I672303

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I672303 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：107101163 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/18 (2006.01)*** ***A61K31/46 (2006.01)***
A61K31/439 (2006.01) ***A61P25/04 (2006.01)***
A61P29/00 (2006.01) ***C07B57/00 (2006.01)***
C07D451/02 (2006.01) ***C07D451/10 (2006.01)***
C07D451/12 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/04 美國 62/214,727
2015/09/04 美國 62/214,734

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. (BE)
比利時

(72)發明人：戴科特 巴特 DECORTE, BART LIEVEN DANIEL (BE)；拉斯查 雅各 RUSSCHER, JACOB CORNELIS (NL)；孟納 門諾 MONNEE, MENNO CORNELIS FRANCISCUS (NL)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US	4232026A	US	7897611B2
WO	2014045031A1	WO	2014152621A1
WO	2014159591A1		

審查人員：魏鳳鳳

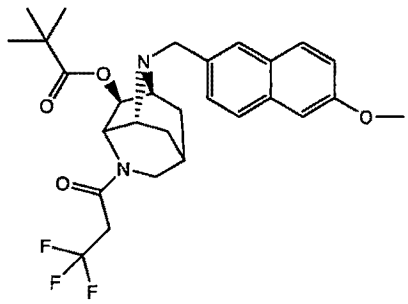
申請專利範圍項數：21 項 圖式數：13 共 65 頁

(54)名稱

用於疼痛之治療性化合物及其合成

(57)摘要

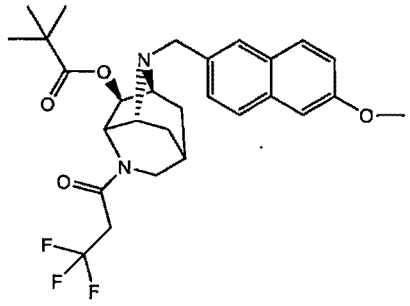
本發明提供式 1 化合物：



，

及其立體異構物、醫藥上可接受的鹽、及衍生物；及製造及使用此等化合物之方法。本發明包括含有此等化合物之醫藥組成物，及此等化合物在治療病況、疾病、或病症之方法中之用途。

The invention provides compounds of Formula 1:

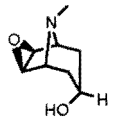


,

and stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and derivatives thereof; and methods of making and using such compounds. The invention includes pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of such compounds in methods of treating conditions, diseases, or disorders.

指定代表圖：

式18化合物（(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-醇）之H-NMR



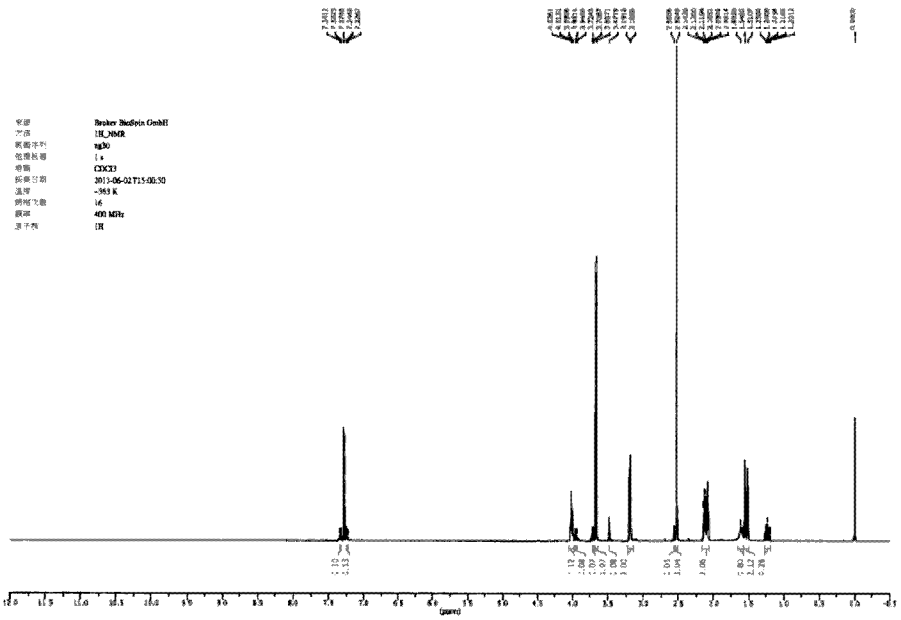
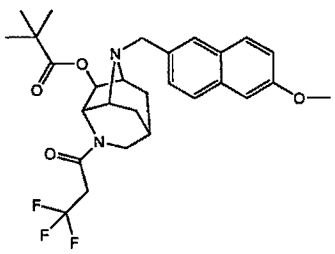


圖1

特徵化學式：



式 1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

用於疼痛之治療性化合物及其合成

THERAPEUTIC COMPOUNDS FOR PAIN AND SYNTHESIS THEREOF

【相關申請案之交互參照】

【0001】 本專利申請案主張 2015 年 9 月 4 日申請之美國臨時申請案序號第 62/214,727 號及 2015 年 9 月 4 日申請之美國臨時申請案序號第 62/214,734 號之權益，其等之各者皆以引用方式全文併入本文中。

【技術領域】

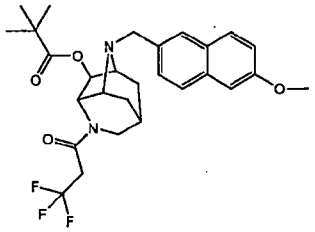
【0002】 本發明提供新的醫藥上活性化合物，其可用於治療動物、哺乳動物及人之病況及病症。

【先前技術】

【0003】 具有醫藥活性之新的化合物可用於治療先前不可治療之病況、用於與習知醫藥化合物可達成者相比更好地治療病況、及用於治療先前以習知醫藥化合物可治療的病況，但是彼等現在不再可有效地治療的病況。舉例而言，此類化合物可用於已進化成為具抗藥性的細菌或病毒傳染媒介物之情況中。

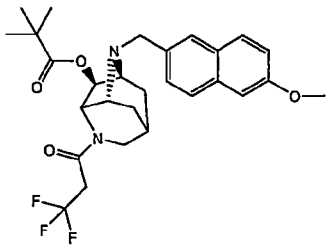
【發明內容】

【0004】 本發明提供一種式 1 化合物：



1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯，及其醫藥鹽。

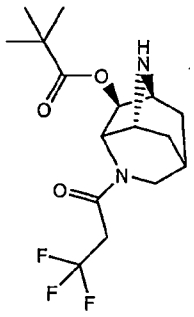
【0005】 在某些實施例中，式 1 係



(2S,3S,6R,7aR)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯。

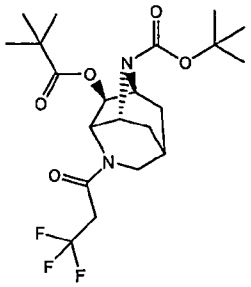
【0006】 在某些實施例中，本發明包括一種含有式 1 化合物及/或其衍生物之醫藥組成物。在一個實施例中，本發明包括一種包含式 1 化合物及/或其衍生物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組成物。在另一實施例中，本發明提供一種用於治療患有病況、疾病、或病症之個體（人或動物）的方法，其包含向該個體投予有效量之式 1 化合物或其衍生物。在一個實施例中，係投予該化合物以實現局部遞送至該個體。在另一實施例中，係投予該化合物以實現全身遞送(systemic delivery)至該個體。在又一實施例中，式 1 化合物、及/或其衍生物係用作藥物、或用於製造藥物。在一些實施例中，病況或病症係神經性疼痛或慢性疼痛。

【0007】 在其他實施例中，該方法包括製造式 1 化合物。在一個此類實施例中，製造式 1 化合物之方法包括使式 2 化合物：



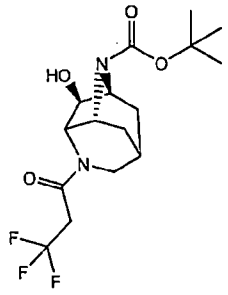
(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯於還原劑存在下與 6-甲氧基-2-萘羧醛反應。在一些實施例中，6-甲氧基-2-萘羧醛係在還原劑之前加入。在某些實施例中，還原劑係三乙醯氧基硼氫化鈉。在一些實施例中，式 1 化合物係經掌性分離。

【0008】 在一些實施例中，該方法亦可包括製造式 2 化合物。在一實施例中，製造式 2 化合物之方法包括使式 3 化合物：



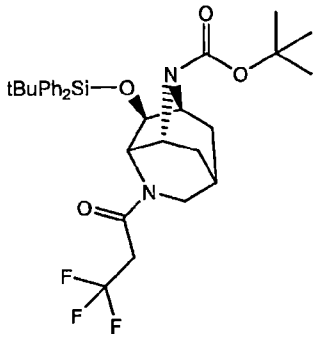
(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-(三甲基乙醯基氧基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與酸反應。在某些實施例中，酸係三氟乙酸。

【0009】 在一些實施例中，該方法亦可包括製造式 3 化合物。在一實施例中，製造式 3 化合物之方法包括使式 4 化合物：



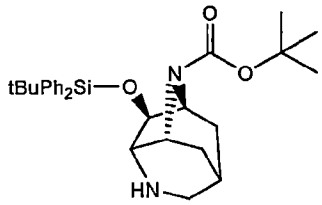
(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-羥基-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與二甲基胺基吡啶(DMAP)反應。

【0010】 在一些實施例中，該方法亦可包括製造式 4 化合物。在一實施例中，製造式 4 化合物之方法包括使式 5 化合物：

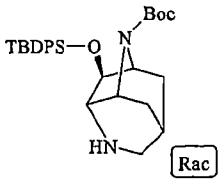


(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-4-(3,3,3 三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與三級丁基二苯基氯矽烷反應。在一些實施例中，該反應進一步包含吡啶。

【0011】 在一些實施例中，該方法亦可包括製造式 5 化合物。在一實施例中，製造式 5 化合物之方法包括使式 6.b 化合物：

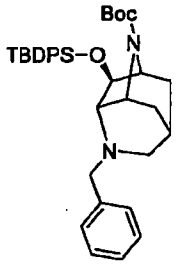


(2S*,3R*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與 3,3,3-三氟丙酸反應。在一些實施例中，該反應進一步包含 N-N-二異丙基乙基胺。在某些實施例中，該反應進一步包含(六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物)三乙醯氧基硼氫化鈉。在一些實施例中，該方法包括掌性分離式 7 化合物：



rac-(2S*,3R*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯。

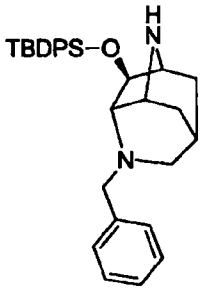
【0012】 在其他實施例中，該方法包括製造式 7 化合物。在一個此類實施例中，製造式 7 化合物之方法包括使式 8 化合物：



rac-(2R,3S,6S,7aS)-三級丁基 4-苄基-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-

甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與氫反應。該反應可在催化劑存在下執行。在一較佳實施例中，催化劑包括鈀。例如，催化劑可為碳載鈀。

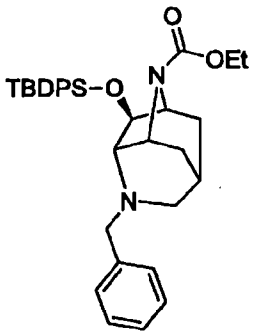
【0013】 在其他實施例中，該方法包括製造式 8 化合物。在一個此種實施例中，製造式 8 化合物之方法包括使式 9 化合物：



rac-(2R,3R,6S,7aS)-4-苄基-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶與二碳酸二（三級丁基）酯(Boc_2O)反應以

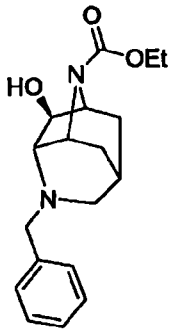
加上三級丁氧羰基(Boc)保護基。在一較佳實施例中，該反應進一步包含三乙基胺(Et_3N)。

【0014】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 9 化合物。在一個此類實施例中，製造式 9 化合物之方法包括使式 10 化合物：



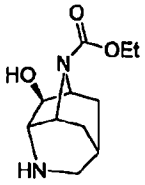
(2R,3R,6S,7aS)-乙基 4-苄基-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與碘三甲基矽烷反應。

【0015】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 10 化合物。在一個此類實施例中，製造式 10 化合物之方法包括使式 11 化合物：



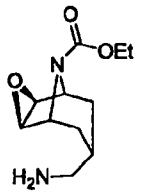
(2R,3S,6S,7aS)-乙基 4-苄基-3-羥基八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與 TBDPS 反應。在一較佳實施例中，該反應進一步包含咪唑。

【0016】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 11 化合物。在一個此類實施例中，製造式 11 化合物之方法包括使式 12 化合物：



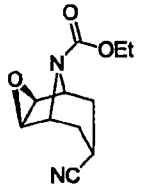
(2R,3S,6S,7aS)-乙基 3-羥基八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯與苯甲醛反應。在一較佳實施例中，該反應進一步包含三乙醯氧基硼氫化鈉(STAB)。

【0017】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 12 化合物。在一個此類實施例中，製造式 12 化合物之方法包括使式 12.a 化合物：



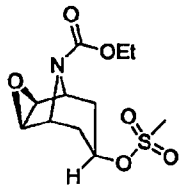
(1R,2R,4S,5S,7s)-乙基 7-(胺基甲基)-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯在溶劑中環化。該溶劑可為乙醇(EtOH)。

【0018】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 12.a 化合物。在一個此類實施例中，製造式 12.a 化合物之方法包括使式 13 化合物：



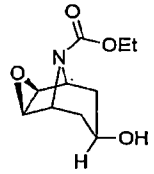
(1R,2R,4S,5S,7s)-乙基 7-氰基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯與氫反應。該反應可在催化劑存在下執行。在一個實施例中，該催化劑包括鎳。例如，該催化劑可為雷氏鎳(Raney-nickel)。

【0019】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 13 化合物。在一個此類實施例中，製造式 13 化合物之方法包括使式 14 化合物：



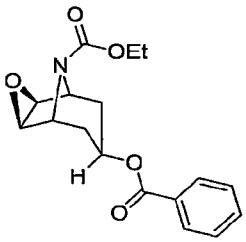
(1R,2R,4S,5S,7r)-乙基 7-((甲基磺醯基)氧基)-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯與氰化鉀反應。在其他實施例中，該反應進一步包含 18-冠-6（1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷）。

【0020】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 14 化合物。在一個此類實施例中，製造式 14 化合物之方法包括使式 15 化合物：



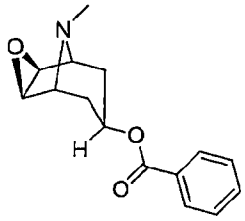
(1R,2R,4S,5S,7r)-乙基 7-羥基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯與甲磺醯氯反應。在一較佳實施例中，該反應進一步包含三乙基胺(Et_3N)。

【0021】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 15 化合物。在一個此種實施例中，製造式 15 化合物之方法包括使式 16 化合物：



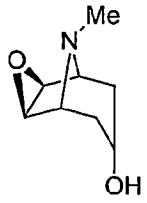
(1R,2R,4S,5S,7r)-乙基 7-(苯甲醯基氧基)-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯與還原劑反應。該還原劑可為硼氫化鈉。

【0022】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 16 化合物。在一個此類實施例中，製造式 16 化合物之方法包括使式 17 化合物：



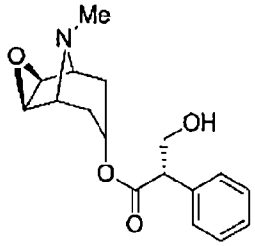
(1R,2R,4S,5S,7r)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-基苯甲酸酯與氯甲酸乙酯反應。在一較佳實施例中，該反應進一步包含鹼。該鹼可為碳酸鉀。

【0023】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 17 化合物。在一個此種實施例中，製造式 17 化合物之方法包括使式 18 化合物：



(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-醇)與苯甲酸反應。該活化劑可為偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)與三苯基膦(PPh_3)、或偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD)與三苯基膦(PPh_3)。

【0024】 在其他實施例中，該方法亦包括製造式 18 化合物。在一個此種實施例中，製造式 18 化合物之方法包括使式 19 化合物：



(2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-基-3-羥基-2-苯基丙酸酯氫溴酸鹽三水合物（莨菪鹼）與還原劑反應。該還原劑可為硼氫化鈉。在一較佳實施例中，該反應進一步包含異丙醇中之 HCl。

【0025】 在一些實施例中，本文中所述之化合物係用於治療或預防有需要之個體的神經性疼痛。在其他實施例中，本文中所述之化合物係可用於治療或預防有需要之個體的慢性疼痛。

【圖式簡單說明】

【0026】 前述發明內容以及下列實施方式在結合附圖閱讀時可更好地理解。為了說明本發明之目的，該等圖式顯示本發明的實施例。然而，應理解的是，本發明並不受限於所示的確切配置、實例及手段。

圖 1 顯示根據本發明之一個實施例的式 18 化合物之 ^{1H}NMR ($CDCl_3$)分析結果。

圖 2 顯示根據本發明之一個實施例的式 17 化合物之 MS 分析結果。

圖 3A 及 3B 顯示式 16 化合物之結構分析結果。圖 3A 顯示式 16 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。圖 3B 顯示式 16 化合物之 MS 分析結果。

圖 4 顯示式 15 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 5 顯示式 14 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 6 顯示式 13 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 7 顯示式 12 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 8A 及 8B 顯示式 11 化合物之結構分析結果。圖 8A 顯示式 11 化合物之 MS 分析結果。圖 8B 顯示式 11 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 9A 及 9B 顯示式 10 化合物之結構分析結果。圖 9A 顯示式 10 化合物之 LCMS 分析結果。圖 9B 顯示式 10 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 10 顯示式 9 化合物之 LCMS 分析結果。

圖 11A 及 11B 顯示式 8 化合物之結構分析結果。圖 11A 顯示式 8 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。圖 11B 顯示式 8 化合物之 LCMS 分析結果。

圖 12A 及 12B 顯示式 7 化合物之結構分析結果。圖 12A 顯示式 7 化合物之 LCMS 分析結果。圖 12B 顯示式 7 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

圖 13 顯示式 2 化合物之 ^{1H}NMR 分析結果。

【實施方式】

【0027】 本發明之實施例在以下詳細地論述。在說明此等實施例中，為了清楚起見，採用特定用語。不過，本發明不意欲被限制於所選擇的特定用語。在相關技術領域中具有通常知識者將理解可不受限於特定實例而採用其他均等組件且開發其他方法。

某些定義

【0028】 用語「烷基(alkyl)」係指支鏈或非支鏈烴鏈，例如，在鏈中具有 1 至 12 個碳原子之烴鏈。在一些實施例中，烷基係 C_1-C_6烷基。在一些實施例中，烷基係 C_1-C_4 烷基。烷基的實例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基(tBu)、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基、及根據所屬技術領域中之通常知識及本文所提供之教示被認為與上述實例中之任一者均等之基團。

【0029】 用語「鹵烷基(haloalkyl)」係指在鏈中具有 1 至 12 個碳原子且至少一個氫被鹵素取代的直鏈或支鏈烷基。在一些實施例中，鹵烷基係 C_1-C_6 鹵烷基。在一些實施例中，鹵烷基係 C_1-C_4 鹵烷基。一例示性的取代基係氟基。本發明之較佳的經取代烷基包括三鹵化烷基，例如三氟甲基。鹵烷基包括且不限於 CF_3、CH_2F、-CHF_2、-CH_2Cl、-CH_2-CF_3、及類似物。

【0030】 「環烷基(cycloalkyl)」係指具有 3 至 7 個碳原子的單環非芳族烴基。環烷基的實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及類似物。

【0031】 用語「烷氧基(alkoxy)」包括具有末端氧之直鏈或支鏈烷基，該末端氧連接該烷基至分子的其餘部分。在一些實施例中，烷

氧基係 C_1-C_6 烷氧基。在一些實施例中，烷氧基係 C_1-C_4 烷氧基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基等等。

【0032】 用語「雜環(heterocycle)」表示可選地含有選自 O、S、及 N 之雜原子的單或二環烴環結構。雜環基環可在環中具有 2 至 10 個碳原子。

【0033】 用語「鹵素(halogen)」表示氯、氟、溴、或碘。用語「鹵基(halo)」表示氯基、氟基、溴基、或碘基。

【0034】 波浪線「$\sim$」表示連接到分子其餘部分的點。

【0035】 「苄基」與–CH_2-苯基可互換使用。

【0036】 用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」係指經美國聯邦或州政府主管機關或美國以外國家的對應機關核准或可核准者，或為列在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般公認藥典中用於動物（特別是人類）中者。

【0037】 「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指本發明之化合物的鹽，其為醫藥上可接受者並且具有母化合物所欲的藥理活性。具體而言，所述鹽類是無毒的，並可為無機或有機的酸加成鹽和鹼加成鹽。具體而言，此等鹽包括：(1)酸加成鹽，其藉由無機酸來形成，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及類似物；或以有機酸所形成，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物；或(2)當母化合物中的酸性質子經金屬離子置換時所形成的鹽，例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子；或該酸性質子與有機鹼配位所形成的鹽，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及其類似物。僅用於舉例說明，鹽類可進一步包

含鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及其類似物；且當化合物含有鹼性官能性時，無毒的有機或無機酸的鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽、及類似物。

【0038】 「醫藥上可接受的媒劑(pharmaceutically acceptable vehicle)」係指與本發明之化合物一起投予的稀釋劑、佐劑、賦形劑、或載劑。「醫藥上可接受的賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」是指無毒、具生物可耐受性、及不然生物上適合用於投予至個體的物質，例如惰性物質，其被加入至藥用組成物中或者作為媒劑、載劑、或稀釋劑以幫助藥劑的投予並與其相容。賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖類及各種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、及聚乙二醇。

【0039】 「個體(subject)」包含人。用語「人(human)」、「患者(patient)」和「個體」在本文中可互換使用。

【0040】 在一實施例中，「治療(treating 或 treatment)」任何疾病或病症係指改善該疾病或病症（即阻止或減少疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一實施例中，「治療(reating 或 treatment)」係指改善至少一種身體參數，可能是個體無法辨別之參數。在又另一實施例中，「治療(reating 或 treatment)」係指調節疾病或病症，不論該疾病或病症是身體上（例如可辨別症狀之穩定）、生理上（例如身體參數的穩定）、或兩者之疾病或病症。在又另一實施例中，「治療(treating 或 treatment)」係指延緩疾病或病症的發生。

【0041】 在根據本發明之治療方法中，向患有或經診斷有該疾病、病症、或病況之個體投予治療有效量的根據本發明之藥劑。「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指一量或劑量，其足以在需要該指定疾病、病症、或病況的治療之患者身上一般性地得到所欲之治療或預防效益。

【0042】 本發明之化合物的有效量或劑量可藉由常規方法（例如模型實驗、劑量遞增研究、或臨床試驗），以及藉由考量常規因素（例如投予或藥物遞送的模式或途徑、化合物藥物動力學、疾病、病症、或病況的嚴重程度和病程、個體先前或進行中的療法、個體的健康狀

況和對藥物的反應、以及主治醫師的判斷）來確認。劑量實例係介於每天每公斤個體體重自約 0.001 至約 200 mg 化合物之範圍內，較佳地為約 0.05 至 100 mg/kg/天，或約 1 至 35 mg/kg/天；為單次劑量單位或分次劑量單位（例如 BID、TID、QID）。對於 70 公斤的人來說，合適劑量之例示範圍係自約 0.05 至約 7 g/天，或約 0.2 至約 2.5 g/天。

【0043】「本發明的化合物(Compounds of the present invention)」和均等表述旨在涵蓋本文所述之式之化合物，當上下文允許時，該表述包括醫藥上可接受的鹽及溶劑合物，例如水合物。同樣地，當上下文允許時，提及中間體旨在涵蓋其鹽及溶劑合物，無論彼等是否經請求保護。

【0044】如本文中所使用，用語「同位素變體(isotopic variant)」係指一種化合物，其在構成此化合物的一或多個原子上包含非天然比例的同位素。例如，化合物的「同位素變體」可以被放射性標記，也就是含有一或多種非放射性或放射性同位素，舉例而言，例如氘（^{2}H 或 D）、碳 13（^{13}C）、氮 15（^{15}N）、或類似物。可以理解的是，在發生此種同位素取代的化合物中，以下原子若存在時可能會發生改變，因此，舉例來說，任何氫可以是 $^{2}H/D$，任何碳可以是 ^{13}C，或任何氮可以是 ^{15}N，而且在本領域的技術範圍內可以測定這類原子的存在及位置。同樣地，本發明可包含具有放射性同位素的同位素變體之製備，例如在所得到的化合物可用於藥物及/或受質組織分布研究的情形中。本發明之放射性標記的化合物可使用於診斷方法中，例如單光子發射電腦斷層掃描(SPECT)。放射性同位素氚，即 ^{3}H，及碳-14，即 ^{14}C 由於其容易併入及偵測手段現成而係尤其有用的。此外，可製備經正子發射的同位素（例如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 及 ^{13}N）取代的化合物，其並可用於正子斷層掃描(PET)研究，以檢查受質受體的佔有情形。

【0045】本發明之化合物的所有同位素變體，無論其是否具有放射性，均包含在本發明之範疇內。在一個態樣中，本文提供所描述化合物之氘化或氚化類似物。

【0046】 亦應當理解，具有相同分子式但其原子鍵結的本質或順序或其原子在空間中的排列有所不同的化合物被稱為「異構物(isomer)」。它們的原子在空間中排列不同之異構物稱為「立體異構物(stereoisomer)」。

【0047】 彼此非為鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物(diastereomer)」，而彼此為不可重疊鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物(enantiomer)」。當化合物具有不對稱中心時，例如該中心係鍵結到四個不同基團，其可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可藉由其不對稱中心的絕對組態來表徵，其係由 Cahn 及 Prelog 的 R 及 S 順序法則來描述，或是由分子旋轉偏振光平面的方式來指定為右旋或左旋（即分別為(+)或(-)異構物）。掌性化合物可存在為個別的鏡像異構物或為彼等之混合物。含有相同比例之鏡像異構物的混合物稱為「外消旋混合物(racemic mixture)」。

【0048】 「互變異構物(Tautomer)」係指具有可互相轉變之特定化合物結構形式的化合物，其差異在於氫原子及電子的轉位。因此，兩個結構可透過 π 電子及原子（通常為 H）的移動而處於平衡狀態。例如，烯醇及酮係互變異構物，因為彼等可藉由酸或鹼之處理而快速地互相轉換。互變異構現象的另一實例係苯基硝基甲烷的酸及硝基形式，同樣藉由酸或鹼之處理形成。

【0049】 互變異構形式可能與達成所欲化合物的最佳化學反應性與生物活性有關。

【0050】 本發明之化合物也可存在為「旋轉異構體(rotamer)」，亦即構形異構物，其係於導致不同構形的旋轉受到阻礙時出現，且產生一需要克服才能從一種構形異構物轉換到另一種構形異構物的旋轉能量障壁。

【0051】 本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心；因此，此等化合物可以個別(R)-或(S)-立體異構物形式或以其混合物形式來產生。

【0052】 除非另有說明，本說明書及申請專利範圍中對特定化合物之描述或命名係意欲包括個別的鏡像異構物、及彼等之外消旋混合

物或其他混合物。用於判定立體化學及分離立體異構物的方法在本技術領域中為習知。

【0053】 如本文使用，用語「局部遞送(localized delivery)」表示將醫藥或治療劑遞送至身體之特定、有限區域。

【0054】 如本文使用，用語「全身遞送(systemic delivery)」表示將醫藥或治療劑遞送至整個身體，例如，經由投予至循環系統。

【0055】 如本文使用，用語「質譜法(mass spectrometry, MS)」表示將化合物離子化以產生帶電分子或分子片段並且量測其等之豐度隨著質量與電荷(m/z)比率而變化（質譜）的分析技術。根據質譜，可得到關於化合物結構之結論。

【0056】 如本文使用，用語「液相層析－質譜法(liquid chromatography – mass spectrometry, LCMS)」表示將液相層析之物理分離能力與質譜法之分析能力結合的分析技術。在液相層析步驟中，將樣本引入充填有固定相之管柱中，而將樣本之化合物藉由其等在管柱中之滯留時間(Rt)來分離。然後，將與滯留時間間隔相關聯之一或多種化合物引導至質譜儀，以獲得允許得到關於此化合物或此等化合物之結構之結論的質譜。

【0057】 如本文使用，用語「薄層層析(thin-layer chromatography, TLC)」表示將樣本中之化合物藉由其等塗佈有固定相材料之板向上吸之不同速率來分離之分析技術。

【0058】 如本文使用，用語「核磁共振波譜法(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR)」表示量測一組原子核對於射頻脈衝之共振回應之強度以允許獲得關於原子核之電子環境之資訊的分析技術。由此，可得出關於原子核駐留之化合物之化學結構的結論。使用氫原子核（質子）之核磁共振波譜技術被稱為質子核磁共振波譜法(^{1H}NMR)。

【0059】 用語「酯(ester)」在本文中如有機化學領域習知者般使用。例如，用語「酯」可指示具有鍵結氧及烷基之羰基或具有鍵結羰基及烷基之氧。

【0060】 如本文中所使用，用語「代謝性症候群(metabolic syndrome)」指示動物或人的能量利用及儲存之醫學性或生物性病症，並可由下列來表徵：異常肥胖、升高的血壓、升高的空腹血糖、高血清三酸甘油酯類、及/或低的高密度膽固醇量。

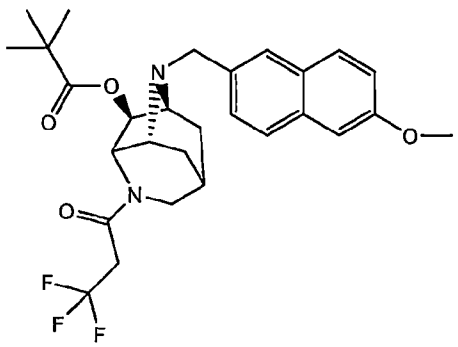
【0061】 如本文中所使用，用語「聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction)」指示一種用於產生許多特定 DNA 序列複製片段之生醫技術。

【0062】 如本文使用，用語「濕磨(triturate)」表示純化材料之方法，其中粗製材料用溶劑洗滌。溶劑可選擇，以使得所欲產物不溶解並且雜質可溶解，在此情況下，經純化產物以固體形式保留並且雜質與溶劑一起移除。相反地，溶劑可選擇，以使得所欲產物可溶解並且雜質不溶解，在此情況下，純化產物係呈溶液並且雜質以固體形式移除。然後，溶劑可例如經由蒸發來移除以獲得經純化產物。

【0063】 如本文使用，用語「Boc-保護(Boc-protection)」表示使用作為保護基之三級丁氧羰基(Boc)之化合物的官能化。此允許化合物總體上能以不然將非所欲地攻擊未被保護基團之試劑處理。然後，被保護基團可去保護以產出所需原始基團。

例示性化合物

【0064】 本發明提供一種具有式 1 結構之化合物結構之分子，該式 1：



式 1

(2S,3S,6R,7aR)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯，及其立體異構物。此化合物可藉由實例 1 闡明之方案所描述之反應順序來製備。

醫藥組成物及投予

【0065】 本發明化合物係有用於作為藥劑並且可併入醫藥組成物中，該等醫藥組成物包含治療有效量之如本文定義之本發明化合物，及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

【0066】 本發明之化合物亦可使用來製造有用於作為藥劑之衍生物化合物，並且該等衍生物化合物可同樣地併入用治療有效量之此衍生物化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑來製備之醫藥組成物中。

【0067】 本發明之化合物，及其之此等衍生物，可有用於治療人及動物之病況、疾病、及病症。此等化合物可配製成醫藥組成物並且以適應於選定投予途徑之各種形式投予需要治療之個體，例如哺乳動物，諸如人患者。例如本發明之化合物可被配製成用於經口、經鼻、腹膜內、或非經腸、藉由靜脈內、肌肉內、局部、或皮下途徑、或藉由注射至組織中來投予。

【0068】 因此，本發明之化合物可全身投予，例如，與醫藥上可接受之媒劑諸如惰性稀釋劑或可吸收之食用載劑組合來經口投予，或藉由吸入或吹入來投予。其等可圍封於硬或軟殼明膠膠囊中、可壓縮成錠劑、或可直接併入患者膳食之食物中。對於經口治療投予，化合物可與一或多種賦形劑組合並且以可攝取錠劑、口腔錠劑、喉錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑、及類似物之形式來使用。化合物可與惰性粉狀載劑組合並且被個體吸入或吹入。此等組成物及製劑應含有至少 0.1%本發明之化合物。當然，存在於此等組成物及製劑中之本發明化合物之百分比可變化並且可方便地在給定單位劑型之約 2 重量%至約 60 重量%之間。此等治療上有用組成物中之化合物之量使得將獲得有效劑量位準。

【0069】 錠劑、喉錠、丸劑、膠囊、及類似物亦可含有下列者：黏合劑諸如黃蓍樹膠、阿拉伯樹膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑諸如磷

酸氫鈣；崩解劑諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸、及類似物；潤滑劑諸如硬脂酸鎂；及甜味劑諸如蔗糖、果糖、乳糖、或阿斯巴甜、或可添加調味劑諸如薄荷、冬青油、或櫻桃調味劑。當單位劑型係膠囊時，其除了含有上述類型之材料以外，還可含有液體載劑，諸如植物油或聚乙二醇。各種其他材料可以塗層形式存在或另外用於修改固體單位劑型之外觀。例如，錠劑、丸劑、或膠囊可用明膠、蠟、蟲膠、或糖、及類似物塗佈。糖漿或酏劑可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖或果糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料、及調味劑諸如櫻桃或甜橙香精。當然，用於製備任何單位劑型之任何材料應為醫藥上可接受的並且在所使用量下實質上無毒。另外，化合物可併入持續釋放製劑及裝置中。例如，化合物可併入延時釋放膠囊、延時釋放錠劑、延時釋放丸劑、及延時釋放聚合物或奈米粒子中。

【0070】 化合物亦可藉由輸注或注射來靜脈內或腹膜內投予。化合物之溶液可在水中製備，可選地與無毒界面活性劑混合。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇、三乙酸甘油酯、及其混合物中；以及在油中製備。在儲存及使用之固有條件下，此等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。

【0071】 適合於注射或輸注之醫藥劑型可包括無菌水溶液或分散液或包含化合物之無菌粉劑，其適應於臨時製備無菌可注射或可輸注溶液或分散液，且可選地囊封於脂質體中。在所有情況下，最終劑型應為無菌、流體，並且在製造及儲存條件下穩定。液體載劑或媒劑可為溶劑或液體分散媒質，其包含例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇、及類似物）、植物油、無毒甘油酯、及其合適混合物。適當流動性可例如藉由形成脂質體、在分散液的情況下藉由維持所需粒徑、或藉由使用界面活性劑來維持。預防微生物之作用可藉由各種抗細菌及抗真菌劑，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞、及類似物來實現。在許多情況下，包括等滲劑例如糖、緩衝劑、或氯化鈉係較佳的。可注射組成物之延長吸收可藉

由在組成物中使用延遲吸收之試劑，例如，單硬脂酸鋁及明膠來實現。

【0072】 無菌的可注射溶液藉由將所需量之化合物與根據需要的以上列舉之各種其他成分一起併入合適溶劑中，較佳隨後過濾滅菌來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉劑的情況下，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，產生活性成分加上存在於先前無菌過濾溶液之任何額外所需成分的粉劑。

【0073】 對於局部投予，化合物可以純的形式來施用。然而，可能所欲者為將其等作為與可為固體或液體的皮膚學上可接受載劑組合的組成物或配方形式投予皮膚。

【0074】 有用之固體載劑包括細分固體諸如滑石粉、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁、及類似物。其他固體載劑包括無毒聚合奈米粒子或微粒子。有用液體載劑包括水、醇、或二醇、或水/醇/二醇摻合物，於其中化合物可以可選地藉助於無毒界面活性劑以有效位準來溶解或分散。可添加佐劑諸如香料及額外抗微生物劑以優化對於給定用途之性質。所得液體組成物可從用於浸漬繃帶及其他敷料之吸收襯墊施用，或使用泵類型或氣溶膠噴霧器來噴霧至患病區域。

【0075】 增稠劑諸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸鹽及酯、脂肪醇、修飾纖維素、或修飾無機物材料亦可與液體載劑一起使用以形成可塗佈膏、凝膠、軟膏、肥皂、及類似物，用於直接施用至使用者之皮膚。

【0076】 可用於將化合物遞送至皮膚之有用皮膚組成物之實例係技術領域中已知的；例如，參見 Jacquet 等人（美國專利案第 4,608,392 號）、Geria（美國專利案第 4,992,478 號）、Smith 等人（美國專利案第 4,559,157 號）、及 Wortzman（(美國專利案第 4,820,508 號），其全部以引用形式併入本文。

【0077】 此等配方中之本發明之治療性化合物之濃度可取決於配方之性質及意欲投予途徑而廣泛地變化。例如，液體組成物諸如乳液中之化合物濃度較佳可係約 0.1 至 25 重量%，或更佳約 0.5 至 10 重量

%。半固體或固體組成物諸如凝膠或粉劑中之濃度較佳可係約 0.1 至 5 重量%，或更佳約 0.5 至 2.5 重量%。

【0078】 本發明之該等劑之有效劑量及投予途徑係習知的。劑之精確量（有效劑量）會在不同個體間有變化，此係取決於例如個體之物種、年齡、體重、及一般或臨床病況、任何所治療病症之嚴重程度或機制、所使用特定劑或媒劑、投予之方法及排程、及類似物。治療有效劑量可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之習知程序依經驗判定。參見例如 The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., New York。例如，有效劑量可最初在細胞培養物檢定中或在合適動物模型中來估計。動物模型亦可用於判定合適濃度範圍及投予途徑。然後，此資訊可用於判定投予人之有用劑量及途徑。用於將小鼠及其他動物中之有效劑量外推至人的方法在此技術領域中係已知的；例如，參見美國專利第 4,938,949 號，其以引用形式併入本文。治療劑量亦可從可相比擬治療劑之劑量用類推的方法來選擇。

【0079】 特定投予模式及劑量方案由主治臨床醫師，考慮到病例之詳情（例如，個體、疾病、所涉及疾病狀態、及是否治療係預防性）來選擇。治療可涉及在數天至數月，或甚至數年週期內的化合物之每天或多天劑量。

【0080】 然而，通常，合適劑量會在自約 0.001 至約 100 mg/kg 體重/天，較佳自約 0.01 至約 100 mg/kg 體重/天，更佳自約 0.1 至約 50 mg/kg 體重/天範圍內，或甚至更佳在自約 1 至約 10 mg/kg 體重/天範圍內。例如，合適劑量可為約 1 mg/kg、10 mg/kg、或 50 mg/kg 體重/天。

【0081】 化合物方便地以單位劑型來投予；例如，每單位劑型含有約 0.05 至約 10000 mg，約 0.5 至約 10000 mg，約 5 至約 1000 mg，或約 50 至約 500 mg 活性成分。

【0082】 可投予化合物以達成峰血漿濃度，例如，自約 0.25 至約 200 μM、約 0.5 至約 75 μM、約 1 至約 50 μM、約 2 至約 30 μM、或約 5 至約 25 μM。例示性所欲血漿濃度包括至少 0.25、0.5, 1, 5, 10,

25, 50, 75, 100、或 200 μM。例如，血漿位準可為自約 1 至約 100 微莫耳濃度或自約 10 至約 25 微莫耳濃度。此可例如藉由靜脈內注射 0.05 至 5%化合物溶液來達成，可選地在鹽水中，或以含有約 1 至約 100 mg 化合物之大丸劑形式來經口投予。所需血液位準可藉由連續或間歇輸注來保持。

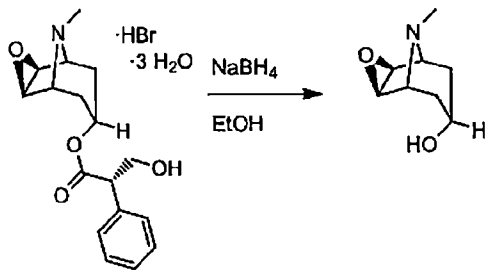
【0083】 化合物可方便地以單一劑量或以在合適間隔下投予之劃分劑量來呈現，例如，以每天一個劑量或以每天兩個、三個、四個或更多個亞劑量。亞劑量本身可進一步劃分成例如多次不連續的寬鬆間隔開投予；諸如從吹入器的多次吸入。

【0084】 所有文件、參考文獻、及資訊，包括但不限於在本申請案中提到、引用、或涉及之雜誌文章、專利申請案、及專利之全文以引用形式併入本文，其引用程度如同每一者個別地併入一般。

實例 1：合成式 I 化合物

【0085】 式 1 化合物係自式 19 化合物（莨菪鹼[51-34-3]）((2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-基-3-羥基-2-苯基丙酸酯氫溴酸鹽三水合物）藉由以下方案 1 至 18 描述之步驟來合成。

【0086】 第一步驟在方案 1 中繪示。



式 19　　式 18

方案 1

【0087】 於冰浴中，在 10 升四頸圓底燒瓶裡面，將硼氫化鈉(172 g, 4558 mmol)以約 2 小時逐份添加至式 19 化合物(333 g, 760 mmol)於 3 升無水乙醇中之機械攪拌懸浮液。在此時間期間，發生了

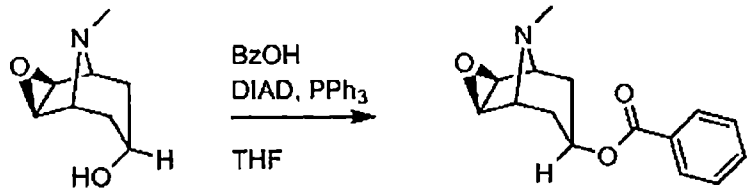
氣體形成，且攪拌懸浮液，同時加溫至環境溫度隔夜。在加熱時，於大約 10℃發生突然額外氣體形成及起泡。

【0088】 然後，將乳狀懸浮液濃縮至約其原始體積的一半（即約 3 L 至 1.5 L），並且觀察到額外沉澱物，從而產出此批料。接著用 2 L 工業級乙醚(Et_2O)來稀釋異丙醇(IPA) (5318 mmol, 1.064 L)中之 5 M HCl。然後，將所獲得鹽酸(HCl)溶液逐滴添加至冰冷卻批料，同時攪拌。允許白色懸浮液機械攪拌隔夜以允許硼酸鹽之完全水解。

【0089】 將反應混合物過濾並且所得固體用 500 mL 份之 Et_2O 沖洗兩次。將乾燥固體（其含有一些 Et_2O）溶解於最小量 10%碳酸鉀(K_2CO_3)水溶液(~1.5 L)中直到恰好獲得透明溶液為止。將 200 mL 之鹽水及~50 g 固體 NaCl 添加至溶液。然後，水相充分地用氯仿/甲醇(MeOH)/[MeOH 中之 7N NH_3](85:14:1)萃取。此程序各用 1.0 L 份此溶劑混合物執行 5 次。

【0090】 將合併之有機萃取物乾燥（硫酸鈉(Na_2SO_4)）、過濾、並且將溶劑在減壓下移除，而給出 87%產率之 102.2 g (659 mmol)呈輕微棕褐色油之式 18 化合物（(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-醇）。^{1}HNMR ($CDCl_3$)（圖 1）顯示與式 18 化合物結構一致，具有少量雜質。^{1}HNMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ 4.03-4.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.69 – 1.37 (m, 3H)。

【0091】 下一個步驟如方案 2 所示進行。



式 18　　式 17

方案 2

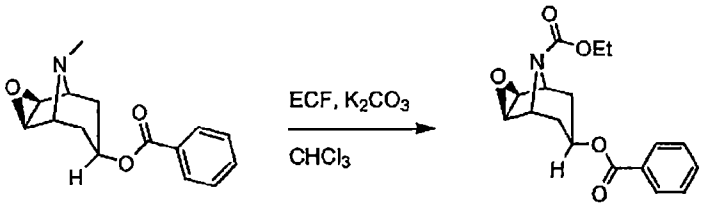
【0092】 以 4 小時時間，向式 18 化合物(102.2 g, 659 mmol)、苯甲酸(BzOH) (97 g, 790 mmol)及三苯基膦(PPh_3) (207 g, 790 mmol)

於 1000 mL 無水四氫呋喃(THF)中之溶液逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD) (160 g, 790 mmol, 154 mL)於 100 mL 無水 THF 中之溶液。在添加期間，使用丙酮/乾冰將溶液保持在-35 與-25℃之間。然後將透明、無色溶液從冰浴中移除並且在室溫下攪拌隔夜。

【0093】 取得並且分析樣本，並且該分析顯示反應完成。將反應混合物濃縮、溶解於 1 L 乙酸乙酯(EtOAc)中、用 1 L 飽和碳酸氫鈉($NaHCO_3$)萃取、並且隨後用 2M HCl 水溶液(1×1 L, 2×0.5 L)萃取。組合之酸性水性萃份用 1 L 之 EtOAc 再洗滌一次。將大約 400 g 碳酸鉀(K_2CO_3)逐份添加至酸性水層，同時攪拌，直到不再觀察到氣體形成為止。所得溶液之 pH 呈輕微鹼性並且輕微混濁及黃色。

【0094】 然後，將水相用二氯甲烷(DCM)/MeOH 9:1 (3x，各 1 L)溶液萃取並且將合併之有機萃份用硫酸鈉(Na_2SO_4)乾燥、過濾、並且濃縮而提供 118.3 g (447 mmol)式 17 化合物（(1R,2R,4S,5S,7r)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-基苯甲酸酯），然後其藉由 MS（圖 2）確認 67.9%產率，具有 98%純度。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.07 – 7.93 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 5.39 – 5.30 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 2H)。

【0095】 下一個步驟如方案 3 所示進行。



式 17　　式 16

方案 3

【0096】 在氮氣氛下（並非氣流），向於氯仿(350 mL)中之式 17 化合物(201.9 g, 779 mmol)溶液添加 K_2CO_3 (452 g, 3270 mmol)及氯甲酸乙酯(279 g, 2569 mmol, 247 mL)形成淡黃色懸浮液，然後將其在回流下攪拌隔夜。

【0097】 接著，取得並且分析樣本，顯示反應達到 74%轉化成產物，式 16 化合物（(1R,2R,4S,5S,7r)-乙基 7-(苯甲醯基氧基)-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯）。混合物在回流溫度下進一步攪拌又 24 小時。

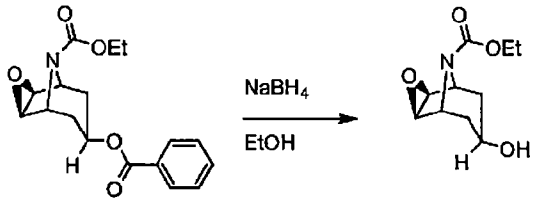
【0098】 然後取得並分析另一個樣本，其顯示反應達到 75%轉化成產物。為了驅動反應朝向完成，將額外 K_2CO_3 (53.8 g, 389 mmol)及氯甲酸乙酯(85 g, 779 mmol, 74.8 mL)添加至反應溶液並且混合物在回流溫度下攪拌隔夜。

【0099】 攪拌並回流隔夜之後，取得另一個樣本，其經分析而顯示反應達到 81%轉化成式 16 化合物。

【0100】 然後，反應混合物用 500 mL 之 DCM 稀釋並且有機層用 750 mL 之半飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、750 mL 之 0.4 MHCl 水溶液、及 750 mL 鹽水洗滌。隨後，混合物以 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾並在減壓下濃縮，然後提供黃色油。添加 300 mL 庚烷並且混合物劇烈地攪拌隔夜。

【0101】 形成白色懸浮液，其含有大的白色團塊，將其用抹刀壓碎。將懸浮液經玻璃濾器過濾，用大約 250 mL 庚烷及大約 200 mL 戊烷沖洗。然後，使用真空烘箱將懸浮液乾燥 3 小時，產出呈白色固體之式 16 化合物（219.6 g, 692 mmol，89%產率）。產物之 LCMS 顯示大於 95%之產率，並且質量及結構與所欲產物一致，如 MS（圖 3B）及 ^{1H}NMR（圖 3A）示出。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 5.48 – 5.39 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.53 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0102】 下一個步驟如方案 4 所示進行。



式 16　　式 15

方案 4

【0103】 在室溫下，在 6 L 三頸燒瓶中，將硼氫化鈉(157 g, 4152 mmol)添加至式 16 化合物(219.6 g, 692 mmol)於 1.5 L 無水乙醇中之懸浮液。反應係放熱的，並且於大約 4 小時時間具有大於 60℃之內部溫度，在反應期間觀察到極端氣體/泡沫形成。將懸浮液在 50℃下磁性攪拌隔夜。

【0104】 然後，取得樣本並且藉由 TLC 分析而顯示反應已經完成。所得產物係白色固體，在夜間使磁力攪拌器停止。將混合物在減壓下濃縮，白色固體殘餘物在 1 L 氯仿與 3.5 L 半飽和 $NaHCO_3$ 水溶液之間分配。隨後，將層分離並且水層用額外氯仿（2x，各 1 L）萃取。組合之有機層用 1 L 鹽水洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、並且過濾，並在減壓下濃縮以提供大約 220 g 呈白色固體之產物，其在 0.6 L 庚烷中使用磁力攪拌器攪拌隔夜。

【0105】 然後將混合物過濾掉，產物形成小球，將其壓碎並且將 500 mL 庚烷添加至其中。混合物用磁力攪拌器劇烈地攪拌隔夜。

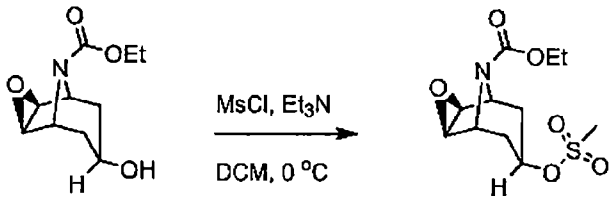
【0106】 將混合物攪拌隔夜之後，灰白色懸浮液仍然含有小球，其然後用抹刀壓碎。將懸浮液過濾並且殘餘物用大約 300 mL 庚烷沖洗並且藉由真空乾燥，產出大約 148 g 產物。

【0107】 取得樣本並且藉由 ^{1H}NMR 分析而顯示結構與式 15 化合物(1R,2R,4S,5S,7r)-乙基 7-羥基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯）一致，（圖 4）。

【0108】 接著將殘餘物在大約 300 mL 之 Et_2O 中攪拌 1 小時。將白色懸浮液過濾；並且殘餘物再次用大約 300 mL 之 Et_2O 沖洗，然後藉由真空乾燥（在 N_2 流下）以產生式 15 化合物（122 g, 572

mmol，82%產率）。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 3H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0109】 下一個步驟如方案 5 所示進行。



式 15　　式 14

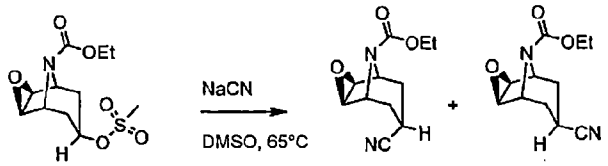
方案 5

【0110】 在 0℃下，將三乙基胺(22.78 g, 225 mmol, 31.4 mL)及甲磺醯基-Cl (23.64 g, 206 mmol, 16.08 mL)逐滴添加至式 15 化合物 (40 g, 188 mmol)於 DCM (500 mL)中之溶液。一旦添加完成，將冰浴移除並且攪拌輕微乳狀懸浮液同時加溫至室溫。

【0111】 1 小時之後，取得樣本並且藉由 TLC 分析，其顯示發生完全轉化。然後，反應混合物用 500 mL 水洗滌兩次。DCM 層看似乳狀並且以 Na_2SO_4 乾燥（其使層變得更清透），然後過濾並在減壓下濃縮以提供稠油。油用甲苯汽提兩次以提供 54.2 g 淺棕褐色固體，其含有 21 w%甲苯。

【0112】 將固體在真空中，在 50℃下進一步乾燥直到重量保持恆定於 43.2 g（148 mmol；78.9%產率）為止，產出式 14 化合物（(1R,2R,4S,5S,7r)-乙基 7-((甲基磺醯基)氧基)-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯）。取得樣本且藉由 ^{1H}NMR 確認結構（圖 5）。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 5.11 – 5.02 (m, 1H), 4.54 – 4.53 (m, 1H), 4.44 – 4.43 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0113】 下一個步驟如方案 6 所示進行。



式 14　　式 13　　式 13.a

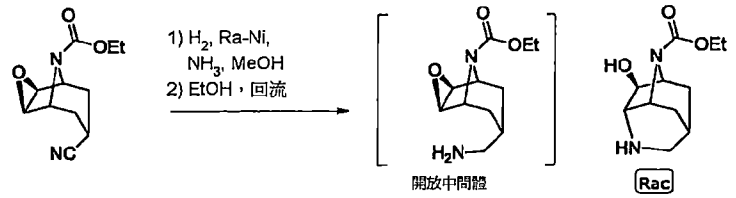
方案 6

【0114】 將氰化鉀 (12.14 g, 186 mmol) 及 18-冠-6（1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷）(0.493 g, 1.864 mmol)添加至式 14 化合物(19.89 g, 62.1 mmol, 91%)於 300 mL 無水二甲亞碸中之溶液以形成淡黃色溶液，將其在 65℃下攪拌兩天半、或大約 65 小時，產出淺棕色溶液。

【0115】 取得樣本並且藉由 TLC（庚烷/DME 1:1，需要鉬酸鹽染色）來分析，其顯示變成所欲產物之乾淨轉化（未觀察到外向-差向異構物副產物）。然而，此時發現到反應未進行至完成，因為仍觀察到起始物質。攪拌持續總共 118 小時，然後允許棕色溶液冷卻至室溫，並且在分配於 2 L 之 EtOAc 與 2 L 之水之間之前，與額外批料組合。

【0116】 將該等層分層然後將有機層用 1 L 鹽水洗滌兩次、以 Na_2SO_4 乾燥、並且過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製產物，式 13 化合物（(1R,2R,4S,5S,7s)-乙基 7-氰基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯）。將產物藉由重力管柱層析（750 g 二氧化矽，庚烷/[5 至 50% EtOAc]）純化以提供 15.1 g 白色固體，或式 13 化合物。取得樣本並且藉由 ^{1H}NMR（圖 6）分析，其證明產物與式 13 結構一致，儘管產物確實含有 10 w%外向-副產物（其對於後續反應係不成問題的）及 7.5 w%庚烷。在對於溶劑及副產物含量進行校正之後，所有實驗之組合產率係 7.55 g，或 45%產率。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.53 – 4.52 (m, 1H), 4.43 – 4.41 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0117】 下一個步驟如方案 7 所示進行。



式 13　　式 12.a　　式 12

方案 7

【0118】 將雷氏鎳於水中之 50%漿液添加至式 13 化合物(18.20 g, 82 mmol)於 350 mL 之 MeOH / 200 mL 之氨（於 MeOH 中，7N）中之溶液。溶液保持在氮氣氛下並且在劇烈地攪拌下添加雷氏鎳漿液直到獲得暗黑色懸浮液為止。

【0119】 將反應容器排空並且用 H_2 氣球再填充，重複兩次，然後在 45℃下在由氣球產生之 H_2 氣氛中攪拌。3 小時之後，取得樣本並且藉由 TLC 使用庚烷/二甲氧基乙烷(DME) 1:1 來分析，其證明反應完成。將反應混合物在用 MeOH 預沖洗之短矽藻土墊上過濾。殘餘物亦用額外 MeOH 沖洗。

【0120】 接著，濾液在減壓下濃縮以給出淡黃色油。此粗製產物主要由式 12.a 化合物(1R,2R,4S,5S,7s)-乙基 7-(胺基甲基)-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-9-羧酸酯之開放胺及較少量的（所欲）環化胺式 12 化合物（rac-(2R,3S,6S,7aS)-乙基 3-羥基八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）所組成。

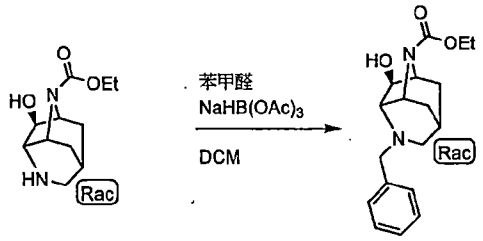
【0121】 為了驅動主要內向-異構物之環化完成，將中間體溶解於 500 mL 之無水乙醇中，其產生淡黃色溶液，然後將其攪拌並且回流隔夜。

【0122】 取得樣本，在減壓下濃縮，溶解於 $CDCl_3$ 中，並且藉由 ^{1H}NMR（圖 7）分析，其顯示中間且開放內向-異構物已經環化。進一步顯示大約 9%之產物係開放外向-胺，並且一些溶劑保留。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.46 – 4.01 (m, 5H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.16 –

3.11 (m, 1H), 3.96 – 2.93 (m, 1H), 2.10 – 1.66 (m, 5H), 1.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0123】 主要批料之黃色溶液係在減壓下濃縮並且殘餘物重新溶解於 500 mL 之 $CHCl_3$ 中並且以 Na_2SO_4 乾燥。將溶液過濾並且濃縮以給出 21.7 g 之呈黃色稠油之式 12 化合物，其含有溶劑及用於下一個步驟中之開放外向-胺。

【0124】 下一個步驟如方案 8 所示進行。



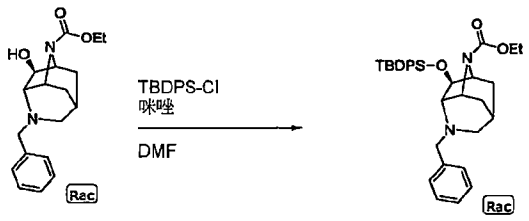
式 12　　式 11

方案 8

【0125】 將苯甲醛(22.74 g, 214 mmol, 21.72 mL)添加至式 12 化合物(37.3 g, 165 mmol)於 1000 mL 二氯甲烷中之溶液。15 分鐘之後，添加 STAB (55.9 g, 264 mmol)。然後懸浮液在室溫下攪拌隔夜。

【0126】 反應混合物用 1 L 水及 1 L $NaHCO_3$ 洗滌。有機層用 Na_2SO4_2 乾燥並且濃縮至乾以提供 55 g 之反應後產物，其隨後藉由重力管柱層析（600 g，Hep/5 至 60% ETOAc）純化以得到：2.2 g 之外向-Bn2N-加成物；及 35.3 g 之式 11 化合物（rac-(2R,3S,6S,7aS)-乙基 3-羥基八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯），如藉由 ^{1H}NMR（圖 8B）及 MS（圖 8A）分析並確認。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.35 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 4.41 – 4.02 (m, 5H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.44 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0127】 下一個步驟如方案 9 所示進行。



式 11　　式 10

方案 9

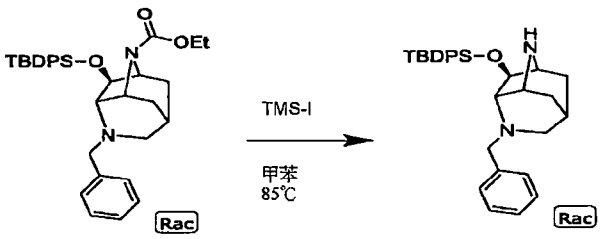
【0128】 將咪唑(15.19 g, 223 mmol)及三級丁基二苯基氯矽烷(30.7 g, 112 mmol, 28.7 mL)添加至式 11 化合物(35.3 g, 112 mmol)於 100 mL 無水 N,N-二甲基甲醯胺中之溶液形成淡黃色溶液，將其在室溫下攪拌隔夜。

【0129】 攪拌完成之後，取得樣本並且藉由 LCMS 分析，其顯示反應完成。

【0130】 然後，溶液在減壓下濃縮以產生油狀殘餘物，其用 750 mL 之 DCM 稀釋並且用 750 mL 之 1:1 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及水來洗滌。隨後溶液用 750 mL 鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且濃縮以提供大約 65 g 反應後產物，如藉由 TLC 確認。

【0131】 將反應後產物藉由重力管柱層析（大約 600 g, Hep/5 至 15% EtOAc）純化，其提供 59.5 g，或 90%產率之呈濃稠無色油之式 10 化合物（rac-(2R,3R,6S,7aS)-乙基 4-苄基-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-
甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）。取得樣本並且藉由 ^{1H}NMR（圖 9B）及 LCMS（圖 9A）分析，其顯示產物與式 10 結構一致並且含有 6 w/w%庚烷。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 4.62 – 4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 3H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 9H)。

【0132】 下一個步驟如方案 10 所示進行。



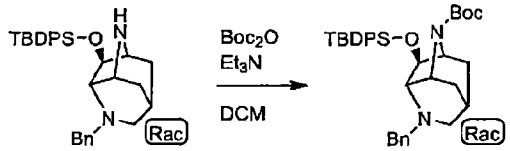
式 10　　式 9

方案 10

【0133】 將碘三甲基矽烷(75.0 g, 375 mmol, 51 ml)添加至式 10 化合物(73.9 g, 124 mmol, 93%)於 1.2 L 無水甲苯中之溶液，產生黃色反應混合物，將其在 85℃下攪拌隔夜。

【0134】 然後，取得樣本並且藉由 TLC 分析，其顯示反應已經完成。所得反應混合物係深色溶液，並且允許冷卻至室溫（懸浮液）並且用 250 mL 之 MeOH 來淬滅。隨後將混合物濃縮至大約 250 mL。然後添加 750 mL 之 DCM 並且混合物用 750 mL 之 1:1 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液/H_2O 來洗滌。然後，將有機層用 750 mL 鹽水洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且在減壓下濃縮而提供大約 72 g，或 92%產率之呈深黃色/橙色油之式 9 化合物（rac-(2R,3R,6S,7aS)-4-苄基-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶）。取得樣本並且藉由 LCMS（圖 10）分析，其顯示正確質量，並且產物具有約 80%之純度，其中於 0.448 之峰係甲苯。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 7.26 – 7.12 (m, 5H), 4.36 (s, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 3.39 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.79 – 2.74 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.11– 0.99 (m, 10H)。

【0135】 下一個步驟如方案 11 所示進行。



式 9　　式 8

方案 11

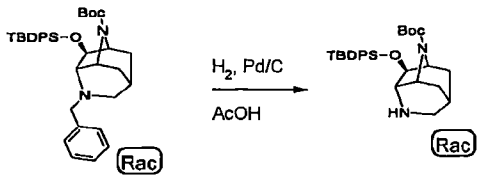
【0136】 將 Et_3N (48.3 g, 477 mmol, 0.067 L)及二碳酸二(三級丁基)酯(Boc_2O) (39.1 g, 179 mmol)添加至式 9 化合物(72 g, 119 mmol, 80%)於 1 L 二氯甲烷中之溶液形成淡黃色溶液，將其在室溫下攪拌過週末。

【0137】 取得樣本並且藉由 TLC 分析，其顯示反應完成。溶液用 250 mL 之 DCM 稀釋並且用 1 L 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及 1 L 鹽水洗滌。然後，有機層以 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且濃縮以提供大約 80 g 粗製產物。

【0138】 藉由重力管柱層析（800 g，庚烷/[EtOAc 1 至 10%]）純化而提供 68.4 g，或 94%產率之呈無色玻璃態之式 8 化合物（rac-(2R,3R,6S,7aS)-三級丁基 4-苄基-3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）。

【0139】 取得樣本並且藉由 ^{1H}NMR（圖 11A）及 LCMS（圖 11B）分析，其顯示產物與式 8 結構之間一致，並且進一步顯示產物含有 4 w/w%庚烷。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.73 – 7.65 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 4.53 – 4.40 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.92 (m, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.33 – 2.77 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 4H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.47 (m, 9H), 1.10 – 1.02 (m, 10H)。

【0140】 下一個步驟如方案 12 所示進行。



式 8　　式 7

方案 12

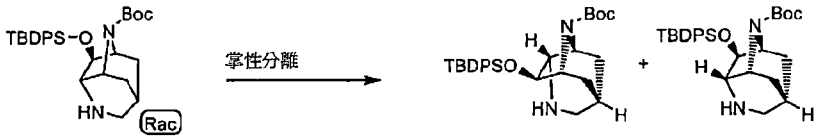
【0141】 在氮流下，將 10%活性碳載鈀(7 g, 125 mmol)添加至式 8 化合物(72.9 g, 125 mmol)於 600 mL 乙酸中之溶液。將容器關上並且所得混合物在 50℃且由氣球產生氫氣氛下攪拌 2 小時。

【0142】 將混合物在 50℃下攪拌隔夜。黑色懸浮液以經 EtOH 沖洗之矽藻土過濾並且濾液在減壓下濃縮。殘餘物用 0.5 L 甲苯汽提兩次，然後其溶解於 1 L 乙醚中。

【0143】 接著將有機層用 1 L 之 10%(w/v) K_2CO_3 水溶液、1 L 鹽水洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且在減壓下濃縮，然後再次用戊烷汽提以提供 58.5 g 稠棕褐色糊漿(syrup)，式 7 化合物（rac-(2R,3S,6S,7aS)-三級丁基 3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）。

【0144】 取得樣本並且藉由 ^{1H}NMR（圖 12B）及 LCMS（圖 12A）分析，其顯示產物與式 7 結構一致並且含有 5.1 重量%之甲苯及 1.3 重量%之*正*戊烷。^{1H}NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.35 (m, 6H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 2.97 – 2.92 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.49 – 1.47 (m, 9H), 1.16 – 1.13 (m, 1H), 1.05 – 1.04 (m, 9H)。

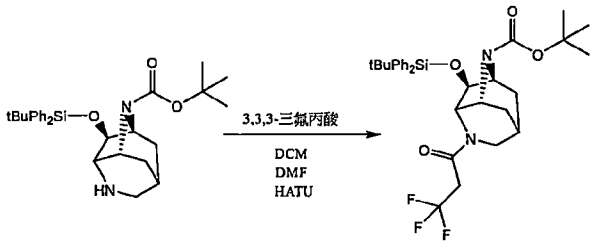
【0145】 經由具有 90/10 $scCO_2$/iPrOH + 0.2%異丙胺沖提液之 Welkho-1 管柱超臨界液體層析(SFC)，將式 7 化合物分離成其相應鏡像異構物，如方案 13 所示。



式 7　　式 6.a　　式 6.b

方案 13

【0146】 下一個步驟如方案 14 所示進行。



式 6.b　　式 5

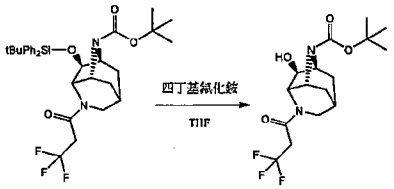
方案 14

【0147】 將 3,3,3-三氟丙酸(3.629 mL, 41.1 mmol, 1.5 eq)溶於 DCM (120 mL)及無水 DMF (10 mL)中。將 DIPEA (7.16 mL, 41.1 mmol, 1.5 eq)及 HATU (六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物) (15.63 g, 41.1 mmol, 1.5 eq)加入，且將該混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。此導致澄清紅棕色溶液形成。

【0148】 將在 DCM (100 mL)中之式 6.b 化合物(13.5 g, 27.4 mmol)溶液加入該溶液，且將該溶液於室溫下攪拌 4 小時。

【0149】 將反應混合物用 DCM (250 mL)稀釋、用 1 M $KHSO_4$ 水溶液(400 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(400 mL)、水(400 mL)、鹽水(250 mL)洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、並真空濃縮，提供 22.74 g (> 100%)呈棕色油之式 5 化合物（(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-4-(3,3,3 三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）。

【0150】 下一個步驟如方案 15 所示進行。



式 5　　式 4

方案 15

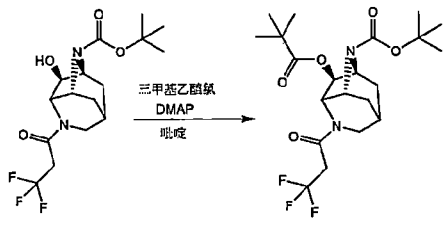
【0151】 將式 5 化合物（最多 27.4 mmol）溶於無水 THF (115 mL)中。

【0152】 將於 THF (1 M, 82 mL, 82 mmol)中之四丁基氟化銨溶液加入，且將該反應混合物於 50℃下攪拌隔夜。LCMS 分析顯示完全轉化成所欲物質。

【0153】 將溶液於真空中濃縮並與 50% EtOAc/庚烷共蒸發兩次(2 次，各 100 mL)，以提供 38.66 g 為棕色油之粗製物質。將該物質溶於 25% EtOAc/Et_2O (800 mL)中並用水洗滌（2 次，各 600 mL）。將水層合併然後用 25% EtOAc/Et2O (400 mL)萃取。將有機層合併、用鹽水(400 mL)洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、並真空濃縮，提供 15.14 g 呈棕色油之物質。

【0154】 藉由重力管柱層析（梯度 50% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc）純化，產生 5.85 g 之呈白色泡沫之式 4 化合物（(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-羥基-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）（58%，經過 2 步驟）。

【0155】 下一個步驟如方案 16 所示進行，



式 4　　式 3

方案 16

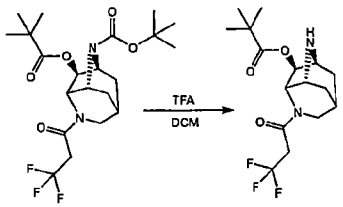
【0156】 將式 4 化合物(5.85 g, 16 mmol)溶於吡啶(50 mL)中，接著添加 DMAP（二甲基胺基吡啶）(1.96 g, 16.06 mmol)及三甲基乙醯氯(3.95 mL, 32.1 mmol)。

【0157】 在 60℃下將反應混合物攪拌隔夜。LCMS 分析顯示完全轉化成所欲物質。使反應混合物冷卻至室溫（形成淡棕色懸浮液），並於真空中濃縮。

【0158】 將殘餘物以 EtOAc (250 mL)稀釋然後用 0.5 M $KHSO_4$ 水溶液(200 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(250 mL)洗滌。各次皆額外 EtOAc (50 mL)萃取水層。

【0159】 將合併之有機層以鹽水(200 mL)洗滌、以硫酸鈉乾燥、過濾、且蒸發至乾燥，以產生 6.8 g 之粗製物質。藉由快速管柱層析(EtOAc/庚烷梯度)純化，提供 5.49 g (76%)呈白色泡沫之式 3 化合物（(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-三級丁基 3-(三甲基乙醯基氧基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸酯）。LCMS 分析：純度 > 95%，觀察到 449.3 [M+H]+ & 393.2 (M-(C4H8)+H]+)。

【0160】 下一個步驟如方案 17 所示進行。



式 3　　式 2

方案 17

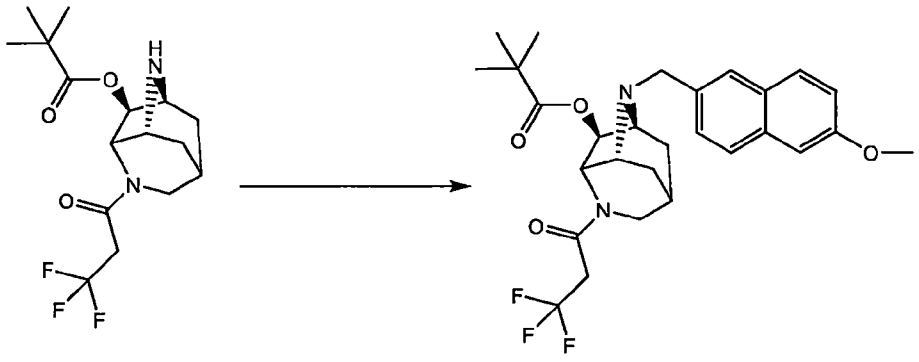
【0161】 將式 3 化合物(1 g, 2.23 mmol)溶於 DCM (20 mL)中。

【0162】 添加 TFA（三氟乙酸）(8.54 mL, 111 mmol)然後在室溫下將混合物攪拌 1 小時。LCMS 分析顯示完全轉化成所欲物質。

【0163】 將反應混合物於真空中濃縮並與甲苯共蒸發（2 次，各 20 mL）。將殘餘物溶於氯仿(40 mL)然後用飽和 Na_2CO_3 水溶液(40 mL)洗滌。將水相用氯仿萃取（3 次，各 20 mL）。

【0164】 將有機層合併、以鹽水(70 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾、並減壓蒸發，以提供 769.9 mg (99%)為灰白色固體之式 2 化合物（(2S*,3S*,3aS*,6R*,7aR*)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯）。藉由 ^{1H}NMR 確認結構，如圖 13 中所示。

【0165】 下一個步驟如方案 18 所示進行，

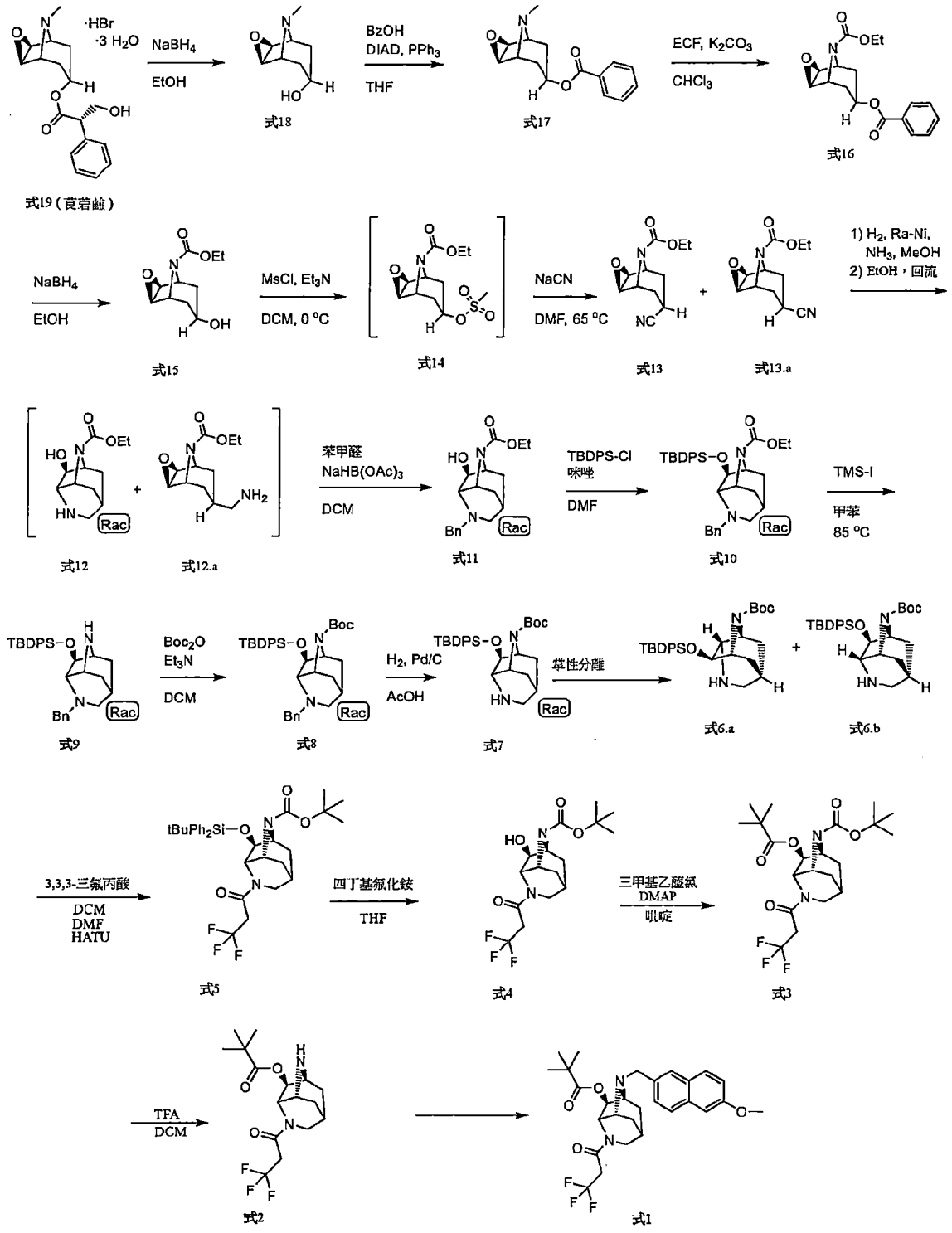


式 2　　式 1

方案 18

【0166】 向式 2 化合物(66.6 mg; 0.191 mmol)（於二氯甲烷(2 mL)中），添加 6-甲氧基-2-萘羧醛(46.3 mg; 0.191 mmol)，然後在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。向反應混合物添加三乙醯氧基硼氫化鈉(66.9 mg; 0.315 mmol)，然後在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在減壓下將反應混合物蒸發至乾。藉由製備型 LCMS 純化，接著在減壓下蒸發溶劑而產出式 1 化合物（(2S,3S,6R,7aR)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯）。(MH+ = 519.2)

【0167】 將起始反應物轉換成式 1 化合物之此等合成步驟之概述提供於方案 19 中，如下。



方案 19

實例 2：式 1 化合物之體內活性

【0168】 表 7 總結在小鼠神經性疼痛模型中使用不同投予途徑於重複每日投予後的式 1 活性。

表 7：式 1 在小鼠神經性疼痛之動物模型中的活性歸納。

TI	模型	途徑	測試劑量 (mg/kg)	活性位準（最大效應基期之%）	在最大效應下之活性時間	活性峰值 (T)	最大活性劑量(mg/kg)
加巴噴丁 (Gabapentin)	CCI	IP	150	66%	4 至 6H	2 至 3H	150
		SC	150	64%	4 至 6H	2 至 3H	150
		SC	150	>100%	4 至 6H	2 至 3H	150
加巴噴丁 (Gabapentin)	紫杉醇	SC	150	100%	4 H	2 至 4H	150
式 1	紫杉醇	SC	1,3,10	100%	24 小時	1H 至 6H	1
加巴噴丁 (Gabapentin)	紫杉醇	PO	150	100%	4 H	2 至 4H	150
式 1	紫杉醇	PO	30	100%	24 H	2 至 24 H	<30

【0169】 本說明書中說明並論述之實施例僅意欲教示所屬技術領域中具有通常知識者發明人所知製造及使用本發明之最佳方式。在本說明書中沒有任何一者應被認為限制本發明之範疇。所有呈現之實例係具代表性並且是非限制性的。本發明之上述實施例可經修改或變化，而不脫離本發明，如所屬技術領域中具有通常知識者鑒於以上教示認知者。因此應瞭解，在申請專利範圍及其均等物之範疇內，本發明可用不同於所具體描述者之其他方式來實施。

【0170】 應瞭解雖然為了簡潔起見，式 1 至 18 化合物可能以特定掌性繪製，但是所屬技術領域中具有通常知識者將認知到如何產生並分離此等各種異構物。因此，可瞭解式 1 至 18 化合物之所有異構物係在本申請案之申請範圍內。

【符號說明】

無。

公告本

I672303

發明摘要

※ 申請案號：107101163(由105128531分割)

※ 申請日：　　※IPC分類：

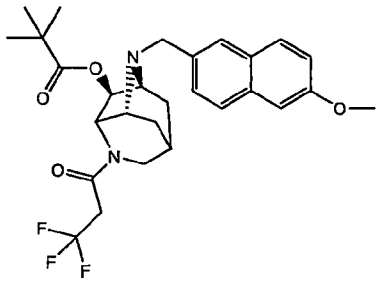
【發明名稱】（中文/英文）

用於疼痛之治療性化合物及其合成

THERAPEUTIC COMPOUNDS FOR PAIN AND SYNTHESIS THEREOF

【中文】

本發明提供式 1 化合物：

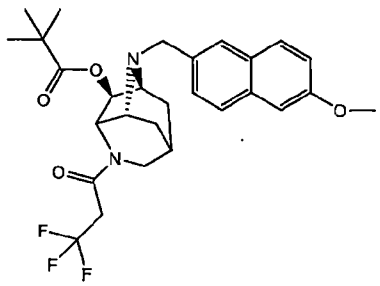


，

及其立體異構物、醫藥上可接受的鹽、及衍生物；及製造及使用此等化合物之方法。本發明包括含有此等化合物之醫藥組成物，及此等化合物在治療病況、疾病、或病症之方法中之用途。

【英文】

The invention provides compounds of Formula 1:



，

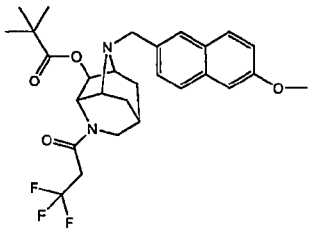
and stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and derivatives thereof; and methods of making and using such compounds. The invention includes pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of such compounds in methods of treating conditions, diseases, or disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

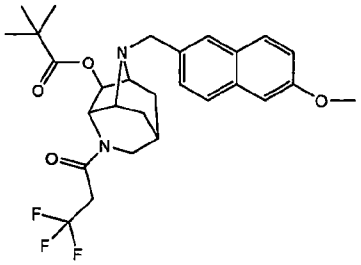


式 1

專利申請案第 107101163 號
ROC Patent Application No. 107101163
修正後無劃線之申請專利範圍中文本－附件(1)
Amended Claims in Chinese－Encl. (1)
(民國 108 年 05 月 16 日送呈)
(Submitted on May 16, 2019)

申請專利範圍

1. 一種製造具有以下結構之 1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯之方法，

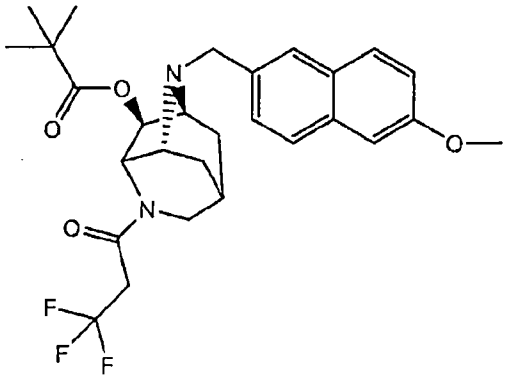


其中該方法包含使(2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-基-3-羥基-2-苯基丙酸酯氫溴酸鹽三水合物與還原劑反應。

2. 如請求項 1 之方法，其中該方法包含使(2S)-(1R,2R,4S,5S)-9-甲基-3-氧雜-9-氮雜三環[3.3.1.02,4]壬烷-7-基-3-羥基-2-苯基丙酸酯氫溴酸鹽三水合物與還原劑反應後再與異丙醇中之 HCl 反應。

3. 如請求項 1 之方法，其中該還原劑係硼氫化鈉。

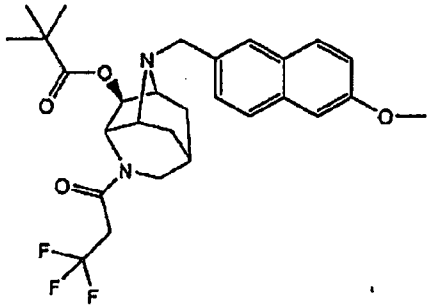
4. 如請求項 1 之方法，其中該 1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯係



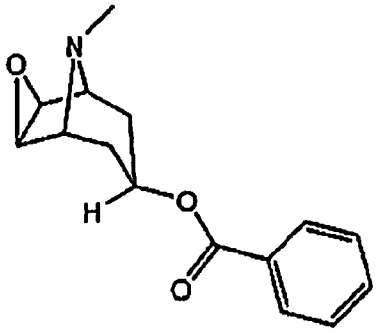
。

5. 如請求項 1 之方法，其中該 1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙醯基)八氫-1H-2,6-甲橋吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基三甲基乙酸酯係

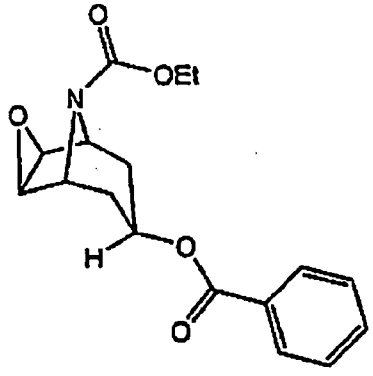
2019年5月16日修正



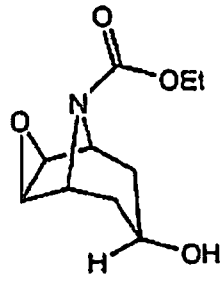
6. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



7. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，

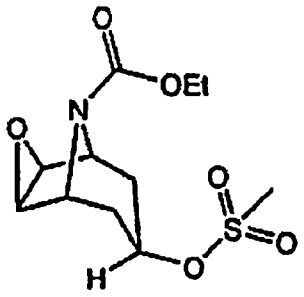


8. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



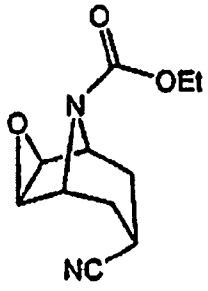
9. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，

2019年5月16日修正



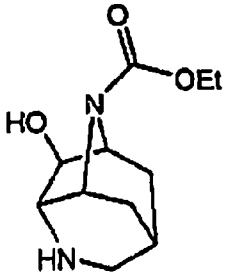
。

10. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



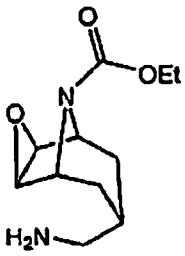
。

11. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



；或

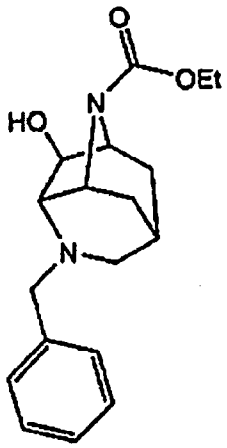
以下化合物



。

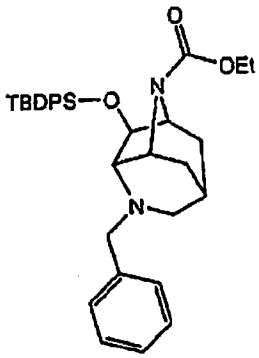
12. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，

2019年5月16日修正



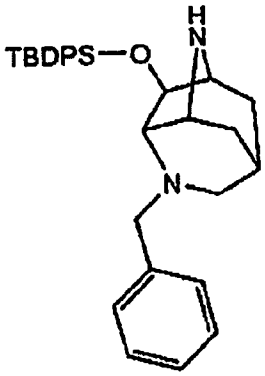
。

13. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



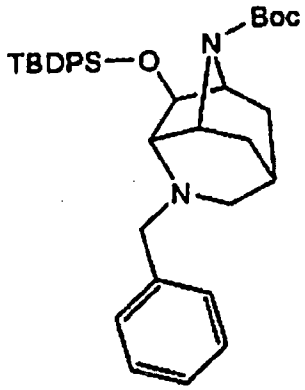
。

14. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



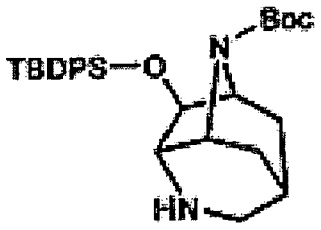
。

15. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



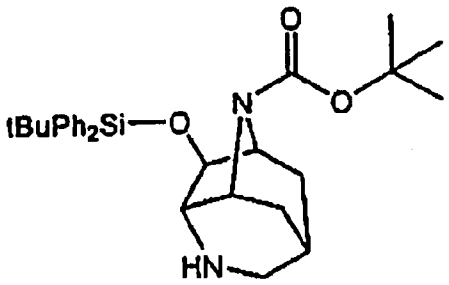
。

16. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



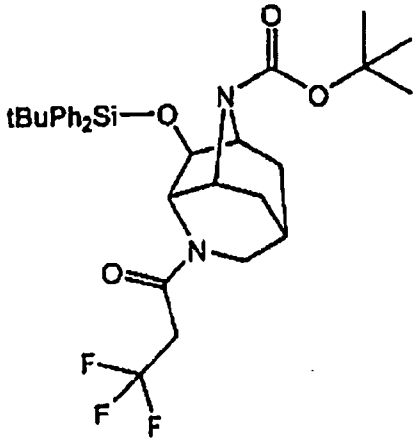
。

17. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



。

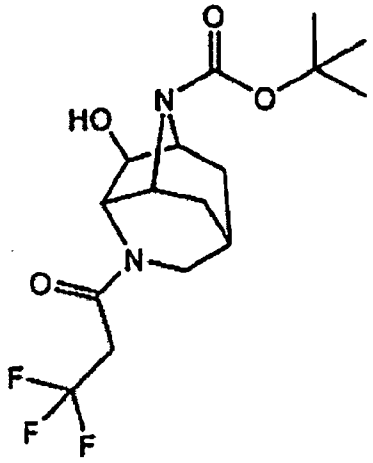
18. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



。

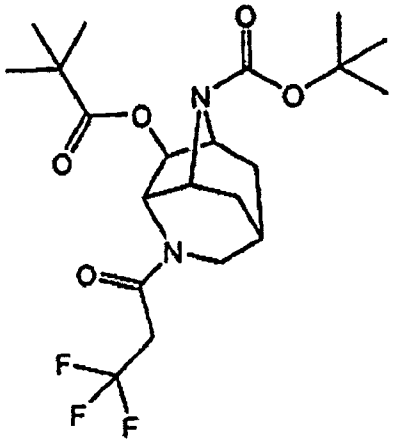
19. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，

2019年5月16日修正



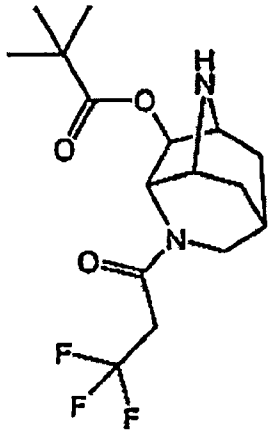
。

20. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



。

21. 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包含形成以下化合物，



。