

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03819327.2

[51] Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100363363C

[22] 申请日 2003.6.18 [21] 申请号 03819327.2

[30] 优先权

[32] 2002.6.21 [33] ES [31] P200201439

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006472 2003.6.18

[87] 国际公布 WO2004/000840 英 2003.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.16

[73] 专利权人 阿尔米雷尔普罗迪斯制药有限公司

地址 瑞士巴尔

[72] 发明人 M·普拉特基尼奥内斯

M·A·布伊尔阿尔韦罗

M·D·费尔南德斯福尔内

[56] 参考文献

WO0200652A 2002.1.3

审查员 周 宇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

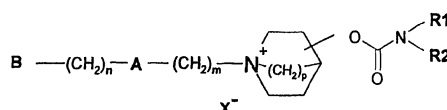
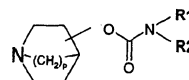
权利要求书 6 页 说明书 83 页

[54] 发明名称

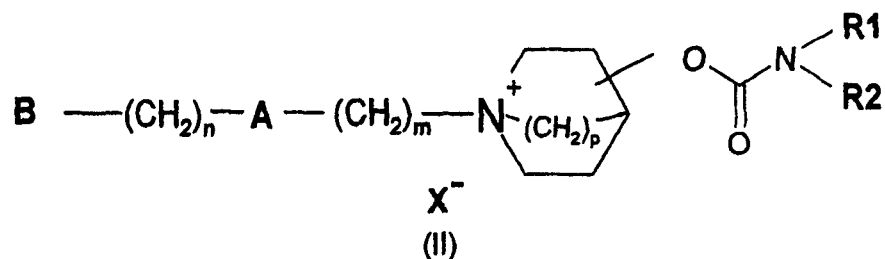
奎宁环衍生物及含有相同化合物的药用组合物

[57] 摘要

本发明公开式(I)的氨基甲酸酯或其药学上可接受盐,包括式(II)的季铵盐;以及它们的制备方法、含有它们的药用组合物和它们作为 M3 毒蕈碱受体拮抗剂在治疗中的用途。



1. 一种为式(II)的氨基甲酸酯季铵盐的化合物



其中

R1 为选自以下的基团：苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、苄基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基；

R2 为选自以下的基团： C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 炔基、饱和的或不饱和的 C_3 - C_7 环烷基、饱和的或不饱和的 C_3 - C_7 环烷基甲基、苯基、苄基、苯乙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡啶基和吡啶基甲基；其中在 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基甲基、苯基、苄基或苯乙基中的碳环部分可任选桥接或稠合到另一个饱和的、不饱和的或芳香的碳环基团上或稠合到包含碳原子和 1 或 2 个氧原子的环状基团上；其中所述 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基和 C_2 - C_8 炔基未被取代或被一个或多个的卤原子、羟基或 C_1 - C_8 烷氧基取代；

存在于 R1 和 R2 中的环状基团可任选被一个、两个或三个选自以下的取代基取代：卤素、直链或支链 C₁-C₈ 烷基、羟基、直链或支链 C₁-C₈ 烷氧基、-SH、直链或支链 C₁-C₈ 烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R'' 和 R''' 各自独立为氢原子或直链或支链 C₁-C₈ 烷基或 R' 和 R'' 与它们连接的原子一起形成环状基团；其中所述 C₁-C₈ 烷基未被取代或被一个或多个的卤原子、羟基或 C₁-C₈ 烷氧基取代；所述 C₁-C₈ 烷氧基和 C₁-C₈ 烷硫基未被取代或被一个或多个的卤原子或羟基取代；

p 为 2 并且所述氨基甲酸酯基团连接在所述氮阳离子双环的 2、3 或 4 位上,

m 为 1 到 6 的整数;

n 为 0 或 1;

A 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NMe}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 基团;

B 为氢原子或选自以下的基团: 直链或支链 C_1-C_8 烷基、羟基、直链或支链 C_1-C_8 烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$ 、 C_3-C_7 环烷基、苯基、萘基、5,6,7,8-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、5 到 10 元杂芳基或杂环基; R' 和 R'' 如上定义; 而其中由 B 代表的环状基团任选被一个、两个或三个选自以下的取代基所取代: 卤素、羟基、直链或支链 C_1-C_8 烷基、苯基、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NHCOR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{COOR}'$; R' 和 R'' 如上定义; 其中所述 C_1-C_8 烷基未被取代或被一个或多个的卤原子、羟基或 C_1-C_8 烷氧基取代; 所述 C_1-C_8 烷氧基未被取代或被一个或多个的卤原子或羟基取代;

X 为药学上可接受的单价或多价酸的阴离子;

包括式(II)的所有的单一立体异构体及其混合物;

前提是当存在于 R_1 中的环状基团为未取代的或仅有一个取代基时, R_2 具有至少一个取代基,

进一步的前提是所述化合物不是下列化合物之一:

1-烯丙基-3-(R)[苄基-(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐,

3-(R)[苄基-(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐,

1-烯丙基-3-(R)(苄基-对甲苯基-氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐,

或

3-(R)[苄基-对甲苯基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子

双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐。

2. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中 R1 为选自以下的基团: 苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、呋喃-2-基甲基或呋喃-3-基甲基, 存在于 R1 中的环状基团任选被一个到三个选自以下的取代基取代: 氟、氯、溴、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙基、叔丁基、羟基和氰基。

3. 一种按照权利要求 2 的化合物, 其中 R1 为选自以下的基团: 苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、5-甲基呋喃-2-基甲基、4-氟-2-甲基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-甲基-噻吩-2-基甲基、4,5-二甲基-噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、5-甲基-呋喃-2-基甲基、5-甲基-2-三氟甲基-呋喃-3-基甲基和 2,5-二甲基-呋喃-3-基甲基。

4. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中 R2 为戊-4-烯基、戊基、丁基、烯丙基、苄基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、苯乙基、环戊基、环己基或环己基甲基, 存在于 R2 中的环状基团可任选被一个到三个选自以下的取代基取代: 氟、氯、溴、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙基、叔丁基、羟基和氰基。

5. 一种按照权利要求 4 的化合物, 其中 R2 为选自以下的基团: 3-氟苄基、2,4,5-三氟苄基、3,4,5-三氟苄基、5-溴噻吩-2-基甲基、3,4-二甲氧基苯基乙基、3-甲基噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基、4,5-二甲基呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、2-氟-4-甲氧基苄基、2-(4-氟苯基)乙基、丁基、戊-4-烯基和环戊基。

6. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中 B 为噻吩-2-基或苯基, 其任选被一个到三个选自以下的取代基取代: 卤原子、羟基、甲基、-CH₂OH、-OMe、-NMe₂、-NHCOMe、-CONH₂、-CN、-NO₂、-COOMe 或-CF₃基团。

7. 一种按照权利要求 6 的化合物, 其中 B 为苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基或噻吩-2-基。

8. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中 m 为 1、2 或 3, 而 A 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{O}-$ 基团。

9. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中序列 $\text{B}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$ 为选自以下的基团: 3-苯氧基丙基、2-苯氧基乙基、3-苯基烯丙基、苯乙基、3-苯基丙基、3-(3-羟基苯氧基)丙基、3-(4-氟苯氧基)丙基、3-噻吩-2-基丙基、烯丙基、庚基和 3-氟基丙基。

10. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中 X 代表氯化物、溴化物、三氟乙酸根或甲磺酸根阴离子。

11. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其中所述氮阳离子双环在 3 位上被取代。

12. 一种按照权利要求 11 的化合物, 其中所述氮阳离子双环 3 位上的碳具有 R 构型。

13. 一种按照权利要求 11 的化合物, 其中所述氮阳离子双环 3 位上的碳具有 S 构型。

14. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其为一种单一的异构体。

15. 一种按照权利要求 1 的化合物, 其为以下化合物之一:

- 1 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 2 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 3 (3R)-1-(2-苯氧基乙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 4 (3R)-1-(3-苯基丙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 5 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 6 (3R)-1-烯丙基-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪喃-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

- 7 (3R)-3-[(5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 8 (3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪喃-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 9 (3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 10 (3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 11 (3R)-1-苯乙基-3-[噻吩-3-基甲基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 12 (3R)-3-[(4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 13 (3R)-3-[(4,5-二甲基咪喃-2-基甲基)-(5-甲基咪喃-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 14 (3R)-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3-[咪喃-3-基甲基-(5-甲基-2-三氟甲基咪喃-3-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 15 (3R)-3-[(2,5-二甲基咪喃-3-基甲基)-(2-氟-4-甲氧基苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 16 (3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 17 (3R)-3-[丁基-(2,5-二氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-庚基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 18 (3R)-1-(3-氟基丙基)-3-[(2,6-二氟苯基)戊-4-烯基氨基甲酰基氧基]

基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

- 19 (3R)-3-[(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 20 (3R)-3-[(5-乙基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 21 (3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷甲酸盐
- 22 (3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 23 (3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 24 (3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物。

16. 一种药用组合物，它含有与药学上可接受的载体或稀释剂混合的按照权利要求 1 到 15 中任一项的化合物。

17. 按照权利要求 1 到 15 中任一项的化合物在制备治疗易被毒蕈碱 M3 受体拮抗作用所改善的病理性病症或疾病的药物中的用途。

18. 按照权利要求 17 的用途，其中所述病理性病症为呼吸道、泌尿道或胃肠道疾病或紊乱。

19. 一种组合产品，它含有

- (i) 一种按照权利要求 1 到 15 中任一项的化合物；和
- (ii) 一种 β_2 激动剂、类固醇、抗变应性的药物、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D4 (LTD4) 拮抗剂；

上述化合物和药物可同时、分开或顺序使用以治疗呼吸道疾病。

奎宁环衍生物及含有相同化合物的药用组合物

技术领域

本发明涉及新的治疗上有用的奎宁环氨基甲酸酯衍生物，制备它们的一些方法和含有它们的药用组合物。

背景技术

按照本发明的结构是具有强效和长效作用的抗毒蕈碱药物。详细地说，这些化合物对毒蕈碱 M3 受体比对 M2 受体显示出更高的亲和力和选择性。毒蕈碱受体的 M3 亚型存在于腺和平滑肌中并介导副交感神经系统对腺的分泌和对内脏平滑肌收缩的兴奋作用(第 6 章, *Cholinergic Transmission*, in H.P. Rang 等, *Pharmacology*, Churchill Livingstone, New York, 1995).

因此，众所周知 M3 拮抗剂可用于治疗具有增加的副交感神经系统张力为特征的疾病，具有过量的腺体分泌或具有平滑肌收缩为特征的疾病(R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), *Drug News Perspect.*, 10(8): 462-469).

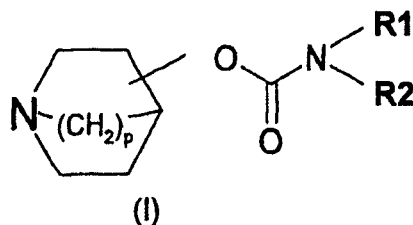
这类疾病的实例为呼吸性疾病如慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎、支气管反应过度，哮喘、咳嗽和鼻炎；泌尿道疾病如尿失禁、尿频、神经性的或不稳定的膀胱、膀胱痉挛和慢性的膀胱炎；胃肠疾病如应激性肠综合征、痉挛性大肠炎、憩室炎和消化器官的溃疡；以及心血管疾病如迷走神经性窦心搏徐缓(第 7 章, *Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists*, in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第 10 版 McGraw Hill, New York, 2001).

发明内容

本发明的化合物可单独使用或与通常认为在这些疾病的治疗中是有效的其它药物联合使用。例如，它们可与 β_2 激动剂、类固醇、抗过敏药物、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D4 (LTD4)拮抗剂一起同时、分开或顺序给药，用于呼吸性疾病的治疗。

本发明提供新的奎宁环氨基甲酸酯衍生物，其对毒蕈碱 M3 受体具有有效的拮抗活性，所述化合物归入式(I)所描述的化学结构或其药学上可接受的盐，包括式(II)的季盐。

式(I)代表一类以下通式结构的氨基甲酸酯



其中

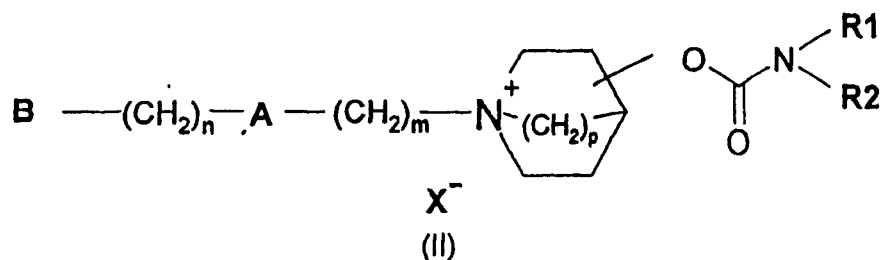
R1 为选自以下的基团：苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、苄基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基和噻吩-3-基甲基；

R2 为选自以下的基团：任选取代的低级烷基、任选取代的低级链烯基、任选取代的低级炔基、饱和的或不饱和的环烷基、饱和的或不饱和的环烷基甲基、苯基、苄基、苯乙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡啶基和吡啶基甲基；其中在环烷基、环烷基甲基、苯基、苄基或苯乙基中的碳环部分可任选桥接或稠合到另一个饱和的、不饱和的或芳香的碳环基团上或稠合到包含碳原子和 1 或 2 个氧原子的环状基团上。

存在于 R1 和 R2 中的环状基团可任选被一个、两个或三个选自以下的取代基所取代：卤素、任选取代的直链或支链低级烷基、羟基、任选取代的直链或支链低级烷氧基、-SH、任选取代的直链或支链低级烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R'' 和 R''' 各自独立为氢原子或任选取代的直链或支链低级烷基或 R' 和 R'' 与它们连接的原子一起形成环状基团。

p 为 1 或 2 并且所述氨基甲酸酯基团连接在氮杂双环的 2、3 或 4 位上，

及其药学上可接受的盐，包括式(II)的季铵盐



其中 R1、R2 和 p 如上定义；

m 为一个 0 到 8 的整数；

n 为一个 0 到 4 的整数；

A 为选自以下的基团：-CH₂-、-CH=CR'-、-CR'=CH-、-CR'R''-、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-和-NR'-，其中 R'和 R''如上定义；

B 为氢原子或选自以下的基团：任选取代的直链或支链低级烷基、羟基、任选取代的直链或支链低级烷氧基、氰基、硝基、-CH=CR'R''、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-SC(O)R'、-C(O)NR'R''、-NR'C(O)OR''、-NR'C(O)NR''、环烷基、苯基、萘基、5,6,7,8-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊基、杂芳基或杂环基；R'和 R''如上定义；而其中由 B 代表的环状基团任选被一个、两个或三个选自以下的取代基所取代：卤素、羟基、任选取代的直链或支链低级烷基、苯基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-NHCOR'、-CONR'R''、-CN、-NO₂和-COOR'；R'和 R''如上定义；

X 为药学上可接受的单价或多价酸的阴离子；

包括式(I)或(II)的所有的单一立体异构体或其混合物；

前提是式(I)化合物不是二苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯和乙基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯之一。

本发明的另外的目的是提供制备所述化合物的方法；含有有效量的所述化合物的药用组合物；所述化合物在制备治疗易被毒蕈碱 M3 受体拮抗作用所改善的疾病的药物中的用途；易被毒蕈碱 M3 受体拮抗作用所改善的疾病的治疗方法，所述方法包括将本发明的化合物给予需要治疗的患者。

在本发明的化合物中, 优选 R1 或 R2 中至少有一个被取代。特别优选的式(I)或(II)化合物为那些其中当存在于 R1 中的环状基团为未取代的或仅有一个取代基时, R2 具有至少一个取代基的化合物。其中当 R2 未被取代时, 存在于 R1 中的环状基团具有至少两个取代基的化合物也是优选的。

J.L.G. Nilsson 等在 *Acta Pharm. Suecica*, 5: 71-76 (1968) 中描述了一组具有抗疟疾活性的奎宁环氨基甲酸酯衍生物, 提到了其中的二苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯和乙基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯。

WO 02/00652 公开了一组归入式(I)或(II)的通式结构的化合物。在该申请中公开的具体化合物排除在本发明之外。

因此, 在如上所述的式(I)的那些化合物中, 其中

p 为 2;

氨基甲酸酯基团附着在氮杂双环的 3 位上;

并且 R1 为未取代的茚满基或可由一个或两个选自氯、氟、溴、甲基、羟基和氰基的取代基任选取代的苯基;

则 R2 不能是以下基团之一: 未取代的环丙基甲基; 未取代的环丁基甲基; 未取代的环戊基甲基; 任选由甲基或异丙烯基取代的环己基甲基; 未取代的环己烯基; 未取代的降冰片烯基; 未取代的双环[2,2,1]庚烷基; 未取代的苯并[1,3]二氧杂环戊烯基; 未取代的 2,3-二氢苯并[1,4]二氧基; 未取代的苄基; 由一个或两个选自氟、氯、溴、甲氧基、甲基、三氟甲基、乙基、叔丁基、羟基、羟基甲基、氰基、氨基羰基、三氟甲氧基、苄氧基、异丙氧基的取代基取代的苄基; 和由三个氟原子取代的苄基。

另外, 在如上所述的式(II)的那些化合物中, 其中

p 为 2;

所述氨基甲酸酯基团附着在具有(3R)-构型的氮阳离子双环(azoniabicyclic)的 3 位上;

R1 为由氟原子或甲基任选取代的苯基;

R2 为未取代的环己基甲基或由一个或三个氟原子任选取代的苄基;

和 X 为碘;

而序列 $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ 不能是甲基。

更具体地说, 将下列化合物更明确地排除在本发明的范围之外:

(3R)-3-(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-甲基-1-氮阳离子(azonia)双环[2.2.2]辛烷碘化物

(3R)-3-[(4-氟苄基)苯基氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷碘化物

(3R)-3-(苄基-邻甲苯基氨基甲酰基氧基)-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷碘化物

(3R)-1-甲基-3-[邻甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷碘化物

(3R)-3-[(4-氟苄基)-间甲苯基氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷碘化物

(3R)-3-[苄基-(2-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷碘化物

(3R)-3-[环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷碘化物

当在此使用时, 烷基、链烯基或炔基基团或部分可为直链或支链并可为典型的低级烷基、链烯基或炔基。低级烷基含有 1 到 8 个碳原子, 优选含 1 到 6 个碳原子。实例包括甲基、乙基、丙基(包括异丙基)、丁基(包括正丁基、仲丁基和叔丁基)、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基或 1-乙基丁基。更优选的低级烷基含有 1 到 4 个碳原子。低级链烯基或炔基含有 2 到 8 个碳原子, 优选含有 2 到 6 个碳原子。实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、4-戊烯基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或 3-丁炔基。更优选低级链烯基或炔基

含有 2 到 4 个碳原子。

此中所述的任选取代的低级烷基、链烯基或炔基包括如上定义的直链或支链低级烷基、链烯基或炔基，其可为未取代的或在任何位置被一个或多个取代基所取代，如被 1、2 或 3 个取代基所取代。当存在两个或更多个取代基时，每个取代基可以相同或不同。所述取代基通常为卤原子，优选氟原子，以及羟基或烷氧基。

此中所述的烷氧基和烷硫基为典型的低级烷氧基和烷硫基，即含有 1 到 8 个碳原子的基团，优选含 1 到 6 个碳原子而更优选含 1 到 4 个碳原子，烃链为支链或直链并任选被一个或多个，如被 1、2 或 3 个取代基在任何位置上取代。当存在两个或更多个取代基时，每个取代基可以相同或不同。所述取代基通常为卤原子(最优选氟原子)和羟基。优选的任选取代的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟基甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-羟基丙氧基。优选的任选取代的烷硫基包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、三氟甲硫基、二氟甲硫基、羟基甲硫基、2-羟基乙硫基或 2-羟基丙硫基。

此中所述的环状基团包括，除非另外说明，碳环和杂环基团。所述环状基团可含有一个或多个环。碳环基团可为芳族的或脂环族的，例如环烷基。杂环基团也包括杂芳基。

此中所述的环烷基和脂环族基团，除非另外说明，一般含有 3 到 7 个碳原子。3 到 7 个碳原子的环烷基和脂族环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

当在此使用时，芳基一般含有 5 到 14 个，优选 5 到 10 个碳原子。芳基的实例包括苯基和萘基。

此中所述的杂环或杂芳基一般为 5 到 10 元环状基团，例如 5、6 或 7 元环状基团，含有一个或多个选自 N、S 或 O 的杂原子。一般存在 1、2、3 或 4 个杂原子，优选 1 或 2 个杂原子。杂环或杂芳基可为

一个单环或两个或更多个稠合的环，其中至少一个环含有杂原子。杂环基团的实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、咪唑基、咪唑烷基、吡唑基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、茶啶基、喹喔啉基、喹唑基、噌啉基、蝶啶基、奎宁环基、三唑基、吡唑基、四唑基和噻吩基。杂芳基的实例包括吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、苯并噻唑基、吡啶基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、茶啶基、喹喔啉基、喹唑基、噌啉基、三唑基和吡唑基。

当在此使用时，卤原子包括氟、氯、溴或碘原子，一般为氟、氯或溴原子。

当在此使用时，术语药学上可接受的盐包括与药学上可接受的酸或碱形成的盐。药学上可接受的酸包括有无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸和有机酸，如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、甲酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。

在本发明的季铵化合物中，包括那些式(II)所代表的化合物，与N原子上的正电荷相关的等当量的阴离子(X⁻)。X⁻可为各种矿物酸的阴离子如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根，或为一种有机酸的阴离子如乙酸根、三氟乙酸根、马来酸根、富马酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、甲酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根。X⁻优选为选自以下的阴离子：氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、马来酸根、草酸根或琥珀酸根。更优选X⁻为氯离子、溴离子、甲酸根、三氟乙酸根或甲磺酸根。

按照如上定义的本发明的优选式(I)化合物为那些化合物，其中R₁为选自2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、苄基、呋喃-2-基

甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基的基团；存在于 R1 中的环状基团任选被一个、两个或三个选自以下的取代基所取代：卤素、任选取代的直链或支链低级烷基、羟基、任选取代的直链或支链低级烷氧基、-SH、任选取代的直链或支链低级烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-、NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R''和 R'''各自独立为氢原子或任选取代的直链或支链低级烷基或 R'和 R''与它们连接的原子一起形成碳环基团；

也优选如上定义的式(I)化合物，其中 R2 为选自以下的任选取代的基团：低级烷基、低级链烯基、低级炔基、饱和的或不饱和的环烷基、苯基、苯乙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡啶基和吡啶基甲基或一个饱和的或不饱和的环烷基甲基，所述环烷基甲基至少有一个取代基并选自取代的环丙基甲基、取代的环丁基甲基和取代的环戊基甲基；存在于 R2 中的环状基团的取代基为一个、两个或三个选自以下的取代基：卤素、任选取代的直链或支链低级烷基、羟基、任选取代的直链或支链低级烷氧基、-SH、任选取代的直链或支链低级烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R''和 R'''各自独立为氢原子或任选取代的直链或支链低级烷基或 R'和 R''与它们连接的原子一起形成碳环基团；

按照如上定义的本发明的优选的式(II)化合物为那些化合物，其中 R1 为选自以下的基团：苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、呋喃-2-基甲基或呋喃-3-基甲基，存在于 R1 中的环状基团任选被一个到三个选自以下的取代基所取代：氟、氯、溴、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙基、叔丁基、羟基和氰基。

在特别优选的实施方案中，R1 为选自以下的基团：苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、5-甲基呋喃-2-基甲基、4-氟-2-甲基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-甲基-噻吩-2-基甲基、4,5-二甲基-噻吩-2-

基甲基、噻吩-3-基甲基、5-甲基-呋喃-2-基甲基、5-甲基-2-三氟甲基-呋喃-3-基甲基和2,5-二甲基-呋喃-3-基甲基。

也优选如上定义的那些式(II)化合物,其中R₂为戊-4-烯基、戊基、丁基、烯丙基、苄基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、苄乙基、环戊基、环己基或环己基甲基,存在于R₂中的环状基团可由一个到三个选自以下的取代基任选取代:氟、氯、溴、甲基、甲氧基、三氟甲基、乙基、叔丁基、羟基和氰基。

在特别优选的实施方案中,R₂为选自以下的基团:3-氟苄基、2,4,5-三氟苄基、3,4,5-三氟甲基、5-溴噻吩-2-基甲基、3,4-二甲氧基苄基乙基、3-甲基噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基、4,5-二甲基呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、2-氟-4-甲氧基苄基、2-(4-氟苄基)乙基、丁基、戊-4-烯基和环戊基。

进一步优选的式(II)化合物为那些化合物,其中A为-CH₂-,m和n皆为0,而B为选自以下的基团:任选取代的直链或支链低级烷基、羟基、任选取代的直链或支链低级烷氧基、氰基、硝基、-CH=CR'R'',-C(O)OR',-OC(O)R',-SC(O)R',-C(O)NR'R'',-NR'C(O)OR'',-NR'C(O)NR'',环烷基、苯基、萘基、5,6,7,8-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、杂芳基或杂环基;R'和R''如上定义;并且其中B代表的环状基团任选被一个、二个或三个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、任选取代的直链或支链低级烷基、苯基、-OR',-SR',-NR'R'',-NHCOR',-CONR'R'',-CN、-NO₂和-COOR';R'和R''如上定义;

在式(II)的其他实施方案中,A为-CH₂-,B如上定义并且m或n至少有一个不为0。

也优选那些式(II)化合物,其中B为噻吩-2-基或苯基,其任选被一个到三个选自以下的取代基取代:卤原子,或羟基、甲基、-CH₂OH、-OMe、-NMe₂、-NHCOMe、-CONH₂、-CN、-NO₂、-COOMe或-CF₃。最优选其中B为苯基、4-氟苄基、3-羟基苄基或噻吩-2-基的化合物。在特别优选的式(II)化合物中,n=0或1;m为1到6的整数;而A为

-CH₂-、-CH=CH-、-CO-、-NMe-、-O-或-S-基团。最优选其中 m 为 1、2 或 3 而 A 为 -CH₂-、-CH=CH-或-O-基团的化合物。

优选在式(II)化合物中，序列 B-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-为选自以下的基团：3-苯氧基丙基、2-苯氧基乙基、3-苯基烯丙基、苯乙基、3-苯基丙基、3-(3-羟基苯氧基)丙基、3-(4-氟苯氧基)丙基、3-噻吩-2-基丙基、烯丙基、庚基、3-氟基丙基和甲基。

在式(II)化合物的优选的实施方案中，X代表氟离子、溴离子、三氟乙酸根或甲磺酸根阴离子。

也优选这样的式(I)或(II)化合物，其中 p 为 2 和/或其中氮杂双环在 3-位被取代。

式(I)所代表的本发明化合物及其如式(II)所代表的盐可具有一个或多个不对称碳原子。包括所有可能的立体异构体如其中在氮杂双环的 3-位碳具有 R 或 S 构型的式(I)或(II)化合物。所有单个的异构体和所述异构体的混合物都在本发明的范围内。

用以下的式(I)化合物阐述本发明的一般范围。

- 1 (3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 2 间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 3 (3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 4 环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 5 [2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 6 (5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 7 (4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

- 8 (3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 9 噻吩-3-基甲基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 10 (4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 11 (4,5-二甲基呋喃-2-基甲基)-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 12 呋喃-3-基甲基-(5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 13 (2,6-二氟苯基)戊-4-烯基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 14 (2,5-二甲基呋喃-3-基甲基)-(2-氟-4-甲氧基苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 15 [2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 16 丁基-(2,5-二氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 17 环戊基-(4,5-二甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 18 苄基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 19 苄基(4-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 20 苄基对甲苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 21 丁基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 22 苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 23 苯乙基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 24 戊基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 25 戊-4-烯基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 26 苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

- 27 丁基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 28 双-噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 29 呋喃-2-基甲基-2-噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 30 烯丙基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 31 环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 32 呋喃-2-基甲基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 33 双-呋喃-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯
- 34 苄基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.1]庚-4-基酯
- 35 苄基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯
- 36 (5-乙基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 37 环戊基-(5-乙基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

及其药学上可接受的盐。

用以下通式(II)的盐阐述本发明的一般范围。

- 1 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 2 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 3 (3R)-1-(2-苯氧基乙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 4 (3R)-1-(3-苯基丙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 5 (3R)-3-[(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 6 (3R)-3-[环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

- 7 (3R)-3-[环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 8 (3R)-1-烯丙基-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 9 (3R)-3-[(5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 10 (3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 11 (3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷甲酸盐
- 12 (3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 13 (3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 14 (3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 15 (3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 16 (3R)-1-苯乙基-3-[噻吩-3-基甲基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 17 (3R)-3-[(4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 18 (3R)-3-[(4,5-二甲基咪唑-2-基甲基)-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

- 19 (3R)-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3-[呋喃-3-基甲基-(5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 20 (3R)-3-[(2,5-二甲基呋喃-3-基甲基)-(2-氟-4-甲氧基苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 21 (3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 22 (3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 23 (3R)-3-[丁基-(2,5-二氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-庚基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 24 (3R)-1-(3-氟基丙基)-3-[(2,6-二氟苯基)戊-4-烯基氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 25 (3R)-3-[环戊基-(4,5-二甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 26 3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 27 1-烯丙基-3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 28 3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-苯乙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 29 3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基-丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 30 3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 31 3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

- 32 3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 33 1-烯丙基-3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 34 3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 35 3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 36 3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 37 3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 38 3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 39 3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 40 1-(2-苯氧基-乙基)-3-(R)-(苯基-噻吩-2-基甲基-氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 41 1-烯丙基-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 42 3-(R)(苯乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 43 1-庚基-3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 44 1-烯丙基-3-(R)(苯基-噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 45 3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

- 46 1-(2-苯氧基乙基)-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 47 3-(R)(双-噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 48 3-(R)(双-噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物
- 49 1-烯丙基-3-(R)(烯丙基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 50 3-(R)(环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 51 3-(R)(呋喃-2-基甲基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 52 1-烯丙基-3-(R)(双-呋喃-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐
- 53 (3R)-3-[(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 54 (3R)-3-[(5-乙基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 55 (3R)-3-[环戊基-(5-乙基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

特别优选的单个式(I)化合物包括:

- 1 [2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 2 (5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 3 (4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 4 (3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环

[2.2.2]辛-3-基酯

- 5 噻吩-3-基甲基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 6 (4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 7 (4,5-二甲基呋喃-2-基甲基)-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 8 呋喃-3-基甲基-(5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 9 (2,5-二甲基呋喃-3-基甲基)-(2-氟-4-甲氧基苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 10 [2-(4-氟苄基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 11 丁基-(2,5-二氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 12 (2,6-二氟苄基)戊-4-烯基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 13 环戊基-(4,5-二甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯
- 14 (5-乙基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

特别优选的单个式(II)化合物包括:

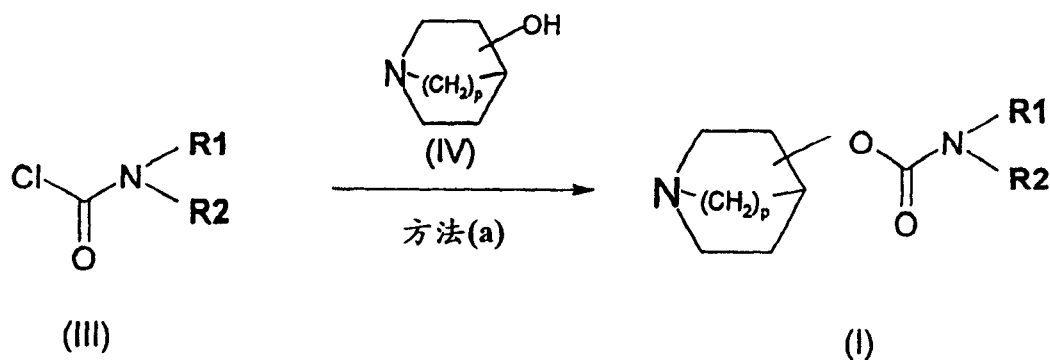
- 1 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 2 (3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 3 (3R)-1-(2-苯氧基乙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 4 (3R)-1-(3-苯基丙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基

- 氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 5 (3R)-3-[(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 6 (3R)-1-烯丙基-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 7 (3R)-3-[(5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 8 (3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 9 (3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 10 (3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 11 (3R)-1-苄乙基-3-[噻吩-3-基甲基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 12 (3R)-3-[(4-溴-5-甲基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 13 (3R)-3-[(4,5-二甲基咪唑-2-基甲基)-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 14 (3R)-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3-[咪唑-3-基甲基-(5-甲基-2-三氟甲基咪唑-3-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 15 (3R)-3-[(2,5-二甲基咪唑-3-基甲基)-(2-氟-4-甲氧基苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

- 16 (3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 17 (3R)-3-[丁基-(2,5-二氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-庚基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 18 (3R)-1-(3-氟基丙基)-3-[(2,6-二氟苯基)戊-4-烯基氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 19 (3R)-3-[环戊基-(4,5-二甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- 20 (3R)-3-[(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 21 (3R)-3-[(5-乙基噻吩-2-基甲基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 22 (3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷甲酸盐
- 23 (3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 24 (3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物
- 25 (3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

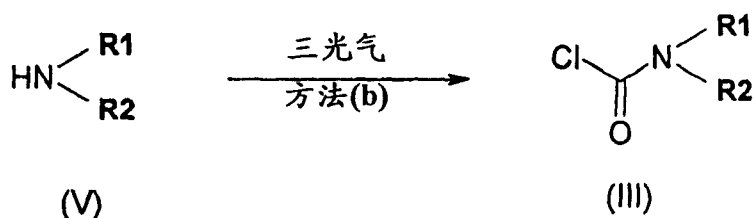
本发明也提供制备式(I)和(II)化合物的方法。

通式(I)化合物可通过以下流程阐述的方法(a)进行制备,该方法在实验部分中详述。



在式(I)、(III)和(IV)中, R1、R2 和 p 如前定义。

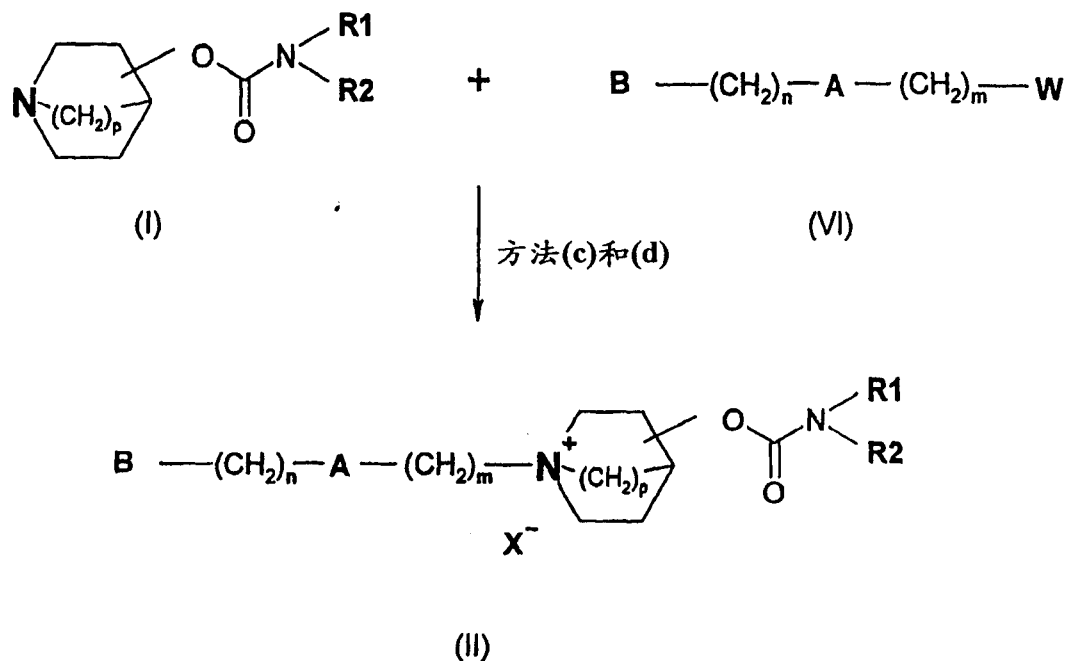
通式(III)化合物可由相应的仲胺按照以下在文献中描述的标准方法(b)进行制备。



商业上不能获得的通式(V)化合物可按照标准方法合成进行制备, 如苯胺的烷基化或还原烷基化。例如, 其中 R1 为取代的噻吩-2-基甲基或取代的呋喃-2-基甲基而 R2 如前定义的胺可通过还原烷基化获得。用相应的伯胺处理相应的醛形成亚胺, 然后用 MeOH 中的硼氢化钠还原得到所述仲胺。

用本领域已知的方法转化式(I)的氨基甲酸酯为药学上可接受的盐。一般用无机或有机酸如富马酸、酒石酸、甲酸、琥珀酸或盐酸处理式(I)的氨基甲酸酯。

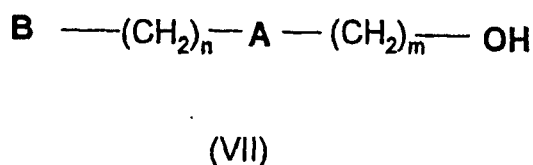
通式(II)的季铵衍生物可如以下流程所述, 通过使式(VI)的烷基化剂与通式(I)的化合物反应进行制备。在式(I)、(II)和(VI)中 R1、R2、A、B、X、n、m 和 p 如前定义。



在式(VI)中, W 为任何适宜的离去基团, 如上定义的 X 基团。优选 W 为 X 基团。

可通过两个不同的实验方法(c)和(d)进行该烷基化反应, 所述方法(c)和(d)在以下的实验部分中描述。特别是方法(d)提供了一种新的实验方法, 采用固相提取方法学允许平行制备几种化合物。如果 W 为一个非 X 基团, 则可按照标准方法, 用所需的阴离子 X 取代阴离子 W⁻, 由方法(c)或(d)的产品通过交换反应制备式(II)的季铵盐。

在实验部分描述方法(c)和(d)。商业上不能获得的通式(VI)的化合物可按照标准方法通过合成获得。例如, 其中 $n=0$ 而 $A=-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR_4$ (其中 R_4 如上定义)的化合物可通过相应的醇、硫醇或胺衍生物或其钠盐或钾盐与通式 $Y-(CH_2)_m-W$ 的烷基化剂反应进行制备, 其中 W 可为卤素而 Y 可为卤素或磺酸酯。在另一个实例中, 其中 $n \geq 1$ 的通式(VI)化合物可由通式(VII)的相应的醇衍生物通过已知方法进行合成。



式(IV)化合物可为:

描述于 WO93/15080 中的 4-羟基-1-氮杂双环[2.2.1]庚烷,

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

描述于 Ringdahl, R. *Acta Pharm Suec.* (1979), 16, 281-283 并且商业上可从 CU Chemie Uetikon GmbH 获得的(3R)-3-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷或(3S)-3-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷。

制备的化合物的结构通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 证实。用 Varian 300 MHz 仪器记录 NMR 并且化学位移表示为内标四甲基硅烷的百万分之几(δ)。在 Waters 仪器上采用反相色谱, 通过 HPLC 测定它们的纯度。在 Hewlett Packard 仪器上通过电喷雾离子化质谱获得分子离子。在 Gilson 仪器上进行 HPLC-MS 实验, 该仪器装备了二元泵(Gilson 活塞泵 321); 真空脱气机(Gilson 864); 注射-分馏收集器(Gilson liquid handler 215); 两个注射模块, 分析的和制备的(Gilson 819); 电子阀(Gilson Valvemate 7000); 1/1000 分离机(Acurate by LC packings); 补充泵(make-up pump)(Gilson 307); 二极管阵列检测器(Gilson 170)和 MS 检测器(Thermoquest Finnigan aQa, 一种具有 ES 和 APCI 离子化模式的四极质谱仪)。通过 IBM PC 控制 HPLC-MS 仪器。

具体实施方式

方法(a)

实施例 1

丁基苯基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 0.65 g (28.50 mmol) 钠加入到 70 ml 干燥的甲苯中。剧烈搅拌下回流该悬浮液。当所有的钠融化时, 加入 3.60 g (28.30 mmol) 的(3R)-3-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷并持续搅拌 2 小时, 这时所有的钠反应形成醇化物。然后缓慢加入溶解于 30 ml 甲苯中的 6.00 g (28.30 mmol) 的苯基丁基氨基甲酰氯(中间体 1-1)。回流该混合物 1 小时, 然后在室温下搅拌该反应物过夜。过滤该悬浮液并蒸发滤液。将乙醚加入到该残余物中并搅拌 10 分钟。过滤该悬浮液并在真空下浓缩得到 7.18 g 的棕

色油状物。通过柱层析纯化该产物(硅胶, 氯仿/乙醇/氨水 140:8:1)得到 1.78 g (5.89 mmol) (22%)的纯产物, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.9 (m, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 2.7 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); MS $[\text{M}+1]^+$: 303.

实施例 2

环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 0.57 g (24.59 mmol) 钠加入到 70 ml 无水甲苯中。在剧烈搅拌下回流该悬浮液。当所有的钠融化时, 加入 3.11 g (24.42 mmol) 的(3R)-3-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷并搅拌 2 小时, 这时所有的钠反应形成醇化物。然后缓慢加入溶解于 30 ml 甲苯中的 4.96 g (20.35 mmol) 的环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酰氯(中间体 1-2)。回流该混合物 5 小时, 然后在室温下搅拌该反应物过夜。过滤该悬浮液, 用水洗涤滤液。用 20 % HCl 提取有机层, 用 8N NaOH 碱化水层, 用乙酸乙酯提取。有机层用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并蒸发。通过柱层析纯化得到的油状物(硅胶, 氯仿/乙醇/氨 225:8:1), 得到 2.25 g (6.73 mmol) (33 %)的纯产物, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 1.20-1.40 (m, 1H), 1.45-1.72 (m, 11H), 1.89 (bs, 1H), 2.45-2.62 (m, 5H), 3.03-3.10 (m, 1H), 4.22 (bs, 1H), 4.50-4.63 (m, 3H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.38 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 335.

实施例 3

苄基苄基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.1]辛-4-基酯的制备

在氮气下, 在一个双颈烧瓶中放入 3 ml THF 和 150 mg (1.33 mmol) 的 4-羟基-1-氮杂双环[2.2.1]庚烷。将该悬浮液冷却到 -60°C 并滴加入 0.7 ml (1.46 mmol) 的 LDA。在滴加完后使温度上升到 0°C 并保持 2 小时。用 30 分钟加入在 2 ml THF 中的苄基苄基氨基甲酰氯 295 mg (1.20 mmol)。使该反应混合物缓慢温热至室温并搅拌 18 小时。过滤该悬浮

液并在减压下浓缩滤液。用二氯甲烷和水提取该残余物。用 2N HCl 提取所述有机层并用 8N NaOH 碱化水层, 用二氯甲烷提取。有机层经无水硫酸钠干燥并蒸发。通过 HPLC-MS 纯化获得的油状物(162 mg) 得到 4.86 mg (0.015 mmol) 1.3%的纯产物, 为一种甲酸酯, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 1.86 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.77 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.14-7.32 (m, 10H), 8.19 (s, 1H); MS $[\text{M-HCOO}]^+$: 323.

实施例 4

间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 0.69 g (30 mmol) 钠(小批量)加入到 140 ml 干燥的甲苯中并在剧烈搅拌下回流该悬浮液。当所有的钠融化时, 分 5 批加入 3.78 g (29.73 mmol) 的(3R)-3-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷, 回流获得的悬浮液 2 小时, 这时所有的钠反应形成醇化物。然后缓慢加入溶解于 60 ml 甲苯中的 8.11 g (25.85 mmol) 的间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰氯(中间体 1-3)。回流获得的混合物 3 小时, 然后在室温下搅拌 64 小时以上。然后, 过滤该反应混合物并用 2 N HCl (2 x 125 ml) 提取获得的溶液。合并水层, 用固体碳酸钾碱化并用氯仿提取。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。通过柱层析纯化获得的油状物(6.30 g) (硅胶, 氯仿/乙醇 5:1) 得到 3.05 g (29.2%) 的纯产物, 为一种油状物。通过 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22-1.40 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 5H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 6.82-7.0 (m, 3H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H).

MS $[\text{M}+1]^+$: 405

实施例 5

[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 0.7 g (0.018 mol) 的氢化钠(在矿物油中的 60% 的分散液)和 1.8 g (0.014 mol) 的(3R)-3-羟基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷在 70 ml 甲苯中的混合物回流 2 小时以便形成醇化物。获得一种白色固体的悬浮液。缓慢加入溶解于 30 ml 甲苯中的 4.5 g (0.014 mol) 的[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰氯。回流获得的混合物 2 小时,并在室温下搅拌 64 小时以上。然后,冷却该反应混合物至 0-5℃,并在搅拌下小心地加入 75 ml 水。分离有机相并用 2 N HCl (2 x 75 ml) 提取。合并水相,用 2N NaOH 碱化,用甲苯(2 x 75 ml)提取。合并有机相,并浓缩该溶液至干。将获得的油状产物(1.80 g)与从前制备的 0.3 g 合并,并通过柱层析纯化(硅胶,二氯甲烷/甲醇/NH₄OH 90:10:1 作为洗脱剂)得到 1.1 g (13.7% 的总产率)的标题产物,为一种油状物。通过 ¹H-NMR 证实其结构。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.33 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.35-2.85 (m, 7H), 3.07 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 2H), 4.45-4.65 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.33 (m, 1H).

MS [M+1]⁺: 403.

按照方法(b)由相应的胺开始制备[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰氯。

方法(b)

按照文献: M. Saraswati 等, Drug Development Research (1994), 31, 142-146; G. M. Shutske 等, J. Heterocycl. Chem. (1990), 27, 1617; GB 1246606; US 2762796 中描述的方法制备通式(III)的氨基甲酰氯。

制备 1

中间体 1-1 --- 丁基苯基氨基甲酰氯的制备

在搅拌下，向冷却到 10℃ 的 6.72 g (45 mmol) 丁基苯基胺的 50 ml 二氯甲烷溶液中缓慢加入在 40 ml 二氯甲烷中的 6.67 g (22.5 mmol) 的三光气。让该反应在室温下持续 27 小时。蒸发溶剂并用正己烷提取残余物两次。在真空下浓缩该有机溶液，得到 9.11 g (43.03 mmol) 的黄色油状物(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0,9 (m, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

制备 2

中间体 1-2 --- 环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酰氯的制备

在搅拌下，于 10℃ 向 5.0 g (27.58 mmol) 环戊基噻吩-2-基甲基胺的 40 ml 二氯甲烷溶液中缓慢加入在 35 ml 二氯甲烷中的 4.09 g (13.79 mmol) 的三光气。让该反应在室温下持续 64 小时，回流 4 小时并在室温下再反应 25 小时。蒸发溶剂并用正己烷提取残余物。浓缩该有机溶液，得到 4.96 g (20.34 mmol) 的棕色油状物(74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,4 (m, 8H), 4,2 (bs, 1H), 4,5 (m, 2H), 6,8-7,3 (m, 3H).

制备 3

中间体 1-3 --- 间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰氯的制备

在搅拌下，向冷却到 -10℃ 的 6.5 g (25.87 mmol) 间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)胺(中间体 1-7)的 45 ml 二氯甲烷溶液中缓慢加入在 25 ml 二氯甲烷中的 3.84 g (12.94 mmol) 的三光气。让该反应物温热至室温，在该温度下搅拌 2 小时，然后回流 10 小时。此后在所述过程中形成的固体溶解。蒸发溶剂并在 -25℃ 下用正己烷处理残余物。分离可溶性部分并过滤。在真空下浓缩滤液，得到 8.2 g 油状物。通过 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.30 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.70-7.10 (m, 3H), 7.10-7.40 (m, 3H).

制备 4

中间体 1-4 --- 3-氟苄基-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰氯的制备

在搅拌下, 向冷却到 -10°C 的 3.4 g (13.30 mmol)的 3-氟苄基-(3,4,5-三氟苄基)胺(中间体 1-8)的 25 ml 二氯甲烷溶液中缓慢加入在 15 ml 二氯甲烷中的 2.0 g (6.70 mmol)的三光气溶液。让该反应物温热至室温并在该温度下搅拌 17 小时。然后过滤在所述过程中形成的固体并在真空下浓缩滤液。在 -25°C 下用正己烷处理获得的残余物。分离可溶性部分并过滤。在真空下浓缩滤液至干, 得到 2.65 g (62.8%)油状标题产物。通过 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.80 (s, 2H), 6.70-7.0 (m, 4H), 7.0-7.20 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 1H).

制备 5-12

在本发明中按照方法(b)已制备的通式(III)化合物的一些其它实例为:

(3-氟苄基)-(3-氟苄基)氨基甲酰氯

环己基甲基-(2-氟苄基)氨基甲酰氯

[2-(3,4-二甲氧基苄基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰氯

(5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰氯

(4-氟-2-甲基苄基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰氯

(3-氟-4-甲氧基苄基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰氯

(4,5-二甲基咪唑-2-基甲基)-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酰氯

[2-(4-氟苄基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰氯

制备 13

中间体 1-5 --- [2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基呋喃-2-基甲基)胺的制备

向 4.82 g (26.6 mmol) 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基胺和 3.0 g (27.2 mmol)的 5-甲基呋喃-2-甲醛(carbaldehyde)的 65 ml 乙醇溶液中加入 18.3 g 分子筛(0.3 nm)并回流该混合物 4 小时。然后冷却该反应混合物至室温并过滤。真空下浓缩获得的溶液,得到一种油状物。将该油状物溶解于 65ml 甲醇中并小批量加入 1.01 g (26.6 mmol) NaBH₄, 维持反应温度在室温下。在该温度下搅拌所述混合物 16 小时以上。然后在真空下蒸发溶剂并用 150 ml 水处理该残余物和用乙醚提取两次。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干,得到 6.05 g (82.6%)油状标题产物。

MS [M+1]⁺: 276

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.25 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (two singlets, 6H), 5.85 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.70-6.85 (m, 3H).

制备 14

中间体 1-6 --- (5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)胺的制备

向 2 g (13.6 mmol) 2,4,5-三氟苯基胺和 2.66 g (13.9 mmol)的 5-溴噻吩-2-甲醛的 30 ml 乙醇溶液中加入 9.4 g 分子筛(0.3 nm)并回流该混合物 20 小时。然后冷却该反应混合物至室温,过滤并在真空下蒸发溶剂。将获得的油状物溶解于 30ml 甲醇中并小批量加入 0.51 g (13.6 mmol) NaBH₄, 维持反应温度在室温下。在该温度下搅拌所述混合物 20 小时以上。然后在真空下蒸发溶剂并用 100 ml 水处理该残余物和用乙醚提取两次。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干,得到 3.2 g 油状物。将该 3.2 g 油状物与在后来制备中获得的 3.5 g 合并,通过硅胶层析,以己烷/乙酸乙酯 5:1→1:1 的混合物作为洗脱剂纯化获得的总产物(6.7 g)。合并适宜的流分,得到 0.95 g

油状的标题产物(总产率 8.2%)。

MS $[M+1]^+$: 321,323

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.10 (bs, NH, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.40-6.65 (m, 1H), 6.75-7.10 (m, 3H).

制备 15

中间体 1-7 --- 间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)胺的制备

向间甲苯基胺(3.26 g 3.27 ml, 30.5 mmol) 和 2,4,5-三氟苯甲醛(5.0 g, 31.2 mmol)的 60 ml 乙醇溶液中加入 21 g 分子筛(0.3 nm)并回流该混合物 3 小时。然后冷却该反应混合物至室温并过滤。在真空下浓缩获得的溶液,得到一种油状物。将该油状物溶解于 60ml 甲醇中并小批量加入 1.15 g (30.5 mmol) NaBH_4 , 维持反应温度在室温下。在该温度下搅拌所述混合物 16 小时以上。然后在真空下蒸发溶剂并用 100 ml 水处理该残余物和用乙醚提取两次。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干,得到 6.5 g (84.8%)油状的标题产物(在低温下固化)。通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 证实其结构。

GC/MS: $[M]^+$: 251

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.25 (s, 3H), 4.0 (bs, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.35-6.65 (m, 3H), 6.85-7.40 (m, 3H).

制备 16

中间体 1-8 --- (3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)胺的制备

将 3.7 g (3.2 ml, 33.3 mmol) 3-氟苯基胺、2.5 g (11.1 mmol) 5-(溴甲基)-1,2,3-三氟苯和 1.53 g (11.1 mmol)碳酸钾在 30 ml 甲苯中的混合物回流 5 小时并在室温下搅拌 16 小时以上。然后过滤该反应混合物并用甲苯洗涤获得的固体。合并甲苯溶液,用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥并在真空下浓缩至干,得到 5.0 g 的油状残余物。用二乙基醚处理该油状物并通过过滤分离获得的固体并弃去。浓缩滤液至干并在减压下通过 Kugelrohr 蒸馏纯化。在蒸馏过量的 3-氟苯基胺(0.15 mm Hg, 炉温

100℃)后, 蒸馏得到 2.40 g (84.8%)的标题产物(0.15 mm Hg, 炉温 175-200℃)。通过 MS 和 $^1\text{H-NMR}$ 证实其结构。

GC/MS: $[\text{M}]^+$: 255

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.30 (s, 2H), 4.0-4.50 (bs, 1H), 6.20-6.55 (m, 3H), 6.80-7.25 (m, 3H).

3-氟苄基-(3,4,5-三氟苄基)胺也可从 3,4,5-三氟苯甲醛和 3-氟苄基胺开始通过还原烷基化进行制备。

制备 17-22

在本发明中已经制备的式(V)化合物的其它一些实例为:

(3-氟苄基)-(3-氟苄基)胺

环己基甲基-(2-氟苄基)胺

(4-氟-2-甲基苄基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)胺

(3-氟-4-甲氧基苄基)噻吩-3-基甲基胺

(4,5-二甲基呋喃-2-基甲基)-(5-甲基呋喃-2-基甲基)胺

[2-(4-氟苄基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)胺

方法(c)

实施例 6

(3R)-3-(双-噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷, 溴化物的制备

将 0.54 g (1.5 mmol)双噻吩-2-基甲基氨基甲酸(3R)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛-3-基酯、7.5 ml 四氢呋喃和 0.46 g (2.25 mmol) 2-(3-溴丙基)噻吩混合。回流该溶液 4 小时并在室温下搅拌 116 小时。加入乙醚并搅拌该悬浮液 30 分钟。提取溶剂并加入更多的乙醚。重复该程序几次以便排除烷基化剂。最后过滤该悬浮液并在真空烤箱中干燥残余物。得到 0.69 g (1.22 mmol) (81%)产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.78-2.10 (m, 6H), 2.34 (bs, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.21-3.46 (m, 7H), 3.89 (m, 1H), 4.54 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 4H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 487; mp: 143 °C.

实施例 7

(3R)-1-(2-苯氧基乙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物的制备

将 0.300 g (0.742 mmol) 间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛-3-基酯、7.0 ml 四氢呋喃和 0.253 g (1.258 mmol) (2-溴乙氧基)苯混合。回流该溶液 55 小时并在室温下搅拌 16 小时以上。然后在真空下蒸发溶剂。加入乙醚并搅拌该混合物得到一种固体。用乙醚处理该固体几次以便排除残余的烷基化剂。最后过滤该悬浮液并用乙醚洗涤获得的固体并干燥。得到 0.34 g (75.5%) 产物。

m.p.: 137.3-139.1°C

MS $[\text{M-Br}]^+$: 525

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.40-1.70 (m, 1H), 1.70-2.05 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.40-3.80 (m, 6H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.95-7.30 (m, 7H), 7.30-7.60 (m, 4H).

实施例 8

(3R)-1-烯丙基-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物的制备

将 0.300 g (0.7 mmol) [2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基呋喃-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛-3-基酯溶解于 5 ml 氯仿和 3.5 ml 乙腈中。向该溶液中加入 0.30 ml (0.423 g, 3.5 mmol) 烯丙基溴并在室温下、氮气中搅拌该混合物 21 小时。蒸发溶剂。用乙醚处理该残余物几次获得一种油状物。将该油状物溶解于氯仿中并蒸发至干，得到 0.365 g (94.8%) 的标题产物。

MS $[\text{M-Br}]^+$: 469

方法(d)

实施例 9

(3R)-1-庚基-3-(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

将 30 mg (0.08 mmol) 苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酸(3R)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛-3-基酯溶解于 1 ml DMSO 中。向该溶液中加入 75 mg (0.40 mmol) 庚基溴。在室温下搅拌过夜后, 通过固相提取方法用阳离子交换 Mega Bond Elut 柱纯化该混合物, 预先用 0.1 M NaH_2PO_4 缓冲液调至 pH=7.5。将该反应混合物上样到所述柱上并先用 2 ml DMSO 洗涤, 然后用 5 ml 乙腈洗涤三次, 冲洗掉所有的原料。用 5 ml 0.03 M TFA 溶液(在乙腈:氯仿(2:1)中)洗脱所述铵衍生物。用 300 mg 聚(4-乙烯基吡啶)中和该溶液, 过滤并蒸发至干。得到 12 mg (34%) 标题化合物

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.60-2.19 (m, 7H), 3.00-3.41 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.99 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 6H), 7.49-7.52 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 441

在本发明的范围内也包括药用组合物, 该组合物含有至少一种作为活性成分的通式(I)或(II)的奎宁环衍生物与一种药学上可接受的载体或稀释剂。优选将所述组合物制备为适宜口服给药的形式。

所述药学上可接受的载体或稀释剂与一种或多种所述活性化合物混合形成本发明的组合物本质上是众所周知的并且实际上使用的赋形剂尤其取决于所述组合物预期的给药方法。

本发明的组合物优先采用口服给药的方法。在此情形中, 口服给药的组合物可为片剂, 薄膜包衣片、液体吸入剂、粉末吸入剂和吸入气雾剂的形式; 全部含有一种或多种本发明的化合物; 此类制剂可用本领域已知的方法进行制备。

可用于制备所述组合物的稀释剂包括液体和固体稀释剂, 它们与活性成分是适配的, 如果需要, 可与着色剂或调味剂一起配制。片剂或薄膜包衣片一般含有在 0.1 mg 和 500 mg 之间的活性成分, 优选含

有 0.5 到 200 mg 的活性成分。所述吸入组合物可含有在 1 μ g 和 1000 μ g 之间的活性成分，优选含有 10 到 800 μ g 的活性成分。在人的治疗中，通式(I)或(II)的化合物的剂量将取决于所需的效果和治疗的持续时间；成人剂量对于片剂一般在每天 0.5 mg 和 300 mg 之间，对于吸入组合物一般在每天 10 μ g 和 800 μ g 之间。

本发明化合物，或含有它们的药用组合物可与 β_2 激动剂、类固醇、抗变应性药物和/或磷酸二酯酶 IV 抑制剂一起同时、分开或顺序使用，以治疗呼吸性疾病。

药理作用

以下实施例论证了本发明化合物的优良的药理活性。按照如下所述获得对人毒蕈碱受体结合的结果和在豚鼠的支气管痉挛试验中的结果。

人毒蕈碱受体研究

按照 Waelbroeck 等(1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273 进行 [^{3} H]-NMS 对人毒蕈碱受体的结合试验。在 25 $^{\circ}$ C 进行分析。使用得自表达人毒蕈碱 M3 受体基因的稳定转染的中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster Ovary)-K1 细胞(CHO)的膜制剂。

为了测定 IC_{50} ，将膜制品悬浮在 DPBS 中使 M3 亚型的终浓度为 89 μ g/ml。将所述膜悬浮液与氘代化合物一起孵育 60 分钟。在孵育后通过过滤分离膜片段并测定结合的放射活性。通过加入 10^{-4} M 阿托品测定非特异性结合。以双份样品分析至少六个浓度，得到各置换曲线。结果显示本发明的化合物对毒蕈碱 M3 受体具有高亲和力。本发明的优选化合物对 M3 受体具有低于 35 nM 的 IC_{50} (nM) 值，最优选低于 10 nM。

相对于 M2 受体而言，本发明的优选化合物也显示对 M3 受体的高选择性。因此 IC_{50} M2/ IC_{50} M3 的比率高于 5，优选高于 10，最优选

高于 15。

对豚鼠的支气管痉挛试验

按照 H. Konzett 和 F. Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71-74 进行该项研究。使测试药物的水溶液成雾状并通过麻醉通气给雄性豚鼠吸入(Dunkin-Hartley)。在给药前和给药后测定支气管对静脉内乙酰胆碱攻击的反应并且将肺部抵抗在几个时间点的变化表示为支气管痉挛抑制的百分率。

本发明的化合物显示支气管扩张活性，具有高效和长效的作用。

从以上描述的结果来看，本领域的普通技术人员很容易明白本发明的化合物具有优良的抗毒蕈碱活性(M3)，因此用于治疗与毒蕈碱M3受体有关的疾病，包括呼吸道疾病如慢性阻塞性肺病、支气管炎、哮喘、支气管过度反应和鼻炎；泌尿道疾病如尿失禁、频尿、神经性膀胱、夜遗尿、不稳定的膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎；胃肠道疾病如应激性肠综合征、痉挛性大肠炎、憩室炎和消化性溃疡；以及心血管疾病如迷走神经性诱导的窦心搏徐缓。例如，将本发明的化合物用于治疗呼吸道疾病如慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、哮喘和鼻炎；泌尿道疾病如尿失禁和 neuripenia 频尿中的频尿、神经性膀胱、夜遗尿、不稳定的膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎；胃肠道疾病如应激性肠综合征、痉挛性大肠炎和憩室炎。

本发明进一步提供通式(I)或(II)的化合物或含有通式(I)或(II)化合物的药学上可接受的组合物在人或动物体内的治疗方法中的用途，特别是治疗呼吸道、泌尿道或胃肠道疾病。

本发明进一步提供通式(I)或(II)的化合物或含有通式(I)或(II)化合物的药学上可接受的组合物在制备治疗呼吸道、泌尿道或胃肠道疾病的药物中的用途。

另外，式(I)或(II)的化合物和含有式(I)或(II)化合物的药用组合物可在治疗呼吸道、泌尿道或胃肠道疾病的方法中使用，所述方法包括

给予需要此类治疗的人或动物患者有效量的式(I)或(II)的化合物或含式(I)或(II)化合物的药用组合物。

另外, 式(I)或(II)的化合物和含有式(I)或(II)化合物的药用组合物可与有效治疗此类疾病的其它药物联合使用。例如与 β_2 激动剂、类固醇、抗变应性药物、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D4 (LTD4) 抑制剂一起同时、分开或顺序使用, 以治疗呼吸道疾病。

因此, 本发明提供含有以下的可同时、分开或顺序使用的成分的组合产品:

- (i) 按照本发明的化合物; 和
- (ii) 另一种有效治疗呼吸道、泌尿道或胃肠道疾病或紊乱的化合物。

在治疗呼吸道、泌尿道或胃肠道疾病或紊乱中有效的化合物(ii)可为 β_2 激动剂、类固醇、抗变应性的药物、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D4 (LTD4) 拮抗剂。最好, 所述产品同时、分开或顺序使用以治疗呼吸道疾病。

将通过以下实施例进一步阐述本发明。仅通过阐述的方式给出实施例而不能解释为对本发明的限制。

实施例 10

(3-氟苄基)-(3-氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

按照方法 a 合成标题化合物。得量为 3.0 g, 39.1%。

MS [M+1]⁺: 373

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.20-1.35 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 5H), 3.18-3.27 (m, 1H), 4.79-4.90 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.85-7.10 (m, 5H), 7.22-7.35 (m, 3H).

实施例 11**(3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物**

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.32 g, 69.2%。

m.p.: 142.8-143.6°C

MS [M-Br]⁺: 493

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-1.70 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.40-3.75 (m, 6H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.90-5.10 (m, 3H), 6.90-7.25 (m, 8H), 7.25-7.45 (m, 5H).

实施例 12**(3R)-3-[(3-氟苄基)-(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物**

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.24 g, 52.1%。

m.p.: 64.5-66.0°C

MS [M-Br]⁺: 491

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-1.65 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.05-3.55 (m, 7H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 3H), 7.05-7.45 (m, 13H).

实施例 13**(3R)-1-(3-苯基丙基)-3-[间甲苯基-(2,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物**

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.32 g, 72.5%。

m.p.: 113.1-114.8°C

MS [M-Br]⁺: 523

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.40-1.60 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.05-3.55 (m, 7H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.15-7.40 (m, 7H), 7.40-7.60 (m, 2H).

实施例 14

(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

按照方法 a 合成标题化合物。得量为 0.33 g, 8.8%。

MS [M+1]⁺: 409

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.20-1.80 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.60-3.05 (m, 5H), 3.25-3.40 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.85-4.90 (m, 1H), 6.80-7.10 (m, 4H), 7.20-7.40 (m, 2H).

实施例 15

(3R)-3-[(3-氟苯基)-(3,4,5-三氟苄基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.16 g, 75%。

m.p.: 173.9-175.5°C

MS [M-Br]⁺: 529

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.50-2.05 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 3.25-3.85 (m, 7H), 4.03 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 4H), 7.20-7.45 (m, 7H).

实施例 16

环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

按照方法 a 合成标题化合物。得量为 3.15 g, 42.3%。

MS [M+1]⁺: 361

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.80-1.05 (m, 2H), 1.05-1.80 (m, 13H), 2.0 (m, 1H), 2.55-3.05 (m, 5H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.70-4.85 (m, 1H), 7.05-7.35 (m, 4H).

实施例 17

(3R)-3-[环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.38 g, 81.4%。

m.p.: 73.1-74.5°C

MS [M-Br]⁺: 481

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.80-1.0 (m, 2H), 1.0-1.20 (m, 3H), 1.20-1.45 (m, 1H), 1.45-1.80 (m, 6H), 1.80-2.20 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.30-3.85 (m, 8H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.20-7.55 (m, 6H).

实施例 18

(3R)-3-[环己基甲基-(2-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.34 g, 73%。

m.p.: 73.3-74.1°C

MS [M-Br]⁺: 479

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.80-1.45 (m, 6H), 1.50-2.20 (m, 12H), 2.57 (m, 2H), 2.90-3.0 (m, 1H), 3.10-3.65 (m, 8H), 3.75-3.95 (m, 1H), 4.90-5.05 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 9H).

实施例 19

[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

按照方法 a 合成标题化合物。得量为 3.5 g, 61.2%。

MS [M+1]⁺: 429

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.34-1.50 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.27 (two singlets, 3H), 2.64-2.84 (m, 5H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.35-3.60 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 4.28 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.03-6.13 (m, 1H), 6.60-6.82 (m, 3H).

实施例 20

(3R)-3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-(5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基甲酸酯基氧基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷甲酸酯

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。在方法 c 中使用的烷基化剂为 5-溴戊酸乙酯。

通过制备性 HPLC/MS 纯化获得的一份 270 mg 产物，得到 53 mg 作为甲酸酯的纯产物。

MS $[M-HCOO]^+$: 557

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.16-1.23 (m, 3H), 1.45-1.75 (m, 4H), 1.75-2.10 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.0-3.90 (m, 10H), 3.71 and 3.73 (two singlets, 6H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.31-4.48 (m, 2H), 4.80-5.0 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.64-6.88 (m, 3H), 8.34 (s, 1H).

用于纯化的 HPLC-MS 条件:

柱: Symmetry C18, 100A, 5 μ m 19 $\times$ 100 mm, Waters.

流动相: A (H_2O 0.1% $HCOONH_4$, pH=3)和 B (AcN 0.1% $HCOONH_4$, pH=3), B: 19% $\rightarrow$ 34%。

实施例 21

(5-溴噻吩-2-基甲基)-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

按照方法 a 合成标题化合物。

通过制备性 HPLC/MS 纯化获得的一份 158 mg 产物，得到 16 mg 作为甲酸酯的纯产物。

MS $[M+1]^+$: 475, 477

用于纯化的 HPLC-MS 条件:

柱: Symmetry C18, 100A, 5 μ m 19 $\times$ 100 mm, Waters.

流动相: A (H_2O 0.1% $HCOONH_4$, pH=3)和 B (AcN 0.1% $HCOONH_4$, pH=3), B: 10% $\rightarrow$ 35%。

实施例 22**(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯**

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.8 g, 10.8%。

MS [M+1]⁺: 389

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.10-1.25 (m, 2H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 2.0-2.05 (two singlets, 3H), 2.40-3.0 (m, 5H), 3.10-3.40 (m, 1H), 4.65-5.0 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.80-6.95 (m, 3H), 7.12 (m, 1H).

实施例 23**(3R)-3-[(4-氟-2-甲基苯基)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物**

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.5 g, 84.7%。

MS [M-Br]⁺: 509

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.15-1.45 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 10H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.30-3.85 (m, 6H), 3.90-4.20 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 2H), 4.75-5.15 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 6.90-7.20 (m, 6H), 7.35 (m, 3H).

实施例 24**(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯**

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1.9 g, 25.7%。

MS [M+1]⁺: 391

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.20-1.90 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 2.55-2.90 (m, 5H), 3.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.70-4.90 (m, 3H), 6.70-6.95 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 1H).

实施例 25

(3R)-3-[(3-氟-4-甲氧基苯基)噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 1.9 g, 97.1%。

MS [M-Br]⁺: 507

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.40-1.65 (m, 1H), 1.65-2.05 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90-7.15 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 7H), 7.58 (m, 1H).

实施例 26

(4,5-二甲基咪喃-2-基甲基)-(5-甲基咪喃-2-基甲基)氨基甲酸(3R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基酯

按照方法 a 合成标题化合物。通过柱层析(硅胶, 氯仿/乙醇 5: 1 作为洗脱剂)纯化获得的 200 mg 产物, 得到 34 mg 纯样品。

MS [M+1]⁺: 373

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.20-1.40 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.70-3.05 (m, 5H), 3.25-3.32 (m, 1H), 4.20-4.50 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 5.85-6.15 (m, 3H).

实施例 27

(3R)-1-烯丙基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-(3-甲基噻吩-2-基甲基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷溴化物

按照方法 a 和 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 0.4 g, 51.3%。

MS $[M-Br]^+$: 443

^1H -NMR(DMSO- d_6): δ 1.80-2.10 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.15-3.70 (m, 7H), 3.82 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.45-4.65 (m, 2H), 4.85-5.05 (m, 1H), 5.56-5.66 (m, 2H), 5.90-6.10 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.36 (m, 1H).

实施例 28

苄基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1000 mg, 18%.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.3-1.7 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 2.5-2.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H); MS $[M+1]^+$: 337.

实施例 29

3-(R)(苄基苯基氨基甲酸酰基氧基)-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷, 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 20 mg, 34%.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.54-1.90 (m, 4H), 2.17 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.22-3.52 (m, 5H), 3.84 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.12-7.37 (m, 10H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 351.

实施例 30

3-(R)(苄基苯基氨基甲酸酰基氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷, 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 18 mg, 25%.

MS $[M-CF_3COO]^+$: 419.

实施例 31**3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 21 mg, 26%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,56-1,91 (m, 4H), 2,11-2,20 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,34-3,51 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,20-7,38 (m, 12H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 471.

实施例 32**3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 220 mg, 70%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,55-1,92 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,34-3,50 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 4,1 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,05 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,85-6,90 (d, 1H), 7,20-7,59 (m, 12H), 7,59-7,61 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 453; mp: 129 °C.

实施例 33**1-烯丙基-3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 230 mg, 85%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,58-1,91 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,27-3,41 (m, 4H), 3,79-3,90 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,61 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 377; mp: 70 °C.

实施例 34**3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 19%。

MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 381.

实施例 35

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-异丙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 17 mg, 26%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.24 (m, 6H), 1.64-1.89 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

实施例 36

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-丙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 25%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.88 (m, 3H), 1.57-1.68 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.99-3.14 (m, 3H), 3.26-3.40 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 10H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

实施例 37

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-氟基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 19%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.67-2.07 (m, 6H), 2.19 (s, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.21-3.48 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 10); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 404.

实施例 38

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-环丙基甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 9 mg, 14%。

MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

实施例 39

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-氮阳离子双环

[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 22 mg, 32%。

¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,12 (m, 3H), 1,58-1,90 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,28-3,53 (m, 8H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10H); MS [M-CF₃COO]⁺: 409.

实施例 40

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双

环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14mg, 18%。

¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,19 (m, 3H), 1,50-1,67 (m, 4H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,16-3,42 (m, 8H), 3,82 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); MS [M-CF₃COO]⁺: 465.

实施例 41

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮阳离子双环

[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 18%。

¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,57-1,65 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,18-3,42 (m, 6H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 15H); MS [M-CF₃COO]⁺: 469.

实施例 42

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-1-氮阳离子

双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 21 mg, 25%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55-1,91 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,95-7,12 (m, 2H), 7,12-7,38 (m, 12H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 489.

实施例 43

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-羟基丙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 18%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,54-1,88 (m, 6H), 2,18 (s, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,23-3,49 (m, 8H), 3,85 (m, 1H), 4,84 (m, OH), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 395.

实施例 44

1-(4-乙酰氧基丁基)-3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 9 mg, 12%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,40-1,70 (m, 5H), 1,81-1,91 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,26-3,46 (m, 4H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,01-5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 451.

实施例 45

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-氧代-4-噻吩-2-基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 19%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55-1,69 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 3,09 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,29-3,46 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 11H), 7,98-8,06 (m, 2H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 489.

实施例 46

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 17 mg, 21%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,57-1,68 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,33-6,40 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H), 9,5 (s, OH); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 487.

实施例 47

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-庚基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 17 mg, 23%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,62 (m, 4H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,26-3,40 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 435.

实施例 48

1-(2-苄基氧基乙基)-3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 20 mg, 25%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,54-1,94 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,28-3,55 (m, 6H), 3,85 (m, 2H), 9,92-3,99 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,18-7,40 (m, 15H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 471.

实施例 49

苄基-(4-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1110 mg, 13%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.16-1.52 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 2.42-2.57 (m, 5H), 2.99-3.07 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 7.10-7.32 (m, 9H); MS [M+1]⁺: 355.

实施例 50

1-烯丙基-3-(R)[苄基-(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 23%。

MS [M-CF₃COO]⁺: 395

实施例 51

3-(R)[苄基-(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基]-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 25%。

MS [M-CF₃COO]⁺: 473。

实施例 52

苄基-对甲苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1070 mg, 11%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.18-1.30 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.43-2.59 (m, 5H), 3.01-3.10 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.12-7.34 (m, 9H); MS [M+1]⁺: 351.

实施例 53

1-烯丙基-3-(R)(苄基-对甲苯基-氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 9 mg, 19%。

MS [M-CF₃COO]⁺: 391。

实施例 54

3-(R)(苄基-对甲苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苄基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 25%。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 469.

实施例 55

3-(R)(苄基苄基氨基甲酰基氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 390 mg, 84%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.55-1.75 (m, 2 H), 1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.29-3.55 (m, 10H), 3.78 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 10H); MS $[M-Br]^+$: 439.

实施例 56

3-(R)(苄基苄基氨基甲酰基氧基)-1-苄乙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 200 mg, 65%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.55-1.75 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.31-3.51 (m, 6H), 3.90 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.18-7.37 (m, 15H). MS $[M-Br]^+$: 441; mp 81 °C.

实施例 57

3-(R)(苄基苄基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 970 mg, 82%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.55-1.69 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 4H), 2.18 (s, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.20-3.44 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2 H), 7.19-7.40 (m, 11H). MS $[M-Br]^+$: 461; mp 95 °C.

实施例 58**3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环****[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 880 mg, 79%。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,55-1,69 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,23-3,44 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 15H).); MS $[\text{M-Br}]^+$: 455; mp 101 °C.**实施例 59****3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环****[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 360 mg, 67%。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,5-1,73 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,46-3,72 (m, 6H), 4,02 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,17-7,38 (m, 12H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 457; mp 117 °C.**实施例 60****3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(3-氟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 36%。

MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 496.**实施例 61****3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 21%。

MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 521.

实施例 62

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(甲基苯基氨基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 28%。

MS $[M-CF_3COO]^+$: 484.

实施例 63

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基硫烷基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 8 mg, 18%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.45-2.00 (m, 6H), 2.17 (bs, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 15H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 487.

实施例 64

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-氧代-4-苯基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 23%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.50-2.06 (m, 6H), 2.20 (bs, 1H), 3.13-3.47 (m, 9H), 3.89 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 10H), 7.54-7.70 (m, 3H), 7.98-8.00 (m, 2H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 483.

实施例 65

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(2,4,6-三甲基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 30%。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.50-2.20 (m, 7H), 2.19 (s, 9H), 3.16-3.52 (m, 7H), 3.73 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.19-7.38 (m, 10H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 513.

实施例 66

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(2-氯苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 31%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 506.

实施例 67

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(3-三氟甲基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 29%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,50-2,00 (m, 4H), 2,08-2,20 (m, 3H), 3,12-3,50 (m, 7H), 3,90 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 13H), 7,54-7,59 (m, 1H). MS $[M-CF_3COO]^+$: 539.

实施例 68

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(联苯-4-基氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 24%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,50-2,20 (m, 7H), 3,14 (bs, 1H), 3,28-3,52 (m, 6H), 3,91 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,18-7,47 (m, 13H), 7,61-7,65 (m, 4H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 547.

实施例 69

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(2,4-二氯苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 22%.
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,50-2,19 (m, 7H), 3,10 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 12H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 507.

实施例 70

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 22%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,50-2,19 (m, 7H), 3,11 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 4H), 7,19-7,38 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 501.

实施例 71

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 21%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50-1,71 (m, 6H), 1,87-2,19 (m, 5H), 2,63-2,68 (m, 4H), 3,10 (bs, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 6,95-6,98 (d, 1H), 7,19-7,38 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 525.

实施例 72

1-[3-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)丙基]-3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 26%;
MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 515.

实施例 73

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(2-氨基甲酰基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 22%;

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1,50-2,27 (m, 7H), 3,09 (bs, 1H), 3,28-3,48 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,55(bs, NH_2), 7,69-7,72 (dd, 1H); MS [M- CF_3COO] $^+$: 514.

实施例 74

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(3-二甲基氨基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 26%;
MS [M- CF_3COO] $^+$: 514.

实施例 75

1-[3-(4-乙酰基氨基苯氧基)丙基]-3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 25%;

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1,50-1,92 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,04-2,20 (m, 3H), 3,12 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,89 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,48-7,53 (m, 2H), 9,85 (s, NH); MS [M- CF_3COO] $^+$: 528.

实施例 76

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-甲氧基羰基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 25%;

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1,50-2,20 (m, 7H), 3,12 (bs, 1H), 3,29-3,51 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,92-7,96 (m, 2H); MS [M- CF_3COO] $^+$: 529.

实施例 77

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 26%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50-2,27 (m, 7H), 3,12 (bs, 1H), 3,29-3,51 (m, 6H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,14-7,38 (m, 12H), 8,22-8,28 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 516.

实施例 78

3-(R)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-羟基甲基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 22%; MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 501.

实施例 79

苄基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(S)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1000 mg, 23%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,14-1,57 (m, 4H), 1,83 (bs, 1H), 2,43-2,61 (m, 5H), 2,61-3,01 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,16-7,35 (m, 10H). MS $[\text{M}+1]^+$: 337.

实施例 80

3-(S)(苄基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 660 mg, 83%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,40-2,00 (m, 6H), 2,18 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,95-3,44 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 15H). MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 455; mp: 64 °C.

实施例 81

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 30%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 317。

实施例 82

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 18 mg, 27%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 385。

实施例 83

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 21 mg, 28%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 437。

实施例 84

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 182 mg, 48%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,84 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,70-1,91 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,2-3,4 (m, 6 H), 3,64 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,88-4,07 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,83-6,88 (d, 1H), 7,23-7,45 (m, 7H), 7,60 (m, 2H);
MS $[M-Br]^+$: 419; mp: 144 °C

实施例 85

1-烯丙基-3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 200 mg, 72%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 0,85 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 3H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,70-2,18 (m, 4H), 3,15-3,40 (m, 5H), 3,61-3,67 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,92-3,94 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 5,97-6,01 (m, 1H), 7,26-7,44 (m, 5H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 343; mp : 141 °C.

实施例 86

3(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 19%;
MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 347.

实施例 87

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-异丙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 20 mg, 29%;
MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 345.

实施例 88

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-丙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 23%;
MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 345.

实施例 89

**3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-氟基丙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 20%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 370。

实施例 90

**3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-环丙基甲基-1-氮阳离子双环[2.2.2]
辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 2 mg, 3%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 357

实施例 91

**3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 19 mg, 25%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 375。

实施例 92

**3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮阳离子双
环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 14%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 431。

实施例 93

**3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-羟基丙基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 17%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 361。

实施例 94

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 19 mg, 23%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 410。

实施例 95

1-(4-乙酰氧基丁基)-3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 12%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 417。

实施例 96

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-氧代-4-噻吩-2-基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 17 mg, 19%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 455。

实施例 97

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(4-苯基丁基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 17 mg, 20%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 435。

实施例 98

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 21 mg, 23%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 453。

实施例 99

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-庚基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 17 mg, 21%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 401。

实施例 100

1-(2-苄氧基乙基)-3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 22 mg, 25%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 437。

实施例 101

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-苯乙基-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 330 mg, 82%;

¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 0.83 (m, 3H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 3H), 1.60-2.23 (m, 4H), 2.96-3.47 (m, 7H), 3.57-3.71 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 10H); MS [M- Br]⁺: 407; mp: 139 °C

实施例 102

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 520 mg, 81%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,70-2,20 (m, 5 H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 13H), 3,82-3,86 (m, 3H), 4,94 (m, 1H), 7,26-7,44 (m, 5 H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 405.

实施例 103

丁基-(4-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1650 mg, 24%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,20-1,54 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,49-2,70 (m, 5H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,36-3,63 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 7,19-7,35 (m, 4H). ; MS $[\text{M}+1]^+$: 321.

实施例 104

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 氯化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 390 mg, 75%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,26-1,31 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,70-2,17 (m, 5H), 3,20-3,7 (m, 11H), 3,86 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 5H); MS $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 455; mp: 126 °C.

实施例 105

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 260 mg, 53%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,84 (m, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,70-2,20 (m, 5H), 3,20-3,72 (m, 9H), 3,99 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 7H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 423; mp: 153 °C.

实施例 106

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 1100 mg, 62%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,84 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,60-2,21 (m, 7H), 2,85 (m, 2H), 3,0-3,50 (m, 7H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 6H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 427; mp: 127 °C.

实施例 107

3-(R)(丁基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 280 mg, 56%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,84 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,60-2,20 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 3,00-3,78 (m, 9H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 10H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 421; mp: 120 °C.

实施例 108

苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 310 mg, 10%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,10-1,60 (m, 4 H), 1,87 (s, 1H), 2,46-2,63 (m, 5H), 3,04-3,33 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 6H); MS $[\text{M}+1]^+$: 343.

实施例 109

1-甲基-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 160 mg, 80%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,65-2,00 (m, 4H), 2,20 (s, 1 H), 2,98 (s, 3H), 3,32-3,52 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 7,24-7,45 (m, 6H).; MS $[\text{M-Br}]^+$: 357.

实施例 110

1-(3-苯氧基丙基)-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 42%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 477。

实施例 111

1-(3-苯基丙基)-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 35%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,72-2,3 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 3,00-3,48 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 11H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 461.

实施例 112

1-(3-苯基烯丙基)-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 4 mg, 11%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 459。

实施例 113

1-(2-苄氧基乙基)-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷；三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 37%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 477。

实施例 114

1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 11 mg, 28%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 459.

实施例 115

1-庚基-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 37%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 441.

实施例 116

3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 140 mg, 48%;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,40-2,30 (m, 7H), 2,83 (m, 2H), 3,00-3,60 (m, 7H), 3,88 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 4H), 7,28-7,43 (m, 7H); MS [M- Br]⁺: 467.

实施例 117

1-(2-苯氧基乙基)-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 510 mg, 80%;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,40-2,30 (m, 5H), 3,20-3,73 (m, 7H), 4,05 (m, 1H), 4,44 (bs, 2H), 5,04 (m, 3H), 6,91-7,04 (m, 5H), 7,24-7,41 (m, 8H); MS [M- Br]⁺: 463; mp: 133 °C.

实施例 118**1-烯丙基-3-(R)(苯基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 360 mg, 66%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,30 (m, 5H), 3,00-3,41 (m, 5H), 3,81-3,92 (m, 3H), 5,04 (m, 3H), 5,61 (m, 2H), 5,93-6,05 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 6H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 383; mp: 110 °C.

实施例 119**苯乙基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯**

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1400 mg, 17%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,60 (m, 4H), 1,83 (s, 1H), 2,40-2,70 (m, 5H), 2,78 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 10H); MS $[\text{M}+1]^+$: 351.

实施例 120**1-甲基-3-(R)(苯乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 140 mg, 73%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,30 (m, 5H), 2,80 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 5H), 3,78-3,95 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 7,16-7,41 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 365; mp: 203 °C.

实施例 121**1-烯丙基-3-(R)(苯乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 11 mg, 35%; MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

实施例 122

3-(R)(苄乙基苄基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环

[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 41%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 485.

实施例 123

3-(R)(苄乙基苄基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环

[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 40%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,18 (m, 5H), 2,81 (m, 2H), 3,28-3,70 (m, 7H), 3,80-4,02 (m, 3H), 4,43 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,16-7,40 m, 13H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 471.

实施例 124

3-(R)(苄乙基苄基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苄基丙基)-1-氮阳离子双环

[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 37%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,20 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,05-3,5 (m, 7H), 3,78-3,89 (m, 3H), 4,91 (m, 1H), 7,17-7,42 (m, 15H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 469.

实施例 125

3-(R)(苄乙基苄基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苄基烯丙基)-1-氮阳离子双环

[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 4 mg, 11%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 467.

实施例 126

**1-(2-苄氧基乙基)-3-(R)(苄乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 36%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 485。

实施例 127

**1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-3-(R)(苄乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳
离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 35%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,20 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,50
(m, 7H), 3,83-3,99 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 6,33-6,39 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,18-
7,44(m, 10H), 9,49 (s, OH); MS $[M-CF_3COO]^+$: 501。

实施例 128

**1-庚基-3-(R)(苄乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛
烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 42%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,55-2,20 (m,
7H), 2,82 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 7H), 3,68-3,89 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 7,18-7,43 (m,
10H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 449。

实施例 129

**3-(R)(苄乙基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子
双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 39%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 475。

实施例 130**戊基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯**

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 620 mg, 9%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,83 (m, 3H), 1,22-1,30 (m, 5H), 1,43-1,56 (m, 5H), 1,83 (s, 1H), 2,42-2,65 (m, 5H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5 H); MS $[\text{M}+1]^+$: 317.

实施例 131**1-甲基-3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物**

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 130 mg, 68%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,81 (m, 3H), 1,21 (m, 5H), 1,45-2,20 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,10-3,70 (m, 7H), 3,80 (m, 1 H), 4,88 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 5H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 331.

实施例 132**1-烯丙基-3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 35%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,83 (m, 3H), 1,21-1,28 (m, 4H), 1,46 (m, 3H), 1,54-1,91 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 5H), 3,78-3,92 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 357.

实施例 133**3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 36%; MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 451.

实施例 134**3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环****[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 14 mg, 40%;

 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,46 (m, 3H), 1,54-1,91 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 3,28-3,70 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,23-7,4 (m, 7H); MS [M- CF₃COO]⁺: 437.**实施例 135****3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环****[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 37%;

 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,20-1,25 (m, 5H), 1,44 (m, 3H), 1,68-2,13 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 3,00-3,41 (m, 5H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 10H); MS [M- CF₃COO]⁺: 435.**实施例 136****3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环****[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 4 mg, 12%;

MS [M-CF₃COO]⁺: 433.**实施例 137****1-(2-苄基氧基乙基)-3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环****[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 42%;

MS [M-CF₃COO]⁺: 451.

实施例 138

1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 32%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 467.

实施例 139

1-庚基-3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 45%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 415.

实施例 140

3-(R)(戊基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 37%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,22-1,26 (m, 5H), 1,46 (m, 3H), 1,60-2,14 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 3,20-3,41 (m, 5H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2 H), 7,25-7,43 (m, 6H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 441.

实施例 141

戊-4-烯基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 690 mg, 14%;
 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,60 (m, 6 H), 1,84 (bs, 1H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 5H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,29-3,66 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,61-5,00 (m, 2H), 5,70-5,84 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 5H); MS $[M+1]^+$: 315.

实施例 142

1-烯丙基-3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 35%;
MS [M-CF₃COO]⁺: 355.

实施例 143

3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 42%;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,50-2,20 (m, 11H), 3,23-3,47 (m, 7H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,92-4,95 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 8H); MS [M- CF₃COO]⁺: 449.

实施例 144

3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 37%;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 2H), 1,65-2,20 (m, 7H), 3,28-3,75 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 4,43 (bs, 2H), 4,92-4,99 (m, 3H), 5,70-5,83 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 7H); MS [M- CF₃COO]⁺: 435.

实施例 145

3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 37%;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,56 (m, 3H), 1,70-2,14 (m, 8H), 2,58 (m, 2H), 3,19-3,41 (m, 7H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,92-4,99 (m, 3H), 5,70-5,83 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 10H); MS [M- CF₃COO]⁺: 433.

实施例 146

3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基烯丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 4 mg, 12%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 431.

实施例 147

1-(2-苄氧基乙基)-3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 44%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 449.

实施例 148

1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 32%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 465.

实施例 149

1-庚基-3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 3 mg, 9%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 413.

实施例 150

1-甲基-3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 49%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 429.

实施例 151

3-(R)(戊-4-烯基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 43%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,20 (m, 11H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,5 (m, 7H), 3,58-3,86 (m, 3H), 4,92-4,95 (m, 2H) 5,00 (m, 1H), 5,70-5,84 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 6H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 439.

实施例 152

苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 2000 mg, 15%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,60 (m, 4H), 1,84 (bs, 1H), 2,46-2,62 (m, 5H), 3,02-3,10 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,47-7,50 (m, 1H); MS $[M+1]^+$: 343.

实施例 153

1-烯丙基-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 8 mg, 26%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,00 (m, 4H), 2,21 (bs, 1H), 3,04-3,42 (m, 5H), 3,78-3,91 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 2H), 5,91-6,02 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,50-7,52 (m, 1H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 383.

实施例 154

1-(3-苯氧基丙基)-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 31%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 477.

实施例 155

1-(3-苯基丙基)-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 15 mg, 41%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,18 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 3,02-3,44 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,21-7,38 (m, 11H), 7,47-7,50 (m, 1H); MS $[M-CF_3COO]^+$: 461.

实施例 156

1-(3-苯基烯丙基)-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 4 mg, 11%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 459.

实施例 157

1-(2-苄氧基乙基)-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 16 mg, 42%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 477.

实施例 158

1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 33%;

MS $[M-CF_3COO]^+$: 493.

实施例 159

1-甲基-3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 12 mg, 42%;
MS $[M-CF_3COO]^+$: 357.

实施例 160

3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 500 mg, 78%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,19 (m, 7H), 2,83 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,19-3,46 (m, 6H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 7H), 7,49 (m, 1H); MS $[M-Br]^+$: 467; mp: 110 °C.

实施例 161

3-(R)(苯基噻吩-3-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 350 mg, 63%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,20 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,44 (bs, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 4H), 7,20-7,38 (m, 8H), 7,48 (m, 1H); MS $[M-Br]^+$: 463; mp: 131 °C.

实施例 162

丁基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1300 mg, 29%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,85 (m, 3H), 1,19-1,68 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 2,49-2,64 (m, 5H), 3,05-3,22 (m, 3H), 4,56-4,62 (m, 3H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H); MS $[M+1]^+$: 323.

实施例 163

1-烯丙基-3-(R)(丁基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 23%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,86 (m, 3H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,58-2,05 (m, 4H), 2,32 (bs, 1H), 3,20-3,41 (m, 7H), 3,74-3,94 (m, 3H), 4,51-4,72 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,55-5,64 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,46 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 363.

实施例 164

3-(R)(丁基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 25%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,85 (m, 3H), 1,19-1,26 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,75-2,10 (m, 6H), 2,30 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 9H), 3,83 (m, 1H), 4,50-4,74 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,43 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 441.

实施例 165

双噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 340 mg, 7%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,28-1,31 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 3H), 1,94-1,97 (m, 1H), 2,49-2,71 (m, 5H), 3,06-3,14 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 4H), 4,62-4,69 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 2H); MS $[\text{M}+1]^+$: 363.

实施例 166

1-烯丙基-3-(R)(双噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 9 mg, 19%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,70-2,06 (m, 4H), 2,35 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,80-3,94 (m, 3H), 4,54-4,71 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 5,55-5,65 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 403.

实施例 167

3-(R)(双噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 溴化物

按照方法 c 合成标题化合物。最后一步的得量为 690 mg, 82%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,78-2,10 (m, 6H), 2,34 (bs, 1H), 2,53-2,63 (m, 2H), 3,23-3,48 (m, 7H), 3,88 (m, 1H), 4,53-4,74 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 5H), 7,44-7,48 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 481.

实施例 168

呋喃-2-基甲基-2-噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 700 mg, 10%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,34 (m, 1H), 1,44-1,67 (m, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,50-2,70 (m, 5H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,37-4,40 (m, 2H), 4,57-4,66 (m, 3H), 6,26-6,42 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 347.

实施例 169

1-烯丙基-3-(R)(呋喃-2-基甲基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 7 mg, 15%; MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 387.

实施例 170

3-(R)(呋喃-2-基甲基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 11 mg, 20%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,70-2,10 (m, 6H), 2,31 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,15-3,50 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,36-4,56 (m, 4H), 5,03 (m, 1H), 6,32-6,44 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,59-7,62 m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 465.

实施例 171

烯丙基噻吩-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 3220 mg, 30%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,20-1,33 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,49-2,72 (m, 5H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,83-4,55 (m, 3H), 5,14 (m, 2H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,44-7,45 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 307.

实施例 172

1-烯丙基-3-(R)(烯丙基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 24%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,80-2,10 (m, 4H), 2,32 (bs, 1H), 3,20-3,50 (m, 5H), 3,75-3,94 (m, 5H), 4,5-4,69 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,10-5,23 (m, 2H), 5,51-5,65 (m, 2H), 5,70-5,85 (m, 1H), 5,90-6,08 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,47 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 347.

实施例 173

3-(R)(烯丙基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 11 mg, 22%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,74-2,10 (m, 6H), 2,31 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,16-3,56 (m, 7H), 3,76-3,90 (m, 3H), 4,48-4,71 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,11-5,23 (m, 2H), 5,72-5,83 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,44 (m, 1H); MS [M- CF₃COO]⁺: 425.

实施例 174

1-烯丙基-3-(R)(环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 10 mg, 22%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,05 (m, 12H), 2,27 (bs, 1H), 3,03,3,42 (m, 5H), 3,70-3,95 (m, 3H), 4,15-4,35 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,54-5,65 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H); MS [M- CF₃COO]⁺: 375.

实施例 175

3-(R)(环戊基噻吩-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 13 mg, 24%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,10 (m, 14H), 2,25 (bs, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,95-3,50 (m, 7H), 3,81 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H); MS [M- CF₃COO]⁺: 453.

实施例 176

呋喃-2-基甲基苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 1400 mg, 18%;

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,19-1,60 (m, 4H), 1,84 (bs, 1H), 2,44-2,57 (m, 5H), 3,01-3,09 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H), 7,59 (m, 1H); MS [M+1]⁺: 327.

实施例 177

**1-烯丙基-3-(R)(呋喃-2-基甲基苯基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 7 mg, 16%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ ; MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 367.

实施例 178

3-(R)(呋喃-2-基甲基苯基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 11 mg, 21%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,65-2,10 (m, 6H), 2,19 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 10H), 7,59 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 445.

实施例 179

双呋喃-2-基甲基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-(R)基酯

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 2100 mg, 22%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,20-1,70 (m, 4H), 1,89 (bs, 1H), 2,45-2,71 (m, 5H), 3,00-3,12 (m, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 6,22-6,40 (m, 4H), 7,59 (m, 2H); MS $[\text{M}+1]^+$: 331.

实施例 180

**1-烯丙基-3-(R)(双呋喃-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-氮阳离子双环
[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 7 mg, 16%;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ ; MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 371.

实施例 181**3-(R)(双呋喃-2-基甲基氨基甲酰基氧基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮阳离子
双环[2.2.2]辛烷; 三氟乙酸盐**

按照方法 d 合成标题化合物。最后一步的得量为 11 mg, 20%;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,70-2,10 (m, 6H), 2,29 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 4,32-4,54 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 4H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,57-7,61 (m, 2H); MS [M- CF₃COO]⁺: 449.

实施例 182**苄基苄基氨基甲酸 1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基酯**

按照方法 a 合成标题化合物。最后一步的得量为 2.56 mg, 1%, 为甲酸酯;

¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1,81 (m, 6H), 2,83 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 10H), 8,24. (s, 1H); MS [M-HCOO]⁺: 337

以下实施例阐述了本发明的药用组合物以及它们的制备方法。

实施例 183**制备药用组合物: 片剂****配方**

本发明的化合物	5.0 mg
乳糖	113.6 mg
微晶纤维素	28.4 mg
轻硅酐(Light silicic anhydride)	1.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

使用混合机, 将 15g 的本发明化合物与 340.8 g 乳糖和 85.2 g 的微晶纤维素混合。将该混合物放入使用滚筒压制机的压制模具中, 得到一种类似薄片的压制材料。用一种锤磨机将该类似薄片的压制材料研磨成粉, 并将所研磨成粉的材料通过 20 目筛过筛。将 4.5g 份的轻硅

酐和 4.5g 的硬脂酸镁加入已过筛的材料中并混合。用装配了 7.5 mm 直径的冲模/冲压机系统的机器将该混合产品压制成片, 因此获得 3000 片, 每片重 150 mg。

实施例 184

制备药用组合物: 包衣片

配方

本发明的化合物	5.0 mg
乳糖	95.2 mg
玉米淀粉	40.8 mg
聚乙烯吡咯烷酮	7.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
羟丙基纤维素	2.3 mg
聚乙二醇	0.4 mg
二氧化钛	1.1 mg
纯化的滑石	0.7 mg

用流化床制粒机, 将 15 g 的本发明化合物与 285.6 g 乳糖和 122.4 g 的玉米淀粉混合。分别将 22.5 g 聚乙烯吡咯烷酮溶解于 127.5 g 水中制备粘合溶液。用流化床制粒机, 将该粘合溶液喷雾到以上混合物中以便制粒。将 4.5g 份硬脂酸镁加入到获得的颗粒中并混合。将获得的混合物放入装配了 6.5 mm 直径的冲模/冲压机两面凹系统的制片机中, 由此获得 3000 片片剂, 每片重 150 mg。分别通过在 72.6g 水中悬浮 6.5g 羟丙基甲基纤维素 2910、1.2g 聚乙二醇 6000、3.3g 二氧化钛和 2.1g 纯化的滑石制备包衣溶液。使用 High Coated, 用包衣溶液将以上制备的 3000 片药片包衣, 得到薄膜包衣片, 每片重 154.5 mg。

实施例 185**药用组合物的制备：液体吸入剂****配方**

本发明的化合物..... 400 µg

生理盐水.....1 ml

将 40 mg 份的本发明化合物溶解于 90 ml 的生理盐水中，并用同样的生理盐水溶液调节该溶液的总体积至 100 ml，将各 1 ml 份分装到 1 ml 容量的安瓿中，然后在 115℃ 灭菌 30 分钟，得到液体吸入剂。

实施例 186**药用组合物的制备：粉末吸入剂****配方**

本发明的化合物..... 200 µg

乳糖.....4000 µg

将 20 g 份的本发明化合物与 400 g 乳糖均匀混合，将 200 mg 份的该混合物装入粉末吸入器中，仅用于产生粉末吸入剂。

实施例 187**药用组合物的制备：吸入气雾剂****配方**

本发明的化合物.....200 µg

脱水(绝对)乙醇 USP.....8400 µg

1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134A).....46810 µg

通过溶解 0.0480 g 的本发明化合物在 2.0160 g 乙醇中制备活性成分浓缩液。将该浓缩液加入到适宜的填充设备中。将该活性成分浓缩液分装到气雾剂容器中，用 Nitrogen 或 HFC-134A 蒸汽(吹洗成分应不含有超过 1 ppm 的氧气)吹洗该容器的顶部空间并用阀密封。然后将 11.2344 g HFC-134A 抛射剂压入到该密闭的容器中。