

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/08



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D471/08 A61K 31/551

A61K 31/395 A61K 31/439

A61P 25/28 A61P 25/30

A61P 29/00 A61P 25/00

[21] ZL 专利号 01812100.4

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1185233C

[22] 申请日 2001.6.20 [21] 申请号 01812100.4

[30] 优先权

[32] 2000.7.4 [33] DK [31] PA200001037

[86] 国际申请 PCT/DK2001/000432 2001.6.20

[87] 国际公布 WO2002/002564 英 2002.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.30

[71] 专利权人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 D·彼得斯 G·M·欧尔森

E·O·尼尔森 P·K·阿灵

S·F·尼尔森 T·D·卓根森

审查员 于海江

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 63 页

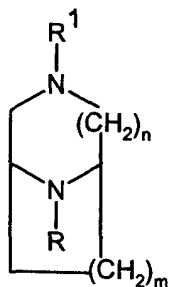
[54] 发明名称 芳基和杂芳基 - 二氮杂双环烷烃, 其
制备和用途

[57] 摘要

本发明涉及新的芳基和杂芳基二氮杂双环烷烃的衍生物, 它们是尼克酰乙酰胆碱受体的胆碱能配基和单胺受体及转运因子的调节物。本发明的化合物, 因其药理性质, 可用于治疗多种疾病或病症: 涉及中枢神经系统 (CNS), 周边神经系统 (PNS) 的胆碱能系统的那些疾病或病症, 与平滑肌收缩相关的疾病或病症, 内分泌疾病或病症, 与神经退化相关的疾病或病症, 涉及炎症, 疼痛的疾病或病症, 以及由停止滥用化学物质引起的脱瘾综合症。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.由通式 I 表示的 3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷衍生物:



(I)

其任何对映体或其对映体的任意混合物, 或其药学可接受的盐, 其中,

n 为 2; 且

m 为 1; 且

R 和 R¹ 之一代表氢或 C₁₋₆ 烷基; 且

R 和 R¹ 中的另一个代表苯基或萘基, 其中芳基可用下列基团一或两次取代: C₁₋₆ 烷氧基, 卤素, 三卤代甲基, 和/或三卤代甲氧基; 或 R 和 R¹ 中的另一个代表喹啉基, 其中该基团可用以下基团一或两次取代: C₁₋₆ 烷氧基, 卤素, 三卤代甲基, 和/或三卤代甲氧基。

2.权利要求 1 的二氮杂双环烷烃衍生物, 其为:

(±)3-(3,4-二氯苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷, 其任何对映体或其对映体的任意混合物, 或其药学可接受的盐。

3.权利要求 1 的二氮杂双环烷烃衍生物, 其中

R 和 R¹ 之一代表甲基, 且

R 和 R¹ 中的另一个代表苯基或萘基, 该芳基基团可用氯, 氟, 甲氧基, 三氟甲基, 和/或三氟甲氧基一或两次取代。

4.权利要求 3 的二氮杂双环烷烃衍生物, 其为:

(±)3-(2-萘基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(3,4-二氯苯)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±)3-(4-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±)3-(3-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±)3-(4-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±)3-(3-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷; 或
(±)3-(苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
其任何对映体或其对映体的混合物, 或其药学可接受的盐。

5. 权利要求 1 的二氮杂双环烷烃衍生物, 其中

R 和 R¹ 之一代表甲基, 且

R 和 R¹ 中的另一代表喹啉基, 该杂环基团可用氯、氟、甲氧基, 三氟甲基, 和/或三氟甲氧基一或两次取代。

6. 权利要求 5 的二氮杂双环烷烃衍生物, 其为:

(±)3-(2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷; 或

(±)3-(6-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

其任何对映体, 或其对映体的混合物, 或其药学可接受的盐。

7. 含治疗有效量的权利要求 1-6 任一项的二氮杂双环烷烃衍生物, 或其药学可接受的加成盐, 及至少一种药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物, 用于治疗、预防或减轻对调节乙酰胆碱受体和/或单胺受体有反应的疾病或病症或状况。

8. 权利要求 1-6 任一项的二氮杂双环烷烃衍生物, 或其药学可接受的加成盐在生产药物组合物或药物中的用途, 该药物组合物或药物用于治疗、预防或减轻哺乳动物, 包括人类的对调节乙酰胆碱受体和/或单胺受体有反应的疾病或病症或状况。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况涉及中枢神经系统。

10. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况是焦虑, 认知障碍, 学习缺陷, 记忆缺陷和障碍, 阿尔茨海默氏疾病, 注意力缺陷, 注意力缺乏多动症, 帕金森氏病症, 亨廷顿氏舞蹈症, 肌萎缩性

侧索硬化, 图雷特氏综合症, 抑郁症, 躁狂, 躁郁症, 精神分裂症, 强迫人格症, 恐惧症, 如神经性厌食症、贪食症、肥胖症等进食症, 发作性睡眠症, 伤害性知觉, AIDS-痴呆症, 老年痴呆症, 周围(periferic)神经病变, 孤独症, 诵读困难, 迟发性运动障碍, 多动症, 癫痫, 贪食症, 外伤后综合症, 社会恐惧症, 睡眠障碍, 假痴呆, 甘塞氏综合症, 经前综合症, 晚黄体期综合症, 慢性疲劳, 缄默症, 拔毛癖和时差。

11. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况与平滑肌收缩相关, 包括痉挛, 心绞痛, 早产, 抽搐, 腹泻, 哮喘, 癫痫, 迟发性运动障碍, 多动症, 早泄, 和勃起障碍。

12. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况涉及内分泌系统, 例如甲状腺毒症, 嗜铬细胞瘤, 高血压和心率不齐。

13. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况是神经退化性疾病, 包括短暂性缺氧症及其所导致的神经退化。

14. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况是炎症, 包括诸如痤疮, 酒糟鼻等皮肤炎症, Chron 氏症, 肠炎, 溃疡性结肠炎和腹泻。

15. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况是急性、慢性或复发性的轻度、中度甚至重度疼痛, 以及偏头痛, 手术后疼痛和假性肢痛。

16. 根据权利要求 8 的用途, 其中疾病, 病症和状况与由终止使用成瘾性物质引起的脱瘾综合症相关, 成瘾性物质包括如烟草等含尼古丁的物质, 如海洛因, 可卡因和吗啡等类鸦片物质, 苯并二氮革类, 类苯并二氮革样药物和酒精。

芳基和杂芳基-二氮杂双环烷烃, 其制备和用途

技术领域

本发明涉及新的芳基和杂芳基二氮杂双环烷烃衍生物。它们是尼克酰乙酰胆碱受体的胆碱能配基和单胺受体及转运因子的调节物。

本发明的化合物, 因其药理性质, 可用于治疗多种疾病或病症: 涉及中枢神经系统 (CNS)、周围神经系统 (PNS) 的胆碱能系统的那些疾病或病症, 与平滑肌收缩相关的疾病或病症, 内分泌疾病或病症, 与神经退化相关的疾病或病症, 涉及炎症、疼痛的疾病或病症, 以及由停止滥用化学物质引起的脱瘾综合症。

技术背景

内源的胆碱能神经递质, 乙酰胆碱, 通过两种类型的胆碱能受体——毒蕈碱性乙酰胆碱受体 (mAChR) 和尼克酰乙酰胆碱受体 (nAChR) 发挥其生物学作用。

已知在对记忆和认知重要的大脑区域中, 毒蕈碱性乙酰胆碱受体在数量上大大超过尼克酰乙酰胆碱受体, 且大量旨在开发治疗记忆相关疾病的药物的研究工作都集中于合成毒蕈碱性乙酰胆碱受体的调节物。

但是近来, 出现了开发尼克酰乙酰胆碱受体 (nAChR) 调节物的兴趣。一些疾病与胆碱能系统的退化有关, 即阿尔茨海默氏类老年痴呆症, 血管性痴呆和直接涉及酒精中毒的器质性脑损坏疾病所造成的认知缺损。确实, 一些中枢神经系统 (CNS) 疾病由胆碱能缺陷, 多巴胺能缺陷, 肾上腺素能缺陷或者 5-羟色胺能缺陷引起。

发明简述

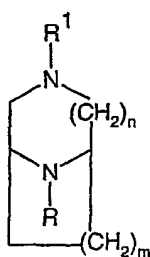
本发明致力提供新的尼克酰和/或单胺受体的调节物, 这些调节物

用于治疗涉及胆碱能受体，且尤其是尼克酰乙酰胆碱受体（nAChR），单胺受体 5-HT₁R, DAR, 和 NER, 及 5-HT, DA 和 NE 的生物胺转运因子的疾病或病症。

本发明的化合物，因其药理性质，可用于治疗多种疾病或病症：涉及中枢神经系统（CNS），周边神经系统（PNS）的胆碱的系统的某些疾病或病症，与平滑肌收缩相关的疾病或病症，内分泌疾病或病症，与神经退化相关的疾病或病症，涉及炎症，疼痛的疾病或病症，以及由停止滥用化学物质引起的脱瘾综合症。

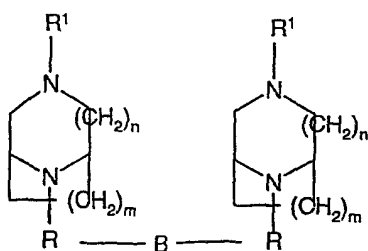
本发明的化合物也可以用作多种诊断方法中的诊断工具或监控剂，且特别用于体内受体显像（神经显像），并且可以标记或未标记的形式应用。

在第一方面，本发明提供由通式 I 表示的新的二氮杂双环烷烃衍生物：

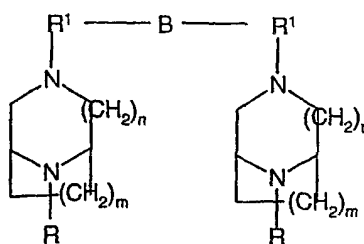


(I)

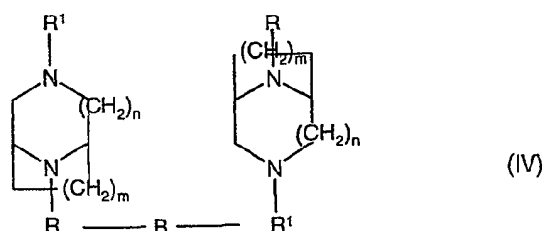
或其由式 II, III, IV 之任一所表示的二聚物：



(II)



(III)



它的任何对映体或其任何混合物，其 N 氧化物，或其药学上可接受的盐，以标记或未标记的形式均可。

其中，

n 可为 2 或 3；且

m 可为 1, 2 或 3；且

R 和 R¹ 之一代表氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，单或多环的芳基或芳烷基；且

R 和 R¹ 中的另一个代表单或多环的芳基基团，

其中单或多环的芳基可用下列基团一或多次取代：烷基，环烷基，环烷基烷基，烷氧基，羟烷氧基，烷氧基环烷基，环烷氧基，环烷氧基烷氧基，烯基，烯氧基，烷氧基烯基，炔基，炔氧基，烷氧基炔基，烷硫基，烯硫基，炔硫基，烷硒基，烯硒基，炔硒基，亚甲二氧基，三氟甲基磺酰基氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，酰基肟，或者为式 -COOR³，-CONR²R³，-NH-CO₂R²，-NHCO-R²，-OCO-NR²R³ 的基团，式中 R² 和 R³ 彼此独立地表示氢或烷基；或

这些单或多环的芳基基团可以用单或多环的芳基基团取代，该芳基可选地用下列基团一或多次取代：烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，酰基肟；或者

这些单或多环的芳基基团可以用式“-X-烷基-Y-烷基”的基团取代，其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O（环氧基），S，SO₂，NH，N-烷基，NCO-烷基，NSO₂-烷基或 Se，且烷基可选地以烷氧基或硫代烷氧基取代；

或

这些单或多环的芳基基团可以用式“-X-(ALK)-芳基”的基团，或式“-X-(ALK)-Y-芳基”的基团取代，其中X和Y彼此独立地表示O，S，SO₂，NH，N-烷基，NCO-烷基，NSO₂-烷基或Se，其中的“ALK”代表烷基，烯基，炔基；o为0或1；且芳基为单或多环的芳基基团，它可选地用烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，酰肟一或多次取代；或

这些单或多环的芳基基团可用式“-X-(ALK)-HET”的基团，或式“-X-(ALK)-Y-HET”的基团取代，其中X和Y彼此独立地表示O，S，SO₂，NH，N-烷基，NCO-烷基，NSO₂-烷基或Se；“ALK”表示烷基，烯基或者炔基；。为0或1；“HET”表示单或多环的杂环芳香基团，该杂环芳香基团可选地用烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，或酰肟一或多次取代；或

这些单或多环的芳基基团可用单环的5-6元的杂环基团取代，该附加的杂环基团可选地用烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，或酰肟一或多次取代；或

这些单或多环的芳基基团可用式“(ALK)-HET”的基团取代，其中ALK表示烷基，烯基或炔基；。为0或1；“HET”表示单或多环的杂环芳香基团；或

R和R¹中的另一个代表单环的5-6元的杂环基团，

其中单环杂环基团可用烷基，环烷基，环烷基烷基，烷氧基，羟烷氧基，烷氧基环烷基，环烷氧基，环烷氧基烷氧基，烯基，烯氧基，烷氧基烯基，炔基，炔氧基，烷氧基炔基，烷基硫，烯基硫，炔基硫，

烷基硒, 烯基硒, 炔基硒, 亚甲二氧基, 三氟甲烷磺酰基氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 酰基肟, 或者式 $-\text{COOR}^3$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{NHCO}-\text{R}^2$, $-\text{OCO}-\text{NR}^2\text{R}^3$ 的基团一或多次取代; 该式中 R^2 和 R^3 彼此独立地表示氢或烷基; 或

单环杂环基团可用单或多环的芳基基团取代, 该芳基基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一或多次取代; 或

单环杂环基团可用式“-X-烷基-Y-烷基”的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O (环氧基), S, SO_2 , NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO_2 -烷基或 Se, 且其中的烷基可选地用烷氧基或者硫代烷氧基取代; 或

单环杂环基团可用式“-X-(ALK)-芳基”或“-X-(ALK)-Y-芳基”的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O, S, SO_2 , NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO_2 -烷基或 Se; “ALK”表示烷基, 烯基或者炔基; 为 0 或 1; 且芳基为单或多环的芳基基团, 它可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 酰基肟一或多次取代; 或

单环杂环基团可用式“-X-(ALK)-HET”或“-X-(ALK)-Y-HET”的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O, S, SO_2 , NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO_2 -烷基或 Se; “ALK”表示烷基, 烯基或者炔基; 为 0 或 1;

“HET”表示 5-6 元的单环杂环基团, 该杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一或多次取代; 或

单环杂环基团可用另一个单环的 5-6 元的杂环基团或用多环的 5-6 元的杂环基团取代, 该附加的杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝

基, 肟, 烷基肟或酰基肟一次或多次取代; 或

单环杂环基团可用式“(ALK)-HET”的基团取代, 其中“ALK”表示烷基, 烯基或者炔基; 为 0 或 1; “HET”表示单环的 5-6 元的杂环基团; 或

R 和 R¹ 中的另一个代表双环或三环的杂环基团, 由 5-6 元的单环杂环基团与苯环或另一个 5-6 元的杂环基团稠合而成,

其中双或三环的杂环基团可用以下基团一或多次取代:

烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟;

单或多环的芳基, 该芳基可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一或多次取代;

5-6 元的单环杂环基团, 该杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一次或多次取代; 且

可选地, R 和 / 或 R¹, 连同它们所连接的氮原子, 表示烷基-镱盐, 二烷基-镱盐, 环烷基-镱盐, 烷基环烷基-镱盐, 二环烷基-镱盐, 烷基环烷基烷基-镱盐, 环烷基环烷基烷基-镱盐, 或者二环烷基烷基-镱盐; 且

B 表示单键桥(“-“, 即 B 不存在), 或者式“-ALK-”, “-ALK-X-ALK”, “-X-ALK-X-”, “-PHE-”, “-X-PHE-X-”或“-ALK-PHE-ALK-”的桥联单元; 其中“ALK”可表示单键桥(“-“, 即 ALK 不存在)或烷基, 烯基或炔基; 且“PHE”表示亚苯基(苯-二基)基团; 且 X 可表示 O, S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或 Se; 且

式 II 中的“-R-B-R-”表示单桥键(“-“, 即 R 和 B 都不存在)

或者式“R-R”的桥联基团(即B不存在),或式“-R-”的桥联基团(即,组成该二聚物的两个化合物仅有一个中R不存在);且

式III中的“-R¹-B-R¹-”表示单桥键(“-”,即R¹和B都不存在)或式“R¹-R¹-”的桥联基团(即B不存在),或式“-R¹-”的桥联基团(即,组成该二聚物的两个化合物仅有一个中R¹不存在);且

式IV中的“R-B-R¹”表示单桥键(“-”,即R,B和R¹都不存在)或式“R-R¹-”的桥联基团(即B不存在);或者

式IV中的“R-B”表示单桥键(“-”,即R和B都不存在,而R¹存在);或者

式IV中的“R¹-B”表示单桥键(“-”,即R¹和B都不存在,而R存在)。

在第二方面,本发明提供包含治疗有效量的本发明的二氮杂双环烷烃衍生物,或其药学可接受的加成盐,及至少一种药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物,用于治疗、预防或减轻对调节乙酰胆碱受体和/或单胺受体有反应的疾病或病症或状况。

在第三方面,本发明涉及本发明的二氮杂双环烷烃衍生物,或其药学可接受的加成盐在生产药物组合物/药物中的用途,该药物组合物/药物用于治疗、预防或减轻包括人类的哺乳动物对调节胆碱能受体和/或单胺受体有反应的疾病或病症或状况。

在第四方面,本发明提供治疗、预防和减轻包括人类的活体动物对调节胆碱能受体和/或单胺受体有反应的疾病,病症或状况的方法,该方法包括给这样有需要的活动物体施用治疗有效量的本发明的二氮杂双环烷烃衍生物。

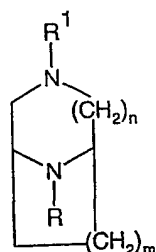
本领域技术人员可从以下的详述和实施例中看到本发明的其他目的。

本发明的详细公开

二氮杂双环烷烃衍生物

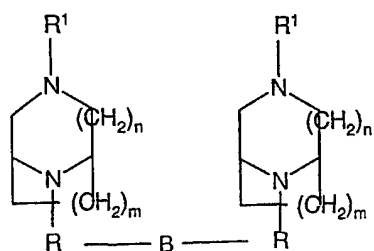
第一方面提供二氮杂双环烷烃衍生物。通式I表示本发明的二氮

杂双环烷烃衍生物:

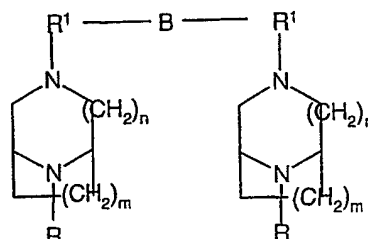


(I)

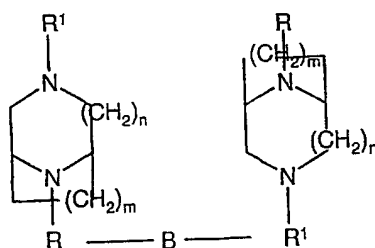
或者它可以是式 II, III, IV 之任一所表示二聚物:



(II)



(III)



(IV)

对映体, 或其混合物, 其 N 氧化物, 或其药学可接受的盐, 且可以标记或未标记的形式,

其中,

n 可为 2 或 3; 且

m 可为 1, 2 或 3; 且

R 和 R^1 之一代表氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 单或多环的芳基或芳烷基; 且

R 和 R¹ 中的另一个代表单或多环的芳基基团,

其中单或多环的芳基可用下列基团一或多次取代: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烷氧基, 羟烷氧基, 烷氧基环烷基, 环烷氧基, 环烷氧基烷基, 烯基, 烯氧基, 烷氧基烯基, 炔基, 炔氧基, 烷氧基炔基, 烷硫基, 烯硫基, 炔硫基, 烷硒基, 烯硒基, 炔硒基, 亚甲二氧基, 三氟甲基磺酰基氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 酰基肟, 或者为式 -COOR³, -CONR²R³, -NH-CO₂R², -NHCO-R², -OCO-NR²R³ 的基团, 式中 R² 和 R³ 彼此独立地表示氢或烷基; 或

这些单或多环的芳基基团可以用单或多环的芳基基团取代, 该芳基可选地用下列基团一或多次取代: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 酰基肟; 或者

这些单或多环的芳基基团可以用式 “-X-烷基-Y-烷基” 的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O (环氧基), S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或 Se, 且烷基可选地以烷氧基或硫代烷氧基取代; 或

这些单或多环的芳基基团可以用式 “-X-(ALK)-芳基” 的基团, 或式 “-X-(ALK)-Y-芳基” 的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O, S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或 Se, 其中的 “ALK” 代表烷基, 烯基, 炔基; o 为 0 或 1; 且芳基为单或多环的芳基基团, 它可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基肟, 烷基肟, 酰基肟一或多次取代; 或

这些单或多环的芳基基团可用式 “-X-(ALK)-HET” 的基团, 或式 “-X-(ALK)-Y-HET” 的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O, S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或 Se; “ALK” 表示烷基, 烯

基或者炔基；。为 0 或 1；“HET”表示单或多环的杂环芳香基团，该杂环芳香基团可选地用烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，或酰基肟一或多次取代；或

这些单或多环的芳基基团可用单环的 5-6 元的杂环基团取代，该附加的杂环基团可选地用烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，或酰基肟一或多次取代；或

这些单或多环的芳基基团可用式“(ALK).-HET”的基团取代，其中 ALK 表示烷基，烯基或炔基；。为 0 或 1；“HET”表示单或多环的杂环芳香基团；或

R 和 R¹ 中的另一个代表单环的 5-6 元的杂环基团，

其中单环杂环基团可用烷基，环烷基，环烷基烷基，烷氧基，羟烷氧基，烷氧基环烷基，环烷氧基，环烷氧基烷氧基，烯基，烯氧基，烷氧基烯基，炔基，炔氧基，烷氧基炔基，烷基硫，烯基硫，炔基硫，烷基硒，烯基硒，炔基硒，亚甲二氧基，三氟甲烷磺酰基氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，酰基肟，或者式 -COOR³，-CONR²R³，-NH-CO₂R²，-NHCO-R²，-OCO-NR²R³ 的基团一或多次取代；该式中 R² 和 R³ 彼此独立地表示氢或烷基；或

单环杂环基团可用单或多环的芳基基团取代，该芳基基团可选地用烷基，环烷基，环烷基烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷氧基，烯氧基，炔氧基，亚甲二氧基，卤素，-OH，三卤代甲基，三卤代甲氧基，-CN，氨基，硝基，肟，烷基肟，或酰基肟一或多次取代；或

单环杂环基团可用式“-X-烷基-Y-烷基”的基团取代，其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O（环氧基），S，SO₂，NH，N-烷基，NCO-烷基，NSO₂-烷基或 Se，且其中的烷基可选地用烷氧基或者硫代烷氧基取代；或

单环杂环基团可用式“-X-(ALK)-芳基”或“-X-(ALK)-Y-芳基”的基团取代,其中X和Y彼此独立地表示O, S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或Se; “ALK”表示烷基, 烯基或者炔基; 为0或1; 且芳基为单或多环的芳基基团, 它可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 酰基肟一或多次取代; 或

单环杂环基团可用式“-X-(ALK)-HET”或“-X-(ALK)-Y-HET”的基团取代,其中X和Y彼此独立地表示O, S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或Se; “ALK”表示烷基, 烯基或者炔基; 为0或1; “HET”表示5-6元的单环杂环基团, 该杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一或多次取代; 或

单环杂环基团可用另一个单环的5-6元的杂环基团或用多环的5-6元的杂环基团取代, 该附加的杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟或酰基肟一次或多次取代; 或

单环杂环基团可用式“- (ALK)-HET”的基团取代, 其中“ALK”表示烷基, 烯基或者炔基; 为0或1; “HET”表示单环的5-6元的杂环基团; 或

R和R¹中的另一个代表双环或三环的杂环基团, 由5-6元的单环杂环基团与苯环或另一个5-6元的杂环基团稠合而成,

其中双或三环的杂环基团可用以下基团一或多次取代:

烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟;

单或多环的芳基, 该芳基可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一或多次取代;

5-6 元的单环杂环基团, 该杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 或酰基肟一次或多次取代; 且

可选地, R 和 / 或 R^1 , 连同它们所连接的氮原子, 表示烷基-鎓盐, 二烷基-鎓盐, 环烷基-鎓盐, 烷基环烷基-鎓盐, 二环烷基-鎓盐, 烷基环烷基烷基-鎓盐, 环烷基环烷基烷基-鎓盐, 或者二环烷基烷基-鎓盐; 且

B 表示单键桥(“-“, 即 B 不存在), 或者式“-ALK-”, “-ALK-X-ALK”, “-X-ALK-X-”, “-PHE-”, “-X-PHE-X-” 或 “-ALK-PHE-ALK-” 的桥联单元; 其中 “ALK” 可表示单键桥(“-“, 即 ALK 不存在)或烷基, 烯基或炔基; 且 “PHE” 表示亚苯基(苯-二基)基团; 且 X 可表示 O, S, SO_2 , NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO_2 -烷基或 Se; 且

式 II 中的 “-R-B-R-” 表示单桥键(“-“, 即 R 和 B 都不存在)或者式 “R-R” 的桥联基团(即 B 不存在), 或式 “-R-” 的桥联基团(即, 组成该二聚物的两个化合物仅有一个中 R 不存在); 且

式 III 中的 “- R^1 -B- R^1 -” 表示单桥键(“-“, 即 R^1 和 B 都不存在)或式 “ R^1 - R^1 -” 的桥联基团(即 B 不存在), 或式 “- R^1 -” 的桥联基团(即, 组成该二聚物的两个化合物仅有一个中 R^1 不存在); 且

式 IV 中的 “R-B- R^1 ” 表示单桥键(“-“, 即 R, B 和 R^1 都不存在)或式 “R- R^1 -” 的桥联基团(即 B 不存在); 或者

式 IV 中的 “R-B” 表示单桥键(“-“, 即 R 和 B 都不存在, 而 R^1 存在); 或者

式 IV 中的 “ R^1 -B” 表示单桥键(“-“, 即 R^1 和 B 都不存在, 而 R 存在)。

在优选的实施方案中，本发明的二氮杂双环烷烃衍生物为：3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷的衍生物，也就是，式 I-IV 任一个的二氮杂双环烷烃衍生物，其中 n 为 2，m 为 1；或者为 3, 10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷的衍生物，即，式 I-IV 任一个的二氮杂双环烷烃衍生物，其中 n 为 2，m 为 2。

在另一个优选的实施方案中，本发明的二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV 任一个，其中

R 和 R¹ 之一代表氢或烷基，且

R 和 R¹ 中的另一代表单或多环的芳基基团，该基团可一或两次由卤素，烷基，烷氧基，三卤代甲基，三卤代甲氧基，氨基，-NHCO-烷基，硝基，苯基或吡咯烷基取代。

在一个更优选的实施方案中，本发明的二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV 任一，其中

R 和 R¹ 之一代表氢或甲基，且

R 和 R¹ 中的另一代表苯基或萘基，该芳基基团可一或两次由氯，溴，氟，甲氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，氨基，-NHCO-CH₃，硝基，苯基或吡咯烷基取代。

在更优选的实施方案中，本发明式 I 的二氮杂双环烷烃衍生物为：

- (±) 3-(2-萘基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(3, 4-二氯苯)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(4-氟苯基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(3-氟苯基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(4-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(3-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(苯基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
- (±) 3-(3-氯苯基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；

(±) 3-(3-溴苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-(4-联苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-(3,4-二氯苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-苯基-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-(3-氯苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-(4-联苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-(4-硝基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
(±) 3-(4-三氟甲基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;
或者

(±) 3-[4-(N-吡咯烷基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

对映体, 或其混合物, 其 N 氧化物, 或其药学可接受的盐, 且以标记或未标记的形式均可。

在另一个优选的实施方案中, 本发明的二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV 任一个, 其中

R 和 R¹之一代表氢或烷基, 且

R 和 R¹中的另一代表 5 到 6 元的杂环的双或三环基团, 该杂环基团可用式 “-X-(ALK)-HET” 或 “-X-(ALK)-Y-HET” 的基团取代, 其中 X 和 Y 彼此独立地表示 O 或 S, “ALK” 表示烷基, 烯基或者炔基; 为 1; 且 “HET” 表示 5 到 6 元单环杂环基团, 该杂环基团可选地用烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 亚甲二氧基, 卤素, -OH, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, -CN, 氨基, 硝基, 肟, 烷基肟, 酰肼基一或多次取代。

在更优选的实施方案中, 式 I 的二氮杂双环烷烃衍生物为:

3-[(5-氯吡啶-3-基)5-氧乙氧基吡啶-3-基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

或对映体，或其混合物，其 N 氧化物，或其药学可接受的盐，且以标记或未标记的形式均可。

在另一个优选的实施方案中，本发明的二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV 任一个，其中

R 和 R¹ 之一代表氢或烷基，且

R 和 R¹ 中的另一代表 5 到 6 元单环杂环基团，该基团可用卤素，烷基，烷氧基，三卤代甲基，三卤代甲氧基，苯基，甲基苯基，甲氧基苯基，硝基苯基，二甲基氨基磺酰基苯基，吡啶基，噻吩基，苯并噻吩基，氯吡啶基，氯吡啶基氧乙氧基，甲苯甲酰基吡啶基，苯硫基，吡啶硫基，苯磺酰基，吡啶磺酰基，苯胺基，吡啶氨基，苯乙酰氨基，吡啶乙酰氨基，苯氧基或吡啶氧基一或两次取代。

在更优选的实施方案中，本发明的二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV 任一，其中

R 和 R¹ 之一代表氢或甲基，且

R 和 R¹ 中的另一代表噻吩基，吡啶基，哒嗪基，这些杂环基团可用氯基，溴基，氟基，甲氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，氨基，-NHCO-CH₃，硝基，苯基，2-甲基苯基，2-甲氧基苯基，3-硝基苯基，4-二甲基氨基磺酰基-苯基，3-吡啶基，3-噻吩基，2-苯并噻吩基，6-氯吡啶基，5-氯吡啶基-3-基-5-氧乙氧基，2-甲苯甲酰基吡啶基，6-苯硫基，6-吡啶硫基，6-苯磺酰基，6-吡啶磺酰基，6-苯胺基，6-吡啶氨基，6-苯乙酰氨基，6-吡啶乙酰氨基，6-苯氧基或 6-吡啶氧基一或两次取代。

在最优选的实施方案中，二氮杂双环烷烃衍生物为：

(±) 3-(5-苯基-2-噻吩基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；

(±) 3-[(5-氯吡啶基-3-基)-5-氧乙氧基吡啶-3-基]9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；

(±) 3-(6-苯基-3-哒嗪基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；

(±) 3-(6-苯基-3-哒嗪基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-

癸烷;

(±) 3-(6-溴基-3-吡啶基)-10-甲基-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-

癸烷;

(±) 3-(6-溴基-3-吡啶基)-10-H-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-癸

烷;

(±) 3-(3-吡啶基)-10-H-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-癸烷;

(±) 3-(6-苯基 3-吡啶基)-10-H-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-癸

烷;

(±) 3-(3-吡啶基)-10-甲基-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-癸烷;

(±) 3-(3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(6-氯基 3-吡啶基)-10-甲基-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-

癸烷;

(±) 3-(2-甲苯甲酰基 3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(2-甲氧基-苯基-3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(4-二甲基氮磺酰基-苯基 3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(2-苯并噻吩基-3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(3-噻吩基-3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(3-吡啶基-3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-(3-硝基苯基-3-吡啶基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-H-9-(6-苯基-3-哒嗪基)-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 3-甲基-9-(6-苯基-3-哒嗪基)-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.31]-癸烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.31]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环

-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双

环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环
-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双
环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环
-[4.3.1]-癸烷; 或者

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双
环-[4.3.1]-癸烷;

它的任何对映体, 混合物, N氧化物, 或其药学可接受的盐, 以标
记或未标记的形式均可。

另一个优选的实施方案中, 二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV
中任一个, 其中

R 和 R1 之一代表氢或烷基, 且

R 和 R1 中的另一代表 5 到 6 元的双或三环杂环基团, 该杂环基团
可用卤素, 烷基, 烷氧基, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, 硝基或苯基
一或两次取代。

在更优选的实施方案中, 二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 I-IV 中
任一个, 其中

R 和 R1 之一代表氢或烷基, 且

R 和 R1 中的另一代表喹啉基, 二氮杂萘基 (naphtyridinyl), N-
甲基-吡唑基, 二苯并噻吩基, 二苯并呋喃基, 该杂环基团可用卤素,
烷基, 烷氧基, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, 硝基或苯基一或两次取

代。

在更优选的实施方案中，本发明的二氮杂双环烷烃衍生物为：

- (±)3-(2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-(6-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-(3-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-(3-喹啉基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-(4-甲基-2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-(6-硝基-2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-(6-硝基-2-喹啉基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷；
(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷；
(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；
(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷；
(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷；
(±)3-[2-(N-甲基-吡啶基)]-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷; 或者

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

它的任何对映体或其混合物, N氧化物, 或其药学可接受的盐, 以标记或未标记的形式均可。

在另一个优选的实施方案中, 本发明的二氮杂双环烷烃衍生物表示为式 II-IV 中任一个, 其中

B 代表单键或为式 “-X-ALK-X-” 基团,

其中 ALK 表示烷基, 烯基或炔基; 并且

X 代表 O, S, SO₂, NH, N-烷基, NCO-烷基, NSO₂-烷基或 Se。

在更优选的实施方案中, 本发明的二氮杂双环烷烃衍生物是式 II 或 III 的化合物, 其为

0, 0'-双-[5-(9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬-3-基)-3-吡啶基]-1, 2-亚乙二醇; 或者

5, 5'-双-3-(9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬基)-2, 2-联吡啶基;

它的任何对映体或其混合物, N 氧化物, 或其药学可接受的盐, 以标记或未标记的形式均可。

取代基的定义

在本发明中, 卤素代表氟, 氯, 溴或碘。因此, 三卤代甲基表示诸如三氟代甲基或三氯代甲基基团。

本发明中, 烷基表示一价饱和的直链或支链烃。烃链优选含 1-18 个碳原子 (C_{1-18} -烷基), 更优选含 1-6 个碳原子 (C_{1-6} -烷基; 低碳烷基), 包括戊基, 异戊基, 新戊基, 叔戊基, 己基和异己基。在优选的实施方案中, 烷基代表 C_{1-4} -烷基基团, 包括丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基。在本发明另一个优选的实施方案中, 烷基代表 C_{1-3} -烷基基团, 特别是甲基, 乙基, 丙基和异丙基。

本发明中, 烯基表示具有一或多个双键的碳链, 包括双烯, 三烯和多烯。在优选的实施方案中, 本发明烯基含 2-8 个碳原子 (C_{2-8} -烯基), 更优选含 2-6 个碳原子 (C_{2-6} -烯基), 其中至少包括一个双键。在更优选的实施方案中, 本发明的烯基为乙烯基; 1-或 2-丙稀基; 1-, 2-或 3-丁烯基, 或 1, 3-丁二烯基; 1-, 2-, 3-, 4-或 5-己烯基, 或 1, 3-己二烯基, 或 1, 3, 5-己三烯基; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-辛烯基, 或 1, 3-辛二烯基, 或 1, 3, 5-辛三烯基, 或 1, 3, 5, 7-辛四烯基。

本发明中, 炔基表示具有一或多个三键的碳链, 包括双炔, 三炔和多炔。在优选的实施方案中, 本发明炔基可含 2-8 个碳原子 (C_{2-8} -炔基), 更优选含 2-6 个碳原子 (C_{2-6} -炔基), 其中至少包括一个三键。在更优选的实施方案中, 本发明炔基可为乙炔基; 1-或 2-丙炔基; 1-, 2-或 3-丁炔基, 或 1, 3-丁二炔基; 1-, 2-, 3-或 4-戊炔基, 或 1, 3-戊二炔基; 1-, 2-, 3-, 4-或 5-己炔基, 或 1, 3-己二炔基, 或 1, 3, 5-己

三炔基；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 或 6-庚炔基，或 1, 3-庚二炔基，或 1, 3, 5-庚三炔基；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-辛炔基，或 1, 3-辛二炔基，或 1, 3, 5-辛三炔基，或 1, 3, 5, 7-辛四炔基。

本发明中，环烷基指环烷基团，优选含 3-7 个碳原子(C_{3-7} -环烷基)，包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基。

本发明中，环烷基-烷基指如上定义环烷基，其中环烷基团在如上定义的烷基基团上被取代。本发明优选的环烷基-烷基实例包括环丙基-甲基和环丙基-乙基。

本发明中，烷氧基指“烷基-O”基团，烯氧基指“烯基-O”基团，炔氧基指“炔基-O-”基团，其中烷基、烯基和炔基的定义如前文。

本发明中，烷氧基-烷基指“烷基-O-烷基”基团，烷氧基-烯基指“烷基-O-烯基”基团，烷氧基-炔基指“烷基-O-炔基”基团，其中烷基、烯基和炔基的定义如前文。

本发明中，烷氧基-烷氧基指“烷基-O-烷基-O-”基团，其中烷基的定义如前文。

本发明中，环烷氧基指“环烷基-O-”基团，其中环烷基的定义如前文。

本发明中，环烷氧基烷氧基指“环烷氧基-烷氧基-”基团，烷氧基环烷氧基指“烷氧基-环烷氧基-”基团，其中环烷氧基和烷氧基的定义如前文。

本发明中，烷基硫基团指“烷基-S-”基团（硫代烷氧基），烯基硫基团指“烯基-S-”基团（硫代烯氧基），且炔基硫基团指“炔基-S-”基团（硫代炔氧基），其中烷基、烯基和炔基的定义如前文。同样地，烷基硫-烷氧基，烷氧基-烷基硫，和烷基硫-烷基硫指如上文定义的烷基硫基团，与另一个如上文定义的烷基硫或烷氧基连接。

本发明中，烷基硒基团指“烷基-Se-”基团，烯基硒基团指“烯基-Se-”基团，炔基硒基团指“炔基-Se-”基团，其中烷基、烯基和炔基的定义如前文。

本发明中，氨基可为伯胺($-NH_2$)，仲胺($-NH$ -烷基)或叔胺($-N$ -(烷

基)₂) 基团, 即可被如上文定义的烷基一或二次取代。

本发明中, 酰基指羧基 (H₂COO-), 烷基-羰基基团 (烷基-CO-), 或环烷基-羰基基团 (环烷基-CO-), 其中烷基和环烷基的定义如前文。本发明的酰基的优选实例为羧基, 乙酰基和丙酰基。

本发明中, 单或多环的芳基基团指单环或多环的芳香烃基团。本发明的芳基的优选实例为苯基, 萘基, 茚基, 蒽基, 蒽基和茚基。

本发明中, 芳烷基指如上文定义的单或多环的芳基, 其与如上文定义的烷基相连。本发明芳烷基的优选实例为苯甲基和苯乙基。

本发明中, 单或多环的杂环基团指在其环结构中具有一或多个杂原子的单或多环基团。优选的杂原子包括氮 (N), 氧 (O) 和硫 (S)。环结构具体可为芳香族 (即杂芳环)、饱和或不饱和环。本发明优选的单环杂环基团包括 5 元和 6 元的单环杂环基团。本发明优选的多环杂环基团为双或三环杂环基团。

本发明优选的 5 元单环芳香族杂环基团实例包括:

呋喃, 特别为 2-或 3-呋喃基;

噻吩, 特别为 2-或 3-噻吩基;

吡咯 (吡咯), 特别为 1-, 2-或 3-吡咯基;

唑, 特别为唑- (2-, 4-或 5-) 基;

噻唑, 特别为噻唑- (2-, 4-或 5-) 基;

咪唑, 特别为咪唑- (1-, 2-, 4-或 5-) 基;

吡唑, 特别为吡唑- (1-, 3-, 4-或 5-) 基;

异噁唑, 特别为异噁唑- (3-, 4-或 5-) 基;

异噻唑, 特别为异噻唑- (3-, 4-或 5-) 基;

1, 2, 3-噁二唑, 特别为 1, 2, 3-噁二唑- (4-或 5-) 基;

1, 2, 4-噁二唑, 特别为 1, 2, 4-噁二唑- (3-或 5-) 基;

1, 2, 5-噁二唑, 特别为 1, 2, 5-噁二唑- (3-或 4-) 基;

1, 2, 3-三唑, 特别为 1, 2, 3-三唑- (1-, 4-或 5-) 基;

1, 2, 4-噻二唑, 特别为 1, 2, 4-噻二唑- (3-或 5-) 基;

1, 2, 5-噻二唑, 特别为 1, 2, 5-噻二唑- (3-或 4-) 基;

1, 3, 4-噻二唑, 特别为 1, 3, 4-噻二唑-(2-或 5-) 基;
本发明优选的饱和或不饱和的 5 元杂环单环基团实例包括:
1, 3-二氧戊环, 特别为 1, 3-二氧戊环-(2-或 4-) 基;
咪唑啉, 特别为咪唑啉-(1-, 2-, 3-, 4-或 5-) 基;
2-咪唑啉, 特别为 2-咪唑啉-(1-, 2-, 4-或 5-) 基;
3-咪唑啉, 特别为 3-咪唑啉-(1-, 2-, 4-或 5-) 基;
4-咪唑啉, 特别为 4-咪唑啉-(1-, 2-, 4-或 5-) 基;
2H-噁唑(噁唑啉), 特别为 2H-噁唑-(2-, 4-或 5-) 基;
4H-噁唑(噁唑烷), 特别为 4H-噁唑-(2-, 4-或 5-) 基;
1, 2, 3- 噁二唑啉, 特别为 1, 2, 3- 噁二唑-(4-或 5-) 基;
1, 2, 4- 噁二唑啉, 特别为 1, 2, 4- 噁二唑-(3-或 5-) 基;
1, 2, 5- 噁二唑啉, 特别为 1, 2, 5- 噁二唑-(3-或 4-) 基;
1, 2, 3- 噁二唑烷, 特别为 1, 2, 3- 噁二唑-(4-或 5-) 基;
1, 2, 4- 噁二唑烷, 特别为 1, 2, 4- 噁二唑-(3-或 5-) 基;
1, 2, 5- 噁二唑烷, 特别为 1, 2, 5- 噁二唑-(3-或 4-) 基;
2H-吡咯(吡咯啉), 特别为 2H-吡咯-(1-, 2-或 3-) 基;
4H-吡咯(吡咯烷), 特别为 4H-吡咯-(1-, 2-或 3-) 基;
吡唑烷, 特别为吡唑烷-(1-, 2-, 3-, 4-或 5-) 基;
2-吡唑啉, 特别为 2-吡唑啉-(1-, 3-, 4-或 5-) 基; 和
3-吡唑啉, 特别为 3-吡唑啉-(1-, 3-, 4-或 5-) 基;
本发明优选的 6 元杂单芳环基团实例包括:
吡啶, 特别为吡啶-(2-, 3-或 4-) 基;
哒嗪, 特别为哒嗪-(3-或 4-) 基;
嘧啶, 特别为嘧啶-(2-, 4-或 5-) 基;
吡嗪, 特别为吡嗪-(2-, 3-, 5-或 6-) 基;
1, 3, 5-三嗪, 特别为 1, 3, 5-三嗪-(2-, 4-或 6-) 基; 和
磷, 特别为磷-(2-, 3-或 4-) 基;
本发明优选的饱和或不饱和的 6 元杂环基团实例包括:
1, 4-二氧戊环, 特别为 1, 4-二氧戊环-(2-或 3-) 基;

1,4-二噻烷, 特别为 1,4-二噻烷-(2-或 3-)基;

吗啉, 特别为吗啉-(2-, 3-或 4-)基;

1,4-噻, 特别为 1,4-噻-(2-)基;

噁二噻, 特别为噁二噻-(2-, 3-或 5-)基;

哌啶, 特别为哌啶-(1-, 2-, 3-或 4-)基;

哌嗪, 特别为哌嗪-(1-, 2-, 3-或 4-)基;

2H-吡喃, 特别为 2H-吡喃-(2-, 3-或 4-)基;

4H-吡喃, 特别为 4H-吡喃-(2-, 3-或 4-)基;

硫代吗啉, 特别为硫代吗啉-(2-, 3-或 4-)基; 和

1,3,5-三噻烷, 特别为 1,3,5-三噻烷-(2-)基;

本发明优选的双环杂芳环基团实例包括:

中氮茛, 特别为中氮茛-(1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-或 8-)基;

吡啶, 特别为吡啶-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

异吡啶, 特别为异吡啶-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

苯并[b]呋喃(苯并呋喃), 特别为苯并[b]呋喃-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

苯并[c]呋喃(异苯并呋喃), 特别为苯并[c]呋喃-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

苯并[b]噻吩(苯并噻吩), 特别为苯[b]噻吩-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

苯并[c]噻吩(异苯并噻吩), 特别为苯并[c]噻吩-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

苯并咪唑, 特别为苯并咪唑-(1-, 2-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

苯并噻唑, 特别为苯并噻唑-(2-, 4-, 5-, 6-或 7-)基;

嘌呤, 特别为嘌呤-(2-, 6-或 8-)基;

喹啉, 特别为喹啉-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基;

异喹啉, 特别为异喹啉-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基;

噌啉, 特别为噌啉-(3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基;

酞嗪, 特别为酞嗪-(1-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基;

喹唑啉，特别为喹唑啉-（2-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-）基；
喹喔啉，特别为喹喔啉-（2-, 3-, 5-, 6-, 7-或 8-）基；
1, 8-二氮杂萘，特别为 1, 8-二氮杂萘-（2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 或 7-）基；和
蝶啶，特别为蝶啶-（2-, 4-, 6-或 7-）基；
本发明优选的饱和或不饱和的双环杂环基团实例包括：
二氢吡啶，特别为二氢吡啶-（1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-）基；
3H-吡啶，特别为 3H-吡啶-（2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-）基；
1H-吡啶，特别为 1H-吡啶-（3-, 4-, 5-, 6-或 7-）基；
4H-喹啉，特别为 4H-喹啉-（1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-或 9-）基；
奎宁环，特别为奎宁环-（2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-）基；
异奎宁环，特别为异奎宁环-（1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-）基；
托烷，特别为托烷-（1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-）基；
降托品（nortropine），特别为降托品-（1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-）基；
本发明优选的杂三环基团实例包括：
二氮杂萘基，特别为 1, 8-二氮杂萘基；
N-甲基-吡啶基；
硫茛，特别为 2-硫茛；和
氧茛，特别为 2-氧茛。

药学可接受的盐：

本发明中二氮杂双环烷烃衍生物均可以任何恰当的形式进行所需给药。恰当的形式包括本发明化合物的药学上（即生理上）可接受的盐、和前或原药的形式。

药学可接受的加成盐包括，且不限于，无毒的无机或有机酸加成盐，例如盐酸盐，氢溴酸盐，硝酸盐，高氯酸盐，磷酸盐，硫酸盐，甲酸盐，乙酸盐，阿唐酸盐，抗坏血酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，肉桂酸盐，柠檬酸盐，双羧萘酸盐，庚酸盐（enantate），延胡索酸盐，

谷氨酸盐, 乙醇酸盐, 乳酸盐, 马来酸盐, 丙二酸盐, 扁桃酸盐, 甲磺酸盐, 萘-2-磺酸盐, 邻苯二甲酸盐, 水杨酸盐, 山梨酸盐, 硬脂酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 对甲苯磺酸盐等。这些盐都可用本领域熟知的方法合成。

本发明的化合物的金属盐包括碱金属盐, 如本发明的含羰基化合物的钠盐。

立体异构体

本发明中化合物可以(+)和(-)以及外消旋的形式存在。这些异构体外消旋物和它们单独的本身属于本发明的范围。

通过已知方法和技术可将外消旋体分离为光学对映体。一种分离非对映体盐的方法为, 通过使用光学活性的酸, 并用碱处理释放光学活性的胺化合物。另一种将外消旋体分离为光学对映体的方法基于在有光学活性的介质上进行层析。因此本发明中的外消旋化合物可这样分离为它们各自的光学对映体, 例如, 通过分级结晶分离出 d 型和 l 型(酒石酸, 扁桃酸或樟脑磺酸)盐。

也可通过将本发明的化合物与如(+)、(-)苯丙氨酸, (+)、(-)苯基甘氨酸, (+)、(-)樟脑酸衍生的光学活性的活化羧酸反应形成非对映体的酰胺, 或者将本发明的化合物与光学活性的氯甲酸酯等反应形成非对映体的氨基甲酸酯来分离本发明的化合物。

其他分离旋光对映体的方法本领域都已熟知。这些方法包括例如在 Jaques J, Collet A, 和 Wilen S 的 “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley 和 Sons, 纽约(1981)一文中所描述的方法。

也可由光学活性的起始物来制备光学活性的化合物。

生产二氮杂双环烷烃衍生物的方法

可用化学合成的常规方法制备本发明的二氮杂双环烷烃衍生物, 例如在工作实施例中所描述的方法。本应用所述方法的起始物可为已

知化合物，或易从商品化合物通过常规方法制备的化合物。

本发明中的一种化合物也可通过常规方法转变为本发明中的另一个化合物。

在此所述的反应的终产物可用常规方法分离得到，如萃取、结晶、蒸馏和层析等。

生物学活性

本发明是与新的芳基和杂芳基二氮杂双环烷烃的衍生物。它们是尼克酰乙酰胆碱受体 (nAChR) 的胆碱能配基，且是单胺受体，尤其是生物胺转运因子 5-HT, DA 和 NE 的调节物。同时，本发明优选的二氮杂双环烷烃衍生物显示选择性的 $\alpha 7$ 活性。

本发明中，“调节物”涵盖受体的激动剂、部分激动剂，拮抗剂以及该受体变构调节物。

本发明的化合物因其药理性质可用于治疗多种疾病或状况：CNS 相关疾病，PNS 相关疾病，与平滑肌收缩相关的疾病，内分泌疾病，与神经退化相关的疾病，炎症、疼痛相关的疾病，以及由停止滥用化学物质引起的脱瘾综合症。

在优选的实施方案中，本发明的化合物用于治疗涉及中枢神经系统的疾病、病症或状况。这些疾病或病症包括焦虑，认知障碍，学习缺陷，记忆缺陷和障碍，阿尔茨海默氏症，注意力缺陷，注意力缺陷多动症，帕金森氏综合症，亨廷顿氏舞蹈症，肌萎缩性侧索硬化，图雷特氏综合症，抑郁症，躁狂，躁郁症，精神分裂症，强迫人格症，恐惧症，诸如神经性厌食症，贪食症，肥胖症等进食症，发作性睡眠症，伤害性知觉，AIDS-痴呆症，老年痴呆症，周围(periferic)神经病变，孤独症，诵读困难，迟发性运动障碍，多动症，癫痫，贪食症，外伤后综合症，社会恐惧症，睡眠障碍，假痴呆，甘塞氏综合症，经前综合症，晚黄体期综合症，慢性疲劳，缄默症，拔毛癖和时差。

在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗与平滑肌收缩相关的疾病、病症或状况，包括痉挛，心绞痛，早产，抽搐，

腹泻，哮喘，癫痫，迟发性运动障碍，多动症，早泄，和勃起障碍。

在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗与内分泌系统相关的疾病，例如甲状腺毒症，嗜铬细胞瘤，高血压和心率不齐。

在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗神经退化的疾病，包括短暂性缺氧症及其所导致的神经退化。

在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗炎症疾病、病症或状况，包括如痤疮，酒糟鼻等皮肤炎症，Chron 氏症，肠炎，溃疡性结肠炎和腹泻。

在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗急性、慢性或复发性的轻度、中度甚至重度疼痛，及偏头痛，手术后疼痛和假性肢痛。

最后本发明的化合物可用于治疗由停止使用成瘾物质引起的脱瘾综合症。这些成瘾物质包括含尼古丁的产品，例如烟草，以及如海洛因，可卡因和吗啡等类鸦片物质，苯并二氮革类，类苯并二氮革类药物和酒精。总的来说，脱离成瘾物质是特征为焦虑、挫败感、愤怒、焦虑、注意力集中障碍、不安、心率降低、食欲增大和体重增加等的愈伤过程。

文中，“治疗”涵盖治疗、防止、预防和脱瘾症状的减轻，和戒除及能够导致自动减少摄入成瘾物质的治疗。

另一方面，本发明的化合物用作诊断剂，例如在多种组织中鉴定和定位尼克酰受体。

神经显像

本发明的二氮杂双环烷烃衍生物可用作不同诊断方法中的诊断工具或监控剂，且尤其是体内受体显像（神经显像）中。

本发明另一方面提供在完整的动物活体或人体中用物理检测法非侵入性确定示踪化合物分布的方法。根据这个方法，示踪化合物是本发明的化合物，或它的任何的对映体，或它们的混合物，N 氧化物，

或者药学可接受的盐，以标记或未标记的形式均可。

在优选的实施方案中，物理检测法选自 PET, SPECT, MRS, MRI, CAT 或其任意组合。

本发明标记的化合物优选含有至少一个放射性核素作标记。所有发射正电子的放射性核素均可用为标记。本文中，核素优选自 ^2H (氘), ^3H (氚), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

用于制备本发明中标记的化合物的标记剂的商品实例为 $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$, ^{18}F 和具有不同碘同位素的 NaI 。

具体的， $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$ 可转化为 $[^{11}\text{C}]$ -甲基化试剂，如 $[^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$ 或 $[^{11}\text{C}]$ -甲基 triflate。

含有诸如作为 N8 上的取代基的 $[^{125}\text{I}]$ 标记的 1-碘-1-丙烯-3-基的标记性化合物可如本领域所述制备。[Elmaleh 等; *J. Nucl. Med.* 1996 37 1197-1202]。

含有诸如 $[^{18}\text{F}]$ -烷基取代的 N8 的标记性化合物可按本领域所述制备，如 WO 96/39198 所述。

示踪化合物可遵照检测方法而选择。

在一个优选的实施方案中，可通过适当的分光镜分析法，尤其为 UV 光谱和/或荧光光谱，来检测本发明中标记或未标记的化合物。

在另一个优选的实施方案中，同位素可结合于本发明化合物的分子中，具体为天然发生的原子，包括 ^2H (氘), ^3H (氚), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ，且可通过常规的闪烁计数法来测定同位素的结合。

在第三个优选的实施方案中，检测本发明中示踪化合物的物理方法选自 X 射线断层照相法 (PET)，单光子显像计算 X 射线断层照相法 Singal Proton Imaging Computed Tomograpgy (SPECT)，磁共振光谱 (MRS)，磁共振显像 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 和计算轴向 X 断层射线照相法 (CAT) 或它们的任意组合中选择。

在实施本发明的方法之前，先以诊断有效量对包括人类的动物活体施用本发明标记或未标记的化合物。

相信本发明的二氮杂双环烷烃衍生物特别适合体内受体显像（神经显像）。

在一个优选的实施方案中，用作诊断工具或监控剂的本发明的二氮杂双环烷烃衍生物为 3-(6-硝基-2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；3-(6-硝基-2-喹啉基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷；3-(6-硝基-2-喹啉基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷；3-(6-硝基-2-喹啉基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷；或其前体，或为适当标记的形式。

在特别优选的实施方案中，检测本发明中二氮杂双环烷烃衍生物的物理方法为 X 射线断层照相法（PET）。

现今公认，进行本发明体内检测法之前，施用的本发明标记或未标记的化合物的诊断有效量的范围是每千克体重 0.1 ng 至 100 mg，优选范围是每千克体重 1 ng 至 10 mg。

药物组合物

在另一方面，本发明提供含治疗有效量的二氮杂双环烷烃衍生物的药物组合物。

尽管本发明的化合物用于治疗时可以原化合物的形式给药，但是优选引入活性成分，可选地以在生理上可接受的盐形式，或者以连同一或多种辅助剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂或其他常见的药物辅助剂一起组成的药物组合物的形式。

在一个优选的实施方案中，本发明所提供的药物组合物的组成可为二氮杂双环烷烃衍生物，或它的药理上可接受的盐及其衍生物，连同一种或多种药理上可接受的载体，且可选本领域熟知和使用的其他治疗或预防成分。载体必须为“可接受的”，意为它们可与配方中的其他成分兼容，并且对接受者无害。

本发明的药物组合物可通过任何合适的途径给药，以达到最佳治疗效果。优选的给药途径包括口服，具体为药片、胶囊、糖衣药片、粉末和液体形式，以及注射，特别为皮肤、皮下、肌肉或静脉注射。

可由本领域技术人员通过适合目的配方的标准常规方法来制备药物组合物。需要时，可采用缓慢释放活性成分的组合物。

配制和给药的进一步细节可参照最新版本的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack 出版公司, Easton, PA)。

实际剂量要依据疾病的本质和严重程度，且须遵医嘱，对本发明的特殊情况，还可通过剂量滴定进行变化以达到预期的治疗效果。然而，现在考虑适合的药学组合物每单剂量含约 0.1 至约 500 毫克活性成分，优选约 1 至约 100 毫克，最优选约 1 至约 10 毫克，适于治疗处理。

每日施用一或多剂的活性成分。在某些情况下，以剂量低至 0.1 μ g/kg i.v. 和 1 μ g/kg p.o. 可得到较为满意的结果。剂量范围的上限目前认为是约 10 mg/kg i.v. 和 100 mg/kg p.o.。优选剂量范围从 0.1 μ g 至 10 mg/kg /天 i.v. 和从 1 μ g 到 100 mg/kg/天 p.o.。

治疗方法

本发明的二氮杂双环烷烃衍生物为重要的乙酰胆碱受体或单胺受体的调节物，并因此用于治疗胆碱能障碍的一系列疾病和对 nAChR 调节物作用有反应的病症。

另一方面本发明提供治疗、预防和减轻活体动物（包括人类）对调节乙酰胆碱受体和/或单胺受体有反应的疾病，病症或状况的方法，该方法包括对这样的动物体以其所需施用有效量的本发明的二氮杂双环烷烃衍生物。

在优选的实施方案中，疾病和病症涉及中枢神经系统。

在优选的实施方案中，疾病和病症是焦虑，认知障碍，学习缺陷，记忆缺陷，阿尔茨海默氏症，注意力缺陷，注意力缺陷多动症，帕金森氏病症，亨廷顿氏舞蹈症，肌萎缩性侧索硬化，图雷特氏综合症，抑郁症，躁狂，躁郁症，精神分裂症，强迫人格症，恐惧症，如神经性厌食症，贪食症，肥胖症等进食症，发作性睡眠症，伤害性知觉，AIDS-痴呆症，老年痴呆症，周围(periferic)神经病变，孤独症，诵

读困难, 迟发性运动障碍, 多动症, 癫痫, 贪食症, 外伤后综合症, 社会恐惧症, 睡眠障碍, 假痴呆, 甘塞氏综合症, 经前综合症, 晚黄体期综合症, 慢性疲劳, 缄默症, 拔毛癖和时差。

在另一个优选的实施方案中, 疾病和病症与平滑肌收缩相关, 包括痉挛, 心绞痛, 早产, 抽搐, 腹泻, 哮喘, 癫痫, 迟发性运动障碍, 多动症, 早泄, 和勃起障碍。

在第三个优选的实施方案中, 疾病和病症与内分泌系统相关, 例如甲状腺毒症, 嗜铬细胞瘤, 高血压和心率不齐。

在第四个优选的实施方案中, 疾病和病症涉及神经退化, 例如短暂性缺氧症及其所导致的神经退化。

在第五个优选的实施方案中, 疾病和病症是炎症, 诸如痤疮, 酒糟鼻等皮肤炎症, Chron 氏症, 肠炎, 溃疡性结肠炎和腹泻。

在第六个优选的实施方案中, 疾病和病症是急性、慢性或复发性的轻度、中度甚至重度疼痛, 例如偏头痛, 手术后疼痛和幻想肢疼痛。

在第七个优选的实施方案中, 疾病和病症与由终止使用成瘾物质导致的脱瘾综合征, 这些物质包括如烟草等含尼古丁的产品, 以及诸如海洛因, 可卡因和吗啡等类鸦片物质, 苯并二氮革类, 类苯并二氮革类药物和酒精。

现在考虑适合的剂量范围是每天 0.1 至 1000 毫克, 每天 10-500 毫克, 且尤其是每天 30-100 毫克, 通常依据确切的给药方式, 给药形式, 指导给药的药剂说明, 给药对象及其体重, 甚至依据负责的医师或兽医的选择和经验而定。

在某些情况下, 以剂量低至 0.005 mg/kg i. v. 和 0.01 mg/kg p. o. 可得到较为满意的结果。剂量范围的上限为约 10 mg/kg i. v. 和 100 mg/kg p. o.。较优的剂量范围为约 0.001 至 1 mg/kg i. v. 和约 0.1 到 10 mg/kg p. o.。

实施例

在以下实施例中对本发明进行进一步说明, 这些实施例并非限制本发明所要求保护的范围。

实施例 1

制备实施例

总论

所有反应中的反应物和中间产物都对空气敏感，所以实验在氮气、氩和无水溶剂中进行。反应过程中以硫酸镁为干燥剂，减压时溶剂可挥发。

(±) 9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷;

(±) 9-苯甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷; 和

(±) 10-甲基-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-癸烷

根据 [Michaels RJ 和 Zaugg HE; J. Org. Chem. 1960 25 637] 制备。

(±) 3-(2-萘基)-9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷 延胡索酸盐 (1)

于 150℃ 将 2-溴萘 (5.0g, 24.1 mmol), 9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷 (3.38g, 24.1 mmol) 和钯环 (palladacycle) (0.045g, 0.048 mmol) 的混合物 [Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995 34 1844] 搅拌两天。恢复至室温后加入氢氧化钠 (50ml; 1M)。用乙醚 (2 × 100ml) 萃取该混合物。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离得到标题化合物。产量 0.30g, 3%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 173-174℃。

(±) 3-(2-萘基)-9-H-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷

由相应的 9-甲基-3, 9-二氮杂双环-[4. 2. 1]-壬烷脱甲基化而制得。

(±) 3-(2-萘基)-10-甲基-3, 10-二氮杂双环-[4. 3. 1]-癸烷; 和

(±)3-(2-萘基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.2.1]-癸烷

制备与 10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.2.1]-癸烷类似。

(±)3-(2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (2)

于 140℃ 将 2-氯喹啉 (5.0g, 30.6 mmol) 和 9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (3.38g, 24.1 mmol) 的混合物在无溶剂的状态下搅拌 4 小时。恢复至室温后加入氢氧化钠 (50ml; 1M)。用乙醚 (2 × 100ml) 萃取该混合物。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离得到标题化合物。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。产量 5.2g, 44%。Mp. 173.0-174.2℃。

(±)3-(2-喹啉基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷; 和

(±)3-(2-喹啉基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷

制备与 10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.2.1]-癸烷类似。

A 法

(±)3-(3,4-二氯苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A1)

1-溴基-3,4-二氯苯 (6.65g, 29.6 mmol), 和 9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (5.0g, 35.5 mmol), 叔丁氧钾 (6.64g, 59.2 mmol), 四-三苯膦钨 (0) (1.0g, 0.88mmol) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 的混合物搅拌过夜。恢复至室温后加入氢氧化钠 (50ml; 1M)。用乙酸乙酯 (2 × 40ml) 萃取该混合物。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离得到标题化合物。产量 2.41 克, 29%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 114.4℃。

(±) 3-(3,4-二氯苯基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷; 和

(±) 3-(3,4-二氯苯基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷
制备与 10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.2.1]-癸烷类似。

(±) 3-(6-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A2)

根据 A 法制备, 以 6-氯喹啉为起始物 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995 34 1844], 并以钨环, 乙酸钨和 2-联苯-二叔丁基膦为催化剂。
Mp. 164-166℃。

(±) 3-(6-喹啉基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

由相应的 9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷脱甲基化制得。

(±) 3-(6-喹啉基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷; 和

(±) 3-(6-喹啉基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷
制备与 10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷类似。

(±) 3-(4-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A3)

根据 A 法制备, 以 1-溴基-4-氟苯为起始物。从反应混和物 3-(3-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷和 3-(4-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷中分离出该化合物。Mp. 123.7℃。

(±) 3-(3-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A4)

根据 A 法制备, 以 1-溴基-4-氟苯为起始物。从反应混和物 3-(3-

氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷和 3-(4-氟苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷中分离出该化合物。Mp. 138.6℃。

(±)3-(4-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (A5)

根据 A 法制备,以 1-溴基-4-氟苯为起始物。从反应混和产物 3-(3-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷和 3-(4-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷中分离出该化合物。该产物分离为油状。

(±)3-(3-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (A6)

根据 A 法制备,以 1-溴基-4-氟苯为起始物。从反应混和物 3-(3-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷和 3-(4-三氟甲氧基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷中分离出该化合物。该产物分离为油状。

(±)3-(苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A7)

根据 A 法制备。Mp. 143.9℃。

(±)3-(3-氯苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A8)

根据 A 法制备。非晶态物质。

(±)3-(3-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A9)

根据 A 法制备。Mp. 113.8-125.4℃。

(±) 3-(3-溴苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A10)

根据 A 法制备。Mp. 88.6℃。

(±) 3-(4-联苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A11)

根据 A 法制备。Mp. 178-181℃。

(±) 3-(5-苯基 2-噻吩基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A12)

根据 A 法制备。Mp. 135.4℃。

(±) 3-(2-苄基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (A13)

根据 A 法制备, 以 2-溴苄为起始物且以钨环[Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995 34 1844], 乙酸钨和 2-联苯-二叔丁基膦为催化剂。Mp. 172.9℃。

(±) 3-(2-苄基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

(±) 3-(2-苄基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷

(±) 3-(2-苄基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷

以类似方法制备。

(±) 3-(2-苄基-9-酮基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

(±) 3-(2-苄基-9-酮基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

(±) 3-(2-苄基-9-酮基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷

烷

(±) 3-(2-苄基-9-酮基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷

根据 A 法，从 2-溴苄制得。

B 法

(±) 3-(3,4-二氯苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (B1)

将 3-(3,4-二氯苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (0.50g, 1.8 mmol), 1-氯乙基-氯甲酸酯 (0.63g, 4.4 mmol) 和二甲苯 (10 ml) 的混合物回流搅拌 24 小时，之后加入甲醇 (10 ml)，再回流搅拌 5 个小时。恢复至室温后加入氢氧化钠 (50ml; 1M)。用乙酸乙酯 (2 × 40ml) 萃取该混合物。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离，可得产物 0.14g，产率 29%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后，可得相应的盐。Mp. 222.3℃。

(±) 3-苯基-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (B2)

根据 B 法制备。Mp. 216.5℃。

(±) 3-(3-氯苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (B3)

根据 B 法制备。Mp. 181.0-182.3℃。

(±) 3-(4-联苯基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (B4)

根据 B 法制备。Mp. 212-215℃。

(±) 3-(3-喹啉基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (B5)

于 95℃ 将 (±) 3-(3-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (2.77 g, 10.4 mmol), 二乙基偶氮二羧酸 (8.2 ml, 51.8 mmol) 和甲苯 (50 ml) 的混合物搅拌 75 分钟。加入氢氧化钠水溶液 (50ml; 1M) 并用乙醚 (5 × 30ml) 萃取该混合物 5 次。粗混合物用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离, 可得为游离碱的标题产物。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。产量 0.77 g, 29%。Mp. 195.9℃。

(±) 3-[(5-氯吡啶-3-基)-5-氧乙氧基吡啶-3-基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (B6) 和

(±) 0,0'-双-[5-(9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷-3-基)-3-吡啶基]-乙二醇延胡索酸盐 (B7)

于 130℃ 将 0,0'-双-(5-氯-3-吡啶基)-乙二醇 (2.0 g, 7.0 mmol), 9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (3.9g, 28.1 mmol), 碳酸铯 (4.6 g, 14.0 mmol), 钨环 (0.050 g, 0.053 mmol), 乙酸钨 (0.050 g, 0.22 mmol), 2-联苯-二-叔丁基膦 (0.05 g, 0.17 mmol) 和三-叔丁基膦 (0.05 g, 0.25 mmol) 的混合物搅拌过夜。加入氢氧化钠水溶液 (50ml; 1M)。用乙醚 (5 × 30ml) 萃取该混合物 5 次。粗混合物经蒸馏后用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离, 可顺序得到两个为游离碱的标题产物 (A), 产量 0.40g, 20%, 和 (B) 产量 0.40g, 15%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得 B 相应的盐。Mp. 84-88℃。

(±) 0,0'-双-(5-氯-3-吡啶基)-乙二醇

于 80℃ 将乙二醇 (138.4g, 2.23 mol) 和钠 (12.3g, 0.53 mol) 的混合物搅拌 4 个小时。3,5-二氯吡啶 (66.0 g, 0.45 mol) 和二甲亚砜 (300 ml) 后于 110℃ 搅拌 10 个小时。冷却至室温。加入氢氧化钠水溶液 (1M; 600 ml)。搅拌并过滤混合物。可分离得结晶的标题化合物 (8.7 g, 6.8%)。Mp. 136-138℃。

C 法

(±) 3-(4-甲基-2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (C1)

于 140℃ 将 4-甲基-2-氯喹啉 (6.33 g, 35.7 mmol) 和 9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (5.0g, 35.5 mmol) 的无水混合物搅拌 2.5 小时。冷却至室温。加入氢氧化钠水溶液 (100ml; 1M)。用乙醚 (3 × 100ml) 萃取该混合物 3 次。粗混合物经二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离, 可得为游离碱的标题产物 5.77 g, 100%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 179.3℃。

(±) 3-(6-苯基-3-吡嗪基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (C2)

根据 C 法制备, 反应温度为 120℃。Mp. 140-141℃。

(±) 3-(6-硝基-3-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 游离碱 (C3)

在回流温度以二氧六环烷为溶剂根据 C 法制备。Mp. 148.1-149.9℃。

(±) 3-(6-苯基-3-吡嗪基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (C4)

从 10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷为起始物根据 C 法制备, 反应温度为 120℃。Mp. 140.8-148.0℃。

(±) 3-(4-硝基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (C5)

根据 C 法制备。Mp. 196.1℃。

(±)3-(4-三氟甲基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐(C6)

根据 C 法制备。Mp. 165.0℃。

(±)3-(4-氨基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐(C7)

以钨-碳为催化剂，由(±)3-(4-硝基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷经催化氢化而制得。Mp. 91-93℃。

(±)3-(4-乙酰氨基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐(C8)

以乙酸酐为起始物，二氯甲烷为反应溶剂，由(±)3-(4-氨基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷经乙酰化而得。Mp. 130.0-132.4℃。

(±)3-[4-(N-吡咯烷基苯基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐(C9)

以二甲基甲酰胺为溶剂，在 80℃，由(±)3-(4-氨基苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷，1,4-二溴-丁烷和碳酸钾而制得。Mp. 141.5-143.6℃。

D 法

(±)3-(6-溴-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (D1); 和

(±)3-(6-溴-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (D2)

于 0℃将(±)3-(3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-

癸烷 (2.15 g, 8.8 mmol), NBS (1.57 g, 8.8 mmol) 和乙腈 (50 ml) 的混合物搅拌 2 小时。加入氢氧化钠水溶液 (30ml; 1M)。蒸馏乙腈。用乙醚 (2 × 50ml) 萃取该混合物 2 次。粗混合物经二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行色谱分离, 可得为游离碱的标题产物。经洗脱和收集化合物以所提及的顺序。(3-(6-溴-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷) 产量 0.40 g, 15%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 179.0 °C。(3-(6-溴-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷) 产量 0.16 g, 6%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 209.6-214.6 °C。

(±) 3-(3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (D3)

从 3-(3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷根据 D 法制备, 用 NIS (而非 NBS), 使其脱甲基化而不发生卤化。Mp. 179.7-183.3 °C。

(±) 3-(6-苯基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (D4)

从 3-(6-苯基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷根据 D 法制备, 用 NIS (而非 NBS), 使其脱甲基化而不发生卤化。Mp. 185 °C。

(±) 3-(6-硝基-2-喹啉基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 游离碱 (D5)

根据 D 法制备, 使用 NIS (而非 NBS), 使其脱甲基化而不发生卤化。

E 法

(±) 3-(3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (E1) ;

于 180℃ 将由 3-氟吡啶 (8.74 g, 90 mmol) 和 10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 (13.9 g, 90 mmol) 的混合物搅拌 48 小时。恢复至室温后加入氢氧化钠水溶液 (50ml; 1M)。用乙醚 (2 × 100ml) 萃取该混合物。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得油状游离碱产物 (5.5g, 24 mmol), 产率 26%, 再转化为相应的延胡索酸盐。Mp. 144.4-154.4℃。

(±) 3-(3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (E2) ;

从 9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 E 法制备。Mp. 170-172℃。

(±) 3-(6-氯-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 延胡索酸盐 (E3) ;

将 3-(6-溴-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷 (0.52 g, 1.7 mmol), 浓盐酸 (20 ml) 和氯化钾 (5 g) 的混合物回流搅拌 21 天。加入氢氧化钠水溶液 (30ml; 1M)。用乙酸乙酯 (2 × 40ml) 萃取该混合物。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得游离碱产物 0.29g, 6%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 170-174℃。

F 法

(±) 3-[6-(2-甲苯甲酰基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F1) ;

于 110℃ 将 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 (0.50 g, 1.7 mmol), 邻甲苯甲酰基硼酸

(*o*-toluylboronic) (0.35 g, 2.55 mmol), 碳酸钾溶液 (2.6 ml, 1.7 mmol), 1,3-丙二醇 (0.37 ml, 5.1 mmol), 钯环 (16 mg, 0.017 mmol) [Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995 34 1844], 乙酸钯 (7.6 mg, 0.034 mmol), 三叔丁基膦 (6.8 mg, 0.034 mmol) 和二氧六环烷 (2 ml) 的混合物搅拌 3 小时。加入氢氧化钠水溶液 (5 ml; 1M)。用乙酸乙酯 (2 × 4 ml) 萃取该混合物。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89:10:1) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得游离碱产物 0.35 g, 68%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液 (9:1) 后, 可得相应的盐。Mp. 155.2-160.5 °C。

(±) 3-[6-(2-甲氧基-苯基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F2);

从 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 F 法制备。Mp. 87.7 °C。

(±) 3-[6-(4-二氨基磺酰基-苯基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F3);

从 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 F 法制备。Mp. 165.0 °C。

(±) 3-[6-(2-苯并噻吩基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F4);

从 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 F 法制备。Mp. 190.1 °C。

(±) 3-[6-(3-噻吩基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F5);

从 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 F 法制备。Mp. 160.9-165.5 °C。

(±)3-[6-(3-吡啶基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F6);

从 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 F 法制备。Mp. 158.9-161.8℃。

(±)3-[6-(3-硝基苯基)-3 吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐 (F7);

从 3-(6-溴-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷根据 F 法制备。Mp. 205.0-206.9℃。

(±)5,5'-双-3-(9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬基)-2,2'-联吡啶 (F8);

将 3-(6-溴吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷(1.0 g, 3.4 mmol), 六甲基二烯(0.35 ml, 1.7 mmol), 四-三苯膦钯(0) (78 mg, 0.068mmol), 氯化铯(1.0 mg, 6.8 mmol), 和二氧六环烷(10 ml)的混合物回流搅拌过夜。加入氢氧化钠水溶液(5ml; 1M)。用乙酸乙酯(2×4ml)萃取该混合物。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得碱产物 0.36g, 50%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液(9:1)后, 可得相应的盐。Mp. 206-208℃。

(±)3-乙酰基-9-苯甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

于室温将 9-苯甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷(5.0 g, 23.1 mmol), 乙酸酐(3.54 g, 34.7 mmol)和二氯甲烷(50 ml)的混合物搅拌 3 小时。蒸发混合物并加入氢氧化钠水溶液(20ml; 1M)。用乙醚(4×30ml)萃取该混合物。可分离得粗产物 5.96g, 100%。

(±)3-乙酰基-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

在氢气气氛中将 3-乙酰基-9-苯甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷(5.9 g, 22.8 mmol), 钨-碳(0.60 g, 5%)和乙醇(100 ml)的混合物搅拌 24 小时。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得游离碱产物 2.73g, 71%。

(±)3-乙酰基-9-(6-苯基-3-吡嗪基)-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷

将 3-乙酰基-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷(1.22 g, 7.3 mmol), 3-氯-6-苯基吡嗪(1.38 g, 7.3 mmol)和二氧六环烷(10 ml)的混合物回流搅拌过夜。粗提产物经二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得游离碱产物 0.50g, 21%。

(±)3-H-9-(6-苯基-3-吡嗪基)-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷延胡索酸盐(F9);

将 3-乙酰基-9-(6-苯基-3-吡嗪基)-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷(0.50 g, 1.6 mmol)和浓盐酸组成的混合物回流搅拌 7 天。挥发混合物并加入氢氧化钠水溶液(30ml; 1M)。用二氯甲烷(3×30ml)萃取该混合物。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得游离碱产物 0.26g, 58%。加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液(9:1)后, 可得相应的盐。Mp. 222.0℃。

(±)3-甲基-9-(6-苯基-3-吡嗪基)-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷 延胡索酸盐(F10);

将 3-H-9-(6-苯基-3-吡嗪基)-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷(0.15 g, 0.53 mmol), 甲酸(5 ml)和甲醛水溶液(5 ml)的混合物回流搅拌 1 小时。挥发混合物并加入氢氧化钠水溶液(20ml; 1M)。用乙酸乙酯(3×30ml)萃取该混合物。经二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)在硅胶上进行柱色谱纯化, 可得游离碱产物 0.14g, 88%。

加入以延胡索酸饱和的乙醚和甲醇的混合液(9:1)后,可得相应的盐。
Mp. 153.8℃。

使用以上起始物可制得以下化合物:

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.31]-癸烷;

(±)3-(6-苯硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.31]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基磺基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基磺基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环

-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基磺基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双

环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环

-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯磺酰基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环

-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-磺酰基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双

环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双

环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基磺酰基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂

双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双

环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双

环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基磺酰基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基硫基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-2-基氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环

-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环
-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-3-基氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双
环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环
-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶基-4-基氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双
环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环
-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环
-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环
-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂
双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双
环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮
杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-乙酰氨基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-苯氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环

-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-2-基-氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-3-基-氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷; 或者

(±)3-(6-吡啶-4-基-氧基-3-吡啶基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(1,8-二氮杂萘基)]-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(1,5-二氮杂萘基)]-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-[2-(N-甲基-吡唑基)]-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(2-二苯并噻吩基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷;

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-9-H-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-10-H-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷; 或者

(±)3-(2-二苯并呋喃基)-10-甲基-3,10-二氮杂双环-[4.3.1]-癸烷

实施例 2

生物学活性

在皮层突触体体外抑制吸收 ^3H -5-羟色胺 (^3H -5-HT, 5-羟色胺)

神经末梢上的 5-羟色胺转运子/吸收位点可能通过从突触间隙中去除 5-羟色胺来终止神经信号。在体外, 可通过 5-羟色胺的突触体吸收来测定 5-羟色胺转运子整合蛋白的活性。

除非特殊说明, 实验操作均在 $0-4^\circ\text{C}$ 进行。于玻璃匀浆器中, 用发动机驱动的聚四氟乙烯杵在 100ml 冰预冷的含 1mM 甲基丙炔苄胺 (pargyline) 的 0.32M 蔗糖溶液中匀浆取自雄性 Wistar 大鼠 (150-200 g) 的大脑皮层 5-10 秒。甲基丙炔苄胺存在时单胺氧化酶的活性被抑制。将匀浆物于 $1000 \times g$ 离心 10 分钟。取上清, 进一步以 $27,000 \times g$ 离心 50 分钟。后弃上清, 用氧气饱和 (以 96% O_2 : 4% CO_2 气氛平衡至少 30 分钟) 的 Krebs-Ringer 培养缓冲液 (每克组织 1000ml) 重悬, 缓冲液 pH 7.2 含 122 mM NaCl, 0.16 mM EDTA, 4.8 mM KCl, 12.7 mM Na_2HPO_4 , 3.0 mM NaH_2PO_4 , 1.2 mM MgSO_4 , 1 mM CaCl_2 , 10 mM 葡萄糖和 1 mM 抗坏血酸。

向每份 4.0 ml 的组织悬浮液中加入 100 μl 测试溶液和 100 μl ^3H -5-HT (1 nM, 终浓度), 混匀后在 37°C 孵育 30 分钟。用西肽普兰 (1 μM , 终浓度) 测定非特异性吸收量。孵育后将溶液直接倒入抽气的 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器, 用 5 ml 冰冷的 0.9% (w/v) NaCl 溶液 3 次洗涤滤器。用常规液闪计数器测量滤器内的放射活性量。以总吸收值减去非特异性吸收值可得特异性吸收值。

在计算 IC_{50} 之前, 必须得到特异性结合的 25-75% 抑制。

给出测试值作为 IC_{50} (50% 抑制 ^3H -5-HT 的特异性结合的测试溶液的浓度 (μM))。

$$\text{IC}_{50} = (\text{所用测试溶液的浓度, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)}$$

其中 C_0 为对照组中的特异性结合, C_x 为测验组中的特异性结合 (该算式以标准质量作用动力学为前提)。

结果出示于下表 1。

表 1

化合物	化合物 No.	³ H-去甲肾上腺素 (³ H-NA) 吸收 IC ₅₀ 值 (μM)
3-(2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	2	0.013
3-(3,4-二氯苯基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	A1	0.032
3-(6-硝基-2-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	C3	0.0037
3-(2-萘基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	1	0.04
3-(3-喹啉基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	B5	0.049

实施例 3

生物学活性

在三个体外抑制 ³H-野靛碱结合和 ³H-α-银环蛇毒蛋白结合的实验研究中研究本发明的化合物对尼克酰乙酰胆碱受体的亲和力。

体外抑制 ³H-野靛碱结合

分子生物学研究已说明脑中至少有十种尼克酰受体基因。对尼古丁有高亲和力的主要亚型由 α₄ 和 β₂ 亚基组成。可用尼古丁激活剂 ³H-野靛碱来选择性地标记后者的 nAChR。

实验操作均在 0-4℃ 进行。

用 Ultra-Turrax 匀浆器将雄性 Wistar 大鼠 (150-200 g) 的大脑皮层在含有 120mM NaCl, 5mM KCl, 1 mM MgCl₂ 和 2.5 mM CaCl₂ 的 15ml Tris, HCl 溶液 (50mM, pH7.4) 中匀浆 20 秒。匀浆物以 27,000 × g

离心 10 分钟。后弃上清，在新缓冲液中重悬沉淀，再次离心。最终的沉淀在新缓冲液（35 ml 每克原始组织）中重悬，并用于结合实验。

向每份 500 μ l 的组织悬浮液中加入 25 μ l 待测试溶液和 25 μ l ^3H -野靛碱（1 nM，终浓度），混匀后在 2℃ 孵育 90 分钟。用 (-)-尼古丁（100 μ M，终浓度）测定非特异性结合。孵育后将溶液加 5 ml 冰冷缓冲液并直接倒入吸气的 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器并立即用的 2X5ml 的 NaCl 溶液洗涤滤器。用常规液闪计数器测量滤器内的放射性量。以总结合减去非特异性结合可得特异性结合。

给出测试值作为 IC_{50} （50% 抑制 ^3H -野靛碱的特异性结合的测试溶液的浓度（ μ M））。

IC_{50} 值从抑制曲线确定。如果不能得到完整的抑制曲线，在计算 IC_{50} 之前，必须得到特异性结合的 25-75% 抑制。

$$\text{IC}_{50} = (\text{所用测试溶液的浓度, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)}$$

其中 C_0 为对照试验中的特异性结合而 C_x 为实验组中的特异性结合（该算式以标准质量作用动力学为前提）。

结果出示于下表 2。

体外抑制 ^3H - α -银环蛇毒蛋白的结合

^3H - α -银环蛇毒蛋白是从眼镜蛇科银环蛇 *Bungarus multicinctus* 的毒液中分离得到的多肽 [Mebis 等; Biochem. Biophys. Res. Commun. 1971 44 (3) 711]，作为强拮抗物，它对神经元和神经肌肉的尼克酰受体有高的亲和力。 ^3H - α -银环蛇毒蛋白以独特的分布型与大鼠大脑中的单一结合位点结合 [Clarke 等; J. Neurosci. 1985 5 1307-1315]。

^3H - α -银环蛇毒蛋白标记由大脑中 α_7 亚基异构体形成的 nAChR 和神经肌肉连接处的 α_1 亚基异构体形成的 nAChR [Changeaux; Fidia Res. Found. Neurosci. Found. Lect. 1990 4 21-168]。在功能上，卵母细胞所表达的 α_7 同低聚物比神经肌肉受体具有更强的钙渗透性，甚至在某些条件下比 NMDA 通道具有更强的钙渗透性 [Seguela 等, J.

Neurosci. 1993 13 596-604].

实验操作均在 0-4℃ 进行。

用 Ultra-Turrax 匀浆器将雄性 Wistar 大鼠 (150-200g) 的大脑皮层在含有 118mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄ 和 2.5 mM CaCl₂ 的 15ml 20 mM Hepes 缓冲液 (pH 7.5) 中匀浆 10 秒。匀浆物以 27,000 × g 离心 10 分钟。去上清, 在 20 ml 新缓冲液中重悬沉淀, 再次离心, 如此操作重复一次。最终的沉淀在含有 0.01% BSA 的新缓冲液 (35 ml 每克组织) 中重悬并用于结合实验。

向每 500 μl 组织悬浮液中加入 25 μl 测试溶液和 25 μl ³H-α-银环蛇毒蛋白 (2 nM, 终浓度), 混匀后在 37℃ 孵育 2 小时。用 (-)-尼古丁 (1 mM, 终浓度) 测定非特异性结合。孵育后加入 5 ml 冰冷的含有 0.05% PEI 的 Hepes 缓冲液, 将溶液直接倒入吸气的 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器 (预先浸泡于 0.05% PEI 中至少 6 小时), 立即用 5 ml 冰冷的缓冲液 2 次洗涤滤器。用常规液闪计数器测量滤器内的放射性。以总结合减去非特异性结合可得特异性结合。

给出测试值作为 IC₅₀ (以 50% 抑制 ³H-α-银环蛇毒蛋白的特异性结合的测试溶液的浓度 (μM))。

IC₅₀ 值从抑制曲线确定。如果不能得到完整的抑制曲线, 在计算 IC₅₀ 之前, 必须得到特异性结合的 25-75% 抑制。

$$IC_{50} = (\text{所用测试溶液的浓度, } \mu M) \times \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1\right)}$$

其中 C₀ 为对照组中的特异性结合, C_x 为实验组中的特异性结合 (该算式以标准质量作用动力学为前提)。

结果出示于下表 2。

表 2

化合物	化合物 No.	³ H-野靛碱 结合 IC ₅₀ 值 (μM)	³ H-α-银环蛇毒 蛋白结合 IC ₅₀ 值 (μM)
0, 0'-双-[5-(9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬基-3-基)-3-吡啶基]-乙二醇	B7	0.013	>10
3-(6-苯基-2-吡嗪基)-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	C2	>10	0.41
3-[6-(2-甲苯甲酰基)-3-吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	F1	0.099	5.5
3-[6-(3-噻吩基)-3-吡啶基]-9-甲基-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	F5	1.5	0.28
3-甲基-9-(6-苯基)-3-吡嗪基]-3,9-二氮杂双环-[4.2.1]-壬烷;	F10	27	0.8