〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1054601A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 91101359.8

〔51〕 Int.Cl[5]
C07D487/08

〔43〕公开日 1991年9月18日

〔22〕申请日 91.3.6

〔30〕优先权
〔32〕90.3.6 〔33〕US 〔31〕488,916
〔32〕90.10.2 〔33〕US 〔31〕591,647
〔32〕91.1.22 〔33〕US 〔31〕641,478

〔71〕申请人 沃纳—兰伯特公司
地址 美国密歇根州

〔72〕发明人 戴维·J·劳弗 黑尔·特克尔
沃尔特·H·穆斯
安东尼·J·托马斯
迈克尔·R·帕维亚

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 孟八一 杨九昌

C07D471/08 C07D211/72
A61K 31/44 A61K 31/40
//(C07D487/08, 209:00,
209:00)

说明书页数: 30 附图页数:

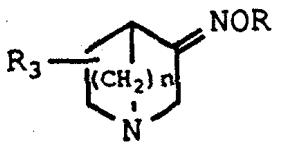
〔54〕发明名称 氮杂双环和氮杂环肟和胺类胆碱能药物及其治疗方法

〔57〕摘要

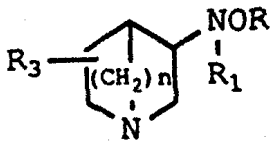
可药用的含氮环肟及胺取代的化合物，它们是氮杂双环(2,2,1)肟类、氮杂双环(2,2,2)肟类、氮杂双环(2,2,1)胺类、氮杂双环(2,2,2)胺类、氮杂双环(3,2,1)肟类和含胺杂环肟类，其中，杂环含有3至7个碳原子。

权　利　要　求　书

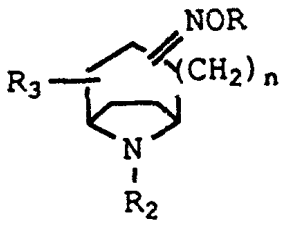
1、下述式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ化合物或它们的Z或E式化合物以及它们的可药用盐：



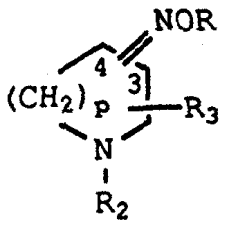
Ⅰ



Ⅱ



Ⅲ



Ⅳ

式中n是1或2；

式中p是0或1至4；

式中R_1和R_2各自为氢或含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷基；

式中R_3是氢、含有1至6个碳原子的直链或支链低级烷基、羟基、含有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基、其中酰基部分含有2至5个碳原子的酰氧基、或式$-(CH_2)q-NR_8R_9$基团，式中q为0或1至4，R_8和R_9彼此相同或不同，各自代表氢或含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷基；或者含有3至6个碳原子的环烷基；

式中R是氢；

或下式基团：

$$-Y-Z$$

式中Y是一个键或含有1至20个碳原子的直链或支链烃链，并可任意地含有1至4个双键和/或叁键；而Z是氢；

含有3至6个碳原子的环烷基；

选自苯基、2-或3-噻吩基、2-或3-呋喃基、2-或3-吡咯基的芳基，其中芳基是未取代的或者由1或2个下述取代基取代的，所述取代基选自氯、溴、氟、三氟甲基、硝基、氨基、由1或2个下述基团取代的氨基，所述基团为含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷基或含有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基；

$-NR_4R_5$，其中R_4和R_5相同或不同，并且代表氢或含有1至4个碳原子的直链或支链烷基；

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_4R_5$，其中$R_4$和$R_5$的定义同前；

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_6$，其中$R_6$是含有1至6个碳原子的直链或支链烷基；

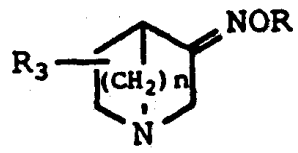
$-CN$；

$-CO_2R_7$，其中R_7是氢、含有1至6个碳原子的直链或支链低级烷基；或苄基；或

$-XR_{10}$，其中，X是氧或硫，R_{10}是含有1至6个碳原子的直链或支链烃链，并且，可任意地含有1或2个双键或叁键；

其前提是下述化合物排除在外：（a）式中n是2、R是氢或Y-Z基团，其中Y是一个键，而Z是$-C(=O)NR_4R_5$或$-C(=O)R_6$的式Ⅰ化合物；和（b）其中R是氢的式Ⅲ和Ⅳ化合物。

2、具有下式结构的权利要求1所述化合物



I

式中n、R_3和R的定义同权利要求1所述。

3、权利要求2所述化合物，其中n是1。

4、权利要求3所述化合物，其中R_3是氢，而R不是氢。

5、权利要求4所述化合物，它们是

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－乙基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－甲基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－2－丙炔基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（苯甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－丙基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（1－甲基乙基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（2－丙烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（2－氨基乙基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（环丙基甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（2－甲氧基

乙基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－苯基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－噻吩甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－呋喃甲基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（3－呋喃甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（1－甲基－2－丙烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（3－丁烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（叔丁基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－丁炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（1－甲基－2－丁炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（1－甲基－2－丙炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（E－2－戊烯－4－炔基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（Z－2－戊烯－4－炔基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－戊炔－4－烯基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2，4－戊二炔基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（1－乙炔基丙炔基）肟盐酸盐；

〔1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－亚基）氨基〕氧基乙腈盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2，4－戊二烯基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2，4－己二烯基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（Z－2－丁烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（E－2－丁烯基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2，5－己二炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－戊烯－4－炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（4－甲氧基－2－丁炔基）肟盐酸盐；

〔〔（1－氮杂双环〔2·2·1〕庚－3－亚基）氨基〕氧基〕乙酸甲酯盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－戊炔基）肟盐酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－2－丙烯基肟草酸盐；

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－2－丙烯基肟草酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－2－丙炔基肟盐酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（3－噻吩甲基）肟草酸盐；

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（3－噻吩甲基）肟草酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－甲基－2－丙烯基）肟草酸盐；

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－（2－甲基－2－丙烯基）肟草酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－环丁基肟盐酸盐；

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－环丁基肟盐酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－4－戊炔基肟草酸盐；

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，0－4－戊炔基肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－3－戊炔基肟草酸盐；

E－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－3－戊炔基肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2，5－庚二炔基)肟草酸盐；

E－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2，5－庚二炔基)肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－己炔－5－烯基)肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(3－苯基－2－丙炔基)肟草酸盐；

E－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(3－苯基－2－丙炔基)肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(4－甲基－2－戊炔－4－烯基)肟草酸盐；

E－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(4－甲基戊炔－4－烯基)肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－己炔基)肟草酸盐；

E－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－己炔基)肟草酸盐；

Z－(±)－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－庚炔基)肟草酸盐；

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（2－庚炔基）肟草酸盐；

Z－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（2－（2－丙炔硫基）乙基）肟草酸盐；和

E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－（2－（2－丙炔硫基）乙基）肟草酸盐。

6、权利要求2所述化合物，其中n是2。

7、权利要求6所述化合物，其中，R_3是氢，而R不是氢。

8、权利要求4所述化合物，它们是：

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－乙基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－甲基肟；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－2－（丙炔基）肟；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（苯甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－丙基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（1－甲基乙基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－丙烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－氨基乙基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（环丙基甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－甲氧基乙基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－苯基肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－噻吩甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－呋喃甲基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（3－呋喃甲基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（1－甲基－2－丙烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（3－丁烯基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（叔丁基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－丁炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（1－甲基－2－丙炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（1－甲基－2－丁炔基）肟草酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（E－2－戊烯－4－炔基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（Z－2－戊

烯－4－炔基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－戊烯－4－烯基）肟盐酸盐；

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2，4－戊二炔基）肟盐酸盐；和

1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（1－乙炔基丙炔基）肟盐酸盐。

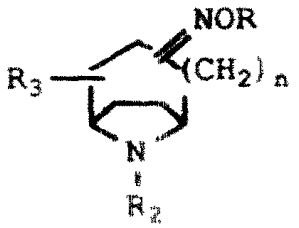
9、权利要求1所述化合物，它们是



XI

式中n、R_3、R_1和R的定义如权利要求1中所述。

10、具有下述结构式的权利要求1所述化合物



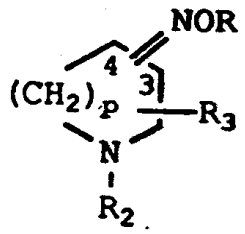
III

式中n、R，R_2和R_3的定义如权利要求1中所述。

11、权利要求10所述化合物，其中n是1。

12、权利要求11所述化合物，它是N－甲基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛－3－酮甲基肟盐酸盐或N－甲基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛－2－酮甲基肟盐酸盐。

13、具有下式Ⅳ结构的权利要求1化合物



IV

式中p、R、R_2和R_3的定义如权利要求1中所述。

14、权利要求13所述化合物，其中p是2。

15、权利要求14所述化合物，它是4－哌啶酮O－甲基肟盐酸盐；或1－甲基－4－哌啶酮O－甲基肟盐酸盐。

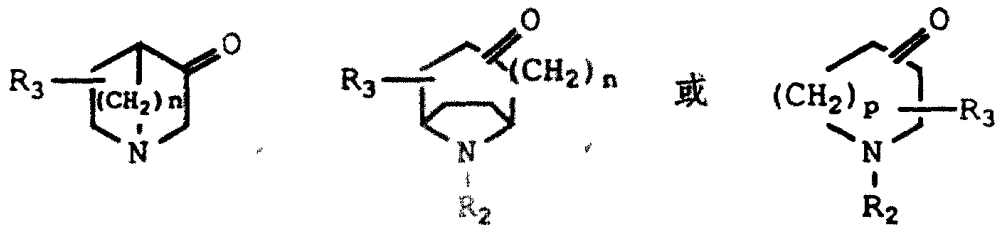
16、用于缓解哺乳动物疼痛的药物组合物，它包括止痛有效量的权利要求1的化合物和可药用的载体。

17、用于治疗患有识别退化症患者症状的药物组合物，它包括有效量的权利要求1的化合物和可药用的载体。

18、缓解哺乳动物疼痛的方法，该方法包括给需要这种治疗的哺乳动物服用权利要求16所述的组合物。

19、治疗患有识别退化症患者症状的方法，该方法包括给这种患者服用有效量的权利要求17所述的组合物。

20、制备权利要求1所述化合物的方法，该方法包括使选自下式之一的酮于室温下在甲醇中分别与式$NH_2OR \cdot HCl$ 胺盐酸盐反应，得到式Ⅰ、Ⅱ或Ⅳ化合物，所述酮包括：



式中n、p、R_3、R_2和R的定义如权利要求1中所述，并且，将式Ⅰ化合物还原得到式Ⅱ化合物。

说　　明　　书

氮杂双环和氮杂环肟和胺类
胆碱能药物及其治疗方法

本发明涉及一类肟和胺，它们是毒蕈碱样激动剂，并可用作药物。更具体地讲，这类化合物是氮杂双环或氮杂环肟和胺。

识别性疾病的一般特征症状是：健忘、精神错乱、记忆丧失、注意力缺乏和／或在某些情况下出现情感紊乱。这些症状可能是一般衰老过程的结果和／或是由下述疾病引起的：器官性脑疾病、脑血管疾病、头部损伤、或发育缺陷或遗传缺陷。

识别功能的一般性减退伴随着衰老过程，这是一般均可接受的常知。在许多低级哺乳动物中也观察到了同样的现象，并已有有关的文献报道，这些动物包括在筛选和预测具体药物在高级动物（包括人）体内的用途时进行药理试验程序而通常使用的那些动物。

尽管识别性疾病常常伴随着一般性衰老过程，但是早老和老年原发性退化性痴呆是老年精神衰退之最普遍接受的原因。据估计年龄在６０岁以上的人至少有１０％不可避免地会患有严重的精神衰退。为数众多的人都会出现识别能力衰退，其严重程度足以阻碍他们的活动。

识别性疾病的许多症状，特别是记忆损伤、均与乙酰胆碱合成减少及可接受胆碱的神经原损伤有关。患有原发性退化性痴呆的患者其海马及大脑皮质中的胆碱乙酰转移酶（CAT）水平可以降低９０％（参见：Davies，et al，The Lancet，1976(Vol.2)：1403；Perry，et al，J.Neurol.Sci.；34:247–265(1977)；和 White，et al，The Lancet，1977

(Vol.1)：668-670)。

由于CAT催化由其前体胆碱和乙酰辅酶A合成乙酰胆碱。CAT的损失反映出海马和大脑皮质中胆碱能的或释放乙酰胆碱的神经末梢的损失。已有大量的证据表明：海马区之胆碱能末端对记忆形成是极为重要的。

胆碱能假说认为：能使乙酰胆碱水平恢复或模仿乙酰胆碱作用（即胆碱样作用）的药物对纠正化学神经传导递质的这一缺陷是有效的，并提供了治疗脑机能不全的记忆损伤症状的方法。大量的生化、药理及电生理证据支持下述假说：胆碱能系统中的缺陷是老年识别性机能障碍的基础。（参见：Peterson 和 G.E.Gibson，Neuroboil，Aging，4:25-30（1983））。当用例如乙酰胆碱酯酶抑制剂（如：毒扁豆碱）治疗后，患有识别退化的老年人以其他非人类灵长目动物呈现出记忆改善。这些药物通过抑制乙酰胆碱的水解增加了突触的乙酰胆碱的有效供给。

氨基吡啶类（例如，3，4－二氨基吡啶）通过促进由突触前神经末端释放乙酰胆碱来增加突触的乙酰胆碱。由此改善了与衰老有关的识别缺乏。（参见：H.P.Davis，et al，Exp.Aging Res.，9：211-214（1983））。

已知在某些情况下，天然生物碱毒蕈碱有能力相对选择性地作用于自主效应神经细胞，定性地产生与乙酰胆碱相同的作用。两种有关的生物碱毛果芸香碱和槟榔碱（1，2，5，6－四氢－1－甲基－3－吡啶羧酸的甲酯）具有与毒蕈碱和乙酰胆碱完全相同的作用位点，因此，按照分类具有“毒蕈碱样”作用。尽管这些天然生物碱作为药理工具具有很大的价值，但目前的临床应用大多限于毛果芸香碱作为缩瞳剂的应

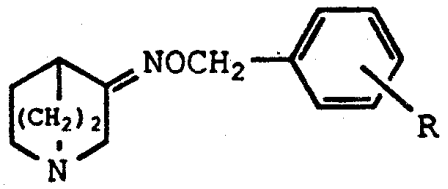
用。

最近的研究表明：槟榔碱可有效地改善临床诊断为早老原发性退化性痴呆患者识别疾患的某些症状。采用双盲法给患者服用槟榔碱后通过图形识别试验观察到了明显的改善（参见：Christie，et al，Brit，J.Psychiatry，138:46-50（1981））。

美国专利3004979公开了某些其中氧是未取代的1－（低级烷基）－1，2，5，6－四氢吡啶的3－或4－酮肟，可将它们用于作用于非纹状肌的拟副交感神经药。

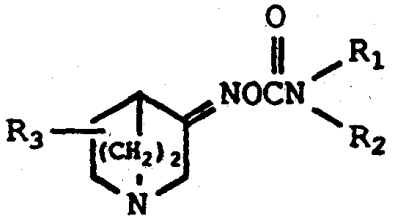
美国专利4，710，508叙述了O－取代的1－（1，2，3，6－四氢－1－甲基－3－吡啶基）酮肟和O－取代的1－（1，2，3，6－四氢－4－吡啶基）酮肟，它们可用作止痛剂或用于治疗以中枢乙酰胆碱的产生降低为特征的大脑机能不全的症状。

Dissertation Abstracts Int.B1984，45(7)，2120；CA102:113440m叙述了具有抗胆碱能作用的下式肟－O－醚：



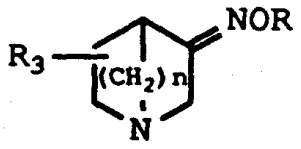
式中R是F、Cl、Br、NO_2、OCH_3、CF_3、或CH_3。具体相关的页数是128－136、166、167、198－203。

法国专利2，086，292叙述了具有杀虫和杀螨作用的下式3－喹宁环酮肟氨甲酸酯。

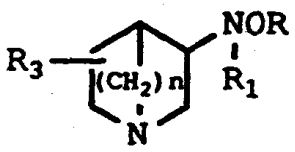


式中R_3是烷基、链烯基、亚烷基、卤素、氰基、卤代烷基、卤代链烯基、烷氧基等；R_1和R_2是氢、低级烷基、可被取代的酰基，低级链烯基、或R－O－CH_2－基团，其中R是甲基、乙基、异丙基；丙基－1，2－二烯、烯丙基、1－甲基－2－丙烯基；苯基或苄基。

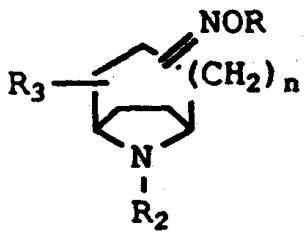
本发明涉及下述通式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ化合物及其可药用的盐。



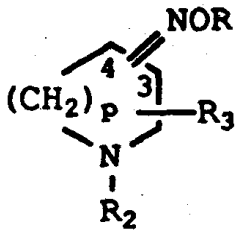
Ⅰ



Ⅱ



Ⅲ



Ⅳ

式中n是1或2；p是0或1至4，R_1和R_2各自是氢或含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷基；R_3是氢、含有1至6个碳原子的直链或支链低级烷基、或含有3至6个碳原子的环烷基、羟基、含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷氧基、酰基部分含有2至5个

碳原子的酰氧基或$-(CH_2)_q NR_8R_9$，式中q是0或1至4，R_8和R_9可以相同或不同，各自为氢或含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷基；R是氢或－Y－Z基团，其中Y是一个键或含有1至20个碳原子的直链或支链烃链并可以任选地含有1至4个双键和／或叁键；而Z是氢；

含有3至6个碳原子的环烷基；

选自苯基、2－或3－噻吩基、2－或3－呋喃基、2－或3－吡咯基的芳基，其中，芳基可以是未取代的或者由1或2个取代基取代的；所述取代基选自氯、溴、氟、三氟甲基、硝基、氨基、由1或2个含有1至4个碳原子的直链或支链低级烷基或含有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基取代的氨基；

$-NR_4R_5$，其中R_4和R_5相同或不同，它们是氢或含有1至4个碳原子的直链或支链烷基；

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_4R_5$，其中$R_4$和$R_5$的定义同前；

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R_6$，其中，$R_6$是含有1至6个碳原子的直链或支链烷基；

$-CN$；

$-CO_2R_7$，其中，R_7是氢、含有1至6个碳原子的直链或支链低级烷基，或苄基；或

$-XR_{10}$，其中X是氧或硫，R_{10}是含有1至6个碳原子的直链或支链烃链，该烃链可以任选地含有1或2个双键或叁键；

其前提是，下述化合物排除在外：（a）式中n是2，R是氢或Y－Z基团（Y是一个键，Z是$-C(=O)NR_4R_5$或$-C(=O)R_6$）的

式Ⅰ化合物；和（ｂ）式中Ｒ是氢的式Ⅲ和Ⅳ化合物。

本发明还包括含有式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ化合物的药物组合物以及使用这些化合物作为止痛剂和治疗识别退化症的方法。

下文进一步叙述通式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ所示化合物中的各种取代基。含有1至4或1至6个碳原子的直链或支链低级烷基的说明性实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

含有1至4个碳原子的低级烷氧基的说明性实例是甲氧基、乙氧基和正丙氧基。

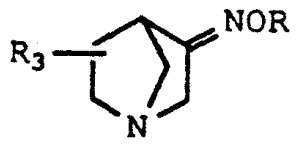
含有1至8个碳原子的饱和直链或支链烃链的说明性实例包括正辛基、正庚基、以及前文列出的含有1至6个碳原子的直链或支链烷基的所有说明性实例。

含有1至3个不饱和键（它们是双键或叁键）的直链或支链不饱和烃链的说明性实例是乙烯基、2，4－戊二烯基、1，4－戊二烯基、2，4－戊二炔基、1，4－戊二炔基、（Ｅ＆Ｚ）2－戊烯－4－炔基、2－戊炔－4－烯基、2－丙烯基、3－丁烯基、1－甲基－2－丙烯基、2－戊烯基、2－乙基－3－丁烯基、4－己烯基、乙炔基、2－丙炔基、1－甲基－2－丙炔基、1－乙基－2－丙炔基、1－甲基－3－丁炔基、3－丁炔基或4－戊炔基。含有3至6个碳原子的环烷基的说明性实例是环丙基、环丁基和环己基。

可以例举的式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ化合物的可药用酸加成盐是：盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、葡糖酸盐、抗坏血酸盐、马来酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、甲

磺酸盐、乙磺酸盐、羟甲磺酸盐和羟乙磺酸盐。（参见：例如，“Pharmacentical Salts” J.Pharm.Sci.66(1): 1－19（1977））。

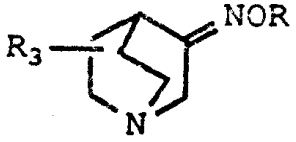
本发明的优选化合物是式Ⅰ和Ⅲ化合物，其中式Ⅰ化合物更优选。其中最优选的是式中n是1的式Ⅰ化合物，即，下式Ⅴ化合物：



Ⅴ

通常，式Ⅴ中R和R_3的定义如前文对式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ所述。式中R_3是氢、R不是氢或Y－Z（其中Z是NR_4R_5）的式Ⅴ化合物则更为优选。

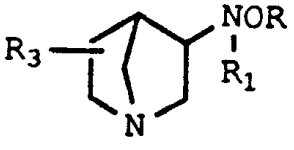
式中n是2的式Ⅰ化合物如下式Ⅵ所述：



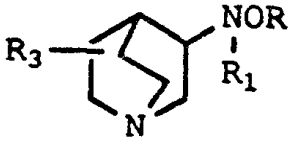
Ⅵ

式中R和R_3的定义如前。

式中n是1的式Ⅱ化合物如下式Ⅶ所述，其中n是2的式Ⅱ化合物则如下式Ⅷ所述：



Ⅶ



Ⅷ

在式Ⅶ和Ⅷ中，R_3、R和R_1代表的取代基的定义如前文式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ中所述。

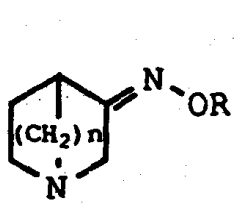
在式Ⅲ和Ⅳ化合物中，=NOR基团或者连接于环的2－、3－、或4－位（式Ⅲ），或者连接在环的3－或4－位（式Ⅳ）。

除了前述式Ⅰ至Ⅷ所代表的本发明的新化合物外，本发明还提供了新的药物组合物。

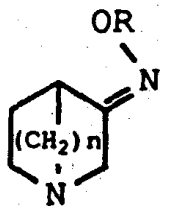
本发明提供了用作止痛剂的药物组合物，该组合物包含止痛有效量的前述定义的化合物和可药用载体。另一方面，本发明提供了缓解哺乳动物痛疼的方法，该方法包括给需要此种治疗的哺乳动物服用止痛有效量的前述定义的化合物和可药用载体。

另一方面，本发明提供了用于治疗老年性识别能力退化症状的药物组合物，该组合物包含拟胆碱能有效量的前述定义的化合物和可药用载体。再者，本发明提供了治疗以大脑乙酰胆碱的产生或释放减少为特征的老年人老年性识别能力退化症状的方法，该方法包括给需要这种治疗的患者服用拟胆碱能有效量的与可药用载体结合的前述定义的化合物。

本发明化合物既可以以Z式也可以以E式异构体形式存在。本发明包括化合物的Z式和E式这两种形式以及它们的混合物。举例说明的式Ⅸ和Ⅹ表示Z和E式的式Ⅰ化合物。此外，就式中碳链中含有双键的那些化合物而言，Z和E式烯属化合物均属于本发明的范畴。

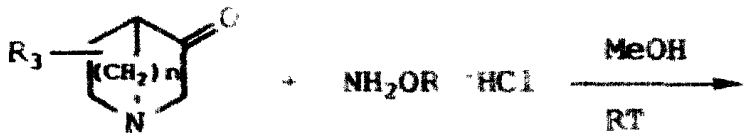


Z 形式
IX



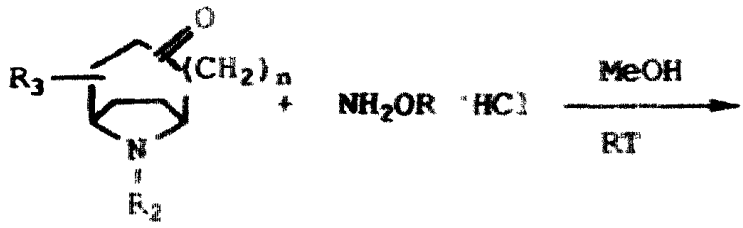
E 形式
X

式Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ化合物的制备方法是，使下式XⅠ、XⅡ和XⅢ酮与式$NH_2OR \cdot HCl$胺反应，式中R和R_3的定义如式Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ中所述；其反应过程如下：



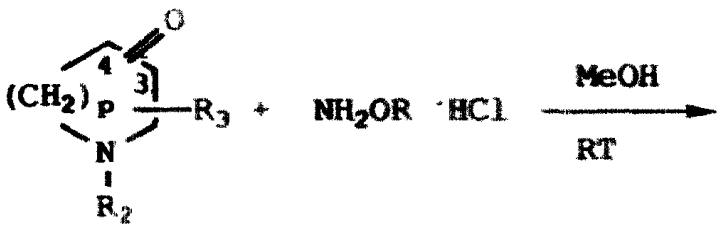
式 Ⅰ

XI



式 III

XII



式 IV

XIII

在所有的前述反应中，一般以甲醇作为溶剂，并且该反应在室温下进行。

采用本技术领域公知的方法将式Ⅰ化合物还原，例如，在控制pH条件下用氰基硼氢化钠处理之，可以制得式Ⅱ化合物。因此，式Ⅰ化合物不仅可作药用，而且也可用作制备可药用化合物的起始物。同样，式中R是氢的式Ⅰ化合物可以用来制备式中R是$-C(=O)R_6$基团的式Ⅰ化合物。

按常规方法使本发明化合物的游离碱与足量的所期酸接触，可以制得盐。如果需要，用碱处理该盐还可以使游离碱再生。例如，可用于此目的的碱包括像NaOH、K_2CO_3、NH_3和$NaHCO_3$之类碱的稀水溶液。

游离碱形式的本发明化合物与其各自盐形式的化合物在诸如熔点和在极性溶剂中的溶解度等方面略有不同，但就本发明的目的而言，该盐与其各自的游离酸或碱式化合物是等同的。

式XⅠ、XⅡ和XⅢ所代表的起始原料是本领域内已知的，或者可按本领域已知的通法制备。参见：例如，J.Saunders，et al，J.Chem，Soc.，Chem，Comm，1988，1618 和 R.J.Snow 和 L.J.Street，Tet，Lett 1989，30，5795。式NH_2OR代表的胺可从市场购得，或者可按本领域已知的通法制备。

实施例1

1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮肟盐酸盐

按J.Chem，Soc.，Chem，Comm，1988，1618 所述方法制备1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮。

将1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮（2g，18mmol）和盐酸羟胺（1．25g，18mmol）溶解在10ml甲醇中，于室温下搅拌18小时。将该反应混合物减压浓缩，残留物结晶在乙醇中重结晶，得到2．04g（70%）标题产物，m.p．211℃。

$C_6H_{11}ClN_2O$: 计算值： C, 44.31; H, 6.82; N, 17.23.

实测值： C, 44.25; H, 6.64; N, 17.18

质 谱 ： m/e 126.1 (M+ 游离碱)

^1H NMR: δ ($CDCl_3$) 0.87 (1H, m), 1.31-1.46 (1H, m), 2.39-2.57 (5H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 10.15 (1H, s), 10.58-10.82 (1H, br s). ^{13}C NMR δ ($CDCl_3$) 25.2, 40, 50.5, 54.5, 58.5, 153.5

实施例2

1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮，O－乙基肟盐酸盐

将1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮（2g，18mmol）溶解在25ml甲醇中，加入乙氧基胺盐酸盐（1．76g，18mmol），在室温下搅拌反应18．5小时。减压浓缩反应物，得到黄色固体，残留物溶于水中，用饱和碳酸钾水溶液碱化，用二氯甲烷（3×150ml）提取。合并提取液，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到澄清黄色液体，将该液体溶于乙醚，通过硅藻土过滤，用氯化氢乙醚液处理该滤液，得到2．5g（75%）标题产物，m.p. 158－160℃。

$C_8H_{15}ClN_2O$: 计算值： C, 50.39; H, 7.93; N, 14.69.
实测值： C, 49.96; H, 7.76; N, 14.56.

质 谱： m/e 154.1 (M+ 游离碱)

^{1}H NMR: δ ($CDCl_3$) 1.20-1.28 (3H, t), 1.97-2.05 (1H, m), 240-253 (1H, m), 3.29-3.42 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 4.06-4.14 (2H, q), 4.20-4.27 (1H, m). ^{13}C NMR: δ ($CDCl_3$) 14.4, 26.1, 40, 51.7, 55.8, 59.6, 70.3, 153.1.

实施例3

1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮，O－甲基肟盐酸盐

将1－氮杂双环〔2．2．1〕庚－3－酮（1．9g，17.1mmol）溶解在10ml甲醇中。加入甲氧基胺盐酸盐（1．4g，17．1mmol），将该反应物在室温下搅拌18小时，减压浓缩，得到一白色固体，该残留物经乙醇／异丙醚重结晶，得到2．27g（75．5%）标题产物，它是顺式和反式异构体的混合物，m.p.

210－211℃。

$C_7H_{13}ClN_2O$: 计算值 : C, 47.59; H, 7.42; N, 15.86.
实测值 : C, 47.46; H, 7.54; N, 15.84

质 谱 : m/e 140.1 (M+ 游离碱)

^1H NMR: δ ($CDCl_3$) 1.99 (1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 3.37-3.65 (4H, m), 3.86, 3.88 (3H, 2s) (3H, s), 3.89-4.00 (2H, m), 4.21-4.29 (1H, m). $_{13}C$ NMR: δ ($CDCl_3$) 25, 26, 37.2, 40, 51.5, 51.7, 55.7, 56.5, 59.0, 59.6, 62.3, 153, 153.5.

采用上述方法合成了表1列出的产物。

表 1

盐酸羟胺	产 物	实施例号
$NH_2OCH_2C{\equiv}CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－丙炔基)肟盐酸盐 m·p· 203℃(分解)	4
NH_2OCH_2Ph	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(苯基甲基)肟盐酸盐 m·p· 173–174℃	5
$NH_2OCH_2CH_2CH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－丙基肟盐酸盐，m·p·165–166℃	6
$NH_2OCH(CH_3)_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(1－甲基乙基)肟盐酸盐 m·p· 188–189℃	7
$NH_2OCH_2CH{=}CH_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－丙烯基)肟草酸盐 m·p·126–127℃。	8
$NH_2OCH_2CH_2NH_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－氨基乙基)肟盐酸盐 m·p· 232–234℃	9
NH_2OCH_2 	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(环丙基甲基)肟盐酸盐 m·p· 165–167℃	10
$NH_2OCH_2CH_2OCH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－甲氧基乙基)肟盐酸盐 m·p· 176–178℃	11

表 1

盐酸羟胺	产 物	实施例号
NH_2OPh	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－－3－酮，O－苯基肟盐酸盐，m·p·130－131℃	12
NH_2OCH_2－ 	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O—(2－噻吩甲基)肟盐酸盐 m·p·188—191℃	13
NH_2OCH_2－ 	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O—(2－呋喃甲基)肟草酸盐 m·p·116—117℃	14
NH_2OCH_2－ 	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O—(3－呋喃甲基)肟盐酸盐 m·p·120—122℃	15
$NH_2OCH(CH_3)CH=CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(1—甲基—2—丙烯基)肟草酸盐 m·p·120—122℃	16
$NH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O—(3－丁烯基)肟草酸盐 m·p· 96—98℃	17
$NH_2OC(CH_3)_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(叔丁基)肟盐酸盐 m·p·231—232℃	18
NH_2OCH_2－C≡C－CH_3	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O—(2－丁炔基)肟草酸盐 m·p·68—70℃	19
$NH_2OCH_2CH_2$－C≡CH	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O—(3－丁炔基)肟草酸盐 m·p·177—178℃	20

表 1

盐酸羟胺	产 物	实施例号
$NH_2OCH(CH_3)C\equiv CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(1－甲基乙基)肟草酸盐 m·p·108–111℃	21
$NH_2OCH_2CH=CH-C\equiv CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(E－2－戊烯－4－炔基)肟盐酸盐 m·p·130–134℃	22
$NH_2OCH_2CH=CH-C\equiv CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(Z－2－戊烯－4－炔基)肟盐酸盐	23
$NH_2OCH_2C\equiv C-CH=CH_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－戊炔－4－烯基)肟盐酸盐	24
$NH_2OCH_2C\equiv C-C\equiv CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2,4－戊二炔基)肟盐酸盐	25
$NH_2O-CH(C\equiv CH)_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(1－乙炔基丙炔基)肟盐酸盐	26
$H_2NOCH_2C\equiv N$	〔〔(1－氮杂双环〔2·2·1〕庚－3－亚基)氨基〕氧〕乙腈盐酸盐，m·p·202–203℃	27
$H_2NOCH_2CH=CH-CH=CH_2$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2,4－戊二烯基)肟盐酸盐，m·p·150–154℃	28
$H_2NOCH_2CH=CH-CH=CHCH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2,4－己二烯基)肟盐酸盐，m·p·179–180℃	29

表 1

盐酸羟胺	产 物	实施例号
$H_2NOCH_2CH=CHCH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(Z－2－丁烯基)肟草酸盐，m·p·135－140℃	30
$H_2NOCH_2CH=CHCH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(E－2－丁烯基)肟盐酸盐，m·p·154－156℃	31
$H_2NOCH_2C\equiv CCH_2C\equiv CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2,5－己二炔基)肟草酸盐，m·p·144－146℃	32
$H_2NOCH_2CH=CH-C\equiv CH$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－戊烯－4－炔基)肟草酸盐，m·p·130－134℃	33
$H_2NOCH_2C\equiv C-CH_2OCH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(4－甲氧基－2－丁炔基)肟盐酸盐，m·p·193－195℃	34
$H_2NOCH_2CO_2CH_3$	〔〔(1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－亚基)氨基〕氧基〕乙酸甲酯盐酸盐，m·p·174－175℃	35
$H_2NOCH_2C\equiv CCH_2CH_3$	1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮，O－(2－戊炔基)肟盐酸盐，m·p·147－149℃	36

实施例37

1－氮杂双环〔2．2．2〕辛烷－3－酮，O－甲基肟

将酮胺盐酸盐(5．56g，0．03mole)、3－喹宁环酮(2．51g，0．03mole)和碳酸钾(11．0g，0．08mole)在甲醇(250ml)中的混合物回流2小时，减压下除去

甲醇后，将该溶液混悬于水中，用乙醚（3×125ml）提取，用$MgSO_4$干燥，过滤，浓缩，得到顺式和反式异构体的混合物，由油状物制备草酸盐，m·p·125－28℃。

NMR: δ ($CDCl_3$) 9.01 (br s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80, 3.79 (two s, 3H), 3.27-3.12 (br m, 5H), 2.10-1.79 (br m, 4H). $_{13}C$ NMR: δ 164.7, 155.1, 154.6, 61.4, 59.4, 50.7, 50.1, 45.6, 45.5, 26.7, 22.5, 22.1, 21.4, 21.2 IR (cm^{-1}) 2361, 1748, 1693, 1652, 1463, 1403, 1320, 1221, 1103, 1048, 861, 832, 785, 721, 670.

质 谱： 154, 137, 123, 108, 97, 82, 67, 55.

C, H, N $C_8H_{14}N_2O \cdot 1.25C_2H_2O_4$

计算值：C, 47.28; H, 6.23; N, 10.50.

实测值：C, 47.57; H, 6.32; N, 10.27.

实施例38

（E）－和（Z）－1－氮杂双环〔2·2·2〕辛烷－3－酮，O－（2－丙炔基）肟

将3－喹宁环酮（1.5g，12mmol）和2－丙炔基羟胺盐酸盐（1.29g，12mmol）溶解在20ml甲醇中，于室温下搅拌16小时，将该反应物减压蒸发，得到一深棕色半固体，用K_2CO_3水溶液将该半固体粗品碱化，并用氯仿提取。将氯仿提取液蒸发，得到肟粗品，为E－和Z－异构体的混合物。层析（硅胶；二氯甲烷－丙酮－甲醇（150：10：5），分离各异构体，分别得到异构体A，1.0g（m·p·81－83℃）和异构体B，0·42g（m·p·100－101℃）

异构体 A:

$C_{10}H_{14}N_2O$: 计算值 : C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72.

实测值 : C, 67.26; H, 7.94; N, 15.59.

质 谱 : m/e 178

^1H NMR: δ ($CDCl_3$) 1.7-1.85 (4H, m); 2.40-2.55 (1H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.63 (@H, s), 4.62 (2H, s). $_{13}C$ NMR: δ ($CDCl_3$) 26.3, 28.6, 47.2, 52.3, 60.9, 74.2, 81.0, 166.0.

异构体 B:

$C_{10}H_{14}N_2O$: 计算值 : C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72.

实测值 : C, 66.95; H, 8.02; N, 15.59.

质 谱 : m/e 178

^1H NMR: δ ($CDCl_3$) 1.6-1.8 (4H, m), 2.45-2.50 (1H, m), 2.78-3.0 (4H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.45 (2H, s), 4.6 (2H, s). $_{13}C$ NMR: δ ($CDCl_3$) 23.5, 24.8, 47.2, 53.6, 60.8, 70.1, 81.0, 165.0.

实施例３９

４－哌啶酮Ｏ－甲基肟盐酸盐

将４－哌啶酮盐酸盐单水合物（５g，３２．５mmol）、甲氧基胺盐酸盐（４．１８g，５０mmol）和碳酸钾（１３．８２g，１００mmol）置于１００ml乙醇中，于室温下搅拌１６小时，将该反应混合物过滤，蒸发滤液，得到一白色固体，将该固体粗品溶解在水中，用固体K_2CO_3碱化，用二氯甲烷（３×１００ml）提取，合并提取液，用无水硫酸钠干燥，减压蒸发，得到一澄清无色液体，通过用氯化氢乙醚溶液处理，转化成盐酸盐，得量２３３g，m·p·１４０－１４１℃。

$C_6H_{12}N_2O \cdot HCl$: 计算值： C, 43.77; H, 7.96; N, 17.02.

实测值： C, 43.78; H, 7.96; N, 17.08

$_1H$ NMR: δ ($CDCl_3$) 2.68-2.73 (t, 2H), 2.92-2.97 (t, 2H), 3.27-3.34 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 9.93 (br.s, 1H)

$_{13}$NMrR: δ ($CDCl_3$) 21.76; 28.05, 42.92, 44.29, 61.61, 150.07.

质 谱： m/e 128.08 (M^+ 游离碱)

实施例40

1－甲基－4－哌啶酮O－甲基肟盐酸盐

将1－甲基－4－哌啶酮（5g，44.2mmol）和甲氧基胺盐酸盐（3.69g，44.2mmol）溶于25ml甲醇中，于室温下搅拌2天，将该反应混合物减压蒸发，得到固体残留物，将该残留物溶于水中，用固体K_2CO_3使之碱化，用二氯甲烷（3×100ml）提取，合并提取液，用无水硫酸钠干燥，蒸发，得到一澄清黄色液体，后者经硅胶层析纯化，用二氯甲烷－甲醇（95：5）洗脱，得到2.55g所期产物。用氯化氢乙醚溶液处理，得到盐酸盐，2.99g，m.p. 145－147℃。

$C_7H_{14}N_2O \cdot HCl$: 计算值： C, 47.06; H, 8.46; N, 15.68.

实测值： C, 46.94; H, 8.41; N, 15.60.

^1H NMR: δ ($CDCl_3$) 2.53-2.58 (m, 1H), 2.69-3.20 (m, 4H), 2.87-2.89 (d, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.55-3.76 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 12.90 (br.s, 1H).

$_{13}$CCC NMR: δ ($CDCl_3$) 21.97, 28.25, 43.46, 53.09, 54.36, 61.64, 149.17.

质 谱： m/e 142.17 (M^+) 游离碱)

实施例41

Z（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮O－2－丙烯基肟草酸盐和E－（±）－1－氮杂双环〔2·2·1〕庚烷－3－酮O－Z－丙烯基肟草酸盐

将1－氮杂双环〔2·2·1〕－庚烷－3－酮（2g，18mmol）和O－烯丙基羟基胺盐酸盐水合物（1.97g，18mmol）溶解在25ml甲醇中，于室温下搅拌18小时，将该反应物减压蒸发，得到粘稠的油状物。将该粗油状物溶解在50ml水中，用饱和K_2CO_3溶液碱化，用乙醚（3×100ml）提取，合并提取液，用无水硫酸钠干燥，蒸发后得到一澄清黄色液体，后者经硅胶层析纯化，用二氯甲烷－甲醇（10：1）洗脱，分离到极性较弱的异构体A，转化成草酸盐，得到1.365g，m.p.130－132℃。

$C_9H_{14}N_2O\cdot C_2H_2O_4$：计算值：C, 51.55; H, 6.29; N, 10.93.
实测值：C, 51.52; H, 6.37; N, 10.88.

^1H NMR: δ (DMSO) 12.0 (br.s, 2H), 5.86-6.02 (m, 1H), 5.17-5.31 (m, 2H), 4.5-4.52 (d, 2H), 3.85-4.06 (q, 2H), 3.16-3.42 (m, 5H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H).

质　谱：m/e 166.1 (M^+ 游离碱)

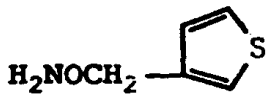
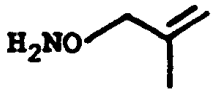
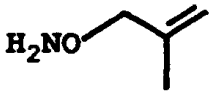
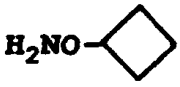
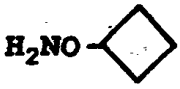
极性较强的异构体B，转化为草酸盐，得到0.829g，m.p. 102－104℃。

$C_9H_{14}N_2O\cdot C_2H_2O_4$　计算值：C, 51.55; H, 6.29; N, 10.93.
实测值：C, 51.02; H, 6.22; N, 10.63.

^1H NMR: δ (DMSO) 11.2 (br.s, 2H), 5.88-6.04 (m, 1H), 5.17-5.33 (m, 2H), 4.50-4.55 (d, 2H), 3.73-4.00 (m, 3H), 3.11-3.42 (m, 4H), 2.08-2.21 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 1H).

质　谱：m/e 166.1 (M^+ 游离碱)

采用上述方法合成了下述E和Z异构体：

实施例号	胺·HCl	产物
42	$H_2NOCH_2C{\equiv}CH$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—2—丙炔基肟盐酸盐，m·p·199—200℃。
43		Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(3—噻吩甲基)肟草酸盐，m·p·142—144℃。
44		E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(3—噻吩甲基)肟草酸盐，m·p·142—143℃。
45		Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—甲基—2—丙烯基)—肟草酸盐，m·p· 131—133℃。
46		E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—甲基—2—丙烯基)肟草酸盐，m·p· 124—226℃。
47		Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—环丁基肟盐酸盐，m·p· 209—210℃。
48		E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—环丁基肟盐酸盐，m·p· 207—208℃。
49	$H_2NO(CH_2)_3C{\equiv}CH$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—4—戊炔基肟草酸盐，m·p· 119—121℃。
50	$H_2NO(CH_2)_3C{\equiv}CH$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—4—戊炔基肟草酸盐，m·p· 110—113℃。

实施例号	胺·HCl	产物
51	$H_2NO(CH_2)_2C\equiv CCH_3$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—3—戊炔基肟草酸盐，m·p· 161—162℃。
52	$H_2NO(CH_2)_2C\equiv C-CH_3$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—3—戊炔基肟草酸盐，m·p· 149—150℃。
53	$H_2NOCH_2C\equiv CCH_2C\equiv CCH_3$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2，5—庚二炔基)肟草酸盐，m·p· 65—70℃。
54	$H_2NOCH_2C\equiv CCH_2C\equiv CCH_3$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2,5—庚二炔基)肟草酸盐，m·p· 108—110℃。
55	$H_2NOCH_2C\equiv CCH_2CH=CH_2$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2:1〕庚烷—3—酮，O—(2—己炔—5—烯基)肟草酸盐，m·p·94—96℃。
56	$H_2NOCH_2C\equiv C-Ph$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(3—苯基—2—丙炔基)肟草酸盐，m·p·162—164℃。
57	$H_2NOCH_2C\equiv C-Ph$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(3—苯基—2—丙炔基)肟草酸盐，m·p·83—85℃。
58	$H_2NOCH_2C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(4—甲基—2—戊炔—4—烯基)肟草酸盐，m·p·118—119℃。
59	$H_2NOCH_2C\equiv CC(CH_3)=CH_2$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(4—甲基—戊炔—4—烯基)肟草酸盐，m·p·78—83℃。

实施例号	胺 HCl	产 物
60	$H_2NOCH_2C{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—己炔基)肟草酸盐，m·p· 109—110℃。
61	$H_2NOCH_2C{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—己炔基)肟草酸盐，m·p· 105—107℃。
62	$H_2NOCH_2C{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—庚炔基)肟草酸盐，m·p· 109—110℃。
63	$H_2NOCH_2C{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—庚炔基)肟草酸盐，m·p· 100—104℃。
64	$H_2NOCH_2CH_2SCH_2C{\equiv}CH$	Z—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—(2—丙炔硫基)乙基)肟草酸盐，m·p·101—103℃。
65	$H_2NOCH_2CH_2SCH_2C{\equiv}CH$	E—(±)—1—氮杂双环〔2·2·1〕庚烷—3—酮，O—(2—(2—丙炔硫基)乙基)肟草酸盐，m·p·121—122℃。

实施例66

N—甲基—8—氮杂双环〔3·2·1〕辛—3—酮甲基肟盐酸盐

将甲氧基胺盐酸盐(4.18g，0.05mol)的甲醇溶液加到迅速搅拌下的N—甲基—8—氮杂双环〔3·2·1〕辛—3—酮(市场购得)(6.96g，0.05mol)的甲醇溶液中，同时用冰浴冷却。将该反应混合物温热至室温，于室温下搅拌16小时，然后除去溶剂，所得固体残留物在CH_2Cl_2和浓K_2CO_3水溶液之间分配，干燥(K_2CO_3)有机层，浓缩后得到一油状物，将后者溶于乙醚，

用乙醚—HCl处理，过滤分离所得白色固体沉淀，用异丙醇—异丙醚重结晶，得到4．88g（45%）肟盐酸盐，为白色固体，熔点：在197－200℃变成棕色，217℃至220℃熔化分解；

^{1}H NMR (D_2O) δ
4.710 (s, 4H), 4.013-3.939 (bd 1H). 3.765 (s, 3H), 3.259-3.194 (bd, 1H), 2.745 (s, 3H), 2.476-2.232 (m, 3H), 1.909-1.722 (m, 1H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 154.411, 66.306, 65.520, 64.257, 41.756, 38.930, 33.925, 27.461, 26.657; MS, m/e（相对强度）
182 (0.15), 170 (8), 169 (71), 168 (64), 167 (9), 153 (2), 138 (13), 137 (97), 136 (4), 122 (7), 109 (7), 108 (11), 98 (3), 97 (16), 96 (71), 95 (12), 94 (26), 93 (3), 88 (4), 87 (72), 85 (2), 92 (100), 81 (24), 80 (7). 元素分析计算值：$C_9H_{16}N_2O\cdot HCl$: C, 52•80; H ,8•37; N, 13•69. 实测值： C, 52•87; H, 8•31; N, 13•45.

实施例67

N－甲基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛烷－3－酮甲基肟盐酸盐

按本文后面列出的反应式及下述方法制备本化合物：

（a）1，3，5－环庚三烯－1－羧酸乙酯（2）的制备

将重氮乙酸乙酯（43．4g，0．38mol）经7小时用注射泵缓慢地加到苯（594．32g，7．61mol）和四（全氟苯甲酸）二铑（Ⅱ）（0．84g，0．16mol）的混合物中，于室温下搅拌16小时后，除去溶剂，将油状残留物进行减压蒸馏，得到50．44g（81%）1，3，5－环庚三烯－1－羧酸乙酯，

bp 90-96°C 2.4-3.0 mm Hg); ^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ6.6 (m, 2H), 6.2 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.2 (q, 2H OCH_2CH_3), 2.5 (t, 1H), 1.3 (t, 3H CH_2CH_3).

（b）N－甲基8－氮杂双环〔3·2·1〕辛－2－烯－2－羧酸乙酯的制备（3）

使1，3，5－环庚三烯－1－羧酸乙酯（12.72g，0.077mol），甲胺（23.13g，0.74mol）和NaOH（3.1g，0.078mol）在甲醇（60ml）中的混合物在高压釜中于125℃反应26小时，将反应混合物过滤，并将滤液浓缩，得到一油状物，将该油状物溶解在甲醇（400ml）中，通入HCl气使之饱和；加入浓H_2SO_4（8ml），使该混合物回流12小时，将蒸除甲醇后所得油状残留物在浓的Na_2CO_3水溶液和乙醚之间分配，蒸发醚层，得一棕色油状物：

IR (纯) 1720 ($COOCH_3$); ^1H ($CDCl_3$) δ6.8 (bt, 1H), 3.7 (s, 3H OCH_3), 2.35 (s, 3H NCH_3), 3.4-2.4 (m, 3H), 2.3-1.4 (m, 6H).

（c）N－甲基－2－乙酰基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛－2－烯（4）的制备

将托品－2－烯－2－羧酸甲酯（3.43g，0.019 mol）和Me_3SiCl（10.32g，0.095mol）在THF（70ml）中的混合物冷却至－100℃，向其中滴加MeLi（1.4M，17.07ml，0.0239 mol），温热至室温后，将该反应混合物搅拌16小时，蒸除过量的Me_3SiCl和THF，将所得残留物与EtOH（6ml）一起搅拌，然后加入水（6ml），将该混合物酸化（6N HCl），用乙醚提取，将水层碱化（固体K_2CO_3），用氯仿提取，干燥（K_2CO_3），浓缩，得到3·14g（81%）油状2－乙酰基托品－2－烯：

IR（纯）1670 ($COCH_3$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ6.7 (bt, 1H), 2.3 (s, NCH_3), 2.2 (s, $C(\equiv O)CH_3$).

（d）将化合物（4）催化还原（H_2／RaNi）得到N－甲基－2－乙酰基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛烷。化合物（5），并按本领域已知方法（参见：<J.Org.Chem. 55，5025(1990)>）将其转化为N－甲基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛烷－2－酮，化合物（7）。在化合物（6）中，TBDMSO 代表丁基二甲基硅烷氧基。按前述实施例66所述通法将酮（化合物7）转化为甲氧基胺。

类似地，当用N－甲基－2－乙酰基－9－氮杂双环〔4·2·1〕壬烷（该化合物可由市售2－乙酰基－9－氮杂双环〔4·2·1〕壬－2－烯制得）代替N－甲基－2－乙酰基－8－氮杂双环〔3·2·1〕辛烷。化合物（5）时，得到N－甲基－8－氮杂双环〔4·2·1〕壬烷－2－酮甲基肟。

本发明化合物是中枢作用毒蕈碱样药物，因此可用作止痛药，用于治疗哺乳动物（包括人）的疼痛，如帮助睡眠，以及用于治疗下述疾病的症状：老年性痴呆、Alzheimer 氏病、Huntington氏舞蹈症、迟发性运动障碍，运动机能亢进、狂躁、或者是以大脑乙酰胆碱产生或释放的减少为特征的大脑机能障碍的类似病症。

可以采用许多试验来评价本发明化合物的的生物活性。测定了本发明化合物作为中枢毒蕈碱结合位点兴奋剂和拮抗剂的活性。在RQNB筛选试验中（Mark Watson 等在J.Pharmcol.and Exp.Ther.，237（2）：411（1986）中对此方法作了更为全面的描述），用放射性同位素标记的二苯乙醇酸喹宁环基酯（一种已知的毒蕈碱样结合位点拮抗剂）处理大鼠大脑皮质组织。然后测定抑制50%该毒蕈碱样拮抗剂结合所需受试化合物的浓度。

类似地在RCMD筛选试验中（T.W.Vickeroy 等人在

J.Pharmacol.and Exp.Ther., 229(3):747 (1984)中对此作了更为全面的描述)，用放射性同位素标记的顺式－甲基二恶茂(一种已知的毒蕈碱样结合位点兴奋剂)处理大鼠大脑皮质组织。然后测定抑制５０％该毒蕈碱样兴奋剂结合所需受试化合物的浓度。表２中的IC_{50}浓度报告了这些数值，结果表明本发明化合物具有明显的毒蕈碱样作用。

表 2

实施例号	IC_5nM RCMD	IC_{50}nM RQNB
3	18.2	24558
2	12.5	
		3112
4	3.5	2967
5	133	5947
6	120	3846
7	46	2030
8	53	4775
27	116	8820
28 (异构体A)	12.9	434
28 (异构体B)	256	9650

用作治疗疼痛或治疗大脑机能不全的治疗剂时，给患者服用在本发明的药学方法中所用的化合物，其剂量为每天０．０７至700mg。就体重约为７０ｋｇ的正常成年人而言，换算为每天每千克体重０．０１至１００ｍｇ。但是，根据患者的需要，所治疗疾病的严重程度、以及所使用化合物的活性，可以改变所采用的具体剂量。对于具体情况所确定最佳剂量是该技术领域的常识。

为了由本发明化合物制备药物组合物，惰性的可药用载体既可以

是固体也可以是液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、分散颗粒、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以是一种或多种物质，它们也可以起稀释剂、香味剂、助溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂的作用；也可以是包覆材料。

在粉剂中，载体是与细分散活性成份呈混合的细分散固体。在片剂中，将活性化合物与具有必要粘合性能的载体以适当的比例混合并压制成所需的形状和大小。

为制备栓剂，先将低熔点蜡（如：脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物）熔化，然后通过搅拌将活性成份分散在上述混合物中。继之将该熔化的均匀混合物倒入常用尺寸的模具中，使之冷却固化。

粉剂和片剂最好含有约5—70%（重量）的活性成份。适当的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲纤维素钠、低熔点蜡、可可脂，等等。

术语“制剂”意指包括活性化合物与作为载体的包覆材料配制而成的胶囊剂，其中由载体包围活性成份（含或不含其他载体），载体与活性成份的关系就是如此。此类似的方法还包括扁囊剂。

片剂、粉剂、扁囊剂、胶囊剂可作为适用于口服给药的固体剂型使用。

液体制剂包括适用于口服或非胃肠道给药的溶剂或悬浮液和适用于口服给药的乳液。作为适用于非胃肠道给药的液体制剂的实例，可提及的有活性成份的无菌水溶液或活性成份在包括水、乙醇、或丙二醇之溶剂中的无菌溶液。

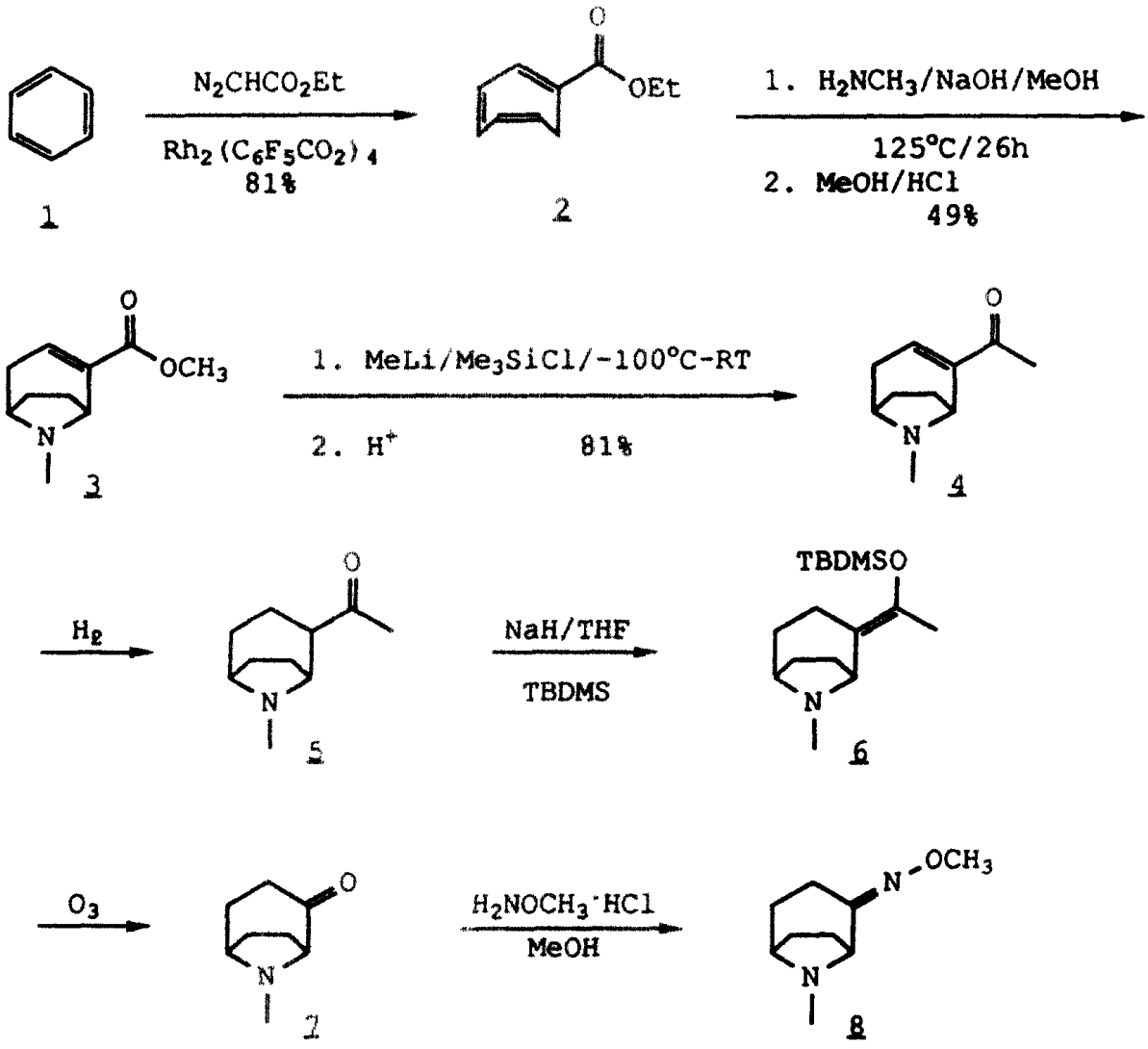
无菌溶液的制备方法是将活性成份溶解在所希望的溶剂体系中，

然后使所得溶液通过滤膜过滤灭菌，或者，将无菌化合物在无菌条件下溶解在事先经过灭菌处理的溶剂中。

用于口服的水溶液可按以下方法制备：将活性化合物溶解在水中，并根据需要加入适宜的香料、着色剂、稳定剂和增稠剂。用于口服的悬浮液可按以下方法制备：按药学领域已知的方法将细分散活性成份与各种粘合材料一起分散于水中，所述粘合材料的例子是天然或合成胶质、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他悬浮剂。

药物制剂最好是单位剂型。在这种剂型中，该制剂分成含适量活性成份的单位剂量。该单位剂型可以是一种包装制剂，该包装含有分散量的制剂，例如，包装片剂、胶囊剂和在小瓶或安瓿中的粉剂。该单位剂型也可以是胶囊剂、扁囊剂或片剂本身，或者适宜数量的任何这些包装形式。

反应式


N2CHCO2Et
Rh2(C6F5CO2)4
81%
OEt
1. H2NCH3/NaOH/MeOH
125°C/26h
2. MeOH/HCl
49%
OCH3
1. MeLi/Me3SiCl/-100°C-RT
2. H+
81%
H2
NaH/THF
TBDMS
TBDMSO
O3
H2NOCH3·HCl
MeOH
N-OCH3
1
2
3
4
5
6
7
8