

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

专利号 ZL 00812754.9

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1272334C

[22] 申请日 2000.7.7 [21] 申请号 00812754.9

[30] 优先权

[32] 1999. 7. 14 [33] ES [31] P9901580

[86] 国际申请 PCT/EP2000/006469 2000. 7. 7

[87] 国际公布 WO2001/004118 英 2001. 1. 18

[85] 进入国家阶段日期 2002. 3. 11

[71] 专利权人 阿尔米雷尔普罗迪斯制药有限公司

地址 瑞士巴尔

[72] 发明人 D·费尔南德茨福尔纳

M·普拉特奎诺尼斯

M·A·布伊尔阿尔贝罗

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期

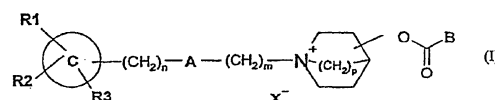
权利要求书 7 页 说明书 80 页

[54] 发明名称

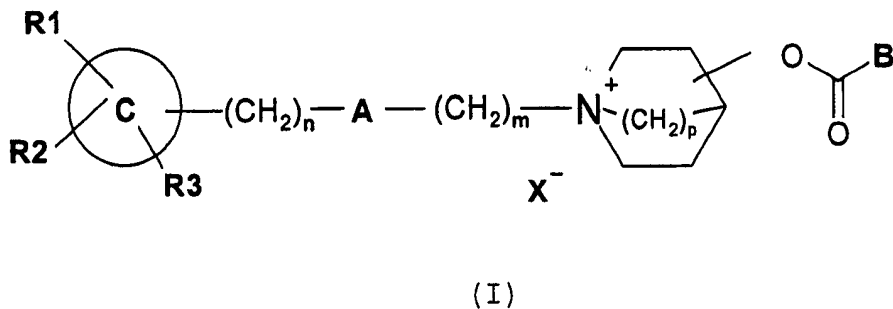
作为毒蕈碱性 M₃ 受体配体的奎宁环衍生物及其用途

[57] 摘要

一种式(I)的化合物, 其中 z ①为苯环, 包含一或多个杂原子的 C₄ - C₉ 杂芳族化合物或萘基、5, 6, 7, 8 - 四氢萘基或联苯基; 化合物对毒蕈碱性 M₃ 受体(Hm3)显示高亲和性。



1. 一种式(I)化合物,



5 其中:

◎为苯环, 包含一或多个杂原子的 C₄-C₉ 杂芳族基团或萘基或 5,6,7,8-四氢萘基;

R¹、R² 和 R³ 每一个独立表示氢原子或卤原子, 或苯基、-OR⁴、-SR⁴、-NR⁴R⁵、-NHCOR⁴、-CONR⁴R⁵、-CN、-NO₂、-COOR⁴ 或 -CF₃ 基团,

10 或可为由羟基任选取代的直链或分支 C₁-C₈ 烷基, 其中 R⁴ 和 R⁵ 每一个独立表示氢原子、直链或分支 C₁-C₈ 烷基, 或一起形成 C₃-C₁₀ 脂族环; 或 R¹ 和 R² 一起形成 C₆-C₁₄ 芳族环、C₃-C₁₀ 脂族环或杂环, 其中所述杂环为 3-10 元环;

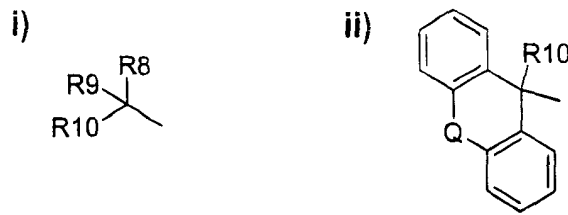
n 为 0-4 的整数;

15 A 表示 -CH=CR⁶-、-CR⁶=CH-、-CR⁶R⁷-、-CO-、-O-、-S-、-S(O)-、SO₂ 或 -NR⁶- 基团, 其中 R⁶ 和 R⁷ 每一个独立表示氢原子、直链或分支 C₁-C₈ 烷基, 或 R⁶ 和 R⁷ 一起形成 C₃-C₁₀ 脂族环, 其中当 A 表示 -CH=CR⁶- 时, R⁶ 不是氢;

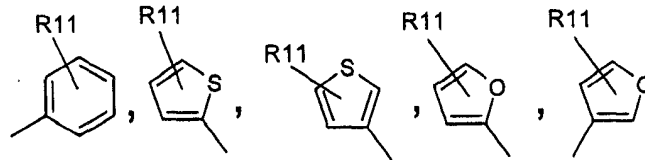
m 为 0-8 的整数, 条件是当 m=0 时, A 不为 -CH₂-;

20 p 为 1-2 的整数且氮鎓双环上的取代可发生于 2、3 或 4 位, 包括不对称碳的所有可能的构型,

B 表示式 i) 或 ii) 基团,



其中 R^{10} 表示氢原子、羟基或甲基，且 R^8 和 R^9 每一个独立表示



其中 R^{11} 表示氢或卤原子，或直链或分支 C_1 - C_8 烷基和 Q 表示单键、
 5 CH_2 -、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ；和
 X^- 表示药学上可接受的单或多价酸的阴离子。

2. 权利要求 1 的化合物，其中作为 R^1 至 R^7 或 R^{11} 存在的任何烷基包含 1-4 个碳原子。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 $p=2$ 。

10 4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 \odot 表示苯基、吡咯基、噻吩基、
 咪唑基、萘基、5,6,7,8-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊基、咪唑基或
 苯并噻唑基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 \odot 表示苯基、吡咯基或噻吩基。

15 6. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 每一个独立表示
 氢或卤原子，或羟基、甲基、叔丁基、 $-CH_2OH$ 、3-羟基丙基、 $-OMe$ 、
 $-NMe_2$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOMe$ 或 $-CF_3$ 基团。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 每一个独立表示氢原
 子或卤原子或羟基。

8. 权利要求 7 的化合物，其中卤原子为氟。

20 9. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 A 表示 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CO-$ 、
 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 基团；n 是 0 或 1，且 m 为 1-6 的整数。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 A 表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{O}-$ 基团且 m 为 1、2 或 3。

11. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中氮杂双环基团在氮原子上被以下基团取代: 3-苯氧基丙基、2-苯氧基乙基、3-苯基烯丙基、苯乙基、
5 3-苯基丙基、4-苯基丁基、3-(2-羟基苯氧基)丙基、3-(4-氟苯氧基)丙基、2-苄氧基乙基、3-吡咯-1-基丙基、2-噻吩-2-基乙基或 3-噻吩-2-基丙基。

12. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 B 表示式(i)基团, R^8 和 R^9 每一个独立表示苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基或 3-咪唑基且 R^{11} 表示氢原子。

10 13. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 B 表示式(ii)基团且 Q 表示单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基团或氧原子。

14. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X^- 表示溴离子、氯离子或三氟乙酸根阴离子。

15. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中氮杂双环基团在 3-位被取代。

15 16. 权利要求 15 的化合物, 其中 3-位上的取代基具有(R)构型。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中在基团 i) 中 R^8 不同于 R^9 , 且 R^8 和 R^9 结合的不对称碳具有(R)构型。

18. 权利要求 16 的化合物, 其中在基团 i) 中 R^8 不同于 R^9 , 且 R^8 和 R^9 结合的不对称碳具有(S)构型。

20 19. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为:

3(R)-二苯基乙酰氧基-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

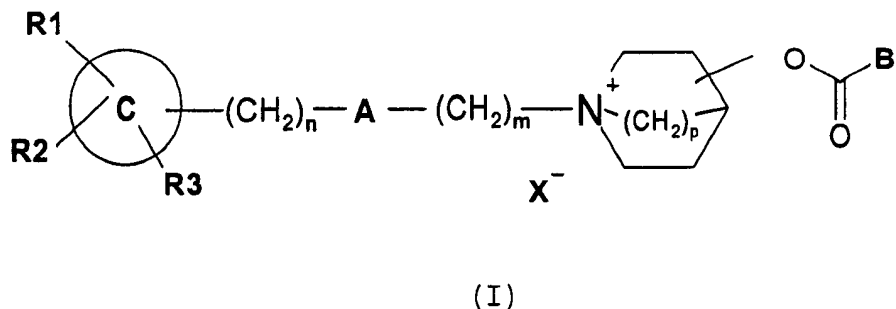
3(R)-(2,2-二苯基丙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

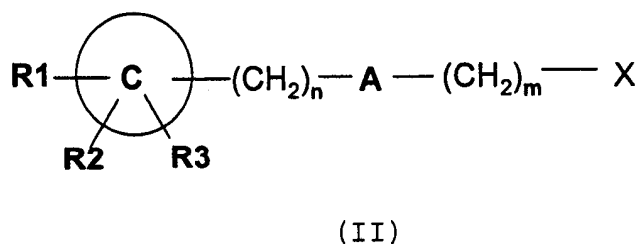
- 3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 氯化物
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(2-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

- 1-(3-苯基烯丙基)-3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物
- 3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物
- 3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴
化物
- 3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羧氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物
- 3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物
- 3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物
- 1-(4-苯基丁基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴
化物
- 1-(2-苯氧基乙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛
烷; 溴化物
- 1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛
烷; 溴化物
- 1-苯乙基-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(9-羟基-9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 3(R)-(9-羟基-9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷;
溴化物
- 3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羧氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物或
- 3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物。

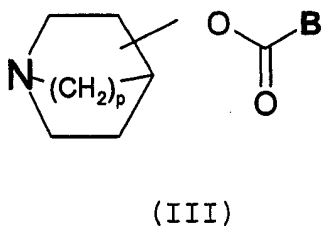
20. 一种制备式(I)化合物的方法,



该方法包括使式(II)烷基化试剂:



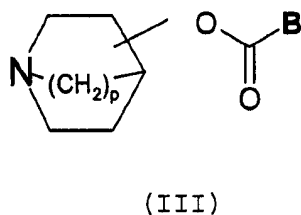
5 与式(III)化合物反应,



其中, 在式 I、II 和 III 的每一个中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 \odot 、A、 X^- 、B、n、m 和 p 如在权利要求 1 中所定义, X 为形成 X^- 的基团。

21. 权利要求 20 的方法, 其特征在于得到的反应混合物经固相提取法纯化。

22. 一种式(III)化合物,



其中 B 和 p 如权利要求 1 所定义且其中氮杂双环基团上的取代基具有 (R)-构型。

23. 权利要求 22 的化合物, 所述化合物为:

9-甲基-9[H]-芴-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯;

5 9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯; 或

2-羟基-2,2-二咪喃-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯。

24. 权利要求 22-23 中任何一项的化合物在生产如在权利要求 1 中所定义的式(I)化合物的方法中的用途。

25. 一种药用组合物, 所述药用组合物包含与药学上可接受的载体或稀释剂混合的权利要求 1 的化合物。

26. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗与 M3 受体相关疾病的药物中的用途。

27. 权利要求 26 的用途, 其中所述疾病为呼吸、泌尿或胃肠道疾病。

15 28. 权利要求 26 的用途, 其中所述疾病为慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘或鼻炎。

29. 权利要求 25 的药物组合物在制备用于治疗与 M3 受体相关疾病的药物中的用途。

20 30. 权利要求 29 的用途, 其中所述疾病为呼吸、泌尿或胃肠道疾病。

31. 权利要求 29 的用途, 其中所述疾病为慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘或鼻炎。

25

作为毒蕈碱性 M₃ 受体配体的奎宁环衍生物及其用途

5 本发明涉及新的治疗学上有用的奎宁环衍生物，涉及一些用于它们的制备的方法和涉及包含它们的药用组合物。

本发明的新结构为具有强力和长效作用的抗毒蕈碱性药物。特别是这些化合物对毒蕈碱性 M₃ 受体(Hm3)显示高亲和性。

10 根据它们作为 M₃ 拮抗剂的性质，新化合物适用于治疗以下疾病：呼吸疾病例如慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支气管炎、支气管过敏反应、哮喘和鼻炎、泌尿性疾病例如尿失禁、神经缺乏性(neuripenia)尿频的尿频、神经原性或不稳定性膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎；和胃肠疾病例如应激性肠道综合征、痉挛性结肠炎、憩室炎和消化性溃疡。

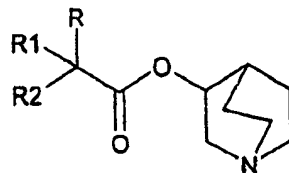
15 这些要求保护的化合物也用于与 β_2 激动剂、甾体、抗过敏药或磷酸二酯酶 IV 抑制剂一起治疗以上描述的有关的呼吸道疾病。

也可期望本发明化合物具有抗咳嗽性质。

依它们的性质而定，新化合物可适用于治疗迷走神经诱导的窦性心搏徐缓。

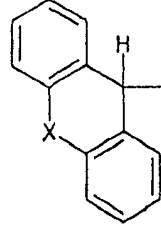
20 在几篇专利中已描述作为抗痉挛和抗胆碱能药物的具有相关结构的化合物。

例如，在专利 FR 2012964 中描述下式的奎宁环醇(quinuclidinol)衍生物或其酸加成盐或季铵盐，



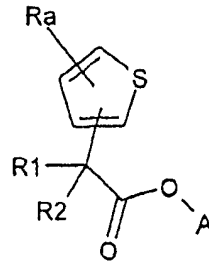
25

其中 R 为 H、OH 或具有 1-4 个碳原子的烷基， R_1 为苯基或噻吩基，且 R_2 为环己基、环戊基或噻吩基，或当 R 为 H 时， R_1 和 R_2 与它们连接的碳原子一起形成下式的三环基团，

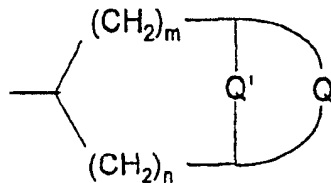


其中 X 为 -O-、-S- 或 -CH₂-。

5 EP-418716 描述下式的噻吩基羧酸酯



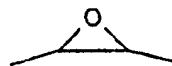
其中 A 为下面的基团



10

m 和 n=1 或 2

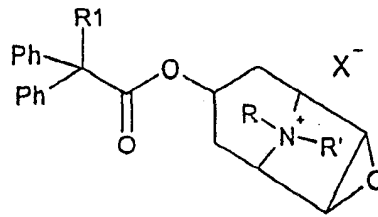
Q 为 -CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、



基团

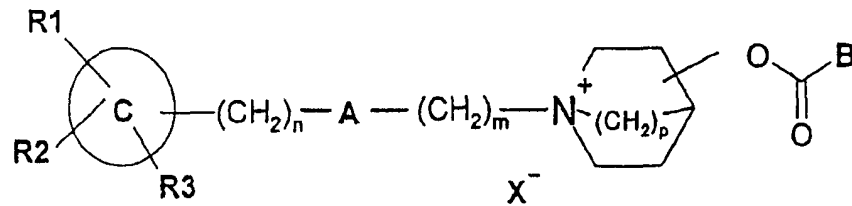
15 Q' 为 =NR 或 NRR' 基团， R_1 为任选取代的噻吩基、苯基、呋喃基、环戊基或环己基， R_2 为 H、OH、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基和 R_a 为 H、F、Cl、CH₃- 或 -NR。

US 5,654,314 描述下式化合物,



其中 R 为任选卤代或羟基取代的 C_{1-4} 烷基, R 为 C_{1-4} 烷基, 或 R 和 R' 一起形成 C_{4-6} 链烯基, X 为阴离子, 且 R_1 为 H、OH、 $-CH_2OH$ 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。

本发明提供对毒蕈碱性 M_3 受体具有强力拮抗活性的新的奎宁环衍生物, 其具有式(I)中描述的化学结构,



(I)

其中:

10 ©为苯环, 包含一或多个杂原子(优选选自氮、氧和硫原子)的 C_4-C_9 杂芳族基团或萘基、5,6,7,8-四氢萘基或联苯基;

R^1 、 R^2 和 R^3 每一个独立地表示氢或卤原子, 或羟基, 或苯基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR^4$ 或 $-CF_3$ 基团, 或为可由例如羟基或烷氧基任选取代的直链或分支低级烷基, 其中 R^4 和 R^5 每一个独立表示氢原子、直链或分支低级烷基, 或一起形成脂族环; 或 R^1 和 R^2 一起形成芳族环、脂族环或杂环;

n 为 0-4 的整数;

A 表示 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^6-$ 、 $-CR^6=CH-$ 、 $-CR^6R^7-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、

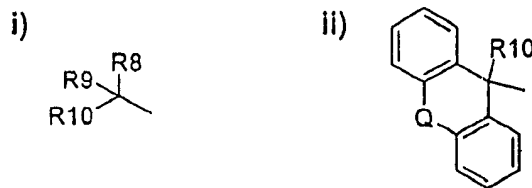
SO₂或-NR⁶-基团，其中R⁶和R⁷每一个独立表示氢原子、直链或分支低级烷基，或R⁶和R⁷一起形成脂族环；

m为0-8的整数，条件是当m=0时，A不为-CH₂-；

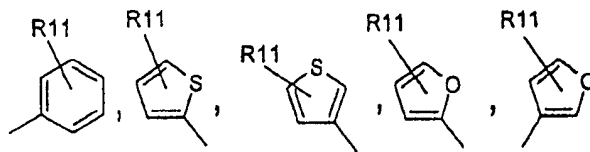
p为1-2的整数且氮鎓双环上的取代可发生于2、3或4位，包括不对称碳的所有可能的构型；

5

B表示式i)或ii)的基团，



其中R¹⁰表示氢原子、羟基或甲基，且R⁸和R⁹每一个独立表示



10

其中R¹¹表示氢或卤原子，或直链或分支低级烷基和Q表示单键、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-、-O-CH₂-、-S-、-S-CH₂-或-CH=CH-，当i)或ii)包含手性中心时，它们可表示两种构型中的任一的构型；

X表示一或多价酸的药学上可接受的阴离子。

15

在式(I)表示的本发明的季铵化合物中，等量阴离子(X⁻)与N原子的正电荷有关。X⁻可为多种无机酸的阴离子，例如氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐，和有机酸的阴离子，例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、枸橼酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。X⁻优选为选自以下的阴离子，包括：氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硝酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐或琥珀酸盐。X⁻更优选为氯化物、溴化物或三氟乙酸盐。

20

以上描述的式(I)表示的本发明化合物, 可具有一或多个不对称碳, 包括所有可能的立体异构体。单一异构体和异构体的混合物包括在本发明范围内。

5 如果 R^1 至 R^7 或 R^{11} 中的任何一个表示烷基, 优选所述烷基包含 1-8 个, 优选 1-6 个且更优选 1-4 个碳原子。特别优选任何烷基由甲基、乙基、包括异丙基在内的丙基, 包括正丁基、仲丁基和叔丁基在内的丁基表示。

10 所提及的与式(I)有关的脂族环和杂环优选包括 3-10 元, 优选 5-7 元环。所提及的与以上式(I)有关的芳环优选包括 6-14, 优选 6 或 10 元环。

15 优选的式(I)化合物为那些其中 \odot 表示如下基团的化合物, 包括: 苯基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、联苯基、萘基、5,6,7,8-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊基、咪唑基或苯并咪唑基, 尤其是苯基、吡咯基或噻吩基; R^1 、 R^2 和 R^3 每一个独立表示氢或卤原子, 或羟基、甲基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、3-羟基丙基、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 或 $-\text{CF}_3$ 基团, 特别为氢原子、羟基或卤原子, 其中卤原子优选为氟, $n=0$ 或 1, m 为 1-6 的整数, 特别是 1、2 或 3, A 表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NMe}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 基团, 特别是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{O}-$ 基团。

20 也优选为 $p=2$ 且连接于氮杂双环[2.2.2]辛烷的取代基 $-\text{OC}(\text{O})\text{B}$ 处于 3 位, 优选具有 (R) 构型。

25 进一步优选的式(I)化合物为那些其中 B 为如上定义的式 i) 或 ii) 基团的化合物, 其中如果 B 为式(i)基团, 那么 R^8 和 R^9 每一个独立表示苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基或 3-呋喃基, 其中 R^{11} 为氢原子, 且如果 B 为式(ii)基团, Q 表示单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 基团, 特别为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ 基团, 最优选为单键或 $-\text{O}-$ 基团; 在任何情况下 R^{10} 为氢原子或羟基或甲基, 且当 i) 或 ii) 包含手性中心时, 它们可表示 (R) 或 (S) 构型。

式(I)中的-OC(O)B基团最优选为二苯基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基、2,2-二苯基-丙酰氧基、2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基-乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基、9-羟基-9[H]-芴-9-羧氧基、9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基、9[H]-咕吨-9-羧氧基、9-羟基-9[H]-咕吨-9-羧氧基、9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧氧基、2,2-双(4-氟苯基)-2-羟基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二对甲苯基乙酰氧基、2,2-二呋喃-2-基-2-羟基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基、9,10-二氢蒽-9-羧氧基、9[H]-噻吨-9-羧氧基或5[H]-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧氧基。特别优选的化合物为那些化合物，其中式(I)中的-OC(O)B基团为二苯基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基、2,2-二苯基-丙酰氧基、2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基-乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基、9-羟基-9[H]-芴-9-羧氧基、9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基、9[H]-咕吨-9-羧氧基、9-羟基-9[H]-咕吨-9-羧氧基或9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧氧基。

最优选的式(I)化合物为那些化合物，其中氮鎓双环基团在氮原子上被以下基团取代，包括：3-苯氧基丙基、2-苯氧基乙基、3-苯基烯丙基、苄基、4-苯基丁基、3-苯基丙基、3-[2-羟基苯氧基]丙基、3-[4-氟苯氧基]丙基、2-苄氧基乙基、3-吡咯-1-基丙基、2-噻吩-2-基乙基、3-噻吩-2-基丙基、3-苯基氨基丙基、3-(甲基苯基氨基)丙基、3-苯硫基(sulfanyl)丙基、3-邻-甲苯氧基丙基、3-(2,4,6-三甲基苯氧基)丙基、3-(2-叔丁基-6-甲基苯氧基)丙基、3-(联苯-4-基氧基)丙基、3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基、3-(萘-2-基氧基)丙基、3-(萘-1-基氧基)丙基、3-(2-氯苯氧基)丙基、3-(2,4-二氟苯氧基)丙基、3-(3-三氟甲基苯氧基)丙基、3-(3-氟基苯氧基)丙基、3-(4-氟基苯氧基)丙基、3-(3-甲氧基苯氧基)丙基、3-(4-甲氧基苯氧基)丙基、3-(苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基氧基)丙基、3-(2-氨基甲酰基苯氧基)丙基、3-(3-二甲基氨基苯氧基)丙

基、3-(4-硝基苯氧基)丙基、3-(3-硝基苯氧基)丙基、3-(4-乙酰基氨基苯氧基)丙基、3-(3-甲氧基羰基苯氧基)丙基、3-[4-(3-羟基丙基)苯氧基]丙基、3-(2-羟基甲基苯氧基)丙基、3-(3-羟基甲基苯氧基)丙基、3-(4-羟基甲基苯氧基)丙基、3-(2-羟基苯氧基)丙基、3-(4-羟基苯氧基)丙基、3-(3-羟基苯氧基)丙基、4-氧代-4-噻吩-2-基丁基、3-(1-甲基-[1H]咪唑-2-基硫烷基)丙基、3-(苯并噻唑-2-基氧基)丙基、3-苄氧基丙基、6-(4-苯基丁氧基)己基、4-苯氧基丁基或2-苄氧基乙基。特别优选的化合物为那些化合物，其中氮杂双环基团在氮原子上由以下基团取代，包括：3-苯氧基丙基、2-苯氧基乙基、3-苯基烯丙基、苯乙基、4-苯基丁基、3-苯基丙基、3-[2-羟基苯氧基]丙基、3-[4-氟苯氧基]丙基、2-苄氧基乙基、3-吡咯-1-基丙基、2-噻吩-2-基乙基或3-噻吩-2-基丙基。

以下化合物打算阐明(但不限制)本发明的范围。

3(R)-二苯基乙酰氧基-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2,2-二苯基丙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

3(R)-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]

辛烷; 溴化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]

辛烷; 溴化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 氯化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(2-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

1-(3-苯基烯丙基)-3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环

[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物

3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物

1-(4-苯基丁基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷;
溴化物

1-(2-苯氧基乙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛
烷; 溴化物

1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛
烷; 溴化物

1-苯乙基-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

3(R)-(9-羟基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

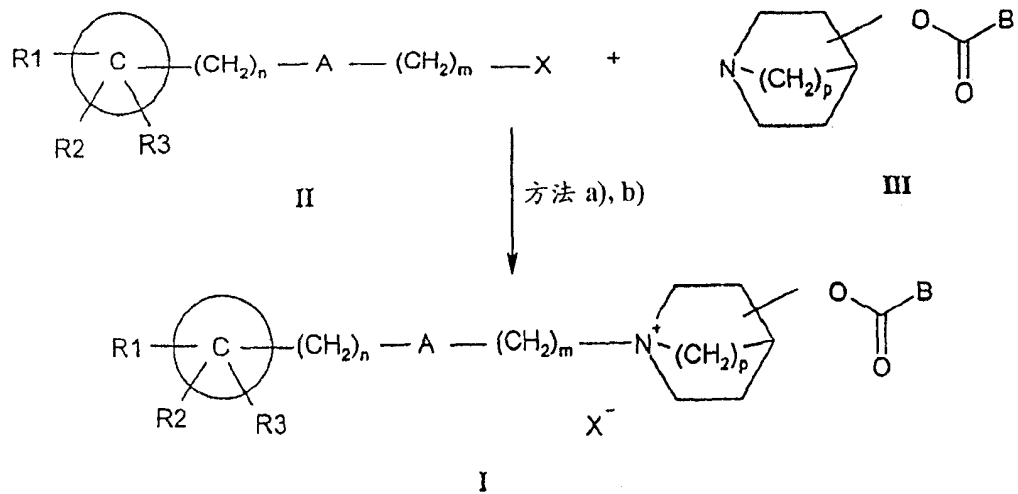
3(R)-(9-羟基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛
烷; 溴化物

3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

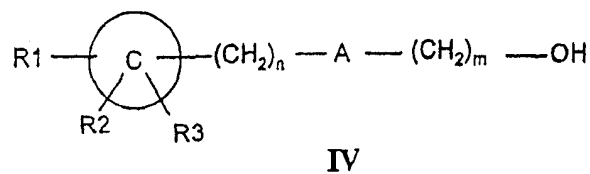
3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

本发明也提供制备式(I)化合物的方法。

通过通式 II 烷基化试剂与通式 III 的化合物反应, 可制备通式 I
的季铵衍生物。在通式 I、II 和 III 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 \odot 、A、X、B、
5 n、m 和 p 如上定义。

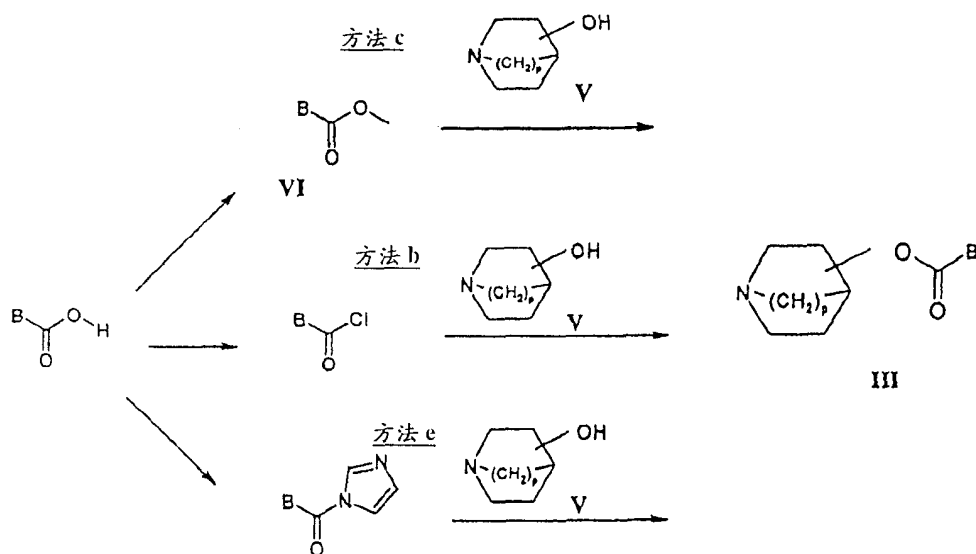


5 通过以下描述的两个不同的实验方法 a)和 b), 可进行该烷基化反应。在具体方法 b)中提供一个新的实验方法, 即应用平行制备多个化合物的固相提取方法学。在实验部分中描述方法 a)和 b)。通过按照标准方法, 经合成制备市场上不能得到的通式 II 化合物。例如, 通过相应的芳族衍生物或其钾盐与通式 Y-(CH₂)_m-X 的烷基化试剂反应,

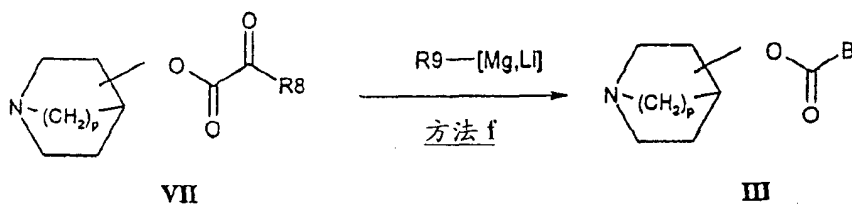


10 其中 X 可为卤素且 Y 可为卤素或磺酸酯, 可得到其中 n=0 和 A=-O-、-S-或-NR⁶ 的化合物, 其中 R⁶ 如上定义。在其它的实例中, 经已知方法从相应的通式 IV 的醇衍生物合成其中 n ≥ 1 的通式 II 化合物。

通过在以下流程中阐明的和在实验部分中详述的三种不同的方法 c、d 和 e, 可制备通式 III 化合物。



通过与相应的有机金属衍生物反应，从通式 VII 的二羧乙酸酯也可制备一些通式 III 化合物，



其中 B 为式 i) 的基团， R^8 和 R^9 如上所述和 R^{10} 为羟基。

- 5 按照以上描述的和在实验部分中详述的标准方法 c、d 和 e，从相应的二羧乙酸可制备通式 VII 化合物。其中 R^8 为 2-噻吩基或 2-咪喃基的式 VII 的二羧乙酸酯衍生物先前未见描述。

以下化合物为先前未见描述的通式 III 和 VII 化合物的实例：

- 9-甲基-9[H]-芴-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(中间体 I-1c);
 9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(中间体 I-1d);
 2-羟基二噻吩-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯(中间体 I-4a);
 氧代噻吩-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯(中间体 I-4b);
 氧代噻吩-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(中间体 I-4g);
 氧代咪喃-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(中间体 I-4e);

2-羟基-2,2-二呋喃-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(中间体 I-4d)。

式 V 化合物可以是:

在 WO 150080 中描述的 4-羟基-1-氮杂双环[2.2.1]庚烷

在 Grob, C. A.等 Helv. Chim. Acta (1958), 41, 1184-1190 中描述的 4-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷

在 Ringdahl, R. Acta Pharm Suec. (1979), 16, 281-283 中描述的并可从 CU Chemie Uetikon GmbH 市售得到的 3(R)-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷或 3(S)-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷。

以下实施例打算阐明(但不限于)以上已描述的实验方法。

经 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 证实所制备的化合物结构。使用 Varian 300 MHz 仪器记录 NMR 且化学位移表达为从内标物四甲基硅烷的百万分之一(δ)。使用 Waters 仪器上的反相层析法, 经 HPLC 测定它们的纯度, 伴随得到大于 95% 的值。在 Hewlett Packard 仪器上经电子轰击电离质谱得到分子离子。

方法-a-

10 实施例 20- 3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷, 溴化物的制备。

将 200 mg(呋喃-2-基)-羟基-苯基乙酸 1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(0.6 mmol)悬浮于 4 ml 的 CH_3CN 和 6 ml 的 CHCl_3 中。向该悬浮液中加入 0.48 ml (3 mmol)的 3-苯氧基丙基溴。在惰性气氛中, 于
15 室温下搅拌 72 h 后, 蒸发溶剂。加入乙醚并搅拌混合物。过滤得到的固体, 用乙醚洗涤几次。得到为非对映体混合物的标题化合物 0.27 g (83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.50-2.20 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.25-6.35
20 (双 dd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.70 (m,

1H); MS [M-Br]⁺: 462; mp 166°C。

方法-b-

5 实施例 51- 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐的制备。

将 60 mg (0.17 mmols)的羟基-二噻吩-2-基乙酸 1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯溶于 1 ml 的 dmsO 中。向该溶液中加入 188 mg (0.85 mmol)的 3-(萘-1-基氧基)-丙基氯。在室温下搅拌过夜后, 经用阳离子交换 Mega Bond Elut 柱(cartridge)进行固相提取纯化该混合物, 该筒预先
10 用 0.1 M NaH₂PO₄ 缓冲液调节在 pH=7.5。把反应混合物应用到柱上, 首先用 2 ml 的 DMSO 洗涤, 然后用 5 ml 的 CH₃CN 洗涤三次, 冲洗掉所有的原料。用 5 ml 在 CH₃CN:CHCl₃(2:1)中的 0.03 M TFA 溶液洗脱铵衍生物。用 300 mg 聚(4-乙烯基吡啶)中和该溶液, 过滤, 蒸发至干。

15 得到 17 mg (15%)的标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.1 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 3H), 3.2-3.6 (m, 7H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 7H), 7.85 (d, 1H), 8.2 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 534。

20 方法-c-

通过标准酯化方法, 从相应的羧酸或按照在实施例 I-1e、I-1f 和 I-1g 中描述的方法或按照在文献: FR 2012964; Iarsson, L 等. Acta Pharm. Suec. (1974), 11(3), 304-308; Nyberg, K. 等. Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596; 和 Cohen, V. I. 等. J. Pharm. Sciences (1992), 81,
25 326-329 中描述的方法, 制备通式 VI 的甲基酯衍生物。

实施例 I-1a- (呋喃-2-基)羟基苯基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备。

将 3.24 g (0.014 mols)的(呋喃-2-基)-羟基-苯基乙酸甲酯溶于 85 ml

甲苯中。向该溶液中加入 2.08 g (0.016 mols) 的 3-(R)-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷和 0.224 g (5.6 mmols) 的 HNa (60% 悬浮于矿物油中)。伴随连续除去馏出液，将混合物回流，必要时用新鲜甲苯替换 1.5 小时。用 2N HCl 酸提取冷却的混合物，用乙酸乙酯洗涤水层，用 K_2CO_3 碱化且用 $CHCl_3$ 提取。经 Na_2SO_4 干燥有机层，蒸发。在室温下冷却后，使所得到的油(3.47 g)结晶。将该固体悬浮于己烷中，过滤。得到为 2.5 g (54%) 的非对映异构体的混合物，140-142 °C；GC/MS $[M]^+$: 327； 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.20-1.70 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.45-2.80 (m, 5H), 3.10-3.30 (m, 1H), 4.8 (bs, OH), 4.90-5.0 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 2H)。

在从沸腾的乙腈中使 0.5 g 该混合物结晶四次后，得到 0.110 g 纯的非对映体(1)。从结晶母液中得到另一种非对映体(2)。(*: 构型未指定)。将非对映体 1 水解，得到为纯的对映体的(+)-2-羟基-2-苯基-2-咪喃-2-基乙酸， $[\alpha]_D^{25} = +5.6$ (c=2, EtOH)。将非对映体 2 水解，得到为纯的对映体的(-)-2-羟基-2-苯基-2-咪喃-2-基乙酸， $[\alpha]_D^{25} = -5.7$ (c=2, EtOH)。

非对映体 1: 2(*)-(咪喃-2-基)羟基苯基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.20-1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 4.8 (bs, OH), 4.90-5.0 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 2H)。

非对映体 2: 2(*)-(咪喃-2-基)羟基苯基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.20-1.70 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 5H), 3.20-3.30 (m, 1H), 4.8 (bs, OH), 4.90-5.0 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 2H)。

实施例 I-1b- 咪喃-2-羟基噻吩-2-基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备.

如在实施例 I-1a 中那样制备。得到 3.06 g (64.3%) 的非对映异构体的混合物, mp: 172°C; GC/MS [M]⁺: 333;

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.21-1.27 (m, 1H), 1.41-1.60 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.36-2.69 (m, 5H), 3.02-3.14 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 6.24-6.25 (m, 1H), 6.42-6.45 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H).

10 实施例 I-1c- 9-甲基-9[H]-芴-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备.

如在实施例 I-1a 中那样制备。得到 3.34 g 油(80%)。通过形成草酸盐(1:1)将该产物固化, mp: 186°C; MS [M 游离碱+1]⁺: 334.

草酸盐, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.43-1.55 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H),
15 1.75 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 1H), 2.92-3.15 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.89-7.91 (m, 2H).

20 实施例 I-1d- 9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备.

如在实施例 I-1a 中那样制备。得到 1.91 g 油(53%)。通过形成草酸盐(1:1)将该产物固化, mp: 152°C; MS [M 游离碱+1]⁺: 350.

草酸盐, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H),
1.64-1.81 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.71-2.76
25 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 8.0-9.8 (bs, 1H, H⁺).

实施例 I-1e- 9-甲基-9[H]-芴-9-羧酸甲酯的制备.

在 N₂ 气氛下, 于 0 和 5°C 之间, 将二异丙基氨基化锂(26.7 ml 在庚烷/四氢呋喃/乙基苯中的 2 M 溶液, 0.053 mol)加入到搅拌着的 9[H]-芴-9-羧酸(5 g, 0.0237 mol)在 THF (70 ml)中的溶液中。把混合物温热至室温并回流 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入 CH₃I (1.85 ml, 0.03 mol)在 THF (1.85 ml)中的溶液。在室温下, 搅拌混合物过夜且蒸发。向在 MeOH (70 ml)中的残余物中加入在甲醇(25 ml)中的浓硫酸(3.9 ml), 回流混合物 2 小时并蒸发。在氯仿和饱和 K₂CO₃ 溶液之间分配残余物。用氯仿再次提取水层, 合并有机层, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 蒸发至干, 得到 5.73 g 棕色的油。经柱层析法(硅胶, 己烷/乙酸乙酯 95:5)纯化该产物, 得到 4.43 g (78.5%)的纯产物, 结构经 ¹H-NMR 证实。
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 8.0 (m, 2H).

15

实施例 I-1f- 9-甲基-9[H]-咕吨-9-羧酸甲酯的制备.

如在实施例 I-1e 中那样制备。得到 2.65 g (47.2%)。
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.90 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 7.05-7.35 (m, 8H).

实施例 I-1g- 9-羟基-9[H]-咕吨-9-羧酸甲酯的制备.

在 N₂ 气氛下, 于 0 和 5°C 之间, 将二异丙基氨基化锂(20.3 ml 的 2 M 在庚烷/四氢呋喃/乙基苯中的溶液, 0.041 mol)加入到搅拌着的 7 g (0.029 mol)的 9[H]-咕吨-9-羧酸甲酯(通过标准方法制备)在 THF (70 ml)中的溶液中。在该温度下, 搅拌混合物 1 小时, 然后在 0°C 下通过 N₂ 压力加入到氧在乙醚中的干燥溶液中。30 分钟后, 加入等体积的 NaHSO₃ (40%)水溶液, 并把反应混合物温热至室温, 搅拌 30 分钟。分离两层并用乙酸乙酯提取水相两次。合并有机相, 用 NaHSO₃ (40% 水溶液)处理, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到 8.89 g 棕

25

色的固体。

用 5 g 原料重复该方法，得到 6.04 g 相同的棕色固体。

把产物合并，经柱层析法(硅胶，己烷/乙酸乙酯，90:10)纯化，得到 7.60 g (球形 Rt, 59.4%)的纯产物，结构经 $^1\text{H-NMR}$ 证实。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.5 (s, 3H), 7.0 (s, 1H, OH), 7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (m, 2H)。

方法-d-

10 实施例 I-2a- 10,11-二氢-5[H]-二苯并[a,d]环庚烷-5-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)-基酯的制备。

将 2.15 g 的 10,11-二氢-5[H]-二苯并[a,d]环庚烷-5-羧酸(9.0 mmol)溶于 40 ml 的 CHCl_3 (不含乙醇)中。在 0°C 下，把溶液冷却并加入 0.86 ml 草酰氯(9.9 mmols)和 1 滴 DMF。搅拌混合物并使之温热至室温。在该温度下 1 小时后，蒸发溶剂，并把残余物溶于 CHCl_3 中且再次
15 蒸发。把该方法重复两次。将所得到的油溶于 20 ml 甲苯中，并加入到 1.26 g (9.9 mmol)的 3-(R)-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷在 40 ml 热的甲苯中的溶液中。回流反应混合物 2 小时。冷却后，用 2 N HCl 酸提取混合物。用 K_2CO_3 碱化水层，用 CHCl_3 提取。经 Na_2SO_4 干燥有机层，蒸发至干。经柱层析法(硅胶， CHCl_3 :MeOH: NH_4OH ，95:5:0.5)
20 纯化残余物。得到 1.5 g (48%); mp: $112-113^\circ\text{C}$; CG/MS [M]: 347; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10-1.35 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 3H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 8H)。如在 Kumazawa T.等, J. Med. Chem., (1994), 37, 804-810 中
25 描述的那样，制备 10,11-二氢-5[H]-二苯并[a,d]环庚烷-5-羧酸。

实施例 I-2b- 5[H]-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)-基酯的制备。

如在实施例 I-2a 中那样制备。得到 3.12 g (71%); mp 129°C ; MS

[M+1]⁺: 346; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.90-1.10 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 3H), 2.86-2.94 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 6H), 7.49-7.51 (m, 2H).

- 5 如在 M. A. Davis 等, J. Med. Chem., (1964), Vol 7, 88-94 中描述的那样, 制备 5[H]-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酸。

实施例 I-2c- 9,10-二氢蒽-9-羧酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)-基酯的制备.

- 10 如在实施例 I-2a 中那样制备。得到 0.77 g (62.6%); mp 139°C; MS [M+1]⁺: 334; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.1-1.2 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.35-2.65 (m, 4H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.93-4.14 (dd, 2H, J=1.8 Hz, J=4.3 Hz), 4.56 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.35-7.50 (m, 4H).

- 15 如在 E. L. May 和 E. Mossettig; J. Am. Chem. Soc., (1948), Vol 70, 1077-9 中描述的那样, 制备 9,10-二氢-蒽-9-羧酸。

方法-e-

实施例 I-3 2,2-二苯基丙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备.

- 20 将 1.1 g (4.8 mmol) 的 2,2-二苯基丙酸溶于 20 ml 的 THF 中。向该溶液中加入 0.87 g (5.3 mmol) 的 1,1'-羰基二咪唑并回流混合物 1 小时。在形成 imidazolid 后, 经 TLC 监控反应。当反应完成时, 蒸发溶剂部分, 加入 0.67 g (5.3 mmol) 的 3-(R)-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷。回流反应混合物 16 h, 冷却, 用乙醚稀释并用水洗涤。用 HCl 2 N
25 提取有机层, 用 K₂CO₃ 碱化酸溶液, 并用 CHCl₃ 提取。经 Na₂SO₄ 干燥有机溶液, 蒸发至干, 得到 1.21 g (75.2%) 油, 其被鉴定为标题酯。

将 0.64 g (1.9 mmol) 的 2,2-二苯基丙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯溶于 6 ml 酮中, 并加入 0.085 g (0.95 mmol) 的草酸。在缓慢加入乙醚后, 形成白色固体。得到 0.33 g (45.6%) 的 2,2-二苯基-丙酸 1-氮

杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的草酸盐; mp: 146°C; MS [M 游离碱+1]⁺: 336。

草酸盐, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40-1.64 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-2.0 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 1H), 3.0-3.10 (m, 1H), 3.10-3.32 (m, 3H), 3.53-3.70 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 7.14-7.40 (m, 10H), 9.25 (宽带, 2H, H⁺)。

方法-f

实施例 I-4a- 2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯的制备。

从在 15 ml 的 THF 中的 220 mg (9 mmols) 的镁和 0.86 ml (9 mmols) 的 2-溴代噻吩, 制备溴化 2-噻吩基镁的溶液。把该溶液加入到溶于 20 ml 的 THF 中的 1.95 g (7 mmols) 的氧代噻吩-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯(中间体 1-4b)中。在室温下, 搅拌混合物 1 小时, 回流 1 小时, 冷却, 用饱和氯化铵溶液处理, 并用乙醚提取。除去溶剂后, 把得到的固体从乙腈中重结晶, 得到 1.45 g 白色固体(56%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 6H), 2.80-3.0 (m, 6H), 7.0 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.51 (m, 2H); MS [M+1]: 350; mp: 174 °C。

实施例 I-4b- 氧代噻吩-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯的制备。

在 0°C 下, 将草酰氯(1.5 ml, 0.017 mol)加入到氧代噻吩-2-基-乙酸(2.24 g, 0.014 mol)和二甲基甲酰胺(1 滴)在 30 ml 的氯仿(不含乙醇)中的溶液中。搅拌混合物并使之在室温下温热。1 小时后, 蒸发溶剂。把残余物溶于氯仿中, 再次蒸发。将该方法重复两次。把得到的产物溶于 CHCl₃ (30 ml)中并在 70°C 下加入到 1.1 g (0.009 mols)的 4-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷、1.8 ml 的三乙胺(0.013 mols)、0.6 g (0.9 mmols)的 N-(甲基聚苯乙烯)-4-(甲基氨基)吡啶的悬浮液中。回流混合物 1 小时, 冷却, 过滤, 用水洗涤。用稀 HCl 溶液提取标题产物,

用 CHCl_3 洗涤, 用 K_2CO_3 碱化, 并用 CHCl_3 再次提取。除去溶剂后, 得到 1.47 g (45%) 的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (dmsO): δ 2.0 (m, 6H), 2.9 (m, 6H), 7.35 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.3 (m, 1H)。

5 实施例 I-4c- (咪喃-2-基)羟基苯基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备。

在 -70°C 、于氮气氛下, 将溴化苯基镁 0.0057 mol (5.7 ml 的 1 M 溶液在 THF 中) 加入到 15 ml THF 中的 1.3 g (0.0052 mol) 的氧代咪喃-2-基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯(中间体 I-4e-)溶液中。在该温度下搅拌混合物 10 分钟, 然后温热至室温。1 小时后, 用饱和氯化铵溶液处理反应混合物, 用乙酸乙酯提取三次。合并有机相, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂后, 用乙醚处理得到的固体, 过滤, 得到 0.67 g (40%) 的产物, 经 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。如在实施例 I-1a (方法 C) 中描述的那样, 也制备该化合物。经从乙腈中结晶分离非对映体并经 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别。

实施例 I-4d- 2-羟基-2,2-二咪喃-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备。

如在实施例 I-4c 中那样, 从中间体 I-4e-和 2-咪喃基锂合成标题化合物, 按照标准方法, 用咪喃和丁基锂制备 2-咪喃基锂。得量为 380 mg (8%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.2-1.4 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.6-2.85 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.4 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 2H)。MS $[\text{M}+1]^+$: 318。

25 实施例 I-4e- 氧代咪喃-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备。

在 0°C 下, 将草酰氯(9.75 ml, 0.112 mol)加入到氧代咪喃-2-基乙酸(10 g, 0.071 mol)和二甲基甲酰胺(1 滴)在 150 ml 的氯仿(不含乙醇)中的溶液中。搅拌混合物并使之在室温下温热。5 小时后, 蒸发溶剂。

把残余物溶于氯仿中，再次蒸发。将该方法重复两次。把得到的产物溶于CHCl₃ (150 ml)中并在0℃下向其中加入3(R)-奎宁环醇(10.90 g, 0.086 mol)在CHCl₃ (150 ml)中的溶液。搅拌混合物并使之在室温下温热。在室温下15 h后，用10%碳酸钾水溶液洗涤混合物，然后用水洗涤，经Na₂SO₄干燥，蒸发，得到为深色油的标题化合物9.34 g (52.5%)。经NMR证实结构。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.70-3.10 (m, 5H), 3.30-3.45 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H)。

10

实施例 I-4f- 2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备.

如在实施例 I-4c 中所述，从中间体 I-4g 制备标题化合物。得到3 g (33%)为非对映体的混合物。在将1.5 g的该混合物从沸腾的异丙醇中结晶5次后，得到0.200 g纯的非对映体(1)。从第一份结晶母液中富集另一种非对映体(2)。将非对映体(1)水解，得到为纯的对映体的(+)-2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酸， $[\alpha]_D^{25} = +25.4$ (c=2, EtOH)。该值指定为R构型，条件是在文献(A. I. Meyers等. J. Org. Chem. (1980), 45(14), 2913)中，2(S)对映体已被描述具有 $[\alpha]_D^{25} = -20$ (c=2, EtOH)。

20

非对映体 1: 2(R)-2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.1-1.25 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.4-2.7 (m, 5H), 3.1 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.5 (m, 1H)。

25

非对映体 2: 2(S)-2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.1-1.25 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.3-2.7 (m, 5H), 3.05 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.5 (m, 1H)。

实施例 I-4g- 氧代噻吩-2-基-乙酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3(R)-基酯的制备.

在 0°C 下, 将草酰氯(1.34 ml, 0.0154 mol)加入到氧代噻吩-2-基-乙酸(2 g, 0.0128 mol)和二甲基甲酰胺(1 滴)在 30 ml 氯仿(不含乙醇)中的溶液中。搅拌混合物并使之在室温下温热。1 小时后, 蒸发溶剂。
5 将残余物溶于氯仿中, 再次蒸发。把该方法重复两次。将得到的产物溶于 CHCl₃ (30 ml)中, 并在 0°C 下向其中加入 3(R)-奎宁醇(1.95 g, 0.0154 mol)在 CHCl₃ (30 ml)中的溶液。搅拌混合物并使之在室温下温热。在室温下 1.5 h 后, 用 10%碳酸钾水溶液洗涤该混合物, 然后
10 用水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 得到 3.14 g (92.6%)为黄色油的标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40-1.50 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.90-2.0 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.70-3.05 (m, 5H), 3.30-3.40 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.10 (m, 1H)。

15 如在以下参考文献中描述的那样, 可制备式 B-C(O)OH 的其它羧酸, 它们在方法 c、d、e 或在实施例 I-1e、I-1f 和 I-1g 中尚未描述其制备(或它们的衍生物甲酯、氯化物或 imidazolidine 的合成), 且其在市场上是不能得到的。

FR 2012964

20 M. A. Davis 等; J. Med. Chem. (1963), 6, 513-516.

T. Kumazawa 等; J. Med. Chem. (1994), 37(6), 804-810.

M. A. Davis 等; J. Med. Chem. (1964), 第(7)卷, 88-94.

Sestanjk, K; Can. J. Chem., (1971), 49, 664-665.

Burtner, R.; J. Am. Chem. Soc., (1943), 65, 1582-1585

25 Heacock R. A. 等; Ann. Appl. Biol., (1958), 46(3), 352-365.

Rigaudy J.等; Bull. Soc. Chim. France, (1959), 638-43.

Ueda I. 等; Bull. Chem. Soc. Jpn; (1975), 48(8), 2306-2309.

E. L. May 等; J. Am. Chem. Soc., (1948), 70, 1077-9.

药用组合物也包括在本发明范围内, 组合物包含与药学上可接

受的载体或稀释剂混合的作为活性成分的至少一种通式(I)奎宁环衍生物。优选以适于口服给药的形式制备组合物。

可与一种或多种活性化合物混合以形成本发明组合物的药理学上可接受的载体或稀释剂为本领域所熟知的且所使用的实际赋形剂特别依组合物预定的给药方法而定。

本发明组合物优选适用于口服给药。在这种情况下,用于口服给药的组合物可采用片剂、薄膜包衣片剂、液体吸入剂、粉末吸入剂和吸入气溶胶的形式,所有形式包含一或多种本发明化合物;通过本领域熟知的方法可制备这样的制剂。

可用于组合物制备的稀释剂包括那些液体和固体稀释剂,如果需要,其与着色剂和矫味剂一起的活性成分相适配。片剂或薄膜包衣片剂可便利地包含 500-1 mg, 优选 5-300 mg 的活性成分。吸入组合物可包含 1 μ g-1,000 μ g, 优选 10-800 μ g 的活性成分。在人的治疗中,通式(I)化合物的剂量依治疗所需的作用和治疗的持续时间而定;成人剂量一般每天为 3 mg-300 mg 片剂和为每天 10 μ g-800 μ g 吸入组合物。

药理作用

以下实施例证实本发明化合物的优良药理活性。如以下描述的那样,得到人毒蕈碱性受体结合及豚鼠支气管痉挛试验中的结果。

人毒蕈碱性受体研究

按照 Waelbroek 等(1990)(1)的方法,进行 $[^3\text{H}]$ -NMS 对人毒蕈碱性受体的结合。在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下进行试验。使用来自表达人毒蕈碱性受体 Hm3 的基因的稳定转染的中国仓鼠卵巢-K1 细胞(CHO)的膜制备液。

为测定 IC_{50} , 将膜制备液悬浮于 DPBS 中以达到 Hm3 亚型的最终浓度 89 μ g/ml。将膜悬浮液与含氘化合物一起孵育 60 分钟。孵育后,经过滤分离膜部分并测定结合的放射活性。经加入 10^{-4} M 阿

托品测定非特异性结合。重复测定至少6个浓度以生成各自的置换(displacement)曲线。

化合物号	对受体 M ₃ 的结合 (IC ₅₀ nM)
阿托品	3.2
IPRATROPIUM	3.0
1	31
2	15
7	22
8	4.8
17	14
18	6.6
20	6.8
35	13
36	2.7
39	3.8
44	4.4
53	5.6
71	8.2
74	16
77	3.1
78	5
84	9.9
89	5.4
99	31
100	14

101	7.6
109	31
114	14
116	23
126	13
127	16
128	8.8
129	6.3
136	11
137	6.9
138	19
146	13

(1) M. Waelbroek, M. Tastenoy, J. Camus, J Christophe. 选择性拮抗剂对大鼠前脑四种毒蕈碱性受体(M1-M4)的结合. Mol. Pharmacol. (1990) 38:267-273

5 我们的结果显示本发明化合物对 M₃ 受体具有亲和性，其与参比化合物非常相似。

本发明的化合物优选对毒蕈碱性 M₃ 受体(HM3)，优选对人毒蕈碱性受体具有高亲和性。经例如以上描述的体外试验一般能够测量亲和水平。

10 本发明的优选化合物对 M₃ 受体具有低于 35，优选低于 25、20 或 15，更优选低于 10、8 或 5 的 IC₅₀ (nM)。

豚鼠支气管痉挛试验

15 按照 Konzett 和 Rössler (2)的方法，进行研究。将受试药物的等分试样溶液雾化且由麻醉通风换气使雄性豚鼠 (Dunkin-Hartley)吸入。给药前和给药后及几个时间点的肺气道阻力的百分比变化，测

定支气管对静脉乙酰胆碱攻击的应答。

2. Konzett H., Rössler F. Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der bronchialmuskulatur. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195; 71-74 (1940)

5 本发明的化合物抑制对乙酰胆碱的支气管痉挛应答，具有高效和长效作用。

从以上描述的结果，本领域的普通技术人员能够易于理解本发明化合物具有优良的抗毒蕈碱性活性(M₃)，因此可用于治疗其中涉及毒蕈碱性 M₃ 受体的疾病，包括：呼吸疾病例如慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘和鼻炎、泌尿性疾病例如尿失禁和神经缺乏性尿频中的尿频、神经原性膀胱、夜间遗尿症、不稳定性膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎及胃肠道疾病例如应激性肠道综合征、痉挛性结肠炎和憩室炎。

15 本发明另外提供式(I)化合物或药学上可接受的组合物，组合物包含用于经疗法治疗人或动物体特别是治疗呼吸、泌尿或胃肠道疾病的方法的式(I)化合物。

本发明另外提供式(I)化合物或药学上可接受的组合物的用途，用途包括式(I)化合物用于制备治疗呼吸、泌尿或胃肠道疾病的药物。

20 另外，式(I)化合物和包含式(I)化合物的药用组合物可用于治疗呼吸、泌尿或胃肠道疾病的方法，该方法包括给予需要这样治疗的人或动物患者有效量的式(I)化合物或包含式(I)化合物的药用组合物。

通过以下实施例将进一步阐明本发明。实施例仅作为说明给出并不构成一种限制。

25 实施例 1

3(R)-二苯基乙酰氧基-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷；溴化物

按照方法 d 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 500 mg, 81%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.72-2.18 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.0 (m,

1H), 3.23 (m, 1H), 3.59-3.88 (m, 5H), 4.0 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.1 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 12H); MS [M-Br]⁻: 456; mp 129°C.

5 实施例 2

3(R)-(2-羟基-2,2-二苯基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 280 mg, 42%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.7 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 6H), 3.9-4.1 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.8 (bs, OH), 6.95 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 12H); MS [M-Br]⁺: 472; mp 199°C.

实施例 3

3(R)-[2,2-双(4-氟苯基)-2-羟基乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 400 mg, 85%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.65 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.85-2.0 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 4H), 7.1-7.5 (m, 10H); MS [M-Br]⁺: 508; mp 253°C.

实施例 4

3(R)-[2,2-双(4-氟苯基)-2-羟基乙酰氧基]-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 300 mg, 67%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.65 (m, 1H), 1.7-1.85 (m, 1H), 1.85-2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 6H), 3.95-4.05 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.95 (s, OH), 7.1-7.5 (m, 13H); MS [M-Br]⁺: 478; mp 182°C.

实施例 5

3(R)-(2-羟基-2,2-二-对-甲苯基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 500 mg, 54%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-1.8 (m, 2H), 1.85-2.0 (m, 2H), 2.05-1.15 (m, 2H), 2.3 (s, 7H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.8 (s, OH), 6.95 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.2-7.35 (m, 6H); MS [M-Br]⁺: 500; mp 183 °C。

10 实施例 6

3(R)-(2-羟基-2,2-二-对-甲苯基乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 650 mg, 74%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-1.8 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.25 (s, 7H), 2.9-3.05 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.8 (s, OH), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.2-7.35 (m, 9H); MS [M-Br]⁺: 470; mp 144 °C。

实施例 7

20 3(R)-(2,2-二苯基丙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 e 和 a 合成标题化合物。最终步骤的产量为 250 mg, 61%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.47-1.60 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.0-2.15 (m, 4H), 2.39 (s, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (m, 12H); MS [M-Br]⁺: 470; mp 186 °C。

实施例 8

3(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步骤
5 的产量为 520 mg, 62%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.95 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.5 (m, 3H); MS [M-Br]⁺: 478; mp 220°C。

10 实施例 9

3(R)-[2(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 1 合成标题化合物。
最终步骤的产量为 10 mg, 23%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.6 (m,
15 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.05-2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.05-3.2 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.2 (s, OH), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.45-7.55 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 478。

20 实施例 10

3(R)-[2(S)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 2 合成标题化合物。
最终步骤的产量为 3 mg, 11%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-1.75 (m,
25 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.95-3.1 (m, 1H), 3.15-3.5 (m, 6H), 3.8-3.95 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H), 7.18 (s, OH), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.43-7.5 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 478。

实施例 11**3(R)-[2(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-苯基乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 1 合成标题化合物。

5 最终步骤的产量为 9 mg, 22%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45-1.55 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.9-4.0 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.25-7.4 (m, 8H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁻: 448。

10

实施例 12**3(R)-[2(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 1 合成标题化合物。

15 最终步骤的产量为 11 mg, 26%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45-1.55 (m, 1H), 1.6-1.75 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.15-3.55 (m, 6H), 3.8-3.9 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.15-7.4 (m, 9H), 7.45 (m, 2H), 7.5 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁻: 462。

20

实施例 13**3(R)-[2(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 1 合成标题化合物。

25 最终步骤的产量为 10 mg, 24%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45-1.55 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1-3.6 (m, 9H), 3.9-4.0 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.2 (s, OH), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 4H); MS [M-CF₃COO]⁻: 454。

实施例 14

3(R)-[2(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 1 合成标题化合物。

5 最终步骤的产量为 8 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45-1.6 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.8-2.05 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 3.0-3.15 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 6H), 3.8-3.95 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.2 (s, OH), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 468。

10

实施例 15

3(R)-[2(S)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 2 合成标题化合物。

15 最终步骤的产量为 7 mg, 26%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-1.75 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.95-3.1 (m, 1H), 3.15-3.5 (m, 6H), 3.8-3.95 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H), 7.18 (s, OH), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.43-7.5 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 468。

20

实施例 16

3(R)-[2(R)-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 f 和 b, 从中间体 I-4f, 非对映体 1 合成标题化合物。

25 最终步骤的产量为 11 mg, 26%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.6 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.15-3.6 (m, 5H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.2 (s, OH), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.4-7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 464。

实施例 17

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂
双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步
5 骤的产量为 240 mg, 77%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-2.0 (m, 4H),
2.27 (m, 1H), 3.05-3.55 (m, 5H), 3.88-3.98 (m, 1H), 4.0-4.10 (m, 2H),
5.21 (m, 1H), 6.23-6.31 (双峰 dd, 1H), 6.36-6.48 (m, 2H), 6.83-6.90 (dd,
1H), 6.95 (d, OH), 7.26-7.66 (m, 11H); MS [M-Br]⁺: 444; mp 99°C。

10 实施例 18

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂
双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步
骤的产量为 210 mg, 66%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.50-2.05 (m, 4H),
15 2.27 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.37-3.65 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.04 (m,
1H), 4.40 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 6.23-6.32 (双峰 dd, 1H), 6.44 (m, 1H),
6.94-7.04 (m, 4H), 7.33-7.50 (m, 7H), 7.64 (m, 1H); MS [M-Br]⁺: 448;
mp 163°C。

20 实施例 19

3(R)-[2(*)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-(2-苯氧基乙基)-1-
氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 1, 合成标题化合物。
最终步骤的产量为 11 mg, 23%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-1.80 (m,
25 2H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.15-3.65 (m, 5H), 3.68 (m, 2H),
4.0 (m, 1H), 4.40 (t, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.92-
7.04 (m, 4H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 1H); MS
[M-CF₃COO]⁺: 448。

实施例 20

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

标题化合物已描述在方法-a-中。

5

实施例 21

3(R)-[2(*)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 从中间体 I-1a, 非对映体 1, 合成标题化合物。

10 最终步骤的产量为 1.15 g, 99%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.60-2.20 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.70 (m, 1H); MS [M-Br]⁺: 462; mp 156°C。

15

实施例 22

3(R)-[2(*)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 2, 合成标题化合物。

20 最终步骤的产量为 10 mg, 20%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.50-2.20 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.70 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 462。

实施例 23

25 **3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步骤的产量为 12 mg, 13%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.25-3.55

(m, 6H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 8H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 432。

5 实施例 24

3(R)-[2(*)-(2-咪喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 1, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 40%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-1.80 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.95 (s, 1H, OH), 7.25-7.45 (m, 8H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 432。

15 实施例 25

3(R)-[2(*)-(2-咪喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 2, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 35%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.50-1.80 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.95 (s, 1H, OH), 7.25-7.45 (m, 8H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 432。

25 实施例 26

3(R)-[2(*)-(2-咪喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 1, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 10 mg, 21%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.60-1.75 (m,

2H), 1.80-2.0 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.10-3.50 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 8H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.66 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 446。

5

实施例 27

3(R)-[2(*)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 1, 合成标题化合物。
最终步骤的产量为 9 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-1.80 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 3H), 3.40-3.60 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.0-7.04 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.70 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 438。

15

实施例 28

3(R)-[2(*)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)]-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 从中间体 I-1a, 非对映体 1, 合成标题化合物。
最终步骤的产量为 9 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.60-1.75 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.10-3.45 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.66 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 452。

25

实施例 29

3(R)-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步

骤的产量为 18 mg, 20%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.05 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 3.15-3.6 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.25-7.5 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 438。

5

实施例 30

3(R)-(2-咪喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步骤的产量为 22 mg, 23%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.65-2.05 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 3.15-3.65 (m, 7H), 4.05 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 454。

15

实施例 31

3(R)-(2-咪喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-氧代-4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步骤的产量为 15.4 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.1 (m, 6H), 7.05-7.55 (m, 9H), 3.95 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.5 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.7 (dd, 2H), 8.0 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 480。

20

实施例 32

1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(2-咪喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成为非对映体混合物的标题化合物。最终步骤的产量为 100 mg, 41%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.05 (m, 4H), 2.1-2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.25-3.6 (6H), 3.9-4.1 (m, 3H),

25

5.1 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.7 (s, 1H); MS [M-Br]⁺: 520; mp 173°C。

实施例 33

5 **1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(2,2-二咪喃-2-基-2-羟基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 f 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 200 mg, 60%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-2.20 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 2.95-3.65 (m, 7H), 3.80-4.10 (m, 3H), 5.2 (m, 1H), 6.3-6.6 (m, 4H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.1 (s, OH), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 452。

实施例 34

15 **3(R)-(2,2-二咪喃-2-基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 240 mg, 60%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.85-2.10 (m, 4H), 2.30 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.44-3.80 (m, 6H), 4.10 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.95-7.05 (m, 5H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 454; mp 98°C。

20

实施例 35

25 **3(R)-(2,2-二咪喃-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 280 mg, 83%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.06 (m, 4H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.20-3.65 (m, 7H), 3.90-4.10 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.95-7.05 (m, 5H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.50 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 468; mp 148°C。

实施例 36

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 180 mg, 59%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (4H, m), 2.35 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.55 (m, 3H); MS [M-Br]⁺: 454; mp 216°C。

实施例 37

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 450 mg, 58%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.8-2.1 (m, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 7H), 4.2 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.1 (bs, OH), 6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H); MS [M-Br]⁺: 468; mp 64°C。

实施例 38

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 260 mg, 34%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.8-2.05 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 3.55-3.95 (m, 5H), 4.15-4.5 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 5.9 (s, OH), 6.15 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.9-7.05 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.2-7.45 (m, 7H); MS [M-Br]⁺: 466; mp 124°C。

实施例 39

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 320 mg,

40%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.6-2.0 (m, 8H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 7H), 4.2 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.05 (bs, OH), 6.95 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H); MS [M-Br]⁺: 482; mp 64 °C。

5 实施例 40

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-氧代-4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.0 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 3.15-3.55 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 496。

实施例 41

15 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯基氨基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 14%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.0 (m, 5H), 2.3 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 9H), 3.9 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.65 (t, 1H), 6.55 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.1 (t, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 483。

20

实施例 42

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(甲基苯基氨基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

25 按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 20 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 6H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2-3.45 (m, 8H), 3.95 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 497。

实施例 43

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯硫基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 800 mg,
5 83%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-1.9 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 2.95 (t, 2H),
3.05 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.15
(m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.5 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 500。

实施例 44

10 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 490 mg,
90%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.1 (m, 2H),
2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 4.0 (m, 3H), 5.15 (m, 1H), 6.9 (m,
15 3H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-Br]⁺:
484; mp 227°C。

实施例 45

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-邻-甲苯基氧基丙基)-1-
氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg,
18%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.0 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 5H), 2.3 (m,
1H), 3.15-3.5 (m, 7H), 3.9-4.05 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.9 (d,
1H), 7.0 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 498。

25

实施例 46

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(2,4,6-三甲基苯氧基)丙
基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 22 mg,

20%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 9H), 2.35 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 7H), 3.7 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 526.

5

实施例 47

1-[3-(2-叔丁基-6-甲基苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg, 16%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.3 (s, 9H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 7H), 3.8 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.9-7.15 (m, 7H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 554.

15

实施例 48

1-[3-(联苯基-4-基氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 22 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 4.1 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (m, 4H); MS [M-CF₃COO]⁺: 560.

20

实施例 49

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)-丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 23 mg, 21%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7 (m, 6H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 3.15-3.5 (m, 7H), 3.95 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.65 (m, 2H),

25

6.95 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 538。

实施例 50

5 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(萘-2-基氧基)丙基]-1-氮
鎓双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 17 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.0 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 10 2H), 7.15 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.85 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 534。

实施例 51

15 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮
鎓双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

标题化合物已经被描述于方法-b-中。

实施例 52

20 1-[3-(2-氯代苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-
氮鎓双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 20 mg, 18%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.25 (m, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 519。
25

实施例 53

1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮
鎓双环[2.2.2]辛烷; 氯化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 180 mg,
5 59%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.2 (m,
1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m,
4H), 7.15 (m, 4H), 7.55 (m, 3H); MS [M-Cl]⁺: 502; mp 160°C。

实施例 54

10 1-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-
氮鎓双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg,
13%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.35 (m,
1H), 3.2 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.1 (t, 2H), 5.15 (m,
15 1H), 7.05 (m, 3H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 3H); MS [M-
CF₃COO]⁺: 520。

实施例 55

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(3-三氟甲基苯氧基)丙
基]-1-氮鎓双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg,
17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.1 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.2 (m,
1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m,
2H), 7.2 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 4H); MS [M-CF₃COO]⁺:
25 552。

实施例 56

1-[3-(3-氰基苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg, 5 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.1 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 4H); MS [M-CF₃COO]⁺: 509。

10 实施例 57

1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 180 mg, 53%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.2 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 15 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.8 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 509; mp 158°C。

实施例 58

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(3-甲氧基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg, 18%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 25 6.55 (m, 3H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.55 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 514。

实施例 59

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]-
1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg,
5 13%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.2 (m,
1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.9 (s,
4H), 7.0 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 514。

实施例 60

10 1-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-
基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg,
17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 7H), 2.3 (m, 1H), 3.15 (m,
1H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.9-4.0 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.4 (d,
15 1H), 6.65 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 3H); MS
[M-CF₃COO]⁺: 528。

实施例 61

20 1-[3-(2-氨基甲酰基苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧
基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg,
16%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m,
1H), 3.15 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.25 (m,
1H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.4-7.6 (m, 6H), 7.7 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺:
25 527。

实施例 62

1-[3-(3-二甲基氨基苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg, 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.1-3.5 (m, 7H), 3.85-4.0 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 527。

10 实施例 63

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 22 mg, 20%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.5 (m, 3H), 8.15 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 529。

实施例 64

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(3-硝基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg, 16%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.2 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.15-3.55 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.6 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.85 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 529。

实施例 65

1-[3-(4-乙酰基氨基苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg, 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.0 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.9-4.0 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 5H), 9.8 (s, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 541。

10 实施例 66

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(3-甲氧基羰基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg, 16%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.2 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.1 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.45-7.6 (m, 6H); MS [M-CF₃COO]⁺: 542。

实施例 67

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-{3-[4-(3-羟基丙基)苯氧基]丙基}-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 13%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-2.15 (m, 8H), 2.3 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 9H), 3.85-4.0 (m, 3H), 4.45 (t, OH), 5.25 (m, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.5 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 542。

实施例 68

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(2-羟基甲基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.2 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.1-3.5 (m, 7H), 3.9-4.05 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 5.0 (t, OH), 5.15 (m, 1H), 6.9-7.05 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 514。

实施例 69

10 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(3-羟基甲基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.2 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.15-3.5 (m, 7H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.45 (d, 2H), 5.25 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 15 6.9 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 514。

实施例 70

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(4-羟基甲基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 17 mg, 16%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.2 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.15-3.55 (m, 7H), 3.9-4.05 (m, 3H), 4.4 (d, 2H), 5.1 (t, OH), 5.25 (t, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 514。

实施例 71

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(2-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 24 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.95 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.7-6.85 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 8.85 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 500。

10 实施例 72

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(4-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.1 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.95 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (t, 3H), 9.0 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 500。

实施例 73

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.15 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.9-4.0 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.9-6.0 (m, 3H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 9.45 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 500。

实施例 74

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂双
环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 21 mg,
5 22%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-
2.15 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.05-3.2 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 4H), 3.8-3.95 (m,
3H), 5.2 (m, 1H), 6.05 (t, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0 (t, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.55
(m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 457。

10 实施例 75

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-氧代-4-噻吩-2-基丁基)-
1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg,
17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-1.85 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.3
15 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 3.15-3.55 (m, 7H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (t,
2H), 7.4 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H);
MS [M-CF₃COO]⁺: 502。

实施例 76

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[3-(1-甲基-[1H]-咪唑-2-基
硫烷基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 26 mg,
25%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.3 (m,
1H), 3.25-3.5 (m, 7H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 5.2 (m, 1H),
25 7.0 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺:
504。

实施例 77

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双
环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 430 mg,
5 54%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.15-3.3
(m, 4H), 3.35-3.55 (m, 5H), 3.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.15
(m, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 460; mp 206°C。

实施例 78

10 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双
环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 600 mg,
77%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6-1.8 (m, 2H), 1.85-2.1 (m, 4H), 2.3
(m, 1H), 2.8 (t, 2H), 3.1-3.5 (m, 7H), 3.9 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.9-7.05
15 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 3H); MS [M-Br]⁺: 474; mp 138
°C。

实施例 79

20 1-[3-(苯并噻唑-2-基氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧
基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 23 mg,
21%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.1 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.15 (m,
1H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (t, 2H),
7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.7 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺:
25 541。

实施例 80

1-(3-苄氧基丙基)-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg,
5 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.3 (m, 1H),
3.1-3.4 (m, 7H), 3.5 (t, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 5.2 (m, 1H), 7.0 (m,
2H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 498。

实施例 81

10 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[6-(4-苯基丁氧基)己基]-1-
氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 560 mg,
60%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.2-1.75 (m, 16H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.4 (m,
1H), 2.6 (t, 2H), 3.3-3.75 (m, 11H), 4.2 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 6.0 (bs, OH),
15 6.95 (m, 2H), 7.15-7.3 (m, 9H); MS [M-Br]⁺: 582。

实施例 82

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-苯氧基丁基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

20 按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 240 mg,
30%。¹H-NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): δ 1.8-1.95 (m, 6H), 2.1 (m, 2H),
2.45 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 6H), 4.0 (t, 2H), 4.15 (m, 1H),
5.15 (m, 1H), 6.7 (s, OH), 6.9 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (m, 5H); MS
[M-Br]⁺: 498; mp 161 °C。

25

实施例 83

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 380 mg,

50%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.85 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.6-4.1 (m, 7H), 4.35 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.0 (bs, OH), 6.9 (m, 4H), 7.0 (t, 1H), 7.1 (dd, 2H), 7.2 (dd, 2H), 7.3 (t, 2H); MS [M-Br]⁺: 470; mp 48 °C。

5

实施例 84

1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 17 mg,
10 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 3.2-3.55 (m, 7H), 3.85 (m, 2H), 4.5 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.0 (t, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 3H); MS [M-CF₃COO]⁺: 484。

实施例 85

15 3(S)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苄氧基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 600 mg,
54%。¹H-NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): δ 1.85-2.3 (m, 6H), 2.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.5-3.7 (m, 5H), 4.05 (t, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.25 (m,
20 1H), 6.85 (d, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 484; mp 230 °C。

实施例 86

25 4-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苄氧基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 f 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 290 mg,
60%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.15 (m, 2H), 2.35 (m, 6H), 3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 6H), 4.05 (t, 2H), 6.9-7.05 (m, 5H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.55 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 484; mp 168 °C。

实施例 87

4-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 f 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 260 mg, 57%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.35 (m, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.75 (m, 6H), 7.0 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.55 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 454; mp 195°C。

实施例 88

1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 390 mg, 92%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.20 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (bs, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 6H), 3.95-4.10 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 5H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.50 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 482; mp 170°C。

实施例 89

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 300 mg, 76%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.6 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.75 (s, OH), 6.95 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 484; mp 219°C。

实施例 90

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 300 mg, 77%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.6 (m, 1H), 1.6-1.75 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 3.05-3.5 (m, 7H), 3.8-3.95 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.75 (s, OH), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 5H); MS [M-Br]⁺: 474; mp 192 °C。

10 实施例 91

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基-乙酰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 63 mg, 48%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.7 (m, 1H), 1.7-1.85 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.15-3.6 (m, 7H), 3.9-4.0 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.8 (s, OH), 7.1 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 454。

实施例 92

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基-乙酰氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 75 mg, 55%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-2.0 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.05-3.6 (m, 8H), 3.8-3.9 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.75 (s, OH), 7.1 (d, 2H), 7.2-7.35 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 468。

实施例 93

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 68 mg,
48%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.8 (m, 6H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.25
(m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.15-3.45 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 5.15
(m, 1H), 6.75 (s, OH), 7.1 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 2H),
7.5 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁻: 482。

10 实施例 94

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双
环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 65 mg,
49%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-1.65 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H),
1.85-2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1-3.6 (m, 9H), 3.95 (m, 1H), 5.2 (m,
1H), 6.75 (s, OH), 7.0 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.5 (m, 2H);
MS [M-CF₃COO]⁺: 460。

实施例 95

20 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(4-苯氧基丁基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 63 mg,
43%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.5-2.0 (m, 8H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H),
3.2-3.5 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.75 (s, OH),
6.95 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.5 (m,
2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 498。

实施例 96

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 72 mg,
5 52%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-1.65 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H),
1.85-2.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.2-3.6 (m, 5H), 3.7 (m, 2H), 4.05 (m,
1H), 4.4 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.75 (s, OH), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.1 (d,
2H), 7.3-7.5 (m, 6H); MS [M-CF₃COO]⁺: 470。

10 实施例 97

1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-氮杂
双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 79 mg,
15 54%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55-1.65 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H),
1.85-2.0 (m, 2H), 2.05-2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.25-
3.55 (m, 6H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.75 (s, OH),
6.95 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺:
502。

20 实施例 98

3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-3-基乙酰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 24 mg,
25 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.8-2.05 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 3.15 (m,
1H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.35 (m,
1H), 6.75 (s, OH), 6.85 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.55 (m,
4H); MS [M-CF₃COO]⁺: 502。

实施例 99

1-(3-苯基烯丙基)-3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 400 mg, 93%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.35-1.50 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 3.20-3.50 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.0 (dd, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.80-6.90 (d, 1H), 6.85 (s, OH), 7.20-7.50 (m, 7H), 7.60 (m, 4H), 7.80 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 452; mp 146°C。

10

实施例 100

3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 690 mg, 83%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.47 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.1 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 6.97 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.85 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 470; mp 108°C。

15

20 实施例 101

3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 170 mg, 74%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 440; mp 118°C。

25

实施例 102**3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]****辛烷; 溴化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 460 mg, 96%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.42 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.25-3.60 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.85 (s, 1H, OH), 6.97 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.20-7.45 (m, 6H), 7.55-7.60 (t, 2H), 7.80 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 456; mp 140°C。

10

实施例 103**3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-(4-氧代-4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 15 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.25-3.4 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.35 (t, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.55-7.7 (m, 5H), 7.85 (d, 2H), 8.0 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 482。

15

实施例 104**1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 氯化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 440 mg, 94%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.7-1.95 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.2-3.4 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 6.95 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 488; mp 142°C。

25

实施例 105

1-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-羟基-9[H]-茛-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 13%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 3H), 2.1 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.2-3.4 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.4 (m, 4H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 506。

实施例 106

3(R)-(9-羟基-9[H]-茛-9-羰氧基)-1-(3-苯基氨基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 6H), 3.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.6 (t, NH), 6.55 (m, 3H), 6.85 (s, OH), 7.1 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.8 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 469。

实施例 107

3(R)-(9-羟基-9[H]-茛-9-羰氧基)-1-[3-(4-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 15 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.25-3.4 (m, 5H), 3.8-3.9 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.85 (s, OH), 7.35 (t, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 9.0 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 486。

实施例 108

1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(9-羟基-9[H]-芴-9-羧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 470 mg, 96%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.15-3.5 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.3-7.5 (m, 9H), 7.55 (m, 2H), 7.8 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 470; mp 86°C。

10 实施例 109

3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羧基)-1-(3-噻吩基-2-基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 180 mg, 70%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.37 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.85 (s, 1H, OH), 6.95-7.0 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.85 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 460; mp 140°C。

20 实施例 110

3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 80 mg, 40%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.35 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.55 (dd, 2H), 7.85 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 454。

实施例 111

3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羧氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 74 mg, 35%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.35 (m, 1H), 1.45-1.65 (m, 5H), 1.7-1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.15-3.45 (m, 5H), 3.75 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.20 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.55-7.6 (dd, 2H), 7.85 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 468。

10

实施例 112

3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羧氧基)-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 79 mg, 39%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 7.0 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.45-7.5 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 446。

15

20 实施例 113

3(R)-(9-羟基-9H-芴-9-羧氧基)-1-(4-苯氧基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 72 mg, 33%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.55-1.9 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.15-3.5 (m, 7H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.85 (s, OH), 6.95 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.6 (dd, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 484。

25

实施例 114

**3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 200 mg,
5 76%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.54 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.76 (s,
3H), 2.13 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 4.05
(dd, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.26-7.46 (m, 7H),
7.58-7.65 (m, 3H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H); MS [M-Br]⁺:
450; mp 234°C。

10

实施例 115

**3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 210 mg,
15 66%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.60-2.0 (m, 3H), 1.76 (s,
3H), 2.12 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.40-3.80 (m, 6H), 4.0 (m, 1H),
4.41 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 7.27-7.46 (m, 6H), 7.63-
7.71 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 454; mp 202°C。

20

实施例 116

**3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物**

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 210 mg,
25 61%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.60-2.0 (m, 3H), 1.78 (s,
3H), 2.0-2.20 (m, 3H), 3.0-3.10 (m, 1H), 3.25-3.53 (m, 6H), 3.86 (m, 1H),
4.03 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.95-7.0 (m, 3H), 7.30-7.48 (m, 6H), 7.65-
7.92 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 468; mp 204°C。

实施例 117

3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 4H), 3.25-3.55 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 9H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 438。

10 实施例 118

3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-(4-氧代-4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-2.05 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.1-3.5 (m, 8H), 3.85 (m, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.55 (t, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.0 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 480。

实施例 119

20 1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-甲基-9[H]-芴-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 23 mg, 23%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 486。

实施例 120

1-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-甲基-9[H]-茛-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 20 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.05-2.2 (m, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.1 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.2-7.5 (m, 6H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 504.

10 实施例 121

3(R)-(9-甲基-9[H]-茛-9-羧氧基)-1-(3-苯基氨基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg, 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.15-3.45 (m, 6H), 3.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.65 (t, NH), 6.6 (m, 3H), 7.1 (t, 2H), 7.35-7.55 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 467.

实施例 122

20 1-[3-(4-羟基苯氧基)丙基]-3(R)-(9-甲基-9[H]-茛-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 22 mg, 22%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.9 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.0-2.15 (m, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.25-3.5 (m, 6H), 3.8-3.95 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 9.0 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 484.

实施例 123

1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(9-甲基-9[H]-茚-9-羧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 17 mg, 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3-3.55 (m, 6H), 3.8-3.95 (m, 3H), 4.5 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 9H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.9 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 468。

10 实施例 124

3(R)-(9,10-二氢蒽-9-羧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 420 mg, 89%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.25-3.60 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.95-4.15 (dd, 2H, J₁=1.8 Hz, J₂=4.2 Hz), 5.02 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 11H), 7.48-7.55 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 438; mp 216°C。

实施例 125

20 3(R)-(9,10-二氢蒽-9-羧基)-1-(3-苄氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 450 mg, 82%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.56 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.80 (m, 1H), 3.94-4.14 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.94-7.0 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 468; mp 157°C。

实施例 126

1-(4-苯基丁基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 83 mg, 21%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.50-2.0 (m, 8H), 2.15 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.05-3.65 (m, 7H), 3.80 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.10-7.45 (m, 11H), 7.45-7.60 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 468; mp 95°C。

实施例 127

10 1-(2-苯氧基乙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 300 mg, 73%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.70-2.0 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 3.20-3.80 (m, 7H), 4.0 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.0-7.10 (m, 7H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 456; mp 200°C。

实施例 128

20 1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 350 mg, 83%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.70-2.0 (m, 4H), 2.0-2.25 (m, 3H), 3.15-3.65 (m, 7H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.40-7.60 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 470; mp 184°C。

实施例 129

1-苯乙基-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 100 mg,

44%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.9-3.05 (m, 2H), 3.15-3.6 (m, 7H), 3.85 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 7.15-7.55 (m, 13H); MS [M-Br]⁺: 440。

5 实施例 130

1-(4-氧代-4-苯基丁基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.05 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 3.1-3.55 (m, 9H), 3.8 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.35 (t, 2H), 7.45-7.6 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 8.0 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 482。

实施例 131

15 1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 18 mg, 18%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.1 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 3.1-3.5 (m, 7H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.4 (t, 2H), 7.5 (dd, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 488。

20

实施例 132

1-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 14%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-1.95 (m, 4H), 2.05-2.2 (m, 3H), 3.1-3.55 (m, 7H), 3.8 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.1-7.55 (m, 10H); MS [M-CF₃COO]⁺: 506。

实施例 133

1-(3-苯基氨基丙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 17 mg, 17%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-2.0 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 9H), 1.75 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 6.65 (t, NH), 6.55 (m, 3H), 7.05-7.3 (m, 6H), 7.35-7.55 (m, 4H); MS [M-CF₃COO]⁺: 469。

实施例 134

10 1-[3-(4-羟基苯氧基)丙基]-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 21 mg, 20%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.7-2.1 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 3.1-3.5 (m, 7H), 3.7-3.95 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.75 (d, 15 2H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.35-7.55 (m, 4H), 9.0 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 486。

实施例 135

20 1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 16%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.65-1.95 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 3.1-3.9 (m, 10H), 4.5 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.3-7.5 (m, 7H), 7.55 (t, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 470。

25

实施例 136

3(R)-(9-羟基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 340 mg,

71%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 5H), 3.80 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 7H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 486; mp 219°C。

5

实施例 137

3(R)-(9-羟基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷;
溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 290 mg,
10 64%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.32 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 5H), 3.82 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 456; mp 221°C。

15

实施例 138

3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 310 mg,
20 97%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 476; mp 111°C。

25

实施例 139

3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷;
三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 85 mg,
41%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m,

2H), 2.05 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.05-3.75 (m, 7H), 5.05 (m, 1H), 7.1-7.45 (m, 12H), 7.65-7.70 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 470.

实施例 140

5 **3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 84 mg, 38%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.4-1.85 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.05-3.4 (m, 6H), 3.7 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 10H), 7.4 (m, 1H), 7.65 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 484.

实施例 141

15 **3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(2-噻吩-2-基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 81 mg, 39%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.95-7.0 (m, 2H), 7.15-7.3 (m, 5H), 7.45 (m, 3H), 7.65 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 462.

实施例 142

25 **3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(4-苯氧基丁基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 83 mg, 37%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.3 (m, 1H), 1.5-1.9 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.1-3.45 (m, 7H), 3.75 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.95-7.0 (m, 3H), 7.15-7.45 (m, 9H), 7.65 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 500.

实施例 143

3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 102 mg, 48%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.3 (m, 1H), 1.55-1.95 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.35-3.65 (m, 5H), 3.9 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.3-7.45 (m, 4H), 7.6 (t, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 472。

实施例 144

1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 99 mg, 44%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.3 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 5H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (t, 2H), 7.65 (t, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 504。

实施例 145

3(R)-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 25 mg, 12%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.25-1.30 (m, 1H), 1.55-1.95 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 3.75-3.8 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.05-7.50 (m, 8H), 7.60 (m, 4H); MS [M-CF₃COO]⁺: 468。

实施例 146

3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 110 mg。

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 3H), 1.8 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.25-3.5 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.95-7.0 (m, 3H), 7.15-7.2 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); MS [M-Br]⁺: 484; mp 195°C。

10

实施例 147

3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg,

15 20%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.8-2.95 (m, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.3-3.5 (m, 5H), 4.9 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.25-7.4 (m, 7H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); MS [M-CF₃COO]⁺: 454。

20

实施例 148

3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 24 mg,

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.4-3.65 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.05 (t, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 6H); MS [M-CF₃COO]⁺: 470。

实施例 149

**3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(4-氧代-4-苯基丁基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg,
5 19%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.95 (m,
7H), 2.15 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.85
(m, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.35 (t, 2H), 7.45-7.6 (m, 4H), 7.7 (t,
1H), 8.0 (d, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 496。

实施例 150

**1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 25 mg,
24%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.95 (m,
15 2H), 1.9 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (d, 1H),
3.25-3.5 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.95 (m, 2H),
7.15 (m, 6H), 7.35 (t, 2H), 7.5 (dd, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 502。

实施例 151

**1-[3-(2,4-二氟苯氧基)丙基]-3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂
双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg,
15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.95 (m,
2H), 1.9 (s, 3H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (d, 1H), 7.05 (t, 1H),
25 7.1-7.4 (m, 8H), 7.5 (dd, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 520。

实施例 152

3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-(3-苯基氨基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 16 mg, 15%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.35 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 3H), 3.1-3.4 (m, 6H), 3.75 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 6.55 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 6H), 7.3 (m, 2H), 7.45 (t, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 483。

实施例 153

1-[3-(4-羟基苯氧基)丙基]-3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 19 mg, 18%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.75-2.05 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.25-3.5 (m, 5H), 3.8-3.95 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 6.65-6.8 (m, 4H), 7.2 (m, 4H), 7.35 (t, 2H), 7.5 (m, 2H), 9.0 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 500。

实施例 154

1-(2-苄氧基乙基)-3(R)-(9-甲基-9[H]-咕吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 c 和 b, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 14 mg, 14%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 6H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.5 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.3-7.5 (m, 9H); MS [M-CF₃COO]⁺: 484。

实施例 155

1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(9[H]-噻吨-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷;
溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 323 mg,
5 50%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m,
2H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 5H),
3.80 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.6 (s, 1H), 6.94-7.0 (m, 3H), 7.22-
7.41 (m, 6H), 7.45-7.64 (m, 4H); MS [M-Br]⁺: 486; mp 157°C。

10 实施例 156

1-(3-苯基烯丙基)-3(R)-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰氧基)-
1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 250 mg,
94%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.50-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.90
15 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.90-3.20 (m, 3H), 3.50 (d, 1H),
3.60-3.90 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.35-4.60 (双 dd, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.15
(s, 1H), 6.05 (dd, 1H), 6.90-7.0 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 11H); MS [M-Br]⁺:
464; mp 132°C。

20 实施例 157

1-(3-苯氧基丙基)-3(R)-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰氧基)-
1-氮杂双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 290 mg,
94%。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45-1.60 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.80-
25 2.0 (m, 2H), 2.0-2.20 (m, 3H), 2.80-3.0 (m, 3H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.30-
3.45 (d, 1H), 3.45-3.80 (m, 5H), 3.85-4.0 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (m,
1H), 5.20 (s, 1H), 6.80-6.90 (d, 2H), 6.90-7.0 (t, 1H), 7.10-7.30 (m, 8H),
7.40 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 482; mp 182°C。

实施例 158

3(R)-(5[H]-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双
环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 180 mg,
5 56%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H),
1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.25-3.45 (m, 5H),
3.8 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.9-7.1 (m, 5H), 7.3-
7.5 (m, 9H), 7.55 (d, 2H); MS [M-Br]⁺: 480; mp 111 °C。

10 实施例 159

3(R)-(5[H]-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧氧基)-1-苯乙基-1-氮杂双环[2.2.2]
辛烷; 溴化物

按照方法 d 和 a, 合成标题化合物。最终步骤的产量为 210 mg,
15 68%。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 1H),
2.85-3.1 (m, 4H), 3.3-3.5 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.45 (s,
1H), 7.05 (m, 2H), 7.25-7.5 (m, 11H), 7.55 (m, 2H); MS [M-Br]⁺: 450; mp
248 °C。

实施例 160-164 阐明本发明的药用组合物和它们的制备方法。

20 实施例 160

药用组合物的制备: 片剂

制剂:

本发明的化合物	5.0 mg
乳糖	113.6 mg
微晶纤维素	28.4 mg
轻二氧化硅	1.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

使用混合机, 将 15 g 本发明化合物与 340.8 g 乳糖和 85.2 g 微晶

纤维素混合。使用滚压机使混合物经受模压，得到饼样压实的物料。使用锤磨机，把饼样压实的物料研磨成粉，通过 20 目筛筛分粉状物料。将一份 4.5 g 轻二氧化硅和 4.5 g 硬脂酸镁加入到已筛分的物料中，混合。将混合的产物经受配有直径 7.5 mm 冲模/冲压系统的压片机，由此得到 3,000 片，每片重 150 mg。

实施例 161

药用组合物的制备：包衣片剂

制剂：

本发明组合物.....	5.0 mg
乳糖.....	95.2 mg
玉米淀粉.....	40.8 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K25.....	7.5 mg
硬脂酸镁.....	1.5 mg
羟基丙基纤维素.....	2.3 mg
聚乙二醇 6000.....	0.4 mg
二氧化钛.....	1.1 mg
纯滑石粉.....	0.7 mg

10

使用流化床制粒机，将 15 g 本发明化合物与 285.6 g 乳糖和 122.4 g 玉米淀粉混合。另外，将 22.5 g 聚乙烯吡咯烷酮溶于 127.5 g 水中，制备粘合溶液。使用流化床制粒机，将粘合溶液喷雾到以上混合物中，得到颗粒。将一份 4.5 g 硬脂酸镁加入到已得到的颗粒中，混合。将得到的混合物经受配有直径 6.5 mm 冲模/冲压两面凹的系统的压片机，结果得到 3,000 片，每片重 150 mg。

15

另外，通过将 6.9 g 羟基丙基甲基纤维素 2910、1.2 g 聚乙二醇 6000、3.3 g 二氧化钛和 2.1 g 纯滑石粉悬浮于 72.6 g 水中，制备包衣溶液。使用高速包衣机(High Coated)，用包衣溶液包衣以上制备的

3,000 片剂, 得到薄膜包衣片剂, 每片重 154.5 mg。

实施例 162

药用组合物的制备: 液体吸入剂

5 制剂:

本发明组合物.....	400 μ g
生理盐水.....	1 ml

将 40 mg 份本发明化合物溶于 90 ml 生理盐水中, 用相同的盐水溶液将溶液调至总体积 100 ml, 以 1 ml 份分散于 1 ml 容积的安瓿中, 然后在 115°C 下灭菌 30 分钟, 得到液体吸入剂。

10

实施例 163

药用组合物的制备: 粉末吸入剂

制剂:

本发明组合物.....	200 μ g
乳糖.....	4,000 μ g

15 将 20 g 份本发明化合物与 400 g 乳糖均匀混合, 将 200 mg 份混合物填充至外用的粉末吸入器中以产生粉末吸入剂。

实施例 164

药用组合物的制备: 吸入气溶胶

20 制剂:

本发明组合物.....	200 μ g
脱水(无水)乙醇 USP.....	8,400 μ g
1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134A).....	46,810 μ g

通过将 0.0480 g 本发明化合物溶于 2.0160 g 乙醇中, 制备活性

成分浓缩液。将浓缩液加入到合适的填充装置中。把活性成分浓缩液分散于气溶胶容器中，用氮气或 HFC-134A 蒸汽(清洗成分应不含大于 1 ppm 的氧)清洗容器的液面上空间且用阀密封。然后将 11.2344 g 的 HFC-134A 抛射剂加压填充到密封容器中。