

[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 200480041294.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年2月21日

[11] 公开号 CN 1918166A

[22] 申请日 2004.12.20

[21] 申请号 200480041294.7

[30] 优先权

[32] 2003.12.22 [33] US [31] 60/531,710

[86] 国际申请 PCT/SE2004/001941 2004.12.20

[87] 国际公布 WO2005/061510 英 2005.7.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.2

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 格伦·欧内斯特 威廉·弗里茨

罗伯特·雅各布斯

艾菲奥恩·菲利普斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

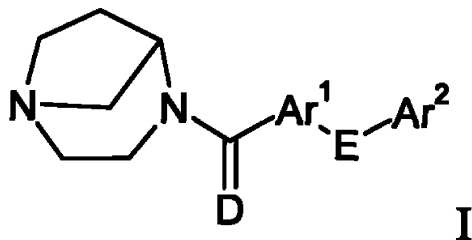
权利要求书4页 说明书30页

[54] 发明名称

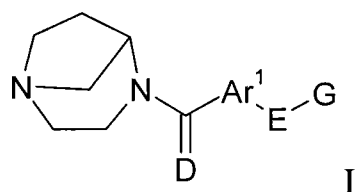
烟碱乙酰胆碱受体配体

[57] 摘要

式 I 的乙酰胆碱受体配体、非对映异构体、对映异构体、可药用的盐：其中 D、Ar¹、E 和 Ar² 如说明书中所定义，它们的制备方法，含有它们的药物组合物和使用它们的方法。



1. 式 I 化合物:



其中:

D 选自氧、硫或 $N(R^1)_2$;

Ar^1 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 8-、9-或 10-员稠合芳香或杂芳香环体系;

E 是单键、-O、-S, 或 $-NR^2$;

G 选自氢、 C_1-C_4 烷氧基或 Ar^2 , 其中 Ar^2 是含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环;

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 部分独立地是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自 $-R^3$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CO_2R^4$ 的取代基;

R^1 、 R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 或 $-SO_2R^4$, 或

R^2 和 R^3 结合为 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$, 其中 G 是氧、硫、 NR^4 , 或化学键;

j 是 2、3 或 4;

k 是 0、1 或 2;

n 是 0、1 或 2, 和

R^4 在每次出现时独立地选自氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、芳基, 或杂芳基, 及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

D 是氧;

Ar^1 选自苯基或含有 0 或 1 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原

子的 5-员杂芳香环, 或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 9-员稠合芳香或杂芳香环体系;

E 是单键;

G 选自氢、甲氧基或者 Ar^2 , 其中 Ar^2 选自含有 0 或 1 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 6-员芳香或杂芳香环;

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 部分独立地是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-CH₃ 或 -C₂H₅ 的取代基;

以及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

D 是氧;

Ar^1 选自苯基、呋喃基、噻吩基或 1-甲基-1H-吡咯基;

E 是单键;

G 选自氢、甲氧基、苯基或者吡啶基, 并且

Ar^1 具有一个卤素取代基;

以及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

E 代表单键; 或其对映异构体, 或其可药用的盐。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar^1 是含有如上定义的任选取代基的呋喃基或噻吩基。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-甲酮;

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-噻吩-2-基)-甲酮;

[5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-基]-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-甲酮;

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-呋喃-2-基)-甲酮;

苯并呋喃-2-基-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-甲酮;

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-甲酮;

联苯-3-基-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-甲酮;

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮;

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(1H-吡啶-5-基)-甲酮;

(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-萘-2-基-甲酮;

4-[5-((R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-噻吩-2-基]-N,N-二甲基-苯

甲酰胺；

3-[5-((R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-噻吩-2-基]-*N,N*-二甲基-苯甲酰胺；

(R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基-(5-苯基-噁唑-2-基)-甲酮盐酸盐；

(R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-甲酮二盐酸盐，或

(R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-甲酮，

或其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

7. 一种治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的疾病或病症的方法，该方法包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的根据权利要求1的化合物。

8. 根据权利要求7的方法，其中所述疾病或病症是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症。

9. 一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法，其包括给药治疗有效量的根据权利要求1的化合物。

10. 根据权利要求9的方法，其中所述疾病是阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力不集中的过度反应症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病、时差综合征、尼古丁成瘾、成癖、疼痛或溃疡性结肠炎。

11. 一种诱导吸烟戒断的方法，其包括给药有效量的根据权利要求1的化合物。

12. 一种药物组合物，其包含根据权利要求1的化合物和可药用的稀释剂、润滑剂或载体。

13. 一种治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的疾病或病症的方法，该方法包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的根据权利要求12的药物组合物。

14. 根据权利要求13的方法，其中所述疾病或病症是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症。

15. 一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法，其包括给药治疗有效量的权利要求12的药物组合物。

16. 根据权利要求10的方法，其中所述疾病是阿耳茨海默氏病、学习

能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力不集中的过度反应症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病、时差综合征、尼古丁成瘾、成癖、疼痛或溃疡性结肠炎。

17. 一种诱导吸烟戒断的方法，其包括给药有效量的根据权利要求 12 的药物组合物。

18. 根据权利要求 1 的化合物、其对映异构体或其可药用的盐在制备用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的药物中的用途，所述疾病或病症选自神经疾病、精神疾病、智力缺陷疾病、阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力不集中的过度反应症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征，或其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病。

19. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防时差综合征、疼痛或溃疡性结肠炎或有助于戒烟或治疗包括因接触含尼古丁的产品所导致的尼古丁成瘾或成癖的药物中的用途。

烟碱乙酰胆碱受体配体

技术领域

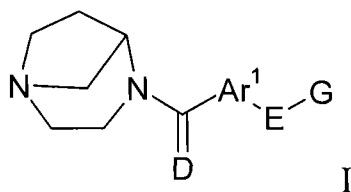
本发明涉及二氮杂二环-辛基酰胺化合物或其可药用盐，它们的制备方法，含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途。本发明还涉及烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)的配体化合物。

发明背景

在下述文献中讨论了与烟碱乙酰胆碱受体结合的化合物用于治疗涉及胆碱能功能低下的一系列疾病如阿耳茨海默氏病、认知力或注意力障碍、焦虑症、抑郁症、吸烟戒断、神经保护、精神分裂症、痛觉缺失、图雷特氏综合征和帕金森氏病的用途: McDonald 等人, (1995)“烟碱乙酰胆碱受体: 分子生物学、化学和药理学”, 在药物化学年度报告的第5章, 第30卷, 第41-50页, Academic Press Inc., San Diego, CA; 和 Williams 等人, (1994)“神经元烟碱乙酰胆碱受体,” Drug News & Perspectives, 第7卷, 205-223页。

发明描述

本发明涉及式 I 的烟碱乙酰胆碱受体活性化合物:



其中:

D 选自氧、硫或 $N(R^1)_2$;

Ar^1 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 8-、9-或 10-员稠合芳香或杂芳香环体系;

E 是单键、-O、-S, 或 $-NR^2$;

G 选自氢、 C_1 - C_4 烷氧基或 Ar^2 , 其中 Ar^2 是含有 0、1 或 2 个氮原子、0

或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环；

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 部分独立地是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自 $-R^3$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CO_2R^4$ 的取代基；

R^1 、 R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 或 $-SO_2R^4$ ，或

R^2 和 R^3 合并为 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ ，其中 G 是氧、硫、 NR^4 ，或化学键；

j 是 2、3 或 4；

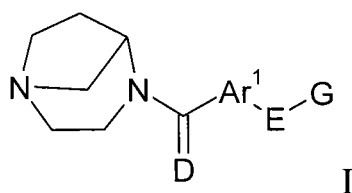
k 是 0、1 或 2；

n 是 0、1 或 2，和

R^4 在每次出现时独立地选自氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、芳基，或杂芳基。

本发明还包括式 I 化合物的立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐，含有它们的药物组合物和制剂，单独使用它们或与其它治疗活性的化合物或物质联合治疗疾病和病症的方法，用于制备它们的方法和中间体，它们用作药物的用途，它们在制备药物中的用途以及出于诊断和分析目的用途。

本发明的化合物是那些具有式 I 的化合物：



其中：

D 选自氧、硫或 $N(R^1)_2$ ；

Ar^1 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环，或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 8-、9-或 10-员稠合芳香或杂芳香环体系；

E 是单键、 $-O$ 、 $-S$ ，或 $-NR^2$ ；

G 选自氢、 C_1-C_4 烷氧基或 Ar^2 ，其中 Ar^2 是含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环；

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 部分独立地是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自

$-R^3$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CO_2R^4$ 的取代基；

R^1 、 R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 或 $-SO_2R^4$ ，或

R^2 和 R^3 合并为 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ ，其中 G 是氧、硫、 NR^4 ，或化学键；

j 是 2、3 或 4；

k 是 0、1 或 2；

n 是 0、1 或 2，和

R^4 在每次出现时独立地选自氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、芳基，或杂芳基，

及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

具体的化合物是那些式 I 化合物，其中：

D 是氧；

Ar^1 选自苯基或含有 0 或 1 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-员杂芳香环，或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 9-员稠合芳香或杂芳香环体系；

其中

E 是单键；

G 选自氢、甲氧基或者 Ar^2 ，其中 Ar^2 选自含有 0 或 1 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 6-员芳香或杂芳香环；

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 部分独立地是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ 的取代基；

以及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

更具体的化合物是那些式 I 的化合物，其中：

D 是氧；

Ar^1 选自苯基、咪唑基、噻吩基或 1-甲基-1H-吡咯基；

E 是单键；

G 选自氢、甲氧基、苯基或者吡啶基，并且

Ar^1 具有一个卤素取代基；

以及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

本发明其它的具体化合物包括其中 E 代表单键的那些式 I 化合物；或其对映异构体，及其可药用的盐。

本发明其他的优选化合物是其中 Ar^1 选自含有如本文所定义的任选取代基的呋喃基、噁唑或噻吩基的那些式 I 化合物。

本发明的优选化合物是本文中描述的那些化合物及其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及具有式 I 的化合物，其中一个或多个原子是相同元素的放射性同位素。在本发明在该方面的一个优选方案是对式 I 化合物进行氚标记。通过加入放射性标记的起始原料或者，就氚标记而言，用已知的方法将氢换成氚，来合成这些放射性标记化合物。已知的方法包括：(1) 亲电卤化，然后在氚源存在下还原该卤素，例如在钯催化剂存在下用氚气进行氢化反应，或(2)在氚气和合适的有机金属(如钯)催化剂存在下，用氚交换氢。

用氚标记的本发明化合物可用于发现与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体结合并通过激动、部分激动或拮抗作用调节该受体活性的新药用化合物。上述氚标记的化合物可以用于分析测试上述化合物的置换以评估与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体结合的配体的结合力。

本发明的另一方面涉及具有式 I 的化合物和它们在治疗中的用途以及含有它们的组合物。

本发明的另一方面涉及具有式 I 的化合物用于治疗由烟碱乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。本发明更具体的一方面涉及具有式 I 的化合物用于治疗由 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。

本发明的另一方面涉及治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的疾病或病症的方法，其包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明该方面的一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述疾病是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述疾病是阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失或注意力不集中的过度反应症。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述疾病是帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的

神经变性疾病。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防时差综合征(jetlag)、尼古丁成瘾、成癖、疼痛和溃疡性结肠炎的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明该方面的再一个实施方案是一种诱导吸烟戒断的方法，其包括给药有效量的本发明化合物。

本发明该方面的另一个实施方案是一种药物组合物，其包含本发明化合物和可药用的稀释剂、润滑剂或载体。

本发明的又一方面涉及在哺乳动物优选人中用于治疗或预防本文所提及的由于烟碱乙酰胆碱受体神经传递功能障碍所引发的病症或疾病的药物组合物，该组合物包含能有效治疗或预防上述疾病或病症的一定量的式 I 化合物、其对映异构体或其可药用盐，和可药用的添加剂载体。

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗、改善或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗或预防阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力不集中的过度反应症、焦虑症、精神分裂症，或躁狂症或躁狂抑郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病、时差综合征(jetlag)、吸烟戒断、尼古丁成瘾(包括因接触含尼古丁的产品所导致的成瘾)、成癖、疼痛和溃疡性结肠炎的用途。

本发明的又一方面涉及本发明化合物、其对映异构体或其可药用盐在制备用于治疗或预防本文所提及的疾病或病症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失或注意力不集中的过度反应症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防焦虑症、精神分裂症，或躁狂症或躁狂抑郁症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是上述化合物在制备用于治疗或预防时差综合征、疼痛或溃疡性结肠炎的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备有助于戒烟或治疗尼古丁成瘾或成癖(包括因接触含尼古丁的产品所导致的)的药物中的用途。

对于本文所提及的上述用途、方法、药物和组合物，所用化合物的量和给药的剂量当然应随所用化合物、给药方式以及所需的治疗而改变。但是，通常情况下，以日剂量约 0.1mg-20mg/kg 动物体重给予本发明化合物时，可达到满意的效果。这样的剂量可以以分成每天 1-4 次的剂量给药或者以缓释剂型给药。对于人，总的日剂量范围是从 5mg 至 1,400mg，更优选 10mg 至 100mg，适于口服给药的单位剂型包含 2mg 至 1,400mg 的所述化合物和与之混合的固体或液体药用载体、润滑剂和稀释剂。

式 I 化合物、其对映异构体及其可药用盐可以以本身的形式应用或者以其适当的经肠道或非肠胃给药的剂型形式应用。本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，其包括重量比优选小于 80%、更优选小于 50% 的本发明化合物，以及与之混合的惰性可药用稀释剂、润滑剂或载体。

稀释剂、润滑剂和载体的例子如下：

- 片剂和糖衣片：乳糖、淀粉、滑石粉、硬脂酸；
- 胶囊：酒石酸或乳糖；
- 注射液：水、醇类、丙三醇、植物油；
- 栓剂：天然或硬化油类或蜡类。

本发明还提供了制备这种药物组合物的方法，其包括将所述组分混合。

本发明的化合物是烟碱乙酰胆碱受体的激动剂。虽然并不局限于理论，但可以相信 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)亚型的激动剂对治疗或预防神经疾病、精神疾病和智力缺陷疾病应是有用的，且较能单独或同时激动 $\alpha 4$ nAChR 亚型的激动剂更有优选。因此，优选化合物对 $\alpha 7$ nAChR 亚型具有选择性。本发明化合物指明是作为药物，特别是用在治疗或预防神经疾病、

精神疾病和智力缺陷疾病方面的药物。精神疾病的例子包括精神分裂症、躁狂症和躁狂抑郁症和焦虑症。智力缺陷疾病的例子包括阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失和注意力不集中的过度反应症。本发明化合物还可用作镇痛药，用于治疗疼痛、慢性疼痛，和用于治疗或预防帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征和其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病。

本发明化合物还适用于治疗或预防时差综合征(jetlag)、用于诱导吸烟戒断、成瘾、以及用于治疗或预防尼古丁成瘾(包括因接触含尼古丁的产品所导致的成瘾)。

还相信本发明化合物有用于治疗或预防溃疡性结肠炎。

本发明化合物具有的优点是其毒性更低、更有效、作用时间更长、具有更宽的活性范围、更强效、产生的副作用更小、更易被吸收或具有其它有益的药理性质。

式 I 化合物存在互变异构体或对映异构体形式，所有这些形式都包括在本发明范围内。可采用常规技术，如分级结晶法或手性 HPLC，通过分离所述化合物的外消旋混合物，分离各种光学异构体。另外，单一对映异构体可通过使适当的光学活性起始原料在不导致外消旋化的反应条件下反应制备而得。

除非另有指示，本文所使用的“C₁₋₄ 烷基”包括但不局限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、仲丁基，单独或作为其它基团部分的 C₁₋₄ 烷基可以是直链或支链的，并且 C₃₋₄ 烷基包括环状烷基环丙基和环丁基。

除非另有指示，本文所使用的“C₂₋₄ 链烯基”包括但不局限于 1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基和 3-丁烯基。

除非另有指示，本文所使用的“C₂₋₄ 炔基”包括但不局限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基。

除非另有指示，本文所使用的芳基是指可具有 1、2 或者 3 个选自如下的取代基的苯环：卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基、CN、NO₂ 和 CF₃。

除非另有指示，本文所使用的杂芳基是指含有 1、2 或者 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环，其条件是所述杂芳香环含有

至少一个氮、氧，或硫原子。

除非另有指示，本文所使用的卤素是指氟、氯、溴或碘。

必要时，羟基、氨基或其它反应基团可以使用如 Greene 和 Wuts 编著的标准教科书“有机合成的保护基团”(第三版, 1999 年)所述的保护基团进行保护。

除非另有指示，反应在惰性气氛下、优选在氮气气氛下进行，并且通常在约 1 至 3 个大气压下、优选环境压力(大约 1 个大气压)下进行。

本发明化合物和中间体可以通过标准技术从其反应混合物中分离出来。

可以提及的式 I 化合物的酸加成盐包括矿酸盐，例如盐酸盐和氢溴酸盐；由有机酸形成的盐，如甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐和富马酸盐。

式 I 化合物的酸加成盐可以通过游离碱或其盐、对映异构体或保护的衍生物与 1 或多当量的合适的酸反应而得。该反应可以在盐不溶的溶剂或介质中或盐可溶的溶剂中进行，例如水、二氧杂环己烷、乙醇、四氢呋喃或乙醚，或在溶剂混合物中进行，所述溶剂可以真空除去或冻干除去。该反应可以是复分解过程或其可以在离子交换树脂上进行。

式 I 化合物存在互变异构体或对映异构体形式，所有这些形式都包括在本发明范围内。可采用常规技术，如分级结晶法或手性 HPLC，通过分离所述化合物的外消旋混合物，分离各种光学异构体。另外，单一对映异构体可通过使适当的光学活性起始原料在不导致外消旋化的反应条件下反应制备而得。

药理学

用如下所述的测试方法对本发明化合物的药理学活性进行测试：

试验 A - 检测对 α_7 nAChR 亚型的亲和力

125 I- α -银环蛇毒素(BTX)对大鼠海马膜(rat hippocampal membranes)的结合试验。

将大鼠海马在 20 倍体积的冷匀浆缓冲液(HB: 组分浓度(mM): 三(羟甲基)氨基甲烷 50; $MgCl_2$ 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4)中匀浆。将匀浆液 1000g 下离心 5 分钟，保留上清液，再次提取沉淀物。合并上清液，以 12000g 离

心 20 分钟, 洗涤, 再悬浮于 HB 中。将膜(30–80 μg)与 5 nM 的 [^{125}I] α -BTX、1 mg/mL BSA (牛血清白蛋白)、测试药物以及 2 mM 的 CaCl_2 或 0.5 mM 的 EGTA [乙二醇-二(β -氨基乙醚)]在 21 $^\circ\text{C}$ 下孵育 2 小时, 然后用 Brandel 细胞收集器在 Whatman 玻璃纤维过滤器(厚度 C)上过滤并洗涤 4 次。用 1% (BSA/0.01% PEI (聚乙烯亚胺))的水溶液预处理滤器 3 小时, 这对于低的滤器空白值(每分钟总计数的 0.07%)而言十分关键。用 100 μM 的(-)-烟碱来测定非特异性结合, 并且特异性结合一般为 75%。

试验 B – 对 α_4 nAChR 亚型的亲合力

[^3H]-(-)-烟碱结合。

应用对 Martino-Barrows 和 Kellar(Mol Pharm (1987)31: 169-174)所述方法进行了改进的方法, 按 [^{125}I] α -BTX 结合试验中所述, 将大鼠的脑(皮层和海马)匀浆, 在 12,000g 下离心 20 分钟, 洗涤两次, 然后再悬浮于含有 100 μM 的氟磷酸二异丙基酯的 HB 中。在 4 $^\circ\text{C}$ 放置 20 分钟之后, 将膜(大约 0.5 mg)与 3nM 的 [^3H]-(-)-烟碱、测试药物、1 μM 阿托品、以及 2 mM 的 CaCl_2 或 0.5 mM 的 EGTA 一起于 4 $^\circ\text{C}$ 孵育 1 小时, 然后用 Brandel 细胞收集器在 Whatman 玻璃纤维过滤器(厚度 C, 用 0.5% PEI 预处理 1 小时)上过滤。用 100 μM 的卡巴胆碱测定非特异性结合, 并且特异性结合一般为 84%。

试验 A 和 B 的结合数据分析

IC_{50} 值和伪 Hill 系数(n_H)用非线性曲线拟合程序 ALLFIT (DeLean A, Munson P J 和 Rodbard D (1977)Am. J. Physiol., 235: E97-E102)进行计算。用非线性回归程序 ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987))将饱和曲线拟合成单位点模型(one site model), 得到 [^{125}I]- α -BTX 和 [^3H]-(-)-烟碱配体的 KD 值, 分别为 1.67 和 1.70 nM。用常规的 Cheng-Prusoff 方程来计算 K_i 值:

$$K_i = [\text{IC}_{50}] / ((2 + ([\text{配体}] / [\text{KD}])^n)^{1/n} - 1)$$

其中当 $n_H < 1.5$ 时, n 值=1; 当 $n_H \geq 1.5$ 时, n 值=2。

样品测试采用一式三份进行, 并且一般为 $\pm 5\%$ 。用 6 个或更多个药物浓度来测定 K_i 值。本发明化合物在试验 A 或试验 B 中的结合亲合力(K_i)小于 10 μM , 这表明它们可望具有有用的治疗活性。

本发明化合物具有的优点是其毒性更低、更有效、作用时间更长、具

有更宽的活性范围、更强效、产生的副作用更小、更易被吸收或具有其它有益的药理性质。

本发明现在通过以下实施例进行说明，一般：

(i)除非另有指示，在室温，即温度 17-25°C 下和在惰性气体如氩气或氮气下进行操作；

(ii)利用真空旋转蒸发进行蒸发，经过滤除去残留固体之后进行常规步骤；

(iii)在 ICN Ecochrom 60 Angstrom 硅胶上进行柱层析(快速步骤)和中压液相色谱(MPLC)。当采用反相高压液相色谱(RP-HPLC)用作纯化方法时，使用 Gilson 仪器(215 注射器、333 泵和 155 UV/可见光监测器)和 Varian C8 反相柱(60 Angstrom 不规则的负载，8 μm 粒径，41.4 mm ID x 250 mm)。采取梯度洗脱：0.1%三氟乙酸溶液/含 0.1%三氟乙酸的乙腈。除非另有说明，根据 254nm 下的信号收集样品。当需要正相高压液相色谱(NP-HPLC)时，使用 Dynamax 仪器(Dual SD-1 泵和带有 Superprep 流动池的 UV-1 UV/可见光监测器)和 Rainin 硅胶正相柱(60 Angstrom 不规则的负载，8 μm 粒径，41.4 mm ID x 250 mm)。使用 0.5%异丙醇的己烷溶液进行均匀洗脱。通常使用含甲醇(含有 0.5%的二甲基乙胺)的二氧化碳和 Berger Diol 柱(5 微米，60Å 孔径)在 Berger Autoprep SFC 系统中进行超临界流体色谱(SFC)。

(iv)当给出产率时，其不一定是可达到的最大值；

(v)通常，式 I 最终产物的结构由核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)技术确认；使用 Waters Platform LCZ 光谱仪测定 AP/CI 质谱数据，适当时，收集正离子数据或负离子数据；NMR 化学位移值在 δ 级质子磁共振谱中测定，其使用 Bruker Avance 300 光谱仪在 300MHz 场强度下测定；使用了下述缩写：s, 单峰；d, 双峰；t, 三峰；q, 四重峰；m, 多重峰；br, 宽峰；

(vi)中间体不必要完全纯化，但其结构和纯度通过薄层层析、HPLC、红外(IR)和/或 NMR 分析测定；

(vii)熔点未校对并使用 Meltemp 3.0 熔点仪或油浴装置进行测定；式 I 最终产物的熔点在经过合适的有机溶剂或溶剂混合物结晶之后进行测定；

(viii)使用下述缩写：

DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
THF	四氢呋喃
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DCM	二氯甲烷

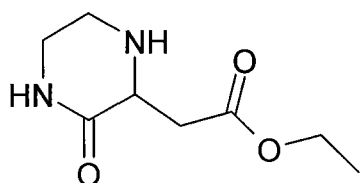
起始原料和中间体

起始原料可以是商业购得的或是由已知的物质由标准方法容易地制得。下述反应说明了，但不局限中间体的制备。

中间体

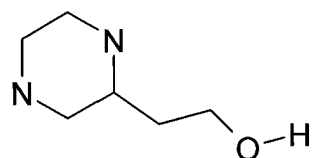
中间体 1: 1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

a) 3-氧代-哌嗪-2-基-乙酸乙酯



按照 S. Gubert 等人所述的方法(*J. Het. Chem.*, 30, 1993, 275-276)制备 3-氧代-哌嗪-2-基-乙酸乙酯。

b) 2-哌嗪-2-基-乙醇

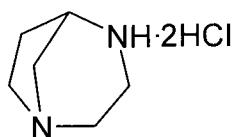


在 N_2 下，向在冰浴中冷却的 3-氧代-哌嗪-2-基-乙酸乙酯(2.0 g, 10.74 mmol)的 50 mL 干燥 THF 混合物中搅拌滴加 LAH (1M 的 THF 溶液, 20.0 mL, 20.0 mmol)。加完时(约 10 分钟)，将反应混合物回流 3½ 小时，然后在冰浴

中冷却。在搅拌的情况下小心地加入水(5 mL)。搅拌½小时后,经多孔漏斗过滤该混合物,并用热 EtOH 洗涤收集的盐。合并滤液,经 MgSO_4 干燥、过滤并真空除去溶剂。残留物经热 CHCl_3 处理,过滤,蒸发 CHCl_3 得到淡黄色油。以定量的产率得到该产物并且不经进一步纯化接着使用。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, CDCl_3) δ 3.82 - 3.78 (m, 1H), 2.98 - 2.63 (m, 5H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 3H), 1.66 (bs, 2H), 1.13 (bs, 1H)。

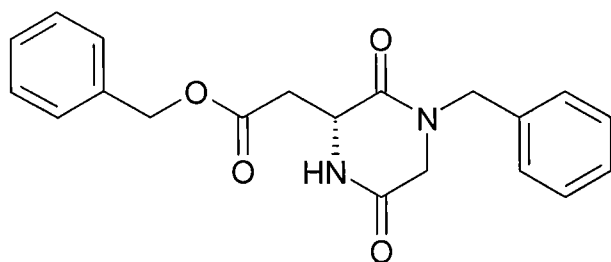
c) 1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐



根据 P. A. Sturn 等人所述的方法(J. Med. Chem., 20 (10), 1977, 1333-1337) 从 2-哌嗪-2-基-乙醇将标题化合物 1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷制成其二盐酸盐。

中间体 2: (R)-1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

a) ((R)-4-苄基-3,6-二氧代-哌嗪-2-基)-乙酸苄基酯



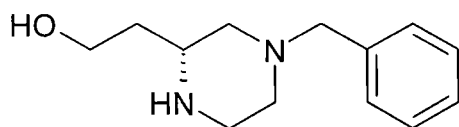
向冷却的(冰浴)二环己基碳二亚胺(3.19 g, 15.46 mmol)的 75 mL CH_2Cl_2 溶液中加入 BOC-D-天冬氨酸 4-苄基酯(5 g, 15.46 mmol)。搅拌所得浆液 5 分钟,然后加入 *N*-苄基甘氨酸乙酯(2.9 mL, 15.46 mmol)。在 $<5^\circ\text{C}$ 的情况下搅拌该混悬液 2 小时,然后在室温下搅拌过夜。过滤该反应混合物以除去沉淀的二环己基脒。用少量的 CH_2Cl_2 洗涤滤饼。蒸发滤液,得到一种粘性

油，将其溶解于乙醚中并在室温下放置 2 小时。通过过滤除去另外形成的沉淀，将滤液真空浓缩，得到定量产率的淡黄色粘性油。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, CDCl_3 δ 7.4 – 7.2 (m, 10H); 5.45 (m, 1H); 5.13 (d, 2H); 4.9 – 4.5 (m, 2H); 4.3 – 3.82 (m, 4H); 2.88 – 2.7 (m, 2H); 1.42, 1.35 (2s, 9H); 1.23 (m, 3H)。

将该油溶解于 CH_2Cl_2 (20 mL) 中并加入三氟乙酸(15 mL)。在室温下搅拌该溶液 2 小时，然后真空浓缩。残留物在 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 溶液中进行分配。分层，水层用 EtOAc 反萃取。合并有机萃取物并经 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩。得到 5.1 g 白色固体(94%)。 $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, CDCl_3 δ 7.4 – 7.2 (m, 10H); 6.46 (br s, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.57 (AB quart, 2H); 4.43 (br d, 1H); 3.84 (s, 2H); 3.2 – 3.13 (m, 1H); 2.91-2.82 (m, 1H)。

b)2-((R)-4-苄基-哌嗪-2-基)-乙醇

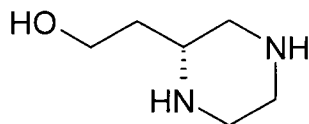


在 N_2 下，在搅拌的情况下将 5.1g (14.47 mmol) 的((R)-4-苄基-3,6-二氧代-哌嗪-2-基)-乙酸苄基酯的 60 mL 干燥 THF 溶液小心地加入反应器中，该反应器中含有 60 mL 的 1 M 氢化铝锂的 THF 溶液。加完时，将该反应混合物回流加热 5 小时，然后在 55-60 $^\circ\text{C}$ 下放置过夜，然后再回流 7 小时，然后在室温下搅拌过夜。在剧烈搅拌的情况下小心地加入 15 mL 水，然后搅拌该混合物 0.5 小时。将所得浆液真空滤过多孔玻璃漏斗，固体用 THF 和 MeOH 洗涤。真空浓缩滤液，将残留物加入 CHCl_3 中并用 50 mL 的 1 N HCl 萃取两次。合并水相萃取物并用 CHCl_3 洗涤两次。通过加入 5g NaOH 的 50 mL 水溶液使该水相变成碱性。该浑浊的碱性含水混合物用 50 mL CHCl_3 萃取两次。合并有机萃取物，经 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩，得到 2.87g 无色油，其会缓慢地固化 (90%)。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, CDCl_3 δ 7.4 – 7.2 (m, 5H); 3.79 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.02-2.78 (m, 3H); 2.77 – 2.68 (m, 2H); 2.02 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.58 (m,

2H)。

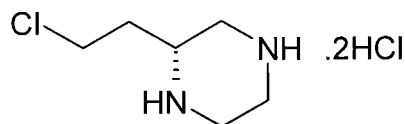
c)(R)-2-哌嗪-2-基-乙醇



向帕尔瓶中加入 2-((R)-4-苄基-哌嗪-2-基)-乙醇(2.87 g, 13.03 mmol)的 50 mL MeOH 溶液。加入 500 mg Pearlman 氏催化剂, 并放置于 50 psi H₂ 下用帕尔振荡器搅动。1 小时之后, 观察到大量最初吸收的 H₂。对该容器再次加压至 50 psi 并搅动过夜。用 H₂ 吹洗该瓶并取出帕尔振荡器。将该反应混合物滤过硅藻土, 滤饼用 MeOH 洗涤。滤液真空浓缩, 以定量的产率得到产物。

¹H-NMR: 300MHz, CDCl₃ δ 3.82 (m, 2H); 3.02 – 2.69 (m, 6H); 2.6-2.52 (m, 1H); 1.62 (m, 2H)。

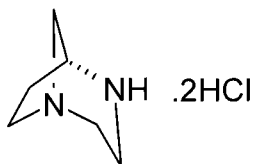
d)(R)-2-(2-氯-乙基)-哌嗪二盐酸盐



将 20 mL 亚硫酸氯小心地加入装有(R)-2-哌嗪-2-基-乙醇(大约 13.03 mmol)的冷却(冰浴)烧瓶中。将该反应混合物小心地加热到 80°C 并在该温度下搅拌 2 小时。这时, 将 SOCl₂ 体积真空减少。所得残留物小心地用水处理直至得到溶液。真空减少该溶液体积以除去挥发性副产物。残留物再次溶解于最少量的水中并加入脱色炭。该水混合物在 80°C 下加热 15 分钟, 然后真空滤过多孔玻璃漏斗。向淡黄色滤液中加入丙酮以沉淀产物。真空过滤收集沉淀并用丙酮洗涤。向滤液中再加入丙酮以得到另一批沉淀。通过这种方式, 从 3 批沉淀中收集到 1.47 g 白色固体(51%)。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$ δ 3.83 (m, 2H); 3.63 (m, 2H); 3.59-3.23 (m, 3H); 3.15 (m, 2H); 2.16 (m, 2H)。

e)(R)-1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

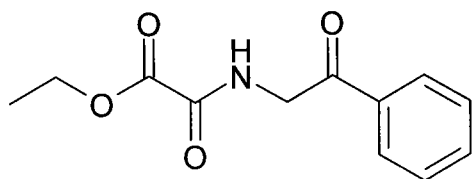


向缓慢搅拌的(R)-2-(2-氯-乙基)-哌嗪二盐酸盐(1.47 g, 6.63 mmol)的 5 mL 水混悬液中加入 NaOH (1.09 g, 27.18 mmol)的 5 mL 水溶液。5 分钟后, 该水溶液用 CHCl_3 萃取三次。合并有机萃取物, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发, 得到油状物, 用 4 mL 浓 HCl 对其进行处理得到一溶液, 将其蒸发至干。残留物在高真空下干燥, 得到 986 mg 标题化合物, 为白色吸湿固体 (80%)。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$ δ 4.28 (s, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.66-3.3 (m, 7H); 2.33 (m, 2H)。

中间体 3: 5-苯基-咪唑-2-羧酸锂

a)*N*-(2-氧代-2-苯基-乙基)-乙二酸酰胺乙酯

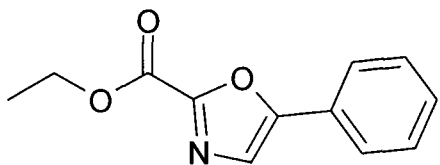


向冷却的(冰浴)2-氨基苯乙酮盐酸盐(2.64 g, 15.38 mmol)和氯氧代乙酸乙酯(1.81 mL, 16.15 mmol)在 50 mL CH_2Cl_2 中的混合物中加入三乙胺(4.5 mL, 32.3 mmol)。所得反应混合物在室温下搅拌 72 小时。然后将该混合物在 CH_2Cl_2 和 1 N HCl 之间进行分配。分层, 用 CH_2Cl_2 萃取水层。合并有机萃取物, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。 $^1\text{H-NMR}$ 分析显示产物和环化的咪唑以 9: 1 的比率存在。该产物不用经进一步纯化即被使用。

酰胺的 $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, CDCl_3 δ 8.05 (br s, 1H); 7.98 (m, 2H); 7.65 (m,

1H); 7.55 (m, 2H); 4.83 (d, 2H); 4.4 (quart., 2H); 1.42 (t, 3H)。

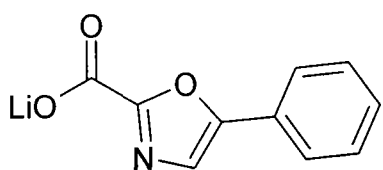
b)5-苯基-噁唑-2-羧酸乙酯



将 *N*-(2-氧代-2-苯基-乙基)-乙二酸酰胺乙酯(大约 15.3 mmol)的 15 mL POCl₃ 溶液回流加热 3 小时。然后真空减少其体积, 残留物小心地在 CH₂Cl₂ 和 5% Na₂CO₃ 溶液之间进行分配。分层, 用 CH₂Cl₂ 萃取水层。合并有机萃取物, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物经硅胶层析(100%己烷至 20% EtOAc/己烷梯度洗脱), 得到淡琥珀色固体, 重量为 2.44 g (11.23 mmol, 两步产率 73%)。

¹H-NMR: 300MHz, CDCl₃ δ 7.76 (m, 2H); 7.52 (s, 1H); 7.45 (m, 3H); 4.5 (quart., 2H); 1.46 (t, 3H)。

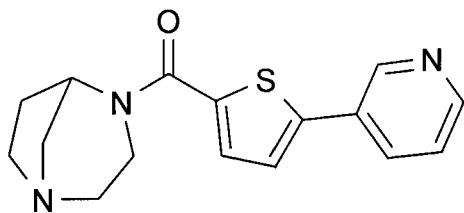
c)5-苯基-噁唑-2-羧酸锂



将 LiOH·H₂O (491 mg, 11.7 mmol)的 15 mL 水溶液加入搅拌的 5-苯基-噁唑-2-羧酸乙酯(2.42 g, 11.14 mmol)的 15 mL THF 溶液中。加入 3 mL MeOH, 并在室温下搅拌过夜。然后真空浓缩该反应混合物, 所得淡黄色固体用丙酮研制。除去丙酮后在高真空下干燥, 以定量的产率得到标题化合物, 为灰白色固体。LC/MS (APCI): (M+H)⁺ = 190.1。

实施例

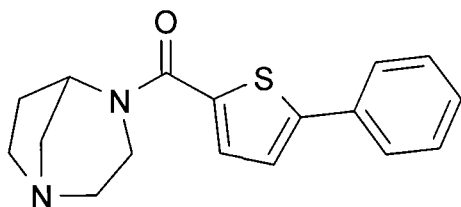
实施例 1: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-甲酮



向搅拌的 5-(2-吡啶基)噻吩-2-羧酸(45.0 mg, 0.22 mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐 TBTU (71.0 mg, 0.22 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(30.0 mg, 0.22 mmol)的 DMF (2 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.05 mL, 0.29 mmol)。5 分钟后, 加入 1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐(40.0 mg, 0.22 mmol)和 0.1 mL DIEA (0.1 mL, 0.59 mmol)在 DMF (1 mL)中的混合物。在室温下搅拌该反应混合物过夜。然后将该反应混合物在 EtOAc 和 5% Na₂CO₃ 之间进行分配。分层, 用 EtOAc 萃取水相。合并有机萃取物, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物经硅胶层析, 使用 100: 0 至 95: 5 的 CHCl₃: MeOH 梯度洗脱。得到呈灰白色固体的产物(39 mg, 60%)。MS (APCI+)300 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 2H), 2.88 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H)。

实施例 2: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-噻吩-2-基)-甲酮



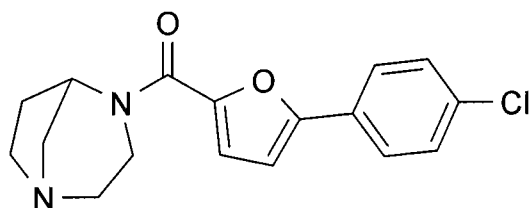
按照实施例 1 所述方法, 由二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 5-苯基-噻吩-2-羧酸得到标题化合物, 为琥珀色胶。

MS (APCI+)299 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (tt, *J*

= 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.34 (dt, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.77 (dd, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H)。

实施例 3: [5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-基]-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-甲酮

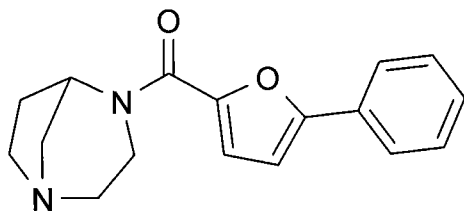


按照实施例 1 所述方法, 二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-羧酸反应得到标题化合物, 为胶状。

MS (APCI+)317/319 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.13 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.77-3.22 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 H), 2.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

实施例 4: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-呋喃-2-基)-甲酮



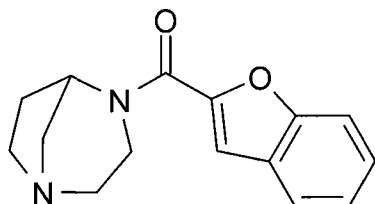
按照实施例 1 所述方法, 二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 5-苯基-呋喃-2-羧酸反应得到标题化合物, 为白色固体。

MS (APCI+)283 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 6.77 (bs, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (m, 5H), 2.61 -

2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 1H)。

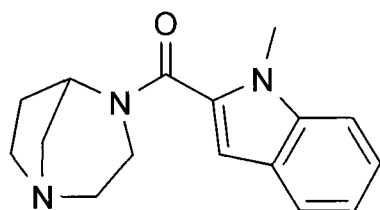
实施例 5: 苯并呋喃-2-基-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-甲酮



按照实施例 1 所述方法, 二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 2-苯并呋喃羧酸反应得到标题化合物, 为灰白色固体(34 mg, 60 %)。MS (APCI+)257 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃)δ 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.67 (五重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (sextet, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.02 (m, 4H), 2.42-2.14 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 1H)。

实施例 6: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)-甲酮

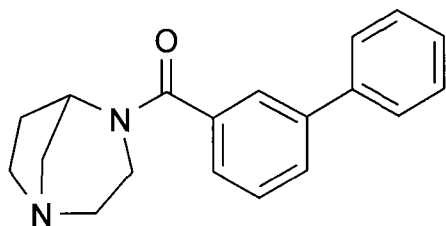


按照实施例 1 所述方法, 二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 3*H*-吲哚-2-羧酸反应得到标题化合物, 为无色胶状。

MS (APCI+)270 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃)δ 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.32-4.67 (m, 1H), 4.31-3.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 1.99 (m, 2H)。

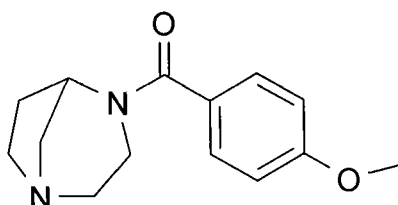
实施例 7: 联苯-3-基-(1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-甲酮



按照实施例 1 所述方法, 由二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐和联苯-3-羧酸得到标题化合物, 为胶状。

MS (APCI+)293 [M+1]⁺. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.24 (bs, 1H), 5.24 (bs, 1H), 3.41 (bs, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 4H), 2.95 - 2.43 (m, 2H), 2.18 - 1.68 (m, 2H)。

实施例 8: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

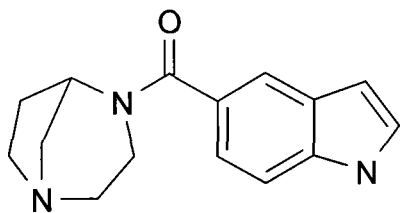


按照实施例 1 所述方法, 二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 4-甲氧基-苯甲酸反应得到标题化合物, 为灰白色薄膜。

MS (APCI+)247 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 10.2 Hz, 4H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H)。

实施例 9: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-(1*H*-吡啶-5-基)-甲酮

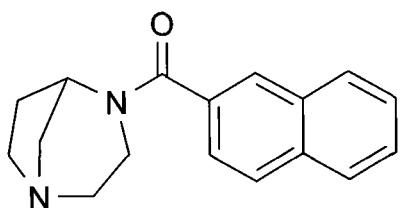


按照实施例 1 所述方法，二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与 3H-吲哚-5-羧酸反应得到标题化合物，为灰白色薄膜。

MS (APCI+)256 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃)δ 8.36 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.70 - 3.16 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

实施例 10: (1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛-4-基)-萘-2-基-甲酮

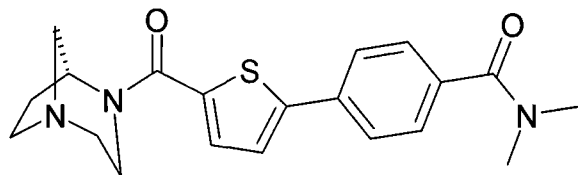


按照实施例 1 所述方法，二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐与萘-2-羧酸反应得到标题化合物，为琥珀色胶。

MS (APCI+)267 [M+1]⁺。

¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃)δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.75 - 2.46 (m, 1H), 2.00 (s, 2H)。

实施例 11: 4-[5-((R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-噻吩-2-基]-*N,N*-二甲基-苯甲酰胺



a) 4-(5-溴-噻吩-2-基)-*N,N*-二甲基-苯甲酰胺

将 4-(*N,N*-二甲基氨基羰基)苯基硼酸(415 mg, 2.15 毫摩尔)、2-5-二溴噻吩(1.14 克, 4.73 毫摩尔)、碳酸铯(2.1 克, 6.45 毫摩尔)和四(三苯基膦)钯(240 mg, 0.22 毫摩尔)在乙二醇二甲基醚/水/乙醇(7: 3: 2, 20 ml)中混合。在圆底烧瓶中将该混合物在 80℃ 下加热过夜。冷却该混合物, 用水处理并用氯仿萃取(3 次)。合并有机层, 硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到油状的产物。该油状物经硅胶纯化, 使用 40% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液。得到淡黄色固体的化合物(59% 回收率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.95 (s, 6H); MS m/z : 311 (M+H) $^+$ 。

b) 5-(4-二甲基氨甲酰基-苯基)-噻吩-2-羧酸乙酯。

向装有乙醇(2 mL) 8 ml endeavor 反应管中加入 4-(5-溴-噻吩-2-基)-*N,N*-二甲基-苯甲酰胺(155 mg, 0.50 毫摩尔)、二氯化双三苯基膦钯 (18 mg, 0.025 毫摩尔)和三乙胺(119 mg, 1.18 毫摩尔)。然后向该溶液中充入 20 atm 的一氧化碳并加热到 100℃ 持续 24 小时。冷却该溶液, 滤过硅藻土, 用乙醇洗涤。减压浓缩所得母液, 得到油状物。该油状物经硅胶纯化, 使用 35% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液。得到淡黄色固体的化合物(84% 回收率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS m/z : 304 (M+H) $^+$ 。

c) 5-(4-二甲基氨甲酰基-苯基)-噻吩-2-羧酸锂

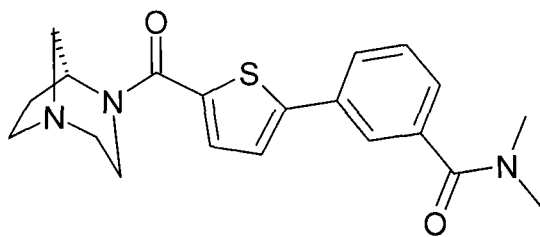
将 5-(4-二甲基氨甲酰基-苯基)-噻吩-2-羧酸乙酯溶解于四氢呋喃/甲醇/水(1: 1: 1, 6 ml)中并加入氢氧化锂(19 mg, 0.45 毫摩尔), 在室温下搅拌该溶液。减压蒸发该混合物, 得到呈白色固体的产物(100% 回收率)。MS m/z : 276 (M+H) $^+$ 。

d)将(5R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷(102 mg, 0.55毫摩尔)、5-(4-二甲基氨基甲酰基-苯基)-噻吩-2-羧酸锂(152 mg, 0.55毫摩尔)、2(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(177 mg, 0.55毫摩尔)、1-羟基苯并三唑(74 mg, 0.55毫摩尔)和二异丙基乙胺(223 mg, 1.72毫摩尔)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中并在室温下搅拌过夜。用1N氢氧化钠处理该溶液并用氯仿萃取(3次)。合并有机层, 硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到油状的产物。该物质经硅胶纯化, 使用5% 7 N氯化甲醇的氯仿溶液洗脱。得到呈棕黄色固体的标题化合物(22%回收率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 7.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.89 - 2.76 (m, 5H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 1.93 (s, 2H); MS m/z : 370 (M+H) $^+$ 。

按照实施例 11 类似的方式合成下列化合物。

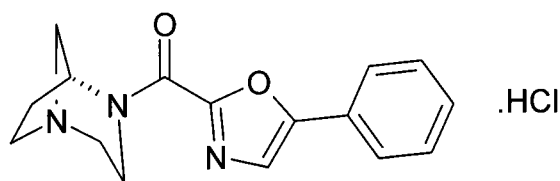
实施例 12: 3-[5-((R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-羧基)-噻吩-2-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺



按照类似于实施例 1 的方法, 得到呈棕黄色固体的标题化合物, 产率 22%。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.01 - 2.77 (m, 8H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H); MS m/z : 370 (M+H) $^+$ 。

实施例 13: (R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基-(5-苯基-噁唑-2-基)-甲酮盐酸盐

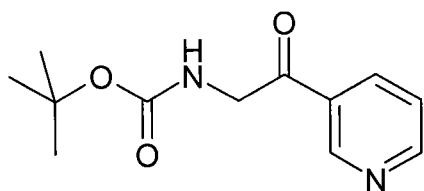


将 DMF (6 mL) 加入含有 5-苯基-咪唑-2-羧酸锂(232 mg, 1.19 mmol)、TBTU (369 mg, 1.15 mmol) 和 HOBt (155 mg, 1.15 mmol) 的反应烧瓶中。在另一瓶中，将(R)-1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐(200 mg, 1.08 mmol)和二异丙基乙胺(0.59 mL, 3.4 mmol)混合于 DMF (7 mL) 中，所得溶液加入所述反应烧瓶中。在室温下搅拌所得反应混合物过夜。然后该混合物在 EtOAc 和 1 N NaOH 之间进行分配。分层，用 EtOAc 萃取水层。合并有机萃取物，经 MgSO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。残留物经硅胶层析(100% CHCl₃ 至 3% MeOH (含有 7 N NH₃) 的 CHCl₃ 溶液)，得到无色粘性油，游离碱形式的产物。将该油溶解于 2 mL CHCl₃ 中，并加入 20 mL 乙醚。加入大约 0.5 mL 的 4 N HCl 的二氧杂环己烷溶液，通过真空过滤收集所得沉淀。得到 253 mg 标题化合物，为白色固体。

¹H-NMR: 300MHz, 室温, dms_o-d₆ δ 11.5 (br s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 5.88, 5.33 (2 br s, 1H); 5.02, 4.43 (2 m, 1H); 3.9 – 3.2 (m, 7H); 2.4 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)。 ¹H-NMR: 300MHz, 90 °C, dms_o-d₆ δ 7.78 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 5.6 (br m, 1H); 4.7 (br m, 1H); 3.8 – 3.2 (m, 7H); 2.46 (m, 1H); 2.25 (m, 1H)。 LC/MS (APcI): (M+H)⁺ = 284.1。

实施例 14: (R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4 基-(5-吡啶-3-基-咪唑-2-基)-甲酮二盐酸盐

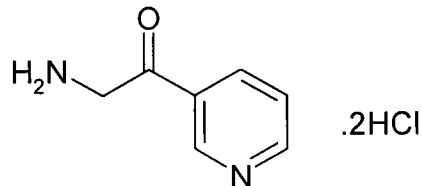
a)(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯



在 N₂、室温下，向 3-溴吡啶(1.21 mL, 12.6 mmol)的 15 mL 干燥 THF 溶液中加入异丙基氯化镁 (2 M 的 THF 溶液, 6.3 mL, 12.6 mmol)。45 分钟后，在另一个烧瓶中，在 N₂ 下将异丙基氯化镁(4.9 mL, 9.8 mmol)加入冷却 (-15 至 -10°C)的 N-(叔丁氧羰基)甘氨酸 N'-甲氧基-N'-甲基酰胺(2.18 g, 10.0 mmol)的 15 mL 干燥 THF 混合液中。在搅拌进行 Br-Mg 交换反应总共 1 小时之后，将所得混合物加入 Weinreb 酰胺阴离子溶液中。所有成分均加入之后，使该反应混合物升温至室温并搅拌过夜。然后将该混合物在 EtOAc 和水之间进行分配。分层，水层用 EtOAc 萃取。合并有机萃取物，经 MgSO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。残留物经硅胶层析(100% 己烷至 25% EtOAc/己烷梯度洗脱)，得到 1.57 g 白色固体的所需产物(66%)。

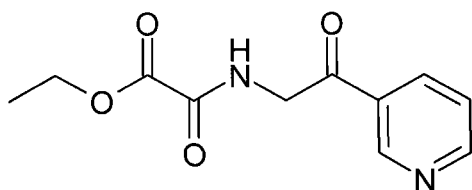
¹H-NMR: 300MHz, CDCl₃ δ 9.17 (m, 1H); 8.82 (m, 1H); 8.23 (m, 1H); 7.44 (m, 1H); 5.45 (br s, 1H); 4.66 (d, 2H); 1.48 (s, 9H)。

b)2-氨基-1-吡啶-3-基-乙酮二盐酸盐



向(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯的 MeOH (7 mL)溶液中加入 5-6N HCl 的 2-丙醇(7 mL)溶液。在 50°C 下加热该混合物 2 小时，然后真空浓缩并在高真空下干燥。得到定量产率的灰白色固体，其不用进一步纯化即被使用。

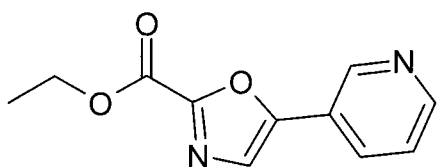
c)N-(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-乙二酸酰胺乙酯



向冷却(冰浴)的 2-氨基-1-吡啶-3-基-乙酮二盐酸盐(913 mg, 4.37 mmol)和氯氧代乙酸乙酯(0.54 mL, 4.8 mmol)在 15 mL CH₂Cl₂ 中的混合物中加入三乙胺(1.9 mL, 13.6 mmol)。所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将该混合物在 CH₂Cl₂ 和水之间进行分配。分层, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取。合并有机萃取物, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化(20% EtOAc 的己烷溶液至 80% EtOAc 的己烷溶液梯度洗脱)。

LC/MS (APcI): (M+H)⁺ = 237.1

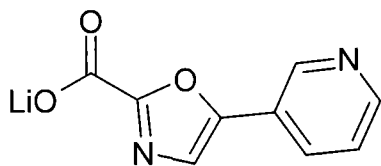
d)5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸乙酯



向冷却(冰浴)的 *N*-(2-氧-2-吡啶-3-基-乙基)-乙二酸酰胺乙酯(750 mg, 3.18 mmol)、三苯基膦(1.89 g, 7.21 mmol)和六氯乙烷(1.55 g, 6.55 mmol)在 30 mL CH₂Cl₂ 中的混合物中加入三乙胺(1.67 mL, 11.96 mmol)。搅拌该反应混合物 1 小时, 然后进行硅胶层析(EtOAc / 己烷梯度洗脱)。收集得到对应于所需噁唑的 700 mg 灰白色固体, 其中含有少量的三苯基氧化膦。

¹H-NMR: 300MHz, CDCl₃ δ 9.02 (s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 4.51 (quart, 2H); 1.47 (t, 3H)。LC/MS (APcI): (M+H)⁺ = 219.1。

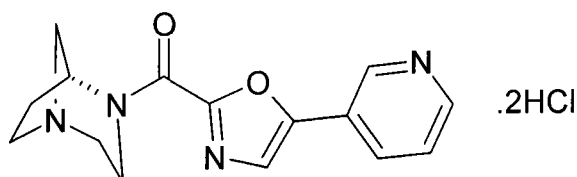
e)5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸锂



将 LiOH·H₂O (133 mg, 3.18 mmol)的 7 mL 水溶液加入搅拌的 5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸乙酯(700 mg, 3.18 mmol)的 7 mL THF 溶液中。加入 1 mL

MeOH, 并在室温下搅拌该混合物过夜。然后真空浓缩该反应混合物, 所得淡黄色固体用丙酮研制。除去丙酮后在高真空下干燥, 得到 530 mg 灰白色固体。

f)(R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4基-(5-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-甲酮二盐酸盐

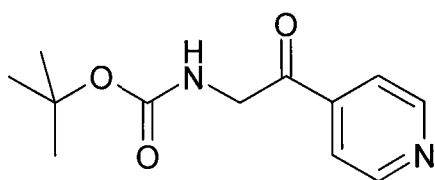


将 DMF (6 mL) 加入含有 5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸锂 (530 mg, 2.7 mmol)、TBTU (867 mg, 2.7 mmol) 和 HOBT (365 mg, 2.7 mmol) 的反应烧瓶中。在另一瓶中, 将 (R)-1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐 (500 mg, 2.7 mmol) 和二异丙基乙胺 (1.41 mL, 8.1 mmol) 混合于 DMF (7 mL) 中得到溶液, 将该溶液加入所述反应烧瓶中。在室温下搅拌所得反应混合物过夜, 然后真空浓缩。残留物经硅胶层析 (100% CHCl₃ 至 3% MeOH (含有 7 N NH₃) 的 CHCl₃ 溶液), 得到无色粘性油, 游离碱形式的产物。将该油溶解于 2 mL CHCl₃ 中, 并加入 20 mL 乙醚。加入大约 2 mL 的 4 N HCl 的二氧杂环己烷溶液, 通过真空过滤收集所得沉淀。得到 495 mg 标题化合物, 为白色吸湿固体。

¹H-NMR: 300MHz, 室温, dmsO-d₆ δ 11.0 (br s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.64 (m, 1H); 5.83, 5.34 (2 br s, 1H); 4.97, 4.42 (2 m, 1H); 4.0 – 3.2 (m, 7H); 2.4 (m, 1H), 2.24 (m, 1H)。LC/MS (APCI): (M+H)⁺ = 285.2。

实施例 15: (R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4基-(5-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-甲酮

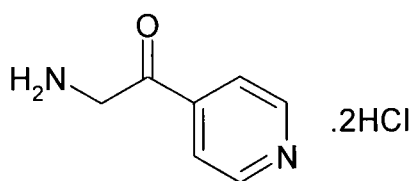
a)(2-氧代-2-吡啶-4-基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯



用 65 mL 的 5% Na_2CO_3 溶液处理 4-溴吡啶盐酸盐(2.45 g, 12.6 mmol)并用 30 mL Et_2O 萃取两次。醚性萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。残留物立即溶解于干燥 THF 中并在室温、 N_2 下加入异丙基氯化镁(2 M 的 THF 溶液, 6.3 mL, 12.6 mmol)。45 分钟后, 在另一个烧瓶中, 在 N_2 下将异丙基氯化镁(4.9 mL, 9.8 mmol)加入冷却(-15 至 -10 $^\circ\text{C}$)的 N-(叔丁氧羰基)甘氨酸 *N'*-甲氧基-*N'*-甲基酰胺(2.18 g, 10.0 mmol)的 15 mL 干燥 THF 混合液中。在搅拌进行 Br-Mg 交换反应总共 1 小时之后, 将所得混合物加入 Weinreb 酰胺阴离子溶液中。所有成分均加入之后, 使该反应混合物升温至室温并搅拌过夜。然后将该混合物在 EtOAc 和水之间进行分配。分层, 水层用 EtOAc 萃取。合并有机萃取物, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物经硅胶层析(100% 己烷至 30% EtOAc/己烷梯度洗脱), 得到 1.2 g 琥珀色固体的所需产物。

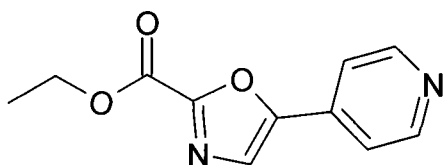
$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, CDCl_3 δ 8.67 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.5 (m, 1H); 5.36 (br s, 1H); 4.88 (d, 2H); 1.48 (s, 9H)。

b)2-氨基-1-吡啶-4-基-乙酮二盐酸盐



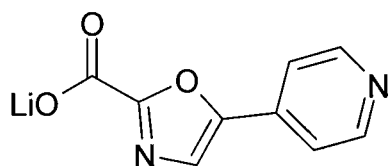
向(2-氧代-2-吡啶-4-基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯的 MeOH (7 mL)溶液中加入 5-6N HCl 的 2-丙醇(7 mL)溶液。在 50 $^\circ\text{C}$ 下加热该混合物 2 小时, 然后真空浓缩并在高真空下干燥。得到定量产率的灰白色固体, 其不用进一步纯化即被使用。

c)5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸乙酯



向冷却的(冰浴)2-氨基-1-吡啶-3-基-乙酮二盐酸盐(5.08 mmol)和氯氧代乙酸乙酯(0.62 mL, 5.5 mmol)在 20 mL CH_2Cl_2 中的混合物中加入三乙胺(2.26 mL, 16.25 mmol)。所得反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将该混合物在 CH_2Cl_2 和水之间进行分配。分层, 水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机萃取物, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。观测到在产物混合物中为主要成分的相应的环化噁唑, LC/MS (APcI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 219.1$ 。还观测到对应于未环化酰胺的小峰($(\text{M}+\text{H})^+ = 237.1$)。该混合物经硅胶层析 (100% 己烷至 35% EtOAc 的己烷溶液梯度洗脱), 得到 142 mg 噁唑产物(13%)。

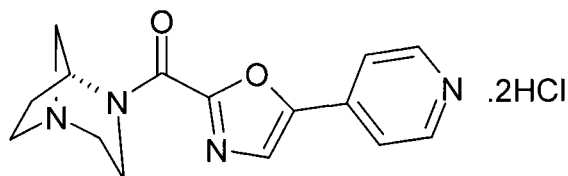
d)5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸锂



将 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30 mg, 0.17 mmol) 的 3 mL 水溶液加入搅拌的 5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸乙酯(140 mg, 0.64 mmol)的 3 mL THF 溶液中。加入 0.5 mL MeOH, 并在室温下搅拌该混合物过夜。然后真空浓缩该反应混合物, 所得淡黄色固体用丙酮研制。除去丙酮后在高真空下干燥, 得到定量产率的灰白色固体。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$ δ 8.62 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.64 (d, 2H)。
LC/MS (APcI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 191.1$ 。

e)(R)-1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4基-(5-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-甲酮二盐酸盐



将 DMF (3 mL) 加入到含有 5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸锂(60 mg, 0.3 mmol)、TBTU (87 mg, 0.27 mmol) 和 HOBt (36 mg, 0.27 mmol) 的反应烧瓶中。在另一瓶中, 将(R)-1,4-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐(50 mg, 0.27 mmol) 和二异丙基乙胺(0.16 mL, 0.9 mmol) 混合于 DMF (2 mL) 中得到溶液, 将该溶液加入所述反应烧瓶中。在室温下搅拌所得反应混合物过夜, 然后真空浓缩。残留物经硅胶层析(100% CHCl₃ 至 4% MeOH (含有 7 N NH₃) 的 CHCl₃ 溶液), 得到无色粘性油, 游离碱形式的产物。将该油溶解于 1 mL CHCl₃ 中, 并加入 10 mL 乙醚。加入大约 0.5 mL 的 4 N HCl 的二氧杂环己烷溶液, 通过真空过滤收集所得沉淀。得到 14 mg 标题化合物, 为白色吸湿固体。

¹H-NMR: 300MHz, 室温, dms_o-d₆ δ 11.38 (br s, 1H); 8.87 (d, 2H); 8.44 (s, 1H); 8.05 (d, 2H); 5.76, 5.33 (2 br s, 1H); 4.93, 4.43 (2 m, 1H); 4.0 – 3.2 (m, 7H); 2.4 (m, 1H), 2.24 (m, 1H)。LC/MS (APCI): (M+H)⁺ = 285.1。