所述之程序偶合。在標準條件下去保護，獲得所欲化合物。二吡雙環庚烷可如實例 1，2，15 及 16 中一般教導及說明製備。二吡雙環辛烷可如實例 10，35，42，49，59 及 60 中一般教導及說明製備。二吡雙環壬烷可如實例 36，56 及 57 中一般教導及說明製備。熟習技藝人士可明瞭，較大二吡雙環化合物(例如癸烷等)之製備可由本文中所示之圖及實例以及一般合成方法製備。

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

圖 2

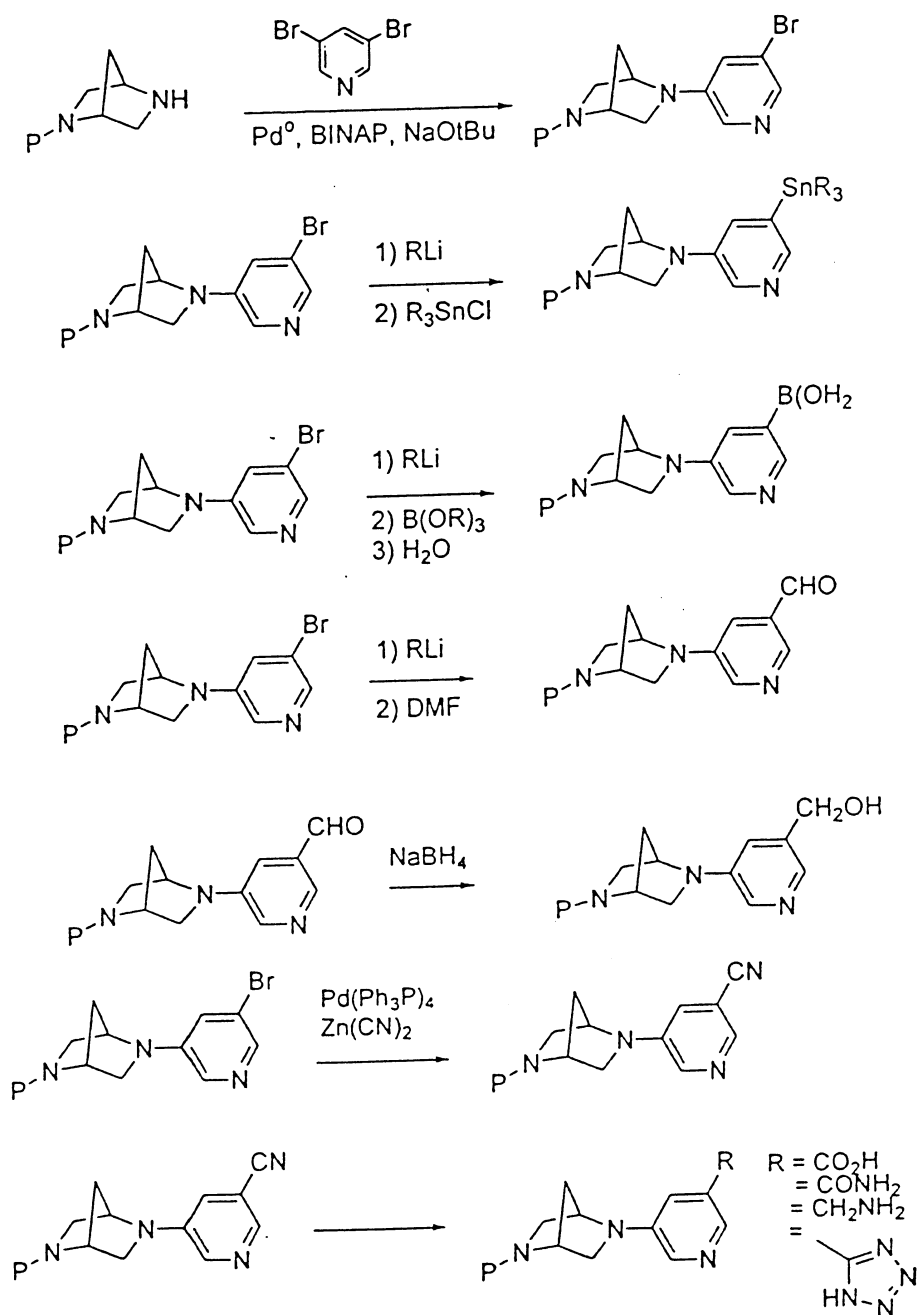
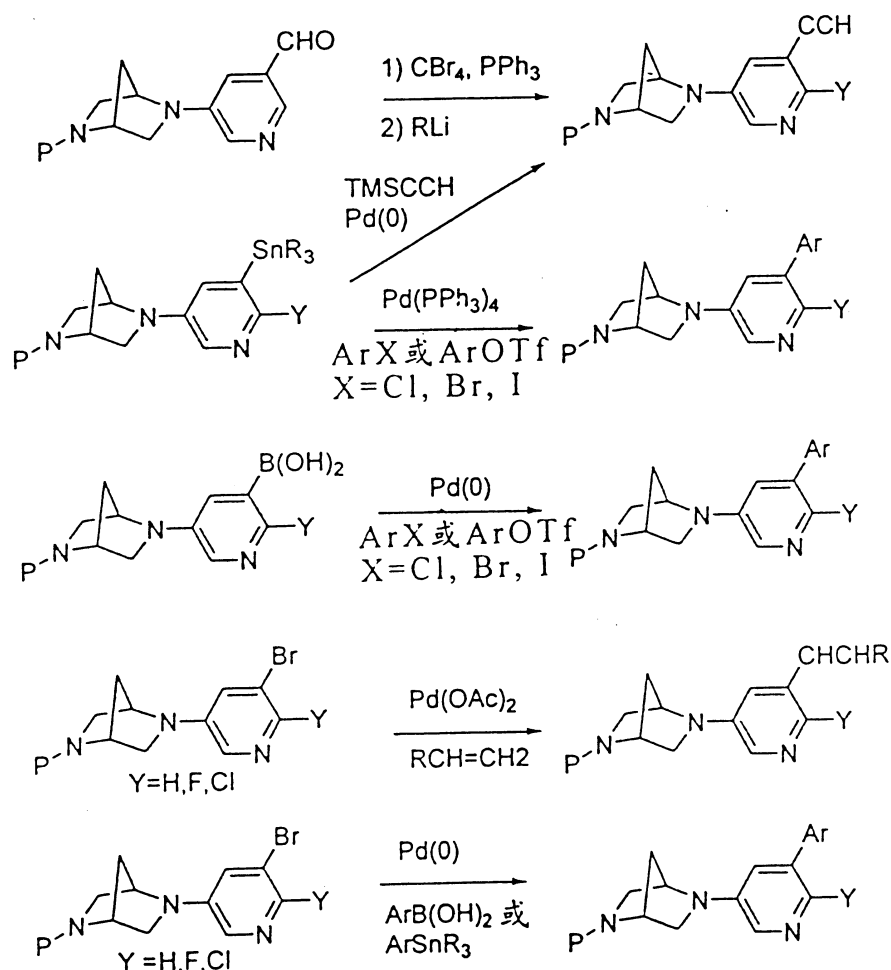


圖 2 中所示之轉變作用產生之化合物可再處理，產生其他 5-經取代之吡啶。例如，腈完全或部份水解，分別產生

五、發明說明 (47)

羧酸及醯胺。腈還原，獲得胺，其以 TMSN_3 在 Bu_2O 存在下環化，如 Wittenberger and Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139 中所述，獲得四唑基衍生物。醛可轉化為肟及腙，或接受還原胺化條件，產生各種經取代之胺基甲基化合物。醛經 Grignard 反應，產生各種經取代之羥基甲基類似物。

圖 3

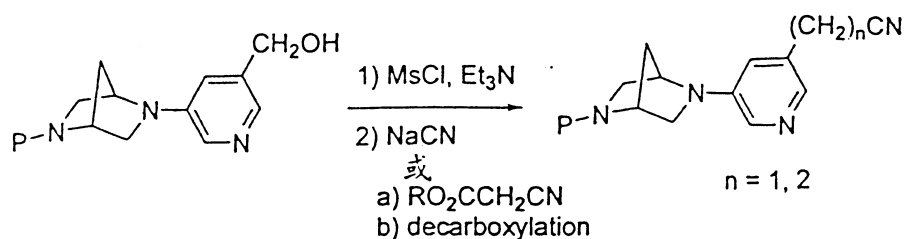


醛，如圖 3 所示，可使用 Tetrahedron Lett. (1972), 3769-3772 中述之程序處理成末端炔。其他處理可由錫及硼酸衍

五、發明說明 (48)

生物，如圖2，其可使用過渡金屬催化與各種芳基及乙烯基鹵化物及磺酸酯偶合(例如Stille及Suzuki偶合)。5-溴衍生物可與烯及炔(Heck偶合)，芳基及乙烯基錫烷及硼酸(Stille及Suzuki偶合)進行各種Pd催化之偶合，以及烷氧基羰基化。

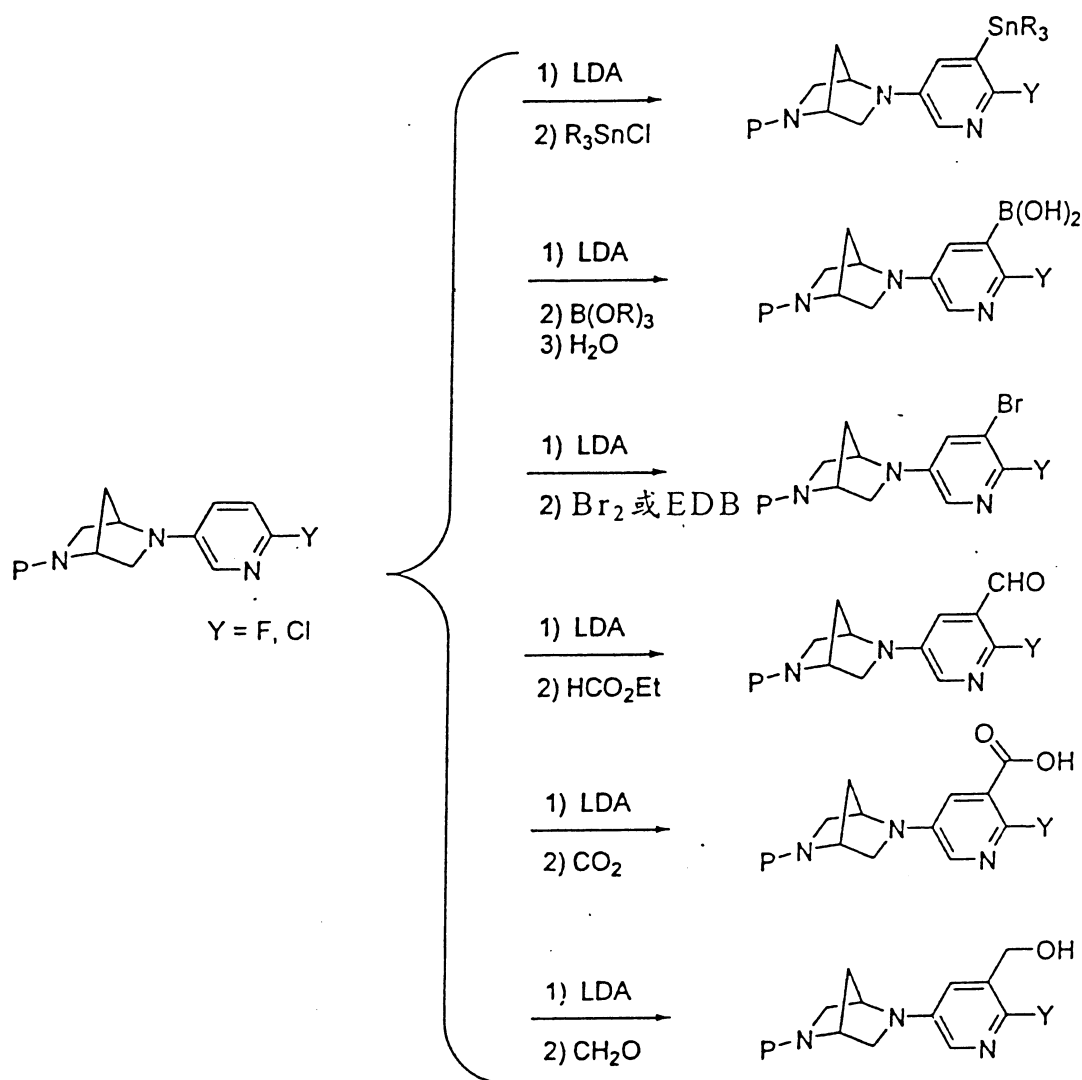
圖 4



鏈延長(CN置換，丙二酸酯合成)可如圖4中所述進行，產生申請專利範圍中所包含之取代型式範圍。

五、發明說明 (49)

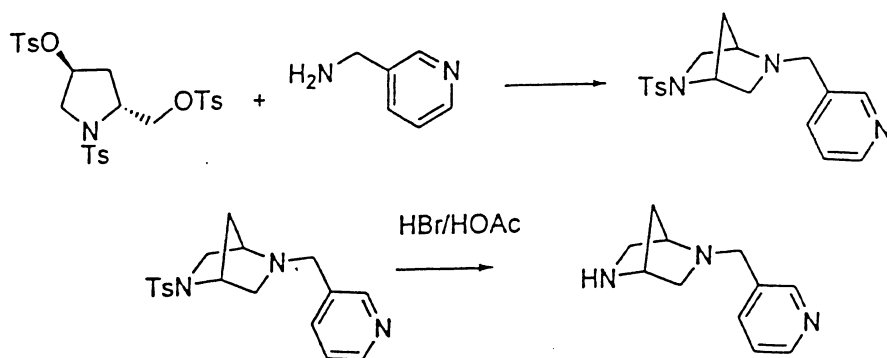
圖 5



在雜環之第6位經鹵素取代之情況，另一種官能基化第5位之方法涉及鄰位金屬化，根據Gribble et al., Tetrahedron Lett. (1980) 21, 4137。金屬化種類可以各種親電子劑捕捉，如圖5中例示，產生中間物，其再如圖3及4中所述處理。

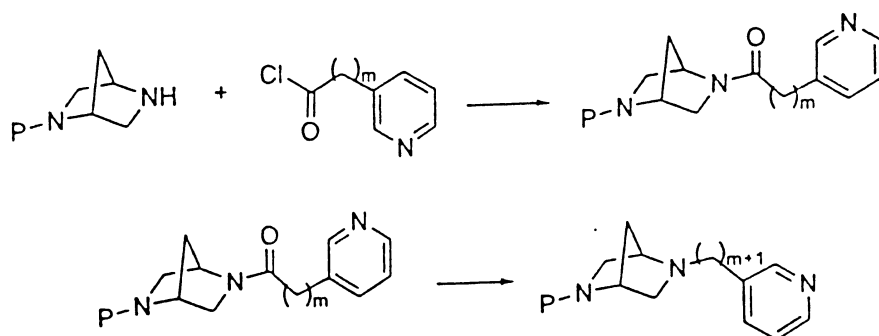
五、發明說明 (50)

圖 6



具有 1-5 個亞甲基在芳族雜環及二吡雙環系統間之化合物可依據圖 6 中所述之程序製備。胺基烷基雜環，使用標準合成化學方法製備或由商業上購買，可與單環前驅物縮合，產生 N-經取代之二吡雙環系統。例如，(3S,5R)-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3-[(4-甲基苯基)磺醯基氧基]-5-[(4-甲基苯基)磺醯基氧基甲基]吡咯啉，如 J. Med. Chem., (1990), 33, 1344 中所述製備，可與胺基烷基雜環縮合，產生 N-經取代之 [2.2.1] 二吡雙環系統，移除保護基，例如以 HBr/HOAc ，產生所欲化合物。其他間隔基長度可由起始之胺基烷基雜環直接改變。

圖 7



五、發明說明 (51)

圖 7 述及另一種製備具有 1-5 個亞甲基在芳族雜環及二吡雙環系統間之化合物之方法。單一保護之二吡雙環系統可以適當雜環鹼基氯或酞鹼化，然後生成之鹼胺使用熟習技藝人士所知之標準方法還原，產生所欲之鏈延長化合物。

提供下列實例以說明本發明之較佳具體實施例及利用性，並非用以限制本發明，除非另外述於申請專利範圍中。

實例 1

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 1A

(1S,4S)-5-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧

酸第三丁酯

在一乾燥，經氮沖洗之燒瓶中，(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(330毫克，1.6毫莫耳)，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，於無水甲苯(6毫升)中以 2-氯-5-碘吡啶(383毫克，1.6毫莫耳)，可如 Tetrahedron Lett., (1993), 34, 7493-7496 中所述獲得，Pd₂(dba)₃ (156毫克，0.16毫莫耳)，BINAP (212毫克，0.34毫莫耳)，及第三丁醇鈉(230毫克，2.4莫耳)處理。混合物在 70 °C 加熱 24 小時。反應混合物倒入乙醚(10毫升)中，依序以 1N HCl，飽和 NaHCO₃，及鹽水洗。有機相乾燥(MgSO₄)，在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO₂ 上純化，以醋酸乙酯：己烷(1:1)溶離，獲得標題化合物(300毫克，58%產

五、發明說明 (52)

率)，呈淡褐色固體。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.41 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.93-2.05 (m, 2H), 3.14 (d, $J=14.7$ Hz, 0.5H), 3.35 (d, $J=14.7$ Hz, 0.5H), 3.42 (m, 2H), 3.57 (d, 8.45 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.53 (s, 0.5H), 4.65 (s, 0.5H), 6.82 (dd, $J=2.94, 8.83$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 1 B

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 1 A 之產物 (1S,4S)-5-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯 (386 毫克, 1.25 毫莫耳) 裝入一個乾燥, 經氮沖洗之燒瓶中, 無水乙醇 (12 毫升) 加入。溶液冷卻至 0°C , 以 4N HCl/二氧陸園 (1.3 毫升) 處理。混合物加熱至周圍溫度歷 0.5 小時, 溶劑在減壓下移除, 殘餘物在 SiO_2 上純化, 以 10% MeOH/ CH_2Cl_2 /1% NH_4OH 溶離, 獲得標題化合物 (202 毫克, 77% 產率), 呈自由鹼。自由鹼與對-甲苯磺酸 (1 當量) 合併, 由乙醇/醋酸乙酯中再結晶, 獲得標題化合物。 ^1H NMR (自由鹼, CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.91-2.13 (AB 四重線, $J=17.6, 40.7$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.63 (dd, $J=2.0, 11.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=3.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 227 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}\cdot 1.25$ TsOH 之分析計算值 C, 52.92; H, 5.21; N, 9.69。實測值 C, 52.92; H, 5.35; N,

五、發明說明 (53)

9.64。

實例 2(1S,4S)-2-(6-氯-3-嗒吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)實例 2 A(1S,4S)-5-(6-氯-3-嗒吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(342毫克, 1.7毫莫耳), 如J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611中所述製備, 於無水甲苯(8.5毫升)中以3,6-二氯嗒吡(256毫克, 1.7毫莫耳, Aldrich Chemical Company)及三乙胺(0.24毫升, 170毫克, 1.7毫莫耳)處理。反應混合物加熱至回流歷16小時, 在減壓下濃縮, 殘餘物在SiO₂上純化(5% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH), 獲得標題化合物(432毫克, 81%產率), 呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.91-2.05 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.54-3.60 (m, 1H), 4.57 (s, 0.5H), 4.70 (s, 0.5H), 4.92 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 6.59 (d, J=9.20 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.56 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 311 (M+H)⁺, 328 (M+NH₄)⁺。

實例 2 B(1S,4S)-2-(6-氯-3-嗒吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 2 A 之產物(432毫克, 1.4毫莫耳)於EtOH (14毫升)中

五、發明說明 (54)

在 0 °C 以 4M HCl/二氧陸園 (1.4 毫升) 處理。反應混合物加熱至周圍溫度，在減壓下濃縮，殘餘物在 SiO₂ 上純化 (10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，獲得自由鹼 (231 毫克，79% 產率)。自由鹼以對-甲苯磺酸 (3 當量) 處理，生成之鹽由乙醇/醋酸乙酯中再結晶。¹H NMR (自由鹼，CDCl₃，300 MHz) δ 2.23 (d, J=11.77 Hz, 1H), 2.38 (d, J=11.77 Hz, 1H), 3.54 (AB 四重線, J=11.77, 24.27 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.56 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.92 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 211 (M+H)⁺, 228 (M+NH₄)⁺; C₉H₁₁N₄Cl•2.65 TsOH•1.05 H₂O，之分析計算值 C, 48.24; H, 5.04; N, 8.17。實測值 C, 48.29; H, 5.38; N, 8.18。

實例 3

(1S,4S)-2-(6-胺基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

三鹽酸鹽實例 3 A

(1S,4S)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-

羧酸第三丁酯

5-溴-2-硝基吡啶，如 J. Am. Chem. Soc., (1945) 67, 668 中所述製備，及 (1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，根據實例 2 A 之程序偶合，獲得標題化合物。

實例 3 B

(1S,4S)-2-(6-胺基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

三鹽酸鹽

五、發明說明 (55)

實例3A之產物於甲醇：乙醇(1:1)中以10% Pd/C在氬氣壓(1 atm)下處理14小時。混合物過濾，濃縮，殘餘物以HCl/醚處理，獲得標題化合物(65%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.00 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 7.00 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (br s, 2H, 可交換), 7.70 (d, J=6.3 Hz, 1H), 9.40 (br s, 1H, 可交換), 9.80 (br s, 2H, 可交換), 13.0 (br s, 1H, 可交換)。

實例4

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例4A

(1S,4S)-5-(6-氯-5-甲基-3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3,6-二氯-4-甲基噻吡 (Aldrich Chemical Company) 及 (1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，如實例2A 中所述處理，獲得標題化合物(56%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.41 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.53-3.60 (m, 1H), 4.56 (s, 0.5H), 4.69 (s, 0.5H), 4.90 (s, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 6.48 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 325 (M+H)⁺。

實例4B

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚

五、發明說明 (56)

烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例4A之產物如實例2B中所述處理，獲得標題化合物(81%產率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.84 (d, $J=10.29$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J=9.93$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.58 (dd, $J=2.21, 9.56$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 4.76-4.88 (m, 1H), 6.94 (s, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 242 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}\cdot 2.0 \text{ TsOH}$ 之分析計算值C, 50.63; H, 5.13; N-9.70。實測值C, 50.32; H, 5.15; N, 9.82。

實例5(1S,4S)-2-(6-氯-3-噻吡基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸鹽

實例2B之產物(1.0當量)於福馬林(0.1 M)中以 NaCNBH_3 (1.2當量)在 0°C 處理。反應混合物加熱至周圍溫度，攪拌12小時。反應混合物以飽和 K_2CO_3 淬火，以 CH_2Cl_2 萃取，乾燥(MgSO_4)，在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上純化(10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\% \text{ NH}_4\text{OH}$)，獲得自由鹼，呈無色油(87%產率)。自由鹼以對-甲苯磺酸(1.5當量)處理，生成之鹽由乙醇/醋酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物。 ^1H NMR(自由鹼， CD_3OD , 300 MHz) δ 2.33 (d, $J=10.30$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50 (d, $J=11.77$ Hz, 1H), 2.98-3.01 (m, 1H), 3.71-3.87 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 7.54 (d, $J=10.26$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.09$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 242 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}\cdot 0.95 \text{ TsOH}\cdot 0.60 \text{ H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 50.11; H, 5.51; N, 14.04。實測值C, 50.21; H, 5.76; N,

五、發明說明 (57)

13.98。

實例 6(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-噻吡基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 4B 之產物如實例 5 中所述處理，獲得標題化合物 (39% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.89 (d, J=9.93 Hz, 1H), 2.05 (d, J=9.93 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.76 (d, J=9.56 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=1.83, 5.14 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=2.21, 9.56 Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 2H), 4.80 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺, 256 (M+NH₄)⁺; C₁₁H₁₅N₄Cl·2.2 TsOH·1.80 H₂O 之分析計算值: C, 48.65; H, 5.62; N, 8.48。實測值 C, 48.61; H, 5.50; N, 8.53。

實例 7(1S,4S)-2-(4-氯-1-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)實例 7A(1S,4S)-5-(4-氯-1-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

1,4-二氯吡啶 (Aldrich Chemical Company) 及 (1S,4S)-2,5-二吡雙環 [2.2.1] 庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，如實例 2A 中所述處理，獲得標題化合物 (62% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.44 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.95-2.08 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.64 (d, J=8.47 Hz, 0.5H), 3.75 (d, J=8.81 Hz, 0.5H),

五、發明說明 (58)

3.91 (d, $J=10.51$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=2.03, 6.78$ Hz, 1H), 4.59 (br s, 0.5H), 4.69 (br s, 0.5H), 5.15 (s, 1H), 7.26-7.81 (m, 2H), 8.04-8.12 (m, 1H), 8.21 (dd, $J=1.70, 7.80$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 361 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 7B

(1S,4S)-2-(4-氯-1-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 7A 之產物根據實例 2B 中所述之程序處理，獲得標題化合物 (83% 產率)。¹H NMR (自由鹼, CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.91 (d, $J=9.93$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=9.93$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=1.84, 8.45$ Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.21 (dd, $J=2.21, 9.19$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.76-7.94 (m, 2H), 8.06 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.56$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl} \cdot 2.105 \text{ TsOH} \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 53.08; H, 4.87; N, 8.94。實測值 C, 53.14; H, 5.24; N, 8.87。

實例 8

(1S,4S)-2-(4-氯-1-吡啶基)-5-甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚

烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 7B 之產物根據實例 5 中所述之程序處理，獲得標題化合物 (53% 產率)。¹H NMR (自由鹼, CD_3OD , 300 MHz) δ 2.34 (s, 3H), 2.54 (d, $J=8.47$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=10.51$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=11.19$ Hz, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 4.59-4.66 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.23 (t, $J=7.80$ Hz,

五、發明說明 (59)

1H), 8.38-8.46 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 275 (M+H)⁺; C₁₄H₁₅N₄Cl•2.0 TsOH之分析計算值: C, 54.52; H, 5.50; N, 9.05。實測值C, 54.18; H, 4.98; N, 9.08。

實例 9

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-嗒吡基)-2,5-二吡雙環

[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 9 A

(1S,4S)-5-[6-氯-5-(甲氧基羰基)-3-嗒吡基]-2,5-二吡雙環

[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

3,6-二氯嗒吡-4-羧酸甲酯及(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611中所述製備，如實例2A中所述處理，獲得標題化合物(41%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 1.90-2.11 (m, 2H), 2.86 (d, J=9.93 Hz, 1H), 3.40-3.62 (m, 2H), 3.72 (d, J=9.90 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.51 (s, 0.5H), 4.63 (s, 0.5H), 5.05-5.15 (m, 1H), 7.49 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 368 (M+H)⁺。

實例 9 B

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-嗒吡基)-2,5-二吡雙環

[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例9A之產物根據實例2B中所述之程序處理，獲得標題化合物(73%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.88 (d, J=10.29 Hz, 1H), 2.01 (d, J=9.92 Hz, 1H), 2.81 (d, J=9.92 Hz, 1H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.76 (dd, J=2.21, 9.93 Hz, 1H),

五、發明說明 (60)

3.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 7.48 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺; C₁₁H₁₃N₄O₂Cl•2.5 TsOH•1.1 H₂O之分析計算值: C, 47.61; H, 4.93; N, 7.79。實測值C, 47.61; H, 5.07; N, 7.75。

實例 10

3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷

二鹽酸鹽實例 10A

3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第

三丁酯

3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(0.4克, 1.9毫莫耳), 如 J. Med. Chem., (1998) 41, 674 中所述製備, 5-溴-2-硝基吡啶(0.43克, 2.27毫莫耳), 如 J. Am. Chem. Soc., (1945) 67, 668 中所述製備, 及三乙胺(0.23克, 2.27毫莫耳)於甲苯(10毫升)中在回流加熱14小時。在溶劑蒸發後, 三乙胺(0.23克)加入, 混合物再於140°C加熱2小時。殘餘物在SiO₂上純化(CH₂Cl₂:EtOAc 9:1), 獲得標題化合物。

實例 10B

3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷

二鹽酸鹽

實例10A之產物以1M HCl/醚處理, 獲得標題化合物(55%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.9-2.0 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.00 (d, J=11 Hz, 2H), 4.20 (br s, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 2H), 9.6-9.7 (br s, 3H, 可交換)。

五、發明說明 (61)

實例 113-(6-胺基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷三鹽酸鹽實例 11A3-(6-胺基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯

實例 10A 之產物 (200 毫克) 以 10% Pd/C (20 毫克) 於甲醇：乙醇之 1:1 混合物 (5 毫升) 中在氫氣壓 (1 atm) 下處理。在過濾移除催化劑後，濾液濃縮，殘餘物以乙醚碾製，獲得標題化合物，呈紫羅蘭色固體。

實例 11B3-(6-胺基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷三鹽酸鹽

實例 11A 之產物以 1M HCl/醚處理，獲得標題化合物 (72% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.00 (s, 4H), 3.2 (d, J=11 Hz, 2H), 3.4 (s, J=11 Hz, 2H), 4.20 (br s, 2H), 5.80 (s, 2H, 可交換), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.80 (br s, 2H, 可交換), 7.9-8.0 (m, 1H), 9.10 (br s, 2H, 可交換)。

實例 123-(6-氯-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽

實例 11A 之產物 (0.03 克，0.103 毫莫耳) 於 12M HCl (0.13 毫升) 中以亞硝酸鈉 (10 毫克，0.129 毫莫耳) 在 0 °C 處理。反應混合物加熱至周圍溫度，攪拌過夜。混合物由加入

五、發明說明 (62)

NaHCO₃中和，然後以CH₂Cl₂萃取。萃取物乾燥(Na₂SO₄)，在減壓下濃縮，殘餘物在SiO₂上純化(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，獲得自由鹼。自由鹼以1M HCl/醚處理，獲得標題化合物(43%產率)。¹H NMR自由鹼(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.8 (m, 4H), 2.1 (br s, 1H, 可交換), 3.0 (d, K=11Hz, 2H), 3.4-3.7 (br s, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.9 (m, 1H)。

實例 133-(3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽

實例12之產物如實例11A中所述處理。粗產物在SiO₂上純化(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，然後以1M HCl/醚處理，獲得標題化合物(40%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.20 (br s, 4H) 3.5 (d, J=11 Hz, 2H), 4.00 (d, J=11 Hz, 2H), 4.4 (br s, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 2H), 8.5 (d, J=3.6 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺。

實例 143-(3-嗒吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽

3-(6-氯-3-嗒吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷，如J. Med. Chem., (1998) 41, 674中所述製備，根據實例11A中所述之程序氫化。粗產物在SiO₂上純化(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，然後以1M HCl/醚處理，獲得標題化合物(40%產率)。¹H NMR(自由鹼，CDCl₃, 300 MHz) δ 1.9-2.0 (m, 5H), 3.1 (d, J=11 Hz, 2H), 3.70 (br s, 2H), 4.0 (d, J=11 Hz, 2H),

五、發明說明 (63)

6.8 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.2 (dd, $J=8.8, 3.8$ Hz, 1H), 8.6 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 15

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 15A

(1R,4R)-5-苯甲基-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1R,4R)-2-(苯甲基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷二氫溴酸鹽 (12.4克, 35.5毫莫耳), 如 J. Med. Chem., (1990) 33, 1344 中所述製備, 及 K_2CO_3 (16.2克, 117毫莫耳) 於 100 毫升 DMF 中以二碳酸二第三丁酯 (8.1克, 37毫莫耳) 在周圍溫度處理。在攪拌 16 小時後, 混合物過濾, 濾液以水 (500 毫升) 稀釋。混合物以 Et_2O (3×300 毫升) 萃取。萃取物合併, 以 50% 鹽水 (10×20 毫升) 洗, 以 MgSO_4 乾燥, 溶劑在減壓下移除, 獲得標題化合物 (9.7克, 94%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.62 (m, 1H), 1.79 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.07 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 4.16 (d, 9.8 Hz, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H); MS (DCI/ NH_3) m/z 199 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 216 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 15B

(1R,4R)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 15A 之產物 (2克, 6.9毫莫耳) 於 50 毫升 EtOH 中以 10% Pd/C (150 毫克) 在 H_2 氣壓 (1 atm) 下處理 16 小時。混合物過濾, 溶劑在減壓下蒸發, 獲得 1.28 克 (93.4%) 標題化合物。

五、發明說明 (64)

^1H NMR (DMSO- d_6 , MHz) δ 1.39 (s, 9H), 1.54 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.58 (t, $J=9.5$ Hz, H), 2.70-2.81 (M, 2H), 3.50 (dd, $J=10.2, 10.50$, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 4.17 (d, $J=10.17$ Hz, H); MS (DCI/ NH_3) m/z 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 216 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 15C

(1R,4R)-5-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧

酸第三丁酯

實例 15B 之產物 (0.5 克, 2.5 毫莫耳), 2-氯-5-碘吡啶 (0.88 克, 3.35 毫莫耳, 可如 Tetrahedron Lett., (1993), 34, 7493-7496 中所述獲得, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13 克, 0.16 毫莫耳), BINAP (0.22 克, 0.34 毫莫耳), 及第三丁醇鈉 (0.325 克, 3.57 毫莫耳) 於無水甲苯 (10 毫升) 中加熱至 70°C 歷 16 小時。混合物過濾, 在減壓下濃縮, 殘餘物以層析 (矽膠; 己烷: EtOAc, 9:1 至 1:1) 純化, 獲得標題化合物 (0.522 克, 67%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.33-1.38 (m 9H), 2.50 (br s, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.16 (d, $J=10.17$ Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.58 (br, s 1H), 7.11 (dd, $J=3.05, 8.81$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=27.46$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=3.05$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 15D

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 15C 之產物 (478 毫克, 1.5 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (3 毫升)

五、發明說明 (65)

中以三氟醋酸(3毫升)處理。在周圍溫度攪拌1小時後，溶劑移除，殘餘物溶於飽和 Na_2CO_3 (20毫升)中。混合物以 EtOAc (4×20 毫升)萃取，以 MgSO_4 乾燥，在減壓下濃縮，殘餘物純化(SiO_2 ; 10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/1\% \text{NH}_4\text{OH}$)，獲得自由鹼。自由鹼以 TsOH 於熱 EtOAc 中處理，獲得標題化合物(451毫克，71%) $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -8.21$ (c 0.21, MeOH); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.93 (d, $J=11.52$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J=11.19$ Hz 1H), 2.29 (s, 3H), 3.13-3.31 (m, 3H), 3.61 (dd, $J=2.37$, 10.85, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J=3.05$, 8.62 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.82$, 1H), 7.49 (d $J=7.66$ Hz, 2H), 7.85 (d $J=3.39$ Hz, 1H); MS (DCI/NH_3) m/z 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 之分析計算值: C, 53.47; H, 5.28; N, 11.00。實測值C, 53.43; H, 5.36; N, 10.97。

實例 16

(1R,4R)-2-(6-氯-3-嗒咭基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 16A

(1R,4R)-5-(6-氯-3-嗒咭基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧
酸第三丁酯

實例 15B之產物及3,6-二氯嗒咭(購自Aldrich Chemical Co.)如實例 2A中所述處理，獲得標題化合物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.48 (m 9H), 2.93 (br s, 2H), 3.18 (d, $J=12.17\text{Hz}$, 1H), 3.3-3.51 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.49 (m,

五、發明說明 (66)

1H), 4.86 (br, s 1H), 7.12 (m, 1H), 7.51 (d, J=9.49 Hz, 1H);
MS (DCI/NH₃) m/z 311 (M+H)⁺。

實例 16B

(1R,4R)-2-(6-氯-3-嗒咩基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 16A 之產物 (353 毫克, 1.1 毫莫耳) 及對-甲苯磺酸 (660 毫克, 3.5 毫莫耳) 於 EtOAc (10 毫升) 中在 70°C 加熱 1 小時, 然後冷卻至周圍溫度。所獲得之固體以 EtOAc (2×10 毫升), 醚 (2×10 毫升) 洗, 在減壓下乾燥, 獲得標題化合物 (597 毫克, 94.7%)。[α]_D²³+59.3 (c 1.0, MeOH); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.96 (d, J=10.51 Hz, 1H), 2.17 (d, J=10.17 Hz 1H), 2.29 (s, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.79, 4H), 7.21 (d, J=9.41 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.11 Hz, 4H), 7.62 (d, J=9.49 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 211 (M+H)⁺; C₉H₁₁N₄Cl·2C₇H₈O₃S 之分析計算值: C, 49.77; H, 4.90; N, 10.09。實測值: C, 49.77; H, 4.99; N, 9.96。

實例 17

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 17A

(1S,4S)-5-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯, 如 J.

五、發明說明 (67)

Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611中所述製備，及3-溴吡啶(Aldrich Chemical Company)如實例1A中所述處理，獲得標題化合物(99%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.42 (s, 4.5H), 1.48 (s, 4.5H), 1.91-2.03 (m, 2H), 3.14 (d, J=14.7 Hz, 0.5H), 3.23 (d, J=14.7 Hz, 0.5H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.60 (d, 8.45 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.53 (s, 0.5H), 4.67 (s, 0.5H), 6.85 (dd, J=2.94, 8.83 Hz, 1H), 7.09-7.21 (m, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺。

實例17B

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例17A之產物如實例1B中所述處理，獲得標題化合物(65%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 自由鹼, 300 MHz) δ 1.82-1.98 (m, 2H), 3.01 (d, J=12.0 HZ, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.67 (dd, J=2.0, 11.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.82-8.01 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺, 193 (M+NH₄)⁺; C₁₀H₁₃N₃•1.0 TsOH•0.4H₂O之分析計算值: C, 57.58; H, 6.20; N, 11.85。實測值C, 57.85; H, 6.33; N, 11.47。

實例18

(1S,4S)-2-(5-氯-2-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

二鹽酸鹽實例18A

(1S,4S)-5-(5-氯-2-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧

五、發明說明 (68)

酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，及商業上可得之 2,5-二氯吡啶如實例 2A 中所述處理，獲得標題化合物 (99% 產率)。

實例 18B

(1S,4S)-2-(5-氯-2-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

二鹽酸鹽

實例 18A 之產物以 HCl 於醚中處理，獲得二鹽酸鹽。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.00 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.6-4.8 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.8 (dd, J=7.5, 3.1Hz, 1H), 8.2 (d, J=3.1 Hz, 1H), 9.2 (br. s. 1H), 9.8 (br. s., 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 210, 212 (M+H)⁺。

實例 19

3-(5-氯-2-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷

二鹽酸鹽實例 19A

3-(5-氯-2-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三

丁酯

3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1998) 41, 674 中所述製備，及 2,5-二氯吡啶如實例 10A 中所述處理，獲得標題化合物。

實例 19B

3-(5-氯-2-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷

五、發明說明 (69)

二鹽酸鹽

實例 19A 之產物如實例 10B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.9-2.0 (m, 4H), 3.2 (d, J=11 Hz, 2H), 4.0-4.2 (m, 4H), 7.0 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.8 (dd, J=7.5, 3.1 Hz, 1H), 8.2 (d, J=3.1 Hz, 1H), 9.4 (br.s. 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 224, 226 (M+H)⁺。

實例 20

(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

三氫溴酸鹽實例 20A

(1R,4R)-2-[(4-甲基苯基)磺醯基]-5-(3-吡啶基甲基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

((2R,4S)-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-4-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基}吡咯啶基)甲基-4-甲基苯磺酸酯(1.5克，2.6毫莫耳)，如 J. Med. Chem., (1990) 33, 1344 中所述製備，及 3-(胺基甲基)吡啶(1.0克，9.3毫莫耳)於 20 毫升甲苯中在回流下加熱 16 小時。混合物冷卻，過濾，濾餅以 20 毫升甲苯洗。濾液在減壓下濃縮，殘餘物以層析(矽膠；己烷：EtOAc，9:1 至 1:1)純化，獲得標題化合物(410 毫克，46%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (dd, J=2.4, 9.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=2.0, 9.5 Hz, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.62-3.41 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.35 (t, J=5.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.62

五、發明說明 (70)

(m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 8.31-8.43 (m, 2H)。

實例 20B

(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

三氫溴酸鹽

實例 20A 之產物 (320 毫克, 0.9 毫莫耳) 於醋酸 (3.4 毫升) 及 33% HBr/醋酸 (7 毫升) 中加熱至 70 °C 歷 18 小時。在冷卻至周圍溫度後, 沉澱物過濾, 以醚洗, 乾燥。生成之固體由 EtOH/EtOAc 再結晶, 獲得標題化合物 (332 毫克, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.22 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.29-3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.19-4.53 (m, 2H), 5.59 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.78-8.88 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺; C₁₁H₁₅N₃•3.0 HBr•0.1 H₂O 之分析計算值: C, 30.46; H, 4.23; N, 9.69。實測值: C, 30.83; H, 4.25; N, 9.30。

實例 21

(1S,4S)-2-[5-(苯甲基氧基)-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷 4-甲基苯磺酸鹽實例 21A

(1S,4S)-5-[5-(苯甲基氧基)-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯, 如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備, 及 3-(苯甲基氧基)-5-溴吡啶, 如 US 5,733,912 中所述製備, 根據實例 1A 中所述之程序偶合, 獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃)

五、發明說明 (71)

m/z 382 ($M+H$)⁺。

實例 21B

(1S,4S)-2-[5-(苯甲基氧基)-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷 4-甲基苯磺酸鹽

實例 21A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.78-2.00 (m, 4H), 2.97 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.62 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 6.42 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.51 (m, 5H), 7.65 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 282 ($M+H$)⁺; C₂₄H₂₇N₃O₄S•0.30 TsOH•0.55 H₂O 之分析計算值: C, 60.86; H, 5.97; N, 8.16。實測值 C, 60.83; H, 6.00; N, 8.12。

實例 22

(1S,4S)-2-[5-羥基-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 22A

(1S,4S)-5-[5-羥基-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-

羧酸第三丁酯

實例 21A 之產物 (0.50 克, 1.31 毫莫耳) 於 EtOH (15 毫升) 中以 10% Pd/C (0.02 克) 在氫氣壓 (1 atm) 下於 40 °C 處理 6 小時。反應混合物冷卻至周圍溫度，催化劑以過濾移除。濾液以乙醚 (125 毫升) 稀釋，以鹽水洗，乾燥 (MgSO₄)，在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO₂ 上層析 (5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化，獲得標題化合物 (0.345 克, 90% 產率)，呈黃色油。MS

五、發明說明 (72)

(DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺。

實例 22B

(1S,4S)-2-[5-羥基-3-吡啶基]-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 22A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.07 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.28 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.71 (dd, J=4.0, 10.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.62 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) m/z 192 (M+H)⁺; C₁₇H₂₁N₃O₄S•0.55 TsOH•2.35 H₂O 之分析計算值: C, 50.04; H, 6.06; N, 8.40。實測值 C, 50.09, H, 6.35; N, 8.38。

實例 23

(1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 23A

(1S,4S)-5-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-

羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，及 5-溴-2-甲基-吡啶(購自 Emka Chemie)根據實例 1A 中所述之程序偶合，獲得標題產物。MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺。

實例 23B

(1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

五、發明說明 (73)

實例 23A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.92 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.65 (dd, J=2.0, 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 6.78 (dd, J=4.0, 7.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 190 (M+H)⁺; C₁₈H₂₃N₃O₃S•0.5 TsOH•0.5 H₂O 之分析計算值: C, 56.56; H, 6.18; N, 9.20。實測值 C, 56.57; H, 6.03; N, 9.28。

實例 24

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 24A

(1R,4R)-5-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯

實例 15B 之產物及 3-溴吡啶(得自 Aldrich Chemical Co.)根據實例 15C 中所述之程序偶合，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺。

實例 24B

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 24A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.90 (dd, J=12.0, 30.0 Hz, 2H), 2.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.63 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H),

五、發明說明 (74)

7.08-7.15 (m, 1H), 7.95 (dd, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺; C₁₇H₂₁N₃O₃S•0.45 H₂O之分析計算值: C, 57.43; H, 6.21; N, 11.82。實測值C, 57.64; H, 6.11; N, 11.43。

實例 25

(1R,4R)-2-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 25A

(1R,4R)-5-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯

實例 16A之產物根據實例 29A中所述之程序處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 277 (M+H)⁺。

實例 25B

(1R,4R)-2-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 25A之產物如實例 2B中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 2.11 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.26-2.39 (m, 3H), 3.65-3.82 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.30 (dd, J=1.0, 9.0 Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.56 (dd, J=1.0, 6.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺; C₁₆H₂₀N₄O₃S•0.25 TsOH•0.85 H₂O之分析計算值: C, 52.41; H, 5.87; N, 13.77。實測值C, 52.45; H, 5.88; N, 13.69。

實例 27

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-5-氟基甲基-2,5-二吡雙環

五、發明說明 (75)

[2.2.1]庚烷 4-甲基苯磺酸鹽

實例 15D 之產物 (140 毫克, 0.37 毫莫耳) 於 DMF (5 毫升) 中以三乙胺 (0.26 毫升, 1.8 毫莫耳) 及溴乙腈 (0.03 毫升, 0.43 毫莫耳) 在氮氣壓下處理。在周圍溫度攪拌 72 小時後, 反應混合物倒入飽和 Na_2CO_3 水溶液 (30 毫升) 中, 以醚 (5 × 50 毫升) 萃取。有機相乾燥 (MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上純化 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:4.5:0.5) 純化, 與 4-甲基苯磺酸 (21 毫克, 0.11 毫莫耳) 合併, 獲得標題化合物 (47 毫克, 30% 產率)。 ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.14 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.36 (d, $J=9.03$ Hz 1H), 3.62 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 2H), 4.10 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.84, 7.72$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.69 (d, $J=8.11$ Hz, 2H) 7.77 (d, $J=2.94$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 266 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}\cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 53.99; H, 5.05; N, 13.25。實測值 C, 53.99; H, 5.19; N, 13.19。

實例 28(1S,4S)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

實例 3A 之產物以三氟醋酸:二氯甲烷 (1:2) 在周圍溫度處理 2 小時。揮發物在減壓下移除, 殘餘物在 SiO_2 上純化 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\% \text{NH}_4\text{OH}$), 獲得標題化合物, 呈黃色膠。MS (DCI/ NH_3) m/z 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 238 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 29(1S,4S)-2-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

五、發明說明 (76)

4-甲基苯磺酸鹽實例 29A(1S,4S)-5-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 2A 之產物 (0.885 克, 2.85 毫莫耳) 於 MeOH (14 毫升) 及三乙胺 (0.55 毫莫耳) 中以 10% Pd/C (0.02 克) 處理, 在氫氣壓 (60 psi) 下於 50 °C 攪拌 80 分鐘。催化劑以過濾移除, 濾液濃縮。殘餘物在 SiO₂ 上純化 (5% MeOH/CH₂Cl₂), 獲得標題化合物 (0.72 克, 92%), 呈白色固體。MS (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺。

實例 29B(1S,4S)-2-(3-噻吡基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸

實例 29A 之產物如實例 2B 中所述處理, 獲得標題化合物。¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 2.13 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.28-2.40 (m, 3H), 3.68-3.87 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.36 (dd, J=1.0, 9.0 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.60 (dd, J=1.0, 5.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺; C₁₆H₂₀N₄O₃S·0.25 TsOH·0.85 H₂O 之分析計算值: C, 52.34; H, 5.85; N, 13.49。實測值 C, 52.29; H, 6.03; N, 13.52。

實例 30(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)實例 30A

五、發明說明 (77)

(1S,4S)-5-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(0.300克, 1.01毫莫耳), 如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備, 於無水甲苯(30毫升)中以2-氟-5-碘吡啶(0.34克, 1.52毫莫耳), 如 US 5,733,912 中所述獲得, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.028克, 0.03毫莫耳), (S)-(-)-2-(二苯膦)-2'-甲氧基-1,1'-聯萘(0.028克, 0.06毫莫耳), 得自 Strem Chemicals, 及第三丁醇鈉(0.248克, 2.58毫莫耳)處理。反應混合物在80℃加熱5小時。反應混合物倒入乙醚(100毫升)中, 以鹽水(100毫升)洗, 乾燥(MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上層析(3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化, 獲得標題化合物(0.095克, 21%產率), 呈黃色油。MS (DCI/ NH_3) m/z 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 30B(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 30A 之產物如實例 2B 中所述處理, 獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD , 300 MHz) δ 2.06 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.73 (dd, $J=3.0, 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.68 (3, 1H), 6.96 (dd, $J=3.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{F} \cdot 0.75 \text{ TsOH} \cdot 1.15 \text{ H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 51.10; H, 5.32; N, 6.11。實

五、發明說明 (78)

測值C, 51.11; H, 5.54; N, 6.10。

實例 31

(1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 31A

(1S,4S)-5-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧

酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，及 3,5-二溴吡啶 (購自 Avocado Research Chemicals, Ltd.) 根據實例 1A 中所述之程序偶合，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 354 (M+H)⁺。

實例 31B

(1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 31A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.10 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 6.97 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺; C₁₇H₂₀N₃O₃SBr•0.30 TsOH 之分析計算值: C, 47.99; H, 4.72; N, 8.79。實測值C, 48.02; H, 4.95; N, 8.87。

實例 32

(1S,4S)-2-(5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

五、發明說明 (79)

4-甲基苯磺酸鹽實例 32A(1S,4S)-5-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 31A 之產物 (2.89 克, 8.2 毫莫耳) 於無水/脫氣之 DMF (60 毫升) 中以 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.481 克, 4.1 毫莫耳) 及四(三苯膦)鈀(0) (0.95 克, 0.8 毫莫耳) 處理。混合物在 80 °C 於氮氣壓下加熱 16 小時。反應混合物冷卻至周圍溫度, 倒入乙醚 (150 毫升) 中。有機相以鹽水/ H_2O (1/1) (200 毫升) 洗, 乾燥 (MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上純化 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 獲得標題化合物 (1.90 克, 77% 產率), 呈白色固體。MS (DCI/ NH_3) m/z 301 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 32B(1S,4S)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸鹽

實例 32A 之產物如實例 2B 中所述處理, 獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD , 300 MHz) δ 2.0 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.42 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=3.0, 12.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 7.48 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.19-8.31 (m, 2H); MS (DCI/ NH_3) m/z 201 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 之分析計算值: C, 58.05; H, 5.41; N, 15.04。實測值 C, 57.84; H, 5.47; N, 14.81。

實例 33(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

五、發明說明 (80)

4-甲基苯磺酸鹽實例 33A(1R,4R)-5-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 15B 之產物及 2-氟-5-碘吡啶如實例 30A 中所述處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺。

實例 33B(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸鹽

實例 33A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.96 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.66 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 6.78 (dd, J=1.0, 6.0 Hz, 1H), 6.92-7.0 (m, 1H), 7.45 (t, J=1.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 194 (M+H)⁺, 211 (M+NH₄)⁺; C₁₇H₂₀N₃O₃SF 之分析計算值: C, 55.20; H, 5.59; N, 11.36。實測值 C, 55.21; H, 5.61; N, 11.13。

實例 34(1S,4S)-2-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷三鹽酸鹽實例 34A(1S,4S)-5-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 32A 之產物 (0.267 克, 0.89 毫莫耳) 於 30% NH₃/ 甲醇

五、發明說明 (81)

中以 Raney 鎳 (0.10 克) 處理。反應混合物在周圍溫度於氫氣壓 (60 psi) 下攪拌 4 小時。混合物過濾，在減壓下濃縮。殘餘物以層析 (SiO_2 ; 10% MeOH/ CH_2Cl_2 /1% NH_4OH) 純化，獲得標題化合物 (0.199 克，73% 產率)，呈白色固體。MS (DCI/NH_3) m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 34B

(1S,4S)-2-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

三鹽酸鹽

實例 34A 之產物 (0.199 克，0.65 毫莫耳) 於 EtOH (5 毫升) 中以 4N HCl/二氧陸圈 (5 毫升) 處理。在周圍溫度攪拌 1 小時後，揮發物在減壓下移除，獲得標題化合物 (0.042 克，20% 產率)，呈白色固體。¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.18 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.45-3.58 (m, 3H), 3.83 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); MS (DCI/NH_3) m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4 \cdot 3.6 \text{ HCl} \cdot 0.45 \text{ EtOH}$ 之分析計算值: C, 40.12; H, 6.31; N, 15.73。實測值 C, 40.22; H, 6.20; N, 15.72。

實例 35

2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

三鹽酸鹽實例 35A

3-氧基-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷-6-羧酸苯甲酯

5-氧基-2-吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苯甲酯 (2.46 克，10.0

五、發明說明 (82)

毫莫耳)，根據 Carroll, F. I. et al., J. Med. Chem. (1992) 35, 2184 所述之程序製備，於 50 毫升 95% 乙醇水溶液中在周圍溫度以醋酸鈉 (2.47 克，30.1 毫莫耳) 及羥胺鹽酸鹽 (3.48 克，50.1 毫莫耳) 處理。在 45 分鐘後，混合物在減壓下濃縮，殘餘物以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋，以 EtOAc 萃取。有機萃取物乾燥 (MgSO_4)，濃縮，獲得 2.50 克 (96%) 所欲肱之混合物，呈白色固體。一部份此物質 (1.57 克，6.03 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 /三甲基矽烷基聚磷酸酯之 5:1 溶液中在周圍溫度攪拌 12 小時。溶液以 H_2O 稀釋，以 EtOAc 萃取二次。合併之有機萃取物乾燥 (MgSO_4)，在減壓下濃縮。殘餘物以層析 (矽膠；95:5 CH_2Cl_2 /MeOH) 純化，獲得 1.08 克 (68%) 標題化合物，呈白色固體。MS (DCI/ NH_3) m/z 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 278 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 35B2,6-二吡雙環 [3.2.1] 辛烷-6-羧酸苯甲酯

實例 35A 之產物 (800 毫克，3.07 毫莫耳) 於 THF (12 毫升) 中在 0 °C 以硼烷-甲基硫複合物於 THF 中之 2.0 M 溶液 (3.4 毫升，6.8 毫莫耳) 逐滴處理。溶液在周圍溫度攪拌 14 小時，然後再冷卻至 0 °C，由小心加入 MeOH 淬火，在減壓下濃縮。殘餘物溶於甲苯 (12 毫升) 中，以正丙胺 (1.7 毫升) 處理。混合物在 60 °C 攪拌 3 小時，冷卻至周圍溫度，在減壓下濃縮。殘餘物以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋，以 CH_2Cl_2 (4X) 萃取。有機萃取物合併，乾燥 (K_2CO_3)，濃縮。殘餘物以層析 (矽膠；90:10:1 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) 純化，獲

五、發明說明 (83)

得 453 毫克 (60%) 標題化合物，呈無色油。MS (DCI/NH₃)
m/z 247 (M+H)⁺。

實例 35C2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷-6-羧酸苯甲酯

實例 35B 之產物及 2-氯-5-碘吡啶如實例 1A 中所述處理，
獲得標題化合物 (30% 產率)，呈淡黃色油。MS (DCI/NH₃)
m/z 358, 360 (M+H)⁺。

實例 35D2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷三鹽酸鹽

實例 35C 之產物 (62 毫克，0.17 毫莫耳) 於乙腈 (3 毫升) 中
在 0 °C 以碘三甲基矽烷 (37 毫升，0.26 毫莫耳) 處理。溶液
在 0 °C 攪拌 3 小時，以 MeOH 淬火，在減壓下濃縮。殘餘物
以 1N HCl 水溶液稀釋，以 EtOAc (2X) 萃取。水相以 10%
NaOH 水溶液鹼化，以 3:1 CH₂Cl₂/iPrOH (4X) 萃取。萃取物
合併，乾燥 (K₂CO₃)，濃縮，獲得淡黃色油。此油以 EtOH
稀釋，以 HCl 於乙醚中之溶液處理。收集生成之沉澱物，
以乙醚碾製，在高真空下乾燥，獲得標題化合物，呈淡黃
色固體。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 Hz) δ 1.80-2.02 (m, 4H),
3.00 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.15 (m, 1H),
4.68 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=3.3, 8.8 Hz,
1H), 8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224, 226
(M+H)⁺; C₁₁H₁₄ClN₃•3 HCl•1.2 H₂O 之分析計算值: C, 37.25;
H, 5.51; N, 11.85。實測值 C: C, 36.99; H, 5.21; N, 12.13。

五、發明說明 (84)

實例 363-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷鹽酸鹽

實例 37A 之產物 (1.15 克, 4.6 毫莫耳) 於氯仿 (10 毫升) 中以氯甲酸 α -氯乙酯 (1.1 當量) 在 0°C 處理。溶液加熱至周圍溫度歷 0.5 小時, 然後在回流加熱 1 小時。混合物冷卻至周圍溫度, 在減壓下濃縮。殘餘物溶於甲醇 (20 毫升) 中, 在回流加熱 1 小時。溶劑在減壓下移除, 獲得固體, 其由乙醇中再結晶, 獲得標題化合物 (1.03 克, 83% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.72-1.84 (m, 1H), 1.87-2.0 (m, 1H), 2.0-2.36 (m, 4H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.8-3.9 (br d, J=15 Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 7.25 (d, J=12 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=4.5, 12 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.5 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺, 255 (M+NH₄)⁺; C₁₂H₁₆ClN₃•HCl 之分析計算值: C, 52.57; H, 6.25; N, 15.32。實測值 C, 52.82; H, 6.33; N, 15.32。

實例 379-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷4-甲基苯磺酸鹽實例 37A9-甲基-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷

9-甲基-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷 (如美國專利 2,999,091 中所述製備) 及 2-氯-5-碘吡啶根據實例 15C 之程序偶合, 獲得標題化合物 (78% 產率)。¹H NMR (自由鹼, CHCl₃, 300

五、發明說明 (85)

MHz) δ 1.23-1.48 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.91-2.27 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.18-3.35 (m, 3H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.65 (br d, $J=13.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=3, 8.25$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 269 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 之分析計算值: C, 56.66; H, 6.18; N, 9.91。實測值C, 56.76; H, 6.15; N, 9.77。

實例 37B

9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷4-甲基苯磺酸鹽

實例 37A之產物(641毫克)以 10% Pd/C (61.8毫克)於甲醇(11毫升)及三乙胺(0.64毫升)中在氫氣壓(60 psi)下於 50 °C 處理 1 小時。混合物過濾，在減壓下濃縮，獲得一種固體。生成之固體吸收入 EtOAc 中，以飽和 NaHCO_3 及鹽水洗。有機相乾燥(MgSO_4)，在減壓下濃縮，獲得自由鹼(91%產率)。自由鹼以 4-甲基苯磺酸酯(1.0當量)處理，所獲得之固體由乙醇/醋酸乙酯中再結晶。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.83-1.93 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.15-2.29 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.61-3.82 (m, 4H), 4.02-4.15 (m, 2H), 7.23 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=4.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J=1.5, 4.5$ Hz, 1H), 8.2 (d, $J=3$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 218 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 235 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 之分析計算值: C, 61.67; H, 6.99; N, 10.79。實測值: C, 61.50; H, 7.03; N,

五、發明說明 (86)

10.76。

實例 38

(1S,4S)-2-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 38A

(1S,4S)-5-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-
2-羧酸第三丁酯

實例 32A 之產物 (0.43 克, 1.43 毫莫耳) 於乙醇 (20 毫升) 中以 30% H_2O_2 (1.40 毫升) 及 6 N NaOH (1.40 毫升) 處理, 在 50 °C 加熱 2 小時。混合物倒入 15% NaOH (50 毫升) 中, 以 CH_2Cl_2 (150 毫升) 萃取。有機相乾燥 (MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上純化 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 獲得標題化合物 (0.20 克, 44%), 呈白色固體。MS (DCI/ NH_3) m/z 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 38B

(1S,4S)-2-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 38A 之產物如實例 2B 中所述處理, 獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD , 300 MHz) δ 2.12 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.79 (dd, $J=2.0, 10.0$ HZ, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.70 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=1.0$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 219 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 之分析計算值: C, 52.27; H, 5.73; N, 11.55。實測值 C, 51.92; H, 5.66; N, 10.48。

五、發明說明 (87)

實例 39(1R,4R)-2-(5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸鹽實例 39A(1R,4R)-5-(5-苯甲基氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 15B 之產物及 5-(苯甲基氧基)-3-溴-吡啶，如 US 5,733,912 中所述製備，根據實例 15C 中所述之程序偶合，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 382 (M+H)⁺。

實例 39B(1R,4R)-2-(5-苯甲基氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

實例 39A 之產物 (0.52 克，1.36 毫莫耳) 及 EtOH (10 毫升) 中以 4N HCl/二氧陸園 (10 毫升) 處理，在周圍溫度攪拌 1 小時。揮發物在減壓下移除，殘餘物在 SiO₂ 上純化 (10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，獲得標題化合物 (0.347 克，90% 產率)，呈白色固體。MS (DCI/NH₃) m/z 282 (M+H)⁺。

實例 39C(1R,4R)-2-(5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

實例 39B 之產物 (0.347 克，1.23 毫莫耳) 於 EtOH (10 毫升) 中以 10% Pd/C (10 毫克) 處理，在周圍溫度於氫氣壓 (1 atm) 下攪拌 16 小時。催化劑過濾，以 EtOH (10 毫升) 洗，合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO₂ 上層析 (10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH) 純化，獲得標題化合物之自由鹼

五、發明說明 (88)

(0.168克，71%產率)，呈淡黃色固體。自由鹼溶於EtOH中，以對-甲苯磺酸(0.167克，1當量)於最少體積EtOH中之溶液處理。溶液在減壓下濃縮，獲得標題化合物(330毫克，71%產率)，呈灰白色泡沫。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.05 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.28 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.32-3.36 (m, 3H), 3.70 (dd, J=3.0, 10.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.55 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 192 (M+H)⁺; C₁₇H₂₁N₃O₄S·0.8 H₂O之分析計算值：C, 54.04; H, 6.03; N, 11.12。實測值C, 54.15; H, 6.11; N, 10.83。

實例 40

(1R,4R)-2-(6-氯-5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 40A5-溴-3-吡啶醇

3-(苯甲基氧基)-5-溴吡啶(15.0克，56.8毫莫耳)，如US 5,733,912中所述製備，及30% HBr/HOAc (200毫升)在周圍溫度攪拌16小時。反應混合物以醚(500毫升)稀釋，生成之白色固體(12.9克)以過濾分離。固體於甲醇(300毫升)中以濃NH₄OH (50毫升)處理。在周圍溫度攪拌12小時後，反應混合物在減壓下濃縮，獲得標題化合物(9.8克，89%)，呈白色固體。MS (DCI/NH₃) m/z 174, 176 (M+H)⁺。

實例 40B5-溴-2-氯-3-吡啶醇

五、發明說明 (89)

實例 40A 之產物 (9.8 克, 56.3 毫莫耳) 及 NaOH (2.40 克, 100 毫莫耳) 於水 (100 毫升) 中以 NaOCl (35 毫升之 10% 溶液) 處理。反應混合物在周圍溫度攪拌 16 小時, 然後以醋酸 (5 毫升) 淬火, 以醋酸乙酯 (500 毫升) 萃取, 乾燥 (MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上純化 (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 獲得標題化合物 (11.20 克, 96% 產率), 呈黃色固體。MS (DCI/ NH_3) m/z 208, 210 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 40C5-溴-2-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶

實例 40B 之產物 (11.2 克, 53.1 毫莫耳) 於乙醚 (50 毫升) 中加入 NaH (1.69 克, 70 毫莫耳) 於 DMF (300 毫升) 及乙醚 (60 毫升) 中之懸浮液內。混合物在周圍溫度攪拌 30 分鐘, 然後以氯甲基甲醚 (5.65 克, 70 毫莫耳, Aldrich Chemical Co.) 於乙醚 (30 毫升) 中之溶液處理。在周圍溫度攪拌 2 小時後, 混合物由小心加入水 (200 毫升) 淬火。水混合物以乙醚 (300 毫升) 萃取, 有機相乾燥 (MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在 SiO_2 上純化 (醋酸乙酯/己烷 (1/4)), 獲得標題化合物 (8.29 克, 61% 產率), 呈無色油。MS (DCI/ NH_3) m/z 252, 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 40D(1R,4R)-5-(6-氯-5-甲氧基甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 15B 之產物 (1.0 克, 5.0 毫莫耳) 於無水甲苯 (50 毫升) 中以實例 40C 之產物 (1.27 克, 5.0 毫莫耳), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.093

五、發明說明 (90)

克，0.1毫莫耳)，BINAP (0.126克，0.2毫莫耳)，及第三丁醇鈉 (0.83克，8.6毫莫耳)處理。反應混合物在80℃加熱4小時。混合物冷卻至周圍溫度，以醚(100毫升)稀釋，以鹽水(100毫升)洗，乾燥(MgSO₄)，在減壓下濃縮。殘餘物在SiO₂上層析(5% MeOH/CH₂Cl₂)純化，獲得標題化合物(1.0克，52%產率)，呈黃色油。MS (DCI/NH₃) m/z 370 (M+H)⁺。

實例40E

(1R,4R)-2-(6-氯-5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

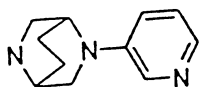
4-甲基苯磺酸鹽

實例40D之產物(0.60克，1.62毫莫耳)於乙腈(8毫升)中以Amberlist樹脂(7.5克)處理，在周圍溫度搖動48小時。樹脂以過濾移除，濾液在減壓下濃縮。殘餘物在SiO₂上純化(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，獲得標題化合物之自由鹼(0.121克)，呈白色固體。自由鹼於EtOH中以4-甲基苯磺酸(0.102克，1當量)處理10分鐘。溶劑在減壓下移除，獲得標題化合物(222毫克，33%產率)，呈白色固體：¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.06 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, J=3.0, 12.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.65 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺, 243 (M+NH₄)⁺; C₁₇H₂₀N₃O₄SCl·0.2 TsOH·0.60 H₂O之分析計算值：C, 49.87; H, 5.19; N, 9.48。實測值C, 49.86; H, 5.36; N, 9.52。

五、發明說明 (91)

實例 413-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 36 之產物 (1.6 毫莫耳) 根據實例 37B 之程序氫化，獲得自由鹼 (86% 產率)。其與 4-甲基苯磺酸酯 (2.0 當量) 合併，所獲得之固體由乙醇/醋酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.73-1.83 (m, 1H), 1.92-2.35 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 3.71-3.82 (m, 3H), 3.94 (br d, J=15 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=15 Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 4H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 4H), 7.80 (m, 1H), 8.0-8.09 (m, 2H), 8.48 (d, J=3 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺, 221 (M+NH₄)⁺; C₁₂H₁₇N₃•C₁₄H₁₆O₆S₂ 之分析計算值: C, 57.02; H, 6.07; N, 7.67。實測值: C, 56.88; H, 6.17; N, 7.57。

實例 422-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷二鹽酸鹽實例 42A5-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯

2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷 (390 毫克, 3.5 毫莫耳)，由 Sturm and Henry (J. Med. Chem. (1974), 17, 481) 之方法製備，以 3-溴吡啶 (545 毫克, 3.5 毫莫耳)，BINAP (92 毫克, 0.14 毫

五、發明說明 (92)

莫耳)， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40毫克，0.07毫莫耳)，及第三丁醇鈉 (431毫克，4.5毫莫耳)於甲苯(10毫升)中在氮氣壓下處理。在混合物於75℃加熱2小時後，混合物冷卻至周圍溫度，以二碳酸二第三丁酯(1.5克，6.9毫莫耳)處理，然後再攪拌16小時。反應混合物過濾，在減壓下濃縮。殘餘物以層析(SiO_2 ，己烷：醋酸乙酯9:1至1:1)純化，獲得標題化合物(193毫克，19%產率)。MS (DCI/ NH_3) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 307 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 42B2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷二鹽酸鹽

實例 42A之產物(137毫克，0.6毫莫耳)以 CH_2Cl_2 及TFA之1:1混合物(3毫升)處理。在2小時後，溶劑在減壓下移除，殘餘物以層析(SiO_2 ， CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 95:5:0至95:4.5:0.5)純化，獲得自由鹼。自由鹼以過量1M HCl於乙醚中處理，獲得標題化合物(65毫克，37%產率)。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.04-2.17 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H), 3.5-3.69 (m, 3H), 3.90 (d, $J=11.63$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.87 (dd, $J=5.01$, 8.82 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=1.01$, 9.16 Hz, 1H), 8.00 (d, $J=5.08$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.70$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 190 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 207 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺; $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 2,1 \text{ HCl} \cdot 0.4 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 之分析計算值: C, 50.27; H, 6.80; N, 13.96。實測值: C, 50.05; H, 7.12; N, 14.34。

五、發明說明 (93)

實例 43

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 43A3-溴-5-甲氧基吡啶

NaH (0.47克, 19.6毫莫耳) 於 DMF (20毫升) 中之懸浮液小心地以甲醇(0.59克, 18.4毫莫耳)處理。在30分鐘後, 混合物以3,5-二溴吡啶(4.0克, 16.9毫莫耳)於DMF (5.0毫升) 中之溶液處理。在攪拌過夜後, 反應混合物以飽和NH₄Cl水溶液淬火, 以乙醚(200毫升)萃取。有機相乾燥(MgSO₄), 在減壓下濃縮。殘餘物在SiO₂上層析(CH₂Cl₂)純化, 獲得標題化合物(2.24克, 70%產率), 呈黃色固體。

實例 43B

(1S,4S)-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-
2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯, 如J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611中所述製備, 及實例43A之產物根據實例1A中所述之程序偶合, 獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺。

實例 43C

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例43B之產物如實例2B中所述處理, 獲得標題化合物。

五、發明說明 (94)

物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.82-2.01 (m, 2H), 3.02 (d, J=10 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.63 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 6.33 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 206 (M+H)⁺; C₂₅H₃₁N₃O₇S₂•0.78 H₂O之分析計算值: C, 52.89; H, 6.86; N, 7.40。實測值C, 52.63; H, 5.91; N, 7.12。

實例 44

(1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 44A

(1R,4R)-5-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧

酸第三丁酯

實例 15B之產物及 3,5-二溴吡啶如實例 1A 中所述處理，獲得標題化合物。

實例 44B

(1R,4R)-5-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-

羧酸第三丁酯

實例 44A之產物如實例 32A中所述處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺。

實例 44C

(1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 44B之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。

五、發明說明 (95)

物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.10 (dt, J=1.0, 11.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, J=1.0, 11.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.42 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 7.50 (dd, J=1.0, 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺, 218 (M+NH₄)⁺; C₁₈H₂₀N₄O₃S•0.50 H₂O之分析計算值: C, 56.68; H, 5.55; N, 14.69。實測值C, 56.92; H, 5.48; N, 14.29。

實例45

(1S,4S)-2-(6-氯-5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例45A

(1S,4S)-5-(6-氯-5-甲氧基甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環

[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611中所述製備，及實例40C之產物如實例40D中所述處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 370 (M+H)⁺。

實例45B

(1S,4S)-2-(6-氯-5-羥基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例45A之產物(1.00克，2.7毫莫耳)於EtOH (2.0毫升)中以4N HCl/二氧陸園(5毫升)處理，然後在60℃加熱4小時。反應混合物冷卻至周圍溫度，然後在減壓下濃縮。殘

五、發明說明 (96)

餘物在SiO₂上純化(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)，獲得標題化合物之自由鹼(0.424克)，呈淡黃色固體。自由鹼以4-甲基苯磺酸(0.356克，1當量)於最少量EtOH中處理10分鐘，然後在減壓下濃縮，獲得標題化合物(0.78克，72%產率)，呈白色固體。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.08 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.28 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 3H), 3.70 (dd, J=3.0, 12.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J=1.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.64 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺, 243 (M+NH₄)⁺; C₁₇H₂₀N₃ClO₄S•3.0 H₂O之分析計算值: C, 45.18; H, 5.80; N, 9.30。實測值C, 45.12; H, 4.68; N, 9.29。

實例 46

(1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 46A

(1R,4R)-5-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-

羧酸第三丁酯

實例 15B 之產物及 2-甲氧基-5-溴吡啶(購自 Frontier Scientific)如實例 15C 中所述處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺。

實例 46B

(1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 46A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合

五、發明說明 (97)

物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.05 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.28 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.72 (dd, J=3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.48 (t, J=1.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 6.84 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 206 (M+H)⁺; C₁₈H₂₃N₃O₄S•0.45.0 H₂O之分析計算值: C, 56.07; H, 6.25; N, 10.90。實測值C, 56.14; H, 6.12; N, 10.52。

實例 47

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 47A

(1R,4R)-5-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

-2-羧酸第三丁酯

實例 15B 之產物及 2-氯-5-碘-3-甲基吡啶，如 US 5,733,912 中所述製備，如實例 15C 中所述處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺。

實例 47B

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 47A 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.89 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.00 (dd, J=1.0, 10.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 3.63 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s,

五、發明說明 (98)

1H), 4.29 (s, 1H), 6.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 224 (M+H)⁺; C₁₈H₂₂N₃O₃SCl•0.2 H₂O之分析計算值: C, 54.12; H, 5.65; N, 10.52。實測值C, 54.21; H, 5.80; N, 10.18。

實例 48

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 48A

(1R,4R)-5-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-

羧酸第三丁酯

實例 15B之產物及2,3-二氯-5-碘吡啶，如 US 5,733,912中所述製備，如實例 15C中所述處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 344 (M+H)⁺。

實例 48B

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例 48A之產物如實例 2B中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.07 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.72 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J=1.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=3.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 244 (M+H)⁺; C₁₇H₁₉N₃O₃SCl₂•0.05 EtOH之分析計算值: C, 49.06; H, 4.65; N, 10.04。實測值C, 49.22; H, 5.04; N, 11.05。

實例 49

五、發明說明(99)

6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 49A

2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷-2-羧酸第三丁酯

實例 35B 之產物 (140 毫克, 0.568 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 中在周圍溫度以三乙胺處理, 然後以二碳酸二第三丁酯處理。溶液攪拌 2 小時, 以飽和 K_2CO_3 水溶液稀釋, 以 CH_2Cl_2 (2X) 萃取。有機萃取物合併, 乾燥 (Na_2SO_4), 在減壓下濃縮, 獲得 190 毫克無色油。該油及 10% Pd/C (20 毫克) 於 MeOH (10 毫升) 中之懸浮液在一氫(氣球)氣壓下攪拌 6 小時。催化劑經 Celite 塞過濾移除 (CH_2Cl_2 洗)。濾液濃縮, 獲得 (106 毫克, 91%) 標題化合物, 呈無色油。MS (DCI/ NH_3) m/z 213 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 230 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 49B

6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷-2-羧酸第三

丁酯

實例 49A 之產物及 2-氯-5-碘吡啶如實例 1A 中所述處理, 獲得標題化合物 (30% 產率), 呈淡黃色油。MS (DCI/ NH_3) m/z 324, 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 49C

6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 49B 之產物 (40 毫克, 0.12 毫莫耳) 於 EtOAc (3 毫升) 中以對-甲苯磺酸·一水合物 (59 毫克, 0.31 毫莫耳) 處理。

五、發明說明 (100)

溶液回流2小時，冷卻至周圍溫度，形成沉澱物。沉澱物以乙醚(2X)碾製，放在高真空下，獲得70毫克(85%)標題化合物，呈白色固體。¹H NMR (D₂O) δ 1.92 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.99 (dt, J=5.5, 12.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=6.6, 13.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=4.4, 12.1 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 7.25 (dd, J=3.2, 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.78 (d, J=2.9 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z 224, 226 (M+H)⁺; C₁₁H₁₄ClN₃•2.5C₇H₈O₃S•0.5 H₂O之分析計算值: C, 51.61; H, 5.32; N, 6.34。實測值C, 51.31; H, 5.43; N, 6.21。

實例 50

(1R,4R)-2-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 50A

(1R,4R)-5-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚
烷-2-羧酸第三丁酯

實例 44A之產物根據實例 38A中所述之程序處理，獲得標題化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺。

實例 50B

(1R,4R)-2-(5-胺基羰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷
雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 50A之產物如實例 2B中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 2.26 (d, J=12.0 Hz, 1H),

五、發明說明 (101)

2.25 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 3H), 3.82 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J=1.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 8.14 (dd, J=1.0, 3.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 219 (M+H)⁺; C₂₄H₃₀N₄O₇S₂•0.40 TsOH•1.0 H₂O之分析計算值: C, 50.49; H, 5.57; N, 8.79。實測值C, 50.53; H, 5.75; N, 8.76。

實例 51

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例 51A5-溴-2-氯-3-甲氧基吡啶

實例 40B之產物(1.2克, 5.8毫莫耳)於乙醚(5毫升)中加入NaH(181毫克, 7.5毫莫耳)於無水DMF(30毫升)及乙醚(6毫升)中之懸浮液內。在周圍溫度攪拌30分鐘後, 混合物以碘甲烷(1.06克, 7.5毫莫耳)於乙醚(3毫升)中之溶液處理, 繼續攪拌30分鐘。反應混合物以水(20毫升)淬火, 以乙醚(100毫升)萃取, 乾燥(MgSO₄), 在減壓下濃縮。殘餘物在SiO₂上純化(醋酸乙酯/己烷, 1/4), 獲得標題化合物(0.32克, 25%), 呈無色油。MS (DCI/NH₃) m/z 222/224/226 (M+H)⁺。

實例 51B

(1R,4R)-5-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 15B之產物及實例 51A之產物如實例 15C中所述處

五、發明說明 (102)

理，獲得標題化合物(74%產率)。MS (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺。

實例51C

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽

實例51B之產物如實例2B中所述處理，獲得標題化合物。(50%產率)。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 1.82 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.96 (D, J=12.0 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.58 (dd, J=3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 240 (M+H)⁺; C₁₈H₂₂N₃O₄SCl•0.25 TsOH•0.60 H₂O之分析計算值: C, 50.93; H, 5.45; N, 9.02。實測值C, 50.94; H, 5.57; N, 8.95。

實例52

(1S,4S)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸鹽實例52A

(1S,4S)-5-(5-嘧啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第

三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯(330毫克, 1.6毫莫耳)，如J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611中所述製備，及5-溴嘧啶(購自Acros Scientific)如實例15C中所述製備，獲得標題化合物(99%產率)。MS (DCI/NH₃) m/z 277 (M+H)⁺。

五、發明說明 (103)

實例 52B(1S,4S)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸鹽

實例 52B 之產物如實例 2B 中所述處理，獲得標題化合物 (33% 產率)。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 1.87-2.01 (m, 2H), 3.01-3.16 (m, 3H), 3.67 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.57 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 177 (M+H)⁺; C₁₆H₂₀N₄O₃S•0.10 TsOH•0.25 H₂O 之分析計算值: C, 54.19; H, 5.80; N, 15.14。實測值 C, 54.24; H, 5.89; N, 15.17。

實例 53(1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷醋酸鹽實例 53A(1S,4S)-5-(3-喹啉基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯，如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備，及 3-溴喹啉 (購自 Aldrich Chemical Co.) 根據實例 1A 中所述之程序偶合，獲得標題化合物。

實例 53B(1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷醋酸鹽

實例 53A 之產物如實例 34B 中所述處理，獲得粗鹽酸鹽。

五、發明說明 (104)

粗鹽酸鹽以製備性HPLC (Waters Nova-Pak HR C18 6 μ m 60 Å 25x100毫米, 0-95% CH₃CN/10 mM NH₄OAc 歷10分鐘, 以40毫升/分鐘) 純化, 溶劑在減壓下移除後, 獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 1.90 (s, 3H), 2.06 (br d, J=11 Hz, 1H), 2.24 (br d, J=11 Hz, 1H), 3.30 (br s, 2H), 3.41 (d, J=10 Hz, 1H), 3.84 (d, J=10 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.73 (br d, J=7 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=7 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=3 Hz, 1H)。

實例 54

(1S,4S)-2-(3-甲基-5-異噻唑基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

醋酸鹽實例 54A

(1S,4S)-5-(3-甲基-5-異噻唑基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-

2-羧酸第三丁酯

(1S,4S)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三丁酯, 如 J. Med. Chem., (1988) 31, 1598-1611 中所述製備, 及 5-溴-3-甲基異噻唑, 如 US 3,840,665 中所述製備, 根據實例 1A 中所述之程序偶合, 獲得標題化合物。

實例 54B

(1S,4S)-2-(3-甲基-5-異噻唑基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

醋酸鹽

實例 54A 之產物如實例 53B 中所述處理, 獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 1.84 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (br d, J=11 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.16 (br

五、發明說明 (105)

d, J=10 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H)。

實例 55

(1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

醋酸鹽實例 55A

(1R,4R)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]

庚烷-2-羧酸第三丁酯

實例 15B 之產物及 2-溴噻吩并[3,2-b]吡啶，如 J. Het. Chem. (1984), 785-789 中所述製備，如實例 1A 中所述處理，獲得標題化合物。

實例 55B

(1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷

醋酸鹽

實例 55A 之產物如實例 53B 中所述處理，獲得標題化合物。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 1.92 (s, 3H), 2.04 (br d, J=11 Hz, 1H), 2.26 (br d, J=11 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.74 (dd, J=10, 2 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.01 (dd, J=8, 4 Hz, 1H), 8.01 (br d, J=8 Hz, 1H), 8.29 (br d, J=4 Hz, 1H)。

實例 56

9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷

反丁烯二酸鹽實例 56A

五、發明說明 (106)

9-甲基-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷-3-羧酸第三丁酯

9-甲基-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷(4.60克, 33毫莫耳), 如美國專利2,999,091中所述製備, 於CHCl₃ (50毫升)中在0°C以三乙胺(6.7克, 66毫莫耳)及二碳酸二第三丁酯(14.4克, 66毫莫耳)處理。混合物加熱至周圍溫度, 攪拌12小時。反應混合物依序以飽和NaHCO₃及鹽水洗。有機相乾燥(MgSO₄), 在減壓下濃縮, 獲得標題化合物(99%產率)。MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺。

實例 56B3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷-3-羧酸第三丁酯

實例56A之產物(33毫莫耳)根據實例36之程序處理, 獲得標題化合物(51%產率)。MS (DCI/NH₃) m/z 227 (M+H)⁺, 241 (M+NH₄)⁺。

實例 56C9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷-3-羧酸第三丁酯

實例56B之產物(17毫莫耳)及2-氯-5-碘吡啶(21毫莫耳)根據實例15C之程序偶合, 獲得標題化合物(21%產率)。MS (DCI/NH₃) m/z 338 (M+H)⁺, 355 (M+NH₄)⁺。

實例 56D9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷反丁烯二酸鹽

實例56C之產物以三氟醋酸根據實例15D之程序處理。在以層析(SiO₂; 10% MeOH/89% CH₂Cl₂/1% NH₄OH)純化後,

五、發明說明 (107)

自由鹼與反丁烯二酸(1.1當量)於熱EtOAc中合併。在冷卻時，標題化合物分離呈固體，97%產率。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.84-2.08 (m, 3H), 2.22-2.56 (m, 3H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 3.58 (d, J=4.5, 13.5 Hz, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.86 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺, 255 (M+NH₄)⁺; C₁₂H₁₆ClN₃·C₄H₄O₄之分析計算值: C, 54.32; H, 5.70; N, 11.88。實測值: C, 54.33; H, 5.77; N, 11.77。

實例 573-(3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)實例 57A3-(3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷

3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷，如 Garrison, G. L. et al., J. Org. Chem. 58, 27, (1993) 7670中所述製備，及3-溴吡啶如實例 1A 中所述處理。試劑之比例由實例 1A 改變如下：Pd₂(dba)₃ (0.02當量)，BINAP (0.05當量)，及NaOt-Bu (1.7當量)。在以急驟層析(矽膠；CHCl₃:MeOH:NH₄OH; 90:5:1)純化後，獲得標題化合物，25%產率。MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺。

實例 57B3-(3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 57A之產物以對-甲苯磺酸(2.0當量)處理，所獲得之

五、發明說明 (108)

固體由乙醇/醚中再結晶，獲得標題化合物(53%產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.04 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.59 (bd, J=13.24 Hz, 2H), 4.04 (bd, 12.14 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.09 HZ, 4H), 7.67 (d, J=8.09 Hz, 4H), 7.88 (dd, J=5.52, 8.83 Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 8.50 (d, J=2.57 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺; C₁₂H₁₇N₃•2.2 TsOH•H₂O之分析計算值: C, 56.01; H, 6.04; N, 7.15。實測值C, 56.25; H, 6.10; N, 6.79。

實例 583-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷4-甲基苯磺酸鹽實例 58A3-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷

3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷，如 Garrison, G. L. et al., J. Org. Chem. 58, 27, (1993) 7670中所述製備，及2-氯-5-碘吡啶如實例 57A中所述處理。粗產物以急驟層析(矽膠；CHCl₃:MeOH:NH₄OH; 90:5:1)純化，獲得標題化合物(10%產率)。MS (DCI/NH₃) m/z 238 (M+H)⁺。

實例 58B3-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷4-甲基苯磺酸鹽

實例 58A之產物以對-甲苯磺酸(1.0當量)處理，所獲得之固體由乙醇/醚中再結晶，獲得標題化合物(53%產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.00 (m, 2H), 2.31 (bs, 2H), 2.37

五、發明說明 (109)

(s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.57 (bd, $J=13.22$ Hz, 2H), 3.85 (bd, 11.19 Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.14$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.13$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=3.05, 8.81$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.13$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J=3.39$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 238 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3 \cdot 1.1 \text{ TsOH} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 54.25; H, 5.96; N, 9.63。實測值C, 54.05; H, 5.60; N, 9.61。

實例 596-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.3.1]壬烷實例 59A2-[(2-硝基苯基)磺醯基]-2-吡雙環[2.2.1]庚-5-烯

2-吡雙環[2.2.1]庚-5-烯(52.5克, 54毫莫耳), 如J. Am. Chem. Soc., (1985) 107, 1768中所述製備, 2-硝基苯磺醯基氯(119.6, 54毫莫耳), 及三乙胺(75毫升, 0.54毫莫耳)於二氯甲烷(500毫升)中在一氮氣壓下合併, 攪拌16小時。反應混合物以水(500毫升)淬火, 各相分離。有機相以2M HCl (5×100毫升)洗, 乾燥(MgSO_4), 在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上層析(氯仿, 然後己烷:EtOAc 95:5至8:2)純化, 獲得標題化合物(23克, 23%產率)。MS (DCI/ NH_3) m/z 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 298 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 59B3-苯甲基-6-[(2-硝基苯基)磺醯基]-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

臭氧(O_3/O_2)冒泡通入實例59A之產物(5.6克, 2毫莫耳)於甲醇(100毫升)中之溶液在 -78°C 。在1小時後, 氧氣流冒泡通入反應混合物以移除過量臭氧。混合物以二甲基硫(2毫升)處理, 反應混合物加熱至周圍溫度。在30分鐘後, 苯

五、發明說明 (110)

甲胺鹽酸鹽(25克, 170毫莫耳)及3A分子篩(30克)加入。在2小時後, NaBH_3CN (6.3克, 10毫莫耳)加入, 反應混合物攪拌16小時。固體以過濾移除, 濾液在減壓下濃縮。殘餘物以水(150毫升)稀釋, 以6N HCl (200毫升)酸化, 攪拌16小時。固體 NaOH 加入以使混合物至pH約13。混合物以 EtOAc (5×200 毫升)萃取。萃取物合併, 乾燥(K_2CO_3), 濃縮。殘餘物在矽膠上層析($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 100:0至95:5)純化, 獲得標題化合物(2.0克, 28%產率)。MS (DCI/NH_3) m/e 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例59C3-苯甲基-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

實例59B之產物(1.98克, 5毫莫耳)於DMF (5毫升)中以巰基醋酸(0.7毫升, 10毫莫耳)及氫氧化鋰(0.48克, 20毫莫耳)處理。在氮氣壓下攪拌2小時, 反應混合物倒入飽和 Na_2CO_3 (20毫升)中, 以 EtOAc (5×20 毫升)萃取。有機萃取物合併, 乾燥(K_2CO_3), 在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上純化($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0至9:1:0.1), 獲得標題化合物(450毫克, 45%產率)。MS (DCI/NH_3) m/e 203 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例59D3-苯甲基-6-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

實例59C之產物(290毫克, 1.4毫莫耳)及3-溴吡啶(340毫克, 2.15毫莫耳)根據實例1A之程序偶合, 獲得標題化合物(306毫克, 90%產率)。MS (DCI/NH_3) m/e 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

五、發明說明 (111)

實例 59E6-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

實例 59D 之產物 (290 毫克, 1.1 毫莫耳) 於乙醇 (2.9 毫升) 中以 20% Pd(OH)₂/C (117 毫克) 在氫氣壓 (60 psi) 下處理 36 小時。反應混合物過濾, 溶液在減壓下移除。殘餘物以層析 (SiO₂, CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0 至 9:1:0.1) 純化, 獲得標題化合物 (42 毫克, 21% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.17 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 3.40-3.70 (m, 8H), 4.51 (m, 1H), 7.84-7.85 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H); MS (DCI/NH₃) m/e 190 (M+H)⁺。

實例 603-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷雙(4-甲基苯磺酸鹽)實例 60A3-苯甲基-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷-6-羧酸第三丁酯

實例 59C 之產物可以二碳酸二第三丁酯 (1.1 當量) 於二氯甲烷中處理 4 小時。溶劑在減壓下移除, 殘餘物以層析純化, 獲得標題化合物。

實例 60B3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷-6-羧酸第三丁酯

實例 60A 之產物可根據實例 59E 之程序處理, 獲得標題化合物。

實例 60C3-(3-吡啶基)-3,6-二吡雙環[3.2.1]辛烷

五、發明說明 (112)

雙(4-甲基苯磺酸鹽)

實例 60B 之產物可根據實例 2B 之程序處理，獲得標題化合物。

活體外數據

菸鹼乙醯膽鹼受體結合效力之測定

本發明化合物如下述進行對抗菸鹼乙醯膽鹼受體之活體外分析，發現為該受體之有效結合劑。測定配位體之菸鹼乙醯膽鹼通道受體結合效力之活體外方法係如下測定。

[³H]-金雀花鹼(cytisine)([³H]-CYT)結合於神經元菸鹼乙醯膽鹼受體係使用全鼠腦之粗突觸膜製品測定(Pabreza et al., Molecular Pharmacol., 1990, 39:9)。在使用前清洗之膜貯存於-80℃。冷凍之等分物緩慢解凍，再懸浮於20體積緩衝液(含有120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 及50 mM Tris-Cl, pH 7.4 @4℃)中。在20,000 x g 離心15分鐘後，粒子再懸浮於30體積緩衝液中。

試驗化合物溶於水中製成10 mM原料溶液。然後各溶液以緩衝液(如上述)稀釋(1:100)，再經七系列對數稀釋，產生10⁻⁵至10⁻¹¹M之試驗溶液。

均質液(含有125-150微克蛋白質)加入三組試管中，其中含有上述濃度範圍之試驗化合物及[³H]-CYT (1.25 nM)於最終體積500微升中。樣品在4℃培育60分鐘，然後經先於0.5%聚次乙基亞胺中濡濕之Whatman GF/B濾器使用3×4毫升冰冷緩衝液迅速過濾。濾器於4毫升Ecolume® (ICN)中計數。非特異性結合係在10 μM (-)-菸鹼存在下測定，

五、發明說明 (113)

其值係以總結合之百分率表示。IC₅₀值係以RS-1 (BBN)非線性最小平方曲線適插程式決定，IC₅₀值係使用Cheng及Prusoff校正轉化為K_i值($K_i=IC_{50}/(1+[配位體])/配位體之K_d$)。

結果示於表1。各實例號碼對應於上述合成實例。實例1-17及20-59為本發明化合物。實例18及19為比較實例。實例18為6-氯-2-吡啶基[2.2.1]衍生物，對應於實例1，6-氯-3-吡啶基衍生物；實例19為6-氯-2-吡啶基[3.2.1]衍生物，對應於實例12，6-氯-3-吡啶基[3.2.1]衍生物。因為較低K_i值較佳，結合數據顯示本發明之3-吡啶基衍生物化合物對於神經元菸鹼乙醯膽鹼受體之親和力較2-吡啶基衍生物化合物高。

表 1
結合數據

實例 號碼	平均 K _i (nM)
1	0.041
2	6.0
3	20
4	3.8
5	65
6	22
7	1900
8	2600
9	>10,000
10	37

五、發明說明 (114)

11	37
12	93
13	0.41
14	11
15	0.01
16	24
17	0.063
18	400
19	>10,000
20	52
21	0.33
22	4.1
23	1.6
24	0.012
25	0.40
27	0.05
28	109
29	37
30	0.17
31	1.2
32	1.6
33	0.03
34	140
35	1.5
36	0.06
37	0.55
38	24
39	0.04
40	0.17

五、發明說明 (115)

41	0.03
42	0.02
43	0.57
44	0.03
45	1.6
46	0.25
47	0.009
48	0.01
49	2.7
50	0.83
51	0.10
52	1.0
53	17
54	5.0
55	0.84
56	0.21
57	0.02
58	0.02
59	2.2

活體內數據

菸鹼乙醯膽鹼受體配位體於鼠熱板範例中作為止痛劑功效之測定

使用活體內方法以測定菸鹼乙醯膽鹼受體配位體於鼠熱板範例中作為止痛劑之功效。

各組鼠(n=8隻/組)使用各劑量。所用藥物由腹膜內施用途徑施用。試驗藥物溶於水中製成6.2 mM原料溶液。動物施用此溶液(10毫升/公斤體重)，62微莫耳/公斤劑量。較

五、發明說明 (116)

低劑量相似地施用，原料溶液以半對數增量一系列稀釋。在熱板試驗前30分鐘施用於動物。所用之熱板為一種自動止痛檢測器 (Model #AHP16AN, Omnitech Electronics, Inc. of Columbus, Ohio)。熱板之溫度維持於55℃，使用斷流時間180秒。記錄潛伏至第十跳作為依賴性測量。相對於對照，在第十跳潛伏中增加視為有效。

表2顯示，在所試驗之本發明化合物劑量中，測得顯著效果之最小有效劑量(MED)。該數據顯示所選擇之本發明化合物在劑量範圍0.62至62微莫耳/公斤顯示顯著抗傷害感受之效果。

表 2

鼠熱板數據

實例 號碼	(MED) 微莫耳/公斤
1	6.2
4	62
15	0.62
16	6.2
20	62
22	19
23	62
24	6.2
25	19
27	1.9
30	1.9
31	62
33	0.19
35	19

五、發明說明 (117)

36	1.9
37	6.2
38	19
39	62
40	19
41	6.2
44	0.62
46	6.2
47	6.2
48	6.2
57	1.9
58	0.62

本發明化合物局部施用之劑型包括粉末，噴液，軟膏，及吸入劑。活性化合物在滅菌條件下與一種醫藥可接受載劑及任何需要之防腐劑，緩衝液或推進劑混合。眼藥調配物，眼藥膏，粉末，及溶液亦包括在本發明之範圍內。

本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量可變化以獲得活性化合物之量對特定病人，組合物，及施用方式可有效達成所欲治療反應。所選擇之劑量依特定化合物之活性，施用之途徑，所治療疾病之嚴重性，及所治療病人之先前醫療史而定。然而，在此技藝之技術內，化合物之起始劑量較達成所欲治療效果所需量低，逐漸增加劑量，直到達成所欲效果為止。

當用於上述或其他治療中時，治療有效量之本發明化合物可以純形式或醫藥可接受鹽，酯，或前藥形式(若該形式存在)使用。或者，化合物可以含有該化合物組合一或多種醫藥可接受賦形劑之醫藥組合物施用。本發明化合物

裝
訂
線

五、發明說明 (118)

之「治療有效量」意為充分量之化合物用以治療疾病，以合理有利/危險比例用於任何醫藥治療。然而，應明瞭本發明化合物及組合物之總每日用量由醫生在正確醫學判斷範圍內決定。任何特定病人之特定治療有效劑量依據各種因素而定，包括所治療之疾病及疾病之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；病人之年齡，體重，一般健康，性別，及飲食；所用特定化合物之施用時間，施用途徑，及排泄速率；治療期間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫藥技藝中眾所周知之類似因素。例如，在此技藝之技術內，化合物之起始劑量較達成所欲治療效果所需量低，逐漸增加劑量，直到達成所欲效果為止。

本發明化合物施用於人類或低等動物之總每日劑量範圍可為約0.001至約1000毫克/公斤/天。對於經口施用，更佳劑量範圍可為約0.001至約5毫克/公斤/天。若需要，每日有效劑量可分成多劑施用，因此單劑組合物可含有該量或多次量以組成每日劑量。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含本發明化合物與一或多種無毒性醫藥可接受載劑調配在一起。醫藥組合物可特別調配成固體或液體形式口服施用，非經腸注射，或直腸施用。

本發明之醫藥組合物可以經口，經直腸，非經腸，腦池內，陰道內，腹膜內，局部(以粉末，軟膏，或滴劑)，經頻，或經口或經鼻噴灑施用於人類及其他哺乳類。本文中

五、發明說明 (119)

所用之術語「非經腸」表包括經靜脈內，經肌肉內，經腹膜內，經胸骨內，經皮下，及經關節內注射及輸注之施用方式。

本發明供非經腸注射之醫藥組合物包含醫藥可接受之滅菌水溶液或非水溶液，分散液，懸浮液，或乳液，及滅菌粉末，在使用前再製成滅菌注射溶液或分散液。適合之水性及非水性載劑，稀釋劑，溶劑，或媒劑之實例包括水，乙醇，多元醇(如甘油，丙二醇，聚乙二醇，等)，植物油(如橄欖油)，注射用有機酯(如油酸乙酯)，及其適合混合物。適合流動性可由例如使用塗層物質如卵磷脂，由維持所需之粒子大小(在分散液之情況)，及由使用表面活性劑而維持。

這些組合物亦可含有佐劑如防腐劑，潤濕劑，乳化劑，及分散劑。微生物作用之預防可由包含各種抗細菌及抗真菌劑例如對羥苯甲酸酯，氯丁醇，酚，山梨酸等確保。其亦可包括等張劑，例如糖，氯化鈉，等。注射之醫藥形式之延長吸收可由使用延遲吸收劑如一硬脂酸鋁及明膠而達成。

在一些情況，為延長藥物之效果，需要減緩經皮下或肌肉內注射之藥物吸收。其可由使用具有不良水溶性之結晶或不定形物質之液體懸浮液而達成。藥物之吸收速率依其溶解速度而定，溶解速率可依結晶大小及結晶形式而定。或者，非經腸施用之藥物形式之延遲吸收係由藥物溶於或懸浮於油媒液中而達成。

五、發明說明 (120)

注射之貯存形式係由藥物於生物可降解之聚合物如聚交酯-聚乙交酯中形成微包膠基質而製造。依據所用藥物對聚合物之比例及特定聚合物之本質，可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酯)及聚(酐)。貯存之注射調配物亦可由藥物截留於可與身體組織相容之脂小體或微乳液中而製備。

注射調配物可經由保留細菌之濾器過濾或由併入滅菌劑滅菌，呈滅菌固體組合物，其可在使用前溶於或分散於滅菌水或其他滅菌之注射介質中。

口服施用之固體劑型包括膠囊，錠，藥丸，粉末，及顆粒。在該固體劑型中，活性化合物混合至少一種惰性醫藥可接受之賦形劑或載劑，如檸檬鈉或磷酸二鈣，及/或a) 填料或摻合劑，如澱粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇，及矽酸，b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素，海藻酸鹽，明膠，聚乙基吡咯啉酮，蔗糖，及金合歡膠，c) 保濕劑，如甘油，d) 崩解劑，如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣，馬鈴薯或樹薯澱粉，海藻酸，某些矽酸鹽，及碳酸鈉，e) 溶液阻滯劑，如石蠟，f) 吸收加速劑，如四級銨化合物，g) 潤濕劑，如鯨蠟醇及一硬脂酸甘油酯，h) 吸收劑，如高嶺土及膨土黏土，及i) 潤滑劑，例如滑石，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，固體聚乙二醇，月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊，錠，及藥丸之情況，該劑型亦可包含緩衝劑。

相似種類之固體組合物亦可在軟及硬裝填之明膠膠囊中用作填料，使用如乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇等賦

五、發明說明 (121)

形劑。

錠，糖衣丸(dragees)，膠囊，藥丸，及顆粒之固體劑型可以塗層及殼如腸溶包衣及醫藥調配技藝中眾所周知之其他塗層製備。彼等可選擇性含有不透明劑，亦可為一種僅於或較佳於腸道之某些部份選擇性以延遲方式釋出活性成份之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

若適合，活性化合物亦可與一或多種上述之賦形劑呈微包膠形式。

口服施用之液體劑型包括醫藥可接受之乳液，溶液，懸浮液，糖漿，及酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有一般用於此技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑，溶解劑及乳化劑，如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，醋酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苯甲酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲醯胺，油(特別是棉子油，花生油，玉米油，胚芽油，橄欖油，蓖麻油，及麻油)，甘油，四氫呋喃甲醇，聚乙二醇，及山梨糖醇酐之脂肪酸酯，及其混合物。

除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，如潤濕劑，乳化及懸浮劑，甜化劑，調味劑，及香料劑。

懸浮液，除活性化合物外，可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇，聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酐酯，微晶纖維素，偏氫氧化鋁，膨土，瓊脂-瓊脂，黃耆，及其混合物。

經直腸或陰道施用之組合物較佳為栓劑，其可由混合本

五、發明說明 (122)

發明化合物與適合之無刺激性賦形劑或載劑如可可脂，聚乙二醇，或栓劑蠟(其在室溫為固體，但在體溫為液體，故在直腸或陰道腔中溶解而釋出活性化合物)而製備。

本發明化合物亦可以脂小體形式施用。在此技藝中已知，脂小體一般係衍生自磷脂或其他脂肪物質。脂小體係由單或多層水合液體結合分散於水介質中而形成。可使用任何可形成脂小體之無毒性之生理可接受及可代謝之脂肪。本發明脂小體形式之組合物，除本發明化合物外，可含有安定劑，防腐劑，賦形劑，等。較佳之脂肪為天然及合成之磷脂及磷酸鹽膽鹼(卵磷脂)，分別或一起使用。

形成脂小體之方法在此技藝中已知。參見例如 Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33以後。

由不同化合物施用於哺乳類在活體內轉化形成之本發明化合物包括在本發明之範圍內。

本發明化合物可以未溶劑化及溶劑化形式存在，包括水合形式，如半水合物。一般，為本發明目的，醫藥可接受溶劑(如水及乙醇)之溶劑化形式等於未溶劑化形式。

本發明化合物具有對抗涉及中樞神經系統疾病之活性。下列參考資料述及菸鹼乙醯膽鹼受體所影響之各種疾病：
1) Williams, M.; Arneric, S.P.: Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine. Exp. Opin. Invest. Drugs (1996) 5(8): 1035-1045; 2) Arneric, S.P.; Sullivan, J.P.; Williams, W.: Neuronal nicotinic acetylcholine

五、發明說明 (123)

receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ (Eds.), Raven Press, New York (1995): 95-109; 3) Arneric, S.P.; Holladay, M. W.; Sullivan, J.P.: Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. Exp. Opin. Invest. Drugs (1996) 5(1): 79-100; 4) Lindstrom, J.: Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease. Molecular Neurobiology (1997) 15: 193-222; and 5) Lloyd, G K; Menzaghi, F; Bontempi B; Suto, C; Siegel, R; Akong, M; Stauderman, K; Velicelebi, G; Johnson, E; Harpold, M M; Rao, T S; Sacca, A I; Chavez-Noriega, L E; Washburn, M S; Vernier, J M; Cosford, N D P; McDonald, L A: The potential of subtype-selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents. Life Sciences (1998)62(17/18): 1601-1606。這些疾病包括，但不限於下列：疼痛(參考資料1及2)，阿滋海默症(參考資料1-5)，巴金森氏症(參考資料1，4及5)，記憶功能不良，杜萊德氏(Tourette's)徵候群(參考資料1，2及4)，睡眠異常(參考資料1)，注意力缺乏過動症(參考資料1及3)，神經變性，發炎，神經保護(參考資料2及3)，肌萎縮性側索硬化，焦慮(參考資料1，2及3)，抑鬱(參考資料2)，躁狂，精神分裂症(參考資料1，2及4)，厭食及其他飲食異常，AIDS-引發之癡呆，癲癇(參考資料1，2及4)，尿失禁(參

五、發明說明 (124)

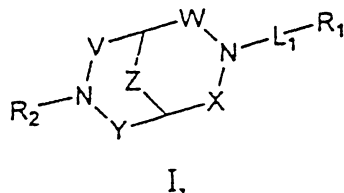
考資料1)，克隆氏(Crohn's)病，偏頭痛，PMS，勃起功能不良，物質濫用，抽煙停止(參考資料1及2)，及發炎性腸徵候群(參考資料1及4)。

本發明以上述說明及實例例示。上述說明為非限制之例示，因為許多變異可為熟習技藝人士經由該說明顯而易知。本發明包括所有在申請專利範圍之範圍及精神內之變異。

本文所述之本發明組合物，方法之操作及排列可不偏離本發明之概念及範圍作變化，如下列申請專利範圍中定義。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：二吡雙環中樞神經系統之活性劑(一))

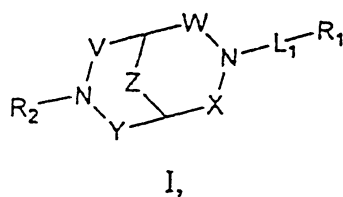
下式 I 之化合物



其中 Z 為 CH_2CH_2 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ，或其醫藥可接受鹽，可用於控制哺乳類突觸傳遞。

英文發明摘要 (發明之名稱： "DIAZABICYCLIC CNS ACTIVE AGENTS 1")

Compounds of formula I:

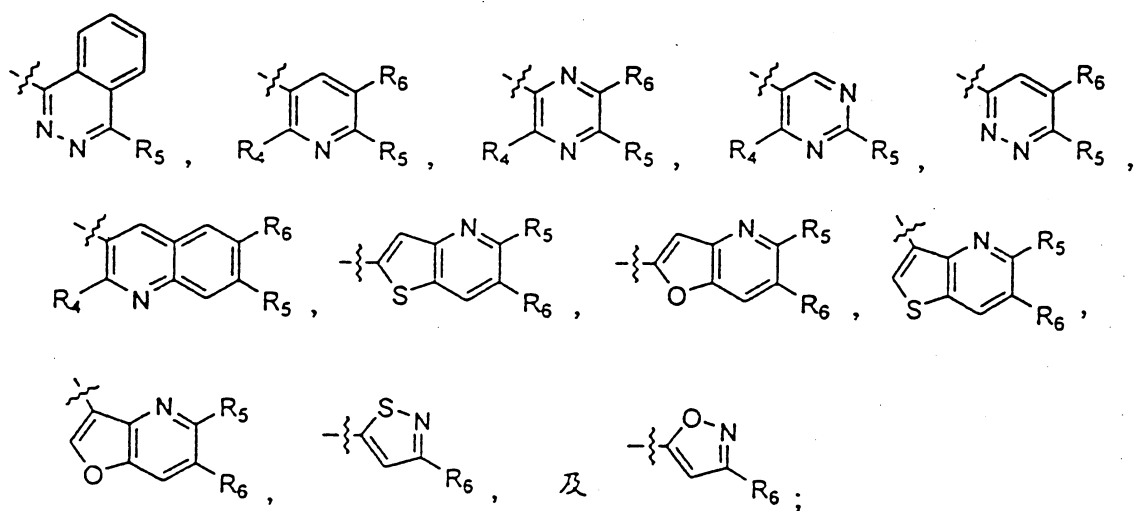


wherein Z is CH_2CH_2 or $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, or pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful for controlling synaptic transmission in mammals.

裝……訂

I,

R_1 係選自



六、申請專利範圍

R_2 係選自氫，烷氧基羰基，烷基，胺基烷基，胺基羰基烷基，苯甲基氧基羰基，氰基烷基，二氫-3-吡啶基羰基，羥基，羥基烷基，苯氧基羰基，及 $-NH_2$ ；

R_4 係選自氫，烷基，及鹵素；

R_5 係選自氫，烷氧基，烷基，鹵素，硝基，及 $-NH_2$ ；

R_6 係選自氫，烯基，烷氧基，烷氧基烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基羰基，烷氧基羰基烷基，烷基，烷基羰基，烷基羰基氧基，烷基硫基，炔基，胺基，胺基烷基，胺基羰基，胺基羰基烷基，胺基磺醯基，羧基，羧基烷基，氰基，氰基烷基，甲醯基，甲醯基烷基，鹵烷氧基，鹵烷基，鹵素，羥基，羥基烷基，巰基，巰基烷基，硝基，5-四唑基， $-NR_7SO_2R_8$ ， $-C(NR_7)NR_7R_8$ ， $-CH_2C(NR_7)NR_7R_8$ ， $-C(NOR_7)R_8$ ， $-C(NCN)R_7$ ， $-C(NNR_7R_8)R_8$ ， $-S(O)_2OR_7$ ，及 $-S(O)_2R_7$ ；及

R_7 及 R_8 獨立選自氫及烷基；

但是下列化合物除外：

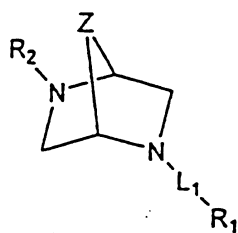
3-(6-氯-3-嗒吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-氯-2-吡吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

8-(6-氯-3-嗒吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

8-(6-氯-2-吡吡基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式II



II,

六、申請專利範圍

或其醫藥可接受鹽，其中：

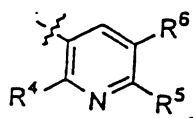
Z 係 CH_2CH_2 。

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中：

Z 為 CH_2CH_2 ；

L_1 為一 共價鍵；及

R_1 為



4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其係選自下列：

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]

辛烷；

(1S,4S)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛

烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]
辛烷；

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛
烷；

(1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]
辛烷；

六、申請專利範圍

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

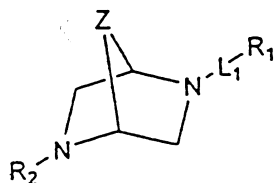
(1S,4S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；及

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式III



III,

或其醫藥可接受鹽，其中：

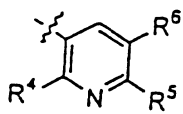
Z係 CH_2CH_2 。

6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中：

Z為 CH_2CH_2 ；

L_1 為一共價鍵；及

R_1 為



六、申請專利範圍

7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係選自下列：

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]

辛烷；

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛

烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]

辛烷；

(1R,4R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛

烷；

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]

辛烷；

(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環
[2.2.2]辛烷；

(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]

辛烷；

(1R,4R)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛

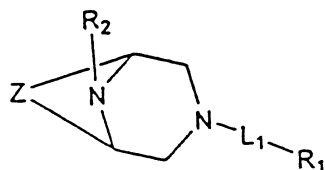
烷；

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷；及

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二吡雙環[2.2.2]辛烷。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式IV

六、申請專利範圍



IV,

或其醫藥可接受鹽，其中：

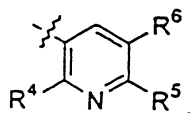
Z係選自 CH_2CH_2 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中Z為 CH_2CH_2 。
10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其為3-(3-嗒咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷。
11. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中：

Z為 CH_2CH_2 ；

L_1 為一共價鍵；及

R_1 為



12. 根據申請專利範圍第11項之化合物，其係選自下列：
 - 3-(6-硝基-3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 - 3-(6-胺基-3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 - 3-(6-氯-3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 - 3-(3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 - 3-(6-氯-5-甲基-3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 - 3-(5,6-二氯-3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；
 - 3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡咁基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛

六、申請專利範圍

烷；

3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

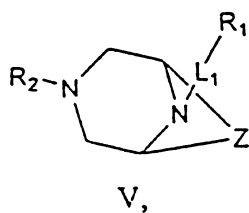
3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(5-胺基甲基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；

3-(5-胺基甲基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷；及

3-(5-胺基甲基-3-吡啶基)-3,8-二吡雙環[3.2.1]辛烷。

13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式V



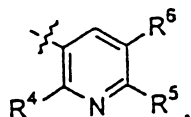
或其醫藥可接受鹽，其中：

Z係選自 CH_2CH_2 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

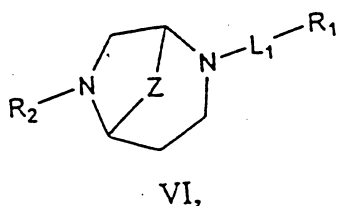
14. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其中：

L_1 為一共價鍵；及

六、申請專利範圍

R₁ 為

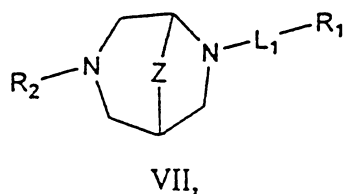
15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式 VI



或其醫藥可接受鹽，其中：

Z 係選自 CH₂CH₂。

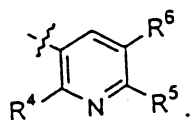
16. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式 VII



或其醫藥可接受鹽，其中：

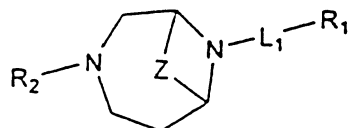
Z 係 CH₂CH₂。

17. 根據申請專利範圍第16項之化合物，其中：

L₁ 為一 共價鍵；及R₁ 為

18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式 VIII

六、申請專利範圍



VIII,

或其醫藥可接受鹽，其中：

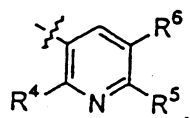
Z係選自 CH_2CH_2 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

19. 根據申請專利範圍第18項之化合物，其中：

Z為 CH_2CH_2 ；

L_1 為一共價鍵；及

R_1 為



20. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其係選自下列：

9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氯-5-氰基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷

六、申請專利範圍

烷；

(1R,6S)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]

壬烷；

(1R,6S)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環
[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]

壬烷；

(1R,6S)-9-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬

烷；

(1R,6S)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-9-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]

壬烷；

(1S,6R)-9-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬

烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環
[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-氰基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]

壬烷；

(1S,6R)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬

烷；

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]

壬烷；

六、申請專利範圍

(1S,6R)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

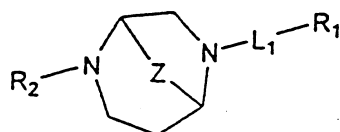
(1S,6R)-9-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；及

(1S,6R)-9-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷。

21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其有下式IX

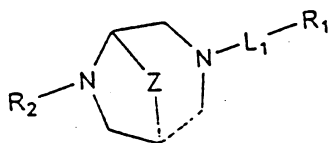


IX,

或其醫藥可接受鹽，其中：

Z係 CH_2CH_2 。

22. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式X



X,

或其醫藥可接受鹽，其中：

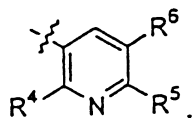
Z係 CH_2CH_2 。

23. 根據申請專利範圍第22項之化合物，其中：

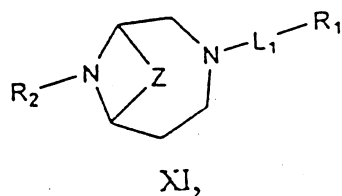
六、申請專利範圍

L_1 為一 共價鍵；及

R_1 為



24. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式 XI



或其醫藥可接受鹽，其中：

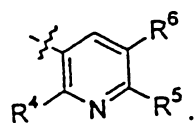
Z 係選自 CH_2CH_2 及 $CH_2CH_2CH_2$ 。

25. 根據申請專利範圍第24項之化合物，其中：

Z 為 CH_2CH_2 ；

L_1 為一 共價鍵；及

R_1 為



26. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其係選自下列：

3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]

六、申請專利範圍

壬烷；

(1R,6S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1R,6S)-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

六、申請專利範圍

(1S,6R)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環
[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]
壬烷；

(1S,6R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]
壬烷；

(1S,6R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環
[4.2.1]壬烷；

(1S,6R)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]
壬烷；

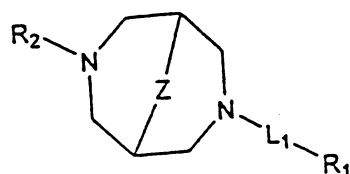
(1S,6R)-3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬
烷；

(1S,6R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷；

及

(1S,6R)-3-(3-吡啶基)-3,9-二吡雙環[4.2.1]壬烷。

27. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有下式 XII



XII,

六、申請專利範圍

或其醫藥可接受鹽，其中：

Z係 CH_2CH_2 。

28. 一種醫藥組合物，包含治療有效量之式I化合物與一種醫藥可接受載劑組合。
29. 一種選擇性控制哺乳類神經傳導物釋放之醫藥組合物，包含治療有效量之式I化合物。
30. 一種治療哺乳類疾病之醫藥組合物，包含治療有效量之式I化合物。
31. 根據申請專利範圍第30項之醫藥組合物，其中該疾病係選自如阿滋海默症，巴金森氏症，記憶功能不良，杜萊德氏(Tourette's)徵候群，睡眠異常，注意力缺乏過動症，神經變性，發炎，神經保護，肌萎縮性側索硬化，焦慮，抑鬱，躁狂，精神分裂症，厭食及其他飲食異常，AIDS-引發之癡呆，癲癇，尿失禁，克隆氏(Crohn's)病，偏頭痛，經前徵候群，勃起功能不良，物質濫用，抽煙停止，及發炎症腸徵候群。
32. 根據申請專利範圍第30項之醫藥組合物，其中該疾病為疼痛。

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

