

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01804936.2

C07D 453/02 (2006.01)
C07D 453/06 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100345847C

[22] 申请日 2001.2.15 [21] 申请号 01804936.2

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 18 [33] SE [31] 0000540 - 5

[86] 国际申请 PCT/SE2001/000329 2001. 2. 15

[87] 国际公布 WO2001/060821 英 2001. 8. 23

[85] 进入国家阶段日期 2002. 8. 13

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 E·菲利普斯 R·施米辛格

[56] 参考文献

EP0327335A1 1989. 8. 9

EP0190920A2 1986. 8. 13

JP4 - 247081 1992. 9. 3

EP0546181A1 1993. 6. 16

审查员 李跃然

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 罗才希

权利要求书 6 页 说明书 79 页

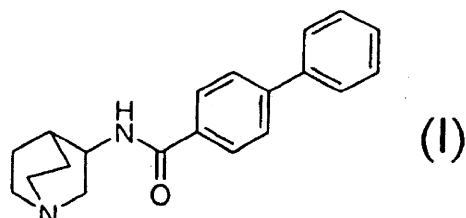
[54] 发明名称

新的联芳基甲酰胺

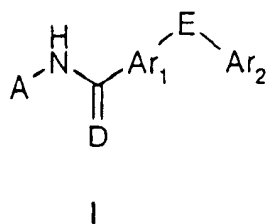
[57] 摘要

本发明公开了式(I)的化合物或其对映异构体及其药用盐, 其中 A 表示(II)、(III)、(IV)或(V), D 表示氧原子或硫原子; E 表示单键、氧原子、硫原子或 NR¹⁰; R 表示氢原子或甲基; Ar¹表示 5-或 6-员芳环或杂芳环, 其中含有 0 至 3 个氮原子, 0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子; Ar²表示 5-或 6-员芳环或杂芳环, 其中含有 0 至 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子, 或表示 8-、9-或 10-员稠合芳环或杂芳环系, 其中含有 0 至 3 个氮原子, 0 至 1 个氧原子及 0 至 1 个硫原子; 芳环 Ar¹和 Ar²任选地被 1 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、CN、NO₂、NR¹R², CH₂NR¹R²、OR³、CH₂OR³、CO₂R⁴、CF₃; R¹、R²和 R³独立地是 C₁₋₄烷基、芳基、杂芳基、C(O)R⁵、C(O)NHR⁶、C(O)R⁷、

SO₂R⁸, 或者 R¹和 R²可以一起是(CH₂)_jG(CH₂)_k, 其中 G 是氧原子、硫原子、NR⁹或一个键; j 是 2 至 4; k 是 0 至 2; R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及 R¹⁰独立地是 C₁₋₄烷基、芳基或杂芳基; 其条件是: (1) 如果 D 表示氧原子, E 表示单键且 A 表示(II)而 Ar¹或 Ar²表示吡啶环, 则该吡啶环上的所有任选的取代基应是氢原子; 及(2) 如果 Ar¹表示吡啶环, Ar²表示芳环且 A 表示(II), 则该吡啶环上的所有取代基应是氢原子; 及(3) 式(I)不表示(a); 制备这些化合物的方法, 含有这些化合物的药物组合物及其在治疗特别是治疗或预防精神病和智力损害中的用途。

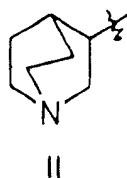


1. 式 I 的化合物或其对映异构体或其药用盐:



其中:

A 是



D 是氧原子或硫原子;

E 是单键;

Ar¹ 是含有 1 个氧原子的 5 元杂芳环;

Ar² 是 5 或 6 元芳环或杂芳环, 其中杂芳环含有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子或硫原子的原子, 其中氧原子或硫原子至多 2 个; 或是 8、9 或 10 元稠合芳环或杂芳环系, 其中含有 1、2 或 3 个氮原子、氧原子或硫原子, 其中氧原子或硫原子至多 2 个;

其中芳环 Ar¹ 和 Ar² 被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄ 烷基、CN、NO₂、NR¹R²、CH₂NR¹R²、OR³ 和 CF₃; 但是如果 Ar² 是喹啉基, 则 Ar² 被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: C₁₋₄ 烷基、CN、NO₂、NR¹R²、CH₂NR¹R² 和 OR³;

R¹、R² 和 R³ 独立地是 C₁₋₄ 烷基、C(O)R⁵ 或 C(O)NHR⁶;

j 是 2、3 或 4;

k 是 0、1 或 2;

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 独立地是 C₁₋₄ 烷基、芳基或杂芳基;

其条件是:

如果 D 代表氧原子, E 代表单键, A 代表:



且 Ar^2 代表吡唑环, 则该吡唑环上的所有的任选的取代基应是氢原子。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 D 表示氧原子。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐, 其中 Ar^2 表示苯基或 5 或 6 元杂芳环, 其中杂芳环含有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子或硫原子的原子, 其中氧原子或硫原子不超过两个。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其中 Ar^2 表示苯基、咪喃基、噻吩基或吡啶基。

5. 权利要求 4 所述的化合物, 其中 Ar^1 被甲酰胺基或硫代甲酰胺基 $C(=D)NHA$ 取代, 但是再没有其它取代基。

6. 权利要求 5 所述的化合物, 其中 Ar^1 上的 $-EAr^2$ 和甲酰胺基或硫代甲酰胺基 $C(=D)NHA$ 取代基彼此是 1, 3-位关系。

7. 权利要求 4 所述的化合物, 其中 Ar^1 或 Ar^2 被 0 或 1 个选自如下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $CH_2NR^1R^2$ 、 OR^3 和 CF_3 。

8. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Ar^1 表示咪喃基。

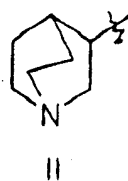
9. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Ar^1 被甲酰胺基或硫代甲酰胺基 $C(=D)NHA$ 取代, 但是再没有其它取代基。

10. 权利要求 9 所述的化合物, 其中 Ar^1 上的 $-EAr^2$ 和甲酰胺基或硫代甲酰胺基 $C(=D)NHA$ 取代基彼此是 1, 3-位关系。

11. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Ar^1 或 Ar^2 被 0 或 1 个选自如下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $CH_2NR^1R^2$ 、 OR^3 和 CF_3 。

12. 权利要求 1 所述的化合物, 其中:

A 表示:



D 表示氧原子;

E 表示单键;

Ar¹ 表示含有 1 个氧原子的 5 元杂芳环;

Ar² 表示苯基或 5 或 6 元杂芳环, 其中杂芳环含有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子或硫原子的原子, 其中氧原子或硫原子至多 2 个;

Ar¹ 被 Ar² 和甲酰胺基 C(=O)NHA 取代, 但是再没有其它取代基; 且

Ar² 被 0 或 1 个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁₋₄ 烷基、CN、NO₂、NR¹R²、CH₂NR¹R²、OR³ 和 CF₃。

13. 权利要求 12 所述的化合物或其对映异构体或其药用盐, 其中 Ar¹ 表示咪喃环。

14. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐, 所述化合物选自如下:

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-苯并[b]咪喃基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-甲氧基苯基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-萘基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲基苯基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-咪喃基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-咪喃基)咪喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)呋喃-2-甲酰胺),
和
N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺)。

15. 权利要求1所述的化合物或其药用盐, 所述化合物选自如下:

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-噻吩基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-苯并[b]呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-噻吩基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-甲氧基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-萘基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)呋喃-2-甲酰胺);

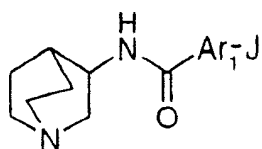
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)呋喃-2-甲酰胺), 和

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺)。

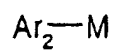
16. 制备权利要求 1-10、14 和 15 的任一项所限定的式 I 化合物的方法, 其中包括:

使式 VI 的化合物



VI

其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 其在环 Ar^1 与 Ar^2 成键的位置, 与式 VII 的有机金属化合物:



VII

在有机金属催化剂和溶剂的存在下反应。

新的联芳基甲酰胺

技术领域

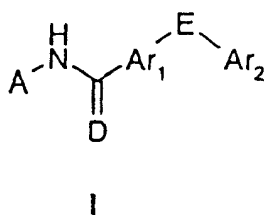
本发明涉及新的联芳基甲酰胺或其药用盐，它们的制备方法，含有它们的组合物以及它们在治疗中的用途。另一个目的是提供作为烟碱性乙酰胆碱受体 (nAChRs) 的有效配体的活性化合物。

背景技术

结合烟碱性乙酰胆碱受体的化合物在涉及胆碱能功能降低的一些疾病治疗中的用途已在 McDonald 等, (1995) “烟碱性乙酰胆碱受体: 分子生物学、化学和药理学”, 第 5 章, Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; 及 Williams 等, (1994) “神经元烟碱性乙酰胆碱受体”, Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223 中讨论, 其中所述疾病如老年性痴呆、认知或注意力紊乱、焦虑、抑郁、烟草戒断、神经保护、精神分裂症、痛觉缺失、图雷特氏病和帕金森氏病。

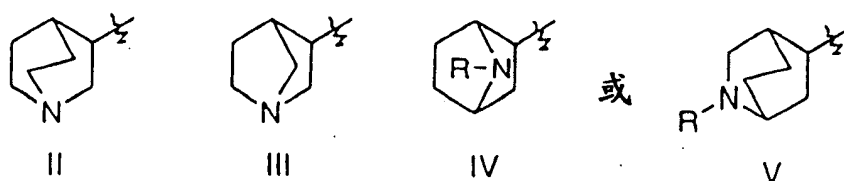
发明公开

按照本发明, 现已发现下式 I 的化合物或其对映异构体及其药用盐是烟碱性乙酰胆碱受体的有效配体:



其中:

A 表示:



D 表示氧原子或硫原子;

E 表示单键、氧原子、硫原子或 NR^{10} ;

R 表示氢原子或甲基;

Ar^1 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环, 其中含有 0 至 3 个氮原子, 0 或 1 个氧原子, 及 0 或 1 个硫原子;

Ar^2 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环, 其中含有 0 至 3 个氮原子, 0 或 1 个氧原子, 及 0 或 1 个硫原子; 或

8、9 或 10 元稠合芳环或杂芳环系, 其中含有 0 至 3 个氮原子, 0 至 1 个氧原子, 及 0 至 1 个硫原子;

其中当 Ar^2 是未被取代的苯基时, Ar^1 不是吡唑基;

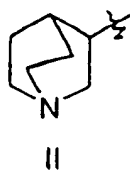
芳环 Ar^1 和 Ar^2 任选地被 1 至 3 个选自如下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^4 及 CF_3 ; 但如果 Ar^1 是苯基而 Ar^2 是喹啉基, 则 Ar^2 被 0、1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 和 CO_2R^4 ;

R^1 、 R^2 及 R^3 独立地是 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 SO_2R^8 , 或 R^1 和 R^2 一起是 $(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k$, 其中 G 是氧原子、硫原子、 NR^9 或一个键;

j 是 2 至 4;

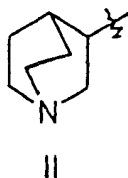
k 是 0 至 2;

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} , 独立地是 C_{1-4} 烷基、芳基或杂芳基; 其条件是: 如果 D 表示氧原子, E 表示单键及 A 表示:

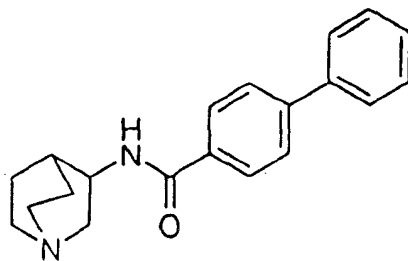


且 Ar^1 或 Ar^2 表示吡唑环, 则该吡唑环上的所有取代基是氢原子;
且

如果 Ar^1 表示吡啶环, Ar^2 表示芳环及 A 表示:



则该吡啶环上的所有取代基应是氢原子; 且式 I 不表示:



除非另行说明, C_{1-4} 烷基在本文中指, 例如, 甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、仲丁基, 不论单独或作为其它基团的一部分, 可以是直链或支链, 且 C_{3-4} 烷基也可以是成环, 例如, 环丙基、环丁基。烷基在本文中可以任选地被 1 至 3 个卤原子取代。

除非另行说明, 芳基指苯环, 其可以任选地被 1 至 3 个选自如下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 NR^1R^2 、 $CH_2NR^1R^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^4 、 CN 、 NO_2 及 CF_3 。

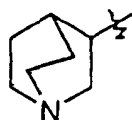
除非另行说明, 杂芳基指 5 或 6 元芳环或杂芳环, 其中含有 0 至 3 个氮原子, 0 或 1 个氧原子, 及 0 或 1 个硫原子, 条件是环至少含有一个氮原子、氧原子, 或硫原子, 其可以任选地被一个或多个选自如下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 NR^1R^2 、 $CH_2NR^1R^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^4 、 CN 、 NO_2 及 CF_3 。

除非另行说明, 卤素指氟、氯、溴或碘。

药用衍生物包括溶剂化物和盐。例如, 式 I 的化合物可以与酸形成酸加成盐, 酸如常规药用酸, 例如, 马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、

乙酸、富马酸、水杨酸、桔柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸和加磺酸。

优选的本发明的化合物是式 I 的化合物或其对映异构体及其药用盐，其中 A 表示：



II

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物，其中 D 表示氧原子；或其对映异构体及其药用盐。

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物，其中 E 表示单键；或其对映异构体及其药用盐。

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物，其中 E 表示氧原子或 NR^{10} ；或其对映异构体及其药用盐。

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物或其对映异构体及其药用盐，其中 Ar^1 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环，其中含有 0 或 1 个氮原子，0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子；其中， Ar^1 表示苯环、咪唑环或噻吩环的化合物是特别优选的。

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物或其对映异构体及其药用盐，其中 Ar^2 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环，其中含有 0 至 3 个氮原子，0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子；其中， Ar^2 表示苯环、咪唑环、噻吩环或吡啶环的化合物是特别优选的。

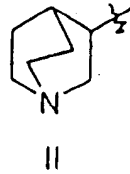
优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物或其对映异构体及其药用盐，其中该芳环 Ar^1 被 $-\text{EAr}^2$ 及甲酰胺或硫代甲酰胺基团、 $\text{C}(=\text{D})\text{NHA}$ 取代，但是再没有其它取代基；

优选的本发明的实施方案包括式 I 化合物，其中 Ar^1 上的取代基 $-\text{EAr}^2$ 及甲酰胺或硫代甲酰胺基团、 $\text{C}(=\text{D})\text{NHA}$ 彼此位置是 1, 3-关系；或其对映异构体及其药用盐。

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物，其中 Ar^1 或 Ar^2 被 0 或 1 个选自如下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^4 及 CF_3 ；或其对映异

构体及其药用盐。

特别优选的本发明的实施方案也包括式 I 的化合物，其中 A 表示：



D 表示氧原子；

E 表示单键；

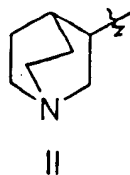
Ar^1 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环，其中含有 0 或 1 个氮原子，0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子并首选表示苯环、呋喃环或噻吩环；

Ar^2 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环，其中含有 0 至 3 个氮原子，0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子；

芳环 Ar^1 被 $-EAr^2$ 和甲酰胺、 $C(=O)NHA$ 取代，但是再没有其它取代基，且 Ar^1 上的这些取代基首选彼此位置为 1, 3-关系；

Ar^2 被 0 或 1 个选自如下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $CH_2NR^1R^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^4 及 CF_3 ；或其对映异构体及其药用盐。

特别优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物，其中 A 表示：



D 表示氧原子；

E 表示氧原子或 NH；

Ar^1 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环，其中含有 0 或 1 个氮原子，0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子，并更优选表示苯环、呋喃环或噻吩环；

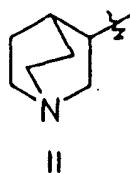
Ar^2 表示 5 或 6 元芳环或杂芳环，其中含有 0 至 3 个氮原子，0 或 1 个氧原子及 0 或 1 个硫原子；

芳环 Ar^1 被 $-EAr^2$ 和甲酰胺基团、 $C(=O)NHA$ 取代，但是再没有其它

取代基, 且 Ar^1 上的这些取代基更优选彼此位置为 1, 3-关系;

Ar^2 被 0 或 1 个选自如下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、CN、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $CH_2NR^1R^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^4 及 CF_3 ; 或其对映异构体及其药用盐。

优选的本发明的实施方案包括式 I 的化合物及其药用盐, 其中 A 表示:



且奎宁环中连接酰胺氮原子的碳原子是(R)构型。

优选的本发明的化合物包括下列化合物:

- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基咪喃-2-甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-噻吩基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-苯基苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-吡啶基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-2-甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(3-(3-甲氧基苯基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-甲氧基苯基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(3-(3-氟苯基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(3-(3-甲基苯基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-噻吩基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3,5-二氯苯基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-萘基)苯甲酰胺);
 N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(4-氟苯基)苯甲酰胺);

- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(3-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-噻吩基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-苯并[b]呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-噻吩基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-甲氧基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-萘基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(3-甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(2-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-乙氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)噻吩-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(3-吡啶基)噻吩-3-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻唑-3-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻唑-3-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(8-喹啉基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-3-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-苯基噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基氨基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氯苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(4-吗啉基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(氨基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯氧基噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲酰基苯基)噻吩-2-甲酰胺); 及

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(羟基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)。

特别优选的本发明的化合物包括下列化合物:

- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-苯基咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-噻吩基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-苯基苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(3-(3-吡啶基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-苯基咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-甲氧基苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-甲氧基苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-氟苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-甲基苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-噻吩基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3,5-二氟苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(3-(2-萘基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(4-氟苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-苯并[b]咪喃基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(3-甲氧基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-甲氧基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-萘基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)5-(3-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(2-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(4-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)咪喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-乙氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)咪喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-3-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)[5-(4-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺];

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻唑-3-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻唑-3-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(8-喹啉基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-(吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-(吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-3-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-苯基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)氨基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氯苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(4-吗啉基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(氨基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-(5-苯氧基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲酰基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(羟基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺); 及其药用盐。

在这些化合物中，下列本发明的化合物是更特别优选的：

- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-噻吩基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-苯基苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-乙酰基氨基)苯基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-噻吩基)苯甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-苯并[b]咪喃基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-萘基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲基苯基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-咪喃基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺);
- (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲

酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-N-乙酰基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-乙氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-3-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)

苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(8-喹啉基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-3-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-苯基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)5-(3-吡啶基氨基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(4-吗啉基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(氨基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯氧基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)咪喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)咪喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(羟基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺); 及其药用盐。

在这些化合物中，下列本发明的化合物是最特别优选的：

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)噻吩-2-甲酰胺)；

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-3-甲酰胺)；

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)；

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲

酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-苯基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氰基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯氧基噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)咪喃-2-甲酰胺);

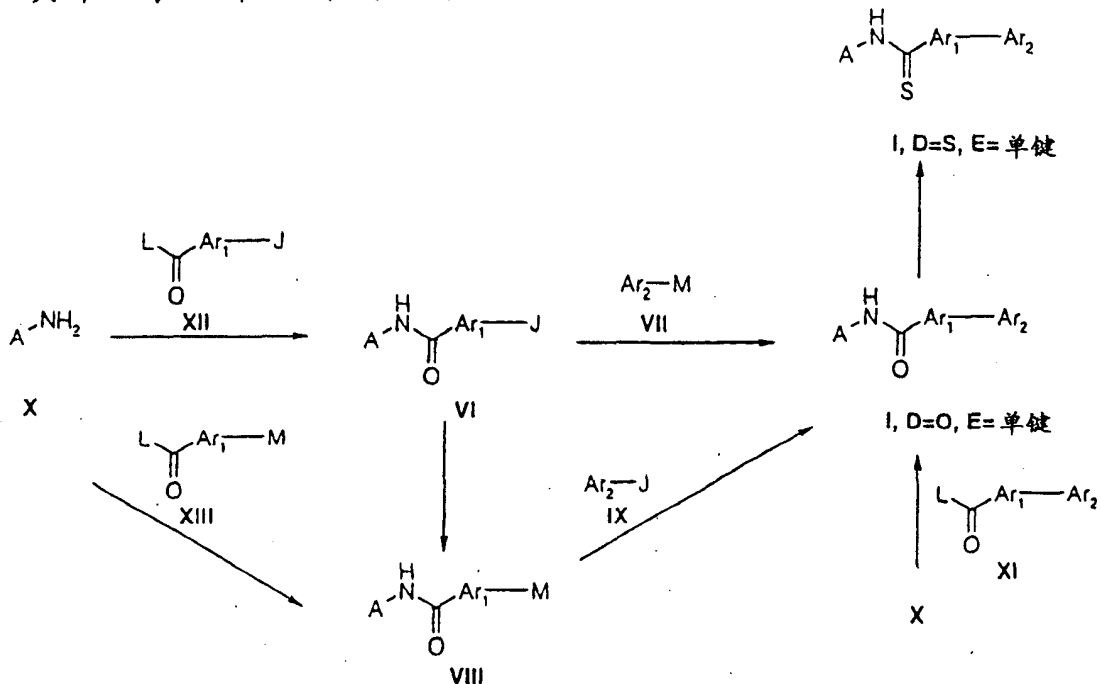
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(羟基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺);

及其药用盐。

制备方法

在随后的反应方案和文本中, A, E, Ar¹及 Ar²除非另行说明, 如上述式 I 所定义。

其中 E 表示单键的式 I 的化合物可以按照方案 1 给出的方法制备。



方案 1

其中 D 表示氧原子而 E 表示单键的式 I 化合物可以由式 VI 的化合物制备, 其中 J 表示在环 Ar¹ 与环 Ar² 成键位置上的卤素或 OSO₂CF₃ 取代基, 该制备是通过与式 VII 的适当的有机金属化合物在适宜的有机金属催化剂和溶剂的存在下反应。式 VII 的适宜化合物包括烷基代硼酸, 其中 M 表示 B(OH)₂, 以及有机锡化合物, 其中 M 表示适宜的三烷基甲锡烷基, 如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适宜的有机金属催化剂包括钨(0)复合物, 如四(三苯基膦)钨(0), 或三(二亚苄基丙酮)二钨(0)和适宜的三芳基膦或三芳基胂配体, 如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯基胂的联合形式。适宜的溶剂包括惰性醚溶剂, 如 1, 2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或 1, 4-二噁烷, 或醇, 如乙醇, 或其混合物。如果式 VII 的化合物是烷基代硼酸, 优选除了其它试剂外存在适宜的碱。适宜的碱包括碳酸钠、碳酸铯及氢氧化钡。该反应在温度 0-120 °C, 并优选在温度 60-120 °C 下进行。

其中 D 表示氧原子而 E 表示单键的式 I 的化合物, 也可以由式 VIII 的有机金属化合物制备, 该制备在适宜的有机金属催化剂和溶剂的存在下通过与式 IX 化合物的反应进行, 其中 J 表示卤素或 OSO₂CF₃。适宜的式 VIII 的化合物包括烷基代硼酸, 其中 M 表示 B(OH)₂ 及有机锡化合物, 其中 M 表示适宜的三烷基甲锡烷基基团, 如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适宜的有机金属催化剂包括钨(0)复合物, 如四(三苯基膦)钨(0), 或三(二亚苄基丙酮)二钨(0)和适宜的三芳基膦或三芳基胂配体的联合形式, 如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯基胂的联合形式。适宜的溶剂包括惰性醚溶剂, 如 1, 2-二甲氧基乙烷, 四氢呋喃或 1, 4-二噁烷, 或醇, 如乙醇, 或其混合物。如果式 VIII 的化合物是烷基代硼酸, 则优选除其它试剂外存在适宜的碱。适宜的碱包括碳酸钠、碳酸铯及氢氧化钡。该反应在温度 0-120 °C, 并优选在温度 60-120 °C 下进行。

其中 D 表示氧原子而 E 表示单键的式 I 的化合物, 也可以由式 X 的化合物通过与式 XI 的适宜化合物反应来制备, 其中 L 表示适宜的离去基, 该反应使用适宜的酰化方法。适宜的离去基 L 包括: OH、卤素、O-烷基、O-芳基、OCO-烷基、OCO-芳基。适宜的酰化方法包括在 0-120 °C 下在适宜的溶剂中用式 XI 的化合物处理式 X 的化合物。为了发生反应, 碱的存在或当 Y=OH 时偶联剂的存在, 也是必需的。用于该反应的

适宜的碱包括：4-(N,N-二甲基氨基)吡啶，吡啶，三乙胺，N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是 N,N-二异丙基乙胺。当 L=OH 时适宜的偶联剂包括：碳二亚胺，如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺)盐酸盐；磷试剂，如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(1-吡咯烷基)磷六氟磷酸盐；及脲脲试剂，如 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。优选的偶联剂是 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。

反应用的适宜的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砷，四氢呋喃或氯仿。优选的溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺。该反应优选在温度 0-50℃ 并首选温度 20-30℃ 下进行。

其中 D 表示硫原子而 E 表示单键的式 I 的化合物可以由其中 D 表示氧原子而 E 表示单键的式 I 的化合物通过与适宜的硫化物在适宜的溶剂中反应来制备。优选的硫化物是磷的硫化物，特别是 4-甲氧基苯基硫羰基磷化硫二聚体(“Lawesson's 试剂”)及五硫化二磷。用于该反应的适宜的溶剂包括芳基烃溶剂，如甲苯或二甲苯。该反应在温度 0-200℃，并优选在温度 50-180℃ 下进行。

其中 J 表示卤素的式 VI 的某些化合物，可以由其中 J 表示氢原子的式 VI 的化合物通过与适宜的卤化试剂在适宜的溶剂中反应来制备。适宜的卤化试剂包括溴。适宜的溶剂包括乙酸。该反应优选在温度 0-50℃，并首选温度 0-25℃ 下进行。

其中 J 表示 OSO₂CF₃ 的式 VI 的化合物，可以由其中 J 表示 OH 的式 VI 的化合物通过与三氟甲磺酸酐或其它三氟甲磺酰化试剂在碱和适宜的溶剂的存在下反应来制备。适宜的碱包括吡啶及 2,6-二叔丁基吡啶。该反应优选在温度 -78 至 120℃，并首选温度 -78 至 0℃ 下进行。

其中 J 表示氢原子、卤素、OH 或 OSO₂CF₃ 的式 VI 的化合物，可以由式 X 的化合物通过与适宜的式 XII 的化合物，其中 L 表示适宜的离去基而 J 表示氢原子、卤素、OH 或 OSO₂CF₃，使用适宜的酰化方法反应来制备。适宜的离去基 L 包括：OH、卤素、O-烷基、O-芳基、OCO-烷基、OCO-芳基。适宜的酰化方法包括将式 X 的化合物用式 XII 的化合物在 0-120℃ 下在适宜的溶剂中处理。碱的存在或者当 L=OH 时偶联剂的存在也可能是发生反应所必需的。该反应用适宜的碱包括：4-(N,N-

二甲基氨基)吡啶、吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是N,N-二异丙基乙胺。当Y=OH时适宜的偶联剂包括:碳二亚胺,如1,3-二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;磷试剂,如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(1-吡咯烷基)磷六氟磷酸盐;及脲试剂,如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐。优选的偶联剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐。用于该反应的适宜的溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃或氯仿。优选的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺。该反应优选在温度0-50℃,并首选温度20-30℃下进行。

其中M表示B(OH)₂的式VIII的化合物可以由其中J表示氢原子、卤素或OSO₂CF₃的式VI的化合物通过本领域技术人员已知的方法来制备。例如其中J表示氢原子或卤素的式VI的化合物可以转变为其中M表示B(OH)₂的式VIII的化合物,即通过转变为相应的芳基锂或芳基镁化合物,接着通过与硼酸三甲酯反应,并随后将所得硼酸酯水解。此反应在适宜的惰性溶剂,例如,四氢呋喃中进行。或者,其中J表示卤素或OSO₂CF₃的式VI的化合物可以转变为其中M表示B(OH)₂的式VIII的化合物,即通过与双(频哪醇合)二硼和有机金属催化剂反应,接着将所得硼酸酯水解。进行此类转变的典型方法见,例如,Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol. 4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508.

其中M表示三烷基甲锡烷基基团的式VIII的化合物可以由其中J表示氢原子、卤素或OSO₂CF₃的式VI的化合物,通过本领域技术人员已知的方法来制备。例如其中J表示氢原子或卤素的式VI的化合物可以转变为其中M表示三烷基甲锡烷基基团的式VIII的化合物,即通过转变为相应的芳基锂或芳基镁化合物,接着与适当的三烷基甲锡烷基卤化物反应。此反应在适宜的惰性溶剂,例如,四氢呋喃中进行。此反应在温度-78℃至20℃,优选在-78℃至0℃下进行。或者,其中J表示卤素或OSO₂CF₃的式VI的化合物可以转变为其中M表示三烷基甲锡烷基基团的式VIII的化合物,即通过与适当的双(三烷基锡)反应。此反应在适宜的惰性溶剂如四氢呋喃中,在适宜的有机金属催化剂如四(三苯基膦)存在下进行。该反应在温度0℃至150℃,优选在20

℃至 100℃下进行。

式 VIII 的化合物, 其中 M 表示 $B(OH)_2$ 或三烷基甲锡烷基基团, 可以由式 X 的化合物通过与适宜的式 XIII 的化合物反应来制备, 其中 L 表示适宜的离去基, M 表示 $B(OH)_2$ 或三烷基甲锡烷基基团, 该制备使用适宜的酰化方法。适宜的离去基 L 包括: OH、卤素、O-烷基、O-芳基、OCO-烷基、OCO-芳基。适宜的酰化方法包括将式 X 的化合物用式 XIII 的化合物在 0-120℃下在适宜的溶剂中处理。碱的存在或当 L=OH 时偶联剂的存在, 也可能对发生此反应是必需的。该反应用适宜的碱包括: 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是 N,N-二异丙基乙胺。当 L=OH 时适宜的偶联剂包括: 碳二亚胺, 如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; 磷试剂, 如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(1-吡咯烷基)磷六氟磷酸盐; 及脲脲试剂, 如 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。优选的偶联剂是 O-苯并三唑基-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。用于该反应的适宜的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃或氯仿。优选的溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺。该反应优选在温度 0-50℃, 并首选温度 20-30℃下进行。

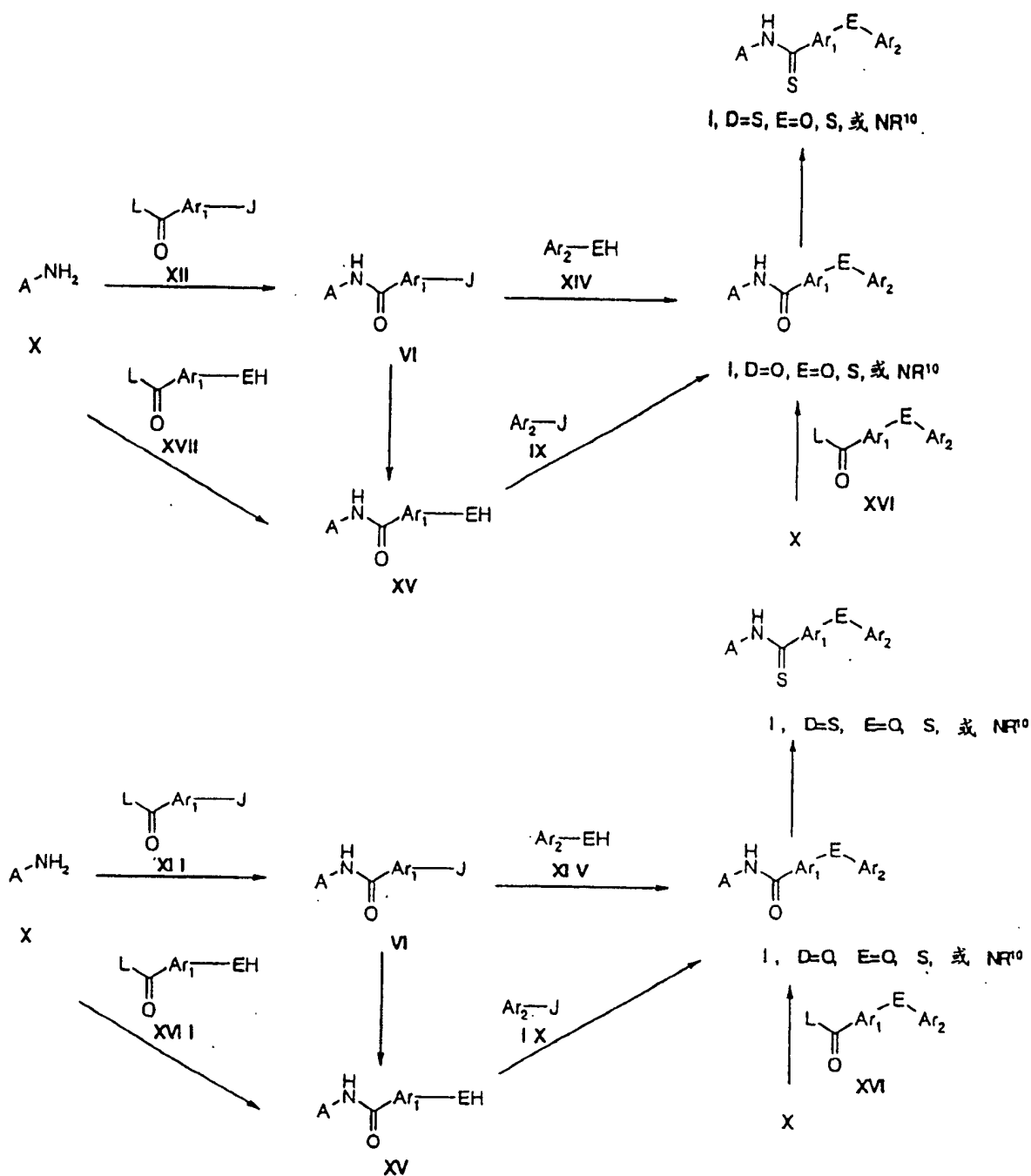
式 XI 的化合物可以由式 XII 的化合物, 其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 其在环 Ar^1 与环 Ar^2 键形成的位置, 与适当的式 VII 的有机金属化合物在适宜的有机金属催化剂和溶剂的存在下反应来制备。适宜的式 VII 的化合物包括烃基代硼酸, 其中 M 表示 $B(OH)_2$ 和有机锡化合物, 其中 M 表示适宜的三烷基甲锡烷基基团, 如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适宜的有机金属催化剂包括钨(0)复合物, 如四(三苯基膦)钨(0), 或三(二亚苺基丙酮)二钨(0)和适宜的三芳基膦或三芳基胂配体, 如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯基胂的联合形式。适宜的溶剂包括惰性醚溶剂, 如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或 1,4-二噁烷, 或醇, 如乙醇, 或其混合物。如果式 VII 的化合物是烃基代硼酸, 则优选除其它试剂外存在适宜的碱。适宜的碱包括碳酸钠、碳酸铯及氢氧化钡。该反应在温度 0-120℃, 并优选在温度 60-120℃下进行。

式 XI 的化合物还可以由式 XIII 的有机金属化合物通过与其中 J

表示卤素或 OSO_2CF_3 的式 IX 的化合物在适宜的有机金属催化剂和溶剂的存在下反应来制备。适宜的式 XIII 的化合物包括烃基代硼酸，其中 M 表示 $B(OH)_2$ 和有机锡化合物，其中 M 表示适宜的三烷基甲锡烷基基团，如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适宜的有机金属催化剂包括钼(0)复合物，如四(三苯基膦)钼(0)，或三(二亚苺基丙酮)二钼(0)和适宜的二芳基膦或三芳基膦配体，如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯基膦的联合形式。适宜的溶剂包括惰性醚溶剂，如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或 1,4-二噁烷，或醇，如乙醇，或其混合物。如果式 VIII 的化合物是烃基代硼酸，则优选除其它试剂外存在适宜的碱。适宜的碱包括碳酸钠、碳酸铯及氢氧化钡。该反应在温度 0-120℃，并优选在温度 60-120℃ 下进行。

式 VII 的化合物和式 XIII 的化合物可以商购，或可以通过本领域技术人员已知的反应制备。具体地讲，将芳基卤化物或杂芳基卤化物转变为芳基或杂芳基烃基代硼酸或芳基或杂芳基三烷基氢化锡是本领域技术人员已知的方法，提供了将其中 J 表示卤素的式 IX 的化合物转变为式 VII 的化合物及其中 J 表示卤素的式 XII 的化合物转变为式 XIII 的化合物的方法。例如，烃基代硼酸可以由芳基或杂芳基卤化物通过转变为芳基锂或芳基镁化合物，接着与硼酸三甲酯反应来合成，或通过与双(频哪醇合)二硼和有机金属催化剂反应，接着水解所得硼酸酯来合成(见，例如，Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol. 4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508)。三烷基氢化锡可以由芳基或杂芳基卤化物通过转变为芳基锂或芳基镁化合物，接着与适当的氯三烷基锡反应来合成，或通过与适当的双(三烷基锡)和有机金属催化剂反应来合成。

式 I 的化合物，其中 E 表示氧原子、硫原子或 NR^{10} ，可以按照方案 2 给出的方法来制备。



式 I 的化合物，其中 D 表示氧原子而 E 表示 NR^{10} ，可以由式 VI 的化合物，其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基，其在环 Ar^1 和环 Ar^2 键形成的位置，通过与其中 EH 表示 NHR^{10} 的适当的式 XIV 的胺反应来制备。此反应可以通过在惰性有机溶剂中在适宜的强碱的存在下加热进行。

适宜的惰性溶剂包括醚溶剂，如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二

甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚, 烃溶剂, 如苯或甲苯, 或酰胺溶剂, 如二甲基甲酰胺, 或 N-甲基-2-吡咯烷酮。优选的溶剂是四氢呋喃。适宜的强碱包括碱金属醇化物或胺化物碱, 如叔丁醇钠或叔丁醇钾, 双(三甲基甲硅烷基)胺化锂或二异丙基胺化锂。优选的强碱是叔丁醇钠。此反应可能需要并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适宜的有机金属催化剂包括钪(0)与适宜的膦配体的复合物, 优选三芳基膦配体并首选二配位基三芳基膦配体。优选的配体包括 2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基或 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁。此催化剂可以通过将适宜钪(0)源, 如三(二亚苄基丙酮)二钪(0), 与膦配体结合来合成, 并可以事先合成和通过将钪源和膦配体加到此反应混合物中就地合成。该反应在温度 0-150℃, 并优选在温度 60-120℃下进行。

式 I 的化合物, 其中 D 表示氧原子而 E 表示 NR^{10} , 可以由式 IX 的化合物, 其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 其在环 Ar^2 与氮原子成键的位置, 通过与其中 EH 表示 NHR^{10} 的适当的式 XV 的胺反应来制备。此反应可以通过在惰性有机溶剂中在适宜的强碱的存在下加热进行。适宜的惰性溶剂包括醚溶剂, 如四氢呋喃、1, 4-二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚, 烃溶剂, 如苯或甲苯, 或酰胺溶剂, 如二甲基甲酰胺, 或 N-甲基-2-吡咯烷酮。优选的溶剂是四氢呋喃。适宜的强碱包括碱金属醇化物或胺化物碱, 如叔丁醇钠或叔丁醇钾, 双(三甲基甲硅烷基)胺化锂或二异丙基胺化锂。优选的强碱是叔丁醇钠。此反应可能需要并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适宜的有机金属催化剂包括钪(0)与适宜的膦配体的复合物, 优选三芳基膦配体并首选二配位基三芳基膦配体。优选的配体包括 2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基或 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁。此催化剂可以通过将钪(0)的适宜来源, 如三(二亚苄基丙酮)二钪(0), 与膦配体混合来合成并可以事先合成和通过将钪来源和膦配体加到此反应混合物中就地合成。该反应在温度 0-150℃, 并优选在温度 60-120℃下进行。

式 I 的化合物, 其中 D 表示氧原子而 E 表示氧原子或硫原子, 可以由式 VI 的化合物, 其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 其在环 Ar^1 与氧原子成键的位置, 通过与其中 EH 表示 OH 或 SH 的适当的式 XIV 的化合物反应来制备。此反应可以通过在惰性溶剂中在适宜的碱的存在下加热进行。此反应可能需要并优选在催化剂的存在下进行。适宜的

惰性溶剂包括醚溶剂，如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚，酰胺溶剂，如二甲基甲酰胺，或N-甲基-2-吡咯烷酮，或碱性杂环芳族溶剂，如吡啶。优选的溶剂是吡啶。适宜的碱包括碱金属醇化物，或碱金属碳酸盐，如碳酸钾。适宜的有机金属催化剂包括铜或其盐，优选铜(I)盐并首选碘化铜(I)。该反应在温度0-150℃，并优选在温度100-150℃下进行。

式I的化合物，其中D表示氧原子而E表示氧原子或硫原子，还可以由式IX的化合物，其中J表示卤素或OSO₂CF₃取代基，其在环Ar²与氮原子成键的位置，通过与其中EH表示OH或SH的适当的式XV的化合物反应来制备。此反应可以通过在惰性溶剂中在适宜的碱的存在下加热进行。此反应可能需要并优选在催化剂的存在下进行。适宜的惰性溶剂包括醚溶剂，如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚，酰胺溶剂，如N,N-二甲基甲酰胺，或N-甲基吡咯烷酮，或碱性杂环芳族溶剂，如吡啶。优选的溶剂是吡啶。适宜的碱包括碱金属醇化物，或碱金属碳酸盐，如碳酸钾。适宜的有机金属催化剂包括铜或其盐，优选铜(I)盐并首选碘化铜(I)。该反应在温度0-150℃，并优选在温度100-150℃下进行。

式I的化合物，其中D表示氧原子而E表示氧原子、硫原子或NR¹⁰，还可以由式X的化合物与其中E表示氧原子、硫原子或NR¹⁰而L表示适宜的离去基的适宜的式XVI的化合物反应来制备，该制备使用适宜的酰化方法。适宜的离去基L包括：OH、卤素、O-烷基、O-芳基、OCO-烷基、OCO-芳基。适宜的酰化方法包括将式X的化合物用式XI的化合物在0-120℃下在适宜的溶剂中处理。碱的存在或当Y=OH时偶联剂的存在，也可能对发生此反应是必需的。该反应用适宜的碱包括：4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是N,N-二异丙基乙胺。当L=OH时适宜的偶联剂包括：碳二亚胺，如1,3-二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；磷试剂，如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(1-吡咯烷基)磷六氟磷酸盐；及脲脲试剂，如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。优选的偶联剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。用于该反应的适宜的溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃或氯仿。优选

的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺。该反应优选在温度0-50℃,并首选温度20-30℃下进行。

式XV的化合物,其中EH表示OH、SH或NHR¹⁰可以由式X的化合物通过与适宜的式XVII的化合物使用适宜的酰化反应来制备,其中L表示适宜的离去基而EH表示OH、SH或NHR¹⁰。适宜的离去基L包括:OH、卤素、O-烷基、O-芳基、OCO-烷基、OCO-芳基。适宜的酰化方法包括将式Xd化合物用式XVII的化合物在0-120℃下在适宜的溶剂中处理。碱的存在或当L=OH时偶联剂的存在,也可能对发生此反应是必需的。该反应用适宜的碱包括:4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是N,N-二异丙基乙胺。当L=OH时适宜的偶联剂包括:碳二亚胺,如1,3-二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;磷试剂,如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(1-吡咯烷基)磷六氟磷酸盐;及脲脲试剂,例如,0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。优选的偶联剂是0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲脲四氟硼酸盐。用于该反应的适宜的溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃或氯仿。优选的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺。该反应优选在温度0-50℃,并首选温度20-30℃下进行。

其中E表示NR¹⁰而R¹⁰表示烷基的式I、XIV、XV或XVII的化合物,可以由R¹⁰表示氢原子的相应通式的化合物通过适当的烷基化方法来制备。典型的烷基化方法包括用适当的烷基卤化物或磺酸酯和碱如氢氧化钠在适宜的溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中处理,或用适当的醛或酮与适宜的还原剂在酸性催化剂的存在下并在惰性溶剂中进行还原烷基化反应。适宜的还原剂包括硼氢化钠和氰基硼氢化钠。优选的还原剂是硼氢化钠。适宜的惰性溶剂包括水、甲醇或乙醇。优选的溶剂是甲醇。适宜的酸催化剂包括乙酸或氯化锌。优选的酸催化剂是乙酸。此反应通常在温度0-100℃并优选在20-65℃下进行。

式I、XIV、XV或XVII的化合物,其中E表示NR¹⁰而R¹⁰表示芳基或杂芳基,可以由其中R¹⁰表示氢原子的相应通式的化合物通过与适当的芳族和杂芳族卤化物或三氟甲磺酸酯反应来制备。此反应可以通过在惰性有机溶剂中在适宜的强碱的存在下加热进行。适宜的惰性溶剂包括醚溶剂,如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或二(2-

甲氧基乙基)醚, 烃溶剂, 如苯或甲苯, 或酰胺溶剂, 如 N,N-二甲基甲酰胺, 或 N-甲基-2-吡咯烷酮。优选的溶剂是四氢呋喃。适宜的强碱包括碱金属醇化物或胺化物碱, 如叔丁醇钠或叔丁醇钾、双(三甲基甲硅烷基)胺化锂或二异丙基胺化锂。优选的强碱是叔丁醇钠。此反应可能需要并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适宜的有机金属催化剂包括钼(0)与适宜的膦配体的复合物, 优选三芳基膦配体并首选二配位基三芳基膦配体。优选的配体包括 2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基或 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁。此催化剂可以通过将钼(0)的适宜来源, 如三(二亚苺基丙酮)二钼(0), 与膦配体混合来合成, 并可以事先合成和通过将钼来源和膦配体加到此反应混合物中就地合成。该反应在温度 0-150℃, 并优选在温度 60-120℃ 下进行。

式 I 的化合物, 其中 D 表示硫原子而 E 表示氧原子或 NR^{10} , 可以由式 I 的化合物, 其中 D 表示氧原子而 E 表示氧原子或 NR^{10} , 通过与适宜的硫化物在适宜的溶剂中反应来制备。优选的硫化物为磷的硫化物, 特别是 4-甲氧基苯基硫羰基膦化硫二聚体(“Lawesson's 试剂”)及五硫化二磷。用于该反应的适宜的溶剂包括芳基烃溶剂, 如甲苯或二甲苯。该反应在温度 0-200℃, 并优选在温度 50-180℃ 下进行。

式 XVI 的化合物, 其中 D 表示氧原子而 E 表示 NR^{10} , 可以由式 XII 的化合物, 其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 其在环 Ar^1 和环 Ar^2 成键的位置, 通过与其中 EH 表示 NHR^{10} 的式 XIV 的适当的胺反应来制备, 或者, 由其中 EH 表示 NHR^{10} 的式 XVII 的化合物通过与适当的式 IX 的化合物反应来制备, 其中 J 表示卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 其在环 Ar^2 与氮原子成键的位置。此反应可以通过在惰性有机溶剂中在适宜的强碱的存在下加热进行。适宜的惰性溶剂包括醚溶剂, 如四氢呋喃、1, 4-二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚, 烃溶剂, 如苯或甲苯, 或酰胺溶剂, 如 N,N-二甲基甲酰胺, 或 N-甲基-2-吡咯烷酮。优选的溶剂是四氢呋喃。适宜的强碱包括碱金属醇化物或胺化物碱, 如叔丁醇钠或叔丁醇钾, 双(三甲基甲硅烷基)胺化锂或二异丙基胺化锂。优选的强碱是叔丁醇钠。此反应可能需要并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适宜的有机金属催化剂包括钼(0)与适宜的膦配体的复合物, 优选三芳基膦配体并首选二配位基三芳基膦配体。优选的配体包括 2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基或 1, 1'-双(二苯基膦基)二

茂铁。此催化剂可以通过将钨(0)的适宜来源,如三(二亚苺基丙酮)二钨(0),与膦配体混合来合成,并可以事先合成和通过将钨来源和膦配体加到此反应混合物中就地合成。该反应在温度 0-150℃,并优选在温度 60-120℃下进行。

式 XVI 的化合物,其中 D 表示氧原子而 E 表示氧原子或硫原子,可以由式 XII 的化合物,其中 J 表示卤素或 OSO₂CF₃ 取代基,其在环 Ar¹ 与氧原子或硫原子成键的位置,通过与其中 EH 表示 OH 或 SH 的适当的式 XIV 的化合物反应来制备,或者,由式 XVII 的化合物,其中 EH 表示 OH 或 SH,通过与适当的式 IX 的化合物反应来制备,其中 J 表示卤素或 OSO₂CF₃ 取代基,其在环 Ar¹ 与氧原子或硫原子成键的位置。此反应可以通过在惰性溶剂中在适宜的碱的存在下加热进行。此反应可能需要并优选在催化剂的存在下进行。适宜的惰性溶剂包括醚溶剂,如四氢呋喃,1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚,酰胺溶剂,如 N,N-二甲基甲酰胺,或 N-甲基-2-吡咯烷酮,或碱性杂环芳族溶剂,如吡啶。优选的溶剂是吡啶。适宜的碱包括碱金属醇化物或碱金属碳酸盐,如碳酸钾。适宜的有机金属催化剂包括铜或其盐,优选铜(I)盐并首选碘化铜(I)。该反应在温度 0-150℃,并优选在温度 100-150℃下进行。

式 IX、X 及 XII、XIV 以及 XVII 的化合物是文献中已知的,它们可以商购或可以按照本领域技术人员已知的方法制备。

本领域技术人员应领会本发明化合物上的某些芳族取代基可以通过使用芳基取代反应来引入,或者通过官能基转化以修饰存在的取代基,或者二者结合。这些反应可以在上述方法前进行或在上述方法后立即进行,并作为本发明方法内容的一部分包括在本发明内。这些反应的试剂和反应条件是本领域已知的。可以使用的方法的特定实例包括但不限于芳环的亲电官能基化,如通过硝基化、卤化和酰化反应;将硝基转变为氨基,如通过还原反应,如通过催化氢化反应;氨基和羟基的酰化反应、烷基化反应、磺酰基化反应;通过转变为中间体重氮盐,接着通过重氮盐的亲核或游离基取代反应,用其它官能基置换氨基;或通过例如亲核或有机金属催化取代反应,用其它官能基取代卤素。

如果需要,可以用 Greene 和 Wuts 所著的标准教科书“Protecting

groups in Organic Synthesis”(第3版, 1999)中所述保护基来保护羟基、氨基或其它反应性基团。

所述反应, 除非另行说明, 一般在约1至3个大气压下进行, 优选在常压(约一个大气压)下进行。

除非另行说明, 上述反应在惰性气体中进行, 优选在氮气氛下进行。

通过标准技术可以从其反应混合物中分离本发明的化合物和中间体。

可以提及的式 I 化合物的酸加成盐, 包括无机酸盐, 如盐酸盐和氢溴酸盐; 及与有机酸形成的盐, 如甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐及富马酸盐。

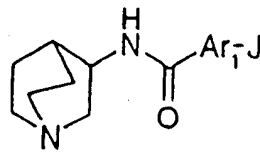
式 I 化合物的酸加成盐可以通过其游离碱或盐、对映体或被保护的衍生物, 与一个或多个当量的适当的酸反应来制备。此反应可以在溶剂或该盐不溶解的介质中进行, 或者在该盐溶解的溶剂中进行, 例如, 水、二噁烷、乙醇、四氢呋喃或乙醚, 或溶剂的混合物, 它们可以在真空下或通过冻干除去。此反应可以是复分解反应或可以在离子交换树脂上进行。

式 I 的化合物存在互变异构体或对映异构体形式, 所有这些包括在本发明的范围内。可以用常规技术, 如分级结晶或手性 HPLC, 分离该化合物的外消旋混合物来分离多种光学异构体。或者, 在不引起外消旋化的条件下反应, 通过适当的旋光性起始物的反应来制备单一的对映异构体。

中间体

本发明的另一方面涉及中间体。有价值的中间体是方案 1 中式 VI 化合物。这些中间体用于合成式 I 的化合物, 但是它们的用途不限于合成这些化合物。例如, 式 VI 的化合物作为乙酰胆碱受体的配体是有活性的, 因此, 其具有式 I 化合物所述的用途。

因此, 本发明还提供了式 VI 的化合物或其对映异构体及其药用盐:



VI

其中:

Ar^1 表示苯、呋喃或噻吩环;

J 表示卤素或 OSO_2CF_3 , 其条件是当 Ar^1 表示苯环时, J 只能表示在甲酰胺基团的间或对位的溴、碘或 OSO_2CF_3 。

本发明此方面优选的化合物包括如下化合物:

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴苯甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-碘苯甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-碘苯甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺);

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-3-甲酰胺); 或其对映异构体及其药用盐。

本发明此方面特别优选的化合物包括如下化合物:

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺);

(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴苯甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-碘苯甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-碘苯甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺);

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-3-甲酰胺); 或其对映异构体及其药用盐。

中间体化合物也存在对映体形式并可以以纯对映体、外消旋体或

其混合物的形式使用。

药物组合物

本发明的另一个方面涉及治疗或预哺乳动物优选人的、如下列举的、由于烟碱性乙酰胆碱受体神经递功能障碍引起的病症或疾病的药物组合物，其中含有与惰性药用稀释剂或载体混合的、治疗或预防这些疾病或病症有效量的式 I 的化合物、其对映异构体或其药用盐。

对于上述用途，使用的剂量当然应随所用化合物、给药方式和需要的治疗而变化。但是，一般来说，当以约 0.1 mg 至约 20 mg 每千克动物体重的剂量给药时会有满意的效果，优选以均分剂量每天给药 1 至 4 次，或者以缓释的形式。对于男性，总日剂量位 5 mg 至 1,400 mg，更优选 10 mg 至 100 mg，及含有与固体或液体药用载体或稀释剂混合的 2mg 至 1400mg 的该化合物的适于口服的单位剂型。

式 I 的化合物，或其对映异构体及其药用盐，本身或以适当的药物制剂的形式用于肠道或非肠道给药。按照本发明的另一个方面，提供了药物组合物，其中含有与惰性药用稀释剂或载体混合的少于 80% 并更优选少于 50% 重量的本发明的化合物。

稀释剂和载体的实例为：对于片剂和锭剂：乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸；对于胶囊：酒石酸和乳糖；对于注射溶液：水、醇、甘油、植物油；对于栓剂：天然和硬化油或腊。

还提供了制备此组合物的方法，其中包括将各组分混合。

实用性

本发明的另一个方面是本发明化合物、其对映异构体或其药用盐在制备治疗或预防下述疾病或病症之一的药物中的用途；以及治疗或预防上述疾病或病症之一的方法，其中包括给患者使用治疗有效量的本发明的化合物、或其对映异构体或或其药用盐。

本发明的化合物是烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂。尽管不受理论的限制，还是相信 α_7 nAChR (烟碱性乙酰胆碱受体) 亚型的激动剂可用于治疗或预防精神病和智力损害，并与同样用途的化合物或也是 α_4 nAChR 亚型的激动剂的化合物相比具有优越性。因此，优选选择性针对 α_7 nAChR 亚型的化合物。本发明的化合物被当作药物，特别是治疗

或预防精神病和智力损害的药物。精神病的实例包括神经分裂症，躁狂和躁狂抑郁及焦虑。智力损害的实例包括早老性痴呆、学习能力缺陷、认识力缺陷、注意力缺陷、Lewy Body 痴呆、记忆力丧失及注意力缺陷机能亢进病。本发明的化合物还可以在治疗疼痛(包括慢性疼痛)中用作止痛药，并用于治疗 and 预防帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、图雷特氏病及其中胆碱能突触损失的神经变性疾病。该化合物还适用于治疗或预防时差反应，用于诱导戒烟，并用于治疗或预防尼古丁成瘾(包括接触含尼古丁物品导致的)。

还相信本发明的化合物用于治疗 and 预防溃疡性结肠炎。

药理学

在如下给出的实验中，可以检测本发明化合物的药理活性：

试验 A-对 α_7 nAChR 亚型的亲和性检验

^{125}I - α -环蛇毒素(BTX)结合大鼠海马膜。将大鼠海马在 20 体积的冷匀化缓冲液(HB：组分的浓缩物(mM)：三(羟基甲基)氨基甲烷 50； MgCl_2 1； NaCl 120； KCl 5；pH 7.4)中匀化。将匀浆以 1000g 离心 5 分钟，保留上清液并再次萃取此颗粒。将收集的上清液以 12000g 离心 20 分钟，洗涤并再悬浮于 HB 中。将膜(30-80 μg)用 5 nM [^{125}I] α -BTX、1 mg/mL BSA (牛血清白蛋白)、被测药物以及 2 mM CaCl_2 或 0.5 mM EGTA [乙二醇-双((3-氨基乙基醚)]在 21 $^\circ\text{C}$ 下孵育 2 小时，然后过滤并在 Whatman 玻璃纤维(厚度 C)上用 Brandel 细胞收集器洗涤 4 次。将此过滤器用 1% (BSA/0.01% PEI (聚乙烯亚胺)在水中预处理，其对于低过滤器空白(0.07%的总计数每分钟)来说是严格的。非特异性结合用 100 μM (-)-尼古丁来描述，而特异性结合一般为 75%。

试验 B-检测对 α_4 nAChR 亚型的亲和性检验

[^3H]-(-)-尼古丁结合

用 Martino-Barrows 和 Kellar 改良的方法(Mol Pharm (1987) 31: 169-174)，如 [^{125}I] α -BTX 结合实验那样，匀化大鼠脑(皮质和海马)，以 12000 x g 离心 20 分钟，洗涤两次，然后再悬浮于含 100 μM 氟代磷酸二异丙基酯的 HB 中。在 4 $^\circ\text{C}$ 下，20 分钟后，将膜(约 0.5 mg)与 3 nM [^3H]-(-)-尼古丁、被测药物、1 μM 阿托品以及 2 mM CaCl_2 或 0.5 mM

EGTA 在 4℃ 下孵育 1 小时，然后过滤并在 Whatman 玻璃纤维(厚度 C)(用 0.5% PEI 预处理 1 小时)上用 Brandel 细胞收集器过滤。非特异性结合用 100μM 碳酸胆碱来描述，而特异性结合一般为 84%。

试验 A 和 B 的结合数据分析

IC₅₀ 值和假 Hill 系数 (nH) 用非线性曲线配置程序 ALLFIT (DeLean A, Munson P J 和 Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235 : E97-E102) 来计算。饱和曲线符合一点模型，用非线性回归程序 ENZFITTER (Leatherbarrow, R. J. (1987))，得到 ¹²⁵I-α-BTX 和 [3H]-(-)-尼古丁配体的 K_d 值分别为 1.67 和 1.70 nM。用 Cheng-Prusoff 总方程评估 K_i 值：

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([配体] / K_d))^n)^{1/n} - 1$$

其中每当 nH < 1.5 时使用 n=1 的值，而当 nH ≥ 1.5 时使用 n=2 的值。检测样品一式三份，且一般 ±5%。用 6 种或多种药物浓度检测 K_i 值。在实验 A 和实验 B 中，本发明的化合物的结合亲和力 (K_i) 小于 10μM，这表明它们预计具有有利的治疗活性。

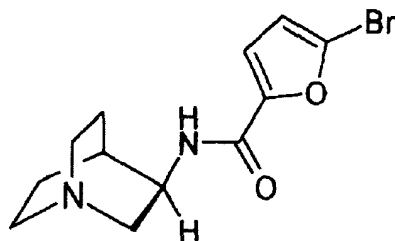
本发明的化合物优点是它们毒性小、更有效、作用时间更长、活性范围更宽、更强力、产生副作用较少，更易于吸收，或具有其它有利的药理学性质。

总的实验方法

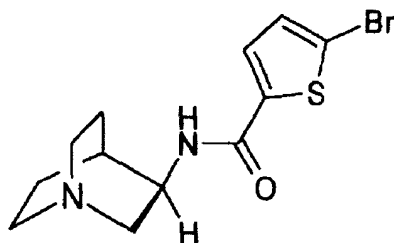
商用试剂不经进一步纯化即可使用。质谱用 Hewlett Packard 5988A 或 MicroMass Quattro-1 质谱仪记录，并对于母分子离子以 m/z 报告。室温指 20-25℃。

实施例

下列实施例是优选的非限制性实例，它们使本发明的优选方案具体化。

中间体 1(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)

将(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐(655 mg)、5-溴呋喃-2-甲酸(681 mg)、1-羟基苯并三唑水合物(457 mg)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(1.069 g)和N,N-二异丙基乙基胺(2.5 mL)在N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中的混合物,搅拌至得到均匀的溶液,然后室温下放置过夜。将此溶液蒸发并将此残余物在氢氧化钠水溶液和氯仿之间分配。用硫酸镁干燥此氯仿层,过滤并蒸发,并将此残余物在固相萃取柱中的硅胶上进行色谱纯化,用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。再将此化合物溶解于四氢呋喃(20 mL),加入过量的氯化氢(5 mL; 1M 乙醚溶液),并将此溶液蒸发,并再用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐,为无色固体(538 mg); MS (ES⁺) 299, 301 (MH⁺)。

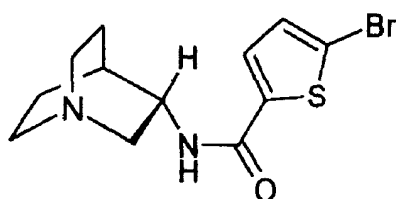
中间体 2(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺)

将(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐(4 g)、5-溴噻吩-2-甲酸(4.25 g)、1-羟基苯并三唑水合物(2.77 g)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(6.6 g)和N,N-二异丙基乙基胺

(14 mL) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中的混合物, 室温下搅拌过夜。将此溶液蒸发并将此残余物在氢氧化钠水溶液和氯仿之间分配。用硫酸镁干燥此氯仿层, 过滤并蒸发。将此残余物通过快速色谱在硅胶上纯化并用 5%-20% 3.5N 充氮气甲醇/氯仿混合物洗脱。蒸发溶剂得到黄色固体 (5.87 g); MS (ES^+) 315, 317 (MH^+)。

中间体 3

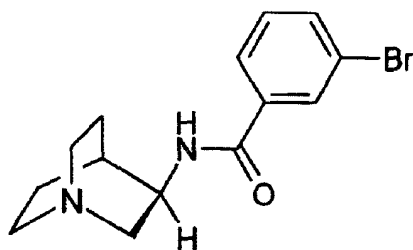
(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺)



将 (S)-N-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐 (1.9 g)、5-溴噻吩-2-甲酸 (1.97 g)、1-羟基苯并三唑水合物 (1.28 g)、0-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (3.06 g) 和 *N,N*-二异丙基乙基胺 (8.3 mL) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中的混合物, 室温下搅拌过夜。将此溶液蒸发并将此残余物在氢氧化钠水溶液和氯仿之间分配。将此氯仿层干燥 (硫酸镁), 过滤并蒸发。将此残余物通过快速色谱在硅胶上纯化并用 5%-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物洗脱。蒸发溶剂得到白色固体 (3 g); MS (ES^+) 315, 317 (MH^+)。

中间体 4

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)

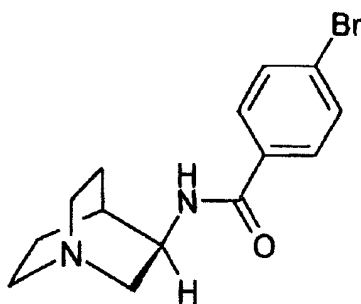


按照类似于制备中间体 1 所述的方法, 由 (R)-1-氮杂双环[2.2.2]

辛-3-基胺二盐酸盐和 3-溴苯甲酸制备；将此化合物在硅胶上通过色谱纯化，用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。再将此化合物溶解于四氢呋喃，加入过量的氯化氢(1M 乙醚溶液)并将此溶液蒸发，并再用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 309, 311 (MH⁺)。

中间体 5

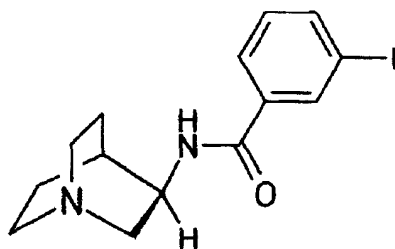
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴苯甲酰胺)



按照类似于制备中间体 1 所述的方法，由(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐和 4-溴苯甲酸制备；将此化合物在硅胶上通过色谱纯化，用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。再将此化合物溶解于四氢呋喃，加入过量的氯化氢(1M 乙醚溶液)并将此溶液蒸发，并再用甲醇/叔丁基甲基醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 309, 311 (MH⁺)。

中间体 6

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-碘苯甲酰胺)

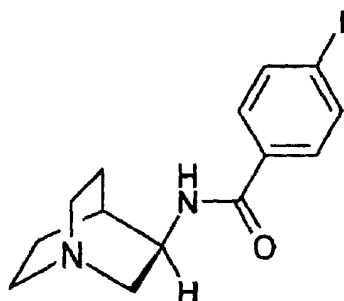


按照类似于制备中间体 1 所述的方法，由(R)-1-氮杂双环[2.2.2]

辛-3-基胺二盐酸盐和 3-碘苯甲酸制备；此化合物在硅胶上通过固相萃取纯化，用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂，接着在 Waters Bondapak® C18 柱上进行反相 HPLC，用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂。将含产品的馏分蒸发，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (4M 在 1, 4-二噁烷中) 并将此溶液蒸发得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 357 (MH⁺)。

中间体 7

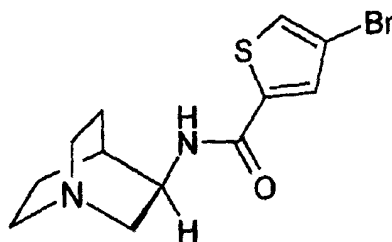
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-碘苯甲酰胺)



按照类似于制备中间体 1 所述的方法，由 (R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐和 4-碘苯甲酸制备；此化合物在硅胶上通过固相萃取纯化，用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂，接着在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行反相 HPLC。将含产品的馏分蒸发，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (4M 在 1, 4-二噁烷中) 并将此溶液蒸发得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 357 (MH⁺)。

中间体 8

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺)

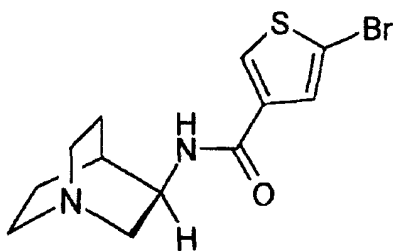


(A) 4-溴噻吩-2-甲酸

将氧化铬(VI) (20 g)和浓硫酸(32g)溶解于水(50 mL)并在彻底溶解时,用水将体积加至100mL。在0℃下搅拌下,将55 mL所得溶液滴加到4-溴噻吩-2-甲酰胺(19.1 g)的丙酮(200 mL)溶液中。2小时后,用水稀释此溶液并用氯仿萃取。有机萃取物经水洗涤,然后用氢氧化钠水溶液萃取。通过小心地加入浓盐酸将此碱性混合物酸化再用氯仿萃取。有机层再干燥(硫酸镁),过滤并蒸发。所得固体用乙醚/己烷重结晶得到无色固体; MS (ES⁺) 207, 209 (MH⁺)。

(B) (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺)

按照类似于制备中间体1所述的方法,由(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐和4-溴噻吩-2-甲酰胺制备。将蒸发此反应混合物得到的残余物在盐酸和氯仿之间分配。水层再用氢氧化钠水溶液碱化并用氯仿萃取。将有机萃取物干燥(硫酸镁),过滤并蒸发并将所得固体用乙酸乙酯/己烷重结晶得到此标题化合物,为无色固体: MS (ES⁺) 315, 317 (MH⁺)。

中间体9(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-3-甲酰胺)(A) 5-溴噻吩-3-甲酸

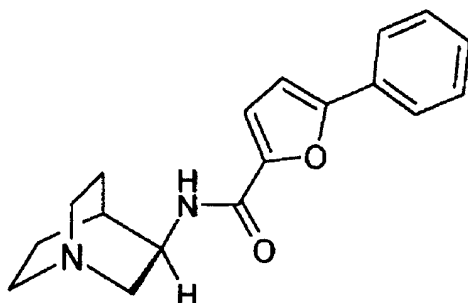
将存在于乙酸(200 mL)中的溴(46.5 g)滴加到噻吩-3-甲酰胺(38 g)的乙酸(300 mL)溶液中。加毕,室温下继续搅拌30分钟。将此反应混合物倒入到2000 mL的冰/水中并收集沉淀的固体,用水重结晶得到无色固体; MS (ES⁻) 205, 207 (MH⁺)。

(B) (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-3-甲酰胺)

按照类似于制备中间体1所述的方法，由(R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐和5-溴咪唑-3-甲酸制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上纯化，用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂。将含产品的馏分蒸发，残余物溶解于甲醇中，加入过量的氯化氢溶液(4M 在 1,4-二噁烷中)并将此溶液蒸发。真空干燥后，得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 315, 317 (MH⁺)。

实施例 1

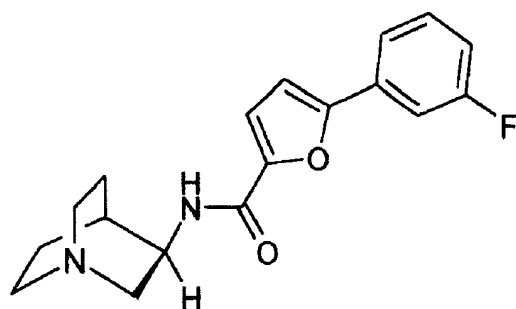
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基咪唑-2-甲酰胺)



将存在于 1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)、乙醇(1.5 mL)和水(1 mL)的混合物中的(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴咪唑-2-甲酰胺)盐酸盐(100 mg)、苯基硼酸(45 mg)、四(三苯基膦)钨(0)(20 mg)、碳酸铯(547 mg)在氮气氛下回流搅拌 17 小时。将此溶液蒸发并将此残余物溶解于氯仿。将此溶液用碳酸钠水溶液洗涤并将有机层干燥(硫酸镁)，过滤并蒸发。用 1:1 充氮气的甲醇:氯仿的梯度以及氯仿进行 HPLC 纯化，得到此标题化合物，为无色固体(63 mg)；MS (ES⁺) 297 (MH⁺)。

实施例 2

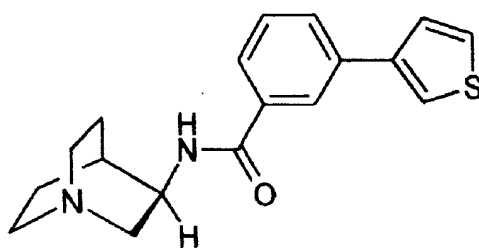
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)咪唑-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺) 和 3-氟苯硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠，在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过硅胶固相萃取柱过滤纯化，用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂再通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发溶剂得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 315 (MH⁺)。

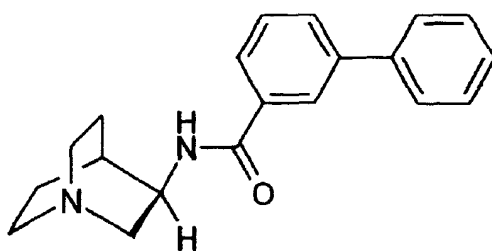
实施例 3

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-噻吩基)苯甲酰胺)

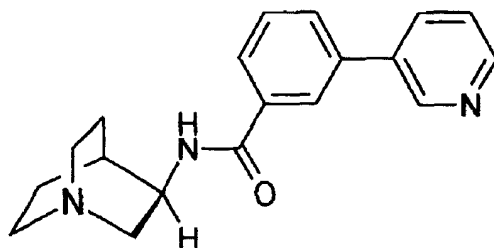


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺) 和 3-噻吩硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠，在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发溶剂得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 313 (MH⁺)。

实施例 4

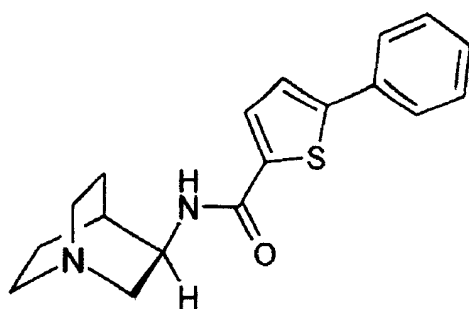
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-苯基苯甲酰胺)

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过快速色谱在硅胶上纯化并用 3%-10% 3.5N 充氮气甲醇/氯仿混合物洗脱。蒸发溶剂得到此标题化合物，为无色固体；MS (ES⁺) 307 (MH⁺)。

实施例 5(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-吡啶基)苯甲酰胺)

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和吡啶-3-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。真空干燥后，得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 308 (MH⁺)。

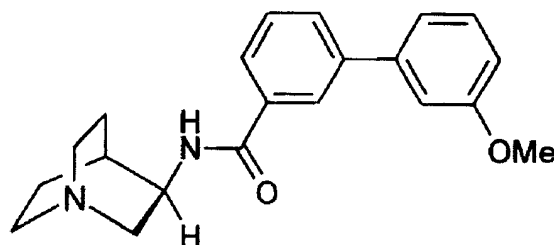
实施例 6(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 313 (MH⁺)。

实施例 7

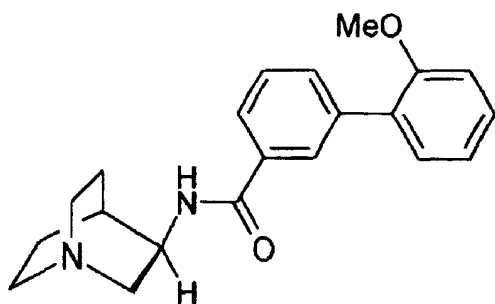
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-甲氧基苯基)苯甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺) 和 3-甲氧基苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 337 (MH⁺)。

实施例 8

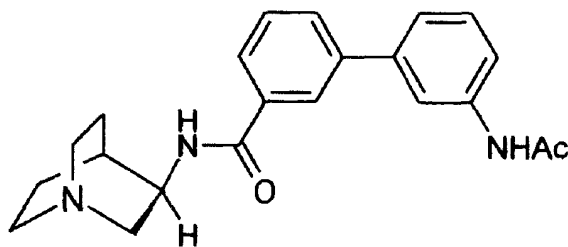
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-甲氧基苯基)苯甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和 2-甲氧基苯基硼酸，用四(三苯基膦)钼(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 337 (MH⁺)。

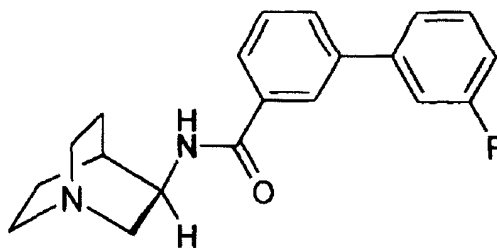
实施例 9

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)苯甲酰胺)

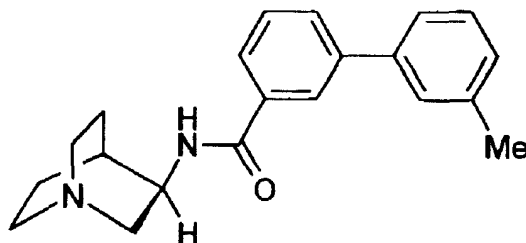


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和 3-(N-乙酰基氨基)苯基硼酸，用四(三苯基膦)钼(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 364 (MH⁺)。

实施例 10

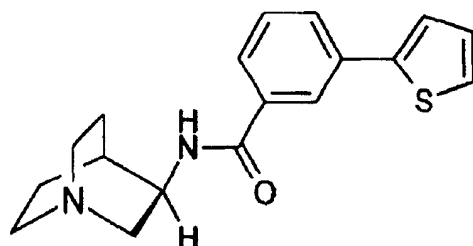
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-氟苯基)苯甲酰胺)

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺) 和 3-氟苯硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 325 (MH⁺)。

实施例 11(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3-甲基苯基)苯甲酰胺)

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺) 和 3-甲基苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 321 (MH⁺)。

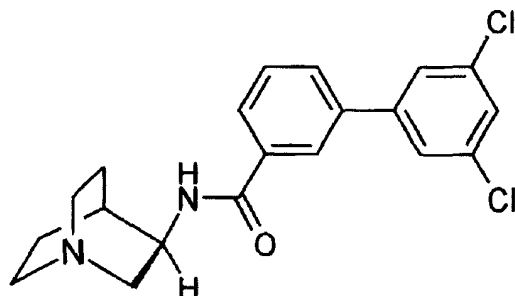
实施例 12(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-噻吩基)苯甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和 2-噻吩硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)、碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) (MH⁺)。

实施例 13

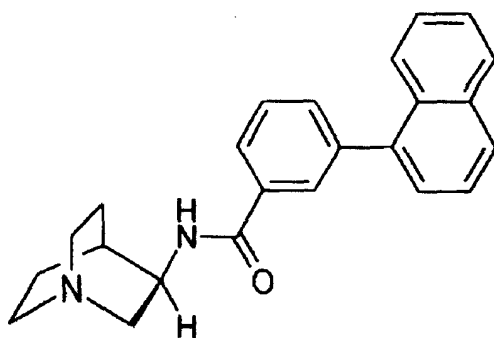
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(3,5-二氯苯基)苯甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和 3,5-二氯苯基硼酸、四(三苯基膦)钨(0)、碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 375, 377MH⁺)。

实施例 14

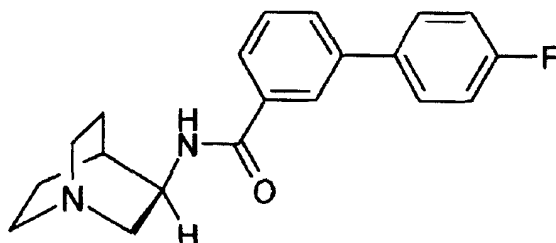
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(2-萘基)苯甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和 2-萘硼酸、四(三苯基膦)钨(0)、碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 357 (MH⁺)。

实施例 15

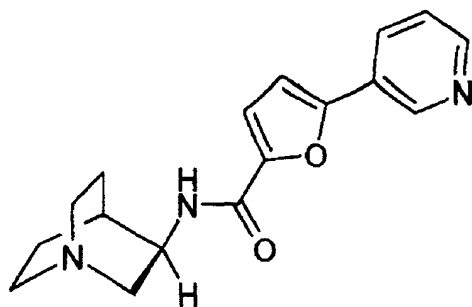
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-(4-氟苯基)苯甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(3-溴苯甲酰胺)和 4-氟苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 325 (MH⁺)。

实施例 16

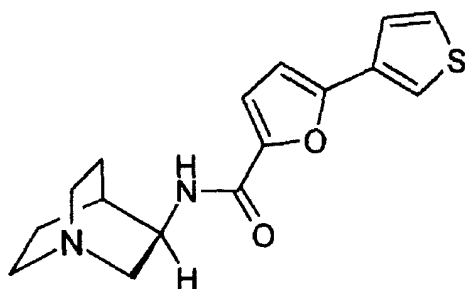
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)咪唑-2-甲酰胺)



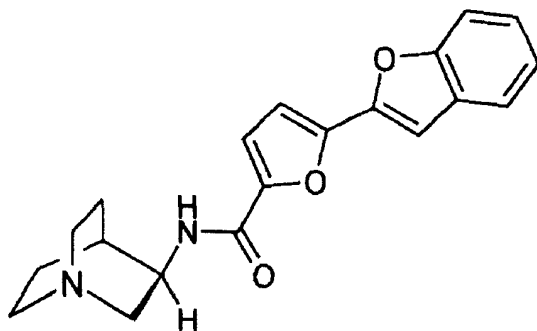
按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酰胺和吡啶-3-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。真空干燥后，得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体：MS (ES⁺) 298 (MH⁺)。

实施例 17

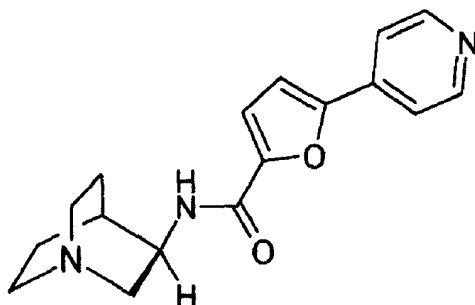
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-噻吩基)呋喃-2-基)甲酰胺



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酰胺和 3-噻吩硼酸、四(三苯基膦)钨(0)、碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 303 (MH⁺)。

实施例 18**(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-苯并[b]呋喃基)呋喃-2-甲酰胺)**

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)和苯并[b]呋喃-2-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C 18 柱上用梯度乙腈和 1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁻) 337 (MH⁻)。

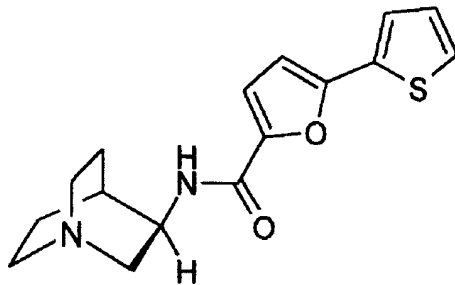
实施例 19**(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺)**

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)和吡啶-4-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解

于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。真空干燥后,得到此标题化合物的二盐酸盐,为无色固体;MS (ES⁺) 298 (MH⁺)。

实施例 20

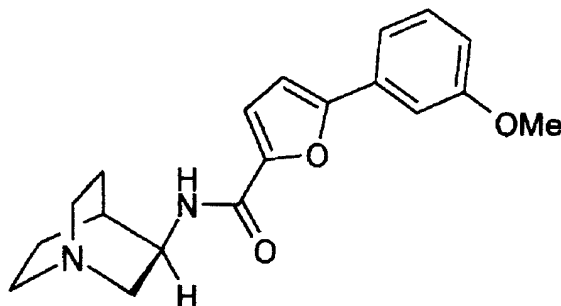
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-噻吩基)咪喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法,由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴咪喃-2-甲酰胺)和 2-噻吩硼酸,用四(三苯基膦)钼(0)和碳酸钠在四氢咪喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐,为无色固体;MS (ES⁺) 303 (MH⁺)

实施例 21

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)咪喃-2-甲酰胺)

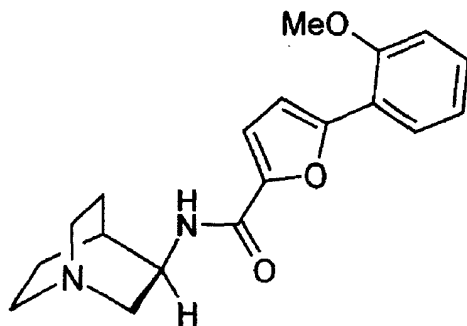


按照类似于实施例 1 描述的方法,由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]

辛-3-基)(5-溴咪喃-2-甲酰胺)和3-甲氧基苯基硼酸,用四(三苯基磷)钼(0)和碳酸钠在四氢咪喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐,为无色固体: MS (ES⁺) 327 (MH⁺)。

实施例 22

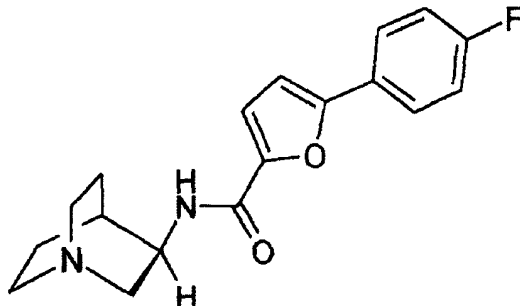
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-甲氧基苯基)咪喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法,由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴咪喃-2-甲酰胺)和2-甲氧基苯基硼酸,用四(三苯基磷)钼(0)和碳酸钠在四氢咪喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐,为无色固体; MS (ES⁺) 327 (MH⁺)。

实施例 23

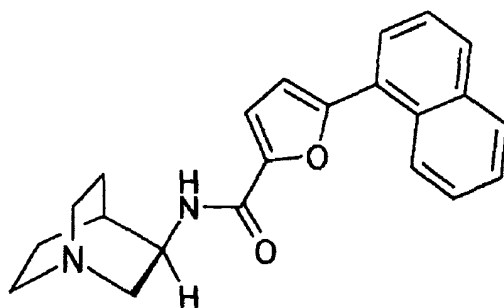
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氟苯基)咪喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺) 和 4-氟苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® (E) C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 315 (MH⁺)。

实施例 24

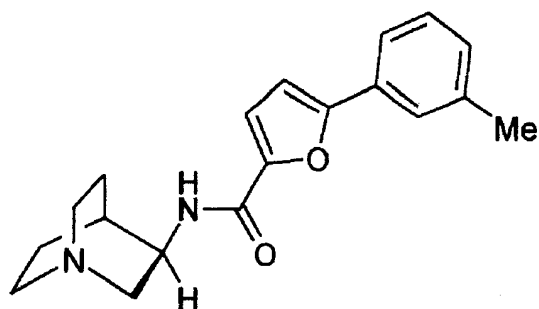
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-萘基)呋喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺) 和 2-萘硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 347 (MH⁺)。

实施例 25

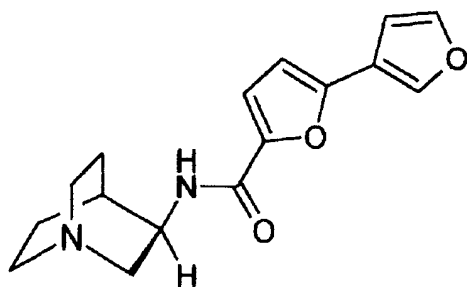
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴呋喃-2-甲酰胺) 和 3-甲基苯基硼酸，用四(三苯基膦) 钯 (0) 和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 311 (MH⁺)。

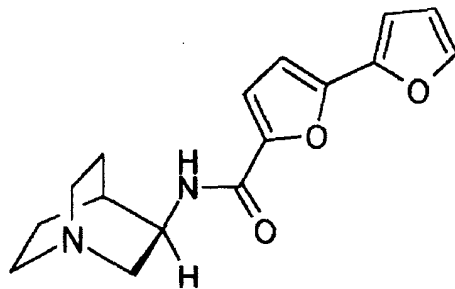
实施例 26

(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3-呋喃基) 呋喃-2-甲酰胺)

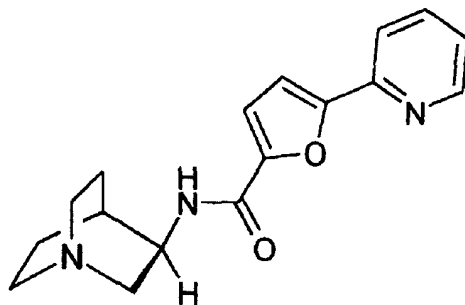


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴呋喃-2-甲酰胺) 和 3-呋喃硼酸，用四(三苯基膦) 钯 (0) 和碳酸铯在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 287 (MH⁺)。

实施例 27

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-呋喃基)呋喃-2-甲酰胺)

将(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)(146 mg)、2-(三正丁基甲锡烷基)呋喃(0.15 mL)、三(二亚苺基丙酮)二钼(0)(13 mg)、氯化锂(59 mg)及三(邻甲苯基)膦(44 mg)在1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)中的混合物在氮气氛下回流搅拌5小时。将此溶液过滤并蒸发。此化合物通过硅胶固相萃取柱过滤,用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂进行纯化,再通过反相HPLC在Waters Bondapak® C18柱上用梯度乙腈和0.1%三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐,为无色固体(59 mg); MS (ES⁺) 287 (MH⁺)。

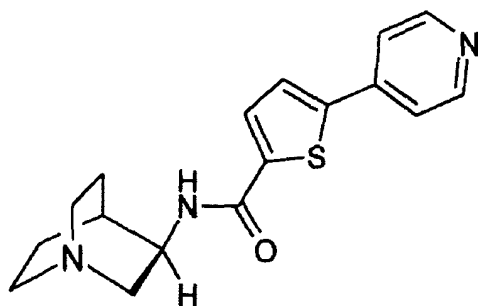
实施例 28(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)呋喃-2-甲酰胺)

按照类似于实施例29描述的方法,由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)和2-(三-正丁基甲锡烷基)吡啶制备。此化合物通过硅胶固相萃取柱过滤用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂进行纯化,再通过反相HPLC在Waters Bondapak® C18柱上

用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M在乙醚中)并将此溶液蒸发。真空干燥后,得到此标题化合物的二盐酸盐,为淡黄色固体;MS (ES⁺) 298 (MH⁺)。

实施例 29

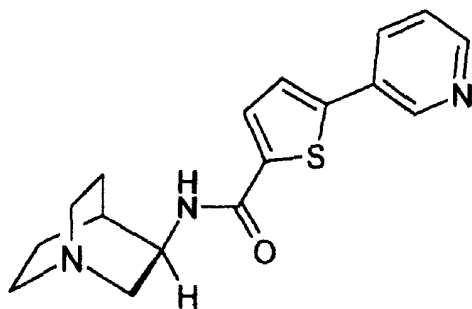
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法,由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺)和吡啶-4-硼酸,用四(三苯基膦)钼(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐,为无色固体;MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 30

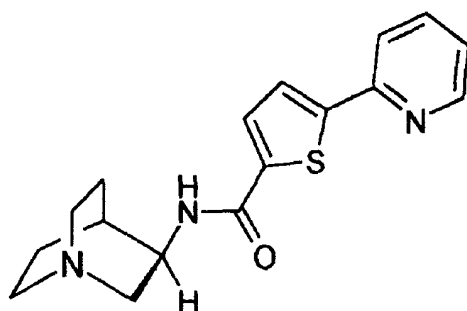
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和吡啶-3-硼酸, 用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐, 为无色固体; MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 31

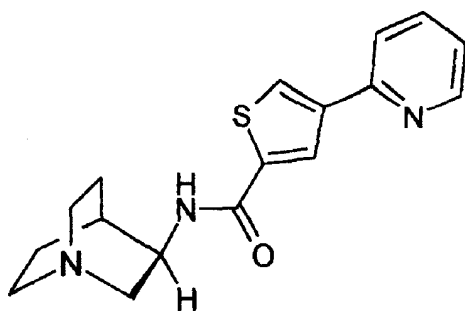
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 27 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 2-(三-正丁基甲锡烷基)吡啶制备。此化合物通过硅胶固相萃取柱过滤用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂进行纯化, 再通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐, 为淡黄色固体; MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 32

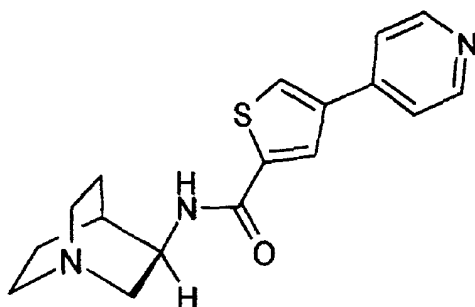
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 27 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 2-(三-正丁基甲锡烷基)吡啶制备。此化合物通过硅胶固相萃取柱过滤用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂进行纯化，再通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并将此溶液蒸发。真空干燥后，得到此标题化合物的二盐酸盐，为淡黄色固体；MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 33

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)

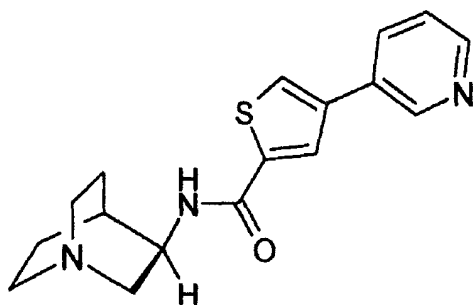


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺) 和吡啶-4-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并将此溶液蒸发。真空干

燥后，得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 34

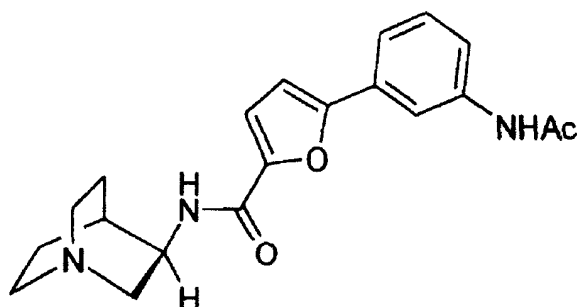
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺) 和吡啶-3-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 35

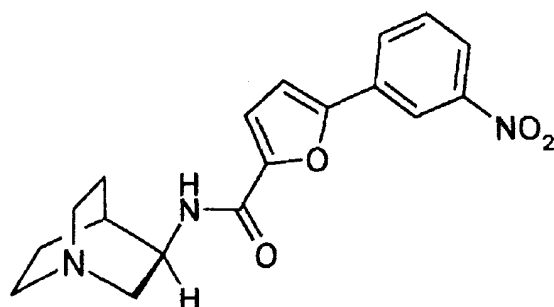
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴咪唑-2-甲酰胺) 和 3-(N-乙酰基氨基) 苯基硼酸, 用四(三苯基膦) 钯(0) 和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中进行制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中) 并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐, 为黄色固体; MS (ES⁺) 354 (MH⁺)。

实施例 36

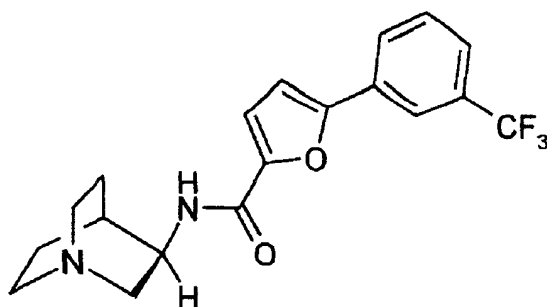
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-硝基苯基)咪唑-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴咪唑-2-甲酰胺) 和 3-硝基苯基硼酸, 用四(三苯基膦) 钯(0) 和碳酸钠在乙二醇二甲醚和水的混合物中进行制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中) 并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐, 为黄色固体; MS (ES⁺) 342 (MH⁺)。

实施例 37

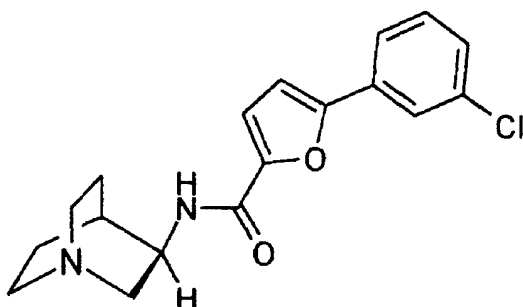
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-三氟甲基苯基)咪唑-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)和 3-三氟甲基苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。真空干燥后，得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 365 (MH⁺)。

实施例 38

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺)

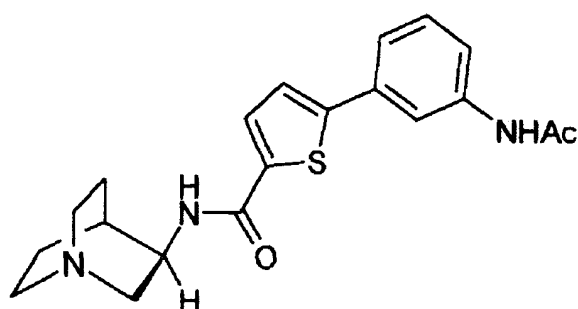


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴呋喃-2-甲酰胺)和 3-氯苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。真空

干燥后，得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 331 (MH⁺)。

实施例 39

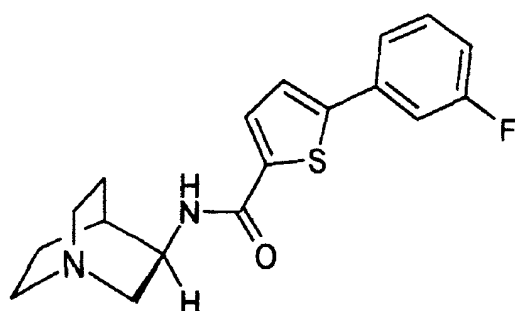
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-乙酰基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-(N-乙酰基氨基)苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 370 (MH⁺)。

实施例 40

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺)

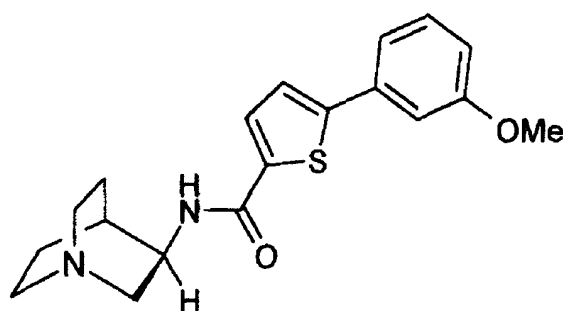


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-氟苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯

(0)和碳酸钠在1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相HPLC在Waters Bondapak® C18柱上用梯度乙腈和0.1%三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐,为无色固体;MS (ES⁺) 331 (MH⁺)。

实施例 41

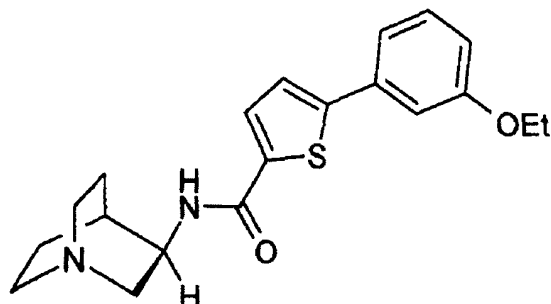
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例1描述的方法,由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺)和3-甲氧基苯基硼酸,用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠在1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相HPLC在Waters Bondapak® C18柱上用梯度的乙腈和0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐,为无色固体;MS (ES⁺) 343 (NH⁺)。

实施例 42

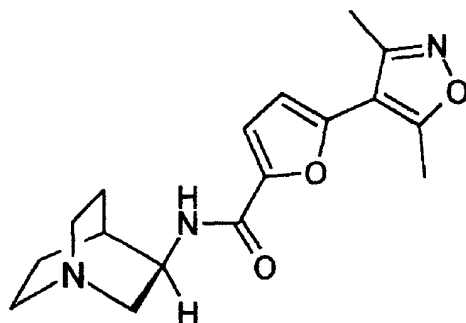
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-乙氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-乙氧基苯基硼酸, 用四 (三苯基磷) 钯 (0) 和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐, 为无色固体; MS (ES⁺) 357 (MH⁺)。

实施例 43

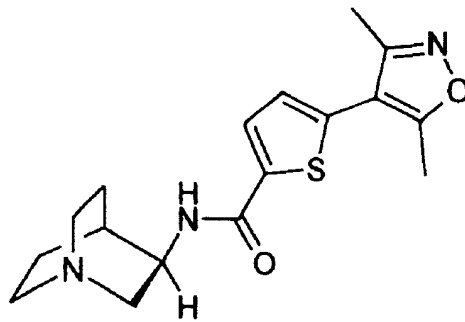
(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 呋喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴呋喃-2-甲酰胺) 和 3,5-二甲基异噁唑基-4-硼酸, 用四 (三苯基磷) 钯 (0) 和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐, 为无色固体; MS (ES⁺) 316 (MH⁺)。

实施例 44

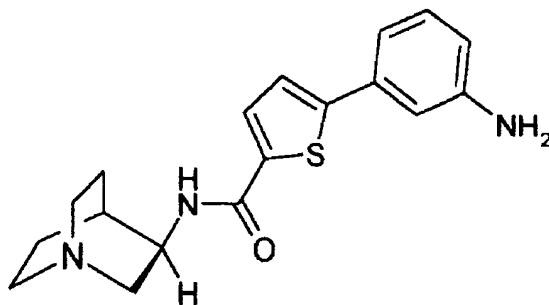
(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3,5-二甲基异噁唑基-4-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 332 (MH⁺)。

实施例 45

(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3-氨基苯基) 噻吩-2-甲酰胺)

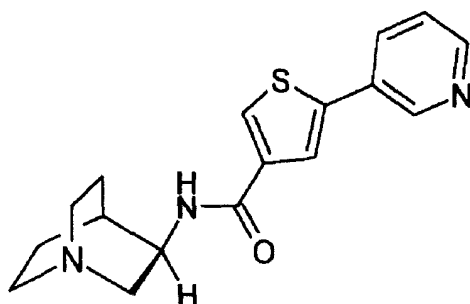


按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-氨基苯基硼酸盐，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残

余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐, 为无色固体: MS (ES⁺) 328 (MH⁺)。

实施例 46

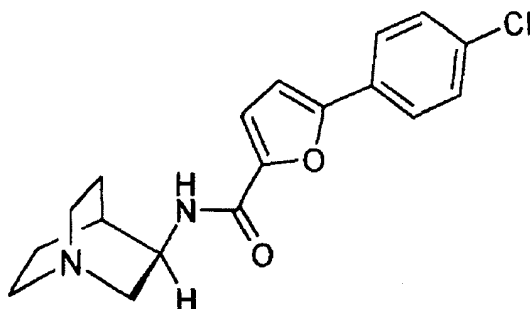
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-3-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-3-甲酰胺)和吡啶-3-硼酸, 用四(三苯基膦)钼(0)及碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。然后蒸发含产物的馏分并将此残余物溶解于甲醇。加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并将此溶液蒸发。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐, 为无色固体; MS (ES⁺) 314 (MH⁺)。

实施例 47

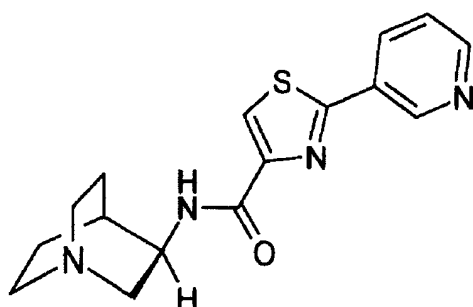
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐和 5-(4-氯苯基)糠酸制备; 将此化合物在硅胶上通过色谱纯化, 用充氮气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂; MS (ES⁺) 331, 333 (MH⁺).

实施例 48

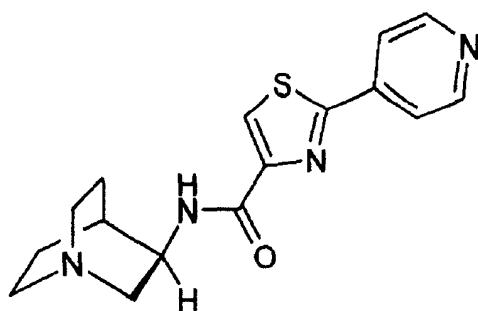
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻唑-3-甲酰胺)



将 (R)-N-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐 (294 mg)、2-(3-吡啶基)噻唑-4-甲酸 (304 mg)、1-羟基苯并三唑水合物 (199 mg)、0-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (473 g) 及 N, N-二异丙基乙基胺 (1.0 mL) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的混合物, 室温下搅拌过夜。将此溶液蒸发并将此残余物在氢氧化钠水溶液和氯仿之间分配。将此溶液蒸发并将此残余物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分, 将此残余物溶解于甲醇, 加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐, 为无色固体 (428 mg); MS (ES⁺) 315 (MH⁺).

实施例 49

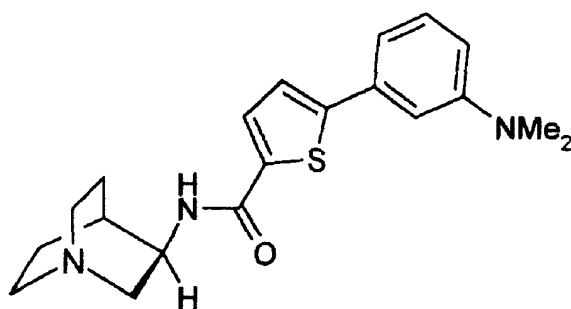
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(4-吡啶基)噻唑-3-甲酰胺)



将(R)-N-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基胺二盐酸盐(236 mg)、2-(4-吡啶基)噻唑-4-甲酸(243 mg)、1-羟基苯并三唑水合物(159 mg)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(379 mg)及N,N-二异丙基乙基胺(0.82 mL)在N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中的混合物,室温下搅拌过夜。将此溶液蒸发并将此残余物在氢氧化钠水溶液和氯仿之间分配。将此溶液蒸发并将此残余物通过反相HPLC在Waters Bondapak[®] C18柱上用梯度的乙腈和0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分,将此残余物溶解于甲醇,加入过量的氯化氢溶液(1M在乙醚中)并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐,为无色固体(428 mg); MS (ES⁺) 315 (MH⁺)。

实施例 50

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)

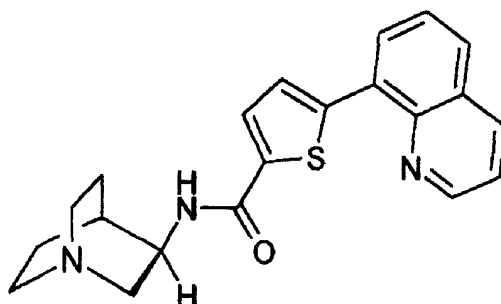


将甲醛(37%水溶液, 0.18 mL)加入到(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)-噻吩-2-甲酰胺)(92 mg)的含1%乙酸的甲

醇 (5 mL) 溶液中。室温下 30 分钟后，加入氰基硼氢化钠 (35 mg) 并将此反应混合物室温下搅拌 1 小时。将此溶液蒸发并将此残余物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体 (54 mg); MS (ES⁺) 356 (MH⁺)。

实施例 51

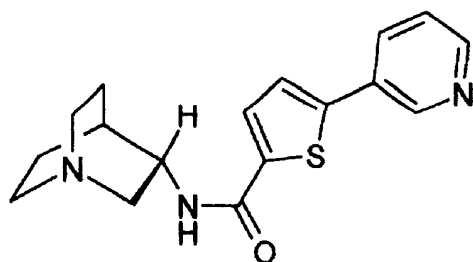
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(8-喹啉基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 8-喹啉硼酸、四(三苯基膦)钨(0)、碳酸钠在 DME 和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体; MS (ES⁺) 364 (MH⁺)。

实施例 52

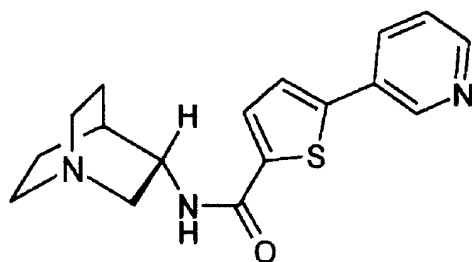
(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



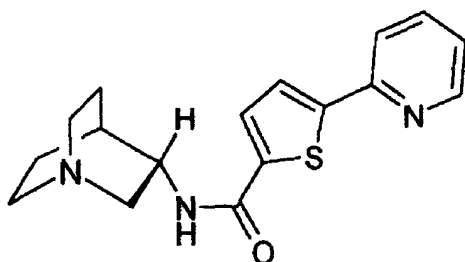
按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和吡啶-3-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 314 (MH)。

实施例 53

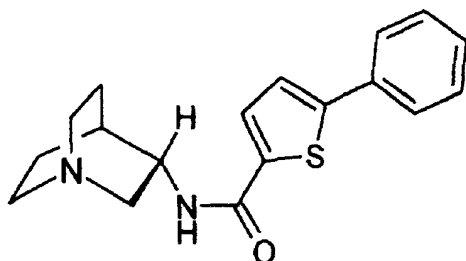
(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基) (5-(4-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和吡啶-4-硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺)

314 (MH⁺).实施例 54(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-甲酰胺)

按照类似于实施例 27 描述的方法，由 (S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 2-(三-正丁基甲锡烷基)吡啶。此化合物通过快速色谱纯化，用 5%-20% 3.5N 充氧气的甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为无色固体：MS (ES⁺) 314 (MH⁺)

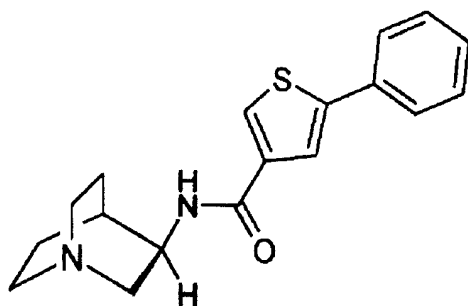
实施例 55(S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-2-甲酰胺)

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (S)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和苯基硼酸，四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗

脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES) 313 (MH⁺)。

实施例 56

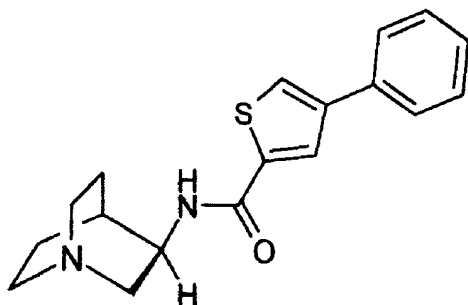
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯基噻吩-3-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-3-甲酰胺)和苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。蒸发含产物的馏分得到此标题化合物的三氟乙酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 313 (MH⁺)。

实施例 57

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-苯基噻吩-2-甲酰胺)

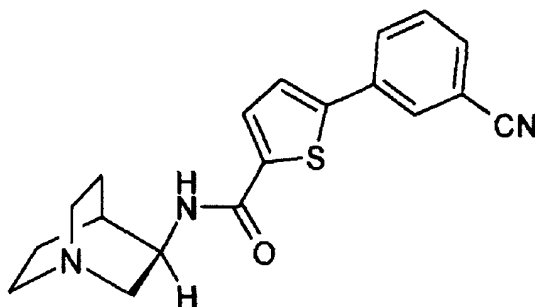


按照类似于实施例 1 描述的方法，由(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(4-溴噻吩-2-甲酰胺)和苯基硼酸，用四(三苯基膦)钨(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC

在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用乙酸乙酯重结晶得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 313 (MH⁺)。

实施例 58

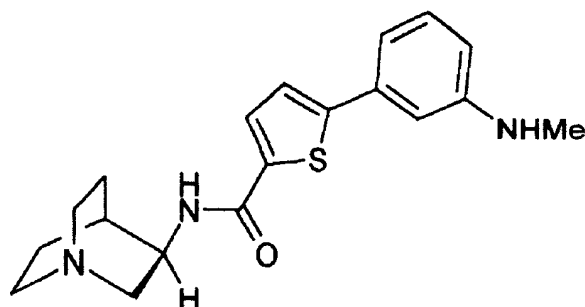
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氰基苯基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-氰基苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体；MS (ES⁺) 338 (MH⁺)。

实施例 59

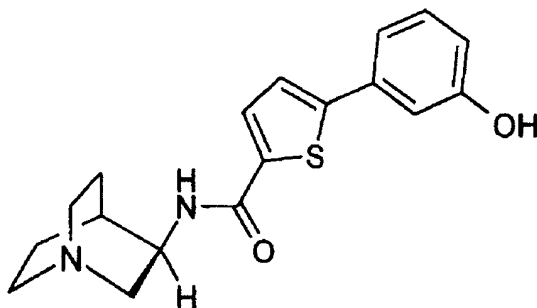
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N-甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)



将甲醇钠(14 mL, 0.5M 甲醇溶液)加入到(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)噻吩-2-甲酰胺)(550 mg)的甲醇(5 mL)溶液中, 然后加入低聚甲醛(117 mg)。将此混合物加热回流1小时。将此反应混合物冷却至室温后, 加入硼氢化钠(175 mg), 然后将此溶液加热回流2小时。加入氢氧化钾水溶液(1M, 1.4 mL)。再加热回流2小时, 并将此反应混合物在室温下再放置16小时。蒸发溶剂并将此残余物通过反相HPLC在Waters Bondapak[®] C18柱上用梯度的乙腈和0.1%三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分, 将此残余物溶解于甲醇, 加入过量的氯化氢溶液(1M在乙醚中)并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐, 为无色固体(120 mg); MS (ES⁺) 342 (MH⁺)。

实施例 60

(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺)

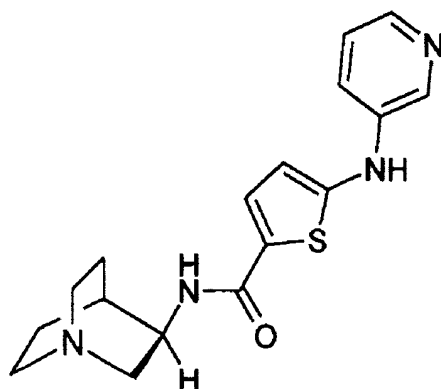


向(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺)(900 mg)中, 加入48%氢溴酸水溶液(10 mL)和冰乙酸(10 mL)。加热回流4小时后, 加入饱和碳酸钠水溶液和固体碳酸钠以调节

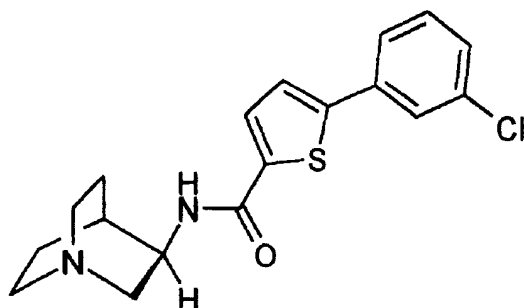
pH 为 10。用氯仿萃取水层，并用硫酸镁干燥合并的萃取物。过滤并蒸发后，将残余物通过快速色谱纯化，用 5%-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。所得产物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的盐酸盐，为无色固体 (32 mg); MS (ES⁺) 329 (MH⁺)。

实施例 61

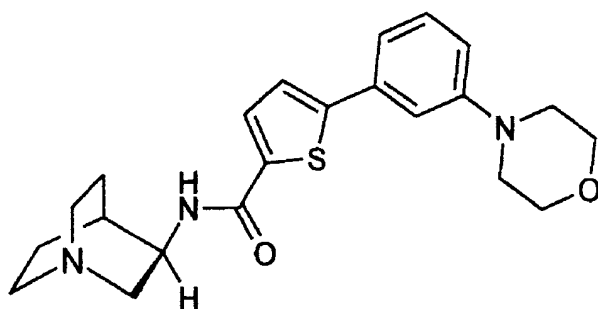
(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3-吡啶基氨基) 噻吩-2-甲酰胺)



将 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) (315 mg)、3-氨基吡啶 (188 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (46 mg)、外消旋-2,2'-双(二苄基膦基)-1,1'-联萘 (62 mg) 及叔丁醇钠 (192 mg) 在四氢呋喃 (10 mL) 中的混合物，加热回流 20 小时。将此混合物过滤并将此残余物通过快速色谱纯化，用 5%-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。此化合物进一步通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液 (1M 在乙醚中) 并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐，为黄色固体 (77 mg); MS (ES⁺) 329 (MH⁺)。

实施例 62**(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氯苯基)噻吩-2-甲酰胺)**

按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-氯苯基硼酸，用四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过快速色谱纯化，用 5%-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿的梯度混合物作为洗脱剂得到此标题化合物，为无色固体；MS (ES⁺) 347 (MH⁺)。

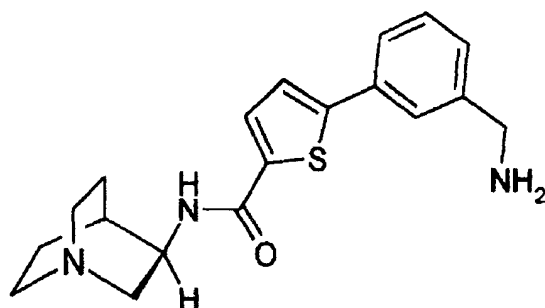
实施例 63**(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(4-吗啉基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)**

将 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氯苯基)噻吩-2-甲酰胺) (0.98 g)、吗啉 (0.5 mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (132 mg)、外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (180 mg) 和叔丁醇钠 (554 mg) 在四氢呋喃 (25 mL) 中的混合物，在氮气氛下加热回流 20 小时。将此混合物过滤并将此残余物通过快速色谱纯化，用 5%-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿的梯度混合物作为洗脱剂。然后，再将此混合

物进行反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐固体 (400 mg); MS (ES⁺) 398 (MH⁺)。

实施例 64

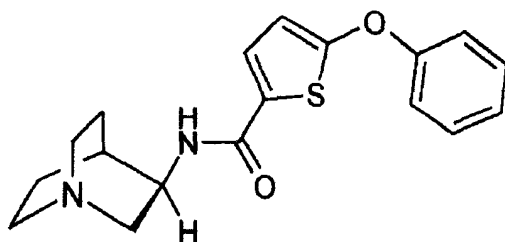
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(氨基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺)



向 (R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)噻吩-2-甲酰胺) (311 mg) 的甲醇和乙酸(1:1, 10 mL) 溶液中，加入催化量的 10% Pd-C 并将此混合物在 50 p. s. i. 下氢化 36 小时。将此混合物通过硅藻土垫过滤。先将此残余物通过快速色谱纯化，用 5-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂，再通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak[®] C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过将含产物的馏分碱化制备游离碱，用氯仿萃取，接着蒸发得到此标题化合物 (23 mg); MS (ES⁺) 342 (MH⁺)。

实施例 65

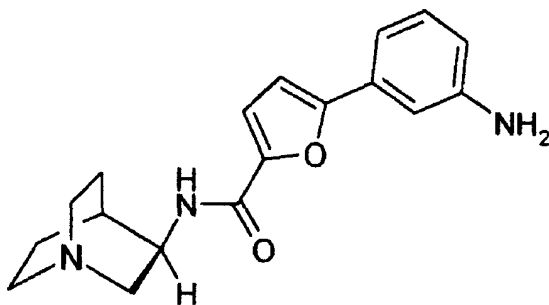
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-苯氧基噻吩-2-甲酰胺)



向 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-噻吩-2-甲酰胺) (463 mg) 的吡啶 (10 mL) 溶液中, 加入苯酚 (158 mg)、碘化铜 (32 mg) 和碳酸钾 (97 mg)。将此混合物在氮气氛、125℃下搅拌 65 小时。加入水并用氯仿萃取水层。蒸发后, 将此残余物通过快速色谱纯化, 用 5-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂, 然后通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度的乙腈和 0.1% 三氟乙酸作为洗脱剂进行纯化。通过将含产物的馏分碱化来制备游离碱, 用氯仿萃取, 接着蒸发得到此标题化合物 (80 mg); MS (ES⁺) 329 (MH⁺)。

实施例 66

(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3-氨基苯基) 呋喃-2-甲酰胺)

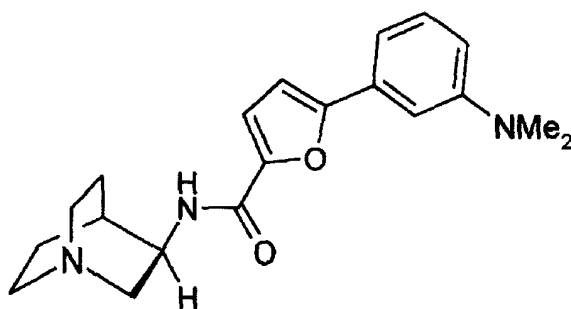


按照类似于实施例 1 描述的方法, 由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-噻吩-2-甲酰胺) 和 3-氨基苯基硼酸, 用四(三苯基膦) 钯 (0) 和碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过快速色谱用 5-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂进行纯化, 然后通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱上用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。通过将含产物的馏分碱化来制

备游离碱，用氯仿萃取，接着蒸发得到此标题化合物；MS (ES⁺) 312 (MH⁺)。

实施例 67

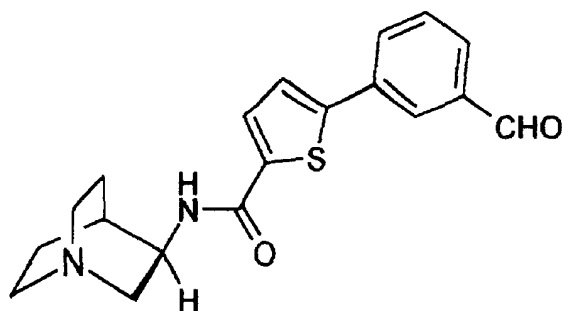
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-(N,N-二甲基氨基)苯基)呋喃-2-甲酰胺)



向(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)(5-(3-氨基苯基)呋喃-2-甲酰胺)(220 mg)的含 1% 乙酸的乙醇(10 mL)溶液中，加入甲醛(0.26 mL)。45分钟后，加入氰基硼氢化钠(89 mg)。将此混合物搅拌4小时，加入水并通过加入固体碳酸钠将此溶液碱化至 pH > 10。用氯仿萃取水层并用硫酸镁干燥此萃取物，过滤并蒸发。此化合物通过快速色谱纯化，用 5-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂。通过蒸发含产物的馏分，将此残余物溶解于甲醇，加入过量的氯化氢溶液(1M 在乙醚中)并蒸发来制备盐酸盐。用甲醇/乙醚重结晶得到此标题化合物的二盐酸盐固体(141 mg)；MS (ES⁺) 340 (MH⁺)。

实施例 68

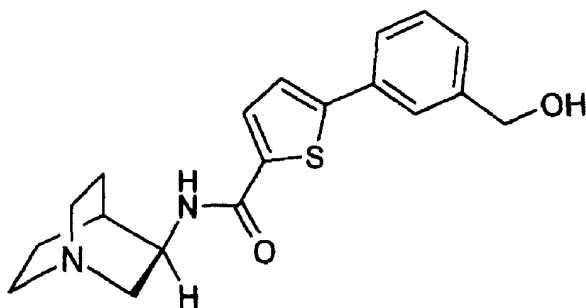
(R)-N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)-5-(3-甲酰基苯基)噻吩-2-甲酰胺)



按照类似于实施例 1 描述的方法，由 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-溴噻吩-2-甲酰胺) 和 3-甲酰基苯基硼酸、四(三苯基膦) 钯(0)、碳酸钠在四氢呋喃、乙醇和水的混合物中制备。此化合物通过反相 HPLC 在 Waters Bondapak® C18 柱用梯度乙腈和 0.1% 三氟乙酸水溶液作为洗脱剂进行纯化。通过将含产物的馏分碱化来制备游离碱。用氯仿萃取水层并蒸发得到此标题化合物；MS (ES⁺) 341 (MH⁺)

实施例 69

(R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3-(羟基甲基) 苯基) 噻吩-2-甲酰胺)



向 (R)-N-(1-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基) (5-(3-甲酰基苯基) 噻吩-2-甲酰胺) (875 mg) 的甲醇 (15 mL) 溶液中，加入硼氢化钠 (97.2 mg)。然后，将此混合物在室温下搅拌 4 小时。将此残余物在水和氯仿之间分配。将萃取物用硫酸镁干燥，过滤并蒸发，再将所得残余物通过快速色谱，用 5-20% 3.5M 充氮气甲醇/氯仿混合物作为洗脱剂进行纯化，得到此标题化合物 (547 mg)；MS (ES⁺) 343 (MH⁺)。