

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D451/02
A61K 31/46
A61P 25/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 99813318.3

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231483C

[22] 申请日 1999. 11. 26 [21] 申请号 99813318.3
[30] 优先权
[32] 1998. 11. 27 [33] DK [31] PA199801570
[86] 国际申请 PCT/DK1999/000661 1999. 11. 26
[87] 国际公布 WO2000/032600 英 2000. 6. 8
[85] 进入国家阶段日期 2001. 5. 16
[71] 专利权人 神经研究公司
地址 丹麦巴勒鲁普
[72] 发明人 D·彼得斯 G·M·奥尔森
S·F·尼尔森 E·O·尼尔森
审查员 陈 真

[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
代理人 李华英

权利要求书 5 页 说明书 40 页

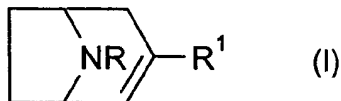
[54] 发明名称 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-2-烯及
-辛烷衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-2-烯及-辛烷衍生物，它们是烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体。由于它们的药理学性质，本发明化合物可用于治疗与中枢神经系统(CNS)的胆碱能系统有关的各种疾病或失调，与平滑肌收缩有关的疾病或失调，内分泌疾病或紊乱，与神经变性有关的疾病或失调，炎症性疾病或不适，疼痛，以及终止化学物质滥用所引起的戒断症状。

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

1. 标记或非标记形式的下列通式的 8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯衍生物，或它的任何对映体或其任何混合物，或它们的可药用盐：



其中

R 代表氢，或 C₁₋₆-烷基；以及

R¹ 代表萘基，该萘基被选自以下的取代基取代一次或多次：羟基，C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷氧基 C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷基羰氧基，卤素，氨基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基和高哌嗪基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 代表 1-萘基，2-萘基，3-萘基或 4-萘基；所述萘基在 5、6、7 和/或 8-位上被取代。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R¹ 代表 2-萘基，它在 6 和/或 7 位上被取代。

4. 权利要求 3 的化合物，其中：

R 代表氢，甲基或乙基；并且

R¹ 代表 2-萘基；所述萘基被选自如下的取代基取代一次或多次：卤素，氨基，羟基，C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷基羰氧基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，和/或高哌嗪基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中：

R¹ 代表乙酰氧基-萘基，甲氧基-萘基，羟基-萘基，溴代-萘基，甲氧基甲氧基-萘基，甲氧基乙氧基-萘基，乙氧基-萘基，乙氧基乙氧基-

基-萘基，氨基-萘基，二甲氨基-萘基，二乙氨基-萘基，吡咯烷基-萘基，哌啶基-萘基，哌嗪基-萘基，或高哌嗪基-萘基。

6. 权利要求 1 的化合物，其为：

- (±)-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-(羟基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- 外-3-[6-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷；
- (±)-3-[6-(乙酰氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-(乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-(2-乙氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-溴-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-二甲氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-二乙氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-8-甲基-3-[6-(N-吡咯烷基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-8-甲基-3-[6-(N-哌啶基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-8-甲基-3-[6-(N-哌嗪基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-(N-高哌嗪基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- 外-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷；
- 外-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷；
- (±)-3-[6-氟-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-氯-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[6-碘-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[7-溴-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[7-氟-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
- (±)-3-[7-氯-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯； 或

(±)-3-[7-碘-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
或它们的可药用加成盐。

7. 一种药物组合物,其包括治疗有效量的权利要求1-12中任一项的化合物或其可药用加成盐以及至少一种可药用载体或稀释剂。

8. 权利要求1-6中任一项的化合物在生产用于治疗或缓解包括人类在内的有生命动物的疾病或失调的药物中的应用,其中所述疾病或失调能对烟碱样乙酰胆碱受体调节剂的作用产生应答。

9. 权利要求8的用途,其中所治疗的疾病或失调为中枢神经系统的疾病或失调,平滑肌收缩所致或与其有关的疾病或失调,内分泌失调,神经变性所致或与其有关的疾病,炎症所致或与其有关的疾病,疼痛,以及停止化学物质滥用所致的戒断症状。

10. 权利要求9的用途,其中所述中枢神经系统的疾病或失调为焦虑症,识别障碍,学习障碍,记忆差及机能障碍,阿尔茨海默氏病,注意力不集中,注意力不集中的过度反应症,帕金森氏病,亨廷顿氏病,肌萎缩性侧索硬化,吉勒德拉图雷综合症,抑郁症,躁狂症,躁狂性抑郁症,精神分裂症,强迫观念与行为精神障碍,恐慌病,饮食失调如神经性食欲缺乏,食欲过盛和肥胖症,发作性睡眠,伤害感受,AIDS-痴呆,老年性痴呆,外周神经病变,孤独症,诵读困难,迟发性运动障碍,运动过度,癫痫症,贪食,创伤后综合症,社会恐惧症,慢性疲劳综合症,睡眠障碍,假性痴呆,甘塞综合症,经前综合症,后黄体期组合物,慢性哌啶综合症,缄默症,拔毛发癖和射精延迟。

11. 权利要求9的用途,其中所述的平滑肌收缩所致或与其有关的疾病或失调为惊厥性失调,心绞痛,早产,惊厥,腹泻,哮喘,癫痫症,迟发性运动障碍,运动过度,早泄和勃起困难。

12. 权利要求 9 的用途, 其中所述内分泌失调是指甲状腺毒症, 嗜铬细胞瘤, 高血压和心律失常。

13. 权利要求 9 的用途, 其中所述神经变性疾病是指瞬态缺氧和诱发的神经变性。

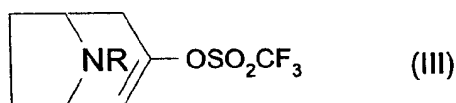
14. 权利要求 9 的用途, 其中所述炎症所致或与炎症有关的疾病或失调是指炎症性皮肤病, 如痤疮和酒渣鼻, 克罗恩氏病, 炎症性肠病, 溃疡性膀胱三角炎和腹泻。

15. 权利要求 9 的用途, 其中所述疼痛是指轻度、中度或重度的急性、慢性或复发性疼痛, 偏头痛所致疼痛, 术后疼痛或幻肢疼痛。

16. 权利要求 9 的用途, 其中所述的成瘾性物质是指含有尼古丁的产品如烟草, 阿片样物质如海洛因、可卡因或吗啡, 苯并二氮杂类和苯并二氮杂样药物, 或酒精。

17. 制备权利要求 1-6 的化合物的方法, 该方法包括:

A) 使式(III)化合物:

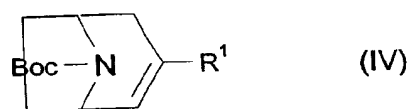


其中 R 如权利要求 1 中定义,

与式 R^1-X 化合物反应,

其中 R^1 如权利要求 1 中定义, 且 X 代表卤素, 硼酸, 或三烷基甲锡烷基; 或者

B) 还原式(IV)化合物:



其中 R¹ 如权利要求 1 中所定义。

8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯及-辛烷衍生物

技术领域

本发明涉及新的 8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯和-辛烷衍生物，它们是烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体。

由于它们的药理学性质，本发明化合物可用于治疗与中枢神经系统(CNS)的胆碱能系统有关的各种疾病或失调，与平滑肌收缩有关的疾病或失调，内分泌疾病或紊乱，与神经变性有关的疾病或失调，炎症性疾病或不适，疼痛，以及终止化学物质滥用所引起的戒断症状。

背景技术

内源性胆碱能神经递质乙酰胆碱通过两种类型的胆碱能受体发挥其生物效能，即毒蕈碱样乙酰胆碱受体(mAChR)和烟碱样乙酰胆碱受体(nAChR)。

众所周知，在与记忆或识别有重要关系的大脑区域中，毒蕈碱样ACh受体从数量上要优于烟碱样ACh受体，因此，旨在开发治疗记忆相关病症药物的大量研究也都集中于合成毒蕈碱样ACh受体调节剂。

然而，近年来人们对烟碱样ACh受体调节剂的开发产生了极大兴趣。一些疾病与胆碱系统的变性有关，即阿尔茨海默(Alzheimer)型老年性痴呆，与酒精中毒有直接关系的器质性脑损伤疾病导致的血管性痴呆和识别损伤。的确，有数种CNS病可归因于胆碱能缺乏、多巴胺缺乏、肾上腺素能缺乏或5-羟色胺的缺乏。

本发明致力于提供可用于治疗或诊断用的新型烟碱样受体调节剂，这些调节剂的结构类似于W098/54181 (NeuroSearch A/S)中所述的化合物。

发明概述

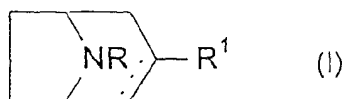
本发明致力于提供新的烟碱样受体调节剂，这些调节剂可用于治

疗与胆碱能受体,特别是烟碱样 ACh 受体 (nAChR) 有关的疾病或失调。

由于它们的药理学性质,本发明化合物可用于治疗与中枢神经系统 (CNS) 的胆碱能系统有关的各种疾病或失调,与平滑肌收缩有关的疾病或失调,内分泌疾病或紊乱,与神经变性有关的疾病或失调,炎症性疾病或不适,疼痛,以及终止化学物质滥用所引起的戒断症状。

本发明化合物还可以在多种诊断方法,特别是体内受体成像(神经成像)中用作诊断工具或监测药物,而且它们可以以标记或非标记形式使用。

本发明的第一个方面提供了标记或非标记形式的通式 (I) 化合物,或它的任何对映体或其任何混合物,或其可药用盐:

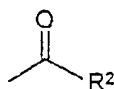


其中

----- 代表单键或双键;

R 代表氢,烷基,链烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,单-或多-环芳基,或芳烷基;以及

R¹ 代表下式基团:



其中 R² 代表氢,烷基,链烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,氨基或荧光基团;或者

R¹ 代表单环或多环芳基,该芳基被选自以下的取代基取代一次或多次: 烷基,环烷基,环烷基-烷基,链烯基,炔基,亚甲二氧基,羟基,烷氧基,烷氧基烷基,烷氧基-烷氧基,芳氧基,烷基羰氧基,卤素,OCF₃, CN, 氨基,氨基甲酰基,硝基,单环或多环芳基,饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基,以及式 -X-R'(-Y-R'')_n 的基团;其中 X 和 Y 彼此独立地代表氧或硫, n 为 0, 1 或 2, 且 R' 和 R''

彼此独立地代表烷基或环烷基；或荧光基团；或者

R^1 代表饱和、部分饱和或不饱和 5-或 6-元单环杂环基，该杂环基可被选自如下的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基烷基，链烯基，炔基，亚甲二氧基，羟基，烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基-烷氧基，芳氧基，烷基羰氧基，卤素， CF_3 ， OCF_3 ，CN，硫基(sulfanyl)，硝基，单环或多环芳基，饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基，以及式 $-X-R'(-Y-R'')_n$ 的基团；其中 X 和 Y 彼此独立地代表氧或硫，n 为 0，1 或 2，且 R' 和 R'' 彼此独立地代表烷基或环烷基；或荧光基团；或者

R^1 代表由含有一个杂原子的 5-或 6-元单环杂环基与苯环稠合或与另一个饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基稠合组成的二环杂环基，其可被选自如下的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基烷基，链烯基，炔基，亚甲二氧基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷基，烷氧基-烷氧基，芳氧基，烷基羰氧基，卤素， CF_3 ， OCF_3 ，CN，硫基，氨基，硝基，单环或多环芳基，饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基，以及式 $-X-R'(-Y-R'')_n$ 的基团；其中 X 和 Y 彼此独立地代表氧或硫，n 为 0，1 或 2，且 R' 和 R'' 彼此独立地代表烷基或环烷基；或荧光基团。

本发明的第二个方面提供了包括治疗有效量的本发明化合物或其可药用加成盐以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明的第三个方面提供了包括处于适当容器内的单位剂量形式的本发明药物组合物的分析试剂盒。

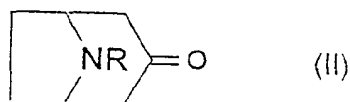
本发明的第四个方面提供了本发明化合物在生产用于治疗或缓解有生命动物（包括人类）的疾病或失调的药物中的应用，所述疾病或失调能对烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR) 调节剂的作用产生应答。

本发明的第五个方面提供了标记或非标记形式的本发明化合物或其任何对映体或它们的任何混合物在生产用于诊断有生命动物（包括人类）的失调或疾病的诊断药中的应用，所述疾病或失调能对烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR) 调节剂或 5-羟色胺受体调节剂的作用产生应

答。

本发明的第六个方面提供了制备本发明化合物的方法，该方法包括：

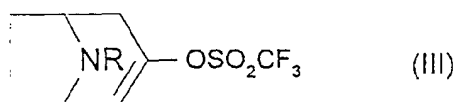
A) 使式(II)化合物：



其中 R 如本文定义，

与式 $R^1\text{-Li}$ 化合物（其中 R^1 如本文所定义）反应，接着脱水所得化合物；或

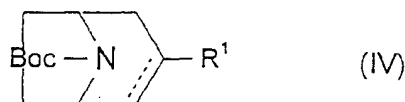
B) 使式(III)化合物：



其中 R 如本文所定义，

与式 $R^1\text{-X}$ 化合物反应，其中 R^1 如本文所定义，且 X 代表卤素，硼酸，或三烷基甲锡烷基；或

C) 还原式(IV)化合物：



其中 R^1 如本文所定义。

本发明的第七个方面提供了治疗或缓解有生命动物（包括人类）对烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR) 调节剂的作用产生应答的疾病或失调的方法，该方法包括对需要治疗或缓解的这类有生命动物（包括人类）施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

本发明的最后一个方面提供了应用物理检测方法无损伤测定完整无损的有生命动物或人体中痕量化合物分布的方法，其中的痕量化合物为标记或非标记形式的本发明化合物或其对映体或它们的混合物，

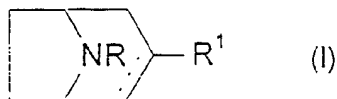
或它们的可药用盐。

根据下文的详细描述及实施例，本发明的其它目的对本领域技术人员而言是显而易见的。

发明详述

新的 8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯及-辛烷衍生物

本发明的第一个方面提供了新的 8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯或-辛烷衍生物。本发明的 8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯和-辛烷衍生物可以以标记或非标记形式的通式 1 化合物、或它的任何对映体或其任何混合物、或它们的可药用盐表征：

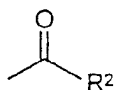


其中

----- 代表单键或双键；

R 代表氢，烷基，链烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，单-或多-环芳基，或芳烷基；以及

R¹ 代表下式基团：



其中 R² 代表氢，烷基，链烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，氨基或荧光基团；或者

R¹ 代表单环或多环芳基，该芳基被选自以下的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基-烷基，链烯基，炔基，亚甲二氧基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷基，烷氧基-烷氧基，芳氧基，烷基羰氧基，卤素，OCF₃，CN，氨基，氨基甲酰基，硝基，单环或多环芳基，饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基，以及式-X-R'(-Y-R'')_n 的基团；其中 X 和 Y 彼此独立地代表氧或硫，n 为 0，1 或 2，且 R' 和 R''

彼此独立地代表烷基或环烷基；或荧光基团；或者

R^1 代表饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基，该杂环基可被选自如下的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基烷基，链烯基，炔基，亚甲二氧基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷基，烷氧基-烷氧基，芳氧基，烷基羰氧基，卤素， CF_3 ， OCF_3 ，CN，硫基，硝基，单环或多环芳基，饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基，以及式 $-X-R'(-Y-R'')_n$ 的基团；其中 X 和 Y 彼此独立地代表氧或硫，n 为 0，1 或 2，且 R' 和 R'' 彼此独立地代表烷基或环烷基；或荧光基团；或者

R^1 代表由含有一个杂原子的 5-或 6-元单环杂环基与苯环稠合或与另一个饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基稠合组成的二环杂环基，其可被选自如下的取代基取代一次或多次：烷基，环烷基，环烷基烷基，链烯基，炔基，亚甲二氧基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷基，烷氧基-烷氧基，芳氧基，烷基羰氧基，卤素， CF_3 ， OCF_3 ，CN，硫基，氨基，硝基，单环或多环芳基，饱和、部分饱和或不饱和的 5-或 6-元单环杂环基，以及式 $-X-R'(-Y-R'')_n$ 的基团；其中 X 和 Y 彼此独立地代表氧或硫，n 为 0，1 或 2，且 R' 和 R'' 彼此独立地代表烷基或环烷基；或荧光基团。

在优选的实施方案中，本发明化合物由通式 (I) 表示，其中：

R^1 代表 1'-萘基，2-萘基，3-萘基或 4-萘基；所述萘基可在 5、6、7 或 8-位上被取代一次或多次。

在较优选的实施方案中，本发明化合物由通式 (I) 表示，其中：

R 代表氢或烷基；并且

R^1 代表 1-萘基或 2-萘基；所述萘基可被选自如下的取代基取代一次或多次：卤素，氨基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷氧基，烷氧基-烷基，烷基羰氧基，硫基，烷硫基，烷硫基-烷氧基，烷氧基-烷硫基，烷硫基-烷硫基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，和高哌嗪基。

在更优选的实施方案中，本发明化合物由通式 (I) 表示，其中：

R^1 代表乙酰氧基-萘基，甲氧基-萘基，羟基-萘基，溴代-萘基，

甲氧基甲氧基-萘基, 甲氧基乙氧基-萘基, 乙硫基-萘基, 甲硫基-萘基, 乙氧基-萘基, 硫基-萘基, 甲氧基乙硫基-萘基, 乙氧基乙氧基-萘基, 氨基-萘基, 二甲氨基-萘基, 二乙氨基-萘基, 吡咯烷基-萘基, 哌啶基-萘基, 哌嗪基-萘基, 或高哌嗪基-萘基。

在最优选的实施方案中, 本发明化合物为标记或非标记形式的下列化合物:

(±)-3-[1-(2-碘苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-溴苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-氯苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-碘苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-溴苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-氯苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(羟基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
外-3-[6-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(±)-3-[6-(乙酰氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-8-甲基-3-[6-(乙硫基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-8-甲基-3-[6-(甲硫基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(硫基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(2-甲氧基乙硫基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(2-乙氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-溴-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[6-氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-二甲氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-二乙氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-8-甲基-3-[6-(N-吡咯烷基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-8-甲基-3-[6-(N-哌啶基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-8-甲基-3-[6-(N-哌嗪基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(N-高哌嗪基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
外-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
外-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
(±)-3-[6-异喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-异喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-H-5-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-H-6-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-H-5-苯并三唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-H-6-苯并三唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-氨基-1-H-5-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-氨基-1-H-6-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-氟-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-氯-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-碘-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[7-溴-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-氟-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-氯-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-碘-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2,3-二氮杂萘-6-基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-苯并呋喃基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-苯并呋喃基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-苯并噻吩基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-苯并噻吩基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-苯并噻唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-苯并噻唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-5-吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-6-吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-中氮茛基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-中氮茛基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-甲基-5-异吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-甲基-6-异吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-5-吡唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-6-吡唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-噌啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-噌啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-喹喔啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯; 或
(±)-3-[7-喹喔啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
或它们的可药用加成盐。

在另一优选的实施方案中,本发明化合物由通式(I)表示,其中:

R¹ 代表 5-或 6-元单环杂环基,该杂环基可以是饱和、部分饱和或不饱和的,而且可含有一个或两个选自 N、S、O 和 Se 的杂原子。

在较优选的实施方案中，本发明化合物由通式(I)表示，其中：

R¹代表选自如下的 5-元杂环基：二氧戊环基，呋喃基，呋喃基，咪唑基，异咪唑基，异吡咯基，异噻唑基，异噁唑基，噻唑基，吡唑基，吡咯基，吡咯烷基，硒吩基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基和三唑基。

在更优选的实施方案中，本发明化合物由通式(I)表示，其中：

R¹代表选自如下的 5-元杂环基：2-呋喃基，2-噻吩基，4-噻唑基，5-咪唑基，5-三唑基，2-吡咯基，2-硒吩基，3-噻二唑基，5-异噁唑基，5-噻唑基，5-吡唑基，5-异噻唑基，5-呋喃基；所述杂环基可被选自如下的取代基取代一次或多次：卤素，氨基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷氧基，烷氧基-烷基，硫基，烷硫基，烷硫基-烷氧基，烷氧基-烷硫基，和烷硫基-烷硫基。

在较优选的实施方案中，本发明化合物由通式(I)表示，其中：

R¹代表选自如下的 6-元杂环基：二噁烷基，吗啉基，噁嗪基，哌嗪基，哌啶基，吡喃基，吡嗪基，哒嗪基，吡啶基和嘧啶基。

在更优选的实施方案中，本发明化合物由通式(I)表示，其中：

R¹代表选自如下的 6-元杂环基：3-吡啶基，4-哒嗪基，4-嘧啶基，和 3-吡嗪基；并且所述杂环基可被选自如下的取代基取代一次或多次：卤素，氨基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷氧基，烷氧基-烷基，硫基，烷硫基，烷硫基-烷氧基，烷氧基-烷硫基，和烷硫基-烷硫基。

在甚优选的实施方案中，本发明化合物由通式(I)表示，其中：

R¹代表选自如下的二环杂环基：5或6-苯并咪唑基，5或6-苯并呋喃基，5或6-苯并噻唑基，5或6-苯并噻吩基，5或6-苯并三唑基，6或7-噌啉基，5或6-吲唑基，5或6-中氮茛基，5或6-吲哚基，5或6-异吲哚基，6或7-异喹啉基，2,3-二氮杂萘-6-基，6或7-喹啉基，6或7-喹嗪基，以及6或7-喹喔啉基；所述杂环基可被选自如下的取代基取代一次或多次：卤素，氨基，羟基，烷氧基，烷氧基-烷基，烷氧基-烷氧基，硫基，烷硫基，烷硫基-烷氧基，烷氧基-烷硫基，以

及烷硫基-烷硫基。

在最优选的实施方案中，本发明化合物为标记或非标记形式的下列化合物或它们的可药用盐：

(±)-3-[2-(3-溴呋喃基)]-8-H-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-溴呋喃基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-溴呋喃基)]-8-乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-氯呋喃基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-碘呋喃基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-H-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3-碘噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3,4-二溴噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[2-(3,4-二氯噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[4-(5-溴噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[4-(5-氯噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[4-(5-碘噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[5-(4-溴-1-甲基-咪唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[5-(4-氯-1-甲基-咪唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[5-(4-碘-1-甲基-咪唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[5-(4-溴-1-甲基-1,2,3-三唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[5-(4-氯-1-甲基-1,2,3-三唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；
(±)-3-[5-(4-碘-1-甲基-1,2,3-三唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯；

(±)-3-[2-(3-溴-1-甲基-吡咯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-氯-1-甲基-吡咯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-碘-1-甲基-吡咯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-溴代哌啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-氯代哌啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-碘代哌啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[3-(4-溴-1-2-5-噻二唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[3-(4-氯-1-2-5-噻二唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[3-(4-碘-1-2-5-噻二唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-1-甲基吡唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-1-甲基吡唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-1-甲基吡唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-溴-呋咱基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-氯-呋咱基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-碘-呋咱基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2-溴-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2-氯-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(4-溴-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(4-氯-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3-溴-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3-氯-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3,6-二溴-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3,6-二氯-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-溴-嘧啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-氯-嘧啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2,6-二氯吡嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2-氯-吡嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯。

取代基的定义

在本发明内容中，卤素表示氟、氯、溴或碘原子。

在本发明内容中，烷基表示一价饱和的线性或支化烃链。所述烃链优选含有1-18个碳原子(C₁₋₁₈-烷基)，更优选含1-6个碳原子(C₁₋₆-烷基)，包括戊基，异戊基，新戊基，叔戊基，己基和异己基在内。在优选的实施方案中，烷基代表C₁₋₄-烷基，包括丁基，异丁基，仲丁基和叔丁基在内。在本发明的优选实施方案中，烷基代表C₁₋₃-烷基，特别是甲基，乙基，丙基或异丙基。

在本发明内容中，环烷基表示环状烷基，优选含有3-7个碳原子(C₃₋₇-环烷基)，包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

在本发明内容中，链烯基表示含有一个或多个双键的碳链，包括二烯、三烯和多烯在内。在优选的实施方案中，本发明的链烯基包括2-6个碳原子(C₂₋₆-链烯基)，其中含至少一个双键。在最优选的实施方案中，本发明的链烯基为乙烯基；1,2-或2,3-丙烯基；或1,2-, 2,3-, 或3,4-丁烯基。

在本发明内容中，炔基表示含有一个或多个三键的碳链，包括二炔，三炔和多炔。在优选的实施方案中，本发明的炔基包括2-6个碳原子(C₂₋₆-炔基)，其中含至少一个三键。在其最优选的实施方案中，本发明的炔基为乙炔基，1,2-或2,3-丙炔基，1,2-, 2,3-或3,4-丁炔基。

在本发明内容中，环烷基-烷基表示如上定义的环境基，该环境基取代在同样如上定义的烷基上。优选的环境基-烷基基团实例包括环丙基甲基和环丙基乙基。

在本发明内容中，烷氧基表示“烷基-O-”基团，其中的烷基如上定义。

在本发明内容中，烷氧基-烷基表示“烷基-O-烷基”基团，其中的烷基如上定义。

在本发明内容中，烷氧基-烷氧基表示“烷基-O-烷基-O-”基团，其中的烷基如上定义。

在本发明内容中，烷硫基表示“烷基-S-”基团（硫代烷氧基），其中的烷基如上定义。同样地，烷硫基-烷氧基，烷氧基-烷硫基，和烷硫基-烷硫基则表示如上定义的烷硫基，其连接在另一烷硫基或如上定义的烷氧基上。

在本发明内容中，烷基羧氧基表示“烷基-CO-O-”基团，其中的烷基如上定义。

在本发明内容中，氨基可以是伯(-NH₂)，仲(-NH-烷基)，或叔(-N(烷基)₂)氨基基团，亦即它可以被上述烷基取代一次或两次。

在本发明内容中，单环-或多环芳基表示单环或多环芳香烃基。本发明优选的芳基基团实例包括苯基，萘基和蒽基。

在本发明内容中，芳烷基表示如上定义的单环-或多环芳基，该芳基连接在同样如上定义的烷基上。本发明优选的芳烷基为苄基。

在本发明内容中，芳氧基表示“芳基-O-”基团，其中的芳基为如上定义的单环-或多环芳基。

在本发明内容中，荧光基团是指能用光谱法检测的官能团，并且可选自天然存在的荧光团或化学合成的荧光基团，如若丹明，绿色荧光蛋白质或荧光素及其衍生物。

在本发明内容中，5-或6-元单环杂环基为其环结构中拥有一个或多个杂原子的单环化合物。优选的杂原子包括氮(N)，氧(O)，硫(S)和硒(Se)。环结构特别为芳香性的(即杂芳基)，不饱和或部分不饱和的。

本发明优选的芳香性单环杂环基包括 1,3,2,4-或 1,3,4,5-二噁二唑基，二噁三嗪基，二噁嗪基，1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,2-或 1,3,4-二噁唑基，1,3,2,4-或 1,3,4,5-二噻二唑基，二噻三嗪基，二噻嗪基，1,2,3-二噻唑基，2-或3-呋喃基，呋喃基，1,2或4-咪唑基，异𪔐唑基，异噻唑-3,4或5-基，异噁唑-3,4或5-基，1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-或 1,3,4-噁二唑-3,4或5-基，噁四嗪基，噁三嗪基，1,2,3,4-或 1,2,3,5-噁三唑基，噁唑-2,4或5-基，2或3-吡嗪基，1,3或4-吡唑基，3或4-哒嗪基，2,3或4-吡啶基，2,4或5-嘧啶基，1,2或3-吡唑基，1,2,3,4-或 2,1,3,4-四唑基，噻二唑-3,4或5-基，噻唑-2,4或5-基，2或3-噻吩基，1,2,3-, 1,2,4-或 1,3,5-三嗪基，以及 1,2,3-, 1,2,4-, 2,1,3-或 4,1,2-三唑基。

本发明优选的饱和或部分饱和单环杂环基的实例包括 1,3,5,6,2-二噁二嗪基，1,2,3,4,5-, 1,2,3,5,4-二噁二唑基，二噁烷基，1,3-二氧杂环戊烯基，1,3,5,6,2-二噻二嗪基，1,2,3,4,5-或 1,2,3,5,4-二噻二唑基，2-异咪唑基，异吡咯基，异四唑基，1,2,3-或 1,2,4-异三唑基，吗啉基，噁二嗪基，1,2,4-, 1,2,6-, 1,3,2-, 1,3,6-或 1,4,2-噁嗪基，哌嗪基，高哌嗪基，哌啶基，1,2-, 1,3-或 1,4-吡喃基，以及 1,2,3-吡咯烷基。

在本发明内容中，由5或6元单环杂芳基与稠合苯环或另一5或6元单环杂芳基组成的双环杂芳基是指如上定义的5或6元单环杂芳基，其与苯环或另一个上述5或6元杂芳基稠合。

本发明优选的二环杂芳基的实例包括3,4,5,6-或7-蒽基，2,4,5或6-苯并咪唑基，1,3-苯并异二唑-2,4,5,6或7-基，1,2-苯并异噻喃(benzisothianin)-3,4,5,6,7或8-基，1,4-苯并异噻嗪-2,3,5,6,7或8-基，2,3,4,5,6或7-苯并呋喃基，2,3,4,5,6,7或8-苯并吡喃基，1,3,2-, 1,4,2-, 2,3,1-或3,1,4-苯并噁嗪基，2,3,4,5,6或7-苯并呋喃基，1,3,4,5,6或7-异苯并呋喃基，1,2-或1,4-苯并吡喃基，2,4,5,6或7-苯并噻唑基，5或6-苯并噻吩基，5或6-苯并三唑基，2,3,4,5,6,7或8-苯并二氢吡喃基，4H-苯并吡喃基，3,4,5,6,7或8-噌啉基，2,3-二氢化茛-2,3,4,5,6或7-基，3,4,5,6或7-咧唑基，5或6-中氮茛基，2,3,4,5,6或7-咧啉基，1,3,4,5,6或7-异咧啉基，2,3,4,5,6,7或8-喹啉基，1,3,4,5,6,7或8-异喹啉基，2,3-二氮杂萘-1,4,5,6,7或8-基，噻吩并[3,2-b]噻吩基，和噻吩并[2,3-b]噻吩基，2,3-二氮杂萘-1,4,5,6,7,8-基，2,4,5,6,7,8-喹唑啉基，6或7-喹啉基，6或7-喹嗪基，以及2,3,5,6,7,8-喹喔啉基。

本发明化合物可以是标记或非标记形式。就其标记形式而言，它们可通过向其分子内掺入同位素而进行标记。在本发明内容中，化合物的同位素是指化合物中的一个或多个原子被包括氘、氚、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{18}F 在内的天然存在原子的同位素取代。同位素掺入量可利用常规闪烁技术方法测量。

立体异构体

本发明化合物可以以(+)和(-)形式以及外消旋形式存在。这些异构体的外消旋物及单一异构体本身均在本发明范围之内。

外消旋体可以利用已知方法及技术拆分为旋光对映体。一种分离非对映体盐的方法是应用光活性酸，然后通过用碱处理释出光活性胺化合物。另一种将外消旋体拆分为旋光异构体的方法是基于光活性基质的色谱方法。因此，本发明的外消旋化合物可通过例如分级结晶d-

或 1-盐(酒石酸盐, 扁桃酸盐或樟脑磺酸盐)而拆分成其旋光异构体。

通过本发明化合物与旋光性活化羧酸反应, 如与衍生自 (+) 或 (-) 苯丙氨酸、 (+) 或 (-) 苯甘氨酸、 (+) 或 (-) 樟脑酸的活化羧酸反应形成非对映体酰胺, 或者通过本发明化合物与旋光性氯甲酸酯等反应形成非对映体氨基甲酸酯, 也可以对本发明化合物进行拆分。

拆分旋光异构体的其它方法是本领域中已知的。这些方法包括 Jaques J. Collet A, & Wilen S 在《对映体、外消旋体及拆分》(“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”), John Wiley and Sons, New York (1981) 中所述的方法。

光活性化合物也可以由旋光性原料制备。

可药用盐

本发明化合物可以以适合预定给药目的的任何形式提供。适宜的形式包括本发明化合物的药学上(即生理上)可接收的盐及前药形式。

可药用加成盐的实例包括但不限于无毒的无机酸和有机酸加成盐, 例如衍生自盐酸的盐酸盐, 衍生自氢溴酸的氢溴酸盐, 衍生自硝酸的硝酸盐, 衍生自高氯酸的高氯酸盐, 衍生自磷酸的磷酸盐, 衍生自硫酸的硫酸盐, 衍生自甲酸的甲酸盐, 衍生自乙酸的乙酸盐, 衍生自乌头酸的乌头酸盐, 衍生自抗坏血酸的抗坏血酸盐, 衍生自苯磺酸的苯磺酸盐, 衍生自苯甲酸的苯甲酸盐, 衍生自肉桂酸的肉桂酸盐, 衍生自柠檬酸的柠檬酸盐, 衍生自双氢茶酸的双氢茶酸盐, 衍生自庚酸的庚酸盐, 衍生自富马酸的富马酸盐, 衍生自谷氨酸的谷氨酸盐, 衍生自乙醇酸的乙醇酸盐, 衍生自乳酸的乳酸盐, 衍生自马来酸的马来酸盐, 衍生自丙二酸的丙二酸盐, 衍生自扁桃酸的扁桃酸盐, 衍生自甲磺酸的甲磺酸盐, 衍生自茶-2-磺酸的茶-2-磺酸盐, 衍生自邻苯二甲酸的邻苯二甲酸盐, 衍生自水杨酸的水杨酸盐, 衍生自山梨酸的山梨酸盐, 衍生自硬脂酸的硬脂酸盐, 衍生自琥珀酸的琥珀酸盐, 衍生自酒石酸的酒石酸盐, 衍生自对甲苯磺酸的对甲苯磺酸盐等。这些盐可按照本领域已知的和已描述过的方法形成。

其它酸如草酸，尽管不是可药用形式，但也可以用来制备获得本发明化合物及其可药用酸加成盐的中间体盐。

本发明化合物的金属盐包括碱金属盐，如含羧基的本发明化合物的钠盐。

本发明化合物可以以与可药用溶剂如水、乙醇等形成的可溶解或不可溶解形式提供。可溶解形式还可以包括水合物形式，如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等形式。通常，对本发明的目的而言，可溶解形式与不可溶解形式视为等同。

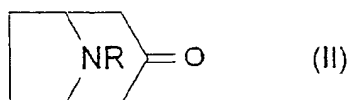
生产本发明化合物的方法

本发明化合物可以用制备同类化合物的任何常规方法以及下面实施例中所述的方法制备。

本专利申请所述方法的原料是已知的，或者可按已知方法由市售原料制备。

利用常规方法，可以将本发明化合物转化为另一个本发明化合物。在优选实施方案中，本发明化合物可按下述方法制备，该方法包括：

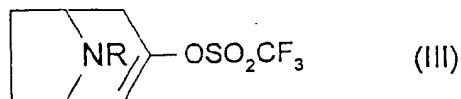
A) 使式(II)化合物：



其中 R 如本文定义，

与式 $R^1\text{-Li}$ 化合物（其中 R^1 如本文所定义）反应，接着脱水所得化合物；或

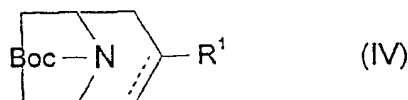
B) 使式(III)化合物：



其中 R 如本文所定义，

与式 R^1-X 化合物反应，其中 R^1 如本文所定义，且 X 代表卤素，硼酸，或三烷基甲锡烷基；或

C) 还原式(IV)化合物：



其中 R^1 如本文所定义。

这里所述的反应产物可用常规方法分离，例如萃取法、结晶法、蒸馏法、色谱法等。

生物活性

已经证明本发明化合物为烟碱样受体调节剂。在本发明内容中，术语“调节剂”涵盖烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR) 的激动剂，部分激动剂，拮抗剂以及别构调节剂。

本发明化合物表现出至少与烟碱一样优良的烟碱性药理学性质，但有利的是与使用烟碱相关的副作用却较低，甚至无这种副作用。此外，据信本发明化合物具有作为神经递质分泌增强物的能力，并且能抑制由神经递质低活性所致的病症。

特别是，本发明化合物的特征在于具有一种或多种下述功能：对神经元 nAChR's 的受体亚型，特别是 $\alpha 3$ 和/或 $\alpha 7$ 亚型具有高结合选择性，与 5-羟色胺受体具有结合选择性，与肌肉亚型具有低亲和性，诱导细胞存活，激励/加强体内口服效力，体内低毒性，以及非诱变性。

由于它们的药理学性质，本发明化合物可用于治疗各种疾病或失调，如 CNS 相关疾病，平滑肌收缩相关疾病，内分泌失调，神经变性相关疾病，炎症性疾病，疼痛，以及停止化学物质滥用所致的戒断症状。

在优选实施方案中，本发明化合物可用来治疗与中枢神经系统有关的各种疾病、失调或症状。这类疾病或失调包括焦虑症，识别障碍，学习障碍，记忆差及机能障碍，Alzheimer 病，注意力不集中，注意

力不集中的过度反应症，帕金森氏（Parkinson）病，亨廷顿氏（Huntington）病，肌萎缩性侧索硬化，吉勒德拉图雷（Gilles de la Tourettes）综合症，抑郁症，躁狂症，躁狂性抑郁症，精神分裂症，强迫观念与行为精神障碍（OCD），恐慌病，饮食失调如神经性食欲缺乏，食欲过盛和肥胖症，发作性睡眠，伤害感受，AIDS-痴呆，老年性痴呆，外周神经病变，孤独症，诵读困难，迟发性运动障碍，运动过度，癫痫症，贪食，创伤后综合症，社会恐惧症，慢性疲劳综合症，睡眠障碍，假性痴呆，甘塞（Ganser）综合症，经前综合症，后黄体期综合征，慢性喉啞综合症，缄默症，拔毛发癖和射精延迟（jetlag）。

在另一优选实施方案中，本发明化合物可用来治疗与平滑肌收缩有关的疾病、失调或症状，包括惊厥性失调，心绞痛，早产，惊厥，腹泻，哮喘，癫痫症，迟发性运动障碍，运动过度，早泄和勃起困难。

在再一优选实施方案中，本发明化合物可用来治疗内分泌失调，如甲状腺毒症，嗜铬细胞瘤，高血压和心律失常。

在又一优选实施方案中，本发明化合物可用来治疗神经变性病症，包括瞬态缺氧和诱发的神经变性。

在另一优选实施方案中，本发明化合物可用来治疗炎症性疾病、失调或病症，包括炎症性皮肤病，如痤疮和酒渣鼻，克罗恩氏病，炎症性肠病，溃疡性膀胱三角炎（collitis）和腹泻。

在再一优选实施方案中，本发明化合物可用来治疗轻度、中度或重度的急性、慢性或复发性疼痛，以及偏头痛所致疼痛，术后疼痛以及幻肢疼痛。

最后，本发明化合物还可用来治疗停用成瘾性物质所致的戒断症状。这类成瘾性物质包括含有尼古丁的产品，如烟草，阿片样物质如海洛因、可卡因和吗啡，苯并二氮杂革类和苯并二氮杂革样药物，以及酒精。成瘾性物质的戒断一般为外伤性经历，其特征为焦虑和挫折，发怒，焦虑，注意力难以集中，不安静，心率降低以及食欲和体重增加。

本文中的“治疗”涵盖了戒断症状的治疗、预防或缓解，以及导

致自愿减少成瘾性物质摄取的节制和治疗。

神经成像

本发明的 8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯和-辛烷衍生物，特别是对烟碱样受体亚型 $\alpha 3$ 具有选择性的那些化合物，可在各种诊断方法中，特别是体内受体成像（神经成像）的诊断方法中用作诊断工具或监测药物。

本发明的另一方面提供了应用物理检测方法无损伤测定完整无损的有生命动物或人体中痕量化合物分布的方法。根据这一方法，痕量化合物为标记或非标记形式的本发明化合物或其任何对映体或它们的任何混合物，或它们的可药用盐。

在优选的实施方案中，物理检测方法选自 PET, SPECT;MRS, MRI, CAT 或其组合。

本发明化合物可以以其标记或非标记形式使用。在本发明内容中，“标记”表示标记物与有价值的化合物结合，从而能够容易地定量检测所述化合物。

本发明的标记化合物优选含有至少一个放射性核素作为标记。正电子发射放射性核素均为这种用途的选择物。在本发明内容中，放射性核素优先选自 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^3H 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

可用于制备本发明标记化合物的市售标记剂实例为 $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$, ^{18}F , 以及具有各种碘同位素的 NaI 。

特别是， $[\text{C}^{11}]\text{O}_2$ 可以转为为 $[^{11}\text{C}]$ -甲基化剂，如 $[^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$ 或 $[^{11}\text{C}]$ -三氟甲磺酸甲酯。

含有例如 $[^{125}\text{I}]$ 标记的 1-碘代丙-1-烯-3-基作为 N-8 上取代基的标记化合物可如本技术领域所述制备 [Elmaleh 等; J. Nucl. Med. 1996 37 1197-1202]。

含有例如 $[^{18}\text{F}]$ -烷基取代的 N-8 的标记化合物可如例如 W096/39198 所述制备。

痕量化合物可根据所选检测方法而选择。

在一个优选的实施方案中，本发明的标记或非标记化合物可用适当光谱方法，特别是UV光谱法和/或荧光光谱法检测。

在另一优选的实施方案中，本发明化合物可通过向分子中掺入同位素进行标记，特别天然存在原子的同位素，包括氘、氚、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{18}F ，同位素掺入量可用常规闪烁技术测量。

在第三个优选实施方案中，检测本发明所述痕量化合物的物理方法选自定位发射X线断层照相术(PET)，单光子成像计算机化X线断层照相术(SPECT)，磁共振光谱法(MRS)，磁共振成像(MRI)以及计算机化轴向X射线断层照相术(CAT)，或它们的组合。

在进行本发明方法之前，对生命体包括人施用诊断有效量的标记或非标记形式本发明化合物。

在进行本发明的体内方法之前，要施用的标记或非标记本发明化合物的诊断有效量为每千克体重0.1ng - 100mg，优选每千克体重1ng - 10mg。

药物组合物

本发明的另一方面提供了一种新的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明化合物。

本发明化合物用于治疗时，它可以以其原始化合物形式给药，但优选将活性成分（任选为其生理上可接受的盐形式）与一种或多种辅助剂、赋型剂、载体和/或稀释剂一同形成药物组合物形式。

在优选的实施方案中，本发明提供的药物组合物包括本发明化合物或其可药用盐或衍生物以及一种或多种可药用载体，并任选地包括其它治疗和/或预防成分。载体必须是“可接受的”，这意味着它与制剂中的其它成分是相容的，而且对接受者没有损害。

本发明的药物组合物可以是适合口服、直肠、经鼻、局部（包括经颊和舌下）、经皮、阴道或非肠道（包括肌肉、皮下和静脉）给药的形式，或者为适合吸入或吹入给药的形式。

本发明化合物与常规辅助剂、载体、或稀释剂可以配制成药物组

合物及其单位剂型形式，这些剂型可以是固体，例如片剂或填充胶囊，或液体如溶液、悬浮液、乳液、酏剂，或填充它们的胶囊，所有这些形式均可口服使用，也可以配制成适合直肠给药的栓剂形式；或者配制成适合非肠道（包括皮下）使用的无菌注射液形式。这些药物组合物及其单位剂型可包括常规比例量的常规成分，有或无其它活性化合物或成分，并且这种单位剂型可包含任何合适的与待采用的日剂量范围相适应的活性成分。

本发明化合物可以各种不同的口服和非肠道剂型给药。对本领域技术人员显而易见的是，下列剂型可以包含本发明化合物或本发明化合物的可药用盐作为活性组分。

为了由本发明化合物制备药物组合物，可药用载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质，它们可以用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或包封物质。

在粉剂中，载体为细碎固体，它们与细碎活性成分形成混合物。

在片剂中，活性成分与具有必要结合容量的载体以适当比例混合，并压制所需形状和大小。

粉剂和片剂优选含有5或10%至约70%的活性化合物。合适的载体为碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，蔗糖，乳糖，果胶，糊精，淀粉，明胶，黄蓍胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，低熔点蜡，可可脂等。术语“制剂”包括活性化合物与作为载体提供胶囊的包封材料形成的制剂，其中不管有或无载体，活性化合物均被载体包裹，从而与其结合。同样还包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂都可用作适合口服给药的固体剂型。

为制备栓剂，首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯混合物或可可脂熔化，并通过搅拌将活性成分均匀分散于其中，然后将熔融的均匀混合物倒入常规大小的模具内，使之冷却而固化。

适合阴道给药的组合物可以采用阴道环，棉塞，霜剂，凝胶剂，

膏剂，泡沫剂或喷雾剂的形式，其中除含有活性成分之外，还含有本领域已知的合适载体。

液体制剂包括溶液，悬浮液，以及乳液，例如水或水-丙二醇溶液。例如非肠道注射液制剂可以在聚乙二醇水溶液中配制成溶液。

因此，本发明化合物可以配制成用于非肠道给药（例如通过注射，如快速浓注或连续输注）的制剂，并且可以以单位剂量形式存在于加有防腐剂的安瓿、预填充注射器、小体积输注器或多剂量容器中。组合物可以为处于油性或水性赋型剂中的悬浮液、溶液、或乳液形式，并且可以含有配制辅剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另一方面，活性成分可以为使用前用适当赋型剂如无菌无热源水再配制的粉剂形式，其通过灭菌固体的无菌分离或通过冻干溶液获得。

适合口服使用的水溶液可通过将活性成分溶解于水制备，并可按需加入适当着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。

适合口服使用的水悬液可通过将细碎活性成分分散于含粘性物质的水中制备，所述粘性物质如天然或合成胶，树脂，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，或其它公知悬浮剂。

本发明还包括可以在邻用前转化为口服给药用液体形式制剂的固体形式制剂。这类液体形式包括溶液、悬浮液、和乳液。这些制剂中除活性成分外还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂，分散剂，增稠剂，增溶剂等。

对于向皮肤的局部给药，本发明化合物可以配制成软膏剂、霜剂或洗剂，或者为透皮贴剂。软膏剂和霜剂例如可以采用水性或油性基质，并加入合适的增稠剂和/或凝胶剂配制。洗剂可用水性或油性基质配制，通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适合口腔局部给药的组合物包括活性成分处于香味基质（通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）中的锭剂；活性成分处于惰性基质（如明胶与甘油或蔗糖与阿拉伯胶）内的软锭剂；以及活性成分处于适当液体载体中的漱口液。

溶液或悬浮液可利用常规工具（例如滴管、吸移管或喷雾器）直接加到鼻腔内。组合物可以单或多剂量形式提供。在后一种情况下，对于使用滴管或吸移管给药，患者可通过给用合适的预定体积溶液或悬浮液实现。而对于喷雾给药来说，则可以借助于例如计量雾化喷雾泵实现。

呼吸道给药还可以利用气雾剂实现，其中活性成分以含适当推进剂的加压压缩形式提供，所述推进剂如氯代氟化碳类(CFC)，例如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，或二氯四氟乙烷，二氧化碳，或其它适宜气体。气雾剂通常还含有诸如卵磷脂之类的表面活性剂。药物剂量可通过计量阀控制。

另一方面，本发明活性成分还可以以干粉形式提供，例如化合物在适当粉基中形成的粉末混合物，所述粉基如乳糖，淀粉，淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。通常粉末载体在鼻腔内形成凝胶物。粉末组合物可以以单位剂型形式存在，例如明胶胶囊或药筒，或者为能利用吸入器给药粉末的起泡填充物。

在包括鼻腔组合物在内的呼吸道给药组合物中，混合物的粒度通常较小，例如 $5\mu\text{m}$ 或更小数量级。这种粒度可通过本领域公知的方法例如微粒化获得。

需要时，可以采用适合持续释放活性成分的组合物。

药物制剂优选为单位剂型。在这类剂型中，制剂可细分成含有适当量活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂，含有分立量制剂的包装制剂，如包装片剂、胶囊剂和装在小瓶或安瓿内的粉剂。还有，单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者可以是适当数量这些剂型的包装形式。

用于口服给药的片剂或胶囊剂和用于静脉和连续输注给药的液体是优选的组合物。

根据接受治疗个体的年龄、体重和健康状况，和给药途径，剂型和给药方案以及所需结果，需要仔细调节给药剂量。目前预料每单位剂量含约 0.1-约 500mg 活性成分，优选约 1-约 100mg，最优选约 1

- 约 10mg 活性成分的组合物适合治疗性治疗。

在某些情况下，在低至 0.005 mg/kg i. v. 和 0.01 mg/kg p. o. 的剂量下也可以获得满意结果。剂量范围的上限为约 10mg/kg i. v. 和 100mg/kg p. o.。优选的范围为约 0.001 - 约 1mg/kg i. v. 和约 0.1 - 约 10 mg/kg p. o.

治疗方法

本发明化合物是有价值的烟碱样 ACh 受体调节剂，因此可用来治疗一系列涉及胆碱能功能障碍的疾病以及各种对烟碱样 ACh 受体调节剂或 5-羟色胺受体的作用产生应答的病症。

本发明的另一方面涉及治疗或缓解有生命动物（包括人类）对烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR) 调节剂的作用产生应答的疾病、失调或不适的方法，该方法包括对需要治疗或缓解的这类有生命动物（包括人类）施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

在本发明内容中，术语“治疗”涵盖治疗、预防或缓解，术语“疾病”涵盖疾病、失调或与所述疾病有关的状态。

在优选的实施方案中，所治疗的疾病或失调为中枢神经系统的疾病或失调，平滑肌收缩所致或与其有关的疾病或失调，内分泌失调，神经变性所致或与其有关的疾病，炎症所致或与其有关的疾病，疼痛，以及停止化学物质滥用所致的戒断症状。

在更优选的实施方案中，中枢神经系统的疾病或失调为焦虑症，识别障碍，学习障碍，记忆差及机能障碍，Alzheimer 病，注意力不集中，注意力不集中的过度反应症，Parkinson 病，Huntington 病，肌萎缩性侧索硬化，Gilles de la Tourettes 综合症，抑郁症，躁狂症，躁狂性抑郁症，精神分裂症，强迫观念与行为精神障碍(OCD)，恐慌病，饮食失调如神经性食欲缺乏，食欲过盛和肥胖症，发作性睡眠，伤害感受，AIDS-痴呆，老年性痴呆，外周神经病变，孤独症，诵读困难，迟发性运动障碍，运动过度，癫痫症，贪食，创伤后综合症，社会恐惧症，慢性疲劳综合症，睡眠障碍，假性痴呆，Ganser 综合症，

经前综合症，后黄体期综合征，慢性喉啞综合症，缄默症，拔毛发癖和射精延迟(jetlag)。

在另一优选实施方案中，平滑肌收缩所致或与其有关的疾病或失调为惊厥性失调，心绞痛，早产，惊厥，腹泻，哮喘，癫痫症，迟发性运动障碍，运动过度，早泄和勃起困难。

在第三个优选实施方案中，内分泌失调是指甲状腺毒症，嗜铬细胞瘤，高血压和心律失常。

在第四个优选实施方案中，神经变性疾病是指瞬态缺氧和诱发的神经变性。

在第五个优选实施方案中，炎症所致或与炎症有关的疾病或失调是指炎症性皮肤病，如痤疮和酒渣鼻，克罗恩氏病，炎症性肠病，溃疡性膀胱三角炎和腹泻。

在第六个优选实施方案中，疼痛是指轻度、中度或重度的急性、慢性或复发性疼痛，以及偏头痛所致疼痛，术后疼痛以及幻肢疼痛。

在第三个优选实施方案中，成瘾性物质是指含有尼古丁的产品如烟草，阿片样物质如海洛因、可卡因或吗啡，苯并二氮杂革类和苯并二氮杂革样药物，或酒精。

目前预计，合适的日剂量为约 0.1 至约 500 毫克活性物质，更优选约 10 至约 70 毫克活性物质，每天给药一次或两次，所述剂量通常取决于具体给药方式，给药剂型，给药所涉及的适应症，所治疗的宿主及宿主的体重，还有主治医生或兽医的诊断与经验。

实施例

下列实施例用于进一步说明本发明，但它们并不以任何方式限制所要求保护的本发明范围。

实施例 1

制备实施例

概述：所有涉及空气敏感试剂或中间体的反应均在无水溶剂中于氮气氛围下进行。在后处理步骤中使用硫酸镁作为干燥剂，并在减压条件下蒸发溶剂。

(±)-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

-70℃下向 2-溴-6-甲氧基萘(8.8g, 37.1 mmol)的四氢呋喃(150ml)溶液中加入丁基锂(17.0ml, 40.8 mmol)。-70℃搅拌混合物 1 小时，然后加入托品酮(5.2g, 37.1 mmol)的四氢呋喃(75ml)溶液。-70℃搅拌混合物 30 分钟，尔后温热至-20℃。在-20℃下加入氢氧化钠水溶液(200ml, 1M)，升温混合物到室温。混合物用乙醚(50ml)萃取两次。以石油醚重结晶，得中间体产物内-和外-3-羟基-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷。产量 4.06g, 37%。

50℃搅拌内-和外-3-羟基-3-[6-(甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷(2.50g, 8.4 mmol)、亚硫酸氯(12.5g, 105 mmol)与四氢呋喃(50ml)的混合物 30 分钟。蒸除过量的亚硫酸氯。加入氢氧化钾(3.8g, 67.2 mmol)和乙醇(60ml)，并搅拌混合物 20 分钟。将混合物粗品通过硅胶色谱纯化，以二氯甲烷、甲醇与浓氨水(89:10:1)洗脱，得游离碱标题化合物。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。产量 2.0g, 60%。Mp 192.6-195.4℃。

(±)-3-[6-(羟基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

-70℃下向 2-溴-6-甲氧基甲氧基萘(8.3g, 28.5 mmol)的四氢呋喃(100ml)溶液内加入丁基锂(12.5 ml, 31.3 mmol)。-70℃搅拌混合物 1 小时，进而加入托品酮(3.9g, 28.5 mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液。混合物随后在-70℃搅拌 30 分钟，然后温热至-20℃。在-20℃下加入氢氧化钠水溶液(75ml, 1M)，并升温混合物到室温。混合物用乙醚(75ml)萃取两次。用石油醚研制混合物，得中间体产物内-和外-3-

羟基-3-[6-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷。产量 4.9g, 53%。

50℃搅拌内-和外-3-羟基-3-[6-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷(2.70g, 7.9 mmol)、亚硫酸氯(11.8g, 98.8 mmol)与四氢呋喃(50ml)的混合物30分钟。蒸除过量的亚硫酸氯。加入氢氧化钾(3.5g, 63.2 mmol)和乙醇(75ml), 并搅拌混合物30分钟。将混合物粗品通过硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷、甲醇与浓氨水(89:10:1)洗脱, 得游离碱标题化合物。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。产量 1.4g, 60%。Mp 191.2-194.7℃。

(±)-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

-70℃下向2-溴-6-(2-甲氧基乙氧基)萘(8.0g, 28.5 mmol)的四氢呋喃(100ml)溶液内加入丁基锂(12.5 ml, 31.3 mmol)。-70℃搅拌混合物1小时, 接着加入托品酮(3.9g, 28.5 mmol)的四氢呋喃(100ml)溶液。随后-70℃搅拌混合物30分钟, 然后温热至室温过夜。加入氢氧化钠水溶液(100ml, 1M)。混合物用乙醚(100ml)萃取两次。混合物粗品通过硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷、甲醇与浓氨水(89:10:1)洗脱, 得内-和外-3-羟基-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷。产量 1.44g, 15%。

50℃搅拌内-和外-3-羟基-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷(1.3g, 3.8 mmol)、亚硫酸氯(5.7g, 47.6 mmol)与四氢呋喃(100ml)的混合物30分钟。蒸除过量的亚硫酸氯。加入氢氧化钾(1.7g, 30.4 mmol)和乙醇(20ml), 并搅拌混合物20分钟。将混合物粗品通过硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷、甲醇与浓氨水(89:10:1)洗脱, 得游离碱标题化合物。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。产量 0.25g, 15%。Mp 157.3-158.9℃。

外-3-[6-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷富马酸盐

搅拌内-和外-3-羟基-3-[6-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷(1.0g, 3.1 mmol)、阮内镍(20g, 50%/水)与乙醇(50ml)的混合物过夜。分离乙醇, 并将阮内镍用乙醇(25ml)萃取两次。混合物粗品用硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷、甲醇与浓氨水(89:10:1)洗脱, 得标题化合物。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。产量 20mg, 1.5%。Mp 126.5-129.6℃。

(±)-3-[6-(乙酰氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

回流状态下搅拌(±)-3-[6-(羟基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯(0.49g, 1.8 mmol)、乙酸酐(1.9g, 18 mmol)与二氯甲烷(20ml)的混合物 1.5 小时。蒸发混合物, 加入氢氧化钠水溶液(1M, 50ml), 接着用乙酸乙酯(2 x 25ml)萃取。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。产量 380mg, 50%。Mp 154.2-155.6℃。

同样地制备下列化合物:

(±)-8-甲基-3-[6-(乙硫基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-8-甲基-3-[6-(甲硫基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(硫基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(2-甲氧基乙硫基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-(2-乙氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-溴-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

- (±)-3-[6-氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-二甲氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-二乙氨基-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-8-甲基-3-[6-(N-吡咯烷基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-8-甲基-3-[6-(N-哌啶基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-8-甲基-3-[6-(N-哌嗪基)-2-萘基]-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-(N-高哌嗪基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- 外-3-[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- 外-3-[6-甲氧基)-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;
- (±)-3-[6-异喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[7-异喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[7-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[1-H-5-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[1-H-6-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[1-H-5-苯并三唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[1-H-6-苯并三唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[2-氨基-1-H-5-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[2-氨基-1-H-6-苯并咪唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-氟-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-氯-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
- (±)-3-[6-碘-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[7-溴-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-氟-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-氯-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-碘-2-萘基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2,3-二氮杂萘-6-基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-苯并呋喃基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-苯并呋喃基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-苯并噻吩基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-苯并噻吩基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-苯并噻唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-苯并噻唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-5-吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-6-吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-中氮茛基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-中氮茛基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-甲基-5-异吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-甲基-6-异吡啶基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-5-吡唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-甲基-6-吡唑基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-喹啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-噌啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-噌啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[6-喹喔啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[7-喹喔啉基]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

方法 A

(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

-80℃下向 3-溴噻吩(25.0g, 153.3 mmol)的四氢呋喃(250ml)溶液内加入异丙基氯化锂(2M, 168.7mmol)。-80℃搅拌混合物 1 小时, 接着加入托品酮(21.3g, 153.3 mmol)的四氢呋喃(200ml)溶液。混合物随后在-80℃搅拌 1 小时, 然后温热至室温过夜。加入氢氧化钠(1M, 200ml), 并用乙醚(300ml)萃取三次。硅胶层析, 以二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)洗脱, 得中间体内-和外-3-[3-溴-(2-噻吩基)]-3-羟基-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷。产量 8.90g, 19%。

搅拌内-和外-3-[3-溴-(2-噻吩基)]-3-羟基-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷(8.85g, 29.3 mmol)与浓盐酸(100ml)的混合物 2 小时。蒸除盐酸, 加入氢氧化钠(1M, 200ml), 混合物用乙酸乙酯(2 x 100 ml)萃取两次。产量 8.3g, 100%。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。Mp 130-132℃。

(±)-3-[2-(3-溴呋喃基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐: 按照方法 A 制备。Mp 150.3-153.0℃。

方法 B

(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-H-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

0℃下向(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯(4.0g, 14.1 mmol)与无水二甲苯(40ml)的混合物中加入氯甲酸 2-氯乙酯(3.02g, 21.1 mmol)。搅拌回流混合物 2 天。加入甲醇(50ml), 并加热回流混合物 2 小时。蒸除甲醇, 加入氢氧化钠(60ml, 1M)。混合物用乙酸乙酯萃取(2 x 50ml)。混合物粗品通过硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)洗脱, 得标题化合物。产量 2.96g, 78%。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。Mp 184-186℃。

(±)-3-[2-(3-溴呋喃基)]-8-H-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐: 按照方法 B 制备。Mp 176.1-176.9℃

方法 C

(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐

将(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯(0.70g, 2.6 mmol)、溴乙烷(339mg, 3.1 mmol)、二异丙基乙胺(335mg, 2.6 mmol)与二甲基甲酰胺(20ml)的混合物在 80℃搅拌 4 小时。加入氢氧化钠(40ml, 1M), 混合物用乙酸乙酯(2 x 40ml)萃取。混合物粗品通过硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)洗脱, 得标题化合物。产量 0.57g (73%)。相应的盐通过加入富马酸饱和的乙醚与甲醇混合物(9:1)制得。Mp 136-138℃.

(±)-3-[2-(3-溴呋喃基)]-8-乙基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯富马酸盐: 按照方法 C 制备。Mp 139 - 141.2℃

同样地制备下列化合物:

(±)-3-[2-(3-碘噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-(3-氯呋喃基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-(3-碘呋喃基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-碘苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-溴苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[1-(2-氯苯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-(3,4-二溴噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[2-(3,4-二氯噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-溴噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-氯噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-碘噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-溴-1-甲基-咪唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-1-甲基-咪唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-1-甲基-咪唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-1-甲基-1,2,3-三唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-1-甲基-1,2,3-三唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-1-甲基-1,2,3-三唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-溴-1-甲基-吡咯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-氯-1-甲基-吡咯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-碘-1-甲基-吡咯基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-溴噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-氯噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[2-(3-碘噻吩基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[3-(4-溴-1-2-5-噻二唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[3-(4-氯-1-2-5-噻二唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[3-(4-碘-1-2-5-噻二唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-碘-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-溴-噁唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

(±)-3-[5-(4-氯-噁唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-碘-噁唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-溴-1-甲基吡唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-氯-1-甲基吡唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-碘-1-甲基吡唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-溴-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-氯-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-碘-异噻唑基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-溴-呋咱基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-氯-呋咱基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[5-(4-碘-呋咱基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2-溴-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2-氯-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(4-溴-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(4-氯-吡啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3-溴-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3-氯-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3,6-二溴-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(3,6-二氯-哒嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-溴-嘧啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[4-(5-氯-嘧啶基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2,6-二氯-吡嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;
(±)-3-[3-(2-氯-吡嗪基)]-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-2-烯;

中间体的制备

2-溴-6-甲氧基萘:

分批(每批少量)向6-溴-2-萘酚(25.0g, 112mmol)、碘甲烷(11.8g, 168 mmol)与二甲亚砜(150ml)的混合物内加入氢化钠(60%, 4.5g, 112 mmol)。室温搅拌混合物过夜。加入氢氧化钠(200ml, 1M), 然后过滤混合物。产量:25.1g, 95%. Mp 76-82℃。

2-溴-6-甲氧基甲氧基萘:

分批(每批少量)向6-溴-2-萘酚(25.0g, 112 mmol)、溴甲基甲基醚(21.0g, 168 mmol)和二甲基甲酰胺(150ml)的混合物中加入氢化钠(60%, 4.5g, 112 mmol)。室温搅拌混合物1小时。加入氢氧化钠(200ml, 1M), 混合物用乙醚萃取。产物通过层析纯化, 使用二氯甲烷作为溶剂。产量: 15.7g, 52%. Mp 46.8-49.2℃。

2-溴-6-甲氧基乙氧基萘酚:

分批(每批少量)向6-溴-2-萘酚(25.0g, 112 mmol)、2-溴乙基甲基醚(17.1g, 123 mmol)和二甲基甲酰胺(150ml)的混合物中加入氢化钠(60%, 5.3g, 134 mmol)。室温搅拌混合物5小时。加入氢氧化钠水溶液(200ml, 1M), 并搅拌混合物过夜。过滤所产生的结晶。产量: 28.2g, 89%. Mp 54-55℃。

实施例 2

生物活性

本发明化合物对烟碱样 ACh 受体的亲和性已经通过下述三个试验进行了研究, 即 ^3H -epibatidin 结合、 ^3H - α -银环蛇毒素结合和 ^3H -金雀花碱结合的体外抑制试验。

³H-金雀花碱结合的体外抑制

与烟碱具有高度亲和性的主要亚型包括 α_4 和 β_2 亚单位。后一种亚型的 nAChRs 可以用烟碱样 ACh 调节剂 ³H-金雀花碱选择性标记。

组织制备: 制备在 0-4℃ 下进行。利用 Ultra-Turrax 匀浆器, 将取自雄性 Wistar 鼠 (150-250g) 的大脑皮层在 15ml 含 120mM NaCl, 5 mM KCl, 1mM MgCl₂ 和 2.5 mM CaCl₂ 的 Tirs, HCl (50mM, pH 7.4) 中匀浆 20 秒钟。以 27,000 x g 离心匀浆物 10 分钟。弃去上清, 沉淀物再悬浮于新鲜缓冲液并再离心一次。将最后得到的沉淀物再悬浮于新鲜缓冲液 (每 g 原始组织用 35ml), 用于结合测定。

测定: 向 25 μ l 试验溶液和 25 μ l ³H-金雀花碱 (1nM, 终浓度) 中加入 500 μ l 等分匀浆, 混合并在 20℃ 温育 90 分钟。采用 (-)-烟碱 (100 μ M, 终浓度) 测定非特异性结合。温育后, 将样品加到 5ml 冰冷缓冲液中, 在抽滤下直接倒在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤纸上, 并立刻用 2 x 5 ml 冰冷缓冲液洗涤。通过常规液闪计数测定滤纸上的放射性量。特异性结合等于总结合减去非特异性结合。

³H- α -银环蛇毒素在大鼠大脑中结合的体外抑制

α -银环蛇毒素是一种从眼镜蛇科金环蛇属的毒液中分离得到的肽 (Mebs 等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 44(3), 711 (1971)), 它对神经元及神经肌肉的烟碱样受体具有高亲和性, 因而可用作强有力的拮抗剂。在大鼠大脑中, ³H- α -银环蛇毒素以唯一的分布方式与鼠脑中的单一部位结合 (Clarke 等, J. Neurosci. 5, 1307-1315 (1985))。

用 ³H- α -银环蛇毒素标记由脑中发现的 α_7 亚单位同工型和神经肌肉接头中的 α_1 同工型形成的 nAChR (Changeaux, Fidia Res. Found. Neurosci. Found. Lect. 4, 21-168 (1990))。从功能来讲, 在卵母细胞中表达的 α_7 -均匀低聚物的钙渗透性高于神经肌肉受体, 并且在某

些情况下, 还高于 NMDA 通道 (Seguela 等, J. Neurosci. 13, 596-604 (1993)).

组织制备: 制备在 0-4℃ 下进行。利用 Ultra-Turrax 匀浆器, 将取自雄性 Wistar 鼠 (150-250g) 的大脑皮层在 15ml 含 118mM NaCl, 4.8 mM KCL, 1.2 mM MgSO₄ 和 2.5 mM CaCl₂ 的 20mM Hepes 缓冲液 (pH 7.5) 中匀浆 10 秒钟。以 27,000 x g 离心组织悬液 10 分钟。弃去上清, 沉淀物通过在 20ml 新鲜缓冲液中以 27,000 x g 离心 10 分钟的方式洗涤两次, 并将最后得到的沉淀物再悬浮于含 0.01% BAS 的新鲜缓冲液 (每 g 原始组织用 35ml), 用于结合测定。

测定: 向 25μl 试验溶液和 25μl ³H-α-银环蛇毒素 (2nM, 终浓度) 中加入 500μl 等分匀浆, 混合并在 37℃ 温育 2 小时。采用 (-)-烟碱 (1mM, 终浓度) 测定非特异性结合。温育后, 将样品加到 5ml 含有 0.05%PEI 的冰冷 Hepes 缓冲液中, 在抽滤下直接倒在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤纸 (在 0.1% PEI 中预浸泡至少 6 小时) 上, 并立刻用 2 x 5 ml 冰冷缓冲液洗涤。通过常规液闪计数测定滤纸上的放射性量。特异性结合等于总结合减去非特异性结合。

³H-epibatidin 结合的体外抑制

epibatidin 是一种首先从 *Epipedobates tricolor* 厄瓜多尔蛙的皮肤中分离得到的生物碱, 并且发现它对神经元烟碱样受体具有非常高的亲和性, 是一种强激动剂。³H-epibatidin 与大鼠脑中两个部位结合, 这两个部位均具有与神经元烟碱样受体一致的药理学分布图, 并具有类似的脑区分布 (Hougling 等, Mol. Pharmacol. 48, 280-287 (1995))。

³H-epibatidin 的高亲和性结合部位能够非常确定地与烟碱样受体的 α₄β₂ 亚型结合。低亲和性部位的鉴定尚属未知; 但它必定代表第二种烟碱样受体或同一种受体的第二个部位。α-银环蛇毒素无力竞争

^3H -epibatidin 结合部位的情形表明,没有一个测定部位代表由 α_7 亚单位组成的烟碱样受体。

组织制备: 制备在 0-4℃ 下进行。利用 Ultra-Turrax 匀浆器,将雄性 Wistar 鼠 (150-250g) 的前脑 (即小脑) 在 20ml Tris, HCl (50 mM, pH 7.4) 中匀浆 10-20 秒钟。以 27,000 x g 离心组织悬液 10 分钟。弃去上清,沉淀物通过在 20ml 新鲜缓冲液中以 27,000 x g 离心 10 分钟的方式洗涤三次,并将最后得到的沉淀物再悬浮于新鲜缓冲液 (每 g 原始组织用 400ml), 用于结合测定。

测定: 向 0.100 ml 试验溶液和 0.100 ml ^3H -epibatidin (0.3 nM, 终浓度) 中加入 2.0ml 等分匀浆, 混合并在室温温育 60 分钟。采用 (-)-烟碱 (30 μM , 终浓度) 测定非特异性结合。温育后, 将样品加到 5ml 含有 0.05%PEI 的冰冷 Hepes 缓冲液中, 在抽滤下直接倒在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤纸 (在 0.1% PRI 中预浸泡至少 20 分钟) 上, 并立刻用 2 x 5 ml 冰冷缓冲液洗涤。通过常规液闪计数测定滤纸上的放射性量。特异性结合等于总结合减去非特异性结合。

结果以 IC_{50} 值表示, 即 50% 抑制放射性配体结合的浓度 (μM)。