

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015245. X

[51] Int. Cl.

C07D 471/08 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 13 日

[11] 公开号 CN 101432286A

[22] 申请日 2007.5.29

[21] 申请号 200780015245. X

[30] 优先权

[32] 2006.5.30 [33] DK [31] PA200600731

[86] 国际申请 PCT/EP2007/055168 2007.5.29

[87] 国际公布 WO2007/138037 英 2007.12.6

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.27

[71] 申请人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 D·彼得斯 G·M·奥尔森

E·Φ·尼尔森 D·B·蒂默曼

S·C·勒歇尔 J·D·米克尔森

H·B·汉森 J·P·雷德罗布

J·K·克里斯滕森 T·迪赫林

[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 顾颂邈

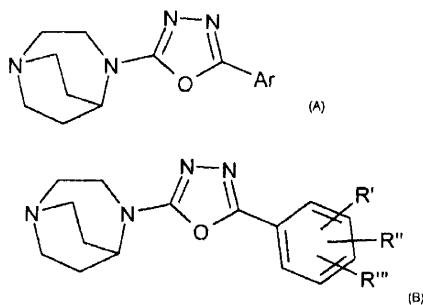
权利要求书 6 页 说明书 32 页

[54] 发明名称

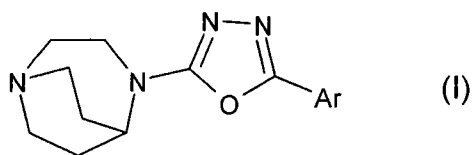
新颖的 1,4-二氮杂-双环 [3.2.2] 壬基噁
二唑基衍生物和它们的医药用途

[57] 摘要

本发明涉及新颖的 1,4-二氮杂-双环 [3.2.2] 壬基噁二唑基衍生物和它们在药物组合物生产中的应用。发现本发明的化合物是烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体和单胺受体和转运蛋白的调节剂。由于它们的药理学特征,本发明的化合物可以用于治疗多种与中枢神经系统(CNS)、外周神经系统(PNS)的胆碱能系统有关的疾病或障碍,与平滑肌收缩有关的疾病或障碍,内分泌疾病或障碍,与神经变性有关的疾病或障碍,与炎症有关的疾病或障碍,疼痛和由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。



1. 由式 I 表示的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物



或其药学上可接受的盐；其中

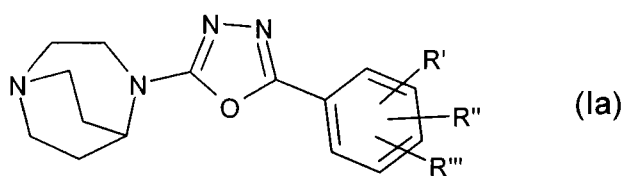
Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，*N*-烷基-氨基，*N,N*-二烷基-氨基，羧基，烷基-羰基，烷氧基-羰基，烷基-羰基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基；

条件是，1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物不是 4-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷或 4-[5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷，或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物，或其药学上可接受的盐；其中

Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次：羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，硝基，氨基，*N,N*-二烷基-氨基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基。

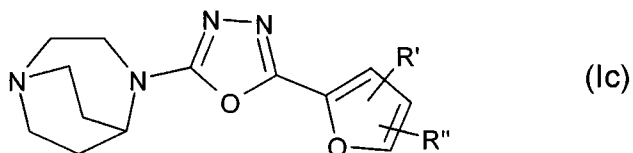
3. 由式 Ia 表示的权利要求 1 的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物



或其药学上可接受的盐；其中

R' , R'' 和 R''' 彼此独立地代表氢, 烷基, 环烷基, 环烷基-烷基, 羟基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, *N*-烷基-氨基, *N,N*-二烷基-氨基, 羧基, 烷基-羰基, 烷氧基-羰基, 烷基-羰基-氧基, 氨基甲酰基, 烷基-磺酰基, 烷基-磺酰基-氧基, 酰氨基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 苯基, 苄基, 呋喃基或噻吩基。

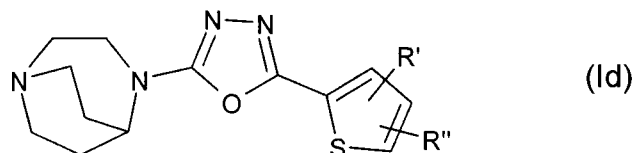
4. 由式 Ic 表示的权利要求 1 的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物



或其药学上可接受的盐；其中

R' 和 R'' 彼此独立地代表氢, 烷基, 环烷基, 环烷基-烷基, 羟基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, *N*-烷基-氨基, *N,N*-二烷基-氨基, 羧基, 烷基-羰基, 烷氧基-羰基, 烷基-羰基-氧基, 氨基甲酰基, 烷基-磺酰基, 烷基-磺酰基-氧基, 酰氨基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 苯基, 苄基, 呋喃基和噻吩基。

5. 由式 Id 表示的权利要求 1 的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物



或其药学上可接受的盐；其中

R'和 R''彼此独立地代表氢，烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，N-烷基-氨基，N,N-二烷基-氨基，羧基，烷基-羰基，烷氧基-羰基，烷基-羰基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基。

6. 权利要求 1 的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物，其为

4-[5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

{4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯基}-二甲基-胺；

4-[5-(4-溴-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

4-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

4-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

4-[5-(3-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

4-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

4-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

4-[5-(3-溴-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(4-硝基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(3, 4-二甲氧基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-

双环 [3. 2. 2]-壬烷;

4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双

环 [3. 2. 2]-壬烷;

4-[5-(3, 4, 5-三甲氧基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮

杂-双环 [3. 2. 2]-壬烷;

4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双

环 [3. 2. 2]-壬烷;

4-[5-(3, 4-二氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(2, 4-二氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(3-氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(4-碘-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(4-呋喃-2-基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-

双环 [3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-

基]-苯酚;

甲磺酸 4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二

唑-2-基]-苯基酯;

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-

基]-苄腈; 或

4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯胺富马酸盐;

或其药学上可接受的盐。

7. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物,或其药学上可接受的加成盐、或其前药,以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

8. 权利要求 1-6 中任一项的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物或其药学上可接受的加成盐用于生产治疗、预防或减轻包括人在内的哺乳动物的疾病或障碍或病症的药物组合物/药物的用途,所述疾病、障碍或病症对胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答。

9. 根据权利要求 8 的用途,其中所述疾病、障碍或病症是认知障碍,学习能力缺失,记忆缺失和功能障碍,唐氏综合征,阿尔茨海默氏病,注意力缺陷,注意力涣散多动障碍(ADHD),图雷特综合征,精神病,抑郁症,双相性精神障碍,躁狂症,躁狂性抑郁,精神分裂症,与精神分裂症有关的认知或注意力缺陷,强迫观念与行为障碍(OCD),惊恐性障碍,进食障碍例如神经性厌食,食欲过盛和肥胖症,发作性睡病,伤害感受,AIDS-痴呆,老年性痴呆,孤独症,帕金森病,亨廷顿氏舞蹈病,肌萎缩侧索硬化,焦虑,非-OCD 焦虑症,惊厥性障碍,癫痫,神经变性障碍,暂时性缺氧,诱发的神经变性,神经病,糖尿病性神经病,periferic dyslexia,迟发性运动障碍,运动过度,轻度疼痛,中度或重度疼痛,急性、慢性或复发性特征的疼痛,偏头痛引起的疼痛,术后疼痛,幻肢疼痛,炎性疼痛,神经性疼痛,慢性头痛,中枢性疼痛,与糖尿病性神经病、治疗后神经痛或周围神经损伤有关的疼痛,食欲过盛,创伤后综合征,社交恐怖症,睡眠障碍,假性痴呆,甘瑟综合征,月经前综合征,晚黄体期综合征,纤维肌痛,慢性疲劳综合征,缄默症,拔毛癖,时差综合征,心律失常,平滑肌收缩,心绞痛,早产,腹泻,哮喘,迟发性运动障碍,运动过度,早泄,勃起困难,高血压,炎性障碍,炎性皮肤病障碍,痤疮,酒渣鼻,Chron 氏病,炎性肠病,溃疡性结肠炎,腹泻,或由成瘾物质使用终止所导致的戒断症状,所述成瘾物质包括含

烟碱的产品例如烟草，阿片样物质例如海洛因，可卡因和吗啡，苯并二氮革类和苯并二氮革-样药物，和酒精。

10. 治疗、预防或减轻包括人在内的活的动物体的疾病、障碍或病症的方法，所述障碍、疾病或病症对胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答，该方法包含给有此需要的活的动物体施用治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物的步骤。

新颖的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物 和它们的医药用途

技术领域

本发明涉及新颖的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物和它们在药物组合物生产中的应用。发现本发明的化合物是烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体和单胺受体与转运蛋白的调节剂。

由于它们的药理学特征，本发明化合物可以用于治疗多种与中枢神经系统(CNS)、外周神经系统(PNS)有关的胆碱能系统的疾病或障碍，与平滑肌收缩有关的疾病或障碍，内分泌疾病或障碍，与神经变性有关的疾病或障碍，与炎症有关的疾病或障碍，疼痛和由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。

背景技术

内源性胆碱能神经递质乙酰胆碱通过两种胆碱能受体类型发挥其生物效应，即毒蕈碱样乙酰胆碱受体(mAChR)和烟碱样乙酰胆碱受体(nAChR)。

众所周知，在对记忆和认知有重要意义的大脑区域，毒蕈碱样乙酰胆碱受体比烟碱样乙酰胆碱受体占据数量上的优势，大量用于记忆相关障碍治疗的药剂开发的研究已经集中于毒蕈碱样乙酰胆碱受体调节剂的合成。

但是，最近出现对于 nAChR 调节剂开发的关注。若干疾病与胆碱能系统的变性有关，也就是阿尔茨海默型老年性痴呆、血管性痴呆和由直接与酒精中毒相关的器质性脑损伤疾病引起的认知减退。实际上，若干 CNS 障碍可以归因于胆碱能缺乏、多巴胺能缺乏、肾上腺素能缺乏或 5-羟色胺能缺乏。

WO 2004/029053 描述了可以用作烟碱样和/或单胺受体的调节剂

的 1,4-二氮杂双环烷烃衍生物。但是,没有描述本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物。

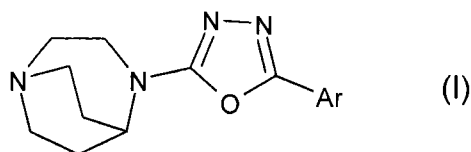
发明内容

本发明致力于提供新颖的烟碱样和/或单胺受体调节剂,这些调节剂可用于治疗涉及胆碱能受体的疾病或障碍,特别是烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR)、5-羟色胺受体 (5-HT₁)、多巴胺受体 (DAR) 和去甲肾上腺素受体 (NER),以及涉及 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 和去甲肾上腺素 (NE) 的生物原性胺转运蛋白的疾病或障碍。

由于它们的药理学特征,本发明的化合物可以用于治疗多种与中枢神经系统 (CNS)、外周神经系统 (PNS) 的胆碱能系统有关的疾病或障碍,与平滑肌收缩有关的疾病或障碍,内分泌疾病或障碍,与神经变性有关的疾病或障碍,与炎症有关的疾病或障碍,疼痛和由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。

本发明化合物还可以用作各种诊断方法中的诊断工具或监测试剂,特别是体内受体成像 (神经成像),它们可以被标记或未标记的形式使用。

在其第一个方面,本发明提供了式 I 的新颖的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物



或其药学上可接受的盐; 其中

Ar 代表苯基, 呋喃基或噻吩基, 所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次: 烷基, 环烷基, 环烷基-烷基, 羟基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, N-烷基-氨基, N,N-二烷基-氨基, 羧基, 烷基-羧基, 烷氧基-羧基, 烷基-羧基-氧基, 氨基甲酰基, 烷基-磺酰基, 烷基-磺酰基-氧基, 酰氨基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 苯基, 苄基, 呋喃基和噻吩基;

条件是, 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物不是 4-(5-苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯-5-基-[1, 3, 4]噁二唑-2-基)-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷或 4-[5-(2, 3-二氢-苯并[1, 4]二噁英-6-基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷, 或其药学上可接受的盐。

在其第二个方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含治疗有效量的本发明的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物、或其药学上可接受的加成盐、或其前药, 以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

在另一个方面, 本发明涉及本发明的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物或其药学上可接受的加成盐用于生产药物组合物/药剂的用途, 所述药物组合物/药物用于治疗、预防或减轻包括人在内的哺乳动物的疾病或障碍或病症, 所述疾病、障碍或病症对胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答。

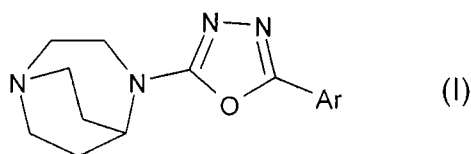
在最后一个方面, 本发明提供了治疗、预防或减轻包括人在内的活动物体的疾病、障碍或病症的方法, 所述障碍、疾病或病症对胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答, 该方法包含下述步骤: 给有此需要的活的动物体施用治疗有效量的本发明的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物。

对于本领域技术人员而言, 从下面的详述和实施例, 本发明的其它目的将显而易见。

发明详述

1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物

在第一方面, 提供了新颖的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物。本发明的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物可以用通式 I 表示



或其药学上可接受的盐；其中

Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，N-烷基-氨基，N,N-二烷基-氨基，羧基，烷基-羰基，烷氧基-羰基，烷基-羰基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基，

条件是，1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物不是4-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷或4-[5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷，或其药学上可接受的盐。

在一个优选的实施方案中，本发明的1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是式 I 化合物，或其药学上可接受的盐；其中 Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被下述取代基取代：烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，硝基，氨基，N-烷基-氨基，N,N-二烷基-氨基，羧基，烷基-羰基，烷氧基-羰基，烷基-羰基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基或噻吩基。

在一个更优选的实施方案中，Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被下述取代基取代：羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，硝基，氨基，N,N-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，呋喃基或噻吩基。

在一个更加优选的实施方案中，Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被下述取代基取代：羟基，卤素，氰基，N,N-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧基，亚甲二氧基，亚

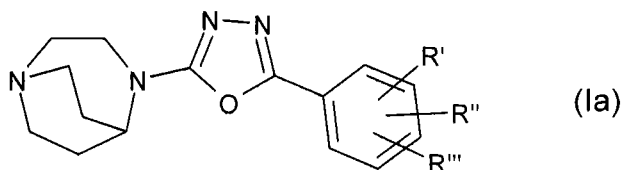
乙氧基或呋喃基。

在另一个优选的实施方案中，本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是式 I 化合物，或其药学上可接受的盐；其中 Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次：羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，硝基，氨基，*N,N*-二烷基-氨基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基。

在一个更优选的实施方案中，Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次：羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，硝基，氨基，*N,N*-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基。

在一个更加优选的实施方案中，Ar 代表苯基，呋喃基或噻吩基，所述苯基、呋喃基和噻吩基可以任选地被选自下述的取代基取代一次或多次：羟基，烷氧基，尤其是甲氧基，卤素尤其是氟、氯、碘或溴，三氟甲基，氰基，硝基，氨基，*N,N*-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧基，尤其是甲基磺酰基-氧基，亚甲二氧基，亚乙二氧基和呋喃基。

在第三个优选的实施方案中，本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是式 Ia 的化合物，

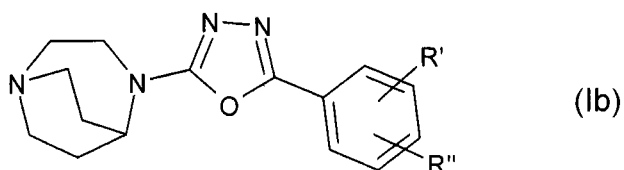


或其药学上可接受的盐；其中

R' 、 R'' 和 R''' 彼此独立地代表氢，烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，*N*-烷基-氨基，*N,N*-二烷基-氨基，羧基，烷基-羧基，烷氧基-羧基，烷基-羧基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基或噻吩基。

在一个更优选的实施方案中，R'、R''和R'''彼此独立地代表氢，羟基，烷氧基，尤其是甲氧基，卤素，尤其是氟、氯、碘或溴，卤代烷基，尤其是三氟甲基，氰基，硝基，氨基，N,N-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧，尤其是甲基磺酰基-氧，亚甲二氧基，亚乙二氧基，呋喃基或噻吩基。

在第四个优选的实施方案中，本发明的1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是式Ib的化合物



或其药学上可接受的盐；其中

R'和R''彼此独立地代表氢，烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，N-烷基-氨基，N,N-二烷基-氨基，羧基，烷基-羧基，烷氧基-羧基，烷基-羧基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨基磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基或噻吩基。

在一个更优选的实施方案中，R'代表烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，N-烷基-氨基，N,N-二烷基-氨基，羧基，烷基-羧基，烷氧基-羧基，烷基-羧基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨基磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基；且R''代表氢。

在一个更加优选的实施方案中，R'代表羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，氰基，硝基，氨基，N,N-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧基，氨基磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，呋喃基或噻吩基；且R''代表氢。

在一个更优选的实施方案中，R'代表羟基，卤素，尤其是氟、氯、碘或溴，氰基，N,N-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧，尤其是甲基磺酰基-氧，亚甲二氧基，亚乙二氧基或呋喃基；且R''代表氢。

在一个更加优选的实施方案中, R'代表羟基, 氟, 氯, 溴, 氰基, N, N-二甲基-氨基, 甲基-磺酰基-氧基, 尤其是甲基磺酰基-氧基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基或呋喃基; 且 R''代表氢。

在一个最优选的实施方案中, 式 Ib 的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物是

{4-[5-(1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬-4-基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-苯基}-二甲基-胺;

4-[5-(4-溴-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(3-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(4-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(3-溴-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(4-呋喃-2-基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬-4-基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-苯酚;

甲磺酸 4-[5-(1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬-4-基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-苯基酯;

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬-4-基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-苄腈;

4-[5-(4-硝基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬烷;

4-[5-(3, 4-二甲氧基-苯基)-[1, 3, 4]噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]-壬烷;

4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷;

4-[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷;

4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷;

4-[5-(3,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷;

4-[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷;

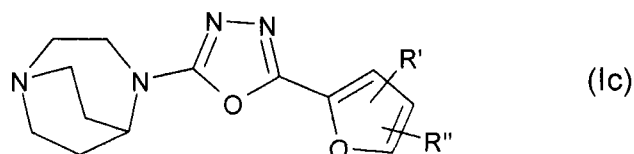
4-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷;

4-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷;

4-[5-(4-碘-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷;

或其药学上可接受的盐。

在第五个优选的实施方案中,本发明的1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是式Ic的化合物



或其药学上可接受的盐; 其中

R'和R''彼此独立地代表氢, 烷基, 环烷基, 环烷基-烷基, 羟基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, N-烷基-氨基, N,N-二烷基-氨基, 羧基, 烷基-羰基, 烷氧基-羰基, 烷基-羰基-氧基, 氨基甲酰基, 烷基-磺酰基, 烷基-磺酰基-氧基, 酰氨基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 苯基, 苄基, 呋喃基和噻吩基。

在一个更优选的实施方案中, R'代表烷基, 环烷基, 环烷基-烷基,

羟基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, *N*-烷基-氨基, *N,N*-二烷基-氨基, 羧基, 烷基-羰基, 烷氧基-羰基, 烷基-羰基-氧基, 氨基甲酰基, 烷基-磺酰基, 烷基-磺酰基-氧基, 酰氨基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 苯基, 苄基, 呋喃基和噻吩基; 且 R'' 代表氢。

在一个更加优选的实施方案中, R' 代表羟基, 烷氧基, 卤素, 三氟甲基, 氰基, 硝基, 氨基, *N,N*-二烷基-氨基, 烷基-磺酰基-氧基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 呋喃基或噻吩基; 且 R'' 代表氢。

在一个更优选的实施方案中, R' 代表卤素, 三氟甲基, 氰基或硝基; 和 R'' 代表氢。

在一个更加优选的实施方案中, R' 代表卤素, 尤其氟、氯、碘或溴; 和 R'' 代表氢。

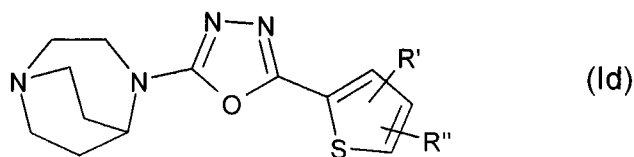
在另一个更优选的实施方案中, R' 代表溴; 和 R'' 代表氢。

在一个最优选的实施方案中, 式 Ic 的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是

4-[5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷;

或其药学上可接受的盐。

在第六个优选的实施方案中, 本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是式 Id 的化合物



或其药学上可接受的盐; 其中

R' 和 R'' 彼此独立地代表氢, 烷基, 环烷基, 环烷基-烷基, 羟基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, *N*-烷基-氨基, *N,N*-二烷基-氨基, 羧基, 烷基-羰基, 烷氧基-羰基, 烷基-羰基-氧基, 氨基甲酰基, 烷基-磺酰基, 烷基-磺酰基-氧基, 酰氨基, 氨磺酰基, 亚甲二氧基, 亚乙二氧基, 苯基, 苄基, 呋喃基和

噻吩基。

在一个更优选的实施方案中，R'代表烷基，环烷基，环烷基-烷基，羟基，烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，氰基，硝基，氨基，N-烷基-氨基，N,N-二烷基-氨基，羧基，烷基-羰基，烷氧基-羰基，烷基-羰基-氧基，氨基甲酰基，烷基-磺酰基，烷基-磺酰基-氧基，酰氨基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，苯基，苄基，呋喃基和噻吩基；且R''代表氢。

在一个更加优选的实施方案中，R'代表羟基，烷氧基，卤素，三氟甲基，氰基，硝基，氨基，N,N-二烷基-氨基，烷基-磺酰基-氧基，氨磺酰基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，呋喃基或噻吩基；且R''代表氢。

在一个更优选的实施方案中，R'代表卤素，三氟甲基，氰基或硝基；和R''代表氢。

在一个更加优选的实施方案中，R'代表卤素，尤其是氟、氯、碘或溴；和R''代表氢。

在另一个更优选的实施方案中，R'代表氯或溴；和R''代表氢。

在一个最优选的实施方案中，式Id的1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是

4-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；或

4-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

或其药学上可接受的盐。

在一个最优选的实施方案中，本发明的1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是

4-[5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷；

{4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯基}-二甲基-胺；

- 4-[5-(4-溴-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(3-氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(4-氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(2-氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(3-溴-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(4-硝基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(3, 4-二甲氧基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]-壬烷;
- 4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]-壬烷;
- 4-[5-(3, 4, 5-三甲氧基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]-壬烷;
- 4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]-壬烷;
- 4-[5-(3, 4-二氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(2, 4-二氟-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2] 壬烷;
- 4-[5-(3-氯-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(2-氯-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(4-碘-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(4-呋喃-2-基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬烷;

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-苯酚;

甲磺酸 4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-苯基酯;

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-苄腈; 或

4-[5-(1, 4-二氮杂-双环 [3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-苯胺富马酸盐;

或其药学上可接受的盐。

认为 2 个或多个本文所述实施方案的任意组合是在本发明的范围内。

取代基的定义

在本发明的上下文中, 烷基表示一价饱和的直链或支链烃链。烃链优选地含有一个至十八个碳原子 (C_{1-18} -烷基), 更优选一个至六个碳原子 (C_{1-6} -烷基; 低级烷基), 包括戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基或异己基。在优选的实施方案中, 烷基代表 C_{1-4} -烷基, 包括丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在另一个优选的本发明实施方案中, 烷基代表 C_{1-3} -烷基, 它特别可以是甲基、乙基、丙基或异丙基。

在本发明的上下文中, 环烷基表示环状烷基, 优选地含有三个至七个碳原子 (C_{3-7} -环烷基), 包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

在本发明的上下文中，环烷基-烷基表示如上所定义的环烷基，所述环烷基在也如上所定义的烷基上被取代。本发明优选的环烷基-烷基的实例包括环丙基甲基和环丙基乙基。

在本发明的上下文中，烷氧基表示“烷基-O-”基团，其中烷基如上所定义。本发明优选的烷氧基的实例包括甲氧基和乙氧基。

在本发明的上下文中，卤素代表氟、氯、溴或碘。因而，三卤代甲基例如代表三氟甲基、三氯甲基和相似的三卤素-取代的甲基。

在本发明的上下文中，卤代烷基表示如上所定义的烷基，所述烷基被卤素取代一次或多次。本发明优选的卤代烷基包括三卤甲基，优选三氟甲基。

在本发明的上下文中，卤代烷氧基表示如本文所定义的烷氧基，该烷氧基被卤素取代一次或多次。本发明优选的卤代烷氧基包括三卤甲氧基，优选三氟甲氧基。

在本发明的上下文中，*N*-烷基-氨基表示被上面所定义的烷基单取代的(仲)氨基。

在本发明的上下文中，*N,N*-二烷基-氨基表示被上面所定义的烷基二取代的(叔)氨基。

在本发明的上下文中，烷基-羰基表示“烷基-CO-”基团，其中烷基如上所定义。本发明优选的烷基-羰基的实例包括乙酰基和丙酰基。

在本发明的上下文中，烷氧基-羰基表示“烷基-O-CO-”基团，其中烷基如上所定义。本发明优选的烷氧基-羰基的实例包括甲基-，乙基-和丙基-酯基团。

在本发明的上下文中，烷基-羰基-氧基团表示“烷基-CO-O-”基团，其中烷基如上所定义。本发明优选的烷基-羰基-氧基团的实例包括乙酰氧基和丙酰氧基。

在本发明的上下文中，烷基-磺酰基表示“烷基-SO₂-”基团，其中烷基如上所定义。本发明优选的烷基-磺酰基的实例包括甲基-磺酰基，乙基-磺酰基和丙基-磺酰基。

在本发明的上下文中，烷基-磺酰基-氧基表示“烷基-SO₂-O-”基

团，其中烷基如上所定义。本发明优选的烷基-磺酰基-氧基的实例包括甲基-磺酰基-氧基，乙基-磺酰基-氧基和丙基-磺酰基-氧基。

药学上可接受的盐

本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物可以被提供成任意适合于目标给药的形式。适合的形式包括本发明化合物的药学上（即生理学上）可接受的盐和前药或前体药物形式。

药学上可接受的加成盐的实例非限制性地包括，无毒的无机与有机酸加成盐，例如从盐酸衍生的盐酸盐、从氢溴酸衍生的氢溴酸盐、从硝酸衍生的硝酸盐、从高氯酸衍生的高氯酸盐、从磷酸衍生的磷酸盐、从硫酸衍生的硫酸盐、从甲酸衍生的甲酸盐、从乙酸衍生的乙酸盐、从阿康酸衍生的阿康酸盐、从抗坏血酸衍生的抗坏血酸盐、从苯磺酸衍生的苯磺酸盐、从苯甲酸衍生的苯甲酸盐、从肉桂酸衍生的肉桂酸盐、从柠檬酸衍生的柠檬酸盐、从双羟萘酸衍生的双羟萘酸盐、从庚酸衍生的庚酸盐、从富马酸衍生的富马酸盐、从谷氨酸衍生的谷氨酸盐、从羟基乙酸衍生的羟基乙酸盐、从乳酸衍生的乳酸盐、从马来酸衍生的马来酸盐、从丙二酸衍生的丙二酸盐、从扁桃酸衍生的扁桃酸盐、从甲磺酸衍生的甲磺酸盐、从萘-2-磺酸衍生的萘-2-磺酸盐、从苯二甲酸衍生的苯二甲酸盐、从水杨酸衍生的水杨酸盐、从山梨酸衍生的山梨酸盐、从硬脂酸衍生的硬脂酸盐、从琥珀酸衍生的琥珀酸盐、从酒石酸衍生的酒石酸盐、从对甲苯磺酸衍生的对甲苯磺酸盐等。可以借助本领域熟知的和已描述过的方法生成这类盐。

认为药学上不可接受的草酸等其它酸，可以用于制备可用作中间体的盐，所述中间体用于得到本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物和其药学上可接受的酸加成盐。

本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物的药学上可接受的阳离子盐的实例包括但不限于，含有阴离子基团的本发明化合物的钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锌盐、铝盐、锂盐、胆碱盐、赖氨酸盐和铵盐等。这样的阳离子盐类可通过本领域中熟知和描述的方法

法形成。

药学上可接受的加成盐的其它实例包括但不限于，无毒的无机和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、阿康酸盐、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、富马酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐衍生物、酞酸盐、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。这样的盐类可通过本领域中熟知和描述的方法形成。

本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物的金属盐包括碱金属盐，例如含有羧基的本发明化合物的钠盐。

在本发明上下文中，含氮化合物的“鎗盐”也被认为是药学上可接受的盐。优选的“鎗盐”包括烷基-鎗盐、环烷基-鎗盐和环烷基烷基-鎗盐。

标记的化合物

本发明化合物可以其标记或未标记的形式使用。在本发明上下文中，该标记化合物具有一或多个原子，所述原子被具有不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子所置换。所述标记可使所述化合物容易定量检测。

本发明的标记化合物可以用作各种诊断方法中的诊断工具、放射示踪剂或监测剂，并可用于体内受体成像。

本发明的标记异构体优选包含至少一种放射性核素作为标记。发射正电子的放射性核素均为可使用的候选物。在本发明上下文中，放射性核素优选选自 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{18}F 。

用于检测本发明标记异构体的物理方法可以选自正电子发射断层成像术 (PET)、单光子成像计算机断层成像术 (SPECT)、磁共振光谱法 (MRS)、磁共振成像 (MRI) 和计算机辅助轴向 X 射线断层成像术 (CAT) 和它们的组合。

制备 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物的方法

本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物可以通过用于化学合成的常规方法,例如那些在实施例中所描述的方法制备。用于本申请所述方法的原料是已知的,或者可以容易地通过常规方法由商购可得到的化学品制备。

还可以用常规方法将本发明的一种化合物转化成本发明的另一种化合物。

本文所述反应的终产物可以通过常规技术,例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱等进行分离。

生物活性

发现本发明的化合物是烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体和单胺受体与转运蛋白的调节剂。在一个更优选的实施方案中,本发明致力于提供烟碱样受体的新颖配体和调节剂,所述配体和调节剂可用于治疗与胆碱能受体、尤其是烟碱样乙酰胆碱受体(nAChR)有关的疾病或障碍。优选的本发明化合物表现出突出的烟碱样乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体亚型选择性。

由于它们的药理学特征,本发明化合物可以用于治疗多种与 CNS 有关疾病, PNS 有关疾病,与平滑肌收缩有关的疾病,内分泌障碍,与神经变性有关的疾病,与炎症有关的疾病,疼痛和由化学物质滥用终止所导致的戒断症状。

在一个优选的实施方案中,本发明化合物可以用于治疗、预防或缓解认知障碍,学习能力缺失,记忆缺失和功能障碍,唐氏综合征,阿尔茨海默氏病,注意力缺陷,注意力涣散多动障碍(ADHD),图雷特综合征,精神病,抑郁症,双相性精神障碍,躁狂症,躁狂性抑郁,精神分裂症,与精神分裂症有关的认知或注意力缺陷,强迫观念与行为障碍(OCD),惊恐性障碍,进食障碍例如神经性厌食,食欲过盛和肥胖症,

发作性睡病, 伤害感受, AIDS-痴呆, 老年性痴呆, 孤独症, 帕金森病, 亨廷顿氏舞蹈病, 肌萎缩侧索硬化, 焦虑, 非-OCD 焦虑症, 惊厥性障碍, 癫痫, 神经变性障碍, 暂时性缺氧, 诱发的神经变性, 神经病, 糖尿病性神经病, *periferic dyslexia*, 迟发性运动障碍, 运动过度, 轻度疼痛, 中度或重度疼痛, 急性、慢性或复发性特征的疼痛, 偏头痛引起的疼痛, 术后疼痛, 幻肢疼痛, 炎性疼痛, 神经性疼痛, 慢性头痛, 中枢性疼痛, 与糖尿病性神经病、治疗后神经痛或周围神经损伤有关的疼痛, 食欲过盛, 创伤后综合征, 社交恐怖症, 睡眠障碍, 假性痴呆, 甘瑟综合征, 月经前综合征, 晚黄体期综合征, 纤维肌痛, 慢性疲劳综合征, 缄默症, 拔毛癖, 时差综合征, 心律失常, 平滑肌收缩, 心绞痛, 早产, 腹泻, 哮喘, 迟发性运动障碍, 运动过度, 早泄, 勃起困难, 高血压, 炎性障碍, 炎性皮肤障碍, 痤疮, 酒渣鼻, Chron 氏病, 炎性肠病, 溃疡性结肠炎, 腹泻, 或由成瘾物质使用终止所导致的戒断症状, 所述成瘾物质包括含烟碱的产品例如火草, 阿片样物质例如海洛因, 可卡因和吗啡, 苯并二氮革类和苯并二氮革-样药物, 和酒精。

在一个更优选的实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗、预防或缓解疼痛, 轻度或中度或重度疼痛, 急性、慢性或复发性特征疼痛, 偏头痛引起的疼痛, 术后疼痛, 幻肢疼痛, 炎性疼痛, 神经性疼痛, 慢性头痛, 中枢性疼痛, 与糖尿病神经病、治疗后神经痛或周围神经损伤有关的疼痛。

在一个再更优选的实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗、预防或缓解与平滑肌收缩、惊厥性障碍、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟发性运动障碍、运动过度、早泄或勃起困难有关的疾病、障碍或病症。

在一个更优选的实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗、预防或缓解神经变性障碍, 暂时性缺氧或诱发的神经变性。

在一个更加优选的实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗、预防或缓解炎性障碍, 炎性皮肤障碍, 痤疮, 酒渣鼻, Chron 氏病, 炎性肠病, 溃疡性结肠炎或腹泻。

在另一个优选的实施方案中，本发明化合物可以用于治疗、预防或缓解糖尿病性神经病，精神分裂症，与精神分裂症有关的认知或注意力缺陷或抑郁症。

最后，本发明的化合物可以用于治疗由成瘾物质使用终止所导致的戒断症状。这样的成瘾物质包括含烟碱的产品例如烟草，阿片样物质例如海洛因，可卡因和吗啡，苯并二氮革和苯并二氮革-样药物，和酒精。成瘾物质的戒断通常是特征在于焦虑和挫折、愤怒、焦虑、专心困难、烦乱不安、心率减慢和开胃和体重增加的创伤性体验。

在本上下文中，“治疗”涵盖了治疗、防止、预防和缓解戒断症状和成瘾以及导致自愿减少成瘾物质摄入的治疗。

在另一个方面，本发明化合物用作诊断剂，例如用于鉴别和定位不同组织中的烟碱样受体。

目前预期活性药物成分(API)的适宜剂量范围为大约 0.1 至大约 1000 mg API/天，更优选大约 10 至大约 500 mg API/天，最优选大约 30 至大约 100 mg API/天，但取决于确切的给药方式、其给药形式、考虑的适应症、患者和特别是所涉及的患者的体重，以及进一步地，主治医师或兽医的偏好和经验。

优选的本发明化合物表现出亚微摩尔和微摩尔范围的生物活性，即小于1至大约100 μ M。

药物组合物

在另一个方面，本发明提供了新颖的药物组合物，其包含治疗有效量的本发明的1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物。

尽管用于治疗的本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物可以原料化合物的形式给药，但优选将活性成分，任选地以生理上可接受的盐的形式，与一种或多种辅剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规的药物辅料一起引入药物组合物。

在一个优选的实施方案中，本发明提供了药物组合物，其包含本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物或其药学上可

接受的盐或衍生物以及一种或多种药学上可接受的载体、和任选地其它本领域已知和使用的治疗性和/或预防性成分。所述载体必须是"可接受的",即与制剂中的其它成分相容且不会对其接受者有害。

本发明的药物组合物可以通过适合预期治疗的任意适宜方式给药。优选的给药途径包括口服给药,尤其是以片剂、胶囊、糖衣丸、粉末剂或液体形式,和肠胃外给药,尤其是表皮的、皮下的、肌肉内的或静脉内的注射给药。本发明的药物组合物可以由任意技术人员使用适合目标制剂的标准方法和常规技术来生产。当需要时,可以采用适合产生活性成分持续释放的组合物。

本发明的药物组合物可以是那些适合于口服、直肠、支气管、鼻、肺、局部(包括颊内和舌下)、透皮、阴道或肠胃外(包括皮肤、皮下、肌内、腹腔内、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注)给药的药物组合物,或那些适合于通过吸入或吹入给药的形式,包括粉末剂和液体气雾剂给药或通过缓释系统给药的药物组合物。合适的缓释系统的例子包括含有本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质,所述基质可以是成形的制品形式,例如薄膜或微囊。

因此可将本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物与常规的辅剂、载体或稀释剂一起制成药物组合物及其单位剂量的形式。这样的形式包括固体,并尤其是片剂、填充胶囊、粉末剂和丸剂的形式以及液体,尤其是水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂、酏剂和填充上述形式的胶囊,所有这些形式均用于口服,用于直肠给药的栓剂以及用于肠胃外使用的无菌可注射溶液。这样的药物组合物及其单位剂量形式可包括常规比例的常规成分,含有或不含其它的活性化合物或成分,并且这样的单位剂量形式可含有与预期每日的应用的剂量范围相当的任何合适的有效量的活性成分。

本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物可以各种口服和胃肠外剂型给药。对本领域技术人员来说,下述剂型可包含作为活性成分的本发明化合物或本发明化合物药学上可接受的盐是显而易见的。

为从本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或者液体。固体形式的制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还能用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料的物质。

在粉末剂中,载体为细粒固体,其与细分的活性组分混合。

在片剂中,活性成分与具有必要的结合容量的载体以适当的比例混合并压制成所需的形状和大小。

粉末剂和片剂优选含 5% 或 10% 至约 70% 的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语"制剂"意指包括活性化合物与作为载体的包囊材料的制剂,所述包囊材料提供胶囊,其中含或不含载体的活性成分被载体包裹,载体由此与活性化合物结合在一起。类似地,还包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体形式。

为了制备栓剂,首先将低熔点的蜡、如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并通过搅拌使活性成分均匀地分散在其中。然后将该熔化的均匀混合物倾入适当大小模具中,使其冷却并由此固化。

适合于阴道给药的组合物可以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在,除含活性成分外还含有本领域已知的合适的载体。

液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂,例如水溶液或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以配制成含水聚乙二醇的溶液。

因此,根据本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物可配制成用于肠胃外给药(例如注射,如推注或连续输注)的制剂,并可以与添加的防腐剂一起以安瓿、预填充注射器、小体积输注液的单位剂量形式或以多剂量容器提供。所述组合物可采取油性或水性载体的混悬液、溶液或乳剂的形式,并可含有制剂成分,如悬浮剂、稳定

剂和 / 或分粉末剂。另外, 活性成分可以是粉末形式, 通过无菌固体的无菌分离或通过溶液冻干获得, 用于在使用前与合适的载体如无菌的、无热原的水进行配制。

适合于口服使用的水溶液可通过将活性组分溶解在水中并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

适合于口服使用的水悬浮液可通过将细分活性组分分散在含粘性物质、如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的悬浮剂的水中而制备。

还包括欲在临用之前转化为用于口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液、混悬液和乳剂。除活性组分之外, 这样的制剂可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分粉末剂、增稠剂、增溶剂等。

为了局部施用到表皮, 可将本发明的 1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2]壬基噁二唑基衍生物配制成软膏剂、霜剂或洗剂, 或透皮贴剂。例如, 软膏剂和霜剂可用水性或油性基质外加合适的增稠剂和 / 或胶凝剂配制而成。洗剂可用水性或油性基质配制而成, 且通常还含一种或多种乳化剂、稳定剂、分粉末剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适合于在口腔中局部给药的组合物包括在调味基质、通常为蔗糖和金合欢胶或黄蓍胶中包含活性成分的锭剂; 在惰性基质、如明胶和甘油或蔗糖和金合欢胶中包含活性成分的软锭剂 (pastilles); 以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

可将溶液或混悬液用常规方法例如用滴管、吸管或喷雾器直接施用到鼻腔。该组合物可以单剂量或多剂量的形式提供。

呼吸道给药也可以借助气雾剂实现, 其中活性成分与合适的推进剂一起在加压包装中提供, 合适的推进剂包括含氯氟烃 (CFC) 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷, 二氧化碳或其它合适的气体。气雾剂还可适当地含有表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可通过配备计量阀加以控制。

或者, 活性成分可以干粉形式提供, 例如在合适的粉末基质如乳

糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 中的化合物的粉末混合物。适宜地, 粉末载体将在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量形式呈现, 例如以胶囊或药筒 (如明胶的胶囊或药筒) 形式, 或以借助吸入器从中进行粉末给药的泡罩包装形式。

在欲用于呼吸道给药的组合物包括鼻内用组合物中, 通常化合物具有小的粒径, 例如为 5 微米或更小的数量级。这样的粒径可以借助本领域已知的方法, 例如通过微粉化获得。

需要时, 可以应用适合提供活性成分缓释的组合物。

药物制剂优选为单位剂量形式。在这类形式中, 制剂被细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂, 所述包装含有独立量的制剂, 如包装的片剂、胶囊, 以及小瓶或安瓿中的粉末。此外, 单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身, 或可以是包装形式的适合数量的任何这些剂型。

用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉给药的液体以及连续输注液是优选的组合物。

关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, PA) 上找到。

治疗有效剂量指的是活性成分的量, 其可改善症状或病状。可在细胞培养物或实验动物中通过标准药理学方法测定治疗效力及毒性, 例如 ED_{50} 及 LD_{50} 。治疗效果与毒性作用之间的剂量比为治疗指数并可通过 LD_{50}/ED_{50} 的比值表示。优选显现出大的治疗指数的药物组合物。

当然必须针对所治疗的个体的年龄、体重和病症, 以及给药途径、剂量形式及给药方案, 以及预期的结果而小心地调整给予的剂量, 且确切的剂量当然应该由医师决定。

实际的剂量取决于所治疗疾病的性质及严重程度, 且在医师的判断范围之内, 可以根据本发明具体情况通过对剂量滴定而改变实际剂量, 以产生所需的治疗效果。然而, 目前预期含有从约 0.1 至约 500mg、优选从约 1 至约 100mg、更优选从约 1 至约 10mg 的活性成分/单个剂量的

药物组合物对于治疗性处理是合适的。

活性成分可以每日一剂或数剂给予。在某些情况中，以低至0.1 $\mu\text{g}/\text{公斤}$ （静脉内）及1 $\mu\text{g}/\text{公斤}$ （口服）的剂量可以获得令人满意的结果。目前认为剂量范围的上限是约10mg/公斤（静脉内）及100mg/公斤（口服）。优选范围为从约0.1 $\mu\text{g}/\text{公斤}$ 至约10mg/公斤/日（静脉内），且从约1 $\mu\text{g}/\text{公斤}$ 至约100mg/公斤/日（口服）。

治疗方法

本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物是有价值的烟碱样和单胺受体调节剂，因此可用于治疗多种涉及胆碱能功能障碍的疾病以及多种对 nAChR 调节剂的作用有应答障碍。

在另一个方面，本发明提供了治疗、预防或减轻包括人在内的活的动物体的疾病或障碍或病症的方法，其中该疾病、障碍或病症对于胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答，且该方法包括给有此需要的包括人在内的活的动物施用有效量的本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物。

在一个优选的实施方案中，所述疾病、障碍或病症与中枢神经系统有关。

根据本发明预期的优选医学适应症是上述的那些。

目前预期，适当的剂量范围是每日 0.1 至 1000mg，优选每日 10 至 500mg，更优选每日 30-100mg，通常取决于确切的给药方式，给药形式，给药所针对的适应症，所涉及的患者及所涉及患者的体重，以及进一步地，主治医师或兽医的偏好及经验。

实施例

参照下列实施例进一步说明本发明，但是这些实施例无意以任何方式限制所要求的本发明范围。

实施例 1

制备实施例

所有涉及到空气敏感性试剂或中间体的反应均在氮气和无水溶剂中进行。在后处理程序中使用硫酸镁作为干燥剂，且在减压下蒸发溶剂。

1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2]壬烷(中间体化合物)

根据 J. Med. Chem. 1993 36 2311-2320 (并根据下述轻微改进的方法) 制备标题化合物。

1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2]壬烷(中间体化合物)

在氮气下，向 1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2]壬烷-3-酮 (15.8 g; 113 mmol) 的无水二噁烷 (130 ml) 溶液中加入 LiAlH_4 (4.9 g; 130 mmol)。将混合物回流 6 小时，然后使它达到室温。向反应混合物中逐滴加入水 (5 ml, 于 10 ml 二噁烷中)，将混合物搅拌 0.5 小时，然后通过玻璃过滤器过滤。蒸发溶剂，使用 Kugelrohr 装置在 90°C (0.1 mbar) 蒸馏残余物，得到 1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2]壬烷 (11.1 g; 78%)，为无色吸湿物。

1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2]壬烷-3-酮 (中间体化合物)

向 3-奎宁环酮盐酸盐 (45 g; 278 mmol) 于 90 ml 水中的溶液中加入盐酸羟胺 (21 g; 302 mmol) 和醋酸钠 ($\text{CH}_3\text{COOH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; 83 g; 610 mmol) 中，将混合物在 70°C 搅拌 1 小时，然后冷却至 0°C。滤出分离的结晶物 (不洗涤)，并真空干燥，得到 40.0 g 肟。

在 2 小时期间，将 3-奎宁环酮肟 (40.0 g) 分成小份加入到预热至 120°C 的聚磷酸 (190 g)。在反应过程中，溶液的温度保持在 130°C。加入所有肟后，在相同温度搅拌溶液 20 分钟，然后转移至搪瓷罐，并使它达到室温。用碳酸钾溶液 (500 g, 于 300 ml 水中) 中和该酸性混合物，转入 2000 ml 烧瓶，用 300 ml 水稀释，用氯仿 (3 x 600 ml) 萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥，蒸发溶剂，真空干燥固体残余物，得到 30.0 g (77%) 内酰胺混合物。

使从 1, 4-二噁烷 (220 ml) 得到的混合物进行结晶，产生 15.8 g (40.5%) 1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2]壬烷-3-酮无色大晶体，熔点为

211-212℃。

方法 A

4-[5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷游离碱(化合物 A1)

将 1, 4-二氮杂双环[3. 2. 2] 壬烷(4. 05 g, 32. 1 mmol)、2-苄基硫烷基-5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑(10. 3 g, 30. 5 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺(8. 29 g, 64. 1 mmol) 的混合物在 100℃ 搅拌 4 小时。加入氢氧化钠水溶液(30 ml, 1 M), 随后用氯仿(3 x 30 ml) 萃取。将有机相干燥和蒸发。将粗固体混合物溶于热醋酸乙酯(100 ml), 过滤除去有些红色的胶样杂质。蒸发滤液, 最后用二乙醚研磨晶体产物。产量 3. 43 g (33%)。[M+H]⁺ 的 LC-ESI-HRMS 显示 339. 0453 Da. 计算值 339. 045664 Da, 偏差-1. 1 ppm。

{4-[5-(1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬-4-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-苄基}-二甲基-胺 富马酸盐(化合物 A2)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10% 甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物(9: 1), 得到对应的盐。熔点 170. 9-171. 8℃。

4-[5-(4-溴-苄基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷盐酸盐(化合物 A3)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10% 甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入在乙醇中的盐酸, 得到对应的盐。熔点 287℃ (分解)。

4-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环[3. 2. 2] 壬烷盐酸盐(化合物 A4)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10% 甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入在乙醇中的盐酸, 得到对应的盐。[M+H]⁺ 的 LC-ESI-HRMS 显示 355. 0234 Da. 计算值 355. 02282 Da, 偏差 1. 6 ppm。

4-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双

环[3.2.2]壬烷盐酸盐(化合物 A5)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入在乙醇中的盐酸, 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 311.0722 Da. 计算值 311.073335 Da, 偏差-3.6 ppm。

4-[5-(3-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷盐酸盐 (化合物 A6)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入在乙醇中的盐酸, 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 289.1457 Da. 计算值 289.146464 Da, 偏差-2.6 ppm。

4-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷游离碱 (化合物 A7)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 289.1454 Da. 计算值 289.146464 Da, 偏差-3.7 ppm。

4-[5-(2-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷游离碱(化合物 A8)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 289.1473 Da. 计算值 289.146464 Da, 偏差 2.9 ppm。

4-[5-(3-溴-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷富马酸盐(化合物 A9)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1), 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 349.0663 Da. 计算值 349.066399 Da, 偏差-0.3 ppm。

4-[5-(4-硝基-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷游离碱(化合物 A10)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 316.1409 Da. 计算值 316.140965 Da, 偏差 -0.2 ppm.

4-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷富马酸盐 (化合物 A11)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1), 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 331.1773 Da. 计算值 331.177016 Da, 偏差 0.9 ppm.

4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷富马酸盐 (化合物 A12)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1), 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 339.1443 Da. 计算值 339.14327 Da, 偏差 3 ppm.

4-[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷富马酸盐 (化合物 A13)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1), 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 361.1858 Da. 计算值 361.187581 Da, 偏差 -4.9 ppm.

4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]-壬烷富马酸盐 (化合物 A14)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂, 产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1), 得到对应的盐。 $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 339.142 Da. 计算值 339.14327 Da, 偏差 -3.7 ppm.

4-[5-(3,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷富马酸盐 (化合物 A15)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱，使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂，产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1)，得到对应的盐。[M+H]⁺的 LC-ESI-HRMS 显示 307.1365 Da. 计算值 307.137042 Da, 偏差-1.8 ppm。

4-[5-(2,4-二氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂双环
[3.2.2]壬烷富马酸盐 (化合物 A16)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱，使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂，产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1)，得到对应的盐。[M+H]⁺的 LC-ESI-HRMS 显示 307.1377 Da. 计算值 307.137042 Da, 偏差 2.1 ppm。

4-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环
[3.2.2]壬烷富马酸盐 (化合物 A17)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱，使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂，产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1)，得到对应的盐。[M+H]⁺的 LC-ESI-HRMS 显示 305,1171 Da. 计算值 305,116914 Da, 偏差 0.6 ppm。

4-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环
[3.2.2]壬烷富马酸盐 (化合物 A18)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱，使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂，产生标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1)，得到对应的盐。[M+H]⁺的 LC-ESI-HRMS 显示 305,1164 Da. 计算值 305,116914 Da, 偏差-1,7 ppm。

4-[5-(4-碘-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环
[3.2.2]壬烷游离碱 (化合物 A19)

根据方法 A 制备。在硅胶上进行色谱，使用氯仿、10%甲醇和 1% 氨水作为溶剂，产生标题化合物。LC-ESI-HRMS 从 CS 订购。

方法 B

2-苄基硫烷基-5-(5-溴-咪唑-2-基)-[1,3,4]噁二唑 (中间体化合

物)

经 5 分钟时间段, 将苄基溴 (6.18 g, 36.1 mmol) 加入 5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-硫醇 (8.5 g, 36.1 mmol)、三乙胺 (6.96 g, 68.8 mmol) 和乙醇 (100 ml, 99%) 的混合物。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。加入氢氧化钠水溶液 (50 ml, 1 M) 和水 (100 ml), 随后用二乙醚 (3 x 50 ml) 萃取。用水 (3 x 50 ml) 洗涤有机相, 干燥并蒸发。分离产物为红色固体。产量 10.7 g (92%)。

方法 C

5-(5-溴-呋喃-2-基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-硫醇 (中间体化合物)

将 5-溴-呋喃-2-甲酸酞肼 (20.5 g, 100 mmol) 加入氢氧化钾 (6.2 g, 110 mmol) 和甲醇 (125 ml) 的混合物中。将混合物在室温搅拌 30 分钟。加入二硫化碳 (15.2 g, 200 mmol)。将混合物回流搅拌 30 小时。加入水 (60 ml), 蒸发多余的二硫化碳和甲醇。通过加入浓盐酸 (14 ml), 酸化水性悬浮液。沉淀出产物, 用水 (20 ml) 洗涤, 干燥并蒸发。产量 8.58 g (35%)。

方法 D

5-溴-呋喃-2-甲酸酞肼 (中间体化合物)

在 70°C 搅拌 5-溴-呋喃-2-甲酸 (38.2 g, 200 mmol) 和亚硫酰氯 (163.1 g, 1.37 mol) 的混合物过夜。蒸发 5-溴-呋喃-2-羧基氯的混合物, 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 加到肼-水合物的混合物 (120.1 g, 2.4 mol) 中, 随后在 <5°C 搅拌 0.5 小时。加入水 (50 ml), 随后过滤。用乙醇 (125 ml, 96%) 重结晶晶体产物。产量 21.2 g (52%)。

方法 E

4-[5-(4-呋喃-2-基-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环 [3.2.2] 壬烷盐酸盐 (化合物 E1)

将 4-[5-(4-溴-苯基)-[1, 3, 4] 噁二唑-2-基]-1, 4-二氮杂-双环

[3.2.2] 壬烷 (1.54 g, 4.0 mmol)、呋喃-2-硼酸 (0.90 g, 8.0 mmol)、二(三苯基膦)钯(II)氯化物 (84 mg, 0.12 mmol)、碳酸钾 (1.66 g, 12.0 mmol)、水 (40 ml) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (40 ml) 的混合物回流搅拌 15 小时。加入水 (50 ml)，用二乙醚 (3 x 100 ml) 萃取混合物。在硅胶上进行柱色谱纯化粗混合物，使用二氯甲烷、10% 甲醇和 1% 氨水作为溶剂，产生油状标题化合物。通过加入在乙醇中的盐酸，得到对应的盐。 (5 ml, 4 M)。过滤分离盐酸盐固体。熔点 >275 °C。

方法 F

4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯酚游离碱 (化合物 F1)

将 4-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷 (1.0 g, 3.3 mmol) 和氯仿 (20 ml) 的混合物冷却至 -63 °C。在 60 °C 加入三溴化硼 (5.4 g, 21.6 mmol) 和氯仿 (10 ml) 的混合物。使混合物达到室温。通过在硅胶上进行柱色谱来纯化粗混合物，使用二氯甲烷、10% 甲醇和 1% 氨水作为溶剂，得到标题化合物。[M+H]⁺ 的 LC-ESI-HRMS 显示 287.1514 Da。计算值 287.150801 Da，偏差 2.1 ppm。

方法 G

甲磺酸 4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯基酯富马酸盐 (化合物 G1)

将 4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯酚游离碱 (0.15 g, 0.52 mmol) 和氯仿 (20 ml) 冷却至 0 °C，向混合物中加入 N,N-二异丙基胺 (0.67 g, 5.2 mmol)、随后加入甲基磺酰氯 (0.90 g, 7.9 mmol)。将混合物在室温搅拌 10 天。加入氢氧化钠水溶液 (30 ml, 1 M)，随后用氯仿 (3 x 30 ml) 萃取。在硅胶上进行色谱，使用二氯甲烷、5% 甲醇和 0.5% 氨水作为溶剂，产生油状标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物 (9:1)，得到

对应的盐。产量 63 mg (17%)。[M+H]⁺的 LC-ESI-HRMS 显示 365.1288 Da. 计算值 365.128352 Da, 偏差 1.2 ppm。

4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈盐酸盐 (化合物 G2)

使 4-[5-(4-溴-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷(1.47 g, 5.00 mmol)、氯化钠(0.49 g, 10.0 mmol)、溴化镍(II)(1.1 g, 5.03 mmol)和 NMP(15 ml)的混合物在 200℃反应 15 分钟。加入水(50 ml), 用二氯甲烷(3 x 50 ml)萃取混合物。干燥混合物并蒸发。加入氯化钙(30 ml, 3 M), 随后用醋酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。干燥混合物并蒸发。通过加入在乙醇中的盐酸, 得到对应的盐。过滤分离盐酸盐固体。产量 0.54 g (36%)。

方法 H

4-[5-(1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯胺富马酸盐 (化合物 H1)

在氢气下, 搅拌 4-[5-(4-硝基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬烷(0.60 g, 1.90 mmol)、Raney 镍、水性悬浮液(0.5 ml)和甲醇(100 ml)的混合物。在硅胶上进行色谱, 使用氯仿、10%甲醇和 1%氨水作为溶剂, 产生油状标题化合物。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物(9:1), 得到对应的盐。产量 240 mg (31%)。[M+H]⁺的 LC-ESI-HRMS 显示 286.1662 Da. 计算值 286.166785 Da, 偏差-2 ppm。

实施例 2

大鼠脑中 ³H-α-环蛇毒素结合的体外抑制

在此实施例中, 在基本上如例如 WO 2006/087306 所描述进行的标准试验中, 测定本发明的 1,4-二氮杂-双环[3.2.2]壬基噁二唑基衍生物结合烟碱样受体 α₇-亚型的亲和力。

将实验值表示为 IC₅₀ (将 ³H-α-环蛇毒素的特异性结合抑制 50%的

受试物质的浓度)。

在下面的表 1 中显示了所述实验的结果。

表 1

³H-α-环蛇毒素结合的抑制

化合物编号	IC ₅₀ (μM)
A1	< 0.01