

發明專利說明書 200534855

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94100746

※ 申請日期：94.1.11

※IPC 分類：

A61K 3/435

A61K 3/21

A61K 3/61

A61P 11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

毒蕈鹼乙醯膽鹼受體之拮抗劑

MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

葛蘭素集團公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

羅大衛/ROBERTS, DAVID

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN,
U.K

國 籍：(中文/英文)

英國/Great Britain

三、發明人：(共4人)

姓 名：(中文/英文)

1.梁得門/LAINE, DRAMANE IBRAHIM

2.卜麥克/PALOVICH, MICHAEL R.

3.普斯通/PRESTON, ALEXANDER G

4.詹姆士/COOPER, ANTHONY WILLIAM JAMES

國 籍：(中文/英文)

1.法國/France

2.美國/U.S.A.

3.~4.均為英國/U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國;西元 2004 年 1 月 13 日; 60/536,092

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

3.~4.均為英國/U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國;西元 2004 年 1 月 13 日; 60/536,092

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎聯苯基 8-氮⁺ (azonia)雙環[3.2.1]辛烷化合物的烯烴衍生物、醫藥組成物及使用彼於治療毒蕈鹼乙醯膽鹼受體調節之呼吸道疾病。

【先前技術】

在周邊及中央神經系統中，從乙醯膽鹼神經釋出的乙醯膽鹼，經由與尼古丁及毒蕈鹼乙醯膽鹼受體這兩種主要類別之乙醯膽鹼受體的互動，而影響許多不同生物進程。毒蕈鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)屬於 G-蛋白質的總科，其具有七種轉膜區域。有五個亞型的 mAChRs，稱為 M1-M5，並各為不同基因的產物。這五種亞型各顯示獨特的醫藥性質。毒蕈鹼乙醯膽鹼受體被廣泛分佈在脊椎動物器官中，在其中其調節許多生命功能。毒蕈鹼受體可調節抑制及刺激作用兩者。例如：在氣道的平滑肌中，M3 mAChRs 調節收縮反應。為了復習，請見 Caulfield(1993 Pharmac. Ther. 58：319-79)。

在肺部中，mAChRs 已在氣管及支氣管、次黏膜腺體及副交感神經節中局部化為平滑肌。毒蕈鹼受體密度在副交感神經節中為最大，並且在密度上從次黏膜腺體到氣管、及然後支氣管平滑肌而遞減。毒蕈鹼受體在肺泡近乎不存在。為了復習 mAChRs 在肺部的表現及功能，請見 Fryer 及 Jacoby(1998 Am J Respir Crit Care Med 158(5. tp3) S

154-60)。

mAChRs 的三種亞型已被鑑別為在肺部是重要的：M1、M5 及 M3 mAChRs。M3 mAChRs 位於氣道平滑肌，調節肌肉收縮。M3 mAChRs 的刺激經由刺激性 G 蛋白質 Gq/11(Gs)的鍵結，活化酵素磷酸酶 C，導致釋出磷脂醯基肌醇-4,5-雙磷酸鹽，造成收縮性蛋白質的磷酸化。M3 mAChRs 也被發現在肺部次黏膜腺體。此 M3 mAChRs 族群的刺激造成黏液分泌。

M3 mAChRs 補充在氣道平滑肌上約 50-80%的乙醯膽鹼受體族群。雖然精確的功能仍未知，其經由抑制 cAMP 產生，而抑制氣道平滑肌的兒茶酚胺性放鬆。神經元 M2 mAChRs 位於後神經節的副交感神經。在正常生理條件下，神經元 M2 mAChRs 提供從副交感神經釋出乙醯膽鹼的嚴格控制。抑制性 M2 mAChRs 也被證實在某些物種之肺部的交感神經上。這些受體抑制腎上腺素的釋出，因此減少交感神經對肺的作用。

M1 mAChRs 被發現於肺部副交感神經腺體，在其中其功能為增進神經傳導。這些受體也局部化到周邊肺部薄壁組織，然而其在薄壁組織中的功能為未知。

毒蕈鹼乙醯膽鹼受體在肺部的功能障礙，以各種不同病理生理狀況而被注意。特別是氣喘及慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、發炎狀況，導致在副交感神經供應肺部平滑肌上的抑制性 M2 毒蕈鹼乙醯膽鹼自動受體功能喪失，導致增加乙醯膽鹼釋出，續以迷走神經刺激(Fryer 等人，1999

Life Sci 64 (6-7) 449-55)。此 mAChRs 功能障礙造成由 M3 mAChRs 增加刺激所調節的氣道過度活躍及過度反應。因此有效力之 mAChRs 拮抗劑的鑑別在 mAChRs 調節之疾病狀態被用做療效的。

5 COPD 是一種不精確的用語，其包含各種漸進性的健康問題，包括慢性支氣管炎、慢性細支氣管炎及肺氣腫，並且其為世界之死亡率及發病率的主要導因。吸煙為 COPD 發展的主要危險因素；單在美國近 5 千萬人吸煙，並且估計有 3,000 人每天從事該嗜好。結果是：COPD 預期在 2020 10 時為排名前五名的全球健康負擔。吸入性抗乙醯膽鹼治療是現今被考慮的”本位標準(gold standard)”，對 COPD 做為第一線的治療(Pauwels 等人， Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163： 1256-1276)。

15 除了大量證據支持使用抗乙醯膽鹼治療來治療氣道過度反應性的疾病之外，相當少的抗乙醯膽鹼化合物在臨床肺部適應症之使用上為可得的。更特定地，在美國，異丙托溴銨(Ipratropium Bromide)(Atrovent©；及 Combinvent© 與沙丁胺醇組合)為現在用來治療氣道過度反應疾病所銷售的唯一吸入性抗乙醯膽鹼劑。同時此化合物為有效力的 20 抗毒蕈鹼試劑，其作用期短，並且因此必須投藥每日多到四次，以提供 COPD 病患的緩解。在歐洲及亞洲，長效抗乙醯膽鹼劑噻托溴銨(Tiotropium Bromide)(Spiriva®)最近被核准，然而此產品現在在美國不能獲得。因此，維持對能夠導致阻斷 mAChRs 之新穎化合物的一個需要，其為長

效並且可對如氣喘及 COPD 之氣道過度反應疾病之治療每日投藥一次。

因為 mAChRs 廣泛分佈於身體中，區域性及/或局部性對呼吸道投用抗乙醯膽鹼劑是特別有益的，其容許所用藥物的較低劑量。再者，設計具有長期作用、並且特別是維持在受體處或肺部之局部活性藥物的能力，容許避免不想要之系統性抗乙醯膽鹼劑使用的副作用。

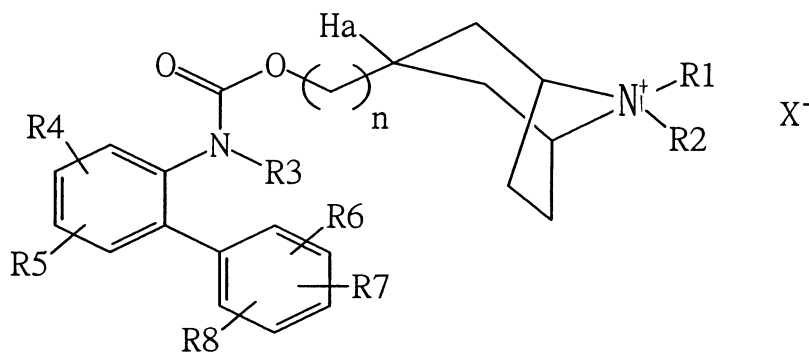
【發明內容】

本發明提供一種治療毒蕈鹼乙醯膽鹼受體(mAChR)調節之疾病的方法，其中乙醯膽鹼鍵結到 mAChR，並且該方法包含投藥有效份量之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽。

本發明係關於一種在需要彼之哺乳動物上抑制乙醯膽鹼鍵結到其受體的方法，其包含對上述哺乳動物投藥有效份量之式(I)化合物。

本發明也提供式(I)的新穎化合物；及含式(I)化合物、醫藥載劑或稀釋劑的醫藥組成物。

用於本發明之式(I)化合物以下列結構代表：



(I)

其中：

n 為 0 或 1；

Ha 為在外位置的氫原子，

R1 及 R2 是獨立選自由一個鍵、氫及甲基所組成之族群；

5 R3 是選自由氫及 C1-4 烷基所組成之族群；

R4 及 R5 是獨立選自由氫、鹵素、C1-4 烷基、C2-4 烯基、
經鹵基取代之 C1-4 烷基、(CR⁹R⁹)_qOR_a、經羥基取代
之 C1-4 烷基及 (CR⁹R⁹)_qNC(O)R_a 所組成之族群；

10 R6、R7 及 R8 是獨立選自由氫、鹵素、氰基、C1-4 烷基、
C2-4 烯基、C1-4 烷氧基、經鹵基取代之 C1-4 烷基、
(CR⁹R⁹)_qOR_a、經羥基取代之 C1-4 烷基及
(CR⁹R⁹)_qNC(O)R_a 所組成之族群；或 R6、R7 或 R8
一起可形成 5 或 6 員飽和或不飽和環；並且其中烷
基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜烷基、雜環基、雜環
15 烷基基團可視情況地經取代；

R_a 是選自由氫、C1-4 烷基及經鹵基取代之 C1-4 烷基所
組成之族群；

R⁹ 是氫或 C1-4 烷基；

Q 是 0、或具有 1 至 4 值的整數；

20 X- 是生理可接受陰離子，如：氯化物、溴化物、碘化物、
氫氧化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、三氟
醋酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸
鹽、丁二酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽及對-甲苯磺酸
鹽。

所有包含分子團之芳基、雜芳基及雜環基可如在此下所定義地視情況經取代。

在此所用之術語“包含分子團之芳基、雜芳基及雜環基”意指環及烷基兩者，或若包括烯基環類，如：芳基、芳烷基、及芳基烯基環。術語“分子團”及“環類”可處處交替使用。

如在此所用之“視情況經取代”，除非另述，必須意為如如：氟、氯、溴或碘之鹵素；經羥基取代之 C_{1-10} 烷基；如：甲氧基或乙氧基之 C_{1-10} 烷氧基； $S(O)_m$ C_{1-10} 烷基，其中 m' 為 0、1 或 2，如：甲硫基、甲亞磺醯基或甲磺醯基；胺基、單及二取代胺基，如： $NR_{10}R_{11}$ 基團； $NHC(O)R_9$ ； $C(O)NR_{10}R_{11}$ ； $C(O)OH$ ； $S(O)_2NR_{10}R_{11}$ ； $NHS(O)_2R_9$ 、 C_{1-10} 烷基，如：甲基、乙基、丙基、異丙基或第三-丁基；鹵基取代之 C_{1-10} 烷基，如： CF_3 的基團；視情況經取代之芳基，如：苯基，或視情況經取代之芳烷基，如：苄基或苯乙基，視情況經取代之雜環基；視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基，其中這些芳基、雜芳基及雜環基分子團可以鹵素、羥基取代一或兩次；經羥基取代之烷基； C_{1-10} 烷氧基； $S(O)_m$ C_{1-10} 烷基；胺基、單及二取代烷胺基，如： $NR_{10}R_{11}$ 基團； C_{1-10} 烷基或經鹵基取代之 C_{1-10} 烷基，如： CF_3 。

如在此所用，下列用語意指：

- “鹵基”—所有鹵素，也就是氟、氯、溴及碘。
- “ C_{1-10} 烷基”或“烷基”—1 至 10 個碳原子之直鏈及有

支鏈的分子團，除非鏈長另外限制，包括、但不限於甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第二-丁基、異-丁基、第三-丁基、正-戊基及類似物。

- 在此所用之“環烷基”意為環狀分子團，較佳為 3 至 8 個碳原子，包括、但不限於環丙基、環戊基、環己基及類似物。
- 在所有情況下，在此所用之“烯基”意為 2 至 10 個碳原子之直鏈或有支鏈的分子團，除非鏈長另外限制，包括、但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及類似物。
- “芳基”-苯基及萘基；
- “雜芳基”(自身或以任何組合，如：“雜芳基氧基”或“雜芳基烷基”)- 5 至 10 員芳香環系統，其中一或多個環包含一或多個選自 N、O 或 S 組成之族群的雜原子，包括、但不限於：吡喃、吡唑、呋喃、噻吩、喹啉、異喹啉、喹唑啉基、吡啶、嘧啶、噁唑、四唑、噻唑、噻二唑、三唑、咪唑或苯并咪唑。
- “雜環基”(自身或以任何組合，如：“雜環烷基”)-飽和或部份飽和 4-10 員環系統，其中一或多個環包含一或多個選自 N、O 或 S 組成之族群的雜原子，包括、但不限於：吡咯啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、四氫呋喃、硫基嗎啉或咪唑啶。再者，硫可視情況地氧化成砜或亞砜。
- 在此所用之“芳烷基”或“雜芳烷基”或“雜環烷基”意

為如上述之 C_{1-10} 烷基附於芳基或雜芳基或雜環分子團，也如在此所定義，除非另述。

- “亞磺醯基”—相對應硫化物的氧化物 $S(O)$ ，用語“磺基”意指硫化物，並且用語“磺醯基”意指完全氧化的 $S(O)_2$ 分子團。
- 在此所用之“其中兩個 R_1 分子團(或兩個 Y 分子團)可一起形成 5 或 6 員飽和或不飽和環”，意為形成芳香環系統，如：萘，或具有附有 6 員部份飽和或不飽和的苯基分子團，如： C_6 環烯基，即：己烯，或 C_5 環烯基分子團，如：環戊烯。

本發明之說明用化合物包括實例 1 至 140，揭示於此後說明書的 24-62 頁。

較佳式(I)化合物包括：

三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸 2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲

酯；

(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

5 三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

● (3'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

10 三氟醋酸(3-丙)-3-[({[(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺基] 羰基 } 氧基) 甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3-丙)-3-[({[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基] 羰基 } 氧基) 甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

15 三氟醋酸(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

● 三氟醋酸(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4'-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

20 三氟醋酸(2',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4',5-二氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(2'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氯醋酸(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氯醋酸(4',5-二氯基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氯醋酸(5-氯基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氯醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氯醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氯醋酸(3'-氯基-4'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氯醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-6-氯基-2-聯苯基)(甲基)胺基]

羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(2'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3',4-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧

基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

5 氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

● 溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧

基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

10 (3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

15 溴化(3-丙)-3-({[(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

● (3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-酯；

20 溴化(3-丙)-3-([[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-([[(3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲

基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

5 溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-{[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

● 溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

10 溴化(3-內)-3-({[(5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

15 (3-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

● 溴化(3-內)-3-({[(3',4-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

20 溴化(3-內)-8,8-二甲基-3-({[(4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；及

溴化(3-內)-3-([[(6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷。

用於本發明之更佳式(I)化合物包括：

三氟醋酸(3-內)-3-([[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-([[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸 2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氟基-5-羥基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

5 三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氟基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氟基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氟基-4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4'-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(2',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

15 三氟醋酸(3'-氟基-4,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氟基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氟基-4,5'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氟基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(2'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(4',5-二氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

5 (4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲
酯；

三氟醋酸(5-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

10 溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二
甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

15 溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

20 溴化(3-丙)-3-({[(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

5 溴化(3-丙)-3-({[(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯；

● (3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
10 -3-酯；

溴化(3-丙)-3-[({(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)
甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-酯；

15 溴化(3-丙)-3-({[(3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲
● 基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-酯；

● 溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
20 基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基-8-氮⁺
雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰
基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

5 (3-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

● 溴化(3-內)-3-({[(3',4-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

10 溴化(3-內)-3-({[(5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-8,8-二甲基-3-({[(4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；及

15 (3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯。

● 用於本發明之甚至更佳式(I)化合物包括：

三氟醋酸(3-內)-3-[(({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

20 三氟醋酸(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-[(({[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸 2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-([[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

5 (3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-([[(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

● 溴化(3-丙)-3-([[(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

10 (3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

15 溴化(3-丙)-3-([[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

● (3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-([[(3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

20 (3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-([[(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基-8-氮⁺

雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；及

溴化(3-內)-3-({[(5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷。

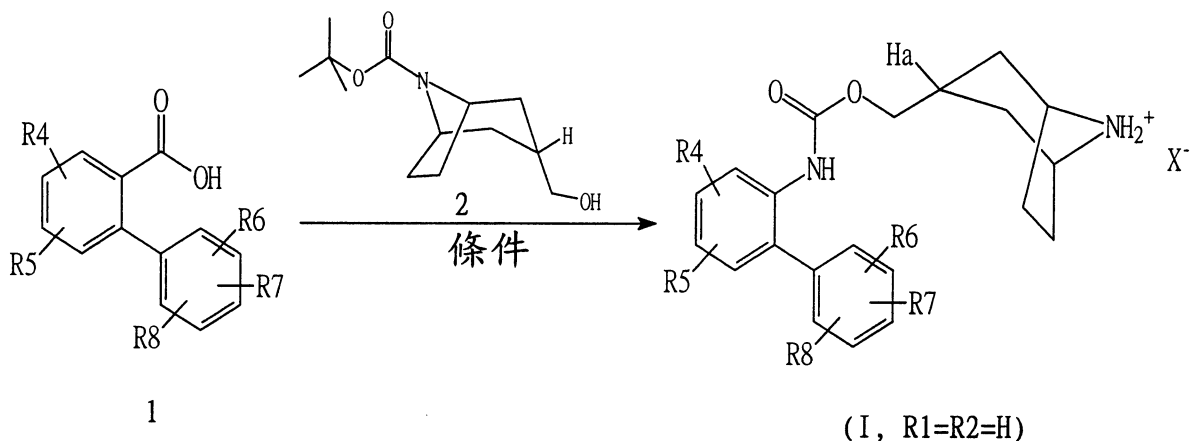
本發明之特佳式化合物包括：

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；及

三氟醋酸(3-內)-3-([[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯。

【實施方式】

式(I)化合物可藉著使用合成步驟獲得，其中一些如下列流程中說明。這些流程所提供之合成被用來產生具有各種不同 R_x 基團(X=1 至 7)的式(I)化合物，其使用經適當保護的取代基反應，而達到與在此所概述之反應的一致性。在那些情況下，然後後續的脫保護提供一般揭示該天性的化合物。流程只以式(I)顯示化合物，只是為說明的目的。

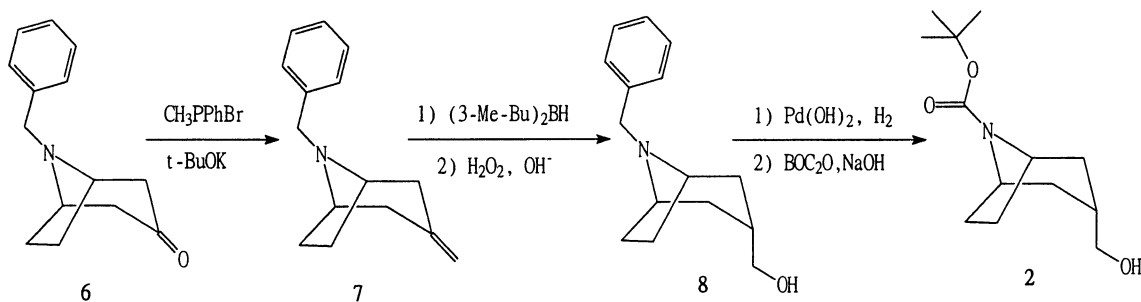


試劑及條件： a)二苯基磷基疊氮、三乙基胺、CHCl₃； b) HX；溶劑。

流程 1

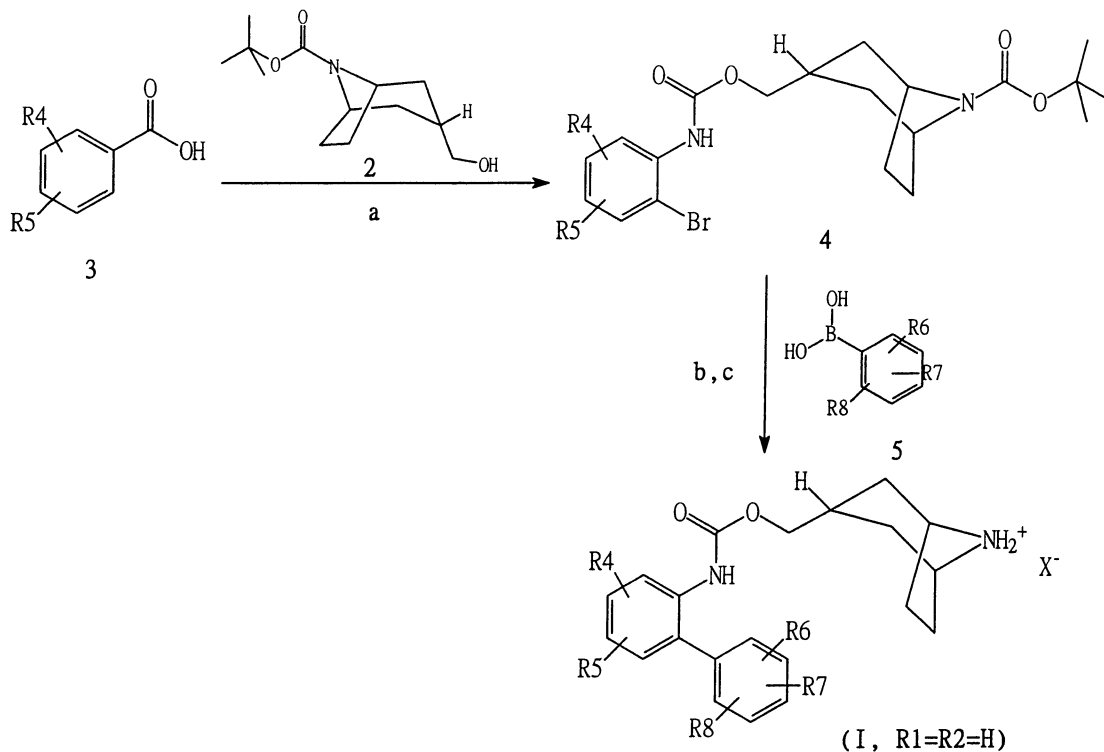
如在流程 1 中概述，所要之式(I)化合物可經由適當聯苯基酸 1 與適當經保護之[3.2.1]雙環醇 2 的 Curtius 反應製備，使用此藝中已熟知的標準試劑，如：商業可得之二苯基磷基疊氮(DPPA)試劑。保護基團的移除使用標準條件，如：以在乙腈中的對-甲苯磺酸處理，產生式(I)化合物。

所需之[3.2.1]雙環醇 2 不是商業可得的，但可從化合物 6 製備，其以前被敘述在文獻中(T. Monone 等人，*J.C.S. Perkin Trans. 1*, **9**, 1997, 1307-14)。如在流程 2 中顯示，化合物 7 以化合物 6 的 Wittig 反應製備，使用如溴化甲基三苯基磷及第三-丁氧基鉀的標準試劑。烯 7 以 disiamyl 硼的硼氫化、續以氧化產生醇 8。後續在氫化條件下移除 8 的苄基分子團，續以 BOC 基團保護該環氮，使用標準條件，如：以碳酸二-第三-丁酯、在如：氫氧化鈉之鹼的存在下，產生所要的醇 2。



流程 2

另外，若適當雙-苯基酸 1 不為商業可得，所要之式(I)化合物也可如流程 3 中所概述的。



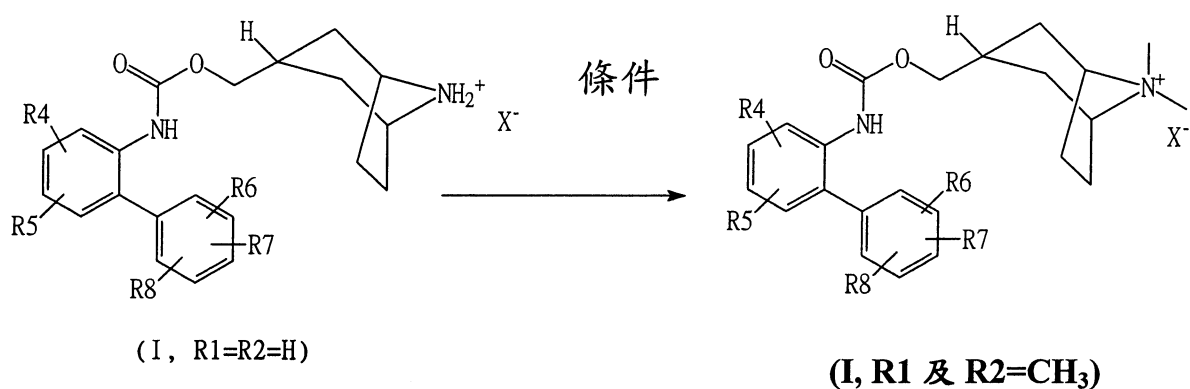
試劑及條件： a) 二苯基磷基疊氮、三乙基胺；b) Pd(Ph)₄、鹼、DMF/H₂O；c) HX；溶劑。

流程 3

適當羧酸 3 可經由 Curtius 反應，與適當經保護的 [3.2.1] 雙環醇 2 反應，使用此藝中已熟知的標準試劑，如：商業可得之二苯基磷基疊氮(DPPA)試劑。因此形成之中間體 4 可被偶合到適當的硼酸 5，使用此藝中已熟知的標準條件，如：與催化性肆(三苯基磷基)鉀(0)的 Suzuki 偶合，在二甲基甲醯胺及水中，在碳酸鈉或三乙基胺的存在下。移除在 4 上的保護，使用在乙腈中之對-甲苯磺酸處理的標準

條件，產生式(I)化合物。

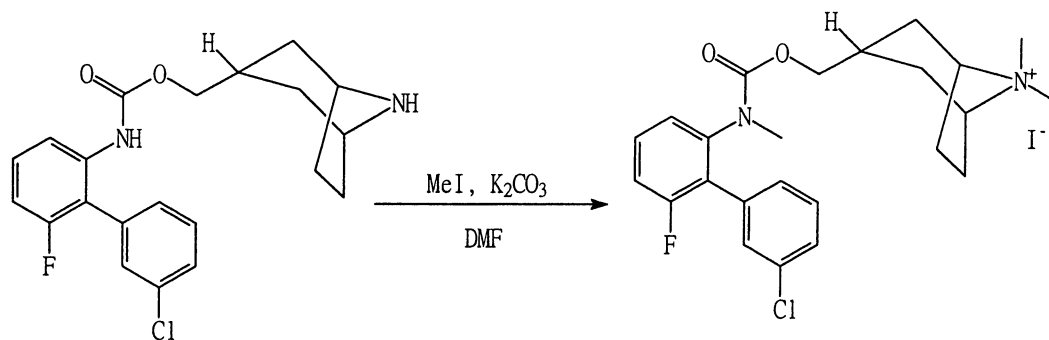
如在流程 4 中所概述，通式(I)化合物為二甲基四級鹽 (R1 及 R2=CH₃)，其可以與相對應之二級胺(I, R1=R2=H) 反應而製備，使用如：甲基溴或甲基碘的適當烷化試劑、碳酸鉀之鹼，在如：二甲基甲醯胺的惰性溶劑中。



試劑及條件： MeBBr 或 MeI、K₂CO₃、DMF。

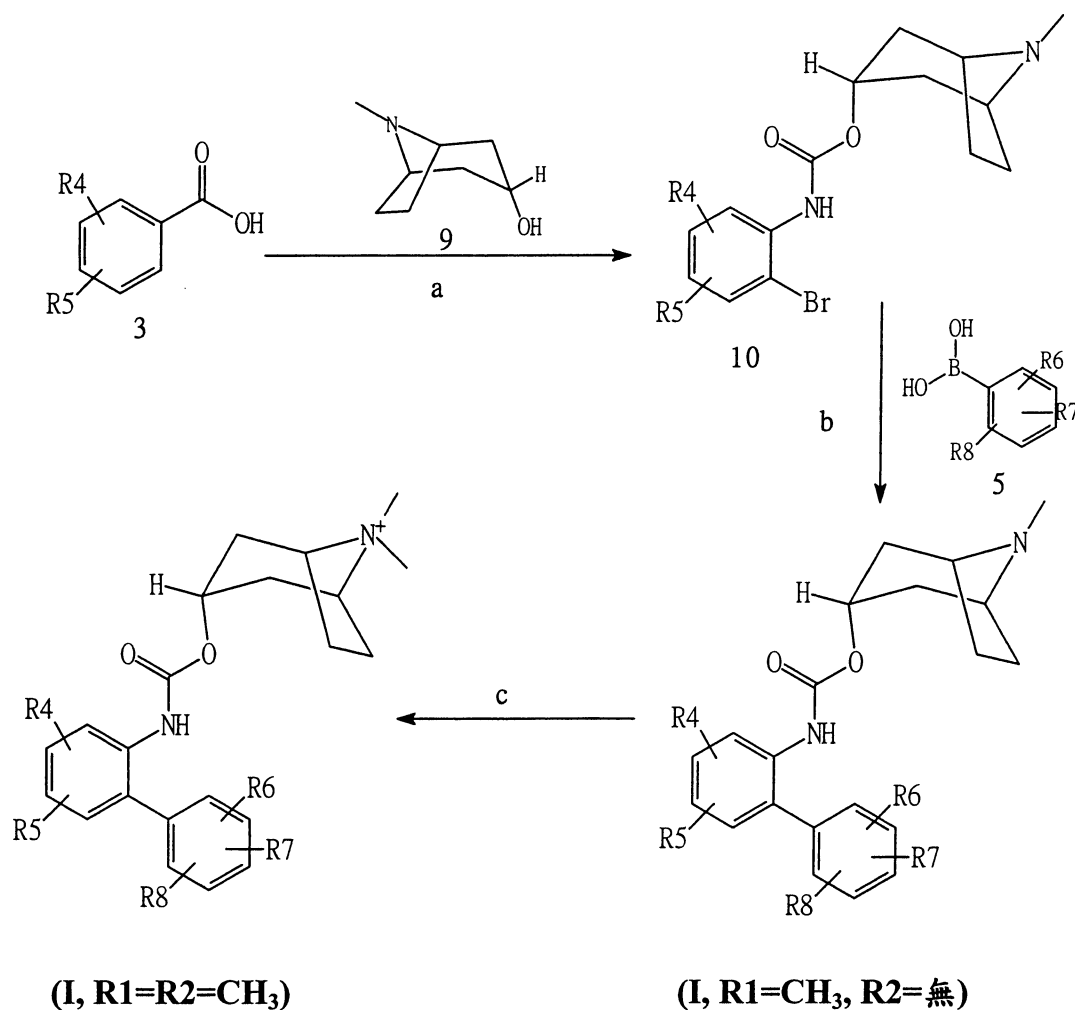
流程 4

在一些情況下，碳酸鹽氮的烷化也可發生。代表性的實例顯示於流程 5 中。



流程 5

式(I)化合物也可如流程 6 描述地製備。適當羧酸 3 可經由 Curtius 反應，與商業可得之雙環醇 9 反應，使用此藝中已熟知的標準試劑，如：商業可得之二苯基磷基疊氮(DPPA)試劑。因此形成之中間體 10 可被偶合到適當的硼酸 5，使用此藝中已熟知的標準條件，如：與聚合物支撐之(三苯基磷基)鈀(0)的 Suzuki 偶合，在 DME 及水中，在碳酸鈉之鹼的存在下，產生式(I)化合物(R1=CH3, R2=無)。將此化合物與如：甲基碘或甲基溴之適當甲基化試劑反應，導致相對應的式(I)二甲基四級鹽(R1=R2=CH3)。



試劑及條件： a)二苯基磷基疊氮、三乙基胺；b) PS-Ph₃-Pd、鹼、DMF/H₂O；c) MeBr 或 MeI，DCM/乙腈

流程 6

5

合成實例

10

現在本發明參考下列實例被敘述，其只為說明用，並且不被解釋為本發明之範疇的限制。大部份的試劑及中間體為商業可得的、或根據文獻中的步驟製備。不在文獻中敘述之中間體的製備被說明如下。快速管柱色層分析是使用 Merck 9385 氧化矽進行，除非另述。LC/MS 分析在下列條件下進行：

15

- 管柱： 3.3 釐米×4.6 毫米內徑，3 微米 ABZ+PLUS
- 流速： 3 毫升/分鐘
- 注射體積： 5 微升
- 溫度：室溫
- 溶劑： A： 0.1%甲酸+10 毫莫耳濃度醋酸銨
B： 95%乙腈+0.05%甲酸

• 梯度： <u>時間</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0.00	100	0
0.70	100	0
4.20	0	100
5.30	0	100
5.50	100	0

質量導向自動製備(MDAP)在系統 A 或系統 B 中敘述的條件下進行：

系統 A：甲酸鹽類

- 所用之製備性管柱是 Supelcosil ABZplus(10 釐米 ×2.12 釐米內徑，顆粒尺寸 5 米)
- 紫外線偵測波長：200-320 毫微米
- 流速：20 毫升/分鐘
- 注射體積：0.5 毫升
- 溶劑 A：0.1%甲酸
- 溶劑 B：95%乙腈+0.05%甲酸

系統 B：TFA 鹽類

- 所用之製備性管柱是 Supelcosil ABZplus(10 釐米 ×2.12 釐米內徑，顆粒尺寸 5 米)
- 紫外線偵測波長：200-320 毫微米
- 流速：20 毫升/分鐘
- 注射體積：0.5 毫升
- 溶劑 A：水+0.1%三氟醋酸
- 溶劑 B：95%乙腈+0.1%三氟醋酸

Glison 製備性 HPLC 在下列條件下進行：

- 管柱：75×3.3 毫米內徑，5-μm，12 毫微米
- 流速：30 毫升/分鐘
- 注射體積：0.800 毫升
- 溫度：室溫
- 溶劑 A：在水中之 0.1%三氟醋酸

- 溶劑 B：在乙腈中之水 0.1%三氟醋酸

下列實例意欲說明本發明，但不以任何方式限制。

1,1-二甲基乙基-(3-丙)-(羥甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸的製備

步驟 a：3-甲叉基(methyldene)-8-(苯基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷的製備

有支管、攪拌棒、N₂進口及橡皮塞的 500 毫升燒瓶，被進料在 THF 中之第三-丁氧基鉀溶液(82 毫升，1 莫耳濃度)及溴化甲基三苯基磷(29.2 克、82 毫莫耳)。其在乾燥 N₂ 下被冷卻到 0℃，並且在 0℃ 下經由針筒添加無水 THF(140 毫升)。葉立德(Ylid)溶液被攪拌 20 分鐘。在 0℃ 下經由針筒添加在無水 THF(?毫升)中之 8-(苯基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-酮(14.0 克，65 毫莫耳)，並且溶液在室溫下被攪拌 1 小時，然後以水(6 毫升)中止反應。混合物被酸化到 pH 1，並且 THF 在真空中、30℃ 下被移除。殘餘物以水(450 毫升)稀釋，並且 Ph₃PO 以甲苯(3×200 毫升)萃取。水溶液以 6 當量濃度 NaOH(~35 毫升)鹼化，並且以醋酸乙酯(3×200 毫升)萃取。有機層被組合以飽和 NaCl(3×100 毫升)洗滌、在 Na₂SO₄ 上乾燥並蒸發，產生粗製產物，其以快速管柱色層分析(400 克氧化矽，含 0.5%TFA 的醋酸乙酯)純化。3-甲叉基-8-(苯基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷以黃色油狀物被回收(11.3 克，81.5%)。LC/MS ESI R_T 1.27 分鐘，MH⁺ 214；NMR(CDCl₃, 400 百萬赫茲；

δ) : 1.58 ppm(q, 2H), 1.80-2.05 ppm(m, 4H), 2.55 ppm, (d, 2H), 3.28 ppm(s, 2H), 3.65 ppm(s, 2H), 4.80 ppm(s, 2H), 7.29 ppm(t, 1H), 7.35 ppm(t, 2H), 7.46(d, 2H)。

5 步驟 b : (3-丙)-8-(苯基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]甲
醇的製備

disiamyl 硼溶液是在 0°C、N₂ 下，以添加在 THF 中之 1.0 莫耳濃度硼(20 毫升，20 毫莫耳)到在 THF 中之 2.0 莫耳濃度之 2-甲基-2-丁烯(20 毫升，40 毫莫耳)而製備。溶液在無水 10 毫升 THF 中之 3-甲叉基-8-(苯基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(1.07 克，5 毫莫耳)被添加之前，於 0°C 下攪拌 1 小時。在 0°C 下 0.5 小時之後，反應混合物被加溫到室溫，並且容許攪拌隔夜。硼以小心添加水(2 毫升)而被中止反應。然後經攪拌之溶液在 30 分鐘內、0°C 下，以逐滴添加 30%H₂O 水溶液(3.87 毫升，45 毫莫耳))而被氧化。反應混合物以 3 當量濃度 HCl 中和，並且溶劑被蒸發。殘餘物被溶解於醋酸乙酯中。蒸發產生黏稠粗製油狀物，其被直接用於步驟 c。

20 步驟 c : 移除苄基團並且以 BOC 基團保護

在乙醇(20 毫升)中之(3-丙)-8-(苯基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(1.16 克)溶液(Schneider 等人, *Arch. Pharm.* 1975, 308-365)、及在碳上含氫氧化鈹之 6 當量濃度 HCl(1 毫升)(Pearlman's 觸媒, 2.27 克, 22%(重量/重量))，

在室溫下被氫化(每平方吋 55 磅 H_2)2 天。觸媒在 Celite 上被過濾掉，並且濾液在真空中被蒸發。殘餘物及碳酸二-第三-丁酯(1.63 克，7.5 毫莫耳)被溶解於 30 毫升二噁烷：1 當量濃度 NaOH(2：1)中，並且在室溫下攪拌隔夜。溶劑被蒸發，並且殘餘物被分佈在醋酸乙酯(3×25 毫升)及水(25 毫升)中。經組合之有機層在 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發。殘餘物以快速管柱色層分析(150 克氧化矽，己烷：醋酸乙酯(1：1，含在甲醇中之 0.1% 2.0 莫耳濃度 NH_3)。獲得無色油狀物(0.65 克)。LC/MS ESI R_T 1.65 分鐘， MH^+ 242；NMR($CDCl_3$ ，400 百萬赫茲； δ)：4.15 pp,(寬, 2H), 3.64 ppm(d, 2H), 2.20 ppm(寬, 2H), 1.97 ppm(寬, 2H), 1.85 ppm(m, 1H), 1.60 ppm(m, 2H), 1.40-1.50(s+寬, 11H)。

中間體 1：(3-丙)-[({(2-溴基-5-甲基苯基)胺基}羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在氯仿(10 毫升)中之 2-溴基-5-甲基苯甲酸(430 毫克)溶液，以二苯基磷基疊氮(450 微升)及三乙基胺(450 微升)處理。所得之反應混合物在 60℃ 下加熱 10 分鐘，然後以在氯仿(2 毫升)中之(3-丙)-(羥甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(470 毫克)處理。反應混合物被加熱回流 6 小時。經冷卻之溶液被負載到 SPE 匣(Si, 10 克)中。以氯仿沖提，續以溶劑的蒸發，產生標題化合物(920 毫克)。LC/MS ESI R_T 3.93 分鐘， MH^+ 453。

中間體 2：(3-丙)-[({[(2-溴基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-
氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

標題化合物是從 2-溴基苯甲酸製備，使用敘述用來製
備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.79 分鐘， MH^+ 439。

中間體 3：(3-丙)-[({[(2-溴基-3,4-雙(甲氧基)苯基)胺基]羰
基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸
1,1-二甲基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-3,4-雙(甲氧基)苯甲酸製備，
使用敘述用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.63 分
鐘， MH^+ 499。

中間體 4：(3-丙)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲
基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基
乙酯

標題化合物是從 2-溴基-5-氯基苯甲酸製備，使用敘述
用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 4.05 分鐘， MH^+
473。

中間體 5：(3-丙)-[({[2-溴基-5-(甲氧基)苯基]胺基}羰基)
氧基]甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-
二甲基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-5-(甲氧基)苯甲酸製備，使用

敘述用來製備中間體 1 的步驟。NMR(d^6 -DMSO, 400 百萬赫茲; δ) 7.84(br, 1H), 7.46-7.35(m, 1H), 7.18-7.11(m, 1H), 6.56-6.51(m, 1H), 4.33-4.10(m's, 4H), 3.81(s, 3H), 2.31-1.9(m's, 5H), 1.74-1.64(m, 2H), 1.5-1.41(m's, 11H)。

5

中間體 6: (3-內)-[({[5-(乙醯基胺基)-2-溴苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

10

標題化合物是從 5-(乙醯基胺基)-2-溴基苯甲酸製備，使用敘述用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.49 分鐘， MH^+ 496。

15

中間體 7: (3-內)-[({[2-溴基-4-甲基苯基]胺基}羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-4-甲基苯甲酸製備，使用敘述用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.91 分鐘， MH^+ 453。

20

中間體 8: (3-內)-[({[2-溴基-6-甲基苯基]胺基}羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-6-甲基苯甲酸製備，使用敘述用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.64 分鐘， MH^+

453。

中間體 9：(3-丙)-[({[(2-溴基-5-氟苯基)胺基]羰基}氧基)甲
基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基
乙酯

標題化合物是從 2-溴基-5-氟基苯甲酸製備，使用敘述
用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.92 分鐘， MH^+
457。

中間體 10：(3-丙)-[({[(2-溴基-3-氟苯基)胺基]羰基}氧基)
甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲
基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-3-氟基苯甲酸製備，使用敘述
用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.83 分鐘， MH^+
457。

中間體 11：(3-丙)-[({[(2-溴基-4-氟苯基)胺基]羰基}氧基)
甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲
基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-4-氟基苯甲酸製備，使用敘述
用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.78 分鐘， MH^+
457。

中間體 12：3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基羧酸甲酯

氮氣被緩慢地吹過二噁烷(3 毫升)、碳酸鉀(600 毫克)、1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑氯化物(8.5 毫克)及醋酸鉀(5.5 毫克)之經攪拌混合物 5 分鐘。添加 4-[(苯基甲基)氧基]-2-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯(390 毫克)及 3-氯基硼酸(231 毫克)，並且容器被密封。所得之混合物在微波爐中加熱(Smith Creator, 150°C, 10 分鐘)。在冷卻之後，反應混合物以二氯甲烷(5 毫升)稀釋、經過 Hyflo 過濾並蒸發。殘餘物以色層分析(20 克 Si, Flashmaster2)純化，以醋酸乙酯/環己烷(2:98)沖提。為白色固體之標題化合物(280 毫克)被回收。LC/MS ESI R_T 3.88 分鐘， MH^+ 353。

中間體 13：3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基羧酸

3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基羧酸甲酯、甲醇(5 毫升)、四氫呋喃(5 毫升)及 2 當量濃度氫氧化鈉(3 毫升)的混合物，在 60°C 下加熱 2 小時。經冷卻之溶液被添加 2 當量濃度 HCl(50 毫升)，並且以二氯甲烷(3×50 毫升)萃取。有機部份被組合、乾燥($MgSO_4$)並蒸發，產生為白色固體之標題化合物(380 毫克)。LC/MS ESI R_T 3.74 分鐘， MH^+ 339。

中間體 14：(3-內)-({[(3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基}胺基)羧基]氧基}甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

標題化合物是從 3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基羧酸製備，使用敘述用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 4.09 分鐘， MH^+ 577。

5 中間體 15: (3-丙)-[({[(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺基]羧基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在二氯甲烷(2 毫升)中之醋酸鈹(6 毫克)、三乙基胺(11 微克)及三乙基矽烷(125 微升)混合物被攪拌 5 分鐘，產生黑色懸浮物。逐滴添加在二氯甲烷中之(3-丙)-[({[(3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基}胺基)羧基]氧基}甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(280 毫克)，並且所得之反應混合物被攪拌 16 小時。再添加醋酸鈹(6 毫克)、三乙基胺(11 微克)及三乙基矽烷(125 微升)，並且再繼續攪拌 24 小時。混合物以水性氯化銨(5 毫升)處理，並且以二氯甲烷(2×5 毫升)萃取。經組合之有機部份被蒸發，並且殘餘物被溶解於四氫呋喃(2 毫升)中，然後以在 THF(1 毫升)中之 1 莫耳濃度氯化四丁基銨溶液處理。所得之溶液被攪拌 1 小時，溶劑在真空中被移除，產生殘餘物，其以環己烷稀釋，然後負載於 SPE 匣(Si 20 克)。以環己烷/二乙醚混合物沖提，產生標題化合物(180 毫克)。

NMR(d^6 -DMSO, 400 百萬赫茲； δ) 7.84-7.65(br, 1H), 7.51-7.21(m's, 3H), 7.26-7.21(m, 1H, 過量), 6.87-6.81(m, 1H), 6.76-6.71(m, 1H), 6.39-6.15(br m, 1H), 5.16(br, 1H),

4.29-4.01(m's, 4H), 2.20-1.26(m's, 18H, 過量)。

中間體 16：(3-內)-[({[(2-溴基-6-氟苯基)胺基]羰基}氧基)
甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲
基乙酯

標題化合物是從 2-溴基-6-氟基苯甲酸製備，使用敘述
用來製備中間體 1 的步驟。LC/MS ESI R_T 3.45 分鐘， MH^+
457。

實例 1：[3'-(三氟甲基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基甲酯

在氯仿(0.5 毫升)中之 3'-(三氟甲基)-2-聯苯基羧酸
(0.05 毫莫耳)溶液，被連續以在氯仿(0.2 毫升)中之二苯基
磷基疊氮(1 微升)溶液、然後在氯仿(0.2 毫升)中之三乙基
胺(11 微升)溶液處理。所得之溶液在 50°C 下維持 10 分鐘，
然後以在氯仿(0.2 毫升)中之(3-內)-(羥甲基)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(12 毫克)溶液處理。在
加熱回流 16 小時之後，經冷卻之溶液以負載於 SPE 匣(NH_2 ,
500 毫克)上純化，然後以氯仿沖提。在真空下移除溶劑之
後，殘餘物被溶解於乙腈(0.5 毫升)中，以乙腈(0.5 毫升)
中之對-甲苯磺酸(10 毫克)處理，並且所得之混合物加熱回
流 3 小時。經冷卻之溶液以負載於 SPE 匣(SCX, 500 毫克)
上純化，然後以甲醇洗滌，並以在甲醇中之 2 莫耳濃度氮
沖提，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.33 分鐘， MH^+

405。

實例 2：[4-氟基-4'-(三氟甲基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-
氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

標題化合物是從 4-氟基-4'-(三氟甲基)-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.43 分鐘， MH^+ 423。

實例 3：(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲基-3',4'-雙(甲基
氧基)-2-聯苯基]胺甲酸酯

標題化合物是從 4-甲基-3'-(甲氧基)-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.12 分鐘， MH^+ 397。

實例 4：(4'-丁基-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛-3-基甲酯

標題化合物是從 4'-丁基-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.58 分鐘， MH^+ 393。

實例 5：[5-氯基-4'-(三氟甲基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-
氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

標題化合物是從 5-氯基-4'-(三氟甲基)-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.52 分鐘， MH^+ 439。

實例 6：[6-氯基-4'-(三氟甲基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

標題化合物是從 6-氯基-4'-(三氟甲基)-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI RT 2.48 分鐘，MH⁺ 439。

實例 7：[2'-甲基-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

標題化合物是從 2'-甲基-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘，MH⁺ 351。

實例 8：(4'-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

標題化合物是從 4'-羥基-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.04 分鐘，MH⁺ 353。

實例 9：[4'-(三氟甲基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

標題化合物是從 4'-(三氟甲基)-2-聯苯基羧酸、根據實例 1 中概述之步驟製備。LC/MS ESI R_T 2.35 分鐘，MH⁺ 405。

實例 10：三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-

內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

在二甲基甲醯胺(0.75 毫升)中之(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸(45 毫克)及(3-氯基苯基)硼酸(23.4 毫克)溶液，以碳酸鈉(30 毫克)、肆(三苯基膦基)鈾(0)(58 毫克)及水(0.25 毫升)處理。混合物被置於封閉反應管中，並且在微波爐中加熱(CEM Explorer, 150°C, 10 分鐘，壓力每平方吋 250 磅，動力 100 瓦)。在冷卻至室溫之後，溶劑在真空中被蒸發。殘餘物被溶解於氯仿(1 毫升)中，然後接著以 2 當量濃度鹽酸(0.5 毫升)及水(0.5 毫升)洗滌。有機相被分離，並且溶劑在真空中被移除。殘餘物被溶解於乙腈(1 毫升)中，並且以對-甲苯磺酸(20 毫克)處理。所得之混合物加熱回流 3 小時。經冷卻至室溫之後，溶液以負載於 SPE 匣(SCX, 500 毫克)上純化，然後以甲醇洗滌，並以在甲醇中之 2 莫耳濃度氨沖提。溶劑在真空中被移除，並且殘餘物以 MDAP 純化，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.57 分鐘， MH^+ 385。

實例 11：4-甲基苯磺酸(3-內)-3-({[(3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基}胺基]羰基}氧基)甲基)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯

在氯仿(0.5 毫升)中之(3-內)-3-({[(3'-氯基-5-[(苯基甲基)氧基]-2-聯苯基}胺基]羰基}氧基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(11 毫克)及對-甲苯磺酸(12 毫克)溶液，在微波爐中加熱(Smith Creator, 150°C, 7

分鐘)。在冷卻至室溫之後，溶劑在真空中被移除。所得之殘餘物在以 DCM/MeOH/NH₃(75:25:2)沖提之後，以快速管純化，產生為其對-甲苯磺酸鹽的標題化合物(7 毫克)。NMR(d⁶-DMSO, 400 百萬赫茲; δ) 7.80-7.65(m, 2H), 7.49-7.13(m's, 13H, 過量), 7.05-6.94(m, 1H), 6.91-6.85(m, 1H), 5.07(s, 2H), 4.15-3.90 (m's, 4H), 2.36(s, 3H), 2.31-2.08(m's, 3H), 2.31-2.08(m's, 5H), 1.96-1.80(m, 2H), 1.68-1.53(m, 2H)。

實例 12: [3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

在氯仿(0.5 毫升)中之(3-內)-3-({[(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基}甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(11 毫克)及對-甲苯磺酸(12 毫克)溶液，在微波爐中加熱(Smith Creator, 150°C, 7 分鐘)。在冷卻至室溫之後，溶劑在真空中被移除。所得之殘餘物在以 MDAP 純化，產生標題化合物(2.5 毫克)。LC/MS ESI R_T 2.25 分鐘，MH⁺ 387。

實例 13: [3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

在二甲基甲醯胺(0.75 毫升)中之(3-內)-[({[(2-溴基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(44 毫克)及(2,4-二氯基苯基)硼酸(28 毫克)

溶液，以碳酸鈉(30 毫克)、肆(三苯基磷基)鈀(0)(35 毫克)及水(0.25 毫升)處理。混合物被置於封閉反應管中，並且在微波爐中加熱(CEM Explorer, 150°C, 10 分鐘，壓力每平方吋 250 磅，動力 100 瓦)。在冷卻至室溫之後，溶劑在真空中被移除。殘餘物被溶解於氯仿(1 毫升)中，然後接著以 2 當量濃度鹽酸(0.5 毫升)及水(0.5 毫升)洗滌。有機相被分離，並且溶劑在真空中被移除。殘餘物被溶解於乙腈(1 毫升)中，並且以對-甲苯磺酸(20 毫克)處理。所得之混合物加熱回流 3 小時。經冷卻至室溫之後，溶液以負載於 SPE 匣(SCX, 500 毫克)上純化，然後以甲醇洗滌，並以在甲醇中之 2 莫耳濃度氨沖提。溶劑在真空中被移除，並且殘餘物以 MDAP 純化，產生標題化合物(20 毫克)。LC/MS ESI R_T 2.6 分鐘， MH^+ 379。

實例 14: (2',4',6'-三甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 13 中概述之步驟，(2',4',6'-三甲基-2-聯苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 1.9 分鐘， MH^+ 380。

實例 15: (2',3'-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(2,3-二甲基苯基)硼酸及

(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。
LC/MS ESI R_T 2.47 分鐘， MH^+ 365。

實例 16：(2',5'-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，2,5-二甲基苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.49 分鐘， MH^+ 365。

**實例 17：(4'-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸
及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。
LC/MS ESI R_T 2.4 分鐘， MH^+ 369。

**實例 18：(4'-氟基-2'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(4-氟基-2-甲基苯基)硼酸
及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。
LC/MS ESI R_T 2.41 分鐘， MH^+ 369。

實例 19: (4'-乙基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]**辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(4-乙基苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.48 分鐘，MH⁺ 365。

實例 20: [2-(2-萘基)苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]**辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，2-萘基硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.50 分鐘，MH⁺ 387。

實例 21: (4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]**辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(4-氟苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.28 分鐘，MH⁺ 355。

實例 22: {3'-[(三氟甲基)氧基]-2-聯苯基}胺甲酸(3-內)-8-**氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.52 分鐘， MH^+ 421。

5

實例 23：{3'-[(甲氧基)甲基]-2-聯苯基}胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，{3-[(甲氧基)甲基]苯基}硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.27 分鐘， MH^+ 381。

10

實例 24：(2'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(2-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.24 分鐘， MH^+ 355。

15

實例 25：[(2'-三氟甲基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，[(2-三氟甲基)苯基]硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。

20

物。LC/MS ESI R_T 2.45 分鐘， MH^+ 405。

實例 26：[4'-(1,1-二甲基乙基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

5 根據實例 10 中概述之步驟，[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.65 分鐘， MH^+ 393。

10 **實例 27：1,1':4',1''-四苯基-2-基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，4-聯苯基硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
15 ESI R_T 2.64 分鐘， MH^+ 413。

實例 28：(2',3'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(2,3-二氟基苯基)硼酸及
20 (3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.29 分鐘， MH^+ 373。

實例 29：(4'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.38 分鐘，MH⁺ 351。

實例 30: (3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.37 分鐘，MH⁺ 351。

實例 31: (3'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氟基苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS
ESI R_T 2.28 分鐘，MH⁺ 355。

實例 32: (2'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(2-氟基-4-甲基苯基)硼酸
及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環

[3.2.1] 辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.38 分鐘， MH^+ 369。

實例 33: (3'-氰基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氰基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.21 分鐘， MH^+ 362。

實例 34: [4'-(甲氧基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，[4-(甲氧基)苯基]硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.29 分鐘， MH^+ 367。

實例 35: [3'-(甲氧基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，[3-(甲氧基)苯基]硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.29 分鐘， MH^+ 367。

實例 36: (2'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]**辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(2-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.33 分鐘， MH^+ 371。

實例 37: [2'-(甲氧基)-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環**[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，[2-(甲氧基)苯基]硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.27 分鐘， MH^+ 367。

實例 38: (4'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]**辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(4-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.39 分鐘， MH^+ 371。

實例 39: (3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]**辛-3-基甲酯**

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-

內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.39 分鐘， MH^+ 371。

實例 40：(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.42 分鐘， MH^+ 389。

實例 41：(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.78 分鐘， MH^+ 403。

實例 42：(4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，苯基硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.6 分鐘， MH^+ 351。

實例 43：[3'-氯基-4'-氟基-5,6-雙(甲氧基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-3,4-雙(甲氧基)苯基)胺基]羰基}氧基]甲基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.56 分鐘， MH^+ 449。

實例 44：(4-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，苯基硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基]甲基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.71 分鐘， MH^+ 371。

實例 45：[3'-氯基-4'-氟基-4-(甲氧基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-5-(甲氧基)苯基)胺基]羰基}氧基]甲基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.71 分鐘， MH^+ 419。

實例 46：[4-(甲氧基)-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，苯基硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-5-(甲氧基)苯基)胺基]羰基}氧基]甲基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.54 分鐘， MH^+ 367。

5

實例 47：(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基]甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 385。

10

實例 48：(3'-氯基-4'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氯基苯基)硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基]甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.78 分鐘， MH^+ 403。

15

實例 49：(5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，苯基硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基]甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS

20

ESI R_T 2.59 分鐘， MH^+ 351。

實例 50：(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.6 分鐘， MH^+ 385。

實例 51：(3'-氯基-3-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.74 分鐘， MH^+ 389。

實例 52：(4-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，苯基硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.6 分鐘， MH^+ 355。

實例 53：(3'-氯基-4',6-二氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-丙)-[({[(2-溴基-3-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 407。

實例 54：(6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，苯基硼酸及(3-丙)-[({[(2-溴基-3-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 407。

實例 55：(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-丙)-[({[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.71 分鐘， MH^+ 407。

實例 56：(3'-氯基-4-(甲氧基)-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-丙)-[({[2-溴基-4-甲氧基苯基]胺基}羰基)氧基]甲基]-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.67 分鐘， MH^+ 401。

實例 57：[4-(乙醯基氨基)-3'-氯基-2-聯苯基]胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-內)-{[(5-(乙醯基氨基)-2-溴基苯基)胺基]羰基}氧基]甲基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.45 分鐘， MH^+ 428。

實例 58：(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-3-氟基苯基)胺基]羰基}氧基]甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.66 分鐘， MH^+ 389。

實例 59：(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 10 中概述之步驟，(3-氯基苯基)硼酸及(3-內)-{[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基]甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.50 分鐘， MH^+ 389。

**實例 60：(3'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

在二甲基甲醯胺(0.75 毫升)中之(3-內)-[({[(2-溴基-5-
甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-
羧酸 1,1-二甲基乙酯(45 毫克)及(3-氟基苯基)硼酸(21 毫克)
溶液，以三乙基胺(42 微升)、肆(三苯基磷基)鈀(0)(58 毫克)
及水(0.25 毫升)處理。混合物被置於封閉反應管中，並且
在微波爐中加熱(CEM Explorer, 150°C, 10 分鐘，壓力每
平方吋 250 磅，動力 100 瓦)。在冷卻至室溫之後，溶劑在
真空中被移除。殘餘物被溶解於氯仿(1 毫升)中，然後接著
以 2 當量濃度鹽酸(0.5 毫升)及水(0.5 毫升)洗滌。有機相被
分離，並且溶劑在真空中被移除。殘餘物被溶解於乙腈(1
毫升)中，並且以對-甲苯磺酸(20 毫克)處理。所得之混合
物加熱回流 3 小時。經冷卻至室溫之後，溶液以負載於 SPE
匣(SCX, 500 毫克)上純化，然後以甲醇洗滌，並以在甲醇
中之 2 莫耳濃度氨沖提。溶劑在真空中被移除，並且殘餘
物以 MDAP 純化，產生標題化合物(4.9 毫克)。LC/MS ESI
R_T 2.63 分鐘，MH⁺ 369。

**實例 61：三氟醋酸(4-氟基-3'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-
內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氟基苯基)硼酸及(3-
內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化

合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 389。

實例 62：三氟醋酸(3'-氟基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘， MH^+ 369。

實例 63：三氟醋酸(3'-氟基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.50 分鐘， MH^+ 369。

實例 64：三氟醋酸(3',4-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.63 分鐘， MH^+ 373。

實例 65：三氟醋酸(3',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.55 分鐘， MH^+ 373。

實例 66：三氟醋酸(4'-氟基-3',4-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.73 分鐘， MH^+ 383。

實例 67：三氟醋酸(4-氟基-4'-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.8 分鐘， MH^+ 403。

實例 68：三氟醋酸(4'-氟基-3',5-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 383。

**實例 69：三氟醋酸(4'-氟基-3,3'-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸
(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.59 分鐘， MH^+ 383。

**實例 70：三氟醋酸(4,4'-二氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸
(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 387。

**實例 71：三氟醋酸(4,5'-二氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸
(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基-3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.65 分鐘， MH^+ 387。

**實例 72：三氟醋酸(3',4'-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸
(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.81 分鐘， MH^+ 423。

**實例 73：三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸
(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.63 分鐘， MH^+ 403。

**實例 74：三氟醋酸(3'-氯基-4,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸
(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯**

根據實例 60 中概述之步驟，(3-氯基-4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.72 分鐘， MH^+ 407。

實例 75：三氟醋酸(2'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(2-氟基苯基)硼酸及(3-

內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.59 分鐘， MH^+ 369。

實例 76：三氟醋酸(4-氯基-2'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(2-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.66 分鐘， MH^+ 389。

實例 77：三氟醋酸(2'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(2-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.57 分鐘， MH^+ 369。

實例 78：三氟醋酸(2'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(2-氯基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.46 分鐘， MH^+ 369。

實例 79：三氟醋酸(2',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(2-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘， MH^+ 369。

實例 80：三氟醋酸(4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘， MH^+ 369。

實例 81：三氟醋酸(4-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.70 分鐘， MH^+ 389。

實例 82：三氟醋酸(4'-氟基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基苯基)硼酸及(3-

內)-[({[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘， MH^+ 369。

實例 83：三氟醋酸(4'-氟基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.48 分鐘， MH^+ 369。

實例 84：三氟醋酸(4,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-氟基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘， MH^+ 373。

實例 85：三氟醋酸(3,4'-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.7 分鐘， MH^+ 365。

實例 86：三氟醋酸(4'-氯基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.78 分鐘， MH^+ 385。

實例 87：三氟醋酸(3',5-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.68 分鐘， MH^+ 365。

實例 88：三氟醋酸(3',3-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.55 分鐘， MH^+ 365。

實例 89：三氟醋酸(4-氯基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.70 分鐘， MH^+ 369。

5

實例 90：三氟醋酸(5-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(3-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.62 分鐘， MH^+ 369。

10

實例 91：三氟醋酸(4,4'-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.71 分鐘， MH^+ 365。

15

實例 92：三氟醋酸(4-氯基-4'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氯基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化

20

合物。LC/MS ESI R_T 2.79 分鐘， MH^+ 385。

實例 93：三氟醋酸(4',5-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.70 分鐘， MH^+ 365。

實例 94：三氟醋酸(3,4'-二甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-6-甲基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.55 分鐘， MH^+ 365。

實例 95：三氟醋酸(4-氟基-4'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-5-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.70 分鐘， MH^+ 369。

實例 96：三氟醋酸(5-氟基-4'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-

內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯

根據實例 60 中概述之步驟，(4-甲基苯基)硼酸及(3-內)-[({[(2-溴基-4-氟基苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯反應，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.64 分鐘， MH^+ 369。

實例 97：三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯

在 DMF(1 毫升)中之(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯(47 毫克)溶液，以碳酸鉀(30 毫克)及甲基碘(30 微克)處理。在 16 小時之後，溶劑被蒸發，並且殘餘物以 MDAP 純化，產生標題化合物。LC/MS ESI R_T 2.55 分鐘， MH^+ 417。

實例 98：三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯

標題化合物是根據實例 97 中概述之步驟、從(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯製備。LC/MS ESI R_T 2.22 分鐘， MH^+ 415。

實例 99：三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環

[3.2.1]辛烷酯

標題化合物是根據實例 97 中概述之步驟、從(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯製備。LC/MS ESI R_T 2.45 分鐘， MH^+ 413。

5

實例 100：三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)(甲基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯

標題化合物是根據實例 97 中概述之步驟、從(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯製備。LC/MS ESI R_T 2.51 分鐘， MH^+ 431。

10

實例 101：三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯

標題化合物是根據實例 97 中概述之步驟、從(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯製備。LC/MS ESI R_T 2.47 分鐘， MH^+ 417。

15

實例 102：三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)(甲基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯

標題化合物是根據實例 97 中概述之步驟、從(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基

20

甲酯製備。LC/MS ESI R_T 2.54 分鐘， MH^+ 431。

**實例 103：三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]
羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]**

辛烷酯

標題化合物是根據實例 97 中概述之步驟、從(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯製備。LC/MS ESI R_T 2.45 分鐘， MH^+ 400。

**實例 104：2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛-3-基
甲酯**

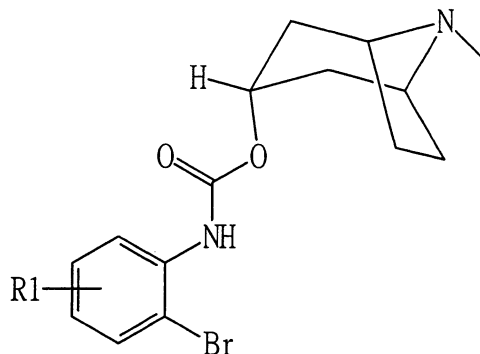
在 DMF(2 毫升)中之 1,1-二甲基乙基-(3-內)-(羥基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸(162 毫克)及 2-異氰醯基(iscyanato)-聯苯(130.7 毫克)混合物，在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物直接以 Gilson 製備性 HPLC 純化，產生(3-內)-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基甲基)-8-偶氮-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(190 毫克，65%)，其被溶解於 12 毫升二氯甲烷及 3 毫升 TFA 中。上述混合物在 60°C 下加熱 2 小時、濃縮並且再溶解於醋酸乙酯(30 毫升)中。有機相以 1 當量濃度氫氧化鈉(10 毫升)洗滌。水相以醋酸乙酯(3×10 毫升)萃取。經組合之有機物以鹽水(10 毫升)洗滌，並在 Na_2SO_4 上乾燥，產生標題化合物(98 毫克，75%)。LC/MS ESI R_T 1.62 分鐘， MH^+ 337。

中間體 1：(2-溴基苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯

在 THF(10 毫升)中之 2-溴基苯甲酸(1.00 克, 5.00 毫莫耳)溶液, 被添加到配備磁攪拌棒之 Radleys® Carousel 反應管中。然後添加二苯基膦疊氮(1.18 毫升, 5.50 毫莫耳), 續以三乙基胺(1.40 毫升, 10.0 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘, 並且然後添加 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇(1.19 毫升, 7.5 毫莫耳)。在 75°C 下連續攪拌 16 小時, 並且以真空過濾移除沉澱的膦酸。然後濾液在減壓下濃縮。殘餘物被溶解於 DCM(6 毫升)中, 並且溶液被轉移到包含 H₂O(3 毫升)的 10 毫升疏水性熔塊上。水層以 DCM(1×4 毫升)萃取, 並且經組合之有機層以 50 毫升 DCM 稀釋。此溶液被負載到灌有 60 毫升 DCM 之 10 克一般相胺基丙基 SPE 匣中。然後該匣以 DCM(1×60 毫升)、Et₂O(1×60 毫升)、EtOAc(5×60 毫升)及 MeOH(1×60 毫升)沖提。標題化合物被發現於 EtOAc 部份中, 其在減壓下濃縮, 產生標題化合物 0.309 克(18%)。LC/MS ESI R_T 1.44 分鐘, MH⁺ 339。

在表 1 中的下列中間體根據對中間體 17 概述之步驟製備。

表 1



中間體	R1	MS[M+H]	R _t (分鐘)
18	5-氟基	358	1.54
19	6-甲基	354	1.32
20	4-甲基	354	1.44
21	4-氟基	358	1.39
22	5-甲基	354	1.46
23	5-氯基	374	1.51
24	4-氯基	374	1.43
25	6-氟基	358	1.28
26	3-氟基	358	1.45

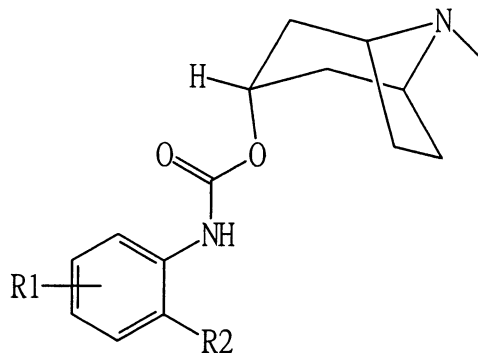
**實例 105：(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-酯**

PS-PPh₃-Pd(0.020 克，0.0026 毫莫耳)被添加到在 4 毫升玻璃小瓶中、DME(1 毫升)裡之(2-溴基-5-氟基苯基)胺甲

酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.063 克, 0.18 毫莫耳) 溶液。添加 EtOH(1 毫升)中之 3-氯基苯基硼酸(0.055 克, 0.35 毫莫耳)溶液到反應混合物中, 續以 H₂O(0.5 毫升)中之 K₂CO₃(0.056 克, 0.41 毫莫耳)溶液。玻璃小瓶被密封, 並且反應在 80°C 下 Innova®搖晃器中擾動 48 小時。樹脂以重力過濾移除, 以 DME(1×1 毫升)及 EtOH(1×1 毫升)洗滌, 並且濾液在減壓下濃縮。殘餘物被溶解於 DCM(4 毫升)中, 並且轉移到包含 6 毫升疏水性熔塊上。添加 H₂O(2 毫升)到溶液中並且混合, 以移除鹼。層分離, 且水層以 DCM(1×4 毫升)洗滌。經組合之有機層在減壓下濃縮, 並且以 Gilson®製備性 HPLC 純化, 產生標題化合物(0.030 克, 43%)。LC/MS ESI R_T 1.73 分鐘, MH⁺ 389。

在表 2 中的下列實例根據對中間體 105 概述之步驟製備。

表 2



實例	R1	R2	MS[M+H]	R _t (分鐘)
106	4-氟基	苯基	355	1.61
107	4-氟基	3-氯基-4-氟基-苯基	407	1.69

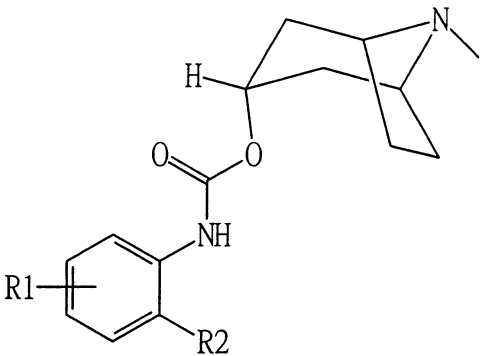
實例 108：(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-酯

PS-PPh₃-Pd(0.020 克，0.0026 毫莫耳)被添加到在微波反應器管中、DME(1 毫升)裡之(2-溴基-5-氯基苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.035 克，0.095 毫莫耳)溶液。添加 EtOH(1 毫升)中之 3-氯基苯基硼酸(0.030 克，0.19 毫莫耳)溶液到反應混合物中，續以 H₂O(0.5 毫升)中之 K₂CO₃(0.030 克，0.22 毫莫耳)溶液。玻璃小瓶被密封，並且在 165°C 下加熱 10 分鐘。樹脂以重力過濾移除，以 DME(1×1 毫升)及 EtOH(1×1 毫升)洗滌，並且濾液在減壓下濃縮。殘餘物被溶解於 DCM(4 毫升)中，並且轉移到包含 6 毫升疏水性熔塊上。添加 H₂O(2 毫升)到溶液中並且混合，以移除鹼。層分離，且水層以 DCM(1×4 毫升)洗滌。經組合之有機層在減壓下濃縮，並且以 Gilson®製備性 HPLC 純化，產生標題化合物(0.021 克，54%)。LC/MS ESI R_T 1.76 分鐘，MH⁺ 405。

在表 3 中的下列實例根據對中間體 108 概述之步驟製備。

表 3



實例	R1	R2	MS[M+H]	R _t (分鐘)
109	4-氯基	3-氯基-4-氟基-苯基	423	1.89
110	4-氯基	苯基	371	1.49

5

實例 111：(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯

10

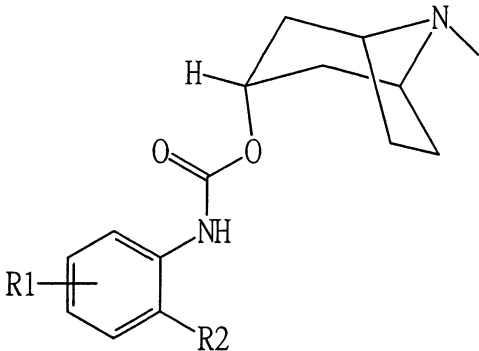
15

Pd(PPh₃)₄(0.089 克，0.077 毫莫耳)被添加到在有磁攪拌棒之 4 毫升玻璃小瓶中、DME(1 毫升)裡之(2-溴基苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.130 克，0.383 毫莫耳)溶液。添加 EtOH(1 毫升)中之 3-氯基苯基硼酸(0.090 克，0.58 毫莫耳)溶液到反應混合物中，續以 H₂O(0.5 毫升)中之 K₂CO₃(0.200 克，1.44 毫莫耳)溶液。玻璃小瓶被密封，並且在 80℃ 下加熱 16 小時。反應混合物在減壓下濃縮，被溶解於 DCM(4 毫升)中，並且轉移到包含 6 毫升疏水性熔塊上。添加 H₂O(2 毫升)到溶液中並且混合，以移除鹼。層分離，且水層以 DCM(1×4 毫升)洗滌。經組合

之有機層在減壓下濃縮，並且以 Gilson®製備性 HPLC 純化，產生標題化合物(0.042 克，30%)。LC/MS ESI R_T 1.74 分鐘，MH⁺ 371。

在表 4 中的下列實例根據對中間體 111 概述之步驟製備。

表 4



實例	R1	R2	MS[M+H]	R _t (分鐘)
112	3-氟基	苯基	355	1.29
113	3-氟基	3-氯基苯基	389	1.34
114	3-氟基	3-氯基-4-氟基-苯基	407	1.41
115	6-氟基	苯基	355	1.14
116	6-氟基	3-氯基-4-氟基-苯基	407	1.30

實例 117：溴化 3-{[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

第一步

Pd(PPh₃)₄(0.089 克, 0.077 毫莫耳)被添加到在有磁攪拌棒之 4 毫升玻璃小瓶中、DME(1 毫升)裡之(2-溴基苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.065 克, 0.177 毫莫耳)溶液。添加 EtOH(1 毫升)中之苯基硼酸(0.043 克, 0.354 毫莫耳)溶液到反應混合物中, 續以 H₂O(0.5 毫升)中之 K₂CO₃(0.056 克, 0.407 毫莫耳)溶液。玻璃小瓶被密封, 並且在 80°C 下加熱 16 小時。反應混合物在減壓下濃縮, 被溶解於 DCM(4 毫升)中, 並且轉移到包含 6 毫升疏水性熔塊上。添加 H₂O(2 毫升)到溶液中並且混合, 以移除鹼。層分離, 且水層以 DCM(1×4 毫升)洗滌。經組合之有機層在減壓下濃縮, 並且以 Gilson 製備性 HPLC 純化, 產生 2-聯苯基胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.050 克, 83%)。LC/MS ESI R_T 1.54 分鐘, MH⁺ 337。

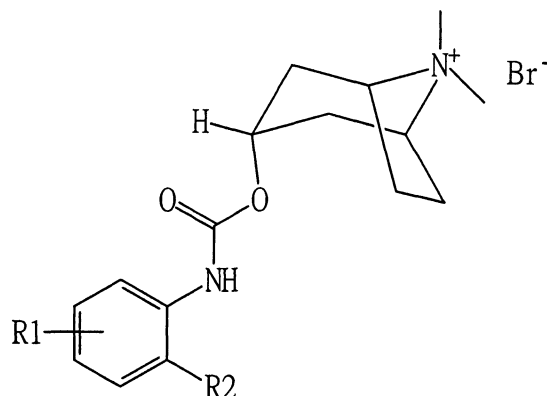
第二步

在有磁攪拌棒、氬氣下之玻璃小瓶中, 在第三丁基甲基醚中之 2 莫耳濃度 MeBr 溶液(0.700 毫升, 1.49 毫莫耳), 被添加到 DCM/CH₃CN(1:1)混合物(2 毫升)中之 2-聯苯基胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.050 克, 0.150 毫莫耳)裡。反應在室溫下攪拌 16 小時。溶劑被蒸發, 並且產物在高真空下乾燥, 產生標題化合物(0.050 克, 94%)。LC/MS ESI R_T 1.72 分鐘, MH⁺ 351。

在表 4 中的下列實例根據對中間體 117 概述之步驟製

備，將適當硼酸與溴基-苯基中間體反應。

表 5



實例	R1	R2	MS[M+H]	R _t (分鐘)
118	6-氟基	3-氯基苯基	403	1.72
119	3-氟基	苯基	369	1.38
120	3-氟基	3-氯基苯基	403	1.53
121	3-氟基	3-氯基-4-苯基	420	1.79
122	5-氟基	3-氯基苯基	403	1.80
123	6-氟基	苯基	369	1.33
124	6-氟基	3-氯基-4-苯基	421	1.53
125	5-氯基	3-氯基苯基	420 ^a	1.97
126	6-甲基	苯基	365	1.37
127	6-甲基	3-氯基苯基	399	1.81
128	4-氯基	苯基	385 ^a	1.53

129	4-氯基	3-氯基-4-苯基	438 ^a	1.47
130	4-甲基	3-氯基苯基	399	1.89
131	5-甲基	苯基	365	1.47
132	5-甲基	3-氯基-4-苯基	417	1.87
133	6-甲基	3-氯基-苯基	399	1.86
134	H	3-氯基-4-氟基-苯基	403	1.86
^a [M+1-CH ₃]				

實例 135：溴化 3-([(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

遵循中間體 117 中概述之步驟，接著將(2-溴基-4-氯基苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯與 3-氯基苯基硼酸及 MeBr 反應，產生標題化合物(6.7 毫克)。
NMR(CDCl₃, 400 百萬赫茲; δ): 1.92 ppm(d, 2H), 2.30-2.39 ppm(m, 4H), 2.80 ppm(d, 2H), 3.13 ppm(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.85-3.88 ppm(m, 2H), 7.35-7.49 ppm(comp. 8H)。

實例 136：溴化 3-([(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

遵循中間體 117 之第二步中概述的步驟，接著將(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯與 MeBr 反應，產生標題化合物(43.7 毫克)。NMR(DMSO, 400 百萬赫茲; δ): 1.69 ppm(d, 2H), 2.08-2.25 ppm(m, 4H), 2.45 ppm(d, 2H), 3.01 ppm(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.81 ppm(m, 2H),

4.75(t, 1H), 7.35-7.49 ppm(comp. 8H), 9.06(s, 1H)。

實例 137：溴化 3-([(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷
 5 製備 (2-溴基-4-氟苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛-3-
酯

在 THF(10 毫升)中之 2-溴基-4-氟基苯甲酸(1.09 克，
 5.00 毫莫耳)溶液，被添加到配備磁攪拌棒之連鎖(carousel)
 反應管中。然後添加二苯基膦疊氮(1.18 毫升，5.50 毫莫
 10 耳)，續以三乙基胺(1.40 毫升，10.0 毫莫耳)。反應混合物
 在室溫下攪拌 10 分鐘，並且然後添加 8-甲基-8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛-3-醇(1.19 毫升，7.50 毫莫耳)。在 75°C 下連續攪
 拌 16 小時，並且以真空過濾移除沉澱的膦酸。然後濾液在
 減壓下濃縮。殘餘物被溶解於 DCM(6 毫升)中，並且溶液
 15 被轉移到包含 H₂O(3 毫升)的 10 毫升疏水性熔塊上。水層
 以 DCM(1×4 毫升)萃取，並且經組合之有機層以 50 毫升
 DCM 稀釋。此溶液被負載到灌有 60 毫升 DCM 之 10 克胺
 基丙基 SPE 匣中。然後該匣以 DCM(1×60 毫升)、Et₂O(1×60
 毫升)、EtOAc(5×60 毫升)及 MeOH(1×60 毫升)沖提。標題
 20 化合物被發現於 EtOAc 部份中，其在減壓下濃縮，產生(2-
 溴基-4-氟苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛-3-酯
 (0.343 克)。LC/MS ESI R_T 1.39 分鐘，MH⁺ 358。

製備溴化 3-([(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

PS-PPh₃-Pd(0.020 克, 0.0026 毫莫耳)被添加到在 4 毫升玻璃小瓶中、DME(1 毫升)裡之(2-溴基-4-氟基苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯(0.068 克, 0.19 毫莫耳)溶液。添加 EtOH(1 毫升)中之 3-氯基-4-氟苯基硼酸(0.066 克, 0.38 毫莫耳)溶液到反應混合物中, 續以 H₂O(0.5 毫升)中之 K₂CO₃(0.056 克, 0.41 毫莫耳)溶液。玻璃小瓶被密封, 並且反應在 80°C 下、搖晃器中擾動 48 小時。樹脂以重力過濾移除, 以 DME(1×1 毫升)及 EtOH(1×1 毫升)洗滌, 並且濾液在減壓下濃縮。殘餘物被溶解於 DCM(4 毫升)中, 並且轉移到包含 6 毫升疏水性熔塊上。添加 H₂O(2 毫升)到溶液中並且混合, 以移除鹼。層分離, 且水層以 DCM(1×4 毫升)洗滌。經組合之有機層在減壓下濃縮, 並且以 Gilson®製備性 HPLC 純化, 產生油狀物, 其以在有磁攪拌棒、氬氣下之玻璃小瓶中、DCM/CH₃CN(1:1)混合物(2 毫升)中之第三丁基甲基醚裡的 2 莫耳濃度 MeBr 溶液(0.700 毫升, 1.49 毫莫耳)處理。所得之反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。溶劑被蒸發, 並且產物在高真空下乾燥, 產生標題化合物(0.437 毫克)。

NMR(d⁶-DMSO, 400 百萬赫茲; δ) 1.69 ppm(d, 2H), 2.10-2.40 ppm(m, 4H), 2.45 ppm(d, 2H), 3.02 ppm(s, 3H), 3.08 ppm(s, 3H), 3.81 ppm(m, 2H), 4.75 ppm(t, 1H), 7.27-7.52 ppm(comp. 6H), 9.06 ppm(s, 1H)。

實例 138：溴化 3-([(3'-氯基-5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

遵循中間體 117 中概述的步驟，接著將(2-溴基-4-氯苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯與 3-氯基苯基硼酸及 MeBr 反應，產生標題化合物(31.2 毫克)。
NMR(DMSO, 400 百萬赫茲; δ): 1.75 ppm(d, 2H), 2.08-2.45 ppm(m, 4H), 2.46 ppm(d, 2H), 3.01 ppm(s, 3H), 3.09 ppm(s, 3H), 3.81 ppm(m, 2H), 4.79 ppm(t, 1H), 7.19 ppm(t, 1H), 7.19-7.49 ppm(comp. 6H), 9.16 ppm(s, 1H)。

實例 139：溴化 3-([(5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

遵循中間體 117 之第二步中概述的步驟，接著將(5-氯基-2-聯苯基)胺甲酸 8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯與 MeBr 反應，產生標題化合物(43.7 毫克)。
NMR(DMSO, 400 百萬赫茲; δ): 1.68 ppm(d, 2H), 2.10-2.45 ppm(m, 4H), 2.46 ppm(d, 2H), 3.00 ppm(s, 3H), 3.07 ppm(s, 3H), 3.78 ppm(m, 2H), 4.70 ppm(t, 1H), 7.23 ppm(t, 1H), 7.39-7.43 ppm(comp, 8H), 8.95 ppm(s, 1H)。

實例 140：溴化-[((3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

製備 (3-內)-[((3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 8-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 THF(20 毫升)中之商業可得 3'-氯基聯苯基羧酸(500 毫克, 2.15 毫莫耳)溶液, 以在二苯基磷基疊氮(508 微升)、三乙基胺(620 微升)及(3-內)-(羥基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(622 毫克)處理。反應混合物被加熱回流 12 小時, 冷卻到室溫、以醋酸乙酯萃取, 並且接著以 0.5 當量濃度水性 HCl、飽和 NaHCO₃ 及水連續洗滌。有機層在 MgSO₄ 上乾燥、過濾並蒸發, 產生粗製油狀物, 其以快速色層分析純化。以醋酸乙酯/己烷 1:3 混合物沖提, 產生為油狀物之(3-內)-[({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(904 毫克)。LC/MS ESI R_T 2.97 分鐘。

製備(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯氫氯酸鹽

在甲醇(5 毫升)中之(3-內)-[({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(904 毫克)及在醚(1 毫升)中之 1 當量濃度 HCl 的混合物, 被容許在室溫下攪拌 12 小時。溶劑在真空中被蒸發。所得之殘餘物被溶解於水(50 毫升)中, 然後以醚(2×100 毫升)洗滌、以 2.5 當量濃度水性 NaOH 鹼化至 pH 13, 然後以醋酸乙酯(3×100 毫升)萃取。經組合之有機層在 MgSO₄ 上乾燥, 並在真空下蒸發, 產生為白色固體之(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯氫氯酸鹽(550 毫克)。LC/MS ESI R_T 1.83 分鐘, MH⁺ 371。

製備(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸[(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基]甲酯

NaBH₄(20.4 毫克)溶液被添加到在甲醇(5 毫升)中的
 5 (3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基
 甲酯氫氯酸鹽及甲醯胺(102.6 微升，在水中 37%，10.8 毫
 莫耳)。所得之溶液被容許在室溫下攪拌 48 小時。添加更
 多的甲醯胺(100 微升)及 NaBH₄(20 毫克)到反應混合物。在
 室溫下攪拌 12 小時之後，溶劑在真空下被蒸發，產生殘餘
 10 物，其被分佈在 DCM(6 毫升)及水(6 毫升)中。有機層被分
 離，並且負載於 2 克 NH₂ SPE 匣上，並且以 DCM(3×5 毫
 升)、醋酸乙酯(2×5 毫升)及甲醇(2×5 毫升)沖提。最後一個
 DCM 部份及兩個醋酸乙酯部份被組合並蒸發，產生(3'-氯
 基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-
 15 基甲酯。LC/MS ESI R_T 1.92 分鐘，MH⁺ 385。

製備溴化(3-內)-[({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲
基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷

在 DMF(2 毫升)及乙腈(2 毫升)中之(3'-氯基-2-聯苯基)
 20 胺甲酸[(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]甲酯(48
 毫克)溶液，以甲基溴(50 微克，在第三-丁基乙基醚中 2 莫
 耳濃度)處理。在室溫下攪拌 12 小時之後，溶劑在真空下
 被蒸發，產生標題化合物(57 毫克)。LC/MS ESI R_T 1.81 分
 鐘，MH⁺ 399。

本發明之化合物顯示 IC₅₀ 值為 1.5 微莫耳濃度或更低。

縮寫

BOC	第三-丁基氧基羰基
DCM	二氯甲烷
5 DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
ESI	電子噴霧離子化
HPLC	高壓液態色層分析
10 LC/MS	液態色層分析/質譜
MDAP	質量導向自動製備
Rt	持滯時間
SPE	固相萃取
TEA	三乙基胺
15 TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃

生物實例

在本發明之 M₃ mAChR 上的化合物抑制效果是以下列
20 試管中及活體中功能分析方法而測定：

以鈣流動之受體活化抑制的分析：

在 CHO 細胞上表現的 mAChR 刺激，是監測前述之受
體活化鈣流動(H. M. Sarau 等人，1999, *Mol. Pharmacol.*

56, 657-663)來分析。穩定地表現 M_3 mAChR 之 CHO 細胞被盤置於 96 孔黑壁/透明底盤中。在 18 至 24 小時之後，培養基被吸出，並且以 100 微升負載培養基(有 Earl's 鹽類的 EMEM，0.1%RIA 級的 BSA，Sigma, St. Louis MO)及 4 微莫耳濃度 3-乙醯氧基甲酯螢光指示劑染料(Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR)取代，並且在 37°C 下培養 1 小時。然後含染料的培養基被吸出，以新鮮培養基(無 Fluo-3 AM)取代，並且細胞在 37°C 下培養 10 分鐘。然後細胞被洗滌 3 次，並且在 100 微升分析緩衝液(0.1%明膠 (Sigma))、120 毫莫耳濃度 NaCl、4.6 毫莫耳濃度 KCl、1 毫莫耳濃度 KH_2PO_4 、25 毫莫耳濃度 $NaHCO_3$ 、1.0 毫莫耳濃度 $CaCl_2$ 、1.1 毫莫耳濃度 $MgCl_2$ 、11 毫莫耳濃度葡萄糖、20 毫莫耳濃度 HEPES(pH 7.4))中、37°C 下培養 10 分鐘。添加 50 微升化合物(在分析方法中最終為 1×10^{-11} - 1×10^{-5} 毫莫耳濃度)，並且該盤在 37°C 下培養 10 分鐘。然後該盤被置於螢光強度板讀數計(FLIPR, Molecular Probes)上，其中染料負載之細胞被曝光於來自 6 瓦氬雷射的激發光(488 毫微米)下。細胞以添加 50 微升的乙醯基膽鹼(最終為 0.1-10 毫微莫耳濃度)活化、在含 0.1%BSA 的緩衝液中製備，速率為 50 微升/秒。鈣流動，被監測為細胞質(cytosolic)鈣濃度的改變，被測定為在 566 毫微米放射強度的改變。在放射強度上的改變直接與細胞質鈣份量相關。來自全部 96 孔的放射螢光同時使用冷 CCD 照相機測定。每秒收集資料點。然後此資料被作圖並使用 GraphPad PRISM 軟體分析。

醋甲膽鹼(Methacholine)引發之支氣管阻塞—作用的效力及期間

氣道對醋甲膽鹼的反應在醒時測定，受管束之 Balb C 老鼠(各組 $n=6$)。氣壓體積變化描記器被用來測量增進的延長(pause)(Penh)，無單元性的測量已顯示與氣道阻力改變的相關聯，該氣道阻力發生在以醋甲膽鹼對支氣管(2)刺激期間。老鼠預先以在 50 微升媒介物(10%DMSO)中之 50 微升化合物(0.003-10 微克/老鼠)經鼻(i.n.)前處理，並且然後在投藥後置於體積變化描記器小室中一段所給的時間(15 分鐘-96 小時)。對效力的測定，進行對所給藥物之劑量反應，並且所有的測量在 i.n.藥物投藥後進行 15 分鐘。對作用測量的期間，測量在 i.n.藥物投藥後任一處進行從 15 分鐘至 96 小時。

一旦在該小室中，老鼠在採取基線 Penh 測量 5 分鐘之前，被容許平衡 10 分鐘。然後老鼠以醋甲膽鹼氣霧劑刺激(10 毫克/毫升)2 分鐘。Penh 在醋甲膽鹼氣霧劑開始時被連續記錄 7 分鐘，並且之後繼續 5 分鐘。對各老鼠的資料分析，並且使用 GraphPad PRISM 軟體分析作圖。此實驗容許被投藥之化合物活性期間的測定。

在本發明之化合物被用來治療各種適應症，包括、但不限於：呼吸道不適，如：慢性阻塞性肺部疾病、慢性支氣管炎、氣喘、慢性呼吸阻塞、肺部纖維化、肺氣腫及過敏性鼻炎。

調配物投藥

因此，本發明進一步提供一種醫藥組成物，包含式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物(例如：鹽類及酯類)，及醫藥可接受載劑或賦形劑，及視情況的一或多個其他治療原料。本發明也可用來治療需要治療的哺乳動物，包括人類。

此後，用語“活性原料”意為式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

式(I)化合物可經由口或鼻吸入投藥。

以吸入用於局部傳遞到肺部的乾燥粉末組成物可以存在為例如：膠囊，及例如：明膠匣，或例如：薄片鋁箔發泡包裝，用於吸入器或吹藥器中。粉末攪合調配物一般包含用來吸入本發明之化合物及適當粉末基質(載劑/稀釋劑/賦形劑物質)的粉末混合物，如：單-、二-或多-糖類(例如：乳糖或澱粉)；有機或無機鹽類(例如：氯化鈣、磷酸鈣或氯化鈉)；多醇類(例如：甘露醇)、或其混合物，另外有一或多個額外物質，如：包括在攪合調配物中的添加物，以改進化學及/或物理穩定性、或如下述之調配物或其混合物的表現。使用乳糖為較佳。各膠囊或匣一般可包含 20 微克至 10 毫克之間的式(I)化合物，視情況地與另一個治療活性原料組合。另外，本發明之化合物可無賦形劑而呈現，或可形成包含該化合物、視情況之其他治療活性物質及賦形劑物質的顆粒，如：共同沉澱或塗覆。

適當地，藥物分散器為選自由儲存乾燥粉末吸入器(RDPI)、多劑量乾燥粉末吸入器(MDPI)及計量劑量吸入器(MDI)所組成之族群的一種。

5 儲存乾燥粉末吸入器(RDPI)意為具有儲存形式包裝的吸入器，適當地包含多重(未計量劑量)乾燥粉末形式的藥物，並且包括用來從儲存處計量藥物劑量到傳遞位置的裝置。該計量裝置可包含例如：計量杯或經打孔的板，其從該杯自儲存處填滿藥物的第一位置，可移動到經計量藥物劑量使病患獲得吸入的第二位置。

10 多劑量乾燥粉末吸入器(MDPI)意為適於分散乾燥粉末形式之藥物的吸入器，其中該藥物包含在多重劑量包裝中，其包含(或另為負載)多個、定好劑量(或其部份)的藥物。在一個較佳觀點中，載劑具有發泡包裝形式，但其也能包含例如：膠囊基礎的包裝形式或載體，其將藥物以包括印刷、塗刷及真空吸收的任何適當方法加諸。

15 調配物可預先計量(例如：在 Diskus 中，見：GB 2242134、或 Diskhaler，見：GB 2178965、2129691 及 2169265)、或使用時計量(例如：Turbuhaler，見 EP 69715)。單位劑量裝置的一個實例是 Rotahaler(見 GB 2064336)。

20 Diskus 吸入裝置包含一個由基底片形成的延長條狀物，具有沿著其長度置入的許多凹處及可密封的一個蓋片，但為可撕開的封閉處，界定出許多容器，各容器在其中具有包含與乳糖組合之式(I)化合物的吸入調配物。較佳地，該條狀物具足夠的彈性，可被捲成一捲。該蓋片及基底片較佳

地具有主要端的部份，其不互相封閉，並且至少一個該主要端部份是建構而附於捲動裝置。也較佳地，在基底片及蓋片之間的密封封閉處延伸其整個寬度。該蓋片可較佳地由該基底片之首端的縱向方向、從基底片剝下。

5 在一個觀點中，多重劑量包裝為一種包含多個發泡袋的發泡包裝，用於乾燥粉末形式之藥物的包裝。該發泡袋一般以規則方式排置，易於從中釋出藥物。

在一個觀點中，多重劑量發泡包裝包含許多排置在碟形發泡包裝上、成一般圓形方式的發泡袋。在另一個觀點中，多重劑量發泡包裝為長形，例如包含條狀或帶狀。

10 較佳地，多重劑量發泡包裝被界定在兩個可剝下、而互為牢固的元件之間。US 專利 5,860,419、5,873,360 及 5,590,645 號敘述此通常型式的藥物包裝。在此觀點中，該裝置通常以開放駐點(opening station)提供，包含用來剝下元件、分別接觸各藥物劑量的剝離裝置。適當地，該裝置適於用在可剝下元件為長形片狀處，其沿著其長度界定出許多被置入的藥物容器，該裝置以指標方式提供，各容器輪流被指標出來。更佳地，該裝置適於用在片狀物之一為其中具有許多口袋之基底片處，並且其他的片狀物為一個蓋片，各口袋及該蓋片的鄰近部份界定出容器的各別容器，該裝置包含驅動裝置，用來拉出該蓋片及基底片，與開放駐點分開。

20 計量劑量吸入器(MDI)意為一種藥物分散器，適用於分散藥物成氣霧形式，其中藥物包含在適於包含推進劑為

基礎的氣霧藥物組成物中的氣霧容器裡。該氣霧容器一般是以計量閥提供，例如：滑蓋閥，用來釋出氣霧形式藥物調配物給病患。該氣霧容器一般設計成藉著該閥、在每一次驅動時傳遞預先計量劑量藥物，其可以在容器被穩定握住時，以下壓該閥打開，或當該閥被穩定握住時，以下壓該容器而打開。

藉著吸入用於局部傳遞到肺部的噴霧組成物可被調配成例如：水性溶液、或懸浮液、或從壓力包裝傳遞的氣霧劑，如：使用適當液化推進劑的計量劑量吸入器。適於吸入的氣霧組成物可為懸浮液或溶液，並且通常包含式(I)化合物，視情況地與另一個治療活性原料及適當推進劑組合，如：氟化碳或含氫之氯氟化碳或其混合物，特別是氫氟化烷類，例如：二氯二氟基甲烷、三氯基氟基甲烷、二氯基四氟乙烷，特別是 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟基-正-丙烷或其混合物。二氧化碳或其他適當氣體也可用做推進劑。氣霧組成物可為無賦形劑，或可視情況包含此藝熟知之額外的調配物賦形劑，如：界面活性劑，例如：油酸或卵磷脂；及共溶劑，例如：乙醇。壓力調配物一般是被包裝在罐(例如：鋁罐)中，以閥門(例如：計量閥)封閉，並且配置一個有開口的促動器。

用於吸入投藥的藥物具有可控制的顆粒尺寸。對於局部傳遞到肺部、用於吸入支氣管系統之最佳氣體動力顆粒尺寸通常是 1-10 微米，較佳是 2-5 微米。對於局部傳遞到肺部、用於吸入肺泡區域、以達到系統化傳遞之最佳氣體

動力顆粒尺寸是約.5-3 微米，較佳是 1-3 微米。當吸入達到小的氣道時，具有氣體動力尺寸高於 20 微米的顆粒一般是太大。調配物之平均氣體動力顆粒尺寸可以例如串聯緊壓來測定。平均幾何顆粒尺寸可藉著雷射繞射、光學裝置測定。

為了達到所要的顆粒尺寸，所產生之活性原料的顆粒可以習用裝置做尺寸減少，例如：藉著控制結晶、微小化或奈米研磨。所要的部份可以空氣分類分離出來。另外，所要尺寸的顆粒可直接被產生，例如：以噴霧乾燥、控制噴霧乾燥參數，以產生所要尺寸範圍的顆粒。較佳地，該顆粒可微結晶的，雖然也可在所要處使用無結晶性物質。當使用如：乳糖之賦形劑時，一般賦形劑的顆粒尺寸可遠大於本發明之被吸入藥物，如：“粗”的載劑為不能被呼吸的。當賦形劑為乳糖，其一般以經研磨的乳糖存在，其中不多於 85%的乳糖顆粒具有 MMD 60-90 微米，並且不少於 15%具有 MMD 低於 15 微米。除了載劑之外，在乾燥粉末攪合物中的添加物質為可被呼吸的，即：氣體動力低於 10 微米，或為不能被呼吸的，即：氣體動力大於 10 微米。

可使用之適當添加物質包括胺基酸，如：酪胺酸；水溶性或非水溶性、天然或合成界面活性劑，如：卵磷脂(例如：大豆卵磷脂)；及固態脂肪酸(例如：月桂酸、棕櫚酸及硬脂酸)、及其衍生物(如：鹽類及酯類)；磷脂醯基膽鹼類；糖酯類。添加物質也可包括色料、味道遮蔽劑(例如：糖精)、抗靜電劑、潤滑劑(見例如：出版的 PCT 專利申請

號 WO/87/905213，其教導在此併於本文為參考)、化學穩定劑、緩衝劑、防腐劑、吸收增進劑、及對習知此藝者已知的其他物質。

緩釋塗覆物質(例如：硬脂酸、或聚合物，例如：聚乙
5 烯基四氫吡咯酮、聚乳酸)也可用於活性物質、或包含顆粒
的活性物質上(見例如：專利 US 3,634,582、1,230,087、GB
1,381,872 號，其教導在此併於本文為參考)。

鼻用噴霧可與水性或非水性媒介物、添加試劑來調
配，該試劑如：增稠劑、緩衝鹽類、或調整 pH 的酸或鹼、
10 等滲透壓調整試劑、或抗氧化劑。

以氣化吸入的溶液可與水性媒介物、添加試劑來調
配，該試劑如：酸或鹼、緩衝鹽類、等滲透壓調整試劑、
或抗微生物劑其可以過濾或在反應釜中加熱消毒、或以未
消毒產物呈現。

15 較佳單元劑量調配物是那些包含有效劑量的活性原料
或其適當部份，如在此前敘述的。

整個說明書及下列的申請專利範圍，除非內文需要另
述，用語、“包含(comprise)”及變化(“comprises”
及”comprising”)要了解成暗示包括所述之整體、或整個步
20 驟或族群，但不排除任何其他整體、或整體或步驟的一個
步驟或族群。

所有的出版品，包括、但不限於在此說明書中引用之
專利及專利申請書，在此併於本文為參考，一如各別出版
品被特定地且各別地指出如所示地在此併於本文為參考。

5 上面的敘述完全揭示本發明，包含其較佳具體實施例。在此特定揭示之具體實施例的改變及改進為下列申請專利範圍的範疇內。不進一步闡述，相信習知此藝者可使用前面敘述，使用本發明至其最完全的程度。因此在此之實例被解釋為只是示範性的，且不以任何方式為本發明範疇的限制。其中獨佔性特性或優勢的本發明具體實施例如下列定義地請求。

五、中文發明摘要：

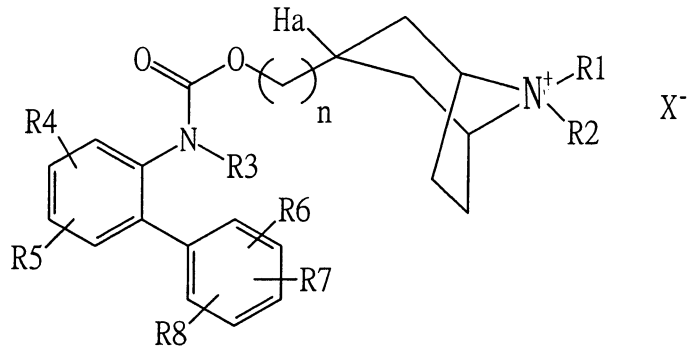
提供毒蕈鹼乙醯膽鹼受體之拮抗劑及使用彼之方法。

六、英文發明摘要：

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

十、申請專利範圍：

1. 一種如下所示之式(I)化合物：



(I)

其中：

n 為 0 或 1；

Ha 為在外位置的氫原子，

R1 及 R2 是獨立選自由一個鍵、氫及甲基所組成之族群；

R3 是選自由氫及 C1-4 烷基所組成之族群；

R4 及 R5 是獨立選自由氫、鹵素、C1-4 烷基、C2-4 烯基、經鹵基取代之 C1-4 烷基、 $(CR^9R^9)_qOR^a$ 、經羥基取代之 C1-4 烷基及 $(CR^9R^9)_qNC(O)R^a$ 所組成之族群；

R6、R7 及 R8 是獨立選自由氫、鹵素、氰基、C1-4 烷基、C2-4 烯基、C1-4 烷氧基、經鹵基取代之 C1-4 烷基、 $(CR^9R^9)_qOR^a$ 、經羥基取代之 C1-4 烷基及 $(CR^9R^9)_qNC(O)R^a$ 所組成之族群；或 R6、R7 或 R8 一起可形成 5 或 6 員飽和或不飽和環；並且其

中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜烷基、雜環基、
雜環烷基基團可視情況地經取代；

Ra 是選自由氫、C1-4 烷基及經鹵基取代之 C1-4 烷基
所組成之族群；

5 R9 是氫或 C1-4 烷基；

Q 是 0、或具有 1 至 4 值的整數；

X- 是生理可接受陰離子，如：氯化物、溴化物、碘化
物、氫氧化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、
三氟醋酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、
10 草酸鹽、丁二酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽及對-
甲苯磺酸鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自實例 1 至 40。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自下列所組成
之族群：

15 三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

20 三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]
羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸 2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-基甲酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

5 三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

10 (3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

15 三氟醋酸(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

20 (4'-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(2',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-
內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

5 (3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(2'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-基甲酯；

10 三氟醋酸(3',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(4',5-二氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-
內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-基甲酯；

15 三氟醋酸(5-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-[(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺基]
羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

20 三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-
內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-([[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)(甲基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(2'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3',4-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]

羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]

羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺基]

羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧

基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-
氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3',4-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-8,8-二甲基-3-({[(4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；及

溴化(3-內)-3-({[(6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，選自下列所組成之族群：

三氟醋酸(3-內)-3-[({(3'-氯基-2-聯苯基)胺基}羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-[({(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基}羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸 2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3-丙)-3-[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4'-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(2',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(2'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(4',5-二氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

(4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(5-氟基-3'-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺基]

羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙
5 環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙
10 環[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
15 氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-
氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-([[(3-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-
20 氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基

-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氟基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3',4-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-8,8-二甲基-3-({[(4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；及

(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，選自下列所組成之族群：

三氟醋酸(3-內)-3-({[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3-內)-3-([[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷酯；

三氟醋酸(3'-氯基-3-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
5 雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸 2-聯苯基胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-基甲酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛
-3-基甲酯；

10 (3'-氯基-5-羥基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

三氟醋酸(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-內)-8-氮
15 雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲酯；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺基]
羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

20 溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-5-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-([[(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺基]

羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺基]

羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺基]

5 羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-3-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3'-氯基-4',5-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-酯；

10 溴化(3-丙)-3-({[(3'-氯基-5-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-丙)-3-[({[(3',5-二氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

15 (3'-氯基-3,4'-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-酯；

(3'-氯基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-[({[(3'-氯基-6-氟基-2-聯苯基)胺基]羰基}
氧基)甲基]-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

20 (3'-氯基-4',6-二氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-
氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-丙)-3-({[(3-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧
基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

(3',5-二氯基-4'-氟基-2-聯苯基)胺甲酸(3-丙)-8-甲基-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酯；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺基]羰基}

氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-[(2-聯苯基胺基)羰基]氧基}-8,8-二甲基

-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；

溴化(3-內)-3-({[(3'-氯基-4'-氯基-4-甲基-2-聯苯基)胺

基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷；及

溴化(3-內)-3-({[(5-氯基-2-聯苯基)胺基]羰基}氧基)-8,8-二甲基-8-氮⁺雙環[3.2.1]辛烷。

6. 一種用來治療毒蕈鹼乙醯膽鹼受體調節之疾病之醫藥組成物，包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物及其醫藥可接受載劑。
7. 一種在需要彼之哺乳動物上、抑制乙醯膽鹼鍵結到其受體的方法，包含投藥安全並且有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物。
8. 一種治療毒蕈鹼乙醯膽鹼受體調節之疾病的方法，其中乙醯膽鹼鍵結到該受體，包含投藥安全並且有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物。
9. 根據申請專利範圍第 8 項的方法，其中該疾病是選自由慢性阻塞性肺部疾病、慢性支氣管炎、氣喘、慢性呼吸阻塞、肺部纖維化、肺氣腫及過敏性鼻炎組成之族群。
10. 根據申請專利範圍第 8 項的方法，其中投藥是經由口或鼻的吸入。

11. 根據申請專利範圍第 8 項的方法，其中投藥是經由選自由儲存乾燥粉末吸入器、多劑量乾燥粉末吸入器或計量劑量吸入器所組成之族群的藥物分散器。
12. 根據申請專利範圍第 11 項的方法，其中該化合物具有作用 24 小時或更多的期間。

5

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

