

發明專利說明書 公告本

(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：97131456

※ 申請日期：97.8.18

※IPC 分類：~~C07D~~A61K^{31/46} (2006.01)

C07D^{451/02} (2006.01)

A61P^{1/0} (2006.01)

A61P^{1/66} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為μ類鴉片受體拮抗劑之 8-氮雜雙環[3.2.1]辛基-2-羥基苯甲醯胺化合物

8-AZABICYCLO[3.2.1]OCTYL-2-HYDROXYBENZAMIDE
COMPOUNDS AS MU OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商施萬製藥

THERAVANCE, INC.

代表人：(中文/英文)

傑佛瑞 A 荷根漢

HAGENAH, JEFFREY A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州南舊金山市林蔭大道901號

901 GATEWAY BOULEVARD SOUTH SAN FRANCISCO CA 94080,

U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 戴舒克 羅蘭德 賽托
SAITO, DAISUKE ROLAND
2. 丹尼爾 D 隆
LONG, DANIEL D.
3. 普里希拉 凡克
VANDYKE, PRISCILLA
4. 堤姆西 J 雀區
CHURCH, TIMOTHY J.
5. 姜嵐
JIANG, LAN
6. 布萊恩 費曼
FRIEMAN, BRYAN

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 英國 | U.K. |
| 3. 美國 | U.S.A. |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 6. 美國 | U.S.A. |

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：

1. 美國；2007年08月27日；60/966,364

2. 美國；2008年05月07日；61/051,065

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

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】

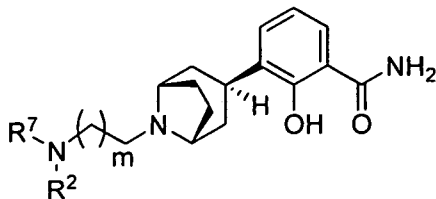
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

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。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種式(I)之8-氮雜雙環[3.2.1]辛基-2-羥基苯甲醯胺化合物：

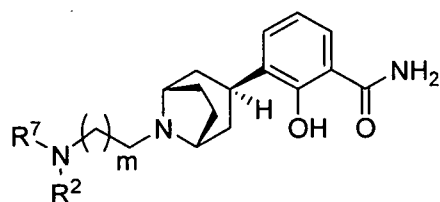


(I)

其中 R^2 、 R^7 及 m 定義於說明書中，或其醫藥上可接受之鹽，該化合物為 μ 類鴉片受體之拮抗劑。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療與 μ 類鴉片受體活性有關之病狀的方法、及用於製備該等化合物之方法及中間體。

六、英文發明摘要：

The invention provides 8-azabicyclo[3.2.1]octyl-2-hydroxybenzamide compounds of formula (I):



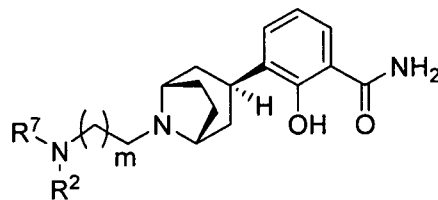
(I)

wherein R^2 , R^7 , and m are defined in the specification, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, that are antagonists at the mu opioid receptor. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat conditions associated with mu opioid receptor activity, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用作 μ 類鴉片受體拮抗劑之8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷化合物。本發明亦關於包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療或改善由 μ 類鴉片受體活性介導之醫學病狀的方法、及用於製備該等化合物之方法及中間體。

本申請案主張2007年8月27日提出申請的美國臨時申請案第60/966,364號及2008年5月7日提出申請的第61/051,065號之權利，其揭示內容以其整體引用的方式併入本文中。

【先前技術】

現在通常瞭解，內源性類鴉片在胃腸生理學中起到複雜作用。類鴉片受體在整個體內表現於中樞神經系統及包括胃腸(GI)道在內的周邊區域二者中。

以嗎啡為典型代表之對類鴉片受體起激動劑作用之化合物係用於治療中等至嚴重疼痛之鎮痛治療的主要支持。不幸地，類鴉片鎮痛藥之使用通常與對胃腸道之不利作用相關，其統稱為類鴉片誘導的大腸功能障礙(OBD)。OBD包括諸如便秘、胃排空時間減少、腹部疼痛及不適、胃氣脹、噁心及胃食管反流等症狀。中樞及周邊類鴉片受體二者很可能涉及使用類鴉片後胃腸傳輸減緩。然而，有證據表明，GI道中之周邊類鴉片受體係造成類鴉片對GI功能不利作用的主要原因。

由於類鴉片之副作用主要由周邊受體調節，而痛覺喪失

係源於中樞，故周邊選擇性拮抗可潛在地阻斷不期望的胃腸相關副作用而不會干擾痛覺喪失的有益中樞作用或導致中樞神經系統戒斷症狀。

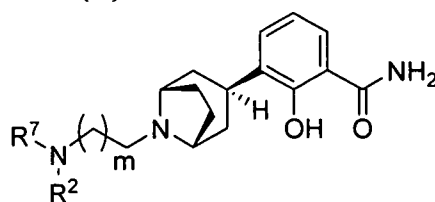
在三種主要類鴉片受體亞類(表示為 μ 、 δ 及 κ)中，認為大多數臨床使用的類鴉片鎮痛藥係經由 μ 類鴉片受體活化以使痛覺喪失並改變GI蠕動來起作用。因此，預期周邊選擇性 μ 類鴉片拮抗劑可用於治療類鴉片誘導的大腸功能障礙。較佳藥劑在活體外將展示主要結合至 μ 類鴉片受體且在活體內在GI動物模型中有活性。

手術後腸梗阻(POI)係腹部或其他手術後出現的GI道蠕動減少的病症。POI的症狀類似於OBD之症狀。而且，由於手術患者通常在手術期間及之後用類鴉片鎮痛藥治療，故POI之持續時間可因與類鴉片使用有關之GI蠕動減少而增加。因此預計用於治療OBD之 μ 類鴉片拮抗劑在治療POI中也有益。

【發明內容】

本發明提供具有 μ 類鴉片受體拮抗劑活性之新穎化合物。

因此，本發明提供式(I)化合物：



(I)

其中：

R^7 係氫或 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ；

R^1 係 C_{4-10} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、或苯基，其中 C_{3-12} 環烷基及苯基各自視情況經 1 或 2 個鹵素取代；

R^2 係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、及 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ；

R^3 係經 1 或 2 個選自 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、及 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 之取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^4 及 R^5 各自獨立為經 1 或 2 個選自 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 之取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^6 係 C_{1-3} 烷基；

R^8 係苯基，其視情況經 1 或 2 個鹵素取代；

R^a 係氫或 C_{1-3} 烷基；

R^b 係 C_{1-3} 烷基；

R^c 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、及苯基；且

m 為 1 或 2 ；

前提條件係當 R^7 為氫時， R^2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供包含本發明化合物及醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。

本發明亦提供治療與 μ 類鴉片受體活性有關之疾病或病狀(例如胃腸道蠕動減少的病症，例如類鴉片誘導的大腸功能障礙及手術後腸梗阻)的方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量的本發明化合物或醫藥組合物。

本發明化合物亦可用作研究工具，即，用以研究生物系

統或試樣、或用以研究其他化學化合物之活性。因此，在其另一方法態樣中，本發明提供使用式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物作為研究工具用於研究生物系統或試樣或用於發現具有 μ 類鴉片受體活性之新化合物的方法，該方法包含使生物系統或試樣與本發明化合物接觸並確定由該化合物對該生物系統或試樣所造成的影響。

就單獨及獨特態樣而言，本發明亦提供本文所述合成方法及中間體，其用於製備本發明化合物。

本發明亦提供本文所述用於醫學治療之本發明化合物、以及本發明化合物在製造調配物或醫藥中之用途，該調配物或醫藥用於治療哺乳動物中與 μ 類鴉片受體活性有關之疾病或病狀，例如，胃腸道蠕動減少的病症。

【實施方式】

本發明提供式(I)之8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 μ 類鴉片受體拮抗劑、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。以下取代基及數值均意欲提供本發明各態樣之代表性實例。該等代表性數值意欲進一步界定該等態樣而並非欲排除其他數值或限制本發明的範圍。

在特定態樣中， R^7 為氫或 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 。

在又一特定態樣中， R^7 為氫。

在特定態樣中， R^7 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ，其中 R^1 係 C_{4-10} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、或苯基，其中 C_{3-12} 環烷基及苯基各自視情況經1或2個鹵素取代。

在又一特定態樣中， R^7 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ，其中 R^1 係 C_{4-6} 烷基、

C₃₋₆環烷基、或苯基，其中C₃₋₆環烷基及苯基各自視情況經1或2個氟取代。

在其他特定態樣中，R⁷為-CH₂-R¹，其中R¹係C₄₋₆烷基或C₃₋₆環烷基，其中C₃₋₆環烷基視情況經1或2個氟取代。在此態樣中之代表性R¹基團包括(但不限於)1-乙基丙基、第三丁基、環戊基、環己基、苯基、4,4-二氟環己基、4-氟環己基、2,4-二氟苯基、及諸如此類。在再一態樣中，R⁷為-CH₂-R¹，其中R¹係1-乙基丙基、第三丁基、環己基、或4,4-二氟環己基。

在特定態樣中，R²係選自-C(O)R³、-C(O)NHR⁴、-C(O)OR⁵、-S(O)₂R⁶、及-C(O)R⁸。

在又一特定態樣中，R²係選自-C(O)R³、-C(O)NHR⁴、-C(O)OR⁵、及-S(O)₂R⁶。

在又一特定態樣中，R²係選自-C(O)R³、-C(O)NHR⁴、及-S(O)₂R⁶。

在特定態樣中，R²係-C(O)R³，其中R³係經1或2個選自-OR^a、-S(O)₂R^b、及-C(O)R^c的取代基取代的C₁₋₆烷基。

在特定態樣中，R²係-C(O)R³，其中R³係經1或2個選自-OR^a及-S(O)₂R^b的取代基取代的C₁₋₆烷基。在再一特定態樣中，R²係-C(O)R³，其中R³係經1或2個-OH或經一個-S(O)₂CH₃取代的C₁₋₃烷基。在此態樣中的代表性R²基團包括(但不限於)-C(O)CH₂OH、-C(O)CH(OH)CH₂OH、及-C(O)CH₂S(O)₂CH₃。在再一特定態樣中，R²係-C(O)R³，其中R³係經-C(O)R^c取代的C₁₋₃烷基。

在又一特定態樣中， R^2 係 $-C(O)R^8$ ，其中 R^8 係視情況經1或2個選自氟及氯的取代基取代的苯基。

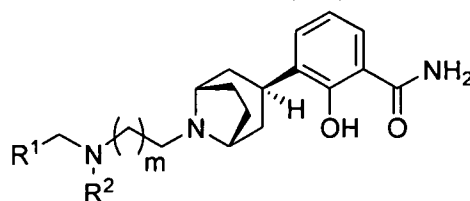
在特定態樣中， R^a 係氫或 C_{1-3} 烷基。在又一特定態樣中， R^a 係氫或甲基。在又一特定態樣中， R^a 係氫。

在特定態樣中， R^b 係 C_{1-3} 烷基。在另一特定態樣中， R^b 為甲基。

在特定態樣中， R^c 係氫、 C_{1-3} 烷基、或苄基。在又一特定態樣中， R^c 係氫或苄基。

在特定態樣中， m 為1或2。在另一特定態樣中， m 為1。

在又一態樣中，本發明提供式(Ia)化合物：



(Ia)

其中：

R^1 係 C_{4-10} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、或苯基，其中 C_{3-12} 環烷基及苯基各自視情況經1或2個鹵素取代；

R^2 係選自 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-C(O)OR^5$ 、及 $-S(O)_2R^6$ ；

R^3 、 R^4 、及 R^5 各自獨立為經1或2個選自 $-OR^a$ 及 $-S(O)_2R^b$ 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^6 係 C_{1-3} 烷基；

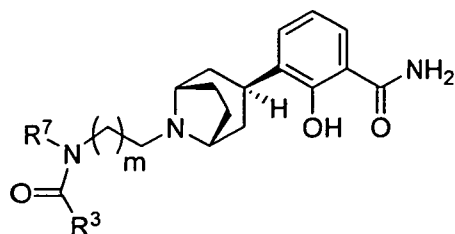
R^a 係氫或 C_{1-3} 烷基；

R^b 為 C_{1-3} 烷基；且

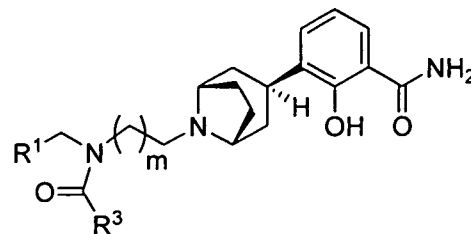
m 為 1 或 2 ；

或其醫藥上可接受之鹽。

在又一態樣中，本發明提供式 (Ib) 或 (Ic) 的化合物：



(Ib)

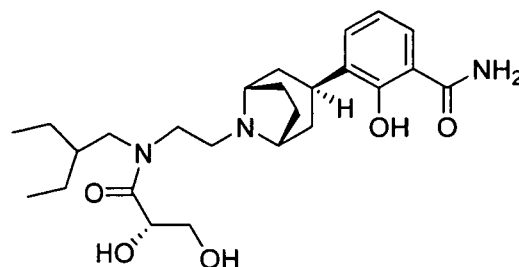


(Ic)

其中 R^1 、 R^3 、 R^7 及 m 取以上所定義之任何值。

本發明進一步提供本文實例 1-26 之化合物。

針對實例 1 之化合物闡述本文所用化學命名約定：



其係 3-內-(8-{2-[[((S)-2,3-二羥基丙醯基)-(2-乙基丁基)-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺。或者，使用 AutoNom 軟體 (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Germany) 中所執行之 IUPAC 約定，將該化合物表示為 3-((1R,3R,5S)-8-{2-[[((S)-2,3-二羥基-丙醯基)-(2-乙基丁基)胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺。因此，本文所用名稱對應於 IUPAC 符號，其中經取代苯基相對於明確指出的 8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基團為內定向。本發明所有化合物皆為內 (endo) 定向。為了方便，本文所用術語 "8-氮雜雙環辛烷" 係指 8-氮雜雙環

[3.2.1] 辛烷。

除相對於雙環基團之內立體化學以外，本發明化合物在取代基 R^1 及 R^3 中可包含對掌性中心。因此，除非另有說明，否則本發明包括外消旋混合物、純立體異構體、及該等異構體之富立體異構體混合物。當指明化合物之立體化學(包括相對於8-氮雜雙環辛烷基團之定向及取代基 R^1 及/或 R^3 中之對掌性二者)時，熟悉該項技術者應瞭解，除非另有說明，否則本發明組合物中可存在少量其他立體異構體，前體條件係該組合物作為整體的任何效用不會因該等其他異構體的存在而消失。

定義

當闡述本發明化合物、組合物及方法時，除非另有說明，否則以下術語具有以下意義。

術語"烷基"意指可為直鏈或具支鏈或其組合之單價飽和烴基團。除非另有定義，否則該等烷基通常包含1-10個碳原子。代表性烷基包括(例如)甲基、乙基、正丙基(*n*-Pr)、異丙基(*i*-Pr)、正丁基(*n*-Bu)、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基戊基、2-丙基戊基及諸如此類。

術語"環烷基"意指可為單環或多環之單價飽和或部分飽和的碳環基團。除非另有定義，否則該等環烷基通常包含3-12個碳原子。代表性環烷基包括(例如)環丙基(*c*-丙基)、環丁基(*c*-丁基)、環戊基(*c*-戊基)、環己基(*c*-己基)、環庚

基(c-庚基)、環辛基(c-辛基)、金剛烷基、環己烯基、及諸如此類。

術語"鹵基"係指氟、氯、溴或碘。

術語"化合物"意指以合成方式製備或以任何其他方式(例如，藉由活體內新陳代謝)製備的化合物。

術語"治療有效量"意指當投與給需要治療的患者時足以實施治療之量。

本文所用術語"治療"意指患者(例如，哺乳動物，尤其係人類)之疾病、病症或醫學病狀之治療，其包括：

- (a) 防止出現該疾病、病症或醫學病狀，即，患者的預防性治療；
- (b) 改善該疾病、病症或醫學病狀，即，消除患者中該疾病、病症或醫學病狀或使其消退，其包括抵抗其他治療劑的作用；
- (c) 抑制該疾病、病症或醫學病狀，即，減緩或阻止患者中該疾病、病症或醫學病狀的發展；或
- (d) 緩解患者中該疾病、病症或醫學病狀之症狀。

術語"醫藥上可接受之鹽"係指自酸或鹼所製得投與給患者(例如哺乳動物)可接受之鹽。該等鹽可衍生自醫藥上可接受之無機或有機酸及醫藥上可接受之鹼。通常，本發明化合物之醫藥上可接受之鹽係自酸製得。

衍生自醫藥上可接受酸之鹽包括(但不限於)乙酸、己二酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、氫氯酸、乳

酸、馬來酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸、昔萘酸(xinafoic acid)(1-羥基-2-萘甲酸)、萘-1,5-二磺酸及諸如此類的鹽。

術語"胺基保護基團"意指適用於防止胺基氮處發生不期望反應之保護基團。代表性胺基保護基團包括(但不限於)甲醯基；醯基，例如烷醯基，例如乙醯基及三氟乙醯基；烷氧基羰基，例如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，例如苄基氧基羰基(Cbz)及9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，例如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲矽烷基，例如三甲基甲矽烷基(TMS)及第三丁基二甲基甲矽烷基(TBDMS)；及諸如此類。

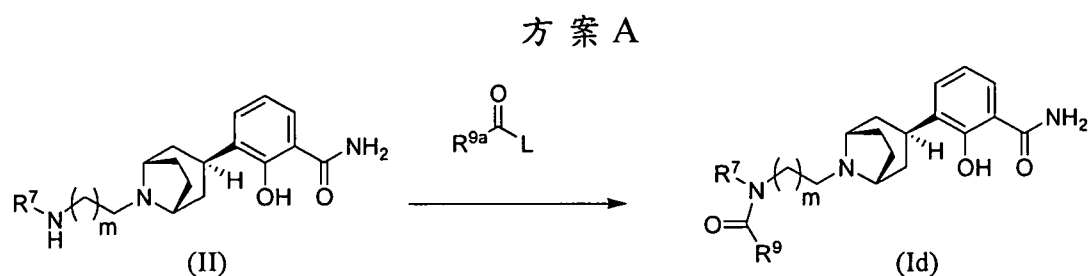
通用合成程序

本發明化合物可自易於購得之起始材料使用以下一般方法及程序來製備。儘管以下方案中將闡述本發明之具體態樣，但彼等熟悉此項技術者應認識到，本發明之所有態樣皆可使用本文所闡述之方法或藉由使用熟悉此項技術者所習知之其他方法、反應物及起始材料來製備。亦應瞭解，其中給出典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力等)，但除非另有說明，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用具體反應物或溶劑而變，但該等條件可由熟悉該項技術者藉由例行最優化程序來確定。

此外，如熟悉該項技術者所瞭解，可能需要常用保護基

團來防止某些官能團發生不期望反應。用於具體官能團之適宜保護基團以及保護及脫除保護基之適宜條件的選擇已為該項技術習知。例如，T. W. Greene及G. M. Wuts之*Protecting Groups in Organic Synthesis*(第三版，Wiley, New York, 1999)及本文所列舉的參考文獻中闡述若干保護基團及其引入及去除。

在一個合成方法中，本發明式(Id)化合物(其中 R^2 定義為 $-C(O)R^3$ 或 $-C(O)R^8$)係如方案A中所繪示製備。(除非另有說明，否則以下方案中所示之取代基及變量具有以上所提供之定義)。



在方案A中 R^9 代表 R^3 或 R^8 ， R^{9a} 代表 R^3 或 R^8 之經保護形式，且L代表離去基團(例如氯)，或 $R^{9a}C(O)-L$ 代表羧酸或羧酸鹽。舉例而言，為製備其中 R^3 為 $-CH_2OH$ 之化合物，有用試劑係乙醯氧基乙醯氯，其中 R^{9a} 係 $-CH_2OC(O)CH_3$ 且L係氯。當 R^{9a} 係 R^3 之經保護形式時，反應亦包括脫除保護基步驟(未展示其)。

方案A之反應的最佳反應條件可隨試劑 $R^{9a}C(O)-L$ 之化學性質而變，如熟悉該項技術者所習知。舉例而言，當L係鹵素離去基團(例如氯)時，該反應通常藉由使中間體(II)與介於約1與約2當量之間的式 $R^{9a}C(O)-L$ 化合物在惰性稀釋

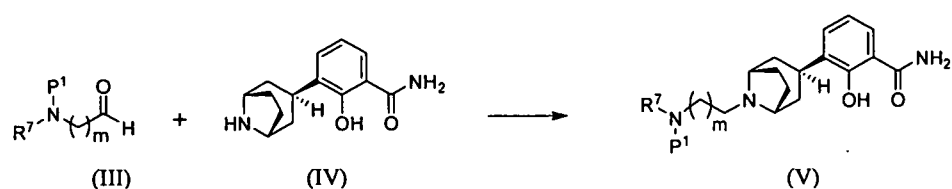
劑(例如二氯甲烷)中接觸來實施。視情況，該反應係在鹼(例如介於約2與約6當量之間之鹼，例如*N,N*-二異丙基乙胺或三乙胺)之存在下實施。適宜惰性稀釋劑亦包括1,1,2,2-四氯乙烷、四氫呋喃、二甲基乙醯胺及諸如此類。該反應通常在約-50°C至約30°C之範圍內的溫度下實施約1刻鐘至約16小時，或直至反應實質上完成為止。

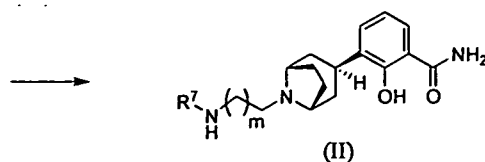
當試劑R^{9a}C(O)-L係羧酸或羧酸鹽時，反應通常藉由在惰性稀釋劑中視情況在過量鹼的存在下(二者皆如以上所述)且在介於約1與約6當量之間的活化劑(例如，*N,N*-羰基二咪唑(CDI)、六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎗(HATU)或1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC))的存在下使中間體(II)與介於約1與約5當量之間的酸R^{9a}C(O)OH或羧酸鹽(例如R^{9a}C(O)OLi)接觸來實施。該反應通常在約25°C至約100°C之範圍內的溫度下實施約2小時至約16小時，或直至反應實質上完成為止。

其中R²係-C(O)NHR⁴、-C(O)OR⁵或S(O)₂R⁶之本發明化合物可藉由類似方法分別使用試劑R⁴-N=C=O、R⁵OC(O)-L'及R⁶-S(O)₂-L'(其中L'代表鹵素離去基團)代替R^{9a}C(O)-L來製備。

用於製備式(II)中間體之一般程序繪示於方案B中。

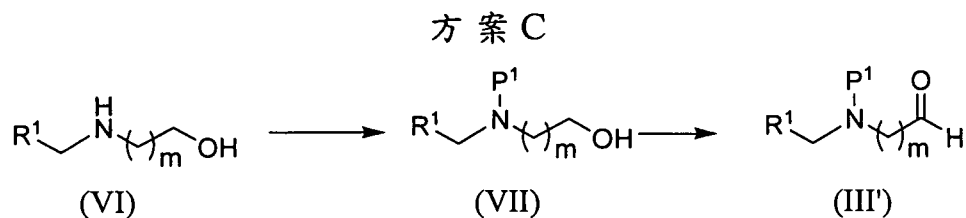
方案B





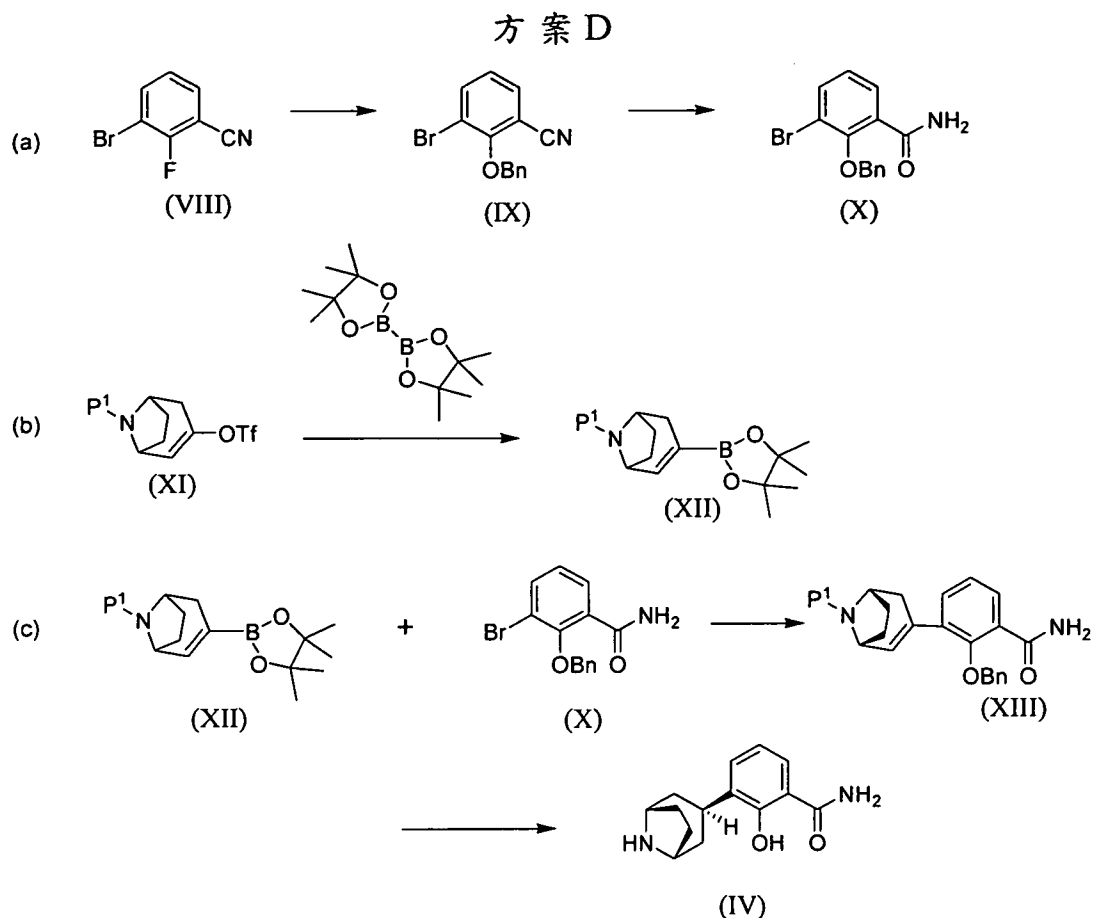
其中 P^1 代表胺基保護基團。在方案 B 中，中間體 (IV) 藉由與醛 (III) 反應以還原方式 *N*-烷基化以提供經保護中間體 (V)。該反應通常係藉由在適宜惰性稀釋劑 (例如二氯甲烷) 中在介於約 0.9 與約 2 當量之間之還原劑的存在下使中間體 (IV) 與介於約 1 與約 2 當量之間的式 (III) 醛接觸來實施。該反應通常在約 0°C 至周圍溫度之範圍內的溫度下實施約半個小時至約 3 小時，或直至反應實質上完成為止。典型還原劑包括三乙醯氧基硼氫化鈉、硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉。產物 (V) 係藉由常用方法分離。(V) 的脫除保護基使用標準程序。舉例而言，當保護基團 P^1 為 Boc 時，(V) 通常用酸 (例如三氟乙酸) 處理以提供中間體 (II)。當保護基團為苄基氧基羰基 (Cbz) 時，(V) 可藉由利用 (例如) 碳上氫氧化鈹觸媒催化氫化來脫除保護基。

製備式 (III') 中間體 (其中 R^7 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$) 之實例性方法繪示於方案 C 中：



其中所有變量取上文所定義之值。首先，藉由習用程序將胺基保護基團添加至中間體 (VI) 以形成中間體 (VII)，在 (例如) 三氧化硫吡啶錯合物之存在下將其氧化，提供式 (III') 之中間體。

8-氮雜雙環辛基-2-羥基苯甲醯胺中間體(IV)可藉由雙環硼酸乙烯基酯(XII)與苄基氧基-溴-苯甲醯胺(X)之Suzuki偶合製備，如以下方案D之步驟(c)中所示。

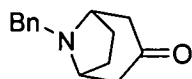


苯甲醯胺中間體(X)可自3-溴-2-氟-苄腈(VIII)藉由步驟(a)中所示途徑製備，其中(VIII)首先藉由與苄醇反應轉化成中間體(IX)(其中Bn代表保護基團苄基)。然後使腈(IX)水解呈相應醯胺，提供中間體(X)。水解反應可藉由使(IX)與過量水在二烷基亞膦酸鈹觸媒(通常稱為Parkin觸媒)之存在下實施。該反應通常在回流溫度下實施約2小時至約20小時，或直至反應實質上完成為止。

雙環硼酸乙烯基酯(XII)可藉由經保護雙環辛烯中間體(XI)(其中P¹代表胺基保護基團，通常為Boc或苄基，且-

OTf代表三氟甲烷磺酸酯(通常寫為triflate))與雙(戊醯)二硼反應來製備，如步驟(b)中所示。該反應通常藉由使(XII)與介於約1與約1.2當量之間的雙(戊醯)二硼在催化量鈦觸媒及磷配體(例如[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯鈦(II) (Pd(dppf)Cl₂)及1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵(dppf))之存在下接觸來實施。該反應通常在介於約40°C與約80°C之間的溫度下實施約4與約20小時之間，或直至反應實質上完成為止。

用於步驟(b)中之經保護雙環辛烯中間體(XI)(其中P¹係苄基)係方便地自8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮：



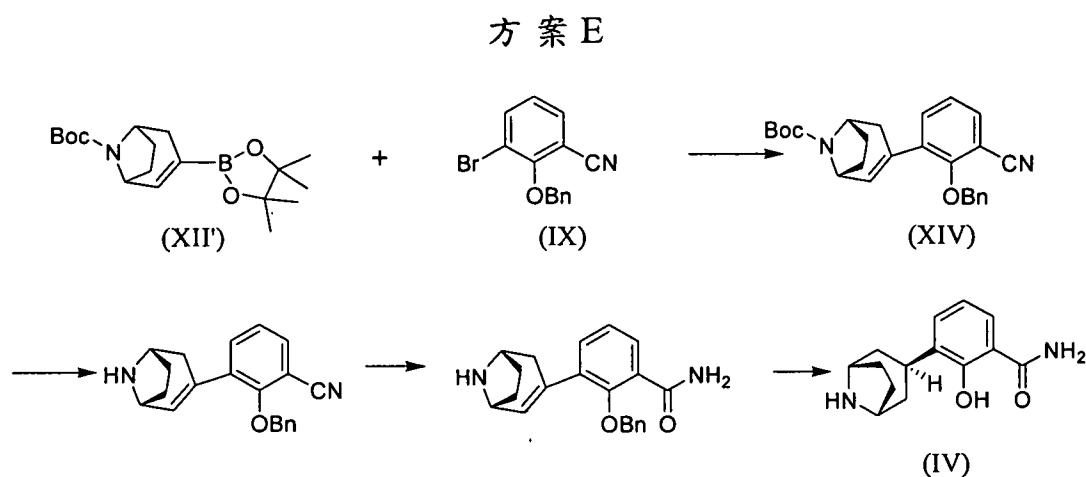
藉由使辛酮與介於約1與約1.5當量之間的*N*-苄基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺)及介於約1與約1.5當量之間的鹼(例如雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉接觸來製備。該反應通常在介於約-20與約-10°C之間的溫度下實施約一個半小時至約2小時，或直至反應實質上完成為止。

為製備其中P¹為Boc之中間體(XI)，首先將經苄基保護之辛烯藉由與二碳酸二-第三丁基酯(通常寫為Boc₂O)反應並催化氫化轉化成經Boc保護形式。然後使Boc保護之辛酮與*N*-苄基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺)及鹼反應，如上文所述。Boc中間體之反應通常在低於約-70°C之溫度下實施約2與約5小時之間，或直至反應實質上完成為止。

最後，使雙環硼酸乙烯基酯(XII)與苯甲醯胺中間體(X)偶合以提供經保護中間體(XIII)，使其在一或多個步驟中

還原及脫除保護基，以提供8-氮雜雙環辛基-2-羥基苯甲醯胺中間體(IV)。該反應通常係藉由使(XII)與約1當量中間體(X)在鈀觸媒(例如雙(三苯基膦)氯化鈀(II)($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$))之存在下接觸來實施。該反應通常在回流溫度下實施約4與約20小時之間，或直至反應實質上完成為止。當 P^1 為Boc時，通常首先藉由利用三氟乙酸實施習用處理去除Boc保護基團且然後藉由鈀催化氫化使雙環辛烯同時還原並脫除保護基。當使用苄基保護基團用於 P^1 時，雙鍵還原及兩個苄基之去除可在單一氫化步驟中實施。

使用Boc保護之中間體(XII')製備中間體(IV)之替代方法繪示於方案E中：



其中Suzuki偶合與腈至醯胺之轉化的順序顛倒。如方案E中所示及以下實例中所述，使2-苄基氧基-3-溴-苄腈中間體(IX)偶合至雙環硼酸酯(XII')以形成腈中間體(XIV)。在隨後步驟中，將Boc基團自腈中間體脫除保護基，將氰基水解，且最後將雙鍵還原並去除苄基保護基團以形成2-羥

或其鹽或經保護衍生物之方法，該方法包含使式(II)化合物與式 $R^{9a}C(O)-L$ 化合物反應，且視情況去除保護基團，以提供式(Id)化合物、或其鹽或經保護衍生物。

在額外態樣中，本發明提供式(II)化合物及式(IV)化合物，其中變量 R^7 及 m 取在以上所揭示本發明態樣中所闡述的任何數值。

醫藥組合物

本發明8-氮雜雙環辛烷-2-羥基苯甲醯胺化合物通常以醫藥組合物或調配物的形式投與給患者。該等醫藥組合物可藉由任何可接受的投與途徑投與給患者，其包括(但不限於)經口、直腸、陰道、鼻、吸入、局部(包括經皮)及非經腸模式投與。

因此，在本發明組合物的一個態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含醫藥上可接受的載劑或賦形劑及治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。視情況，若需要，該等醫藥組合物可包含其他治療劑及/或調配劑。當討論組合物時，"本發明化合物"在本文中亦可稱為"活性劑"。本文所用術語"本發明化合物"意欲包括式(I)化合物以及式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中所體現的物質。除非另有說明，否則"本發明化合物"另外包括該化合物之醫藥上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明醫藥組合物通常包含治療有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。通常，該等醫藥組合物將包含約0.1-約95重量%的活性劑；較佳約5-約70重量%；且更佳約

10-約60重量%的活性劑。

任何常用載劑或賦形劑均可用於本發明醫藥組合物中。具體載劑或賦形劑、或載劑或賦形劑之組合的選擇將取決於正用於治療具體患者的投與模式或醫學病狀的類型或疾病狀態。就此而言，用於具體投與模式之適宜醫藥組合物的製備同樣在熟悉製藥技術者的範圍內。另外，本發明醫藥組合物中所用載劑或賦形劑係市售品。出於進一步闡述的目的，習用調配技術闡述於*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(第20版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000))；及H.C. Ansel等人之*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*(第7版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999))中。

可用作醫藥上可接受載劑之材料的代表性實例包括(但不限於)以下物質：糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素(例如微晶纖維素)及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀磺基膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；二醇，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源的水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；

及其他用於醫藥組合物中的無毒相容物質。

醫藥組合物通常藉由將活性劑與醫藥上可接受的載劑及一或多種可選成份徹底並充分混合或摻合來製備。可使用習用程序及設備使所得均勻摻合的混合物成形或裝填成錠劑、膠囊、藥丸及諸如此類。

本發明醫藥組合物較佳以單位劑型包裝。術語"單位劑型"係指適於患者劑量給藥的物理離散單位，即，每一單位包含經計算預定量的活性劑以單獨或與一或多種額外單位組合產生合意的治療效果。舉例而言，該等單位劑型可為膠囊、錠劑、藥丸及諸如此類、或適用於非經腸投與的單位包裝。

在一個實施例中，本發明醫藥組合物適於經口投與。用於經口投與的適宜醫藥組合物可為膠囊、錠劑、藥丸、菱形錠劑、扁囊劑、糖衣藥丸、粉劑、顆粒形式；或為存於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或作為水包油或油包水液體乳液；或作為醃劑或糖漿；及諸如此類；其各自均包含預定量的本發明化合物作為活性成份。

當期望以固體劑型(即，作為膠囊、錠劑、藥丸及諸如此類)經口投與時，本發明醫藥組合物通常將包含該活性劑及一或多種醫藥上可接受的載劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)。視情況或另一選擇為，該等固體劑型亦可包含：填充劑或增量劑，例如澱粉、微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、及/或矽酸；結合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿

拉伯膠；保濕劑，例如甘油；崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及/或碳酸鈉；溶液阻滯劑，例如石蠟；吸收促進劑，例如四級銨化合物；潤濕劑，例如鯨蠟醇及/或甘油單硬脂酸酯；吸收劑，例如高嶺土及/或膨潤土；潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及/或其混合物；著色劑；及緩衝劑。

釋放劑、潤濕劑、包衣劑、甜味劑、矯味劑及香料劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於本發明醫藥組合物中。醫藥上可接受的抗氧化劑實例包括：水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；油溶性抗氧化劑，例如棕櫚酸抗壞血基酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚、及諸如此類；及金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。用於錠劑、膠囊、藥丸及諸如此類的包衣劑包括彼等用於腸溶包膜的試劑，例如乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸偏苯三酸酯纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、及諸如此類。

本發明醫藥組合物亦可使用(例如)各種比例的羥丙基甲基纖維素；或其他聚合物基質、脂質體及/或微球體調配，來提供活性劑之緩慢或控制釋放。此外，本發明醫藥

組合物可視情況包含不透明劑且可經調配成可視情況以延遲方式僅(或優先)在胃腸道的某一部分中釋放活性成份。可利用的包埋成份的實例包括聚合物質及蠟。若合適，該活性劑亦可呈含有一或多種上述賦形劑之微膠囊形式。

出於說明目的，用於經口投與之適宜液體劑型包括醫藥上可接受的乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。液體劑型通常包含活性劑及惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐脂肪酸酯、及其混合物。除所述活性成份外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠、及其混合物。

本發明化合物亦可非經腸投與(例如，靜脈內、皮下、肌內或腹膜內注射)。對於非經腸投與，活性劑通常與適用於非經腸投與之媒劑混合，其包括(例如)無菌水溶液、鹽水、低分子量醇(例如丙二醇)、聚乙二醇、植物油、明膠、脂肪酸酯(例如油酸乙酯)及諸如此類。非經腸調配物亦可包含一或多種抗氧化劑、增溶劑、穩定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑或分散劑。該等調配物可藉由使用無菌可注射介質、無菌劑、過濾、輻照或加熱使其無菌。

或者，本發明醫藥組合物經調配可藉由吸入投與。藉由吸入投與的適宜醫藥組合物通常應為氣溶膠或粉劑形式。該等組合物通常使用習知遞送裝置(例如計量劑量的吸入器、乾粉末吸入器、噴霧器或類似遞送裝置)投與。

當使用壓力容器藉由吸入投與時，本發明醫藥組合物通常應包含該活性成份及適宜推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體。此外，該醫藥組合物可為包含本發明化合物之膠囊或藥包(由例如明膠製成)及適用於粉末吸入器之粉末的形式。適宜粉末基質包括(例如)乳糖或澱粉。

本發明化合物亦可使用已知經皮遞送系統及賦形劑經皮投與。舉例而言，活性劑可與滲透增強劑(例如丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯、氮雜環烷-2-酮及諸如此類)混合並納入貼片或類似遞送系統中。若合意，包括膠凝劑、乳化劑及緩衝劑在內的額外賦形劑可用於該等經皮組合物中。

若期望，本發明化合物可與一或多種其他治療劑組合投與。在此實施例中，本發明化合物與另一治療劑物理混合以形成包含兩種試劑之組合物；或者各試劑以分開且不同組合物存在，其可同時或相繼投與給患者。

舉例而言，式I化合物可使用習用程序及設備與第二治療劑組合物組合以形成包含式I化合物及第二治療劑之組合物。此外，該等治療劑可與醫藥上可接受的載劑組合以形成包含式I化合物、第二治療劑及醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。在此實施例中，通常將組合物之組份混合或

摻合以產生物理混合物。然後將物理混合物以治療有效量使用本文所述之任何途徑投與。或者，該等治療劑在投與給患者之前可保持分開且不同。在此實施例中，投與之前該等試劑並未物理混合在一起，而係同時或以分開時間作為分開組合物投與。該等組合物可單獨包裝或可包裝在一起作為套組。套組中的該兩種治療劑可藉由相同投與途徑或藉由不同投與途徑投與。

任何與本發明化合物相容的治療劑皆可用作第二治療劑。尤其是，經由與 μ 類鴉片受體拮抗不同機制起作用之促動力劑可與本發明化合物組合使用。舉例而言，5-HT₄受體激動劑可用作該第二治療劑，例如替加色羅 (tegaserod)、倫紫必利 (renzapride)、莫沙必利 (mosapride)、普盧卡必利 (prucalopride)、1-異丙基-1*H*-吡啶-3-甲酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[2-(4-乙醯基哌嗪-1-基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺、1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-3-甲酸{(1*S*,3*R*,5*R*)-8-[(*R*)-2-羥基-3-(甲磺醯基-甲基-胺基)丙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}醯胺、及4-(4-[(2-異丙基-1*H*-苯并咪唑-4-羰基)胺基]甲基)-六氫吡啶-1-基甲基)六氫吡啶-1-甲酸甲酯及其醫藥上可接受之鹽。

額外有用的促動力劑及用於胃腸病症之其他藥劑包括(但不限於)5-HT₃受體激動劑(例如，pumosetrag)、5-HT_{1A}受體拮抗劑(例如，AGI 001)、 α -2- δ 配體(例如，PD-217014)、氯離子通道開放劑(例如，魯比前列酮 (lubiprostone))、多巴胺拮抗劑(例如，伊托必利

(itopride)、滅吐靈 (metaclopramide)、多潘立酮 (domperidone)、GABA-B 激動劑 (例如，巴氯芬 (baclofen)、AGI 006)、 κ 類鴉片激動劑 (例如，阿西馬朵林 (asimadoline))、毒蕈鹼 M_1 及 M_2 拮抗劑 (例如，acotiamide)、促胃動素激動劑 (例如，mitemcinal)、鳥苷酸環化酶活化劑 (例如，MD-1100) 及 葛瑞林 (ghrelin) 激動劑 (例如，Tzp 101、RC 1139)。

此外，本發明化合物可與類鴉片治療劑組合。該等類鴉片劑包括 (但不限於) 嗎啡 (morphine)、杜冷丁 (pethidine)、可待因 (codeine)、雙氫可待因 (dihydrocodeine)、奧施康定 (oxycontin)、羥可酮 (oxycodone)、氫可酮 (hydrocodone)、舒芬太尼 (sufentanil)、芬太尼 (fentanyl)、瑞芬太尼 (remifentanil)、丁丙諾啡 (buprenorphine)、美沙酮 (methadone)、及海洛因 (heroin)。

該等治療劑之許多額外實例已為該項技術習知且任何該等習知治療劑皆可與本發明化合物組合使用。當包括第二劑時，其係以治療有效量存在，即，當與本發明化合物共同投與時產生治療有益作用之任何量。與本發明化合物組合投與之其他治療劑的適宜劑量通常在約 0.05 μg /天至約 100 mg/天的範圍內。

因此，本發明醫藥組合物視情況包括上述第二治療劑。

以下實例闡述本發明之代表性醫藥組合物：

調配物實例 A：經口投與的硬明膠膠囊

將本發明化合物 (50 g)、噴霧乾燥乳糖 (200 g) 及硬脂酸

鎂(10 g)充分摻合。將所得組合物裝載於硬明膠膠囊中(260 mg組合物/膠囊)。

調配物實例B：經口投與的硬明膠膠囊

將本發明化合物(20 mg)、澱粉(89 mg)、微晶纖維素(89 mg)、及硬脂酸鎂(2 mg)充分摻合且然後穿過45網目美國篩。將所得組合物裝載於硬明膠膠囊中(200 mg組合物/膠囊)。

調配物實例C：經口投與的明膠膠囊

將本發明化合物(10 mg)、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯(50 mg)、及澱粉粉末(250 mg)充分摻合且然後裝載於明膠膠囊中(310 mg組合物/膠囊)。

調配物實例D：經口投與的錠劑

使本發明化合物(5 mg)、澱粉(50 mg)、及微晶纖維素(35 mg)穿過45網目美國篩並充分混合。將聚乙烯吡咯啉酮(10 wt%於水中，4 mg)溶液與所得粉末混合，且然後使此混合物穿過14網目美國篩。將如此製得之顆粒在50-60°C下乾燥並穿過18網目美國篩。然後將已預先穿過60網目美國篩的羧甲基澱粉鈉(4.5 mg)、硬脂酸鎂(0.5 mg)及滑石粉(1 mg)添加於顆粒。混合後，將混合物在製錠機上壓製以提供重100毫克的錠劑。

調配物實例E：經口投與的錠劑

將本發明化合物(25 mg)、微晶纖維素(400 mg)、煙霧狀二氧化矽(10 mg)、及硬脂酸(5 mg)充分摻合且然後壓製以形成錠劑(440 mg組合物/錠劑)。

調配物實例F：經口投與的單痕錠劑

將本發明化合物(15 mg)、玉米澱粉(50 mg)、交聯羧甲纖維素鈉(25 mg)、乳糖(120 mg)、及硬脂酸鎂(5 mg)充分摻合且然後壓製以形成單痕錠劑(215 mg組合物/錠劑)。

調配物實例G：經口投與的懸浮液

將以下成份充分混合以形成經口投與的懸浮液，其每10 mL懸浮液包含100 mg活性成份：

成份	量
本發明化合物	0.1 g
富馬酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum k(Vanderbilt公司)	1.0 g
矯味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至100 mL

調配物實例H：乾粉組合物

將本發明微粉化化合物(1 mg)與乳糖(25 mg)摻合且然後裝填於明膠吸入藥包中。該藥包的內容物使用粉末吸入器投與。

調配物實例J：可注射調配物

將本發明化合物(0.1 g)與0.1 M檸檬酸鈉緩衝液(15 mL)混合。使用1 N鹽酸水溶液或1 N氫氧化鈉水溶液將所得溶液的pH調節至pH 6。然後添加於檸檬酸鹽緩衝劑中的無菌生理鹽水以提供20 mL的總體積。

應瞭解，本發明化合物適用於特定投與模式的任何形式(即，游離鹼、醫藥鹽或溶劑合物)均可用於上文所討論的醫藥組合物中。

效用

本發明之8-氮雜雙環辛烷化合物係 μ 類鴉片受體的拮抗劑且因此預計可用於治療由 μ 類鴉片受體介導的或與 μ 類鴉片受體活性相關的醫學病狀，即，藉由利用 μ 類鴉片受體拮抗劑治療改善的醫學病狀。尤其是，預計本發明化合物可用於治療與使用類鴉片鎮痛藥相關的不利作用，即，諸如便秘、胃排空減少、腹痛、胃氣脹、噁心、及胃食管反流等症狀，其統稱為類鴉片誘導的大腸功能障礙。亦預計本發明之 μ 類鴉片受體拮抗劑可用於治療手術後腸梗阻，其係一種腹部或其他手術後出現的胃腸道蠕動減少的病症。此外，已經建議 μ 類鴉片受體拮抗劑化合物可用於改善類鴉片誘導的噁心及嘔吐。而且，彼等展示一些中樞滲透的 μ 類鴉片受體拮抗劑可用於治療對麻醉藥、酒精或賭博的依賴性或成癮，或用於預防、治療、及/或緩解改善肥胖。

由於本發明化合物在動物模型中增加胃腸(GI)道的蠕動性，因此預計該等化合物可用於治療哺乳動物(包括人類)中由蠕動減少造成的GI道病症。出於說明目的，該等胃腸蠕動性病症包括慢性便秘、便秘型腸易激綜合症(C-IBS)、糖尿病性及特發性胃輕癱、及功能性消化不良。

因此，在一個態樣中，本發明提供增加哺乳動物胃腸道

蠕動性之方法，該方法包括向該哺乳動物投與治療有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包含醫藥上可接受的載劑及本發明化合物。

當本發明化合物用於治療GI道蠕動性減少病症或其他由 μ 類鴉片受體介導的病狀時，本發明化合物通常應以單一日劑量或每天多劑量經口投與，但可使用其他投與形式。例如，尤其當用於治療手術後腸梗阻時，本發明化合物可非經腸投與。每劑量所投與活性劑的數量或每天所投與的總量通常將由醫生根據包括下列的相關情況決定：欲治療的病狀、所選投與途徑、實際投與的化合物及其相對活性、個別患者的年齡、體重及反應、患者症狀的嚴重程度及諸如此類。

用於治療GI道蠕動減少的病症或其他由 μ 類鴉片受體介導的病症的適宜劑量通常應在約0.0007-約20 mg/kg/天活性劑的範圍內，包括約0.0007-約1.4 mg/kg/天。對於平均70 kg的人來說，此將總計約0.05-約100 mg/天的活性劑。

在本發明一個態樣中，本發明化合物用於治療類鴉片誘導的大腸功能障礙。當用於治療類鴉片誘導的大腸機能障礙時，本發明化合物通常應以單一日劑量或每天多個劑量經口投與。較佳地，治療類鴉片誘導的大腸機能障礙的劑量應介於約0.05-約100 mg/天之間。

在本發明另一態樣中，本發明化合物用於治療手術後腸梗阻。當用於治療手術後腸梗阻時，本發明化合物通常應以單一日劑量或每天多個劑量經口或靜脈內投與。較佳

地，治療手術後腸梗阻的劑量應介於約0.05-約100 mg/天之間。

本發明亦提供治療患有與 μ 類鴉片受體活性有關的疾病或病狀的哺乳動物的方法，該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量的本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物。

如上文所述，本發明化合物係 μ 類鴉片受體拮抗劑。因此，本發明進一步提供在哺乳動物中對抗 μ 類鴉片受體的方法，該方法包含將本發明化合物投與給該哺乳動物。

本發明之 μ 類鴉片受體拮抗劑視情況與不同治療劑組合投與，尤其與經由非 μ 類鴉片機制起作用的促動力劑組合。因此，在另一態樣中，本發明之方法及組合物進一步包含治療有效量的另一促動力劑。

此外，本發明化合物亦用作研究工具用於調查或研究具有 μ 類鴉片受體之生物系統或試樣、或用於發現具有 μ 類鴉片受體活性之新化合物。任何具有 μ 類鴉片受體之適宜生物系統或試樣均可用於可在活體外或活體內實施的該等研究中。適用於該等研究之代表性生物系統或試樣包括(但不限於)細胞、細胞提取物、質膜、組織試樣、哺乳動物(例如小鼠、大鼠、豚鼠、兔子、狗、豬等)及諸如此類。包含 μ 類鴉片受體之生物系統或試樣與本發明化合物接觸之效果係使用習用程序及設備來確定，例如本文所闡述之放射性配體結合分析及功能分析或該項技術習知的其他功能分析。該等功能分析包括(但不限於)配體介導的細胞內

環腺苷單磷酸(cAMP)的變化、配體介導的酶腺苷酸環化酶的活性變化、配體介導的鳥苷三磷酸(GTP)類似物(例如 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (鳥苷5'-O-(γ -硫)三磷酸)或GTP-Eu)經由受體催化將GTP類似物變成GDP類似物而納入隔離膜的變化、及配體介導的游離細胞內鈣離子的變化。本發明化合物用於該等研究之適宜濃度通常在約1毫微克分子至約500毫微克分子範圍內。

當使用本發明化合物作為發現具有 μ 類鴉片受體活性之新化合物的研究工具時，將一種測試化合物或一組測試化合物之結合或功能數據與 μ 類鴉片受體對於本發明化合物的結合或功能數據相比較以鑑別出具有優良結合或功能活性的測試化合物(若有)。本發明之此態樣作為單獨實施例包括產生比較數據(使用適宜分析)並分析測試數據二者以鑑別出所關注的測試化合物。

在其他性質中，已發現本發明化合物在 μ 受體功能分析中展示有效結合至 μ 類鴉片受體且具有較少或沒有激動作用。因此，本發明化合物係有效的 μ 類鴉片受體拮抗劑。此外，已證實，本發明化合物在動物模型中與中樞神經系統活性相比主要具有外周活性。因此，預計該等化合物改善類鴉片誘導的GI蠕動性減少，而不會干擾痛覺喪失的有益中樞作用。該等性質以及本發明化合物的效用可使用彼等熟悉此項技術者習知的各種活體外及活體內分析來證實。在以下實例中進一步詳細闡述代表性分析。

實例

提供以下合成及生物學實例以闡明本發明，而不可將其以任何方式理解為限制本發明的範圍。在以下實例中，除非另有說明，否則下列縮寫具有以下含義。下文未定義的縮寫具有其通常被接受的涵義。

AcOH = 乙酸

Boc = 第三-丁氧基羰基

(Boc)₂O = 二碳酸二第三丁基酯

DCM = 二氯甲烷

DIPEA = *N,N*-二異丙基乙胺

DMF = *N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲亞砜

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

HATU = 四氟硼酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)-脲鎘

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

試劑(包括二級胺)及溶劑皆自商業供應商(Aldrich、Fluka、Sigma等)購得，且未經進一步純化即使用。除非另有說明，否則反應係在氮氣蒙氣下實施。反應混合物之進程係藉由薄層層析(TLC)、分析型高效液相層析(分析型HPLC)、及質譜監測，其細節將在下文中給出且與反應的具體實例分開。按照各反應中之具體闡述來處理反應混合

物；反應混合物通常藉由萃取及其他純化方法(例如，溫度-、及溶劑-依賴性結晶、及沈澱)純化。另外，通常藉由製備型HPLC(一種闡述於下文中的一般方法)純化反應混合物。反應產物之表徵按照常規由質譜及¹H-NMR譜來實施。對於NMR量測而言，將試樣溶於氘代溶劑(CD₃OD、CDCl₃或DMSO-*d*₆)中，並利用Varian Gemini 2000儀器(400 MHz)在標準觀察條件下獲得¹H-NMR譜。化合物之質譜識別係藉由電噴射電離法(ESMS)利用API 150 EX型Applied Biosystems(Foster City, CA)儀器或1200 LC/MSD型Agilent(Palo Alto, CA)儀器來實施。

製備1：2-苄基氧基-3-溴苄腈

於0°C下向含懸浮於DMF (60 mL, 800 mmol)中之氫化鈉(1.44 g, 60.0 mmol)的燒瓶中在5分鐘內添加苄醇(6.21 mL, 60.0 mmol)。將反應混合物於0°C下攪拌30分鐘且然後添加於DMF (20 mL)中之3-溴-2-氟苄腈(10.0 g, 50.0 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並於80°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，並用乙酸乙酯(150 mL)及水(150 mL)萃取。有機層用水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，收集，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗產物用乙酸乙酯：己烷(1:3；50 mL)懸浮。將所得懸浮液劇烈攪拌1小時，過濾，並乾燥。將母液濃縮並重結晶。將晶體合併並在真空下乾燥，獲得標題化合物(10.3 g)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 8.04 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.29 (t,

$J=7.9$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H)。

製備 2：2-苜基氧基-3-溴苯甲醯胺

將製備 1 的產物 (10.3 g, 0.0357 mol) 溶於乙醇 (20 mL, 0.4 mol)、水 (3.2 mL, 0.18 mol) 及 1,4-二噁烷 (4 mL, 0.05 mol) 中。添加氫(二甲基膦酸-kP)[氫雙(二甲基膦基-kP)]鈣(II) (30 mg, 0.00007 mol) 並將反應混合物加熱回流過夜。向熱溶液中添加水 (約 25 mL)。將反應混合物冷卻至室溫。將所得晶體過濾，溶於乙酸乙酯中，用硫酸鈉乾燥，過濾，並蒸發以獲得固體 (9.1 g)。將初始濾液蒸發至約 30 mL 並於 0°C 下冷卻 2 小時。將所得晶體過濾並乾燥以提供額外產物 (1.65 g)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 7.79 (br, 1H) 7.71 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H)。

製備 3：3-三氟甲烷磺醯基氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁基酯

將 3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯 (15.8 g, 70.0 mmol) 與 THF (150 mL) 之溶液冷卻至 -78°C 並在 5 分鐘內逐滴添加於 THF (84 mL) 中之 1.0 M 四甲基矽氮鈉。將反應混合物攪拌 1 小時且然後添加 *N*-苜基雙(三氟甲烷-磺醯亞胺) (25.0 g, 70.0 mmol) 並將反應混合物攪拌 1 小時。使溶液升溫至室溫，添加 1.0 N NaOH (100 mL)，並將反應混合物攪拌 15 分鐘。蒸發掉大約 75 mL 溶劑。將所得溶液用乙酸乙酯：己烷 (100 mL:100 mL) 及水 (100 mL) 稀

釋，萃取並用 1.0 N NaOH (2 x 200 mL) 洗滌。有機層用飽和 NaCl 溶液 (200 mL) 洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，獲得呈深色油狀物的標題化合物 (18.2 g)，其未經進一步純化即使用。

製備 4：3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁基酯

將製備 3 的產物 (7.65 g, 0.0214 mol) 溶於 1,4-二噁烷 (75 mL, 0.96 mol)。向反應混合物中添加雙(戊醯)二硼 (5.71 g, 0.0225 mol)、及乙酸鉀 (6.30 g, 0.0642 mol)、1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵 (0.5 g, 0.8 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)，其與二氯甲烷 (1:1) (0.5 g, 0.6 mmol) 錯合。將反應混合物用氮氣吹掃，於 80°C 下攪拌過夜，並冷卻至室溫。溶液藉助矽藻土過濾並濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析用於己烷中之 (5-10%) 乙酸乙酯溶析來純化，獲得呈油狀物的標題化合物 (4.2 g)。

製備 5：3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. **3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-苄基氧基苯甲醯胺 (A) 及 3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 (B)**

向燒瓶中添加 2-苄基氧基-3-溴苯甲醯胺 (1.60 g, 5.23 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁基酯 (1.75 g, 5.23 mmol)、THF (30 mL)、於水 (10.4 mL) 中之 2.0 M 碳酸鈉、及雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (92 mg, 0.13 mmol)。將所得混合物用氮

氣吹掃，加熱回流過夜，並冷卻至室溫。然後將反應混合物濃縮，用DCM (25 mL)稀釋並用水(25 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。向反應混合物中添加DCM(10 mL)及TFA(10 mL)並將混合物於室溫下攪拌1小時，濃縮，並藉由製備型HPLC純化，獲得為其TFA鹽的標題化合物的混合物。(A): (m/z): $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，335.17；試驗值336.0；(B): (m/z): $C_{14}H_{16}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，245.12；試驗值245.6。

b. 3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

於氫氣蒙氣下向燒瓶中添加10% Pd/C(0.1:0.9, 鈦:碳黑, 0.040 g)。添加於甲醇(10 mL)中的上除步驟的產物3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-苄基氧基苯甲醯胺TFA鹽(0.400 g, 0.892 mmol)及3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-羥基苯甲醯胺TFA鹽(0.220 g, 0.614 mmol)並將反應混合物於氫蒙氣下攪拌過夜，藉助矽藻土過濾，濃縮，並藉由製備型HPLC純化，以提供呈其TFA鹽的標題化合物(0.346 g)。(m/z): $C_{14}H_{18}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值247.14；試驗值，247.2。

製備6：3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. 3-(2-苄基氧基-3-氟基苯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁基酯

向燒瓶中添加2-苄基氧基-3-溴苄腈(1.29 g, 4.47 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁基酯(1.50 g, 4.47 mmol)及

THF(30 mL)、於水中的 2.0 M 碳酸鈉(8.95 mL)、及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(78 mg, 0.11 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃，加熱回流過夜，冷卻至室溫，並濃縮。將所得溶液用 DCM(25 mL)稀釋並用水(25 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析用於己烷中的乙酸乙酯(0-50%)溶析來純化，以獲得部分純化的產物(1.2 g)。(m/z): $C_{26}H_{28}N_2O_3$ 的 $[M+H]^+$ 計算值 416.21；(-第三丁基 361.2)；試驗值 361；(-Boc 317.2)；試驗值 317。

b. 3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-苄基氧基苯甲醯胺

向於 DCM(10 mL)中的上述步驟的產物(1.20 g, 0.00287 mol)中添加 TFA(10 mL)。將反應混合物攪拌 1 小時，濃縮，用乙醇(2 x 20 mL)洗滌，並濃縮。添加乙醇(10 mL)及水(4 mL)，隨後添加氫(二甲基膦酸-kP)[氫雙(二甲基膦基-kP)]鈣(II)(20 mg, 0.05 mmol)。將反應混合物於 75°C 下加熱過夜，冷卻至室溫，濃縮，並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物(0.520 g)。(m/z)： $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，335.17；試驗值，336.0。

c. 3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

於氮氣蒙氣下向燒瓶中添加 10% Pd/C (0.1:0.9, 鈣:碳黑, 0.050 g)。添加上述步驟的產物(0.520 g, 1.16 mmol)並將反應混合物於氮蒙氣下攪拌過夜，藉助矽藻土過濾，濃縮，並藉由製備型 HPLC 純化，以提供呈其 TFA 鹽的標題化合物(0.310 g)。(m/z): $C_{14}H_{18}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，

247.14；試驗值，247.2。

製備 7：3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. 8-苄基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯

將三氟-甲烷磺酸 8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基酯 (13.2 g, 0.0380 mol) 溶於 1,4-二噁烷 (200 mL, 2 mol) 中並添加雙(戊醯)二硼 (10.1 g, 0.0399 mol)、乙酸鉀 (11.2 g, 0.114 mol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (0.8 g, 0.002 mol) 及與二氯甲烷錯合之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹 (II) (1:1) (0.9 g, 0.001 mol)。反應混合物用氮氣吹掃並於 80°C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，藉助矽藻土過濾，濃縮，並藉由急驟管柱層析用二氯甲烷溶析來純化，獲得呈褐色油狀物的標題中間體 (6.0 g)。

b. 8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-苄基氧基苯甲醯胺

向燒瓶中添加 2-苄基氧基-3-溴苯甲醯胺 (3.8 g, 12 mmol)、上述步驟的產物 (4.0 g, 12 mmol)、THF (80 mL) 及於水中的 2.0 M 碳酸鈉 (24.6 mL)，隨後添加雙(三苯基膦)氯化鈹 (II) (220 mg, 0.31 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃並加熱回流過夜。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋並用水 (50 mL) 洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，並藉由急驟管柱層析用二氯甲烷:甲醇 (1% 至 4% 梯度，含有 0.5% 三乙胺) 溶析來純化，以獲得部分純化的產物 (5.1 g)。(m/z) : C₂₈H₂₈N₂O₂ 的

$[M+H]^+$ 計算值，445.22；試驗值，445.2。

c. 3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

於氮氣蒙氣下向燒瓶中添加 Pearlman 觸媒 (0.1:0.4，氮氧化鈣:碳黑，0.500 g) 且然後添加上述步驟的產物 (4.0 g, 0.0094 mol) 及於甲醇 (40 mL) 中之三氟乙酸 (0.92 mL)。將反應混合物在氮 (30 psi) 下攪拌過夜，藉助矽藻土過濾，濃縮並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物 (530 mg) 及 3-外-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 (90 mg)。 (m/z) : $C_{14}H_{18}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值 247.14；試驗值，247.2。

製備 8：3-內-(8-[2-(2-乙基丁基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. 2-(2-乙基丁基胺基)乙醇

將 3-溴甲基-戊烷 (6.0 g, 36.4 mmol) 及乙醇胺 (13 mL, 218 mmol) 於乙醇 (45 mL) 中之混合物於 75°C 下加熱 16 小時。將反應混合物濃縮並將所得殘餘物用 DCM (70 mL) 稀釋。有機層用水 (70 mL) 分配且水層用 DCM 萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮以獲得呈油狀物的標題化合物 (4.90 g)。 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 3.44 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.31-1.25 (m, 5H), 0.83 (t, $J=6.8$ Hz, 6H)。

b. (2-乙基丁基)-(2-羥基乙基)-胺基甲酸第三丁基酯

於 0°C 下向上一步驟的產物 (3.0 g, 20.7 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之溶液中在 5 分鐘內逐滴添加二碳酸二第三丁基酯

(4.06 g, 18.6 mmol)之溶液。將所得混合物升溫至室溫並在氮氣蒙氣下過夜攪拌。NaHCO₃將粗製反應混合物用DCM (50 mL)稀釋並相繼用1 N HCl水溶液(2 x 50 mL)、飽和NaHCO₃(2 x 50 mL)及鹽水(2 x 50 mL)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以獲得標題化合物(5.4 g)。¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 4.62 (br s, 1H) 3.44 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.09 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.50 (m, 與溶劑重疊, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.87 (m, 4H), 0.83 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

c. (2-乙基丁基)-(2-氧代乙基)胺基甲酸第三丁基酯

於0°C下向上述步驟的產物(3.4 g, 13.9 mmol)於DCM(20 mL)中的溶液中相繼添加DMSO(1.63 g, 20.9 mmol)、DIPEA(4.48 g, 34.7 mmol)及三氧化硫吡啶錯合物(5.5 g, 34.7 mmol)。NaHCO₃將反應混合物攪拌16小時，用DCM(20 mL)稀釋並相繼用1 N HCl水溶液(50 mL)、飽和NaHCO₃(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。粗材料藉助矽膠過濾並用DCM溶析。濃縮後，獲得呈褐色油狀物的標題化合物(2.34 g)。(m/z): C₁₃H₂₅NO₃的[M+H]⁺計算值，244.18；試驗值，244.0。

d. 2-[3-內-(3-胺基甲醯基-2-羥基苯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-乙基-(2-乙基丁基)-胺基甲酸第三丁基酯

辛-8-基]-乙基-(2-乙基丁基)-胺基甲酸第三丁基酯

向燒瓶中添加3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺TFA鹽(0.260 g, 0.722 mmol)、(2-乙基丁基)-(2-氧代乙基)胺基甲酸第三丁基酯(0.211 g, 0.866 mmol)、及於

DCM(8.7 mL)中之DIPEA(126 μ L, 0.72 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.184 g, 0.866 mmol)。將反應混合物濃縮並藉由製備型HPLC純化，以提供呈其TFA鹽的標題化合物(0.360 g)。(m/z): $C_{27}H_{43}N_3O_4$ 的[M+H]⁺計算值，474.33；試驗值474.4。

e. 3-內-(8-[2-(2-乙基丁基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

將上述步驟的產物(0.360 g, 0.760 mmol)溶於DCM(10 mL)中。添加三氟乙酸(10 mL)並將反應混合物攪拌2小時，濃縮，並溶於水(5 mL)及乙腈(5 g)中。將所得溶液冷凍並凍乾，獲得標題化合物(220 mg)，其未經進一步純化即使用。(m/z): $C_{22}H_{35}N_3O_2$ 的[M+H]⁺計算值，374.27；試驗值373.8。

製備9：3-內-(8-{2-[(4,4-二氟環己基甲基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. (4,4-二氟環己基)甲醇

向冷卻至0°C的4,4-二氟環己烷甲酸乙酯(7.1 g, 37 mmol)於THF(50 mL)中之反應混合物中在10分鐘內逐滴添加於THF中的2.0 M四氫鋁酸鋰(18.5 mL)。將反應混合物於0°C下攪拌1小時。逐滴添加水(5 mL)，隨後添加1.0 N NaOH(5 mL)。反應混合物藉助矽藻土過濾，蒸發掉THF，將所得水溶液用鹽水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL)萃取。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，獲得呈澄清油狀物的標題化合物(5.6 g)，其未經進一步純化即使

用。

b. 甲烷磺酸4,4-二氟環己基甲基酯

向冷卻至0°C的上述步驟的產物(5.5 g, 0.037 mol)及於DCM (50 mL)中的三乙二胺(4.11 g, 0.0366 mol)中逐滴添加甲烷磺醯氯(3.12 mL, 0.0403 mol)。將反應混合物於0°C下攪拌30分鐘，升溫至室溫，並用水(100 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，獲得呈白色固體的標題化合物(8.5 g)，其未經進一步純化即使用。

c. 2-[(4,4-二氟環己基甲基)胺基]乙醇

將上述步驟的產物(8.4 g, 0.037 mol)及乙醇胺(20 mL, 0.4 mol)於乙醇(20 mL)中之溶液於65°C下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，並用乙酸乙酯(50 mL)及水(150 mL)萃取。將有機層用水(100 mL)且然後用鹽水(50 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，獲得標題化合物(3.3 g)。

d. (4,4-二氟環己基甲基)-(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁基酯

向上述步驟的產物(3.0 g, 16 mmol)及DIPEA(2.70 mL)於DCM(80 mL)中之溶液中逐滴添加於DCM(20 mL)中的二碳酸二第三丁基酯(2.7 g, 12 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用0.1 N HCl(150 mL)洗滌，且然後用水(100 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，獲得呈黃色油狀物的標題化合物(4.0 g)。

e. (4,4-二氟環己基丙基)-(2-氧代乙基)-胺基甲酸第三丁

基酯

向冷卻至 -20°C 的 DIPEA (4.75 mL) 及上述步驟的產物 (4.0 g, 0.0136 mol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中添加於 DMSO (20 g) 中的三氧化硫-吡啶錯合物 (4.34 g, 0.0273 mol)。將反應混合物攪拌 1 小時且然後添加 DCM (50 mL)。將反應混合物用於水中之 10% AcOH (100 mL) 及水 (100 mL) 洗滌。收集有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮以獲得黃色油。將粗產物藉由急驟管柱層析用 10-40% 於己烷中的乙酸乙酯溶析來純化，獲得呈油狀物的標題化合物 (2.8 g)。

f. 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟環己基甲基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

向 3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 TFA 鹽 (0.10 g, 0.278 mmol) (製備 6)、上述步驟的產物 (0.130 g, 0.447 mmol) 及 DIPEA (70.7 μL , 0.406 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.0946 g, 0.447 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時並然後濃縮。添加 DCM (5 mL)，隨後添加三氟乙酸 (5 mL, 0.06 mol)。將反應混合物攪拌 30 分鐘，濃縮並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物 (0.102 g)。 (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值，422.25；試驗值，422.0。

製備 10：3-內-(8-[2-(2,2-二甲基丙基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. 2,2-二甲基丙基-(2-側氧基乙基)-胺基甲酸苄基酯

向特戊醛 (1.00 mL, 0.00921 mol) 於 DCM (30 mL) 中之溶

液中添加2,2-二乙氧基-乙胺(1.35 mL, 0.00921 mol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.15 g, 0.0101 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，然後添加DIPEA(1.43 g, 0.0110 mol)。將反應混合物冷卻至0°C，並逐滴添加氯甲酸苄基酯(1.88 g, 0.0110 mol)。將反應混合物攪拌1小時，濃縮，並添加於6 M TFA之水溶液(20 mL)。將反應混合物攪拌2小時並在真空下去除TFA。將所得水溶液用飽和NaCl (15 mL)稀釋。將產物用乙酸乙酯(25 mL)萃取。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析，以10-20%乙酸乙酯之己烷溶液溶析，獲得油狀物(2.2 g)，將其進一步藉由急驟管柱層析純化，獲得呈黃色油狀物的標題化合物(0.72 g)。

b. 2-[3-內-(3-胺基甲醯基-2-羥基苯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-乙基-(2,2-二甲基-丙基)胺基甲酸苄基酯

向3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺TFA鹽(0.10 g, 0.278 mmol)(製備6)、上述步驟的產物(80.4 mg, 0.305 mmol)於DCM(5 mL, 0.08 mol)中的溶液中添加DIPEA(48.3 μ L, 0.27 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(70.6 mg, 0.333 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，濃縮，並藉由製備型HPLC純化，獲得呈其TFA鹽的標題化合物(0.15 g)。(m/z): $C_{29}H_{39}N_3O_4$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，494.29；試驗值494.6。

c. 3-內-(8-[2-(2,2-二甲基丙基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

向上述步驟的產物(0.150 g, 0.247 mmol)於甲醇(5 mL, 0.1 mol)中的溶液中添加10% Pd/C(0.1:0.9, 鈀:碳黑, 15 mg)。將反應混合物於氫蒙氣下攪拌2小時, 藉助矽藻土過濾, 並濃縮, 獲得呈白色固體的標題化合物(0.12 g)。(m/z): C₂₂H₃₅N₃O₂的[M+H]⁺計算值, 360.26; 試驗值360.4。

製備 11: 3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. 3-溴-2-第三丁氧基-苄腈

將3-溴-2-氟-苄腈(40.0 g, 0.200 mol)及四氫呋喃(200 mL)之混合物驟冷至0°C並攪拌5分鐘。於0°C下逐滴添加第三丁醇鉀(130 mL, 0.210 mol)並使反應升溫至室溫, 同時攪拌90分鐘。使反應用水(200 mL)及2 M Na₂CO₃(100 mL)驟冷並用EtOAc(3 x 200 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥並藉由旋轉蒸發去除溶劑, 以提供呈淺黃色油狀物的標題化合物。

b. 3-(8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-第三丁氧基-苄腈

於0°C下向3-溴-2-第三丁氧基-苄腈(30.73 g, 0.121 mol)於THF(100 mL)中之溶液中逐滴添加於THF中的2 M異丙基氯化鎂(60 mL)。將反應混合物攪拌1小時且然後添加四(三苯基膦)鈀(0)(2.33 g, 0.002 mol), 隨後添加於THF(23 mL)中的三氟-甲烷磺酸8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基酯(35.00 g, 0.101 mol)。將反應混合物於80°C下回流1小時, 冷卻至室溫, 用鹽水洗滌, 並用EtOAc(2x)萃取。有

機層經硫酸鈉乾燥並蒸發掉溶劑，以提供標題化合物(39.2 g)，其未經進一步純化即使用。 (m/z) : $C_{25}H_{28}N_2O$ 的 $[M+H]^+$ 計算值 373.22；試驗值，373.2。

c. 3-(8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺

將三氟乙酸(50 mL)及硫酸(20 mL)添加於粗3-(8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-第三丁氧基-苄腈(37.53 g, 0.101 mol)中並將反應混合物於65°C下加熱過夜，傾倒於冰水上並中和至pH 7。水層用EtOAc(3x)萃取並蒸發出溶劑。反應混合物藉由矽膠層析(10分鐘7% MeOH:DCM，10分鐘 10% MeOH:DCM，在30分鐘內升至20% MeOH:DCM)純化，以提供標題化合物(22.15 g)。 (m/z) : $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，335.17；試驗值 335.4。

d. 3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

將乙醇(1.23 L)緩慢添加於鈀(6.15 g, 0.058 mol)(10% Pd, 50%水)中。將反應混合物攪拌5分鐘，添加於EtOH(40 mL)中的3-(8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺(6.15 g, 0.018 mol)，且然後緩慢添加甲酸銨(12.30 g, 0.195 mol)。將反應混合物於60°C下加熱約3小時並藉助矽藻土過濾，用EtOH洗滌。藉由旋轉蒸發去除溶劑，以提供標題化合物的甲酸鹽(5.46 g)。 (m/z) : $C_{14}H_{19}N_2O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值 247.14；試驗值，247.4。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.45 (s,

1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.32 Hz, 1H), 6.82 (t, J=7.64 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 4H)。分析二維核歐佛豪瑟效應頻譜(Two-dimensional Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)(NOESY)數據且發現與內構型一致。

製備 12 : 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺

a. (4,4-二氟-環己基甲基)-(2-羥基-乙基)-胺基甲酸苄基酯

將氯甲酸苄基酯(4.8 mL, 33.2 mmol)添加於2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-胺基]-乙醇(6.41 g, 33.2 mmol)及DIPEA(5.8 mL)於DCM(200 mL)中之溶液中並將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物用0.1 N HCl(150 mL)且然後用水(100 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得呈澄清油狀物的標題產物(9.1 g)，使其過夜部分結晶。

b. (4,4-二氟-環己基甲基)-(2-側氧基-乙基)-胺基甲酸苄基酯

將DIPEA(9.68 mL, 0.056 mol)及上述步驟的產物(9.1 g, 0.028 mol)於DCM(40 mL)中的溶液於-20°C下冷卻並添加於二甲亞砷(20 mL)中之三氧化硫-吡啶錯合物(8.85 g, 0.056 mol)。將反應混合物攪拌1小時並添加DCM(50 mL)。將反應混合物用於水中之10% AcOH(100 mL)且然後用水(100 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得黃色油狀物。粗產物藉由矽膠層析用

於己烷中之10-40%乙酸乙酯純化，獲得呈油狀物的標題化合物(6.3 g)。

c. 2-[(3-內-(3-胺基甲醯基-2-羥基-苯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-乙基-(4,4-二氟-環己基甲基)-胺基甲酸苄基酯

將三乙醯氧基硼氫化鈉(142 mg, 0.67 mmol)添加於3-內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-2-羥基-苯甲醯胺TFA鹽(220 mg, 0.61 mmol)、(4,4-二氟-環己基甲基)-(2-側氧基-乙基)-胺基甲酸苄基酯(218 mg, 0.67 mmol)及DIPEA(110 μ L, 0.61 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌1小時，濃縮，並藉由製備型HPLC純化，獲得TFA鹽(0.260 g)。NaHCO₃粗產物用DCM(10 mL)溶解並用1 M NaHCO₃(10 mL)洗滌。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮，獲得標題化合物(215 mg)。(m/z): C₃₁H₃₉F₂N₃O₄的[M+H]⁺計算值，556.29；試驗值556.2。

d. 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺；

將於甲醇(10 mL)中之上述步驟的產物(215 mg, 0.39 mmol)添加於氫氧化鈣(20 mg, 0.14 mmol)中。將反應於氫蒙氣下攪拌過夜。反應藉助矽藻土過濾並濃縮，獲得標題化合物(160 mg)。(m/z): C₂₃H₃₃F₂N₃O₂的[M+H]⁺計算值，422.25；試驗值，422.2。

製備 13：3-內-[8-(3-胺基-丙基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基]-2-羥基-苯甲醯胺

a. 3-內-[3-(3-胺基甲醯基-2-羥基-苯基)-8-氮雜雙環
[3.2.1]辛-8-基]-丙基-胺基甲酸苄基酯

將三乙醯氧基硼氫化鈉(249 mg, 1.17 mmol)添加於3-內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-2-羥基-苯甲醯胺甲酸鹽(286 mg, 0.98 mmol)及(3-側氧基-丙基)-胺基甲酸苄基酯(223 mg, 1.08 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物中。將反應混合物攪拌1小時，濃縮，並藉由製備型HPLC純化，獲得呈其TFA鹽的標題化合物(460 mg)。(m/z): $C_{25}H_{31}N_3O_4$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，438.23；試驗值438.2。

b. 3-內-[8-(3-胺基-丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-2-羥基-苯甲醯胺

向上述步驟的產物(460 mg, 0.83 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加濕Pearlman觸媒(0.1:0.4:0.5, 氫氧化鈣:碳黑:水, 46 mg, 0.03 mmol)。將反應混合物放置於氫蒙氣下並攪拌過夜，藉助矽藻土過濾，並濃縮，獲得呈其TFA鹽的標題化合物(310 mg)。(m/z): $C_{17}H_{25}N_3O_2$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，304.19；試驗值304.2。

製備 14: 3-內-8-[2-(環己基甲基-胺基)-乙基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基-2-羥基-苯甲醯胺

將三乙醯氧基硼氫化鈉(453 mg, 2.14 mmol)添加於環己基甲基-(2-側氧基-乙基)-胺基甲酸苄基酯(309 mg, 1.06 mmol)、3-內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-2-羥基-苯甲醯胺甲酸鹽(250 mg, 0.86 mmol)及DMF(5 mL)之混合物中。NaHCO₃將反應混合物攪拌2小時，並用乙酸乙酯(10 mL)

及飽和 NaHCO_3 (10 mL) 萃取。收集有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體用甲醇 (10 mL) 溶解，並放置於氫氣蒙氣下。添加濕 Pearlman 觸媒 (0.1:0.4:0.5, 氫氧化鈣:碳黑:水, 0.25 mg)，並將反應混合物於氫蒙氣下攪拌過夜，藉助矽藻土過濾，並濃縮，以提供未經進一步純化即使用的標題中間體 (270 mg)。(m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值，386.27；試驗值 386.6。

實例 1：3-內-(8-{2-[(*S*)-2,3-二羥基丙醯基)-(2-乙基丁基)-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

向 3-內-(8-[2-(2-乙基丁基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-2-羥基苯甲醯胺 TFA (20 mg, 0.033 mmol) (製備 8)、(*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧環戊烷-4-甲酸鋰 (5.56 mg, 0.0366 mmol) 及 DIPEA (17 μL , 0.10 mmol) 於 DMF (0.3 mL) 中之溶液中添加六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘 (13.9 mg, 0.0366 mmol)。將反應混合物攪拌 2 小時且然後濃縮。添加乙酸 (0.5 mL) 及水 (0.5 mL) 並將反應混合物於 75°C 下攪拌過夜，冷卻至室溫，並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物 (8.0 mg)。(m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值，462.29；試驗值 462.3。¹H NMR (CD_3OD 400 MHz) 7.7 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 4.6 (t, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.8 (3, 2H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.6-3.3 (m, 3H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.4-2.2 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.7-

1.6 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 4H), 1.1-0.9 (m, 6H)。

實例 2：3-內-(8-{2-[(2-乙基丁基)-(2-羥基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

向 3-內-(8-[2-(2-乙基丁基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 TFA(65 mg, 0.11 mmol)(製備 8)及 DIPEA(22 μ L, 0.13 mmol)於 DCM(2 mL)中之溶液中添加乙醯氧基乙醯氯(14 μ L, 0.13 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時並濃縮。添加甲醇(5 mL)，隨後添加 6 N NaOH(200 μ L)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，濃縮，並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物(33 mg)。(m/z)：C₂₄H₃₇N₃O₄ 的 [M+H]⁺ 計算值 432.28；試驗值：432.8。

實例 3：3-內-(8-{2-[(2-乙基丁基)-(2-甲烷磺醯基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

向 3-內-(8-[2-(2-乙基丁基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 TFA(20 mg, 0.033 mmol)(製備 8)、甲烷磺醯基-乙酸(5.05 mg, 0.0366 mmol)及 DIPEA(17 μ L, 0.10 mmol)於 DMF(10.3 mL)中之溶液中添加六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎊(15 mg, 0.040 mmol)。將反應混合物攪拌 2 小時，濃縮，並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物(8.8 mg)。(m/z)：C₂₅H₃₉N₃O₅S 的 [M+H]⁺ 計算值，494.26；試驗值 494.6。

實例 4：3-內-(8-{2-[(4,4-二氟環己基甲基)-(2-羥基乙醯

**基)-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲
醯胺**

向 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟環己基甲基)胺基]乙基}-8-氮雜
雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 TFA 鹽 (15 mg, 0.028
mmol)(製備 9)及 DIPEA(12 μ L, 0.071 mmol)於 DCM(5 mL)
中之溶液中添加乙醯氧基乙醯氯(4.6 μ L, 0.0439 mmol)。
將反應混合物攪拌 1 小時並濃縮。添加甲醇(2 mL)，隨後
添加 6 N NaOH(60 μ L)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小
時，濃縮，並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的
標題化合物(9.2 mg)。(m/z)：C₂₅H₃₅F₂N₃O₄的 [M+H]⁺計算
值 480.26；試驗值 480.2。

**實例 5：3-內-(8-{2-[(2,2-二甲基丙基)-(2-羥基乙醯基)胺
基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺**

根據實例 4 之程序使用 3-內-(8-[2-(2,2-二甲基丙基胺基)
乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 TFA 鹽
(製備 10)代替 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)胺基]乙
基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺 TFA 鹽，製
得呈其 TFA 鹽的標題化合物。(m/z)：C₂₃H₃₅N₃O₄的 [M+H]⁺
計算值，418.26；試驗值 418.8。

**實例 6：3-內-(8-{2-[((S)-2,3-二羥基丙醯基)-(2,2-二甲基
丙基)胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲
醯胺**

根據實例 1 之程序使用 3-內-(8-[2-(2,2-二甲基-丙基胺基)
乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺 TFA(製

備 10) 代替 3-內-(8-[2-(2-乙基丁基胺基)乙基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-2-羥基苯甲醯胺 TFA，製得呈其 TFA 鹽的標題化合物。(m/z)：C₂₄H₃₇N₃O₅的 [M+H]⁺計算值 448.27；試驗值：448.2。

實例 7：3-內-(8-{2-[環己基甲基-(2-羥基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

a. 乙酸[環己基甲基-(2-羥基乙基)胺基甲醯基]-甲基酯

NaHCO₃於 0℃ 下向 2-(環己基甲基胺基)-乙醇 (600 mg, 3.8 mmol)於 DCM(6 mL)中之溶液中在 5 分鐘內添加 DIPEA (588 mg, 4.6 mmol)且然後乙醯氧基乙醯氯 (467 mg, 3.44 mmol)。將所得混合物升溫至室溫，在氮蒙氣下攪拌過夜用 DCM 稀釋並相繼用 1 N HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，以獲得標題化合物 (914 mg)。(m/z)：C₁₃H₂₃NO₄的 [M+H]⁺計算值，258.16；試驗值，258.0。

b. 乙酸[環己基甲基-(2-側氧基-乙基)-胺基甲醯基]-甲基酯

於 0℃ 下向上述步驟的產物 (916 g, 3.56 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中相繼添加 DMSO (417 mg, 5.34 mmol)、DIPEA (1.12 g, 8.9 mmol)及三氧化硫吡啶錯合物 (1.42 g, 8.9 mmol)。將反應混合物攪拌 72 小時，用 DCM 稀釋並相繼用 1 N HCl 水溶液及鹽水洗滌。將有機層用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。粗材料藉由急驟層析(於己烷中之 20-100% EtOAc)純化，獲得標題中間體。濃縮後，獲得呈深褐色油狀物的標題化合物 (260 mg)且未經進一步純化即用

於下一步驟中。

c. 乙酸({2-[3-內-(3-胺基甲醯基-2-羥基苯基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]乙基}環己基甲基-胺基甲醯基)-甲基酯

向3-內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺TFA鹽(32 mg, 0.09 mmol)於DCM(0.3 mL)中之懸浮液中添加乙酸[環己基甲基-(2-側氧基-乙基)-胺基甲醯基]-甲基酯(34 mg, 0.13 mmol)及DIPEA(23 mg, 0.18 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘，且然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(28 mg, 0.13 mmol)並將混合物攪拌1小時。將反應混合物用DCM稀釋(1 mL)並用飽和碳酸氫鈉(2 mL)洗滌。將有機層濃縮，獲得標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中(m/z): $C_{27}H_{39}N_3O_5$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，486.29；試驗值，486.4。

d. 3-內-(8-{2-[環己基甲基-(2-羥基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺

將上述步驟的油性殘餘物溶於乙醇(0.3 mL)中並用於水(0.08 mL)中的LiOH·H₂O(10 mg, 0.5 mmol)處理2小時。濃縮溶劑並將殘餘物溶於水中之50%乙酸(1.2 mL)中，過濾，並藉由製備型HPLC純化，獲得呈其TFA鹽的標題化合物(22.7 mg)。(m/z): $C_{25}H_{37}N_3O_4$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，444.28；試驗值，445.0。

實例8：3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-((S)-2,3-二羥基-1-側氧基-丙基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺

向 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺 (60.0 mg, 0.14 mmol) 及 (*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧環戊烷-4-甲酸鋰 (32 mg, 0.21 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘 (65 mg, 0.17 mmol)。將反應混合物攪拌過夜並濃縮。將所得固體於 1:1 AcOH : 水中於 70°C 下攪拌過夜並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物 (65 mg) (*m/z*): C₂₆H₃₇F₂N₃O₅ 的 [M+H]⁺ 計算值 510.27；試驗值 510.6。

實例 9：3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-(2-甲烷磺醯基-乙醯基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺

向 3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基-苯甲醯胺 (310 mg, 0.74 mmol) 於 DMF (2.1 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (154 μL, 0.88 mmol)，隨後添加甲烷磺醯基-乙酸 (112 mg, 0.81 mmol) 且然後六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎘 (336 mg, 0.88 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，濃縮，並藉由製備型 HPLC 純化，獲得呈其 TFA 鹽的標題化合物 (199 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.69 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.6-6.1 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 17.8 Hz, 8.4 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H),

2.29-2.14 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H) 。 (m/z) :
 $C_{26}H_{37}F_2N_3O_5S$ 的 $[M+H]^+$ 計算值 542.24 ; 試驗值 542.6 。

實例 10 及 11

根據實例 9 之方法使用適宜 8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺衍生物，製得以下化合物的 TFA 鹽：

實例 10: 3-內-(8-{2-[(2,2-二甲基-丙基)-(2-甲烷磺醯基-乙醯基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺 (m/z) : $C_{24}H_{37}N_3O_5S$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，480.25 ; 試驗值 480.0 。

實例 11: 3-內-(8-{2-[環己基甲基-(2-甲烷磺醯基-乙醯基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺 (m/z) : $C_{26}H_{39}N_3O_5S$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，506.26 ; 試驗值 506.2 。

實例 12 : 3-內-(8-{2-[環己基甲基-((S)-2,3-二羥基-1-側氧基-丙基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺

根據實例 8 之方法使用適宜 8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺衍生物，製得標題化合物之 TFA 鹽。
 (m/z) : $C_{26}H_{39}N_3O_5$ 的 $[M+H]^+$ 計算值，474.29 ; 試驗值 474.2 。

實例 13 : 3-內-[8-(3-苯甲醯基胺基-丙基)-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺

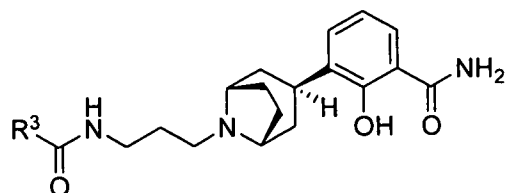
將苯甲醯氯 (5.56 μ L, 0.05 mmol) 添加於 3-內-[8-(3-胺基-丙基)-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基)-2-羥基-苯甲醯胺 TFA (20

mg ; 0.05 mmol) 及 DIPEA(16.7 μ L, 0.10 mmol) 於 乙 腈 (0.50 mL) 及 DCM(0.50 mL) 中 之 溶 液 中 。 將 反 應 混 合 物 攪 拌 30 分 鐘 ， 濃 縮 ， 並 藉 由 製 備 型 HPLC 純 化 ， 獲 得 呈 其 TFA 鹽 的 標 題 化 合 物 (16 mg) 。 (m/z) : $C_{24}H_{29}N_3O_3$ 的 $[M+H]^+$ 計 算 值 ， 408.22 ; 試 驗 值 408.2 。

實例 14 至 18

根 據 實 例 13 之 程 序 使 用 適 宜 鹼 氣 (實 例 14 至 16) 或 根 據 實 例 9 之 程 序 使 用 3-內-[8-(3-胺基-丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-2-羥基-苯甲醯胺 TFA 及 適 宜 酸 (實 例 17 與 18) ， 製 得 下 表 1 之 化 合 物 的 TFA 鹽 。

表 1



實例 編號	R ³	式	計算 [M+H] ⁺	試驗 [M+H] ⁺
14	3-氟苯基	$C_{24}H_{28}ClN_3O_3$	442.18	442.2
15	3,5-二氟苯基	$C_{24}H_{27}F_2N_3O_3$	444.20	444.2
16	3,5-二氯苯基	$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_3$	476.14	476.2
17	3-氟苯基	$C_{24}H_{29}N_3O_3$	426.21	426.2
18	3-氯-2-氟苯基	$C_{24}H_{27}ClFN_3O_3$	460.17	460.2

實 例 19 : *N*-{2-[3-內-(3-胺基甲醯基-2-羥基-苯基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基]-乙基}-*N*-(2-乙基-丁基)-琥珀醯胺酸

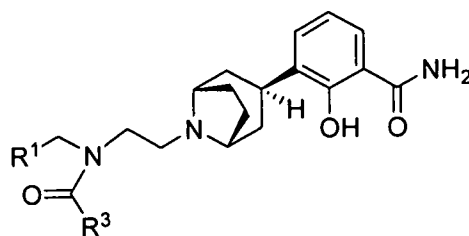
向 琥 珀 酐 (32 mg, 0.32 mmol) 中 添 加 六 氟 磷 酸 *N,N,N',N'*-四 甲 基 -*O*-(7-氮雜 苯 并 三 唑 -1-基) 脲 鎊 (120 mg, 0.32 mmol) ， 隨 後 添 加 3-內-8-[2-(2-乙基-丁基胺基)-乙基]-8-氮

雜雙環 [3.2.1] 辛 -3-基 -2-羥基 - 苯甲醯胺 (58.9 mg, 0.16 mmol) 及 DIPEA (81 mg, 0.63 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之溶液。將所得混合物於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，溶於 1:1 AcOH:H₂O (1.5 mL) 中，過濾並藉由製備型 HPLC 純化，以提供呈其 TFA 鹽的標題化合物 (43.8 mg)。(m/z) : C₂₆H₃₉N₃O₅ 的 [M+H]⁺ 計算值，474.29；試驗值 474.2。

實例 20 至 26

根據實例 19 之一般程序，製得下表 2 之化合物的 TFA 鹽：

表 2



實例編號	R ¹	R ³	式	計算 [M+H] ⁺	試驗 [M+H] ⁺
20	1-乙基丙基	-CH ₂ C(O)OH	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₅	460.27	460.2
21	1-乙基丙基	-CH ₂ C(O)O-苄基	C ₃₂ H ₄₃ N ₃ O ₅	550.32	550.2
22	4,4-二F-環己基	-CH ₂ C(O)O-苄基	C ₃₃ H ₄₁ F ₂ N ₃ O ₅	598.30	598.2
23	4,4-二F-環己基	-CH ₂ C(O)OH	C ₂₆ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₅	508.25	508.2
24	4,4-二F-環己基	-(CH ₂) ₂ C(O)OH	C ₂₇ H ₃₇ F ₂ N ₃ O ₅	522.27	522.2
25	第三丁基	-CH ₂ C(O)O-苄基	C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₅	536.30	536.2
26	第三丁基	-CH ₂ C(O)OH	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₅	446.26	446.2

分析 1：針對人類 μ、人類 δ 及豚鼠 κ 類鴉片受體之放射性配體結合分析

a. 膜製備物

使經人類 μ 類鴉片或豚鼠 κ 受體cDNA穩定轉染之CHO-K1(中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary))細胞在培養基中在5% CO₂下增濕培養器中於37°C下生長，該培養基含有補充有10% FBS之哈姆(Ham)-F12培養基、100單位/ml青黴素-100 μ g/mL鏈黴素及800 μ g/mL遺傳黴素(Geneticin)。使用 [³H]-二丙諾啡(Diprenorphine)(比活性為約50-55 Ci/mmol)在膜放射性配體結合分析中確定受體表達層面(B_{max}分別為約2.0及約0.414 pmol/mg蛋白質)。

使細胞生長至80-95%鋪滿(<25代繼代培養)。對於細胞系繼代培養，將細胞單層於室溫下培養5分鐘，並藉由在10 mL補充有5 mM EDTA之PBS中機械攪拌來收穫。重新懸浮之後，將細胞轉移至40 mL新鮮生長培養基中以1000 rpm離心5分鐘，並以適當分配比重新懸浮於新鮮生長培養基中。

對於膜製備，藉由與5 mM於PBS中之EDTA一起輕緩的機械攪、隨後離心(2500 g持續5分鐘)來收穫細胞。將沈澱物重新懸浮於pH為7.4的分析緩衝液(50 mM 4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸N-(2-羥基乙基)哌嗪-N'-(2-乙烷磺酸)(HEPES))中，並用均質破碎器在冰上均質化。將所得勻漿離心(1200 g持續5分鐘)，將沈澱物丟棄並將上清液離心(40,000 g持續20分鐘)。沈澱物藉由重新懸浮於分析緩衝液中洗滌一次，隨後進行額外離心(40,000 g持續20分鐘)。將最終沈澱物重新懸浮於分析緩衝液(相當於1個T-

225 燒瓶 / 1 mL 分析緩衝液) 中。使用生物放射性伯樂蛋白質分析套組 (Bio-Rad Bradford Protein Assay kit) 確定蛋白質濃度且將膜以冷凍等份試樣存儲於 -80°C 下，直至需要為止。

人類 δ 類鴉片受體 (hDOP) 膜係自鉑金-埃爾默 (Perkin-Elmer) 購得。經報告，在 $[^3\text{H}]$ -納曲啉 (Natrindole) 放射性配體結合分析中藉由飽和分析所確定該等膜之 K_d 及 B_{max} 分別為 0.14 nM ($\text{p}K_d = 9.85$) 及 2.2 pmol/mg 蛋白質。使用生物放射性伯樂蛋白質分析套組確定蛋白質濃度。將膜以冷凍等份試樣存儲於 -80°C 下，直至需要為止。

b. 放射性配體結合分析

放射性配體結合分析係在愛思進 (Axygen) 1.1 mL 深孔 96-孔聚丙烯分析板中以 $200 \mu\text{L}$ 之總分析體積實施，其中在補充有 0.025% 牛血清蛋白 (BSA) 之分析緩衝液中包含適當量的膜蛋白 (對於 μ 、 δ 及 κ 分別為約 3 、約 2 及約 $20 \mu\text{g}$)。用於確定放射性配體 K_d 值之飽和結合研究係使用 $[^3\text{H}]$ -二丙諾啡以 0.001 nM - 5 nM 範圍內的 8-12 個不同濃度實施。用於確定化合物 $\text{p}K_i$ 值之置換分析係利用對於 μ 、 δ 及 κ 分別為 0.5 、 1.2 及 0.7 nM 的 $[^3\text{H}]$ -二丙諾啡、且以 10 pM - 100 uM 範圍內的 7 個化合物濃度來實施。

藉由非線性回歸分析利用 GraphPad Prism 軟體包 (GraphPad Software 公司, San Diego, CA) 使用針對單一位置競爭的 3 參數模型來分析結合數據。確定曲線最小值為非特異性結合數值，如在 $10 \mu\text{M}$ 納洛酮 (naloxone) 存在下所

測定。測試化合物之 K_i 值係在Prism中根據最佳擬合 IC_{50} 值、及放射性配體之 K_d 值使用陳-普魯索夫等式(Cheng-Prusoff equation)($K_i=IC_{50}/(1+([L]/K_d))$)(其中 $[L]=[^3H]$ -二丙諾啡的濃度)來計算。結果以 $-\log_{10} K_i$ 值(pK_i)表示。

在該等分析中具有較高 pK_i 值之測試化合物對於 μ 、 δ 或 κ 類鴉片受體具有較高結合親和力。在該等分析中測試實例1-26之化合物。所有化合物對人類 μ 類鴉片受體皆具有介於約8.4與約10.7之間之 pK_i 值。舉例而言，實例1、2及6之化合物的 pK_i 值分別為10.0、10.0及9.6。本發明化合物對人類 δ 及豚鼠 κ 類鴉片受體亦展示介於約7.5與約10.2之間之 pK_i 值。

分析2：在自表現人類 μ -類鴉片受體之CHO-K1細胞製得之膜中激動劑介導的 μ -類鴉片受體之活化

在此分析中，藉由量測受體活化後在自表現人類 μ -類鴉片受體之CHO-K1細胞製得之膜中所存在的結合 $[^{35}S]GTP\gamma S$ 的量來確定測試化合物之效能及固有活性值。

a. μ 類鴉片受體膜製備物：

人類 μ 類鴉片受體(hMOP)膜係如上所述來製備或自鉑金埃爾默購得。在 $[^3H]$ -二丙諾啡放射性配體結合分析中藉由飽和分析所確定的購買膜之報告 pK_d 及 B_{max} 分別為10.06及2.4 pmol/mg蛋白質。使用生物放射性伯樂蛋白質分析套組確定蛋白質濃度。將膜以冷凍等份試樣存儲於 $-80^\circ C$ 下，直至需要為止。

b. 人類 $\mu[^{35}S]GTP\gamma S$ 核苷酸交換分析

如上所述製得膜，且在開始分析之前，將等份試樣於分析緩衝液(50 mM HEPES，在25°C下pH為7.4)中稀釋至濃度為200 ug/mL，然後使用Polytron勻漿器勻漿10秒鐘。測試化合物係以10 mM於DMSO中的儲備溶液接收，以400 μ M稀釋於含0.1% BSA的分析緩衝液中，且然後製得連續(1:5)稀釋液以產生在40 pM-80 μ M範圍內的10個化合物濃度。GDP及 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 分別於分析緩衝液中稀釋至40 μ M及0.4 nM。分析以200 μ L的總體積實施，其中含稀釋於10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl 及0.0125% BSA中的10 μ g膜蛋白、在10 pM - 20 μ M範圍內的測試化合物、10 μ M GDP、及0.1 nM $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 。包括在各板上之DAMGO(Tyr-D-Ala-Gly-(甲基)Phe-Gly-醇)濃度-反應曲線(在12.8 pM - 1 μ M範圍內)。

分析板係在分析之前添加50 μ L $\text{NaCl}/\text{MgCl}_2/\text{GDP}$ 溶液、50 μ L測試化合物及50 μ L $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 之後立即製得。藉由添加50 μ L膜蛋白開始分析且將其於室溫下培養30分鐘。藉由在用0.3%聚氮丙啶預先封閉之96-孔GF/B過濾板上過濾終止反應，使用Packard Filtermate收穫器收穫，並用冰冷分析緩衝液(3 x 200 μ L)洗滌。將沈澱物乾燥過夜，然後經由液體閃爍分析在Packard Topcount儀器上確定所結合計數。媒劑：DMSO不超過最終分析濃度的1%。

結合 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 之數量與 μ 類鴉片受體被測試化合物活化之程度成正比。固有活性(IA)(表示為百分數)係以對於由測試化合物活化所觀察到之結合 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 之量與對於

DAMGO(假定其為完全激動劑(IA=100))活化所觀察到之量的比率來確定。在此分析中所測試之本發明化合物展示固有活性小於約10。舉例而言，實例1、3及6之化合物的IA值分別為-1、-4及9。因此，本發明化合物已經展示對於人類 μ 類鴉片受體起到拮抗劑的作用。

分析3：活體內效能之大鼠模型

在此分析中，測試化合物的效能係在胃腸傳輸模型中評價，其評價周邊活性。此研究係由Theravance公司的國際實驗動物管理和使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)批准且符合美國國家科學院(National Academy of Sciences)出版的實驗動物護理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(©1996)。

a. 大鼠胃排空分析

在大鼠胃排空分析中評價測試化合物以確定其逆轉洛哌丁胺(loperamide)誘導的延遲胃排空之活性。使大鼠禁食一整夜，然後藉由靜脈內、皮下、肌內或口服投與途徑以0.001-約30毫克/公斤(mg/kg)範圍內的劑量投與測試化合物或媒劑。測試化合物之投與係在以1 mg/kg之劑量皮下投與洛哌丁胺或媒劑之後實施。洛哌丁胺或媒劑投與5分鐘後，藉由口服管飼投與無營養不能吸收的碳粗粉且在60分鐘的試驗持續時間內允許動物自由飲水。然後藉由二氧化碳窒息將動物無痛處死，隨後實施胸廓切開術並仔細檢查胃。將胃在食道下端括約肌及幽門括約肌處結紮以防止

在組織去除期間另外排空。然後在去除結紮線之後確定胃重量。

b. 數據分析及結果

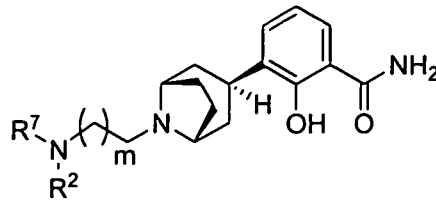
使用 GraphPad Prism 軟體包 (GraphPad Software 公司, San Diego, CA) 分析數據。藉由非線性回歸分析使用 S 形劑量反應 (可變斜率) 模型構造百分數逆轉曲線並計算最佳擬合 ID₅₀ 值。將曲線最小值及最大值分別確定為洛哌丁胺對照值 (表示 0% 逆轉) 及媒劑對照值 (表示 100% 逆轉)。結果表示為 ID₅₀，其係使洛哌丁胺的作用逆轉 50% 所需的劑量 (以毫克/公斤表示)。經口投與之實例 1、4 及 6 之化合物在胃排空模型中分別展示 ID₅₀ 值為 0.11 mg/kg、0.014 mg/kg 及 0.42 mg/kg。

儘管已參照其特定實施例對本發明進行了闡述，但彼等熟悉該項技術者應瞭解，可對本發明實施各種改變並且可取代多種等效物，而不背離本發明之真實精神及範圍。另外，可做出許多修改以使具體情況、材料、物質組成、方法、方法的一或多個步驟適應本發明之目的、精神及範圍。所有該等修改形式均涵蓋於隨附申請專利範圍的範圍中。此外，上文所引用的所有出版物、專利及專利文獻的全文均如個別以引用方式併入一般以引用方式併入本文中。

102年7月7日修正本

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物，



(I)

其中：

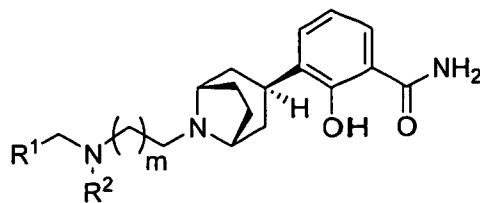
R⁷係氫或 -CH₂-R¹；R¹係 C₄₋₁₀烷基、C₃₋₁₂環烷基、或苯基，其中 C₃₋₁₂環烷基及苯基各自視情況經1或2個鹵素取代；R²係選自 -C(O)R³、-C(O)NHR⁴、-C(O)OR⁵、-S(O)₂R⁶、及 -C(O)R⁸；R³係經1或2個選自 -OR^a、-S(O)₂R^b、及 -C(O)R^c的取代基取代的 C₁₋₆烷基；R⁴及 R⁵各自獨立為經1或2個選自 -OR^a及 -S(O)₂R^b的取代基取代的 C₁₋₆烷基；R⁶係 C₁₋₃烷基；R⁸係視情況經1或2個鹵素取代的苯基；R^a係氫或 C₁₋₃烷基；R^b係 C₁₋₃烷基；R^c係選自氫、C₁₋₃烷基及苯基；且

m為1或2；

前提條件係當 R⁷為氫時，R²為 -C(O)R⁸；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中該式(I)化合物係式(Ia)之化合物：



(Ia)

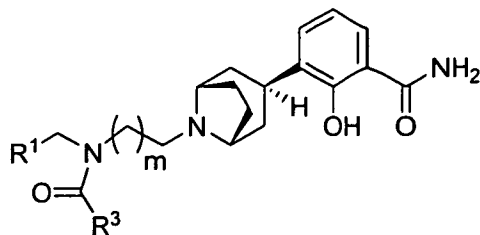
其中：

R^2 係選自 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-C(O)OR^5$ 、及 $-S(O)_2R^6$ ；且

R^3 、 R^4 及 R^5 各自獨立為經1或2個選自 $-OR^a$ 及 $-S(O)_2R^b$ 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項2之化合物，其中 R^1 係 C_{4-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中 C_{3-6} 環烷基視情況經1或2個氟取代。
4. 如請求項2之化合物，其中 R^1 係1-乙基丙基、第三丁基、環己基或4,4-二氟環己基。
5. 如請求項2之化合物，其中該式(Ia)化合物係式(Ic)化合物：



(Ic)

- 6 如請求項5之化合物，其中 R^3 係經1或2個 $-OH$ 或經一個 $-S(O)_2CH_3$ 取代的 C_{1-3} 烷基。

7. 如請求項1之化合物，其中該化合物選自：

3-內-(8-{2-(((S)-2,3-二羥基丙醯基)-(2-乙基丁基)-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-[(2-乙基丁基)-(2-羥基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-[(2-乙基丁基)-(2-甲烷磺醯基乙醯基)胺基]乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-[(4,4-二氟環己基甲基)-(2-羥基乙醯基)-胺基]乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-[(2,2-二甲基丙基)-(2-羥基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-(((S)-2,3-二羥基丙醯基)-(2,2-二甲基丙基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-[環己基甲基-(2-羥基乙醯基)胺基]-乙基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-((S)-2,3-二羥基-1-側氧基-丙基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；及

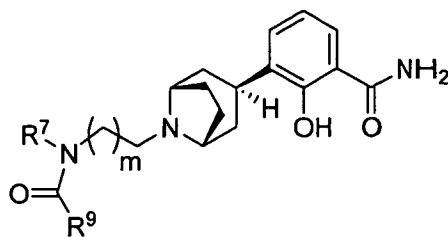
3-內-(8-{2-[(4,4-二氟-環己基甲基)-(2-甲烷磺醯基-乙醯基)-胺基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-羥基苯甲醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之化

物及醫藥上可接受之載劑。

9. 一種製備下式 (Id) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，



(Id)

其中

R^7 係氫或 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ ；

R^1 係 C_{4-10} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、或苯基，其中 C_{3-12} 環烷基及苯基各自視情況經 1 或 2 個鹵素取代；

R^9 係 R^3 或 R^8 ；

R^3 係經 1 或 2 個選自 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、及 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^8 係視情況經 1 或 2 個鹵素取代的苯基；

R^a 係氫或 C_{1-3} 烷基；

R^b 係 C_{1-3} 烷基；

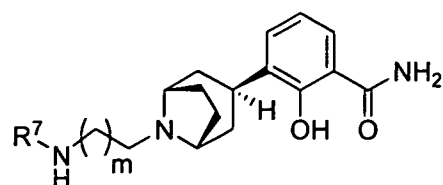
R^c 係選自氫、 C_{1-3} 烷基及苄基；且

m 為 1 或 2；

前提條件係當 R^7 為氫時， R^9 為 R^8 ；

該方法包括：

(a) 使式 (II) 化合物：



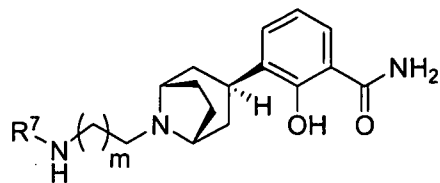
(II)

與式 $R^{9a}C(O)-L$ 之化合物反應，其中 R^{9a} 為 R^3 、 R^3 之經保護形式、或 R^8 ，且 L 代表離去基團或 $R^{9a}C(O)-L$ 代表羧酸；及

(b) 視情況使該反應之產物脫除保護基，以獲得式 (Id) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

10. 如請求項 9 之方法，其中 R^7 為 $-CH_2-R^1$ ， R^9 為 R^3 ，且 R^{9a} 為 R^3 或 R^3 之經保護形式。

11. 一種式 (II) 化合物，



(II)

其中

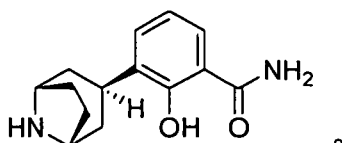
R^7 係氫或 $-CH_2-R^1$ ；

R^1 係 C_{4-10} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、或苯基，其中 C_{3-12} 環烷基及苯基各自視情況經 1 或 2 個鹵素取代；且

m 為 1 或 2。

12. 如請求項 11 之化合物，其中 R^7 為 $-CH_2-R^1$ 。

13. 一種式 (IV) 化合物，



(IV)

14. 一種如請求項1至7中任一項之化合物用於製備醫藥的用途，該醫藥用於治療患有可利用 μ 類鴉片受體拮抗劑治療而緩解之醫學病狀的哺乳動物。
15. 如請求項1至7中任一項之化合物，其用於治療。
16. 如請求項1至7中任一項之化合物，其用於為哺乳動物治療可利用 μ 類鴉片受體拮抗劑治療而緩解之疾病或醫學病狀。
17. 如請求項16之化合物，其中該疾病或病狀係類鴉片誘導的大腸功能障礙或手術後腸梗阻。
18. 一種如請求項1至7中任一項之化合物用於製備醫藥的用途，該醫藥用於治療類鴉片誘導的大腸功能障礙或手術後腸梗阻。
19. 一種於活體外研究包含 μ 類鴉片受體之生物系統或試樣的方法，該方法包括：
 - (a) 使該生物系統或試樣與如請求項1至7中任一項之化合物接觸；及
 - (b) 測定該化合物對該生物系統或試樣造成的效應。