



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528745 B

(45) 授权公告日 2011. 09. 14

(21) 申请号 200780040228. 1

(22) 申请日 2007. 11. 01

(30) 优先权数据

60/856, 079 2006. 11. 02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/083330 2007. 11. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02008/057938 EN 2008. 05. 15

(73) 专利权人 塔加西普特公司

地址 美国北卡罗来纳

(72) 发明人 A · 马祖罗夫 苗蓝 肖云德

P · S · 哈蒙德 C · H · 米勒

S · R · 阿奇雷迪 V · S · 默西

R · C · 维塔克 S · R · 布赖宁

M · S · 梅尔文

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 唐晓峰

(51) Int. Cl.

C07D 471/08 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61K 31/407 (2006. 01)

C07D 487/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2004076453 A, 2004. 09. 10,

W0 2004016616 A, 2004. 02. 26,

审查员 雷琴

权利要求书 1 页 说明书 32 页 附图 1 页

(54) 发明名称

碱性乙酰胆碱受体亚型选择性的二氮杂二环
烷的酰胺

(57) 摘要

公开了化合物, 包含该化合物的药物组合物,
制备方法及其用途。该化合物是可以由某些杂芳
基羧酸和某些二氮杂二环烷制备的酰胺化合物。
这些化合物对中枢神经系统 (CNS) 中的 $\alpha 4 \beta 2$ 亚
型神经烟碱性受体显示出选择性并高亲和性地结
合。这些化合物和组合物可以用于治疗和 / 或预
防种类广泛的疾病或障碍, 特别是 CNS 障碍。这
些化合物可以: (i) 改变患者脑中烟碱样胆碱受
体的数量, (ii) 显示神经保护效果, 以及 (iii) 当
以有效量使用时, 不会导致可感知的不利副作用
(例如, 副作用例如血压和心率显著升高, 对胃肠
道的显著不利效果, 和对骨骼肌的显著效果)。

1. 化合物 N-(5- 氯呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷或其药学可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗下述疾病或障碍的药物中的应用,其中所述疾病或障碍选自与年龄有关的记忆缺损、轻度认知缺损、老年性痴呆、老年痴呆、Lewy 体性痴呆、血管性痴呆、阿尔茨海默病、中风、AIDS 痴呆综合征、注意力缺陷障碍、注意力缺陷伴多动障碍、诵读困难、认知缺损、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍或情感分裂性精神障碍。

3. 根据权利要求 2 的应用,其中所述疾病或障碍是早发性阿尔茨海默病或阿尔茨海默型痴呆。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗下述疾病或障碍的药物中的应用,其中所述疾病或障碍选自轻度到中度阿尔茨海默型痴呆、轻度认知缺损或与年龄有关的记忆缺损。

5. 一种药物组合物,包含根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学可接受的稀释剂、赋形剂或惰性载体。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗注意力缺陷障碍或注意力缺陷伴多动障碍的药物中的应用。

7. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗认知缺损、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、或情感分裂性精神障碍的药物中的应用。

碱性乙酰胆碱受体亚型选择性的二氮杂二环烷的酰胺

发明领域

[0001] 本发明涉及与神经烟碱性乙酰胆碱受体结合并调节其活性的化合物,制备这些化合物的方法,包含这些化合物的药物组合物和使用这些化合物治疗种类广泛的疾病和障碍,包括与中枢神经系统 (CNS) 机能障碍有关的那些的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 靶向神经烟碱性受体 (NNRs), 也称烟碱性乙酰胆碱受体 (nAChRs) 的化合物的治疗可能性已经是近来某些综述的主题 (参见 Breining 等人, Ann. Rep. Med. Chem. 40 : 3(2005), Hogg 和 Bertrand, Curr. Drug Targets :CNS Neurol. Disord. 3 :123(2004), Suto 和 Zacharias, Expert Opin. Ther. Targets 8 :61(2004), Dani 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 :1837(2004), Bencherif 和 Schmitt, Curr. Drug Targets :CNS Neurol. Disord. 1 :349(2002))。已经提出 NNR 配体可以治疗的各种适应症是认知障碍,包括阿尔茨海默病、注意力缺陷障碍和精神分裂症 (Newhouse 等人, Curr. Opin. Pharmacol. 4 : 36(2004), Levin 和 Rezvani, Curr. Drug Targets :CNS Neurol. Disord. 1 :423(2002), Graham 等人, Curr. DrugTargets :CNS Neurol. Disord. 1 :387(2002), Ripoll 等人, Curr. Med. Res. Opin. 20(7) :1057(2004), 和 McEvoy 和 Allen, Curr. DrugTargets :CNS Neurol. Disord. 1 :433(2002)) ;疼痛和炎症 (Decker 等人, Curr. Top. Med. Chem. 4(3) :369(2004), Vincler, ExpertOpin. Invest. Drugs 14(10) :1191(2005), Jain, Curr. Opin. Inv. Drugs 5 :76(2004), Miao 等人, Neuroscience 123 :777(2004)) ;抑郁和焦虑 (Shytle 等人, Mol. Psychiatry 7 :525(2002), Damaj 等人, Mol. Pharmacol. 66 :675(2004), Shytle 等人, Depress. Anxiety 16 :89(2002)) ;神经变性 (O' Neill 等人, Curr. DrugTargets :CNS Neurol. Disord. 1 :399(2002), Takata 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 306 :772(2003), Marrero 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 309 :16(2004)) ;帕金森病 (Jonnala 和 Buccafusco, J. Neurosci. Res. 66 :565(2001)) ;成 瘾 (Dwoskin 和 Crooks, Biochem. Pharmacol. 63 : 89(2002), Coe 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(22) :4889(2005)) ;肥胖 (Li 等人, Curr. Top. Med. Chem. 3 :899(2003)) ;和图雷特综合征 (Sacco 等人, J. Psychopharmacol. 18(4) : 457(2004), Young 等人, Clin. Ther. 23(4) :532(2001))。

[0004] 某些烟碱性化合物的局限在于它们会伴随有各种不希望的副作用,例如,通过刺激肌肉和神经节受体。期望的是有可以用于预防和 / 或治疗各种疾病或障碍 (例如, CNS 障碍), 包括缓解这些障碍的症状的化合物、组合物和方法,其中这些化合物显示了具有有利效果 (例如,对于 CNS 的功能) 的烟碱样药理学,但是没有显著的相关副作用。此外还需要提供影响 CNS 功能而不显著影响那些受体亚型的化合物、组合物和方法,其中那些受体亚型可能会诱导不希望的副作用 (例如,对心血管和骨骼肌位点有可感知的活性)。本发明提供了这样的化合物、组合物和方法。

[0005] 发明简述

[0006] 本发明提供了一些酰胺化合物,其可以是由某些杂芳基羧酸和某些二氮杂二环烷,特别是 3,7- 二氮杂二环 [3. 3. 0] 辛烷和 3,7- 二氮杂二环 [3. 3. 1] 壬烷形成的。这些

酰胺化合物对于 CNS 中发现的 $\alpha 4\beta 2$ 亚型的 NNR s 以高亲和力相结合,与 $\alpha 7$ NNR 亚型相比,其显示了 $\alpha 4\beta 2$ 亚型的选择性,其中 $\alpha 7$ NNR 亚型也是在 CNS 中发现的。本发明也涉及由这些化合物制备的药理学可接受的盐及其药物组合物,其可以用于治疗和 / 或预防范围广泛的疾病或障碍,特别是那些特征在于烟碱性胆碱能神经传递功能障碍或烟碱性胆碱能神经元的变性。也提供了在需要这样治疗的哺乳动物中治疗和 / 或预防障碍,例如 CNS 障碍的方法,并且也可以用于治疗某些疾病 (例如,缓解疼痛和炎症) 的方法。该方法涉及给受试者施用治疗有效量的化合物 (包括盐) 或包含这些化合物的药物组合物。此外,提供了治疗障碍的方法,其中这些障碍选自与年龄有关的记忆缺损、轻度认知缺损、早发性痴呆 (早发性阿尔茨海默病)、老年痴呆 (阿尔茨海默型痴呆)、Lewy 体性痴呆、血管性痴呆、阿尔茨海默病、中风、AIDS 痴呆综合征、注意力缺陷障碍、注意力缺陷伴多动障碍、诵读困难、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍和情感分裂性精神障碍。此外提供了一种治疗障碍的方法,其中治疗障碍选自治疗轻度到中度阿尔茨海默型痴呆、注意力缺陷障碍、轻度认知缺损和与年龄有关的记忆缺损。

[0007] 该药物组合物掺入了本发明的化合物,当以有效量使用本发明的化合物时,其与受试者的相关烟碱性受体位点相互作用,因此可以发挥治疗剂的作用,用于治疗和预防种类广泛的疾病和障碍。该药物组合物为患这些障碍和显示这些障碍的临床现象的个体提供了治疗益处,在这些组合物中的化合物,当以有效量使用时,可以 (i) 显示了烟碱性药理学,影响相关的烟碱性受体位点 (例如,发挥药理激动剂的作用以激活烟碱性受体),和 / 或 (ii) 诱导神经递质分泌因此预防和抑制了与那些疾病有关的症状。此外,这些化合物有可能 (i) 增加患者脑中烟碱样胆碱受体的数量, (ii) 显示神经保护效果,和 / 或 (iii) 当以有效量使用时,不会导致可感知的不良副作用 (例如,显著升高血压和心率,对胃肠道的显著的负面效应,和对骨骼肌的显著效果)。包含本发明的化合物的药物组合物据信对于预防和治疗种类广泛的疾病和障碍是安全和有效的。

[0008] 在如下所述的详述和实施例中说明了本发明的上述和其他方面。

[0009] 附图简述

[0010] 附图 1 的图,显示了在口服 N-(5-氯吡喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷治疗的大鼠中,对目标识别进行研究的结果。该结果显示了识别指数 (recognition index) (%) 相对于剂量 (mg/kg) 的函数。

[0011] 附图 2 的图,显示了在口服 N-(5-氯吡喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷治疗的大鼠中,对目标识别进行研究的结果。该结果显示了识别指数 (%) 相对于剂量 (mg/kg) 的函数。

[0012] 发明详述

[0013] 如下详细描述了亚型选择性化合物,包括这些化合物的药物组合物,制备这些化合物的方法,和使用这些化合物治疗和 / 或预防的方法。

[0014] 参考下列优选实施方案将会更好地理解本文所述的化合物和方法。下列定义将会用于定义本发明的范围:

[0015] 在本说明书中,除非另有说明,术语“烷基”包括直链和支链的烷基。这些可以但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基或异己基。因此术语“C₁₋₄ 烷基”包括具有 1 到 4 个碳原子的烷基,包括但不限

于,甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

[0016] 在本说明书中,除非另有说明,术语“环烷基”涉及任选取代的,部分或完全饱和的单环、二环或桥接的烃环系统。术语“C₃₋₈ 环烷基”可以但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0017] 在本文中使用时,杂环基包含 3 到 10 元,其包括一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子。适当的杂环基部分的例子包括但不限于,哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、哌嗪基、噁烷基(四氢吡喃基)和草脲胺基(oxolanyl)(四氢呋喃基)。

[0018] 在本文中使用时,C₁₋₆ 烷氧基包含在直链或直链中的 1 到 6 个碳原子,也包括 C₃₋₆ 环烷氧基和包含 C₃₋₆ 环烷基部分的烷氧基。例子包括但不限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基或炔丙氧基。

[0019] 在本文中使用时,“芳香基”涉及 3 到 10,优选 5 和 6- 元环芳香和杂芳香环。

[0020] 在本文中使用时,“包含芳香基的物质”涉及是或包含芳香基的部分。因此,在该定义中包括苯基和苄基部分,它们都是或包括芳香基,在该定义中包括吡啶基和嘧啶基,它们都是芳香基的一个亚类-杂芳基。

[0021] 在本文中使用时,芳基选自苯基、萘基和茚基。

[0022] 在本文中使用时,杂芳基包含 3 到 10 元,优选 5 或 6 元,其包括一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子。适当的 5- 元环杂芳基部分的例子包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、四唑基、三唑基和吡唑基。适当的 6- 元环杂芳基部分的例子包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基。9- 元环杂芳基部分的例子包括苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基和二氢吲哚基。10- 元环杂芳基部分的例子包括喹啉基和异喹啉基。

[0023] 应当注意的是,在整个说明书中,选择本发明的化合物的环上的取代基的数量和性质以避免立体上不希望的组合。

[0024] 本发明的某些化合物的名称是在计算机软件(ACDLabs8.0/Name(IUPAC))辅助下得到的。

[0025] 适当的药学可接受的盐的例子包括无机酸加成盐,例如盐酸盐、溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐;有机酸加成盐例如乙酸盐、半乳糖二酸盐(galactarate)、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、羟乙酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和抗坏血酸盐;与酸性氨基酸的盐,例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐;碱金属盐例如钠盐和钾盐;碱土金属盐例如镁盐和钙盐;铵盐;有机碱性盐例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐和 N, N' - 二苄基乙二胺盐;和与碱性氨基酸的盐,例如赖氨酸盐和精氨酸盐。在一些情况下,该盐可以是水合物或乙醇溶剂化物。代表性的盐如美国专利 Du11 等人的 5,597,919, Du11 等人的 5,616,716 和 Ruecroft 等人的 5,663,356 所提供。

[0026] 式 I 的化合物及其药学可接受的盐可以以溶剂化,例如水合,以及非溶剂化的形式存在,本发明包括所有这些形式。

[0027] 在本文中使用时,“激动剂”是兴奋它的结合伴侣,典型地是受体的物质。兴奋如在特定的测定的背景下所定义,或者由本文讨论的文献中可以是显而易见的,所述的讨论

对于在基本类似情况下作为特定结合伴侣的“激动剂”或“拮抗剂”的因子或物质进行了比较,而这些是本领域技术人员可以理解的。兴奋可以定义为由激动剂或部分激动剂与结合伴侣的相互作用而诱导的特定效果或功能的增强,可以包括别构效应。

[0028] 在本文中使用时,“拮抗剂”是抑制它的结合伴侣,典型地是受体的物质。抑制如在特定的测定的背景下所定义,或者由本文讨论的文献可以是显而易见的,所述的讨论对于在基本类似情况下作为特定结合伴侣的“激动剂”或“拮抗剂”的因子或物质进行了比较,而这些是本领域技术人员可以理解的。抑制可以定义为由拮抗剂与结合伴侣的相互作用而诱导的特定效果或功能的减小,可以包括别构效应。

[0029] 在本文中使用时,“部分激动剂”或“部分拮抗剂”是分别为其结合伴侣提供一定水平的兴奋或抑制的物质,其对于结合伴侣分别是不完全或不全然激动或拮抗的。应当理解的是,兴奋,以及因此,抑制实际上可以定义任何物质或物质的种类,并将它们定义为激动剂、拮抗剂或部分激动剂。

[0030] 在本文中使用时,“内在活性”或“效力”涉及结合伴侣复合物的生物学效应的一些测定值。至于受体的药理学,内在活性或效力所应当限定的范围将取决于结合伴侣(例如,受者/配体)复合物的范围,并考虑相对于特定生物学结果的活性。例如,在一些情况中,根据所涉及的特定的第二信使系统,内在活性可以不同。参见 Hoyer, D. 和 Boddeke, H., Trends Pharmacol. Sci. 14(7):270-5(1993)。这些根据上下文的特定评价是否相关,以及它们在本发明的上下文中如何相关对于本领域普通技术人员是显而易见的。

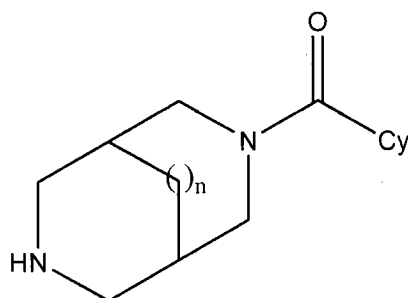
[0031] 在本文中使用时,受体的调节包括受体的激动、部分激动、拮抗、部分拮抗或逆转激动。

[0032] 在本文中使用时,本文所述的化合物介导而释放的神经递质包括但不限于,乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺和谷氨酸,本文所述的化合物是作为 CNS NNRs 的 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的调节剂而起作用。

[0033] 化合物

[0034] 本文所述的化合物是由某些杂芳基羧酸和某些二氮杂二环烷形成的酰胺化合物。这些化合物可以是如式 I 所代表的:

[0035]



[0036] 式 I

[0037] 其中 n 的值是 0 或 1, 并且 Cy 是选自 2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基和 4-吡啶基的杂芳基,其中杂芳基任选被高达 3 个的独立地选自 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷

基、C₂₋₆ 烯基、取代的 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、取代的 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 杂环基、取代的 C₃₋₈ 杂环基、C₃₋₈ 环烷基、取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、取代的 C₅₋₁₀ 芳基、取代的 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₁₋₆ 烷基 -C₅₋₁₀ 芳基、C₁₋₆ 烷基 -C₅₋₁₀ 杂芳基、取代的 C₁₋₆ 烷基 -C₅₋₁₀ 芳基、取代的 C₁₋₆ 烷基 -C₅₋₁₀ 杂芳基、C₅₋₁₀ 芳基 -C₁₋₆ 烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基 -C₁₋₆ 烷基、取代的 C₅₋₁₀ 芳基 -C₁₋₆ 烷基、取代的 C₅₋₁₀ 杂芳基 -C₁₋₆ 烷基、卤素、-OR'、-NR' R''、-CF₃、-CN、-NO₂、-C₂R'、-SR'、-N₃、-C(=O)NR' R''、-NR' C(=O)R''、-C(=O)R'、-C(=O)OR'、-OC(=O)R'、-OC(=O)NR' R''、-NR' C(=O)OR''、-SO₂R'、-SO₂NR' R'' 和 -NR' SO₂R'' 的非氢取代基取代，其中 R' 和 R'' 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基或 C₅₋₁₀ 芳基 -C₁₋₆ 烷基，或 R' 和 R'' 和与它们相连的原子在一起可以形成 C₃₋₈ 杂环，其中用于烷基、烯基、炔基、杂环基、环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基时，术语“取代的”是指被一个或多个烷基、芳基、杂芳基、卤素、-OR' 和 -NR' R'' 基取代，或其药学可接受的盐。

[0038] 本发明的一个实施方案涉及式 I 的化合物，其中 n 的值是 0 或 1，Cy 是选自 2- 呋喃基或 3- 呋喃基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、1,3,4- 噁二唑 -2- 基、1,2,4- 噁二唑 -3- 基、1,2,4- 噁二唑 -5- 基、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、3- 异噻唑基、4- 异噻唑基、5- 异噻唑基、1,3,4- 噻二唑 -2- 基、1,2,4- 噻二唑 -3- 基、1,2,4- 噻二唑 -5- 基和 4- 吡啶基的 C₅₋₁₀ 杂芳基，其中杂芳基任选被高达 3 个的独立地选自 C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素和用苯基取代的 C₂₋₆ 炔基的非氢取代基取代。

[0039] 在一个实施方案中，n 是 0。在另一个实施方案中 n 是 1。在一个进一步的实施方案中，Cy 是 2- 呋喃基。在另一个实施方案中 Cy 是卤素取代的 2- 呋喃基。在一个实施方案中 Cy 是氯取代的 2- 呋喃基。在一个进一步的实施方案中，n 是 0 并且 Cy 是任选被卤素取代的 2- 呋喃基。在一个实施方案中 n 是 1 并且 Cy 是任选被卤素取代的 2- 呋喃基。在另一个实施方案中 2- 呋喃基是 5 位取代的。在另一个实施方案中 R' 和 R'' 独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。在一个进一步的实施方案中 R' 和 R'' 独立地选自苯基或苄基。

[0040] 在一些情况中，本发明的化合物是手性的。本发明包括这些化合物的所有对映体或非对映体形式。

[0041] 本发明的代表性化合物包括下列化合物：

[0042] N-(呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0043] N-(3- 甲基呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0044] N-(5- 甲基呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0045] N-(3- 氯呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0046] N-(5- 氯呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0047] N-(3- 溴呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0048] N-(5- 溴呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0049] N-(4- 苯基呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0050] N-(5-(2- 吡啶基) 呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0051] N-(5-(苯基乙炔基) 呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

[0052] N-(呋喃 -3- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷，

- [0053] N-(噁唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0054] N-(噁唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0055] N-(噁唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0056] N-(异噁唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0057] N-(异噁唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0058] N-(异噁唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0059] N-(3-溴异噁唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0060] N-(3-甲氧基异噁唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0061] N-(1,2,4-噁二唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0062] N-(1,2,4-噁二唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0063] N-(1,3,4-噁二唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0064] N-(噻唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0065] N-(噻唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0066] N-(噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0067] N-(异噻唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0068] N-(异噻唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0069] N-(异噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0070] N-(1,2,4-噻二唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0071] N-(1,2,4-噻二唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0072] N-(1,3,4-噻二唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0073] N-(吡啶-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,
[0074] 及其药学可接受的盐。
[0075] 本发明的代表性化合物也包括下列化合物：
[0076] N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0077] N-(3-甲基呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0078] N-(5-甲基呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0079] N-(3-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0080] N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0081] N-(3-溴呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0082] N-(5-溴呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0083] N-(4-苯基呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0084] N-(5-(2-吡啶基)呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0085] N-(5-(苯基乙炔基)呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0086] N-(呋喃-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0087] N-(噁唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0088] N-(噁唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0089] N-(噁唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0090] N-(异噁唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
[0091] N-(异噁唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,

- [0092] N-(异噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0093] N-(3-溴异噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0094] N-(3-甲氧基异噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0095] N-(1,2,4-噁二唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0096] N-(1,2,4-噁二唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0097] N-(1,3,4-噁二唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0098] N-(噻唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0099] N-(噻唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0100] N-(噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0101] N-(异噻唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0102] N-(异噻唑-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0103] N-(异噻唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0104] N-(1,2,4-噻二唑-3-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0105] N-(1,2,4-噻二唑-5-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0106] N-(1,3,4-噻二唑-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0107] N-(吡啶-4-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷,
- [0108] 及其药学可接受的盐。
- [0109] 一个实施方案涉及化合物N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷或其药学可接受的盐。另一个实施方案涉及化合物N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷或其药学可接受的盐。
- [0110] 化合物的制备
- [0111] 可以通过单-保护的二氮杂二环(即,两个胺官能团中的一个通过适当的衍生化而具有非反应性)与适当的官能化的杂芳基酰基氯或其他活性的羧酸衍生物的偶合来制备本发明的化合物。
- [0112] 很多制备单-保护的二氮杂二环的方法都可以用于制备本发明的方法。在Colon-Cruz等人的PCT WO 02/070523和Zhenkun等人U.S. 申请2006/0019985的中描述了合成适当保护的3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷的方法,其中用多聚甲醛和和N-苄基甘氨酸或或N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺来缩合N-苄基马来酰亚胺,以产生3,7-二苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷-2,4-二酮(也称作2,5-二苄基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3-二酮)。该中间体的后续转化可以根据数种途径。在一种情况中,用氯甲酸 α -氯乙酯(α -chloroethylchloroformate)处理来产生3-苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷-2,4-二酮(也称作2-苄基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3-二酮),然后继续将其还原(使用硼烷-二甲基硫复合物),转变成其N-(叔丁氧基羰基)衍生物,并氢化(以除去第二个苄基)。这产生了N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷,其可以用于与羧酸和它们的衍生物偶合,以产生本发明的化合物。可替代地,可以还原3,7-二苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷-2,4-二酮(用氢化铝锂),部分氢化(以除去一个苄基),转变成其N-(叔丁氧基羰基)衍生物,并氢化(以除去第二个苄基),以产生N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷。加入和除去苄基、叔丁氧基羰基和其他胺保护基的其他方法是本领域技术人员公知的,此外还在T.W. Greene和P.G.M. Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1999) 中进行了描述。

[0113] 在 Schrimpf 等人的 U. S. 申请 2004/0186107 和 Basha 等人的 2005/0101602 中已经描述了 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷的可替代制备方法, 其包括将马来酰亚胺和 N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基) 苄胺的缩合, 得到 7-苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷-2,4-二酮 (也称作 5-苄基四氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-1,3-二酮)。随后用还原剂 (例如, 氢化铝锂) 处理, 得到 3-苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷, 它的游离胺可以由叔丁氧基羰基保护, 然后通过氢解除去苄基保护基。

[0114] 在这些缩合反应中可以用马来酸酯来替代马来酰亚胺。因此, 根据 Schaus 等人的 PCT WO 96/007656, 用 N-苄基甘氨酸与多聚甲醛和马来酸二甲酯缩合得到 N-苄基-顺式-3,4-吡咯烷二羧酸二甲酯。然后可以用例如氢化铝锂还原该化合物, 得到二醇, 其可以在三乙胺存在下与甲磺酰氯进一步反应, 得到相应的二甲磺酸酯。进一步用氨水和热处理, 得到 N-苄基保护的 3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷。如上所述, 这可以转变成 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷。

[0115] 3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷 (双环哌啶 (bispidine)) 的适当的衍生物可以用于制备本发明的化合物。一种这样的衍生物是 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷, 其可以以多种方法来制备。一种合成方法是如 Stead 等人在 Org. Lett. 7: 4459 (2005) 中所述, 通过 N-苄基-N'-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷来进行。因此, N-(叔丁氧基羰基) 哌啶-4-酮, 苄胺和多聚甲醛之间的曼尼西反应得到了 N-苄基-N'-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷-9-酮, 连续用对甲苯磺酰肼和硼氢化钠对其进行处理 (以除去羰基氧), 得到 N-苄基-N'-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷。如上所述, 可以除去苄基, 以提供 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷。适合转化成 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷或另一种单-保护的衍生物的二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷的替代性合成方法已经在 Jeyaraman 和 Avila in Chem. Rev. 81 (2): 149-174 (1981) 和 Berlin 等人的美国专利 5,468,858 中进行了描述。

[0116] 制备本发明的酰胺的一种方法是将 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷或 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷与适当官能化的羧酸偶合, 然后除去叔丁氧基羰基保护基。很多这样的羧酸都是商业可购得的, 其他则通过本领域技术人员已知的方法很容易地制得。制备酰胺时胺与羧酸的缩合典型地需要使用 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和适当的活化剂, 例如 N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)、(苯并三唑-1-基氧基) 三(二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐 (BOP)、(苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷磷六氟磷酸盐 (PyBOP)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-二(四亚甲基) 脲六氟磷酸盐 (HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU), 或 (1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺) (EDC I)。其他活化剂是本领域技术人员公知的 (例如, 参见 Kiso 和 Yajima, Peptides, pp 39-91, Academic Press, San Diego, CA (1995))。

[0117] 可替代地, 可以通过单-保护的二氮杂二环与适当的官能化的酰基氯偶合来形成酰胺键, 其中酰基氯可以是商业购买的或者可以使由适当的官能化的羧酸转化而制备的。酰

基氯可以通过用例如亚硫酸氯或草酰氯以及其他试剂处理适当的羧酸而制得。

[0118] 在形成酰胺后,用含水或者无水酸除去保护基(例如,叔丁氧基羰基)可以得到本发明的化合物。

[0119] 有机合成领域的技术人员将会理解,存在很多制备本发明的化合物的方法,其中所述化合物用适合各种诊断用途的放射性同位素标记。因此,使用上述的方法,将¹¹C-或¹⁸F-标记的杂芳羧酸和N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷或N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷缩合,并随后除去叔丁氧基羰基可以制备适合在正电子发射摄影术断层扫描中使用的化合物。

[0120] 治疗方法

[0121] 本发明的化合物是CNS的特征性物质 $\alpha 4 \beta 2$ NNR亚型的调节剂,可以在患有或对这些疾病或障碍敏感的受试者中,通过调节 $\alpha 4 \beta 2$ NNRs,用于预防和/或治疗各种疾病或障碍,包括那些CNS的疾病或障碍。这些化合物具有选择性地与 $\alpha 4 \beta 2$ NNRs结合的能力,并表达烟碱的药理学(例如,作为激动剂、部分激动剂、拮抗剂等等发挥作用)。例如,当以有效量施用于需要的患者时,本发明的化合物在某种程度上可以预防CNS障碍的发展(即,提供保护效果),改善CNS障碍的症状,和/或改善CNS障碍的复发。

[0122] 本发明的化合物可以用于治疗和/或预防那些已经被提出由其他类型的烟碱性化合物作为治疗剂的类型的疾病和障碍。参见,例如,在前述“发明背景”部分中所列出的参考文献,以及Williams等人,Drug News Perspec. 7(4):205(1994),Arneric等人,CNS Drug Rev. 1(1):1-26(1995),Arneric等人,Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100(1996),Bencherif等人,J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1413(1996),Lippiello等人,J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1422(1996),Damaj等人,J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:390(1999);Chiari等人,Anesthesiology 91:1447(1999),Lavand'homme和Eisenbach,Anesthesiology 91:1455(1999),Holladay等人,J. Med. Chem. 40(28):4169-94(1997),Bannon等人,Science 279:77(1998),PCT WO 94/08992,PCT WO 96/31475,PCT WO 96/40682和Bencherif等人的U. S. 5,583,140,Dull等人的5,597,919,Smith等人的5,604,231和Cosford等人的5,852,041,将它们的公开内容以整体通过参考引入本文。

[0123] 该化合物和它们的药物组合物可以用于治疗和/或预防各种CNS障碍,包括神经变性障碍、神经精神性障碍、神经病学障碍和成瘾。该化合物和它们的药物组合物可以用于治疗和/或预防认知缺损(年龄相关性及其他)、注意力障碍和痴呆(包括由于传染原或代谢紊乱而导致的那些);提供了神经保护作用;用于治疗惊厥和多发性脑梗塞;治疗情绪障碍、强迫症和成瘾行为;提供了止痛作用;用于控制炎症(例如由细胞因子和核因子 κB 介导)和治疗炎性障碍;提供了缓解疼痛作用;并用于治疗感染(作为抗感染剂,用于治疗细菌、真菌和病毒感染)。本发明的化合物和药物组合物可以用于治疗和/或预防的障碍、疾病和病症是:与年龄有关的记忆缺损、轻度认知缺损、早发性痴呆(早发性阿尔茨海默病)、老年痴呆(阿尔茨海默型痴呆)、Lewy体痴呆、HIV-痴呆、血管性痴呆、阿尔茨海默病、中风、AIDS痴呆综合征、注意力缺陷障碍、注意力缺陷伴多动障碍、诵读困难、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、情感分裂性精神障碍、帕金森综合症包括帕金森病、匹克病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动过度、进行性核上性麻痹、库杰二氏病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、癫痫、躁狂症、焦虑、抑郁、惊恐障碍、双向性精神障碍、一般焦虑

症、强制性障碍、暴怒发作、图雷特综合症、孤独症、药物和酒精成瘾、烟草成瘾、肥胖、恶病质、牛皮癣、狼疮、急性胆管炎、口腔炎、哮喘、溃疡性结肠炎、炎性肠病、隐窝炎、病毒性肺炎和关节炎（例如，类风湿性关节炎和骨关节炎）、内毒素血症、脓毒症、动脉粥样硬化、特发性肺纤维变性和肿瘤形成。

[0124] 有利的是，治疗或预防疾病、障碍和病症的同时，不会有可感知的不利副作用（例如，显著升高血压和心率，对胃肠道的显著负面效应，和对骨骼肌的显著效果）。当以有效量使用时，本发明的化合物可以调节 $\alpha 4 \beta 2$ NNRs 的活性，同时不会与烟碱性亚型有可感知的相互作用，其中所述烟碱性亚型特征性地作用于人神经节（如它们缺乏引导肾上腺嗜铬组织中的烟碱性功能的能力所证明的）或骨骼肌（如它们缺乏引导在表达肌肉型烟碱性受体的细胞制备物中的烟碱性功能的能力所证明的）。因此，这些化合物能够治疗和 / 或预防疾病、障碍和病症，同时不引发与对神经节和神经肌肉部位的活性有关的显著的副作用。因此，施用这些化合物为治疗某些疾病、障碍和病症，同时避免某些副作用提供了治疗窗。也就是说，有效剂量的化合物足以为这些疾病、障碍或病症提供所需的效果，但是不足以（即，不以足够高的水平）提供不希望的副作用。

[0125] 因此，本发明提供了式 I 的化合物或其药学可接受的盐在治疗（例如，上述的治疗）中使用的应用。

[0126] 在另一个方面，本发明提供了式 I 的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗 CNS 障碍（例如上述的障碍、疾病或病症）的药物中的应用。

[0127] 在一个进一步的方面，本发明提供了式 I 的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗轻度到中度阿尔茨海默型痴呆、注意力缺陷障碍、轻度认知缺损和与年龄有关的记忆缺损的药物中的应用。

[0128] 诊断用途

[0129] 该化合物可以用于诊断组合物，例如探针，特别是当修饰它们以包含适当的标记物时。探针可以用于，例如，确定特异性受体，特别是 $\alpha 4 \beta 2$ 受体亚型的相对数量和 / 或功能。出于这种目的，本发明的化合物最优选是用放射性同位素部分例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 或 ^{125}I 标记的。

[0130] 可以用适合所使用的标记物的已知检测方法检测所施用的化合物。检测方法的例子包括正电子断层扫描术 (PET) 和单光子发射计算机层摄影术 (SPECT)。上述的放射标记物可以用于 PET（例如， ^{11}C 、 ^{18}F 或 ^{76}Br ）和 SPECT（例如， ^{123}I ）成像，其中半衰期分别是， ^{11}C 约 20.4 分钟， ^{18}F 约 109 分钟， ^{123}I 约 13 小时和 ^{76}Br 约 16 小时。需要高度特异性的活性来使选择性受体亚型在非 - 饱和浓度下显影。所施用的剂量典型地在毒性范围之下，提供了高对比度的影像。期望该化合物能够以非毒性水平施用。以放射标记成像领域技术人员已知的方式来进行剂量的确定。参见，例如 London 等人的 U. S. 5, 969, 144。

[0131] 可以用已知技术施用该化合物。参见，例如 London 等人的 U. S. 5, 969, 144。该化合物可以在配制的组合物中施用，所述组合物掺入了其他成分，例如在配制诊断组合物中有用的那些类型的成分。实施本发明有用的化合物最优选是以高纯度的形式使用的。参见，Elmalch 等人的 U. S. 5, 853, 696。

[0132] 在该化合物施用于受试者（例如，人类受试者）后，在受试者体内存在的化合物可以显影，并通过适当的技术定量，以指示选择性 NNR 亚型的存在，量和功能。除了人，该化

合物也可以施用于动物,例如小鼠、大鼠、狗和猴子。可以用任何适当的技术和装置来进行 SPECT 和 PET 显影。参见 Villemagne 等人, In :Arneric 等人. (Eds.) Neuronal Nicotinic Receptors : Pharmacology and Therapeutic Opportunities, 235-250 (1998) 和 Elmalch 等人的 U. S. 5, 853, 696, 以得到代表性的显影技术的内容。

[0133] 放射性标记的化合物以高亲和力与选择性 NNR 亚型 (例如, $\alpha 4 \beta 2$) 结合, 优选以可忽略不计的非特异性结合力与其他烟碱样胆碱受体亚型 (例如, 与肌肉和神经节那些有关的受体亚型) 结合。这样, 该化合物可以用作受试者体内, 烟碱样胆碱受体亚型非侵入性显影的试剂, 特别是用于大脑内与各种 CNS 疾病和障碍有关的诊断。

[0134] 在一个方面, 该诊断组合物可以在诊断受试者, 例如人类患者的方法中使用。该方法包括给该患者施用如本文所述的可检测的标记化合物, 并检测该化合物与选择性 NNR 亚型 (例如, $\alpha 4 \beta 2$ 受体亚型) 的结合。使用诊断工具例如 PET 和 SPECT 的本领域技术人员可以使用本文所述的放射标记化合物来诊断种类广泛的疾病和障碍, 包括与中枢和自律性神经系统的机能障碍有关的疾病和障碍。这些障碍包括种类广泛的 CNS 疾病和障碍, 包括阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症。可以评价的这些和其他代表性疾病和障碍包括在 Bencherif 等人的 U. S. 5, 952, 339 中所列的那些。

[0135] 在另一个方面, 该诊断组合物可以在检测受试者, 例如人类患者的选择性烟碱性受体亚型的方法中使用。该方法包括给该患者施用如本文所述的可检测的标记化合物, 并检测化合物与选择性烟碱性受体亚型 (例如, $\alpha 4 \beta 2$ 受体亚型) 的结合。

[0136] 药物组合物

[0137] 根据本发明的一个实施方案, 提供一种药物组合物, 包含治疗有效量的本发明的化合物作为活性成分, 与一种或多种药学可接受的稀释剂、赋形剂和 / 或惰性载体相结合。

[0138] 施用化合物的方式可以是不同的。优选该组合物是口服的 (例如, 在溶剂例如水性或非水性液体的溶剂内的液体形式, 或者在固体载体内)。口服的优选组合物包括药丸、片剂、胶囊、小胶囊、糖浆和溶液, 包括硬明胶胶囊和定时释放胶囊。可以将组合物配制成单位剂型, 或是多或亚单位剂量。优选的组合物是液体或半固体形式。可以使用包含液体药学惰性载体例如水或其他药学相容的液体或半固体的组合物。使用这些液体和半固体是本领域技术人员公知的。

[0139] 也可以经注射, 即静脉内、肌内、皮下、腹膜内、动脉内、鞘内和脑室内注射来施用该组合物。静脉内施用是优选的注射方法。注射用的适当载体是本领域技术人员公知的, 包括 5% 葡萄糖溶液、盐水和磷酸盐缓冲盐水。这些化合物也可以作为输注液或注射液 (例如, 作为在药学可接受的液体或液体的混合物中的混悬液或乳剂) 施用。

[0140] 也可以用其他方法, 例如直肠施用来施用该制剂。用于直肠施用的制剂, 例如栓剂是本领域技术人员公知的。也可以通过吸入 (例如, 以鼻内气雾剂的形式或者使用如 Brooks 等人的 U. S. 4, 922, 901 所列的某种形式递送工具, 将其内容以整体引入本文); 局部 (例如, 以洗剂形式); 经皮 (例如, 使用透皮贴剂, 使用 Novartis 和 Alza Corporation 的商业技术, 或通过粉末注射剂); 或通过含化、舌下或鼻内吸收来施用该化合物。尽管可以以完全的活性化学物质的形式施用该化合物, 但优选各化合物配制成药物组合物或制剂的形式, 以有效和有力地施用。

[0141] 施用这些化合物的示例性方法对于技术人员来说是显而易见的。这些制剂的有效

性取决于所使用的具体组合物和接受治疗的具体患者。例如,该组合物可以以片剂、硬明胶胶囊或定时释放胶囊的形式施用。这些制剂可以包含液体载体,其可以是油性的、水性的、乳化的,或者包含适合施用方式的某些溶剂。

[0142] 施用本文所述的药物组合物可以间隔性的,或者以逐渐、连续、恒定或可控的速率施用于温血动物(例如,哺乳动物,例如小鼠、大鼠、猫、兔、狗、猪、牛或猴子);但是有利地,优选施用于人。此外,施用该药物组合物的时间和每天的次数可以不同。

[0143] 化合物的适宜剂量是指可以有效地预防该障碍的症状发生或治疗患者所患障碍的某些症状的量。“有效量”、“治疗量”或“有效剂量”是指该量足以引发所需的药理或治疗效果,因此可以有效地预防或治疗该障碍。因此,当治疗 CNS 障碍时,化合物的有效量是指该量足以通过受试者的血-脑屏障,以与受试者脑内的相关受体位点结合,并调节相关烟碱性受体亚型的活性(例如,调节神经递质分泌,因此可以有效地预防或预防该障碍)。通过延迟该障碍的症状的发生而显示出对障碍的预防。通过减少与障碍有关的症状或改善障碍的症状的复发而显示出对障碍的治疗。

[0144] 根据各种因素例如患者的情况、障碍的症状的严重度和药物组合物的施用方式,有效剂量可以不同。对于人类患者,典型化合物的有效剂量一般需要以这样的量施用化合物,该量足以调节与疾病有关的受体以影响神经递质(例如,多巴胺)释放,但是该量应当不足以诱导任何程度足够的对骨骼肌和神经节的作用。当然,化合物的有效剂量对于各患者是不同的,但是一般包括开始发生 CNS 效果或其他需要的治疗效果的量,但是低于观测到肌肉和神经节效果时的量。

[0145] 典型地,为了以有效剂量施用,化合物需要以小于 5mg/kg 患者体重的量施用。通常,施用的化合物的量是小于约 1mg/kg 患者体重至小于约 100 μ g/kg 患者体重,有时是约 10 μ g/kg 至小于 100 μ g/kg 患者体重。上述有效剂量典型地代表在 24 小时时间段内以单剂量或作为一个或多个剂量施用的量。对于人类患者,化合物的有效剂量可以要求以至少小于约 1,但不超过约 1000,通常不超过约 500mg/24 小时 / 患者的量施用化合物。

[0146] 可以如 Elmalch 等人的 U. S. 5, 853, 696 和 London 等人的 U. S. 5, 969, 144 所列,可以使用作为诊断剂的组合物,将它们的内容通过参考引入本文。也可以以制剂组合物施用该组合物,该制剂组合物掺入了其他成分,例如用于配制诊断组合物的其他类型的成分。

[0147] 提供下列实施例以说明本发明,并不应当解释为对其进行限制。在这些实施例中,除非另有说明,所有份数和百分比都是重量。

[0148] 生物测定

[0149] 实施例 1 :在 CNS nAChRs 上的放射性配体结合

[0150] $\alpha 4 \beta 2$ nAChR 亚型

[0151] 来源于大鼠皮质的膜的制备:将重 150-250g 的大鼠(雌性, Sprague-Dawley)保持在 12 小时的亮 / 暗循环中,并自由摄取水和由 PMI Nutrition International, Inc 提供的食物。用 70% CO_2 麻醉动物,然后断头。移除脑,并置于冰-冷平台上。移除大脑皮层,并置于 20 体积(重量:体积)的冰-冷的制备缓冲液(137mM NaCl, 10.7mM KCl, 5.8mM KH_2PO_4 , 8mM Na_2HPO_4 , 20mM HEPES(游离酸), 5mM 碘乙酰胺, 1.6mM EDTA, pH 7.4);加入溶于甲醇,最终浓度为 100 μ M 的 PMSF,并通过 Polytron 将该混悬液匀化。在 4°C 下,以 18,000xg 将该匀浆离心分离 20 分钟,将所得到的沉淀再悬浮于 20 体积的冰-冷的水中。在冰上培

养 60 分钟后,通过在 4℃下,以 18,000xg 离心 20 分钟来收集新的沉淀。将最终的沉淀再悬浮于 10 体积的缓冲液中,并在 -20℃下贮存。

[0152] 来源于 SH-EP1/人 $\alpha 4 \beta 2$ 同源细胞的膜的制备:将来源于 40 个 150mm 培养皿中的细胞沉淀混合,并通过 Polytron (Kinematica GmbH, Switzerland) 在 20ml 的冰冷的制备缓冲液中匀化。在 4℃下,以 48,000xg 将该匀浆离心分离 20 分钟。将所得到的沉淀再悬浮于 20mL 的冰 - 冷的制备缓冲液中并在 -20℃下贮存。

[0153] 在分析的当天,融化冰冻的膜,并以 48,000xg 旋转 20 分钟。倒出上清液并排出。将沉淀再悬浮于 Dulbecco's 磷酸盐缓冲溶液 (PBS, Life Technologies) pH 7.4 中,并用 Polytron 匀化 6 秒钟。用 Pierce BCA 蛋白质分析试剂盒确定蛋白质浓度,用牛血清白蛋白作为标准品 (Pierce Chemical Company, Rockford, IL)。

[0154] 在竞争化合物 (0.01nM 到 100 μ M) 和 5nM [3 H] 烟碱存在下,将膜制品 (人 $\alpha 4 \beta 2$ 的约 50 μ g, 大鼠 $\alpha 4 \beta 2$ 的约 200-300 μ g 蛋白质) 在冰上的 PBS (分别为 50 μ L 和 100 μ L) 中培养 2-3 小时。用在 0.33% 聚乙烯亚胺 (w/v) 中预浸的 GF/B 过滤器,通过在多管组织收集器 (Brandel, Gaithersburg, MD) 上快速过滤来停止培养,以减少非特异性结合。将组织在 PBS, pH 7.4 中漂洗 3 次。将闪烁液加入到包含洗涤后的组织的过滤器中,并使其平衡。然后通过液体闪烁计数器 (2200CA Tri-Carb LSC, Packard Instruments, 效率 50% 或 Wallac Trilux 1450 MicroBeta, 效率 40%, Perkin Elmer) 将过滤器计数,以确定与膜的放射性结合。

[0155] 数据表示为分解 / 分钟 (DPMs)。在每次分析中,每个点有 2-3 个重复点。将每个点的重复点平均,并相对于药物浓度的 log 绘图。通过最小二乘法非线性回归来确定 IC_{50} , 其是对结合产生 50% 抑制作用时的化合物的浓度。用 Cheng-Prusoff 等式 (1973) 计算 K_i 值:

$$[0156] \quad K_i = IC_{50} / (1 + N / K_d)$$

[0157] 其中 N 是 [3 H] 烟碱的浓度, K_d 是烟碱的亲和力 (3nM, 在独立的实验中确定)。

[0158] $\alpha 7nAChR$ 亚型

[0159] 将重 150-250g 的大鼠 (雌性, Sprague-Dawley) 保持在 12 小时的亮 / 暗循环中, 并自由摄取水和由 PMI Nutrition International, Inc 提供的食物。用 70% CO_2 麻醉动物, 然后断头。移除脑, 并置于冰 - 冷平台上。移除海马, 并置于 10 体积 (重量: 体积) 的冰 - 冷的制备缓冲液 (137mM NaCl, 10.7mM KCl, 5.8mM KH_2PO_4 , 8mM Na_2HPO_4 , 20mM HEPES (游离酸), 5mM 碘乙酰胺, 1.6mM EDTA, pH 7.4); 加入溶于甲醇, 最终浓度为 100 μ M 的 PMSF, 并通过 Polytron 将该混悬液匀化。在 4℃下, 以 18,000xg 将该匀浆离心 20 分钟, 将所得到的沉淀再悬浮于 10 体积的冰 - 冷的水中。在冰上培养 60 分钟后, 通过在 4℃下, 以 18,000xg 离心分离 20 分钟来收集新的沉淀。将最终的沉淀再悬浮于 10 体积的缓冲液中, 并在 -20℃下贮存。在分析的当天, 融化组织, 并以 18,000xg 离心 20 分钟, 然后再悬浮于冰冷的 PBS (Dulbecco's 磷酸盐缓冲溶液, 138mM NaCl, 2.67mM KCl, 1.47mM KH_2PO_4 , 8.1mM Na_2HPO_4 , 0.9mM $CaCl_2$, 0.5mM $MgCl_2$, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) 中, 以使最终浓度为约 2mg 蛋白质 / mL。通过 Lowry 等人, J. Biol. Chem. 193:265 (1951) 的方法来确定蛋白质, 用牛血清白蛋白作为标准品。

[0160] 用 Davies 等人, Neuropharmacol. 38:679 (1999) 的方法的改进来测定 [3 H]MLA 的

结合。通过 Tocris 获得 $[^3\text{H}]\text{MLA}$ (特异性活性 = 25–35Ci/mmol)。在 21℃ 下,用 2 小时的培养来确定 $[^3\text{H}]\text{MLA}$ 的结合。在 48 孔微滴定板中进行培养,并在 300 μL 的最终培养体积中每孔包含约 200 μg 的蛋白质。培养缓冲液是 PBS, $[^3\text{H}]\text{MLA}$ 的最终浓度是 5nM。在室温下,用 Brandel 组织收集器。通过在玻璃纤维过滤器 (GF/B, Brandel) 上过滤包含结合配体的蛋白质来停止结合反应。将过滤器浸在包含 0.33% 聚乙烯亚胺的去离子水中,以减少非特异性结合。在室温下,用 PBS (3 $\times$ 1mL) 洗涤各个过滤器。通过在所选择的孔中加入 50 μL 非放射性 MLA 来确定非特异性结合。

[0161] 通过所选择的孔内受试化合物的 7 种不同的浓度来确定受试化合物对 $[^3\text{H}]\text{MLA}$ 结合的抑制。各浓度都重复 3 次。用抑制 50% 特异性 $[^3\text{H}]\text{MLA}$ 结合的化合物浓度来评价 IC_{50} 值。用 Cheng 等人, Biochem. Pharmacol. 22 :3099–3108 (1973) 的方法,由 IC_{50} 值来计算以 nM 报道的抑制常数 (K_i 值)。

[0162] 实施例 2 :多巴胺释放的确定

[0163] 根据 Rapier 等人, J. Neurochem. 54 :937 (1990) 所列的方法,用由大鼠脑获得的纹状体突触小体来测定多巴胺释放。将重 150–250g 的大鼠 (雌性, Sprague-Dawley) 保持在 12 小时的亮 / 暗循环中,并自由摄取水和由 PMI Nutrition International, Inc 提供的食物。用 70% CO_2 麻醉动物,然后断头。马上移除脑,切除纹状体。混合 2 只大鼠中每一只的纹状体组织,并用玻璃 / 玻璃匀化器在包含 5mM HEPES, pH 7.4 的冰冷的 0.32M 蔗糖 (5mL) 中匀化。然后将组织以 1,000xg 离心 10 分钟。清除沉淀,以 12,000xg 离心上清液 20 分钟。将所得到的沉淀再悬浮于包含单胺氧化酶抑制剂的灌注缓冲液 (128mM NaCl, 1.2mM KH_2PO_4 , 2.4mM KCl, 3.2mM CaCl_2 , 1.2mM MgSO_4 , 25mM HEPES, 1mM 抗坏血酸, 0.02mM 帕吉林 HCl 和 10mM 葡萄糖, pH 7.4) 中,并以 25,000xg 离心 15 分钟。将最后的沉淀再悬浮于灌注缓冲液 (1.4mL) 中,以立即使用。

[0164] 在 37℃ 下将突触小体混悬液培养 10 分钟以恢复代谢活性。以 0.1 μM 的最终浓度加入 $[^3\text{H}]$ 多巴胺 ($[^3\text{H}]\text{DA}$, 特异性活性 = 28.0Ci/mmol, NEN Research Products), 并将该混悬液在 37℃ 下再培养 10 分钟。将组织 (50 μL) 和灌注缓冲液 (100 μL) 的等分液负载到 Brandel Suprafusion System (2500 系列, Gaithersburg, MD) 的 suprafusion 室内。以 1.5mL/ 分钟的速率将灌注混悬液 (室温) 泵入该室中,洗涤时间是 16 分钟。然后将受试化合物 (10 μM) 或烟碱 (10 μM) 用于灌注流中 48 秒。在整个实验中从各室中连续收集各部分 (每个 24 秒) 以在使用激动剂后捕捉基础释放、激动剂诱导的峰释放并重建基线。直接将灌注液收集到装入了闪烁液的闪烁瓶中。通过闪烁计数定量所释放的 $[^3\text{H}]\text{DA}$ 。对于各室,将峰的积分面积按基线正常化。

[0165] 释放表示成用等浓度的 L- 烟碱获得的释放的百分比。在每次分析中,用 2–3 个室重复各受试化合物;平均各重复的数据。当适当时,确定受试化合物的剂量 – 响应曲线。各化合物的最大活化 (E_{max}) 确定为 L- 烟碱诱导的最大活化的百分比。也确定导致特定离子流的半数最大激活 (EC_{50}) 时的化合物浓度。

[0166] 实施例 3 :选择性 vs. 外周 nAChRs

[0167] 在人肌肉 nAChR 亚型中的相互作用

[0168] 在来源于胚胎横纹肌肉瘤的人无性系 TE671/RD 上建立肌肉 – 型 nAChRs 的活化 (Stratton 等人, Carcinogen 10 :899 (1989))。这些细胞表达具有与肌肉 – 型 nAChR

类似的药理学 (Lukas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251 :175(1989))、电生理学 (Oswald 等人, Neurosci. Lett. 96 :207(1989)) 和分子生物性质 (Luther 等人, J. Neurosci. 9 :1082(1989)) 的受体。

[0169] 根据常规方法 (Bencherif 等人, Mol. Cell. Neurosci. 2 :52(1991) 和 Bencherif 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257 :946(1991)), 将 TE671/RD 细胞保持在增殖生长期。细胞在 Dulbecco's 改进 Eagle's 培养基 (Gibco/BRL) 中培养, 该培养基具有 10% 马血清 (Gibco/BRL)、5% 胎牛血清 (HyClone, Logan UT)、1mM 丙酮酸钠、4mM 谷氨酰胺和 50,000 单位的青霉素-链霉素 (Irvine Scientific)。当细胞 80% 融合时, 将它们置于 12 孔聚苯乙烯板 (Costar) 上。当细胞达到 100% 融合时, 进行实验。

[0170] 根据 Lukas 等人, Anal. Biochem. 175 :212(1988) 所述的方法, 用 $^{86}\text{Rb}^+$ 流测定烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 的功能。在实验的当天, 从孔中小心地除去生长培养基, 向各孔中加入包含氯化 ^{86}Rb ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 的生长培养基。将细胞在 37°C 下培养至少 3 小时。在负载期后, 除去过量的 $^{86}\text{Rb}^+$, 用不含标记物的 Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水 (138mM NaCl, 2.67mM KCl, 1.47mM KH_2PO_4 , 8.1mM Na_2HPO_4 , 0.9mM CaCl_2 , 0.5mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4) 洗涤细胞 2 次, 小心不要扰乱细胞。接着, 将细胞暴露于 $100 \mu\text{M}$ 的受试化合物, $100 \mu\text{M}$ 的 L-烟碱 (Acros Organics) 或单独的缓冲液 4 分钟。在暴露期后, 除去包含释放的 $^{86}\text{Rb}^+$ 的上清液, 并转移到闪烁管中。加入闪烁液, 通过液体闪烁计数测定释放的放射性。

[0171] 在每次分析中, 每个点有 2 次重复, 将其平均。将 $^{86}\text{Rb}^+$ 释放量与阳性对照 ($100 \mu\text{M}$ L-烟碱) 和阴性对照 (单用缓冲液) 进行比较以确定相对于 L-烟碱释放的释放百分比。

[0172] 当适当时, 确定受试化合物的剂量-响应曲线。各化合物的最大活化 (Emax) 确定为 L-烟碱诱导的最大活化的百分比。也确定导致特定离子流的半数最大激活 (EC_{50}) 时的化合物浓度。

[0173] 在大鼠神经节 nAChR 亚型中的相互作用

[0174] 在来源于大鼠肾上腺髓质的肿瘤的嗜铬细胞瘤无性系 PC12 上建立大鼠神经节 nAChRs 的活化, PC12 是神经嵴来源的连续无性细胞株。这些细胞表达神经节-样的 nAChRs (参见 Whiting 等人, Nature 327 :515(1987); Lukas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251 :175(1989); Whiting 等人, Mol. Brain Res. 10 :61(1990))。

[0175] 根据常规方案 (Bencherif 等人, Mol. Cell. Neurosci. 2 :52(1991) 和 Bencherif 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257 :946(1991)), 将大鼠 PC12 细胞保持在增殖生长期。细胞在 Dulbecco's 改进 Eagle's 培养基 (Gibco/BRL) 中培养, 该培养基具有 10% 马血清 (Gibco/BRL)、5% 胎牛血清 (HyClone, Logan UT)、1mM 丙酮酸钠、4mM 谷氨酰胺和 50,000 单位的青霉素-链霉素 (Irvine Scientific)。当细胞 80% 融合时, 将它们置于 12 孔 Nunc 板 (Nunc) 上并用 0.03% 聚-L-赖氨酸 (Sigma, 溶于 100mM 硼酸) 涂层。当细胞达到 80% 融合时, 进行实验。

[0176] 根据 Lukas 等人, Anal. Biochem. 175 :212(1988) 所述的方法, 用 $^{86}\text{Rb}^+$ 流测定烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 的功能。在实验的当天, 从孔中小心地除去生长培养基, 向各孔中加入包含氯化 ^{86}Rb ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 的生长培养基。将细胞在 37°C 下培养至少 3 小时。在负载期后, 除去过量的 $^{86}\text{Rb}^+$, 用不含标记物的 Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水 (138mM NaCl, 2.67mM KCl, 1.47mM KH_2PO_4 , 8.1mM Na_2HPO_4 , 0.9mM CaCl_2 , 0.5mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)

洗涤细胞 2 次,小心不要扰乱细胞。接着,将细胞暴露于 100 μ M 的受试化合物,100 μ M 的 L-烟碱 (Acros Organics) 或单独的缓冲液 4 分钟。在暴露期后,除去包含释放的 $^{86}\text{Rb}^+$ 的上清液,并转移到闪烁管中。加入闪烁液,通过液体闪烁计数测定释放的放射性。

[0177] 在每次分析中,每个点有 2 次重复,将其平均。将 $^{86}\text{Rb}^+$ 释放量与阳性对照 (100 μ M 烟碱) 和阴性对照 (单用缓冲液) 进行比较以确定相对于 L-烟碱释放的释放百分比。

[0178] 当适当时,确定受试化合物的剂量-响应曲线。各化合物的最大活化 (E_{max}) 确定为 L-烟碱诱导的最大活化的百分比。也确定导致特定离子流的半数最大激活 (EC_{50}) 时的化合物浓度。

[0179] 在人神经节 nAChR 亚型中的相互作用

[0180] 细胞系 SH-SY5Y 是来源于亲代细胞系 SK-N-SH 的连续亚克隆的连续细胞系 SK-N-SH, SK-N-SH 最初是由人外周成神经细胞瘤获得的。SH-SY5Y 细胞表达神经节-样 nAChR (Lukas 等人, Mol. Cell. Neurosci. 4 :1 (1993))。

[0181] 根据常规方案 (Bencherif 等人, Mol. Cell. Neurosci. 2 :52 (1991) 和 Bencherif 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257 :946 (1991)), 将人 SH-SY5Y 细胞保持在增殖生长期。细胞在 Dulbecco's 改进 Eagle's 培养基 (Gibco/BRL) 中培养,该培养基具有 10% 马血清 (Gibco/BRL)、5% 胎牛血清 (HyClone, Logan UT)、1mM 丙酮酸钠、4mM 谷氨酰胺和 50,000 单位的青霉素-链霉素 (Irvine Scientific)。当细胞 80% 融合时,将它们置于 12 孔聚苯乙烯板 (Costar) 上。当细胞达到 100% 融合时,进行实验。

[0182] 根据 Lukas 等人, Anal. Biochem. 175 :212 (1988) 所述的方法,用 $^{86}\text{Rb}^+$ 流测定烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 的功能。在实验的当天,从孔中小心地除去生长培养基,向各孔中加入包含氯化 86 铷 ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 的生长培养基。将细胞在 37°C 下培养至少 3 小时。在负载期后,除去过量的 $^{86}\text{Rb}^+$,用不含标记物的 Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水 (138mM NaCl, 2.67mM KCl, 1.47mM KH_2PO_4 , 8.1mM Na_2HPO_4 , 0.9mM CaCl_2 , 0.5mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4) 洗涤细胞 2 次,小心不要扰乱细胞。接着,将细胞暴露于 100 μ M 的受试化合物,100 μ M 的烟碱或单独的缓冲液 4 分钟。在暴露期后,除去包含释放的 $^{86}\text{Rb}^+$ 的上清液,并转移到闪烁管中。加入闪烁液,通过液体闪烁计数测定释放的放射性。

[0183] 在每次分析中,每个点有 2 次重复,将其平均。将 $^{86}\text{Rb}^+$ 释放量与阳性对照 (100 μ M 烟碱) 和阴性对照 (单用缓冲液) 进行比较以确定相对于 L-烟碱释放的释放百分比。

[0184] 当适当时,确定受试化合物的剂量-响应曲线。各化合物的最大活化 (E_{max}) 确定为 L-烟碱诱导的最大活化的百分比。也确定导致特定离子流的半数最大激活 (EC_{50}) 时的化合物浓度。

[0185] 实施例 4 :新目标识别 (NOR) 任务

[0186] 根据 Ennaceur 和 Delacour Behav. Brain Res. 100 :85-92 (1988) 的描述来进行新目标识别 (NOR) 任务。

[0187] 合成实施例

[0188] 实施例 5 :N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷的合成

[0189] 实施例 5 涉及 N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷的合成,如 Schrimpf 等人的美国申请 U. S. 2004/0186107 和 Basha 等人的 2005/0101602 所述,根据下列技术进行合成:

[0190] 5-苄基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3-二酮(或7-苄基-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛-2,4-二酮)

[0191] 在氮气下,将三氟醋酸(TFA,0.50mL,6.5mmol)加入到马来酰亚胺(6.27g,0.0646mol)的二氯甲烷(150mL)冷(0℃)溶液中。在45分钟里滴加N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(20g,0.084mol)的二氯甲烷(100mL)溶液。在加入完成后,将混合物缓慢温热至环境温度并搅拌16小时。浓缩混合物,将所得到的残留物溶于二氯甲烷(200mL),并用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50mL)洗涤。分离水层,用二氯甲烷(2×75mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的二氯甲烷萃取液,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到12.5g(83.9%收率)的淡黄色、蜡状固体(MS m/z 231(M+H))。

[0192] 2-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(或3-苄基-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷)

[0193] 在氮气下,将5-苄基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3-二酮(4.9g,0.021mol)溶于冷的(0℃)、干燥的四氢呋喃(THF)(50mL),在30分钟里向该连续冷却的溶液中滴加氢化铝锂(63mL的1M的THF溶液,0.063mol)。所得到的混合物在环境温度下搅拌30分钟,然后温热至回流4小时。然后将混合物冷却至0℃,通过缓慢加入过量的十水合硫酸钠固体使反应淬灭。将混合物温热至环境温度并搅拌16小时。过滤固体,用乙酸乙酯(3×100mL)洗涤残留物。浓缩合并的滤液,得到4.2g(99%收率)的蜡状固体(MS m/z 203(M+H))。

[0194] 5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯(或N-苄基-N'-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷)

[0195] 将粗2-苄基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(4.2g,0.021mol)溶于THF(50mL)。加入碳酸氢二叔丁酯(5.5g,0.025mol)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL),将混合物在环境温度下搅拌过夜。用水(10mL)使反应淬灭,并加入乙酸乙酯(30mL)。用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取液并浓缩。通过硅胶柱色谱法(1:1己烷/乙酸乙酯)精制,得到5.07g(79.8%收率)的标题化合物(MS m/z 303(M+H))。

[0196] 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯(或N-(叔丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷)

[0197] 在氮气大气下,将5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯(5.07g,0.0168mol)溶于甲醇(50mL)并加入20% Pd(OH)₂/C(湿润)(~2g)。温热所得到的混合物(45-50℃),并在40psi的氢气下振荡2小时。过滤该混合物并浓缩,得到3.49g(97.7%收率)的标题化合物(MS m/z 213(M+H))。

[0198] 实施例6:N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷的合成

[0199] 实施例6涉及呋喃-2-基(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮(或N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷)的合成,其是根据下列技术制备的,以说明用于制备3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷的杂芳香酰胺的偶合反应:

[0200] 呋喃-2-基(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)甲酮三氟乙酸酯(或N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环[3.3.0]辛烷三氟乙酸酯)

[0201] 在干燥二氯甲烷(1mL)中合并呋喃-2-甲酸(0.037g,0.33mmol)和三乙胺(0.125mL,0.99mmol),并加入0-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU;0.125g,0.33mmol)。加入六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁基酯(0.064g,0.30mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液,将混合物在环境温度下搅拌过夜。在10%氢氧化钠水

溶液下振荡该混合物,分离有机层。用氯仿 (2×2mL) 萃取水层。用水 (2×1mL) 洗涤合并的有机萃取液并浓缩。将所得到的残留物溶于二甲基甲酰胺 (DMF) (0.3mL), 并通过 HPLC (乙腈 / 水梯度) 精制。合并包含所需物质的各部分并浓缩, 剩下叔丁氧基羰基 - 保护的产物。将该物质溶于三氟醋酸 (0.5mL) 和二氯甲烷 (0.5mL) 的混合物, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发除去挥发物, 然后高真空处理, 得到 77mg 的油 (80% 收率) (^1H NMR(d_4 - 甲醇, 300MHz) 3.20(m, 2H), 3.47-4.2(m, 8H), 6.60(t, 1H), 7.18(d, 1H), 7.72(d, 1H); MS m/z 207(M+H))。

[0202] 实施例 7 :N-(5- 氯呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷三氟乙酸酯的合成

[0203] 实施例 7 涉及 5- 氯呋喃 -2- 基 (六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2- 基) 甲酮三氟乙酸酯 (或 N-(5- 氯呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷三氟乙酸酯) 的合成, 其是根据下列技术制备的, 以说明用于制备 3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷的杂芳香酰胺的偶合反应:

[0204] 5- 氯呋喃 -2- 甲酸

[0205] 将氢氧化钠水溶液 (80mL 的 10%) 加入到硝酸银 (8.0g, 47mmol) 的水 (20mL) 溶液中。搅拌该混悬液, 用 30% 氨水溶液缓慢处理, 直至变澄清。加入 5- 氯呋喃 -2- 甲醛 (3.0g, 23mmol) (Aldrich Chemical) 的甲醇 (5mL) 溶液, 在环境温度下将所得到的混合物搅拌 30 分钟。过滤反应混合物, 用醚 (100mL) 洗涤滤液。然后通过加入冷 20% 硫酸将滤液水溶液制成酸性 ($\sim$ pH3)。用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取所得到的混合物。用饱和氯化钠水溶液 (100mL) 洗涤萃取液, 干燥 (无水硫酸钠) 并真空浓缩, 得到 3.2g (95% 收率) 的白色固体 (mp 178-179°C)。该反应是易于改变大小的, 并可以 > 10g 的规模多次进行。N-(5- 氯呋喃 -2- 基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷三氟乙酸酯

[0206] 将包含 1 滴 DMF 的草酰氯 (12.2g, 95.8mmol) 滴加到 5- 氯呋喃 -2- 甲酸 (6.25g, 47.9mmol) 的 200mL 二氯甲烷溶液中。在完成加入后, 移除冰浴, 温热反应至环境温度 1 小时。然后真空除去挥发物, 将残留物溶于 THF (50mL)。然后将酰基氯的溶液加入到搅拌着的, 冰 - 冷却的六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2- 甲酸叔丁基酯 (10.2g, 47.9mmol) 和二异丙基乙胺 (25g, $\sim$ 4 当量) 的 THF (200mL) 溶液中。将该混合物在环境温度下搅拌 16 小时。然后真空除去挥发物, 残留物分配于水 (100mL) 和醚 (300mL)。在旋转蒸发器上浓缩醚层和水层的两种醚萃取液 (100mL)。残留物在硅胶上进行柱色谱法, 用 0-60% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱。浓缩所选择的部分, 得到 13.9g (85.3% 收率) 的淡黄色糖浆。将一部分的该物质 (12.9g, 37.9mmol) 溶于二氯甲烷和三氟醋酸 (分别为 100mL) 的混合物。将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。残留物分配于氯仿 (200mL) 和 50% 碳酸钾水溶液 (200mL), 用氯仿 (3×200mL) 萃取水层。用无水硫酸钠干燥合并的氯仿层, 并真空浓缩, 剩下 8.66g (95% 收率) 的淡黄色固体 (^1H NMR(d_4 - 甲醇, 300MHz) 3.15-3.35(m, 4H), 3.50-4.20(m, 6H), 6.51(d, 1H), 7.17(d, 1H); MS m/z 241(M+H))。

[0207] 实施例 8 :3,7- 二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷 -3- 甲酸叔丁基酯的合成

[0208] 实施例 8 涉及 3,7- 二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷 -3- 甲酸叔丁基酯 (或 N-(叔丁氧基羰基)-3,7- 二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷) 的合成, 其是根据下列技术制备的:

[0209] 7- 苄基 -3,7- 二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷 -3- 甲酸叔丁基酯 (或 N- 苄基 -N'-(叔

丁氧基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷)

[0210] 根据 Stead 等人. in Org. Lett. 7(20):4459(2005) 所列的方法来制备 7-苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷-3-甲酸叔丁基酯。

[0211] 3,7-二氮杂二环 [3.3.1]-3-甲酸叔丁基酯

[0212] 在氮气大气下,将 7-苄基-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷-3-甲酸叔丁基酯 (0.49g, 1.6mmol) 溶于甲醇 (20mL), 并加入 20% Pd(OH)₂/C(湿润) (~2g)。将该混合物温热至约 50℃, 在 55psi 的氢气下振荡 2 小时。过滤所得到的混合物并浓缩, 得到 0.32g (94% 收率) 的标题化合物 (MS m/z 227 (M+H))。

[0213] 实施例 9: N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷三氟乙酸酯的合成

[0214] 实施例 9 涉及 (3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬-3-基)-呋喃-2-基甲酮三氟乙酸酯 (或 N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷三氟乙酸酯) 的合成, 其是根据下列技术制备的, 以说明用于制备 3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷的杂芳香酰胺的偶合反应:

[0215] 3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬-3-基)-呋喃-2-基甲酮三氟乙酸酯 (或 N-(呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷三氟乙酸酯)

[0216] 在干燥二氯甲烷 (1mL) 中将呋喃-2-甲酸 (0.032g, 0.29mmol) 和三乙胺 (0.870mmol, 0.121mL) 合并, 并加入 HBTU (0.11g, 0.29mmol)。加入 3,7-二氮杂二环 [3.3.1]-3-甲酸叔丁基酯 (0.059g, 0.26mmol) 的二氯甲烷 (0.5mL) 溶液, 将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用 10% 氢氧化钠水溶液处理该混合物, 并用氯仿 (2×2mL) 萃取。用水 (2×1mL) 洗涤合并的有机萃取液并浓缩。将所得到的残留物溶于 DMF (0.3mL) 并通过 HPLC (乙腈/水梯度) 精制。合并包含所需物质的各部分并浓缩, 剩下叔丁氧基羰基-保护的产物。将该物质溶于三氟醋酸 (0.5mL) 和二氯甲烷 (0.5mL) 的混合物, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发除去挥发物, 然后高真空处理, 得到 36mg 的油 (41% 收率) (¹H NMR (d₄-甲醇, 300MHz) 2.10 (bs, 2H), 2.35 (bs, 2H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.15 (d, 1H) 和 7.75 (d, 1H). MS m/z 221 (M+H))。

[0217] 实施例 10: N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷三氟乙酸酯的合成

[0218] 实施例 10 涉及 (3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬-3-基)-5-氯呋喃-2-基甲酮三氟乙酸酯 (或 N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷三氟乙酸酯) 的合成, 其是根据下列技术, 通过如实施例 9 类似的方法制备的:

[0219] 在干燥二氯甲烷 (10mL) 中将 5-氯呋喃-2-甲酸 (0.96g, 6.5mmol) 和三乙胺 (21mmol, 2.9mL) 合并, 并加入 HBTU (2.47g, 6.5mmol)。加入 3,7-二氮杂二环 [3.3.1]-3-甲酸叔丁基酯 (1.5g, 6.6mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液, 将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用 10% 氢氧化钠水溶液处理该混合物, 并用氯仿 (2×20mL) 萃取。用水 (2×10mL) 洗涤合并的有机萃取液并浓缩。在硅胶上通过柱色谱法精制所得到的残留物, 用乙酸乙酯的己烷梯度洗涤, 得到呈粘稠油状的叔丁氧基羰基-保护的产物。将该物质溶于三氟醋酸 (20mL) 和二氯甲烷 (20mL) 的混合物, 将混合物在环境温度下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发除去挥发物, 然后真空处理, 得到 1.38g (57.5% 收率) 的粘稠状的黄色

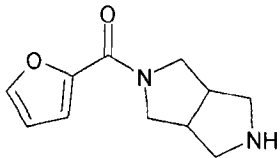
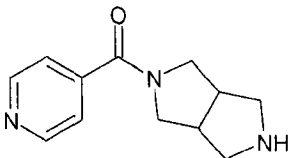
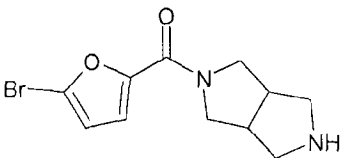
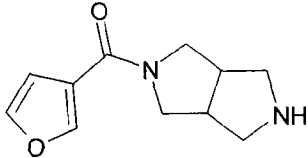
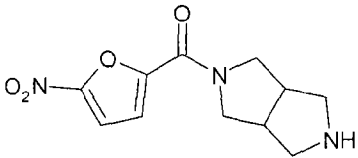
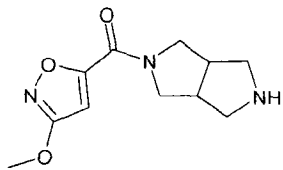
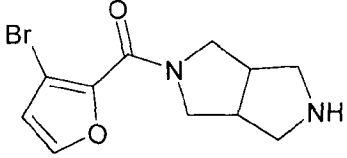
油 (^1H NMR(d_4 - 甲 醇, 300MHz) 2.00 (bs, 2H), 2.15 (bs, 2H), 3.15-3.35 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 6.53 (d, 1H) 和 7.10 (d, 1H). MS m/z 255 (M+H)).

[0220] 实施例 11 : 光谱和受体结合数据的列表

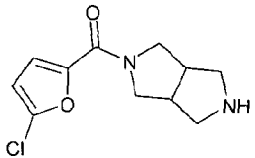
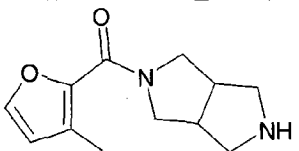
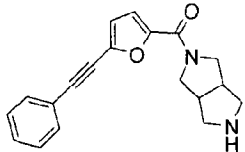
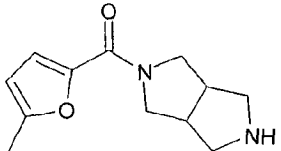
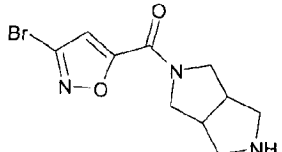
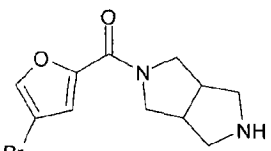
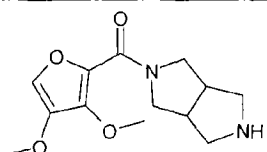
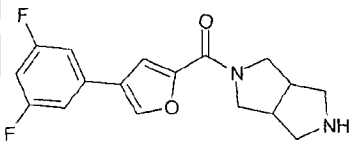
[0221] 上述说明性的酰胺偶合方法用于制备如表 1 和 2 所示的化合物。在一些情况下, 以足以获得核磁共振 (NMR) 数据的规模来合成化合物。在其他情况中, 在各种平行合成装置中以类似规模制备化合物, 并仅通过 LCMS 进行 (结构) 表征。

[0222]

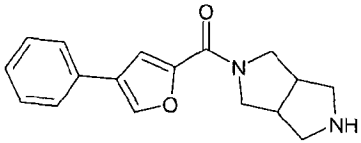
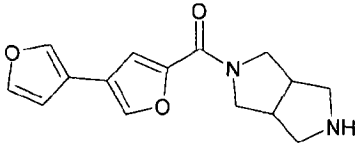
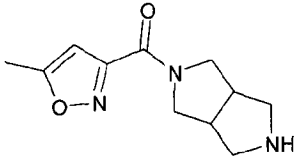
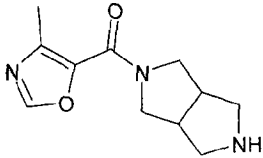
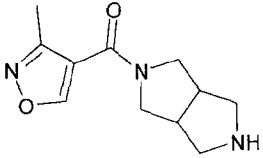
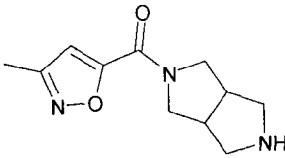
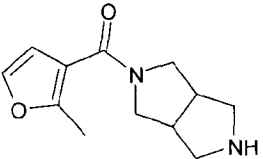
表 1

结构	大鼠 $\alpha 4$ $\beta 2$ Ki	人 $\alpha 4$ $\beta 2$ Ki	$\alpha 7$ Ki	MS: m/z (M+H)	^1H NMR: CD_3OD , 300 MHz
	20	33	13000	207	δ 7.72 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 3.47-4.2 (m, 8H), 3.2 (m, 2H)
	26	160	ND; 衰 退的 HTS	218	δ 9.00 (d, 2H), 8.20 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 3H), 3.47-3.7 (m, 5H), 3.2 (m, 2H)
	54	73	12000	287	
	53	220	3100	207	
	35	31	2900	252	
	19	19	3500	238	
	1.5	1.5	12000	287	

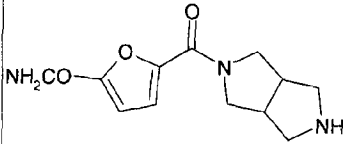
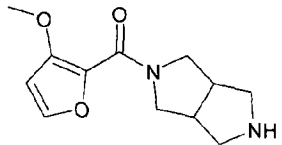
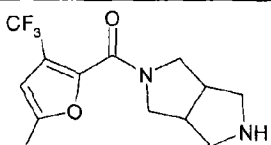
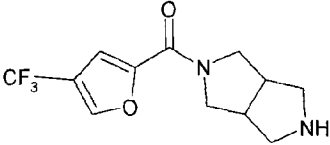
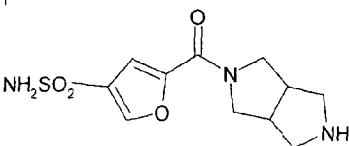
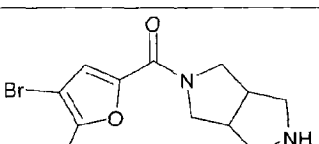
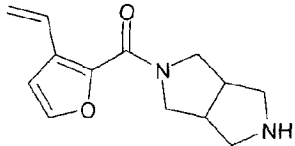
[0223]

	33	28	91000	241	δ 7.17 (d, J = 0.61 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.73 Hz, 1H), 4.20-3.50 (m, 6H), 3.35-3.15 (m, 4H)
	44	54	25000	221	
	230	43	3200	307	
	130	28	23000	221	
	17	44	ND; 衰退的 HTS	288	
	29	18	ND; 衰退的 HTS	287	δ 7.80 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.5-4.2 (m, 8H), 3.20 (m, 2H)
	140	40	ND; 衰退的 HTS	267	
	54	24	ND; 衰退的 HTS	319	δ 7.50 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.70-3.58 (m,

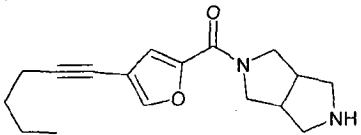
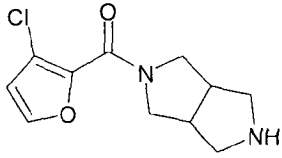
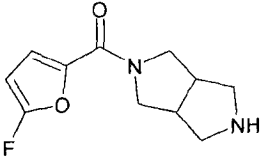
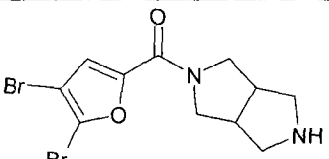
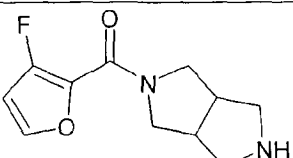
[0224]

					2H), 3.32-3.08 (m, 4H)
	260	86	12000	283	
	110	95	ND; 衰 退的 HTS	273	
	150	84	ND; 衰 退的 HTS	222	
	15	9.2	210000	222	
	24	14	56000	222	
	32	31	ND; 衰 退的 HTS	222	
	61	29	160000	221	δ 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 2.37 (s, 3H)

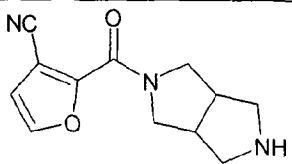
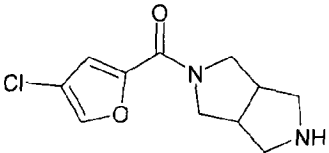
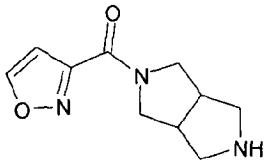
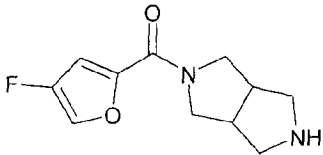
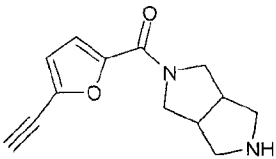
[0225]

	53	63	ND; 衰退的 HTS	250	
	353	100	ND; 衰退的 HTS	237	δ 7.55 (s, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.15 (m, 4H)
	1000	45	ND; 衰退的 HTS	289	δ 6.48 (s, 1H), 3.5-4.0 (m, 6H), 3.3-3.1 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)
	320	36	ND; 衰退的 HTS	275	δ 8.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.2-3.6 (m, 4H), 3.55 (dd, 2H), 3.3-3.2 (m, 4H)
	31	28	ND; 衰退的 HTS	286	δ 8.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.2-3.6 (m, 4H), 3.5 (dd, 2H), 3.4-3.2 (m, 4H)
	20	22	ND; 衰退的 HTS	299/301	
	140	51	ND; 衰退的 HTS	233	δ 7.58 (dd, J = 2, 0.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 18, 11 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2, 0.5 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 18, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 11, 1.5 Hz, 1H),

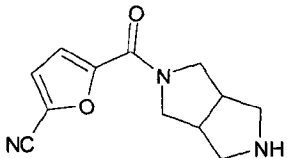
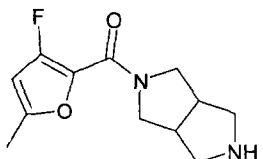
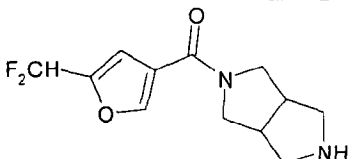
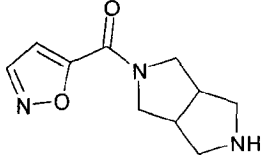
[0226]

					4.20-3.62 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H)
	43	21	ND; 衰 退的 HTS	287	δ 7.81 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.18-3.62 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.40 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H)
	2.8	2.4	ND; 衰 退的 HTS	241	
	8.3	16	ND; 衰 退的 HTS	225	
	20	4.9	ND; 衰 退的 HTS	366	
	35	27	ND; 衰 退的 HTS	225	δ 7.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.18-3.65 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (m, 4H)

[0227]

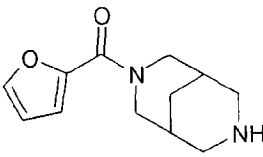
	25	14	ND; 衰退的 HTS	232	δ 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.25-3.63 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.24 (m, 4H)
	21	9.7	ND; 衰退的 HTS	241	δ 7.83 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 4.20-3.62 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 4H)
	89	90	ND; 衰退的 HTS	208	δ 8.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12, 7$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 12, 3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.24 (m, 4H)
	36	21	ND; 衰退的 HTS	225	δ 7.80 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 4.21-3.62 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.21 (m, 4H)
	140	48	ND; 衰退的 HTS	231	

[0228]

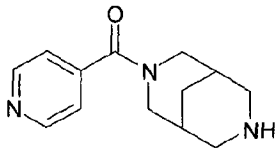
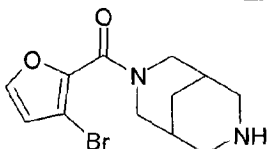
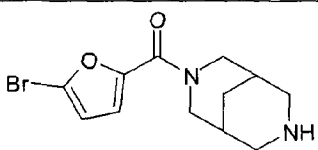
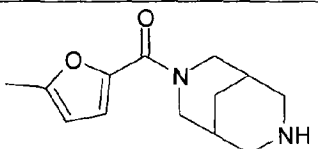
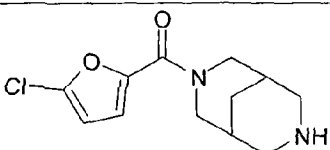
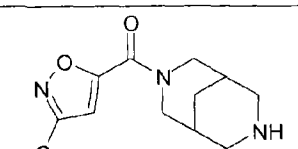
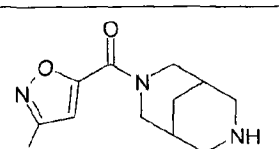
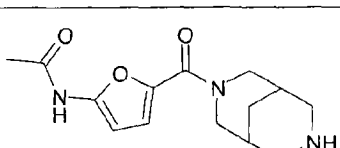
	50	40	ND; 衰 退的 HTS	232	
	65	14	ND; 衰 退的 HTS	239	δ 6.24 (s, 1H), 4.17-3.65 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)
	51	130	ND; 衰 退的 HTS	257	
	43	69	ND; 衰 退的 HTS	208.3	δ 8.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8, 12 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 4, 14 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 4H).

[0229]

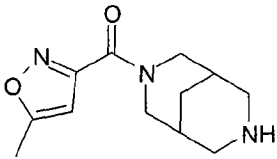
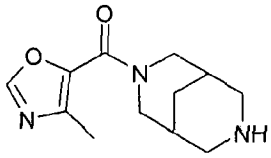
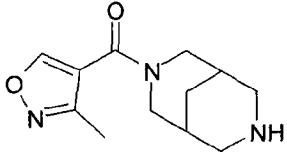
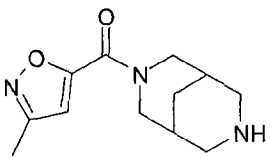
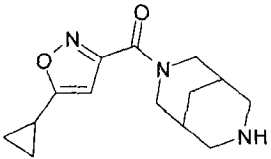
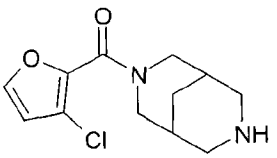
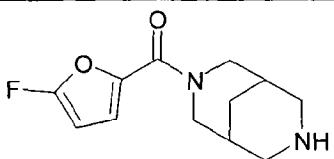
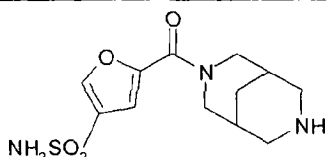
表 2

结构	大 鼠 α 4 β 2 Ki	人 α 4 β 2 Ki	α 7 Ki	MS: m/z (M+H)	^1H NMR: CD ₃ OD, 300 MHz
	31	9.9	15000	221	δ 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.3-3.45 (m, 4H), 2.35 (bs, 2H),

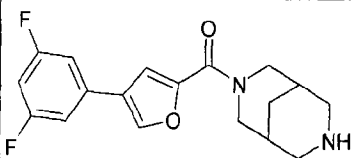
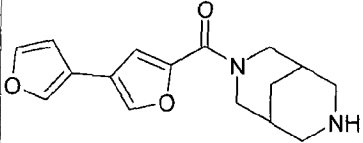
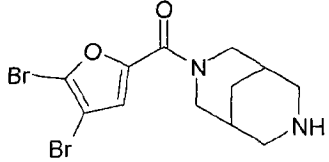
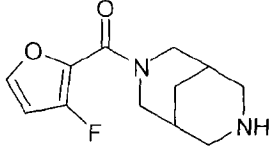
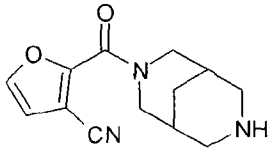
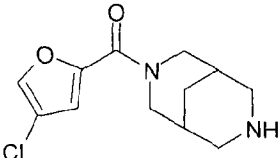
[0230]

					2.1 (bs, 2H)
	110	18	1700	232	
	79	17	ND; 衰退的 HTS	301	
	41	51	ND; 衰退的 HTS	301	
	100	42	ND; 衰退的 HTS	235	
	15	7.3	120000	255	δ 7.10 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.15–3.35 (m, 6H), 2.15 (bs, 2H), 2.0 (bs, 2H)
	33	180	ND; 衰退的 HTS	252	
	5.9	18	ND; 衰退的 HTS	302	
	87	210	ND; 衰退的 HTS	278	δ 7.18 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.40–3.24 (m, 4H), 2.30 (m, 2H),

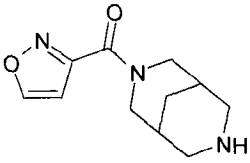
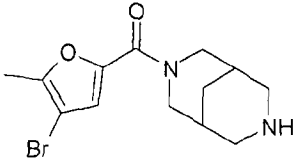
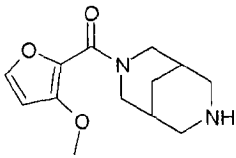
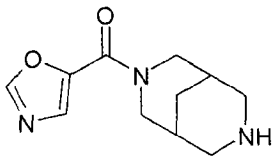
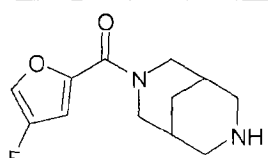
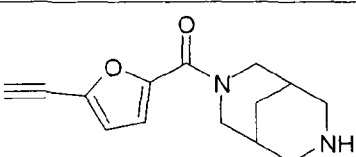
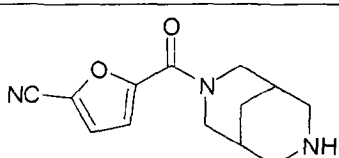
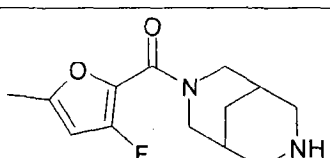
[0231]

					2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 2H)
	68	96	ND; 衰 退的 HTS	236	
	20	64	ND; 衰 退的 HTS	236	
	9.5	21	ND; 衰 退的 HTS	236	
	29	47	ND; 衰 退的 HTS	236	
	25	83	ND; 衰 退的 HTS	262	
	96	29	ND; 衰 退的 HTS	255	
	6.4	4.6	ND; 衰 退的 HTS	239	
	86	62	ND; 衰 退的 HTS	300	δ 8.19 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.6-3.2 (m, 6H), 2.27 (bs, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H)

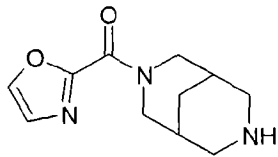
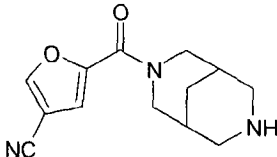
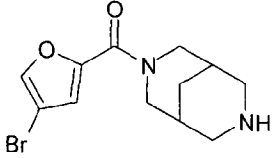
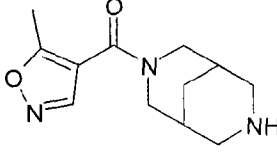
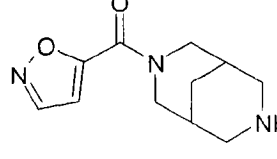
[0232]

	6.3	23	ND; 衰退的 HTS	333	δ 8.22 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 2.31 (bs, 2H), 2.06 (m, 2H)
	12	35	ND; 衰退的 HTS	287	
	4	1.6	ND; 衰退的 HTS	380	
	110	57	ND; 衰退的 HTS	239	δ 7.63 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.28 (bs, 2H), 2.06 (m, 2H)
	110	31	ND; 衰退的 HTS	246	
	13	5.2	ND; 衰退的 HTS	255	

[0233]

	77	10	ND; 衰退的 HTS	255	
	7.5	5.2	ND; 衰退的 HTS	313/315	(CDCl ₃) δ 6.95 (s, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
	560	28	ND; 衰退的 HTS	251	
	28	26	ND; 衰退的 HTS	222	
	28	14	ND; 衰退的 HTS	239	
	220	47	ND; 衰退的 HTS	245	
	35	8.7	ND; 衰退的 HTS	246	
	500	62	ND; 衰退的 HTS	253/505	

[0234]

	370	85	ND; 衰退的 HTS	222	δ 8.09 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.65–3.23 (m, 8H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
	27	23	ND; 衰退的 HTS	246	
	12	1.7	ND; 衰退的 HTS	301	
	65	31	ND; 衰退的 HTS	236	
	52	30	ND; 衰退的 HTS	222	δ 8.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.60–4.20 (m, 2H), 3.58–3.25 (m, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)

[0235] 生物学数据的综述

[0236] 本发明代表性的表 1 和 2 的化合物分别在 1nM 到 1000nM 和 1nM 到 220nM 的范围内显示了对大鼠和人 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的抑制常数 (K_i 值)。在 1700nM 到 210,000nM 的范围内, 对 $\alpha 7$ 亚型的 K_i 值是不同的 (在很多情况中, 化合物不会以高流量筛选与 $\alpha 7$ 亚型充分结合以保证 K_i 的确定)。这些相同的化合物对人肌肉 (对烟碱最大响应的 1–25%) 或人神经节 (对烟碱最大响应的 1–20%) 亚型显示了相对很小的功能活性。

[0237] 在 NOR 任务中评价了某些示例性化合物。因此, 浓度分别为 0.1mg/kg 和 0.3mg/kg 的 N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.0] 辛烷 (附图 1) 和 N-(5-氯呋喃-2-基羰基)-3,7-二氮杂二环 [3.3.1] 壬烷 (附图 2) 在大鼠中是有活性的。这为本发明的化合物治疗认知缺陷、注意力障碍和痴呆的效力 (和效能), 以及这些化合物用于人类治疗的可能性提供了证据。

[0238] 上面对于本发明是说明性的, 但是并不能解释为对其进行限制。本发明被下文的权利要求, 所包括权利要求的等价表达所限定。出于所有目的, 将本文所涉及的所有专利和出版物以整体通过参考引入本文。

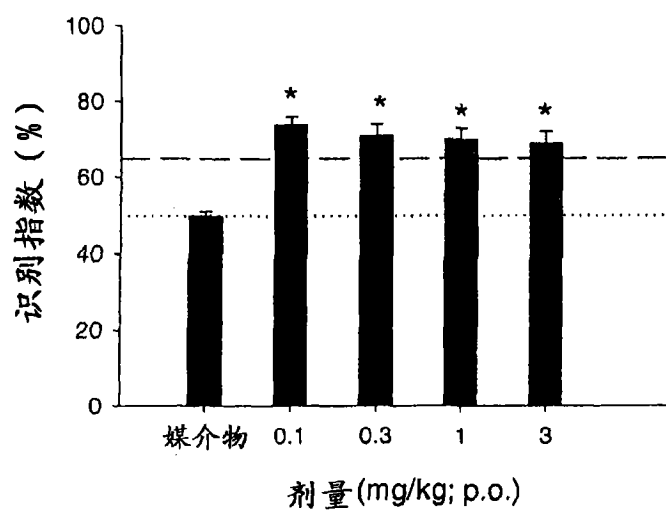


图 1

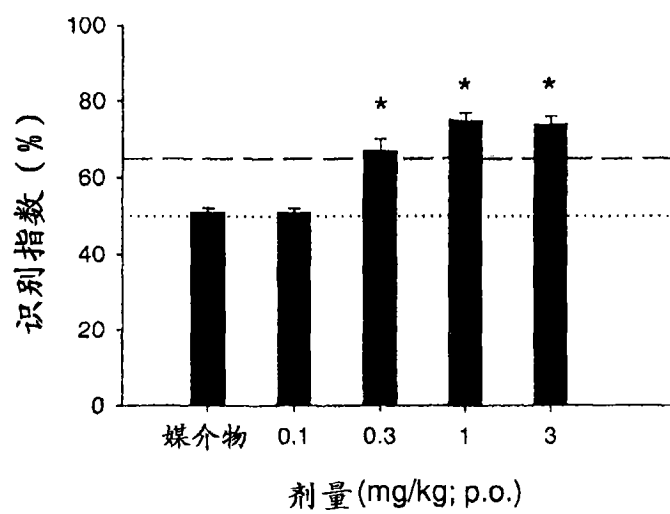


图 2