

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/08

A61K 31/395 A61P 25/00

C07D471/18 C07D519/00

//(C07D487/08, 20

9: 00, 209: 00)

(C07D487/08, 241:

00, 209: 00)

[11] 公开号 CN 1345320A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00805544.0

[43] 公开日 2002 年 4 月 17 日

[22] 申请日 2000.1.25 [21] 申请号 00805544.0

[30] 优先权

[32] 1999.1.29 [33] US [31] 09/239,838

[86] 国际申请 PCT/US00/01620 2000.1.25

[87] 国际公布 WO00/44755 英 2000.8.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.25

[71] 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 W·H·邦内勒 D·B·克里斯蒂纳

J·F·达尔宁 M·J·达特

M·D·梅耶 K·B·赖特

M·R·施里姆普夫 K·B·西皮

R·B·托彭斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

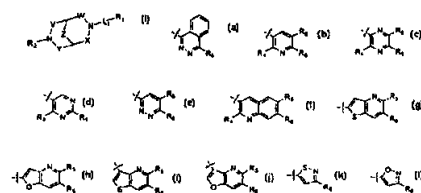
代理人 郭广迅

权利要求书 23 页 说明书 98 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作烟碱性乙酰胆碱受体配体的二氮杂二
环衍生物

[57] 摘要

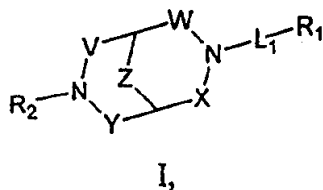
用于控制哺乳动物突触传递的式(I)化合物或其药
学上可接受的盐,其中 V 选自共价键和 CH₂; W 选自共
价键、CH₂和 CH₂CH₂; X 选自共价键和 CH₂; Y 选自共价
键、CH₂和 CH₂CH₂; Z 选自 CH₂、CH₂CH₂和 CH₂CH₂CH₂;
L₁选自共价键和(CH₂)_n; n 是 1-5; R₁选自(a)、(b)、
(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)和(l); R₂选
自氢、烷氧基羰基、烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、苄氧
基羰基、氰基烷基、二氢-3-吡啶基羰基、羟基、羟基烷
基、苯氧基羰基和-NH₂。



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

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中 V 选自共价键和 CH₂;

W 选自共价键、CH₂ 和 CH₂CH₂;

X 选自共价键和 CH₂;

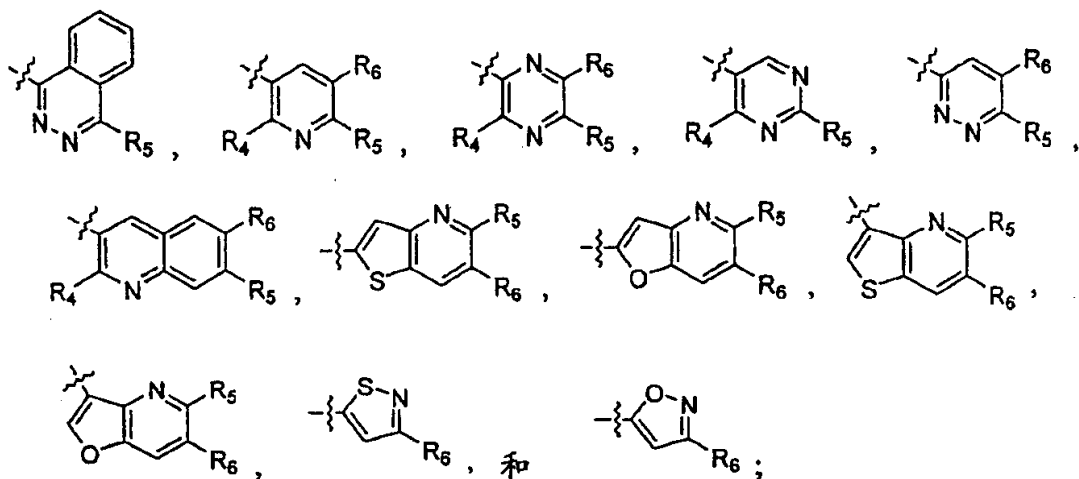
Y 选自共价键、CH₂ 和 CH₂CH₂;

Z 选自 CH₂、CH₂CH₂ 和 CH₂CH₂CH₂;

10 L₁ 选自共价键和(CH₂)_n;

n 是 1-5;

R₁ 选自:



15 R₂ 选自氢、烷氧基羰基、烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、苄氧基羰基、氰基烷基、二氢-3-吡啶基羰基、羟基、羟基烷基、苯氧基羰基和-NH₂;

R₄ 选自氢、烷基和卤素;

R₅选自氢、烷氧基、烷基、卤素、硝基和-NH₂;

R₆选自氢、链烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷基羰基氧基、烷硫基、链炔基、氨基、氨基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基、
5 羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、甲酰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基烷基、巯基、巯基烷基、硝基、5-四唑基、-NR₇SO₂R₈、-C(NR₇)NR₇R₈、-CH₂C(NR₇)NR₇R₈、-C(NOR₇)R₈、-C(NCN)R₇、-C(NNR₇R₈)R₈、-S(O)₂OR₇和-S(O)₂R₇;

R₇和R₈独立选自氢和烷基;

10 条件是: 不包括下列化合物,

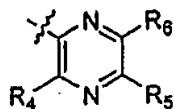
3-(6-氯-3-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

3-(6-氯-2-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

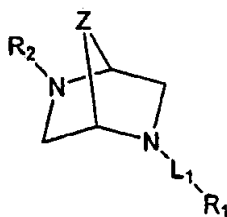
8-(6-氯-3-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和

8-(6-氯-2-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 以及

进一步的条件是: 当V和X各自是共价键; W、Y和Z各自是CH₂; 并且L₁是共价键时, 则R₁不是



2. 权利要求1的式II化合物或其药学上可接受的盐:



II,

15

其中Z选自CH₂和CH₂CH₂.

3. 权利要求2的化合物, 其选自:

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

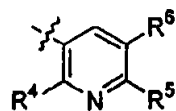
(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
 庚烷;
 (1S,4S)-2-(4-氯-1,2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(4-氯-1,2,3-二氮杂萘基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
 庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
 庚烷;
 (1S,4S)-2-(3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
 烷; 和
 (1S,4S)-2-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
 烷。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中

Z 是 CH₂;

L₁ 是共价键; 以及

R₁ 是



5

5. 权利要求 4 的化合物, 其选自:

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-[5-羟基-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-氰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-氨基羧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-5-氰基甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1S,4S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

- (1S,4S)-2-(5-羟甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-羟甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-羟甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(2-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1S,4S)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

庚烷; 和

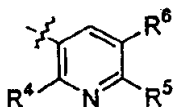
(1S,4S)-2-(5-氨基磺酰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中

Z 是 CH₂CH₂;

L₁ 是共价键; 以及

R₁ 是



5

7. 权利要求 6 的化合物, 其选自:

(1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

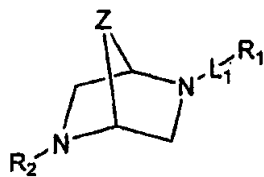
(1S,4S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷; 和

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

8. 权利要求 1 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐:



III,

其中 Z 选自 CH_2 和 CH_2CH_2 。

9. 权利要求 8 的化合物，其选自：

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(4-氯-1,2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(4-氯-1,2,3-二氮杂萘基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；

(1R,4R)-2-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷；和

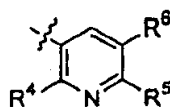
(1R,4R)-2-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷。

10. 权利要求 8 的化合物，其中

5 Z 是 CH_2 ；

L_1 是共价键；以及

R₁ 是



11. 权利要求 10 的化合物, 其选自:

- (1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-5-氟基甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氯-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

- (1R,4R)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羟甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羟甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羟甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氨基甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氨基甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
 (1R,4R)-2-(5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷;

(1R,4R)-2-(2-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(5-甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷;

(1R,4R)-2-(5-氨基磺酰基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷; 和

(1R,4R)-2-(5-氨基磺酰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚

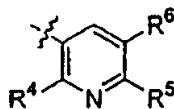
烷。

12. 权利要求 8 的化合物, 其中

Z 是 CH_2CH_2 ;

L_1 是共价键; 以及

R_1 是



5

13. 权利要求 12 的化合物, 其选自:

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛

烷;

(1R,4R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛

烷;

(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷; 和

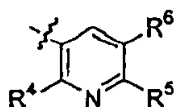
(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷.

14. 权利要求 8 的化合物, 其中

Z 是 CH₂;

L₁ 是(CH₂)_q; 以及

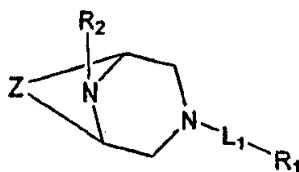
R₁ 是



5

15. 权利要求 14 的化合物, 它是(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷.

16. 权利要求 1 的式 IV 化合物或其药学上可接受的盐:



IV,

10 Z 选自 CH₂CH₂ 和 CH₂CH₂CH₂.

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 Z 是 CH₂CH₂.

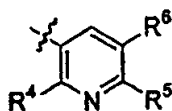
18. 权利要求 17 的化合物, 它是 3-(3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷.

19. 权利要求 16 的化合物, 其中

15 Z 是 CH₂CH₂;

L₁ 是共价键; 以及

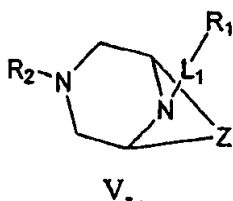
R₁ 是



20. 权利要求 19 的化合物, 其选自:

- 3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氯-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-氨基-6-氯-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 3-(5-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

21. 权利要求 1 的式 V 化合物或其药学上可接受的盐:

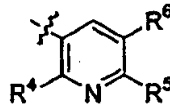


其中 Z 选自 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

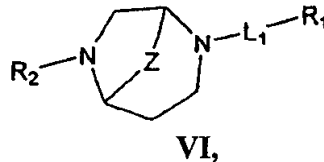
5 22. 权利要求 21 的化合物, 其中

L_1 是共价键; 以及

R_1 是

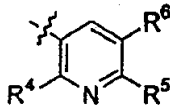


23. 权利要求 1 的式 VI 化合物或其药学上可接受的盐:



其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂。

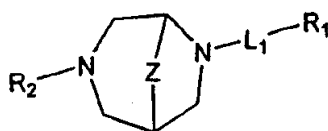
- 5 24. 权利要求 23 的化合物, 其中
 Z 是 CH₂;
 L₁ 是共价键; 以及
 R₁ 是



- 10 25. 权利要求 24 的化合物, 其选自:
 2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 2-(3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

- (1S,5R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和
 (1R,5S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

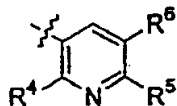
26. 权利要求 1 的式 VII 化合物或其药学上可接受的盐:



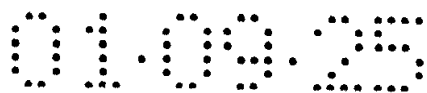
VII,

其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂。

27. 权利要求 26 的化合物, 其中
 5 L₁ 是共价键; 以及
 R₁ 是

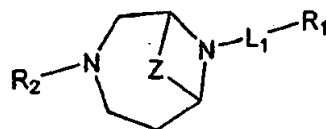


28. 权利要求 27 的化合物, 其选自:
 (1R,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;



(1R,5R)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5R)-6-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5S)-6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和
(1S,5S)-6-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

29. 权利要求 1 的式 VIII 化合物或其药学上可接受的盐:



VIII,

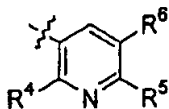
其中 Z 选自 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

30. 权利要求 29 的化合物, 其中

Z 是 CH_2CH_2 ;

5 L₁ 是共价键; 以及

R₁ 是



31. 权利要求 30 的化合物, 其选自:

9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

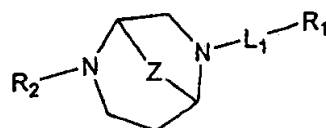
(1S,6R)-9-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷; 和

(1S,6R)-9-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷。

32. 权利要求 1 的式 IX 化合物或其药学上可接受的盐:



IX,

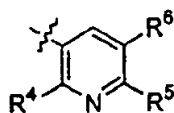
其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂。

33. 权利要求 32 的化合物, 其中

5 Z 是 CH₂;

L₁ 是共价键; 以及

R₁ 是

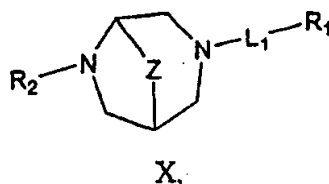


34. 权利要求 33 的化合物, 其选自:

6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-6-(3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和

(1S,5R)-6-(3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

35. 权利要求 1 的式 X 化合物或其药学上可接受的盐:

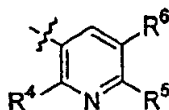


其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂。

36. 权利要求 35 的化合物, 其中

5 L₁ 是共价键以及

R₁ 是



37. 权利要求 36 的化合物, 其选自:

(1R,5R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-5-氰基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

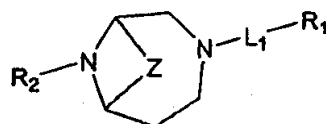
(1R,5R)-3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

- (1S,5S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和
 (1S,5S)-3-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

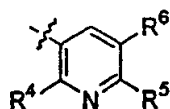
38. 权利要求 1 的式 XI 化合物或其药学上可接受的盐:



XI,

其中 Z 选自 CH₂CH₂ 和 CH₂CH₂CH₂。

39. 权利要求 38 的化合物, 其中
 5 Z 是 CH₂CH₂;
 L₁ 是共价键; 以及
 R₁ 是



40. 权利要求 39 的化合物, 其选自:



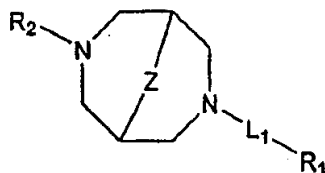
3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1R,6S)-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
(1S,6R)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷; 和

(1S,6R)-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷。

41. 权利要求 1 的式 XII 化合物或其药学上可接受的盐:



XII,

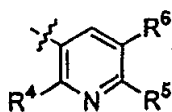
其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂。

42. 权利要求 41 的化合物, 其中

5 Z 是 CH₂;

L₁ 是共价键; 以及

R₁ 是



43. 权利要求 42 的化合物, 其选自:

3-(3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷; 和
3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷。

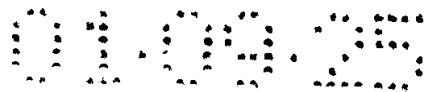
44. 一种药用组合物, 其包含治疗有效量的式 I 化合物和药学上可接受的载体。

45. 一种选择性控制哺乳动物中神经递质释放的方法, 它包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。

5 46. 一种治疗需要此种治疗的宿主哺乳动物疾病的方法, 它包括给予治疗有效量的式 I 化合物。

47. 权利要求 46 的方法, 其中所述疾病选自阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、记忆功能异常、Tourette 氏综合征、睡眠紊乱、注意力不集中的过多反应症、神经变性、炎症、神经保护、肌萎缩性侧索硬化、
10 焦虑症、抑郁症、狂躁症、精神分裂症、厌食和其它饮食紊乱、AIDS 诱发的痴呆、癫痫、尿失禁、Crohn 氏病、偏头痛、经前综合征、勃起功能异常、物质滥用、戒烟以及肠炎综合征。

48. 权利要求 46 的方法, 其中所述疾病为疼痛。



说明书

用作烟碱性乙酰胆碱受体配体的二氮杂二环衍生物

5

发明领域

本发明涉及一系列的 N-取代的二氮杂二环化合物、采用这些化合物选择性控制哺乳动物中神经递质释放的方法，以及含有这些化合物的药用组合物。

10

发明背景

15

选择性控制化学突触传递的化合物能用于治疗与突触传递功能失常有关的疾病。这种应用起因于对突触前或突触后化学传递的控制。反过来，控制突触化学传递可直接引起突触膜兴奋性的调节。膜兴奋性的突触前控制是活性化合物对神经末梢中存在的细胞器和酶直接作用的结果，这些细胞器和酶用于合成、储存和释放神经递质及活性再吸收过程。膜兴奋性的突触后控制是活性化合物对响应于神经递质活动的胞质细胞器影响的结果。

20

与化学突触传递有关的过程的解释将帮助更全面地说明本发明的有效应用。(化学突触传递的更全面说明参考 Hoffman 等，“神经递质：自主和体壁运动神经系统” Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 9 版, J.G.Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon 和 A. Goodman Gilman, eds, Pergamon Press, New York, (1996), pp105-139.

25

一般地，化学突触传递由能使突触接点的跨膜电位去极化而超过阈值的刺激物开始，该阈值能诱发神经轴中全或无的动作电位。动作电位传导至神经末端，其中离子流激活带动转移过程，而导致神经递质分泌和“传递”给突触后细胞。这些在神经递质形成中从中枢和外周神经系统中接受信息的细胞被称之为“可兴奋细胞”。

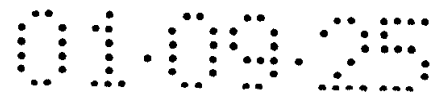
可兴奋细胞是诸如神经细胞、平滑肌细胞、心细胞和腺体。根据突触后电位对于特定神经递质的性质以及对其它存在的神经递质作用程度，神经递质对可兴奋细胞的作用可引起突触后电位的兴奋或抑制(分别为 EPSP 或 IPSP)。特定的神经递质是产生兴奋作用或抑制作用主要依据突触后膜(即在可兴奋细胞中)中打开的离子通道而定。

EPSPs 一般由膜的局部去极化作用而产生，其起因于对阳离子(特别是 Na^+ 和 K^+)通透性的增加，而 IPSPs 是由膜兴奋性的稳定作用和高极化作用而引起，其起因于对主要较小离子(包括 K^+ 和 Cl^-)通透性的增加。例如，神经递质乙酰胆碱通过打开对 Na^+ 和 K^+ 的通透性通道而在骨骼肌汇合处兴奋。在其它突触中，如心细胞，乙酰胆碱可具有抑制作用，主要原因是 K^+ 传导的增加。

本发明化合物的生理作用是由乙酰胆碱受体的个别亚型的调节引起的。因此，重要的是要弄清两种受体亚型之间的差别。这两种不同的乙酰胆碱受体亚家族被称为烟碱乙酰胆碱受体和毒蝇碱性乙酰胆碱受体。(见 Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 在所引的书中)。

这些受体亚型的响应通过两种完全不同类别的第二信使系统传导。当烟碱乙酰胆碱受体被激活时，该响应是通过神经膜的特定细胞外离子(如 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{++})流量增加。相反地，毒蝇碱性乙酰胆碱受体的激活可导致含有复杂分子(如 G-蛋白和磷酸肌醇酯)的细胞内系统变化。因此，烟碱乙酰胆碱受体激活的生理影响不同于毒蝇碱性乙酰胆碱受体激活的生理影响。在类似方法中，抑制烟碱乙酰胆碱受体可导致其它的生理作用，其也与毒蝇碱性乙酰胆碱受体抑制导致的生理作用不同。

如上说明，影响化学突触传递的药物化合物涉及的两个主要位置是突触前膜和突触后膜。涉及突触前位置的药物作用可通过突触前受体介导，该受体对相同分泌结构释放的神经递质起反应(即通过自身受体)，或者可由通过对另一类神经递质起反应的突触前受体(即



通过异身受体)介导。涉及突触后膜位置的药物作用与内源性神经递质的作用极为相似，或抑制内源性神经递质与突触后受体的相互作用。

5 调节突触后膜兴奋性的药物类别实例为神经肌肉阻断剂，其与骨骼肌上的烟碱乙酰胆碱-门控通道受体作用，例如，竞争(稳定)剂，如箭毒，或者去极化剂，如琥珀酰胆碱。

10 在中枢神经系统中，突触后细胞可具有同其相抵触的许多神经递质。这使得很难了解控制给定细胞所需的化学突触传递的准确净平衡。尽管如此，通过设计可选择性影响仅一种突触前-或突触后-受体的化合物，即可能调节所有其它输入的净平衡。显然，对 CNS 紊乱中化学突触传递了解的越多，越容易设计出治疗该疾病的药物。

15 了解特定神经递质在 CNS 中的如何作用可帮助推测可用某些 CNS-活性药物治愈的疾病。例如，广泛认为多巴胺是人和动物的中枢神经系统中重要的神经递质。Roth 和 Elsworth, "Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons", 在 Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress 中, F.E.Bloom and D.J.Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, pp 227-243 综述了多巴胺的许多方面的药理作用。帕金森氏病患者主要损失含有黑质纹状体通道神经元的多巴胺，结果导致运动控制的极度丧失。已发现用多巴胺模拟物代替多巴胺缺乏的治疗策略以及给予可调节多巴胺释放的20 药物和其它神经递质具有治疗效果("Parkinson's Disease", 在 Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress 中, 在所引书中 pp 1479-1484)。

25 目前正在寻找新的、选择性神经递质控制剂，希望找出一或多种能用于严重(但目前尚未能有效控制)的疾病状态或行为模型的化合物。例如，痴呆症，如阿尔兹海默氏病或帕金森氏病，仍然基本上不能治愈。慢性酒精中毒和尼古丁戒断的症状涉及中枢神经系统方面的问题，行为疾病注意缺陷障碍(ADD)也涉及中枢神经系统方面问

题。治疗这些疾病及相关疾病的专一药剂目前很少或不存在。

有关作为化合物的 CNS-活性剂的可能应用的更完全讨论，该化合物作为胆碱能配体对神经烟碱受体具有选择性活性，可见 Gunn 等，1995 年 12 月 5 日公开的美国专利 5,472,958，该专利结合到本
5 发明中作为参考。

现有的乙酰胆碱激动剂在治疗上次最优地用于治疗以上讨论的症状。例如，这些化合物药动学较差(如槟榔碱和烟碱)、效用差且缺乏选择性(如烟碱)、CNS 渗透性差(如氨甲酰胆碱)或口服生物利用度低(如烟碱)。另外，其它药物具有许多不必要的中枢激动作用，包括
10 低体温、运动降低、震颤和外周副作用，包括瞳孔缩小、流泪、排粪和心动过速(Benowitz 等，于 Nicotine Psychopharmacology, S. Wonnacott, M.A.H. Russell, & I.P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp.112-157; 和 M.Davidson, 等，于 Current Research in Alzheimer Therapy, E.Giacobini 和 R. Becker, ed.; Taylor & Francis:
15 New York, 1988; pp 333-336)。

Williams 等报道应用胆碱能通道调节剂治疗帕金森氏病和阿尔兹海默氏病。M. Williams, "Beyond the Tobacco Debate: Dissecting Out the Therapeutic Potential of Nicotine", Exp.Opin.Invest.Drugs 5, pp. 1035-1045(1996)。Salin-Pascual 等报道用烟碱贴剂治疗对非吸烟抑郁症患者的短期改善。R.J. Salin- Pascual 等 "Antidepressant Effect of
20 Fransdermal Nicotine Patches in Non-Smoking Patients with Major Depression", J.Clin.Psychiatry, v.57 pp. 387-389(1996)。

已公开各种目的的某些二氮杂二环[2.2.1]庚烷衍生物。例如，欧洲专利申请 No.0 400 661 公开用于抑制脑和/或脊髓缺氧引起的疾病的
25 的 N-杂芳基、N-烷芳基取代的二氮杂二环[2.2.1]庚烷；欧洲专利申请 No.0 324 543 公开作为抗心率不齐药的 N-杂芳基、N-烷芳基二氮杂二环[2.2.1]庚烷衍生物；欧洲专利申请 No.0 345 808 B1 公开用于治疗抑郁症的 N-杂芳基、N-烷芳基二氮杂二环[2.2.1]庚烷衍生物；

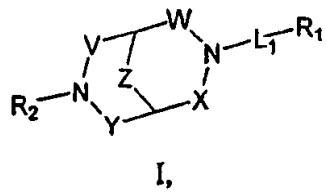
美国专利 No.5,382,584 公开用于有效抗局部缺血保护 CNS 和心脏组织的 N-烷基氨基杂芳基、N-烷基芳基二氮杂二环[2.2.1]庚烷衍生物; PCT 公开 WO 97/17961 中公开刺激血细胞生成并用于治疗病毒、真菌和细菌感染疾病的二-N-酰基杂芳基二氮杂二环[2.2.1]庚烷衍生物。另外, 美国专利 No.5,478,939 中公开治疗中枢胆碱能功能失调的 NH 或 N-甲基 N-杂芳基二氮杂二环[2.2.1]庚烷衍生物。如美国专利 No.5,478,939 中公开的, 杂芳基化合物可以是卤代的吡嗪、噻唑、噻二唑、噻吩或硝基苯。

也已公开各种用途的取代二氮杂二环[3.2.1]辛烷衍生物。例如, 法国公开 2 531 709 中公开用于镇静的 NH 或 N-烷基、N-2-嘧啶基二氮杂二环[3.2.1]辛烷衍生物; PCT 公开 WO 95/23152 中公开用于中枢镇痛活性的 N-酰基、N-酰基杂芳基二氮杂二环[3.2.1]辛烷衍生物, Drug Development Research, 40: 251-258(1997)中公开具有抗伤害性感受作用的 3-[6-Cl-吡嗪-3-基]-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; J.Med.Chem, 1998, 41, 674-681 中公开作为镇痛剂的 NH-、N-卤代杂芳基二氮杂二环[3.2.1]辛烷衍生物。但是, 还需要更有效的 N-取代的二氮杂二环化合物。

因此, 本发明一目的是提供新的 N-取代的二氮杂二环化合物。本发明的另一目的是提供选择性控制神经递质释放的化合物。

20 发明概述

本发明公开 N-取代的二氮杂二环化合物、使用这些化合物选择性控制哺乳动物中神经递质释放的方法以及含有这些化合物的药用组合物。更详细地讲, 本发明涉及式 I 化合物及其药学上可接受的盐:



25 其中 V 选自共价键和 CH₂;

W 选自共价键、 CH_2 和 CH_2CH_2 ;

X 选自共价键和 CH_2 ;

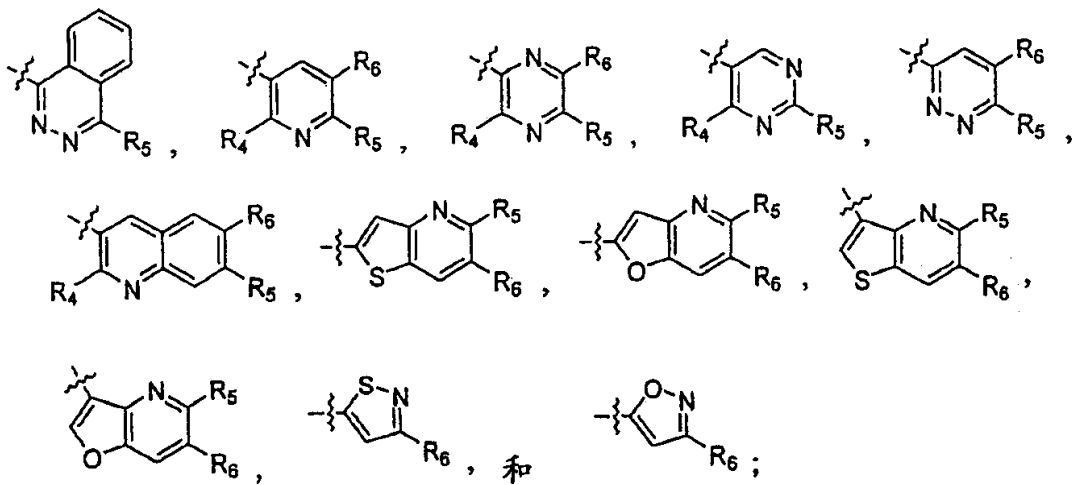
Y 选自共价键、 CH_2 和 CH_2CH_2 ;

Z 选自 CH_2 、 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

5 L_1 选自共价键和 $(\text{CH}_2)_n$;

n 是 1-5;

R_1 选自:



10 R_2 选自氢、烷氧基羰基、烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、苄氧基羰基、氰基烷基、二氢吡啶-3-基羰基、羟基、羟基烷基、苯氧基羰基和 $-\text{NH}_2$;

R_4 选自氢、烷基和卤素;

R_5 选自氢、烷氧基、烷基、卤素、硝基和 $-\text{NH}_2$;

15 R_6 选自氢、链烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷基羰基氧基、烷硫基、链炔基、氨基、氨基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基、羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、甲酰基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基烷基、巯基、巯基烷基、硝基、5-四唑基、 $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_7)\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}_7)\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}_7)\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{NNR}_7\text{R}_8)\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_7$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$; 以

20

及

R_7 和 R_8 独立选自氢和烷基;

条件是: 不包括下列化合物,

3-(6-氯-3-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

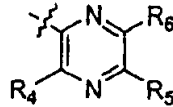
3-(6-氯-2-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

8-(6-氯-3-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和

8-(6-氯-2-吡嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 以及

另外的条件是: 当 V 和 X 各自是共价键; W、Y 和 Z 各自是 CH_2 ;

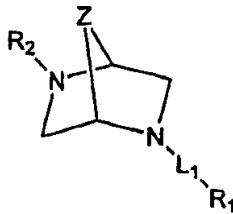
5 并且 L_1 是共价键时, 则 R_1 不是



发明详述

本发明的一个实施方案公开式 II 化合物及其药学上可接受的

10 盐:



II,

其中 Z 选自 CH_2 和 CH_2CH_2 ; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷;

(1S,4S)-2-(4-氯-1,2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(4-氯-1,2,3-二氮杂萘基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环
[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
庚烷;

(1S,4S)-2-(3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-[5-羟基-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氯-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

下列式 II 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

(1S,4S)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷。
(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-5-氟基甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-氟基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-羟甲基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-羟甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-羟甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1S,4S)-2-(5-氨基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-羧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(2-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

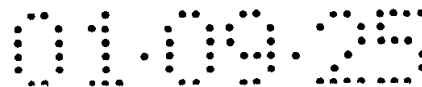
(1S,4S)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1S,4S)-2-(5-氨基磺酰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷。

(1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

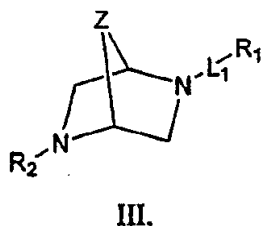
(1S,4S)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1S,4S)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;



- (1S,4S)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷; 和
- (1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

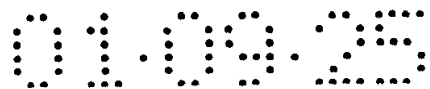
在本发明另一实施方案中公开式 III 化合物及其药学上可接受的盐:



5 其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂; L₁、R₁ 和 R₂ 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

- (1R,4R)-2-(6-氟-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1R,4R)-2-(3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- 2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
- (1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
- (1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-5-羟基甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚



烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚

烷; 和

(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷。

下列式 III 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

(1R,4R)-2-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚

烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-3-哒嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-哒嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷;

(1R,4R)-2-(4-氟-1,2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚

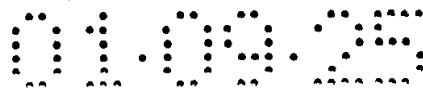
烷;

(1R,4R)-2-(4-氟-1,2,3-二氮杂萘基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环

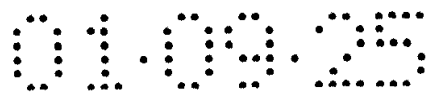
[2.2.1]庚烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲氧基羰基-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]

庚烷;



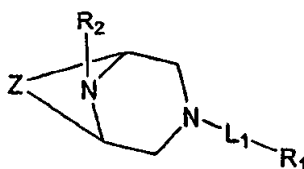
(1R,4R)-2-(5-噻啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷。
(1R,4R)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
烷;
(1R,4R)-2-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
烷;
(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氟基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-羟甲基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
烷;
(1R,4R)-2-(5-羟甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
烷;
(1R,4R)-2-(5-羟甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基-6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚
烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;



(1R,4R)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-羧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基羧基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-羟基亚氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(2-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-甲基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基磺酰基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(5-氨基磺酰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
(1R,4R)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
(1R,4R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
(1R,4R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
 (1R,4R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
 (1R,4R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
 (1R,4R)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;
 (1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷; 和
 (1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

在本发明的另一实施方案中公开式 IV 化合物及其药学上可接受的盐:



IV,

5 其中 Z 选自 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

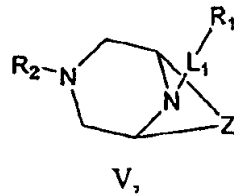
3-(3-咪嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和
 3-(3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

下列式 IV 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

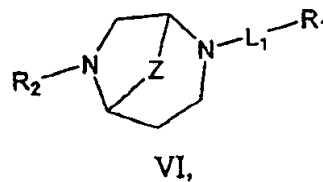
- 3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 3-(5-氨基-6-氟-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 及
 3-(5-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

在本发明的另一实施方案中公开式 V 化合物及其药学上可接受的盐:



- 5 其中 Z 选自 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

在本发明的另一实施方案中公开式 VI 化合物及其药学上可接受的盐:



- 10 其中 Z 选自 CH_2 和 CH_2CH_2 ; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

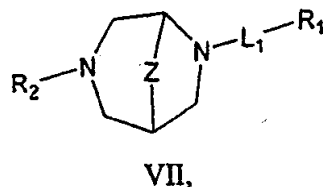
2-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

下列式 VI 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的

化学合成方法制备。

- 2-(3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5R)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1R,5S)-2-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 和
 (1R,5S)-2-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

在本发明的另一实施方案中公开式 VII 化合物及其药学上可接受的盐:



其中 Z 选自 CH_2 和 CH_2CH_2 ; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

5 下列式 VII 代表的化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

(1R,5R)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(6-氯-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-6-(6-氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(5,6-二氯-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

烷;

(1S,5S)-6-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛

烷;

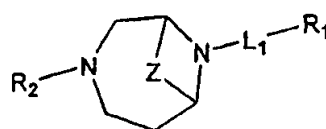
(1S,5S)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷; 和

(1S,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

在本发明的另一实施方案中公开式 VIII 化合物及其药学上可接



VIII,

受的盐:

5 其中 Z 选自 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷。

下列式 VIII 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明方案和实施例中说明的

10 化学合成方法制备。

(1R,6S)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬

烷;

(1R,6S)-9-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-5-氰基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-氰基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-9-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-5-氰基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

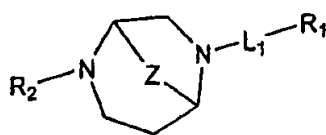
(1S,6R)-9-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-9-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷; 及

(1S,6R)-9-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷。

在本发明的另一实施方案中公开式 IX 化合物及其药学上可接受的盐:



IX,

5 其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂; L₁、R₁ 和 R₂ 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

下列式 IX 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的

10

(1R,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5S)-6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5S)-6-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5S)-6-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

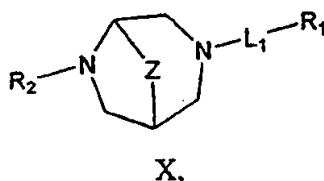
(1R,5S)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5S)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5S)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5S)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5S)-6-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5S)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1R,5S)-6-(3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(5,6-二氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(1S,5R)-6-(3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷.

在本发明的另一实施方案中公开式 X 化合物及其药学上可接受

的盐:



其中 Z 选自 CH_2 和 CH_2CH_2 ; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

5 下列式 X 的代表化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

(1R,5R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1R,5R)-3-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

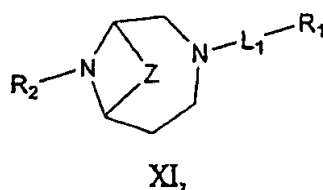
(1S,5S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;

(1S,5S)-3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷;
 (1S,5S)-3-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

本发明的另一实施方案中公开式 XI 化合物及其药学上可接受的盐:



5 其中 Z 选自 CH_2CH_2 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; L_1 、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
 9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷; 和
 3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷。

下列式 XI 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

(1R,6S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;
 (1R,6S)-3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1R,6S)-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

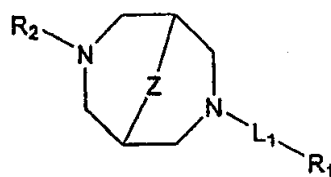
(1S,6R)-3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷;

(1S,6R)-3-(6-氟-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷; 及

(1S,6R)-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷。

本发明的另一实施方案公开式 XII 化合物及其药学上可接受的盐:



XII,

5 其中 Z 选自 CH₂ 和 CH₂CH₂; L₁、R₁ 和 R₂ 如式 I 中定义。

该实施方案的代表化合物包括, 但不限于:

3-(3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷和

3-(6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

下列式 XII 代表的另外化合物可由本领域技术熟练人员通过采用已知的化学合成方法或者通过采用本发明的方案和实施例中说明的化学合成方法制备。

3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5,6-二氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氟-5-氟基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5-甲氧基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5-乙炔基-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

3-(5-氟基-6-氟-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷; 和

3-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷。

本发明的另一实施方案涉及药用组合物，其包含治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的组合。

5 本发明的另一实施方案涉及选择性控制哺乳动物中神经递质释放的方法，它包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。

10 本发明另一实施方案涉及治疗需要此种治疗的宿主哺乳动物疾病的方法，它包括给予治疗有效量的式 I 化合物，所述疾病有如阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、记忆功能异常、Tourette 氏综合征、睡眠紊乱、注意力不集中的过多反应症、神经变性、炎症、神经保护、肌萎缩性侧索硬化、焦虑症、抑郁症、狂躁症、精神分裂症、厌食和其它饮食紊乱、AIDS 诱发的痴呆、癫痫、尿失禁、Crohn 氏病、偏头痛、经前综合征、勃起功能异常、物质滥用、戒烟以及肠炎综合征。

15

术语定义

本说明书及所附权利要求书中使用的下列术语具有以下意义。

20 本发明所用术语“链烯基”是指含有 2-6 个碳原子并含有至少 1 个除去两个氢原子形成的碳-碳双键的直或支链烃。链烯基的代表实例包括，但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基和 4-戊烯基。

25 本发明所用术语“烷氧基”是指通过氧基部分(如本发明定义)附着于母体分子部分的烷基(如本发明定义)。烷氧基的代表实例包括，但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

本发明所用术语“烷氧基烷氧基”是指通过另一烷氧基(如本发明定义)附着于母体分子部分的烷氧基(如本发明定义)。烷氧基烷氧基的代表实例包括，但不限于叔丁氧基甲氧基、2-乙氧基乙氧基、2-

甲氧基乙氧基和甲氧基甲氧基。

5 本发明所用术语“烷氧基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)附着于母体分子上的烷氧基(如本发明定义)。烷氧基烷基的代表实例包括,但不限于叔丁氧基甲基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基乙基和甲氧基

本发明所用术语“烷氧基羰基”是指通过羰基(如本发明定义)附着于母体分子部分的烷氧基(如本发明定义)。烷氧基羰基的代表实例包括,但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

10 本发明所用术语“烷氧基羰基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)附着于母体分子上的烷氧基羰基(如本发明定义)。烷氧基羰基烷基的代表实例包括,但不限于3-甲氧基羰基丙基、4-乙氧基羰基丁基和2-叔丁氧基羰基乙基。

15 本发明所用术语“烷基”是指含有1-6个碳原子的直或支链烃。烷基的代表实例包括,但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和新戊基。

本发明所用术语“烷基羰基”是指通过羰基(如本发明定义)连接母体分子部分的烷基(如本发明定义)。烷基羰基的代表实例包括,但不限于乙酰基、1-氧基丙基、2,2-二甲基-1-氧基丙基、1-氧基丁基和1-氧基戊基。

20 本发明所用术语“烷基羰基氧基”是指通过氧部分(如本发明定义)连接于母体分子上的烷基羰基(如本发明定义)。烷基羰基氧基的代表实例包括,但不限于乙酰氧基、乙基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。

25 本发明所用术语“烷硫基”是指通过硫代部分(如本发明定义)连接于母体分子部分的烷基(如本发明定义)。烷硫基的代表实例包括,但不限于甲硫基(methylsulfanyl)、乙硫基、叔丁硫基和己硫基。

本发明所用术语“链炔基”是指含有2-10个碳原子并含有至少1个碳-碳三键的直或支链烃。链炔基的代表实例包括,但不限于乙

炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

5 本发明所用术语“氨基”是指-NR₁₀R₁₁，其中R₁₀和R₁₁独立选自氢、烷基、烷基羰基和甲酰基(如本发明定义)。氨基的代表实例包括，但不限于氨基、甲氨基、乙基甲氨基、甲基异丙基氨基、二甲氨基、二异丙氨基、二乙氨基、甲酰胺基和乙酰基乙氨基。

本发明所用术语“氨基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的氨基(如本发明定义)。氨基烷基的代表实例包括，但不限于氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基-1-甲基己基和2-(二甲氨基)乙基。

10 本发明所用术语“氨基羰基”是指通过羰基(如本发明定义)连接于母体分子部分的氨基(如本发明定义)。氨基羰基的代表实例包括，但不限于氨基羰基、二甲氨基羰基和乙基甲氨基羰基。

15 本发明所用术语“氨基羰基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的氨基羰基(如本发明定义)。氨基羰基烷基的代表实例包括，但不限于2-(氨基羰基)乙基、3-(二甲氨基羰基)丙基和乙基甲氨基羰基甲基。

本发明所用术语“氨基磺酰基”是指通过磺酰基(如本发明定义)连接于母体分子部分的氨基(如本发明定义)。氨基磺酰基的代表实例包括，但不限于氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基和乙基甲氨基磺酰基。

20 本发明所用术语“羰基”是指-C(O)-基团。

本发明所用术语“羧基”是指-CO₂H基团。

本发明所用术语“羧基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的羧基(如本发明定义)。羧基烷基的代表实例包括，但不限于羧基甲基、2-羧基乙基和3-羧基丙基。

25 本发明所用术语“氰基”是指-CN基团。

本发明所用术语“氰基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的氰基(如本发明定义)。氰基烷基的代表实例包括，但不限于氰基甲基、2-氰基乙基和3-氰基丙基。

本发明所用术语“甲酰基”是指-C(O)H基团。

本发明所用术语“甲酰基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的甲酰基(如本发明定义)。甲酰基烷基的代表实例包括,但不限于甲酰基甲基和2-甲酰基乙基。

5 本发明所用术语“卤代”或“卤素”是指-Cl、-Br、-I或-F。

本发明所用术语“卤代烷氧基”是指通过烷氧基(如本发明定义)连接于母体分子部分的至少一个卤素(如本发明定义)。卤代烷氧基的代表实例包括,但不限于氯甲氧基、2-氟乙氧基、三氟甲氧基和五氟乙氧基。

10 本发明所用术语“卤代烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的至少一个卤素(如本发明定义)。卤代烷基的代表实例包括,但不限于氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和2-氯-3-氟戊基。

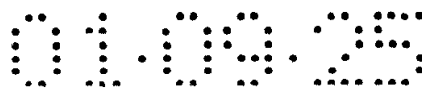
本发明所用术语“羟基”是指-OH基团。

15 本发明所用术语“羟基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的羟基(如本发明定义)。羟基烷基的代表实例包括,但不限于羟基甲基、2-羟基乙基和3-羟基丙基。

本发明所用术语“巯基”是指-SH基团。

20 本发明所用术语“巯基烷基”是指通过烷基(如本发明定义)连接于母体分子部分的巯基(如本发明定义)。巯基烷基的代表实例包括,但不限于2-巯基乙基和3-巯基丙基。

25 本发明所用术语“N-保护基”或“氮-保护基”是指那些在合成过程中保护氨基以免发生不需要的反应的基团。N-保护基包括氨基甲酸酯、酰胺、烷基衍生物、氨基缩醛衍生物、N-苄基衍生物、亚胺衍生物、烯胺衍生物和N-杂原子衍生物。优选的N-保护基为甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、苯磺酰基、苄基、三苯基甲基(三苯甲游基)、叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)。常用的N-保护基公开于T.H.Greene和P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic



Synthesis, 第 2 版, John Wiley & Sons, New York(1991)中。

本发明所用术语“硝基”是指-NO₂基团。

本发明所用术语“氧基”是指-O-部分。

本发明所用术语“磺酰基”是指-SO₂-基团。

5 本发明所用术语“硫代”是指-S-部分。

本发明化合物可存在立体异构体, 其中存在不对称或手性中心。根据手性原子周围取代基的构型不同, 用“R”或“S”表示立体异构体。本发明所用术语“R”和“S”为 IUPAC 1974 Recommendations for Section E. Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 10 45: 13-30 中定义的构型。更详细地讲, 除另有特别说明, 式(I)中所示的两个桥头碳原子的立体化学可独立是(R)或(S)。本发明考虑到各种立体异构体及其混合物, 其都包括在本发明的范围之内。立体异构体包括对映体、非对映体以及对映体或非对映体混合物。本发明化合物的单一立体异构体可用市售提供的含有不对称或手性中心的原料合成制备, 或者通过制备外消旋混合物, 然后通过本领域技术人员熟知方法拆分制备。这些拆分方法可通过(1)将对映体混合物连接在手性赋形剂上, 通过重结晶或层析分离得到的非对映体混合物, 再从赋形剂上释放出旋光纯产物或者(2)在手性层析柱上直接分离旋光对映体混合物实现。

20 可采用本发明化合物的药学上可接受的无机或有机酸盐的形式。词组“药学上可接受的盐”指那些在合理的医学判断范围内, 适用于与人和低级动物的组织接触而无过度毒性、刺激性和过敏性反应等并具有相应合理益处/风险比的盐类。

药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S.M.Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 等中详细说明了药学上可接受的盐。25 这些盐可在本发明化合物的最后分离和纯化过程中直接制备, 或者通过使游离碱性官能团与适当的有机酸反应分离。代表性的酸加成盐包括, 但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天



冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸甘油、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(羟乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。另外，可将含氮的碱性基团用试剂季铵化，这些试剂有例如低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；长链卤化物，如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物；芳基烷基卤化物，如苄基和苯乙基的溴化物等。因此可得到水或油溶性或可分散性产物。用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的实例包括如无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸，以及如有机酸，如乙酸、富马酸、马来酸、4-甲苯磺酸、琥珀酸和柠檬酸。

碱加成盐可在本发明化合物的最后分离和纯化过程中，通过使含有羧酸的部分与适当的碱(如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或者与氨或有机伯、仲或叔胺反应制备。药学上可接受的盐包括，但不限于基于碱金属或碱土金属的阳离子，如锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等，以及非毒性季氨和胺阳离子，包括铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺等。其它用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

25 缩写

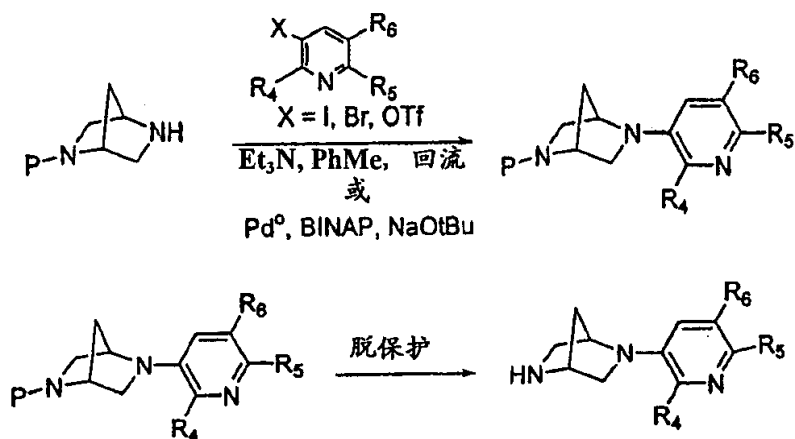
以下方案和实施例说明中使用的缩写如下：Ac 指乙酰基；AcOH 指乙酸；BINAP 指 2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘基；Boc 指叔丁氧羰基；(Boc)₂O 指二碳酸二叔丁基酯；dba 指二亚苄基丙酮；DMF 指 N,N-

二甲基甲酰胺; dppf 指 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁; EtOAc 指乙酸乙酯; Et₂O 指乙醚; EtOH 指乙醇; eq 指当量; 福尔马林指甲醛水溶液(37% 重要); HPLC 指高效液相层析; LAH 指氢化铝锂; MeOH 指甲醇; Tf 指 SO₂CF₃; TFA 指三氟乙酸; THF 指四氢呋喃; TMS 指三甲硅烷基; TsOH 指对甲苯磺酸一水合物。

本发明化合物的制备

用以下合成方案和方法可更好地说明本发明的化合物和制法, 这些方案及方法说明本发明化合物的制备途径。

10



方案 1

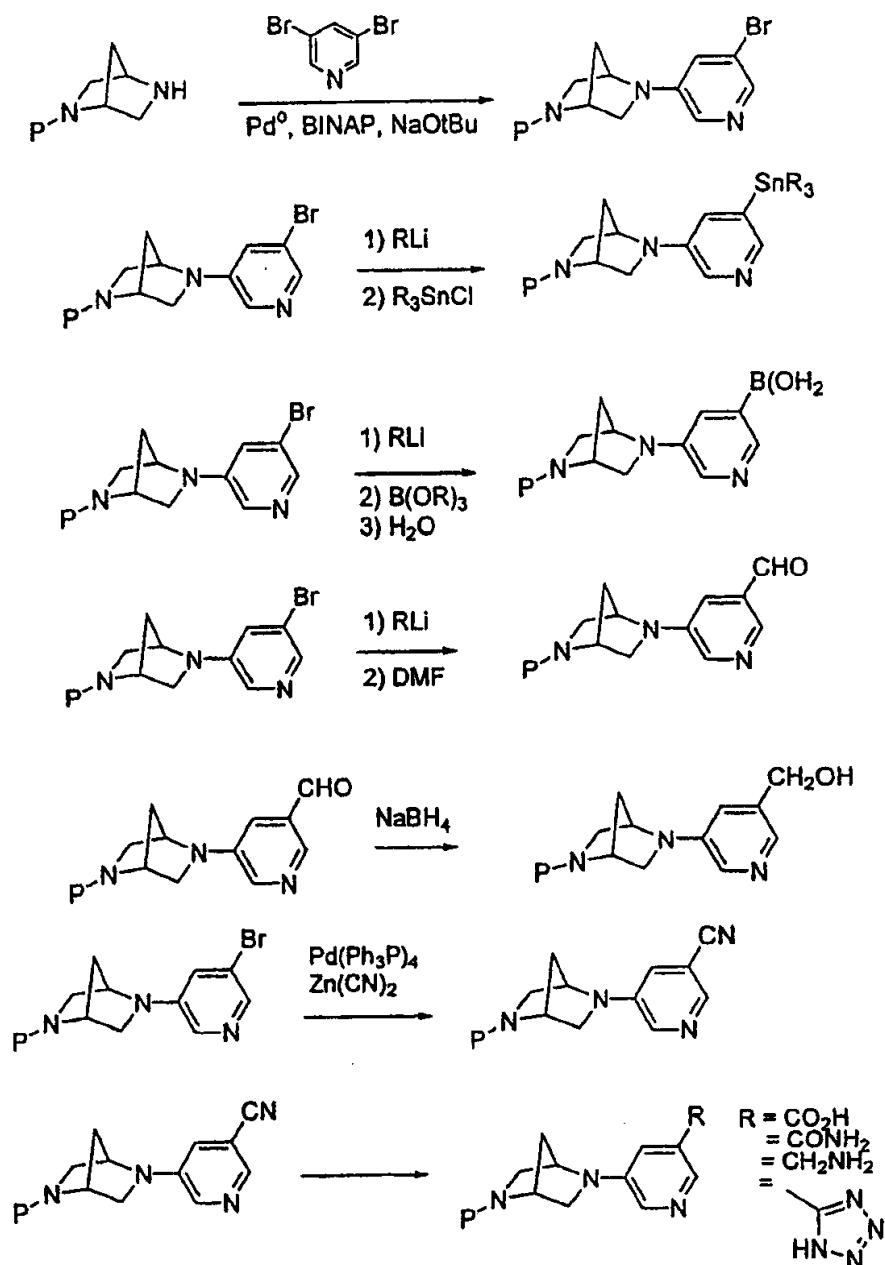
可根据方案 1 中概述的通法制备本发明化合物。在胺碱存在下, 将适当保护的二环二胺(如方案 1 中所示, 其中 P 是氮保护基, 如烷基、苄基或 Boc)与卤化杂环(其中 R₄、R₅ 和 R₆ 如式 I 中定义)偶合。另外, 可用 Wagaw, S 和 Buchwald, S.L., J.Org.Chem. 1996, 61, 7240-7241; Bryant, H.Y. 和 Buchward, S.L., Journal of Organometallic Chemistry (1999) 576, 125-146 中说明的方法, 使反应活性低的杂环偶合。标准条件下脱保护得到所要求的化合物。可按通法及实施例 1、2、15 和 16 中说明的方法, 制备二氮杂二环庚烷。可按通法及实施例 10、35、42、49、59 和 60 中说明的方法, 制备二氮杂二环辛烷。

20

可按通法及实施例 36、56 和 57 中说明的方法，制备二氮杂二环壬烷。本领域技术熟练人员了解可通过本发明中包含的方案和实施例以及常用合成方法，合成制备更大的二氮杂二环化合物，如癸烷等。

5

方案 2

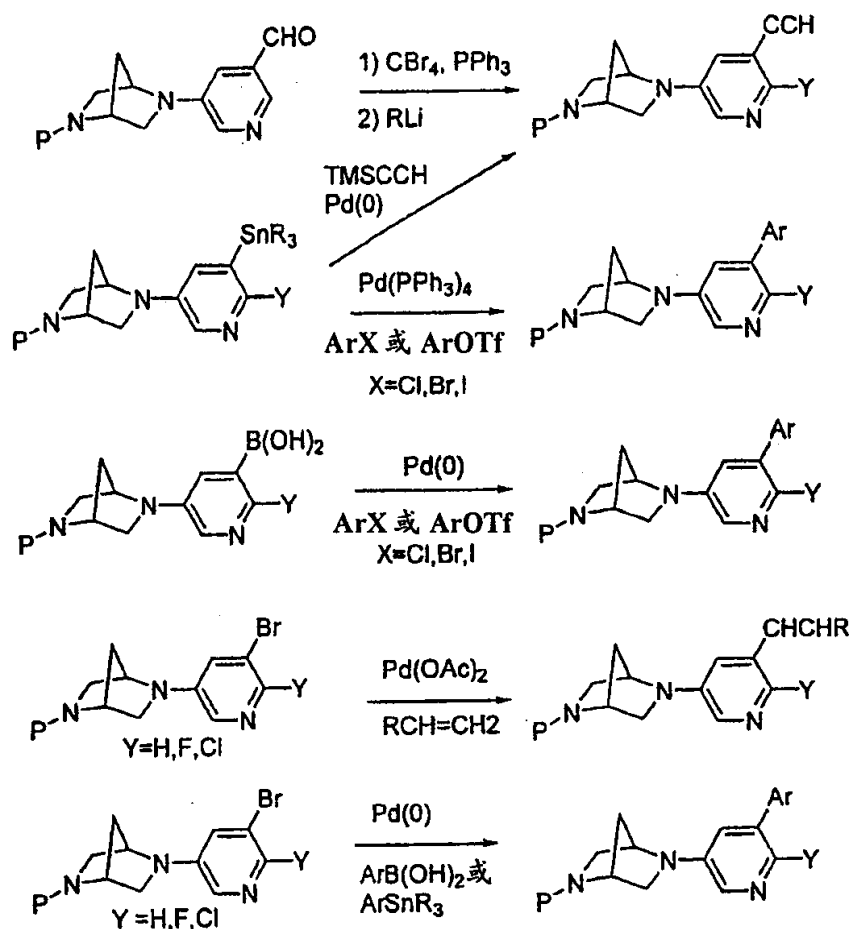


方案 2 中概述的转化提供可接着生成其它 5-取代吡啶的化合物。例如，腈的完全或部分水解分别得到羧酸或酰胺。将该腈还原得到

胺，而按 Wittenberger 和 Donner, J.Org.Chem. 1993 58, 4139 中说明，在 Bu_2O 存在下，与 TMSN_3 环化可得到四唑衍生物。可将醛转化为肟和腙或者在还原胺化条件下生成各种取代氨基甲基化合物。在该醛上进行格氏反应提供生成各种取代的羟甲基类似物的途径。

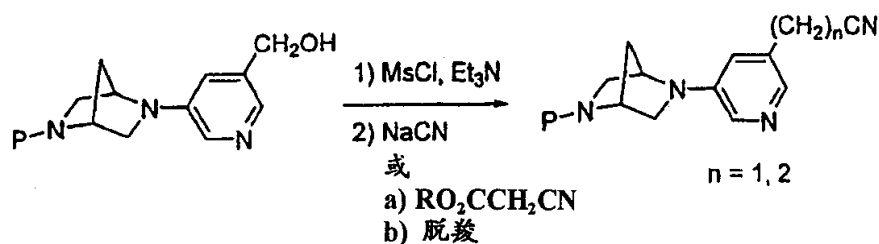
5

方案 3



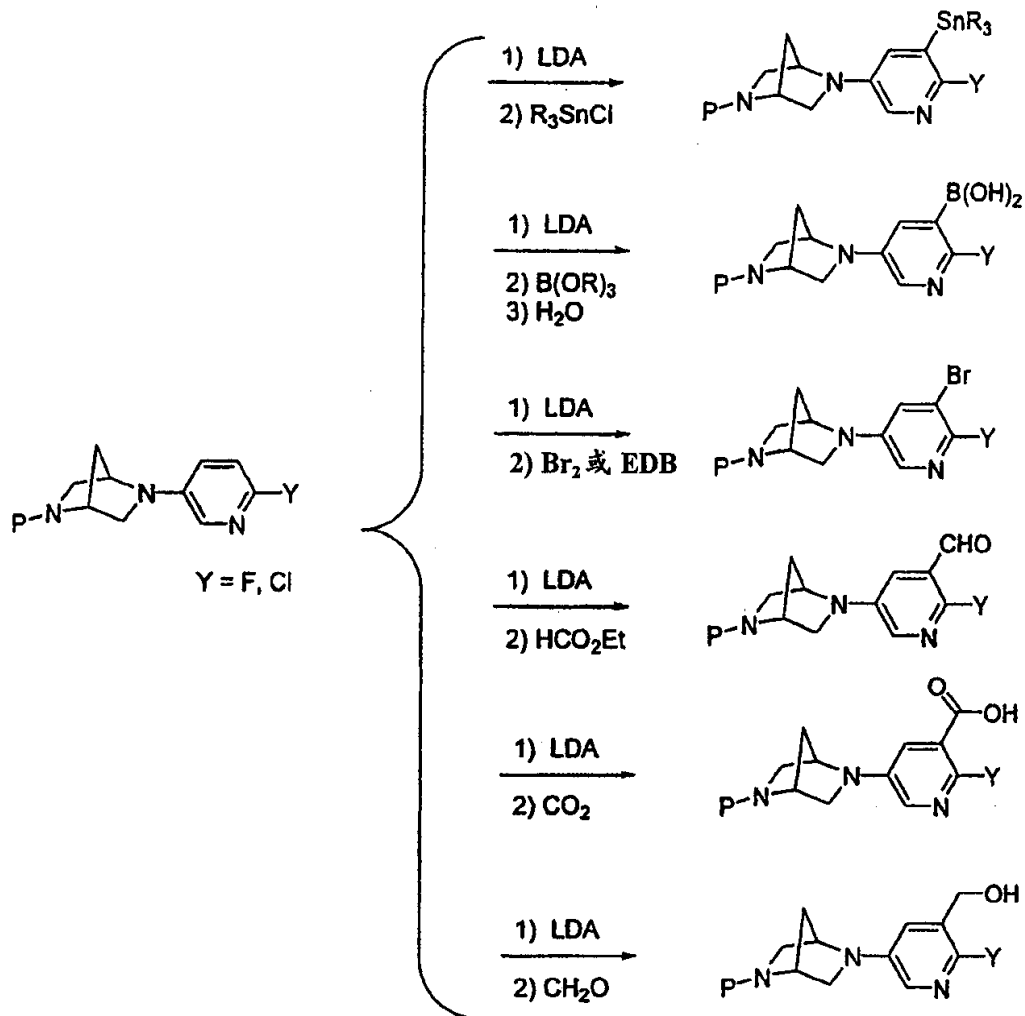
10 采用 Tetrahedron Lett. (1972), 3769-3772 中说明的方法，将醛(如方案 3 中说明)合成为末端炔。可用锡和硼酸衍生物(得自方案 2)进行另外的合成，其可采用过渡金属催化剂(如 Stille 和 Suzuki 偶合剂)，与各种芳基和乙烯基卤化物和磺酸酯偶合而成。可使 5-溴衍生物参与各种 Pd-催化的与烯烃和炔烃(Heck 偶合)、芳基和乙烯基硅烷和硼酸(如 Stille 和 Suzuki 偶合剂)的偶合以及烷氧基羰基化反应中。

方案 4



5 可按方案 4 中说明的方法, 进行链加长反应(CN 置换, 丙二酸酯合成), 提供权利要求书中包括的取代方式的范围。

方案 5

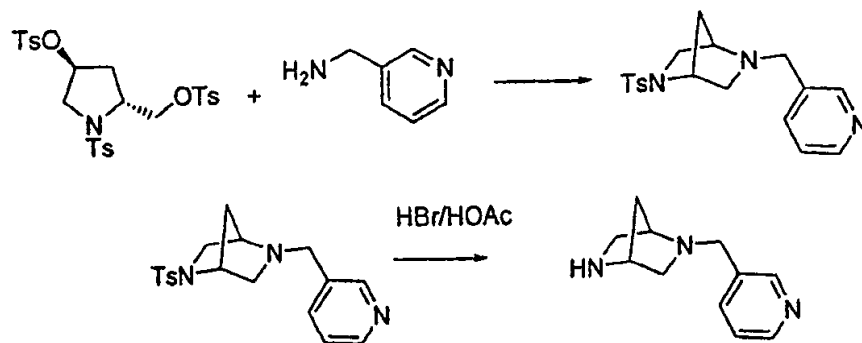


当杂环的 6-位被卤素取代时, 根据 Gribble 等, Tetrahedron Lett.

(1980) 21, 4137 方法, 5-位官能化的另外方法包括邻位的金属化反应。将该金属化基团用各种亲电试剂(如方案 5 中实例)封闭, 得到可如方案 3 和 4 中说明进一步合成的中间体。

5

方案 6



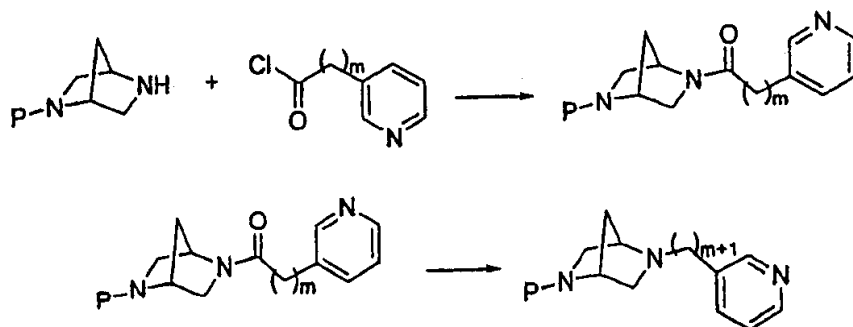
10

可根据方案 6 中说明的方法, 制备在芳族杂环和二氮杂二环系统之间具有 1-5 个亚甲基的化合物。可将氨基烷基杂环(根据标准合成化学方法制备或者市售购买)与单环前体缩合生成 N-取代的二氮杂二环系。例如, 将(3S,5R)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-3-[(4-甲基苯基)磺酰氧基]-5-[(4-甲基苯基)磺酰氧基甲基]吡咯烷(根据 J. Med. Chem., (1990)33, 1344)与氨基烷基杂环缩合提供 N-取代的[2.2.1]二氮杂二环系, 除去保护基, 如用 HBr/HOAc, 得到所要求的化合物。可通过

15

直接改变原料氨基烷基杂环合成其它间隔(spacer)长度。

方案 7



方案7中说明制备在芳族杂环和二氮杂二环系之间具有1-5个亚甲基的化合物的另一方法。可将单保护的二氮杂二环系用适当的杂环酰氯或酸酐烷基化,然后采用本领域技术熟练人员已知的标准方法,将得到的酰胺还原生成所要求的扩长链的化合物。

5 除在以下的所附权利要求书中另有说明,以下实施例用于说明优选的实施方案和本发明的应用,并不限定本发明。

实施例 1

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

10

4-甲基苯磺酸盐

实施例 1A

(1S,4S)-5-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

在干燥、通氮气的烧瓶中,将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
 15 -2-甲酸叔丁基酯(330mg, 1.6mmol)(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-
 1611 中说明制备)的无水甲苯(6mL)溶液用 2-氯-5-碘吡啶(383 mg,
 1.6mmol)(按 Tetrahedron Lett., (1993),34, 7493-7496 中说明制备获
 得)、Pd₂(dba)₃(156mg, 0.16mmol)、BINAP(212mg, 0.34mmol)和叔丁
 醇钠(230mg, 2.4mmol)处理。在 70℃下,将混合液加热 24 小时。将
 20 反应混合液倒入乙醚(10mL)中,顺次用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 和盐
 水洗滌。将有机相干燥(MgSO₄),减压浓缩。残留物经 SiO₂ 纯化,用
 乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱得到标题化合物(300mg, 58%收率),为浅棕
 色固体。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.41(s, 4.5H), 1.46(s, 4.5H), 1.93-
 2.05(m, 2H), 3.14(d, J=14.7Hz, 0.5H), 3.35(d, J=14.7Hz, 0.5H), 3.42(m,
 25 2H), 3.57(d, 8.45Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 4.53(s, 0.5H), 4.65 (s, 0.5H),
 6.82(dd, J=2.94, 8.83Hz, 1H), 7.13(d, J=8.46Hz, 1H), 7.71(s, 1H);
 MS(DCI/NH₃) m/z 310(M+H)⁺。

实施例 1B(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸盐

将实施例 1A 产物, (1S,4S)-5-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二
 5 [2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(386mg, 1.25mmol)加入到干燥、通氮气的
 烧瓶中, 然后加入无水乙醇(12mL)。将溶液冷却至 0℃, 然后用 4N HCl/
 二氧六环(1.3mL)处理。用 0.5 小时, 将混合液温热至室温, 减压蒸
 发溶剂, 然后将残留物经 SiO₂ 纯化, 用 10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH
 10 洗脱得到游离碱的标题化合物(202mg, 77%收率)。将该游离碱与对甲
 苯磺酸(1 eq)混合, 用乙醇/乙酸乙酯重结晶得到标题化合物。¹H NMR
 (游离碱, CDCl₃, 300MHz) δ 1.91-2.13(AB 四重峰, J=17.6, 40.7 Hz, 2H),
 3.03(d, J=11.3Hz, 1H), 3.19(s, 2H), 3.63(dd, J=2.0, 11.3Hz, 1H), 3.89(s,
 1H), 4.30(s, 1H), 6.80(dd, J=3.4, 8.9Hz, 1H), 7.20(d, J=8.8Hz, 1H), 7.72(d,
 J=3.3Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 210(M+H)⁺, 227(M+NH₄)⁺;
 15 C₁₀H₁₂N₃Cl · 1.25TsOH 分析计算值: C, 52.92; H, 5.21; N, 9.69。
 实测值: C, 52.92; H, 5.35; N, 9.64。

实施例 2(1S,4S)-2-(6-氯-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷20 双(4-甲基苯磺酸盐)实施例 2A(1S,4S)-5-(6-氯-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(342 mg,
 25 1.7mmol)(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)的无水甲
 苯(8.5mL)溶液用 3,6-二氯哒嗪(256 mg, 1.7mmol, Aldrich Chemical
 Company)和三乙胺(0.24mL, 170mg, 1.7mmol)处理。将混合液加热回
 流 16 小时, 减压浓缩, 残留物经 SiO₂ (5% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)

纯化得到标题化合物(432mg, 81%收率), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.42(s, 4.5H), 1.46(s, 4.5H), 1.91-2.05(m, 2H), 3.36-3.46(m, 3H), 3.54-3.60(m, 1H), 4.57(s, 0.5H), 4.70(s, 0.5H), 4.92(s, 0.5H), 5.07(s, 0.5H), 6.59(d, J=9.20Hz, 1H), 7.34(d, J=9.56Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 311(M+H)⁺, 328(M+NH₄)⁺.

实施例 2B

(1S,4S)-2-(6-氯-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

双(4-甲基苯磺酸盐)

10 在 0℃ 下, 将实施例 2A 产物(432mg, 1.4mmol)的 EtOH (14mL) 溶液用 4N HCl/二氧六环(1.4mL)处理。将反应液温热至室温, 减压浓缩, 然后将残留物经 SiO₂(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化得到游离碱(231mg, 79%收率)。将该游离碱用对甲苯磺酸(3 eq)处理, 将得到的盐从乙醇/乙酸乙酯中重结晶。¹H NMR (游离碱, CDCl₃, 15 300MHz) δ 2.23(d, J=11.77Hz, 1H), 2.38(d, J=11.77Hz, 1H), 3.54(AB 四重峰, J=11.77, 24.27 Hz, 2H), 3.90(m, 2H), 4.72(s, 1H), 5.21(s, 1H), 7.72(d, J=9.56Hz, 1H), 7.87(d, J=9.92Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 211(M+H)⁺, 228(M+NH₄)⁺; C₉H₁₁N₄Cl · 2.65TsOH · 1.05H₂O 的分析计算值: C, 48.24; H, 5.04; N, 8.17。实测值: C, 48.29; H, 5.38; 20 N, 8.18。

实施例 3

(1S,4S)-2-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

三盐酸盐

25

实施例 3A

(1S,4S)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

根据实施例 2A 的方法, 将 5-溴-2-硝基吡啶(按 J.Am.Chem.Soc,

(1945)67, 668 中说明制备)和(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)偶合, 得到标题化合物。

5

实施例 3B

(1S,4S)-2-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

三盐酸盐

在氢气(1 atm)下, 将实施例 3A 产物的甲醇:乙醇(1:1)溶液用 10% Pd/C 处理 14 小时。将混合液过滤, 浓缩, 将残留物用 HCl/乙醚处理
10 得到标题化合物(65%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 2.00(m, 2H), 3.00(br s, 2H), 3.4-3.5(m, 2H), 4.40(s, 1H), 4.60(s, 1H), 7.00(d, J=6.3Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.50(br s, 2H, 可交换的), 7.70 (d, J=6.3Hz, 1H), 9.40(br s, 1H, 可交换的), 9.80(br s, 2H, 可交换的), 13.0(br s, 1H, 可交换的)。

15

实施例 4

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-咪嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

双(4-甲基苯磺酸盐)

20

实施例 4A

(1S,4S)-5-(6-氯-5-甲基-3-咪嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔

丁基酯

根据实施例 2A 的方法, 处理 3,6-二氯-4-甲基咪嗪(Aldrich
Chemical Company)和(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁
25 基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备), 得到标题化
合物(56%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.41(s, 4.5H), 1.43(s, 4.5H), 1.90-2.09(m, 2H), 2.31(s, 3H), 3.35-3.45(m, 3H), 3.53-3.60(m, 1H), 4.56(s, 0.5H), 4.69(s, 0.5H), 4.90(s, 0.5H), 5.08(s, 0.5H), 6.48(s, 1H);

MS(DCI/NH₃) m/z 325(M+H)⁺.

实施例 4B

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

5

双(4-甲基苯磺酸盐)

根据实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 4A 产物得到标题化合物(81%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.84(d, J=10.29Hz, 1H), 1.96(d, J=9.93Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.92-3.02(m, 2H), 3.36(s, 1H), 3.58(dd, J=2.21, 9.56Hz, 1H), 3.83(s, 1H), 4.76-4.88(m, 1H), 6.94(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 225(M+H)⁺, 242(M+NH₄)⁺;

10

C₁₀H₁₃N₄Cl · 2.0TsOH 分析计算值: C, 50.63; H, 5.13; N, 9.70.
实测值: C, 50.32; H, 5.15; N, 9.82.

实施例 5

15

(1S,4S)-2-(6-氯-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸盐

在 0℃ 下, 将得自实施例 2B 的产物(1.0 eq)的甲醛液(0.1M)用 NaCNBH₃ (1.2 eq)处理。将反应液温热至室温, 搅拌 12 小时。将反应混合液用饱和 K₂CO₃ 水溶液猝灭, 用 CH₂Cl₂ 提取, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化得到游离碱, 为无色油状物(87%收率)。将该游离碱用对甲苯磺酸(1.5 eq)处理, 将得到的盐从乙醇/乙酸乙酯中重结晶得到标题化合物。¹H NMR (游离碱, CD₃OD, 300MHz) δ 2.33(d, J=10.30Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.50(d, J=11.77Hz, 1H), 2.98-3.01(m, 1H), 3.71-3.87(m, 3H), 4.49(s, 1H), 5.06(s, 1H), 7.54(d, J=10.26Hz, 1H), 7.78(d, J=8.09Hz, 1H);

20

25

MS(DCI/NH₃) m/z 225(M+H)⁺, 242(M+NH₄)⁺;

C₁₀H₁₃N₄Cl · 0.95TsOH · 0.60H₂O 分析计算值: C, 50.11; H, 5.51; N, 14.04. 实测值: C, 50.21; H, 5.76; N, 13.98.

实施例 6

(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡嗪基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双
(4-甲基苯磺酸盐)

按实施例 5 中说明的方法, 处理得自实施例 4B 的产物得到标题
5 化合物(39%收率)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 1.89(d, J=9.93Hz, 1H),
2.05(d, J=9.93Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.76(d, J=9.56Hz, 1H),
2.97(dd, J=1.83, 5.14Hz, 1H), 3.39(dd, J=2.21, 9.56Hz, 1H), 3.58-3.68(m,
2H), 4.80(br s, 1H), 6.48(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 239(M+H)⁺,
256(M+NH₄)⁺; C₁₁H₁₅N₄Cl · 2.5TsOH · 1.80H₂O 分析计算值: C, 48.65;
10 H, 5.62; N, 8.48。实测值: C, 48.61; H, 5.50; N, 8.53。

实施例 7

(1S,4S)-2-(4-氯-1-2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲
基苯磺酸盐)

15

实施例 7A

(1S,4S)-5-(4-氯-1-2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸
叔丁基酯

根据实施例 2A 的方法, 处理 1,4-二氯-2,3-二氮杂萘(Aldrich
20 Chemical Company)和(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁
基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备), 得到标题化
合物(62%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.44(s, 4.5H), 1.47(s,
4.5H), 1.95-2.08(m, 2H), 3.46-3.58(m, 1H), 3.64(d, J= 8.47Hz, 0.5H),
3.75(d, J=8.81Hz, 0.5H), 3.91(d, J=10.51Hz, 1H), 4.19(dd, J=2.03, 6.78Hz,
25 1H), 4.59(br s, 0.5H), 4.69(br s, 0.5H), 5.15(s, 1H), 7.26-7.81(m, 2H),
8.04-8.12(m, 1H), 8.21(dd, J= 1.70, 7.80Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z
361(M+H)⁺。

实施例 7B(1S,4S)-2-(4-氯-1-2,3-二氮杂萘基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲基苯磺酸盐)

根据实施例 2B 的方法, 处理实施例 7A 的产物, 得到标题化合物(83%收率)。¹H NMR (游离碱, CDCl₃, 300MHz) δ 1.91(d, J=9.93Hz, 1H), 2.05(d, J=9.93Hz, 1H), 3.22(dd, J=1.84, 8.45Hz, 1H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.95(s, 1H), 4.21(dd, J=2.21, 9.19Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 7.76-7.94(m, 2H), 8.06(d, J=8.09Hz, 1H), 8.15(d, J=9.56Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 261(M+H)⁺; C₁₃H₁₃N₄Cl · 2.105TsOH · 0.25H₂O 分析计算值: C, 53.08; H, 4.87; N, 8.94。实测值: C, 53.14; H, 5.24; N, 8.87。

实施例 8(1S,4S)-2-(4-氯-1-2,3-二氮杂萘基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲基苯磺酸盐)

根据实施例 5 中说明的方法, 处理实施例 7B 的产物, 得到标题化合物(53%收率)。¹H NMR 游离碱(CD₃CD, 300MHz) δ 2.34(s, 3H), 2.54(d, J=8.47Hz, 1H), 2.68(d, J=10.51Hz, 1H), 3.48(d, J=11.19 Hz, 1H), 4.28-4.45(m, 2H), 4.59-4.66(m, 2H), 5.34(s, 1H), 8.08-8.15(m, 1H), 8.23(t, J=7.80Hz, 1H), 8.38-8.46(m, 2H); MS(DCI/NH₃) m/z 275(M+H)⁺; C₁₄H₁₅N₄Cl · 2.0TsOH 分析计算值: C, 54.52; H, 5.50; N, 9.05。实测值: C, 54.18; H, 4.98; N, 9.08。

实施例 9(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷二(4-甲基苯磺酸盐)

25

实施例 9A(1S,4S)-5-[6-氯-5-(甲氧基羰基)-3-哒嗪基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

根据实施例 2A 的方法, 处理 3,6-二氯哒嗪-4-甲酸甲酯和
 5 (1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J. Med. Chem.,
 (1988)31, 1598-1611 中说明制备), 得到标题化合物(41%收率)。¹H
 NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.42(s, 4.5H), 1.47(s, 4.5H), 1.90- 2.11(m, 2H),
 2.86(d, J=9.93Hz, 1H), 3.40-3.62(m, 2H), 3.72(d, J=9.90Hz, 1H), 3.93(s,
 3H), 3.51(s, 0.5H), 4.63(s, 0.5H), 5.05-5.15(m, 1H), 7.49(s, 1H);
 10 MS(DCI/NH₃) m/z 368(M+H)⁺.

实施例 9B(1S,4S)-2-(6-氯-5-甲氧基羰基-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲基苯磺酸盐)

15 根据实施例 2B 的方法, 处理实施例 9A 的产物, 得到标题化合
 物(73%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.88(d, J=10.29Hz, 1H),
 2.01(d, J=9.92Hz, 1H), 2.81(d, J=9.92Hz, 1H), 3.13-3.27(m, 2H), 3.76(dd,
 J=2.21, 9.93Hz, 1H), 3.87(s, 1H), 3.93(s, 3H), 5.00(s, 1H), 7.48(s, 1H);
 MS(DCI/NH₃) m/z 269(M+H)⁺; C₁₁H₁₃N₄O₂Cl · 2.5TsOH · 1.1H₂O 分
 20 析计算值: C, 47.61; H, 4.93; N, 7.79。实测值: C, 47.61; H,
 5.07; N, 7.75.

实施例 103-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

25

实施例 10A3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.4g; 1.9mmol) (按
 J. Med. Chem., (1998)41, 674 中说明制备)、5-溴-2-硝基吡啶(0.43g;

2.27mmol) (按 J.Am.Chem.Soc, (1945)67, 668 中说明制备)和三乙胺 (0.23g; 2.27mmol)在甲苯(10mL)中加热回流 14 小时。蒸发溶剂后, 再加入三乙胺(0.23g), 再在 140℃下, 将混合液加热 2 小时。残留物经 SiO₂(CH₂Cl₂:EtOAc 9:1)纯化得到标题化合物。

5

实施例 10B

3-(6-硝基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

将实施例 10A 的产物用 1M HCl/乙醚处理, 得到标题化合物(55% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.9-2.0(m, 4H), 3.4-3.5(m, 2H), 4.00(d, J=11Hz, 2H), 4.20(br s, 2H), 7.5-7.6(m, 1H), 8.2-8.3(m, 2H), 9.6-9.7(br s, 3H, 可交换的)。

10

实施例 11

3-(6-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷三盐酸盐

15

实施例 11A

3-(6-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

在氢气(1 atm)下, 将实施例 10A 产物(200mg)用 10% Pd/C(20mg) 的 1:1 甲醇:乙醇(5mL)混合液处理。过滤除去催化剂后, 浓缩滤液, 将残留物用乙醚研磨得到标题化合物, 为紫色固体。

20

实施例 11B

3-(6-氨基-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷三盐酸盐

将实施例 11A 的产物用 1M HCl/乙醚处理, 得到标题化合物(72% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 2.00(s, 4H), 3.2(d, J=11Hz, 2H), 3.4(s, J=11Hz, 2H), 4.20(br s, 2H), 5.80(s, 2H, 可交换的), 7.00(d, J=8.5Hz, 1H), 7.40(br s, 1H), 7.80(br s, 2H, 可交换的), 7.9-8.0 (m, 1H), 9.10(br s, 2H, 可交换的)。

25

实施例 123-(6-氯-3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

在 0℃ 下, 将实施例 11A 产物(0.03g; 0.103mmol)的 12M HCl (0.13 mL)溶液用亚硝酸钠(10mg, 0.129mmol)处理。将反应混合液温热至室
 5 温, 搅拌过夜。加入 NaHCO₃ 中和混合液, 再用 CH₂Cl₂ 提取。将提
 取物干燥(Na₂SO₄), 减压浓缩, 残留物经 SiO₂ (10% MeOH/CH₂Cl₂/1%
 NH₄OH)纯化得到游离碱。将该游离碱用 1M HCl/乙醚处理得到标题
 化合物(43%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.8(m, 4H), 2.1(br s,
 1H, 可交换的), 3.0(d, K=11Hz, 2H), 3.4-3.7(br s, 2H), 7.0-7.2(m, 2H),
 10 7.9(m, 1H)。

实施例 133-(3-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

按实施例 11A 中说明的方法, 处理实施例 12 产物。粗产物经 SiO₂
 15 (10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化, 然后用 1M HCl/乙醚处理得到
 标题化合物(40%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 2.20(br s,
 4H), 3.5(d, J=11Hz, 2H), 4.00(d, J=11Hz, 2H), 4.4(br s, 1H), 7.9-8.0 (m,
 1H), 8.2-8.3(m, 2H), 8.5(d, J=3.6Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z
 190(M+H)⁺。

20

实施例 143-(3-哒嗪基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

按实施例 11A 中说明的方法, 将 3-(6-氯-3-哒嗪基)-3,8-二氮杂
 二环[3.2.1]辛烷(按 J.Med.Chem., (1998)41, 674 中说明制备)氯化。粗
 25 产物经 SiO₂ (10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化, 然后用 1M HCl/
 乙醚处理得到标题化合物(40%收率)。¹H NMR (游离碱, CDCl₃,
 300MHz) δ 1.9-2.0(m, 5H), 3.1(d, J=11Hz, 2H), 3.70(br s, 2H), 4.0(d,
 J=11Hz, 2H), 6.8(d, J=8.8Hz, 1H), 7.2(dd, J=8.8, 3.8Hz, 1H), 8.6(d,

$J=3.6\text{Hz}$, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 191(M+H)⁺.

实施例 15

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲基苯磺酸盐

5

实施例 15A

(1R,4R)-5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

室温下, 将(1R,4R)-2-(苄基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷二氢溴酸盐(12.4g, 35.5mmol)(按 J.Med.Chem., (1990)33, 1344 中说明制备)和
 10 K_2CO_3 (16.2g, 117mmol)的 100mL DMF 溶液用二碳酸二叔丁基酯(8.1g, 37mmol)处理。搅拌 16 小时后, 将混合液过滤, 将滤液用水(500mL)稀释。将混合液用乙醚(3x300mL)提取。合并提取液, 用 50% 盐水(10x20mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 减压除去溶剂得到标题化合物(9.7g,
 15 94%)。¹H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.62(m, 1H), 1.79(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.51(m, 1H), 2.75(m, 1H), 3.07(t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.41(m, 2H), 3.67(s, 1H), 4.16(d, 9.8Hz, 1H), 7.19-7.33(m, 5H); MS(DCI/NH₃) m/z 199(M+H)⁺, 216(M+NH₄)⁺.

20

实施例 15B

(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

在氢气(1 atm)下, 将实施例 15A 产物(2g, 6.9mmol)的 50mL EtOH 溶液用 10% Pd/C(150mg)处理 16 小时。过滤混合液, 减压蒸发溶剂, 得到 1.28g(93.4%)的标题化合物。¹H NMR (DMSO- d_6 , MHz) δ 1.39(s, 9H), 1.54(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.58(t, $J=9.5\text{Hz}$, H), 2.70-2.81(m, 2H), 3.50(dd, $J=1.02$, 10.50, 1H), 3.17(m, 1H), 3.50(s, 1H), 4.17(d, $J=10.17\text{Hz}$, 1H);
 25 MS(DCI/NH₃) m/z 199(M+H)⁺, 216(M+NH₄)⁺.

实施例 15C

(1R,4R)-5-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

在 70℃ 下, 将实施例 15B 产物(0.5g, 2.5mmol)、2-氯-5-碘吡啶
 (0.88g, 3.35mmol, 按 Tetrahedron Lett., (1993),34, 7493-7496 中说明制
 备)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.16mmol)、BINAP(0.22g, 0.34mmol)和叔丁醇
 5 钠(0.325g, 3.57mmol)的无水甲苯(10mL)溶液加热 16 小时。将混合液
 过滤, 减压浓缩, 残留物经层析(硅胶; 己烷:EtOAc, 9:1 至 1:1)纯化
 得到标题化合物(0.522g, 67%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.33-
 1.38(m, 9H), 2.50(br s, 2H), 3.02(m, 1H), 3.16(d, J=10.17Hz, 1H), 3.27(m,
 1H), 3.53(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.58(br s, 1H), 7.11(dd, J=3.05, 8.81Hz,
 10 1H), 7.24(d, J=27.46Hz, 1H), 7.77(d, J=3.05Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z
 310(M+H)⁺。

实施例 15D(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲基苯磺酸盐

将实施例 15C 产物(478mg, 1.5mmol)的 CH₂Cl₂(3mL)溶液用三氟
 乙酸(3mL)处理。室温下搅拌 1 小时后, 除去溶剂, 将残留物溶于饱
 和 Na₂CO₃(20mL)中。将该混合液用乙酸乙酯(4x20mL)提取, 经 MgSO₄
 干燥, 减压浓缩, 将残留物纯化(SiO₂; 10% MeOH/CHCl₃/1% NH₄OH)
 20 得到游离碱。将该游离碱用 TsOH 的热 EtOAc 处理得到标题化合物
 (451mg, 71%)。[α]_D²³-8.21(c0.21, MeOH); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz)
 δ 1.93(d, J=11.52Hz, 1H), 2.14(d, J=11.19Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 3.13-
 3.31(m, 3H), 3.61(dd, J=2.37, 10.85, 1H), 4.48(s, 1H), 4.68(s, 1H), 7.13(d,
 J=8.48Hz, 2H), 7.17(dd, J=3.05, 8.62Hz, 1H), 7.31(d, J=8.82, 1H), 7.49(d,
 25 J=7.66Hz, 2H), 7.85(d, J=3.39Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 210(M+H)⁺;
 C₁₀H₁₂N₃Cl · C₇H₈O₃S 分析计算值: C, 53.47; H, 5.28; N, 11.00。
 实测值: C, 53.43; H, 5.36; N, 10.97。

实施例 16(1R,4R)-2-(6-氯-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲基苯磺酸盐)

5

实施例 16A(1R,4R)-5-(6-氯-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

按实施例 2A 中说明的方法，处理实施例 15B 产物和 3,6-二氯哒嗪(从 Aldrich Chemical Co. 购买)得到标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.48(m, 9H), 2.93(br s, 2H), 3.18(d, J=12.17Hz, 1H), 3.3-3.51(m, 2H), 3.55(m, 1H), 4.49(m, 1H), 4.86(br s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.51(d, J=9.49Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 311(M+H)⁺.

10

实施例 16B(1R,4R)-2-(6-氯-3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲基苯磺酸盐)

15

在 70℃ 下，将实施例 16A 产物(353mg, 1.1mmol)和对甲苯磺酸(660mg, 3.5mmol)的 EtOAc (10mL)溶液加热 1 小时，然后冷却至室温。将得到的固体用 EtOAc(2x10mL)、乙醚(2x10mL)洗涤，减压干燥得到标题化合物(597mg, 94.7%)。[α]_D²³+59.3(c1.0, MeOH); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.96(d, J=10.51Hz, 1H), 2.17(d, J=10.17Hz, 1H), 2.29(s, 6H), 3.24-3.28(m, 2H), 3.56-3.67(m, 2H), 4.53(s, 1H), 4.95(s, 1H), 7.11(d, J=7.79Hz, 4H), 7.21(d, J=9.41Hz, 1H), 7.49(d, J=8.11Hz, 4H), 7.62(d, J=9.49Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 211(M+H)⁺;
C₉H₁₁N₄Cl · 2C₇H₈O₃S 分析计算值: C, 49.77; H, 4.90; N, 10.09.
实测值: C, 49.77; H, 4.99; N, 9.96.

20

25

实施例 17(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐



实施例 17A

(1S,4S)-5-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

叔丁基酯

按实施例 1A 中说明的方法, 处理(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
5 庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制
备)和 3-溴吡啶(Aldrich Chemical Company), 得到标题化合物(99%收
率)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.42(s, 4.5H), 1.48(s, 4.5H), 1.91-
2.03(m, 2H), 3.14(d, J=14.7Hz, 0.5H), 3.23(d, J=14.7Hz, 0.5H), 3.37-
3.48(m, 2H), 3.60(d, 8.45Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.53(s, 0.5H), 4.67(s,
10 0.5H), 6.85(dd, J=2.94, 8.83Hz, 1H), 7.09-7.21(m, 1H), 7.95-8.06(m,
2H); MS(DCI/NH₃) m/z 276(M+H)⁺.

实施例 17B

(1S,4S)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

按实施例 1B 中说明的方法, 处理实施例 17A 产物得到标题化
15 合物(65%收率)。¹H NMR (CDCl₃, 游离碱, 300MHz) δ 1.82-1.98(m, 2H),
3.01(d, J=12.0Hz, 1H), 3.08(s, 2H), 3.67(dd, J=2.0, 11.5Hz, 1H), 3.76(s,
1H), 4.32(s, 1H), 6.78-6.85(m, 1H), 7.05-7.13(m, 1H), 7.82-8.01(m,
2H); MS(DCI/NH₃) m/z 176(M+H)⁺, 193(M+NH₄)⁺;
20 C₁₀H₁₃N₃ · 1.0TsOH · 0.4H₂O 分析计算值: C, 57.58; H, 6.20; N,
11.85。实测值: C, 57.85; H, 6.33; N, 11.47。

实施例 18

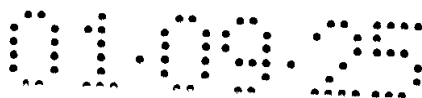
(1S,4S)-2-(5-氯-2-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷二盐酸盐

25

实施例 18A

(1S,4S)-5-(5-氯-2-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

按实施例 2A 中说明的方法, 处理(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制



备)和市售提供的 2,5-二氯吡啶得到标题化合物(99%收率)。

实施例 18B

(1S,4S)-2-(5-氯-2-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷二盐酸盐

5 将实施例 18A 产物用 HCl 的乙醚液处理, 得到二盐酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 2.00(m, 2H), 3.2-3.3(m, 4H), 4.6-4.8(m, 2H), 6.80(d, J=7.4Hz, 1H), 7.8(dd, J=7.5, 3.1Hz, 1H), 8.2(d, J=3.1Hz, 1H), 9.2(br s, 1H), 9.8(br s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 210, 212(M+H)⁺.

10

实施例 19

3-(5-氯-2-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

实施例 19A

3-(5-氯-2-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯

15 按实施例 10A 中说明的方法, 处理 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1998)41, 674 中说明制备)和 2,5-二氯吡啶得到标题化合物。

实施例 19B

20

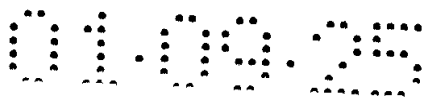
3-(5-氯-2-吡啶基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二盐酸盐

按实施例 10B 中说明的方法, 处理实施例 19A 的产物, 得到标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.9-2.0(m, 4H), 3.2(d, J=11Hz, 2H), 4.0-4.2(m, 4H), 7.0(d, J=7.1Hz, 1H), 7.8(dd, J=7.5, 3.1Hz, 1H), 8.2(d, J=3.1Hz, 1H), 9.4(br s, 2H); MS(DCI/NH₃) m/z 224, 226(M+H)⁺.

25

实施例 20

(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷三氢溴酸盐



实施例 20A

(1R,4R)-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-5-(3-吡啶基甲基)-2,5-二氮杂二环

[2.2.1]庚烷

5 将((2R,4S)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基}
吡咯烷基)甲基 4-甲苯磺酸酯(1.5g, 2.6mmol)(按 J. Med. Chem.,
(1990)33, 1344 中说明制备)和 3-(氨基甲基)吡啶(1.0g, 9.3 mmol)的
20mL 甲苯溶液加热回流 16 小时。将混合液冷却, 过滤, 将滤饼用 20mL
甲苯洗涤。减压浓缩滤液, 残留物经层析(硅胶; 己烷:EtOAc, 9:1 至
1:1)纯化得到标题化合物(410mg, 46%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)
10 δ 0.86(d, J=8.5Hz, 1H), 1.62(d, J=9.7Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.44(m, 1H),
2.66(dd, J=2.4, 9.5Hz, 1H), 2.99(dd, J=2.0, 9.5Hz, 1H), 3.39-3.48(m, 2H),
3.62-3.41(d, J=9.5Hz, 1H), 4.23(brs, 1H), 4.35(t, J=5.1Hz, 1H), 7.31(m,
1H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.71-7.74(m, 2H), 8.31-8.43(m,
2H).

15

实施例 20B

(1R,4R)-2-(3-吡啶基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷三氢溴酸盐

在 70℃ 下, 将实施例 20A 产物(320mg, 0.9mmol)的乙酸(3.4mL)
和 33%HBr/乙酸(7mL)溶液加热 18 小时。冷却至室温后, 过滤沉淀,
20 用乙醚洗涤, 干燥。将得到的固体从 EtOH/EtOAc 中重结晶, 得到标
题化合物(332mg, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 2.22(m, 1H),
2.47(m, 1H), 3.29-3.48(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.69(m, 1H), 4.19-4.53(m,
2H), 5.59(m, 2H), 8.05(m, 1H), 8.62(m, 1H), 8.78-8.88(m, 2H);
MS(DCI/NH₃) m/z 190(M+H)⁺; C₁₁H₁₅N₃ · 3.0 HBr · 0.1H₂O 分析计算
25 值: C, 30.46; H, 4.23; N, 9.69。实测值: C, 30.83; H, 4.25;
N, 9.30。

实施例 21(1S,4S)-2-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

5

实施例 21A(1S,4S)-5-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

按实施例 1A 中说明的方法, 将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)和 3-(苄氧基)-5-溴吡啶(按美国专利 5,733,912 中说明制备)偶合, 得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 382(M+H)⁺。

10

实施例 21B(1S,4S)-2-[5-(苄氧基)-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

15

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 21A 的产物得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.78-2.00(m, 4H), 2.97(d, J=12.0Hz, 1H), 3.05(s, 2H), 3.62(dd, J=3.0, 10.0Hz, 1H), 3.81(s, 1H), 4.28(s, 1H), 6.42(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.31-7.51(m, 5H), 7.65(d, J=3.0Hz, 1H), 7.78(d, J=3.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 282(M+H)⁺; C₂₄H₂₇N₃O₄S · 0.30TsOH · 0.55H₂O 分析计算值: C, 60.86; H, 5.97; N, 8.16。实测值: C, 60.83; H, 6.00; N, 8.12。

20

实施例 22(1S,4S)-2-[5-羟基-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

25

实施例 22A(1S,4S)-5-(5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

在氢气(1 atm)、40℃下, 将实施例 21A 产物(0.50g, 1.31mmol)的
 5 EtOH(15mL)溶液用 10% Pd/C(0.02g)处理 6 小时。将反应混合液冷却
 至室温, 过滤除去催化剂。将滤液用乙醚(125mL)稀释, 用盐水洗涤,
 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂ 层析(5%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,
 得到标题化合物(0.345g, 90%收率), 为黄色油状物。MS(DCI/NH₃) m/z
 292(M+H)⁺。

10

实施例 22B(1S,4S)-2-[5-羟基-3-吡啶基]-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 22A 产物, 得到标题
 15 化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.07(d, J=12.0Hz, 1H), 2.28(d, J=
 13.0Hz, 1H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.71(dd, J=4.0, 10.0Hz, 1H), 4.51(s, 1H),
 4.68(s, 1H), 6.62(t, J=2.0Hz, 1H), 7.51-7.56(m, 2H); MS(DCI/NH₃) m/z
 192(M+H)⁺; C₁₇H₂₁N₃O₄S · 0.55TsOH · 2.35H₂O 分析计算值: C, 50.04;
 H, 6.06; N, 8.40。实测值: C, 50.09; H, 6.35; N, 8.38。

20

实施例 23(1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

25

实施例 23A(1S,4S)-5-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

根据实施例 1A 中说明的方法, 将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
 庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制

备)和 5-溴-2-甲基吡啶(从 Emka Chemie 购买)偶合, 得到标题化合物。
MS(DCI/NH₃) m/z 290(M+H)⁺。

实施例 23B

5 (1S,4S)-2-(6-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 23A 产物, 得到标题
化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.84(d, J=9.0Hz, 1H), 1.93(d, J=
9.0Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.92(d, J=7.0Hz, 1H), 3.03-3.10(m, 2H),
10 3.65(dd, J=2.0, 6.0Hz, 1H), 3.78(s, 1H), 4.28(s, 1H), 6.78(dd, J=4.0,
7.0Hz, 1H), 6.97(d, J=4.0Hz, 1H), 7.85(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃)
m/z 190(M+H)⁺; C₁₈H₂₃N₃O₃S · 0.5TsOH · 0.5H₂O 分析计算值: C, 56.56;
H, 6.18; N, 9.20。实测值: C, 56.57; H, 6.03; N, 9.28。

15 实施例 24

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

实施例 24A

20 (1R,4R)-5-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸
叔丁基酯

根据实施例 15C 中说明的方法, 将实施例 15B 产物与 3-溴吡啶
(Aldrich Chemical Co.提供)偶合, 得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z
276(M+H)⁺。

25 实施例 24B

(1R,4R)-2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 24A 产物, 得到标题
化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.90(dd, J=12.0, 30.0Hz, 2H), 2.98
(d, J= 9.0Hz, 1H), 3.08(s, 2H), 3.63(dd, J=3.0, 10.0Hz, 1H), 3.82(s, 1H),

4.32(s, 1H), 6.78-6.84(m, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.95(dd, 2.0, 8.0Hz, 1H), 8.00(d, J=3.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 176(M+H)⁺;
 C₁₇H₂₁N₃O₃S · 0.45H₂O 分析计算值: C, 57.43; H, 6.21; N, 11.82.
 实测值: C, 57.64; H, 6.11; N, 11.43.

5

实施例 25

(1R,4R)-2-(3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

实施例 25A

10

(1R,4R)-5-(3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

叔丁基酯

根据实施例 29A 中说明的方法, 处理实施例 16A 产物, 得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 277(M+H)⁺。

15

实施例 25B

(1R,4R)-2-(3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 25A 产物, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOH, 300MHz) δ 2.11(d, J=12.0Hz, 1H), 2.26-2.39(m, 3H), 3.65-3.82(m, 2H), 4.60(s, 1H), 5.09(s, 1H), 7.30(dd, J=1.0, 9.0Hz, 1H), 7.57-7.65(m, 1H), 8.56(dd, J=1.0, 6.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 176(M+H)⁺; C₁₆H₂₀N₄O₃S · 0.25TsOH · 0.85H₂O 分析计算值: C, 52.41; H, 5.87; N, 13.77。实测值: C, 52.45; H, 5.88; N, 13.69。

25

实施例 27

(1R,4R)-2-(6-氯-3-吡啶基)-5-氨基甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

在氮气下, 将实施例 15D 产物(140mg, 0.37mmol)的 DMF(5mL)溶液用三乙胺(0.26mL, 1.8mmol)和溴乙腈(0.03mL, 0.43mmol)处理。

室温下搅拌 72 小时后，将反应混合液倒入饱和 Na_2CO_3 (30mL) 水溶液中，用乙醚 (5x50mL) 提取。将有机相干燥 (MgSO_4)，减压浓缩。残留物经 SiO_2 纯化 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:4.5:0.5)，与 4-甲基苯磺酸 (21 mg, 0.11mmol) 混合，得到标题化合物 (47mg, 30% 收率)。 ^1H NMR (D_2O , 300MHz) δ 2.14(m, 2H), 2.39(s, 3H), 3.34-3.48(m, 2H), 3.36(d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 3.62(m, 1H), 3.93-3.95(m, 2H), 4.10(br s, 1H), 4.52(br s, 1H), 7.17(dd, $J=2.84, 7.72\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.38(m, 3H), 7.69(d, $J=8.11\text{Hz}$, 2H), 7.77(d, $J=2.94\text{Hz}$, 1H); MS(DCI/ NH_3) m/z 249($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 266($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$; $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 分析计算值: C, 53.99; H, 5.05; N, 13.25。实测值: C, 53.99; H, 5.19; N, 13.19。

实施例 28

(1S,4S)-2-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

室温下，将实施例 3A 产物用三氟乙酸:二氯甲烷(1:2)处理 2 小时。减压除去挥发物，残留物经 SiO_2 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\% \text{NH}_4\text{OH}$) 纯化得到标题化合物，为黄色浆状物。MS(DCI/ NH_3) m/z 221($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 238($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

实施例 29

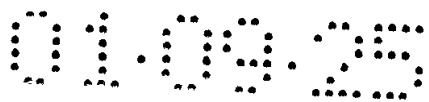
(1S,4S)-2-(3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

实施例 29A

(1S,4S)-5-(3-哒嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

叔丁基酯

在氢气 (60 psi)、 50°C 下，将实施例 2A 产物 (0.885g, 2.85mmol) 的 MeOH (14mL) 溶液和三乙胺 (0.55mL) 用 10% Pd/C (0.02g) 处理并搅拌 80 分钟。过滤除去催化剂，浓缩滤液。残留物经 SiO_2 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化，得到标题化合物 (0.72g, 92%)，为白色固体。MS(DCI/ NH_3) m/z 276($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



实施例 29B

(1S,4S)-2-(3-咪嗪基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 29A 产物, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOH, 300MHz) δ 2.13(d, J=13.0Hz, 1H), 2.28-2.40(m, 3H), 3.68-3.87(m, 2H), 4.62(s, 1H), 5.11(s, 1H), 7.36(dd, J=1.0, 9.0Hz, 1H), 7.60-7.68(m, 1H), 8.60(dd, J=1.0, 5.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 176(M+H)⁺; C₁₆H₂₀N₄O₃S · 0.25TsOH · 0.85H₂O 分析计算值: C, 52.34; H, 5.85; N, 13.49。实测值: C, 52.29; H, 6.03; N, 13.52。

10

实施例 30

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 双(4-甲苯磺酸盐)

15

实施例 30A

(1S,4S)-5-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2- 甲酸叔丁基酯

将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.300g, 1.01mmol)(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)的无水甲苯(30ml)溶液用 2-氟-5-碘吡啶(0.34g, 1.52 mmol)(按美国专利 5,733,912 制备)、Pd₂(dba)₃(0.028g, 0.03 mmol)、(S)-(-)-2-(二苯膦基)-2'-甲氧基-1,1'-联萘(0.028g, 0.06mmol)(Strem Chemicals 提供)和叔丁醇钠(0.248g, 2.58mmol)处理。在 80℃ 下, 将反应混合液加热 5 小时。将反应混合液倒入乙醚(100 mL)中, 用盐水(100ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂ 层析(3% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到标题化合物(0.095g, 21%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 276(M+H)⁺。

25



实施例 30B

(1S,4S)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

双(4-甲苯磺酸盐)

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 30A 产物, 得到标题
5 化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.06(d, J=12.0Hz, 1H), 2.29(d, J=12.0Hz, 1H), 3.25-3.30(m, 1H), 3.35(s, 2H), 3.73(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.50(s, 1H), 4.68(3, 1H), 6.96(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 1H), 7.52-7.54(m, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 194 (M+H)⁺;
C₂₄H₂₈N₃O₆S₂F · 0.75TsOH · 1.15H₂O 分析计算值: C, 51.10; H, 5.32;
10 N, 6.11. 实测值: C, 51.11; H, 5.54; N, 6.10.

实施例 31

(1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

15

实施例 31A

(1S,4S)-5-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-

甲酸叔丁基酯

根据实施例 1A 中说明的方法, 将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
20 庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988) 31, 1598-1611 中说明制备)和 3,5-二溴吡啶(从 Avocado Research Chemicals, Ltd.购买)偶合, 得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

实施例 31B

25

(1S,4S)-2-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 31A 产物, 得到标题
化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.92-2.10(m, 2H), 3.21(s, 2H), 3.60-3.71(m, 2H), 4.05(s, 1H), 4.38(s, 1H), 6.97(t, J= 1.0Hz, 1H),

7.90(d, J=2.0Hz, 1H), 8.03(d, J=1.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺; C₁₇H₂₀N₃O₃SBr · 0.30TsOH 分析计算值: C, 47.99; H, 4.72; N, 8.79. 实测值: C, 48.02; H, 4.95; N, 8.87.

5

实施例 32(1S,4S)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐实施例 32A

10

(1S,4S)-5-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

15

将实施例 31A 产物(2.89g, 8.2mmol)的无水/脱气 DMF(60ml)溶液用 Zn(CN)₂(0.481g, 4.1mmol)和四(三苯膦)钨(0)(0.95g, 0.8mmol)处理。在 80℃、氮气下, 将反应混合液加热 16 小时。将反应混合液冷却至室温, 倒入乙醚(150ml)中。将有机相用盐水/H₂O(1/1)(200mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂ 纯化(5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到标题化合物(1.90g, 77%收率), 为白色固体。MS(DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺.

20

实施例 32B(1S,4S)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

25

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 32A 产物, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.0(d, J=13.0Hz, 1H), 2.21(d, J=13.0 Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 3.42(d, J=1.0Hz, 1H), 3.75(dd, J=3.0, 12.0 Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 4.82(s, 1H), 7.48(t, J= 1.0Hz, 1H), 8.19- 8.31(m, 2H); MS(DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺; C₁₈H₂₀N₄O₃S 分析计算值: C, 58.05; H, 5.41; N, 15.04. 实测值: C, 57.84; H, 5.47; N, 14.81.

实施例 33(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

5

实施例 33A(1R,4R)-5-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

根据实施例 30A 中说明的方法，处理实施例 15B 的产物和 2-氟-5-碘吡啶，得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 294(M+H)⁺。

10

实施例 33B(1R,4R)-2-(6-氟-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

15

按实施例 2B 中说明的方法，处理实施例 33A 产物，得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.75(d, J=12.0Hz, 1H), 1.96(d, J=12.0Hz, 1H), 2.92(d, J=9.0Hz, 1H), 3.07(s, 2H), 3.66(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 3.81(s, 1H), 4.26(s, 1H), 6.78(dd, J=1.0, 6.0Hz, 1H), 6.92-7.0(m, 1H), 7.45(t, J=1.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 194 (M+H)⁺, 211(M+NH₄)⁺; C₁₇H₂₀N₃O₃SF 分析计算值: C, 55.20; H, 5.59; N, 11.36。实测值: C, 55.21; H, 5.61; N, 11.13。

20

实施例 34(1S,4S)-2-(5-氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷三盐酸盐

25

实施例 34A(1S,4S)-5-(5-氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

将实施例 32A 产物(0.267g, 0.89mmol)的 30% NH₃/甲醇溶液用阮

内镍(0.10g)处理。在氢气(60 psi)、室温下,将反应混合物搅拌4小时。将混合液过滤,减压浓缩。残留物经层析纯化(SiO_2 ; 10% MeOH/ CH_2Cl_2 /1% NH_4OH),得到标题化合物(0.199g, 73%收率),为白色固体。MS(DCI/ NH_3) m/z 305($\text{M}+\text{H}$)⁺。

5

实施例 34B

(1S,4S)-2-(5-氨基甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

三盐酸盐

将实施例 34A 产物(0.199g, 0.65mmol)的 EtOH(5mL)溶液用 4N HCl/二氧六环(5mL)处理。室温搅拌1小时后,减压除去挥发物,得到标题化合物(0.042g, 20%收率),为白色固体。¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 2.18(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.34(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.58(m, 3H), 3.83(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.32(s, 2H), 4.68(s, 1H), 4.89(s, 1H), 7.68(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.15(s, 1H); MS(DCI/ NH_3) m/z 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;
 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4 \cdot 3.6\text{HCl} \cdot 0.45\text{EtOH}$ 分析计算值: C, 40.12; H, 6.31; N, 15.73。实测值: C, 40.22; H, 6.20; N, 15.72。

15

实施例 35

2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷三盐酸盐

20

实施例 35A

3-氧代-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄基酯

室温下,将 5-氧代-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄基酯(2.46g; 10.0mmol) (按 Carroll, F.I.; 等, J. Med. Chem., (1992)35, 2184 中说明制备)的 50mL 95%乙醇水溶液用乙酸钠(2.47g, 30.1mmol)和盐酸羟胺(3.48g, 50.1mmol)处理。45 分钟后,将该混合液减压浓缩,将残留物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,用 EtOAc 提取。将有机提取液干燥 (MgSO_4), 浓缩得到 2.50g(96%)所要求肪的混合物,为白色固体。室温下,将部分该物质(1.57g, 6.03mmol)在 5:1 CH_2Cl_2 /三甲基甲硅烷基

25

多磷酸酯溶液中搅拌 12 小时。将该溶液用水稀释，用 EtOAc 提取 2 次。将合并的有机提取液干燥(MgSO₄)，减压浓缩。残留物经层析(硅胶; 95:5 CH₂Cl₂/MeOH)纯化得到 1.08g(68%)的标题化合物，为白色固体。MS(DCI/NH₃) m/z 261(M+H)⁺, 278(M+NH₄)⁺。

5

实施例 35B

2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄基酯

0℃下，将实施例 35A 的产物(800mg, 3.07mmol)的 THF(12mL)溶液用滴加的 2.0M 硼烷-甲基硫复合物的 THF(3.4mL, 6.8mmol)溶液处理。室温下，将该溶液搅拌 14 小时，然后再冷却至 0℃，小心加入 MeOH 猝灭反应，减压浓缩。将残留物溶于甲苯(12mL)中，用正丙胺(1.7mL)处理。在 60℃下，将混合液搅拌 3 小时，冷却至室温，减压浓缩。将残留物用饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释，用 CH₂Cl₂ 提取(4X)。合并有机提取液，干燥(K₂CO₃)，浓缩。残留物经层析(硅胶; 90:10:1 CH₂Cl₂/MeOH/ NH₄OH)纯化得到 453mg(60%)的标题化合物，为无色油状物。MS(DCI/NH₃) m/z 247(M+H)⁺。

10

15

实施例 35C

2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄基酯

按实施例 1A 中说明的方法，处理实施例 35B 的产物和 2-氯-5-碘吡啶，得到标题化合物(30%收率)，为浅黄色油状物。MS(DCI/NH₃) m/z 358, 360(M+H)⁺。

20

实施例 35D

2-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷三盐酸盐

0℃下，将实施例 35C 的产物(62mg, 0.17mmol)的乙腈(3mL)溶液用碘代三甲基硅烷(37mL, 0.26mmol)处理。0℃下，将该溶液搅拌 3 小时，用 MeOH 猝灭反应，减压浓缩。将残留物用 1N HCl 水溶液稀释，用 EtOAc 提取(2X)。将水相用 10% NaOH 水溶液碱化，用 3:1

25

CH₂Cl₂/iPrOH 提取(4X)。合并提取液, 干燥(K₂CO₃), 浓缩得到浅黄色油状物。将该油状物用 EtOH 稀释, 用 HCl 的乙醚溶液处理。收集得到的沉淀, 用乙醚研磨, 高真空干燥得到标题化合物, 为浅黄色固体。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.80-2.02(m, 4H), 3.00(m, 1H), 3.34-3.40(m, 2H), 3.60(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.68(m, 1H), 7.33(d, J=8.8Hz, 1H), 7.43(dd, J=3.3, 8.8Hz, 1H), 8.08(d, J=3.0Hz, 1H); MS(CI/NH₃) m/z 224, 226(M+H)⁺; C₁₁H₁₄ClN₃ · 3HCl · 1.2H₂O 分析计算值: C, 37.25; H, 5.51; N, 11.85。实测值: C, 36.99; H, 5.21; N, 12.13。

10

实施例 36

3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷盐酸盐

0°C 下, 将实施例 37A 的产物(1.15g, 4.6mmol)的氯仿(10mL)溶液用氯甲酸 α-氯乙基酯(1.1eq)处理。用 0.5 小时, 将该溶液温热至室温, 然后加热回流 1 小时。将该混合液冷却至室温, 减压浓缩。将残留物溶于甲醇(20mL)中, 加热回流 1 小时。减压除去溶剂, 得到固体, 从乙醇中重结晶得到标题化合物(1.03g, 83%收率)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 1.72-1.84(m, 1H), 1.87-2.0(m, 1H), 2.0-2.36(m, 4H), 3.5-3.65(m, 2H), 3.65-3.78(m, 1H), 3.8-3.9(br d, J=15Hz, 1H), 4.22(br s, 2H), 7.25(d, J=12Hz, 1H), 7.38(dd, J=4.5, 12Hz, 1H), 7.97(d, J=4.5Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 238(M+H)⁺, 255(M+NH₄)⁺; C₁₂H₁₆ClN₃ · HCl 分析计算值: C, 52.57; H, 6.25; N, 15.32。实测值: C, 52.82; H, 6.33; N, 15.32。

15

25

实施例 37

9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷 4-甲苯磺酸盐

实施例 37A9-甲基-3-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷

根据实施例 15C 中说明的方法, 将 9-甲基-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷(根据美国专利 2,999,091 中说明制备)和 2-氯-5-碘吡啶偶合, 得到标题化合物(78%收率)。¹H NMR (游离碱, CDCl₃, 300MHz) δ 1.23-1.48(m, 2H), 1.65-1.76(m, 1H), 1.91-2.27(m, 3H), 2.44(s, 3H), 3.18-3.35(m, 3H), 3.48-3.54(m, 2H), 3.65(br d, J=13.5Hz, 1H), 6.98(dd, J=3, 8.25Hz, 1H), 7.06(d, J=8.25Hz, 1H), 7.87(d, J=3Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 252(M+H)⁺, 269(M+NH₄)⁺; C₁₃H₁₈ClN₃ · C₇H₈O₃S 分析计算值: C, 56.66; H, 6.18; N, 9.91。实测值: C, 56.76; H, 6.15; N, 9.77。

实施例 37B9-甲基-3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷 4-甲苯磺酸盐

在氢气(60 psi)、50℃下, 将实施例 37A 产物(641mg)用 10% Pd/C(61.8mg)的 MeOH(11mL)液和三乙胺(0.64mL)处理并搅拌 1 小时。将混合物过滤, 减压浓缩得到固体。将得到的固体溶于 EtOAc 中, 用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。将有机相干燥(MgSO₄), 减压浓缩得到游离碱(91%收率)。将该游离碱用 4-甲苯磺酸盐(1.0eq)处理, 将得到的固体从乙醇/乙酸乙酯中重结晶。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 1.83-1.93(m, 1H), 1.93-2.11(m, 2H), 2.15-2.29(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.44-2.56(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.61-3.82(m, 4H), 4.02-4.15(m, 2H), 7.23(d, J=7.5Hz, 2H), 7.29(dd, J=4.5, 7.5Hz, 1H), 7.69(d, J=7.5Hz, 2H), 7.94(dd, J=1.5, 4.5Hz, 1H), 8.2(d, J=3Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 218(M+H)⁺, 235(M+NH₄)⁺; C₁₃H₁₉N₃ · C₇H₈O₃S 分析计算值: C, 61.67; H, 6.99; N, 10.79。实测值: C, 61.50; H, 7.03; N, 10.76。

实施例 38(1S,4S)-2-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲苯磺酸盐)

实施例 38A

(1S,4S)-5-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

将实施例 32A 产物(0.43g, 1.43mmol)的乙醇(20mL)溶液用 30% H₂O₂(1.40mL)和 6N NaOH(1.40mL)处理, 在 50℃下, 加热 2 小时。将混合液倒入 15% NaOH(50mL)中, 用 CH₂Cl₂(150mL)提取。将有机相干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂ 纯化(5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到标题化合物(0.20g, 44%), 为白色固体。MS(DCI/NH₃) m/z 319(M+H)⁺。

10

实施例 38B

(1S,4S)-2-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲苯磺酸盐)

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 38A 产物, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.12(d, J=15.0Hz, 1H), 2.32(d, J=15.0Hz, 1H), 3.42(s, 2H), 3.79(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 4.88(s, 1H), 7.70(t, J= 1.0Hz, 1H), 8.21(d, J=3.0Hz, 1H), 8.42(d, J=1.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 219(M+H)⁺; C₂₄H₃₀N₄O₆S₂ 分析计算值: C, 52.27; H, 5.73; N, 11.55。实测值: C, 51.92; H, 5.66; N, 10.48。

20

实施例 39

(1R,4R)-2-(5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

25

实施例 39A

(1R,4R)-5-(5-苄氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

按实施例 15C 中说明的方法, 将实施例 15B 的产物和 5-(苄氧基)-3-溴吡啶(按美国专利 5,733,912 中说明制备)偶合, 得到标题化合

物。MS(DCI/NH₃) m/z 382(M+H)⁺。

实施例 39B

(1R,4R)-2-(5-苄氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

5 将实施例 39A 产物(0.52g, 1.36mmol)的 EtOH (10mL)液用 4N HCl/二氧六环(10mL)处理, 在室温下搅拌 1 小时。减压除去挥发物, 残留物经 SiO₂(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化得到标题化合物(0.347 g, 90%收率), 为白色固体。MS(DCI/NH₃) m/z 282(M+H)⁺。

10

实施例 39C

(1R,4R)-2-(5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

在室温、氢气(1 atm)下, 将实施例 39B 产物(0.347g, 1.23mmol)的 EtOH (10mL)液用 10% Pd/C(10mg)处理, 并搅拌 16 小时。过滤催化剂, 用 EtOH(10mL)洗涤, 减压浓缩合并的滤液。残留物经 SiO₂层析(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化得到标题化合物的游离碱(0.168 g, 71%收率), 为浅黄色固体。将该游离碱溶于 EtOH 中, 用对甲苯磺酸(0.167g, 1eq)在最小体积 EtOH 中的溶液处理。减压浓缩该溶液得到标题化合物(330mg, 71%收率), 为灰白色泡沫状物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.05(d, J=13.0Hz, 1H), 2.28(d, J=13.0Hz, 1H), 3.32-3.36(m, 3H), 3.70(dd, J=3.0, 10.0Hz, 1H), 4.51(s, 1H), 4.67(s, 1H), 6.55(t, J=2.0Hz, 1H), 7.51(d, J= 2.0Hz, 1H), 7.53(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 192(M+H)⁺; C₁₇H₂₁N₃O₄S · 0.8H₂O 分析计算值: C, 54.04; H, 6.03; N, 11.12。实测值: C, 54.15; H, 6.11; N, 10.83。

25

实施例 40

(1R,4R)-2-(6-氯-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

实施例 40A5-溴-3-吡啶醇

5 室温下, 将 3-(苄氧基)-5-溴吡啶(15.0g, 56.8mmol)(按美国专利 5,733,912 中说明制备)和 30% HBr/HOAc(200mL)搅拌 16 小时。将反应混合液用乙醚(500mL)稀释, 过滤分离得到的白色固体(12.9g)。将该固体在甲醇(300ml)中用浓 NH₄OH(50mL)处理。室温下搅拌 12 小时后, 减压浓缩反应混合液, 得到标题化合物(9.8g, 89%)。MS(DCI/NH₃) m/z 174, 176(M+H)⁺。

实施例 40B5-溴-2-氯-3-吡啶醇

10 将实施例 40A 产物(9.8g, 56.3mmol)和 NaOH(2.40g, 100mmol)的水(100mL)溶液用 NaOCl(35ml 10%水溶液)处理。室温下, 将反应混合液搅拌 16 小时, 用乙酸(5ml)猝灭, 用乙酸乙酯(500mL)提取, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂(3% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到标题化合物(11.20g, 96%收率), 为黄色固体。MS(DCI/NH₃) m/z 208, 210(M+H)⁺。

实施例 40C5-溴-2-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶

20 将实施例 40B 产物(11.2g, 53.1mmol)的乙醚(50mL)液加入到 NaH(1.69g, 70mmol)在 DMF(300mL)和乙醚(60mL)的混悬液中。室温下, 将该混合液搅拌 30 分钟, 然后用氯甲基甲基醚(5.65g, 70mmol, Aldrich Chemical Co.)的乙醚(30mL)溶液处理。室温下搅拌 2 小时后, 通过小心加入水(200mL)猝灭混合液。将该水性混合液用乙醚(300 mL)提取, 将有机相干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂(乙酸乙酯/己烷(1/4))纯化得到标题化合物(8.29g, 61%收率), 为无色油状物。MS(DCI/NH₃) m/z 252, 254(M+H)⁺。

实施例 40D

(1R,4R)-5-(6-氯-5-甲氧基甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
-2-甲酸叔丁基酯

5 将实施例 15B 产物(1.0g, 5.0mmol)的无水甲苯(50mL)溶液用实施
 例 40C 产物(1.27g, 5.0mmol)、Pd₂(dba)₃(0.093g, 0.1mmol)、BINAP
 (0.126g, 0.2mmol)和叔丁醇钠(0.83g, 8.6mmol)处理。在 80℃下, 将反
 应混合液加热 4 小时。将混合液冷却至室温, 用乙醚(100mL)稀释,
 用盐水(100mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂层析(5%
 MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 得到标题化合物(1.0g, 52%收率), 为黄色油状
 10 物。MS(DCI/NH₃) m/z 370(M+H)⁺。

实施例 40E

(1R,4R)-2-(6-氯-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
4-甲苯磺酸盐

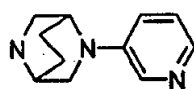
15 将实施例 40D 产物(0.60g, 1.62mmol)的乙腈(8mL)液用 Amberlist
 树脂(7.5g)处理, 在室温下振摇 48 小时。过滤除去树脂, 减压浓缩滤
 液。残留物经 SiO₂(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化得到标题化合
 物的游离碱(0.121g), 为白色固体。将该游离碱的 EtOH 液用 4-甲苯
 磺酸(0.102g, 1eq)处理 10 分钟。减压除去溶剂得到标题化合物(222mg,
 20 33%收率), 为白色固体。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.06(d, J=12.0Hz,
 1H), 2.37(d, J=12.0Hz, 1H), 3.28-3.35(m, 3H), 3.70(dd, J=3.0, 12.0Hz,
 1H), 4.51(s, 1H), 4.65(s, 1H), 6.65(d, J=3.0Hz, 1H), 7.35(d, J=3.0Hz,
 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 226(M+H)⁺, 243(M+NH₄)⁺;
 C₁₇H₂₀N₃O₄SCl · 0.2TsOH · 0.60H₂O 分析计算值: C, 49.87; H, 5.19;
 25 N, 9.48。实测值: C, 49.86; H, 5.36; N, 9.52。

实施例 41

3-(3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷双(4-甲苯磺酸盐)

根据实施例 37B 中说明的方法, 将实施例 36 的产物(1.6mmol)

氢化, 得到游离碱(86%收率)。将该游离碱与 4-甲苯磺酸盐(2.0eq)混合, 将得到的固体从乙醇/乙酸乙酯中重结晶, 得到标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 1.73-1.83(m, 1H), 1.92-2.35(m, 5H), 2.47(s, 3H), 3.71-3.82(m, 3H), 3.94(br d, J=15Hz, 1H), 4.27(br d, J=15Hz, 2H), 5 7.23(d, J=7.5Hz, 4H), 7.69(d, J=7.5Hz, 4H), 7.80(m, 1H), 8.0-8.09(m, 2H), 8.48(d, J=3Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 204(M+H)⁺, 221(M+NH₄)⁺; C₁₂H₁₇N₃ · C₁₄H₁₆O₆S₂ 分析计算值: C, 57.02; H, 6.07; N, 7.67。实测值: C, 56.88; H, 6.17; N, 7.57。



10

实施例 422-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷二盐酸盐实施例 42A5-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁基酯

15

在通氮气下, 将 2-5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(390mg, 3.5mmol) (根据 Sturm 和 Henry(J.Med.Chem., (1974), 17, 481 的方法制备)用 3-溴吡啶(545mg, 3.5mmol)、BINAP(92mg, 0.14mmol)、Pd₂(dba)₃(40mg, 0.07mmol)和叔丁醇钠(431mg, 4.5mmol)的甲苯(10mL)液处理。在 75 °C 5 °C 下, 将混合液加热 2 小时, 将混合液冷却至室温, 用二碳酸二叔丁基酯(1.5g, 6.9mmol)处理, 然后再搅拌 16 小时。将反应混合液 20 过滤, 减压浓缩。残留物经层析纯化(SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 9:1 至 1:1), 得到标题化合物(193mg, 19%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 290(M+H)⁺, 307(M+NH₄)⁺。

25

实施例 42B2-(3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷二盐酸盐

按实施例 42A 产物(137mg, 0.6mmol)用 1:1CH₂Cl₂ 和 TFA 混合液

(3mL)处理。2 小时后, 减压除去溶剂, 残留物经层析纯化(SiO_2 , CHCl_3 :
 MeOH: NH_4OH 95:5:0 至 95:4.5:0.5), 得到游离碱。将该游离碱用过量的
 1M HCl 的乙醚液处理得到标题化合物(65mg, 37%收率)。 $^1\text{H NMR}$
 (CD_3OD , 300MHz) δ 2.04-2.17(m, 2H), 2.21-2.25(m, 2H), 3.5-3.69(m,
 3H), 3.90(d, $J=11.63\text{Hz}$, 1H), 4.00(br s, 1H), 4.45(br s, 1H), 7.87(dd,
 5 $J=5.01, 8.82\text{Hz}$, 1H), 7.94(dd, $J=1.01, 9.16\text{Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=5.08\text{Hz}$, 1H),
 8.28(d, $J=1.70\text{Hz}$, 1H); MS(DCI/ NH_3) m/z 190($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 207($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$;
 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 2.1\text{HCl} \cdot 0.4\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 分析计算值: C, 50.27; H, 6.80; N,
 13.96。实测值: C, 50.05; H, 7.12; N, 14.34。

10

实施例 43

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
双(4-甲苯磺酸盐)

15

实施例 43A3-溴-5-甲氧基吡啶

20

将 NaH(0.47g, 19.6mmol)的 DMF(20mL)混悬液小心用甲醇(0.59g,
 18.4mmol)处理。30 分钟后, 将混合液用 3,5-二溴吡啶(4.0g, 16.9mmol)
 的 DMF(5.0mL)溶液处理。搅拌过夜后, 将反应混合液用饱和 NH_4Cl
 水溶液猝灭, 用乙醚(200mL)提取。将有机相干燥(MgSO_4), 减压浓缩。
 残留物经 SiO_2 层析(CH_2Cl_2)纯化得到标题化合物(2.24g, 70%收率),
 为黄色固体。

实施例 43B

25

(1S,4S)-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-
甲酸叔丁基酯

根据实施例 1A 中说明的方法, 将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
 庚烷-2-甲酸叔丁基酯 (按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制
 备)和实施例 43A 产物偶合, 得到标题化合物。MS(DCI/ NH_3) m/z

306(M+H)⁺.

实施例 43C

(1S,4S)-2-(5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

5

双(4-甲苯磺酸盐)

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 43B 产物, 得到标题化合物. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.82-2.01(m, 2H), 3.02(d, J=10Hz, 1H), 3.08(s, 2H), 3.63(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.87(s, 1H), 4.32(s, 1H), 6.33(t, J=2.0Hz, 1H), 7.64(d, J=3.0Hz, 1H), 7.68(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 206 (M+H)⁺; C₂₅H₃₁N₃O₇S₂ · 0.78H₂O 分析计算值: C, 52.89; H, 5.86; N, 7.40. 实测值: C, 52.63; H, 5.91; N, 7.12.

实施例 44

15

(1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

实施例 44A

(1R,4R)-5-(5-溴-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-

20

甲酸叔丁基酯

按实施例 1A 中说明的方法, 处理实施例 15B 产物和 3,5-二溴吡啶, 得到标题化合物。

实施例 44B

25

(1R,4R)-5-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-

甲酸叔丁基酯

按实施例 32A 中说明的方法, 处理实施例 44A 的产物, 得到标题化合物. MS(DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺.

实施例 44C(1R,4R)-2-(5-氟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

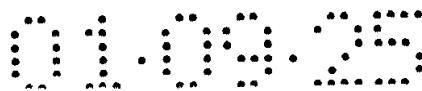
按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 44B 产物, 得到标题
 5 化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.10(dt, J=1.0, 11.0Hz, 1H), 2.31
 (dt, J=1.0, 11.0Hz, 1H), 3.38(d, J=2.0 Hz, 2H), 3.42(d, J=1.0 Hz, 1H),
 3.75(dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 4.82(s, 1H), 7.50(dd, J=1.0, 4.0
 Hz, 1H), 8.23(d, J=4.0 Hz, 1H), 8.25(d, J=3.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃)
 m/z 201(M+H)⁺, 218(M+NH₄)⁺; C₁₈H₂₀N₄O₃S · 0.50H₂O 分析计算值:
 10 C, 56.68; H, 5.55; N, 14.69。实测值: C, 56.92; H, 5.48; N,
 14.29。

实施例 45(1S,4S)-2-(6-氯-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷15 4-甲苯磺酸盐实施例 45A(1S,4S)-5-(6-氯-5-甲氧基甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

20 根据实施例 40D 中说明的方法, 处理(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
 庚烷-2-甲酸叔丁基酯 (按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制
 备)和实施例 40C 产物, 得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z
 370(M+H)⁺。

25 实施例 45B(1S,4S)-2-(6-氯-5-羟基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷4-甲苯磺酸盐

将实施例 45A 产物(1.00g, 2.7mmol)的 EtOH (2.0mL)溶液用 4N
 HCl/二氧六环(5mL)处理,然后在 60℃下加热 4 小时。将反应混合液



冷却至室温，然后减压浓缩。残留物经 SiO₂(10% MeOH/CH₂Cl₂/1% NH₄OH)纯化得到标题化合物的游离碱(0.424g)，为浅黄色固体。将该游离碱用 4-甲苯磺酸(0.356g, 1 eq)在最少量的 EtOH 中的溶液处理 10 分钟，然后减压浓缩得到标题化合物(0.78g, 72%收率)，为白色固体。

5 ¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.08(d, J=12.0Hz, 1H), 2.28(d, J=12.0 Hz, 1H), 3.32-3.38(m, 3H), 3.70(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.52(t, J=1.0 Hz, 1H), 4.65(s, 1H), 6.64(d, J=3.0Hz, 1H), 7.32(d, J=3.0 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 226(M+H)⁺, 243(M+NH₄)⁺; C₁₇H₂₀N₃ClO₄S · 3.0 H₂O 分析计算值: C, 45.18; H, 5.80; N, 9.30。实测值: C, 45.12; H, 5.68; N, 9.29。

10

实施例 46

(1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

15

实施例 46A

(1R,4R)-5-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁

基酯

根据实施例 15C 中说明的方法，处理实施例 15B 产物与 2-甲氧基-5-溴吡啶(从 Frontier Scientific 购买)，得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 306(M+H)⁺。

20

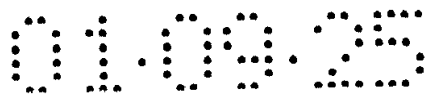
实施例 46B

(1R,4R)-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

4-甲苯磺酸盐

25

按实施例 2B 中说明的方法，处理实施例 46A 产物，得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.05(d, J= 11.0Hz, 1H), 2.28(d, J= 11.0Hz, 1H), 3.25(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 3.35(s, 2H), 3.72 (dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 4.48(t, J=1.0Hz, 1H), 4.61(s, 1H), 6.84(d, J=11.0Hz, 1H), 7.28(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.53(d, J=3.0Hz, 1H);



MS(DCI/NH₃) m/z 206(M+H)⁺; C₁₈H₂₃N₃O₄S · 0.45 · 0H₂O 分析计算
值: C, 56.07; H, 6.25; N, 10.90. 实测值: C, 56.14; H, 6.12;
N, 10.52.

5

实施例 47

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
4-甲苯磺酸盐

实施例 47A

10

(1R,4R)-5-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸
叔丁基酯

根据实施例 15C 中说明的方法, 处理实施例 15B 产物与 2-氯-5-
碘-3-甲基吡啶(按美国专利 5,733,912 制备), 得到标题化合物。

MS(DCI/NH₃) m/z 324(M+H)⁺.

15

实施例 47B

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
4-甲苯磺酸盐

20

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 47A 产物, 得到标题
化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.89(d, J= 10.0Hz, 1H), 1.98(d, J=
10.0Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 3.00(dd, J=1.0, 10.0Hz, 1H), 3.09(s, 2H),
3.63(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 4.29(s, 1H), 6.72(d, J=2.0Hz, 1H),
7.56(d, J=3.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 224(M+H)⁺;

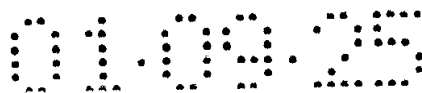
C₁₈H₂₂N₃O₃SCl · 0.2H₂O 分析计算值: C, 54.12; H, 5.65; N, 10.52.

25

实测值: C, 54.21; H, 5.80; N, 10.18.

实施例 48

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷
4-甲苯磺酸盐



实施例 48A

(1R,4R)-5-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

5 根据实施例 15C 中说明的方法, 处理实施例 15B 产物与 2,3-二氯-5-碘吡啶(按美国专利 5,733,912 制备), 得到标题化合物。
MS(DCI/NH₃) m/z 344(M+H)⁺.

实施例 48B

(1R,4R)-2-(5,6-二氯-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 10 4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 48A 产物, 得到标题
化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.07(m, 1H), 2.30(m, 1H),
3.28-3.34(m, 1H), 3.47(s, 2H), 3.72(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 4.53(t,
J=1.0Hz, 1H), 4.75(s, 1H), 7.36(d, J=3.0Hz, 1H), 7.77(d, J=3.0 Hz, 1H);
15 MS(DCI/NH₃) m/z 244(M+H)⁺; C₁₇H₁₉N₃O₃SCl₂ · 0.05EtOH 分析计算
值: C, 49.06; H, 4.65; N, 10.04. 实测值: C, 49.22; H, 5.04;
N, 11.05.

实施例 49

20 6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷双(4-甲苯磺酸盐)

实施例 49A

2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酸叔丁基酯

25 室温下, 将实施例 35B 产物(140mg, 0.568mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液
顺次用三乙胺和二碳酸二叔丁基酯处理。将该溶液搅拌 2 小时, 用
饱和 K₂CO₃ 水溶液稀释, 用 CH₂Cl₂(2X)提取。将有机提取液合并,
干燥(Na₂SO₄), 减压浓缩得到 190mg 无色油状物。在 1atm 的氢气下,
将该油状物与 10%Pd/C(20mg)的 MeOH(10mL)混悬液搅拌 6 小时。
通过 Celite 垫层滤除催化剂(CH₂Cl₂ 洗涤)。浓缩滤液得到标题化合物

(106mg, 91%), 为无色油状物。MS(DCI/NH₃) m/z 213(M+H)⁺, 230 (M+NH₄)⁺。

实施例 49B

5 6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酸叔丁基酯

按实施例 1A 中说明的方法, 处理实施例 49A 产物和 2-氯-5-碘吡啶, 得到标题化合物(30%收率), 为浅黄色油状物。MS(DCI/NH₃) m/z 324, 326(M+H)⁺。

10

实施例 49C

6-(6-氯-3-吡啶基)-2,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷二(4-甲苯磺酸盐)

将实施例 49B(40mg, 0.12mmol)的 EtOAc(3mL)溶液用对甲苯磺酸一水合物(59mg, 0.31mmol)处理。将该溶液回流 2 小时, 冷却至室温, 形成沉淀。将沉淀用乙醚(2X)研磨, 高真空下放置, 得到 70mg (85%)
 15 的标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (D₂O) δ 1.92(m, 1H), 2.14-2.28(m, 3H), 2.99(s, 6H), 2.99(dt, J=5.5, 12.9Hz, 1H), 3.31(dd, J=6.6, 13.4Hz, 1H), 3.56(d, J=12.1Hz, 1H), 3.77(dd, J=4.4, 12.1Hz, 1H), 4.38(m, 2H), 7.25(dd, J=3.2, 9.0Hz, 1H), 7.36(d, J=8.5Hz, 4H), 7.40(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(d, J=8.5Hz, 4H), 7.78(d, J=2.9Hz, 1H); MS(CI/NH₃) m/z 224, 226(M+H)⁺;
 20 C₁₁H₁₄ClN₃ · 2.5C₇H₈O₃S · 0.5H₂O 分析计算值: C, 51.61; H, 5.32; N, 6.34。实测值: C, 51.31; H, 5.43; N, 6.21。

实施例 50

(1R,4R)-2-(5-氨基羧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

25

双(4-甲苯磺酸盐)

实施例 50A

(1R,4R)-5-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯

5 根据实施例 38A 中说明的方法, 处理实施例 44A 产物, 得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 319(M+H)⁺。

实施例 50B

(1R,4R)-2-(5-氨基羰基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷双(4-甲苯磺酸盐)

10 按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 50A 产物, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 2.26(d, J=12.0Hz, 1H), 2.25(d, J=12.0Hz, 1H), 3.41-3.52(m, 3H), 3.82(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 4.65(t, J=1.0Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 8.14(dd, J=1.0, 3.0Hz, 1H), 8.32(d, J=2.0Hz, 1H), 8.47(d, J=1.0 Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 219(M+H)⁺;

15 C₂₄H₃₀N₄O₇S₂ · 0.40TsOH · 1.0H₂O 分析计算值: C, 50.49; H, 5.57; N, 8.79。实测值: C, 50.53; H, 5.75; N, 8.76。

实施例 51

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

20

实施例 51A5-溴-2-氯-3-甲氧基吡啶

25 将实施例 40B 产物(1.2g, 5.8mmol)的乙醚(5mL)溶液加入到 NaH (181mg, 7.5mmol)的干燥 DMF(30mL)和乙醚(6mL)的混悬液中。室温下搅拌 30 分钟后, 将混合液用碘甲烷(1.06g, 7.5mmol)的乙醚(3mL)溶液处理, 再继续搅拌 30 分钟。将反应混合液用水(20mL)猝灭, 用乙醚(100mL)提取, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经 SiO₂(乙酸乙酯/己烷, 1/4)纯化, 得到标题化合物(0.32g, 25%), 为无色油状物。

MS(DCI/NH₃) m/z 222/224/226(M+H)⁺.

实施例 51B

(1R,4R)-5-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲
酸叔丁基酯

按实施例 15C 中说明的方法, 处理实施例 15B 产物和实施例 51A 产物, 得到标题化合物(74%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 340(M+H)⁺.

实施例 51C

(1R,4R)-2-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]
庚烷 4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 51B 产物, 得到标题化合物(50%收率)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 1.82(d, J=12.0Hz, 1H), 1.96(d, J=12.0Hz, 1H), 2.97(s, 3H), 3.58(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 3.78-3.82(m, 2H), 3.89(s, 1H), 4.46(s, 1H), 4.79(s, 1H), 6.68 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.28(d, J=2.0Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 240 (M+H)⁺; C₁₈H₂₂N₃O₄SCl · 0.25TsOH · 0.60H₂O 分析计算值: C, 50.93; H, 5.45; N, 9.02。实测值: C, 50.94; H, 5.57; N, 8.95。

实施例 52

(1S,4S)-2-(5-嘧啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

实施例 52A

(1S,4S)-5-(5-嘧啶基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

按实施例 15C 中说明的方法, 处理(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(330mg, 1.6mmol)(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)和 5-溴嘧啶(从 Acros Scientific 购买), 得到标题化合物(99%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 277(M+H)⁺.

实施例 52B(1S,4S)-2-(5-噻啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐

按实施例 2B 中说明的方法, 处理实施例 52B 产物, 得到标题化合物(33%收率)。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 1.87-2.01(m, 2H), 3.01-3.16(m, 3H), 3.67(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 3.79(s, 1H), 4.37(s, 1H), 8.06(s, 2H), 8.57(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 177 (M+H)⁺; C₁₆H₂₀N₄O₃S · 0.10TsOH · 0.25H₂O 分析计算值: C, 54.19; H, 5.80; N, 15.14. 实测值: C, 54.24; H, 5.89; N, 15.17.

实施例 53(1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷乙酸盐实施例 53A(1S,4S)-5-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

按实施例 1A 中说明的方法, 将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)和 3-溴喹啉(从 Aldrich Chemical Co.购买)偶合, 得到标题化合物。

实施例 53B(1S,4S)-2-(3-喹啉基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷乙酸盐

按实施例 34B 中说明的方法, 处理实施例 53A 产物, 得到粗品盐酸盐。将该粗品盐酸盐经制备 HPLC(Waters Nova-Pak HR C18 6 μm 60Å 25x100 mm, 0-95% CH₃CN/10 mM NH₄OAc 10 分钟, 流速 40mL/min)纯化, 减压除去溶剂后, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 1.90(s, 3H), 2.06(br d, J=11Hz, 1H), 2.24(br d, J=11Hz, 1H), 3.30(br s, 2H), 3.41(d, J=10Hz, 1H), 3.84(d, J=10Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.80(br s, 1H), 7.34(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.73(br d, J=7Hz, 1H), 7.87(br d, J=7Hz, 1H), 8.51(br d, J=3Hz, 1H).

实施例 54(1S,4S)-2-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷乙酸盐

5

实施例 54A(1S,4S)-5-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

10

按实施例 1A 中说明的方法，将(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(按 J.Med.Chem., (1988)31, 1598-1611 中说明制备)和 5-溴-3-甲基异噻唑(根据美国专利 3,840,665 制备)偶合，得到标题化合物。

实施例 54B(1S,4S)-2-(3-甲基-5-异噻唑基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷

15

乙酸盐

按实施例 53B 中说明的方法，处理实施例 54A 产物，得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 1.84(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.04(br d, J=11Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 3.06(m, 2H), 3.16(br d, J=10Hz, 1H), 3.30(m, 1H), 4.05(br s, 1H), 4.17(br s, 1H), 5.99(s, 1H).

20

实施例 55(1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷乙酸盐

25

实施例 55A(1R,4R)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

按实施例 1A 中说明的方法，处理实施例 15B 产物和 2-溴噻吩并[3,2-b]吡啶(按 J.Het.Chem., (1984), 785-789 中说明制备)，得到标题

化合物。

实施例 55B

(1R,4R)-2-(噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷乙酸盐

5 按实施例 53B 中说明的方法，处理实施例 55A 产物，得到标题化合物。¹H NMR (MeOD, 300MHz) δ 1.92(s, 3H), 2.04(br d, J=11Hz, 1H), 2.26(br d, J=11Hz, 1H), 3.28(m, 1H), 3.41(m, 2H), 3.74(dd, J=10, 2Hz, 1H), 4.33(br s, 1H), 4.53(br s, 1H), 6.18(s, 1H), 7.01(dd, J=8, 4Hz, 1H), 8.01(br d, J=8Hz, 1H), 8.29(br d, J=4Hz, 1H).

10

实施例 56

9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷富马酸盐

实施例 56A

9-甲基-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-甲酸叔丁基酯

15

0℃下，将 9-甲基-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷(4.60g, 33mmol) (根据美国专利 2,999,091 中说明制备)在 CHCl₃ (50ml)中用三乙胺(6.7g, 66mmol)和二碳酸二叔丁基酯(14.4g, 66mmol)处理。将混合液温热至室温,搅拌 12 小时.将反应混合液顺次用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。
20 将有机提取相干燥(MgSO₄), 减压浓缩得到标题化合物(99%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 241(M+H)⁺。

实施例 56B

3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-甲酸叔丁基酯

25

根据实施例 36 中说明的方法，处理实施例 56A 产物(33mmol 称量)，得到标题化合物(51%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 227(M+H)⁺, 241(M+NH₄)⁺。

实施例 56C9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-甲酸叔丁基酯

根据实施例 15C 中说明的方法, 将实施例 56B 产物(17mmol)和 2-氯-5-碘吡啶(21mmol)偶合, 得到标题化合物(21%收率)。

5 MS(DCI/NH₃) m/z 338(M+H)⁺, 355(M+NH₄)⁺。

实施例 56D9-(6-氯-3-吡啶基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷富马酸盐

10 根据实施例 15D 中说明的方法, 将实施例 56C 产物用三氟乙酸处理。经层析(SiO₂; 10%MeOH:89%CH₂Cl₂:1%NH₄OH)纯化后, 将游离碱与富马酸(1.1eq)在热 EtOAc 中混合。冷却后, 分离固体的标题化合物, 97%收率。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 1.84-2.08(m, 3H), 2.22-2.56(m, 3H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.16-3.29(m, 2H), 3.58(d, J= 4.5, 13.5Hz, 1H), 4.47-4.55(m, 1H), 4.57-4.66(m, 1H), 6.67(s, 2H), 7.25(s, 15 2H), 7.86(s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 238(M+H)⁺, 255 (M+NH₄)⁺; C₁₂H₁₆ClN₃ · C₄H₄O₄ 分析计算值: C, 54.32; H, 5.70; N, 11.88。实测值: C, 54.33; H, 5.77; N, 11.77。

实施例 57

20 3-(3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷双(4-甲苯磺酸盐)

实施例 57A3-(3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷

25 根据实施例 1A 中说明的方法, 处理 3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(根据 Garrison, G.L.等, J.Org.Chem., 58, 27, (1993)7670 中说明制备)和 3-溴吡啶。试剂的比例根据实施例 1A 作如下变化: Pd₂(dba)₃(0.02eq)、BINAP(0.05eq)和 NaOt-Bu(1.7eq)。经层析(硅胶; CHCl₃:MeOH:NH₄OH; 90:5:1)纯化后, 得到标题化合物, 25%收率。MS(DCI/NH₃) m/z 204(M+H)⁺。

实施例 57B3-(3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷双(4-甲苯磺酸盐)

将实施例 57A 产物用对甲苯磺酸(2.0eq)处理, 将得到的固体从乙醇/乙醚中重结晶, 得到标题化合物(53%收率)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 2.04(m, 2H), 2.37(s, 6H), 2.39(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.31(m, 2H), 3.59(bd, J= 13, 24Hz, 2H), 4.04(bd, 12, 14Hz, 2H), 7.23(d, J=8.09Hz, 4H), 7.67(d, J=8.09Hz, 4H), 7.88(dd, J=5.52, 8.83Hz, 1H), 8.20-8.24(m, 2H), 8.50(d, J=2.57Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 204(M+H)⁺; C₁₂H₁₇N₃ · 2.2TsOH · H₂O 分析计算值: C, 56.01; H, 6.04; N, 7.15。实测值: C, 56.25; H, 6.10; N, 6.79。

实施例 583-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷 4-甲苯磺酸盐

15

实施例 58A3-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷

根据实施例 57A 中说明的方法, 处理 3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(根据 Garrison, G.L.等, J.Org.Chem., 58, 27, (1993)7670 中说明制备)和 2-氯-5-碘吡啶。粗产物经快速层析(硅胶; CHCl₃: MeOH: NH₄OH; 90:5:1)纯化后, 得到标题化合物(10%收率)。MS(DCI/NH₃) m/z 238(M+H)⁺。

实施例 58B3-(6-氯-3-吡啶基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷 4-甲苯磺酸盐

25

将实施例 58A 产物用对甲苯磺酸(1.0eq)处理, 将得到的固体用乙醇/乙醚重结晶, 得到标题化合物(53%收率)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 2.00(m, 2H), 2.31(bs, 2H), 2.37(s, 3H), 3.10(m, 2H), 3.35(m, 2H), 3.57(bd, J= 13, 22Hz, 2H), 3.85(bd, 11, 19Hz, 2H), 7.23(d, J=8.14Hz, 2H), 7.34(d, J=8.13Hz, 1H), 7.57(dd, J=3.05, 8.81Hz, 1H),

7.70(d, J=8.13Hz, 2H), 8.15(d, J=3.39Hz, 1H); MS(DCI/NH₃) m/z 238(M+H)⁺; C₁₂H₁₆ClN₃ · 1.1TsOH · 0.5H₂O 分析计算值: C, 54.25; H, 5.96; N, 9.63. 实测值: C, 54.05; H, 5.60; N, 9.61.

5

实施例 59

6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

实施例 59A

2-[(2-硝基苯基)磺酰基]-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯

10 通氮气下, 将 2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯(52.5g, 54mmol)(根据 J Am Chem. Soc., (1985) 107, 1768 中说明制备)、2-硝基苯磺酰氯(119.6g, 54mmol)和三乙胺(75mL, 0.54mmol)在二氯甲烷(500 mL)中混合, 搅拌 16 小时。将反应混合液用水(500mL)猝灭, 分离两相。将有机相用 2M HCl(5x100 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残留物经硅胶层析(先用氯仿, 再用己烷:EtOAc 95:5 至 8:2)纯化得到标题化合物
15 (23g, 23%收率)。MS(DCI/NH₃) m/e 281(M+H)⁺; 298 (M+NH₄)⁺.

实施例 59B

3-苄基-6-[(2-硝基苯基)磺酰基]-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

20 于-78℃下, 将臭氧(O₃/O₂)鼓泡通入实施例 59A 产物(5.6g, 2mmol)的甲醇(100mL)溶液中。1 小时后, 向反应混合液中通入氧气流以除去过量臭氧。将该混合液用二甲硫(2mL)处理, 将反应混合液温热至室温。30 分钟后, 加入苄胺盐酸盐(25g, 170mmol)和 3A 分子筛(30g)。2 小时后, 加入 NaBH₃CN(6.3g, 10mmol), 再将反应混合液搅拌 16
25 小时。过滤除去固体, 减压浓缩滤液。将残留物用水(150mL)稀释, 用 6N HCl(200mL)酸化, 搅拌 16 小时。加入固体 NaOH 使混合液至 pH 约 13。将该混合液用 EtOAc(5x200mL)提取。合并提取液, 干燥(K₂CO₃), 浓缩。残留物经硅胶层析(CHCl₃:MeOH 100:0 至 95:5)纯化得到标题化合物(2.0g, 28%收率)。MS(DCI/NH₃) m/e 288(M+H)⁺.

实施例 59C3-苄基-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

将实施例 59B 产物(1.98g, 5mmol)的 DMF(5mL)溶液用巯基乙酸(0.7ml, 10mmol)和氢氧化锂(0.48g, 20mmol)处理。氮气下搅拌 2 小时后, 将反应混合液倒入饱和 Na₂CO₃(20mL)中, 用 EtOAc(5x20mL)提取。合并提取液, 干燥(K₂CO₃), 减压浓缩。残留物经硅胶(CHCl₃:MeOH:NH₄OH 95:5:0 至 9:1:0.1)纯化得到标题化合物(450mg, 45%收率)。MS(DCI/NH₃) m/e 203(M+H)⁺。

实施例 59D3-苄基-6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

按实施例 1A 中说明的方法, 将实施例 59C 产物(290mg, 1.4mmol)和 3-溴吡啶(340mg, 2.15mmol)偶合, 得到标题化合物(306mg, 90%收率)。MS(DCI/NH₃) m/e 280(M+H)⁺。

实施例 59E6-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

在氢气(60 psi)下, 将实施例 59D 产物(290mg, 1.1mmol)的乙醇(2.9mL)溶液用 20% Pd(OH)₂/C(117mg)处理 36 小时。将反应混合液过滤, 减压除去溶剂。残留物经层析纯化(SiO₂; CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 9:1:0 至 9:1:0.1), 得到标题化合物(42mg, 21%收率)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 2.17(br s, 1H), 2.91(br s, 1H), 3.40-3.70(m, 8H), 4.51(m, 1H), 7.84-7.85(m, 2H), 8.09(m, 1H), 8.19(br s, 1H); MS(DCI/NH₃) m/e 190(M+H)⁺。

实施例 603-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷双(4-甲苯磺酸盐)



实施例 60A

3-苄基-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁基酯

用二碳酸二叔丁基酯(1.1eq)的二氯甲烷溶液处理实施例 59C 产物 4 小时。减压除去溶剂，残留物经层析纯化得到标题化合物。

5

实施例 60B

3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁基酯

根据实施例 59E 的方法，处理实施例 60A 产物得到标题化合物。

10

实施例 60C

3-(3-吡啶基)-3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷双(4-甲苯磺酸盐)

根据实施例 2B 的方法，处理实施例 60B 产物，得到标题化合物。

15

体外数据

烟碱乙酰胆碱受体结合能力的测定

按以下说明对本发明化合物进行体外抑制烟碱性乙酰胆碱受体试验，发现对该受体的有效结合剂。按如下方法进行烟碱性乙酰胆碱通道受体结合配体能力的体外测定方案。

20

用大鼠全脑的粗突触膜制备物实现 $[^3\text{H}]$ -金雀碱($[^3\text{H}]$ -CYT)与神经烟碱性乙酰胆碱受体的结合(Pabreza 等, Molecular Pharmacol., 1990, 39: 9)。将洗涤的膜在 -80°C 储存备用。将冰冻的等份样品缓慢融化，在 20 体积的缓冲液(含有: 120mM NaCl、5mM KCl、2mM MgCl_2 、2mM CaCl_2 和 50mM Tris-Cl, pH 7.4 @ 4°C)中再混悬。在 20,000x g 下离心 15 分钟后，再将沉淀混悬于 30 体积的缓冲液中。

25

将试验化合物溶于水中使成 10mM 储备液。然后将每份溶液用缓冲液(同上)稀释(1:100)，再进行几个系列的 log 稀释，制成 10^{-5} 至 10^{-11}M 的试验溶液。

向含有终体积为 500 μL 的上述浓度范围的试验化合物和 $[^3\text{H}]$ -

CYT(1.25nM)的一式三份试管中，加入匀浆(含 125-150 μ g 蛋白质)。在 4 $^{\circ}$ C 下，将样本孵育 60 分钟，然后通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预浸泡的 Whatman GF/B 滤器快速过滤，用 3 x 4 mL 冰冷却的缓冲液洗涤。将滤器在 4mL Ecolume $^{\circledR}$ (ICN)中计数。测定 10 μ M(-)-烟碱存在下的非特异性结合，其值用总结结合的百分数表示。用 RS-1(BBN)非线性最小二乘方曲线拟合程序确定 IC₅₀ 值，用 Cheng 和 Prusoff 校正($K_i = IC_{50} / (1 + [配体] / 配体 K_d)$)将 IC₅₀ 值转化为 K_i 值。

表 1 中给出详细结果。各实施例编号与以上说明的合成实施例编号一致。实施例 1-17 和 20-59 是本发明化合物。实施例 18 和 19 是对照化合物。实施例 18 是 6-氯-2-吡啶基[2.2.1]衍生物，对应于实施例 1，6-氯-3-吡啶基衍生物；实施例 19 是 6-氯-2-吡啶基[3.2.1]衍生物，对应于实施例 12，6-氯-3-吡啶基[3.2.1]衍生物。由于 K_i 值越低越合乎要求，所以结合数据表明：本发明的 3-吡啶基衍生物化合物比 2-吡啶基衍生物化合物对神经烟碱性乙酰胆碱受体具有更高的亲和性。

表 1
结合数据

实施例编号	平均 K_i (nM)
1	0.041
2	6.0
3	20
4	3.8
5	65
6	22
7	1900
8	2600
9	>10,000
10	37
11	37
12	93
13	0.41
14	11
15	0.01
16	24
17	0.063
18	400
19	>10,000
20	52
21	0.33
22	4.1
23	1.6
24	0.012
25	0.40
27	0.05
28	109
29	37
30	0.17
31	1.2
32	1.6
33	0.03

34	140
35	1.5
36	0.06
37	0.55
38	24
39	0.04
40	0.17
41	0.03
42	0.02
43	0.57
44	0.03
45	1.6
46	0.25
47	0.009
48	0.01
49	2.7
50	0.83
51	0.10
52	1.0
53	17
54	5.0
55	0.84
56	0.21
57	0.02
58	0.02
59	2.2

体内数据

小鼠热板实验中作为镇痛剂的烟碱性乙酰胆碱受体配体的有效性的测定

5 利用体内试验方法测定小鼠热板实验中作为镇痛剂的烟碱性乙酰胆碱受体配体的有效性。

各剂量组采用不同组别的小鼠(n=8/组)。所有药物均通过腹腔内途径给药。将试验药物溶于水中使成 6.2 mM 储备液。以 62 μ mol/kg

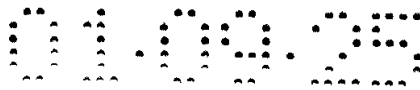
5 剂量, 给予小鼠该溶液(10mL/kg 体重)。类似地给予较低剂量, 接着以半-log 增长量给予该储备液的系列稀释液。服药后 30 分钟, 进行热板实验。所用的热板为自动镇痛指示器(型号#AHP16AN, Omnitech Electronics, Inc. Of Columbus, Ohio)。热板的温度保持在 55℃, 采用 180 秒的截止时间。记录第十次跳动的等待时间作为依赖性测定。相对于对照组, 第十次跳动的等待时间增加, 即认为有效。

表 2 显示试验剂量中的最小有效剂量(MED), 在该剂量时, 发现本发明化合物明显有效(如上定义)。数据表明: 本发明化合物在 0.62-62 μ mol/kg 剂量范围内, 显示明显的抗伤害作用。

10

表 2
小鼠热板数据

实施例编号	(MED) μ mol/kg
1	6.2
4	62
15	0.62
16	6.2
20	62
22	19
23	62
24	6.2
25	19
27	1.9
30	1.9
31	62
33	0.19
35	19
36	1.9
37	6.2
38	19
39	62
40	19
41	6.2
44	0.62
46	6.2
47	6.2
48	6.2
57	1.9
58	0.62

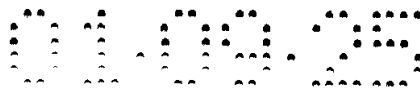


本发明化合物局部给药的剂型包括粉末剂、喷雾剂、软膏剂和吸入剂。在无菌条件下，将活性化合物与药学上可接受的载体或任何所需的防腐剂、缓冲剂或要求的抛射剂混合。眼部制剂、眼用软膏剂、粉末剂及溶液剂也包括在本发明范围之内。

5 可改变本发明药用组合物中活性组分的实际剂量水平，以得到能对于特定患者、组合物及给药方式达到所需治疗反应的有效活性化合物的量。所选择的剂量水平依据特定化合物的活性、给药途径、所治疗症状的严重程度以及所治疗患者的疾病和先前用药史而定。但是，一般先从低于达到所要求治疗效果的化合物剂量水平开始给
10 药，然后逐渐增加剂量直至达到所要求的效果，这在本领域技术范围内。

 当在以上或其它治疗中使用本发明化合物时，可使用治疗有效量的纯品形式或存在的药学上可接受的盐、酯或前药形式的其中一种本发明化合物。另外，本发明化合物可以以药用组合物形式给药，
15 该药用组合物含有主要化合物并结合一或多种药学上可接受的赋形剂。术语本发明化合物的“治疗有效量”是指对任何疗法能提供合理益处/风险比的足以治疗疾病的化合物的量。但是，需清楚的是，本发明化合物及组合物的总日剂量将由主治医生根据合理的医疗判断范围决定。对于任何具体患者的具体治疗有效量将根据多种因素
20 变化，包括所治疗的疾病和疾病的严重程度；所用具体化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄、体重、健康状况、性别以及饮食；给药时间、给药途径以及所用具体化合物的排泄率；疗程；与所用具体化合物联合或同时使用的药物；以及医学领域熟知的其它因素。例如，一般先从低于达到所要求治疗效果的化合物剂量水
25 平开始给药，然后逐渐增加剂量直至达到所要求的效果这在本领域技术范围内。

 给予人或低级动物的本发明化合物的总日剂量可在约 0.001-1000 mg/kg/日的范围。口服给药，更优选的剂量在约 0.001-5 mg/kg/日的



范围。如果要求，可将有效的日剂量分为多次给药的多剂量；因此，单一剂量组合物可含有达到该日剂量的亚多剂量的量。

5 本发明化合物还提供药用组合物，其包含与一或多种无毒性药
学上可接受的载体一起配制的本发明化合物。可将药用组合物制成
专供口服给药的固体或液体形式、供非肠道注射或供直肠给药。

10 可将本发明药用组合物通过口服、直肠、非肠道、脑池内、阴
道内、腹腔内、局部(以粉末剂、软膏剂或滴剂形式)、颊内给药形式
或以口腔或鼻腔喷雾剂形式给予人或其它动物。此处所用术语“非
肠道”是指给药的方式，包括静脉内、肌内、腹腔内、胸骨内、皮
下及关节内注射或输注。

15 供非肠道注射的本发明药用组合物包括药理学上可接受的无菌水
溶液或非水溶液、分散液、混悬液或乳液及供给药前即刻制成无菌
注射溶液或分散液的无菌粉末剂。适当的含水和非水载体、稀释剂、
助溶剂或介质的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙
二醇等)、植物油(如橄榄油)、可注射有机酯(如油酸乙酯)及其适当的
混合物。可例如通过使用包衣材料如卵磷脂、通过保持分散液中所
要求的粒子体积以及通过使用表面活性剂，来保持适当的流动性。

20 这些组合物还可含有添加剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分
散剂。可通过夹附各种抗细菌和抗真菌剂，如对羟基苯甲酸酯类、
氯丁醇、苯酚、山梨酸等，确保防止微生物的作用。还可按要求包
括等渗剂，如糖、氯化钠等。通过加入延长吸收的物质(如单硬脂酸
铝和明胶)，可制得延长吸收的注射用药物形式。

25 在某些情况下，为延长药物的作用，希望减慢皮下或肌内注射
药物的吸收。这可通过采用水溶性较差的晶体或无定型物的液体混
悬液实现。药物的吸收速率取决于溶解的速率，而溶解速率取决于
晶体的体积和晶型。另外，非肠道给药药物形式的延迟吸收可通过
将药物溶于或混悬于油性介质中实现。

储存型注射剂可通过在生物可降解性多聚物(如聚交酯-聚乙醇酸

交酯)中形成该药物的微囊基质制备。根据药物与多聚物的比率以及所用特定多聚物的性质,可以控制药物释放的速度。其它生物可降解性多聚物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储存型注射剂还可通过将药物包埋于与肌体组织相容的脂质体或微乳液中制备。

5 可将注射剂灭菌,例如通过经阻滞细菌的滤器过滤或者采用在无菌固体组合物形式中加入灭菌剂,该固体组合物可在临用前将其溶于或分散于无菌水或其它无菌注射介质中。

口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或 a)填充剂或填料,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸; b)粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶; 10 c)保湿剂,如甘油; d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠; e)溶液延迟剂,如石蜡; f)吸收加速剂,如季铵化合物; g)湿润剂,如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯; 15 h)吸附剂,如高岭土和皂土粘土以及 i)润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物混合。对于胶囊剂、片剂和丸剂,剂型中还可包含缓冲剂。

20 在软和硬明胶胶囊中,还可使用类似类型的固体组合物作为填充剂,采用赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等。

可用包衣和包壳(如肠溶衣)以及药物制剂领域熟知的其它包衣制备固体剂型的片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂。这些固体剂型 25 任选含有遮光剂,并且可以是一种只在或优先在胃肠道的某一部分释放、任选以延迟方式释放活性组分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质及蜡类。

该活性化合物也可以是微囊形式,如果适当,可包含一或多种以上提到的赋形剂。

口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液剂、混悬

症、精神分裂症(参考文献 1、2 和 4)、厌食和其它饮食紊乱、AIDS 诱发的痴呆、癫痫(参考文献 1、2 和 4)、尿失禁(参考文献 1)、Crohn 氏病、偏头痛、经前综合征、勃起功能异常、物质滥用、戒烟(参考文献 1 和 2)以及肠炎综合征(参考文献 1 和 4)。

5 通过上述说明和实例说明了本发明。由于许多改变对于本领域技术人员来讲是非常明显的，所以这些说明并不限定本发明。因此所附权利要求书的范围及精神内的所有这些改变都包含于本发明中。

10 在不背离以下权利要求书中定义的本发明的概念和范围之下，可对本发明方法的组合物、操作和安排做出改变。