

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480021849.1

[51] Int. Cl.

C07D 498/20 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年9月6日

[11] 公开号 CN 1829721A

[22] 申请日 2004.7.6

[21] 申请号 200480021849.1

[30] 优先权

[32] 2003.7.8 [33] US [31] 60/485,523

[86] 国际申请 PCT/GB2004/002904 2004.7.6

[87] 国际公布 WO2005/005435 英 2005.1.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.27

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 张蕙芳 艾菲恩·菲利普斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

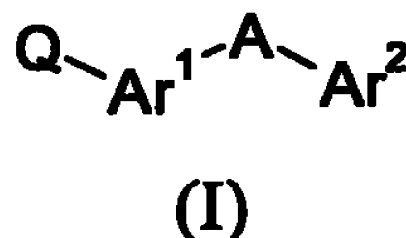
权利要求书 16 页 说明书 58 页

[54] 发明名称

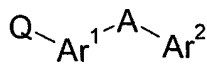
对 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体具有亲和力的螺 [1-氮杂二环 [2.2.2] 辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮衍生物

[57] 摘要

式 I 化合物及其可药用盐, 其中 Ar^1 、A 和 Ar^2 如说明书中所定义, 含有它们的药物组合物和制剂, 单独使用它们或与其它治疗活性的化合物或物质联合治疗疾病和病症的方法, 用于制备它们的方法和中间体, 它们用作药物用于治疗的用途, 它们在制备药物中的用途以及出于诊断和分析目的的用途。



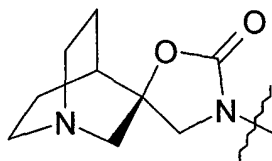
1. 具有式 I 的化合物及其可药用盐:



I;

其中:

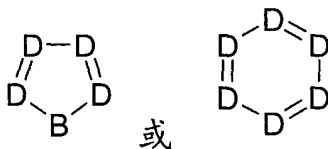
Q 是式 II 部分



II;

-A-选自-O-、-S-或-NR¹-, 或者是直接连接 Ar¹ 和 Ar² 的键;

Ar¹ 选自式 III 或 IV:



III IV

其中 B 是 O、S 或 NR¹;

R¹ 在每次出现时独立地选自氢或 R³;

D 在每次出现时独立地选自 N 或 CR², 条件是 D 不超过两次出现时为 N;

R² 在每次出现时独立地选自氢、-R³、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸、Q 或键, 条件是出现一次 R² 是 Q, 和出现一次 R² 是 Ar¹ 与 A 连接的键, 或者当 -A- 是键时, 将 Ar¹ 与 Ar² 连接;

R³ 选自未取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基, 或者选自被至多 5 个卤素原子和至多两个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基: C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、-CN、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷ 或 -OR⁸;

R⁴ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹、-NR¹⁰R¹¹ 或 -OR⁸;

R⁵ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹ 或 -NR¹⁰R¹¹;

R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 、 $-C(O)R^4$ 或 $-S(O)_nR^5$ ，或者在 $-NR^6R^7$ 任何一次出现的时候 R^6 和 R^7 结合为 $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ ，其中 G 是 O 、 S 、 NR^8 或键；

R^8 选自氢或 R^9 ；

R^9 选自未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者选自被至多 5 个卤素原子和至多一个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基： C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ ，或者在 $-NR^{10}R^{11}$ 任何一次出现的时候 R^{10} 和 R^{11} 结合为 $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ ，其中 J 是 O 、 S 、 NH 、 NR^{12} 或键；

R^{12} 选自未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者选自被至多 5 个卤素原子取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基；

Ar^2 选自未取代的含有 0-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，或者选自含有 0-3 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 8-、9-或 10-元的稠合芳香或杂芳香环体系，或者选自含有 0-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，或者选自含有 0-3 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 8-、9-或 10-元的稠合芳香或杂芳香环体系，其中每个前述 Ar^2 部分可以具有 1-3 个选自 R^3 、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 的取代基；

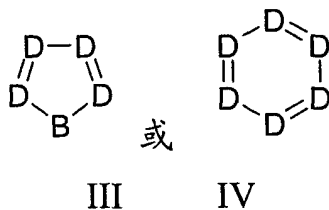
n 在每次出现时是 0、1 或 2；

p 在每次出现时是 2、3 或 4；

q 在每次出现时是 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

Ar^1 选自式 III 或 IV：



B 是 O 、 S 或 NR^1 ；

R^1 在每次出现时独立地选自氢或 R^3 ；

D 在每次出现时独立地选自 N 或 CR^2 ，条件是出现两次 D 为 N；

R^2 在每次出现时独立地选自氢、 $-R^3$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、Q 或键，条件是出现一次 R^2 是 Q，和出现一次 R^2 是将 Ar^1 与 A 连接的键，或者当 -A- 是键时，将 Ar^1 与 Ar^2 连接；

R^3 是未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者被至多 5 个卤素原子和至多两个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基： $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 或 $-OR^8$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 在每次出现时独立地选自氢或 R^9 ；

R^9 选自未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者选自被至多 5 个卤素原子和至多一个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基： $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时为氢；

R^{12} 选自未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者选自被至多 5 个卤素原子取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基；

-A- 选自 -O-、-S- 或 $-NR^1$ -，或者是直接连接 Ar^1 和 Ar^2 的键；

Ar^2 选自未取代的苯基；2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；2-嘧啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基；2-吡嗪基或 3-吡嗪基；2-咪唑基或 3-咪唑基；2-噁吩基或 3-噁吩基；1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基；2-喹唑啉基、4-喹唑啉基或 5-喹唑啉基；2-噁唑基、4-噁唑基或 5-噁唑基；2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基；1-茶基或 2-茶基；2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基或 8-喹啉基；1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基；5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基或 8-异喹啉基；2-苯并咪唑基、3-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基或 6-苯并咪唑基；2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基或 6-苯并噁唑基；2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或 7-苯并噁唑基；2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或 7-苯并噁唑基；2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或 7-苯并噁唑基；2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或 7-苯并噁唑基；或者选自被 1-3 个选自 R^3 、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 的取代基取代的任何前述 Ar^2 部分；

n 在每次出现时是 0、1 或 2。

3. 根据权利要求1的化合物，其中： R^2 出现一次为Q和出现一次为连接 Ar^1 和A的键，否则 R^2 为氢。

4. 根据权利要求1的化合物，其中Q和 $-A-Ar^2$ 在 Ar^1 上彼此间呈1,3关系。

5. 根据权利要求1的化合物，其中 $-A-$ 是直接连接 Ar^1 和 Ar^2 的键。

6. 根据权利要求1的化合物，其中 Ar^1 是式III部分。

7. 根据权利要求1的化合物，其中 Ar^1 选自呋喃环或噻吩环。

8. 根据权利要求1的化合物，其中 Ar^1 是式III部分和B选自O或S。

9. 根据权利要求1的化合物，其中 Ar^1 是式III部分和B是S。

10. 根据权利要求1的化合物，其中 Ar^1 是式III部分和D是 CR^2 ，其中 R^2 出现一次为Q和出现一次为连接 Ar^1 和A的键，否则 R^2 为氢。

11. 根据权利要求1的化合物，其中 R^3 选自：

甲基、乙基、

直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基，

乙烯基或1-丙烯基、2-丙烯基或3-丙烯基，

直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基，

乙炔基或丙炔基、

氯、溴、氟或碘、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 或 $-OR^8$ ；

R^4 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^8$ 、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、甲氧基乙基或三氟甲氧基乙基；

R^5 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 或 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ ，或者在 $-NR^6R^7$ 任何一次出现的时候 R^6 和 R^7 结合为 $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ ，其中G是O、S、 NR^8 或键；

R^8 选自氢或 R^9 ；

R^9 选自：

甲基、乙基、

直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基

乙烯基或1-丙烯基、2-丙烯基或3-丙烯基

直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基，

乙炔基或丙炔基、

其中任何上述 R^9 部分可以具有至多 5 个氯、溴、氟、碘原子，和至多 1 个选自下述的取代基：

$-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、 R^{12} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ ，或者在 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 任何一次出现的时候 R^{10} 和 R^{11} 结合为 $(\text{CH}_2)_p\text{J}(\text{CH}_2)_q$ ，其中 J 是 O、S、NH、 NR^{12} 或键；

R^{12} 选自：

甲基、乙基、

直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基

乙烯基或 1-丙烯基、2-丙烯基或 3-丙烯基

直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基，

乙炔基或丙炔基、

其中任何上述 R^{12} 部分可以具有至多 5 个氯、溴、氟、碘原子，

Ar^2 选自未取代的苯基；2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；2-嘧啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基；2-吡嗪基或 3-吡嗪基；2-咪唑基或 3-咪唑基；2-噁吩基或 3-噁吩基；1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基；2-喹唑啉基、4-喹唑啉基或 5-喹唑啉基；2-噁唑基、4-噁唑基或 5-噁唑基；2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基；1-茶基或 2-茶基；2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基或 8-喹啉基；1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基；5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基或 8-异喹啉基；2-苯并咪唑基、3-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基或 6-苯并咪唑基；2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或 7-苯并噁唑基；2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基或 7-苯并噻吩基；2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基或 7-吡啶基；2-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基；或 7-苯并噁唑基；2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基或 7-苯并噻唑基；或者被 1、2 或 3 个 R^3 取代基取代的任何上述 Ar^2 部分。

12. 根据权利要求 1 的化合物，选自：

(*R*)-3'-(5-苯基-噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮；

(*R*)-3'-[5-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮；

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻吩-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(呋喃-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(4-苯基噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻吩-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(咪喃-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噻吩-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻吩-2-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻吩-3-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(咪喃-2-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(咪喃-3-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-2-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-4-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-5-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(5-苯基咪喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)咪喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[5-(噻吩-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻吩-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(呋喃-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(呋喃-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-4-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-5-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(4-苯基呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(4-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(3-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(2-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻吩-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻吩-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(呋喃-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑

烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(咪喃-3-基)咪喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-2-基)咪喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-4-基)咪喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-5-基)咪喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基咪喃-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻吩-2-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻吩-3-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(咪喃-2-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(咪喃-3-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-2-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-4-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮; 或

(R)-3'-[2-(噻唑-5-基)咪喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮,

或其可药用盐。

13. 根据权利要求1的化合物, 选自:

(R)-3'-{5-[3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(哌啶-1-羰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(吗啉-4-羰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-氨基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-二甲基氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(丙酰氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(丁酰氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(苯甲酰氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(2-丙氧基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-三氟甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-6-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-7-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-8-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(嘧啶-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(嘧啶-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(嘧啶-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噻唑-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噻唑-5-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁

唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-(5-苯基噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(2-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(3-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(4-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-(4-苯基噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(2-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(3-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(4-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-(2-苯基噁唑-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[2-(2-吡啶基)噁唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[2-(3-吡啶基)噁唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[2-(4-吡啶基)噁唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-(2-苯基噁唑-5-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[2-(2-吡啶基)噁唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[2-(3-吡啶基)噁唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[2-(4-吡啶基)噁唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮; 和

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮。

14. 根据权利要求1的化合物, 选自:

(R)-3'-[5-(2-氟苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-氟苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3,4-二氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-三氟甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-三氟甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-三氟甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-三氟甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(萘-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(苯并呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(苯并[b]噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氟吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氯吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-甲氧基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氨基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[2-(N,N-二甲基氨基)吡啶-3-基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(5-氯吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(5-甲氧基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(5-氨基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮; 和

(R)-3'-{5-[5-(N,N-二甲基氨基)吡啶-3-基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]

辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮。

15. 根据权利要求1的化合物，其中所述化合物的一个或多个原子是所述原子的放射性同位素。

16. 根据权利要求15的化合物，其中所述放射性同位素是氚。

17. 一种用于发现与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体结合并通过激动、部分激动或拮抗作用调节该受体活性的新药用化合物的方法，其包括测定从 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体置换的权利要求15的化合物。

18. 一种治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的方法，其包括给药治疗有效量的根据权利要求1的化合物。

19. 权利要求18的方法，其中所述人类疾病或病症选自神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病。

20. 权利要求18的方法，其中所述人类疾病或病症选自阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力缺陷伴多动症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂忧郁症。

21. 一种治疗时差综合征、诱导吸烟戒断、尼古丁成瘾、成癖、疼痛和溃疡性结肠炎的方法，其包括给药治疗有效量的根据权利要求1的化合物。

22. 一种药物组合物，其包含根据权利要求1的化合物、其对映异构体或其可药用盐，以及可药用稀释剂或载体。

23. 一种治疗或预防在哺乳动物中由于烟碱乙酰胆碱受体神经递功能障碍所引发的病症或疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给药能有效治疗或预防上述疾病或病症的治疗有效量的权利要求22的药物组合物。

24. 一种治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的方法，其包括给药治疗有效量的权利要求22的药物组合物。

25. 权利要求24的方法，其中所述人类疾病或病症选自：神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病。

26. 权利要求25的方法，其中所述人类疾病或病症选自：阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力缺陷伴多动症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症、躁狂忧郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病、时差综合征、吸烟戒断、尼古丁成瘾包括因接触含尼古丁的产品所导致的成

瘾、成癖、疼痛和溃疡性结肠炎。

27. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的疾病或病症、神经障碍、精神障碍、智力缺陷疾病、阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力缺陷伴多动症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂忧郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病中的用途。

28. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于预防时差综合征、疼痛或溃疡性结肠炎的药物中的用途。

29. 根据权利要求 1 的化合物在制备有助于戒烟或治疗尼古丁成瘾或成癖包括因接触含尼古丁的产品所导致的成瘾或成癖的药物中的用途。

对 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体具有亲和力的
螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮衍生物

技术领域

本发明涉及新颖的螺氮杂二环化合物或其可药用盐，它们的制备方法，含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途。

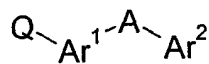
发明背景

在下述文献中讨论了与烟碱乙酰胆碱受体结合的化合物用于治疗涉及胆碱能功能低下的一系列疾病如阿耳茨海默氏病、认知力或注意力障碍、焦虑症、抑郁症、吸烟戒断、神经保护、精神分裂症、痛觉缺失、图雷特氏综合征和帕金森氏病的用途: McDonald 等人, (1995) “烟碱乙酰胆碱受体: 分子生物学、化学和药理学”, 在药物化学年度报告的第 5 章, 第 30 卷, 第 41-50 页, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams 等人, (1994) “神经元烟碱乙酰胆碱受体,” Drug News & Perspectives, 第 7 卷, 205-223 页; Holladay 等人 (1997) *J. Med. Chem.* 40(26), 4169-4194; Arneric 和 Brioni (编辑) (1998) “神经元烟碱受体: 药理学和治疗时机”, John Wiley & Sons, New York; Levin (Ed.) (2001) “神经系统中的烟碱乙酰胆碱受体” CRC Press.

发明概述

本发明包括烟碱乙酰胆碱受体活性的化合物, 该化合物是烟碱乙酰胆碱受体的配体, 具有式 I 的结构。

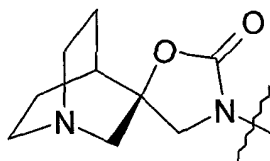
具有式 I 的本发明化合物(nAChRs)及其可药用盐:



I;

其中:

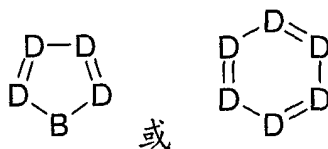
Q 是式 II 部分



II;

-A-选自-O-、-S-或-NR¹-, 或者是直接连接 Ar¹ 和 Ar² 的键;

Ar¹ 选自式 III 或 IV:



III

IV

其中 B 是 O、S 或 NR¹;

R¹ 在每次出现时独立地选自氢或 R³;

D 在每次出现时独立地选自 N 或 CR², 条件是 D 不超过两次为 N;

R² 在每次出现时独立地选自氢、-R³、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸、Q 或键, 条件是出现一次 R² 是 Q, 和出现一次 R² 是键, 将 Ar¹ 与 A 连接, 或者当 -A- 是键时, 将 Ar¹ 与 Ar² 连接;

R³ 选自未取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基, 或者选自被至多 5 个卤素原子和至多两个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基: C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、-CN、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷ 或 -OR⁸;

R⁴ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹、-NR¹⁰R¹¹ 或 -OR⁸;

R⁵ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹ 或 -NR¹⁰R¹¹;

R⁶ 和 R⁷ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹、-C(O)R⁴ 或 -S(O)_nR⁵, 或者在 -NR⁶R⁷ 任何一次出现的时候 R⁶ 和 R⁷ 合并为 (CH₂)_pG(CH₂)_q, 其中 G 是 O、S、NR⁸ 或键;

R⁸ 选自氢或 R⁹;

R⁹ 选自未取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基, 或者选自被至多 5 个卤素原子和至多一个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基: C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²;

R¹⁰ 和 R¹¹ 在每次出现时独立地选自氢、R¹²、-C(O)R¹²、-S(O)_nR¹², 或者在 -NR¹⁰R¹¹ 任何一次出现的时候 R¹⁰ 和 R¹¹ 合并为 (CH₂)_pJ(CH₂)_q, 其中 J

是 O、S、NH、NR¹² 或键；

R¹² 选自未取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基，或者选自被至多 5 个卤素原子取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基；

Ar² 选自未取代的含有 0-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，或者选自含有 0-3 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 8-、9-或 10-元的稠合芳香或杂芳香环体系，或者选自含有 0-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，或者选自含有 0-3 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 8-、9-或 10-元的稠合芳香或杂芳香环体系，其中每个前述 Ar² 部分可以具有 1-3 个选自 R³、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸ 的取代基；

n 在每次出现时是 0、1 或 2；

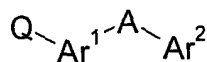
p 在每次出现时是 2、3 或 4；

q 在每次出现时是 0、1 或 2。

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

发明详述

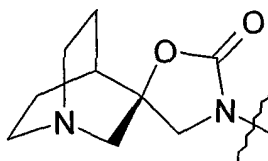
本发明化合物是具有式 I 的烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)的配体及其可药用盐：



I;

其中：

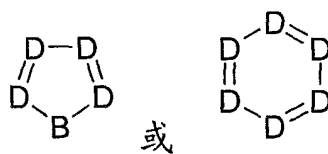
Q 是式 II 部分



II;

-A-选自-O-、-S-或-NR¹-, 或者是直接连接 Ar¹ 和 Ar² 的键;

Ar¹ 选自式 III 或 IV:



III IV

其中 B 是 O、S 或 NR¹;

R¹ 在每次出现时独立地选自氢或 R³;

D 在每次出现时独立地选自 N 或 CR², 条件是 D 不超过两次为 N;

R² 在每次出现时独立地选自氢、-R³、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸、Q 或键, 条件是出现一次 R² 是 Q, 和出现一次 R² 是键, 将 Ar¹ 与 A 连接, 或者当 -A- 是键时, 将 Ar¹ 与 Ar² 连接;

R³ 选自未取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基, 或者选自被至多 5 个卤素原子和至多两个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基: C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、-CN、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷ 或 -OR⁸;

R⁴ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹、-NR¹⁰R¹¹ 或 -OR⁸;

R⁵ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹ 或 -NR¹⁰R¹¹;

R⁶ 和 R⁷ 在每次出现时独立地选自氢、R⁹、-C(O)R⁴ 或 -S(O)_nR⁵, 或者在 -NR⁶R⁷ 任何一次出现的时候 R⁶ 和 R⁷ 合并为 (CH₂)_pG(CH₂)_q, 其中 G 是 O、S、NR⁸ 或键;

R⁸ 选自氢或 R⁹;

R⁹ 选自未取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基, 或者选自被至多 5 个卤素原子和至多一个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C₁-C₆ 烷基: C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²;

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ ，或者在 $-NR^{10}R^{11}$ 任何一次出现的时候 R^{10} 和 R^{11} 合并为 $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ ，其中 J 是 O、S、NH、 NR^{12} 或键；

R^{12} 选自未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者选自被至多 5 个卤素原子取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基；

Ar^2 选自未取代的含有 0-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，或者选自含有 0-3 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 8-、9-或 10-元的稠合芳香或杂芳香环体系，或者选自含有 0-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 5-或 6-元的芳香或杂芳香环，或者选自含有 0-3 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的 8-、9-或 10-元的稠合芳香或杂芳香环体系，其中每个前述 Ar^2 部分可以具有 1-3 个选自 R^3 、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 的取代基；

n 在每次出现时是 0、1 或 2；

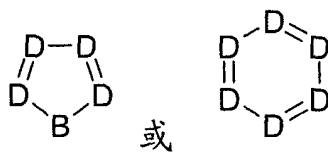
p 在每次出现时是 2、3 或 4；

q 在每次出现时是 0、1 或 2；

及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

本发明的具体化合物是那些具有式 I 的化合物，其中：

Ar^1 选自式 III 或 IV：



III IV

B 是 O、S 或 NR^1 ；

R^1 在每次出现时独立地选自氢或 R^3 ；

D 在每次出现时独立地选自 N 或 CR^2 ，条件是出现两次 D 为 N；

R^2 在每次出现时独立地选自氢、 $-R^3$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、Q 或键，条件是出现一次 R^2 是 Q，和出现一次 R^2 是键，将 Ar^1 与 A 连接，或者当 -A- 是键时，将 Ar^1 与 Ar^2 连接；

R^3 是未取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基，或者被至多 5 个卤素原子和至多两个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的 C_1 - C_6 烷基：

-CN、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷或-OR⁸;

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸在每次出现时独立地选自氢或R⁹;

R⁹选自未取代的直链、支链或环状的C₁-C₆烷基,或者选自被至多5个卤素原子和至多一个选自下述取代基取代的直链、支链或环状的C₁-C₆烷基: -CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²;

R¹⁰和R¹¹均为氢;

R¹²选自未取代的直链、支链或环状的C₁-C₆烷基,或者选自被至多5个卤素原子取代的直链、支链或环状的C₁-C₆烷基;

-A-选自-O-、-S-或-NR¹-,或者是直接连接Ar¹和Ar²的键;

Ar²选自未取代的苯基; 2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基; 2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基; 2-吡嗪基或3-吡嗪基; 2-咪唑基或3-咪唑基; 2-噁吩基或3-噁吩基; 1-吡咯基、2-吡咯基或3-吡咯基; 2-喹唑啉基、4-喹唑啉基或5-喹唑啉基; 2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基; 2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基; 1-萘基或2-萘基; 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基或8-喹啉基; 1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基; 5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基或8-异喹啉基; 2-苯并咪唑基、3-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基或6-苯并咪唑基; 2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或7-苯并噁唑基; 2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基或7-苯并噻唑基; 或者选自被1-3个选自R³、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸的取代基取代的任何前述Ar²部分;

n在每次出现时是0、1或2。

本发明的其它具体化合物是那些其中R²出现一次为Q和出现一次为连接Ar¹和A的键,其余的R²为氢的化合物。

本发明的其它具体化合物是那些其中Q和-A-Ar²在Ar¹上彼此间呈1,3关系的化合物。

本发明的其它具体化合物是那些其中-A-是直接连接Ar¹和Ar²的键的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 Ar^1 是式 III 部分的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 Ar^1 是咪喃环的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 Ar^1 是噻吩环的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 Ar^1 是式 III 部分和 B 是 O 的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 Ar^1 是式 III 部分和 B 是 S 的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 Ar^1 是式 III 部分和 D 是 CR^2 ，其中 R^2 出现一次为 Q 和出现一次为连接 Ar^1 和 A 的键，其余的 R^2 为氢的化合物。

本发明的其它化合物是那些其中 R^3 选自：

甲基、乙基、

直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基，

乙烯基或 1-丙烯基、2-丙烯基或 3-丙烯基，

直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基，

乙炔基或丙炔基、

氯、溴、氟或碘、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 或 $-OR^8$ ；

R^4 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^8$ 、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、甲氧基乙基或三氟甲氧基乙基；

R^5 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 或 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^6 和 R^7 在每次出现时独立地选自氢、 R^9 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ ，或者在 $-NR^6R^7$ 任何一次出现的时候 R^6 和 R^7 合并为 $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ ，其中 G 是 O、S、 NR^8 或键；

R^8 选自氢或 R^9 ；

R^9 选自：

甲基、乙基、

直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基

乙烯基或 1-丙烯基、2-丙烯基或 3-丙烯基

直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基，

乙炔基或丙炔基、

其中任何上述 R^9 部分可以具有至多 5 个氯、溴、氟、碘原子，和至多 1 个选自下述的取代基：

$-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ ，或者在 $-NR^{10}R^{11}$ 任何一次出现的时候 R^{10} 和 R^{11} 合并为 $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ ，其中 J 是 O、S、NH、 NR^{12} 或键；

R^{12} 选自：

甲基、乙基、

直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基

乙烯基或 1-丙烯基、2-丙烯基或 3-丙烯基

直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基，

乙炔基或丙炔基、

其中任何上述 R^{12} 部分可以具有至多 5 个氯、溴、氟、碘原子

Ar^2 选自未取代的苯基；2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；2-嘧啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基；2-吡嗪基或 3-吡嗪基；2-咪唑基或 3-咪唑基；2-噻吩基或 3-噻吩基；1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基；2-喹唑啉基、4-喹唑啉基或 5-喹唑啉基；2-噁唑基、4-噁唑基或 5-噁唑基；2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基；1-萘基或 2-萘基；2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基或 8-喹啉基；1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基；5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基或 8-异喹啉基；2-苯并咪唑基、3-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基或 6-苯并咪唑基；2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基或 7-苯并噻吩基；2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基或 7-吡啶基；2-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或 7-苯并噁唑基；2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基或 7-苯并噻唑基；或者被 1、2 或 3 个 R^3 取代基取代的任何上述 Ar^2 部分。

本发明的具体化合物包括：

(R)-3'-(5-苯基噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮；

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮；

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮，和

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮。

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

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

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

本发明的一个具体方面涉及具有式 I 的化合物用于治疗由烟碱乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。本发明更具体的一方面涉及具有式 I 的化合物用于治疗由 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。

本发明的另一方面涉及治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明的另一方面涉及治疗或预防神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防方法，其中疾病是阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失或注意力缺陷伴多动症。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防方法，其中疾病是帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性性疾病。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防方法，其中疾病是焦虑症、精神分裂症或躁狂症或躁狂忧郁症。

本发明的另一方面涉及治疗或预防时差综合征(jetlag)、吸烟戒断、尼古丁成瘾、成癖、疼痛和溃疡性结肠炎的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明的另一方面涉及一种包含本发明化合物和可药用稀释剂或载体的药物组合物。

本发明的又一方面涉及在哺乳动物优选人中用于治疗或预防本文所提及的由于烟碱乙酰胆碱受体神经递功能障碍所引发的病症或疾病的药物

组合物，该组合物包含能有效治疗或预防上述疾病或病症的一定量的式 I 化合物、其对映异构体或其可药用盐以及可药用载体。

本发明的另一方面涉及本发明药物组合物用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的人类疾病或病症的用途。

本发明的另一方面涉及本发明药物组合物用于治疗或预防神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病的用途。

本发明的另一方面涉及本发明药物组合物用于治疗或预防阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失、注意力缺陷伴多动症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂忧郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病、时差综合征(jetlag)、吸烟戒断、尼古丁成瘾(包括因接触含尼古丁的产品所导致的成瘾)、成瘾、疼痛和溃疡性结肠炎的用途。

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

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

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失或注意力缺陷伴多动症的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防焦虑症、精神分裂症或躁狂症或躁狂忧郁症的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性疾病药物中的用途。

本发明的另一方面涉及上述化合物在制备用于治疗或预防时差综合征、疼痛或溃疡性结肠炎的药物中的用途。

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

对于本文所提及的上述用途、方法和组合物，给药的剂量当然应随所用

化合物、给药方式以及所需的治疗而改变。但是，通常情况下，以日剂量约 0.1mg-20mg/kg 动物体重给予本发明化合物时，可达到满意的效果。这样的剂量可以以分成每天 1-4 次的剂量给药或者以缓释剂型给药。对于人，总的日剂量范围是从 5mg 至 1,400mg，更优选 10mg 至 100mg，适于口服给药的单位剂型包含 2mg 至 1,400mg 的所述化合物和与之混合的固体或液体药用载体或稀释剂。

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

稀释剂和载体的例子如下：

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

本发明还提供了制备这种药物组合物的方法，其包括将所述组分混合。

本发明的化合物是烟碱乙酰胆碱受体的激动剂。虽然并不局限于理论，但可以相信 $\alpha 7$ nAChR(烟碱乙酰胆碱受体)亚型的激动剂对治疗或预防神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病应是有用的，且较能单独或同时激动 $\alpha 4$ nAChR 亚型的激动剂更有优选。因此，优选化合物对 $\alpha 7$ nAChR 亚型具有选择性。本发明化合物指明是作为药物，特别是用在治疗或预防神经障碍、精神障碍或智力缺陷疾病方面的药物。精神障碍的例子包括精神分裂症、躁狂症或躁狂忧郁症和焦虑症。智力缺陷疾病的例子包括阿耳茨海默氏病、学习能力缺失、认知力缺失、注意力缺陷、记忆丧失或注意力缺陷伴多动症。本发明化合物还可用作镇痛药，用于治疗疼痛(包括慢性疼痛)和用于治疗或预防帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征或其中胆碱能突触缺失的神经变性性疾病。所述化合物还适用于治疗或预防时差综合征(jetlag)、用于诱导吸烟戒断、成瘾、以及用于治疗或预防尼古丁成瘾(包括因接触含尼古丁的产品所导致的成瘾)。

还相信本发明化合物有用于治疗或预防溃疡性结肠炎。

本文所使用术语“C₁₋₆烷基”是指直链、支链或环状的 C₁₋₆烷基。

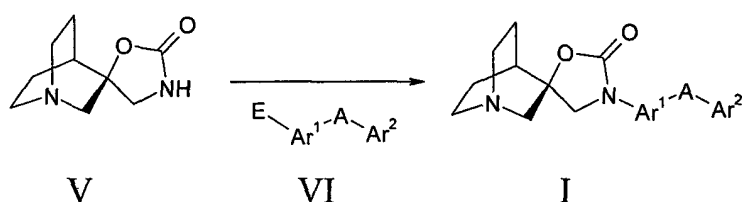
本文所使用术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

制备方法

用于合成式 I 化合物的方法包括下述方法 A、B、C 和 D。在这些方法中，除非另有指示，Ar¹、Ar² 和 A 如式 I 所定义。

方法 A

流程 1

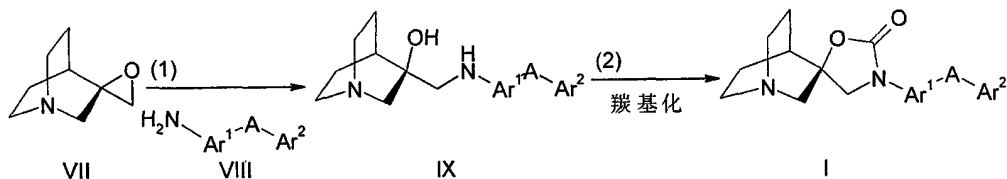


流程 1 的式 VI 中，E 代表 Ar¹ 中的 R²，其转变为式 I 中 R² 为 Q 的情况。在式 VI 中，E 是卤素或 OSO₂CF₃ 基团。

式 I 化合物可以在碱存在下用式 VI 化合物处理式 V 化合物来制备。为了实施该反应，可以在催化剂如有机金属催化剂存在下促进该反应，或者可能必须其存在以驱动该反应。合适的有机碱包括锂、钠或钾碱，包括氢氧化物、烷氧化物、氢氧化物、碳酸盐、氯化物、烷基氯化物或烷基化物。合适的催化剂包括铜、钯或镍化合物。所述催化剂可以包括金属、盐或要么预制成有机金属化合物或要么通过加入配体原位形成的有机金属络合物。合适的配体包括二胺配体，例如 1,2-二氨基乙烷或 1,2-二氨基环己烷，或磷配体如三苯基磷。优选的碱是碳酸钾。优选的催化剂是碘化铜(I)。优选反应在乙二胺作为配体存在的条件下进行。该反应在惰性溶剂中进行。优选的惰性溶剂是 1,4-二氧杂环己烷。该反应在大约 100℃ 进行。

方法 B

流程 2



流程 2 的式 VIII 中， $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}^1$ 代表 Ar^1 中的 R^2 部分，其转变为式 I 中 R^2 表示为 Q 的情况。而且，在式 IX 中，上述 Ar^1 与氨基醇的氮连接， Ar^1 的该连接位置会转变为式 I 化合物中的 Q。

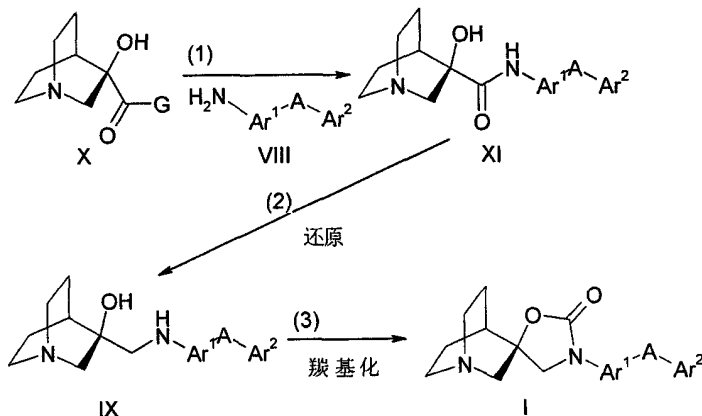
方法 B 可以分两步进行：用化合物 VIII 使环氧化物 VII 开环，然后羰基化所得中间体 IX 形成式 I 化合物的噁唑烷酮环。

式 IX 化合物可以通过式 VIII 化合物处理式 VII 化合物来制备。为了实施该反应，可以在碱存在下促进该反应，或者可能必须存在碱以实施该反应，并且这对于形成化合物 VIII 的酰胺阴离子是合适或必须的。合适的有机碱包括碱金属碱，包括氢化物、烷氧化物、氨化物、烷基氨化物或烷基化物。优选的碱是强碱，例如烷基锂碱或二烷基氨基锂或氢化锂或氢化钾。该反应在惰性溶剂中进行。优选的惰性溶剂是四氢呋喃。

式 I 化合物可以通过羰基供给化合物处理式 IX 化合物来制备。羰基供给化合物的例子包括羰基二咪唑、羰基二氯(carbonyldichloride)(光气)和三光气。该反应在惰性溶剂例如四氢呋喃或甲苯中进行。该反应在高温下进行，例如在四氢呋喃或甲苯回流的情况下进行。

方法 C

流程 3



方法 C 可以分三步进行: 式 X 的羧酸衍生物与式 VIII 化合物之间形成酰胺键, 还原所得式 XI 酰胺的羰基, 其中 G 是离去基团, 然后羰基化所得式 VIII 的氨基醇形成式 IX 的咪唑烷酮环。

式 X 中, Ar^1 与酰胺氮连接, Ar^1 的该连接位置将转变为式 I 化合物中的 Q。因此, 式 X 中, R^2 是连接 Ar^1 和酰胺氮的键。

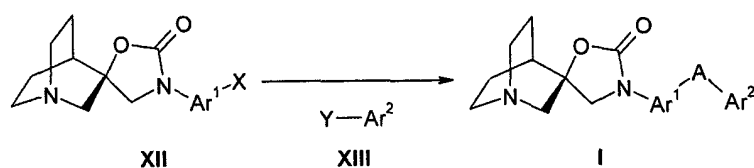
为了由式 VIII 化合物和式 X 的羧酸衍生物制备式 XI 的酰胺, 式 X 化合物中, 合适的离去基团 G 包括: OH、卤素、O 烷基、O 芳基、OCO 烷基、OCO 芳基。在合适的溶剂中混合式 VIII 和 XI 化合物并保持所述混合物处于 0-100°C 来实施该反应。碱的存在, 或者当 G 是 OH 时偶合剂的存在对于反应发生也是必需的。该反应合适的碱包括: 4-(*N,N*-二甲基氨基)吡啶、吡啶、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺。优选的碱是 *N,N*-二异丙基乙胺。当 G 是 OH 时合适的偶合剂包括: 碳二亚胺类, 例如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; 磷试剂, 例如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷或六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷; 和脲试剂, 例如四氟硼酸 *O*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲。优选的偶合剂是四氟硼酸 *O*-苯并三唑-1-yl-*N,N,N',N'*-四甲基脲。该反应合适的溶剂包括 *N,N*-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃或氯仿。优选的溶剂是 *N,N*-二甲基甲酰胺。优选该反应在 0-50°C 进行, 更优选在 20-30°C。

通过羰基还原将式 XI 酰胺转化为式 IX 氨基醇的反应可以在合适的溶剂中用合适的还原剂处理所述酰胺来完成。合适的还原剂包括氢化铝和氢化锂铝。合适的溶剂包括醚溶剂, 例如四氢呋喃。

式 I 化合物可以如上述方法 B 所述通过羰基供给化合物处理式 IX 化合物来制备。

方法 D

流程 4



流程 4 的式 XII 中, $\text{Ar}^1\text{-X}$ 代表 Ar^1 中的 OR^2 部分, 其中 R^2 是变成与式 I 化合物的 A 部分连接的键。因此, 上述式 XII 中, Ar^1 在 Ar^1 与式 I 化合物的 A 相连的位置与 X 连接。

(i) A 是键

其中 A 是键的式 I 化合物可以通过下述方法制备: 式 XII 化合物与式 XIII 化合物进行交联反应, 其中当 Y 或 X 分别是有机金属基团时 X 或 Y 是卤素或 OSO_2CF_3 。合适的有机基团包括硼酸或硼酸酯基团、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{B}(\text{OR})_2$ 或三烷基甲锡烷基 SnR_3 , 其中 R 是烷基。该反应在合适的有机金属催化剂和溶剂的存在下进行。合适的有机金属催化剂包括钯(0)络合物, 如四(三苯基膦)钯(0)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0)和合适的三芳基膦或三芳基胂配体的组合, 例如三苯基膦、三(*o*-甲苯基)膦或三苯基胂。合适的溶剂包括惰性醚溶剂, 如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或 1,4-二氧杂环己烷或醇如乙醇或它们的混合物。如果式 XI 或 XII 化合物是硼酸, 除其它试剂外, 还优选存在合适的碱。合适的碱包括碳酸钠、碳酸铯、以及氢氧化钡。反应在 0-120°C, 优选在 60-120°C 下进行。

其中 XI 是有机金属基团的式 XII 化合物或其中 Y 是有机金属基团的式 XIII 化合物可以通过合适的金属化或交换方法由相应的式中 X 或 Y 是氢、卤素或 OSO_2CF_3 的化合物制得。其中有机金属基团是 $\text{B}(\text{OH})_2$ 的化合物可由具有氢或卤素基团的合适的芳香化合物经转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物, 接着与硼酸三烷基酯反应, 之后将生成的硼酸酯水解制备而得。类似地, 其中有机金属基团是三烷基甲锡烷基的化合物可由具有氢或卤素基团的合适的芳香化合物经转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物, 接着与合适的三烷基甲锡烷基卤化物反应制备而得。所述芳基锂或芳基镁化合物的形成在合适的惰性溶剂如四氢呋喃中进行。另选地, 其中有机金属基团是 $\text{B}(\text{OH})_2$ 的化合物可由具有卤素或 OSO_2CF_3 基团的合适的芳香化合物与双(频哪醇合)二硼和有机金属催化剂反应, 之后将生成的硼酸酯水解制备而得, 其中所述有机金属基团是三烷基甲锡烷基的化合物可由具有卤素或 OSO_2CF_3 基团的合适的芳香化合物与合适的二(三烷基锡)在合适的有机金属催化剂存在下反应制备而得。该方法在合适的惰性溶剂(如四氢呋喃)和合适的有机金属催化剂(包括, 例如四(三苯基膦))中进行。反应在约 0°C-约 150

℃，优选约 20℃-约 100℃下进行。进行这种转化的典型方法是本领域技术人员已知的。

(ii) A 是 NR¹

其中 A 是键的式 I 化合物可以通过下述方法制备：式 XII 化合物与式 XIII 化合物进行交联反应，其中当 Y 或 X 分别是 NHR¹ 时 X 或 Y 是卤素或 OSO₂CF₃。该反应可以在强碱存在下在惰性溶剂中经加热进行。合适的惰性溶剂包括醚溶剂，例如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚、烃类溶剂，例如苯或甲苯或酰胺类溶剂，如二甲基甲酰胺，或 *N*-甲基-2-吡咯烷酮。优选的溶剂是四氢呋喃。合适的强碱包括烷氧基碱金属或氨基碱金属碱，如叔丁醇钠或叔丁醇钾、二(三甲基甲硅烷基)氨基锂或二异丙基氨基锂。优选的强碱是叔丁醇钠。该反应可能需要，并优选在有机金属催化剂存在下进行。合适的有机金属催化剂包括钼(0)与合适的膦配体，优选三芳基膦配体，并最优选双齿三芳基膦配体的形成络合物。优选的配体包括 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘或 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁。所述催化剂可以通过将钼(0)的合适来源，如三(二亚苺基丙酮)二钼(0)与膦配体组合而合成得到，以及可以在包括所述钼来源和膦配体的反应混合物中预先形成或原位形成。该反应在约 0-120℃，优选在约 60-120℃下进行。

(iii) A 是 O 或 S

其中 A 是 O 或 S 的式 I 化合物可以通过下述方法制备：式 XII 化合物与式 XIII 化合物进行交联反应，其中当 Y 或 X 分别是 OH 或 SH 时 X 或 Y 是卤素或 OSO₂CF₃。该反应可以在碱存在下在惰性溶剂中经加热进行。该反应可能需要，并当 A 是 O 时优选在催化剂存在下进行。合适的惰性溶剂包括醚溶剂，例如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷或二(2-甲氧基乙基)醚、酰胺类溶剂，如二甲基甲酰胺或 *N*-甲基-2-吡咯烷酮或碱性杂环芳香溶剂，如吡啶。优选的溶剂是吡啶。合适的碱包括烷氧基碱金属或碱金属碳酸盐，例如碳酸钾。合适的有机金属催化剂包括铜或其盐，优选铜(I)盐，最优选碘化铜(I)。该反应在约 0-150℃，优选在约 100-150℃下进行。

其中 X 是卤素的某些式 XII 化合物可由其中 X 是氢的化合物在合适的溶剂中与合适的卤化试剂反应制备而得。合适的卤化试剂包括溴或其它卤素元素。合适的溶剂包括乙酸。该反应优选在 0-50℃，最优选在 0-25℃ 下进行。

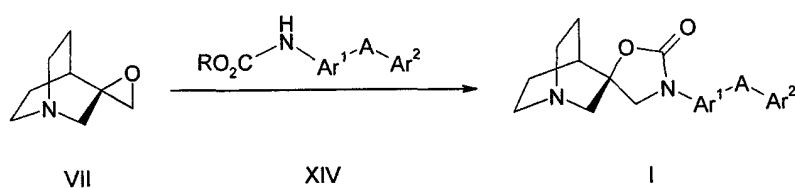
其中 X 是 OSO_2CF_3 的式 XII 化合物可通过在碱存在下和溶剂中，由其中 X 是 OH 的式 XII 化合物与三氟甲磺酸酐或其它三氟甲磺酰化试剂反应制备。合适的碱包括吡啶和 2,6-二叔丁基吡啶。反应优选在 -78 至 120℃，最优选在 -78 至 0℃ 下进行。

其中 X 是氢、卤素、 OSO_2CF_3 、 NHR^1 、OH 或合适的有机金属基团的某些式 XII 化合物可通过与上述方法 A 至 C 所述相似的方法制备而得，其中 X 被流程 1-3 中所表示结构式中的 A-Ar^2 所替代。

其中 Y 是氢、卤素、 OSO_2CF_3 、 NHR^1 、OH 或合适的有机金属基团的某些式 XIII 化合物可以商业购得，在合成有机化学的文献中对其有所描述，或可采用本文所述的方法或合成有机化学领域技术人员熟知的方法来制备。

方法 E

流程 5



流程 5 的式 XIV 中， $\text{RO}_2\text{CNH-Ar}^1$ 代表 Ar^1 中的 R^2 部分，其转变为式 I 中 R^2 表示为 Q 的情况。R 代表脂肪族或芳香族基团，由此所述 RO_2C 部分能用作分子内羰基化试剂同时 OR 作为离去基团而除去。合适的 R 基团包括简单烷基和芳基，如甲基、乙基或苯基。优选的 R 基团是甲基。

方法 E 涉及包括两个反应的化学转化：用化合物 XIV 使环氧化物 VII 开环，然后环化形成式 I 化合物的噁唑烷酮环。除了是化合物 XIV 的 RO_2C 基团而非后续的羰基化步骤提供羰基之外，方法 E 与方法 B 类似。这两个反应可以并优选在一个步骤中完成，其中在催化剂存在下混合 VII 和 XIV。

合适的催化剂包括碱性催化剂或相转移催化剂。该反应在惰性溶剂中进行。优选使用相转移催化剂如氯化四正丁基铵和水作为溶剂进行反应。反应优选在高温下进行。例如，当在水中反应时，反应优选在 100°C 下进行。

式 VI、VIII 和 XIV 化合物可以商业购得，在合成有机化学的文献中对其有所描述，或可采用合成有机化学领域技术人员熟知的方法来制备。所述化合物还可以由较简单的前体制得，其中通过与本文方法 D 中所述类似的方法交联而形成 Ar¹ 和 Ar² 通过连接基 A 的连接，所述前体可以商业购得，在合成有机化学的文献中对其有所描述，或可采用合成有机化学领域技术人员熟知的方法来制备。

本领域技术人员应该理解的是，本发明化合物中和本发明化合物合成中所用中间体中的芳香族取代基可以通过应用芳香取代反应、官能团的转化来改变现有的取代基，或者两种方法相结合来引入。这类反应或者在上述方法之前或者紧随其后进行。用于这些方法的试剂和反应条件在本领域中是熟知的。可以采用的这些方法的具体实例包括，但不限于：芳香环的亲电官能化，例如经硝化、卤化或酰化反应；硝基向氨基的转化反应，例如经还原反应，如通过催化氢化反应；氨基或羟基的酰基化、烷基化、磺酰化反应；氨基被另一官能团替代的反应，即通过氨基转化为中间产物重氮盐，接着该重氮盐发生亲核或自由基取代反应；或者卤素例如通过亲核或有机金属催化的取代反应被另一官能团取代的反应。

必要时，利用标准技术，使用保护基团可对羟基、氨基或其它反应性基团进行保护。除非另有指示，上述反应通常在约 1 至 3 个大气压下进行，优选在常压下(约 1 个大气压)进行。

除非另有指示，上述反应在惰性气氛中进行，优选在氮气中进行。

可利用标准技术将本发明化合物和中间体从它们的反应混合物中分离出来。

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

式 I 化合物的酸加成盐可经游离碱或盐、对映异构体或其被保护的衍生物与一个或多个当量的适当的酸反应形成。该方法可以在其中所述盐不溶的溶剂或介质中进行，或者在其中所述盐可溶的溶剂中进行，如水、二氧

杂环己烷、乙醇、四氢呋喃或乙醚或这些溶剂的混合物，这些溶剂可以经真空干燥或冻干除去。该反应可能是一种复分解过程，或可在离子交换树脂上进行。

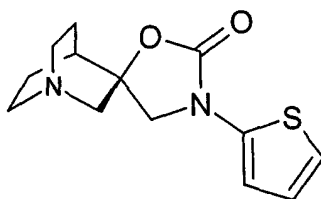
式 I 化合物存在互变异构体或对映异构体形式，所有这些形式都包括在本发明范围内。可采用常规技术，如分级结晶法或手性 HPLC，通过分离所述化合物的外消旋混合物，分离各种光学异构体。另外，单一对映异构体可通过使适当的光学活性起始原料在不导致外消旋化的反应条件下反应制备而得。

实施例

市售试剂不经进一步纯化而直接使用。使用采用 HP-1100 HPLC 和 Micromass LCZ 质谱仪的 HPLC-MS 系统记录质谱，所述质谱仪使用 APCI 作为电离技术，并且对母分子离子以 m/z 进行记录。室温是指 20–25 °C。(S)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和其它前体按照 Mullen 等人，(2000) *J. Med. Chem.* 43, 4045-4050 中所述制备。实施例化合物的放射性标记形式对发现与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体结合并通过激动、部分激动或拮抗作用调节该受体活性的新药用化合物的筛选工作是有用的。通过加入放射性标记的起始原料或者，就氙标记而言，用已知的方法将氢换成氙，来合成这些放射性标记化合物。已知的方法包括：(1)亲电卤化，然后在氙源存在下还原卤素，例如在钯催化剂存在下，用氙气进行氢化反应，或者(2)在氙气和合适的有机金属(如钯)催化剂存在下，用氙交换氢。

制备 1

(R)-3'-(噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

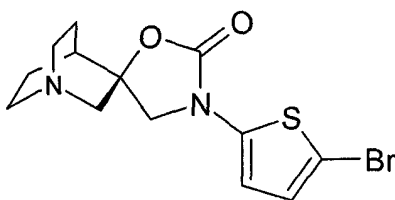


在 120 °C，将(S)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(505 mg, 3.58 mmol)、5-溴噻吩(1.75 g, 10.74 mmol)、碘化铜(I)(69 mg, 0.36 mmol)和碳

酸钾(495 mg, 3.58 mmol)搅拌过夜。冷却到室温之后, 所述混合物经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到黄色固体的标题化合物(450 mg), m/z 265 (MH^+)。

制备 2

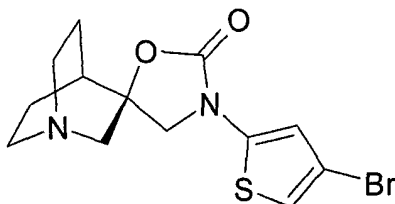
(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



在 80℃ 下, 将(*R*)-3'-(噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(425 mg, 1.61 mmol)和 *N*-溴琥珀酰亚胺(287 mg, 1.61 mmol)在 DMF(7 mL)中搅拌 3 小时。让该混合物冷却到室温, 然后用氯仿稀释, 用碳酸钾水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并蒸发。残留物经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到黄色固体的标题化合物(415 mg), m/z 343, 345 (MH^+)。

制备 3

(*R*)-3'-(4-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

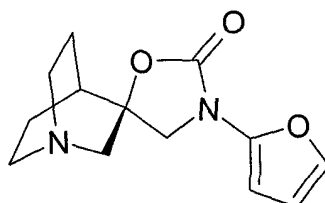


在 110℃ 下, 将(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(471 mg, 2.58 mmol)、2,4-二溴噻吩(1.875 g, 7.75 mmole)、碘化铜(I)(492 mg, 2.58 mmol)、碳酸钾(715 mg, 5.17 mmol)和乙二胺 (170 μ L, 2.58 mmol)在 1,4-二氧杂环己烷(5 mL)中搅拌过夜。冷却所述溶液, 然后过滤, 用氢氧化铵水溶液洗涤并蒸发。残留物经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液

进行洗脱，得到黄色固体的标题化合物(560 mg)， m/z 343, 345 (MH^+)。

制备 4

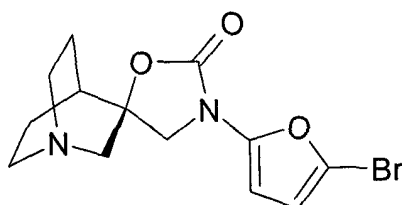
(*R*)-3'-(呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与制备 3 中所述类似的方法，由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-溴呋喃制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(1.49 g)， m/z 249 (MH^+)。

制备 5

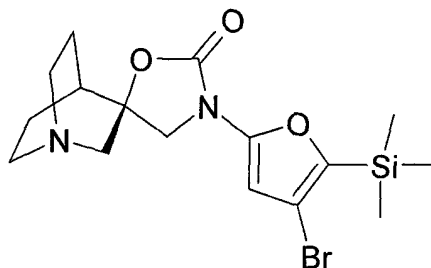
(*R*)-3'-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



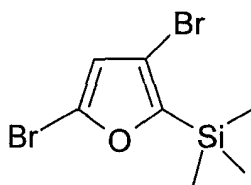
采用与制备 2 中所述类似的方法，由(*R*)-3'-(呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(1.70 g)， m/z 327, 329 (MH^+)。

制备 6

(*R*)-3'-[4-溴-5-(三甲基甲硅烷基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 2,4-二溴-5-(三甲基甲硅烷基)呋喃



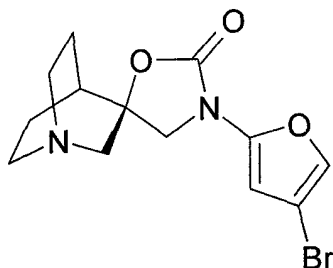
将二异丙基氨基锂(1.8M 的庚烷/四氢呋喃/乙苯溶液, 16.0 mL, 28.8 mmol)加入至在-78℃下搅拌的 2,3-二溴呋喃(5.0 g, 22.14 mmol)的无水乙醚(20 mL)溶液中。10 分钟之后, 在-78℃下加入三甲基甲硅烷基氯(3.65 mL, 28.8 mmol), 然后让反应混合物升温至室温, 再搅拌 1 小时。用饱和氯化铵水溶液终止该反应, 然后让反应化合物在水和乙醚间分层。所述乙醚层用水洗涤, 然后干燥(硫酸镁), 过滤并蒸发溶剂。残留物经快速层析纯化, 用己烷洗脱, 得到黄色油状的小标题化合物(8.50 g), m/z 297, 299, 301 (MH^+)。该粗产物不用进一步纯化直接用于下一步。

(b) (*R*)-3'-[4-溴-5-(三甲基甲硅烷基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

采用与制备 3 中所述类似的方法, 由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2,4-二溴-5-(三甲基甲硅烷基)呋喃制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(577 mg), m/z 399, 401 (MH^+)。

制备 7

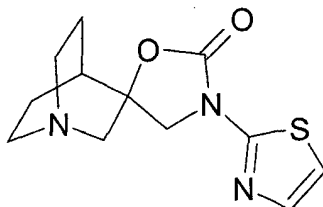
(*R*)-3'-(4-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



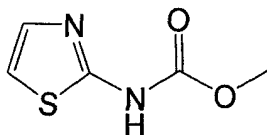
将氟化四正丁基铵(1M 的四氢呋喃溶液, 2.2 mL, 2.20 mmol)加入至 (*R*)-3'-[4-溴-5-(三甲基甲硅烷基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮(577 mg, 1.44 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中。在 70°C(浴温)下加热所述溶液 6 小时。将反应化合物蒸干, 并对残留物进行快速层析, 用氟化的甲醇在氯仿中的梯度液作为洗脱液, 得到淡棕色固体的标题化合物(387 mg), m/z 327, 329 (MH^+)。

制备 8

3'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮



(a) *N*-(噻唑-2-基)氨基甲酸甲基酯



在 0°C 下, 在无水的四氢呋喃 (200 mL) 中搅拌 2-氨基噻唑 (10.00 g, 99.86 mmole)、三乙胺 (20.2 g, 200 mmol) 和催化量的 4-(*N,N*-二甲基氨基)吡啶。在 0°C 下, 将氯甲酸甲酯 (18.9 g, 200 mmol) 缓慢加入该混合物中。然后在室温下搅拌该反应化合物数小时。将四氢呋喃蒸发, 残留物溶解于氯仿中, 并且所得溶液用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 然后蒸发溶剂。残留物经快速层析纯化, 使用氟化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到淡黄色固

体的小标题化合物(17.0 g), m/z 159 (MH^+)。

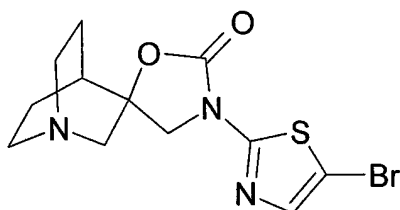
(b) 3'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

将螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,2'-环氧乙烷]-N1-三氯化硼(3.00 g, 19.6 mmol)、N-(噻唑-2-基)-氨基甲酸甲基酯(3.90 g, 23.5 mmol)和氯化四正丁基铵(1.09 g, 3.92 mmol)悬浮于水(30 mL)中, 然后在 80°C 下搅拌该反应混合物过夜。冷却到室温之后, 将反应混合物过滤, 用少量水洗涤收集的固体。然后将该固体溶解于丙酮(60 mL)中, 加入 6mL 浓盐酸。在室温下搅拌该混合物过夜。从混合物中蒸发掉溶剂, 然后残留物在碳酸钾水溶液和氯仿中分层。氯仿层用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到灰白色固体的标题化合物(3.30 g), m/z 266 (MH^+)。

制备9

3'-(5-溴噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

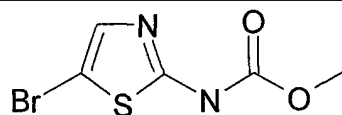
方法 I



在室温下, 将含有 3'-(噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(2.80 g, 10.55 mmol)和 *N*-溴琥珀酰亚胺(3.90 g, 21.86 mmole)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液搅拌过夜。用氯仿稀释该混合物, 用饱和碳酸钾水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后蒸发掉溶剂。残留物经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到灰白色固体的标题化合物(1.70 g), m/z 343, 345 (MH^+)。

方法 II

(a) *N*-(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸甲基酯



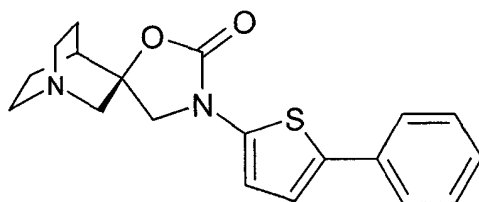
采用与制备 8(a)类似的方法由 2-氨基-5-溴噻唑制备标题化合物。得到黄色固体的标题化合物(4.10 g), m/z 237, 239 (MH^+)。

(b) 3'-(5-溴噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

采用与制备 8(b)所述类似的方法, 由螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,2'-环氧乙烷]-N1-三氯化硼和 *N*-(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸甲基酯制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(650 mg), m/z 344, 346 (MH^+)。

实施例 1

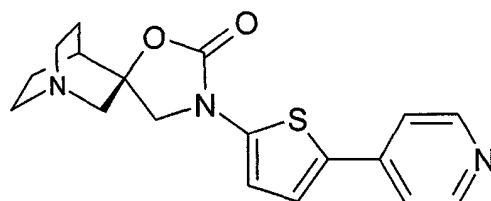
(*R*)-3'-(5-苯基噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



将(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(80 mg, 0.23 mmol)、苯基硼酸(31 mg, 0.26 mmol)、碳酸钾(105 mg, 0.76 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(7 mg, 0.006 mmol)在乙醇/1,2-二甲氧基乙烷(1:4 v/v; 2 mL)中在 100°C 下回流加热 4 小时。让该溶液冷却, 然后过滤并蒸发。经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到淡黄色固体的标题化合物(59 mg), m/z 341 (MH^+)。

实施例 2

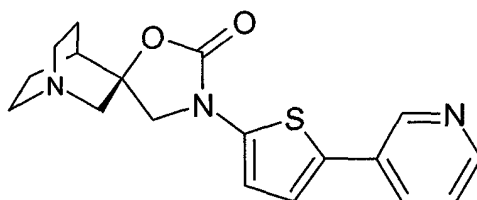
(*R*)-3'-[5-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 1 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(5-溴-噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和吡啶-4-硼酸制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(34 mg), m/z 342 (MH^+)。

实施例 3

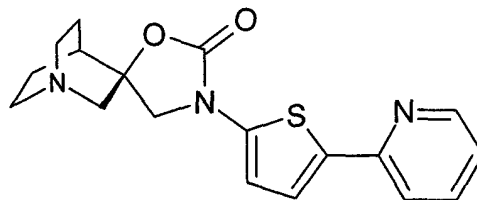
(*R*)-3'-[5-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 1 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和吡啶-3-硼酸制备标题化合物。标题化合物以盐酸盐形式分离, 为米黄色固体, m/z 342 (MH^+)。

实施例 4

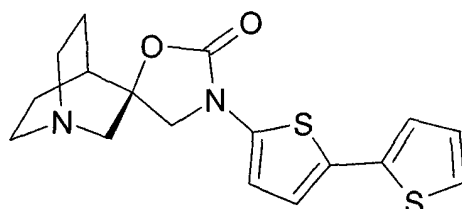
(*R*)-3'-[5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



在甲苯(3.5 mL)中, 在 100°C 将(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(108 mg, 0.31 mmol)、2-三正丁基甲锡烷基吡啶(218 mg, 0.50 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(36 mg, 0.03 mmol) 加热 5 小时。过滤该溶液, 并经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到灰白色固体的标题化合物(73 mg), m/z 342 (MH^+)。

实施例 5

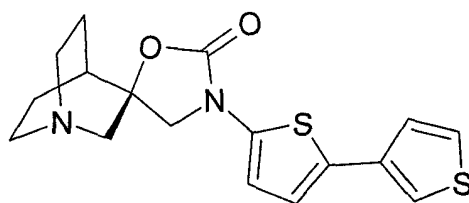
(*R*)-3'-[5-(噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 4 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)噻吩制备标题化合物。经快速层析得到的固体再在 C₁₈ 柱上经反相 HPLC 纯化, 用 5-45% 的乙腈/水(各溶剂含有 0.1% 三氟乙酸作为缓冲液)梯度液作为洗脱液。蒸发含有产物的部分。将残留物在饱和碳酸钾水溶液和氯仿中分层, 并干燥氯仿层(硫酸镁), 过滤和蒸发, 得到米黄色固体的标题化合物(100 mg), *m/z* 347 (MH⁺)。

实施例 6

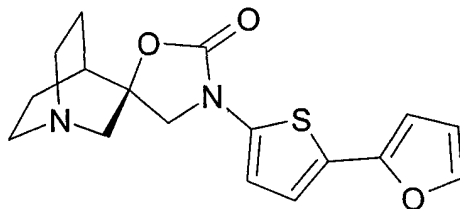
(*R*)-3'-[5-(噻吩-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 2 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和噻吩-3-硼酸制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(118 mg), *m/z* 347 (MH⁺)。

实施例 7

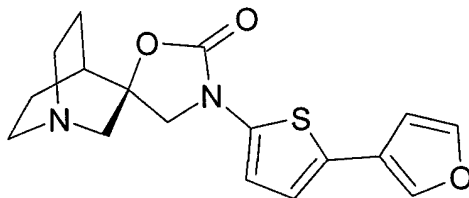
(*R*)-3'-[5-(呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例5所述类似的方法,由(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和2-(三正丁基甲锡烷基)呋喃制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(52 mg), m/z 347 (MH^+)。

实施例 8

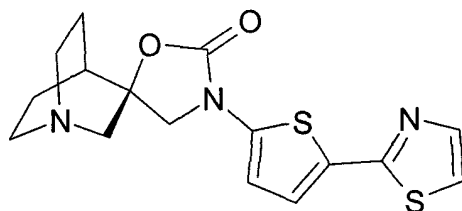
(*R*)-3'-[5-(呋喃-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 2 所述类似的方法,由(*R*)-3'-(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和呋喃-3-硼酸制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(45 mg), m/z 347 (MH^+)。

实施例 9

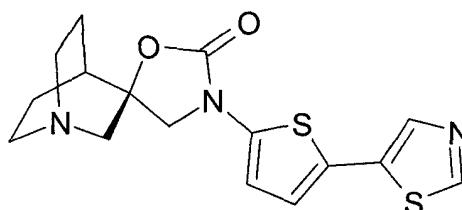
(*R*)-3'-[5-(噻唑-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 5 所述类似的方法，由(*R*)-3'--(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)噻唑制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(9 mg)， m/z 348 (MH^+)。

实施例 10

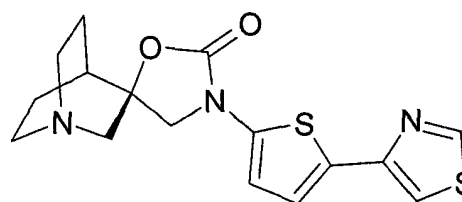
(*R*)-3'-[5-(噻唑-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮



采用与实施例 5 所述类似的方法，由(*R*)-3'--(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮和 5-(三正丁基甲锡烷基)噻唑制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(31 mg)， m/z 348 (MH^+)。

实施例 11

(*R*)-3'-[5-(噻唑-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮

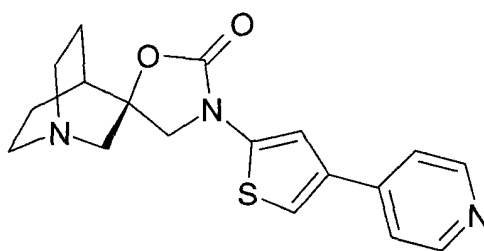


采用与实施例 5 所述类似的方法，由(*R*)-3'--(5-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二

环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-(三正丁基甲锡烷基)噻唑制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(27 mg), m/z 348 (MH^+)。

实施例 12

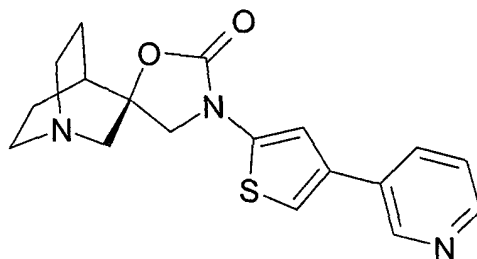
(*R*)-3'-[4-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 1 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(4-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和吡啶-4-硼酸制备标题化合物。经快速层析得到的固体再在 Phenomenex® Polar RP 柱上经反相 HPLC 纯化, 用 5-45% 的乙腈/水(各溶剂含有 0.1%三氟乙酸作为缓冲液)梯度液作为洗脱液。将残留物在饱和碳酸钾水溶液和氯仿中分层, 并干燥氯仿层(硫酸镁), 过滤和蒸发, 得到灰白色固体的标题化合物(74 mg), m/z 342 (MH^+)。

实施例 13

(*R*)-3'-[4-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

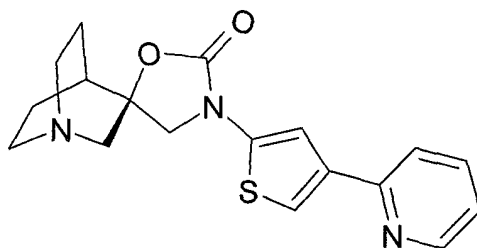


采用与实施例 12 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(4-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和吡啶-3-硼酸制备标题化合物。得到灰白色

固体的标题化合物(73 mg), m/z 342 (MH^+).

实施例 14

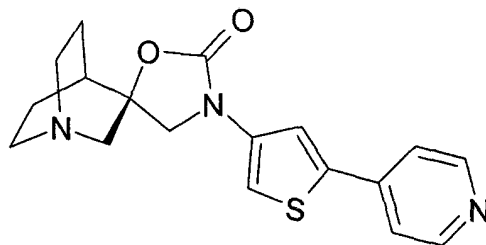
(*R*)-3'-[4-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



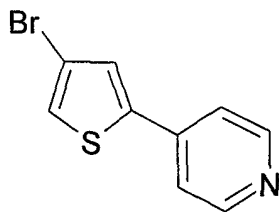
采用与实施例 5 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(4-溴噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。经快速层析得到的固体再在 Polar 反相柱上经反相 HPLC 纯化, 用 5-45% 的乙腈/水(各溶剂含有 0.1%三氟乙酸作为缓冲液)梯度液作为洗脱液。蒸发含有产物的部分。将残留物在饱和碳酸钾水溶液和氯仿中分层, 并干燥氯仿层(硫酸镁), 过滤和蒸发, 得到灰白色固体的标题化合物, m/z 342 (MH^+).

实施例 15

(*R*)-3'-[2-(4-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 4-溴-2-(4-吡啶基)噻吩



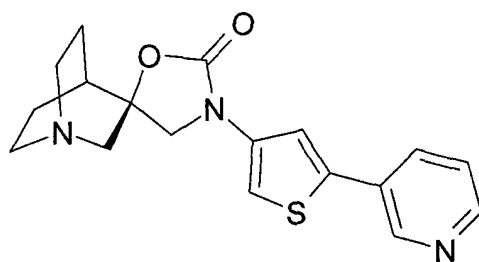
将 2,4-二溴噻吩(2.97 g, 12.28 mmol)、吡啶-4-硼酸(1.50 g, 12.28 mmol)、碳酸钾(5.52 g, 39.91 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(426 mg, 0.38 mmol)在乙醇/1,2-二甲氧基乙烷(1:4 v/v; 100 mL)中在 100℃下回流加热 7 小时。冷却该溶液, 然后过滤并蒸发。残留物经快速层析纯化, 使用乙酸乙酯在己烷中的梯度液进行洗脱, 得到黄色固体的小标题化合物(1.52 g), m/z 240, 242 (MH^+)。

(b) (*R*)-3'-(2-(4-吡啶基)噻吩-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

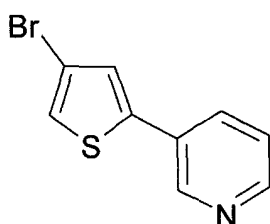
使用 2 当量的碘化铜(I), 采用与制备 3 所述类似的方法, 由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-溴-2-(4-吡啶基)噻吩制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(1.70 g), m/z 342 (MH^+)。

实施例 16

(*R*)-3'-(2-(3-吡啶基)噻吩-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 4-溴-2-(3-吡啶基)噻吩



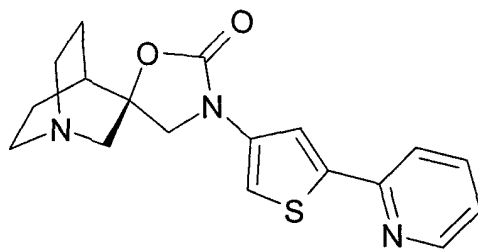
采用与实施例 15 所述的制备 4-溴-2-(4-吡啶基)噻吩类似的方法,由 2,4-二溴噻吩和吡啶-3-硼酸制备标题化合物。得到灰白色固体的小标题化合物(2.30 g), m/z 240, 242 (MH^+)。

(b) (*R*)-3'-[2-(3-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

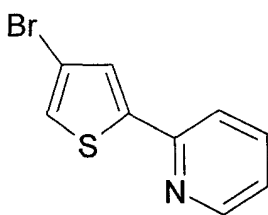
采用与制备 3 所述类似的方法,由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-溴-2-(3-吡啶基)噻吩制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(800 mg), m/z 342 (MH^+)。

实施例 17

(*R*)-3'-[2-(2-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 4-溴-2-(2-吡啶基)噻吩



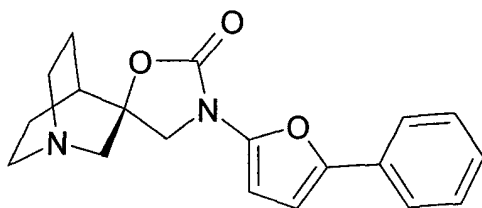
将 2,4-二溴噻吩(695 mg, 2.87 mmol)、2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶(830 mg, 1.92 mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(220 mg, 0.19 mmol)在 3mL 甲苯中于 120℃ 回流加热过夜。滤除固体残渣之后,反应混合物经快速层析纯化,使用乙酸乙酯在己烷中的梯度液进行洗脱,得到浅褐色固体的标题化合物(340 mg), m/z 240, 242 (MH^+)。

(b) (*R*)-3'-[2-(2-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

采用与制备 3 所述类似的方法, 由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-溴-2-(2-吡啶基)噁吩制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(140 mg), m/z 342 (MH^+)。

实施例 18

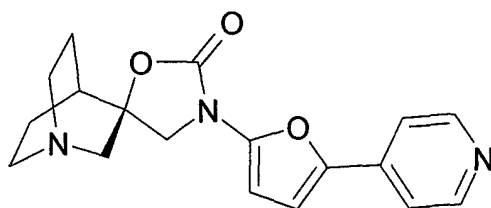
(*R*)-3'-(5-苯基呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 12 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和苯基硼酸制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(49 mg), m/z 325 (MH^+)。

实施例 19

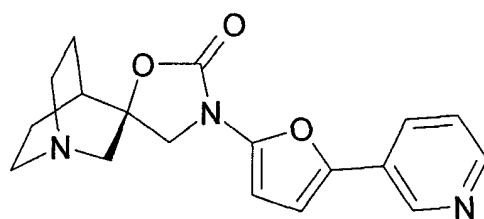
(*R*)-3'-[5-(4-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 12 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和吡啶-4-硼酸制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(701 mg), m/z 326 (MH^+)。

实施例 20

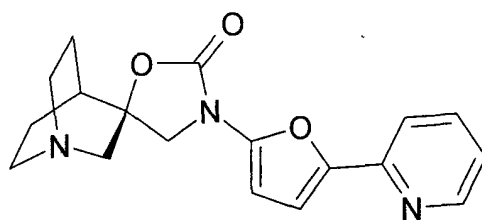
(*R*)-3'-[5-(3-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 12 所述类似的方法,由(*R*)-3'-[5-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮和吡啶-3-硼酸制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(206 mg), m/z 326 (MH^+)。

实施例 21

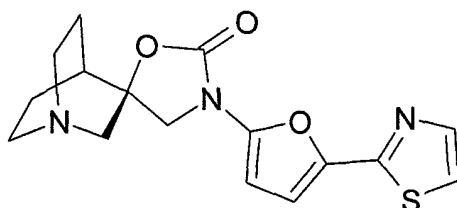
(*R*)-3'-[5-(2-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(*R*)-3'-[5-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。得到米黄色固体的标题化合物(356 mg), m/z 326 (MH^+)。

实施例 22

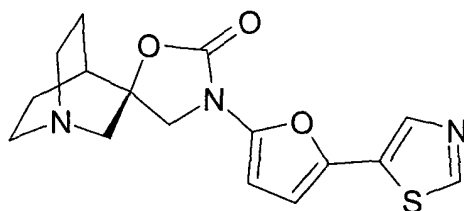
(*R*)-3'-[5-(噻唑-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(R)-3'-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)噻唑制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(19 mg), m/z 332 (MH^+)。

实施例 23

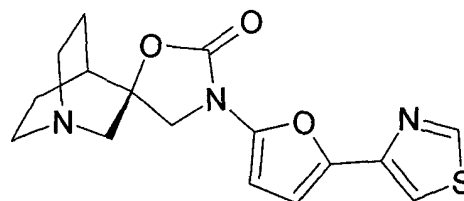
(R)-3'-[5-(噻唑-5-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(R)-3'-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 5-(三正丁基甲锡烷基)噻唑制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(40 mg), m/z 332 (MH^+)。

实施例 24

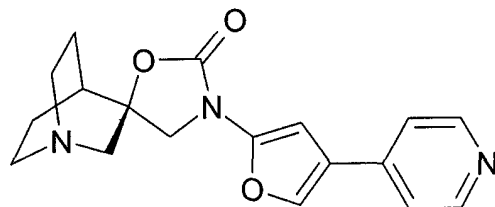
(R)-3'-[5-(噻唑-4-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(R)-3'-(5-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-(三正丁基甲锡烷基)噻唑制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(81 mg), m/z 332 (MH^+)。

实施例 25

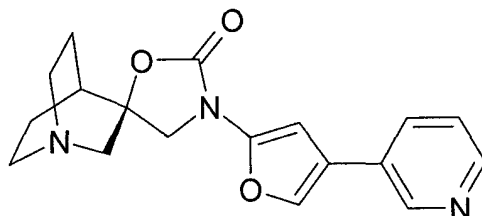
(*R*)-3'-[4-(4-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(*R*)-3'-(4-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(21 mg), m/z 326 (MH^+)。

实施例 26

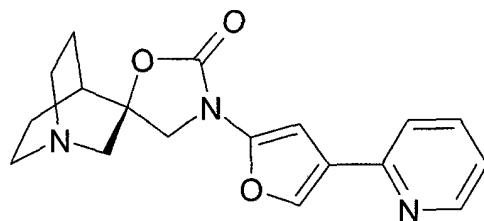
(*R*)-3'-[4-(3-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 12 所述类似的方法,由(*R*)-3'-(4-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和吡啶-3-硼酸制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(105 mg), m/z 326 (MH^+)。

实施例 27

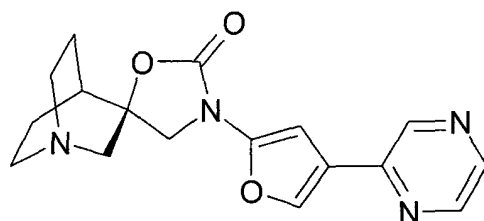
(*R*)-3'-[4-(2-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(*R*)-3'-(4-溴吡喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(20 mg), m/z 326 (MH^+)。

实施例 28

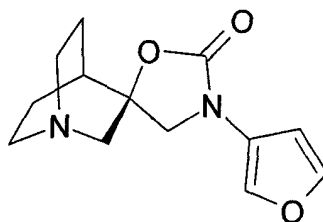
(*R*)-3'-(4-(吡嗪-2-基)呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法,由(*R*)-3'-(4-溴呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡嗪制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(2 mg), m/z 327 (MH^+)。

实施例 29

(*R*)-3'-(呋喃-3-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮

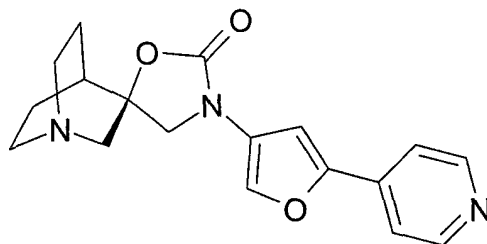


采用与制备 3 所述类似的方法,由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪

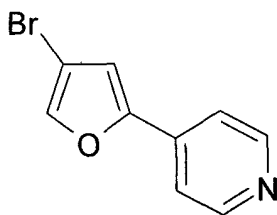
唑烷]-2'-酮和 3-溴呋喃制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(445 mg), m/z 249 (MH^+)。

实施例 30

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 4-溴-2-(4-吡啶基)-呋喃



将 2,4-二溴-5-(三甲基甲硅烷基)呋喃(8.97 g)、吡啶-4-硼酸(1.85 g, 15.1 mmol)、碳酸钾(6.24 g, 45.2 mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(435 mg, 0.38 mmol)在乙醇/1,2-二甲氧基乙烷 (1:4 v/v; 100 mL)中在 100℃下回流加热 6 小时。冷却该溶液, 然后过滤并蒸发。残留物经快速层析纯化, 使用乙酸乙酯在己烷中的梯度液进行洗脱, 得到淡棕色固体的标题化合物(1.45 g), m/z 224, 226 (MH^+)。

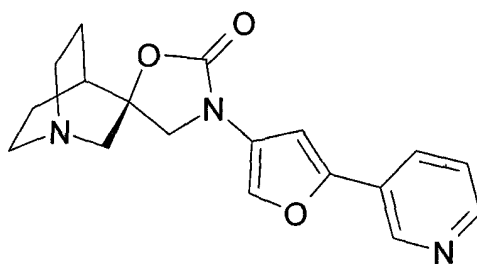
(b) (R)-3'-[2-(4-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

使用 4 当量的碘化铜(I), 采用与制备 3 所述类似的方法, 由(S)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 4-溴-2-(4-吡啶基)呋喃制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(124 mg), m/z 342 (MH^+)。

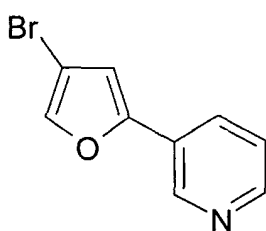
实施例 31

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮



(a) 4-溴-2-(3-吡啶基)呋喃



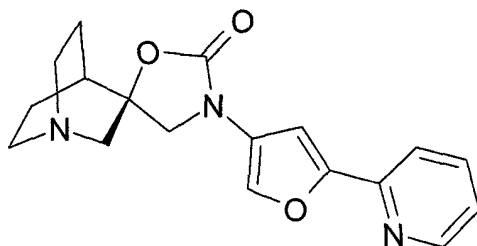
按照制备 4-溴-2-(4-吡啶基)-呋喃所述类似的方法，由 2,4-二溴-5-(三甲基硅烷基)呋喃和吡啶-3-硼酸制备小标题化合物。得到浅褐色固体的小标题化合物(725 mg)， m/z 224, 226 (MH^+)。

(b) (R)-3'-[2-(3-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮

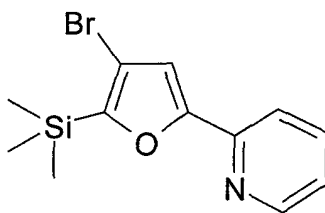
采用与制备 3 所述类似的方法，使用 3 当量的碘化铜(I)，由(S)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮和 3-溴-5-(3-吡啶基)-呋喃制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(119 mg)， m/z 342 (MH^+)。

实施例 32

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-咪唑烷]-2'-酮

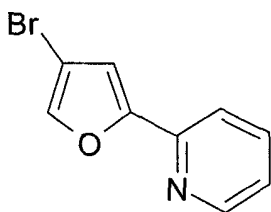


(a) 3-溴-5-(2-吡啶基)-3-(三甲基甲硅烷基)呋喃



按照制备 4-溴-2-(2-吡啶基)噻吩所述类似的方法，由 3,5-二溴-2-(三甲基硅烷基)呋喃和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。得到淡棕色固体的标题化合物(4.96 g)， m/z 296, 298 (MH^+)。

(b) 4-溴-2-(2-吡啶基)-呋喃



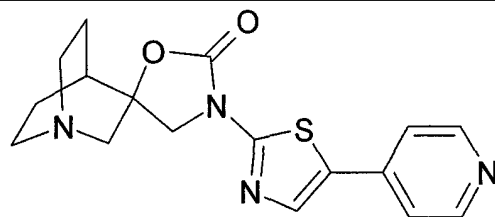
将氟化四正丁基铵(1M 的四氢呋喃溶液, 25.1 mL, 25.11 mmol)加入至 3-溴-5-(2-吡啶基)-3-(三甲基甲硅烷基)呋喃(4.96 g, 16.74 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液中。在 70°C(浴温)加热反应混合物 6 小时。蒸发该反应混合物，残留物经快速层析纯化，使用己烷作为洗脱液，得到淡棕色固体的小标题化合物(3.02 g)， m/z 224, 226 (MH^+)。

(c) (R)-3'-[2-(2-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

使用 2 当量的碘化铜(I)，采用与制备 3 所述类似的方法，由(S)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 3-溴-5-(2-吡啶基)-呋喃制备标题化合物。得到淡黄色固体的标题化合物(90 mg)， m/z 342 (MH^+)。

实施例 33

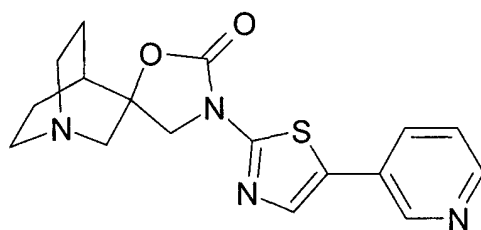
3'-[5-(4-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法，由 3'-(5-溴噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮和 4-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(52 mg)， m/z 343 (MH^+)。

实施例 34

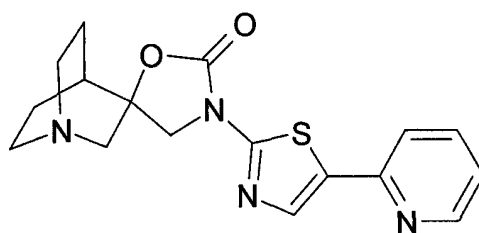
3'-[5-(3-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮



采用与实施例 14 所述类似的方法，由 3'-(5-溴噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮和 3-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。得到灰白色固体的标题化合物(87 mg)， m/z 343 (MH^+)。

实施例 35

3'-[5-(2-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮

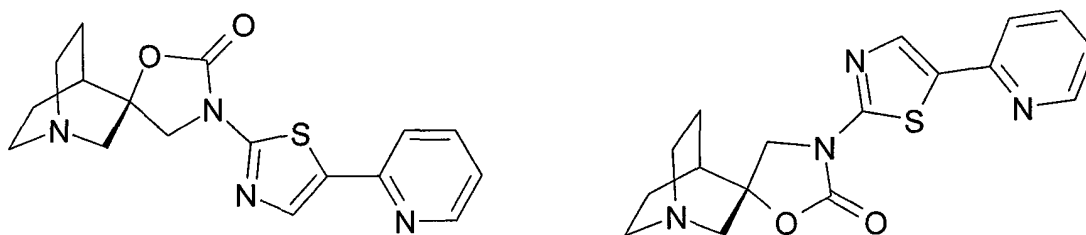


采用与实施例 14 所述类似的方法，由 3'-(5-溴噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噻唑烷]-2'-酮和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。

得到灰白色固体的标题化合物(35 mg), m/z 343 (MH^+)。

实施例 36 和 37

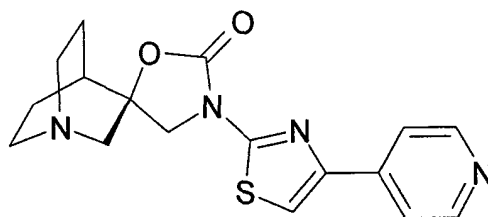
(*R*)-3'-[5-(2-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮 (实施例 36)和(*S*)-3'-[5-(2-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮 (实施例 37)



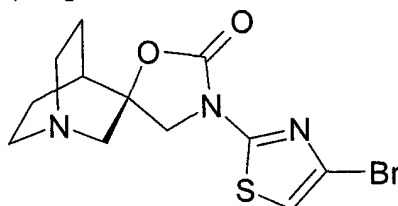
通过在 Chiral Pak AS-H 柱上进行的手性超临界流体色谱,使用 1:1 的异丙醇和含有 0.5%二甲基乙胺的超临界二氧化碳作为洗脱剂,将外消旋的 3'-[5-(2-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮 (实施例 35)分离为其对映异构体,得到无色固体的标题化合物,均为 m/z 343 (MH^+)。

实施例 38

(*R*)-3'-[4-(4-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) (*R*)-3'-[4-溴噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



在室温下,在 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中搅拌(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]

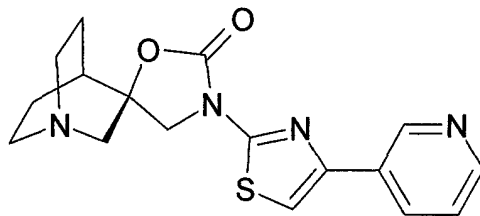
辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮 (1.00 g, 5.49 mmol), 将氢氧化钠(265 mg, 6.59 mmol)加入该溶液中。然后将该反应混合物在 50℃加热 30 分钟。将 2,4-二溴噁唑(2.70 g, 10.98 mmol)加入该反应混合物中, 并在 50℃持续搅拌过夜。冷却该混合物, 然后用饱和氨水终止并用大量氯仿稀释。有机层用饱和碳酸钾水溶液洗涤, 然后干燥(硫酸镁)并过滤, 蒸发溶剂。残留物经快速层析纯化, 使用氨化的甲醇在氯仿中的梯度液进行洗脱, 得到 369mg 的固体, 该固体是 (*R*)-3'-(4-溴噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(m/z 344, 346 (MH^+))和(*R*)-3'-(4,5-二溴噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(m/z 422, 424, 426 (MH^+))的 1:1 混合物。

(b)(*R*)-3'-[4-(4-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

采用与实施例 14 所述类似的方法, 由(*R*)-3'-(4-溴噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和(*R*)-3'-(4,5-二溴噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮的混合物与 4-(三正丁基甲锡烷基)吡啶反应制备标题化合物。如实施例 14 所述, 经反相 HPLC 分离, 然后转化为游离碱, 得到标题化合物, m/z 343 (MH^+); 和(*R*)-3'-[4,5-二(4-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮, m/z 420 (MH^+)。

实施例 39

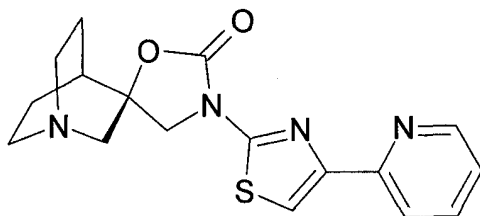
(*R*)-3'-[4-(3-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



采用实施例 38 所述类似的方法, 使用 3-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。经反相 HPLC 和转化为游离碱之后, 得到为固体的标题化合物, m/z 343 (MH^+), 和(*R*)-3'-[4,5-二(3-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(61 mg), m/z 420 (MH^+)。

实施例 40

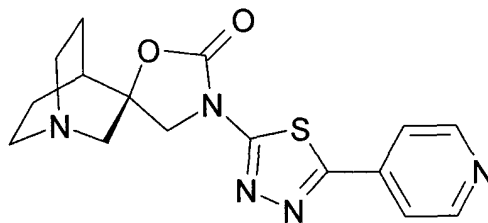
(R)-3'-[4-(2-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



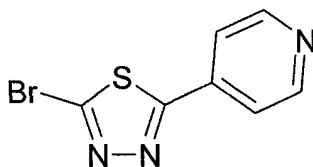
采用实施例 38 所述类似的方法，使用 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备标题化合物。经反相 HPLC 和转化为游离碱之后，得到标题化合物， m/z 343 (MH^+)和(R)-3'-(4,5-二(2-吡啶基)噻唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮， m/e 420 (MH^+)。

实施例 41

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 2-溴-5-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑



将 2-氨基-5-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑(2.0 g, 11.2 mmol)悬浮于 48% 的氢溴酸水溶液(5.6 mL)中并在 0℃ 下搅拌。在 0℃ 下，向该混合物中滴加溴(5.06 mL, 98.8 mmol)。缓慢加入水(15 mL)，接着加入亚硝酸钠(1.97 g, 28.6 mmol)

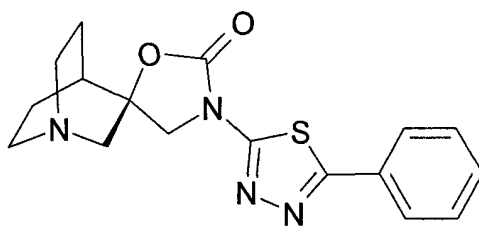
的水溶液(2.8mL)。在 0℃再持续搅拌 30 分钟。向反应混合物中缓慢加入氢氧化钠(10.0 g) 的水溶液(10mL), 同时保持温度低于 20℃。然后用氯仿萃取反应混合物, 接着氯仿溶液用水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并蒸发溶剂。残留物经快速层析纯化, 使用乙酸乙酯在己烷中的梯度液进行洗脱, 得到棕色固体的标题化合物(1.28 g), m/z 242, 244 (MH^+)。

(b) (*R*)-3'-[5-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

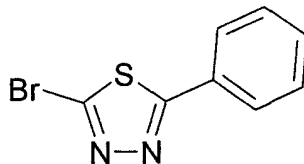
使用 5 当量的碘化铜(I), 采用与制备 3 所述类似的方法, 由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-溴-5-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑制备所述化合物。得到浅褐色固体的标题化合物, m/z 344 (MH^+)。

实施例 42

(*R*)-3'-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 2-溴-5-苯基-1,3,4-噻二唑



采用与实施例 41(a)所述类似的方法, 由 2-氨基-5-苯基-1,3,4-噻二唑制备所述化合物。得到无色固体的小标题化合物, m/z 241, 243 (MH^+)。

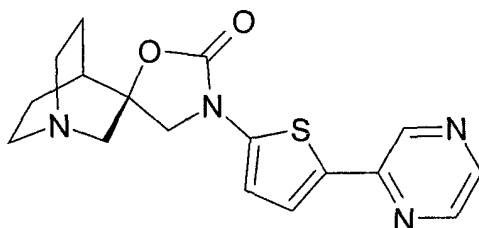
(b) (*R*)-3'-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

使用 5 当量的碘化铜(I), 采用与制备 3 所述类似的方法, 由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-溴-5-苯基-1,3,4-噻二唑制备所述化

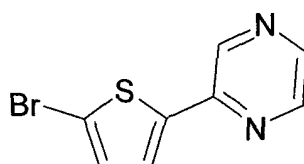
合物。得到黄色固体的标题化合物(180 mg), m/z 343 (MH^+)。

实施例 43

(*R*)-3'-[5-(2-吡唑基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮



(a) 2-溴-5-(2-吡唑基)噻吩



在氩气氛中, 在甲苯(50 mL)中回流加热含有 2,5-二溴噻吩(5.0 mL, 10.3 g, 44.4 mmol)、2-(三正丁基甲锡烷基)吡唑(4.09 g, 11.0 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.67 g, 0.58 mmol)的溶液 6 小时。蒸发该溶液, 残留物经硅胶快速层析处理, 使用 0-25% 乙酸乙酯/己烷梯度液作为洗脱液。蒸发含有产物的部分, 得到固体的小标题化合物(771 mg), m/z 241, 243 (MH^+)。

(b) (*R*)-3'-[5-(2-吡唑基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮

使用 3.6 当量的碘化铜(I), 采用与制备 3 所述类似的方法, 由(*S*)-螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮和 2-溴-5-(2-吡唑基)噻吩制备所述化合物。得到灰白色固体的标题化合物, m/z 343 (MH^+)。

本发明表现在包括, 但不限于下述化合物及其可药用盐, 它们可以由本领域技术人员使用与本文所述类似的步骤和方法制备:

(*R*)-3'-(5-苯基噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(*R*)-3'-[5-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(*R*)-3'-[5-(噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(噻吩-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(呋喃-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(噻唑-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(噻唑-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[5-(噻唑-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-(4-苯基噻吩-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(4-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(3-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(2-吡啶基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(噻吩-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(*R*)-3'-[4-(呋喃-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑

烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻唑-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噻吩-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻吩-2-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻吩-3-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(呋喃-2-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(呋喃-3-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-2-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-4-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噻唑-5-基)噻吩-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(5-苯基呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻吩-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻吩-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(呋喃-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(呋喃-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-4-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(噻唑-5-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(4-苯基呋喃-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(4-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(3-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(2-吡啶基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻吩-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噻吩-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(呋喃-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(呋喃-3-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噁唑-2-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噁唑-4-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(噁唑-5-基)呋喃-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基呋喃-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噁吩-2-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噁吩-3-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(呋喃-2-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(呋喃-3-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噁唑-2-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噁唑-4-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(噁唑-5-基)呋喃-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

3'-[5-(4-吡啶基)-噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

3'-[5-(3-吡啶基)-噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

3'-[5-(2-吡啶基)-噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;
 (R)-3'-[5-(2-吡啶基)-噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(S)-3'-[5-(2-吡啶基)-噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(4-吡啶基)-噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(3-吡啶基)-噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮; 和

(R)-3'-[4-(2-吡啶基)-噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮。

本发明还表现在包括,但不限于下述化合物及其可药用盐,它们可以由本领域技术人员使用与本文所述类似的步骤和方法制备:

(R)-3'-{5-[3-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(*N,N*-二乙基氨基甲酰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(哌啶-1-羰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(吗啉-4-羰基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-氨基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(*N,N*-二甲基氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(丙酰氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(丁酰氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(苯甲酰氨基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[3-(2-丙氧基)苯基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-三氟甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-6-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-7-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(喹啉-8-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(嘧啶-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(嘧啶-4-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(嘧啶-5-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噻唑-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噻唑-5-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(5-苯基噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(4-苯基噁唑-2-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(2-吡啶基)噁唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(3-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[4-(4-吡啶基)噻唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-(2-苯基噁唑-4-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噁唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻唑-4-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-(2-苯基噁唑-5-基)螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[2-(2-吡啶基)噁唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[2-(3-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[2-(4-吡啶基)噻唑-5-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[5-(2-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮; 和

(R)-3'-[5-(4-吡啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

本发明还表现在包括,但不限于下述化合物及其可药用盐,它们可以由本领域技术人员使用与本文所述类似的步骤和方法制备:

(R)-3'-[5-(2-氟苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-氟苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-

酮;

(R)-3'-[5-(3,4-二氯苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-三氟甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-三氟甲基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(3-三氟甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(4-三氟甲氧基苯基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(萘-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(苯并呋喃-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(苯并[b]噻吩-2-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氟吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氯吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-甲氧基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(2-氨基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-{5-[2-(*N,N*-二甲基氨基)吡啶-3-基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(5-氯吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(5-甲氧基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮;

(R)-3'-[5-(5-氨基吡啶-3-基)噻吩-2-基]螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮; 和

(R)-3'-{5-[5-(*N,N*-二甲基氨基)吡啶-3-基]噻吩-2-基}螺[1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮。

药理学

用如下所述的测试方法对本发明化合物的药理学活性进行评价:

试验 A - 检测对 $\alpha 7$ nAChR 亚型的亲和力

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

将大鼠海马在 20 倍体积的冷匀浆缓冲液(HB: 组分浓度(mM): 三(羟甲基)氨基甲烷 50; MgCl₂ 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4)中匀浆。将匀浆液 1000g 下离心 5 分钟, 保留上清液, 再次提取沉淀物。合并上清液, 以 12000g 离心 20 分钟, 洗涤, 再悬浮于 HB 中。将膜(30-80 μ g)与 5 nM 的 [¹²⁵I] α -BTX、1 mg/mL BSA (牛血清白蛋白)、测试药物以及 2 mM 的 CaCl₂ 或 0.5 mM 的 EGTA [乙二醇-二(β -氨基乙醚)]在 21 $^{\circ}$ C 下孵育 2 小时, 然后用 Brandel 细胞收集器在 Whatman 玻璃纤维过滤器(厚度 C)上过滤并洗涤 4 次。用 1% (BSA/0.01% PEI (聚乙烯亚胺))的水溶液预处理过滤器 3 小时, 这对于低的过滤器空白值(每分钟总计数的 0.07%)而言十分关键。用 100 μ M 的(-)-烟碱来测定非特异性结合, 并且特异性结合一般为 75%。

试验 B - 对 $\alpha 4$ nAChR 亚型的亲和力

[^3H]-(-)-烟碱结合。

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

试验 A 和 B 的结合数据分析

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

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

其中当 nH < 1.5 时, n 值 = 1; 当 nH \geq 1.5 时, n 值 = 2。样品测试采用一式三份进行, 并且一般为 $\pm 5\%$ 。用 6 个或更多个药物浓度来测定 K_i 值。本发明化合物在试验 A 或试验 B 中的结合亲和力(K_i)小于 1000 nM, 这表明这些化合物有望具有有益的治疗活性。

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