

[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 03820648. X

[51] Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)  
A61K 31/407 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100404533C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 13/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.25 [21] 申请号 03820648. X

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 2 [33] ES [31] P200201539

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006708 2003. 6. 25

[87] 国际公布 WO2004/005285 英 2004. 1. 15

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 28

[73] 专利权人 阿尔米雷尔股份公司

地址 瑞士巴尔

[72] 发明人 M·普拉特基尼奥内斯

[56] 参考文献

WO0104118A2 2001. 1. 18

审查员 张春艳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 谭明胜

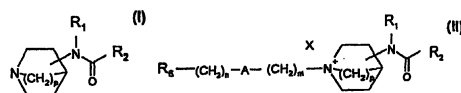
权利要求书 9 页 说明书 53 页

[54] 发明名称

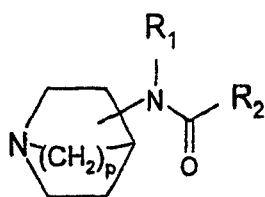
奎宁环酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明公开了具有通式(I)化学结构的新型奎宁环酰胺衍生物及其药物学上可接受的盐,包括结构式(II)的季铵盐,还公开了它们的制备方法、包含它们的药用组合物以及它们作为 M3 毒蕈硷受体拮抗剂的医疗用途。



1. 一种化合物，其为以下结构式(I)的奎宁环酰胺衍生物，或其药理学上可接受的盐，或所有单一的立体异构体或其混合物：



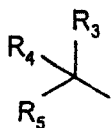
(I)

其中

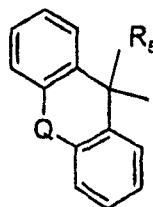
$R_1$  代表氢原子或者直链或支链的  $C_{1-8}$  烷基；

$R_2$  代表结构式 i) 或 ii) 的基团

i)



ii)



其中

$R_3$  选自苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基；

$R_4$  选自  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{3-7}$  环烷基甲基、苯基、苄基、苯乙基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基和3-噻吩基；

$R_5$  代表氢原子或羟基、甲基或  $-CH_2OH$  基团；

结构式 ii) 的苯环和  $R_3$  和  $R_4$  代表的环状基团各自独立为未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代：卤素、直链或支链的  $C_{1-8}$  烷基、羟基和直链或支链的  $C_{1-8}$  烷氧基；

Q 代表单键或  $-O-$  或  $-S-$  基团；

p 为 1 或 2，并且酰胺基位于氮杂二环的 2、3 或 4 位；

其中所述  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基和  $C_{2-8}$  链炔基为未取代或在任意位

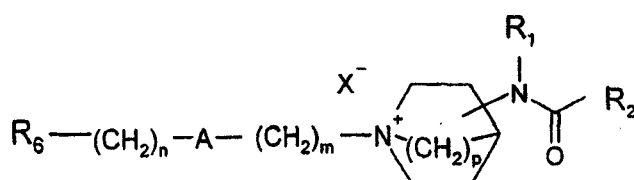
置上被一个或多个相同或不同的选自卤素、羟基和 C<sub>1-8</sub> 烷氧基的取代基取代，其中所述 C<sub>1-8</sub> 烷氧基为未取代或在任意位置上被一个或多个相同或不同的选自卤素或羟基的取代基取代；

前提条件是当 p 为 2，酰胺部分位于奎宁环的 3 位，R<sub>1</sub> 为氢且 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 都为未取代的苯基时，那么

-当所述化合物不为药物学上可接受的盐或者为 HCl 盐时，则 R<sub>5</sub> 不能为氢或羟基；

-当所述化合物为具有与奎宁环的氮原子连接的甲基的季铵盐时，则 R<sub>5</sub> 不能为羟基。

2. 权利要求 1 的化合物，其为以下结构式(II)的季铵盐或其所有单一的立体异构体或它们的混合物；



(II)

其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 p 同权利要求 1 中的定义；

m 为 0-8 的整数；

n 为 0-4 的整数；

A 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH=CR'-、-CR'=CH-、-CR'R''-、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-和 -NR'-，其中 R' 和 R'' 各自独立表示氢原子或直链或支链 C<sub>1-8</sub> 烷基；

R<sub>6</sub> 代表氢原子，或者选自直链或支链的 C<sub>1-8</sub> 烷基、羟基、直链或支链的 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、氰基、硝基、-CH=CR'R''、-C(O)OR'、-OC(O)R'、C<sub>3-7</sub> 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 至 10 元杂芳基或 5 至 10 元杂环基，其中

R' 和 R'' 各自独立表示氢原子或直链或支链 C<sub>1-8</sub> 烷基；并且其中 R<sub>6</sub> 代表的环状基团为未取代或被 1-3 个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、直链或支链的 C<sub>1-8</sub> 烷基、苯基、-OR'、-SR' 和 -NR'R''；R' 和 R''

各自独立表示氢原子或直链或支链 C<sub>1-8</sub> 烷基；且

X 代表药理学上可接受的单价酸或多价酸阴离子；

其中所述 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基和 C<sub>2-8</sub> 链炔基为未取代或在任意位置上被一个或多个相同或不同的选自卤素、羟基和 C<sub>1-8</sub> 烷氧基的取代基取代，其中所述 C<sub>1-8</sub> 烷氧基为未取代或在任意位置上被一个或多个相同或不同的选自卤素或羟基的取代基取代；

前提条件是当 p 为 2，酰胺部分位于奎宁环的 3 位，R<sub>1</sub> 为氢，R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 都为未取代的苯基且 R<sub>5</sub> 为羟基时，则结构式(II)化合物的序列 R<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 不能为甲基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R<sub>1</sub> 为氢、甲基或乙基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R<sub>1</sub> 为氢。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R<sub>2</sub> 为结构式 i) 的基团，其中 R<sub>3</sub> 为未取代或被 1 个或多个卤素原子取代的选自以下的基团：苯基、2-噻吩基、3-噻吩基和 2-呋喃基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R<sub>2</sub> 为结构式 i) 的基团，其中 R<sub>3</sub> 代表未取代或被 1 个或多个卤素原子取代的选自以下的基团：苯基、2-噻吩基和 2-呋喃基。

7. 权利要求 5 的化合物，其中 R<sub>2</sub> 为结构式 i) 的基团，其中 R<sub>3</sub> 代表苯基或 2-噻吩基。

8. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R<sub>4</sub> 代表选自以下的线性基团：乙基、正丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基和 1-丙炔基；或者为未取代或被 1 个或多个卤素原子、甲基或甲氧基取代的选自以下的基团：环戊基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、2-噻吩基和 3-呋喃基。

9. 权利要求 8 的化合物，其中 R<sub>4</sub> 代表选自以下的线性基团：乙基、正丁基、乙烯基、烯丙基和 1-丙炔基；或者为未取代或被 1 个或多个卤素原子、甲基或甲氧基取代的选自以下的基团：环戊基、苯基、苄基、苯乙基和 2-噻吩基。

10. 权利要求 8 的化合物，其中 R<sub>4</sub> 选自乙基、正丁基、乙烯基、

烯丙基、环戊基、苯基、苄基和2-噻吩基。

11. 权利要求1或2的化合物，其中R<sub>2</sub>为结构式ii)的基团，其中Q代表单键或氧原子。

12. 权利要求1或2的化合物，其中R<sub>5</sub>为氢或羟基。

13. 权利要求1或2的化合物，其中p为2且酰胺部分位于氮杂二环的3或4位。

14. 权利要求13的化合物，其中酰胺部分位于氮杂二环的3位。

15. 权利要求2的结构式(II)化合物，其中m为0-6的整数而n为0-4的整数；A选自-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-O-、-C(O)-、-NR'-和-S-；且R<sub>6</sub>为氢原子、氰基、硝基、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CR'R''、未取代或被1个或多个卤素原子取代的直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、未取代或被1个或多个卤素原子或羟基取代的直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、或者未取代或被1个或多个选自以下取代基取代的环状基团：卤素原子、甲基、羟基和苯基，所述环状基团选自环己基、苯基、5,6,7,8-四氢萘基、2-噻吩基、1-吡咯烷基、1-吡咯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-苯并噻唑基、萘基和二氧杂环戊烯基。

16. 权利要求15的化合物，其中m为0-5的整数而n为0-2的整数；A选自-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-O-、-C(O)-、-NR'-和-S-；且R<sub>6</sub>为氢原子、氰基、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-CH=CH<sub>2</sub>、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、三氟甲基或未取代或被1个或多个选自卤素原子、甲基、羟基和苯基的取代基取代的环状基团，所述环状基团选自环己基、5,6,7,8-四氢萘基、2-噻吩基、1-吡咯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-苯并噻唑基、萘基、二氧杂环戊烯基和苯基。

17. 权利要求15的化合物，其中m为0-5的整数而n为0-2的整数；A选自-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-O-；且R<sub>6</sub>选自氢、直链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CH=CH<sub>2</sub>、环己基、未取代的苯基或被1-2个选自甲基和羟基的取代基取代的苯基、5,6,7,8-四氢萘基和2-噻吩基。

18. 权利要求17的化合物，其中序列R<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-为以下基团之一：甲基、3-苯氧基丙基、3-(3-羟基苯氧基)丙基、烯丙基、庚

基、3-苯基丙基、3-苯基烯丙基、2-苯氧基乙基、2-苄氧基乙基、环己基甲基、3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基、5-(2,6-二甲基苯氧基)戊基、3-噻吩-2-基丙基和3-环己基丙基，且X为溴离子或三氟醋酸根。

19. 权利要求1或2的化合物，其为一种下列化合物：

- (1) N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (2) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (3) N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (4) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (5) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺
- (6) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰胺
- (7) (2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺
- (9) (2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺
- (11) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,3-二苯基丙酰胺
- (12) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰胺
- (13) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-苯基己酰胺
- (14) N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (15) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (16) N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺

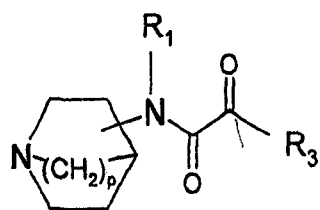
- (17) N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺
- (18) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-甲基-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (19) (2S)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺
- (20) 3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (21) 3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (22) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (23) (3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (24) (3R)-1-庚基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (25) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (26) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-((E)-3-苯基烯丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (27) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (28) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (29) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (30) (3R)-1-(2-苄氧基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐

- (31) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (32) (3S)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (33) (3R)-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (34) 1-甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (35) 1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (36) (3R)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (37) (3S)-1-烯丙基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (38) (3S)-1-庚基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (39) (3S)-1-环己基甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (40) (3S)-1-(3-环己基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (41) (3S)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (42) (3S)-1-[3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基]-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (43) (3S)-1-[5-(2,6-二甲基苯氧基)戊基]-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (44) 3-[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基]-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

- (45) 3-[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (48) (3R)-3-[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-[3-(甲基苯基氨基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (50) (3R)-3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (51) (3R)-1-[3-(联苯-4-基氧基)丙基]-3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (52) (3R)-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (53) (3R)-1-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)丙基]-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (54) (3R)-1-[3-(苯并噻唑-2-基氧基)丙基]-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (55) (3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基}-1-(2-羟基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (57) (3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基}-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (58) (3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (59) (3R)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (61) (3R)-1-(3-氰基丙基)-3-[2-呋喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (63) (3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-3-[2-呋喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物。

20. 一种制备权利要求1定义的、且其中R<sub>2</sub>为结构式i)的基团而R<sub>5</sub>为羟基的结构式(I)化合物的方法,该方法包括使以下结构式(V)化合

物,



(M)

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>3</sub> 同权利要求 1 中的定义, 与相应的有机金属衍生物 R<sub>4</sub>-[Mg, Li] 反应, 其中 R<sub>4</sub> 同权利要求 1 中的定义。

21. 一种药用组合物, 其包含权利要求 1-19 任一项的化合物和药理学上可接受的载体或稀释剂。

22. 权利要求 1-19 任一项化合物在制备用于治疗通过拮抗 M3 毒蕈硷受体而改善的病症或疾病的药物中的用途。

23. 权利要求 22 的用途, 其中所述病症为呼吸道疾病、泌尿系疾病或胃肠道疾病。

24. 一种联合药物产品, 其包含:

(i) 权利要求 1-19 中任一项的化合物; 和

(ii) β<sub>2</sub> 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 拮抗剂;

上述两种化合物药物同时、单独或序贯使用从而治疗呼吸道疾病。

## 奎宁环酰胺衍生物

本发明涉及治疗作用的新型奎宁环酰胺衍生物、它们的一些制备方法以及包含所述衍生物的药用组合物。

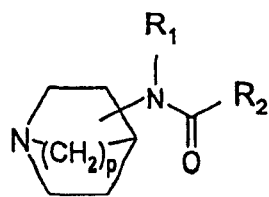
本发明的新型结构为长效作用的抗毒蕈硷药物。具体地说，这些化合物对 M3 毒蕈硷受体具有高亲和力。这种毒蕈硷受体亚型存在于腺体和平滑肌中，介导副交感神经系统对腺体分泌和内脏平滑肌收缩的兴奋作用(Chapter 6, Cholinergic Transmission, in H. P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995)。

因此，已知 M3 拮抗剂用于治疗特征为副交感神经张力升高、腺体分泌过度或平滑肌收缩的疾病(R. M. Eglen 和 S. S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8): 462-469)。

这类疾病的实例为呼吸道疾病，例如慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎、支气管超敏反应、哮喘、咳嗽和鼻炎；泌尿道疾病，例如尿失禁、尿频、神经性膀胱或不稳定性膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎；胃肠道疾病，例如应激性肠综合征、痉挛性结肠炎、憩室炎和消化性溃疡；以及心血管疾病，例如迷走神经诱发的窦性心动过缓(Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001)。

本发明化合物可单独使用或与通常认为有效治疗上述疾病的其它药物联合使用。例如，它们可同时、单独或序贯与  $\beta_2$ -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)拮抗剂联合使用以治疗呼吸道疾病。

本发明新型奎宁环酰胺衍生物具有以下结构式(I)的化学结构：



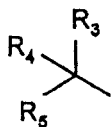
(I)

其中

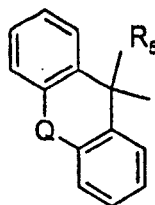
$R_1$  代表氢原子或者直链或支链任选取代的低级烷基；

$R_2$  代表结构式 i) 或 ii) 的基团，

i)



ii)



其中

$R_3$  选自苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基；

$R_4$  选自任选取代的低级烷基、任选取代的低级链烯基、任选取代的低级链炔基、环烷基、环烷基甲基、苯基、苄基、苯乙基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基；

而  $R_5$  代表氢原子或羟基、甲基或  $-\text{CH}_2\text{OH}$  基团；

结构式 ii) 的苯环以及  $R_3$  和  $R_4$  代表的环状基团各自独立任选被 1-3 个选自以下的取代基取代：卤素、直链或支链任选取代的低级烷基、羟基、直链或支链任选取代的低级烷氧基、硝基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$  或  $-\text{NR}'\text{R}''$ ，其中  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  各自独立代表氢原子或者直链或支链任选取代的低级烷基，或者  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  与它们连接的原子一起构成环状基团；

$Q$  代表单键或  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}=\text{CH}-$  基团；

$p$  为 1 或 2，并且酰胺基团位于氮杂二环的 2、3 或 4 位；

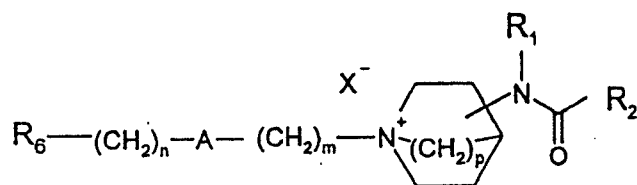
或其药理学上可接受的盐；包括季铵盐；以及所有单独的立体异构体及其混合物；

前提条件是当 p 为 2, 酰胺部分位于奎宁环的 3 位,  $R_1$  为氢且  $R_3$  和  $R_4$  都为未取代的苯基时, 那么

-当所述化合物不为药理学上可接受的盐或者为 HCl 盐时, 则  $R_5$  不能为氢或羟基;

-当所述化合物为具有与奎宁环的氮原子连接的甲基的季铵盐时, 则  $R_5$  不能为羟基。

本发明化合物包括以下结构式(II)的季铵盐,



(III)

其中  $R_1$ 、 $R_2$  和 p 同前述定义;

m 为 0-8 的整数;

n 为 0-4 的整数;

A 选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}'-$ 、 $-\text{CR}'=\text{CH}-$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$  和  $-\text{NR}'-$ , 其中  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  同前定义;

$R_6$  代表氢原子, 或者选自直链或支链任选取代的低级烷基、羟基、直链或支链任选取代的低级烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$ 、环烷基、苯基、萘基(naphthenyl)、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;  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  同前定义; 并且其中  $R_6$  代表的环状基团任选被 1-3 个选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、直链或支链任选取代的低级烷基、苯基、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NHCOR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$  和  $-\text{COOR}'$ ;  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  同前述定义;

X 代表药理学上可接受的单价酸或多价酸阴离子;

以及所有单独的立体异构体和它们的混合物;

前提条件是当 p 为 2, 酰胺部分位于奎宁环的 3 位,  $R_1$  为氢,  $R_3$  和  $R_4$  都为未取代的苯基且  $R_5$  为羟基时, 则结构式(II)化合物的序列

$R_6-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ 不能为甲基。

本发明的进一步目的是提供制备所述化合物的方法；包含有效量所述化合物的药用组合物；所述化合物在制备治疗通过拮抗 M3 毒蕈硷受体而改善的疾病的药物上的用途；以及治疗通过拮抗 M3 毒蕈硷受体而改善的疾病的方法，该方法包括对需要治疗的患者给予本发明化合物。

JP 09328469 和 WO 9316048 公开了某些不在本发明范畴的奎宁环酰胺衍生物。

本文使用的烷基基团或部分可为直链或支链且通常为低级烷基或部分。低级烷基或部分包含 1-8 个碳原子、优选 1-6 个碳原子、更优选 1-4 个碳原子。具体地说，优选的烷基基团或部分为甲基、乙基、丙基(包括异丙基)或丁基(包括正丁基、仲丁基和叔丁基)基团或部分。

本文使用的链烯基基团或部分可为直链或支链并且通常为低级的链烯基基团或部分。低级链烯基基团或部分包含 2-8 个碳原子、优选 2-6 个碳原子、更优选 2-4 个碳原子。具体地说，优选的链烯基基团或部分为乙烯基、烯丙基或 1-丙烯基基团或部分。

本文使用的链炔基基团或部分可为直链或支链并且通常为低级的链炔基基团或部分。低级链炔基基团或部分包含 2-8 个碳原子、优选 2-6 个碳原子、更优选 2-4 个碳原子。具体地说，优选的链炔基基团或部分为 3-丁炔基或 1-丙炔基基团或部分。

本文提及的任选取代的低级烷基、链烯基或链炔基包括上文定义的直链或支链低级烷基、链烯基或链炔基，它们可为未取代，或者在任何位上被 1 个或多个取代基(例如 1-3 个)取代。当存在 2 个或更多的取代基时，各个取代基可以相同或不同。所述取代基通常为卤素原子(优选氟原子)、羟基或烷氧基。

本文提及的烷氧基通常是指低级烷氧基，包含 1-8 个碳原子、优选 1-6 个碳原子、更优选 1-4 个碳原子，烷氧基烃链为支链或直链并且任选在任何位上被 1 个或多个取代基(例如 1-3 个)取代。当存在 2

个或更多的取代基时，各个取代基可以相同或不同。所述取代基通常为卤素原子(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、三氟甲氧基和二氟甲氧基、羟基甲氧基、羟基乙氧基或 2-羟基丙氧基。

本文提及的环状基团包括碳环和杂环基团。环状基团可包含 1 个或多个环。碳环基团可以为芳族或脂环族的基团，例如环烷基。杂环基团还包括杂芳基。

除非另有说明，本文提及的环烷基和脂环族基团通常包含 3-7 个碳原子。3-7 个碳原子的环烷基和脂环族基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

本文使用的芳族基团通常包含 5-14 个碳原子，优选 5-10 个碳原子。芳族基团的实例包括苯基和萘基。

本文提及的杂环基或杂芳基通常是 5-10 元基团(例如 5、6 或 7 元基团)，其包含 1 个或多个选自 N、S 和 O 的杂原子。一般说来，存在 1、2、3 或 4 个杂原子，优选 1-2 个杂原子。杂环基或杂芳基可以为单环或双环或更多的稠合环，其中至少 1 个环包含杂原子。杂环基的实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、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、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、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、喹唑啉基、肉啉基、蝶啶基、奎宁环基、三唑基、吡唑基、四唑基、噻吩基和二氧杂环戊烯基。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、喹唑啉基、肉啉基、三唑基和吡唑基。

本文使用的卤素原子包括氟、氯、溴或碘原子，通常为氟、氯

或溴原子。

本文使用的药理学上可接受的盐是指与药理学上可接受的酸或碱形成的盐。药理学上可接受的酸包括无机酸和有机酸，无机酸的实例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸和硝酸；有机酸的实例如柠檬酸、富马酸、甲酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、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。药理学上可接受的碱包括碱金属(例如，钠或钾)和碱土金属(例如，钙或镁)氢氧化物和有机碱(例如，烷基胺、芳烷基胺和杂环胺)。优选结构式(I)化合物的盐为氮杂二环的氮原子和无机酸或有机酸形成的盐。

其它本发明优选盐为结构式(II)的季铵盐，其中等价阴离子(X<sup>-</sup>)与N原子的正电荷缔合。X<sup>-</sup>可以为不同酸(无机酸或有机酸)的阴离子，无机酸阴离子例如氟离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根；有机酸阴离子例如醋酸根、甲酸根、马来酸根、延胡索酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟醋酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根。优选X<sup>-</sup>阴离子选自氟离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、醋酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟醋酸根。更优选X<sup>-</sup>为氟离子、溴离子、三氟醋酸根或甲磺酸根。

优选R<sub>1</sub>为氢、甲基或乙基、最优选为氢的结构式(I)或(II)化合物。

在本发明的一些优选实施方案中，R<sub>2</sub>为结构式i)的基团，其中R<sub>3</sub>为任选被1个或多个卤素原子取代的选自以下的基团：苯基、2-噻吩基、3-噻吩基或2-呋喃基。更优选R<sub>2</sub>为结构式i)的基团，其中R<sub>3</sub>代表任选被1个或多个卤素原子取代的苯基、2-噻吩基或2-呋喃基。最优选R<sub>3</sub>为苯基或2-噻吩基。

进一步优选具有结构式i)基团的化合物中，R<sub>4</sub>代表线性基团，其选自乙基、正丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基和1-丙炔基，或者为任选被1个或多个卤素原子、甲基或甲氧基取代的选自以下的基

团：环戊基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、2-噻吩基和3-呋喃基。  
更优选具有结构式 i) 基团的化合物中， $R_4$  代表线性基团，其选自乙基、正丁基、乙烯基、烯丙基和1-丙炔基，或者为任选被1个或多个卤素原子、甲基或甲氧基取代的选自以下的基团：环戊基、苯基、苄基、苯乙基和2-噻吩基，最优选  $R_4$  为乙基、正丁基、乙烯基、烯丙基、环戊基、苯基、苄基或2-噻吩基。

在本发明的其它优选实施方案中， $R_2$  为结构式 ii) 的基团，其中 Q 代表单键或氧原子。

在本发明的最优选实施方案中，基团 i) 或 ii) 中的  $R_5$  为氢原子或羟基。

优选结构式(I)或(II)化合物中的 p 为 2，且酰胺基团位于氮杂二环的 3 或 4 位，最优选位于 3 位。

尤其优选的结构式(II)化合物中，m 为 0-6 的整数而 n 为 0-4 的整数，最优选 m 为 0-5 而 n 为 0-2；A 选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}'-$  和  $-\text{S}-$ ；最优选 A 为  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ ；且  $R_6$  为氢原子、氟基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、任选被 1 个或多个卤素原子取代的直链或支链  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、任选被 1 个或多个卤素原子或羟基取代的直链  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、或任选被 1 个或多个选自以下的取代基取代的环状基团：卤素原子、结构式  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$  的基团或者甲基、羟基、硝基或苯基，所述环状基团选自环己基、苯基、5,6,7,8-四氢萘基、2-噻吩基、1-吡咯烷基、1-吡咯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-苯并噻唑基、萘基和二氧杂环戊烯基。更优选的结构式(II)化合物中 m 为 0-5 的整数而 n 为 0-2 的整数；A 选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}'-$  和  $-\text{S}-$ ；且  $R_6$  为氢原子、氟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、直链或支链  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、三氟甲基或环状基团，所述环状基团选自环己基、5,6,7,8-四氢萘基、2-噻吩基、1-吡咯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-苯并噻唑基、萘基、二氧杂环戊烯基和苯基，所

述环状基团任选被 1 个或多个选自卤素原子、结构式 $-C(O)NR'R''$ 的基团、甲基、羟基和苯基的取代基取代。最优选  $R_6$  选自氢、直链  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $-CH=CH_2$ 、环己基、未取代的苯基或者被 1-2 个选自甲基和羟基的取代基取代的苯基、5,6,7,8-四氢萘基和 2-噻吩基。

最优选序列  $R_6-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$  为以下之一的结构式(II)化合物：甲基、3-苯氧基丙基、3-(3-羟基苯氧基)丙基、烯丙基、庚基、3-苯基丙基、3-苯基烯丙基、2-苯氧基乙基、2-苄氧基乙基、环己基甲基、3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基、5-(2,6-二甲基苯氧基)戊基、3-噻吩-2-基丙基或 3-环己基丙基，且 X 为溴离子或三氟醋酸根。

上述本发明结构式(I)或(II)的化合物可具有 1 个或多个不对称原子，例如奎宁环 3 位上的碳； $R_2$  为结构式 i) 的基团的化合物中被  $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  取代的碳；或者与  $R_2$  为结构式 ii) 的基团的化合物中的羰基连接的碳。这些不对称原子各自可具有 R-或 S-构型。纯异构体和其混合物都属于本发明范畴。

结构式(I)化合物尤其包括：

- (1) N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (2) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (3) N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (4) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺
- (5) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺
- (6) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰胺
- (7) (2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺(非对映异构体 1)
- (8) (2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺

胺(非对映异构体 2)

- (9) (2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺(非对映异构体 1)
- (10) (2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺(非对映异构体 2)
- (11) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,3-二苯基丙酰胺
- (12) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰胺
- (13) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-苯基己酰胺
- (14) N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (15) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (16) N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (17) N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺
- (18) N-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-N-甲基-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (19) N-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-N-乙基-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺
- (20) N-1-氮杂二环[2.2.2]辛-4-基-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺
- (21) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰胺
- (22) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺
- (23) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰

胺

(24) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰胺

(25) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-咪喃-3-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺

(26) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环己基-2-羟基-2-噻吩-3-基乙酰胺

(27) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺

(28) N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-甲基-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺

(29) (2S)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺

((\*)构型未确定; 可制备上述化合物的(2R)-或(2S)-异构体)。

结构式(II)化合物尤其包括:

(1) 3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

(2) 3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐

(4) (3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐

(5) (3R)-1-庚基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐

(6) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

(7) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-((E)-3-苯基烯丙基)-

- 1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (8) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (9) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (10) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (11) (3R)-1-(2-苄氧基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (12) (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (13) (3S)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (14) (3R)-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (15) 1-甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (16) 1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (17) (3R)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (18) (3S)-1-烯丙基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (19) (3S)-1-庚基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (20) (3S)-1-环己基甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (21) (3S)-1-(3-环己基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二

## 环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐

- (22) (3S)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (23) (3S)-1-[3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基]-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (24) (3S)-1-[5-(2,6-二甲基苯氧基)戊基]-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (25) 3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (26) 3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (27) (3R)-1-[3-(2-氨基甲酰基苯氧基)丙基]-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (28) (3R)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基]-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (29) (3R)-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-(4-氧代-4-噁吩-2-基丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (30) (3R)-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-[3-(甲基苯基氨基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (31) (3R)-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-(3-苯基硫基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (32) 3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (33) 1-[3-(联苯-4-基氧基)丙基]-3-[乙基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (34) (3R)-1-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)丙基]-3-(2-羟基-2-苯基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (35) (3R)-1-[3-(苯并噁唑-2-基氧基)丙基]-3-(2-羟基-2-苯基-2-噁吩-2-

- 基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (36) (3R)-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (37) (3R)-3-[2-呋喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-[6-(4-苯基丁氧基)己基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (38) (3R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (39) (3R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (40) (3R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-{2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙基}-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (41) (3R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (42) (3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-[2-(5-溴噁吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (43) (3R)-3-[2-(5-溴噁吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (44) (3R)-1-(3-乙酰基硫基丙基)-3-[2-(5-溴噁吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (45) (3R)-1-(3-氟基丙基)-3-(2-羟基-2-苯基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (46) (3R)-1-(2-氨基甲酰基乙基)-3-(2-羟基-2-噁吩-2-基戊-4-烯酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (47) (3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(2-羟基-2-噁吩-2-基戊-4-烯酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (48) 4-(2-环戊基-2-羟基-2-噁吩-2-基乙酰氨基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐
- (49) (3R)-1-[3-(2-氨基甲酰基苯氧基)丙基]-3-[[9-羟基-9H-芴-9-基]

- 羰基]氨基}-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲酸盐
- (50) (3R)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基]-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲酸盐。
- (51) (3R)-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-[3-(甲基苯基氨基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (52) (3R)-3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-(3-苯基硫基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲酸盐
- (53) (3R)-3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (54) (3R)-1-[3-(联苯-4-基氧基)丙基]-3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (55) (3R)-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (56) (3R)-1-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)丙基]-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (57) (3R)-1-[3-(苯并噻唑-2-基氧基)丙基]-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (58) (3R)-3-{[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基}-1-(2-羟基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (59) (3R)-3-{[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基}-1-(2-乙氧基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲酸盐
- (60) (3R)-3-{[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基}-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (61) (3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (62) (3R)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (63) (3R)-1-(3-乙酰基硫基丙基)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基

苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲酸盐

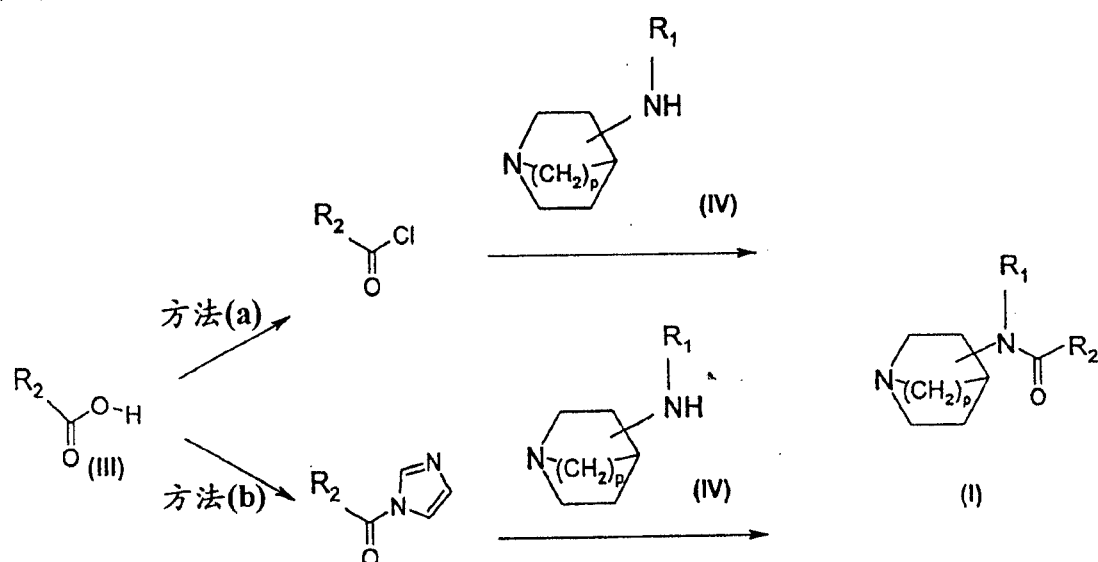
(64) (3R)-1-(3-氟基丙基)-3-[2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

(65) (3R)-1-(2-氨基甲酰基乙基)-3-[2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲酸盐

(66) (3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-3-[2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

在再一个实施方案中，本发明提供制备结构式(I)和(II)的新型奎宁环酰胺衍生物的方法。

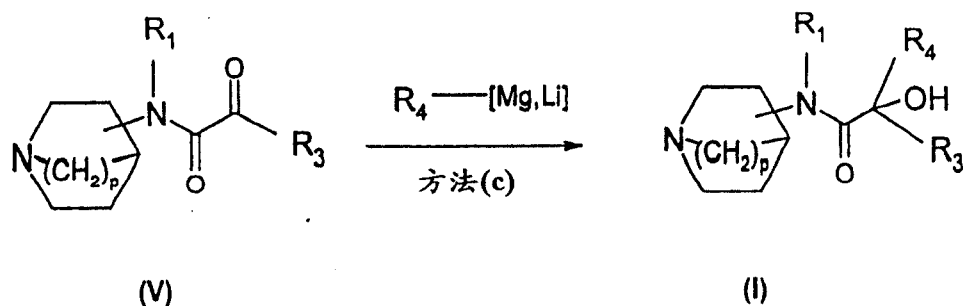
采用下列流程所示的两种不同的方法(a)和(b)，用相应的结构式(III)羧酸，可制备结构式(I)化合物。



从商售获得一些结构式(IV)化合物，例如 3-氨基奎宁环(Aldrich, 二盐酸盐)、(3R)-氨基奎宁环(Aldrich, Finorga, 二盐酸盐)和(3S)-氨基奎宁环(Aldrich, 二盐酸盐)。

(3R)-N-甲基奎宁环-3-胺已根据实验部分介绍的方法制备。

其中  $R_2$  为结构式 i) 的基团且  $R_1$  为羟基的结构式(I)化合物也可用结构式(V)的化合物与相应的有机金属衍生物反应而制备。



结构式(V)化合物可用相应的乙醛酸, 根据流程 1 的方法(a)和(b)制备。

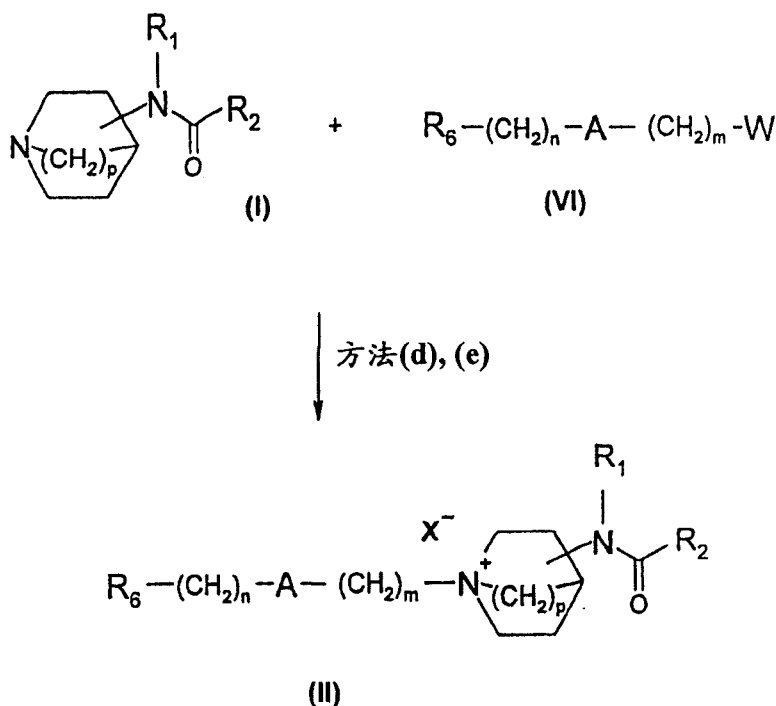
某些结构式(V)化合物为本发明范畴的新型化合物。具体包括:

N-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺

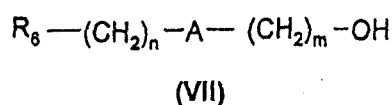
结构式(II)的季铵衍生物可根据以下流程制备, 用实验部分详述的两种可能的方法-(d)或(e)-, 使结构式(I)化合物与结构式(VI)的烷化剂反应。方法(e)包括使用并行制备几种化合物的固相萃取技术。



在结构式(VI)中, W 代表任何合适的离去基团, 优选为上文定义的结构式(I)化合物的 X<sup>-</sup>。当 W 为非 X<sup>-</sup>离去基团时, 结构式(II)的季

铵盐可用方法(d)或(e)的产物制备,采用标准方法通过交换反应,用合适的阴离子 X 置换阴离子 W。

按标准方法制备好不能通过商售获得的通式(VI)的化合物。例如,其中  $n=0$  并且  $A = -O-$ 、 $-S-$ 、 $NR'$  的化合物通过使相应的醇、硫醇或者胺衍生物或其钠盐或钾盐与通式  $Y-(CH_2)_m-W$  的烷化剂反应获得,其中 W 如上文定义;最优选 W 为卤素原子,而 Y 为卤素原子或磺酸酯。在其它实施例中, $n$  至少为 1 的通式(VI)化合物用通式(VII)的相应醇衍生物,通过本领域已知方法合成。



结构式(I)和(II)化合物可具有 1 个或多个不对称碳。所有可能的立体异构体、纯异构体以及异构体混合物也属于本发明范畴。化合物的非对映异构体可通过常规方法分离,例如用色谱法或结晶法。

化合物的结构可通过  $^1H-NMR$  和 MS 鉴定。NMR 光谱用 Varian 300 MHz 仪或 Bruker DPX-250 仪记录。化学位移表示为百万分之几( $\delta$ ),以四甲基硅烷为内标。化合物的纯度通过 HPLC 使用反相色谱法在 Waters 仪器上测定。通过电喷雾电离质谱法在 Hewlett Packard 仪上产生分子离子。

### 方法(a)

#### 制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-苯基己酰胺(实施例 27)

根据标准方法,用 1-氯丁烷烷化苯基乙酸制备 2-苯基己酸。然后于  $0^\circ C$  将草酰氯(0.88 ml, 0.0101 mol)加入 1.62 g 的 2-苯基己酸(0.0084 mol)和二甲基甲酰胺(DMF, 1 滴)溶于 25 ml  $CHCl_3$ (不含乙醇)的溶液。搅拌混合物并于室温升温。于该温度 1h 后,蒸发溶剂,将残余物溶于  $CHCl_3$  后再次蒸发。重复该步骤两次。将所得油溶于  $CHCl_3$ ,所得溶液于  $0^\circ C$  冷却。加入(3R)-氨基奎宁环(1.28 g, 0.0101 mol)溶于  $CHCl_3$  的溶液。搅拌混合物,于室温升温。于该温度 1 小时后,

用  $\text{CHCl}_3$  稀释反应混合物，用 10% 的碳酸钾水溶液洗涤，然后用水洗涤， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后蒸发，获得 3.57 g 油，将其用柱色谱法(硅胶， $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:1 为洗脱剂)提纯。合并需要部分后蒸发，获得 2.42 g 固体，将其用异丙醚处理，获得标题产物 1.59 g (63.1%)，其为非对映异构体的混合物。

mp: 136°C.

MS[M+1]<sup>+</sup>: 301

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO- $d_6$ ): (非对映异构体的混合物 50:50)  $\delta$  0.84(t, 3H), 1.10-1.60(m, 9H), 1.70(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.25-2.50(m, 1H), 2.50-2.80(m, 4H), 2.94 & 3.05(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.65(m, 1H), 7.15-7.40(m, 5H), 8.04(m, 1H, NH).

#### 制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-甲基-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺 (实施例 47)

将草酰氯(0.540 ml, 0.0062 mol)于 0°C 加入 9H-氧杂蒽-9-羧酸(1.16 g, 0.0051 mol)和二甲基甲酰胺(2 滴)溶于 20 ml  $\text{CHCl}_3$ (不含乙醇)的溶液。搅拌下将混合物升温至室温，于该温度保持 1 小时。然后将反应混合物真空浓缩至干，所得残余物溶于  $\text{CHCl}_3$ (15 ml)后再次浓缩。重复该步骤两次。所得残余物溶于  $\text{CHCl}_3$ ，冷却溶液至 0°C。加入 0.865 g(0.0062 mol)的(3R)-N-甲基奎宁环-3-胺(中间体 I-4)溶于 10 ml  $\text{CHCl}_3$  的溶液。搅拌下将混合物升温至室温，于该温度 4 小时后，用  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (饱和溶液)处理反应混合物，用  $\text{CHCl}_3$  萃取水相。合并有机溶液，用  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (饱和溶液)和水洗涤， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤后浓缩至干。所得残余物用柱色谱法(硅胶， $\text{CHCl}_3:\text{NH}_4\text{OH}$  99:1 $\rightarrow$  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  98:2:1 作洗脱剂)提纯，获得标题产物 900 mg(50%)。

MS[M+1]<sup>+</sup>: 349

<sup>1</sup>H-RMN(400 MHz, 60°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26-7.19(m, 4H), 7.10-

7.01(m, 4H), 5.51(s, 1H), 4.18(宽多重峰, 1H), 2.92(s, 3H), 2.85-2.40(m, 6H), 1.85-1.20(m, 5H)。

#### 制备(3R)-N-甲基奎宁环-3-胺(中间体 I-4)

将 1 g(0.0079 mol)的(3R)-氨基奎宁环溶于 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 然后加入 1.22 ml(0.0087 mol)三乙胺。将所得溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 加入  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ (0.835 ml, 0.0087 mol), 混合物于室温搅拌 15 小时。然后真空蒸发溶剂, 将所得残余物溶于  $\text{CHCl}_3$ , 用  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (饱和溶液)和水洗涤溶液。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤后浓缩至干。所得残余物无需进一步提纯用于下述步骤。将所得残余物溶于 15 ml 的 THF 后冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 分批加入 0.601 g(0.016 mol)的  $\text{LiAlH}_4$ 。回流加热反应混合物 4 小时。然后冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 搅拌下依次小心滴加入 0.6 ml 的  $\text{H}_2\text{O}$ 、0.6 ml 的  $\text{NaOH}$ (10%溶液)和 1.8 ml 的  $\text{H}_2\text{O}$  分解过量的氢化物。完成分解后, 过滤反应混合物, 用 THF 和  $\text{CHCl}_3$  洗涤泥状沉淀物, 合并有机溶液后浓缩至干, 获得标题产物 830 mg(75%), 其结构经  $^1\text{H-RMN}$  和  $^{13}\text{C-RMN}$  鉴定。

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  57.0 (CH), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH), 19.9 (CH<sub>2</sub>)。

通过方法(a), 用恰当的羧酸制备以下的结构式(I)实施例:

#### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,3-二苯基丙酰胺(实施例 25)

用 2,3-二苯基丙酸制备上述标题化合物。

#### N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺(实施例 28)

#### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺(实施例 31)

#### N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺(实施例 33)

上述三个实施例标题化合物都用 9H-氧杂蒽-9 羧酸制备。

**方法(b)****制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺(实施例 17)**

通过水解 2,2-二噻吩-2-基乙酸甲酯制备 2,2-二噻吩-2-基乙酸, 其中 2,2-二噻吩-2-基乙酸甲酯的制备方法参见 F. Leonard 和 I. Ehranthal, *J. Am. Chem. Soc.*, (1951), Vol 73, pag 2216. 将 1.2 g(0.0054 mol)2,2-二噻吩-2-基乙酸溶于 25 ml 的 THF。向该溶液加入 0.96 g(0.00594 mol)1,1'-羰基二咪唑, 回流混合物 1 小时。通过 TLC 根据咪唑烷形成情况监测反应。当反应完成时, 加入 0.75 g(0.00594 mol)(3R)-氨基奎宁环。回流反应混合物 16 小时, 冷却, 用乙醚稀释后用水洗涤。有机层用 HCl 2N 萃取, 酸溶液用  $K_2CO_3$  碱化后用  $CHCl_3$  萃取。有机相用  $Na_2SO_4$  干燥后蒸发溶剂, 获得 0.60 g 油, 将其用柱色谱法(硅胶,  $CHCl_3$ :MeOH: $NH_4OH$  90:10:1 作洗脱剂)提纯。合并需要部分后蒸发, 获得标题产物 0.31 g (17.3%)。

mp: 165°C

MS[M+1]<sup>+</sup>: 333

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, NH), 7.0 (m, 4H), 7.28 (m, 2H).

**制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺(实施例 44)**

将 5 g(0.022 mol)的 9-羟基-9H-芴-9-羧酸溶于 50 ml 无水 DMF, 加入 4.2 g(0.026 mol)1,1'-羰基二咪唑。于室温搅拌混合物 1 小时。然后加入 3.26 g(0.026 mol)的 (3R)-氨基奎宁环和 0.324 g(0.0027 mol)DMAP(4-(二甲基氨基)吡啶)。于室温搅拌反应混合物 14 小时, 然后真空浓缩以除去 DMF, 将所得残余物溶于 AcOEt。有机溶液用  $NaHCO_3$ (饱和溶液)和水洗涤。分离有机层,  $Na_2SO_4$  干燥后蒸发溶剂。所得产物用柱色谱法(硅胶,  $CHCl_3$ : $NH_4OH$  100:1  $\rightarrow$   $CHCl_3$ :MeOH: $NH_4OH$  80:20:1 作洗脱剂)提纯。合并需要部分后蒸

发, 获得标题产物 304 mg (4%)。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.08 - 5.93 (m, NH, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H)。

### 制备(2S)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺(实施例 49)

按实施例 44 介绍的方法, 用(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸为起始原料制备标题化合物。所得产物用柱色谱法(硅胶, CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 99:1:1→CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 97:3:1 作洗脱剂)提纯, 获得不纯的(含咪唑)标题产物 800 mg。将所得产物溶于 CHCl<sub>3</sub>, 用 H<sub>2</sub>O(×3)洗涤。有机溶液用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤后真空浓缩, 获得标题产物 650 mg (44%的起始原料酸)。其结构经 <sup>1</sup>H-RMN 和 MS 鉴定。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.64 (d, NH, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 5H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.36 (m, 12H)

按 WO/02053564 所述方法制备(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸

通过方法(b), 用恰当的羧酸制备以下的结构式(I)实施例:

### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺(实施例 19)

使用 2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸, 该酸通过水解 2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸甲酯制备, 制备方法参见 E. Atkinson et al., *J. Med. Chem.*, (1977), Vol 20, n° 12, 1612-1617 和 WO02/053564。

**N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰胺  
(实施例 26)**

用 2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酸制备。

**N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺(实施例 28)**

用 9H-氧杂蒽-9-羧酸制备。

**N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺(实施例 41)**

用 9-羟基-9H-芴-9-羧酸制备。

**方法(c)**

**制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺  
(中间体 I-1)**

将草酰氯(4.5 ml, 0.0516 mol)于 0°C 加入 6.68 g(0.0428 mol)的 2-氧代-2-噻吩-2-基乙酸和 DMF(几滴)溶于 100 ml CHCl<sub>3</sub>(不含乙醇)的溶液。搅拌混合物, 升温至室温。于该温度 2 小时后, 蒸发溶剂, 将残余物溶于 CHCl<sub>3</sub> 后再次蒸发。重复该步骤两次。将所得油溶于 CHCl<sub>3</sub>, 于 0°C 冷却所得溶液。加入(3R)-氨基奎宁环(5.91 g, 0.0468 mol)溶于 50 ml CHCl<sub>3</sub> 的溶液。搅拌混合物后升温至室温。于该温度 18 小时后, 用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液洗涤反应混合物。用 CHCl<sub>3</sub> 再次萃取碱性水溶液。合并有机相, 用水洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后蒸发, 获得标题产物 11.34 g。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 265

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.85 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70-3.0 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, NH), 7.85 (m, 1H), 8.40 (m, 1H).

按相同步骤, 制备以下中间体:

**N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺  
(中间体 I-2)**

**N-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺(中间体 I-3)**

### 制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基-乙酰胺(实施例 4)

用 2.27 g(0.094 mol)镁和 15.4 g(0.094 mol)的 2-溴噻吩溶于 150 ml THF 的溶液制备 2-噻吩基溴化镁。将该溶液加入 11.34 g(0.043 mol)的 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺(中间体 I-1)溶于 120 ml THF 的溶液。于室温搅拌混合物 1 小时,回流 1 小时,冷却后用饱和氯化铵溶液处理。所得溶液用  $K_2CO_3$  溶液碱化,用  $CH_2Cl_2$  萃取。有机层用水和盐水洗涤,  $Na_2SO_4$  干燥后用活性炭处理。所得溶液用赛力特硅藻土过滤,蒸发溶剂获得固体,将其用乙醚处理后过滤,获得标题产物 8.77(58.5%)。

m. p.: 169°C

MS [M+1]<sup>+</sup>: 349

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (m, 1H), 1.42-1.75 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H, OH), 7.97 (d, 1H, NH).

按方法(c), 用 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-氧代-2-噻吩-2-基乙酰胺(中间体 I-1)和相应的格利雅试剂制备以下的结构式(I)实施例:

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰胺(实施例 20)。

(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺(非对映异构体 1, 实施例 21)和

(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺(非对映异构体 2, 实施例 22)

通过柱色谱法(硅胶,  $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$  90:10:1 作洗脱剂)分离这两种非对映异构体。非对映异构体 1: 获得的第 1 种非对映异构体, 非对映异构体 2: 获得的第 2 种非对映异构体。

(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺(非对映异构体 1, 实施例 23)和

(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺(非对映异构体 2, 实施例 24)

这两种非对映异构体通过柱色谱法(硅胶,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:1 作洗脱剂)分离。非对映异构体 1: 获得的第 1 种非对映异构体, 非对映异构体 2: 获得的第 2 种非对映异构体。

(\*)构型未确定。

通过方法(c), 同样制备下面的结构式(I)化合物:

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺(实施例 15)

用中间体 I-2 和 2-噻吩基锂(商售获得)制备。

N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺(实施例 1)

用中间体 I-3 和 2-噻吩基锂制备。

制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺(实施例 48)

将草酰氯(1.16 ml, 0.013 mol)加入 2-(5-溴噻吩-2-基)-2-氧代乙酸(2.6 g, 0.011 mol)和两滴 DMF 在 30 ml  $\text{CHCl}_3$ (不含乙醇)中的冷却至  $0^\circ\text{C}$  的悬浮液。将混合物升温至室温并搅拌。1.5 小时后, 真空浓缩反应混合物至干, 将所得残余物溶于  $\text{CHCl}_3$ (15 ml)后再次浓缩。重复该步骤两次。将所得残余物溶于  $\text{CHCl}_3$ (30 ml), 冷却溶液至  $0^\circ\text{C}$  后, 加入 1.67 g(0.013 mol)的(3R)-氨基奎宁环。将混合物升温至室温, 持续搅拌 3 小时。然后用  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (饱和溶液)处理反应混合物, 水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。合并有机层, 用水洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤后蒸发。所得产物(N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-(5-溴噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺)无需进一步提纯用于下述步骤。

将所得产物溶于无水 THF(45 ml)。将所得溶液冷却至  $-80^\circ\text{C}$ , 然

后加入 14.4 ml 1M 4-氟-3-甲基苯基溴化镁(0.014 mol)的 THF 溶液。于低温下搅拌混合物 3 小时。然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (饱和溶液)处理反应混合物,用 AcOEt 萃取。有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤后蒸发溶剂。所得产物用柱色谱法(硅胶,  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  99:1:1  $\rightarrow$   $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  96:4:1)提纯,获得标题化合物 2.1 g (42%的起始原料酸), 其为非对映异构体的混合物。

MS[M+1]<sup>+</sup>: 453, 455

<sup>1</sup>H-RMN( $\text{CDCl}_3$ ): (非对映异构体的混合物)  $\delta$  7.35-7.20(m, 2H), 7.08-6.89(m, 3H), 6.80(dd, 1H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.18-3.07(m, 1H), 2.69-2.58(m, 4H), 2.33-2.22(m, 4H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.63-1.42(m, 4H)

通过标准方法(EtOH, NaOH 2N, 60°C, 1.5h), 水解 2-(5-溴噻吩-2-基)-2-氧代乙酸乙酯获得 2-(5-溴噻吩-2-基)-2-氧代乙酸。

#### 制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-咪喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰胺(实施例 45)

向 1.72 g(0.012 mol)的 2-咪喃-2-基-2-氧代乙酸和两滴 DMF 在 40 ml  $\text{CHCl}_3$ (不含乙醇)中的冷却至 0°C 的悬浮液加入 1.17 ml(0.013 mol)草酰氯。搅拌下将所得混合物升温至室温后,持续搅拌 1 小时。然后真空浓缩混合物至干,将所得残余物溶于  $\text{CHCl}_3$ (20 ml)后再次浓缩。重复该步骤两次。所得产物溶于  $\text{CHCl}_3$ (50 ml),冷却溶液至 0°C,然后加入 1.7 g(0.013 mol)(3R)-氨基奎宁环。将混合物升温至室温后持续搅拌 16 小时。然后用  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (饱和溶液)处理反应混合物,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水层。合并有机层,用水洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤后蒸发。所得产物(N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-(2-咪喃基)-2-氧代乙酰胺)无需进一步提纯用于下述步骤。

将所述产物溶于无水 THF(50 ml)。将所得溶液冷却至 -80°C 后,加入 28 ml 0.5M 1-丙炔基溴化镁(0.014 mol)的 THF 溶液。将混合物

升温至室温 3 小时。然后,用  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (饱和溶液)处理反应混合物,再用  $\text{AcOEt}$  和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。合并有机层,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤后蒸发溶剂。所得产物用柱色谱法(硅胶,  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  97:3:1 $\rightarrow$  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  94:6:1 作洗脱剂)提纯,获得 1.38 g 标题化合物(39%的起始原料酸),其为非对映异构体的混合物。

$\text{MS}[\text{M}+1]^+$ : 289

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ : (非对映异构体的混合物)  $\delta$  7.36-7.35(m, 1H), 6.87-6.76(m, NH, 1H), 6.54-6.52(m, 1H), 6.34-6.32(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.29-3.17(m, 1H), 2.78-2.64(m, 4H), 2.47-2.35(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.70-1.39(m, 4H)。

#### 制备 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰胺(实施例 46)

上述产物根据实施例 45 的步骤制备,起始原料为 2 g(0.014 mol)的 2-咪喃-2-基-2-氧代乙酸,用 4-甲氧基苯乙基氯化镁(0.021 mol, 43 ml 0.5M 的 THF 溶液)作为格利雅试剂。所得产物用柱色谱法(硅胶,  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  99:1:1 $\rightarrow$  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  97:3:1 作洗脱剂)提纯,获得 2.4 g 标题化合物(44%的起始原料酸),其为非对映异构体的混合物。

$\text{MS}[\text{M}+1]^+$ : 385

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ : (非对映异构体的混合物)  $\delta$  7.39-7.38(m, 1H), 7.09(d, 2H), 6.82(d, 2H), 6.70-6.67(m, NH, 1H), 6.41-6.35(m, 2H), 3.92(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.33-3.24(m, 1H), 2.82-2.19(m, 9H), 1.96-1.87(m, 1H), 1.67-1.40(m, 4H)

#### 方法(d)

#### 制备(3R)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物(实施例 32)

将 0.3 g(0.00089 mol)的 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧

杂蒽-9-甲酰胺(实施例 31)溶于 6 ml THF。向该溶液加入 0.21 ml(0.287 g, 0.001335 mol)的(3-溴丙氧基)苯。回流混合物 4 小时, 然后于室温搅拌 17 小时。过滤反应混合物, 将获得的固体用乙醚洗涤多次后干燥。获得标题产物 0.48 g(98%)。

m.p.: 278.5-279.2°C

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 469

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30-3.65 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.01 (d, 1H, NH).

### 制备 3-[[[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基]-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物(实施例 42)

将 0.245 g(0.00073 mol)的 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺(实施例 41)溶于 4 ml 乙腈和 6 ml CHCl<sub>3</sub>。向该溶液加入 5.46 ml 1M 甲基溴的乙腈溶液, 然后于室温、N<sub>2</sub> 气氛下搅拌混合物 96 小时。再蒸发溶剂。残余物用乙醚蒸发三次。向残余物加入乙醚后搅拌混合物。过滤所得固体, 多次用乙醚洗涤。获得标题化合物 0.26 g(83.8%)。

m.p.: 197.5-203.6°C

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 349

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.35-3.70 (m, 5H), 3.78 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H, OH), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.81 (d, 1H, NH).

### 方法(e)

### 制备(3S)-1-环己基甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐(实施例 36)

将 28.15 mg(0.0842 mmol)的 N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺(实施例 33)溶于 0.5 ml DMSO。加入 74.37 mg(0.421 mmol)的(溴甲基)环己烷溶于 0.5 ml DMSO 的溶液, 然后于

室温搅拌混合物过夜。混合物通过固相萃取法用阳离子交换 Mega Bond Elut 柱提纯，柱预先用 0.1M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  缓冲液平衡为 pH=7.5。将反应混合物上柱，首先用 2 ml DMSO 洗涤，然后用 5 ml 乙腈洗涤 3 次，冲洗掉所有起始原料。铵衍生物用 5 ml 0.03M TFA 的  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CHCl}_3(2:1)$  溶液洗脱。用 300 mg 聚 4-乙烯基吡啶中和该溶液，过滤后蒸发至干。获得标题产物 12.4 mg。 (27.0%)。

$[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 431

### 制备(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐(实施例 12)

按照实施例 36 介绍的方法制备标题化合物，用 30 mg(0.0861 mmol)的 N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺(实施例 4)(溶于 0.5 ml DMSO)和 78 mg(0.418 mmol)的 3-(3-氟丙氧基)酚(溶于 0.5 ml DMSO)。获得标题产物 12.7 mg。 (24%)。

$[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$ : 499

本发明范畴还包括药用组合物，所述组合物包含作为有效成分的至少一种结构式(I)或(II)奎宁环酰胺衍生物和药物学上可接受的载体或稀释剂。优选适于口服应用形式的组合物。

药物学上可接受的载体或稀释剂(其与一种或多种所述活性化合物或化合物混合形成本发明组合物)本身是众所周知的，实际使用的赋形剂尤其取决于组合物的给予方法。

本发明组合物优选口服给予。在这样的情况下，口服给予的组合物可为片剂、膜包衣片剂、液体吸入剂、粉末吸入剂和气雾吸入剂；它们包含一种或多种本发明化合物；这样的制剂可通过本领域熟知的方法制备。

在组合物的制剂中，可使用的稀释剂包括与有效成分匹配的液体和固体稀释剂以及着色剂或调味剂(如果需要)。合适的片剂或膜包衣片剂可包含 1-500 mg 有效成分，优选 5-300 mg 有效成分。吸入剂

组合物可包含 1 $\mu$ g-1,000  $\mu$ g 有效成分, 优选 10  $\mu$ g-800  $\mu$ g 有效成分。在人类治疗中, 结构式(I)或(II)化合物的剂量根据所需治疗效果和治疗持续时间而定; 成人剂量通常为片剂 3 mg/天-300 mg/天, 而吸入剂组合物为 10  $\mu$ g/天-800  $\mu$ g/天。

## 药理作用

人的毒蕈碱受体结合和豚鼠的支气管痉挛测试的所得结果介绍于下。

### 人的毒蕈碱受体研究

[3H]-NMS 与人毒蕈碱受体的结合根据 Waelbroeck et al(1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273 中介绍的方法进行。测定于 25°C 进行。膜制剂使用表达人 M3 毒蕈碱受体基因的稳定转染的中国仓鼠卵巢-K1 细胞 (CHO)。

为了测定 IC<sub>50</sub> 值, 将膜制剂悬浮于 DPBS 至最终浓度 89  $\mu$ g/ml, 用于 M3 亚型受体测试。将膜悬浮液用含氘化合物温育 60 min。然后过滤分离, 测定结合的放射性。加入 10<sup>-4</sup> M 阿托品测定非特异性结合。一式二份至少测定 6 种浓度, 以产生各个置换曲线。

我们的结果显示, 本发明化合物对 M3 毒蕈碱受体具有高亲和力, 优选人毒蕈碱受体。因此, 本发明优选化合物的 IC<sub>50</sub> 值低于 100 nM。最优选 IC<sub>50</sub> 值低于 60 nM 的化合物, 例如下列实施例 1、3、4、8、10、11、14、19、30 和 32 的化合物。

### 豚鼠支气管痉挛测试

测定根据 H. Konzett 和 F. Rösser(1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74 进行。将受试试剂的水溶液制成喷雾并使麻醉通气的雄性豚鼠(Dunkin-Hartley)吸入。测定给予受试化合物前后支气管对静脉内给予的乙酰胆碱的反应, 多个时间点肺抗性的变化用抑制支气管痉挛的百分率表示。

本发明化合物抑制支气管对乙酰胆碱的痉挛反应具有高效长效作用。

本领域一般技术人员根据上述结果可知道，本发明化合物具有优良的 M3 抗毒蕈硷活性，因此可用于治疗涉及 M3 毒蕈硷受体的疾病，包括呼吸道疾病，例如慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎、支气管超敏反应、哮喘、咳嗽和鼻炎；泌尿系疾病，例如尿失禁、尿频、神经性或不稳定性膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎；胃肠道疾病，例如应激性肠综合征、痉挛性结肠炎、憩室炎和消化性溃疡；以及心血管疾病，例如迷走神经窦性心动过缓。

本发明进一步提供一种结构式(I)或(II)化合物或一种包含结构式(I)或(II)化合物的药物学上可接受的组合物，它们用于治疗人或动物躯体性疾病，具体地说，治疗呼吸道疾病、泌尿系疾病或胃肠道疾病。

本发明进一步提供结构式(I)或(II)化合物或包含结构式(I)或(II)化合物的药物学上可接受的组合物在制备用于治疗呼吸道疾病、泌尿系疾病或胃肠道疾病的药物上的用途。

另外，结构式(I)或(II)化合物和包含结构式(I)或(II)化合物的药用组合物可用于一种治疗呼吸道疾病、泌尿系疾病或胃肠道疾病的方法中，该方法包括对需要这种治疗的人或动物患者给予有效量的无毒的结构式(I)或(II)化合物或者包含结构式(I)或(II)化合物的药用组合物。

另外，结构式(I)或(II)化合物和包含结构式(I)或(II)化合物的药用组合物可与有效治疗这些疾病的其它药物联合使用。例如与  $\beta_2$  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)抑制剂同时、单独或序贯地使用从而治疗呼吸道疾病。

本发明将进一步通过下面实施例予以说明。所给出的实施例仅作举例说明而不是限制本发明。

### 实施例 1

#### N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺

根据方法 c 合成标题化合物。产量为 0.67 g, 15.2%。

m.p.: 185°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 349.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.53 (s, 1H, OH), 7.95 (d, 1H, NH).

### 实施例 2

#### 3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.16 g, 68%。

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 363.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (m, 1H), 1.85-2.08 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.30-3.60 (m, 5H), 3.75 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.64 (d, 1H, NH).

### 实施例 3

#### 3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.24 g, 82.7%。

m.p.: 180.6-188.3°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 483.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.78 (m, 1H), 1.90-2.25 (m, 6H), 3.30-3.65 (m, 7H), 3.67-3.80 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.24 (m, 1H), 6.94-7.0 (m, 5H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (s, 1H, OH), 8.74 (d, 1H, NH).

### 实施例 4

#### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺

用方法 c 合成标题化合物。产量为 8.77 g, 58.5%。

m.p.: 169°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 349.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (m, 1H), 1.42-1.75 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H, OH), 7.97 (d, 1H, NH).

#### 实施例 5

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 c 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0124 g, 30.2%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 363.

#### 实施例 6

**(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 c 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.010 g, 23.1%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 389.

#### 实施例 7

**(3R)-1-庚基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 c 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0118 g, 24.4%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 447.

#### 实施例 8

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.49 g, 78%。

m.p.: 117.3-118.9°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 467

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.75 (m, 1H), 1.80-2.05 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.25-3.60 (m, 5H), 3.68 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (s, 1H, OH), 8.70 (d, 1H, NH).

### 实施例 9

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-((E)-3-苯基烯丙基)-1-氮杂环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 c 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0032 g, 6.4%。

[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 465。

### 实施例 10

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(2-苯氧基乙基)-1-氮杂环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.470 g, 74%。

m.p.: 112.6-113.9°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 469

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.77 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 4H), 3.40-3.80 (m, 7H), 3.86 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 6.95-7.0 (m, 5H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.66 (s, 1H, OH), 8.72 (d, 1H, NH).

### 实施例 11

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.65 g, 80%。

m.p.: 182°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 483

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (m, 1H), 1.85-2.25 (m, 6H), 3.25-3.65 (m, 7H), 3.65-3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.23 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 5H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.73 (d, 1H, NH).

**实施例 12**

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-[3-(3-羟基苯氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 c 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0127 g, 24.0%。

[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 499。

**实施例 13**

**(3R)-1-(2-苄氧基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 c 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0146 g, 28.4%。

[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 483。

**实施例 14**

**(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-噻吩-2-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.49 g, 77%。

m.p.: 111.1-113.2°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 473

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.75 (m, 1H), 1.85-2.15 (m, 6H), 2.84 (t, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 3H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.71 (d, 1H, NH).

**实施例 15**

**N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺**

用方法 c 合成标题化合物。产量为 0.44 g, 7.67%。

MS[M+1]<sup>+</sup>: 349。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.70 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.60-2.85 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (m, 2H).

**实施例 16****(3S)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.36 g, 70.6%。

m.p.: 172.8-173.9°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 483.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.78 (m, 1H), 1.85-2.25 (m, 6H), 3.25-3.65 (m, 7H), 3.70-3.82 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.24 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 5H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.74 (d, 1H, NH).

**实施例 17****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,2-二噻吩-2-基乙酰胺**

用方法 b 合成标题化合物。产量为 0.31 g, 17.3%。

m.p.: 165°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 333.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, NH), 7.0 (m, 4H), 7.28 (m, 2H).

**实施例 18****(3R)-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氨基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 b 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.21 g, 79.8%。

m.p.: 135.6-137.1°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 467.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.83 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.0-2.25 (m, 4H), 3.19 (m, 1H), 3.30-3.55 (m, 6H), 3.86 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 5H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 9.10 (d, 1H, NH).

**实施例 19****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺**

用方法 b 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 0.12 g, 27.9%。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体混合物, 50:50) δ 1.20-1.80 (m, 13H), 2.50-2.90 (m, 6H), 3.04 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.98 & 6.01 (s, 1H, OH), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.59 (m, 1H, NH).

**实施例 20****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰胺**

用方法 c 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 1.92 g, 82.4%。

m.p.: 54.4-58.3°C

MS [M+1]<sup>+</sup>: 307.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体混合物) δ 1.25 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.45-2.70 (m, 5H), 2.70-3.10 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 5.0-5.10 (m, 2H), 5.60-5.80 (m, 1H), 6.50 & 6.52 (s, 1H, OH), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, NH).

**实施例 21****(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺**

(非对映异构体 1, 70:30)

用方法 c 合成标题化合物。产量为 0.19 g, 34%(基于一种异构体)。

m.p.: 139.0-140.7°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 295.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体 1, 70:30) δ 0.80 (t, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 4H), 2.79 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 6.28 & 6.31 (s, 1H, OH), 6.94 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, NH).

(\*): 构型未确定。

**实施例 22**

**(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁酰胺(非对映异构体 2, 27:73)**

用方法 c 合成标题化合物。产量为 0.42 g, 75%(基于一种异构体)。

m.p.: 68.9-70.2°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 295.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体 2, 27:73) δ 0.82 (t, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 6.29 & 6.32 (s, 1H, OH), 6.93 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, NH).

(\*): 构型未确定。

**实施例 23**

**(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺(非对映异构体 1)**

用方法 c 合成标题化合物。产量为 0.21 g, 18.9%(基于一种异构体)。

m.p.: 171.7-173.2°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 293.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体 1) δ 1.27 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H, OH), 6.95 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, NH).

(\*): 构型未确定。

**实施例 24**

**(2\*)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-羟基-2-噻吩-2-基丁-3-烯酰胺**

(非对映异构体 2)

用方法 c 合成标题化合物。产量为 0.21 g, 18.9%(基于一种异构体)

m.p.: 53.8-55.0°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 293.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体 2) δ 1.27 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H, OH), 6.96 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, NH).

(\*): 构型未确定。

## 实施例 25

### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2,3-二苯基丙酰胺

用方法 a 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 1.21 g, 82.3%。

m.p.: 142°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体混合物) δ 0.95-1.30 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 7.10-7.45 (m, 10H), 8.13 (m, 1H, NH).

## 实施例 26

### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰胺

用方法 b 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 0.25 g, 28.4%。

m.p.: 69.8-73.3°C.

MS[M+1]<sup>+</sup>: 329.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 1.25(m, 3H), 1.35-1.75(m, 10H), 2.40-2.70(m, 4H), 2.76(m, 1H), 2.90-3.10(m, 2H), 3.62(m, 1H), 5.60 & 5.62(s, 1H, OH), 7.20-7.23(m, 1H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.52-7.61(m, 3H).

## 实施例 27

### N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-苯基己酰胺

用方法 a 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 1.59 g,

63.1%。

m.p.: 136°C。

MS[M+1]<sup>+</sup>: 301。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物 50:50) δ 0.84(t, 3H), 1.10-1.60(m, 9H), 1.70(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.25-2.50(m, 1H), 2.50-2.80(m, 4H), 2.94 & 3.05(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.65(m, 1H), 7.15-7.40(m, 5H), 8.04(m, 1H, NH)。

### 实施例 28

#### N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺

用方法 b 合成标题化合物。产量为 0.28 g, 19%。

m.p.: 251°C。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.51 (d, 1H, NH)。

用方法 a 同样合成标题化合物。产量为 2.11 g, 52.6%。

### 实施例 29

#### 1-甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

用方法 a 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.25 g, 77.6%。

m.p.: 318°C。

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 349。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.98 (d, 1H, NH)。

**实施例 30****1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 a 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.44 g, 100%。

m.p.: 242°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 469.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.25-3.70 (m, 7H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.16 (d, 1H, NH).

**实施例 31****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺**

用方法 a 合成标题化合物。产量为 1.03 g, 43.4%。

m.p.: 239.7-241.4°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.52 (d, 1H, NH).

**实施例 32****(3R)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 a 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.48 g, 98%。

m.p.: 278.5-279.2°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 469.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30-3.65 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.01 (d, 1H, NH).

**实施例 33****N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺**

用方法 a 合成标题化合物。产量为 1.1 g, 60%。

m.p.: 244.2-244.9°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.53 (d, 1H, NH).

**实施例 34****(3S)-1-烯丙基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 a 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0091 g, 22.1%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 375.

**实施例 35****(3S)-1-庚基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 a 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0097 g, 21.0%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 433.

**实施例 36****(3S)-1-环己基甲基-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 a 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0124 g, 27.0%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 431.

**实施例 37**

**(3S)-1-(3-环己基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环  
[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 a 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0045 g, 9.3%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 459。

**实施例 38**

**(3S)-1-(3-苯氧基丙基)-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环  
[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 a 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.28 g, 85%。

m.p.: 279.0-280.4°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 469.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.65 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.11 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.10 (d, 1H, NH).

**实施例 39**

**(3S)-1-[3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)丙基]-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 a 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0114 g, 21.2%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 523。

**实施例 40**

**(3S)-1-[5-(2,6-二甲基苯氧基)戊基]-3-[(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟醋酸盐**

用方法 a 和 e 合成标题化合物。最终产量为 0.0101 g, 18.7%。

MS[M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup>: 525。

**实施例 41****N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺**

用方法 b 合成标题化合物。产量为 1.06 g, 17.6%。

m.p.: 230°C.

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.45 (bs, 1H), 5.71 (d, 1H, NH), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.55-7.70 (m, 2H).

**实施例 42****3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 b 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.26 g, 83.8%。

m.p.: 197.5-203.6°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 349.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.35-3.70 (m, 5H), 3.78 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H, OH), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.81 (d, 1H, NH).

**实施例 43****3-{[(9-羟基-9H-芴-9-基)羰基]氨基}-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 b 和 d 合成标题化合物。最终产量为 0.35 g, 87.5%。

m.p.: 264°C.

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 469.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 3.30-3.55 (m, 5H), 3.67 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (s, 1H, OH), 6.97 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.88 (d, 1H, NH).

**实施例 44****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-9-羟基-9H-芴-9-甲酰胺**

用方法 b 合成标题化合物。产量为 0.304 g, 4%。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.08 - 5.93 (m, NH, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H).

**实施例 45****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-咪喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰胺**

用方法 c 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 1.38 g, 39%

MS[M+1]<sup>+</sup>: 289

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 7.36-7.35(m, 1H), 6.87-6.76(m, NH, 1H), 6.54-6.52(m, 1H), 6.34-6.32(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.29-3.17(m, 1H), 2.78-2.64(m, 4H), 2.47-2.35(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.70-1.39(m, 4H).

**实施例 46****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰胺**

用方法 c 制备标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 2.4 g, 44%

MS[M+1]<sup>+</sup>: 385

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 7.39-7.38(m, 1H), 7.09(d, 2H), 6.82(d, 2H), 6.70-6.67(m, NH, 1H), 6.41-6.35(m, 2H), 3.92(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.33-3.24(m, 1H), 2.82-2.19(m, 9H), 1.96-1.87(m, 1H), 1.67-1.40(m, 4H)

**实施例 47****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-甲基-9H-氧杂蒽-9-甲酰胺**

用方法 a 合成标题产物。产量为 0.9 g, 50%。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 349

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 60°C, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 - 7.19 (m, 4H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.18 (broad multiplet, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.40 (m, 6H), 1.85-1.20 (m, 5H)

**实施例 48****N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺**

用方法 c 合成标题化合物的非对映异构体混合物。产量为 2.1 g, 42%。

MS[M+1]<sup>+</sup>: 453, 455

<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 7.35-7.20(m, 2H), 7.08-6.89(m, 3H), 6.80(dd, 1H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.18-3.07(m, 1H), 2.69-2.58(m, 4H), 2.33-2.22(m, 4H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.63-1.42(m, 4H)

**实施例 49****(2S)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰胺**

用方法 b 合成标题化合物。产量为 0.650 g, 44%。

MS [M+1]<sup>+</sup>: 335

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.64 (d, NH, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 5H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.36 (m, 12H)

**实施例 50****(3R)-1-[3-(苯并噻唑-2-基氧基)丙基]-3-(2-咪喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。

最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 7 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.337 g(75%)。

MS[M-Cl]<sup>+</sup>: 480

HPLC: 非对映异构体的混合物 49:51

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.53-8.49(m, NH, 1H), 7.69(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.53-7.39(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.43-6.38(m, 2H), 4.20-4.14(m, 1H), 4.05-3.99(m, 2H), 3.76-3.65(m, 1H), 3.60-3.20(m, 7H), 2.20-1.65(m, 7H), 1.87(s, 3H)

**实施例 51****(3R)-3-(2-咪喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-[3-(萘-1-基氧基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。

最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 7 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.252 g(57%)。

MS[M-Cl]<sup>+</sup>: 473

HPLC: 非对映异构体的混合物 48:52

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.62-8.58(m, NH, 1H), 8.23(m, 1H), 7.90-7.86(m, 1H), 7.61-7.40(m, 5H), 7.25(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.46-6.39(m, 2H), 4.30-4.20(m, 3H), 3.95-3.30(m, 8H), 2.42-2.25(m, 2H), 2.20-1.70(m, 5H), 1.89(s, 3H)。

**实施例 52****(3R)-1-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)丙基]-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基戊-3-炔酰基氨基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。

最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 2 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.320 g(78%)。

MS[M-Br]<sup>+</sup>: 467

HPLC: 非对映异构体的混合物 52:48

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.54-8.49(m, NH, 1H), 7.60(s, 1H), 7.21(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.65(m, 1H), 6.45-6.36(m, 3H), 5.96(s, 2H), 4.26-4.15(m, 1H), 4.00-3.95(m, 2H), 3.82-3.70(m, 1H), 3.61-3.28(m, 7H), 2.15-1.74(m, 7H), 1.89(s, 3H)。

**实施例 53****(3R)-3-[[[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基]-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用实施例 49 化合物按照方法 d 合成标题化合物。

反应时间(条件: THF, 回流温度)为 3 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.183 g(77%)。

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 445

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.28 (d, NH, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.11 (s, OH, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.30 (m, 5H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.80 (m, 6H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.62-1.30 (m, 8H)

**实施例 54****(3R)-3-[[[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰基]氨基]-1-(2-羟基乙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用实施例 49 化合物按照方法 d 合成标题化合物。

反应时间(条件: THF, 回流温度)为 5 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.174 g(84%)。

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 379

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.24 (d, NH, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.10 (s, OH, 1H), 5.27 (t, OH, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.75-3.20 (m, 5H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 8H)

### 实施例 55

#### (3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 41 小时。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.190 g(88%)。

MS[M-Br]<sup>+</sup>: 569, 567

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.72(d, NH, 1H), 7.45(d, 1H), 7.36-7.18(m, 2H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.91(t, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 4.06-4.00(m, 2H), 3.72-3.26(m, 6H), 3.19-3.11(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.21-1.84(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.95-1.54(m, 8H)

### 实施例 56

#### (3R)-3-[2-(5-溴噻吩-2-基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰氨基]-1-(4-乙氧基羰基丁基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 46 小时。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.201 g(92%)。

MS[M-Br]<sup>+</sup>: 583, 581

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.72(d, NH, 1H), 7.45(d, 1H), 7.36-7.18(m, 2H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.91(t, 1H),

4.26-4.16(m, 1H), 4.06(q, 2H), 3.65-3.30(m, 6H), 3.18-3.09(m, 2H), 2.40-2.32(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.08-1.48(m, 9H), 1.18(t, 3H)

### 实施例 57

**(3R)-1-(3-氰基丙基)-3-[2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 3 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.113 g(65%)。

MS[M-Br]<sup>+</sup>: 452

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.49-8.40(m, NH, 1H), 7.58(s, 1H), 7.09(d, 2H), 6.84(d, 2H), 6.41-6.35(m, 2H), 6.33(d, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 3.80-3.65(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.63-3.36(m, 5H), 3.23-3.17(m, 2H), 2.68-2.60(m, 3H), 2.40-1.73(m, 10H)

### 实施例 58

**(3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-3-[2-咪喃-2-基-2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)丁酰基氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 c 和 d 合成标题化合物的非对映异构体混合物。最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 3 天。所得产物用乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.128 g(70%)。

MS[M-Br]<sup>+</sup>: 485

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (非对映异构体的混合物) δ 8.47-8.37(m, NH, 1H), 7.58(s, 1H), 7.09(d, 2H), 6.84(d, 2H), 6.40-6.35(m, 2H), 6.32(d, 1H), 4.94-4.90(m, 1H), 4.21(m, 1H), 3.96-3.77(m, 4H), 3.71(s, 3H), 3.59-3.21(m, 7H), 2.72-2.61(m, 1H), 2.41-1.74(m, 10H)。

**实施例 59****(3R)-3-[[[9-羟基-9H-芴-9-基]羰基]氨基]-1-[3-(甲基苯基氨基)丙基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物**

用方法 b 和 d 合成标题化合物。最后步骤(条件: THF:CHCl<sub>3</sub> 1:1, 回流温度)的反应时间为 20 天。所得产物用热 CHCl<sub>3</sub> 和乙醚洗涤提纯。产量为 0.052 g(33%)。

MS [M-Cl]<sup>+</sup>: 482

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.86 (d, NH, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.45 - 7.16 (m, 8H), 6.81 - 6.62 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 2H), 3.43 - 3.17 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.23 - 1.77 (m, 7H).

**实施例 60****(3R)-3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-(3-吡咯-1-基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物**

用方法 a 和 d 合成标题化合物。最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 2 天。所得产物用 THF 和乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.257 g(83%)。

MS [M-Br]<sup>+</sup>: 456

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.34 - 7.06 (m, 8H), 6.78 (m, 2H), 6.01 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.72 - 3.25 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.22 - 1.88 (m, 7H).

**实施例 61****(3R)-1-[3-(联苯-4-基氧基)丙基]-3-[甲基-(9H-氧杂蒽-9-基羰基)氨基]-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷氯化物**

用方法 a 和 d 合成标题化合物。最后步骤(条件: THF, 回流温度)的反应时间为 11 天。所得产物用 THF 和乙醚多次洗涤提纯。产量为 0.195 g(57%)。

MS [M-Cl]<sup>+</sup>: 559

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62 (d, 4H), 7.47 - 7.02 (m, 13H), 5.77 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.82 - 3.31 (m, 8H), 3.42 (s, 3H), 2.25 - 1.91 (m, 7H).

下面的实施例说明本发明药用组合物以及它们的制备方法。

### 实施例 62

制备药用组合物: 片剂

配方:

本发明化合物	5.0 mg
乳糖	113.6 mg
微晶纤维素	28.4 mg
轻硅酐	1.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

用搅拌机将 15 g 本发明化合物、340.8 g 乳糖和 85.2 g 微晶纤维素混合。用滚轴碾压机将混合物压缩塑型得到片状压缩物。用锤式碾磨机将片状压缩物压成粉末, 并用 20 网孔筛筛选粉末物。向筛选过的物质中加入 4.5 g 的轻硅酐和 4.5 g 硬脂酸镁并混合。用装备直径 7.5 mm 冲模/冲头系的制片机, 将混合产物制成每片重量 150 mg 的片剂 3,000 片。

### 实施例 63

制备药用组合物: 包衣片剂

配方:

本发明化合物	5.0 mg
乳糖	95.2 mg
玉米淀粉	40.8 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K25	7.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
羟丙基纤维素	2.3 mg

聚乙二醇 6000	0.4 mg
二氧化钛	1.1 mg
精制滑石粉	0.7 mg

用流化床制粒机, 将 15 g 本发明化合物、285.6 g 乳糖和 122.4 g 玉米淀粉混合。单独将 22.5 g 聚乙烯吡咯烷酮溶于 127.5 g 水制成粘合溶液。用流化床制粒机将粘合溶液喷雾到上述混合物上从而获得颗粒物。向获得的颗粒物加入 4.5 g 硬脂酸镁并混合。用装备直径 6.5 mm 冲模/冲头双凹系的制片机, 将获得的混合物制成每片重量 150 mg 的片剂 3,000 片。

另外, 将 6.9 g 羟丙基甲基纤维素 2910、1.2 g 聚乙二醇 6000、3.3 g 二氧化钛和 2.1 g 精制滑石粉悬浮于 72.6 g 水中制成包衣溶液。用 High Coated 将包衣溶液涂覆于所述 3,000 粒片剂上, 获得每片重量 154.5 mg 的膜包衣片剂。

#### 实施例 64

##### 制备药用组合物: 液体吸入剂

配方:

本发明化合物 400  $\mu$ g

生理盐水 1 ml

将 40 mg 本发明化合物溶于 90 ml 生理盐水, 并用相同的盐水溶液将上述溶液调节至总容积 100 ml, 以 1 ml 一份分配装入 1 ml 容量的安瓿, 然后于 115°C 灭菌 30 分钟, 获得液体吸入剂。

#### 实施例 65

##### 制备药用组合物: 粉末吸入剂

配方:

本发明化合物 200  $\mu$ g

乳糖 4,000  $\mu$ g

将 20 g 本发明化合物和 400 g 乳糖均匀地混合, 然后将 200 mg

混合物装入专用粉末吸入器，获得粉末吸入剂。

### 实施例 66

制备药用组合物：吸入气雾剂。

配方：

本发明化合物	200 $\mu\text{g}$
脱水(无水)乙醇 USP	8,400 $\mu\text{g}$
1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134A)	46,810 $\mu\text{g}$

将 0.0480 g 本发明化合物溶于 2.0160 g 乙醇制备为有效成分的浓缩物。将浓缩物加入适当的充填装置。将有效成分的浓缩物分装入气雾剂容器，容器的顶部空间充入氮气或 HFC-134A 蒸气(充入气成分含氧不超过 1 ppm)后用阀密闭。然后将 11.2344 g 的 HFC-134A 抛射剂加压充入密闭容器。