

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03813901.4

[51] Int. Cl.

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1325501C

[22] 申请日 2003.4.15 [21] 申请号 03813901.4

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 18 [33] SE [31] 0201185 - 6

[32] 2002. 12. 4 [33] SE [31] 0203606 - 9

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000615 2003. 4. 15

[87] 国际公布 WO2003/087104 英 2003. 10. 23

[85] 进入国家阶段日期 2004. 12. 14

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 H · - F · 常 E · 菲利普斯

[56] 参考文献

WO0042044A 2000. 7. 20

CN1270592A 2000. 10. 18

审查员 潘 剑

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 赵苏林

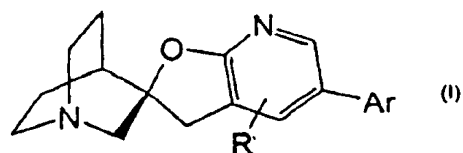
权利要求书 3 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

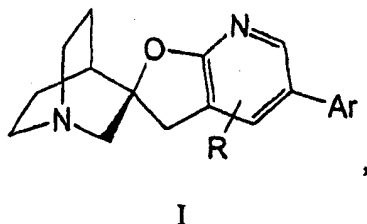
杂环化合物

[57] 摘要

式 I 化合物及其药学上可接受的盐, 其中 Ar 和 R 如在说明书中所定义; 包含这些化合物的药物组合物; 这些化合物和组合物在治疗中的应用。



1. 一种式 I 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

Ar 或者是单环五元杂环或者是双环苯并稠合的五元杂环, 后者通过其五元环连接, 所述五元环含有作为该五元环的一部分的一个环氮原子以及含有或者一个环氧原子或者一个环硫原子, 所述单环或稠合的双环杂环上可被 0、1 或 2 个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氧合烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-CO_2R^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_nNR^1R^2$ 的取代基取代;

n 为 0、1 或 2;

R^1 和 R^2 在每次出现时独立选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R 是选自氢, C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氧合烷基或卤素的取代基。

2. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

Ar 是含有一个环氮原子以及含有或者一个环氧原子或者一个环硫原子, 并含有 0 或 1 个选自甲基、乙基或卤素的取代基的五元杂环, 且

R 是氢。

3. 一种权利要求 1 的化合物, 它选自:

(2'R)-5'-(噻唑-5-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡

啉];

(2'R)-5'-(2-甲基噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(苯并噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(苯并噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]。

4. 一种药物组合物，它包含权利要求1的化合物和药学上可接受的稀释剂或载体。

5. 权利要求4的药物组合物，它用于治疗或预防其中 α_7 烟碱型受体的激活是有益的人类疾病或病症。

6. 权利要求4的药物组合物，它用于治疗或预防精神病或智力损伤疾病。

7. 权利要求4的药物组合物，它用于治疗或预防阿尔茨海默氏病、学习障碍、认知障碍、注意力分散、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁交替发作症、帕金森氏病、Huntington氏病、Tourette氏综合征、其中胆碱能突触缺失的神经变性性疾病、飞行时差反应、吸烟戒断症状、尼古丁成瘾包括因接触含尼古丁的产品所致的成瘾、癖、疼痛，以及溃疡性结肠炎。

8. 权利要求1的化合物在制备用于治疗或预防其中 α_7 烟碱型受体的激活是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

9. 权利要求1的化合物在制备用于治疗或预防精神病或智力损伤疾病的药物中的用途。

10. 权利要求9的用途，其中所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病、学习障碍、认知障碍、注意力分散、记忆力丧失、注意力不集中的过

度反应症。

11. 权利要求 9 的用途，其中所述疾病是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁交替发作症。

12. 权利要求 9 的用途，其中所述疾病是帕金森氏病、Huntington 氏病、Tourette 氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病。

13. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防以下疾病的药物中的用途：飞行时差反应、吸烟戒断症状、尼古丁成瘾包括因接触含尼古丁的产品所致的成瘾、癖、疼痛和溃疡性结肠炎。

14. 权利要求 1 的化合物，其中所述一个或多个原子是所述元素的放射性同位素。

15. 权利要求 14 的化合物，其中所述放射性同位素为氚。

16. 权利要求 15 的化合物在用于发现能与 α_1 烟碱型乙酰胆碱受体结合并经激动作用、部分激动作用或拮抗作用调节其活性的新的药用化合物的筛选中的用途。

杂环化合物

技术领域

本发明涉及新的螺氮杂双环杂环胺(spiroazabicyclic heterocyclic amines)或其药学上可接受的盐、它们的制备方法、包含它们的药用组合物及它们在治疗中的用途。

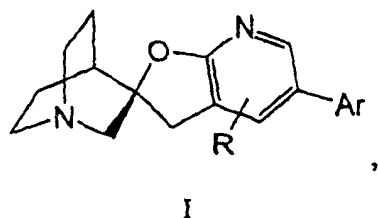
发明背景

McDonald 等(1995)在“烟碱型乙酰胆碱受体：分子生物学、化学和药理学”，Annual Reports in Medicinal Chemistry (药物化学年报)，第5章，30卷，41-50页，Academic Press Inc., San Diego, CA 和 Williams 等(1994)在“神经烟碱性乙酰胆碱受体”，Drug News & Perspectives, 第7卷，205-223页中，对能与烟碱型乙酰胆碱受体结合的化合物在治疗与胆碱能功能低下相关的一系列疾病如阿尔茨海默氏病、认知力和注意力失常、焦虑症、抑郁症、吸烟戒断症状、神经保护、精神分裂症、痛觉缺失、Tourette 氏综合征，以及帕金森氏病中的应用进行了讨论。

发明详述

本发明包含作为烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR's)强效配体的化合物。

本发明的化合物是式 I 化合物及其药学上可接受的盐：



其中

Ar 是单环五元杂环或双环苯并稠合的五元杂环, 后者通过其五元环连接于母体, 该五元环含有作为五元环的一部分的一个环氮原子, 以及或者一个环氧原子或一个环硫原子, 所述单环或稠合双环杂环上可被 0、1 或 2 个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氧合烷基(oxygenated alkyl)、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-CO_2R^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_nNR^1R^2$;

n 为 0、1 或 2;

R^1 和 R^2 在每次出现时独立选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R 是选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氧合烷基或卤素的取代基。

本发明的特别化合物为那些化合物, 其中 R 是氢, Ar 是含有一个环氮原子和含有一个环氧原子或一个环硫原子且含有 0 或 1 个选自甲基、乙基或卤素的取代基的五元杂环。

本发明的其它的特别化合物为那些化合物, 其中 R 是氢, Ar 是九元稠合双环杂环, 该双环杂环含有一个环氮原子和含有一个环氧原子或一个环硫原子, 且含有 0 或 1 个选自甲基、乙基或卤素的取代基。

本发明的具体化合物包括:

(2'R)-5'-(噻唑-5-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(2-甲基噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(苯并噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(噁唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(苯并噁唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]。

本发明的其它的具体化合物包括:

(2'R)-5'-(2-三氟甲基噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(2-甲基噻唑-5-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶];

(2'R)-5'-(2-三氟甲基噻唑-5-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物、它们在治疗中的用途以及包含这些化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物, 其中一个或多个原子用相同元素的放射性同位素进行标记。本发明在该方面的一个优选方案是对式 I 的化合物进行氚标记。

本发明的一个特别方面涉及式 I 化合物治疗通过烟碱型乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。本发明的一个更特别的方面涉及式 I 化合物治疗通过 $\alpha 7$ 烟碱型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一种包含如上所述的化合物和药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物。

本发明的另一方面涉及用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱型受体的激活是有益的人类疾病或病症的上述药用组合物。

本发明的另一方面涉及用于治疗或预防精神病或智力损伤疾病的上述药用组合物。

本发明的另一方面涉及用于治疗或预防如下疾病的上述药用组

合物：阿尔茨海默氏病、学习障碍、认知障碍、注意力分散、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或燥狂抑郁交替发作症、帕金森氏病、Huntington 氏病、Tourette 氏综合征、神经变性性疾病(其中胆碱能突触缺失)、飞行时差反应(jetlag)、吸烟戒断症状、尼古丁成瘾(包括因接触含尼古丁的产品所致的成瘾)、癖、疼痛以及溃疡性结肠炎。

本发明的另一方面涉及如上所述的化合物在制备用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱型受体的激活是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及如上所述的化合物在制备用于治疗或预防精神病或智力损伤疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及上述用途，其中所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病、学习障碍、认知障碍、注意力分散、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症。

本发明的另一方面涉及上述用途，其中所述疾病是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或燥狂抑郁交替发作症。

本发明的另一方面涉及上述用途，其中所述疾病是帕金森氏病、Huntington 氏病、Tourette 氏综合征或神经变性性疾病(其中胆碱能突触缺失)。

本发明的另一方面涉及如上所述的化合物在制备用于治疗或预防飞行时差反应、吸烟戒断症状、尼古丁成瘾(包括因接触含尼古丁的产品所致的成瘾)、癖(craving)、疼痛以及溃疡性结肠炎的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防用于其中 $\alpha 7$ 烟碱型受体的激活能产生有益效果的人类疾病或病症的方法，该方法包括给予治疗有效量的如上所述的化合物。

本发明的另一方面涉及治疗或预防精神病或智力损伤疾病的一种方法，该方法包括给予治疗有效量的如上所述的化合物。

本发明的另一方面涉及上述方法，其中所述疾病是阿尔茨海默氏病、学习障碍、认知障碍、注意力分散、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症。

本发明的另一方面涉及上述方法，其中所述疾病是帕金森氏病、Huntington 氏病、Tourette 氏综合征或神经变性性疾病(其中胆碱能突触缺失)。

本发明的另一方面涉及上述方法，其中所述疾病是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁交替发作症。

本发明的另一方面涉及一种用于治疗或预防飞行时差反应、吸烟戒断症状、尼古丁成瘾、癖、疼痛以及溃疡性结肠炎的方法，该方法包括给予治疗有效量的如上所述的化合物。

本发明的又一方面涉及用于在哺乳动物(特别是人)中治疗或预防如下所例举的由于烟碱型乙酰胆碱受体神经传递功能障碍所引发的疾病或病症的药用组合物，该组合物包含能有效预防或治疗这些疾病或病症的一定量的式 I 化合物、其对映体或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的惰性载体。

对上述应用，给予的剂量当然应随所用化合物、给药方式以及所要求的治疗目的的改变而改变。但通常情况下，以日剂量约 0.1-20 毫克/每千克动物体重给予本发明化合物时，可达满意效果。这样的剂量可以以每天 1-4 次的分剂量给药或者以持续释放的形式给药。对于人，总的日剂量范围是从 5 毫克到 1400 毫克，更优选 10 毫克到 100 毫克，适于口服的单位剂型包含 2 毫克到 1400 毫克的所述化合物和与之混合的固体或液体药用载体或稀释剂。

式 I 化合物或其对映体及其药学上可接受的盐可以以本身的形式应用或以其适当的经肠道或非肠道给予的药物制剂形式应用。本发明的另外一方面提供一种药用组合物，其包括重量比优选为少于 80%，更优选为少于 50% 的本发明化合物，以及与之混合的药学上可接受的惰性稀释剂或载体。

稀释液或载体的实例如下：

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

本发明也提供制备含有混合所述组分的药用组合物的方法。

本发明的再一方面涉及本发明化合物、其对映体或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防一种下述疾病或病症的药物中的用途；还涉及治疗或预防一种上述疾病或病症的方法，该方法包含给予患者治疗有效量的本发明化合物、或其对映异构体或其药学上可接受的盐。

本发明化合物是烟碱型乙酰胆碱受体的激动剂。虽然并不只局限于理论，但可以相信， $\alpha 7nAChR$ (烟碱型乙酰胆碱受体)亚型的激动剂对治疗或预防精神失常和智力损伤疾病应是有用的，且较能单独或同时激动 $\alpha 4nAChR$ 亚型的激动剂更有优势。因此优选时 $\alpha 7nAChR$ 亚型具有选择性的。本发明化合物指明是作为药物，特别是用在治疗或预防精神失常和智力损伤方面的药物。精神失常的实例包括精神分裂症、躁狂和躁狂抑郁症以及焦虑症。智力损伤病症的实例包括阿尔茨海默氏病、学习障碍、认知障碍、注意力分散、记忆力丧失以及注意力不集中的过度反应症。本发明化合物也用作止痛剂，用于治疗疼痛(包括慢性疼痛)以及用于治疗或预防帕金森氏病、Huntington氏病、Tourette氏综合征以及神经变性疾病(其中胆碱能突触缺失)。所述化合物还适用于治疗或预防飞行时差反应，用于吸烟戒断症状、癖，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致的成瘾)。

还相信本发明化合物对治疗和预防溃疡性结肠炎是有效的。

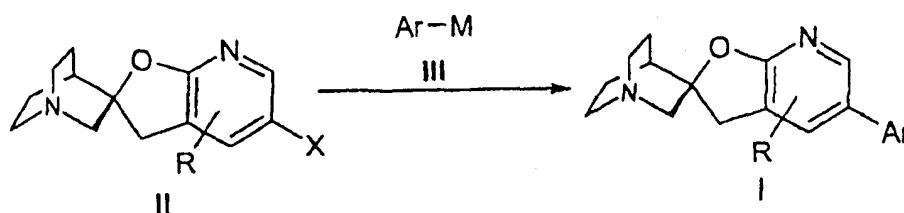
本发明所用术语“ C_{1-4} 烷基”是指直链、支链或环状 C_{1-4} 烷基基团。

本发明所用术语“C₁₋₄ 卤代烷基”是指由 1, 2 或 3 个卤原子取代的 C₁₋₄ 烷基基团。

本发明所用术语“C₁₋₄ 氧合烷基”是指 C₁₋₄ 羟基烷基或 C₁₋₄ 烷氧基烷基基团。

制备方法

可用于合成式 I 化合物的方法包括流程 I 中概述的方法。除特别指明外，流程 I 中的 Ar 和 R 均如上述对式 I 的定义。



流程 I

在合适的有机金属催化剂和溶剂的存在下，通过使其中 X 表示卤素或 OSO₂CF₃ 取代基的式 II 化合物与合适的式 III 有机金属化合物反应，可制备式 I 化合物。合适的式 III 化合物包括硼酸(其中 M 表示 B(OH)₂)、硼酸酯(其中 M 表示 B(OY)₂，其中 Y 表示合适的链烷基或环烷基或芳基)和有机锡化合物(其中 M 表示合适的三烷基甲锡烷基，如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基)。合适的有机金属催化剂包括钯(0)复合物，如四(三苯膦)钯(0)或三(二亚苄基丙酮(dibenzylideneacetone))二钯(0)和合适的三芳基膦或三芳基胂(triarylsarsine)配体的组合，如三苯膦，三(邻-甲苯基)膦或三苯基胂。合适的溶剂包括惰性醚溶剂，如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、醇如乙醇，或它们的混合物。如果式 III 化合物是硼酸，除其它试剂外，还优选在适合的碱存在下。合适的碱包括碳酸钠、碳酸铯以及氢氧化钡。反应在 0-120℃，优选在 60-120℃ 下进行。

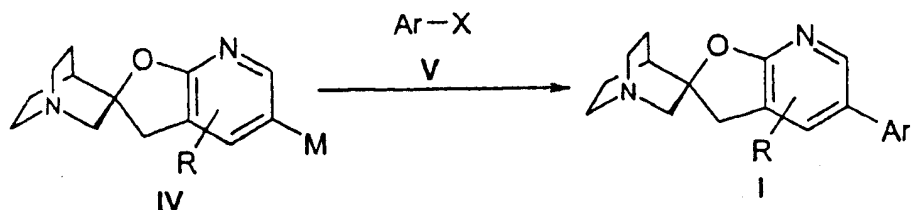
X 表示卤原子的某些式 II 化合物可由 X 表示氢的式 II 化合物在合适的有机溶剂中与合适的卤化剂反应制备而得。合适的卤化剂包

括溴。合适的溶剂包括乙酸。反应优选在 0-50℃，最优选在 0-25℃ 下进行。式 II 化合物可通过专利 WO99/03859 中所述方法进行制备。

X 表示 OSO_2CF_3 的式 II 化合物可通过在碱的存在下，在合适的溶剂中，由 X 表示 OH 的式 II 化合物与三氟甲磺酸酐或其它三氟甲磺酰化试剂反应制备。合适的碱包括吡啶和 2,6-二叔丁基吡啶。反应优选在 -78 至 120℃，最优选在 -78 至 0℃ 下进行。

式 III 化合物可经商业购得，在合成有机化学的文献中对其有描述，或可采用合成有机化学领域技术人员熟知的方法来制备。例如 M 表示 $\text{B}(\text{OH})_2$ 的式 III 化合物可由合适的含有氢或卤基的芳族化合物转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物，接着与硼酸三烷基酯反应，之后将得到的硼酸酯水解制备而得。类似地，可将含有氢或卤基的合适的芳族化合物通过转化成相应的芳基锂或芳基镁化合物，接着与适宜的三烷基甲锡烷基卤化物反应，可制备其中 M 表示三烷基甲锡烷基的式 III 化合物。所述芳基锂或芳基镁化合物的形成在合适的惰性溶剂，如四氢呋喃中进行。另外，含有卤素或 OSO_2CF_3 的合适的芳族化合物可通过与双(频哪氧基硼) (bis(pinacolato)diboron) 和有机金属催化剂反应，之后对得到的硼酸酯进行水解，也可转化为 M 表示 $\text{B}(\text{OH})_2$ 的式 III 化合物，或者通过在合适的有机金属催化剂存在下，与适宜的二(三烷基锡)反应，制备其中 M 表示三烷基甲锡烷基的式 III 化合物。所述反应在合适的惰性溶剂(如四氢呋喃)和合适的有机金属催化剂(如四(三苯基膦))中进行。反应在约 0-150℃，优选在约 20-100℃ 下进行。进行这种转化的典型方法参见：例如： *Organic Syntheses*, 1963, Coll. Vol. 4, 68; *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508.

式 I 化合物的一种可供选择的合成路线概述于流程 2 中。除特别指明外，流程 2 中 Ar、R、M 和 X 均同上述流程 1 中的定义，即 Ar 和 R 如式 I 中所定义。流程 2 中所述的进行制备的条件与流程 I 中所述的制备相应的 M 和 X 基团的化合物的条件类似。



流程 2

M 表示 $B(OH)_2$ 的式 IV 化合物可由 X 表示卤素的式 II 化合物经转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物，接着与硼酸三烷基酯反应，之后将生成的硼酸酯水解制备而得。类似地，M 表示 SnR^3_3 (其中 R^3 表示 C_1 - C_6 烷基基团) 的式 IV 化合物可由 X 为卤素的式 II 化合物经转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物，接着与适当的三烷基甲锡烷基卤化物反应制备而得。所述芳基锂或芳基镁化合物的形成在合适的惰性溶剂(如四氢呋喃)中进行。作为选择，M 表示 $B(OH)_2$ 的式 IV 化合物也可由 X 表示卤素或 OSO_2CF_3 的式 II 化合物与双(频哪氧基硼)和有机金属催化剂反应，之后对生成的硼酸酯进行水解制备而得，而 M 表示 SnR^3_3 (其中 R^3 表示 C_1 - C_6 烷基基团) 的式 IV 化合物也可由 X 表示卤素或 OSO_2CF_3 的式 II 化合物与适当的二(三烷基锡) $R^3_3SnSnR^3_3$ 在合适的有机金属催化剂存在下反应制备而得。该反应在合适的惰性溶剂(如四氢呋喃)和合适的有机金属催化剂(如四(三苯基磷))中进行。反应在约 0 - $150^\circ C$ ，优选约 20 - $100^\circ C$ 的温度下进行。进行这种转化的典型方法参见：例如 *Organic Syntheses*, 1963, Coll. Vol. 4, 68; *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508。

本领域技术人员应该理解，本发明化合物中的某些任选的芳族取代基可通过应用芳香取代反应，或利用功能团的转化以改变现有的取代基，或两种方法相结合来引入。这类反应或者在上述的过程之前进行，或是紧随其后进行，这些反应作为本发明方法的一部分被包括在内。用于这些方法的试剂和反应条件在本领域中是熟知的。可以采用的这些方法的典型实例包括(但不限于)：芳环的亲电官能化反应，如经硝化、卤化或酰化反应；硝基向氨基的转化反应，如经还原反应，例如通过催化氢化反应；氨基或羟基的酰基化、烷基化

和磺酰化反应；氨基被另一官能团取代的反应，即通过将氨基转化成中间产物重氮盐，接着该重氮盐发生亲核或自由基取代反应；卤素通过例如亲核取代或有机金属催化的取代反应被另一官能团取代的反应。

必要时，可用 Greene 和 Wuts 编写的权威课本“有机合成中的保护基团”，(“Protecting groups in Organic Synthesis”)第三版(1999)中所述的保护基团，将羟基、氨基或其它反应性基团进行保护。

除特别指明外，上述反应通常在约一到三个大气压下进行，优选在常压下(约一个大气压)进行。

除特别指明外，上述反应在惰性气氛中进行，优选在氮气中进行。

可用标准技术将本发明化合物和中间体从它们的反应混合物中分离出来。

可以提及的式 I 化合物与酸加成盐包括无机酸盐，如盐酸盐和氢溴酸盐；与有机酸形成的盐，如甲酸盐、醋酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐和延胡索酸盐。式 I 化合物的酸加成盐可经其游离碱或盐、对映体或被保护的衍生物与一个或多个当量的适当的酸反应形成。该反应可在其中所述盐不溶的溶剂或介质中进行，或在其中所述盐可溶的溶剂中进行，如水、二噁烷、乙醇、四氢呋喃或乙醚，或这些溶剂的混合物，这些溶剂可经真空干燥或冷冻干燥被除去。该反应可能是一种复分解过程，或可在离子交换树脂上进行。

式 I 和 IV 化合物存在互变异构或对映体形式，所有这些形式都包括在本发明范围里。可采用常规技术，例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评价。

试验 A - 检测对 $\alpha 7$ nAChR 亚型的亲和力

$[^{125}\text{I}]$ - α -银环蛇毒素(BTX)对大鼠海马趾膜的结合试验。将大鼠海马趾在 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; 氯化镁 1; 氯化钠 120; 氯化钾 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。将膜物质(30-80 μg)与 5nM 的 $[^{125}\text{I}]$ α -BTX、1 毫克/毫升 BSA(牛血清白蛋白)、测试药物以及 2mM 的氯化钙或 0.5mM 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 型)上过滤并洗涤四次。用 1% BSA/0.01% PEI (聚 1,2-亚乙基亚胺)的水溶液预处理滤器三小时, 该滤器的低滤器空白值(每分钟总量的 0.07%)非常关键。用 100 μM 的(-)-烟碱作用表示非特异性结合, 而特异性结合通常为 75%。

试验 B - 检测对 $\alpha 4$ nAChR 亚型的亲和力

$[^3\text{H}]$ -(-)烟碱的结合。应用 Martino-Barrows 和 Kellar(Mol Pharm(1987)31:169-174)中实验程序的改进方法, 按 $[^{125}\text{I}]$ α -BTX 结合试验中所述, 将大鼠的脑(皮层和海马)匀浆, 12000g 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。4 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 20 分钟后, 将约 0.5mg 的膜物质与 3nM $[^3\text{H}]$ -(-)烟碱、测试药物、1 μM 阿托品以及 2mM 的氯化钙或 0.5mM 的 EGTA 一起于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 1 小时, 然后用 Brandel 细胞收集器在 Whatman 玻璃纤维过滤器(C 型, 用 0.5% 的 PEI 预处理 1 小时)上过滤。用 100 μM 的(-)-碳酰胆碱作用表示非特异性结合, 特异性结合通常为 84%。

试验 A 和 B 的结合数据分析

IC₅₀值和伪 Hill 系数(nH)用非线性曲线-拟合程序 ALLFIT(DeLean A, Munson P J 和 Rodbard D(1997) Am.J. Physiol.,235:E97-E102)计算。用非线性回归方程 ENZFITTER(Leatherbarrow,R.J.(1987)), 将饱和曲线(Saturation curves)拟合至单位点模型(one site model)中, 得到 [¹²⁵I]-α-BTX 和 [³H]-(-)烟碱型配体的 KD 值, 分别为 1.67 和 1.70nM。Ki 值用一般的 Cheng-Prusoff 方程评价:

$$Ki-[IC_{50}]/((2+([配体]/KD))^n)^{1/n-1}$$

其中, 当 nH<1.5 时, n 值=1; nH≥1.5 时, n 值=2。样品测试采用一式三份进行, 典型偏差为 ±5%。Ki 值用 6 个或更多个药物的浓度来测定。本发明的化合物在试验 A 或在试验 B 中的结合亲和力(Ki)小于 1000nM, 表明这些化合物有望具有有益的治疗活性。

本发明化合物可能有毒性较低、药效好、作用时间长、活性范围广、更强效、副作用较小、易被吸收或其他有益的药理学性质等优点。

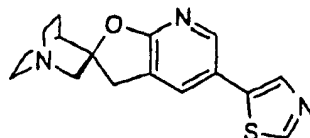
实施例

市售购得的试剂不经进一步纯化而直接使用。正丁基锂作为在正己烷中的溶液使用。质谱的记录使用采用 HP-1100HPLC 和采用 APCI 为离子化技术的 Micromass LCZ 质谱仪的 HPLC-MS 系统进行, 并以作为母分子离子峰的 m/z (质荷比)报告。室温指 20-25℃。5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和其它前体化合物的制备采用国际专利申请 WO 99/03859 中所述方法进行。实施例化合物的放射性标记形式对发现新药化合物的筛选工作是有用的, 所述新药化合物可结合在 α7 烟碱乙酰胆碱受体上, 经激动、部分激动或拮抗作用调节受体活性。通过加入放射性标记的起始原料或是, 就氚标记而言, 用已知方法将氢换成氚, 来合成这些放射性标记化合物。已知的方法包括(1): 亲电卤化反应后, 在氚源存在下进行卤素还原反应, 例如, 通过在钨催化剂存在下, 用氚气进行氢

化反应；(2)在氩气和合适的有机金属催化剂(如钯)存在下，用氩交换氢。

实施例 1

(2'R)-5'-(噻唑-5-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]



(a) 5-三正丁基甲锡烷基噻唑

在通氩气，-78℃搅拌下，将正丁基锂(1.6M, 4.95mL, 7.88mmol)加入到 2-三甲基甲硅烷基噻唑(826mg, 5.25mmol)的无水乙醚(45ml)溶液中。20 分钟后，加入三正丁基甲锡烷基氯(2.57g, 7.88mmol)，然后将溶液温热至室温，再搅拌一小时。将混合液用 1N 的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，然后蒸发溶剂，得到棕色油状残留物。将 2-三甲基甲硅烷基-5-三正丁基甲锡烷基-噻唑残留物通过一中性氧化铝柱，用氨制甲醇的氯仿梯度液洗脱，得到黄色油状的副标题化合物(1.5g)。

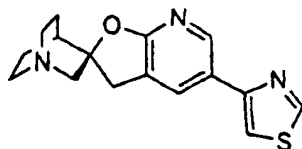
(b) (2'R)-5'-(噻唑-5-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

将(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶](89mg, 0.3mmol)、5-三正丁基甲锡烷基噻唑(390mg, 1.05mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(36mg, 0.03mmol)溶解于甲苯(6mL)中，并在通氩气下密封。混合物在通氩气及 135℃条件下，微波加热并搅拌 8 分钟。将混合物通过硅藻土过滤。滤液用氯仿稀释，氯仿层溶液用饱和碳酸氢钠洗涤，经硫酸镁干燥，然后过滤，蒸发。用快速色谱法纯化，用氨制甲醇的氯仿梯度液洗脱，再用反相 HPLC, Waters Novapak-HR C₁₈ 柱，0-65%的乙腈/水(每种溶剂含有 0.1%的三氟乙酸作为缓冲液)

梯度液作为洗脱剂，纯化化合物。蒸发包含产物的收集液，使残留物溶解在甲醇里，然后加入过量的 1N 的盐酸，蒸发溶剂得到标题化合物的二盐酸盐(79mg)，为无色固体； m/e 300 (MH^+)。

实施例 2

(2'R)-5'-(噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

(a) 4-三正丁基甲锡烷基噻唑

于-78℃、氮气下，将正丁基锂(1.6M, 3.1mL, 4.94mmol)加入到2,4-二溴噻唑(1g, 4.12mmol)的搅拌的无水乙醚(25ml)溶液中。15分钟后，加入氯代三甲基硅烷(493mg, 4.53mmol)，然后将溶液温热至室温，再搅拌1小时。将混合物用1N的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，然后蒸发溶剂，得到棕色油状残留物(905mg)。将残留物蒸馏纯化，得到浅黄色油状物4-溴-2-三甲基甲硅烷基噻唑(650mg)。在氮气条件下，将4-溴-2-三甲基甲硅烷基噻唑(340mg, 1.44mmol)溶解在无水乙醚(15mL)中，在-78℃下搅拌得到的溶液。加入正丁基锂(1.5M, 1.4mL, 2.16mmol)，于-78℃搅拌得到的溶液30分钟，再加入三正丁基甲锡烷基氯(703mg, 2.16mmol)，然后将溶液温热至室温，再搅拌1小时。将混合物用1N的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，然后蒸发溶剂，得到棕色油状残留物。将2-三甲基甲硅烷基-4-三正丁基甲锡烷基噻唑的残留物通过一中性氧化铝柱，用氨制甲醇的氯仿梯度液洗脱，得到黄色的油状副标题化合物4-三正丁基甲锡烷基噻唑(330mg)。

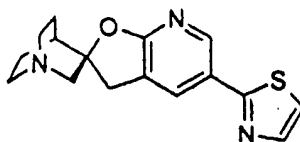
(b) (2'R)-5'-(噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

采用与实施例1的制备所述方法类似的方法，从(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和4-三正丁基甲锡烷基噻唑制备标题化合物。分离为二盐酸盐形式的标题化合物，其

为无色固体; m/e 300 (MH^+).

实施例 3

(2'R)-5'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

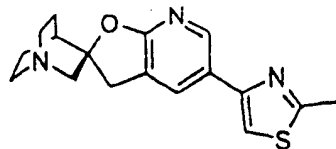


(a) 2-三正丁基甲锡烷基噻唑

于 -78°C 、氮气下,将正丁基锂(1.6M, 5.3mL, 8.37mmol)加入到噻唑(450mg, 5.23mmol)的搅拌的无水乙醚(30ml)溶液中。30 分钟后,加入三正丁基甲锡烷基氯(2.73g, 8.37mmol),然后将溶液温热至室温,再搅拌 1 小时。将混合物用 1N 的氢氧化钠猝灭并洗涤,经硫酸镁干燥,然后蒸发溶剂,得到副标题化合物,为棕色油状残留物(2.0g)。该残留物在下一步使用时不再纯化。

(b) (2'R)-5'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

采用与实施例 1 的制备所述方法类似的方法,从(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和 2-三正丁基甲锡烷基噻唑制备标题化合物。分离为二盐酸盐形式的标题化合物,该盐是无色固体; m/e 300 (MH^+).

实施例 4(2'R)-5'-(2-甲基噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶](a) 2-甲基-4-三乙基甲锡烷基-噻唑

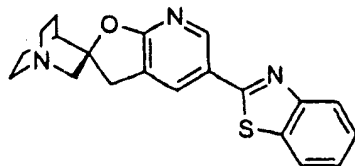
于-78℃、氮气下，将正丁基锂(1.6M, 3.3mL, 5.35mmol)加入到2,4-二溴噻唑(1.0g, 4.12mmol)的搅拌的无水乙醚(10ml)溶液中。20分钟后，加入三氟甲磺酸甲基酯(878mg, 5.35mmol)，然后将反应混合物温热至室温，再搅拌1小时。将混合物用水猝灭并洗涤，再用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，蒸发溶剂，得到2-甲基-4-溴噻唑的棕色油状残留物(900mg)。在氮气条件下，将2-甲基-4-溴噻唑(430mg, 2.42mmol)溶解在无水乙醚(5mL)中，冷却至-78℃。加入正丁基锂(1.6M, 1.7mL, 2.66mmol)，10分钟后，再加入三乙基甲锡烷基溴(760mg, 2.66mmol)，然后将溶液温热至室温，再搅拌1小时。将混合物用1N的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，蒸发溶剂，得到标题化合物，为棕色油状残留物(655mg)，该残留物在下一步使用时不再纯化。

(b) (2'R)-5'-(2-甲基噻唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

采用与实施例1的制备所述方法类似的方法，由(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和2-甲基-4-三乙基甲锡烷基-噻唑制备标题化合物。得到的标题化合物是无色固体；m/e 314 (MH⁺)。

实施例 5

(2'R)-5'-(苯并噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

(a) 2-三正丁基甲锡烷基苯并噻唑

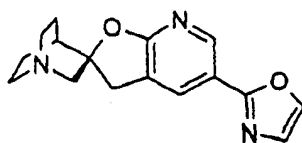
于-78℃、氮气下，将正丁基锂(1.6M, 10mL, 15.98mmol)加入到苯并噻唑(1.80g, 13.3mmol)的搅拌的无水乙醚(30ml)溶液中。10 分钟后，加入三正丁基甲锡烷基氯(4.33g, 13.31mmol)，然后将溶液温热至室温，再搅拌 1 小时。将混合液用 1N 的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，蒸发，得到副标题化合物，为棕色油状残留物(5.0g)，该残留物在下一步使用时不再纯化。

(b) (2'R)-5'-(苯并噻唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

采用与实施例 1 的制备所述方法类似的方法，由(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和 2-三正丁基甲锡烷基苯并噻唑制备标题化合物。得到的标题化合物是无色针状固体； m/e 350 (MH^+)。

实施例 6

(2'R)-5'-(噁唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

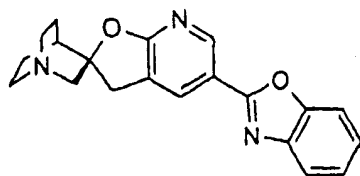


(a) 2-三乙基甲锡烷基噁唑

于-78℃、氮气下，将正丁基锂(1.6M, 11mL, 17.38mmol)加入到噁唑(1.0g, 14.48mmol)的无水乙醚(20ml)溶液中，并搅拌。5分钟后，加入三乙基甲锡烷基溴(2.07g, 7.24mmol)，然后将反应混合物温热至室温，再搅拌1小时。将混合液用1N的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，蒸发溶剂，得到副标题化合物，为棕色油状残留物(1.0g)，该残留物在下一步使用时不再纯化。

(b) (2'R)-5'-(噁唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

采用与实施例1的制备所述方法类似的方法，由(2'R)-5'-溴-螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和2-三乙基甲锡烷基噁唑制备标题化合物。得到标题化合物的二盐酸盐形式，为无色固体；m/e 284 (MH⁺)。

实施例7(2'R)-5'-(苯并噁唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶](a) 2-三乙基甲锡烷基苯并噁唑

于-78℃、氮气下，将正丁基锂(1.6M, 6.0mL, 9.57mmol)加入到苯并噁唑(950mg, 7.98mmol)的搅拌的无水乙醚(20ml)溶液中。10分钟后，加入三乙基甲锡烷基溴(2.28g, 7.98mmol)，然后将反应混合物温热至室温，再搅拌1小时。将混合液用1N的氢氧化钠猝灭并洗涤，经硫酸镁干燥，然后蒸发溶剂，得到副标题化合物，为棕色油状残

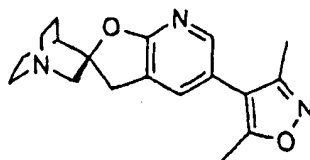
留物,该残留物在下一步使用时不再纯化。

(b) (2'R)-5'-(苯并噁唑-2-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]

采用与实施例 1 的制备所述方法类似的方法,由(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]和 2-三乙基甲锡烷基苯并噁唑制备标题化合物。得到标题化合物的二盐酸盐形式,为无色固体; m/e 343 (MH^+)。

实施例 8

(2'R)-5'-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶]



将(2'R)-5'-溴螺[1-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3,2'(3'H)-呋喃并[2,3-b]吡啶](200mg, 0.68mmol)、3,5-二甲基-异噁唑-4-硼酸(106mg, 0.75mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(20mg, 0.017mmol)以及碳酸钠(305mg, 2.21mmol),在氮气条件下置于一密封管中,加入水(1.2mL)、乙醇(1.5mL)及乙二醇二甲醚(5.5mL)。将混合液在氮气下搅拌并加热至 100℃ 过夜。将混合液通过硅藻土过滤,滤液用氯仿稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,经硫酸镁干燥,然后蒸发溶剂。所述化合物经快速层析纯化,用氨制甲醇的氯仿梯度液洗脱,再用在 Waters Novapak-HR C_{18} 柱上经反相 HPLC,用 0-65%的乙腈/水(每种溶剂含有 0.1%的三氟乙酸作为缓冲液)梯度液作为洗脱液。蒸发包含产物的收集液,使残留物溶解在甲醇里,加入过量的 1N 盐酸,然后蒸发溶剂,得到标题化合物的二盐酸盐(75mg)白色固体; m/e 为 313 (MH^+)。