



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102089304 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 08

(21) 申请号 200880130342. 8

代理人 陈桢

(22) 申请日 2008. 05. 13

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日
2011. 01. 13

C07D 453/02 (2006. 01)

A61K 31/439 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/001647 2008. 05. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02009/138707 EN 2009. 11. 19

(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

申请人 帕尔梅根治疗 (协同) 有限公司

(72) 发明人 罗南 . L. 福特 安德鲁 . N. 马瑟
安东尼奥 . 梅特 理查德 . J. 布尔
伊莉莎白 . A. 斯基德莫尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

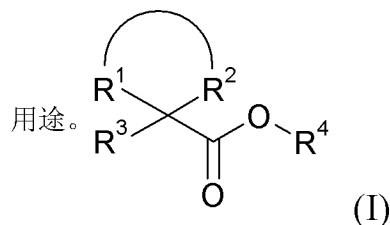
权利要求书 6 页 说明书 80 页 附图 1 页

(54) 发明名称

作为 M3 毒蕈碱性受体拮抗剂的奎宁环衍生物

(57) 摘要

本发明提供了题述的式 (I) 的化合物、含有所述化合物的药物组合物以及制备所述药物组合物的方法, 其中 R⁴ 为 N- 取代的奎宁环 (I)。本发明也披露了上述物质在用于治疗经 M3 毒蕈碱性受体介导的病症诸如慢性阻塞性肺病的疗法中的



1. 选自下述的化合物：

(R)-1-[(6-甲基-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(6-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-哒嗪-3-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-(苯并[d]异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-(哒嗪-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(3-甲基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(3-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(5-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-(苯并[d]异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羰基氧基]-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羰基氧基]-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(5-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-[(2-甲基-吡啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X；

(R)-1-苯基氨基甲酰基甲基-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(2-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(2,3-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(哒嗪-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(5-氟-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙基]-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(6-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(邻甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(2-(吡嗪-2-基)-乙基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(S)-1-(3-苯氧基-丙基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[[2-(3-氟-苯氧基)-乙基氨基甲酰基]-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(3,5-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[2-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-(2-苯乙基氧基-乙基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[(甲基-苯基-氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

(R)-1-[3-(4-氰基-苯氧基)-丙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环

[2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(2,5-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[2-(4-氰基-苄基氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(4-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(对甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(间甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-(噁唑-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(6-甲基-哒嗪-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(5-氰基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(3-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(3-氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡嗪-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-([1,2,4]噻二唑-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{3-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-丙基}-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

(R)-1-[(2-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

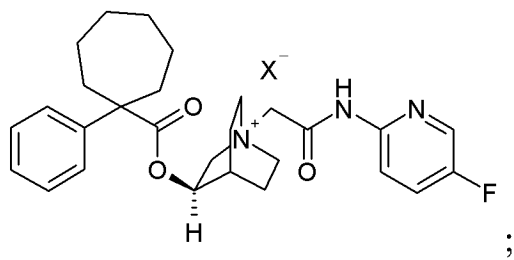
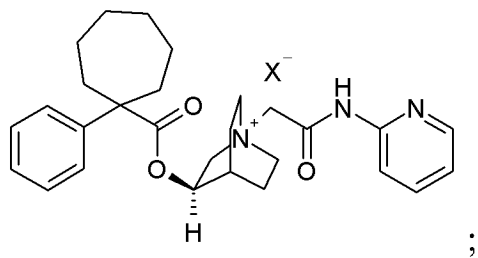
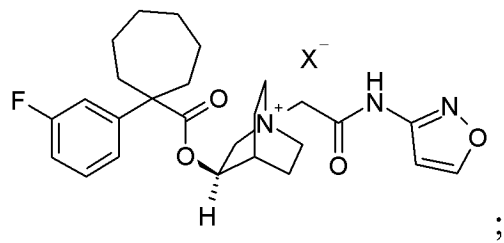
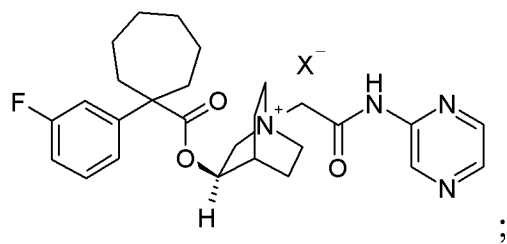
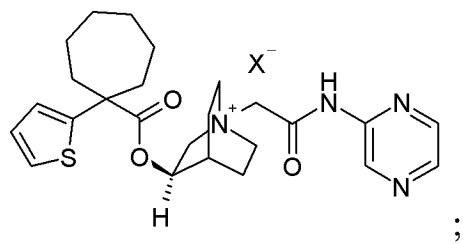
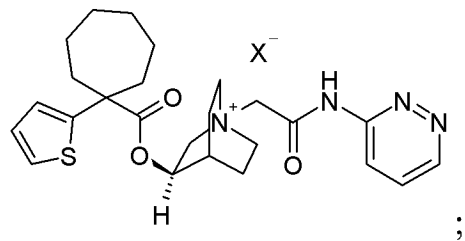
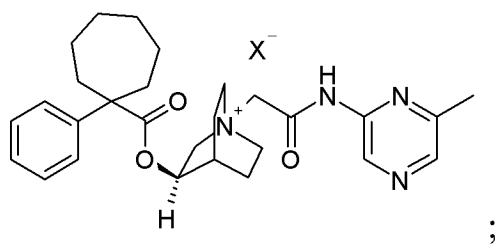
(R)-1-[(6-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷 X;

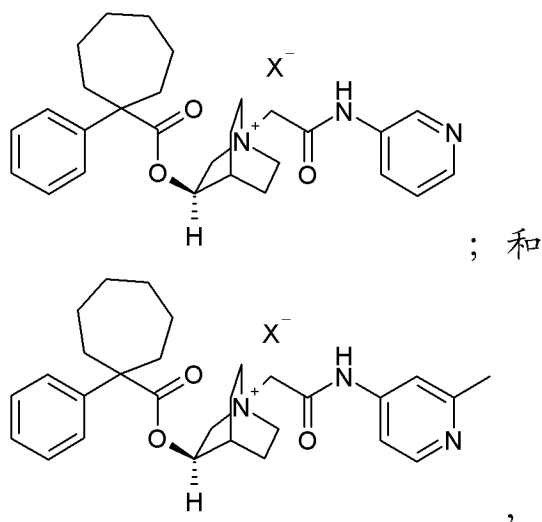
(R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-{2-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;和

(R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(3-(吡啶-4-基)-丙基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X,

其中X表示一元酸或多元酸的药用阴离子。

2. 权利要求1的化合物,选自:





其中 X 表示一元酸或多元酸的药用阴离子。

3. 一种药物组合物,其包含权利要求1或权利要求2的化合物以及结合有药用辅料、稀释剂或载体。

4. 一种制备权利要求3的药物组合物的方法,其包括将权利要求1或权利要求2的化合物与药用辅料、稀释剂或载体混合。

5. 权利要求1或权利要求2的化合物,其用于治疗。

6. 权利要求1或权利要求2的化合物在制备用于治疗慢性阻塞性肺病的药物中的用途。

7. 一种治疗温血动物诸如人类的慢性阻塞性肺病的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物给药有效量的权利要求1或权利要求2的化合物。

8. 一种药物产品,其包含第一活性成分和至少一种其它活性成分的组合,其中所述第一活性成分为权利要求1或权利要求2的化合物,且所述其它活性成分选自:

- 磷酸二酯酶抑制剂,
- β 2肾上腺素受体激动剂,
- 趋化因子受体功能的调节剂,
- 激酶功能抑制剂,
- 蛋白酶抑制剂,
- 甾类糖皮质激素受体激动剂,以及
- 非甾类糖皮质激素受体激动剂。

作为 M3 毒蕈碱性受体拮抗剂的奎宁环衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及多环氨基醇的环烷基-取代的烷基酯,它们的制备方法、含有它们的药物组合物、制备药物组合物的方法、它们在治疗中的用途以及它们制备中所用的中间体。

背景技术

[0002] 毒蕈碱性受体 (Muscarinic receptor) 是 G- 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族,具有 5 个家族成员 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 和 M_5 。在 5 个毒蕈碱亚型中,已知三个亚型 (M_1 、 M_2 和 M_3) 对人肺组织具有生理效应。

[0003] 副交感神经是人体气道中反射性支气管收缩的主要途径,通过向毒蕈碱性受体释放乙酰胆碱来调节气道紧张性 (airway tone)。气道紧张性在患有呼吸系统病症诸如哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD) 的患者中有所增加,因此已经开发毒蕈碱性受体拮抗剂以用于治疗气道疾病。毒蕈碱性受体拮抗剂在临床实践中通常称作抗胆碱能类,作为针对 COPD 个体的一线治疗,毒蕈碱性受体拮抗剂已经获得了广泛认可,且其用途已深入地阐述在文献中 (例如 Lee 等人, Current Opinion in Pharmacology 2001, 1, 223-229)。

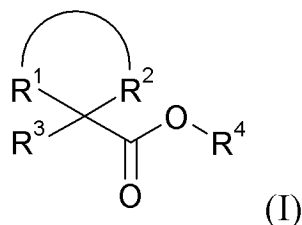
[0004] 当使用毒蕈碱性受体拮抗剂治疗呼吸系统病症时,毒蕈碱性受体拮抗剂通常通过吸入给药。然而,当通过吸入给药时,显著比例的毒蕈碱性受体拮抗剂通常被吸入系统循环中,导致出现已报道过的副作用,诸如口干。此外,大多数毒蕈碱拮抗剂具有相对短的作用持续时间,这要求每天给药数次。这种每日多次给药方案不仅给患者带来不方便,而且由于患者对频繁重复给药方案的不依从,导致治疗不充分的重大危险。

[0005] 因此,仍然需要能够阻断毒蕈碱性受体的新化合物。具体地,仍然需要当吸入给药时具有高效力和低系统副作用的新毒蕈碱拮抗剂。此外,仍然需要当吸入给药时作用持续时间长、且允许每天给药 1 次或 2 次的新毒蕈碱拮抗剂。

[0006] W098/04517 公开了对膀胱平滑肌具有抗毒蕈碱活性的芳基环丙烷、芳基环丁烷、芳基环戊烷和芳基环己烷羧酸酯。

[0007] 本申请人的同时待审的申请 PCT/GB2007/004350 涉及式 (I) 的化合物:

[0008]



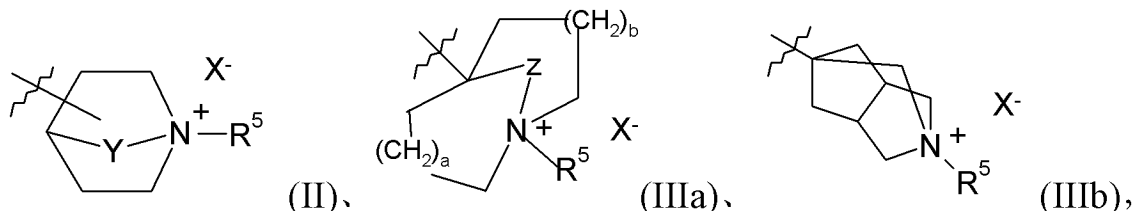
[0009] 其中

[0010] R^1 和 R^2 与它们两者直接连接的碳原子一起形成 7 元脂族碳环基 (7membered aliphatic carbocyclic ring), 所述 7 元脂族碳环基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基可任选被独立选自卤素和羟基中的一个或多个取代基取代;

[0011] R^3 表示苯基或 5 至 6 元杂芳基环基,其各自可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代:卤素、氰基、硝基、SH、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)R^{20}$ 、 $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 OR^{26} 和 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

[0012] R^4 表示式 (II) 或 (IIIa) 或 (IIIb) 的基团,

[0013]



[0014] 其中

[0015] Y 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$,并且在基团 (II) 中的环上的取代可以在其 3 位或 4 位上;

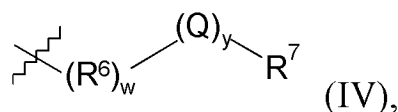
[0016] a 为 1 或 2;

[0017] b 为 1 或 2;

[0018] Z 为 $-CH_2-$;

[0019] R^5 表示式 (IV) 的基团

[0020]



[0021] 其中

[0022] w 为 0 或 1;

[0023] R^6 表示 C_{1-4} 亚烷基,其任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

[0024] 当 w 为 0 时, y 是 0;当 w 为 1 时, y 是 0 或 1;

[0025] Q 表示 O、 $S(O)_{0-2}$ 、 NR^8 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-NR^8SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-HC=CH-$ 或亚乙炔基;

[0026] R^7 表示环状基团 Cyc^1 或 C_{1-4} 烷基,所述 C_{1-4} 烷基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、环状基团 Cyc^2 和 $-OCyc^2$;且当 Q 表示 O、 NR^8 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-HC=CH-$ 或亚乙炔基时, R^7 还可表示氢;

[0027] Cyc^1 和 Cyc^2 各自独立表示芳基、杂芳基、3 至 8 元脂族碳环基或 4 至 8 元脂族杂环基,其各自可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代:卤素、氰基、硝基、SH、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)_2R^{16}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)R^{20}$ 、 $NR^{21}C(O)_2R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 OR^{26} 、苯基和 C_{1-6} 烷基,其中所述苯基或 C_{1-6} 烷基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

[0028] R^8 表示氢或 C_{1-6} 烷基;

[0029] R^9 和 R^{18} 各自独立地表示 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$; 且

[0030] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$; 或 R^{10} 和 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 或 R^{24} 和 R^{25} 中的任一组的两个基团与该两个基团连接的氮原子一起可形成 4 至 8 元脂族杂环基, 其中所述脂族杂环基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基和 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基可任选被独立选自下述的一个或多个取代基取代: 卤素和羟基;

[0031] 且 X 表示一元酸或多元酸的药用阴离子。

发明内容

[0032] 本发明提供了在上面提及的本申请人的同时待审的申请 PCT/GB2007/004350 的范围内的化合物, 但所述申请没有具体披露这些化合物。

[0033] 因此, 本发明提供了选自下述的季铵类化合物:

[0034] (R)-1-[(6-甲基-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0035] (R)-1-[(6-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0036] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-哒嗪-3-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0037] (R)-1-(苯并[d]异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0038] (R)-1-(哒嗪-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0039] (R)-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0040] (R)-1-[(3-甲基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0041] (R)-1-[(3-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0042] (R)-1-[(5-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0043] (R)-1-(苯并[d]异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0044] (R)-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0045] (R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羰基氧基]-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷 X;

[0046] (R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羰基氧基]-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲

基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0047] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0048] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0049] (R)-1-[(5-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0050] (R)-1-[(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0051] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0052] (R)-1-[(2-甲基-吡啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0053] (R)-1-苯基氨基甲酰基甲基-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0054] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0055] (R)-1-[(2-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0056] (R)-1-[(2,3-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0057] (R)-1-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0058] (R)-1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0059] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(哒嗪-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0060] (R)-1-[(5-氟-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0061] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙基]-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0062] (R)-1-[(6-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0063] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(邻甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0064] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(2-(吡嗪-2-基)-乙基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0065] (S)-1-(3-苯氧基-丙基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环[2.2.2]辛烷X;

[0066] (R)-1-{[2-(3-氟-苯氧基)-乙基氨基甲酰基]-甲基}-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0067] (R)-1-[(3,5-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0068] (R)-1-[2-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0069] (R)-1-(2-苯乙基氧基-乙基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0070] (R)-1-[(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0071] (R)-1-[(甲基-苯基-氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0072] (R)-1-[3-(4-氰基-苯氧基)-丙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0073] (R)-1-[(2,5-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0074] (R)-1-[2-(4-氰基-苄基氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0075] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0076] (R)-1-[(4-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0077] (R)-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0078] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(对甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0079] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(间甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0080] (R)-1-(噁唑-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0081] (R)-1-[(6-甲基-哒嗪-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0082] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0083] (R)-1-[(5-氰基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0084] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

[0085] (R)-1-[(3-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷X;

基)-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0086] (R)-1-[(3-氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0087] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡嗪-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0088] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-([1,2,4] 噻二唑-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0089] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{3-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-丙基}-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0090] (R)-1-[(2-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0091] (R)-1-[(6-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0092] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；和

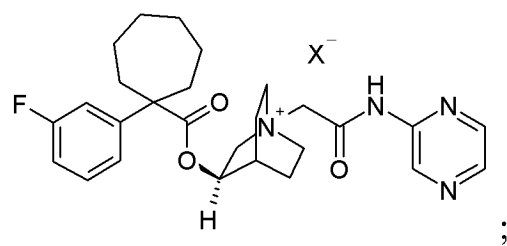
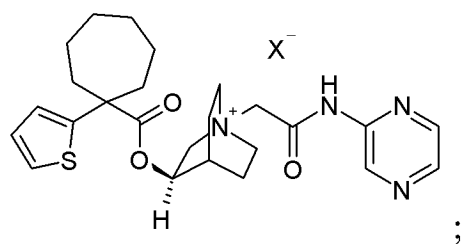
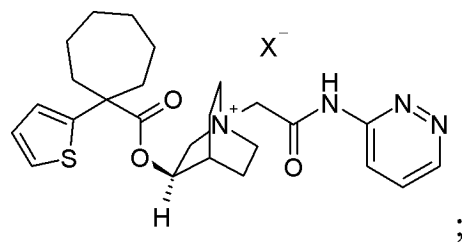
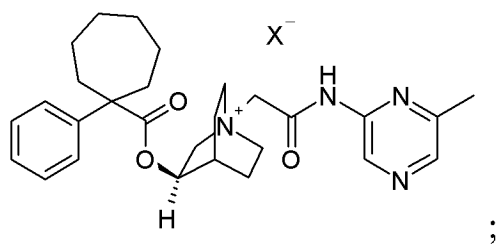
[0093] (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(3-(吡啶-4-基)-丙基)-1-氮鎗-二环 [2.2.2] 辛烷 X；

[0094] 其中 X 表示一元酸或多元酸的药用阴离子。

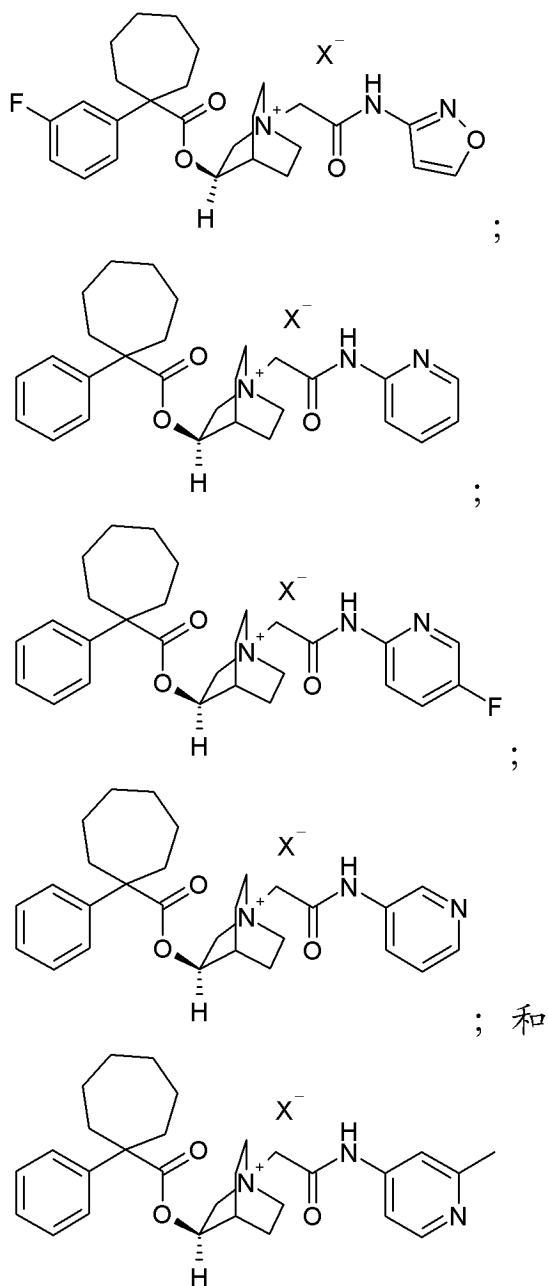
[0095] 上面提及的式 (I) 的化合物以及本发明的化合物包括与季氮原子上的正电荷缔合的阴离子 X。阴离子 X 可以是任意的一元酸或多元（例如二元）酸的药用阴离子。在本发明的一种实施方案中，X 可以是无机酸的阴离子，例如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根离子、硝酸根离子或磷酸根离子；或适当的有机酸的阴离子，例如乙酸根离子、马来酸根离子、富马酸根离子、枸橼酸根离子、草酸根离子、琥珀酸根离子、酒石酸根离子、甲磺酸根离子、对甲苯磺酸根离子、苯磺酸根离子或萘二磺酸根离子（萘-1,5-二磺酸根离子）（例如，半萘二磺酸根离子 (heminapadisylate)）、5-二氯苯磺酸根离子、1-羟基萘-2-磺酸根离子或昔萘酸根离子 (xinafoate) (1-羟基-2-萘甲酸根离子)。

[0096] 本发明也提供了选自下述的化合物：

[0097]



[0098]



[0099] 其中 X 表示一元酸或多元酸的药用阴离子。

[0100] 应该理解的是,本发明的某些化合物可以以溶剂化例如水合以及非溶剂化的形式存在。应该理解的是本发明涵盖所有的这些溶剂化形式。本发明的某些化合物可存在有互变异构体。互变异构体及其混合物同样构成本发明的一方面。

[0101] 本发明的化合物表现出有益的药物性质。例如,本发明的化合物表现出作为毒蕈碱性受体特别是毒蕈碱 M₃ 受体的拮抗剂的活性。而且,所述化合物也表现出理想的血浆蛋白结合性质 (plasma protein binding properties)。血浆蛋白结合对通过吸入给药的化合物可以是有利的性质,因为这可减少所述化合物可能经历的任何系统作用 (systemic effect) 的影响。

[0102] 本发明化合物具有药物活性,特别是作为抗胆碱能药物,包括毒蕈碱性受体 (M₁、M₂ 和 M₃) 拮抗剂,特别是 M₃ 拮抗剂的活性。可以使用本发明的化合物治疗的疾病和病症包括:

[0103] 1. 呼吸道：气道阻塞性疾病包括：哮喘，包括支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发性哮喘、药物诱发性（包括阿司匹林和 NSAID 诱发的）哮喘和粉尘诱发性哮喘，间歇性哮喘和持续性哮喘，以及各种严重度的哮喘，及其它原因引起的气道高反应性；慢性阻塞性肺病（COPD）；支气管炎，包括传染性支气管炎和嗜酸性支气管炎；肺气肿；支气管扩张；囊性纤维化；结节病；农民肺及相关疾病；超敏感性肺炎；肺纤维化，包括隐源性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、抗肿瘤治疗和慢性感染（包括结核病和曲霉病及其它真菌感染）并发的纤维化；肺移植的并发症；肺血管的血管炎和血栓形成疾病及肺动脉高压；镇咳活性，包括治疗与气道炎症和分泌情况相关的慢性咳嗽及医源性咳嗽；急性鼻炎和慢性鼻炎，包括药物性鼻炎和血管运动性鼻炎；常年性（perennial）过敏性鼻炎和季节性过敏性鼻炎，包括神经性鼻炎（花粉症）；鼻息肉病；急性病毒感染，包括普通感冒和由呼吸道合胞病毒、流行性感冒、冠状病毒（包括 SARS）和腺病毒引起的感染；

[0104] 2. 骨和关节：与骨关节炎 / 骨关节病相关或包括骨关节炎 / 骨关节病的关节炎，包括原发性和继发性关节炎，例如先天性髋关节发育不良；颈和腰椎椎炎及腰背痛和颈部疼痛；类风湿性关节炎和斯蒂尔病（Still's disease）；血清阴性脊柱关节病，包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病；脓毒性关节炎和其它感染相关的关节病和骨疾病，例如结核病，包括波特病（Potts' disease）和蓬塞综合征（Poncet's syndrome）；晶体诱发的急性和慢性滑膜炎，包括尿酸盐沉积病、焦磷酸钙沉积病和钙磷灰石相关的腱、粘液囊和滑膜炎；贝切特病（Behcet's disease）；原发性和继发性斯耶格伦综合征（Sjogren's syndrome）；全身性硬化和局限性硬皮病；系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病和未分化结缔组织病；炎性肌病，包括皮肌炎和多肌炎；风湿性多肌痛；幼年型关节炎，包括分布在任何关节的特发性炎性关节炎及相关综合征和风湿热及其全身性并发症；血管炎（vasculitis），包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎（Takayasu's arteritis）、丘-施综合征（Churg-Strauss syndrome）、结节性多动脉炎、显微镜性多动脉炎和与病毒感染、超敏反应、冷球蛋白和异蛋白相关的血管炎；腰背痛；家族性地中海热、穆-韦综合征（Muckle-Wells syndrome）和家族性爱尔兰热（Familial Hibernian Fever）、菊池病（Kikuchi disease）；药物诱发性关节痛、腱炎和肌病；

[0105] 3. 由损伤（例如运动损伤）或疾病引起的疼痛和结缔组织再造的肌肉骨骼疾病：关节炎（例如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或晶体性关节病）、其它关节疾病（例如椎间盘变性或颞下颌关节变性）、骨再造疾病（例如骨质疏松、佩吉特病（Paget's disease）或骨坏死）、多软骨炎、硬皮病、混合性结缔组织病、脊椎关节病或牙周病（例如牙周炎）；

[0106] 4. 皮肤：牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病及迟发型超敏反应；植物性和光照性皮炎；脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔癣、萎缩性硬化性苔癣、坏疽性脓皮症、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、斑秃、男性型脱发、斯威特综合征（Sweet's syndrome）、韦-克综合征（Weber-Christian syndrome）、多形性红斑；蜂窝组织炎，包括传染性和非传染性蜂窝组织炎；脂膜炎；皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良性损伤；药物诱发的疾病，包括固定性药疹；

[0107] 5. 眼：睑炎；结膜炎，包括常年性过敏性结膜炎或春季过敏性结膜炎；虹膜炎；前色素层炎和后色素层炎；脉络膜炎；自身免疫；影响视网膜的变性或炎性疾病；眼炎，包括

交感性眼炎；结节病；感染，包括病毒、真菌和细菌感染；

[0108] 6. 胃肠道：舌炎、龈炎、牙周炎；食管炎，包括返流；嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩病 (Crohn's disease)、结肠炎包括溃疡性结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒；腹部疾病、肠应激综合征，以及具有远离肠作用的食物相关的变态反应（例如偏头痛、鼻炎或湿疹）；

[0109] 7. 腹部：肝炎，包括自身免疫性、酒精性和病毒性肝炎；肝纤维化和硬化；胆囊炎；胰腺炎，包括急性和慢性胰腺炎；

[0110] 8. 生殖泌尿系统：肾炎，包括间质性肾炎和肾小球性肾炎；肾病综合征；膀胱炎，包括急性和慢性（间质性）膀胱炎和杭纳溃疡 (Hunner's ulcer)；急性和慢性尿道炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎和输卵管炎；女阴阴道炎；佩伦涅病 (Peyronie's disease)；勃起机能障碍（男性和女性）；

[0111] 9. 同种异体移植排斥：在例如肾脏、心脏、肝脏、肺脏、骨髓、皮肤或角膜移植后或在输血后出现的急性和慢性同种异体移植排斥；或慢性移植抗宿主病；

[0112] 10. CNS：阿耳茨海默病 (Alzheimer's disease) 和其它痴呆疾病包括 CJD 和 nvCJD；淀粉样变性病；多发性硬化和其它脱髓鞘综合征；脑动脉粥样硬化和血管炎；颞动脉炎；重症肌无力；急性和慢性疼痛（急性、间歇性或持续性疼痛，无论是中枢源性的还是外周源性的），包括内脏痛、头痛、偏头痛、三叉神经痛、不典型面痛、关节和骨痛、由癌症和肿瘤侵入引起的疼痛、神经性疼痛综合征包括糖尿病性、疱疹后和 HIV 相关的神经病；神经性肉样瘤病；恶性、感染性或自身免疫性过程的中枢和外周神经系统并发症；

[0113] 11. 其它自身免疫性和变态反应性疾病，包括桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病 (Graves' disease)、阿狄森病 (Addison's disease)、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜酸性筋膜炎、高 IgE 综合征、抗磷脂综合征；

[0114] 12. 其它带有炎性或免疫性组成的疾病，包括获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、麻风病、塞扎里综合征 (Sezary syndrome) 和瘤外综合征；

[0115] 13. 心血管：影响冠脉和外周循环的动脉粥样硬化；心包炎；心肌炎；炎性和自身免疫性心肌病，包括心肌结节病；缺血性再灌注损伤；心内膜炎、心瓣炎和主动脉炎，包括传染性（例如梅毒性）的；血管炎；近端和外周静脉的疾病，包括静脉炎和血栓形成包括深静脉血栓形成及静脉曲张的并发症；

[0116] 14. 肿瘤：对一般癌症的治疗，包括前列腺、乳腺、肺、卵巢、胰腺、肠和结肠、胃、皮肤和脑肿瘤及影响骨髓（包括白血病）和淋巴增生系统（例如何杰金 (Hodgkin's) 和非何杰金淋巴瘤）的恶性肿瘤；包括对转移性疾病和肿瘤复发及瘤外综合征的预防和治疗；和

[0117] 15. 胃肠道：腹部疾病、直肠炎、嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增生、克罗恩病、溃疡性结肠炎、显微镜性结肠炎、不确定性结肠炎、肠应激病、肠应激综合征、非炎性腹泻、具有远离肠作用的食物相关的变态反应（例如偏头痛、鼻炎或湿疹）。

[0118] 因此，本发明还提供如上文中所定义的化合物，其用于治疗。

[0119] 另一方面，本发明提供如上文中所定义的化合物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0120] 在本说明书的上下文中，术语“治疗”还包括“预防”，除非存在相反的具体的说明。术语“治疗的”和“治疗地”也应相应解释。

[0121] 本发明的另一方面提供了治疗患有所述疾病或面临所述疾病危险的哺乳动物中

该病症的方法,所述方法包括对需要该治疗的哺乳动物给药治疗有效量的上述的本发明的化合物。

[0122] 本发明还提供了上述定义的本发明的化合物,用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) (诸如不可逆 COPD)。

[0123] 本发明还提供了上述定义的本发明的化合物,用于治疗哮喘。

[0124] 本发明还提供了上述定义的本发明的化合物在治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) (诸如不可逆 COPD) 中的用途。

[0125] 本发明还提供了上述定义的本发明的化合物在治疗哮喘中的用途。

[0126] 本发明还提供了上述定义的本发明的化合物在制备用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) (诸如不可逆 COPD) 的药物中的用途。

[0127] 本发明还提供了上述定义的本发明的化合物在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

[0128] 本发明进一步提供了治疗温血动物诸如人中的慢性阻塞性肺病 (COPD) (诸如不可逆 COPD) 的方法,所述方法包括对需要该治疗的哺乳动物给药有效量的上述定义的本发明的化合物。

[0129] 本发明进一步提供了治疗温血动物诸如人中的哮喘的方法,所述方法包括对需要该治疗的哺乳动物给药有效量的上述定义的本发明的化合物。

[0130] 为了将本发明的化合物用于治疗性处理温血动物诸如人,通常将所述成分按照标准药理学实践配制成药物组合物的形式。

[0131] 因此在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含上述定义的本发明的化合物和药用辅料、稀释剂或载体。在另一方面,本发明提供了制备所述组合物的方法,所述方法包括将活性成分与药用辅料、稀释剂或载体混合。根据给药模式,药物组合物可以包含 0.05-99% w(重量百分数),诸如 0.05-80% w,例如 0.10-70% w,诸如 0.10-50% w 的活性成分,所有重量百分数基于整个组合物计算。

[0132] 本发明的药物组合物可以按照标准方式给药用于希望被治疗的病症,例如通过局部(诸如向肺和/或气道或皮肤)、口服、直肠或肠胃外给药。为了实现上述目的,可以将本发明的化合物通过本领域已知的方式配制成例如气雾剂、干粉制剂、片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂、水性或油性溶液剂或混悬剂、(液体)乳剂、可分散粉剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、滴剂和无菌注射水性或油性溶液剂或混悬剂。

[0133] 本发明的适当的药物组合物适于以单位剂型用于口服给药,例如片剂或胶囊剂形式口服给药,其中含有 0.1mg-1g 的活性成分。

[0134] 在另一方面,本发明的药物组合物适用于静脉内、皮下或肌肉注射。每个患者可以接受的例如静脉内、皮下或肌肉剂量为 0.01mgkg^{-1} 至 100mgkg^{-1} 的化合物,例如为 0.1mgkg^{-1} 至 20mgkg^{-1} 的本发明的化合物,该组合物每天给药 1-4 次。静脉内、皮下和肌肉剂量可以通过推注注射方式给药。可替换地,静脉内剂量可以通过在一段时间内连续输注的方式给予。可替换地,每个患者可以服用大约相当于肠胃外日剂量的口服日剂量,所述组合物每天给药 1-4 次。

[0135] 其它适当的本发明的药物组合物适用于吸入给药,在治疗呼吸道疾病诸如慢性阻塞性肺病 (COPD) 或哮喘时,吸入给药是施用本发明的化合物特别有用的方法。当通

过吸入给药时,本发明的化合物在 μg 范围的剂量下有效,例如 0.1-500 μg 、0.1-50 μg 、0.1-40 μg 、0.1-30 μg 、0.1-20 μg 、0.1-10 μg 、5-10 μg 、5-50 μg 、5-40 μg 、5-30 μg 、5-20 μg 、5-10 μg 、10-50 μg 、10-40 μg 、10-30 μg 、或 10-20 μg 活性成分。

[0136] 在本发明的一种实施方案中提供了药物组合物,其包含上述定义的本发明的化合物以及结合有药用辅料、稀释剂或载体,将它们配制成用于吸入给药。

[0137] 当吸入给药时,可以使用计量吸入装置施用分散于适当的推进剂中的活性成分,以及添加或不添加其它赋型剂诸如乙醇、表面活性剂、润滑剂或稳定剂。适当的推进剂包括烃、氯氟代烃和氢氟烷(例如七氟烷)推进剂或任意上述推进剂的混合物。优选的推进剂是 P134a 和 P227,它们可以单独使用或联合其它推进剂和/或表面活性剂和/或其它赋型剂使用。可以以单剂量或多剂量制剂形式使用雾化水性混悬剂或优选溶液剂,调节或不调节适当的 pH 和/或张度。

[0138] 可以使用干粉吸入器来施用单独或与药用载体结合的活性成分,后一情形可以是微细分散的粉末或有序混合物形式。干粉吸入器可以是单剂量或多剂量,且可以使用干粉或含有干粉的胶囊。

[0139] 计量吸入器、雾化器和干粉吸入装置是众所周知的,并且可以使用各种这类装置。

[0140] 本发明还涉及联合治疗,其中本发明的化合物或包含本发明化合物的药物组合物或制剂与另一种治疗剂或多种治疗剂同时或先后给药,或与另一种治疗剂或多种治疗剂一起作为组合制剂来给药,用于治疗所列出病症中的一种或多种。

[0141] 具体地,为了治疗炎症疾病,诸如(但不限于)类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癣和炎性肠病,可将本发明的化合物与以下药物组合:

[0142] 非甾类抗炎药(在下文中为 NSAIDs),包括无论局部应用还是全身应用的非选择性环氧化酶 COX-1/COX-2 抑制剂(诸如吡罗昔康;双氯芬酸;丙酸类,诸如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬;芬那酸类,诸如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗(azapropazone);吡唑酮类,诸如保泰松;水杨酸盐(酯),诸如阿司匹林);选择性 COX-2 抑制剂(诸如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔(lumaprocoxib)、帕瑞考昔和艾托考昔);抑制环氧化酶的一氧化氮供体(CINODs);糖皮质激素(无论通过局部、口服、肌内、静脉内途径还是通过关节内途径来给药);甲氨蝶呤;来氟米特;羟氯喹;d-青霉胺;金诺芬或其它肠胃外或口服金制剂;镇痛药;双醋瑞因(diacerein);关节内治疗剂,诸如透明质酸衍生物;和营养补剂,诸如氨基葡萄糖。

[0143] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:细胞因子或细胞因子功能的激动剂或拮抗剂(包括作用于细胞因子信号传导路径的药物,诸如 SOCS 系统的调节剂),包括 α -、 β -和 γ -干扰素;I 型胰岛素样生长因子(IGF-1);白介素(IL),包括 IL1 至 17 和白介素拮抗剂或抑制剂(诸如阿那白滞素); α 肿瘤坏死因子(TNF- α)抑制剂,诸如抗 TNF 单克隆抗体(例如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)和 CDP-870)和 TNF 受体拮抗剂(包括免疫球蛋白分子(诸如依那西普)和低分子量药物(诸如己酮可可碱(pentoxifylline)))。

[0144] 另外,本发明涉及本发明的化合物与以下物质的组合:靶向于 B 淋巴细胞的单克隆抗体(诸如 CD20(利妥昔单抗(rituximab))、MRA-aIL16R)和靶向于 T 淋巴细胞的单克

隆抗体 (CTLA4-Ig、HuMax 11-15)。

[0145] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:趋化因子受体功能调节剂,诸如 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 和 CCR11 (C-C 家族) 的拮抗剂;CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5 (C-X-C 家族) 的拮抗剂;和 CX₃CR1 (C-X₃-C 家族) 的拮抗剂。

[0146] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:基质金属蛋白酶 (MMPs) 即溶基质蛋白酶 (stromelysin)、胶原酶和明胶酶以及蛋白聚糖酶 (aggrecanase) (尤其是胶原酶 -1 (MMP-1)、胶原酶 -2 (MMP-8)、胶原酶 -3 (MMP-13)、溶基质蛋白酶 -1 (MMP-3)、溶基质蛋白酶 -2 (MMP-10) 和溶基质蛋白酶 -3 (MMP-11) 及 MMP-9 和 MMP-12) 的抑制剂,包括药物,诸如多西环素。

[0147] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:白三烯生物合成抑制剂、5-脂肪氧化酶 (5-LO) 抑制剂或 5-脂肪氧化酶活化蛋白 (FLAP) 拮抗剂,诸如齐留通;ABT-761;芬留顿;替泊沙林;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺;2,6-二-叔丁基苯酚脞;甲氧基四氢吡喃,诸如 Zeneca ZD-2138;化合物 SB-210661;吡啶基取代的 2-氰基萘化合物,诸如 L-739,010;2-氰基喹啉化合物,诸如 L-746,530;或吲哚或喹啉化合物,诸如 MK-591、MK-886 和 BAY×1005。

[0148] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:白三烯 (LT)B₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 的受体拮抗剂,选自吩噻嗪-3-基化合物,诸如 L-651,392;脒基化合物,诸如 CGS-25019c;苯并噁胺 (benzoxalamine),诸如昂唑司特;苯甲脒 (苯 carboximid 酰胺),诸如 BIIL 284/260;和化合物,诸如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特 (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特 (CGP 45715A) 和 BAY×7195。

[0149] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂,诸如甲基黄嘌呤 (methylxanthanine),包括茶碱和氨茶碱;选择性 PDE 同工酶抑制剂,包括 PDE4 抑制剂、同工型 PDE4D 抑制剂或 PDE5 抑制剂。

[0150] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:组胺 1 型受体拮抗剂,诸如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、氯苯那敏、异丙嗪、赛克力嗪 (cyclizine) 或咪唑斯汀;口服、局部或肠胃外给药。

[0151] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:质子泵抑制剂 (诸如奥美拉唑) 或胃保护性组胺 2 型受体拮抗剂。

[0152] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合:组胺 4 型受体拮抗剂。

[0153] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合: α 1/ α 2 肾上腺素受体激动剂、血管收缩药、拟交感神经药,诸如丙己君 (propylhexedrine)、苯福林、苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸木甲唑啉、盐酸曲马唑啉或盐酸乙基去甲肾上腺素。

[0154] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合: β -肾上腺素受体激动剂 (包括 β 受体亚型 1-4),诸如异丙去甲肾上腺素 (isoprenaline)、沙丁胺醇 (salbutamol)、福莫特罗 (formoterol)、沙美特罗 (salmeterol)、特布他林 (terbutaline)、奥西那林 (orciprenaline)、甲磺酸比托特罗 (bitolterol mesylate)、吡布特罗 (pirbuterol) 或

indacaterol 或它们的手性对映异构体。

[0155] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：色原酮，诸如色甘酸钠或奈多罗米钠。

[0156] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：糖皮质激素，诸如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯美松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松。

[0157] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：调节核激素受体（例如 PPARs）的药物。

[0158] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质一起的组合：免疫球蛋白（Ig）或 Ig 制品；或调节 Ig 功能的拮抗剂或抗体，诸如抗 IgE（例如奥马珠单抗（omalizumab））。

[0159] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：另一种全身或局部应用的抗炎药，诸如沙利度胺（thalidomide）或其衍生物、类维生素 A、地蒽酚（dithranol）或卡泊三醇（calcipotriol）。

[0160] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：氨基水杨酸盐（酯）和磺胺吡啶（诸如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉嗪）的组合；和免疫调节药，诸如硫代嘌呤和皮质类固醇（诸如布地奈德）。

[0161] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质一起的组合：抗菌药，诸如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 β -内酰胺、氟喹诺酮、甲硝唑、吸入性氨基糖苷；抗病毒药，包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、金刚烷胺、金刚乙胺、利巴韦林、扎那米韦（zanamavir）和特敏服（oseltamavir）；蛋白酶抑制剂，诸如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂，诸如去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定（stavudine）、扎西他宾或齐多夫定；或非核苷逆转录酶抑制剂，诸如奈韦拉平（nevirapine）或依法韦仑（efavirenz）。

[0162] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：心血管药，诸如钙通道阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、血管紧张素 2 受体拮抗剂；降脂药，诸如抑制素或贝特类；血细胞形态学调节剂，诸如配妥西菲林（pentoxifylline）；溶栓药或抗凝药，诸如血小板聚集抑制剂。

[0163] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：CNS 药，诸如抗抑郁药（诸如舍曲林）、抗帕金森药（诸如丙炔苯丙胺、L-多巴、罗匹尼罗、普拉克索、MAOB 抑制剂（诸如司来吉兰和雷沙吉兰）、comp 抑制剂（诸如托卡朋（tasmar））、A-2 抑制剂、多巴胺重摄取抑制剂、NMDA 拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂或神经元一氧化氮合酶抑制剂）或抗阿尔茨海默药（诸如多奈哌齐（donepezil）、利伐斯的明、他克林、COX-2 抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酸酯）。

[0164] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合：用于治疗急性或慢性疼痛的药物，诸如在中枢或外周发挥作用的止痛药（例如阿片样物质或其衍生物）、卡马西平、苯妥英、丙戊酸钠、阿米替林（amitryptiline）或其它抗抑郁药、对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药。

[0165] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质一起的组合：肠胃外或局部应用的（包括吸入的）局麻药，诸如利诺卡因或其衍生物。

[0166] 本发明的化合物也可与以下物质联用：抗骨质疏松药，包括激素药物（诸如雷洛

昔芬 (raloxifene)) 或二膦酸盐 (诸如阿伦膦酸盐 (alendronate))。

[0167] 本发明还涉及本发明的化合物与以下物质的组合 : (i) 类胰蛋白酶 (tryptase) 抑制剂 ; (ii) 血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂 ; (iii) 白介素转化酶 (ICE) 抑制剂 ; (iv) IMPDH 抑制剂 ; (v) 粘附分子抑制剂, 包括 VLA-4 拮抗剂 ; (vi) 组织蛋白酶 ; (vii) 激酶抑制剂, 诸如酪氨酸激酶 (诸如 Btk、Itk、Jak3 或 MAP) 抑制剂 (例如吉非替尼 (gefitinib) 或甲磺酸伊马替尼 (imatinib))、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂 (诸如 MAP 激酶 (例如 p38, JNK, 蛋白激酶 A、B 或 C, 或 IKK) 抑制剂) 或在细胞周期调节中牵涉的激酶 (诸如细胞周期蛋白依赖性激酶) 的抑制剂 ; (viii) 葡萄糖 -6 磷酸脱氢酶抑制剂 ; (ix) 激肽 B₁ 受体或激肽 B₂ 受体拮抗剂 ; (x) 抗痛风药, 例如秋水仙碱 ; (xi) 黄嘌呤氧化酶抑制剂, 例如别嘌醇 ; (xii) 利尿药, 例如丙磺舒、磺吡酮或苯溴马隆 ; (xiii) 生长激素促分泌剂 ; (xiv) 转化生长因子 (TGF β) ; (xv) 血小板源性生长因子 (PDGF) ; (xvi) 成纤维细胞生长因子, 例如基本的成纤维细胞生长因子 (bFGF) ; (xvii) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) ; (xviii) 辣椒素油 (capsaicin cream) ; (xix) 速激肽 NK₁ 受体或速激肽 NK₃ 受体拮抗剂, 例如 NKP-608C、SB-233412 (他奈坦 (talnetant)) 或 D-4418 ; (xx) 弹性酶抑制剂, 例如 UT-77 或 ZD-0892 ; (xxi) TNF- α 转化酶抑制剂 (TACE) ; (xxii) 诱导的一氧化氮合酶 (iNOS) 抑制剂 ; (xxiii) TH2 细胞上表达的化学引诱物受体同源分子 (例如 CRTH2 拮抗剂) ; (xxiv) P38 的抑制剂 ; (xxv) 调节 Toll 样受体 (TLR) 功能的药物 ; (xxvi) 调节嘌呤能受体活性的药物, 例如 P2X7 ; 或 (xxvii) 转录因子活化抑制剂, 例如 NF κ B、API 或 STATS。

[0168] 也可将本发明的化合物与现有的治疗药物联用, 用于治疗癌症, 合适的药物例如包括 :

[0169] (i) 在医用肿瘤学中使用的抗增殖 / 抗肿瘤药或其组合, 例如烷基化剂 (例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安或亚硝基脲) ; 抗代谢剂 (例如抗叶酸剂, 例如氟嘧啶样 5- 氟尿嘧啶或替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇) ; 抗肿瘤抗生素 (例如蒽环类抗生素, 例如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、更生霉素或光辉霉素) ; 抗有丝分裂剂 (例如长春花属生物碱, 例如长春新碱、长春碱、长春地辛或长春瑞滨 ; 或紫杉烷, 例如泰素 (taxol) 或泰索帝 (taxotere)) ; 或拓扑同工酶抑制剂 (例如表鬼臼毒素, 例如依托泊苷、替尼泊苷、安沙可林、托泊替康或喜树碱) ;

[0170] (ii) 细胞生长抑制药, 例如抗雌激素药 (例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或 idoxifyfene) ; 雌激素受体下调剂 (例如氟维司群) ; 抗雄激素药 (例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或乙酸环丙孕酮) ; LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林) ; 孕激素 (例如乙酸甲地孕酮) ; 芳香酶 (aromatase) 抑制剂 (例如为阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 或依西美坦) ; 或 5 α - 还原酶抑制剂 (例如非那雄胺) ;

[0171] (iii) 抑制癌细胞侵入的药物 (例如金属蛋白酶抑制剂 (例如马立马司他) 或尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能抑制剂) ;

[0172] (iv) 生长因子功能抑制剂, 例如 : 生长因子抗体 (例如抗 erb b2 抗体曲妥单抗或抗 erb b1 抗体西妥昔单抗 [C225]) ; 法尼基转移酶抑制剂 ; 酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂 ; 表皮生长因子家族抑制剂 (例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂, 例如 N-(3- 氯 -4- 氟苯基) -7- 甲氧基 -6-(3- 吗啉代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺 (吉非替

尼, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib), OSI-774)或6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033));血小板源性生长因子家族抑制剂;或肝细胞生长因子家族抑制剂;

[0173] (v) 抗血管生成药,例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成药(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗、在WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354中披露的化合物);或通过另一种机制发挥作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂或血管生长抑素);

[0174] (vi) 血管损伤剂,例如考布他汀A4或在WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434或WO 02/08213中披露的化合物;

[0175] (vii) 在反义治疗中使用的药物,例如指向以上所列靶标之一的反义治疗药物,例如ISIS 2503、抗ras反义物;

[0176] (viii) 在例如以下基因治疗方法中使用的药物:置换异常基因(例如异常的p53或异常的BRCA1或BRCA2)的方法;GDEPT(基因介导的酶前药治疗)方法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的GDEPT方法;和提高患者化疗或放疗耐受的方法,例如多种药物抵抗基因治疗;或

[0177] (ix) 在例如以下免疫治疗方法中使用的药物:提高患者肿瘤细胞免疫原性的离体和/或在体方法,例如用细胞因子(例如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染;降低T细胞无反应性的方法;使用转染的免疫细胞(例如细胞因子转染的树突细胞)的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法;和使用抗个体基因型抗体的方法。

[0178] 在另一方面,本发明提供了一种药物产品(pharmaceutical product),其包含第一活性成分与至少一种其它活性成分的组合,所述第一活性成分为如上所述的本发明的化合物,所述其它活性成分选自:

[0179] ● 磷酸二酯酶抑制剂,

[0180] ● $\beta 2$ 肾上腺素受体激动剂,

[0181] ● 趋化因子受体功能的调节剂,

[0182] ● 激酶功能抑制剂,

[0183] ● 蛋白酶抑制剂

[0184] ● 甾类糖皮质激素受体激动剂,以及

[0185] ● 非甾类糖皮质激素受体激动剂。

[0186] 本实施方案的药物产品例如可为药物组合物,其包含第一活性成分和另一种活性成分的混合物。可替换地,药物产品例如可包含单独的药物制剂中的第一活性成分和另一种活性成分,以适于向需要所述治疗的患者同时、先后或分开给药。

[0187] 本实施方案的药物产品特别用于治疗呼吸系统疾病,诸如哮喘、COPD或鼻炎。

[0188] 可用于本实施方案的药物产品的磷酸二酯酶抑制剂的实例包括PDE4抑制剂,诸如PDE4D抑制剂、PDE3抑制剂和PDE5抑制剂。所述实例包括以下化合物:

[0189] (Z)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[4-(2-茛满基氧基-5-甲氧基-2-吡啶基)]丙烯腈,

[0190] N-[9-氨基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮

杂草-3(R)-基]吡啶-3-甲酰胺(CI-1044),

[0191] 3-(苄基氧基)-1-(4-氟苄基)-N-[3-(甲基磺酰基)苯基]-1H-吡啶-2-甲酰胺,

[0192] (1S-外)-5-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯基]四氢-2(1H)-嘧啶酮(Atizoram),

[0193] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺(AWD-12-281),

[0194] β -[3-(环烷基氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-丙酰胺(CDC-801),

[0195] N-[9-甲基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-3(R)-基]吡啶-4-甲酰胺(CI-1018),

[0196] 顺式-[4-氰基-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸(西洛司特)],

[0197] 8-氨基-1,3-二(环丙基甲基)黄嘌呤(西潘茶碱),

[0198] N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-8-甲氧基-5-喹啉甲酰胺(D-4418),

[0199] 5-(3,5-二叔丁基-4-羟基亚苄基)-2-亚氨基噻唑烷-4-酮(达布非酮),

[0200] 2-甲基-1-[2-(1-甲基乙基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-丙酮(异丁司特(Ibudilast)),

[0201] 甲磺酸 2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲基苯并呋喃-6-基酯(利米司特(Lirimilast)),

[0202] (-)-(R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(Mesopram),

[0203] (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-苯并[c][1,6]二氮杂萘(普马芬群),

[0204] 3-(环丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺(罗氟司特),

[0205] 罗氟司特的N-氧化物,

[0206] 5,6-二乙氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸(硫苯司特),

[0207] 2,3,6,7-四氢-2-(均三甲基苯基亚氨基)-9,10-二甲氧基-3-甲基-4H-嘧啶并[6,1-a]异喹啉-4-酮(曲喹辛),和

[0208] 3-[[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-甲基]-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-嘌呤-6-胺(V-11294A)。

[0209] 可用于本实施方案的药物产品的 β_2 肾上腺素受体激动剂的实例包括间羟异丙肾上腺素、异丙去甲肾上腺素(isoproterenol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇(albuterol)、柳丁胺醇(例如为硫酸盐)、福莫特罗(例如为富马酸盐)、沙美特罗(例如为昔萘酸盐)、特布他林、奥西那林、比托特罗(例如为甲磺酸盐)、吡布特罗或茚达特罗(indacaterol)。本实施方案的 β_2 肾上腺素受体激动剂可为长效的 β_2 激动剂,例如沙美特罗(例如为昔萘酸盐)、福莫特罗(例如为富马酸盐)、班布特罗(例如为盐酸盐)、卡莫特罗(carmoterol, TA 2005, 以化学方法鉴定为 [R-(R*, R*)]-8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-氨基]乙基]-2(1H)-喹诺酮一盐酸盐也是通过化学摘要服

务登记号 (Chemical Abstract Service Registry Number) 137888-11-0 鉴定的, 并公开于美国专利 4, 579, 854 中)、茚达特罗 (CAS 号 312753-06-3 ; QAB-149)、甲酰氨基苯衍生物例如 WO 2002/76933 公开的 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(甲酰氨基)-4-羟基苯基]-2-羟基乙基}氨基)-己基]氧基}-丁基)-苯磺酰胺、苯磺酰胺衍生物例如 WO 2002/88167 公开的 3-(4-{[6-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基-甲基)苯基]乙基}氨基)-己基]氧基}-丁基)苯磺酰胺、如 WO 2003/042164 和 WO 2005/025555 中公开的芳基苯胺受体激动剂、如 WO 2004/032921 和 US2005/222144 中公开的吡啶衍生物, 以及化合物 GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444 和 GSK 678007。

[0210] 可用于本实施方案的药物产品的趋化因子受体功能调节剂的实例包括 CCR1 受体拮抗剂。

[0211] 可用在上述实施方案的药物产品中的激酶功能抑制剂的实例包括 p38 激酶抑制剂和 IKK 抑制剂。

[0212] 可用于本实施方案的药物产品的蛋白酶抑制剂的实例包括中性白细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase) 抑制剂或 MMP12 抑制剂。

[0213] 可用于本实施方案的药物产品的甾类糖皮质激素受体激动剂的实例包括布地奈德、氟替卡松 (例如为丙酸氟替卡松)、莫米松 (例如为糠酸莫米松)、倍氯米松 (例如为 17-丙酸倍氯米松或 17, 21-二丙酸倍氯米松)、环索奈德、氯替泼诺 (例如为依碳酸氯替泼诺)、依替泼诺 (etiprednol) (例如为二氯乙酸依替泼诺)、曲安西龙 (例如为丙酮化合物)、氟尼缩松、zoticasone、氟莫奈德、罗氟奈德、布替可特 (例如为丙酸酯)、泼尼松龙、泼尼松、替泼尼旦、甾类酯例如 6 α , 9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1, 4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯、6 α , 9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -丙酰氧基-雄甾-1, 4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-(2-氧代-四氢呋喃-3S-基)酯和 6 α , 9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1, 3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1, 4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯、DE 4129535 公开的甾类酯、WO2002/00679、WO 2005/041980 中公开的甾类, 或甾类 GSK 870086, GSK685698 和 GSK 799943。

[0214] 可用于本实施方案的药物产品的非甾类糖皮质激素受体激动剂的实例包括 WO2006/046916 中公开的药物。

[0215] 利用下面的实施例对本发明进行示例性说明。在实施例中呈现下面的附图：

[0216] 图 1 : 实施例 14 的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图。

[0217] 图 2 : 实施例 15 的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图。

[0218] 在实施例中, NMR 光谱在 Varian Unity Inova 光谱仪上以 300 或 400 或 500MHz 的质子频率进行测量, 或在 Bruker DRX 光谱仪上以 400 或 500MHz 的质子频率进行测量, 或在 Bruker Avance 光谱仪上以 600MHz 的质子频率进行测量, 或在 Bruker Avance DPX 300 光谱仪上以 300MHz 的质子频率进行测量。MS 光谱在 Agilent 1100MSD G1946D 光谱仪或 Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A 光谱仪或 Waters Micromass ZQ2000 光谱仪上测量。名称使用 MDL 提供的 Autonom 2000 (版本 4.01.305) 软件生成。

[0219] 使用 PANalytical CubiX PRO 仪器或 PANalytical X-Pert 仪器收集 XRPD 数据。

[0220] XRPD-PANalytical CubiX PRO

[0221] 数据用 PANalytical CubiX PRO 仪器收集,其在 $\theta - \theta$ 配置下,扫描范围为 2° 至 40° 2θ ,100 秒暴露时间/ 0.02° 增量。X 射线由铜制的长的微细焦点管产生,其在 45kV 和 40mA 的条件下操作。铜 X 射线的波长为 $1.5418\text{\AA}$ 。数据在零背景容器上收集,将 $\sim 2\text{mg}$ 的化合物置于所述容器上。该容器由单晶硅制造,所述单晶硅沿非衍射平面切割,然后在光学平面精制机上抛光。X 射线在该平面上入射被布拉格 (Bragg) 消光所抵销。

[0222] PANalytical X-Pert

[0223] 数据使用 PANalytical X-Pert 仪器收集,其在 $2\theta - \theta$ 配置下,扫描范围为 2° 至 40° 2θ ,100 秒暴露时间/ 0.02° 增量。X 射线由铜制的长的小焦点管产生,其在 45kV 和 40mA 的条件下操作。铜 X 射线的波长为 $1.5418\text{\AA}$ 。数据在零背景容器上收集,将 $\sim 2\text{mg}$ 的化合物置于所述容器上。该容器由单晶硅制造,所述单晶硅沿非衍射平面切割,然后在光学平面精制机上抛光。X 射线在该平面上入射被布拉格 (Bragg) 消光所抵销。

[0224] 差示扫描量热法 (DSC) 热分析图使用具有铝盘和有穿孔的盖的 TAQ1000 Differential Scanning Calorimeter 测量。样品重量在 0.5 至 5mg 之间变化。操作在如下条件下进行:氮气流速为 50mL/min 且所研究的温度以每分钟升温 10°C 的恒速在 25 至 300°C 之间。

[0225] 热重量分析 (TGA) 热分析图使用具有铂盘的 TA Q500 ThermogravimetricAnalyser 测量。样品重量在 1 至 5mg 之间变化。操作在如下条件下进行:氮气流速为 60mL/min 且所研究的温度为从 25°C 至 300°C ,升温速度恒定为 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 。

[0226] GVS 曲线使用 Dynamic Vapour Sorption DVS-1 instruments 测量。将约 1-5mg 的固体样品置于玻璃管或金属丝筛管中并在双循环步骤方法 (40 至 90 或 0 至 90 或 0% 的相对湿度 (RH),在 10% RH 的步骤中) 中记录样品重量。

[0227] 在实验部分中使用的缩写:

[0228] Aq = 水性或水溶液

[0229] DCE = 1,2- 二氯乙烷

[0230] DCM = 二氯甲烷

[0231] DMF = 二甲基甲酰胺

[0232] DMSO = 二甲基亚砷

[0233] EtOAc = 乙酸乙酯

[0234] EtOH = 乙醇

[0235] GVS = 重析蒸汽吸收

[0236] HATU = O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N,N,N',N' - 四甲基铈六氟磷酸盐

[0237] MeCN = 乙腈

[0238] MeOH = 甲醇

[0239] RT = 室温

[0240] Rt = 保留时间

[0241] THF = 四氢呋喃

[0242] Satd = 饱和的

[0243] DSC = 差示扫描量热计

[0244] TGA = 热重量分析

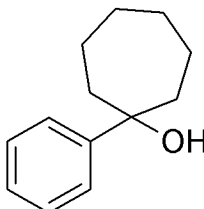
[0245] XRPD = X 射线粉末衍射

具体实施方案

[0246] 实施例 1 : (R)-1-[(6-甲基-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0247] a) 1-苯基-环庚醇

[0248]

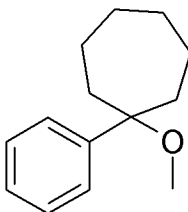


[0249] 在氮气环境下以使反应保持稳定回流的速率向镁 (1.2g) 在无水四氢呋喃 (60mL) 中的溶液中加入碘的晶体, 接着加入溴苯 (7.85g)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后小心加入环庚酮 (4.48g)。在搅拌 10 分钟后, 加入饱和氯化铵水溶液 (10mL) 并将反应混合物在水 (100mL) 和异己烷 (100mL) 之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到了副标题化合物 (7.6g), 其为油状物。

[0250] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.47 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 2.07 (ddd, 2H), 1.97-1.50 (m, 11H).

[0251] b) 1-甲氧基-1-苯基-环庚烷

[0252]

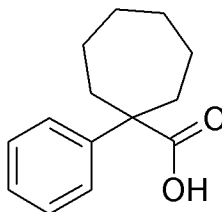


[0253] 将 1-苯基-环庚醇 (实施例 1a) (7.6g) 在四氢呋喃 (100mL) 中溶解并加入氢化钠 (60% 在油中, 2.0g)。将反应混合物在 60°C 搅拌 5 分钟并加入碘甲烷 (7.1g)。将混合物在 60°C 保持过夜, 然后再加入一定量的氢化钠 (60% 在油中, 2.0g) 和碘甲烷 (7.1g) 并将反应混合物回流 70 小时。将反应混合物在水 (100mL) 和异己烷 (100mL) 之间分配并分离有机层, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到了副标题化合物 (11.31g)。

[0254] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.88-1.45 (m, 8H).

[0255] c) 1-苯基-环庚烷羧酸

[0256]

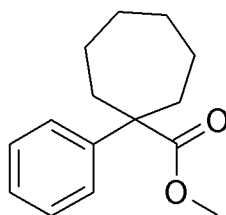


[0257] 在氮气环境下将钾 (2.62g) 和钠 (0.52g) 一起在矿物油中在 120℃ 加热 30 分钟, 然后冷却至室温。移除油状物并用乙醚 (100mL) 置换且加入 1- 甲氧基 -1- 苯基 - 环庚烷 (实施例 1b) (4.9g) 并在氮气下将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物冷却至 -78℃ 并边搅拌边加入固体二氧化碳 (~ 20g)。将反应混合物温热至室温并在氮气环境下小心加入水 (150mL)。分离水层, 用浓盐酸中和并用乙醚 (150mL) 萃取。将有机层干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到了副标题化合物 (4.15g), 其为油状物。

[0258] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.76-1.47 (m, 8H).

[0259] d) 1- 苯基 - 环庚烷羧酸甲酯

[0260]

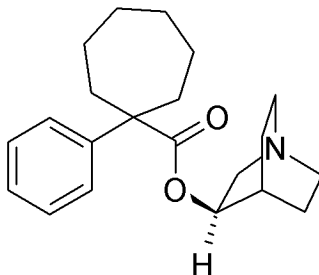


[0261] 将 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (实施例 1c) (4.15g) 在甲醇 (150mL) 和浓盐酸 (5mL) 中回流 24 小时。蒸发溶剂并将残余物在乙醚 (100mL) 中溶解, 将其用水 (100mL)、饱和碳酸氢钠 (50mL) 和水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到了副标题化合物 (3.5g), 其为油状物。

[0262] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.18 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 8H).

[0263] e) 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (R)-(1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛 -3- 基) 酯

[0264]



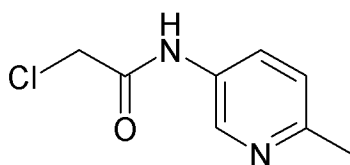
[0265] 将 1- 苯基 - 环庚烷羧酸甲酯 (实施例 1d) (1.0g) 和 (R)-奎宁环 -3- 醇 (0.39g) 在 Dean 和 Stark 装置中在含有钠 (~ 5mg) 的庚烷 (50mL) 中回流 24 小时。将庚烷 (20mL) 用甲苯 (20mL) 置换并继续回流 3 天。将反应混合物在水 (50mL) 和乙醚 (50mL) 之间分配并将分离乙醚层, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。将粗产物经硅胶柱色谱法纯化 (用乙酸乙酯 / 三乙胺 (99/1) 洗脱), 得到了标题化合物, 其为油状物 (0.83g)。

[0266] m/e 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0267] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.79-2.32 (m, 7H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.70-1.34 (m, 12H).

[0268] f) 2- 氯 -N-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基) - 乙酰胺

[0269]

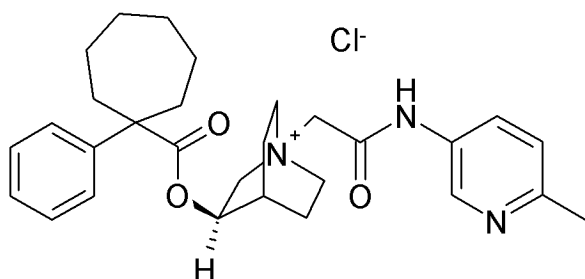


[0270] 将 6-甲基吡啶-3-胺 (1g) 和三乙胺 (2.2mL) 在无水 THF (20mL) 中的混合物搅拌并冷却至 -60°C 。经注射器将 2-氯乙酰氯 (1.567g) 加至搅拌的混合物中以形成黄色混悬液。将混合物在 -60°C 搅拌直到分析显示起始物质完全消失。将反应淤浆倒入水中并将产物用乙酸乙酯 (2x150mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥并浓缩至干燥。将粗的棕色固体由乙醚重结晶, 得到了副标题化合物 (700mg)。

[0271] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (1H, s), 8.60 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 4.27 (2H, s), 2.42 (3H, s).

[0272] 实施例 1: (R)-1-[(6-甲基-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0273]



[0274] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基) 酯 (实施例 1e) (52mg) 在乙腈 (2mL) 中溶解并加入 2-氯-N-(6-甲基吡啶-3-基) 乙酰胺 (实施例 1f) (29mg)。将反应混合物搅拌 10 天并用乙酸乙酯 (4mL) 和异己烷 (14mL) 稀释。将混合物静置 5 天, 随后分离所得的结晶并用乙醚 (0.5mL) 洗涤, 得到了标题化合物, 其为固体 (36mg)。

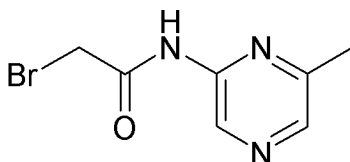
[0275] m/e 476 $[\text{M}]^+$

[0276] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.69-1.41 (m, 8H).

[0277] 实施例 2: (R)-1-[(6-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0278] a) 2-溴-N-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0279]



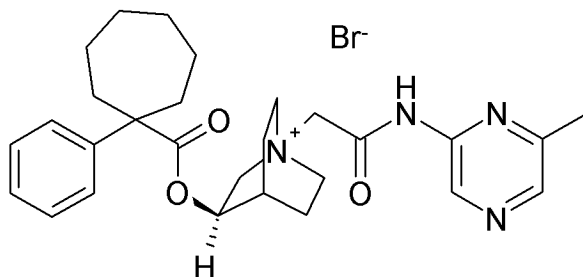
[0280] 将 6-甲基-吡啶-2-基胺 (150mg) 和碳酸钾 (571mg) 加至二氯甲烷 (25mL) 中。边搅拌边将 2-溴乙酰溴 (0.120mL) 加至混悬液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后再边搅拌边加入水 (0.1mL)。历时 2 小时再加入一定量的碳酸钾 (571mg)、2-溴乙酰溴 (0.120mL) 和

水 (0.1mL) 直到反应进行至完成。将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 小心地用盐酸酸化并用二氯甲烷 (2x50mL) 萃取, 将其干燥并蒸发, 得到了副标题化合物, 将其原样使用 (365mg)。

[0281] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

[0282] 实施例 2: (R)-1-[(6-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0283]



[0284] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 1e) (70mg) 和 2-溴-N-(6-甲基吡嗪-2-基) 乙酰胺 (实施例 2a) (49.2mg) 在乙腈 (1mL) 中溶解并静置过夜。静置分离晶体并过滤且用乙腈 (2x 1mL)、乙酸乙酯 (2x 3mL) 和乙醚 (2x3mL) 洗涤并干燥, 得到了标题化合物 (24mg)。

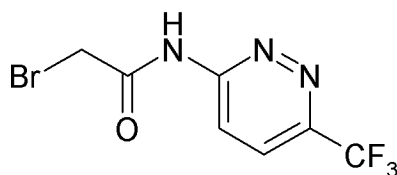
[0285] m/e 477 $[\text{M}]^+$

[0286] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 9H).

[0287] 实施例 3: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-哒嗪-3-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0288] a) 2-溴-N-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基)-乙酰胺

[0289]



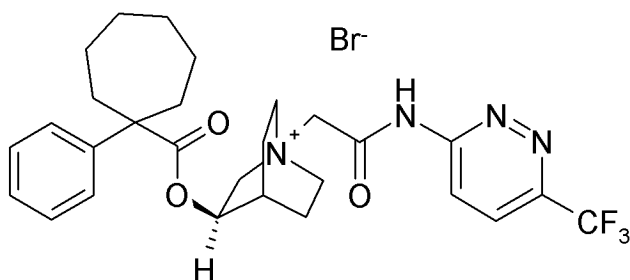
[0290] 将 6-三氟甲基-哒嗪-3-基胺 (0.042g) (经与在 W02007048779 中所述的类似的操作制备) 在二氯甲烷 (40mL) 中溶解并与碳酸钾 (0.214g) 一起搅拌。加入 2-溴乙酰溴 (0.12mL) 并继续搅拌 1.5 小时。加入水 (0.24mL) 并将反应混合物搅拌 1.5 小时, 之后加入水 (40mL) 并将反应混合物再搅拌 1.5 小时。分离二氯甲烷, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到了副标题化合物, 其为白色固体 (0.053g)。

[0291] m/e 284/286 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0292] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 4.31 (s, 2H).

[0293] 实施例 3: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-哒嗪-3-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0294]



[0295] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 1e) (61.1mg) 和 2-溴-N-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙酰胺 (实施例 3a) (53.0mg) 在乙腈 (2mL) 中溶解并静置过夜。蒸发溶剂并将产物经硅胶柱色谱法纯化 (用 10% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱), 得到了标题化合物 (107mg)。

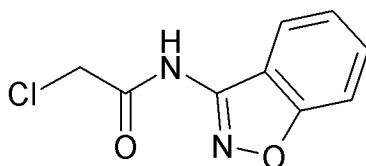
[0296] m/e 531 [M]⁺

[0297] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.47 (dd, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.72-1.44 (m, 9H)。

[0298] 实施例 4: (R)-1-(苯并 [d] 异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0299] a) N-苯并 [d] 异噁唑-3-基-2-氯-乙酰胺

[0300]

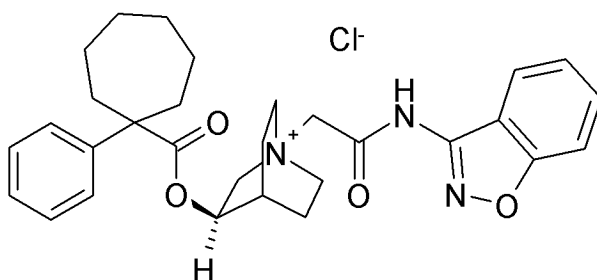


[0301] 向在室温搅拌的苯并 [d] 异噁唑-3-基胺 (1g) 和碳酸铯 (2.42g) 在无水 DMF (20mL) 中的混合物中逐滴加入溴乙酰氯 (0.62mL)。在搅拌混合物 8 小时后, 将反应混合物倒入水 (100mL) 中并将产物萃取至乙醚 (2x200mL) 中。将合并的萃取物经硫酸镁干燥并浓缩至干燥。将粗产物在硅胶上纯化 (使用乙醚/异己烷 (4/6) 洗脱), 得到了副标题化合物, 其为无色固体 (0.5g)。

[0302] m/e 210 [M+H]⁺

[0303] 实施例 4: (R)-1-(苯并 [d] 异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0304]



[0305] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 1e) (114mg) 和 N-苯并 [d] 异噁唑-3-基-2-氯-乙酰胺 (实施例 4a) (89mg) 在乙腈 (10mL)

中溶解并静置一周。将所得的晶体滤出并用乙醚 (3x 10mL) 洗涤,得到了标题化合物,其为固体 (120mg)。

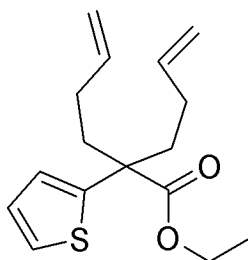
[0306] m/e 502 [M]⁺

[0307] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 4.17 (ddd, 1H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.70-1.44 (m, 9H).

[0308] 实施例 5: (R)-1-(噻吩-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0309] a) 2-丁-3-烯基-2-(噻吩-2-基)-己-5-烯酸乙酯

[0310]

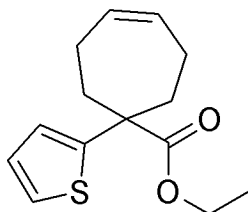


[0311] 将 2-(噻吩-2-基)乙酸乙酯 (2.35g) 在四氢呋喃 (30mL) 中溶解并冷却至 -78°C。加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (2.31g) 在 THF (1M 溶液, 13.8mL) 中的溶液并将溶液搅拌 30 分钟。加入 4-溴-丁-1-烯 (1.4mL) 并将反应混合物温热至室温并搅拌 1 小时。将反应混合物再次冷却至 -78°C 并加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (2.31g) 在 THF (1M 溶液, 13.8mL) 中的溶液并将溶液搅拌 30 分钟。加入 4-溴-丁-1-烯 (1.4mL) 并将反应混合物温热至室温并静置过夜。HPLC-MS 分析显示反应不完全,因此再次将反应混合物冷却至 -78°C 并再加入一定量的二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (1M 溶液, 10mL) 和 4-溴-丁-1-烯 (1.0mL),接着进行上述操作。在搅拌另外的 2 小时后,加入水 (30mL) 并将反应混合物用乙醚 (2x60mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄) 并蒸发。将所得的油状物经硅胶柱色谱法纯化 (用乙酸乙酯 / 异己烷 (1/99) 洗脱),得到了副标题化合物 (3.18g)。

[0312] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 7.21 (dd, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.79 (ddt, 2H), 5.01 (dq, 2H), 4.95 (dq, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.22-2.08 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.24 (t, 3H).

[0313] b) 1-(噻吩-2-基)-环庚-4-烯羧酸乙酯

[0314]



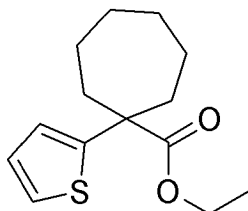
[0315] 向 2-丁-3-烯基-2-(噻吩-2-基)-己-5-烯酸乙酯 (实施例 5a) (3.18g) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入 Grubbs 催化剂 (2nd Generation, Sigma-Aldrich Company Ltd) (0.100g)。在氮气下将混合物温热至回流。在 20 小时后,将混合物冷却至室温并蒸发

为油状物。将其经硅胶柱色谱法纯化（用乙酸乙酯 / 异己烷（10 : 90）洗脱），得到了副标题化合物（2.60g），其为有色油状物。

[0316] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 7.19 (dd, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.72 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 6H), 1.21 (t, 3H).

[0317] c) 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸乙酯

[0318]



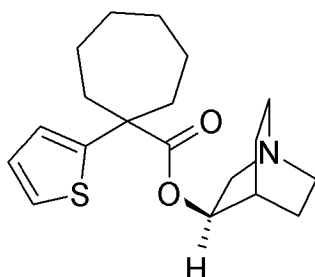
[0319] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚-4-烯羧酸乙酯（实施例 5b）（2.86g）在乙醇（30mL）中溶解并且加入三（三苯基膦）氯化铯（I）（0.100g）。在 5 氢气气氛下将反应混合物快速搅拌过夜。再加入三（三苯基膦）氯化铯（I）（0.050g）并在 5 氢气气氛下将反应混合物搅拌 3 天。第三次加入三（三苯基膦）氯化铯（I）（0.050g）并在 3 氢气气氛下将反应混合物搅拌过夜。将内容物蒸干并在硅胶上纯化（用乙酸乙酯 / 异己烷（5/95）洗脱），得到了副标题化合物（2.500g），其为澄清的几乎无色的油状物。

[0320] m/e 253 [M+H⁺]

[0321] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 7.17 (dd, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 2.53 (dd, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.20 (t, 3H).

[0322] d) 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯

[0323]



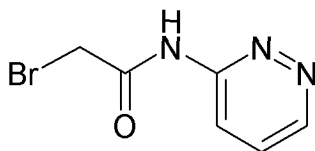
[0324] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸乙酯（实施例 5c）（2.5g）和 (R)-奎宁环-3-醇（2.08g）在甲苯（350mL）中溶解并在氮气下加入氢化钠（0.1g）。将混合物加热回流且保持 20 小时，之后将甲苯小心地馏出至留下 ~ 100mL，将其冷却并用水（100mL）洗涤，干燥（ MgSO_4 ）并蒸发。将粗产物经硅胶柱色谱法纯化（用乙酸乙酯 / 三乙胺（99/1）洗脱），得到了副标题化合物（2.84g）。

[0325] m/e 334 [M+H⁺]

[0326] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.18 (t, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.83-2.64 (m, 4H), 2.59-2.50 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.71-1.44 (m, 11H), 1.34-1.23 (m, 1H).

[0327] e) 2-溴-N-(吡嗪-3-基)-乙酰胺

[0328]

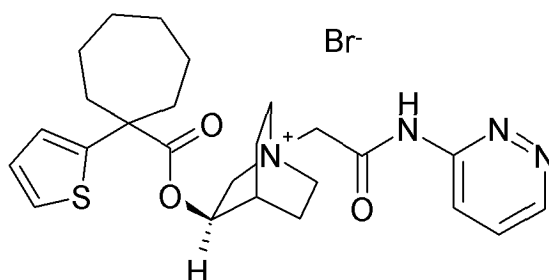


[0329] 在 0℃向吡啶-3-基胺 (2.7g) 和二异丙基乙基胺 (6.3mL) 在二氯甲烷 (100mL) 中的混悬液中逐滴加入溴乙酸酐 (9.0g) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。将混合物在 0℃搅拌 0.5 小时然后温热至室温。将所得的混悬液过滤,用二氯甲烷洗涤并干燥,得到了副标题化合物,其为固体 (2.0g)。

[0330] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 4.15 (s, 2H)。

[0331] 实施例 5: (R)-1-(吡啶-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0332]



[0333] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 5d) (80mg) 和 2-溴-N-(吡啶-3-基)-乙酰胺 (实施例 5e) (52mg) 在乙腈 (3mL) 中溶解并搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (9mL) 和异己烷 (4mL) 并搅拌过夜。将所得的晶体滤出,然后用乙酸乙酯研磨,得到了标题化合物 (14mg)。

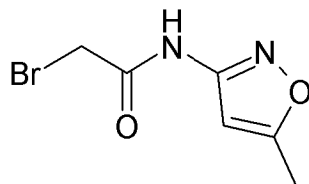
[0334] m/e 469 [M^+]

[0335] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.68 (s, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 4H), 3.57-3.46 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 8H)。

[0336] 实施例 6: (R)-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0337] a) 2-溴-N-(5-甲基-异噁唑-3-基)-乙酰胺

[0338]

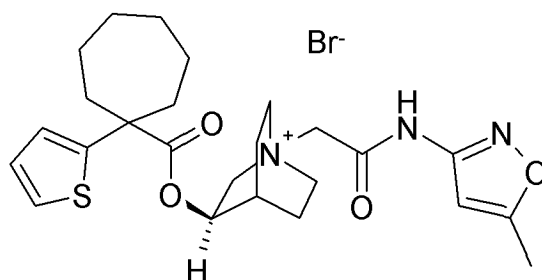


[0339] 向搅拌的碳酸氢钠 (1.242g) 和 5-甲基-异噁唑-3-基胺 (1.45g) 在二氯甲烷 (50mL) 中的混悬液中逐滴加入 2-溴乙酰溴 (1.28mL)。将反应混合物搅拌过夜,然后用水 (2x 50mL) 洗涤。分离有机馏分,用硫酸镁干燥并蒸发,得到了副标题化合物 (279mg)。

[0340] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0341] 实施例 6: (R)-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0342]



[0343] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 5d) (68mg) 和 2-溴-N-(5-甲基-异噁唑-3-基)-乙酰胺 (实施例 6a) (45mg) 在乙腈 (2mL) 中溶解并搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (10mL) 和异己烷 (9mL) 并搅拌过夜。将所得的晶体滤出并用乙酸乙酯洗涤, 得到了标题化合物 (82mg)。

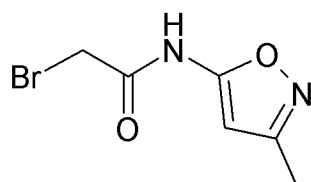
[0344] m/e 472 [M^+]

[0345] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.41 (d, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 8H).

[0346] 实施例 7: (R)-1-[(3-甲基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0347] a) 2-溴-N-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰胺

[0348]

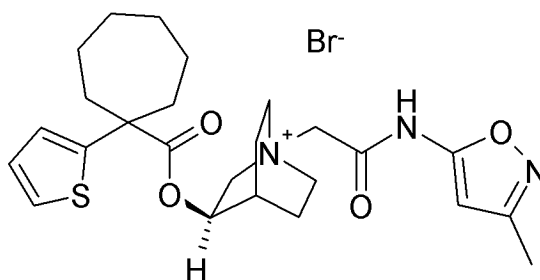


[0349] 将 3-甲基-异噁唑-5-基胺 (2.9g) 和碳酸钾 (9.8g) 在室温在二氯甲烷 (100mL) 中混悬并逐滴加入 2-溴乙酰溴 (6g)。将混合物搅拌过夜。将水 (0.3mL) 与另外的一定量的碳酸钾 (3g) 一起加入并再将反应混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入水 (100mL) 中并用二氯甲烷 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥然后真空蒸发。将粗产物经硅胶柱色谱法纯化 (用乙酸乙酯/异己烷 (50 : 50) 洗脱), 得到了副标题化合物 (4.8g)。

[0350] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

[0351] 实施例 7: (R)-1-[(3-甲基-异噁唑-5-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0352]



[0353] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 5d) (50mg) 和 2-溴-N-(3-甲基异噁唑-5-基) 乙酰胺 (实施例 7a) (32mg) 在乙腈 (2mL) 中溶解并静置过夜。加入乙酸乙酯 (10mL) 和异己烷 (10mL) 并将晶体滤出, 用乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到了标题化合物 (37mg)。

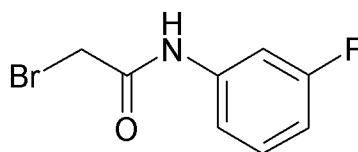
[0354] m/e 472 [M⁺]

[0355] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 4H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 8H).

[0356] 实施例 8: (R)-1-[(3-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0357] a) 2-溴-N-(3-氟-苯基)-乙酰胺

[0358]



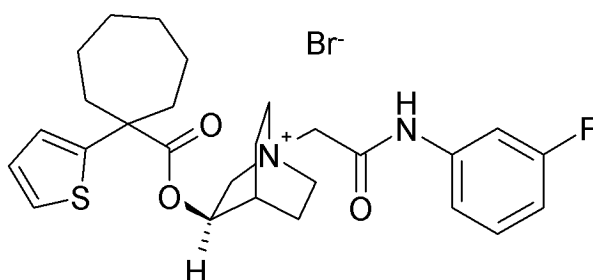
[0359] 向碳酸氢钠 (1g) 和 3-氟苯胺 (0.46g) 在二氯甲烷 (100mL) 中的混悬液中逐滴加入 2-溴乙酰溴 (0.36mL)。在搅拌过夜后, 将反应混合物用水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到了副标题化合物 (1.07g)。

[0360] m/e 232 [M+H⁺]

[0361] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 6.87 (tdd, 1H), 4.03 (s, 2H).

[0362] 实施例 8: (R)-1-[(3-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0363]



[0364] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 5d) (96mg) 和 2-溴-N-(3-氟-苯基)-乙酰胺 (实施例 8a) (67mg) 在乙腈 (2mL) 中

溶解并静置过夜。加入乙醚 (10mL) 和异己烷 (8mL) 并将混合物静置过夜。将所得的晶体滤出并用乙醚洗涤, 得到了标题化合物 (90mg)。

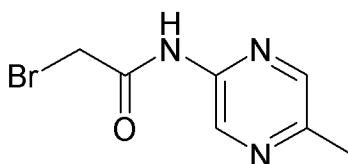
[0365] m/e 485 [M^+]

[0366] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 4H), 3.51 (dd, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 6H), 1.66-1.47 (m, 8H).

[0367] 实施例 9: (R)-1-[(5-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0368] a) 2-溴-N-(5-甲基-吡嗪-2-基)-乙酰胺

[0369]

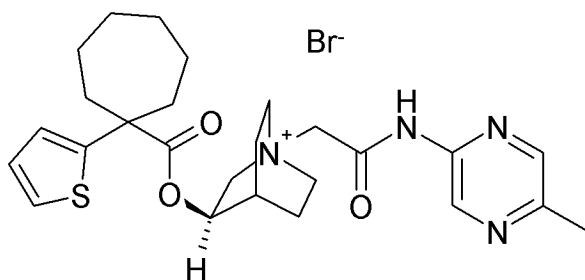


[0370] 向 5-甲基-吡嗪-2-基胺和碳酸铯 (11.2g) 在无水 DMF (30mL) 中的混合物中逐滴加入溴乙酰溴 (2.89g) 并混合物在室温搅拌 2 小时。加入水 (200mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (2x 100mL) 萃取并经硫酸镁干燥。萃取物的浓度为 ~50mL 并加入异己烷 (100mL), 得到了副标题化合物, 其为固体 (1.64g)。

[0371] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.06 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.31 (1H, d), 4.16 (2H, s), 2.46 (3H, s).

[0372] 实施例 9: (R)-1-[(5-甲基-吡嗪-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0373]



[0374] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 5d) (48mg) 在乙腈 (2mL) 中溶解并加入 2-溴-N-(5-甲基-吡嗪-2-基)-乙酰胺 (实施例 9a) (33mg)。在搅拌 1 周后, 加入乙醚 (8mL) 和异己烷 (5mL)。将晶体经过滤收集, 用乙酸乙酯 (2x 4mL) 洗涤并干燥, 得到了标题化合物 (26mg)。

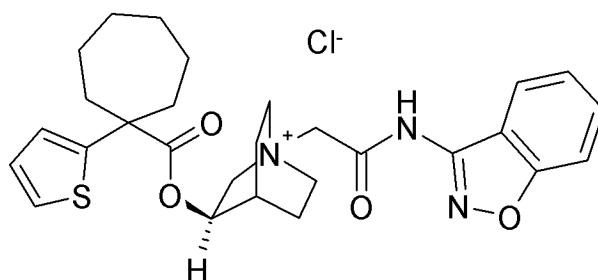
[0375] m/e 483 [M^+]

[0376] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (ddd, 1H), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 8H).

[0377] 实施例 10: (R)-1-(苯并[d]异噻唑-3-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻

吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0378]



[0379] 将1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例5d)(71mg)和N-苯并[d]异噁唑-3-基-2-氯-乙酰胺(实施例4a)(54mg)在乙腈(10mL)中溶解并静置6天。将所得的晶体滤出并用乙醚(3x 10mL)洗涤,得到了标题化合物(82mg)。

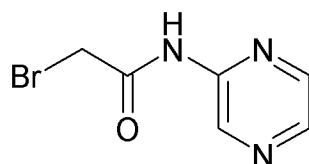
[0380] m/e 509[M⁺]

[0381] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ 12.16(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.04(dd, 1H), 6.98(dd, 1H), 5.16-5.11(m, 1H), 4.64-4.50(m, 2H), 4.21-4.13(m, 1H), 3.82-3.64(m, 4H), 3.59(dd, 1H), 2.56-2.44(m, 2H), 2.29-2.22(m, 1H), 2.22-2.13(m, 1H), 2.08-1.89(m, 3H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.64-1.47(m, 8H).

[0382] 实施例11:(R)-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0383] a)2-溴-N-(吡嗪-2-基)-乙酰胺

[0384]

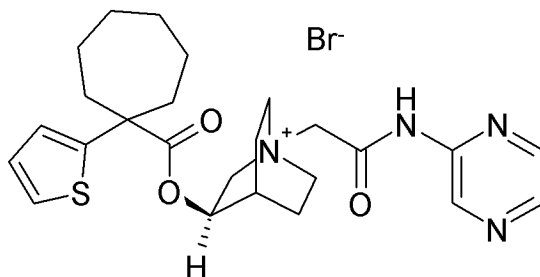


[0385] 向吡嗪-2-基胺(1.87g)和碳酸钾(8.19g)在二氯甲烷(25mL)中的混悬液中逐滴加入2-溴乙酰溴(1.72mL)。将反应混合物搅拌过夜,然后用水(2x 50mL)洗涤。分离有机相,用硫酸镁干燥并蒸发,得到了副标题化合物(0.70g)。

[0386] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.51(d, 1H), 8.63(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.30(dd, 1H), 4.06(s, 2H).

[0387] 实施例11:(R)-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-(噻吩-2-基)-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0388]



[0389] 将 1-(噻吩-2-基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 5d) (116mg) 和 2-溴-N-(吡嗪-2-基)-乙酰胺 (实施例 11a) (75mg) 在乙腈 (2mL) 中溶解并静置过夜。加入乙醚 (10mL) 和异己烷 (8mL) 并将混合物静置过夜。将所得的晶体滤出并用乙醚洗涤,得到了标题化合物 (117mg)。

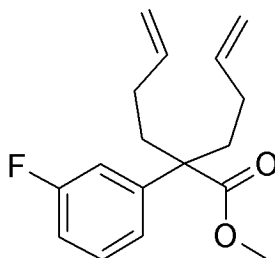
[0390] m/e 469 [M⁺]

[0391] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 11.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 8H).

[0392] 实施例 12 : (R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧基氧基]-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0393] a) 2-丁-3-烯基-2-(3-氟-苯基)-己-5-烯酸甲酯

[0394]

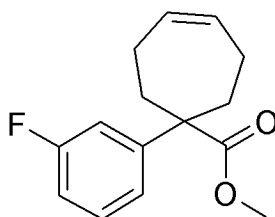


[0395] 将 (3-氟-苯基)-乙酸甲酯 (4.30g) 在四氢呋喃 (20mL) 中溶解并冷却至 -78°C。加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (25.6mL, 1M THF 溶液) 并将溶液搅拌 30 分钟。加入 4-溴-丁-1-烯 (2.60mL) 并将反应内容物温热至室温并搅拌 1 小时。再次将反应混合物冷却至 -78°C。加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (25.6mL, 1M THF 溶液) 并将溶液搅拌 30 分钟。加入 4-溴-1-丁烯 (2.60mL) 并将反应混合物温热至室温并搅拌 1 小时。再次将内容物冷却至 -78°C 并再加入等分部分的二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (25.6mL, 1M THF 溶液) 和 4-溴-1-丁烯 (2.60mL), 接着进行上述操作。在搅拌过夜后, 加入水 (20mL) 并将反应混合物用乙醚 (2x 60mL) 萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥并蒸发。将所得的液体经硅胶柱色谱法纯化 (用乙酸乙酯/异己烷 (1/99) 洗脱), 得到了副标题化合物 (5.0g)。

[0396] m/e 277 [M+H]⁺

[0397] b) 1-(3-氟-苯基)-环庚-4-烯羧酸甲酯

[0398]



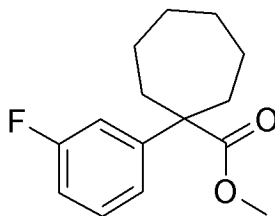
[0399] 向 2-丁-3-烯基-2-(3-氟-苯基)-己-5-烯酸甲酯 (实施例 12a) (5.0g) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入 Grubbs 催化剂 (2nd Generation, Sigma-Aldrich Company Ltd) (0.05g)。在氮气下将混合物温热至回流。在 20 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 蒸

发为油状物并经硅胶柱色谱法纯化（用乙酸乙酯 / 异己烷 (5/95) 洗脱），得到了油状物。对产物的分析显示在混合物中存在显著量的起始物质，因此使混合物经历重复的反应条件和如上的纯化，得到了副标题化合物，其为有色油状物 (3.60g)。

[0400] m/e 249 [M+H]⁺

[0401] c) 1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧酸甲酯

[0402]

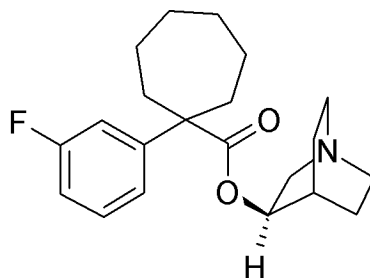


[0403] 将 1-(3-氟-苯基)-环庚-4-烯羧酸甲酯（实施例 12b）(1.09g) 在甲醇 (20mL) 中溶解，加入钯 / 炭 (50mg) 并将混合物在 4atm 氢气下搅拌过夜。将溶液过滤并蒸发，得到了副标题化合物 (1.09g)。

[0404] m/e 251 [M+H]⁺

[0405] d) 1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯

[0406]



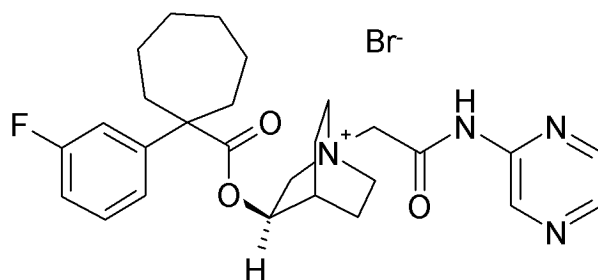
[0407] 将 1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧酸甲酯（实施例 12c）(0.280g) 在甲苯 (100mL) 中溶解并加入 (R)-奎宁环-3-醇 (0.320g)。将甲苯 (10mL) 在 Dean 和 Stark 装置中馏出，并在冷却后加入氢化钠 (10mg)。将反应混合物在 Dean 和 Stark 装置中回流 4 小时，之后加入额外量的氢化钠 (10mg) 并将反应混合物加热回流且保持另外的 4 小时。在冷却至室温后，将甲苯用水洗涤，干燥 (MgSO₄) 并蒸发。将残余物经柱色谱法纯化（用乙酸乙酯 / 异己烷 / 三乙胺 (50/50/1)，然后用乙酸乙酯 / 三乙胺 (99/1) 洗脱），得到了副标题化合物 (0.200g)。

[0408] m/e 346 [M+H]⁺

[0409] ¹H NMR (399.824MHz, CDCl₃) δ 7.26 (td, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.90 (ddd, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.79-2.66 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.73-1.40 (m, 11H), 1.29-1.18 (m, 1H).

[0410] 实施例 12 : (R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧基氧基]-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0411]



[0412] 将 1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 12d) (0.100g) 在乙腈 (8mL) 中溶解并加入 2-溴-N-(吡嗪-2-基)-乙酰胺 (实施例 11a) (0.05g)。将反应混合物搅拌 3 天,用乙醚 (8mL) 稀释,再搅拌 10 分钟,将所得的固体过滤并用乙醚 (3x 8mL) 洗涤,得到了固体,将其由热的丁酮 (8mL) 重结晶,得到了标题化合物,其为固体 (0.081g)。

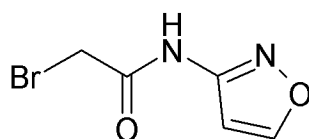
[0413] m/e 481 [M⁺]

[0414] ¹H NMR (399.826MHz, DMSO-D₆) δ 11.42 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 7.40 (td, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.09 (td, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 9H).

[0415] 实施例 13 : (R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧基氧基]-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0416] a) 2-溴-N-异噁唑-3-基-乙酰胺

[0417]

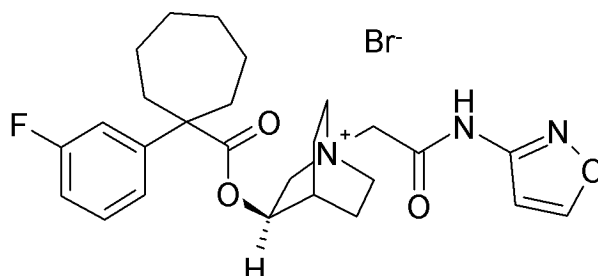


[0418] 将异噁唑-3-基胺 (1.14g) 在二氯甲烷 (50mL) 中溶解并加入碳酸钾 (3.74g)。边搅拌边缓慢地加入溴乙酰氯 (1.12mL) 并将混悬液搅拌过夜。将反应混合物用水 (2x 50mL) 洗涤,干燥并蒸发。将产物由二氯甲烷/异己烷重结晶,得到了副标题化合物 (2.3g)。

[0419] ¹H NMR (299.946MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 (s, 2H).

[0420] 实施例 13 : (R)-3-[1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧基氧基]-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0421]



[0422] 将 1-(3-氟-苯基)-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 12d) (50mg) 和 2-溴-N-异噁唑-3-基-乙酰胺 (实施例 13a) (30mg) 在乙腈 (4mL) 中溶解并搅拌过夜。将溶液用乙醚 (12mL) 稀释并搅拌过夜。将所得的晶体滤出,用乙醚 (3x

10mL) 洗涤并干燥,得到了标题化合物,其为固体 (48mg)。

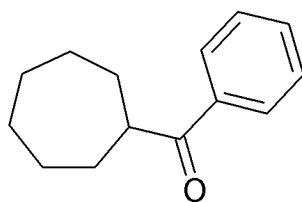
[0423] m/e 470 [M⁺]

[0424] ¹H NMR (399.826MHz, DMSO-D₆) δ 11.69 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.09 (ddd, 1H), 3.68-3.53 (m, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 9H).

[0425] 实施例 14: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0426] a) 环庚基-苯基-甲酮

[0427]

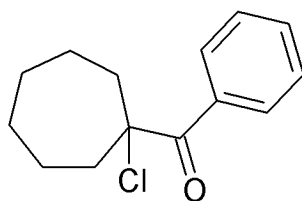


[0428] 在氮气下以保持轻微回流的速率将苯基溴化镁 (3.0M 在乙醚中的溶液) (271mL) 逐滴加至搅拌的 (顶部搅拌器) 环庚烷甲腈 (50g) 在 229mL 乙醚中的溶液中。然后将反应混合物回流加热 3 小时。TLC 显示在反应混合物中不存在起始物质。将反应混合物冷却至室温并在氮气下静置过夜。将反应混合物冷却至 0℃ 并在保持温度低于 20℃ 的同时逐滴用 102mL 4N HCl(aq) 处理。将 4N 硫酸 (203mL) 在开始时快速逐滴加入然后较缓慢地加至结束。移去冰浴并将乙醚蒸馏。将反应混合物在 80-90℃ 加热 3.5 小时然后冷却至室温并静置过夜。将混合物用乙醚 (约 450mL) 和水 (100mL) 稀释。分离各层并将水层用乙醚 (2x 400mL) 萃取。合并有机层并用饱和碳酸氢钠水溶液 (600mL) 和盐水 (600mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到了副标题化合物,其为橙色液体 (86.5g)。

[0429] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.91 (d, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.40 (t, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.85-1.44 (m, 10H).

[0430] b) (1-氯-环庚基)-苯基-甲酮

[0431]

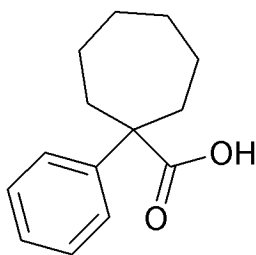


[0432] 在 0℃ 历时约 1 小时将磺酰氯 (210mL) 逐滴加至纯的环庚基-苯基-甲酮 (实施例 14a) (86.5g) 中。观察到气体释放和放热。在加入过程中将内部温度保持低于 15℃ 并将释放的气体经过 10.2M NaOH 水溶液洗涤。将反应混合物加热回流过夜。将反应混合物冷却至 0℃ 并边搅拌边小心倒入冰 (1L) 中。分离各层并将水层用乙醚 (2x 400mL) 萃取。将合并的有机层用水 (600mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (600mL) 和盐水 (600mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到了副标题化合物,其为棕色油状物 (100g)。

[0433] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.06 (d, 2H), 7.52-7.46 (t, 1H), 7.44-7.36 (t, 2H), 2.50 (ddd, 2H), 2.29 (ddd, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H).

[0434] c) 1- 苯基 - 环庚烷羧酸

[0435]

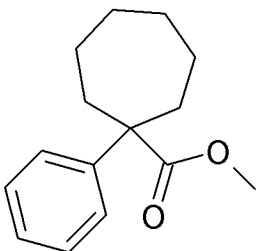


[0436] 将 (1- 氯 - 环庚基) - 苯基 - 甲酮 (实施例 14b) (100g) 在 750mL 二噁烷中的溶液逐滴快速地用硝酸银 (137g) 在水 (85mL) 中的混浊溶液处理, 这引起沉淀形成。将反应混合物加热至 75℃ 且保持 4.5 小时。将反应混合物冷却至室温然后过滤并浓缩为约 200mL。加入水 (200mL) 和乙醚 (300mL) 并分离各层。将水层用乙醚 (2x 250mL) 萃取。将合并的有机层用 10% 碳酸钠水溶液 (3x250mL) 萃取。历时 40 分钟将合并的碱性萃取物加热至 90℃ 然后冷却至室温并用浓盐酸 (aq) 酸化。将所得的棕色固体滤出, 用水 (x2) 洗涤并在 50℃ 真空干燥。将其由热的乙醇 (40mL) 结晶, 得到了副标题化合物, 其为淡棕色晶体 (9.83g)。

[0437] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 8H).

[0438] d) 1- 苯基 - 环庚烷羧酸甲酯

[0439]



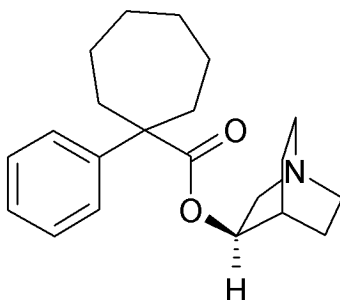
[0440] 在氮气气氛下将 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (29.2mL) 的溶液逐滴加至 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (实施例 14c) (9.8g) 在甲醇 (85mL) 和甲苯 (300mL) 中的溶液中。

[0441] 在 45 分钟后, 将反应混合物真空浓缩并将粗产物经柱色谱法纯化 (用 0-10% 乙酸乙酯 / 环己烷洗脱), 得到了产物, 其为淡黄色油状物 (9.25g)。

[0442] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 8H).

[0443] e) 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (R) - (1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛 -3- 基) 酯

[0444]



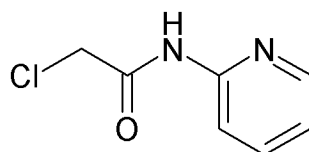
[0445] 将 (R) - (3) - 奎宁环醇 (10.13g) 和 1- 苯基 - 环庚烷羧酸甲酯 (实施例 14d)

(9.25g) 在甲苯 (90mL) 中的溶液用 Dean-Stark 阱加热回流且保持 30 分钟。将反应混合物冷却至室温并移去阱。在氮气下分批加入氢化钠 (60% 在矿物油中分散) (3.19g) 并在氮气下将反应混合物加热回流过夜。将反应混合物在冰浴中冷却并用乙酸乙酯 (200mL) 和水 (200mL) 稀释。将混合物过滤并分离各层。将水层用乙酸乙酯 (2x 250mL) 萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发, 得到了粗产物, 将其经硅胶色谱法纯化 (用含有 1% 三乙胺的 EtOAc 洗脱), 得到了副标题化合物, 其为无色油状物 (7.63g)。

[0446] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.53-2.37 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 10H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H).

[0447] f) 2-氯-N-吡啶-2-基-乙酰胺

[0448]

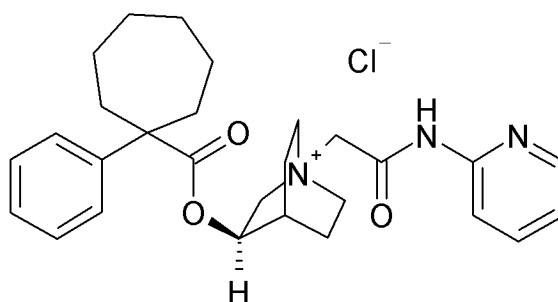


[0449] 在氮气下在 0°C 将 2-氨基-吡啶 (1.0g) 在无水二氯甲烷 (10.6mL) 中的溶液用三乙胺 (1.63mL) 处理, 接着缓慢加入氯乙酰氯 (0.93mL)。将反应混合物温热至室温。在 2 小时后, 将混合物在二氯甲烷和水之间分配。分离各相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到了粗产物, 将其经硅胶色谱法纯化 (用 0-30% 乙酸乙酯 / 环己烷洗脱), 得到了标题化合物 (1.43g), 其为粉红色固体。通过用 40-60 石油醚研磨完成进一步纯化, 得到了 1.15g 预期产物。将 0.94g 部分的物质由回流的乙腈 (2.4mL) 结晶, 得到了副标题化合物, 其为粉红色固体 (0.73g)。

[0450] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.96 (s, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 4.20 (s, 2H).

[0451] 实施例 14: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0452]



[0453] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (254mg) 在乙腈 (5mL) 中的溶液用 2-氯-N-吡啶-2-基-乙酰胺 (实施例 14f) (146mg) 处理并将所得的黄色溶液在室温搅拌过夜, 在此期间内有固体沉淀。将反应混合物用 ~2mL 乙醚处理并将固体滤出, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到了标题化合物, 其为灰白色固体 (217mg)。将其由回流的乙腈 (20mL) 结晶, 得到了 98mg 标题化合物, 其为白色晶状固体。

[0454] m/e 462 $[\text{M}]^+$

[0455] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H),

7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H).

[0456] 实施例 14 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物晶型 A 的制备

[0457] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (254mg, 0.78mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液用 2-氯-N-吡啶-2-基-乙酰胺 (实施例 14f) (146mg) 处理并将所得的黄色溶液在室温搅拌过夜, 在此期间内有固体沉淀。将反应混合物用 2mL 乙醚处理并将固体滤出, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到了标题化合物 (217mg), 其为灰白色固体。将其由回流的乙腈 (20mL) 结晶, 得到了 98mg 标题化合物, 其为白色晶状固体。

[0458] m/e 462 [M]⁺

[0459] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H).

[0460] 对实施例 14 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物晶型 A 的分析

[0461] 经上述操作得到的结晶实施例 14 晶型 A 的样品通过 XRPD (PANalytical X'Pert system)、DSC 和 TGA 分析。

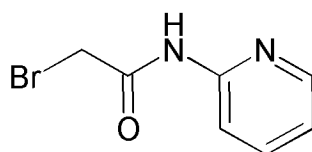
[0462] 经 DSC 确定的实施例 14 氯化物晶型 A 的熔化温度实测为 239°C (初始) (±2°C)。在熔化前经 TGA 所观察到的重量损失可以忽略。GVS 确定得到在 80% RH 的可以忽略的重量增加 (% w/w) (±0.2%)。

[0463] 实施例 14 氯化物晶型 A 的 XRPD 谱在图 1 中显示。

[0464] 实施例 15 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0465] a) 2-溴-N-吡啶-2-基-乙酰胺

[0466]



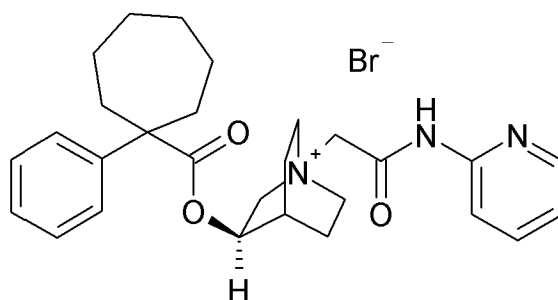
[0467] 在室温向 2-氨基吡啶 (48.8mmol) 在无水 THF (98mL) 中的溶液中逐滴加入 Et₃N (58.6mmol) 和溴乙酰溴 (58.6mmol)。将混合物搅拌过夜并用饱和 NaHCO₃ (aq) 淬灭。将 EtOAc 加至混合物中并分离各层。将水相用 EtOAc 萃取并将合并的有机物干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到了棕色固体。经快速硅胶色谱法纯化 (用 1-2% MeOH/二氯甲烷洗脱), 得到了副标题化合物, 其为黄色固体 (1.14g)。

[0468] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.75 (s, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 3.94 (s, 2H).

[0469] 实施例 15 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲

基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0470]



[0471] 在室温将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (0.79mmol) 和 2-溴-N-吡啶-2-基-乙酰胺 (实施例 15a) (0.87mmol) 一起在水 MeCN 中搅拌 2.5 天。将反应混合物真空浓缩并将黄色固体经快速硅胶柱色谱法纯化 (用 2-8% MeOH/二氯甲烷洗脱), 得到了褐色固体, 将其由沸腾的 MeCN 结晶, 得到了标题化合物, 其为白色固体 (211mg)。

[0472] m/e 462 [M]⁺

[0473] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

[0474] 实施例 15: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物晶型 A 的制备

[0475] 在室温将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (0.79mmol) 和 2-溴-N-吡啶-2-基-乙酰胺 (实施例 15a) (0.87mmol) 一起在水 MeCN 中搅拌 2.5 天。将反应混合物真空浓缩并将黄色固体经快速硅胶柱色谱法纯化 (用 2-8% MeOH/二氯甲烷洗脱), 得到了褐色固体。将固体在回流的 MeCN 中溶解并将溶液冷却至室温。将所得的晶体滤出并用少量的冷的 MeCN 洗涤, 得到了标题化合物 (211mg), 其为白色晶状固体。

[0476] m/e 462 [M]⁺

[0477] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

[0478] 对实施例 15: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-2-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物晶型 A 的分析

[0479] 经上述操作得到的结晶实施例 15 晶型 A 的样品通过 XRPD (PANalytical X'Pert system)、DSC 和 TGA 分析。

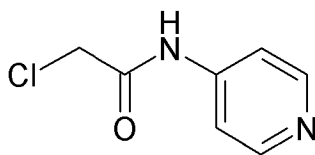
[0480] 经 DSC 确定的实施例 15 溴化物晶型 A 的熔化温度实测为 230°C (初始) (±2°C)。在熔化前经 TGA 所观察到的重量损失可以忽略。GVS 确定得到在 80% RH 的可以忽略的重量增加 (% w/w) (±0.2%)。

[0481] 实施例 15 溴化物晶型 A 的 XRPD 谱在图 2 中显示。

[0482] 实施例 16 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0483] a) 2-氯-N-(吡啶-4-基)-乙酰胺

[0484]

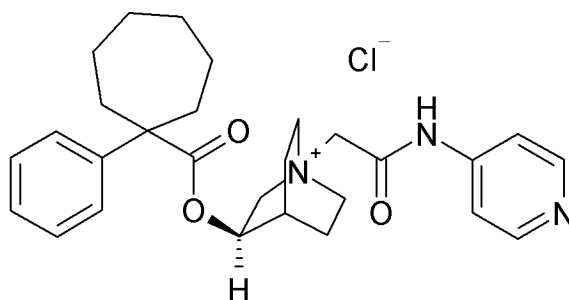


[0485] 在氮气下将 4-氨基吡啶 (0.96g) 在无水二氯甲烷 (10mL) 中的混悬液在冰浴中冷却至 0℃。加入三乙胺 (1.56mL), 接着缓慢加入氯乙酰氯 (0.89mL)。移去冰浴并使反应混合物达到室温。将反应混合物用水 (20mL) 和二氯甲烷 (25mL) 稀释。将固体滤出, 用戊烷洗涤并干燥, 得到了标题化合物, 其为棕色固体 (0.87g)。分离各个滤液层并将有机层用水洗涤, 干燥并蒸发溶剂, 得到了黑棕色玻璃状物。用戊烷研磨得到另一批标题化合物 (0.91g)。

[0486] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H).

[0487] 实施例 16 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0488]



[0489] 将 2-氯-N-(吡啶-4-基)-乙酰胺 (实施例 16a) (30mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (53mg) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 24 小时。加入乙醚 (2mL) 并将反应混合物过滤, 得到了浅棕色固体。将固体用乙醚洗涤几次并在 40℃ 真空干燥。经柱色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/二氯甲烷洗脱) 得到标题化合物, 其为白色固体 (20mg)。

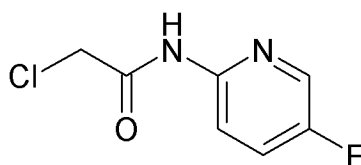
[0490] m/e 462 $[\text{M}]^+$

[0491] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.69-1.26 (m, 9H).

[0492] 实施例 17 : (R)-1-[(5-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0493] a) 2-氯-N-(5-氟-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0494]

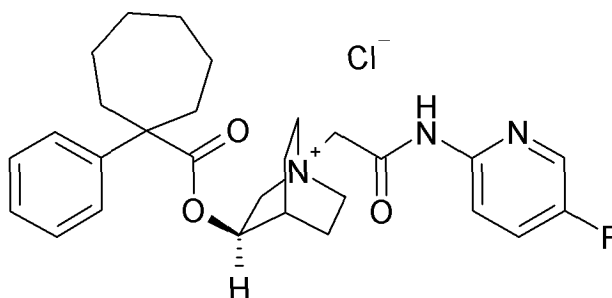


[0495] 标题化合物 (0.99g, 73%, 白色固体) 根据在实施例 14f 中所用的方法但使用 2-氨基-5-氟-吡啶制备。

[0496] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 4.34 (s, 2H).

[0497] 实施例 17: (R)-1-[(5-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0498]



[0499] 将 2-氯-N-(5-氟-吡啶-2-基)-乙酰胺 (实施例 17a) (31mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (49mg) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。将乙醚 (2mL) 加至反应混合物中并将白色固体滤出, 用乙醚洗涤几次并在 40°C 真空干燥, 得到了标题化合物 (49mg)。

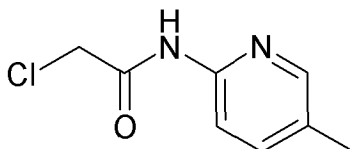
[0500] m/e 480 $[\text{M}]^+$

[0501] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.70-1.41 (m, 9H).

[0502] 实施例 18: (R)-1-[(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0503] a) 2-氯-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0504]

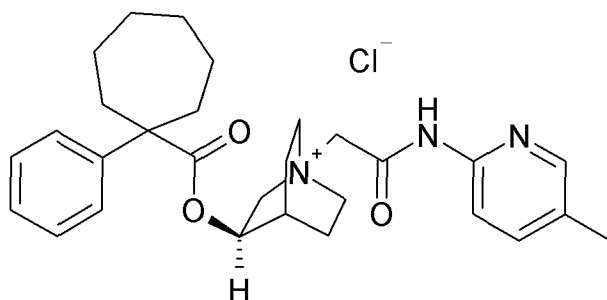


[0505] 标题化合物 (0.50g) 根据在实施例 14f 中所用的方法但使用 2-氨基-5-甲基吡啶制备。

[0506] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0507] 实施例 18: (R)-1-[(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0508]



[0509] 标题化合物 (36mg) 根据用于制备实施例 17 的方法使用 2-氯-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺 (实施例 18a) 代替 2-氯-N-(5-氟-吡啶-2-基)-乙酰胺制备。

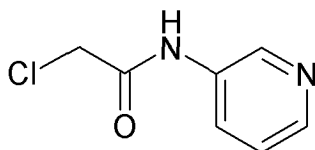
[0510] m/e 476 $[M]^+$

[0511] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.66-1.35 (m, 9H).

[0512] 实施例 19: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0513] a) 2-氯-N-(吡啶-3-基)-乙酰胺

[0514]

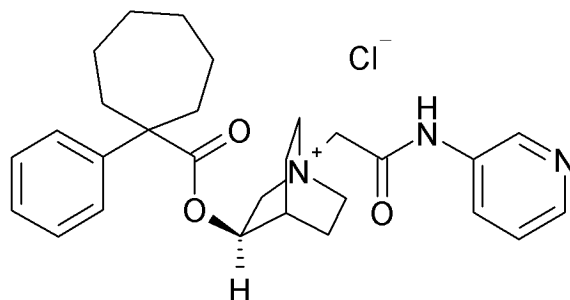


[0515] 将 3-氨基吡啶 (350mg) 和氢氧化钠 (0.6g) 的混合物在水 (8mL) 中溶解并将反应混合物在冰浴中冷却。逐滴加入氯乙酰氯 (1.19mL) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷萃取并将有机层浓缩且经柱色谱法纯化 (用 0-60% 乙酸乙酯/环己烷洗脱), 得到了标题化合物 (0.10g), 其为白色固体。

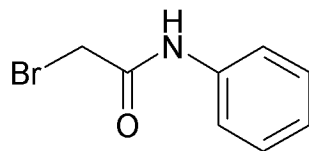
[0516] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.03 (ddd, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H).

[0517] 实施例 19: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(吡啶-3-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0518]



[0519] 标题化合物 (78mg) 经与在实施例 15 中所用的类似方法使用 2-氯-N-(吡啶-3-基)-乙酰胺代替 2-溴-N-吡啶-2-基-乙酰胺制备。

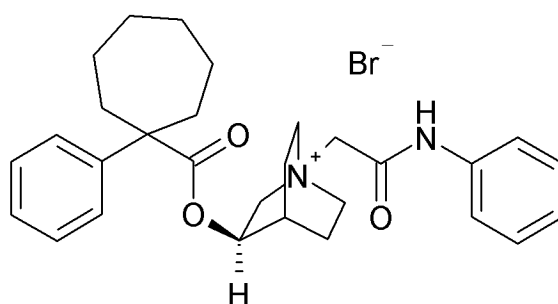


[0535] 历时 15-20 分钟向溴乙酰溴 (9.6mL) 和碳酸钾 (11.4g) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中逐滴加入苯胺 (5mL), 这引起反应混合物变得温热并形成白色沉淀。在 4.5 小时后, 将反应混合物倒入水中, 振荡几分钟, 然后分离各相。将有机层用水洗涤并浓缩为较小体积, 其导致固体沉淀, 将其滤出, 得到了副标题化合物 (970mg), 其为白色固体。

[0536] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.03 (s, 2H).

[0537] 实施例 21 : (R)-1-苯基氨基甲酰基甲基-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0538]



[0539] 向 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中加入 2-溴-N-苯基乙酰胺 (实施例 21a) (36mg)。将反应混合物在室温搅拌 3 天。将乙醚加至反应混合物中并将所得的固体经过滤收集并干燥, 得到了标题化合物, 其为无色固体 (39mg)。

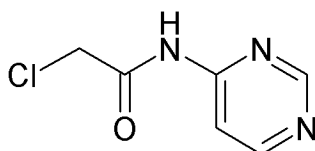
[0540] m/e 461 $[\text{M}]^+$

[0541] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.49 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 9H).

[0542] 实施例 22 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0543] a) 2-氯-N-(嘧啶-4-基)-乙酰胺

[0544]



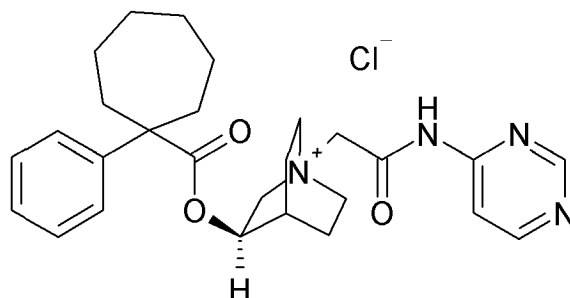
[0545] 在室温将氯乙酰氯 (1.22mmol) 在无水 CHCl_3 (2.4mL) 中的溶液缓慢加至 4-氨基嘧啶 (1.11mmol) 和 Et_3N (1.66mmol) 在无水 CHCl_3 (22mL) 中的混合物中。亮黄色混合物逐渐变为橙色且在 4 小时后, 将反应混合物用 H_2O (1mL) 淬灭。在搅拌 15 分钟后, 将混合物减压浓缩至干燥并将残余物经快速硅胶色谱法纯化 (1-2% MeOH/二氯甲烷), 得到了黄色固

体 (122mg)。

[0546] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 11.21 (s, 1H), 8.93–8.90 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H).

[0547] 实施例 22 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0548]



[0549] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (0.44mmol) 和 2-氯-N-(嘧啶-4-基)-乙酰胺 (实施例 22a) (0.48mmol) 在无水 MeCN (2mL) 中的溶液一起在室温搅拌 2.5 天。将反应混合物真空浓缩并将残余物经快速硅胶色谱法纯化 (2–10% MeOH/二氯甲烷), 得到了标题化合物, 其为浅黄色固体 (134mg)。

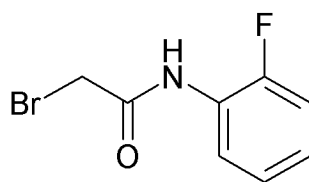
[0550] m/e 463 [M] $^+$

[0551] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 11.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.32–7.25 (m, 4H), 7.22–7.17 (m, 1H), 5.10–5.04 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10–4.02 (m, 1H), 3.61–3.49 (m, 4H), 3.40–3.28 (m, 1H), 2.36–2.21 (m, 2H), 2.18–2.04 (m, 2H), 2.00–1.84 (m, 3H), 1.75–1.66 (m, 1H), 1.66–1.39 (m, 9H).

[0552] 实施例 23 : (R)-1-[(2-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0553] a) 2-溴-N-(2-氟-苯基)-乙酰胺

[0554]

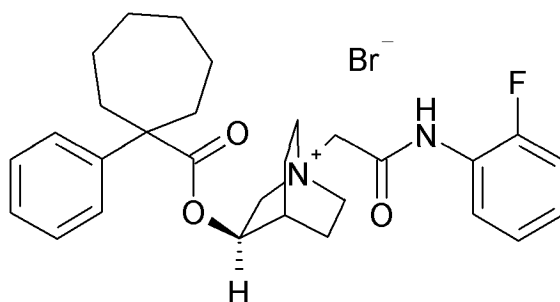


[0555] 向 2-氟苯胺 (2mL) 和碳酸钾 (4.3g) 在二氯甲烷 (50mL) 中的混合物中加入溴乙酰溴 (3.6mL)。将反应混合物搅拌 4 小时然后加入水并分离各相。浓缩有机层, 将残余物用乙醚处理并再次蒸发, 得到了副标题化合物 (4.98g), 其为乳膏状固体, 其无须进一步纯化即可使用。

[0556] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.38 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.18–7.09 (m, 3H), 4.05 (s, 2H).

[0557] 实施例 23 : (R)-1-[(2-氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0558]



[0559] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (56mg) 和 2-溴-N-(2-氟-苯基)-乙酰胺 (实施例 23a) (44mg) 在乙腈 (1mL) 中的混合物在室温搅拌 30 小时。将所得的沉淀经过滤收集,用乙醚洗涤并在 50℃真空干燥,得到了标题化合物 (52mg),其为无色固体。

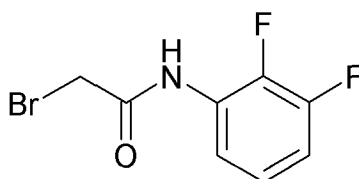
[0560] m/e 479 [M]⁺

[0561] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 10.34 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 8H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.39 (s, 9H).

[0562] 实施例 24 : (R)-1-[(2,3-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0563] a) 2-溴-N-(2,3-二氟-苯基)-乙酰胺

[0564]

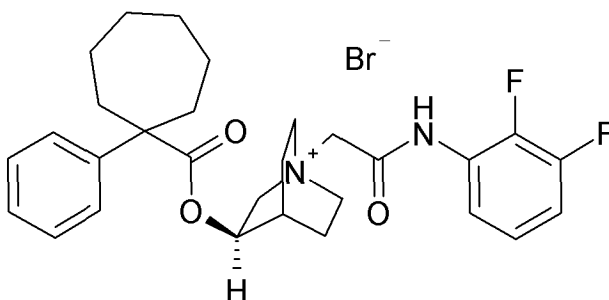


[0565] 向 2,3-二氟苯胺 (630mg) 和碳酸钾 (1.01g) 在二氯甲烷 (30mL) 中的混合物中加入溴乙酰溴 (0.86mL)。将反应混合物搅拌 5 小时然后加入水并分离各相。浓缩有机层,得到了副标题化合物和溴乙酰溴的 2 : 1 混合物。将残余物在二氯甲烷中溶解并用水洗涤。将挥发物蒸发,得到了副标题化合物 (1.15g),其为灰白色固体,其无须进一步纯化即可使用。

[0566] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.05 (d, 2H).

[0567] 实施例 24 : (R)-1-[(2,3-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0568]



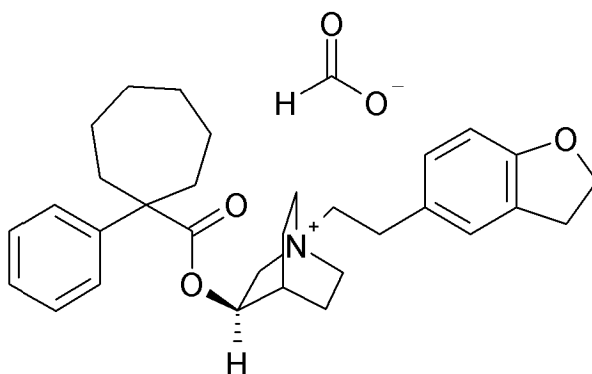
[0569] 标题化合物（无色固体，28mg，31%）通过与用于制备实施例 23 的类似操作使用 2-溴-N-(2,3-二氟-苯基)-乙酰胺（实施例 24a）代替 2-溴-N-(2-氟-苯基)-乙酰胺制备。

[0570] m/e 497 $[M]^+$

[0571] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 10.54 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.32-7.16 (m, 7H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

[0572] 实施例 25 : (R)-1-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0573]



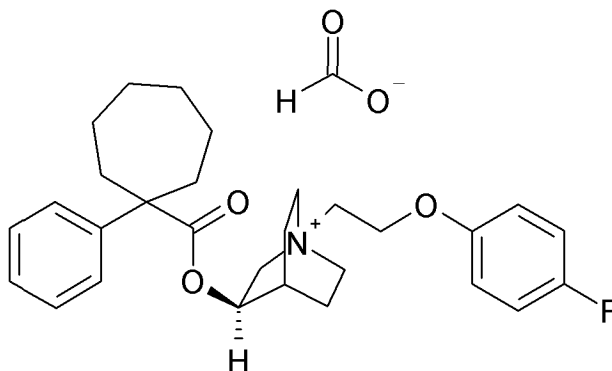
[0574] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯（实施例 14e）(126mg) 和 5-(2-溴-乙基)-2,3-二氢-苯并呋喃 (105mg, 0.46mmol) 在乙腈 (1.5mL) 中的混合物在室温搅拌 22 小时。将挥发物蒸发并将残余物经硅胶色谱法纯化（用二氯甲烷然后用 5% MeOH/二氯甲烷，然后用 10% MeOH/二氯甲烷洗脱）。合并相关馏分并蒸发且将残余物用二氯甲烷研磨，得到了灰白色泡沫状物。经反相 HPLC 完成进一步纯化（含有 0.1% 甲酸的 5-98% MeCN/ H_2O ），得到了标题化合物 (70mg)，其为白色胶状固体。

[0575] m/e 474 $[M]^+$

[0576] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 8.35 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 5H), 3.20-3.06 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 3H), 1.69-1.44 (m, 10H).

[0577] 实施例 26 : (R)-1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0578]



[0579] 将 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (R)-(1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 和 1-(2- 溴乙氧基)-4- 氟苯 (50mg) 在乙腈 (1mL) 中的混合物在室温搅拌 22 小时。经制备性 HPLC 纯化 (使用含有 0.1% 甲酸的 5-98% MeCN/H₂O 洗脱), 得到了标题化合物 (19mg), 其为无色油状物。

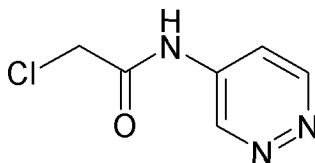
[0580] m/e 466 [M]⁺

[0581] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.93 (ddd, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 9H).

[0582] 实施例 27: (R)-3-(1- 苯基 - 环庚烷羧基氧基)-1-(哒嗪-4-基氨基甲酰基甲基)-1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0583] a) 2- 氯 -N-(哒嗪-4-基)- 乙酰胺

[0584]

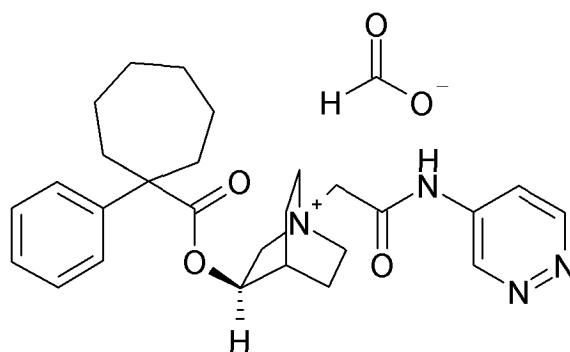


[0585] 在氮气下将哒嗪-4-基胺 (1.0g) 在无水二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在冰浴中冷却至 0°C, 加入三乙胺 (1.6mL), 接着缓慢加入氯乙酰氯 (0.92mL)。在加入完成时移去冰浴并使反应混合物达到室温并搅拌 2 小时。将反应混合物用水 (25mL) 和二氯甲烷 (30mL) 稀释。将固体滤出并用戊烷、水和更多的戊烷洗涤, 得到了副标题化合物 (0.87g, 48%), 其为棕色固体。

[0586] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.33 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H).

[0587] 实施例 27: (R)-3-(1- 苯基 - 环庚烷羧基氧基)-1-(哒嗪-4-基氨基甲酰基甲基)-1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0588]



[0589] 将 2-氯-N-(吡啶-4-基)-乙酰胺(实施例 27a)(58mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(100mg) 在乙腈(2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 24 小时。将乙醚(2mL) 加至反应混合物中并搅拌 15 分钟。将固体滤出,用乙醚洗涤,并在 40℃ 真空干燥过夜。将滤液蒸发,与固体合并并经过柱色谱法纯化(用 0-15% MeOH/ 二氯甲烷洗脱)。经反相制备性 HPLC 进一步纯化(用含有 0.1% 甲酸的 15% MeCN/H₂O 以每分钟增加 1% 的梯度洗脱),得到了标题化合物(19mg),其为无色胶状物。

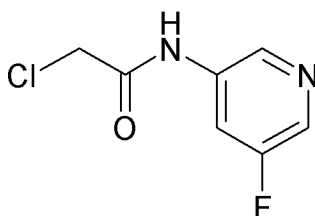
[0590] m/e 463 [M]⁺

[0591] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 9.17(s, 1H), 8.89(d, 1H), 8.41(s, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.32-7.25(m, 4H), 7.21-7.15(m, 1H), 5.08-5.02(m, 1H), 4.28-4.14(m, 2H), 4.04(dd, 1H), 3.66(d, 2H), 3.62-3.48(m, 2H), 3.45-3.33(m, 1H), 2.37-2.23(m, 2H), 2.14-2.05(m, 2H), 1.96-1.83(m, 3H), 1.75-1.62(m, 1H), 1.56-1.42(m, 9H).

[0592] 实施例 28:(R)-1-[(5-氟-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0593] a) 2-氯-N-(5-氟-吡啶-3-基)-乙酰胺

[0594]

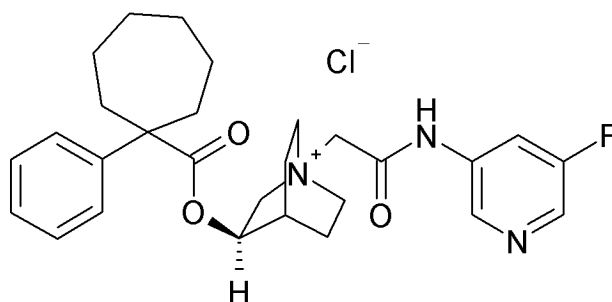


[0595] 在氮气下将 3-氨基-5-氟吡啶(1g) 在无水二氯甲烷(10mL) 中的溶液在冰浴中冷却至 0℃。加入三乙胺(1.36mL),接着缓慢加入氯乙酰氯(0.78mL)。在加入完成时,移去冰浴并使反应混合物达到室温且搅拌 2 小时。将反应混合物用水(25mL) 和二氯甲烷(30mL) 稀释。将有机层用水(2x 20mL) 洗涤,干燥(MgSO₄) 并蒸发,得到了粗产物。经硅胶色谱法完成纯化(用 0-30% 乙酸乙酯/ 环己烷洗脱),得到了副标题化合物(1.0g),其为褐色固体。

[0596] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 10.77(s, 1H), 8.56(t, 1H), 8.33(d, 1H), 8.04(dt, 1H), 4.33(s, 2H).

[0597] 实施例 28:(R)-1-[(5-氟-吡啶-3-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0598]



[0599] 将 2-氯-N-(5-氟-吡啶-3-基)-乙酰胺(实施例 28a)(53mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(84mg) 在乙腈(2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 24 小时。将固体滤出并在 40℃真空干燥,得到了标题化合物(47mg, 35%), 其为白色固体。

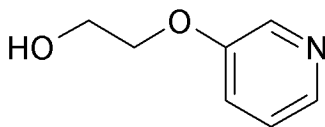
[0600] m/e 480 [M]⁺

[0601] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 11.53(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.99(dt, 1H), 7.32-7.25(m, 4H), 7.21-7.15(m, 1H), 5.09-5.04(m, 1H), 4.29(s, 2H), 4.10-4.02(m, 1H), 3.63-3.51(m, 4H), 3.41-3.29(m, 1H), 2.37-2.23(m, 2H), 2.16-2.05(m, 2H), 1.96-1.83(m, 3H), 1.78-1.65(m, 1H), 1.65-1.39(m, 9H).

[0602] 实施例 29:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷甲酸盐

[0603] a) 2-(吡啶-3-基氧基)-乙醇

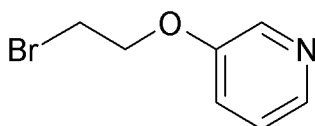
[0604]



[0605] 副标题化合物(0.99g, 63%) 根据在 W02004/000829 中所述的操作制备。

[0606] b) 3-(2-溴-乙氧基)-吡啶

[0607]

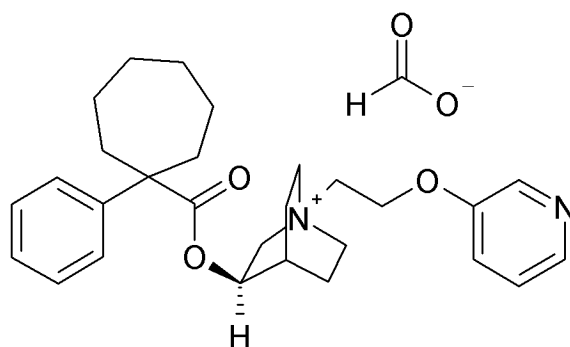


[0608] 将 2-(吡啶-3-基氧基)-乙醇(200mg) 在 5mL 二氯甲烷中的溶液冷却至 0℃并用四溴化碳(524mg) 处理,接着用三苯基膦(415mg) 分批处理。将反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌 45 分钟。将挥发物蒸发并将残余物经硅胶色谱法纯化(用 0-100% EtOAc/ 戊烷洗脱),得到了标题化合物(204mg), 其为无色液体,其无须进一步纯化即可使用。

[0609] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.34(dd, 1H), 8.28-8.22(m, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 4.35(t, 2H), 3.66(t, 2H).

[0610] 实施例 29:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷甲酸盐

[0611]



[0612] 标题化合物 (10mg, 13%, 无色胶状物) 使用类似于用于制备实施例 25 的操作使用 3-(2-溴-乙氧基)-吡啶 (实施例 29b) 代替 5-(2-溴-乙基)-2,3-二氢-苯并呋喃制备。

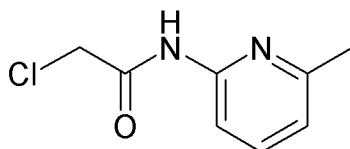
[0613] m/e 449 [M]⁺

[0614] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 9H).

[0615] 实施例 30: (R)-1-[(6-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0616] a) 2-氯-N-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0617]

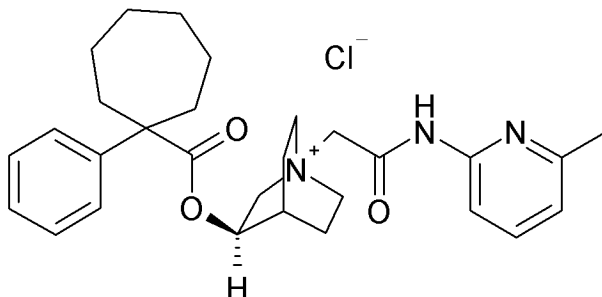


[0618] 副标题化合物 (0.95g, 58%, 白色固体) 经与用于制备实施例 28a 的类似操作使用 2-氨基-6-甲基吡啶代替 3-氨基-5-氟吡啶制备。

[0619] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 10.73 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

[0620] 实施例 30: (R)-1-[(6-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0621]



[0622] 标题化合物 (34mg, 43%, 白色固体) 使用与用于制备实施例 17 的类似方法使用 2-氯-N-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺 (实施例 30a) 代替 2-氯-N-(5-氟-吡

啉-2-基)-乙酰胺制备。

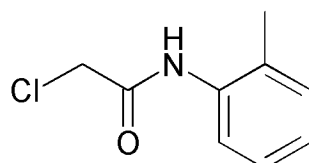
[0623] m/e 476 [M]⁺

[0624] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 11.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

[0625] 实施例 31 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(邻甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0626] a) 2-氯-N-邻甲苯基-乙酰胺

[0627]

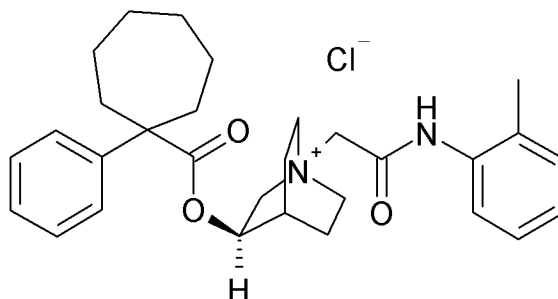


[0628] 副标题化合物 (0.83g, 49%, 灰白色固体) 使用类似于用于制备实施例 28a 的操作使用邻甲苯胺代替 3-氨基-5-氟吡啶制备。

[0629] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 9.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

[0630] 实施例 31 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(邻甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0631]



[0632] 标题化合物 (25mg, 35%, 白色固体) 使用与用于制备实施例 17 的类似方法使用 2-氯-N-邻甲苯基-乙酰胺 (实施例 31a) 代替 2-氯-N-(5-氟-吡啶-2-基)-乙酰胺制备。

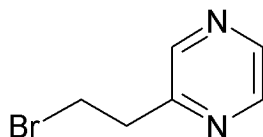
[0633] m/e 475 [M]⁺

[0634] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 10.26 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 4H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (dd, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

[0635] 实施例 32 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(2-(吡嗪-2-基)-乙基)-1-氮鎓-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0636] a) 2-(2-溴-乙基)-吡嗪

[0637]

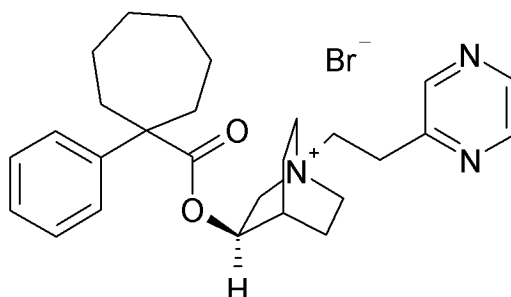


[0638] 在 0℃ 向 2-(2'-羟基乙基)吡嗪 (0.91g) 在 30mL 二氯甲烷中的溶液中加入四溴化碳 (2.65g), 接着分批加入三苯基膦 (2.1g)。溶液变得非常黑。在搅拌 1 小时后, 将反应混合物吸附在 HMN 硅藻土上并经硅胶色谱法纯化 (用 0-5% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了乳膏状固体 (3.07g), 将其进一步经硅胶色谱法纯化 (用 0-50% EtOAc/ 戊烷洗脱), 得到了副标题化合物 (0.47g, 34%), 其为黄色油状物。

[0639] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.48 (m, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.37 (t, 2H).

[0640] 实施例 32: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(2-(吡嗪-2-基)-乙基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0641]



[0642] 将 2-(2-溴-乙基)-吡嗪 (实施例 32a) (43mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 68 小时。将挥发物蒸发并将产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-20% MeOH/ 二氯甲烷洗脱)。合并有关馏分并浓缩, 在二氯甲烷中吸收, 过滤并蒸发, 得到了标题化合物 (30mg), 其为黄色胶态玻璃状物。

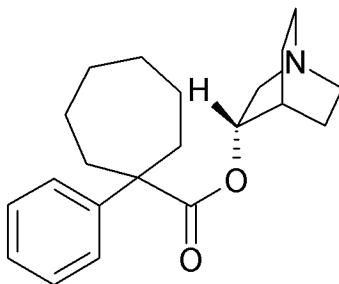
[0643] m/e 434 $[\text{M}]^+$

[0644] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.86 (ddd, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.49-3.30 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.57-1.37 (m, 9H).

[0645] 实施例 33: (S)-1-(3-苯氧基-丙基)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0646] a) 1-苯基-环庚烷羧酸 (S)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯

[0647]



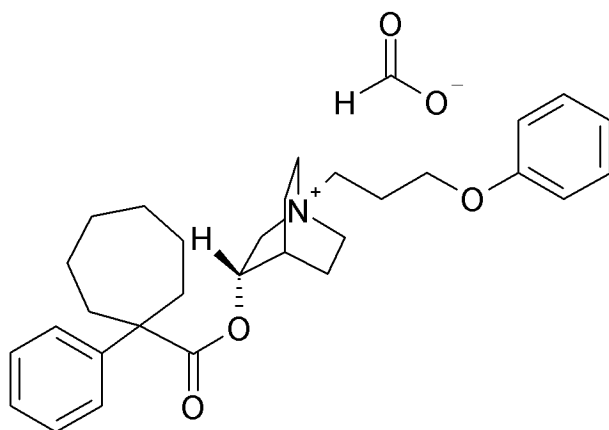
[0648] 在氮气下将 (S)-(+)-3-奎宁环醇 (299mg) 和 1-苯基-环庚烷羧酸甲酯 (实施例

14d) (455mg) 在 6.5mL 无水甲苯中的溶液用 60% 氢化钠 (94mg) 的分散体处理并将混合物加热回流且保持 24 小时然后冷却至室温并静置过周末。加入 EtOAc 和饱和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 并分离各相。将水相用 EtOAc (x3) 萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到了粗产物。经硅胶色谱法完成纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了副标题化合物 (384mg), 其为黄色油状物。

[0649] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : δ 7.39-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.80 (dt, 1H), 3.16 (ddd, 1H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.72-1.44 (m, 11H), 1.38-1.25 (m, 1H).

[0650] 实施例 33 : (S)-1-(3-苯氧基-丙基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0651]



[0652] 将 3-苯氧基丙基溴化物 (0.026mL) 的混合物加至 1-苯基-环庚烷羧酸 (S)-1-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 33a) (50mg) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 72 小时然后加热至 50°C 且保持 3 天。将挥发物蒸发并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了 57mg 吸湿性泡沫状物。历时 30 分钟使用 C18 色谱柱经反相 HPLC 完成进一步纯化 (用含有 0.1% 甲酸的 5-95% MeCN/ H_2O 洗脱), 得到了标题化合物 (43mg), 其为油状物。

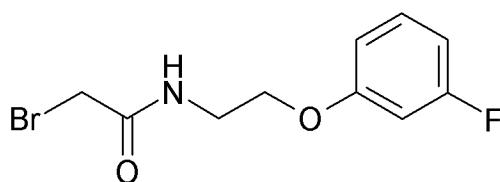
[0653] m/e 462 $[\text{M}]^+$

[0654] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.38 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.07-4.97 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.16-1.77 (m, 7H), 1.69-1.43 (m, 10H).

[0655] 实施例 34 : (R)-1-{[2-(3-氟-苯氧基)-乙基氨基甲酰基]-甲基}-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0656] a) 2-溴-N-[2-(3-氟-苯氧基)-乙基]-乙酰胺

[0657]

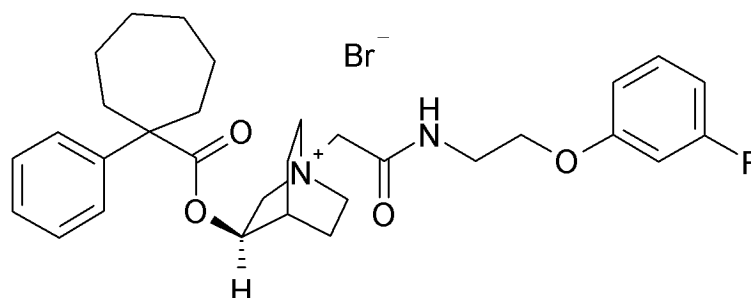


[0658] 在 0℃将 2-(3- 氟苯氧基) 乙基胺 (0.93g) 和碳酸钾 (1.24g) 在二氯甲烷 (20mL) 中的混合物用溴乙酰溴 (1.04mL) 处理。将反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌 6 小时。加入水并将混合物搅拌直到停止冒泡。分离有机层并对有机层进行蒸发,得到了粗产物,将其经硅胶色谱法纯化(用 0-50% EtOAc/ 戊烷洗脱),得到了副标题化合物 (1.17g),其为棕色油状物。

[0659] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.24 (dt, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.63 (dt, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (q, 2H).

[0660] 实施例 34: (R)-1-{[2-(3- 氟 - 苯氧基) - 乙基氨基甲酰基] - 甲基} - 3-(1- 苯基 - 环庚烷羰基氧基) - 1- 氮鎓 - 二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0661]



[0662] 标题化合物 (70mg, 76%, 黄色泡沫状物) 经与用于制备实施例 32 的类似方法使用 2- 溴 - N-[2-(3- 氟 - 苯氧基) - 乙基] - 乙酰胺 (实施例 34a) 代替 2-(2- 溴 - 乙基) - 吡嗪制备。

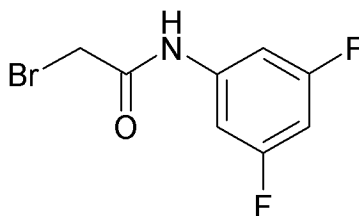
[0663] m/e 523 $[\text{M}]^+$

[0664] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.74 (t, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 3H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 5H), 3.57-3.40 (m, 6H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 9H).

[0665] 实施例 35: (R)-1-[(3,5- 二氟 - 苯基氨基甲酰基) - 甲基] - 3-(1- 苯基 - 环庚烷羰基氧基) - 1- 氮鎓 - 二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0666] a) 2- 溴 - N-(3,5- 二氟 - 苯基) - 乙酰胺

[0667]

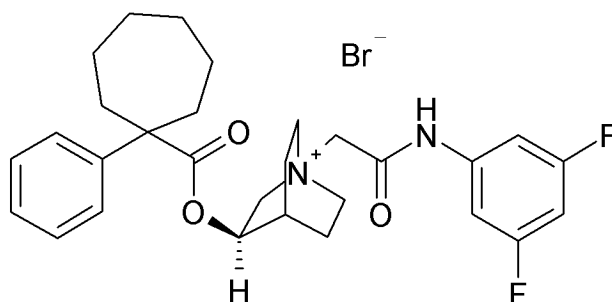


[0668] 副标题化合物 (2.02g, 无色蜡状固体) 使用与用于制备实施例 38a 的类似操作使用 3,5- 二氟苯胺代替 2,6- 二氟苯胺制备。

[0669] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.63 (td, 1H), 4.02 (s, 2H).

[0670] 实施例 35: (R)-1-[(3,5- 二氟 - 苯基氨基甲酰基) - 甲基] - 3-(1- 苯基 - 环庚烷羰基氧基) - 1- 氮鎓 - 二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0671]



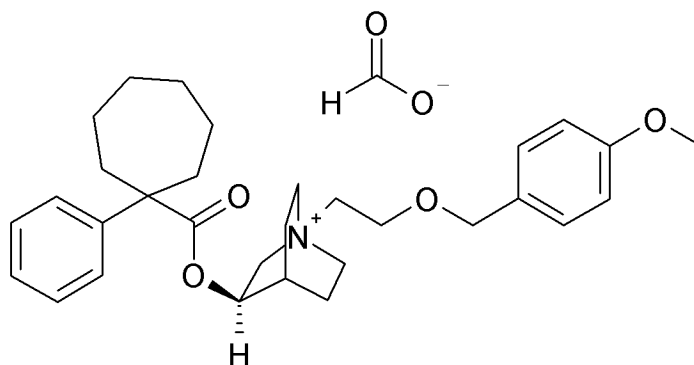
[0672] 将 2-溴-N-(3,5-二氟-苯基)-乙酰胺 (42mg) (实施例 35a) 和 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在 MeCN (1mL) 中的混合物在室温搅拌 72 小时。将固体沉淀滤出, 用乙醚洗涤并在真空在 50℃ 干燥过夜。蒸发母液, 用乙醚处理并将所得的固体滤出。合并固体并由热的异丙醇结晶, 得到了标题化合物 (15mg), 其为无色固体。

[0673] m/e 497 $[M]^+$

[0674] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 10.89 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 7H), 7.01 (tt, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H).

[0675] 实施例 36 : (R)-1-[2-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0676]



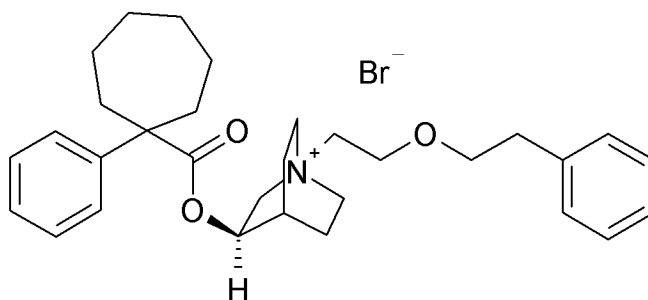
[0677] 将 1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-甲氧基-苯 (42mg) 和 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在 MeCN (1mL) 中的混合物在室温搅拌 16 小时然后在氮气下加热至 80℃ 过夜。加入额外的 1.1 当量的 1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-甲氧基-苯并将混合物在 80℃ 加热另外的 48 小时。将挥发物蒸发并将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% 的 10% 浓 NH_3 /MeOH 在二氯甲烷中的溶液洗脱), 得到了 61mg 油状物, 历时 30 分钟将其进一步经反相 HPLC 纯化 (Gemini 5 μ M C6 苯基色谱柱) (用含有 0.1% 甲酸的 5-95% MeOH/ H_2O 洗脱, 在 220nm 进行紫外检测)。合并有关馏分并蒸发, 得到了标题化合物 (34mg), 其为油状物。

[0678] m/e 492 $[M]^+$

[0679] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.48 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 7H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.92-3.63 (m, 6H), 3.46-3.29 (m, 5H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 10H).

[0680] 实施例 37 : (R)-1-(2-苯乙基氧基-乙基)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0681]



[0682] 标题化合物 (68mg, 77%, 胶状固体) 根据与用于制备实施例 36 的类似操作使用 [2-(2-溴-乙氧基)-乙基]-苯代替 1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-甲氧基-苯制备。

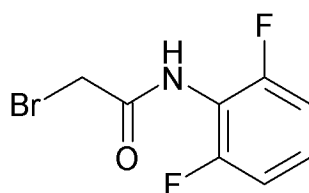
[0683] m/e 476 $[M]^+$

[0684] 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 7.32-7.11 (m, 10H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.41-3.11 (m, 6H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.67-1.32 (m, 10H).

[0685] 实施例 38 : (R)-1-[(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0686] a) 2-溴-N-(2,6-二氟-苯基)-乙酰胺

[0687]

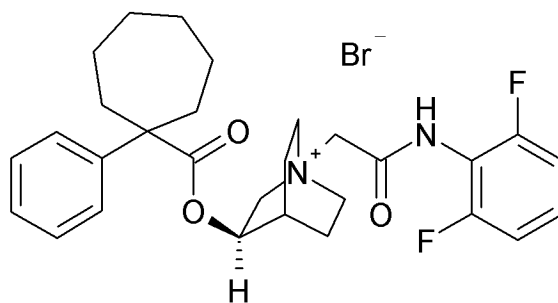


[0688] 向 2,6-二氟苯胺 (1.12g) 和碳酸钾 (1.8g) 在 50mL 二氯甲烷中的混合物中加入溴乙酰溴 (1.5mL) 并将混合物在室温搅拌 17 小时。加入水并将混合物搅拌几小时然后在疏水玻璃料 (hydrophobic frit) 上分离各相并对有机层进行蒸发。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% EtOAc/ 环己烷洗脱), 得到了副标题化合物 (0.92g), 其为白色固体。

[0689] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 7.74 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.98 (t, 2H), 4.08 (s, 2H).

[0690] 实施例 38 : (R)-1-[(2,6-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0691]



[0692] 将 N-(2,6-二氟-苯基)-乙酰胺 (实施例 38a) (42mg) 和 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在 MeCN(1mL) 中的混合物在室温搅拌 19 小时。加入额外的 20mg 2-溴-N-(2,6-二氟-苯基)-乙酰胺并继续搅拌另外的 22 小时。将挥发物蒸发并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物 (41mg), 其为无色泡沫状物。

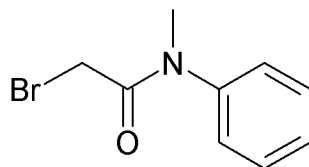
[0693] m/e 497 [M]⁺

[0694] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 10.40 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.68-1.25 (m, 9H).

[0695] 实施例 39: (R)-1-[(甲基-苯基-氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0696] a) 2-溴-N-甲基-N-苯基-乙酰胺

[0697]

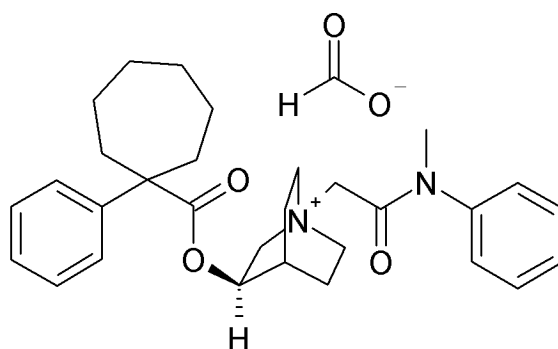


[0698] 向 N-甲基苯胺 (5mL) 和碳酸钾 (9.6g) 在 100mL 二氯甲烷中的混合物中加入溴乙酰溴 (8.1mL) (放热)。将混合物搅拌 4.5 小时然后加入水。分离各相并浓缩有机层。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% EtOAc/ 环己烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发且将残余物吸收在二氯甲烷中并用水洗涤。将有机层用另外部分的水搅拌几分钟, 然后分离各层。对有机层进行蒸发, 得到了副标题化合物 (10.2g), 其为淡黄色固体。

[0699] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.36 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

[0700] 实施例 39: (R)-1-[(甲基-苯基-氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷甲酸盐

[0701]



[0702] 将 2-溴-N-甲基-N-苯基-乙酰胺 ((实施例 39a) (38mg) 和 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在 1mL MeCN 中的混合物在室温搅拌 48 小时。将挥发物蒸发并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱)。进一步经反相 HPLC 纯化 (用含有 0.1% 甲酸的 20-90% MeCN/H₂O 洗脱),

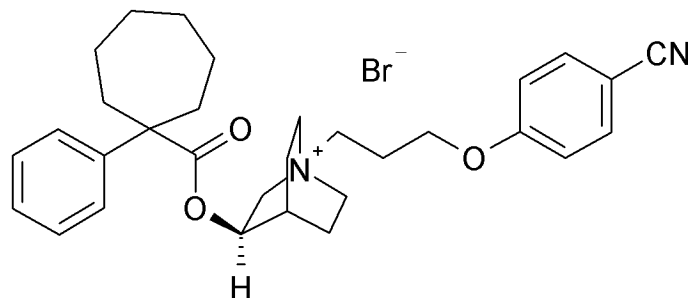
得到了标题化合物 (17mg), 其为无色胶状物。

[0703] m/e 475 [M]⁺

[0704] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆ 与 一滴 TFA-D) : δ 8.08 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (dd, 3H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.16-3.09 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.71-1.36 (m, 10H).

[0705] 实施例 40 : (R)-1-[3-(4-氰基-苯氧基)-丙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0706]



[0707] 将 4-(3-溴-丙氧基)-苄腈 (41mg) 和 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (52mg) 在 MeCN (1mL) 中的混合物在室温搅拌 16 小时然后在氮气下加热至 80°C 且进一步保持 16 小时。将挥发物蒸发并将残余物用乙醚研磨, 得到了灰白色固体, 将其用 EtOAc 研磨并真空干燥, 得到了标题化合物 (61mg), 其为白色固体。

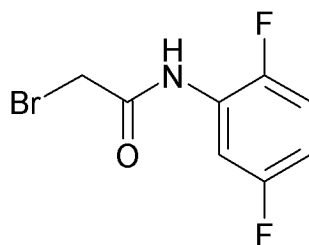
[0708] m/e 487 [M]⁺

[0709] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.82 (ddd, 1H), 3.43-3.26 (m, 5H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 10H).

[0710] 实施例 41 : (R)-1-[(2,5-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0711] a) 2-溴-N-(2,5-二氟-苯基)-乙酰胺

[0712]



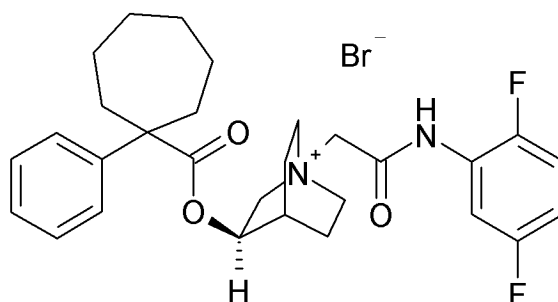
[0713] 副标题化合物 (3.6g, 90%, 橙色固体) 经与用于制备实施例 38a 的类似操作使用 2,5-二氟苯胺代替 2,6-二氟苯胺制备。

[0714] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (ddd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 4.04 (s, 2H).

[0715] 实施例 41 : (R)-1-[(2,5-二氟-苯基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷

羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0716]



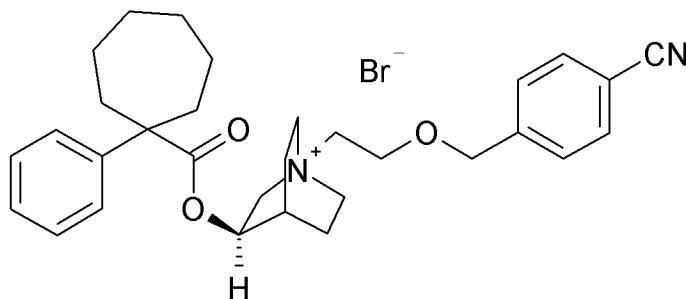
[0717] 将 2-溴-N-(2,5-二氟-苯基)-乙酰胺(实施例 41a)(47mg)和 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(56mg)在 MeCN(1mL)中的混合物在室温搅拌 30 小时。将所得的沉淀滤出,用乙醚洗涤并在真空在 50℃干燥过夜,得到了标题化合物(65mg),其为无色固体。

[0718] m/e 497[M]⁺

[0719] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.51(s, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 7.38-7.26(m, 5H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.09-7.01(m, 1H), 5.12-5.06(m, 1H), 4.25(s, 2H), 4.05(ddd, 1H), 3.61-3.48(m, 4H), 3.42-3.29(m, 1H), 2.36-2.23(m, 2H), 2.17-2.06(m, 2H), 1.98-1.85(m, 3H), 1.76-1.67(m, 1H), 1.66-1.41(m, 9H).

[0720] 实施例 42:(R)-1-[2-(4-氰基-苄基氧基)-乙基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0721]



[0722] 将 4-(2-溴-乙氧基甲基)-苄腈(41mg, 0.17mmol)和 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(51mg)在 MeCN(1mL)中的混合物在室温搅拌 16 小时然后在氮气下加热至 80℃过夜。将所得的固体滤出,用乙醚洗涤并真空干燥,得到了标题化合物(70mg),其为白色固体。

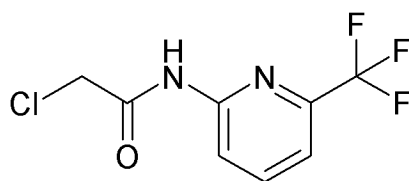
[0723] m/e 487[M]⁺

[0724] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 7.80(dd, 2H), 7.48(d, 2H), 7.31-7.22(m, 4H), 7.22-7.16(m, 1H), 5.06-4.96(m, 1H), 4.57(s, 2H), 3.94-3.78(m, 3H), 3.56-3.35(m, 5H), 3.27-3.18(m, 1H), 3.11-3.00(m, 1H), 2.36-2.18(m, 2H), 2.08(d, 2H), 1.98-1.77(m, 3H), 1.72-1.60(m, 1H), 1.60-1.38(m, 9H).

[0725] 实施例 43:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-吡啶-2-基氨基)甲基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0726] a) 2-氯-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

[0727]

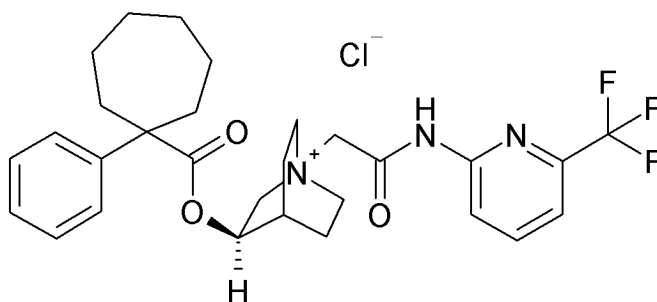


[0728] 副标题化合物 (1.1g, 分量, 白色固体) 经与用于制备实施例 14f 的类似操作使用 2-氨基-6-(三氟甲基)吡啶代替 2-氨基-吡啶并在室温而不是在 0°C 加入氯乙酰氯来制备。

[0729] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.22 (s, 2H).

[0730] 实施例 43 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-[(6-三氟甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0731]



[0732] 标题化合物 (66mg, 76%, 白色固体) 经与用于制备实施例 14 的类似操作使用 2-氯-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺 (实施例 43a) 代替 2-氯-N-吡啶-2-基-乙酰胺制备。

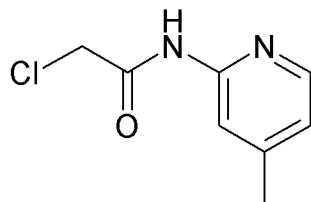
[0733] m/e 530 $[\text{M}]^+$

[0734] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.48 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

[0735] 实施例 44 : (R)-1-[(4-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0736] a) 2-氯-N-(4-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0737]



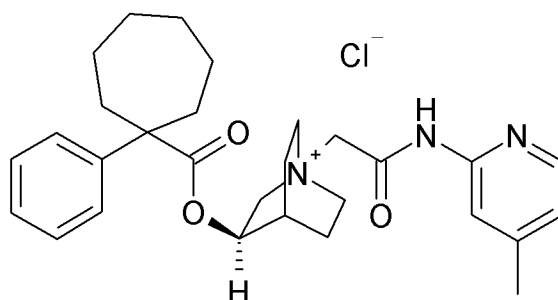
[0738] 副标题化合物 (1.3g, 74%, 固体) 经与用于制备实施例 14f 的类似操作使用 2-氨基-4-甲基吡啶代替 2-氨基-吡啶并在室温而不是在 0°C 加入氯乙酰氯来制备。

[0739] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

[0740] 实施例 44 : (R)-1-[(4-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环

庚烷羧基氧基)-1-氮鎢-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0741]



[0742] 向 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (R)-(1- 氮杂 - 二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基) 酯 (实施例 14e) (100mg) 在 1mL MeCN 中的溶液中加入 2- 氯 -N-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基) - 乙酰胺 (实施例 44a) (62mg) 并将混合物在室温搅拌 21 小时。将沉淀滤出并在 50℃ 真空干燥, 得到了标题化合物 (80mg), 其为白色固体。

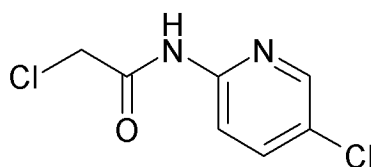
[0743] m/e 476 [M]⁺

[0744] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) : δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.73-1.31 (m, 9H).

[0745] 实施例 45 : (R)-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0746] a) 2-氯-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0747]

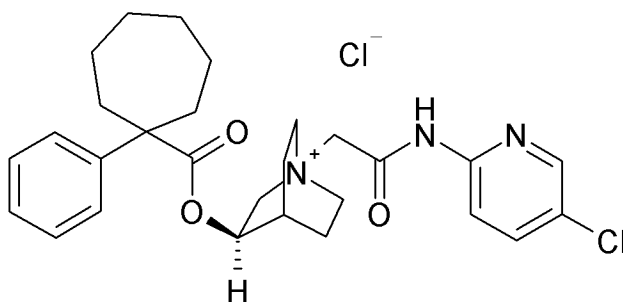


[0748] 副标题化合物 (0.33g, 20%) 经与用于制备实施例 14f 的类似操作使用 2-氨基-5-氯吡啶代替 2-氨基-吡啶并在室温而不是在 0°C 加入氯乙酰氯来制备。

[0749] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.80 (s, 1H) , 8.28 (d, 1H) , 8.19 (d, 1H) , 7.70 (dd, 1H) , 4.20 (d, 2H) .

[0750] 实施例 45 : (R)-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0751]



[0752] 标题化合物 (103mg, 63%, 白色固体) 经与用于制备实施例 44 的类似操作使

用 2-氯-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺(实施例 45a)代替 2-氯-N-(4-甲基-吡啶-2-基)-乙酰胺制备。

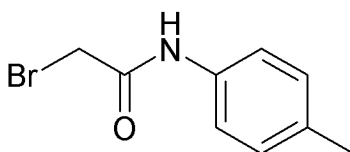
[0753] m/e 496 [M]⁺

[0754] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 11.26(s, 1H), 8.41-8.39(m, 1H), 8.02-7.94(m, 2H), 7.32-7.25(m, 4H), 7.22-7.17(m, 1H), 5.12-5.03(m, 1H), 4.27(s, 2H), 4.09-4.02(m, 1H), 3.63-3.50(m, 4H), 3.42-3.32(m, 1H), 2.37-2.23(m, 2H), 2.17-2.05(m, 2H), 1.99-1.84(m, 3H), 1.78-1.65(m, 1H), 1.65-1.39(m, 9H).

[0755] 实施例 46:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(对甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0756] a) 2-溴-N-对甲苯基-乙酰胺

[0757]

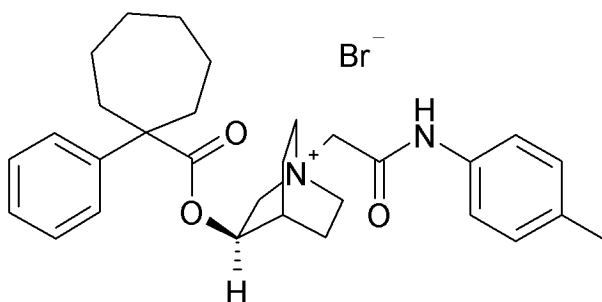


[0758] 向对甲苯胺(2.35g)在 100mL 二氯甲烷中的溶液中加入碳酸钾(6.21g)。将反应混合物用氩气冲洗然后逐滴加入溴乙酰溴(1.6mL)然后将反应混合物搅拌 17 小时。加入水并分离各层。将有机层用环己烷处理并在真空减小体积,这引起固体沉淀,将其滤出,得到了副标题化合物(2.67g),其为灰白色固体。

[0759] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.06(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.16(d, 2H), 4.01(s, 2H), 2.33(s, 3H).

[0760] 实施例 46:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(对甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0761]



[0762] 向 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(51mg)在乙腈(1mL)中的溶液中加入 2-溴-N-对甲苯基-乙酰胺(实施例 46a)(39mg)。将反应混合物在室温搅拌过夜并减压除去乙腈。将物质由乙腈/乙酸乙酯重结晶,得到了标题化合物,其为无色固体(16mg)。

[0763] m/e 475 [M]⁺

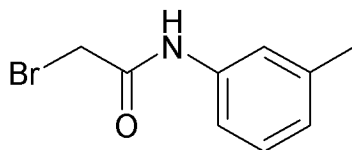
[0764] ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 10.40(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.33-7.25(m, 4H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.13(d, 2H), 5.11-5.04(m, 1H), 4.13(q, 2H), 4.09-4.00(m, 1H), 3.64-3.48(m, 4H), 3.42-3.36(m, 1H), 2.37-2.23(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.17-2.04(m, 2H), 1.95-1.86(m, 3H), 1.78-1.66(m, 1H), 1.65-1.40(m, 9H).

[0765] 实施例 47:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(间甲苯基氨基甲酰基-甲

基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0766] a) 2-溴-N-间甲苯基-乙酰胺

[0767]

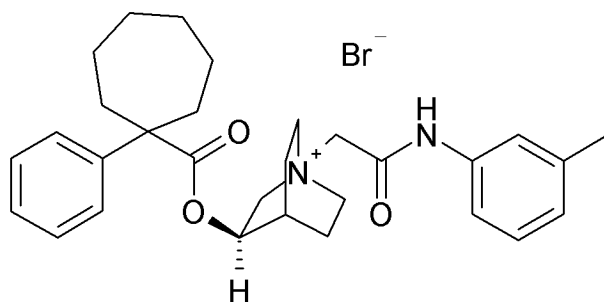


[0768] 向间甲苯胺 (5.35g) 在 150mL 二氯甲烷中的溶液中加入碳酸钾 (17.3g)。将反应混合物用氩气冲洗然后历时 15 分钟逐滴加入溴乙酰溴 (3.6mL) 并将反应混合物搅拌 2.5 小时。加入水并分离各层。对有机层进行蒸发并将残余物用 EtOAc/ 环己烷处理。将沉淀滤出并弃去。蒸发母液并经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% EtOAc/ 环己烷洗脱), 得到了副标题化合物 (6.13g), 其为灰白色固体。

[0769] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0770] 实施例 47: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(间甲苯基氨基甲酰基-甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0771]



[0772] 向 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (50mg) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中加入 2-溴-N-间甲苯基-乙酰胺 (实施例 47a) (38mg)。将反应混合物在室温搅拌 26 小时并减压除去乙腈。将物质经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物 (37mg), 其为无色泡沫状物。

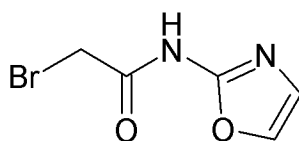
[0773] m/e 475 $[\text{M}]^+$

[0774] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

[0775] 实施例 48: (R)-1-(噁唑-2-基氨基甲酰基甲基)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0776] a) 2-溴-N-噁唑-2-基-乙酰胺

[0777]



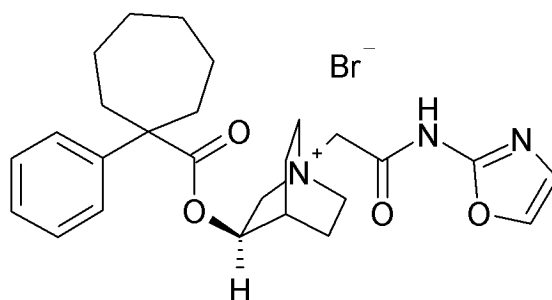
[0778] 将溴乙酰溴 (0.44mL) 在无水 CHCl_3 (5mL) 中的溶液在室温逐滴加至 2-氨基-1,

3- 噁唑 (0.39g) 和三乙胺 (0.96mL) 在无水 CHCl_3 (92mL) 中的混悬液中。将棕色混合物搅拌 16 小时, 然后用 H_2O (2mL) 淬灭并搅拌 20 分钟, 之后减压浓缩为浅棕色固体。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 1-3% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物 (0.56g), 其为灰白色固体。

[0779] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H).

[0780] 实施例 48 : (R)-1-(噁唑 -2- 基氨基甲酰基甲基)-3-(1- 苯基 - 环庚烷羰基氧基)-1- 氮鎓 - 二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0781]



[0782] 将 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (R)-(1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛 -3- 基) 酯 (实施例 14e) (0.31mmol) 和 2- 溴 -N- 噁唑 -2- 基 - 乙酰胺 (实施例 48a) (0.31mmol) 在室温在无水 MeCN 中搅拌 18 小时。将反应混合物真空浓缩并将黄色固体经快速硅胶柱色谱法纯化 (用 0-15% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物 (100mg), 其为白色固体。

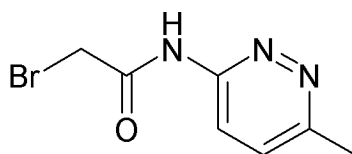
[0783] m/e 452 $[\text{M}]^+$

[0784] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 353K) : δ 7.67 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 9H).

[0785] 实施例 49 : (R)-1-[(6- 甲基 - 哒嗪 -3- 基氨基甲酰基) - 甲基]-3-(1- 苯基 - 环庚烷羰基氧基)-1- 氮鎓 - 二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0786] a) 2- 溴 -N-(6- 甲基 - 哒嗪 -3- 基) - 乙酰胺

[0787]

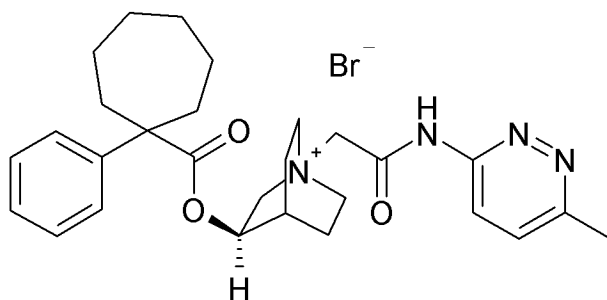


[0788] 将溴乙酰溴 (0.22mL) 在无水 CHCl_3 (4mL) 中的溶液在室温缓慢加至 3- 氨基 -6- 甲基哒嗪 (0.24g) 和三乙胺 (0.47mL) 在无水 CHCl_3 (45mL) 中混悬液中。将棕色混合物搅拌 3.5 小时, 然后用 H_2O (1.5mL) 淬灭并搅拌 20 分钟, 之后减压浓缩为棕色固体。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 1-2% MeOH/ 二氯甲烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发, 得到了标题化合物 (0.20g), 其为粉红色 / 米色固体。

[0789] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.41 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

[0790] 实施例 49 : (R)-1-[(6- 甲基 - 哒嗪 -3- 基氨基甲酰基) - 甲基]-3-(1- 苯基 - 环庚烷羰基氧基)-1- 氮鎓 - 二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0791]



[0792] 将 1- 苯基 - 环庚烷羧酸 (R)-(1- 氮杂 - 二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基) 酯 (实施例 14e) (0. 20mmol) 和 2- 溴 -N-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基) - 乙酰胺 (实施例 49a) (0. 20mmol) 在室温在无水 MeCN 中一起搅拌 18 小时。将反应混合物真空浓缩并将黄色固体经快速硅胶柱色谱法纯化 (用 0-15% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物 (65mg), 其为褐色固体。

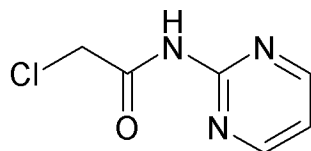
[0793] m/e 477 [M]⁺

[0794] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8. 19 (d, 1H), 7. 38 (d, 1H), 7. 27 (d, 4H), 7. 20-7. 12 (m, 1H), 5. 18-4. 96 (m, 3H), 4. 41 (dd, 1H), 4. 11-3. 95 (m, 3H), 3. 81 (d, 1H), 3. 47-3. 37 (m, 1H), 2. 66 (s, 3H), 2. 45-2. 27 (m, 2H), 2. 26-2. 13 (m, 2H), 2. 08-1. 96 (m, 3H), 1. 81-1. 68 (m, 1H), 1. 69-1. 30 (m, 9H).

[0795] 实施例 50 : (R)-3-(1- 苯基 - 环庚烷羧基氧基) -1-(吡啶 -2- 基氨基甲酰基甲基) -1- 氮杂 - 二环 [2. 2. 2] 辛烷氯化物

[0796] a) 2- 氯 -N-(吡啶 -2- 基) - 乙酰胺

[0797]

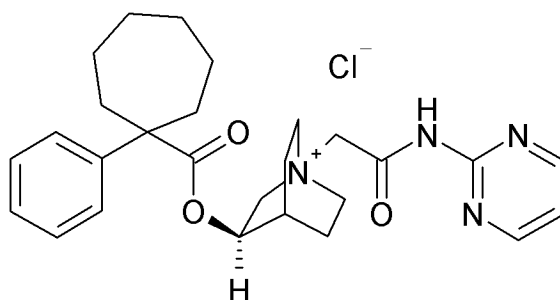


[0798] 在氮气下在 0℃ 将 2- 氨基 - 吡啶 (2. 0g) 在无水二氯甲烷 (17mL) 中的溶液用三乙胺 (2. 6mL) 处理, 接着缓慢加入氯乙酰氯 (1. 5mL, 18. 4mmol)。将反应混合物温热至室温。在 2 小时后, 将混合物在二氯甲烷和水之间分配, 分离各相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到了粗产物, 将其经硅胶色谱法纯化 (用 10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发, 得到了标题化合物 (1. 20g), 其为绿色固体。

[0799] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8. 84 (s, 1H), 8. 65 (d, 2H), 7. 09 (t, 1H), 4. 46 (s, 2H).

[0800] 实施例 50 : (R)-3-(1- 苯基 - 环庚烷羧基氧基) -1-(吡啶 -2- 基氨基甲酰基甲基) -1- 氮杂 - 二环 [2. 2. 2] 辛烷氯化物

[0801]



[0802] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e, 0.30mmol) 和 2-氯-N-(吡啶-2-基)-乙酰胺 (实施例 50a) (0.36mmol) 在 MeCN(1.5mL) 中的溶液在室温一起搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物, 其为白色固体 (90mg)。

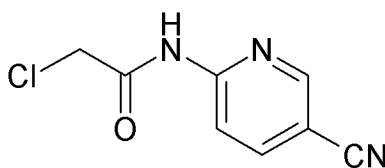
[0803] m/e 463 [M]⁺

[0804] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 11.19 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 9H).

[0805] 实施例 51: (R)-1-[(5-氰基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0806] a) 2-氯-N-(5-氰基-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0807]

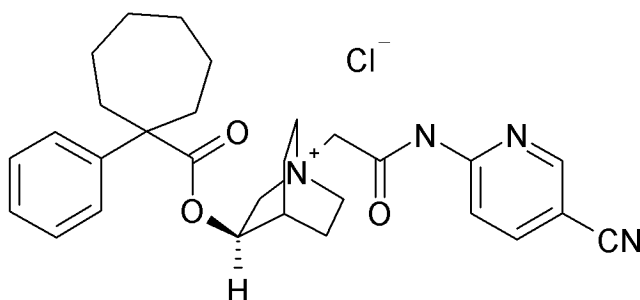


[0808] 在氮气下在 0℃ 将 2-氨基-5-氰基吡啶 (2.0g) 在无水二氯甲烷 (17mL) 中的溶液用三乙胺 (2.6mL) 处理, 接着缓慢加入氯乙酰氯 (1.5mL)。将反应混合物温热至室温。在 2 小时后, 将混合物在二氯甲烷和水之间分配。分离各相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到了粗产物, 将其经硅胶色谱法纯化 (用 50% EtOAc/ 环己烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发, 得到了标题化合物 (2.17g), 其为浅棕色固体。

[0809] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 4.23 (s, 2H).

[0810] 实施例 51: (R)-1-[(5-氰基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0811]



[0812] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (0.30mmol) 和 2-氯-N-(5-氰基-吡啶-2-基)-乙酰胺 (实施例 51a) (0.36mmol) 在 MeCN (1.5mL) 中的溶液在室温一起搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物, 其为白色固体 (60mg)。

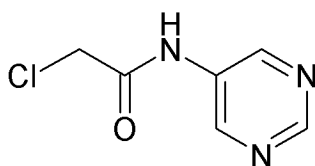
[0813] m/e 487 [M]⁺

[0814] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 11.56 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

[0815] 实施例 52: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0816] a) 2-氯-N-吡啶-5-基-乙酰胺

[0817]

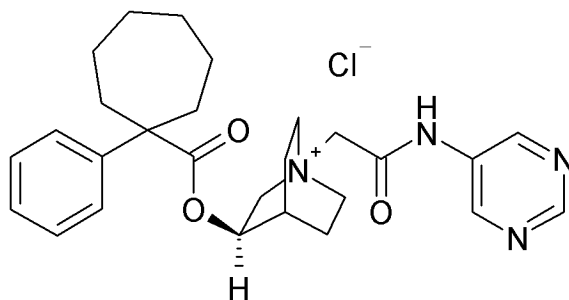


[0818] 将 5-氨基吡啶 (450mg) 在微波瓶中在 DCE (2mL) 和乙腈 (2mL) 中混悬。边搅拌边加入氯乙酰氯 (0.377mL)。将瓶密封并将反应混合物在微波中在 80°C 加热 5 分钟。将固体滤出, 用乙腈 (2x 5mL)、DCE (2x 5mL) 和戊烷 (2x 30mL) 洗涤然后在饱和碳酸氢钠和 DCE (50mL/50mL) 中分配, 其保证水层仍为碱性。分离有机层并将水层用 DCE (2x 75mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥并蒸发, 得到了副标题化合物 (200mg), 其为黄色固体。

[0819] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ 10.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 4.35 (s, 2H).

[0820] 实施例 52: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羧基氧基)-1-(吡啶-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0821]



[0822] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e)

(115mg) 在乙腈 (2mL) 中的溶液用 2-氯-N-吡啶-5-基-乙酰胺 (实施例 52a) (66mg) 处理, 得到了黑棕色溶液, 将其在室温搅拌过夜。将所得的固体滤出, 用冷的乙腈 (2mL) 和戊烷 (3mL) 洗涤并在 45°C 真空干燥, 得到了标题化合物, 其为褐色固体 (151mg)。

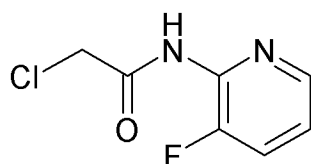
[0823] m/e 463 [M]⁺

[0824] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 11.70 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

[0825] 实施例 53 : (R)-1-[(3-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0826] a) 2-氯-N-(3-氟-吡啶-2-基)-乙酰胺

[0827]

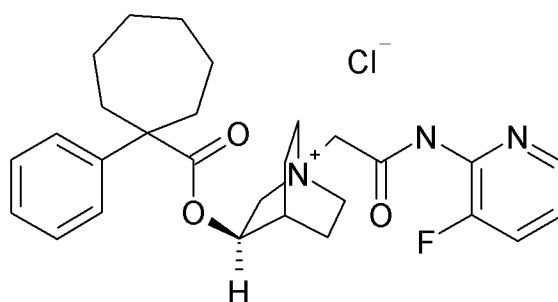


[0828] 将 2-氨基-3-氟吡啶 (1.5g) 在 DCE (15mL) 中溶解并逐滴加入氯乙酰氯 (1.1mL)。将反应混合物在微波中在 80°C 加热 5 分钟。将反应混合物冷却并将所得的固体滤出, 用 DCE、MeCN 和戊烷洗涤然后在二氯甲烷中混悬并加入 NaHCO₃ 水溶液 (饱和的)。分离有机相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% EtOAc/ 环己烷洗脱), 得到了标题化合物, 其为白色固体 (800mg)。

[0829] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 10.61 (s, 1H), 8.27 (dt, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.37 (s, 2H).

[0830] 实施例 53 : (R)-1-[(3-氟-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0831]



[0832] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (0.30mmol) 和 2-氯-N-(3-氟-吡啶-2-基)-乙酰胺 (实施例 53a) (0.36mmol) 在 MeCN (1.5mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物, 其为白色固体 (86mg)。

[0833] m/e 480 [M]⁺

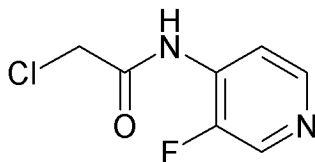
[0834] ¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) : δ 11.07 (s, 1H), 8.25 (dt, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.36 (s, 2H),

4.11-4.04 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 9H).

[0835] 实施例 54 : (R)-1-[(3-氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0836] a) 2-氯-N-(3-氟-吡啶-4-基)-乙酰胺

[0837]

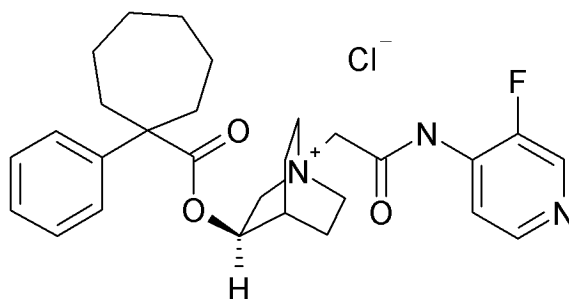


[0838] 在氮气下在 0℃ 将 3-氟-吡啶-4-基胺 (0.2g) 在无水二氯甲烷 (2mL) 中的溶液用三乙胺 (0.28mL) 处理, 接着缓慢加入氯乙酰氯 (0.16mL)。将反应混合物温热至室温。在 2 小时后, 将混合物在二氯甲烷和水之间分配。分离各相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到了粗产物, 将其经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% EtOAc/ 环己烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发, 得到了标题化合物 (0.11g), 其为粉色固体。

[0839] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H).

[0840] 实施例 54 : (R)-1-[(3-氟-吡啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0841]



[0842] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (0.30mmol) 和 2-氯-N-(3-氟-吡啶-4-基)-乙酰胺 (实施例 54a) (0.36mmol) 在 MeCN (1.5mL) 中的溶液在室温一起搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物, 其为白色固体 (110mg)。

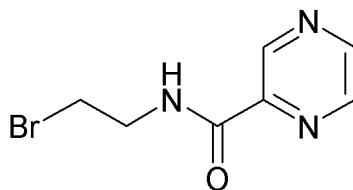
[0843] m/e 480 $[\text{M}]^+$

[0844] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 10.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

[0845] 实施例 55 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡嗪-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0846] a) 吡嗪-2-羧酸 (2-溴-乙基)-酰胺

[0847]

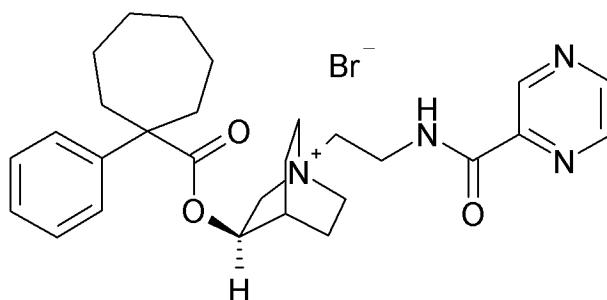


[0848] 将 2-吡啶羧酸 (1g) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液用三乙胺 (1.27mL) HATU (3.6g) 处理并将混合物搅拌 10 分钟。加入 2-溴乙基胺氢溴酸盐 (1.5g) 和三乙胺 (1.27mL) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液并将反应混合物搅拌 3 小时。加入水 (50mL) 并分离有机层且用水 (3x 50mL) 洗涤。将有机层经硫酸镁干燥并蒸发, 得到了粗产物, 将其经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% EtOAc/ 二氯甲烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发, 得到了残余物, 将其在 EtOAc (40mL) 中溶解并用饱和碳酸氢钠洗涤, 其保证水层为碱性。将有机层经硫酸镁干燥并蒸发, 得到了副标题化合物 (1.0g), 其为白色固体。

[0849] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6): δ 9.21 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H).

[0850] 实施例 55: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0851]



[0852] 将吡啶-2-羧酸 (2-溴-乙基)-酰胺 (实施例 55a) (87mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-1-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯 (实施例 14e) (113mg) 在乙腈 (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将固体沉淀析出并将其滤出, 用冷的乙腈洗涤并在 40°C 真空干燥, 得到了标题化合物 (96mg), 其为白色固体。

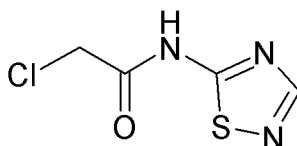
[0853] m/e 477 $[\text{M}]^+$

[0854] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6): δ 9.22 (t, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.51-3.28 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 3H), 1.69-1.37 (m, 10H).

[0855] 实施例 56: (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-([1,2,4]噻二唑-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0856] a) 2-氯-N-[1,2,4]噻二唑-5-基-乙酰胺

[0857]

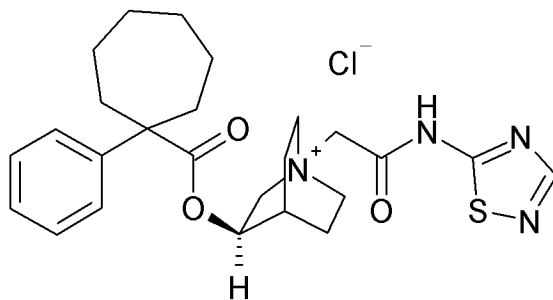


[0858] 在氮气下在 0℃ 将 [1,2,4]-噻二唑-5-基胺 (3.0g) 在无水二氯甲烷 (30mL) 中的溶液用三乙胺 (4.6mL) 处理,接着缓慢加入氯乙酰氯 (2.6mL)。将反应混合物温热至室温。在 2 小时后,将混合物在二氯甲烷和水之间分配。分离各相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到了粗产物,将其经硅胶色谱法纯化 (用 50-75% EtOAc/ 环己烷洗脱),得到了标题化合物 (1.00g),其为黄色固体。

[0859] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 13.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.52 (s, 2H).

[0860] 实施例 56 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-([1,2,4] 噻二唑-5-基氨基甲酰基甲基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0861]



[0862] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (0.30mmol) 和 2-氯-N-[1,2,4] 噻二唑-5-基-乙酰胺 (0.36mmol) (实施例 56a) 在 MeCN (1.5mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物过滤并将所得的固体用冷的 MeCN 洗涤,得到了标题化合物 (30mg),其为固体。

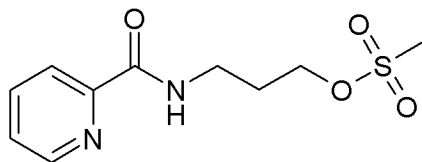
[0863] m/e 469 [M] $^+$

[0864] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 13.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.67-1.40 (m, 9H).

[0865] 实施例 57 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{3-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-丙基}-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0866] a) 甲磺酸 3-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-丙酯

[0867]



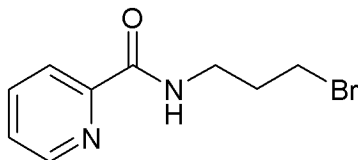
[0868] 在 0℃ 将氯甲酸异丁酯 (3.35mL) 加至 2-吡啶羧酸 (2.10g) 和 N-甲基吗啉 (2.82mL) 在无水 THF (85mL) 中的溶液中。在 15 分钟后,加入 3-氨基-1-丙醇 (1.31mL) 并将混合物搅拌过夜。将反应混合物在真空浓缩为粉色固体并将其经过硅胶填料 (1-5% MeOH/ 二氯甲烷)。将所得的棕色油状物在二氯甲烷 (85mL) 中吸收并冷却至 0℃。向该溶液中加入 Et₃N (4.75mL) 和甲磺酰氯 (2.0mL)。在 30 分钟后,将反应混合物温热至室温并搅拌 2.5 小时,之后用 H₂O (50mL) 淬灭。分离各层并将有机相用饱和 NaHCO₃ (aq) 洗涤并干燥 (MgSO₄)。减压浓缩得到橙色油状物,将其经硅胶色谱法纯化 (用 90% EtOAc/ 环己烷洗

脱),得到了副标题化合物(2.06g),其为橙色油状物。

[0869] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.55(ddd, 1H), 8.29(s, 1H), 8.17(dt, 1H), 7.88-7.83(m, 1H), 7.45(ddd, 1H), 4.35(t, 2H), 3.63(q, 2H), 3.07(s, 3H), 2.11(p, 2H).

[0870] b) 吡啶-2-羧酸(3-溴-丙基)-酰胺

[0871]

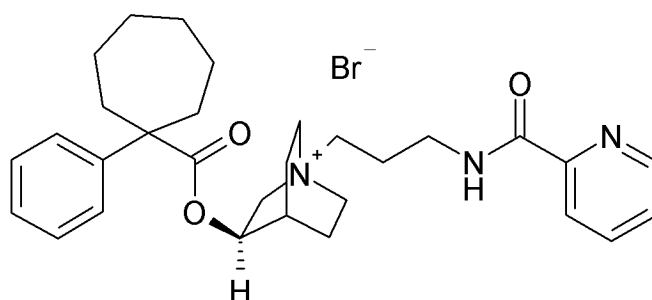


[0872] 将甲磺酸 3-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-丙酯(实施例 57a)(1.96g)和溴化锂(3.29g)在丙酮(19mL)中的混合物加热回流且保持 2 小时。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩并将残余物在 EtOAc/ H_2O (60mL, 1 : 1)之间分配。分离各相并将水相进一步用 EtOAc(2x 25mL)萃取。将合并的有机物干燥(MgSO_4)并真空浓缩为棕色油状物,将其静置固化。经硅胶色谱法纯化(用 0-100% EtOAc/环己烷洗脱),得到了副标题化合物(1.5g),其为白色固体。

[0873] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.55(ddd, 1H), 8.25-8.12(s, 1H), 8.19(dt, 1H), 7.85(td, 1H), 7.43(ddd, 1H), 3.64(q, 2H), 3.50(t, 2H), 2.22(p, 2H).

[0874] 实施例 57:(R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{3-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-丙基}-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0875]



[0876] 将 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(0.31mmol)和吡啶-2-羧酸(3-溴-丙基)-酰胺(实施例 57b)(0.31mmol)在室温在无水 MeCN(3mL)中一起搅拌 16 天。将反应混合物真空浓缩并将固体经硅胶色谱法纯化(用 0-15% MeOH/二氯甲烷洗脱),得到了标题化合物(145mg),其为白色固体。

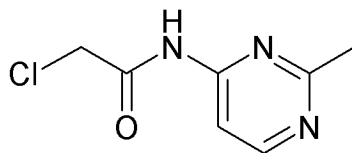
[0877] m/e 490 $[\text{M}]^+$

[0878] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.94(t, 1H), 8.62(ddd, 1H), 8.03-7.95(m, 2H), 7.58(ddd, 1H), 7.31-7.24(m, 4H), 7.19-7.13(m, 1H), 5.01-4.95(m, 1H), 3.76(ddd, 1H), 3.51-3.09(m, 7H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.93-2.82(m, 1H), 2.36-2.22(m, 2H), 2.14-2.06(m, 2H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.92-1.71(m, 4H), 1.68-1.39(m, 10H).

[0879] 实施例 58:(R)-1-[(2-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷氯化物

[0880] a) 2-氯-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-乙酰胺

[0881]

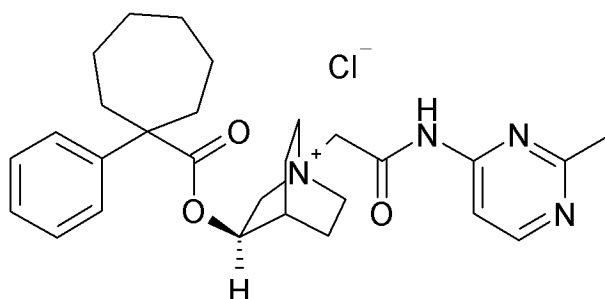


[0882] 将 2-甲基-嘧啶-4-基胺 (545mg) 在 DCE (5mL) 中混悬并逐滴加入氯乙酰氯 (0.4mL)。将反应混合物在微波中在 80℃ 加热 5 分钟。将反应混合物冷却,得到了固体,将其过滤,用二氯甲烷洗涤然后在二氯甲烷中混悬并加入饱和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 。收集有机相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱),得到了副标题化合物,其为黄色固体 (70mg, 7.5%)。

[0883] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.16 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

[0884] 实施例 58: (R)-1-[(2-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0885]



[0886] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e, 0.29mmol) 和 2-氯-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-乙酰胺 (实施例 58a) (0.35mmol) 在 MeCN (2.0mL) 中的溶液在室温一起搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱),得到了标题化合物,其为白色固体 (55mg)。

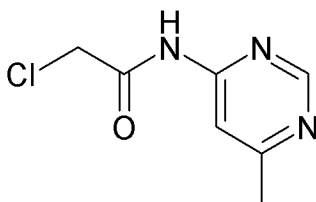
[0887] m/e 477 $[\text{M}]^+$

[0888] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 9H)。

[0889] 实施例 59: (R)-1-[(6-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0890] a) 2-氯-N-(6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酰胺

[0891]



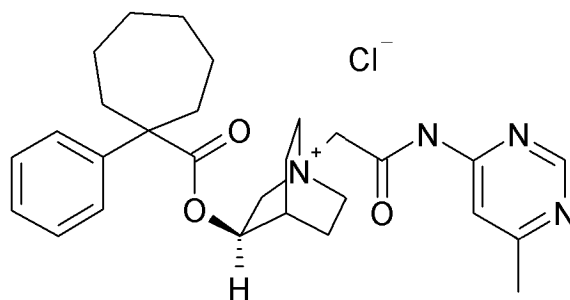
[0892] 将 6-甲基-嘧啶-4-基胺 (545mg) 在 DCE (5mL) 中混悬并逐滴加入氯乙酰氯 (0.4mL)。将反应混合物在微波中在 80℃ 加热 5 分钟。将反应混合物冷却,过滤并得到固

体。将反应重复进行第二次并合并两批固体,将其用二氯甲烷洗涤然后在二氯甲烷中混悬并加入饱和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ 。收集有机相并将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% $\text{MeOH}/$ 二氯甲烷洗脱),得到了副标题化合物,其为黄色固体 (120mg)。

[0893] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.11 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

[0894] 实施例 59 : (R)-1-[(6-甲基-嘧啶-4-基氨基甲酰基)-甲基]-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷氯化物

[0895]



[0896] 将 1-苯基-环庚烷羧酸 (R)-(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基) 酯 (实施例 14e) (0.30mmol) 和 2-氯-N-(6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酰胺 (实施例 59a) (0.36mmol) 在 MeCN (2mL) 中的溶液在室温一起搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩并将残余物经硅胶色谱法纯化 (用 0-10% $\text{MeOH}/$ 二氯甲烷洗脱),得到了标题化合物,其为白色固体 (125mg)。

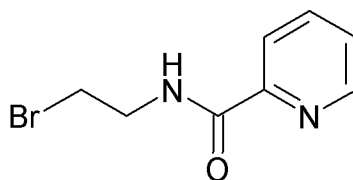
[0897] m/e 477 $[\text{M}]^+$

[0898] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.39 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

[0899] 实施例 60 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物

[0900] a) 吡啶-2-羧酸 (2-溴-乙基)-酰胺

[0901]

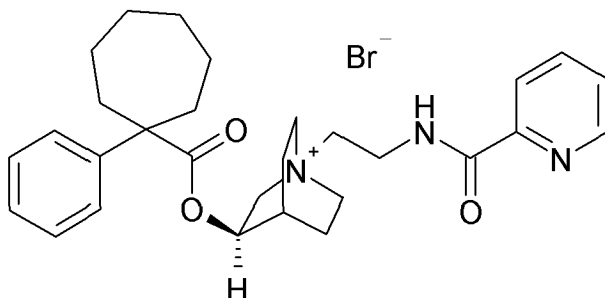


[0902] 将吡啶-2-羧酸 (0.99g) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液用三乙胺 (1.27mL) 和 HATU (3.6g) 处理。将混合物搅拌 10 分钟,然后加入 2-溴乙基胺氢溴酸盐 (1.5g) 和三乙胺 (1.27mL) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 3 小时。加入水 (50mL) 并分离各层。将有机层用水 (3x 50mL) 洗涤,经硫酸镁干燥并蒸发,得到了粗产物,将其经硅胶色谱法纯化 (用 0-100% $\text{EtOAc}/$ 二氯甲烷洗脱)。合并有关馏分并蒸发,在 EtOAc (40mL) 中吸收并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,其保证水层保持碱性。将有机层经硫酸镁干燥并蒸发,得到了副标题化合物 (0.88g),其为白色固体。

[0903] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 9.01 (t, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 8.07–7.98 (m, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 3.70 (q, 2H), 3.62 (t, 2H).

[0904] 实施例 60 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-{2-[(吡啶-2-基羰基)-氨基]-乙基}-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0905]



[0906] 将吡啶-2-羧酸(2-溴-乙基)-酰胺(实施例 60a)(75mg) 加至 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 14e)(98mg) 在乙腈(2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。加入另外 10mg 吡啶-2-羧酸(2-溴-乙基)-酰胺并将反应混合物搅拌 8 小时。将挥发物蒸发并将残余物经硅胶色谱法纯化(用 0-10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱), 得到了标题化合物(55mg), 其为白色固体。

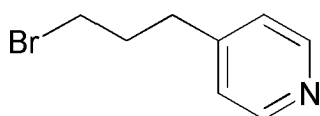
[0907] m/e 476 $[\text{M}]^+$

[0908] ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) : δ 9.12 (t, 1H), 8.64–8.62 (m, 1H), 8.05–7.97 (m, 2H), 7.61 (ddd, 1H), 7.32–7.25 (m, 4H), 7.22–7.15 (m, 1H), 5.02–4.96 (m, 1H), 3.88 (ddd, 1H), 3.71–3.55 (m, 2H), 3.49–3.27 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.12–3.02 (m, 1H), 2.38–2.20 (m, 2H), 2.17–2.07 (m, 2H), 1.96–1.75 (m, 3H), 1.69–1.38 (m, 10H).

[0909] 实施例 61 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(3-(吡啶-4-基)-丙基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0910] a) 4-(3-溴-丙基)-吡啶溴化物

[0911]

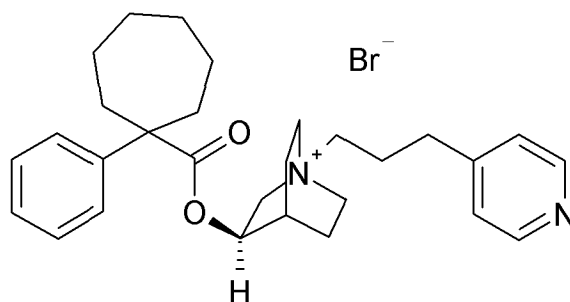


[0912] 将 3-(吡啶-4-基)-丙-1-醇(2.88mL) 在氢溴酸(16mL, 141.43mmol) 中的溶液在 135℃ 回流加热 18 小时。将冷却的溶液真空浓缩并将残余物在异丙醇中重新溶解并重新浓缩(此操作再重复进行 3 次)。将残余物在异丙醇中溶解, 经与活性炭煮沸脱色, 过滤, 并历时 48 小时将澄清溶液在致冷器中静置结晶。将所得的晶体经过滤除去, 用异丙醇/ 乙醚(1 : 1)、接着用乙醚洗涤然后在 40℃ 和在室温真空干燥, 得到了副标题化合物, 其为淡棕色固体(3.55g)。

[0913] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 8.64 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.30 (五重峰, 2H).

[0914] 实施例 61 : (R)-3-(1-苯基-环庚烷羰基氧基)-1-(3-(吡啶-4-基)-丙基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物

[0915]



[0916] 在分液漏斗中将 4-(3-溴-丙基)-吡啶氢溴酸盐(实施例 61a)(0.210g)加至乙醚(10mL)和氢氧化钠溶液(4mL)(10%)中并将混合物振荡和分离。将乙醚层用水(2x 10mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并蒸发,得到了游离碱,其为油状物。向残余物中加入 1-苯基-环庚烷羧酸(R)-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)酯(实施例 1e)(0.245g)和乙腈(2mL),并静置 2 天。加入乙醚(20mL)得到油状物,将上清液经倾析弃去并将残余物用乙酸乙酯(2x 20mL)洗涤。将油状物经用乙醚(20mL)搅拌结晶并将固体用乙醚(2x 20mL)洗涤两次,得到了标题化合物,其为固体(0.094g)。

[0917] m/e 447 $[\text{M}]^+$

[0918] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51(d, 2H), 7.35-7.30(m, 4H), 7.30-7.27(m, 2H), 7.24-7.18(m, 1H), 5.07-5.01(m, 1H), 3.81(ddd, 1H), 3.43-3.27(m, 2H), 3.21-3.14(m, 1H), 3.10(d, 1H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.59(t, 2H), 2.40-2.27(m, 3H), 2.18-2.10(m, 2H), 2.04-1.76(m, 5H), 1.72-1.43(m, 10H)。

[0919] 药理学分析

[0920] M3 受体活性测定

[0921] 以闪烁亲近测定法(SPA)形式,由 $[\text{^3H}]$ N-甲基东莨菪碱(NMS)对表达人毒蕈碱乙酰胆碱 M_3 受体($\text{M}_3\text{-ACh}$)的 CHO-K1(中国仓鼠卵巢)细胞膜的竞争性结合,确定化合物对 M_3 受体的亲和力(pIC_{50})。

[0922] 将 SPA 珠用细胞膜预涂敷,然后以 2mg 珠/孔的浓度使用本发明化合物的连续稀释液、0.2nM 的 $[\text{^3H}]$ NMS,半 Kd(试验测得的解离常数)和测定缓冲液(20mM HEPES pH 7.4, 含有 5mM MgCl_2)培养。测定在最终体积为 200 μL 、在 1% (v/v) 二甲亚砜(DMSO)存在下进行。在不存在竞争性化合物的情况下测定 $[\text{^3H}]$ NMS 的总结合,在存在 1 μM 阿托品的情况下测定 $[\text{^3H}]$ NMS 的非特异性结合。培养板在室温培养 16 小时,然后采用归一化 ^3H 规程在 Wallac MicrobetaTM 上读数。确定 pIC_{50} 值, pIC_{50} 定义为特异性 $[\text{^3H}]$ -NMS 结合降低 50% 时所需的化合物浓度的负对数。表 1 显示了一些代表性实施例的 pIC_{50} 数值。

[0923] 表 1

[0924]	实施例的化合物编号	pIC_5
		0
	1	9.1
	5	9.4
	13	10.1

[0925] 表 2 给出实施例化合物的 IC_{50} 强度。

[0926] 表 2

[0927]

[0928]

实施例 编号	M3 结合 IC ₅₀	实施例 编号	M3 结合 IC ₅₀	实施例 编号	M3 结合 IC ₅₀
1	+++	21	+++	41	++
2	+++	22	+++	42	++
3	++	23	+++	43	++
4	+++	24	+++	44	++
5	+++	25	+++	45	+++
6	+++	26	+++	46	++
7	++	27	++	47	++
8	+++	28	++	48	++
9	+++	29	++	49	+++
10	+++	30	+++	50	+++
11	+++	31	++	51	++
12	+++	32	++	52	+++
13	+++	33	++	53	++
14	+++	34	++	54	+++
15	+++	35	++	55	++
16	+++	36	++	56	++
17	+++	37	+++	57	++
18	+++	38	+++	58	+++
19	+++	39	++	59	++
20	+++	40	+++	60	+++
61	+++				

[0929] M3 结合 IC₅₀ < 2nM 表示“+++”; IC₅₀ 2-10nM 表示“++”; IC₅₀ > 10nM 表示“+”; NT- 未测试。

[0930] 血浆蛋白结合测量

[0931] 血浆蛋白结合程度通过化合物于 37℃ 在人血浆和缓冲水溶液之间的平衡透析来确定, 以及化合物在血浆与缓冲液中的浓度经 HPLC-MS/MS 测定。

[0932] 方法

[0933] 透析细胞 (分子量截止值 (cut-off) 5000) 经用水淋洗, 然后在透析缓冲液中浸泡最少 1 小时来制备。透析缓冲液为 pH 为 7.4 的等渗缓冲盐水。制备化合物在二甲基亚砜中的储备液, 浓度为 0.5mM。从志愿受试者获得冰冻的混合人血浆 (frozen pooled human plasma)。

[0934] 将化合物的 DMSO 储备溶液添加至血浆中,添加比例为每毫升血浆 10 μ l DMSO 溶液。这产生了 1% DMSO 的血浆溶液,含有浓度为 5 μ M 的各种化合物。

[0935] 然后制备透析细胞,并使一半的细胞充满 750 μ l 透析缓冲液,另一半细胞充满 750 μ l 化合物的血浆溶液。一旦制备好,将细胞密封并置于 37°C 的培养箱中。然后将这些细胞旋转至少 4 小时以平衡。

[0936] 平衡后,移除 500 μ l 缓冲液样品并与 100 μ l 血浆一起加到 HPLC 小瓶中(样品在 6 倍稀释的血浆中),移除 100 μ l 血浆样品并与 500 μ l 透析缓冲液一起加到 HPLC 小瓶中(样品在 6 倍稀释的血浆中)。

[0937] 然后用 HPLC-MS/MS 分析样品。如下获得四点校准曲线:用 6-倍稀释的血浆稀释储备液,浓度为 0.013 μ M、0.05 μ M、0.25 μ M 和 1.25 μ M,以稀释的储备液、缓冲液样品和血浆样品的顺序先后注射稀释的储备液、缓冲液样品和血浆样品。

[0938] 计算

[0939] 化合物在样品中的浓度用版本号为 4.1 的 MassLynx 软件(Waters/Micromass 生产)测定,该软件自动计算校准曲线和化合物在细胞中的浓度。使用以下方程,从校准曲线测定血浆蛋白结合,为人血浆中结合的化合物的百分数(结合百分比,%结合);

[0940]

$$\% \text{结合} = 100 - 100 \left(\frac{\text{缓冲液峰面积/缓冲液注射体积}}{5(\text{血浆峰面积/血浆注射体积})} \right)$$

[0941] 表 3 显示使用针对一些代表性的实施例的上述操作所测量的人血浆蛋白结合值。

[0942] 表 3

[0943]

实施例的化合物编号	%结合
11	95.2
13	93.2
15	96.1
17	97.6
20	98.2
21	99.4

[0944] 乙酰甲胆碱引起的体内支气管狭窄

[0945] Dunkin-Hartley 豚鼠 (300-600g) 由指定的饲养机构提供。对有意识的豚鼠以吸入的方式给药测试化合物或赋形剂或在可恢复的气体麻醉(5%的氟烷)下通过气管内滴注(0.5ml/kg)的方式向豚鼠给药测试化合物或赋形剂。使豚鼠从麻醉状态中恢复过来,然后对支气管狭窄程度进行测定。在给药后最长 48 小时,使用戊巴比妥钠(60mg/kg)对豚鼠进行末梢麻醉,将导管插入气管以用于人工通气,将导管插入颈静脉以用于静脉内给药乙酰甲胆碱。在手术准备过程中,使用体积恒定的呼吸泵(Harvard Rodent Ventilator

683 型) 以 60 次呼吸 / 分钟的速率、5mL/kg 的潮气量 (tidal volume) 向豚鼠通气。使用与气管插管相连的肺测定 Flexivent 系统 (SCIREQ, Montreal, Canada) 来测定麻醉过的豚鼠和通气过的豚鼠的肺功能 (肺阻力和肺顺应性)。以 60 次呼吸 / 分钟的速率和 5mL/kg 的潮气量向豚鼠通气 (为半正弦通气模式)。施加为 2-3cmH₂O 的呼吸正端压 (positive end expiratory pressure)。使用 Flexivent “快照” 装置 (持续时间为 1 秒, 频率为 1Hz) 测定呼吸阻力。在静脉内给药乙酰甲胆碱 (3、10 和 30 μ g/kg) 之前和之后分别测定肺阻力和肺顺应性。计算乙酰甲胆碱刺激之后阻力峰的增加, 并且计算测试化合物对乙酰甲胆碱引起的肺功能变化的效果。

[0946] 按照下式计算各剂量的乙酰甲胆碱对支气管狭窄的抑制百分率:

[0947]

$$(\text{媒介物处理的组中阻力的变化} - \text{化合物处理的组中阻力的变化}) \times 100$$

媒介物处理的组中阻力的变化

[0948] 鼻内给药化合物对匹鲁卡品引起的流涎症的抑制

[0949] 豚鼠 (450-550g) 由 Harlan UK 或 David Hall, Staffs UK 提供, 并且在使用前使豚鼠对内部设施 (in-house facilities) 适应至少 3 天。将豚鼠随机分成处理组, 并称重。将每只豚鼠都轻度麻醉 (4% 的氟烷), 并通过鼻内给药化合物或媒介物 (0.5ml/kg), 然后在最长 24 小时时用匹鲁卡品刺激。在该测试时间点, 将豚鼠用聚氨酯 (浓度为 25% 的 H₂O 溶液, 1.5g/kg) 进行末梢麻醉。一旦形成充分麻醉 (即, 不再出现脚趾挟捏反射 (toe pinch reflex)), 将吸收垫放在每只豚鼠的嘴内以使残留的唾液干燥, 取出该吸收垫, 并更换经预先称重的新吸收垫并保持 5 分钟, 从而形成了唾液产生的基线读数。在该 5 分钟结束时, 取出吸收垫并称重。将经过预先称重的新吸收垫插进豚鼠的嘴中, 然后在颈部的皮肤下对豚鼠进行皮下给药匹鲁卡品 (0.6mg/kg, 2ml/kg)。取出吸收垫, 称重, 并且每 5 分钟就更换一个经预先称重的新吸收垫, 共进行 15 分钟。

[0950] 从每 5 分钟后吸收垫的重量中减去预先称出的吸收垫重量, 由此计算得到所产生的唾液量, 将这些重量加起来, 由此得到历时 15 分钟累积产生的唾液量。除了整个 15 分钟的记录时间外, 可以对每 5 分钟时间内的情况进行分析。假设所产生的唾液的基线值是恒定的, 该基线值乘以 3 便得到历时 15 分钟所产生的唾液的基线读数。

[0951] 所述化合物对唾液产生的抑制率通过下式进行计算: $(1 - (\text{测试值} - \text{基线值}) / (\text{媒介物值} - \text{基线值})) \times 100$ 。

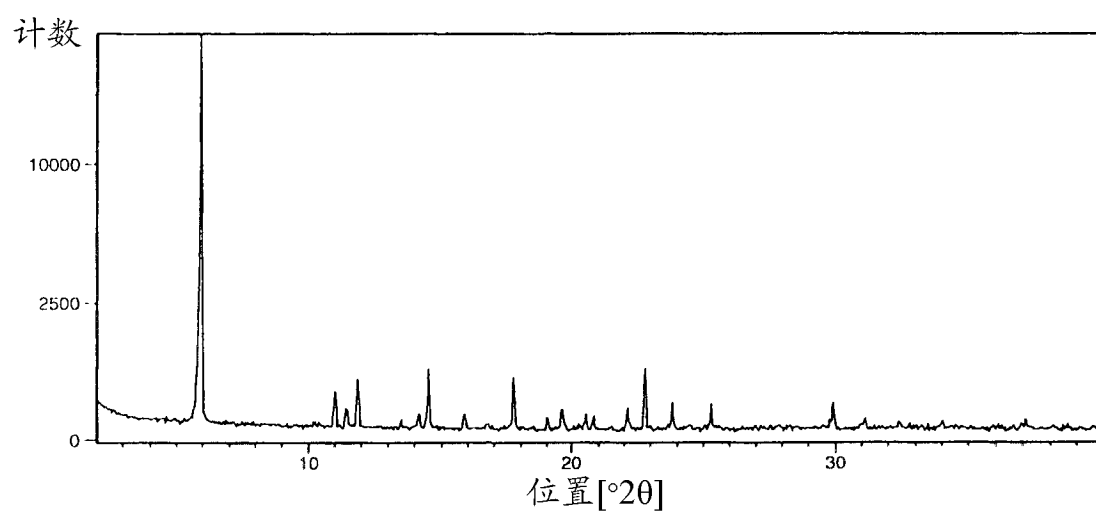


图 1

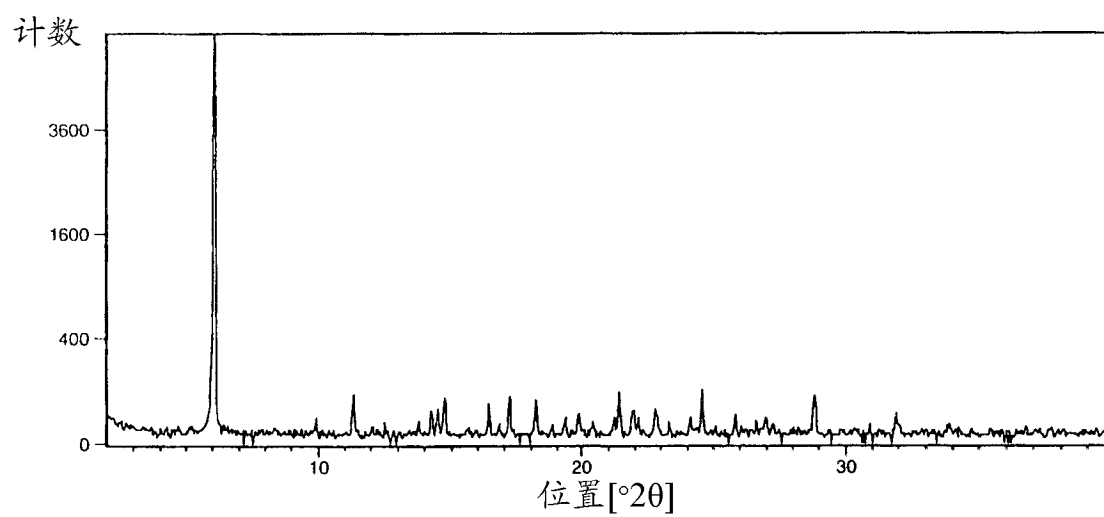


图 2