

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580008236.9

[51] Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 3 月 14 日

[11] 公开号 CN 1930158A

[22] 申请日 2005.3.10

[21] 申请号 200580008236.9

[30] 优先权

[32] 2004.3.15 [33] ES [31] P200400638

[86] 国际申请 PCT/EP2005/002523 2005.3.10

[87] 国际公布 WO2005/090342 英 2005.9.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.14

[71] 申请人 奥米罗普罗德思法玛有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 M·D·费尔南德斯福尔纳

M·普拉特基尼奥内斯

M·A·布伊尔阿尔韦罗

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王 旭

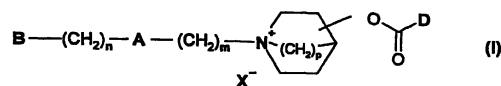
权利要求书 9 页 说明书 51 页

[54] 发明名称

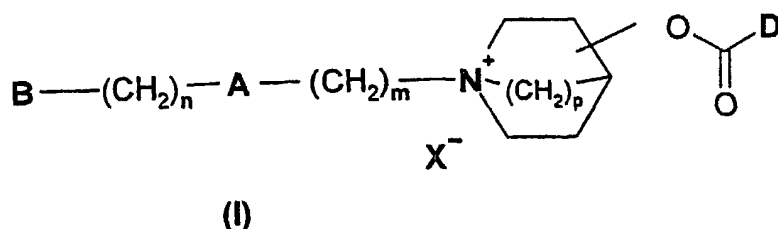
新季铵化的奎宁环酯

[57] 摘要

式(I)的化合物,其中不同的取代基和/或原子团具有在权利要求中定义的值。本发明还涉及用于制备所述化合物的方法,涉及包含它们的药物组合物,以及所述化合物与其它化合物的组合,其在治疗呼吸、泌尿科或胃肠病症或疾病中具有活性。最后,本发明还涉及将式(I)的化合物用于治疗呼吸、泌尿科或胃肠病症或疾病的应用。



1. 式(I)的化合物:



其中 B 表示氢原子或选自 $-R^1$ 、 $-OR^1$ 、羟基、 $-O(CO)R^1$ 、氰基的基团和包含一个或多个杂原子的任选地取代的非芳族杂环基, 其中 R^1 选自由氢原子、任选地取代的 C_{1-8} 烷基、任选地取代的 C_{2-8} 链烯基和任选地取代的 C_3-C_8 环烷基组成的组

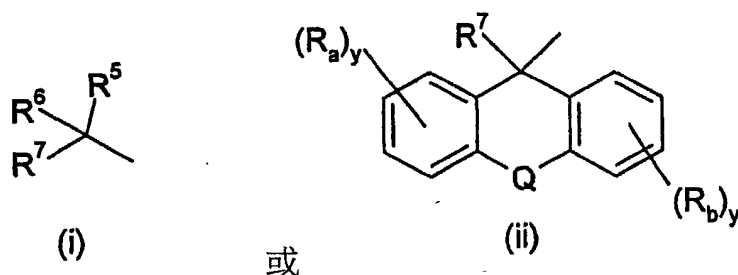
n 是 0 至 4 的整数;

A 表示选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 、 $-\text{CR}^3=\text{CH}-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 的基团, 其中 R^3 和 R^4 每个独立地表示氢原子或 C_{1-8} 烷基基团;

m 是 0 至 8 的整数;

p 是 1 至 2 的整数, 并且在氮鎓二环中的取代可以在 2、3 或 4 位上, 包括不对称中心的所有可能的构型;

D 是选自下列各项的基团:



其中 R^5 表示选自苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基的基团, 所述基团可以任选地由一个或多个取代基 R_a 取代;

R^6 表示选自 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_2-C_8 炔基、苄基和苯乙基的基

团, 所述基团可以任选地由一个或多个取代基 R_b 取代;

R^7 表示氢原子或选自羟基、羟甲基和甲基的基团;

Q 表示单键或选自 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, 和 $-CH=CH-$ 的基团;

R_a 和 R_b 独立地表示选自卤素原子、任选地取代的 C_1-C_8 烷基、任选地取代的 C_{1-8} 烷氧基、羟基、三氟甲基、硝基、氰基、 $-COOR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 的基团, 其中 R^8 和 R^9 独立地表示氢原子或 C_{1-8} 烷基基团,

y 是 0 至 3 的整数

X^- 表示单或多价酸的药用阴离子;

条件是基团 $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ 不是直链 C_{1-4} 烷基基团并且另外的条件是所述化合物不是下列之一:

1-烯丙氧基羰基甲基-3-(2-羟基-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓-二环-[2.2.2]辛烷; 和

1-羧甲基-3-(2-羟基-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓-二环-[2.2.2]辛烷。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 B 选自由氢原子、羟基基团、任选地取代的 C_{1-8} 烷基、任选地取代的 C_{2-8} 链烯基、任选地取代的 C_3-C_8 环烷基基团和至少被羟基基团取代的非芳族杂环基基团组成的组。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中所述氮鎓二环基团在氮原子上用选自下列各项的基团进行取代: 烯丙基、4-甲基戊-3-烯基、异丙基、环丙基甲基、异丁基、庚基、环己基甲基、3-环己基丙基、3,7-二甲基辛-(E)-2,6-二烯基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、5-羟基戊基、6-羟基己基、2-乙氧基乙基、2-(2-羟基乙氧基)乙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、环氧乙烷基甲基、2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基、2-[2-(2-羟基乙氧基)-乙氧基]乙基、3-[1,3]二氧戊环-2-基丙基、2-乙氧基羰基乙基、3-乙氧基羰基丙基、4-乙氧基羰基丁基、4-乙酰氧基丁基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、4-氰基丁基、6-氰基己基、4,4,4-三氟丁基、3-(4-羟基哌啶-1-基)丙基和 4-(4-羟基哌啶-1-基)丁基。

4. 按照权利要求 3 的化合物, 其中所述氮鎓二环基团在氮原子上用选自下列各项的基团进行取代: 烯丙基、4-甲基戊-3-烯基、异丙基、环丙基甲基、异丁基、庚基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、5-羟基戊基、6-

羟基己基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、2-(2-羟基乙氧基)乙基、4-乙氧基羰基丁基、4-乙酰氧基丁基、3-氰基丙基和4-氰基丁基。

5. 按照前述权利要求任一项的化合物，其中 p 是 2。

6. 按照前述权利要求任一项的化合物，其中在所述氮鎓二环中的取代在 3 位上，并且包括不对称碳的所有可能的构型。

7. 按照权利要求 6 的化合物，其中在所述氮鎓二环的基团的 3 位上的碳原子具有 R 构型。

8. 按照权利要求 6 的化合物，其中在所述氮鎓二环基团的 3 位上的碳原子具有 S 构型。

9. 按照前述权利要求任一项的化合物，其中 D 表示式(i)的基团并且 R^5 表示未取代的苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基或 3-呋喃基基团。

10. 按照前述权利要求任一项的化合物，其中 D 表示式(i)的基团，并且 R^6 表示 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基或环戊基基团。

11. 按照前述权利要求任一项的化合物，其中 D 表示式(i)的基团，并且其中所述基团 $-O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7)$ 表示选自下列各项的基团：2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基、(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基、2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基、(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基和(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基。

12. 按照权利要求 11 的化合物，其中所述基团 $-O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7)$ 表示选自下列各项的基团：2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基；2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基；2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基和 2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基。

13. 按照前述权利要求任一项的化合物，其中 D 表示式(ii)的基团，并且其中所述基团 $D-COO-$ 表示选自下列各项的基团：9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基、9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基、9H-咕吨-9-羰基氧基、9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基、9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基、9,10-二氢蒽-9-羰基氧基和 10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基。

14. 按照权利要求 13 的化合物, 其中所述基团 D-COO-表示选自下列各项的基团: 9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基、9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基、9H-咕吨-9-羰基氧基、9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基和 9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基。

15. 按照前述权利要求任一项的化合物, 其中由 R^5 , R^6 和 R^7 取代的碳具有 R 构型。

16. 按照权利要求 1-14 任一项的化合物, 其中由 R^5 , R^6 和 R^7 取代的碳具有 S 构型。

17. 按照权利要求 1 的化合物, 其是:

(3R)-1-烯丙基-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-异丙基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-环丙基甲基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-异丁基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-庚基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-环己基甲基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-偶氮二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(3-环己基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

- (3R)-1-(3,7-二甲基辛-(E)-2,6-二烯基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-羟基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(4-羟基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(2-乙氧基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷氯化物
- (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-环氧乙烷基甲基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-{2-[2-(2-羟基乙氧基)-乙氧基]乙基}-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(3-[1,3]二氧戊环-2-基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(3-乙氧基羰基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(4-乙氧基羰基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐
- (3R)-1-(3-氰基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(4-氰基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(6-氰基己基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷溴化物

(3R)-1-庚基-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-环氧乙烷基甲基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛
烷溴化物

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二
环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二
环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷
溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化
物

(3R)-1-烯丙基-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化
物

(3R)-1-(3-羟基丙基)-3-(9-羟基-9H-吡吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-[(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基]-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-[(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(3-羟基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(4-羟基丁基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(6-羟基己基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(5-羟基戊基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[4-(4-羟基哌啶-1-基)丁基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(9,10-二氢蒽-9-羰基氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

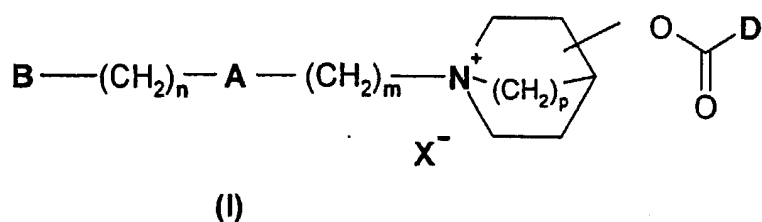
(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

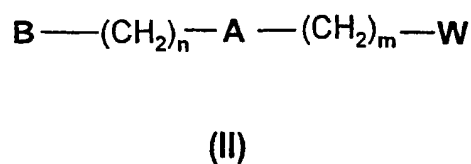
(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

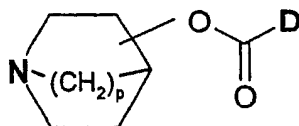
18. 一种生产式(I)的化合物的方法,



其中 B, n, A, m, p, 和 D 如权利要求 1-17 任一项所定义, 所述方法包括用式(II)的烷基化剂:



, 其中 B, n, A 和 m 如上定义, 并且 W 表示离去基团, 将式(III)的化合物的氮杂二环的环的氮原子季铵化:



(III)

，其中 p 和 D 如上定义。

19. 一种药物组合物，其包含混合以药用载体或稀释剂的按照权利要求 1-17 任一项的化合物。

20. 按照权利要求 1-17 任一项的化合物，或按照权利要求 19 的药物组合物，其用于人体或动物体的治疗方法中的治疗性应用。

21. 按照权利要求 1-17 任一项的化合物、或按照权利要求 19 的药物组合物在制备用于治疗呼吸、泌尿科或胃肠疾病或病症的药物中的应用。

22. 一种治疗呼吸、泌尿科或胃肠疾病或病症的方法，所述方法包括向需要治疗的人或动物患者施用有效的、非毒性量的按照权利要求 1-17 任一项的化合物或按照权利要求 19 的药物组合物。

23. 一种组合产品，其包含

- (i) 按照权利要求 1-17 任一项的化合物；和
- (ii) 在呼吸、泌尿科或胃肠疾病或病症的治疗中有效的另一种化合物以同时、分别或顺序应用。

24. 按照权利要求 23 的组合产品，其包含

- (i) 按照权利要求 1-17 任一项的化合物；和
- (ii) β_2 激动剂、类固醇、抗过敏药、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D_4 (LTD₄)拮抗剂

以同时、分别或顺序应用在呼吸疾病的治疗中。

新季铵化的奎宁环酯

本发明涉及新的治疗上有效的奎宁环衍生物，涉及它们的制备的一些方法并且涉及包含它们的药物组合物。

按照本发明的新型结构是具有有效和长期持续效果的抗毒蕈碱药。特别地，这些化合物对于毒蕈碱 M3 受体显示具有高亲和性。这种亚型的毒蕈碱受体存在于腺体和平滑肌中并且介导副交感神经系统对腺分泌和内脏平滑肌收缩的兴奋作用(第 6 章, *Cholinergic Transmission*, H.P. Rang 等 *Pharmacology*, Churchill Livingstone, 纽约, 1995)。

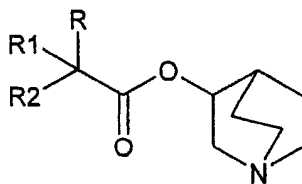
因此，已知 M3 拮抗剂有效用于治疗这样的疾病，所述疾病的特征在于增加的副交感神经紧张性，过量的腺分泌或平滑肌收缩(R.M. Eglen 和 S.S. Hegde, (1997), *Drug News Perspect.*, 10(8):462-469)。

这种疾病的实例是呼吸疾病诸如慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎、支气管反应过度、哮喘、咳嗽和鼻炎；泌尿科疾病诸如尿失禁、频尿、神经源性或不稳定的膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎；胃肠疾病诸如过敏性肠综合征、痉挛性结肠炎、憩室炎和消化性溃疡生成；和心血管疾病诸如迷走神经诱导的窦性心动过缓(第 7 章, *Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists*, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition, McGraw Hill, 纽约, 2001)。

本发明的化合物可以单独或与其它被视为有效治疗这些疾病的常用药物一起使用。例如，它们可以与 β_2 -激动剂、类固醇、抗过敏药、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D4 (LTD4)拮抗剂组合以同时、单独的或顺序的用在呼吸疾病的治疗中。本发明所要求的化合物有效用于与 β_2 -激动剂、类固醇、抗过敏药或磷酸二酯酶 IV 抑制剂一起治疗上面详述的呼吸疾病。

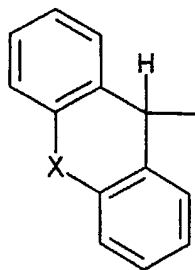
已经在一些专利中描述了作为抗胆碱能和/或抗痉挛药物的具有相关结构的化合物。

例如, FR 2012964 描述了下式



的奎宁环衍生物,

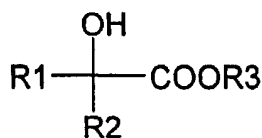
其中 R 是 H, OH 或具有 1-4 个碳原子的烷基基团; R¹ 是苯基或噻吩基基团; 且 R² 是环己基, 环戊基或噻吩基基团, 或当 R 是 H 时, R¹ 和 R² 与它们连接的碳原子一起形成式



的三环基团

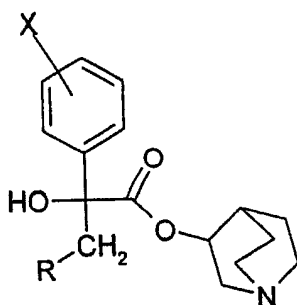
其中 X 是 -O-, -S-或-CH₂-,
或其酸加成或季铵盐。

在美国专利 US 4,465,834 中, 描述了一类具有式



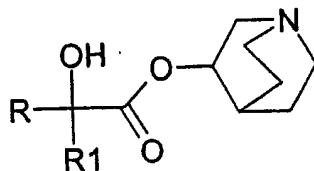
的抗胆碱能药物, 其中 R¹ 是 3-8 个碳原子的碳环或支链脂肪族基团(诸如苯基、环己基、环戊基、环丙基、环庚基和异丙基), R² 是具有 1 或 2 个烯属或炔属键的包含 3-10 个碳原子的直链或支链脂肪族基团, 或是苯乙炔基, 苯乙烯基, 或乙炔基基团, 且 R³ 是包含叔氨基氮的 4-12 个碳原子的烷基或环基团。还要求该发明的化合物的游离碱或酸加成和季铵盐形式。

在美国专利 4,843,074 中, 描述了式



的产物，其中 $X = H$, 卤素原子，低级烷基，低级烷氧基，羟基且 $R =$ 吗啉基，硫代吗啉基，哌啶基，1,4-二噁-8-氮杂螺[4,5]癸基，4-(2,6-二甲基(metyl)吗啉基)，4-酮基哌啶基，4-羟基哌啶基，4-取代的哌嗪基。将低级烷基卤化物季盐和药用酸加成盐包括在该发明中。

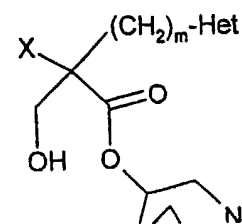
美国专利 4,644,003 描述了 α 二取代的羟基乙酸的 3-奎宁环，



和它们的药用盐，

其中 R 是苯基，未取代或用多到 3 个取代基取代，所述取代基包括烷氧基、卤素、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基和三氟甲基；并且其中 R^1 是氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、烷氧基烷基、环烷氧基烷基、卤代烷基或卤代链烯基。

在 WO 92/04346 中描述了式

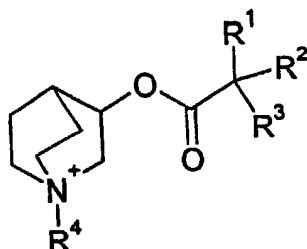


的化合物和它们的药用盐，其中 X 是苯基(任选取代的)或噻吩基并且“Het”是下列任一：(a) 五元含氮杂环基团，(b) 噁二唑基或噻二唑基基团，或(c) 6 元含氮杂环基团，且 m 是 1 或 2。(关于更详细描述，见上述出版物)。

涉及本发明化合物的一般结构的氮鎓二环化合物公开在 WO 01/04118

和 WO 02/053564 中。

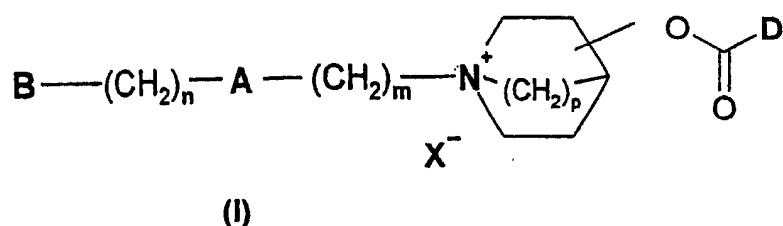
WO 2004/096800 涉及下式



的季铵化 3-喹核醇的酯

其中季铵化基团(R^4)是特别由 $-OR^{11}$, $-OCO-R^{13}$ 或 $-COO-R^{14}$ 取代的 C_{1-8} 烷基基团, 其中 R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{1-8} -烷基- C_{1-8} -烷氧基或 C_{1-8} -烷基- $O-C_{3-15}$ 碳环基团, R^{13} 是 C_{1-8} -烷基或 C_{3-15} -碳环基团并且 R^{14} 是氢、 C_{3-15} -碳环基团, 任选地由 C_{3-15} 碳环基团取代的 C_{1-8} -链烯基或 C_{1-8} -烷基, 并且特别具体地公开下列化合物: 1-烯丙氧基羰基甲基-3-(2-羟基-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓-二环-[2.2.2]辛烷和 1-羧甲基-3-(2-羟基-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓-二环-[2.2.2]辛烷。

本发明提供具有针对毒蕈碱的 M3 受体的有效拮抗剂活性的新奎宁环酯衍生物, 其具有在式(I)中描述的化学结构:



B 表示氢原子或选自 $-R^1$, $-OR^1$, 羟基, $-O(CO)R^1$, 氰基的基团和包含一个或多个杂原子的任选地取代的非芳族杂环基, 其中

R^1 选自由氢原子、任选地取代的 C_{1-8} 烷基、任选地取代的 C_{2-8} 链烯基和任选地取代的 C_3-C_8 环烷基组成的组

n 是 0-4 的整数;

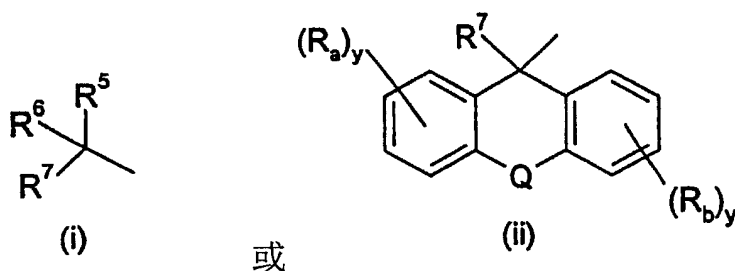
A 表示选自 $-CH_2-$, $-CH=CR^3-$, $-CR^3=CH-$, $-CR^3R^4-$, $-O-$, $-CO-$, $-O-(CH_2)_2-O-$ 的基团, 其中 R^3 和 R^4 每个独立地表示氢原子或 C_{1-8} 烷基基团;

m 是 0-8 的整数；

p 是 1-2 的整数，

并且在氮鎓二环中的取代可以在 2, 3 或 4 位上，包括不对称中心的所有可能的构型；

D 是选自下列各项的基团：



其中 R^5 表示选自苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基的基团，所述基团可以任选地由一个或多个取代基 R_a 取代； R^6 表示选自 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 炔基、苄基和苯乙基的基团，所述基团可以任选地由一个或多个取代基 R_b 取代；

R^7 表示氢原子或选自羟基、羟甲基和甲基的基团；

Q 表示单键或选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、和 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的基团；

R_a 和 R_b 独立地表示选自卤素原子、任选地取代的 C_1 - C_8 烷基、任选地取代的 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、三氟甲基、硝基、氰基、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 的基团，其中 R^8 和 R^9 独立地表示氢原子或 C_1 - C_8 烷基基团，

y 是 0-3 的整数

X 表示单或多价酸的药用阴离子；

条件是基团 $\text{B}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m$ 不是直链 C_{1-4} 烷基基团并且另外的条件是所述化合物不是下列之一：

1-烯丙氧基羰基甲基-3-(2-羟基-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓-二环-[2.2.2]辛烷；和

1-羧甲基-3-(2-羟基-2,2-二-噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓-二环-[2.2.2]辛烷。

本发明的其它方面是： a) 制备式(I)的化合物的方法， b) 包括有效量的所述化合物的药物组合物， c) 所述化合物用在制备用于治疗呼吸、泌尿

和/或胃肠疾病的药物中的应用；和 d) 治疗呼吸、泌尿和/或胃肠疾病的方法，所述方法包括向需要治疗的受试者施用本发明的化合物。

用于本文时，术语低级烷基包括任选取代的，直链或支链原子团，其具有 1-8 个碳原子，优选地具有 1-6 个碳原子并且更优选地具有 1-4 个碳原子。

实例包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基和叔丁基，正戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，异戊基，1-乙基丙基，1,1-二甲基丙基，1,2-二甲基丙基，正己基或 1-乙基丁基，2-乙基丁基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，三氟甲基和异己基原子团。

用于本文时，术语低级链烯基包括任选地取代的，直链或支链，单或多不饱和的原子团，其具有 2-8，优选地 2-6，更优选地 2-4 个碳原子。特别地，优选链烯基原子团是单或二不饱和的。

实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基，异丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基和 4-戊烯基原子团。

用于本文时，术语低级炔基包括任选地取代的，直链或支链，单或多不饱和原子团，其具有 2-8，优选地 2-6，更优选地 2-4 个碳原子。特别地，优选所述炔基原子团是单或二不饱和的。

实例包括 1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基和 3-丁炔基原子团。

用于本文时，术语低级烷氧基包括任选地取代的，直链或支链含氧的原子团，其每个具有 1-8 个碳原子，优选地具有 1-6 个碳原子，更优选地具有 1-4 个碳原子的烷基部分。

优选的烷氧基原子团包括甲氧基、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。

用于本文时，术语环烷基包括饱和的碳环原子团，并且除非另外特别指出，环烷基原子团典型地具有 3-7 个碳原子。

环烷基原子团典型地是未取代的或用 1, 2 或 3 取代基取代的，所述取代基可以是相同的或不同的。当环烷基原子团(radical)携带 2 个或更多

取代基, 所述取代基可以是相同的或不同的。

实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环庚基。其优选地是环丙基、环戊基或环己基。

用于本文时, 术语环烯基包括部分不饱和的碳环原子团并且除非另外特别指出, 环烯基原子团典型地具有 3-7 个碳原子。

环烯基原子团典型地是未取代的或用 1,2 或 3 个取代基取代的, 所述取代基可以是相同的或不同的。当环烯基原子团携带 2 个或更多取代基时, 所述取代基可以是相同的或不同的。

实例包括环丁烯基, 环戊烯基, 环己烯基, 和环庚烯基。其优选地是环庚烯基或环己烯基。

用于本文时, 术语杂环基原子团典型地包括非芳族, 饱和或不饱和的 C₃-C₁₀ 碳环, 诸如 5, 6 或 7 元原子团, 其中一个或多个, 例如 1, 2, 3 或 4 个碳原子, 优选地 1 或 2 个碳原子由选自 N, O 和 S 的杂原子取代, 排除基团苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。优选饱和的杂环基原子团。杂环原子团可以是单环或两个或更多稠环, 其中至少一个环包含杂原子。当杂环基原子团携带 2 个或更多取代基时, 所述取代基可以是相同的或不同的。

杂环基原子团典型地是未取代的或用 1, 2 或 3 个取代基取代的, 所述取代基可以是相同的或不同的。所述取代基优选地选自卤素原子, 优选地氟原子, 羟基基团, 氧代基团, 具有 1-4 个碳原子的烷基基团和具有 1-4 个碳原子的烷氧基基团。当杂环基原子团携带 2 个或更多取代基时, 所述取代基可以是相同的或不同的。

非芳族杂环原子团的实例包括哌啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡唑啉基、吡唑烷基(pirazolidinyl)、奎宁环基、咪唑烷基、环氧乙烷基和 azaridinyl。

用于本文时, 术语卤素原子包括氯、氟、溴或碘原子, 典型地是氟、氯或溴原子, 最优选地是氯或氟。

用于本文时, 当说到基团或原子团被任选地取代时, 就意味着其可以被多到 3 个取代基取代其氢原子中的一些, 所述取代基选自包括卤素原子、羟基基团、具有 1-4 个碳原子的烷基基团和具有 1-4 个碳原子的烷氧基基团的组。当所述基团携带超过一个取代基时, 优选的是取代基结合基团中

的不同原子。

用于本文时，术语单或多价酸包括药用酸，所述药用酸包括无机酸，例如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸和有机酸例如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、蚁酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。

其中本发明的化合物包含一个或多个手性中心，所述手性中心的所有构型包含在内并且特别地来自多个构型的对映异构体或非对映异构体在本发明的范围内。可以存在于本发明化合物中的手性中心的非限制性实例是氮鎓二环的季氮原子，连接基团 D-COO-的氮鎓二环中的碳原子和将基团 D 连接于酯基团的碳原子。

在本发明优选的实施方案中，优选的式(I)的化合物是以下那些，其中 B 表示氢原子或选自 $-R^1$, $-OR^1$, 羟基, $-O(CO)R^1$, 氰基的基团和包含一个或多个杂原子的任选地取代的非芳族杂环基，其中

R^1 选自由氢原子、任选地取代的 C_{1-8} 烷基、任选地取代的 C_{2-8} 链烯基和任选地取代的 C_3-C_8 环烷基组成的组

n 是 0-4 的整数；

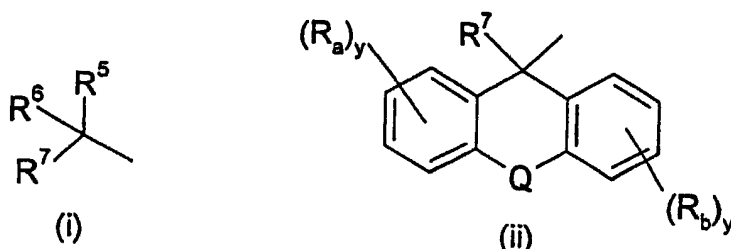
A 表示选自 $-CH_2-$, $-CH=CR^3-$, $-CR^3=CH-$, $-CR^3R^4-$, $-O-$, $-CO-$, $-O-(CH_2)_2-O-$ 的基团，其中 R^3 和 R^4 每个独立地表示氢原子或 C_{1-8} 烷基基团；

m 是 0-8 的整数；

p 是 1-2 的整数，

并且在氮鎓二环中的取代可以在 2, 3 或 4 位上，包括不对称中心的所有可能的构型；

D 是选自下列各项的基团：



或

其中 R^5 表示选自苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基的基团，所述基团可以任选地由一个或多个取代基 R_a 取代； R^6 表示选自 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 炔基、苄基和苯乙基的基团，所述基团可以任选地由一个或多个取代基 R_b 取代；

R^7 表示氢原子或选自羟基、羟甲基和甲基的基团；

Q 表示单键或选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、和 $-CH=CH-$ 的基团；

R_a 和 R_b 独立地表示选自卤素原子、任选地取代的 C_1 - C_8 烷基、任选地取代的 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、三氟甲基、硝基、氰基、 $-COOR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 的基团，其中 R^8 和 R^9 独立地表示氢原子或 C_1 - C_8 烷基基团。

y 是 0-3 的整数

X^- 表示单或多价酸的药用阴离子；

条件是基团 $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m$ 不是直链 C_{1-4} 烷基基团也不是被 $-OR^{11}$ 、 $-OCO-R^{13}$ 或 $-COO-R^{14}$ 取代的 C_{1-8} 烷基基团，其中 R^{11} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- C_1 - C_8 烷氧基或 C_1 - C_8 烷基- O - C_{3-15} 碳环基团， R^{13} 是 C_1 - C_8 烷基或 C_{3-15} 碳环基团并且 R^{14} 是氢、 C_{3-15} 碳环基团，任选地由 C_{3-15} 碳环基团取代的 C_{1-8} 链烯基或 C_{1-8} 烷基。

在本发明的实施方案中，优选的式(I)的化合物是以下那些，其中 A 表示选自 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^3-$ 、 $-CR^3=CH-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-O-$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-$ 的基团，其中 R_3 和 R_4 每个独立地表示氢原子或 C_{1-8} 烷基基团；

在本发明的另一个实施方案中，优选的式(I)的化合物是那些，其中 B 选自由下列组成的组：氢原子、羟基基团、任选取代的 C_1 - C_8 烷基，任选地取代的 C_2 - C_8 链烯基，任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基基团和至少被羟基基团取代的非芳族杂环基基团。

在本发明的另一个实施方案中，所述氮鎓二环基团在氮原子上由这样的基团取代，所述基团选自烯丙基、4-甲基戊-3-烯基、异丙基、环丙基甲基、异丁基、庚基、环己基甲基、3-环己基丙基、3,7-二甲基辛-(E)-2,6-二烯基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、5-羟基戊基、6-羟基己基、2-乙氧基乙基、2-(2-羟基乙氧基)乙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、环氧乙烷

基甲基、2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基、2-[2-(2-羟基乙氧基)-乙氧基]乙基、3-[1,3]二氧戊环-2-基丙基、2-乙氧基羰基乙基、3-乙氧基羰基丙基、4-乙氧基羰基丁基、4-乙酰氧基丁基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、4-氰基丁基、6-氰基己基、4,4,4-三氟丁基、3-(4-羟基哌啶 1-基)丙基和 4-(4-羟基哌啶 1-基)丁基。更优选地，所述氮鎓二环基团在氮原子上由这样的基团所取代，所述基团选自烯丙基、4-甲基戊-3-烯基、异丙基、环丙基甲基、异丁基、庚基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、5-羟基戊基、6-羟基己基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、2-(2-羟基乙氧基)乙基、4-乙氧基羰基丁基、4-乙酰氧基丁基、3-氰基丙基和 4-氰基丁基。特别优选的是氮鎓二环基团在氮原子上由选自烯丙基、4-甲基戊-3-烯基和正庚基的基团所取代，更优选地由选自烯丙基和正庚基的基团所取代，并且最优选地由烯丙基基团所取代。

在本发明的另一个实施方案中，p 是 2。

在本发明的又一个实施方案中，在氮鎓二环中的取代在 3 位上并且包括不对称碳的所有可能的构型。更优选地，在氮鎓二环(azoniabicyclic ring)中碳 3 的构型是 R 构型。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 表示未取代的苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基或 3-呋喃基基团。

在本发明的另一个实施方案中， R^6 表示 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基或环戊基基团。

在本发明的又一个实施方案中，式-O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7)的基团表示选自 2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基、(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基、2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基、(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基和(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基的基团。更优选地，所述基团-O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7)表示选自 2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基；2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基、2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基；2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基、2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基和 2-呋喃-2-基-2-羟基-2-

苯基乙酰氧基的基团。更加优选的是，基团-O-CO-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)表示选自2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基和(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基并且最优选地是2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基基团。

在本发明的又一个实施方案中，式 D-COO-的基团表示选自9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基、9-羟基-9H-氟-9-羰基氧基、9H-咕吨-羰基氧基、9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基、9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基、9,10-二氢蒽-9-羰基氧基和10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基的基团。更优选地，式 D-COO-的基团表示选自9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基、9-羟基-9H-氟-9-羰基氧基、9H-咕吨-9-羰基氧基、9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基和9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基的基团，更优选地选自9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基和9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基的基团。

在本发明的另一个实施方案中，由R⁵, R⁶和R⁷取代的碳具有R构型。

在本发明的另一个实施方案中，由R⁵, R⁶和R⁷取代的碳具有S构型。

下列化合物意欲举例说明但不限制本发明的范围：

(3R)-1-烯丙基-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物
(octane bromide)

(3R)-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮杂二环[2.2.2]
辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]
辛烷溴化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-异丙基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷
三氟乙酸盐(trifluoroacetate)

(3R)-1-环丙基甲基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-异丁基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷
三氟乙酸盐

(3R)-1-庚基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴
化物

(3R)-1-环己基甲基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-偶氮二环[2.2.2]

辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(3-环己基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环

[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷
溴化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环

[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(3,7-二甲基辛-(E)-2,6-二烯基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-羟基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]

辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(4-羟基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]

辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(2-乙氧基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环

[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-氮
鎓二环[2.2.2]辛烷氯化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-
氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-环氧乙烷基甲基-1-氮鎓二环

[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-

氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-{2-[2-(2-羟基乙氧基)-乙氧基]
乙基}-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(3-[1,3]二氧戊环-2-基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-

氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(3-乙氧基羰基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(4-乙氧基羰基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(3-氰基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(4-氰基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-(6-氰基己基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-烯丙基-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

辛烷溴化物

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎗二

环[2.2.2]辛烷溴化物

- (3R)-1-烯丙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-(3-羟基丙基)-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-[(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-3-[(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基]-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-1-烯丙基-3-[(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
- (3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(3-羟基丙基)-1-氮

鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(4-羟基丁基)-1-氮

鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[2-(2-羟基乙氧基)

乙基]-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(6-羟基己基)-1-氮

鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(5-羟基戊基)-1-氮

鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[3-(4-羟基哌啶-1-基)

丙基]-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[4-(4-羟基哌啶-1-基)

丁基]-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-3-(9,10-二氢蒽-9-羰基氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(3R)-1-(2-羟基乙基)-3-(9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

(* 未指定的构型)

其中十分感兴趣的是这样的化合物:

1-庚基-(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

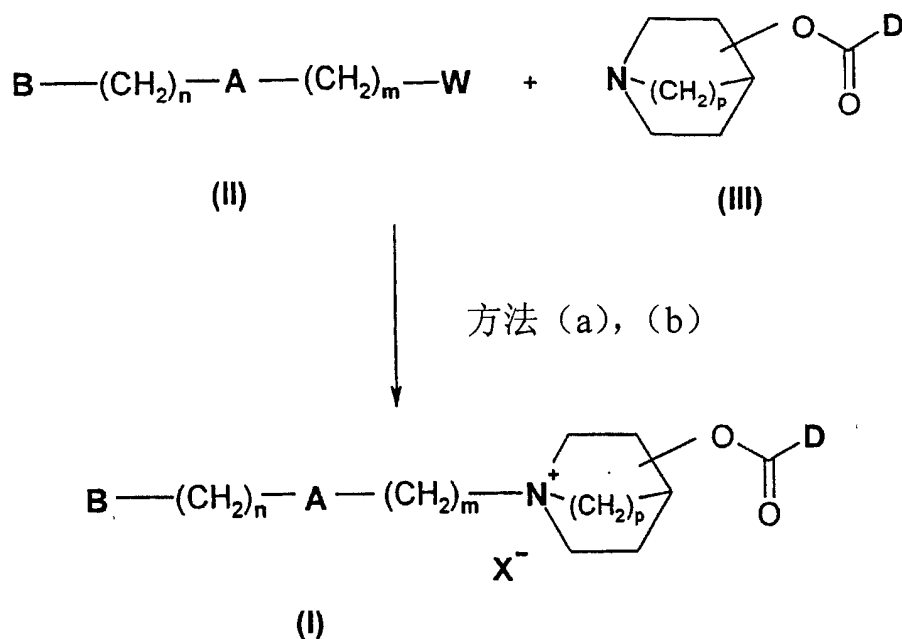
1-烯丙基-(3R)-3-(9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

1-烯丙基-(3R)-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎏二环[2.2.2]辛烷溴化物

物

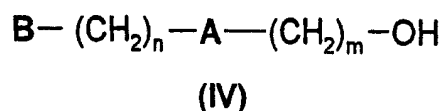
在另一个方面, 本发明还提供制备式(I)的化合物的方法。

通式(I)的新季铵衍生物, 如在下面的路线中所举例说明, 可以通过使用详细描述在实验部分中的两种可能的方法(a)或(b), 通过使用式(II)的烷基化剂与通式(III)的化合物反应来进行制备。方法(b)包括使用容许平行制备一些化合物的固相提取技术。



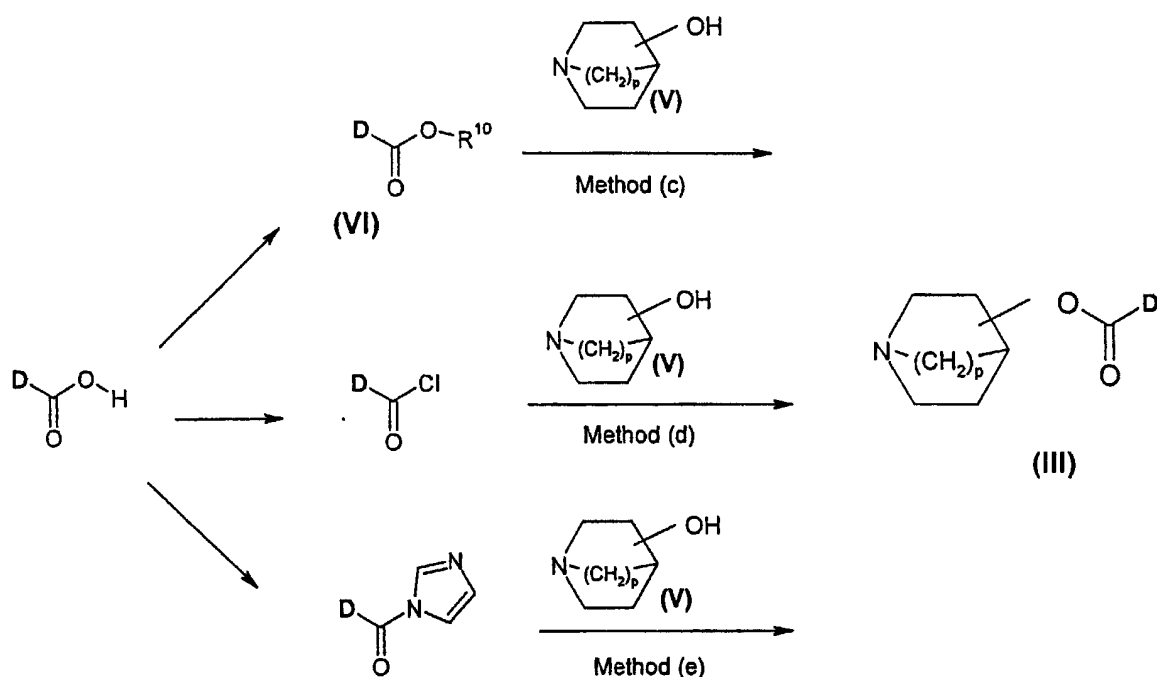
在式(II)中, W 表示任何适合的离去基团, 优选地如上述对于通式(I)的化合物所定义的基团 X^- 。当 W 是除了 X^- 之外的离去基团时, 式(I)的季铵盐通过按照标准方法的交换反应以用需要的阴离子 X^- 来替代阴离子 W 从方法(a)或(b)的产物进行制备。

非商购的通式(II)的那些化合物可以按照标准方法进行制备。例如, 其中 $\text{A} = -\text{O}-, -\text{S}-, -\text{NR}^3-$ 的式(II)的化合物的一些实例可以通过相应的醇、硫醇或胺衍生物, 或其钠或钾盐与通式 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}$ 的烷基化剂反应来获得, 其中 W 如上定义; 最优选地, W 是卤素原子, 且 Y 是卤素原子或磷酸酯。在其它实例中, 通式(II)的化合物可以通过本领域已知的方法合成自相应的通式(IV)的醇衍生物。



式(I)和(III)的化合物可以具有一个或多个不对称的碳。所有的可能立体异构体,单一异构体和异构体的混合物也包括在本发明的范围中。所述化合物的非对映异构体可以通过常规方法,例如通过色谱法或结晶法来进行分离。

式(III)的化合物可以通过如在下面路线所述并详述在实验部分中的三种不同的方法(c), (d),和(e)来进行制备。



在方法(c)中描述的式(VI)的化合物中, R^{10} 是低级烷基基团。

式(V)的下列化合物描述在文献中:

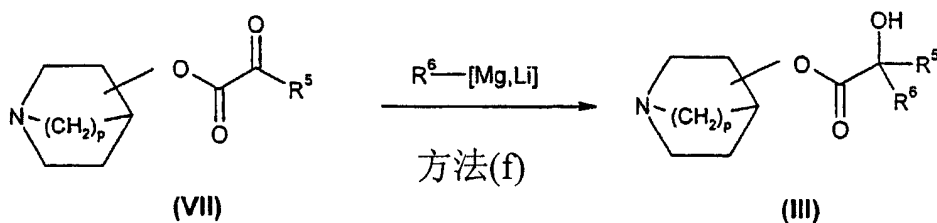
4-羟基-1-氮杂二环[2.2.1]庚烷, 描述于 WO 93/15080

4-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷, 描述于 Grob, C.A.等, *Helv. Chim. Acta* (1958), 41, 1184-1190

(3R)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷或(3S)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷, 描述于 Ringdahl, R. *Acta Pharm Suec.* (1979), 16, 281-283 并商购自 CU

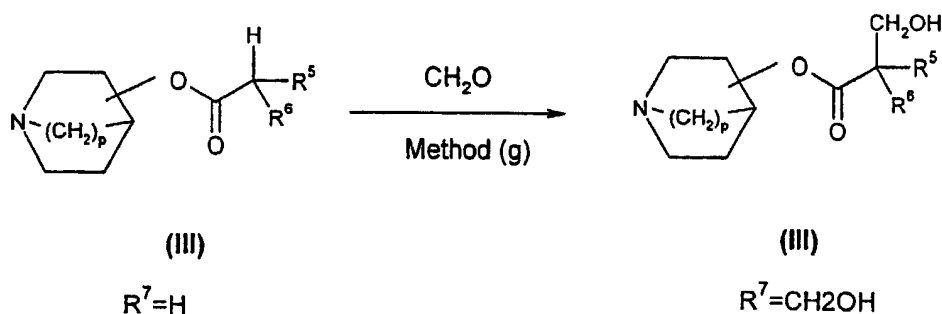
Chemie Uetikon GmbH.

如在如下路线中所述并且在实验部分详细描述(方法(f)), 通式(III)的一些化合物还可以通过与相应的有机金属衍生物反应, 制备自乙醛酸酯, 在所述通式(III)中, D 是式 i) 的基团, R^5 和 R^6 如上所述, 并且 R^7 是羟基基团。



式(VII)的化合物可以按照标准方法(c), (d)和(e)或如在 WO 01/04118 和 WO 92/04346 所述, 制备自相应的乙醛酸。

如在下面的路线中所述, 式(III)的化合物还可以通过在碱性条件下与甲醛反应(见方法(g), WO 93/06098 和 WO 02/053564), 制备自式(III)的相应化合物, 在所述式(III)中, R^7 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基团, 在所述式(III)中, R^7 是氢原子。



制备的化合物的结构通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 来证实。使用 Varian 300 MHz 仪器来记录 NMR, 并且将化学位移表示为来自内标四甲基硅烷的每百万的部分(δ)。在 Waters 仪器上用反相色谱法, 通过 HPLC 来测定它们的纯度。在 Hewlett Packard 仪器上, 通过电雾化电离质谱法来获得分子离子。

使用 PERKIN-ELMER 241 MC 旋光仪来测量旋光性。

下面的实施例意欲举例说明，但不限制已经在前面描述的实验方法。

方法(a)

实施例 37

(3R)-1-庚基-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

将 250 mg (0.75 mmol)的 9-羟基-9H-芴-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯(中间体 I-3)溶解在 4 ml 的乙腈和 6 ml 的 CHCl₃ 中。向该溶液中加入 0.59 ml (0.67 g, 3.75 mmol)的 1-溴代庚烷。在 N₂ 气氛下于室温搅拌 72 小时后，将溶剂蒸发。加入乙醚并且搅拌混合物。将获得的固体用乙醚洗涤数次并进行过滤。产量是 330 mg (85.5%)的标题化合物。

m.p.: 214.9-216.6°C

MS [M-Br]⁺: 434

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.88 (t, 3 H), 1.12-1.70 (m, 12 H), 1.70-1.93 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.96-3.18 (m, 3 H), 3.18-3.48 (m, 3 H), 3.77 (m, 1 H), 5.01 (m H), 6.84 (s, 1 H, OH), 7.34 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, 2 H).

实施例 39

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

将 0.5 g (0.0015 mol)的 9-羟基-9H-芴-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯(中间体 I-3)溶解在 10 ml 的乙腈和 15 ml 的 CHCl₃ 中。向该溶液加入 1.02 ml (1.37 g, 0.0075 mol) 的 1-溴代-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷并且于室温在 96 小时内搅拌所述混合物。此时后，新的部分(0.2 ml, 0.27 g, 0.0015 mol)的 1-溴代-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷加入，并且于室温在 24 小时以上内再对所述混合物进行搅拌。此时后，蒸发溶剂。加入乙醚并搅拌所述混合物以获得固体，提取溶剂并且加入更多的乙醚。将该方法重复数次以消除残余的烷基化剂。最终过滤混悬液并且用乙醚来洗涤获得的固体，将其进行干燥。产量是 610 mg (78.2%)的标题化合物。

m.p.:194°C

MS[M-Br]⁺: 438

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.30-3.60 (m, 9 H), 3.73 (m, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H, OH), 7.35 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.83 (d, 2 H).

实施例 43

(3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-吡吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

将 1.05 g (3 mmol)的 9-甲基-9H-吡吨-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯溶解于 15 ml 的 THF 中, 并加入 0.544 g (4.5 mmol)的 3-溴代丙-1-烯 (烯丙基溴)。在 4 小时期间, 回流所述混合物并且容许继续于室温搅拌 15 小时。在此时之后, 浓缩所述溶剂直到起始体积的 1/4 部分。加入乙醚并在 20 分钟内搅拌混合物以获得固体, 提取所述溶剂并加入更多的乙醚。将该方法重复数次以消除残余的烷基化剂。最终, 过滤所述混悬液并用乙醚洗涤获得的固体, 将其进行干燥。产量是 1.04 g(73.8%)的标题化合物。

m.p.:64.3-67.8°C

MS[M-Br]⁺: 390

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.35 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.73-1.91 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.15-3.45 (m, 3 H), 3.70-3.90 (m, 3 H), 5.03 (m, 1 H), 5.50-5.65 (m, 2 H), 5.86 (m, 1 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H).

方法(b)

实施例 29

(3R)-1-(6-氰基己基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

将 60 mg (0.17 mmol) 的 2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯溶解在 0.7 ml 的 DMSO 中。向该溶液中加入溶于 0.3 ml

DMSO 中的 161 mg (0.128 ml, 0.85 mmol) 的 7-溴代庚腈。于室温搅拌过夜后，用阳离子交换 Mega Bond Elut 柱体，通过固相提取纯化混合物，所述 Mega Bond Elut 柱体预先用 0.1M NaH_2PO_4 缓冲液在 pH=7.5 调节。将所述反应混合物施加到柱体上，首先用 2 ml 的 DMSO 洗涤，接着用 5 ml 的 CH_3CN 洗涤 3 次，漂洗去所有的原材料。用 5 ml 的在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CHCl}_3$ (2:1) 中的 0.03 M TFA 溶液洗脱铵的衍生物。用 300 mg 的聚(4-乙烯基吡啶)来中和该溶液，将其过滤并蒸发以干燥。产量是 19.1 mg (19.6%) 的标题化合物。

MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 459

方法(c)

可以通过酯化的标准方法从相应的羧酸来制备通式(VI)的甲酯衍生物或按照在文献: FR 2012964; Larsson, L.等, Acta Pharm, Suec.(1974), 11(3), 304-308; Nyberg, K.等, Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596; Cohen, V. I. 等, J. Pharm. Sciences (1992), 81, 326-329; WO 01/04118, WO 02/053564 及其参考文献中描述的方法来制备通式(VI)的甲酯衍生物。

中间体 I-1

2,2-二噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 1.67 g (0.007 mol) 的 2,2-二噻吩-2-基乙酸甲酯溶解在 40 ml 的甲苯中。向该溶液加入 1.04 g (0.0082 mol) 的 (3R)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷和 0.14 g (0.0035 mol) 的 HNa (60% 分散矿物油)。在 10 分钟内，回流所述混合物，并且在此时之后，当必须时，以持续移去馏出液，用新鲜甲苯来取代进行回流达 2 小时。用 2N 的盐酸提取冷却的混合物，用乙酸乙酯来洗涤水层，用 K_2CO_3 来进行碱化，并用 CHCl_3 来进行提取。用小体积的水来洗涤有机层，通过 Na_2SO_4 进行干燥并且进行蒸发。在硅胶上通过色谱法，用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.5 洗脱来纯化获得的油(2 g)。合并适合的级分并且将其蒸发以获得作为油形式的标题产物(0.82 g, 35%)。

该产物通过形成富马酸盐来进行固化。用在丙酮/二乙醚中的富马酸来处理获得的 0.43 g (0.00128 mol) 的油的部分(游离碱)以获得固体，将所述

固体用乙醚进行过滤和洗涤。产量是 0.44 g 的富马酸盐。

2,2-二噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯富马酸盐:

m.p.: 122°C

MS[M 游离碱+1]⁺: 334

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 2.62-2.98 (m, 5 H), 3.30 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H).

2,2-二噻吩-2-基乙酸甲酯按照在 F. Leonard; I. Ehranthal, J. Am. Chem. Soc, Vol 73, 2216-2218 页, (1951)中描述的方法, 通过 2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸甲酯的还原来进行制备。

中间体 I-2

2,2-二噻吩-2-基丙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 0.86 g (0.0034 mol)的 2,2-二噻吩-2-基丙酸甲酯溶于 25 ml 的甲苯中。向该溶液加入 0.51 g (0.004 mol)的(3R)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷和 0.055 g (0.0014 mol) 的 HNa (60% 分散的矿物油)。在 10 分钟内回流所述混合物, 并且在此时之后, 当必须时, 以持续移去馏出液, 用新鲜甲苯取代来进行回流达 1.5 小时。用 2N 的盐酸来提取冷却的混合物, 用乙酸乙酯来洗涤水层, 用 K₂CO₃ 来进行碱化, 用 CHCl₃ 进行提取。用小体积的水来洗涤有机层, 通过 Na₂SO₄ 进行干燥, 并且进行蒸发。产量是 1.11 g 的作为油形式的标题产物(94.07%)。

GC/MS[M]⁺: 347

通过形成草酸盐来固化该产物:用在丙酮/二乙醚中的草酸(0.065 g, 0.00072 mol)来处理 0.25 g 的游离碱(0.00072 mol)。获得的固体过滤和用乙醚进行洗涤。产量是 0.25 g (79.4%)。

2,2-二噻吩-2-基丙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯草酸盐:

m.p.: 126.7-128.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.61 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.19 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.95-3.28 (m, 4 H), 3.61 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 9.15 (br. s., 2 H).

2,2-二噻吩-2-基丙酸甲酯通过酯化标准方法从 2,2-二噻吩-2-基丙酸制备, 所述 2,2-二噻吩-2-基丙酸如在 M. Sy 等; Bull. Soc. Chim. Fr.; Vol 7, 2609-2611, (1957)所述进行制备。

中间体 I-3

9-羟基-9H-芴-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

将 1.0 g (0.0042 mol)的 9-羟基-9H-芴-9-羧酸甲酯溶于 25 ml 的甲苯中。向该溶液加入 0.67 g (0.0053 mol)的(3R)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷和 0.064 g (0.0016 mol) 的 HNa (60%在矿物油中的分散体)。将该混合物在 15 分钟内进行回流, 并且在此时后, 当必要时, 以持续移去馏出液, 用新鲜甲苯来取代进行回流达 1.5 小时。用 2N 的盐酸来提取冷却的混合物, 用二乙醚来洗涤水层, 用 K_2CO_3 进行碱化, 并且用 CHCl_3 进行提取。用水来洗涤有机层, 在 Na_2SO_4 上进行干燥并进行蒸发。用二乙醚来处理得到的固体并进行过滤。将获得的产物从用二异丙醚过滤和洗涤的 CHCl_3 /二异丙醚的混合物进行再结晶。产量是 0.75 g 的标题产物(53.2%)。

m. p.: 217°C

$\text{MS}[\text{M}+1]^+ : 336$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.00 (m, 2 H), 1.25-1.50 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 2.0-2.16 (m, 2 H), 2.37-2.56 (m, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 6.74 (br. s., 1 H, OH), 7.31 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.81 (m, 2 H).

9-羟基-9H-芴-9-羧酸甲酯使用酯化的标准方法来从 9-羟基-9H-芴-9-羧酸(可商购)进行制备。

式(III)的下列化合物也按照方法(c)来进行制备:

2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,

2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,
2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,
9-甲基-9H-芴-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,
9-甲基-9H-咕吨-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,
9-羟基-9H-咕吨-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,
2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯,
(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯 和
(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯
(后两种化合物也通过方法(f)进行制备)。

方法(d)

中间体 I-4

10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯
的制备

将 2.15 g 的 10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酸(9.0 mmol)溶于 40 ml 的 CHCl_3 (无乙醇)。将该溶液于 0°C 冷却, 并加入 0.86 ml 的草酰氯(9.9 mmols)和一滴 DMF。搅拌所述混合物并且容许加温到室温。在该温度上 1 小时后, 蒸发所述溶剂, 将所述残余物溶解于 CHCl_3 并再次蒸发。将该步骤重复两次。将获得的油溶于 20 ml 的甲苯, 并且加入 1.26 g (9.9 mmol) 的 (3R)-3-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷在 40 ml 的热甲苯中的溶液。将反应混合物回流达 2 小时。冷却后, 用 2N 的盐酸提取所述混合物。用 K_2CO_3 来碱化水层并用 CHCl_3 进行提取。在 Na_2SO_4 上来干燥有机层并且蒸发以干燥。通过柱色谱法(硅胶, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$, 95:5:0.5)来纯化所述残余物。产量是 1.5 g (48%)的标题产物。

m.p.: 112-113°C

CG/MS $[\text{M}]^+$: 347

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10-1.35 (m, 2 H), 1.40-1.52 (m, 1 H), 1.52-1.68 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.40-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.77 (m, 3 H), 2.83-2.96 (m, 2 H), 3.07-3.19 (m, 1 H), 3.25-3.40 (m, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 7.10-7.30 (m, 8 H).

10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酸如在 Kumazawa T. 等, J. Med. Chem., (1994), 37, 804-810 中所述进行制备。

式(III)的下列化合物还按照方法(d)从相应的羧酸: 9H-吡吨-9-羧酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯进行制备。

方法(e)

中间体 I-5

(2R)-2-环己基-2-羟基-2-苯乙酸 1-氮杂二环[2.2.2]辛 4-基酯的制备

将 660 mg (0.00282 mol)的(2R)-2-环己基-2-羟基-2-苯乙酸(如在 WO 02/053564 中所述获得)溶于 9 ml 的 DMF 中。将该溶液于室温进行搅拌并且加入 548 mg (0.00338 mol)的 1,1'-羰二咪唑。在形成咪唑酰胺(imidazolide)后,通过 TLC (CHCl₃/MeOH/AcOH 70:30:2)来监测反应。1 小时后,反应完成。将反应混合物冷却到 0℃并且加入 394 mg (0.0031 mol)的 4-羟基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷和 104 mg (0.00259 mol)的 HNa (60% 在矿物油中的分散体)。于室温搅拌 44 小时后,用水来处理反应混合物,并且用二乙醚提取三次。合并所述有机层,用盐水洗涤,并通过无水硫酸镁进行干燥。蒸发溶剂并且通过硅胶柱色谱法,用 CHCl₃ 至 CHCl₃/MeOH 15:1 洗脱来纯化所述残余物。产量是 300 mg (31%)的标题产物。

$[\alpha]_D^{22} = -27.6^\circ (c=1, \text{CHCl}_3)$

MS:[M+1]⁺: 344

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.0-1.55 (m, 7H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 6H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 6H), 3.60-3.80 (bs, 1H, OH), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.57-7.67 (m, 2H).

方法(f)

中间体 I-6

2-羟基-2,3-二苯丙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯的制备

在 N₂ 气氛下,于 -70℃,将苄基氯化镁,0.00386 mol(1.93 ml 的在 THF 中的溶液 2M)加入 1 g (0.00385 mol) 2-氧代-2-苯乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]

辛-3-基酯溶于 8 ml 的 THF 的溶液中。在该温度下, 将所述混合物搅拌 10 分钟, 接着升温到室温并用 4 ml 更多的 THF 稀释。1 小时后, 用 10% K_2CO_3 的溶液处理所述反应混合物, 并将其用乙酸乙酯提取 2 次。合并所述有机相, 并且通过 Na_2SO_4 进行干燥。在去除溶剂后, 在 HCl 2N 和二乙醚之间分配获得的油。用 K_2CO_3 来碱化水相并且用 $CHCl_3$ 提取。用水洗涤有机溶液, 在 Na_2SO_4 上进行干燥, 蒸发所述溶剂以产生 1.2 g 的油。

从 2 g (0.0077 mol) 2-氧代-2-苯乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯和 0.0077 mol 的苄基氯化氯(3.85 ml 的在 THF 中的溶液 2M)开始重复该反应过程, 以获得 2.91 g 的最终油。

通过柱色谱法(硅胶), 用 $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 99:1:0.1 $\rightarrow$ 95:5:0.5 洗脱来纯化总量的产物(4.11 g)。合并适合的级分以得到 1.86 g 的作为非对映异构体 I-6a 和 I-6b 的固体混合物的纯产物, 将其通过使用二乙醚/二异丙醚的浸渍作用来进行分离。

中间体 I-6a

(2*)-2-羟基-2,3-二苯丙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯(非对映异构体 1, 获得的第一个非对映异构体)的制备

用二乙醚/二异丙醚的混合物处理的 1.86 g 的非对映异构体(I-6)的混合物, 并将其过滤以得到鉴定为纯的非对映异构体的固体。

产量是 0.87 g (42.6%基于单一异构体)

m.p.: 132°C。

MS[M+1]⁺: 352

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.30-1.60 (m, 2 H), 1.60-1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 2.20-2.35 (m, 1 H), 2.50-2.90 (m, 4 H), 3.0-3.15 (m, 1 H), 3.25 and 3.60 (dd, 2 H), 3.70 (br.s., 1 H, OH), 4.70-4.80 (m, 1 H), 7.15-7.45 (m, 8 H), 7.65-7.75 (m, 2 H).

中间体 I-6b

(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯(非对映异构体 2, 获得的第二种非对映异构体)的制备

将第一种非对映异构体的滤液的母液浓缩在第二种非对映异构体中。
在蒸发溶剂后，用二乙醚来处理 0.55 g 的残余物，并将其过滤以得到被鉴定为纯的第二种非对映异构体的固体。

产量是 0.23 g (11.2%基于单一异构体)，

m. p.: 107 C.

MS[M+1]⁺: 352

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.20-1.35 (m, 1 H), 1.35-1.55 (m, 2 H), 1.55-1.70 (m, 1 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.55-2.90 (m, 5 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 3.25 and 3.60 (dd, 2 H), 3.80 (br.s., 1 H, OH), 4.65-4.80 (m, 1 H), 7.20-7.50 (m, 8 H), 7.65-7.75 (m, 2 H).

((*)：未确定的构型，可以获得的上述化合物的(2R) -或(2S)-异构体的任一 2-氧代-2-苯基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯如在 WO 92/04346 中所述进行制备。

式(III)的下列化合物也按照方法(f)进行制备：

(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯，
(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯
(化合物还按照方法(c)进行制备)和 2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酸(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基酯。

式 D-C(O)OH 的其它羧酸，其制备(或它们的衍生物甲酯、氯化物或咪唑酰胺的合成)尚未在方法(c), (d), (e)中进行描述，并且是不可商购的，它们可以如下列参考文献中所述进行制备：

FR 2012964

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

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

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

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

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

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

Rigaudy J. 等; Bull. Soc. Chim. France, (1959), 638-43.
Ueda I. 等 ; Bull. Chem. Soc. Jpn; (1975), 48 (8), 2306-2309.
E.L. May 等; J. Am. Chem. Soc., (1948), 70, 1077-9.
G. W. Moersch 等; Synthesis, (1971), 647-648;
A. Waldemar 等; J. Org. Chem., (1977), Vol 42(1), 38-40.
WO 01/04118 和 WO 02/053564.

还包括在本发明的范围中的是药物组合物, 所述药物组合物包括, 作为活性成分的, 通式(I)的至少一种奎宁环衍生物, 与药用载体或稀释剂。优选地, 所述组合物以适合于口服施用的形式组成。

与一种或多种活性化合物混合以形成本发明的组合物的药用载体或稀释剂本身是众所周知的并且所用的实际的赋形剂特别取决于所述组合物的意欲施用的方法。

本发明的组合物优选地适合于口服施用。在该情形中, 用于口服施用的组合物可以采取片剂, 薄膜包被的片剂, 液体吸入剂, 粉末吸入剂和吸入气溶胶的形式; 所有的包含本发明的一种或多种化合物; 这些制剂可以通过本领域众所周知的方法来进行制备。

可以用在组合物的制备中的稀释剂包括与活性成分相容的那些液体和固体稀释剂, 如果需要, 还包括着色剂或芳香剂。片剂或薄膜包被的片剂可以方便地包含 1 到 500 mg, 优选地 5 到 300 mg 的活性成分。所述吸入剂组合物可以包含 1 μ g 到 1,000 μ g, 优选地 10 μ g 到 800 μ g 的活性成分。在人类治疗中, 通式(I)的化合物的剂量取决于需要的效果和治疗的时间; 成年人的剂量通常是, 作为片剂的每天 3 mg 到 300 mg 之间和作为吸入剂组合物的每天 10 μ g 到 800 μ g 之间。

药理学作用

如在下面所描述, 获得关于人毒蕈碱性受体结合和对豚鼠的支气管痉挛的测试的结果。

人毒蕈碱性受体研究

按照 Waelbroek 等(1990), *Mol. Pharmacol.*, 38: 267-273 来进行 [3H]-NMS 与人毒蕈碱性受体的结合。于 25℃ 进行测定。使用来自稳定转染的中国仓鼠卵巢-K1 细胞(CHO)的膜制剂, 所述中国仓鼠卵巢-K1 细胞表达人毒蕈碱性受体 M3 的基因。

对于 IC₅₀ 的测定, 对于 M3 亚型, 将膜制剂悬浮在 DPBS 中到终浓度 89 µg/ml。与含氟化合物一起温育膜混悬液达 60 分钟。温育后, 通过过滤来分离所述膜级分并且测定结合的放射性。通过添加 10⁻⁴ M 的阿托品来测定非特异性结合。重复测定至少 6 个浓度以产生各自的替代曲线。

我们的结果显示本发明的化合物对于毒蕈碱性 M3 受体, 优选地人毒蕈碱性受体具有高亲和性。本发明的优选化合物对于 M3 受体具有小于 50, 优选地小于 25, 更优选地小于 15, 最优选地小于 10, 8 或 5 的 IC₅₀ (nM) 值。

关于对豚鼠中的支气管痉挛的测试

按照 H. Konzett 和 F. Rössler (1940), *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 195: 71-74 来进行研究。通过对雄性豚鼠(Dunkin-Hartley)的麻醉通气来进行待测试的试剂的水溶液的雾化和吸入。在药物施用之前和之后来测定对静脉内乙酰胆碱激发的支气管反应, 并且将在数个时间点的肺抵抗(pulmonary resistance)的变化表示为支气管痉挛抑制的百分比。

本发明的化合物以高效和作用的长延续时间来抑制对于乙酰胆碱的支气管痉挛反应。

从上述结果, 本领域的一个普通技术人员可以容易地理解本发明的化合物具有优良的抗毒蕈碱性活性(M3), 并且因此有效用于与毒蕈碱性 M3 受体有关的疾病的治疗, 所述疾病包括呼吸疾病诸如慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎、支气管反应过度、哮喘、咳嗽和鼻炎; 泌尿科疾病诸如尿失禁、频尿、神经源性或不稳定的膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎; 胃肠疾病诸如应激性肠综合征、痉挛性结肠炎、憩室炎和消化性溃疡生成; 和心血管疾病诸如迷走神经诱导的窦性心动过缓。

本发明还提供式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药用组合物, 以用在通过特别是用于治疗呼吸、泌尿科或胃肠疾病或病症的疗法来治疗人或

动物体的方法。

本发明还提供将式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药用组合物用作制备治疗呼吸、泌尿科或胃肠疾病或病症中的药物的应用。

此外,可以将式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的药物组合物用在治疗呼吸、泌尿科或胃肠疾病或病症的方法中,所述方法包括向需要这种治疗的人或动物患者施用有效的、非毒性量的式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物。

此外,可以将式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的药物组合物与其它在这些疾病的治疗中有效的药物组合。式(I)的化合物可以,例如组合以 β_2 激动剂、类固醇、抗过敏药、磷酸二酯酶 IV 抑制剂和/或白三烯 D4 (LTD4) 抑制剂,以用于同时、分别或顺序用在呼吸疾病的治疗中。

式(I)的化合物的实施例

实施例 1

(3R)-1-烯丙基-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物
标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-1 合成。最终步骤的产率是 310 mg, 90.9%.

MS[M-Br]⁺: 374

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-2.07 (m, 4 H), 2.28 (m, 1 H), 3.07-3.56 (m, 5 H), 3.78-3.99 (m, 3 H), 5.19 (m, 1 H), 5.52-5.68 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H).

实施例 2

(3R)-3-(2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 并从中间体 I-1 合成。最终步骤的产率是 270 mg, 72.9%.

m. p.: 163.5-165.1°C

MS[M-Br]⁺ : 416

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.73-2.03 (m, 4 H), 2.20-2.43 (m, 3 H), 3.05-3.46 (m, 6 H), 3.52 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H).

实施例 3

(3R)-1-烯丙基-3-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-2 合成。最终步骤的产率是 260 mg, 77.2%.

m. p.: 156-158°C

MS[M-Br]⁺: 388

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.65 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.25-3.52 (m, 4 H), 3.82-4.05 (m, 3 H), 5.20 (m, 1 H), 5.53-5.67 (m, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H).

实施例 4

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(2,2-二噻吩-2-基丙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-2 合成。最终步骤的产率是 380 mg, 100%.

m. p.: 130-131°C

MS[M-Br]⁺: 430

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.57-1.82 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.22-2.42 (m, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 3.25-3.42 (m, 3 H), 3.48 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H).

实施例 5

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-异丙基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 21.6 mg, 25.2%。

MS[M-CF₃COO]⁺:392

实施例 6

(3R)-1-环丙基甲基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 5.5 mg, 6.2%。

MS [M-CF₃COO]⁺:404

实施例 7

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-异丁基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷
三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 25.0 mg, 28.3%。

MS[M-CF₃COO]⁺:406

实施例 8

(3R)-1-庚基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴
化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 490 mg, 66.6%。

m.p.:134°C

MS[M-Br]⁺:448

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86 (t, 3 H), 1.16-1.32 (m, 8 H), 1.60 (m, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 3.32-3.48 (m, 2 H), 3.48-3.80 (m, 5 H), 4.24 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.98 (s, 1 H, OH), 6.95 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.22-7.28 (m, 3 H).

实施例 9

(3R)-1-环己基甲基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-偶氮二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 23.4 mg, 24.6%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 446

实施例 10

(3R)-1-(3-环己基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 12.6 mg, 12.6%.

MS $[M-CF_3COO]^+$:474

实施例 11

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷
溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 400 mg, 70.0%.

m.p.:176°C

MS $[M-Br]^+$:390

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 1.77 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.20-3.52 (m, 4 H), 3.81-4.01 (m, 3 H), 5.24 (m, 1 H), 5.53-5.68 (m, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H, OH), 7.53 (m, 2 H).

实施例 12

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 260 mg, 36.0%.

m.p.: 199°C

MS $[M-Br]^+$:432

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58 (s, 3 H), 1.64 (m, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.26-2.47 (m, 3 H), 3.22-3.45 (m, 2 H), 3.45-3.82 (m, 5 H), 4.23 (m, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H, OH), 6.93 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.24 (m, 3 H).

实施例 13

(3R)-1-(3,7-二甲基辛-(E)-2,6-二烯基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 14.5 mg, 14.2%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 486

实施例 14

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 合成。最终步骤的产率是 16.6 mg, 19.3%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 394

实施例 15

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-羟基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 16.0 mg, 18.0%。

MS [M-CF₃COO]⁺:408

实施例 16

(3R)-1-(4-羟基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 6.5 mg, 7.1%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 422

实施例 17

(3R)-1-(2-乙氧基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 220 mg, 31.0%。

m.p.:155°C

MS[M-Br]⁺:422

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15 (t, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 3.49 (q, 2 H), 3.54-3.96 (m, 8 H), 4.06 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 5.73 (s, 1 H, OH), 6.97 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.22-7.33 (m, 3 H).

实施例 18

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷氯化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 580 mg, 14.0%。

m. p.: 156°C

MS $[\text{M-Cl}]^+$: 438

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.72 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 3.10-3.70 (m, 11 H), 3.79 (m, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 7.51 (m, 3 H).

实施例 19

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 进行合成。最终步骤的产率是 260 mg, 35.0%。

MS $[\text{M-Br}]^+$: 452

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.87 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 2.44 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.48 (m, 2 H), 3.54-3.96 (m, 10 H), 3.98-4.08 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 6.0 (b.s., 1 H, OH), 6.97 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3 H).

实施例 20

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-环氧乙烷基甲基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 240 mg, 35.0%。

MS $[\text{M-Br}]^+$: 406

实施例 21

(3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 15.7 mg, 16.4%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 450

实施例 22

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-{2-[2-(2-羟基乙氧基)-乙氧基]乙基}-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 7.9 mg, 7.8%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 482

实施例 23

(3R)-1-(3-[1,3]二氧戊环-2-基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 17.1 mg, 17.4%。

MS [M-CF₃COO]⁺: 464

实施例 24

(3R)-1-(3-乙氧基羰基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基-乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 15.1 mg, 15.4%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 464

实施例 25

(3R)-1-(4-乙氧基羰基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二

环[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 15.0 mg, 14.9%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 478

实施例 26

(3R)-1-(4-乙酰氧基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 10.7 mg, 10.9%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 464

实施例 27

(3R)-1-(3-氰基丙基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 14.0 mg, 15.5%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 417

实施例 28

(3R)-1-(4-氰基丁基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 16.2 mg, 17.5%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 431

实施例 29

(3R)-1-(6-氰基己基)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 19.1 mg, 19.6%。

MS[M-CF₃COO]⁺: 459

实施例 30

(3R)-3-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷三氟乙酸盐

标题化合物按照方法 c 和 b 进行合成。最终步骤的产率是 18.4 mg, 18.8%。

MS[M-CF₃COO]⁺:460

实施例 31

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2-苯基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 作为非对映异构体的混合物进行合成。最终步骤的产率是 350 mg, 50.0%。

m.p.:170°C

MS[M-Br]⁺:384

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: (非对映异构体的混合物) 1.46-1.79 (m, 2 H), 1.81-2.02(m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 3.17-3.46(m, 4 H), 3.80-4.0 (m, 3 H), 5.23 (m, 1 H), 5.53-5.67(m, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H, OH), 7.29-7.42(m, 3 H), 7.42-7.49(m, 2 H), 7.53 (m, 1 H)。

实施例 32

(3R)-1-烯丙基-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-苯基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]
辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 作为非对映异构体的混合物进行合成。最终步骤的产率是 120 mg, 88.8%。

MS [M-Br]⁺:368

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : (非对映异构体的混合物) 1.45-1.80 (m, 2 H), 1.80-2.03 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 2.95-3.24 (m, 2 H), 3.24-3.47 (m, 3 H), 3.75-3.98 (m, 3 H), 5.20 (m, 1 H), 5.52-5.67 (m, 2 H), 5.96 (m, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H, OH), 7.31-7.45 (m, 3 H), 7.48 (m, 2

H), 7.68 (m, 1 H).

实施例 33

(3R)-1-烯丙基-3-(2-呋喃-2-基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 作为非对映异构体的混合物进行合成。最终步骤的产率是 170 mg, 62.9%。

MS[M-Br]⁺:374

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: (非对映异构体的混合物) 1.58-1.83 (m, 2 H), 1.83-2.06 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.25-3.54 (m, 3H), 3.78-4.02 (m, 3 H), 5.22 (m, 1 H), 5.52-5.68 (m, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 6.33 (dd, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.69 (m, 1 H)。

实施例 34

(3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 进行合成。最终步骤的产率是 180 mg, 88.2%。

m.p.:75.2-76.8°C

MS[M-Br]⁺:374

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.54 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.16-3.47 (m, 4 H), 3.79 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 5.52-5.66 (m, 2 H), 5.93 (m, 1 H), 7.30-7.50 (m, 4 H), 7.64 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.90 (d, 2 H).

实施例 35

(3R)-1-烯丙基-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-3 合成。最终步骤的产率是 550 mg, 80.3%。

m. p.:260°C

MS[M-Br]⁺:376

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.40 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 3.17-3.41 (m, 3 H), 3.70-3.94 (m, 3 H), 5.03 (m, 1 H), 5.50-5.68 (m, 2 H), 5.90 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H, OH), 7.35 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.83 (d, 2 H).

实施例 36

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-3 合成。最终步骤的产率是 490 mg, 65.5%.

m. p.:192.4-193.1°C

MS[M-Br]⁺:418

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.40 (m, 1 H), 1.55-1.72 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.76 (m, 1 H), 2.98-3.16 (m, 3 H), 3.18-3.45 (m, 3 H), 3.79 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H, OH), 7.33 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.82 (d, 2 H).

实施例 37

(3R)-1-庚基-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-3 合成。最终步骤的产率是 330 mg, 85.5%.

m.p.: 214.9-216.6°C

MS[M-Br]⁺: 434

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.88 (t, 3 H), 1.12-1.70 (m, 12 H), 1.70-1.93 (m, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.96-3.18 (m, 3 H), 3.18-3.48 (m, 3 H), 3.77 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H, OH), 7.34 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, 2 H).

实施例 38

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-环氧乙烷基甲基-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-3 合成。最终步骤的产率是 270 mg, 38.0%。

MS[M-Br]⁺: 392

实施例 39

(3R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-3 合成。最终步骤的产率是 610 mg, 78.2%。

m. p.: 194°C

MS[M-Br]⁺: 438

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.30-3.60 (m, 9 H), 3.73 (m, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H, OH), 7.35 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.83 (d, 2 H).

实施例 40

(3R)-1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基乙基)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c, 从中间体 I-3 合成。最终步骤的产率是 660 mg, 85.7%。

m.p.: 62°C

MS[M-Br]⁺: 436

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.43 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.71-2.15 (m, 5 H), 2.86 (m, 1 H), 3.0-3.64 (m, 8 H), 3.74-3.97 (m, 3 H), 4.89 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 7.82 (d, 2 H).

实施例 41

(3R)-1-烯丙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 d 和 a 合成。最终步骤的产率是 170 mg, 51.5 %。

m. p.: 57°C

MS [M-Br]⁺: 376

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.63-2.00 (m, 4 H), 2.17 (m, 1 H), 3.06-3.56 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 5.50-5.70 (m, 2 H), 5.94 (m, 1 H), 7.20 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H).

实施例 42

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 d 和 a 进行合成。最终步骤的产率是 270 mg, 72.9%。

m. p.: 225°C

MS [M-Br]⁺: 418

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-2.0 (m, 4 H), 1.64 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 3.10-3.46 (m, 6 H), 3.53 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.93-5.08 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 7.19 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H).

实施例 43

(3R)-1-烯丙基-3-(9-甲基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 1.04 g, 73.8%。

m. p.: 64.3-67.8°C

MS[M-Br]⁺: 390

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.35 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.73-1.91 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.15-3.45 (m, 3 H), 3.70-3.90 (m, 3 H), 5.03 (m, 1 H), 5.50-5.65 (m, 2 H), 5.86 (m, 1 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 7.35 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H).

实施例 44

(3R)-1-烯丙基-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 270 mg, 67.5%。

m. p.: 232°C

MS[M-Br]⁺: 392

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.29 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.70-1.94 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 3.13-3.42 (m, 3 H), 3.64-3.87 (m, 3 H), 5.02 (m, 1 H), 5.47-5.65 (m, 2 H), 5.81 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H, OH), 7.25 (m, 4 H), 7.44 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H).

实施例 45

(3R)-1-(3-羟基丙基)-3-(9-羟基-9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 进行合成。最终步骤的产率是 315 mg, 90.5%.

m.p.: 87.6-89.1°C

MS[M-Br]⁺: 410

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.28 (m, 1 H), 1.50-1.95 (m, 5 H), 2.05 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.10-3.50 (m, 7 H), 3.73 (m, 1 H), 4.76 (t, 1 H, OH), 5.0 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H, OH), 7.18-7.30 (m, 4 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.60-7.70 (m, 2 H).

实施例 46

(3R)-1-烯丙基-3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 d, 从中间体 I-4 进行合成。最终步骤的产率是 260 mg, 95.6%。

m. p.: 219.5-220.3°C

MS[M-Br]⁺: 388

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 2.20 (m, 1 H), 2.79-2.94 (m, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 3.11-3.31 (m, 2 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 3.52-3.75 (m, 3 H), 4.06-4.39 (m, 3 H), 5.10 (m, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 5.57-5.87 (m, 3 H), 7.16 (m, 6 H), 7.39 (m, 2 H).

实施例 47

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 d, 从中间体 I-4 合成。最终步骤的产率是 290 mg, 97.9 %。

m. p.: 216 °C

MS[M-Br] $^+$: 430

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.81 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 2.18-2.35 (m, 3 H), 2.75-2.98 (m, 3 H), 3.11-3.46 (m, 5 H), 3.54-3.76 (m, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 7.19 (m, 6 H), 7.36 (m, 2 H).

实施例 48

(3R)-1-烯丙基-3-[(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物 (非对映异构体 1)

标题化合物按照方法 f, 从中间体 I-6a 合成。最终步骤的产率是 250 mg, 75.7%。

m. p.: 180 °C

MS[M-Br] $^+$: 392

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.72 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 3.18-3.52 (m, 5 H), 3.74 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 5.49-5.64 (m, 2 H), 5.90 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H, OH), 7.14 (m, 5 H), 7.23-7.40 (m, 3 H), 7.53 (m, 2 H).

(*) 未确定的构型

实施例 49

(3R)-3-[(2*)-2-羟基-2,3-二苯基丙酰氧基]-1-(4-甲基戊-3-烯基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物 (非对映异构体 1)

标题化合物按照方法 f, 从中间体 I-6a 合成。最终步骤的产率是 280 mg, 77.7%。

m. p.: 224°C

MS[M-Br]⁺: 434

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.61 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.63-1.75 (m, 2 H), 1.75-2.00 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.99-3.20 (m, 4 H), 3.20-3.50 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H, OH), 7.14 (m, 5 H), 7.23-7.39 (m, 3 H), 7.54 (m, 2 H).

(*) 未确定的构型

实施例 50

(3R)-1-烯丙基-3-(2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a, 作为非对映异构体的混合物进行合成。最终步骤的产率是 210 mg, 61.8%。

m. p.: 62.6-63.9°C

MS[M-Br]⁺: 348

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : (非对映异构体的混合物) 1.68-2.05 (m, 4 H), 2.26 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.08-3.53 (m, 5 H), 3.74-4.00 (m, 3 H), 5.02-5.21 (m, 3 H), 5.51-5.67 (m, 2 H), 5.78 (m, 1H), 5.97 (m, 1 H), 6.49 (d, 1H, OH), 7.01 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.48 (m, 1 H)

实施例 51

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-(2-羟基-2-噻吩-2-基戊-4-烯酰氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题混合物按照方法 c 和 a, 作为非对映异构体的混合物进行合成。最终步骤的产率是 290 mg, 78.4 %。

m. p.: 56.2-57.9°C

MS $[M-Br]^+$: 390

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: (非对映异构体的混合物) 1.52-2.06 (m, 4 H), 1.63 (d, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.16-2.43 (m, 3 H), 2.78 (dd, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.07-3.59 (m, 7 H), 3.88 (m, 1 H), 4.92-5.23 (m, 4 H), 5.78 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H, OH), 7.01 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H).

实施例 52

(3R)-1-烯丙基-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。最终步骤的产率是 180 mg, 78.3%。

m. p.: 68.2-70.1°C

MS $[M-Br]^+$: 376

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.26-1.66 (m, 8 H), 1.78-2.08 (m, 4 H), 2.30 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.20-3.58 (m, 4 H), 3.78-4.03 (m, 3 H), 5.15 (m, 1 H), 5.52-5.68 (m, 2 H), 5.97 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H, OH), 7.01 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H).

实施例 53

(3R)-1-(4-甲基戊-3-烯基)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。最终步骤的产率是 290 mg, 71.7%。

m.p.: 84°C

MS $[M-Br]^+$: 418

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.19-1.76 (m, 8 H), 1.63 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.77-2.05 (m, 4 H), 2.20-2.42 (m, 3 H), 2.81 (m, 1 H), 3.11-3.24 (m, 3 H), 3.24-3.61 (m, 4 H), 3.89 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 6.19 (s, 1 H, OH), 7.00 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H).

实施例 54

(3R)-1-烯丙基-3-[(2R)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-氮鎓二环
[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 c 和 a 合成。最终步骤的产率是 230 mg, 85.2%。

m. p.: 65.3-66.0°C

MS[M-Br]⁺:376

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:(非对映异构体的混合物(3R, 2R): (3R, 2S) 72:28) 1.30-1.66 (m, 8 H), 1.67-2.05 (m, 4H), 2.23 和 2.30 (m, 1 H), 2.83 (m, 1H), 3.06-3.55 (m, 5 H), 3.74-4.03(m, 3H), 5.14 (m, 1H), 5.53-5.68 (m, 2 H), 5.99 (m,1H), 6.18 和 6.19 (s, 1H, OH), 7.00 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.44 (m,1 H).

实施例 55

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(2-羟基乙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。粗制混合物通过反相色谱法用水洗脱产物来进行纯化。最终步骤的产率是 148 mg, 66%。

MS[M-Br]⁺:380

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25-1.99 (m, 12H), 2.29 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 7H), 5.13 (m, 1H), 5.29-5.32 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.98-7.01 (dd, 1H), 7.13-7.15 (dd, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H)

实施例 56

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(3-羟基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。粗制混合物通过反相色谱法用水洗脱产物来进行纯化。最终步骤的产率是 145 mg, 53%。

MS[M-Br]⁺:394

实施例 57

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(4-羟基丁基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。粗制混合物通过反相色谱法用水洗脱产物来进行纯化。最终步骤的产率是 40 mg, 20%。

MS[M-Br]⁺: 408

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25-1.93 (m, 18H), 2.29 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.08-3.48 (m, 5H), 3.75-3.90 (m, 1H), 4.61-4.64 (tm 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.99-7.02 (t, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.43-7.45 (d, 1H)

实施例 58

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。粗制混合物通过反相色谱法用水洗脱产物来进行纯化。最终步骤的产率是 110 mg, 37%。

MS[M-Br]⁺: 424

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.10-1.53 (m, 14H), 1.82-2.04 (m, 3H), 2.17-2.37 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 1H), 3.23-3.51 (m, 5H), 3.79-3.95 (m, 2H), 4.67-4.71 (t, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.99-7.01 (dd, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.42-7.44 (dd, 1H)

实施例 59

(3R)-3-[(2S)-2-环戊基-2-羟基-2-噻吩-2-基乙酰氧基]-1-(6-羟基己基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物

标题化合物按照方法 f 和 a 进行合成。粗制混合物通过反相色谱法用水洗脱产物来进行纯化。最终步骤的产率是 90 mg, 35%。

MS[M-Br]⁺: 436

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.20-2.00 (m, 20H), 2.28 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.10-3.50 (m, 9H), 3.81 (m, 1H), 4.38-4.41 (t, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.69-7.02 (t, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H)

下面的实施例举例说明按照本发明的药物组合物和用于它们的制备的方法。

实施例 60

药物组合物的制备: 片剂

制剂:

本发明的化合物:	5.0 mg
乳糖:	113.6 mg
微晶纤维素	28.4 mg
轻硅酸酐	1.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

使用混合机械, 将 15 g 的本发明化合物与 340.8 g 的乳糖和 85.2 g 的微晶纤维素混合。使用滚柱式压实机将所述混合物进行压缩模塑以得到薄片样压缩材料。使用锤磨机来研磨薄片样压缩材料, 并且通过 20 网眼筛来筛选研磨成粉的材料。将 4.5 g 份的轻硅酸酐和 4.5 g 的硬脂酸镁加入筛选过的材料并进行混合。使机械装备有直径为 7.5 mm 的冲模/冲床系统来将混合的产物形成片剂, 由此获得每个具有 150 mg 重量的 3,000 个片剂。

实施例 61

药物组合物的制备: 包被的片剂

制剂:

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 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
纯化的滑石粉	0.7 mg

使用流化床造粒机, 将 15 g 的本发明的化合物混合以 285.6 g 的乳糖

和 122.4 g 的玉米淀粉。分别地，将 22.5 g 的聚乙烯吡咯烷酮溶解在 127.5 的水中以制备结合溶液。使用流化床造粒机，将结合溶液喷雾在上述混合物中以得到颗粒。将 4.5 g 份的硬脂酸镁加入获得的颗粒中并进行混合。使机械装备有 6.5 mm 直径的冲模/冲床两面凹的系统来将获得的混合物形成片剂，由此获得 3,000 个片剂，每个重量为 150 mg。

分别地，通过将 6.9 g 的羟丙基甲基纤维素 2910，1.2 g 的聚乙二醇 6000，3.3 g 的二氧化钛和 2.1 g 的纯化的滑石粉悬浮在 72.6 g 的水中来制备涂布溶液。使用 High Coated，用涂布溶液来涂布上述制备的 3,000 个片剂以得到薄膜包被的片剂，每个具有 154.5 mg 的重量。

实施例 62

药物组合物的制备：液体吸入剂

制剂：

本发明的化合物 400 μ g

生理盐水 1 ml

将 40 mg 份的本发明化合物溶解在 90 ml 的生理盐水中，并且用相同的盐水溶液将所述溶液调整为总体积 100 ml，将 1 ml 部分分配为 1 ml 容量的安瓿，并接着在 115°C 灭菌 30 分钟以得到液体吸入剂。

实施例 63

药物组合物的制备：粉末吸入剂

制剂：

本发明的化合物 200 μ g

乳糖 4,000 μ g

将 20 g 份的本发明的化合物均一地混合以 400 g 的乳糖，并将 200 mg 份的混合物包装在专用于产生粉末吸入剂的粉末吸入器中。

实施例 64

药物组合物的制备：吸入气溶胶。

制剂：

本发明的化合物	200 μg
脱水(无水)乙醇 USP	8,400 μg
1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134A)	46,810 μg

通过将 0.0480 g 的本发明化合物溶解在 2.0160 g 的乙醇中，来制备活性成分浓缩物。将所述浓缩物加入适合的填充装置中。将活性成分浓缩物分配于气溶胶容器中，用氮气或 HFC-134A 蒸汽来清洗容器的前部空间(清洗成分不应该包含超过 1 ppm 的氧气)并且用阀密封。接着，将 11.2344 g 的 HFC-134A 推进剂压缩填充到密封的容器中。