

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03819479.1

[51] Int. Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100343256C

[22] 申请日 2003.8.13 [21] 申请号 03819479.1

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 14 [33] SE [31] 0202430 - 5

[86] 国际申请 PCT/SE2003/001277 2003. 8. 13

[87] 国际公布 WO2004/016617 英 2004. 2. 26

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 16

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 G·埃恩斯特 E·菲利普斯

R·施米兴

[56] 参考文献

WO0058311 2000.10.5

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵 红 王景朝

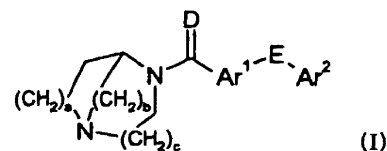
权利要求书 7 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

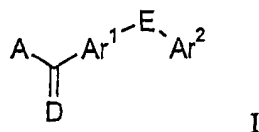
作为烟碱性乙酰胆碱激动剂的双芳基取代的二氮杂双环烷烃酰胺

[57] 摘要

式(I)的烟碱性乙酰胆碱受体激动剂, 其中 D, Ar¹, E, 和 Ar² 如说明书中所定义, 其对映异构体, 药学上可接受的盐, 制备方法, 含有该化合物的药物组合物, 和使用该烟碱性乙酰胆碱受体激动剂治疗或预防精神病、智力损伤病症、阿尔茨海默氏病、学习能力不足、认知不足、注意力不足、记忆缺失、路易小体痴呆、注意力不足引起的机能亢进、焦虑、精神分裂症、狂躁或狂躁性忧郁症、帕金森氏症、亨廷顿病、图雷特综合症、其中存在胆碱能突触损失的神经变性病症、时差反应、吸烟停止、烟碱成瘾、疼痛、溃疡性结肠炎或者应激性肠病的方法。

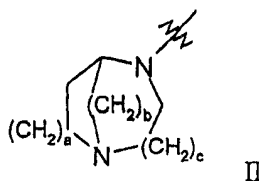


1. 式I的化合物:



其中:

A是式II的部分:



D是氧或硫,

E是单键, 氧, 硫, 或NR³;

Ar¹是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar¹是苯基;

Ar²是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar²是苯基, 或

Ar²是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的8-、9-或10-元稠合芳族碳环或稠合芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或8-、9-或10-元芳族碳环;

环Ar¹和Ar²被0、1、2或3个取代基取代, 这些取代基选自卤素, C₁-₄烷基, C₂-₄链烯基, C₂-₄炔基, CN, NO₂, CF₃, NR¹R², CH₂NR¹R², OR², CH₂OR², 或CO₂R³;

R¹和R²在各种情况下独立地选自氢, C₁-₄烷基, 芳基, 杂芳基, C(O)R³, C(O)NHR³, CO₂R³或SO₂R³, 或

R¹和R²结合在一起为-(CH₂)ᵢG(CH₂)ₖ-, 其中G是氧, 硫, NR³, 或直键;

a, b和c各自是1或2;

j是2, 3或4,

k是0, 1或2; 和

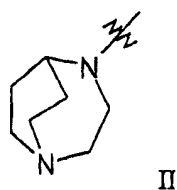
R^3 在各种情况下独立地选自氢, C_{1-4} 烷基, 芳基, 或杂芳基, 或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中D是氧。

3. 根据权利要求2的化合物, 其中E是单键。

4. 根据权利要求2的化合物, 其中E是氧或 NR^3 。

5. 根据权利要求1的化合物, 其中A是下式II:



或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1的化合物或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐, 其中:

Ar^1 是含有1或2个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar^1 是苯基。

7. 根据权利要求6的化合物, 其中 Ar^1 是苯环、呋喃环或噻吩环。

8. 根据权利要求1的化合物或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐, 其中:

Ar^2 是含有1或2个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或 Ar^2 是苯基。

9. 根据权利要求8的化合物, 其中 Ar^2 是苯环、呋喃环、噻吩环、或吡啶环。

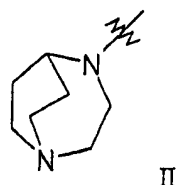
10. 根据权利要求1的化合物或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐, 其中 $-EAr^2$ 和 Ar^1 上的C(=D)A部分相对于彼此处于1,3-位关系。

11. 根据权利要求1的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 被0或1个选自如下所述的取代基取代: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{2-4} 炔基, CN, NO_2 ,

NR^1R^2 , $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, OR^3 , CH_2OR^3 , CO_2R^3 , 和 CF_3 ,

或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1的化合物, 其中A是下式II的部分:



D是氧,

E是单键;

Ar^1 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar^1 是苯基;

Ar^2 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar^2 是苯基,

或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

13. 权利要求12的化合物, 其中 Ar^1 是苯环、呋喃环或噻吩环。

14. 根据权利要求1的化合物, 其具有相对于彼此处于1,3-位关系的 $-\text{EAr}^2$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{A}$ 基团, 且其中 Ar^2 具有0或1个选自如下所述的取代基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{2-4} 炔基, CN , NO_2 , NR^1R^2 , $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, OR^1 , CH_2OR^1 , CO_2R^3 , 和 CF_3 。

15. 根据权利要求1的化合物, 其选自:

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(联苯-3-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(2-吡啶基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(3-吡啶基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(4-吡啶基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(呋喃-2-基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(呋喃-3-基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(噻吩-2-基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(噻吩-3-基)苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(联苯-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(2-吡啶基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(3-吡啶基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(4-吡啶基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-2-基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-3-基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-2-基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-3-基)苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(2-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(3-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(4-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-2-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-3-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-2-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-3-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-苯基噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(2-吡啶基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(3-吡啶基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(4-吡啶基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-2-基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-3-基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-2-基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-3-基)噻吩-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-苯基呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(2-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(3-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(4-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-2-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-3-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-2-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-3-基)呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基噻吩-2-基)甲酮;

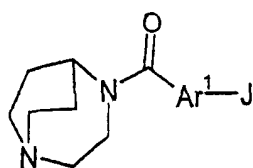
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-2-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-3-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-2-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-3-基)噻吩-2-基)甲酮。
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-苯基呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(2-吡啶基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(3-吡啶基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(4-吡啶基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-2-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-3-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-2-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-3-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-苯基噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(2-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(3-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(4-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-2-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-3-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-2-基)噻吩-2-基)甲酮; 或
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-3-基)噻吩-2-基)甲酮,
或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

16. 权利要求1-15任一项定义的化合物在制备用于治疗或预防精神病、智力损伤病症、其中活化 $\alpha 7$ 烟碱性受体时有益的人类疾病或状况、阿尔茨海默氏病、学习能力不足、认知能力不足、注意力不足、记忆缺失、路易小体痴呆、注意力不足引起的机能亢进病症、焦虑、精神分裂症、狂躁或狂躁性忧郁症、帕金森氏症、亨廷顿病、图雷特综合症、其中存在胆碱能突触损失的神经变性病症、时差反应、吸烟停止、包括由暴露于含烟碱产品时产生的烟碱成瘾、疼痛、溃疡性结肠炎或应激性肠病的药物方面的用途。

17. 一种药物组合物, 其包括权利要求 1-15 任一项定义的式 I 化合物, 和至少一种药理学可接受的赋形剂或稀释剂。

18. 制备如权利要求 1-15 任一项定义的式 I 化合物的方法, 其包括:

使式 VI 的化合物在有机金属催化剂和溶剂的存在下, 与式 VII 的有机金属化合物反应,

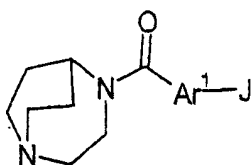


VI



其中, J 代表在环 Ar^1 取代的卤素或 OSO_2CF_3 取代基, 在这一位置上形成连接到环 Ar^2 上的键。

19. 式 VI 的化合物:



VI

其中:

Ar^1 是苯, 呋喃, 或噻吩环;

J 是卤素或 OSO_2CF_3 , 条件是当 Ar^1 是苯环时, J 可以仅代表处于碳酰胺基团间位或对位的卤素或 OSO_2CF_3 ; 或其对映异构体或药理学上可接受的盐。

20. 根据权利要求 19 的化合物, 其选自:

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-溴苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-溴苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-碘苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-碘苯基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-溴噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴噻吩-3-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮; 和
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮;
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

作为烟碱性乙酰胆碱激动剂的双芳基取代的二氮杂双环烷烃酰胺

技术领域

本发明涉及二氮杂双环烷烃酰胺或其药学上可接受的盐，其制备方法，含有它们的药物组合物和其治疗用途。本发明也涉及用作烟碱性乙酰胆碱受体(nAChRs)配体的化合物。

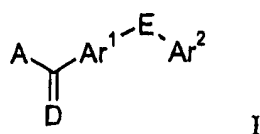
发明背景

在许多涉及到降低胆碱功能的病症如阿尔茨海默氏病、认知或注意力病症、焦虑、忧郁症、吸烟停止、神经保护、精神分裂症、痛觉丧失、图雷特综合症、和帕金森氏症的治疗中使用结合烟碱性乙酰胆碱受体的化合物已经有人讨论过，参见McDonald等人，(1995)，

“Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology” , 第5章, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 30卷, 41-50页, Academic Press Inc., San Diego, CA; 和Williams等人(1994), **“Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors”** , Drug News & Perspectives, 7卷, 205-223页。

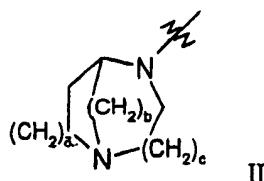
发明内容

我们已经发明了式I的化合物:



其中：

A是式II的部分:



D是氧或硫,

E是单键, 氧, 硫, 或 NR^3 ;

Ar^1 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar^1 是苯基;

Ar^2 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或

Ar^2 是苯基, 或

Ar^2 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的8-、9-或10-元稠合芳族碳环或稠合芳族杂环, 其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫, 或8-、9-或10-元稠合芳族碳环;

环 Ar^1 和 Ar^2 被0、1、2或3个取代基取代, 这些取代基选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{2-4} 炔基, CN , NO_2 , $\text{CF}_3\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, OR^2 , CH_2OR^2 , 或 CO_2R^3 ;

R^1 和 R^2 在各种情况下独立地选自氢, C_{1-4} 烷基, 芳基, 杂芳基, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$, CO_2R^3 或 SO_2R^3 , 或

R^1 和 R^2 结合在一起为 $-(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k-$, 其中G是氧, 硫, NR^3 , 或直键;

a, b和c各自是1或2;

j是2, 3或4,

k是0, 1或2; 和

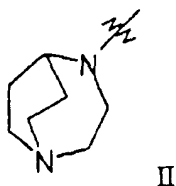
R^3 在各种情况下独立地选自氢, C_{1-4} 烷基, 芳基, 或杂芳基, 或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

本发明的一个实施方案包括其中D是氧的化合物。

本发明的另一个实施方案包括其中E是单键的化合物。

本发明的另一个实施方案包括其中E是氧或 NR^3 的化合物。

本发明一个特定的实施方案包括其中A是下式II的化合物:



II

或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

本发明特定的化合物是其中 Ar^1 是含有1或2个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环，其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫，或 Ar^1 是苯基的化合物。

本发明特别的化合物还有其中 Ar^1 是苯环、呋喃环或噻吩环的化合物。

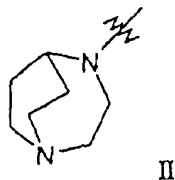
本发明特别的化合物还有其中 Ar^2 是含有1或2个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环，其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫，或 Ar^2 是苯基的化合物。

本发明特别的化合物还有其中 Ar^2 是苯环、呋喃环、噻吩环、或吡啶环的化合物。

本发明特别的化合物还有其中 $-\text{EAr}^2$ 和 Ar^1 上的 $\text{C}(=\text{D})\text{A}$ 部分相对于彼此处于1,3-位关系的化合物。

本发明特别的化合物还有其中 Ar^1 和 Ar^2 被0或1个选自如下所述的取代基取代的化合物，所述取代基为卤素， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 链烯基， C_{2-4} 炔基， CN ， NO_2 ， NR^1R^2 ， $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ， OR^2 ， CH_2OR^2 ， CO_2R^3 ，和 CF_3 。

本发明特定的化合物还有这样的化合物，其中A是下式II的部分：



D是氧，

E是单键；

Ar^1 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环，其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫，或

Ar^1 是苯基；

Ar^2 是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的5-或6-元芳族杂环，其中不超过一个的所述杂原子是氧或硫，或

Ar^2 是苯基，

或其非对映异构体、对映异构体或药学上可接受的盐。

本发明更特别的化合物是，其中 Ar^1 是苯环、呋喃环或噻吩环的那

些。

本发明特别的化合物还有，其具有相对于彼此处于1,3-位关系的- EAr^2 和- $\text{C}(=\text{O})\text{A}$ 基团，且其中 Ar^2 具有0或1个选自如下所述的取代基：卤素， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 链烯基， C_{2-4} 炔基， CN ， NO_2 ， NR^1R^2 ， $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ ， OR^1 ， CH_2OR^1 ， CO_2R^3 ，和 CF_3 。

本发明最特别的化合物包括：

- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(联苯-3-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(2-吡啶基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(3-吡啶基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(4-吡啶基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(呋喃-2-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(呋喃-3-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(噻吩-2-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-(噻吩-3-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(联苯-4-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(2-吡啶基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(3-吡啶基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(4-吡啶基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-2-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-3-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-2-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-3-基)苯基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(2-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(3-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(4-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-2-基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-3-基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-2-基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-3-基)呋喃-2-基)甲酮；
- (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基噻吩-3-基)甲酮；又名(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-苯基噻吩-4-基)甲酮；

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(2-吡啶基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(3-吡啶基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(4-吡啶基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-2-基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-2-基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-3-基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-3-基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-2-基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-2-基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-3-基)噻吩-3-基)甲酮; 又名
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-3-基)噻吩-4-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-苯基呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(2-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(3-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(4-吡啶基)呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-2-基)呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-3-基)呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-2-基)呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-3-基)呋喃-2-基)甲酮。

本发明的其他化合物是:

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(3-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(4-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-2-基)噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(呋喃-3-基)噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-2-基)噻吩-2-基)甲酮; 和

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-(噻吩-3-基)噻吩-2-基)甲酮。

本发明还有其他的化合物是:

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-苯基呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(2-吡啶基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(3-吡啶基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(4-吡啶基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-2-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(呋喃-3-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-2-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(2-(噻吩-3-基)呋喃-4-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-苯基噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(2-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(3-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(4-吡啶基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-2-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(呋喃-3-基)噻吩-2-基)甲酮;
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-2-基)噻吩-2-基)甲酮; 和
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-(噻吩-3-基)噻吩-2-基)甲酮。

本发明所有的实施方案和特定形式均包含所有的对映异构体, 非对映异构体, 和其药学上可接受的衍生物和化合物的盐。

本发明的化合物是潜在的烟碱性乙酰胆碱受体的配体。

药学上可接受的衍生物包括溶剂化物和盐。例如, 式I的化合物可以形成与酸, 如通用的药学上可接受的酸如马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、富马酸、水杨酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸和甲磺酸形成的酸加成盐。

本发明的化合物可用于治疗或预防其中活化 $\alpha 7$ 烟碱样受体时有益的人类疾病或状况, 以及用于治疗或预防精神病或智力损伤病症。这种状况、疾病或病症的实例是阿尔茨海默氏病, 学习能力不足, 认知能力不足, 注意力不足, 记忆丧失, 注意力不足引起的机能亢进病症, 焦虑, 精神分裂症, 狂躁或狂躁性忧郁症, 帕金森氏症, 亨廷顿病, 图雷特综合症, 其中存在胆碱功能突触损失的神经变性病症, 时差反应, 吸烟停止, 包括由暴露于含烟碱产品时产生的烟碱成瘾, 疼痛, 溃疡性结肠炎和应激性肠病。

除非另外指出, 这里使用的“C₁₋₄烷基”包括但是不局限于甲基,

其中D是氧、E是单键的式I化合物可以由其中J是处于环Ar¹上的卤素或OSO₂CF₃的式VI化合物(在此位置上形成连接到环Ar²上的键), 通过在适当的有机金属催化剂和溶剂的存在下, 与适当的式VII的有机金属化合物反应制备。适当的式VII化合物包括硼酸, 其中M是B(OH)₂, 和有机锡化合物, 其中M是适当的三烷基甲锡烷基, 例如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适当的有机金属催化剂包括钯(0)络合物, 例如四(三苯基膦)钯(0)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0)与适当的三芳基膦或三芳基胂配体如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯胂的组合。

适当的溶剂包括惰性醚溶剂如1,2-乙二醇二甲醚、四氢呋喃、或1,4-二氧六环, 或醇如乙醇, 或其混合物。如果式VII化合物是硼酸, 则优选除了其他试剂之外还存在适当的碱。适当的碱包括碳酸钠, 碳酸铯, 和氢氧化钡。反应在0-120℃的温度下进行, 优选60-120℃。

其中D是氧、E是单键的式I化合物也可以由式VIII的有机金属化合物通过与其中J是卤素或OSO₂CF₃的式IX化合物在适当的有机金属催化剂和溶剂的存在下反应来制备。适当的式VIII化合物包括硼酸, 其中M是B(OH)₂, 和有机锡化合物, 其中M是适当的三烷基甲锡烷基, 例如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。

适当的有机金属催化剂包括钯(0)络合物, 例如四(三苯基膦)钯(0)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0)与适当的三芳基膦或三芳基胂配体如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯胂的组合。

适当的溶剂包括惰性醚溶剂如1,2-乙二醇二甲醚、四氢呋喃、或1,4-二氧六环, 或醇如乙醇, 或其混合物。

如果式VIII化合物是硼酸, 则优选除了其他试剂之外还存在适当的碱。适当的碱包括碳酸钠, 碳酸铯, 和氢氧化钡。反应在0-120℃的温度下进行, 优选60-120℃。

其中D是氧、E是单键的式I化合物还可以由式X的化合物, 通过用适当的酰化方法与适当的式XI化合物(其中L是适当的离去基团)反应来制备。适当的离去基团L包括: OH, 卤素, O-烷基, O-芳基, OCO烷基, OCO芳基。适当的酰化方法包括, 在0-120℃, 在适当的溶剂中用式XI化合物处理式X化合物。对于反应的发生来说, 也可能需要存在碱, 或当Y=OH时, 存在偶合剂。用于所述反应的适当的碱包括: 4-(N,N-二甲氨基)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L=OH时，适当的偶合剂包括：碳二亚胺，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；磷鎓试剂，例如苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐；以及脲鎓试剂，如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。优选的偶合剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。适当的反应溶剂包括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。反应优选在0-50℃的温度下进行，最优选20-30℃。

其中D是硫、E是单键的式I化合物可以由其中D是氧、E是单键的式I化合物通过与适当的硫化物在适当的溶剂中反应制备。优选的硫化物是磷硫化物，特别是4-甲氧苯基-硫羰基磷化硫二聚物(“拉韦松试剂”)，和五硫化二磷。适当的反应溶剂包括芳香烃溶剂，例如甲苯或二甲苯。反应在0-200℃的温度下进行，优选50-180℃。

其中J是卤素的某些式VI化合物可以由其中J是氢的式VI化合物通过与适当的卤化剂在适当的溶剂中反应制得。适当的卤化剂包括溴。适当的溶剂包括乙酸。反应优选在0-50℃的温度下进行，最优选0-25℃。

其中J是OSO₂CF₃的式VI化合物可以由其中J是OH的式VI化合物通过与三氟甲烷磺酸酐或其他的三氟甲烷磺酰化剂在碱和适当溶剂的存在下反应而制备。适当的碱包括吡啶，和2,6-二叔丁基吡啶。反应优选在-78到120℃的温度下进行，最优选-78到0℃。

其中J是氢、卤素、OH、或OSO₂CF₃的式VI化合物可以通过使用适当的酰化方法，由式X化合物与适当的式XII化合物反应制备，在式XII中，L是适当的离去基团，J是氢、卤素、OH、或OSO₂CF₃。适当的离去基团L包括：OH，卤素，O-烷基，O-芳基，OCO烷基，OCO芳基。适当的酰化方法包括，在0-120℃，在适当的溶剂中用式XII化合物处理式X化合物。对于反应的发生来说，也可能需要存在碱，或当L=OH时，存在偶合剂。用于所述反应的适当的碱包括：4-(N,N-二甲氨基)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Y=OH时，适当的偶合剂包括：碳二亚胺，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；磷鎓试剂，例如苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧

三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐；以及脲鎓试剂，如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。优选的偶合剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。适当的反应溶剂包括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。反应优选在0-50℃的温度下进行，最优选20-30℃。

其中M是B(OH)₂的式VIII化合物可以通过本领域技术人员公知的方法，由其中J是氢、卤素、或OSO₂CF₃的式VI化合物制备。例如，其中J是氢或卤素的式VI化合物可以通过先转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物，随后与硼酸三甲酯反应并紧接着使所得硼酸酯水解而转化为其中M是B(OH)₂的式VIII化合物。反应在适当的惰性溶剂，比如四氢呋喃中进行。或者，其中J是卤素或OSO₂CF₃的式VI化合物可以通过与二(频哪醇合)二硼以及有机金属催化剂反应，随后使所得硼酸酯水解而转化为其中M是B(OH)₂的式VIII化合物。进行这种转化的典型的方法，参见，例如，Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol. 4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508.

其中M是三烷基甲锡烷基的式VIII化合物可以通过本领域技术人员公知的方法由其中J是氢、卤素、或OSO₂CF₃的式VI化合物制备。例如，其中J是氢或卤素的式VI化合物可以通过先转化为相应的芳基锂或芳基镁化合物，随后与适当的三烷基甲锡烷基卤化物反应而转化为其中M是三烷基甲锡烷基的式VIII化合物。反应在适当的惰性溶剂，比如四氢呋喃中进行。反应在-78到20℃的温度下进行，优选-78到0℃。或者，其中J是卤素或OSO₂CF₃的式VI化合物可以通过与适当的二(三烷基锡)反应而转化为其中M是三烷基甲锡烷基的式VIII化合物。反应在适当的有机金属催化剂如四(三苯基膦)存在下，在适当的惰性溶剂比如四氢呋喃中进行。反应温度为0℃-150℃，优选20℃-100℃。

其中M是B(OH)₂或三烷基甲锡烷基的式VIII化合物可以通过使用适当的酰化方法，由式X化合物与适当的式XIII化合物反应制备，在式XIII中，L是适当的离去基团，M是B(OH)₂或三烷基甲锡烷基。适当的离去基团L包括：OH，卤素，O-烷基，O-芳基，OCO烷基，OCO芳基。适当的酰化方法包括，在0-120℃，在适当的溶剂中用式XIII化合物处理式X化合物。对于反应的发生来说，也可能需要存在碱，或当L=OH时，存在偶合剂。用于所述反应的适当的碱包括：4-(N,N-二甲氨基)吡

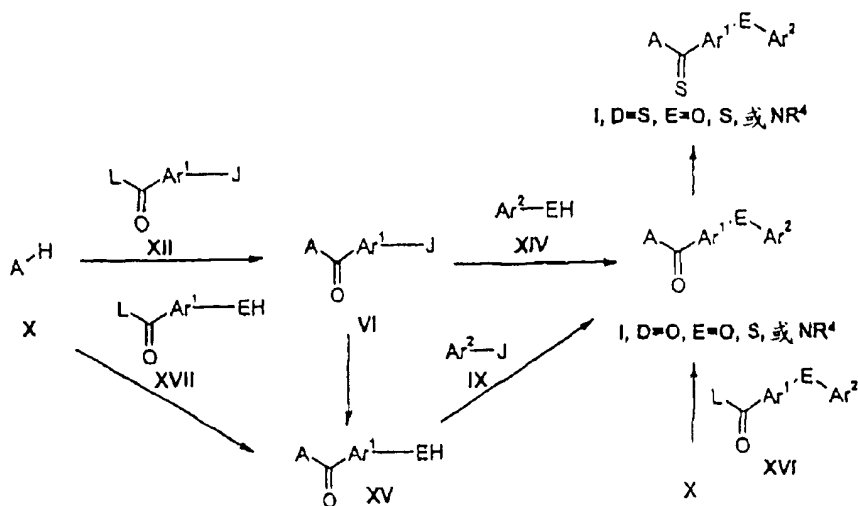
啉, 吡啉, 三乙胺, N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是N,N-二异丙基乙胺。当L=OH时, 适当的偶合剂包括: 碳二亚胺, 例如1,3-二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; 磷𨭻试剂, 例如苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷𨭻六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧三吡咯烷磷𨭻六氟磷酸盐; 以及脲𨭻试剂, 如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲𨭻四氟硼酸盐。优选的偶合剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲𨭻四氟硼酸盐。适当的反应溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 四氢呋喃, 或氯仿。优选的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺。反应优选在0-50℃的温度下进行, 最优选20-30℃。

式XI化合物可以由其中J是位于环Ar¹上的卤素或OSO₂CF₃取代基的式XII化合物(在此位置上形成连接到环Ar²上的键), 通过与适当的式VII的有机金属化合物在适当的有机金属催化剂和溶剂的存在下反应制备。适当的式VII化合物包括硼酸, 其中M是B(OH)₂, 和有机锡化合物, 其中M是适当的三烷基甲锡烷基, 例如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适当的有机金属催化剂包括钯(0)络合物, 例如四(三苯基膦)钯(0)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0)与适当的三芳基膦或三芳基胂配体如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯胂的组合。适当的溶剂包括惰性醚溶剂如1,2-乙二醇二甲醚、四氢呋喃、或1,4-二氧六环, 或醇如乙醇, 或其混合物。如果式VII化合物是硼酸, 则优选除了其他试剂之外还存在适当的碱。适当的碱包括碳酸钠, 碳酸铯, 和氢氧化钡。反应在0-120℃的温度下进行, 优选60-120℃。

式XI化合物也可以由式XIII的有机金属化合物通过与其中J是卤素或OSO₂CF₃的式IX化合物在适当的有机金属催化剂和溶剂的存在下反应来制备。适当的式VIII化合物包括硼酸, 其中M是B(OH)₂, 和有机锡化合物, 其中M是适当的三烷基甲锡烷基, 例如三甲基甲锡烷基或三正丁基甲锡烷基。适当的有机金属催化剂包括钯(0)络合物, 例如四(三苯基膦)钯(0)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0)与适当的三芳基膦或三芳基胂配体如三苯基膦、三(邻甲苯基)膦或三苯胂的组合。适当的溶剂包括惰性醚溶剂如1,2-乙二醇二甲醚、四氢呋喃、或1,4-二氧六环, 或醇如乙醇, 或其混合物。如果式VIII化合物是硼酸, 则优选除了其他试剂之外还存在适当的碱。适当的碱包括碳酸钠, 碳酸铯, 和氢氧化钡。反应在0-120℃的温度下进行, 优选60-120℃。

式VII化合物和式XIII化合物或者是市售的，或者可以通过本领域技术人员公知的方法制备。具体地讲，用于将芳基卤或杂芳基卤转化为芳基或杂芳基硼酸或芳基或杂芳基三烷基锡烷的方法对本领域技术人员来说是公知的，所提供的方法用于将其中J是卤素的式IX化合物转化为式VII化合物，和将其中J是卤素的式XII化合物转化为式XIII化合物。比如，通过先由芳基或杂芳基卤化物转化为芳基锂或芳基镁化合物，随后与硼酸三甲酯反应，或通过使芳基或杂芳基卤化物与二(频哪醇合)二硼及有机金属催化剂反应随后将所得的硼酸酯水解，可以合成硼酸(参见，例如，Organic Syntheses, 1963, Coll. Vol.4, 68; J. Org Chem. 1995, 60, 7508)。三烷基锡烷可以通过先把芳基或杂芳基卤化物转化为芳基锂或芳基镁化合物随后与适当的氯化三烷基锡反应，或通过使芳基或杂芳基卤化物与适当的二(三烷基锡)和有机金属催化剂反应而合成出来。

其中E是氧、硫、或 NR^3 的式I化合物可以根据流程2列出的方法制备。



流程2

其中D是氧、E是 NR^3 的式I化合物可以由其中J是处于环 Ar^1 上的卤素或 OSO_2CF_3 取代基的式VI化合物(在此位置上形成连接到氮上的键)，通过与适当的其中EH是 NHR^3 的式XIV的胺反应制备。反应可以通过在适当的强碱存在下在惰性溶剂中加热进行。适当的情性溶剂包

括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，烃溶剂如苯或甲苯，或酰胺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。适当的强碱包括碱金属醇盐或酰胺碱，例如叔丁氧基钠或叔丁氧基钾，二(三甲基甲硅烷)酰胺锂，或二异丙基酰胺锂。优选的强碱是叔丁氧基钠。反应可能需要，并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适当的有机金属催化剂包括钪(0)与适当的膦配体的络合物，优选三芳基膦配体，最优选二齿三芳基膦配体。优选的配体包括2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-二(二苯基膦)二茂铁。该催化剂可以通过使适当的钪(0)源，例如三(二亚苄基丙酮)二钪(0)，与膦配体组合合成，并且其可以预先形成或者通过在反应混合物中包括钪源和膦配体而原位形成。反应在0-150℃的温度下进行，优选60-120℃。

其中D是氧，E是R³的式I化合物也可以由其中J是处于环Ar²上的卤素或OSO₂CF₃取代基的式IX化合物(在此位置上形成连接到氮上的键)，通过与适当的其中EH是NHR³的式XV的胺反应制备。反应可以通过在适当的强碱存在下在惰性溶剂中加热进行。适当的惰性溶剂包括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，烃溶剂如苯或甲苯，或酰胺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。适当的强碱包括碱金属醇盐或酰胺碱，例如叔丁氧基钠或叔丁氧基钾，二(三甲基甲硅烷)酰胺锂，或二异丙基酰胺锂。优选的强碱是叔丁氧基钠。反应可能需要，并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适当的有机金属催化剂包括钪(0)与适当的膦配体的络合物，优选三芳基膦配体，最优选二齿三芳基膦配体。优选的配体包括2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-二(二苯基膦)二茂铁。该催化剂可以通过使适当的钪(0)源，例如三(二亚苄基丙酮)二钪(0)，与膦配体组合合成，并且其可以预先形成或者通过在反应混合物中包括钪源和膦配体而原位形成。反应在0-150℃的温度下进行，优选60-120℃。

其中D是氧，E是氧或硫的式I化合物可以由其中J是处于环Ar¹上的卤素或OSO₂CF₃取代基的式VI化合物(在此位置上形成连接到氧上的键)，通过与适当的其中EH是OH或SH的式XIV化合物反应制备。反应可以通过在适当的碱存在下在惰性溶剂中加热进行。反应可能需要，

并优选在催化剂的存在下进行。适当的惰性溶剂包括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，酰胺溶剂如二甲基甲酰胺，或N-甲基-2-吡咯烷酮，或碱性杂环芳香族溶剂如吡啶。优选的溶剂是吡啶。适当的碱包括碱金属醇盐，或碱金属碳酸盐，例如碳酸钾。适当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)。反应在0-150℃的温度下进行，优选100-150℃。

其中D是氧，E是氧或硫的式I化合物还可以由其中J是处于环Ar²上的卤素或OSO₂CF₃取代基的式IX化合物(在此位置上形成连接到氮上的键)，通过与适当的其中EH是OH或SH的式XV化合物反应制备。反应可以通过在适当的碱存在下在惰性溶剂中加热进行。反应可能需要，并优选在催化剂的存在下进行。适当的惰性溶剂包括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，酰胺溶剂如二甲基甲酰胺，或N-甲基-2-吡咯烷酮，或碱性杂环芳香族溶剂如吡啶。优选的溶剂是吡啶。适当的碱包括碱金属醇盐，或碱金属碳酸盐，例如碳酸钾。适当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)。反应在0-150℃的温度下进行，优选100-150℃。

其中D是氧，E是氧、硫、或NR³的式I化合物也可以通过使用适当的酰化方法，由式X化合物与适当的其中E是氧、硫、或NR³，L是适当的离去基团的式XVI化合物反应制备。适当的离去基团L包括：OH，卤素，O-烷基，O-芳基，OCO烷基，OCO芳基。适当的酰化方法包括，在0-120℃，在适当的溶剂中用式XI化合物处理式X化合物。对于反应的发生来说，也可能需要存在碱，或当Y=OH时，存在偶合剂。用于所述反应的适当的碱包括：4-(N,N-二甲氨基)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L=OH时，适当的偶合剂包括：碳二亚胺，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；磷鎓试剂，例如苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐；以及脲鎓试剂，如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。优选的偶合剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。适当的反应溶剂包括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。反应优选在0-50℃的温度下进行，最优选20-30℃。

其中EH是OH、SH、或 NHR^3 的式XV化合物可以通过使用适当的酰化方法，由式X化合物与适当的式XVII化合物反应制备，在式XVII中，L是适当的离去基团，EH是OH、SH、或 NHR^3 。适当的离去基团L包括：OH，卤素，O-烷基，O-芳基，OCO烷基，OCO芳基。适当的酰化方法包括，在0-120℃，在适当的溶剂中用式XVII化合物处理式X化合物。对于反应的发生来说，也可能需要存在碱，或当L=OH时，存在偶合剂。用于所述反应的适当的碱包括：4-(N,N-二甲氨基)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L=OH时，适当的偶合剂包括：碳二亚胺，例如1,3-二环己基碳二亚胺或1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；磷鎓试剂，例如苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐；以及脲鎓试剂，如O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。优选的偶合剂是O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐。适当的反应溶剂包括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。反应优选在0-50℃的温度下进行，最优选20-30℃。

其中E是 NR^3 ， R^3 是烷基的式I、XIV、XV、或XVII的化合物可以由其中 R^3 是氢的相应通式化合物通过适当的烷基化方法制备。典型的烷基化方法包括用适当的烷基卤或磺酸酯和碱如氢氧化钠，在适当的溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中进行处理，或使用适当的醛或酮和适当的还原剂一起，在酸性催化剂的存在下，在惰性溶剂中进行还原性烷基化。优选的方法是还原性烷基化。适当的还原剂包括硼氢化钠和氰基硼氢化钠。优选的还原剂是硼氢化钠。适当的惰性溶剂包括水，甲醇或乙醇。优选的溶剂是甲醇。适当的酸性催化剂包括乙酸或氯化锌。优选的酸性催化剂是乙酸。反应通常在0-100℃的温度下进行，优选20-65℃。

其中E是 NR^3 ， R^3 是芳基或杂芳基的式I、XIV、XV、或XVII化合物可以由其中 R^3 是氢的相应通式化合物通过与适当的芳族或杂芳基卤化物或三氟甲烷磺酸酯反应制备。反应可以通过在适当的强碱存在下在惰性溶剂中加热进行。适当的惰性溶剂包括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，烃溶剂如苯或甲苯，酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺，或N-甲基-2-吡咯烷酮。优选的

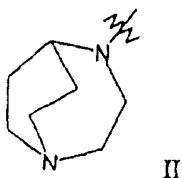
溶剂是四氢呋喃。适当的强碱包括碱金属醇盐或酰胺碱，例如叔丁氧基钠或叔丁氧基钾，二(三甲基甲硅烷)酰胺锂，或二异丙基酰胺锂。优选的强碱是叔丁氧基钠。反应可能需要，并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适当的有机金属催化剂包括钯(0)与适当的膦配体的络合物，优选三芳基膦配体，最优选二齿三芳基膦配体。优选的配体包括2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-二(二苯基膦)二茂铁。该催化剂可以通过使适当的钯(0)源，例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)，与膦配体组合合成，并且其可以预先形成或者通过在反应混合物中包括钯源和膦配体而原位形成。反应在0-150℃的温度下进行，优选60-120℃。

其中D是硫，E是氧或 NR^3 的式I化合物可以由其中D是氧、E是氧或 NR^3 的式I化合物通过与适当的硫化物在适当的溶剂中反应制备。优选的硫化物是磷硫化物，特别是4-甲氧苄基-硫羰基膦化硫二聚物(“拉韦松试剂”)，和五硫化二磷。适当的反应溶剂包括芳香烃溶剂，例如甲苯或二甲苯。反应在0-200℃的温度下进行，优选50-180℃。

其中D是氧，E是 NR^3 的式XVI化合物可以由其中J是处于环 Ar^1 上的卤素或 OSO_2CF_3 取代基的式XII化合物(在此位置上形成连接到氮上的键)，通过与适当的其中EH是 NHR^3 的式XIV的胺反应制备；或者，由其中EH是 NHR^3 的式XVII化合物通过与适当的其中J是处于环 Ar^2 上的卤素或 OSO_2CF_3 取代基的式IX化合物(在此位置上形成连接到氮上的键)反应制备。反应可以通过在适当的强碱存在下在惰性溶剂中加热进行。适当的惰性溶剂包括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，烃溶剂如苯或甲苯，或酰胺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。适当的强碱包括碱金属醇盐或酰胺碱，例如叔丁氧基钠或叔丁氧基钾，二(三甲基甲硅烷)酰胺锂，或二异丙基酰胺锂。优选的强碱是叔丁氧基钠。反应可能需要，并优选在有机金属催化剂的存在下进行。适当的有机金属催化剂包括钯(0)与适当的膦配体的络合物，优选三芳基膦配体，最优选二齿三芳基膦配体。优选的配体包括2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-二(二苯基膦)二茂铁。该催化剂可以通过使适当的钯(0)源，例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)，与膦配体组合合成，并且其可以预先形成或者通过在反应混合物中包括钯源和膦配体而原位形成。反应在0-150℃的温度下进行，优选60-120℃。

其中D是氧，E是氧或硫的式XVI化合物可以由其中J是处于环Ar¹上的卤素或OSO₂CF₃取代基的式XII化合物(在此位置上形成连接到氧或硫上的键)，通过与适当的其中EH是OH或SH的式XIV的胺反应制备；或者由其中EH是OH或SH的式XVII化合物通过与适当的其中J是处于环Ar²上的卤素或OSO₂CF₃取代基的式IX化合物(在此位置上形成连接到氧或硫上的键)反应制备。反应可以通过在适当的碱存在下在惰性溶剂中加热进行。反应可能需要，并优选在催化剂的存在下进行。适当的惰性溶剂包括醚溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-乙二醇二甲醚、或二(2-甲氧基乙基)醚，酰胺溶剂如N,N-二甲基甲酰胺，或N-甲基-2-吡咯烷酮，或碱性杂环芳香族溶剂如吡啶。优选的溶剂是吡啶。适当的碱包括碱金属醇盐，或碱金属碳酸盐，例如碳酸钾。适当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)。反应在0-150℃的温度下进行，优选100-150℃。

式IX、X、以及XII、XIV、和XVII的化合物或者是市售的，文献中已知的，或者可以通过本领域技术人员已知的方法制备。具体地讲，其中A是式II部分的式X化合物：



可以通过以下文献中描述的方法制备：J. Gen. Chem. USSR, 1964, 2222-2228, US 4,895,543, 或 EP 215650.

本领域技术人员将会理解，本发明化合物中某些任选的芳族取代基可以通过使用芳族取代反应、或用于改变现有取代基的官能团转化、或其组合引入。这种反应可以在上述方法之前或紧接着上述方法进行，并且包括在本发明中作为本发明方法的一部分。用于这一过程的试剂和反应条件在本领域中是已知的。可以使用的方法的特定实例包括，但是不局限于芳香环的亲电官能化，例如通过硝化、卤化、或酰化；将硝基转化为氨基，例如通过还原，如催化氢化；氨基或羟基的酰化、烷基化或磺酰化；通过转化为中间体重氮盐，随后进行重氮盐的亲核或游离基取代，用另一个官能团置换氨基；或者例如通过亲

核或有机金属催化取代反应将卤素置换为另一个官能团。

必要时，可以使用如Greene和Wuts的标准文本“有机合成中的保护基”第3版(1999)中所述的保护基保护羟基、氨基、或其他反应性基团。

上述反应，除非另有说明，通常在约1-约3个大气压的压力，优选在环境压力(约一个大气压)下进行。

除非另有说明，上述反应在惰性气氛中，优选在氮保护气氛下进行。

本发明的化合物和中间体可以通过标准方法从它们的反应混合物中分离出来。

可以提到的式I化合物的酸加成盐包括无机酸的盐，例如盐酸盐和氢溴酸盐；以及和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。

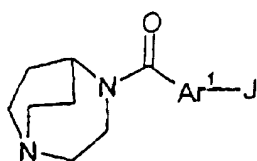
式I化合物的酸加成盐可以通过使游离碱或盐、对映异构体或其受保护的衍生物与一或多个当量的适当的酸反应得到。反应可以在盐不溶于其中的溶剂或介质中进行，或者在盐可溶于其中的溶剂中进行，例如，水，二氧六环，乙醇，四氢呋喃或乙醚，或者在溶剂的混合物中进行，这些溶剂可以真空除去或通过冷冻干燥除去。反应可以是复分解方法，或者可以在离子交换树脂上进行。

化合物以互变或对映异构形式存在，所有这些形式都包括在本发明的范围内。不同的光学异构体可以通过用通用的分级结晶或手性HPLC分离化合物的外消旋混合物分离出来。或者，单独的对映异构体可以通过使适当的光学活性原料在不会导致外消旋化的反应条件下反应制备。

中间体

本发明的另一方面涉及新型中间体。令人感兴趣的中间体是流程I中式VI的化合物。这些中间体可用于合成式I的化合物，但是它们的用途并不仅限于合成这种化合物。

因此，还提供式VI的化合物：



VI

其中:

Ar^1 是苯, 呋喃, 或噻吩环;

J是卤素或 OSO_2CF_3 , 条件是当 Ar^1 是苯环时, J可以仅代表处于酰胺基团间位或对位的卤素或 OSO_2CF_3 ; 或其对映异构体或药学上可接受的盐。

本发明这一方面特定的化合物包括:

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-溴苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-溴苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(3-碘苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-碘苯基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(4-溴噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴噻吩-2-基)甲酮;

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮;

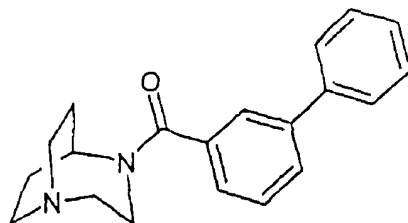
(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮; 和

(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-溴呋喃-2-基)甲酮;

或其对映异构体或药学上可接受的盐。

中间体化合物可以以对映异构形式存在并且可以纯的对映异构体、外消旋体或混合物形式使用。

实施例1: (联苯-3-基)(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮

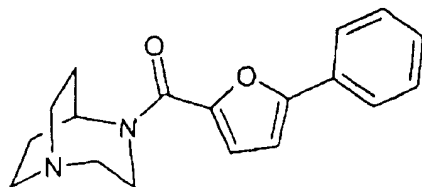


在环境温度下, 将联苯-3-羧酸(52mg, 0.25mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(50mg, 0.25mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(34mg, 0.25mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(81mg, 0.25mL)和二异丙基乙胺(0.17mL, 125mg, 1.0mmol)在无水N,N-

二甲基甲酰胺(2mL)中搅拌20小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取(2x)。合并乙酸乙酯层并用水洗涤(2x)。用氮气流吹除溶剂,得到(联苯-3-基)(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮(62mg, 77%),黄色油状物。

MS (APCI+) 313 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76-7.61 (4H, m), 7.56-7.33 (5H, m), 4.61-4.53 (1H, m), 3.90-3.73 (1H, m), 3.52-3.43 (1H, m), 3.01-2.78 (6H, m), 2.11-1.59 (4H, m).

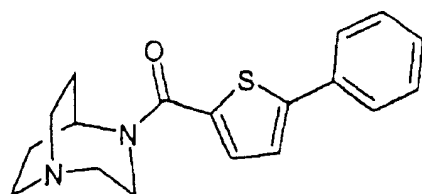
实施例2: (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基呋喃-2-基)甲酮



在环境温度下,将5-苯基呋喃-2-羧酸(49mg, 0.25mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(50mg, 0.25mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(34mg, 0.25mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(81mg, 0.25mmol)和二异丙基乙胺(0.17mL, 125mg, 1.0mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中搅拌20小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取(2x)。合并乙酸乙酯层并用水洗涤(2x)。用氮气流吹除溶剂,得到(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基呋喃-2-基)甲酮(26mg, 34%),黄色油状物。

MS (APCI+) 297 [M+1]⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.70 (2H, m), 7.52-7.41 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 7.12-7.01 (2H, m), 4.59-4.45 (1H, m), 4.01-3.68 (2H, m), 3.04-2.81 (6H, m), 2.09-1.60 (4H, m).

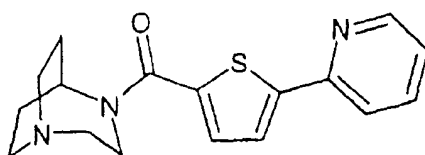
实施例3: (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基噻吩-2-基)甲酮



在环境温度下, 将5-苯基噻吩-2-羧酸(103mg, 0.50mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(100mg, 0.50mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(68mg, 0.50mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(161mg, 0.50mmol)和二异丙基乙胺(0.35mL, 250mg, 2.0mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中搅拌20小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取(2x)。合并乙酸乙酯层并用水洗涤(2x)。用氮气流吹除溶剂, 得到(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-苯基噻吩-2-基)甲酮(122mg, 78%), 黄色油状物。

MS (APCI+) 313 [M+1]⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.66 (2H, m), 7.53-7.32 (5H, m), 4.53-4.39 (1H, m), 3.89-3.72 (2H, m), 3.01-2.83 (6H, m), 2.06-1.85 (2H, m), 1.82-1.64 (2H, m).

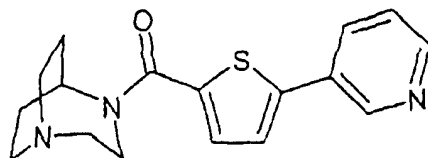
实施例4: (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)甲酮



在环境温度下, 将5-(2-吡啶基)噻吩-2-羧酸(42mg, 0.25mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(50mg, 0.25mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(34mg, 0.25mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(81mg, 0.25mmol)和二异丙基乙胺(0.17mL, 125mg, 1.0mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中搅拌24小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用1N NaOH(1x)、水(4x)、盐水(1x)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤后, 真空除去溶剂, 得到41mg产物。用100% EtOAc到90:10的EtOAc:7N NH₃/MeOH对反应混合物进行层析, 得到(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)甲酮(40mg, 51%), 无色油状物。

MS (APCI+) 314 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (1H, d), 7.77-7.65 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.21-7.17 (1H, m), 4.68 (1H, s), 3.90 (2H, t), 3.16-2.98 (6H, m), 2.10-2.04 (2H, m), 1.91 (1H, s), 1.86-1.75 (2H, m).

实施例5: (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)甲酮

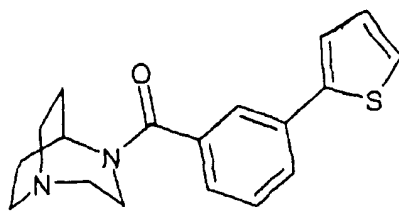


在环境温度下, 将5-溴噻吩-2-羧酸(104mg, 0.502mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(100mg, 0.502mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(68mg, 0.502mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(161mg, 0.502mmol)和二异丙基乙胺(0.350mL, 260mg, 2.01mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中搅拌24小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用1N NaOH(1x)、水(4x)、盐水(1x)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤后, 真空除去溶剂, 得到(5-溴-噻吩-2-基)(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮(123mg, 78%)。该产物不经纯化直接取来用于下一反应。

在圆锥形微波容器中加入(5-溴-噻吩-2-基)-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-甲酮(123mg, 0.390mmol), 3-吡啶硼酸(58mg, 0.468mmol), 二氯二(三苯基膦)-钼(II)(2.7mg, 0.0039mmol), 碳酸铯(152mg, 0.468mmol), 和7:3:2的DME/H₂O/EtOH(2.5mL)。反应在160℃下, 在Smith合成器中运行150秒。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc洗涤(3x)。合并的乙酸乙酯层用H₂O洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到62mg产物。用100% EtOAc到90:10的EtOAc:7N NH₃/MeOH对混合物进行层析, 得到(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)(5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)甲酮(28mg, 23%), 白色固体。

MS (APCI+) 314 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (1H, d), 8.49 (1H, dd), 8.05-7.78 (1H, m), 7.28-7.21 (3H, m), 4.58 (1H, s), 3.85-3.76 (2H, m), 3.09-2.91 (6H, m), 2.03-2.01 (2H, m), 1.80-1.69 (2H, m).

实施例6: (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-(3-噻吩-2-基-苯基)甲酮

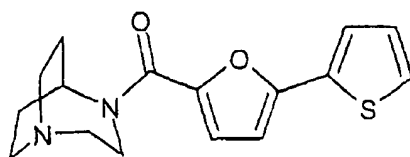


在环境温度下, 将3-溴苯甲酸(101mg, 0.502mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(100mg, 0.502mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(68mg, 0.502mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(161mg, 0.502mmol)和二异丙基乙胺(0.350mL, 260mg, 2.01mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中搅拌24小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用1N NaOH(1x)、水(4x)、盐水(1x)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤后, 真空除去溶剂, 得到(3-溴苯基)-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-甲酮(108mg, 70%)。该产物不经纯化直接取来用于下一反应。

在圆锥形微波容器中加入(3-溴苯基)-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-甲酮(108mg, 0.349mmol), 2-噻吩硼酸(54mg, 0.419mmol), 二氯二(三苯基膦)-钯(II)(2.4mg, 0.00349mmol), 碳酸铯(137mg, 0.419mmol), 和7:3:2的DME/H₂O/EtOH(2.5mL)。反应在160℃下, 在Smith合成器中运行150秒。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc洗涤(3x)。合并的乙酸乙酯层用H₂O洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到98mg产物。混合物经过Gilson反相HPLC, 得到(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-(3-噻吩-2-基苯基)-甲酮(90mg, 83%), 无色油状物。

MS (APCI+) 313 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.04 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.35-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 5.05 (1H, s), 3.93 (2H, s), 3.55-3.52 (6H, m), 2.39 (2H, s), 2.20 (2H, s).

实施例7: (1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-(3-噻吩-2-基-咪喃-2-基)甲酮

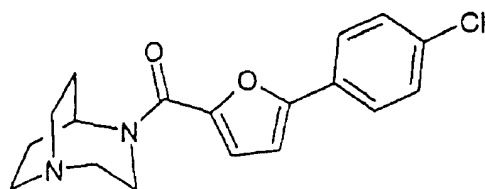


在环境温度下, 将5-溴-2-呋喃甲酸(96mg, 0.502mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(100mg, 0.502mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(68mg, 0.502mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(161mg, 0.502mmol)和二异丙基乙胺(0.350mL, 260mg, 2.01mmol)在无水的N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中搅拌24小时。把反应混合物倾入到1N氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用1N NaOH(1x)、水(4x)、盐水(1x)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤后, 真空除去溶剂, 得到(5-溴-呋喃-2-基)-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-甲酮(84mg, 56%)。该产物不经纯化直接取来用于下一反应。

在圆锥形微波容器中加入(5-溴-呋喃-2-基)-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-甲酮(84mg, 0.281mmol), 2-噻吩硼酸(43mg, 0.337mmol), 二氯二(三苯基膦)-钨(II)(2.0mg, 0.00281mmol), 碳酸铯(110mg, 0.337mmol), 和7:3:2的DME/H₂O/EtOH(2.5mL)。反应在160℃下, 在Smith合成器中运行150秒。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc洗涤(3x)。合并的乙酸乙酯层用H₂O洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到70mg产物。混合物经过Gilson反相HPLC, 得到(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)-(5-噻吩-2-基-呋喃-2-基)-甲酮(33mg, 39%), 无色油状物, TFA盐。

MS (APCI+) 303 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.55 (1H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 6.54 (1H, s), 5.03-5.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 3.69-3.47 (6H, m), 2.46 (2H, s), 2.29-2.26 (2H, m).

实施例8: [5-(4-氯苯基)呋喃-2-基](1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮



在环境温度下, 将5-(4-氯苯基)呋喃-2-羧酸(56mg, 0.25mmol), 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷二盐酸盐(50mg, 0.25mmol), 1-羟基苯并三唑水

合物(34mg, 0.25mmol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(81mg, 0.25mmol)和二异丙基乙胺(0.17mL, 125mg, 1.0mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中搅拌42小时。把反应混合物倾入到1N 氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用1N NaOH(1x)、水(4x)、盐水(1x)洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。真空除去溶剂, 得到[5-(4-氯苯基)咪唑-2-基](1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬-4-基)甲酮(76mg, 92%)。米色半固体。

[M+1]⁺: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.74 (2H, d), 7.58-7.49 (2H, d), 7.18-7.11 (1H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 4.55-4.46 (1H, m), 3.97-3.68 (2H, m), 3.04-2.84 (6H, m), 2.09-1.89 (2H, m), 1.89-1.61 (2H, m).

药物组合物

本发明的另一方面, 涉及一种用于在哺乳动物, 优选人中治疗或防止由烟碱性乙酰胆碱受体神经传递功能障碍产生的以下例示的状况或病症的药物组合物, 其包括可有效治疗或预防这种病症或状况的式I化合物, 其对映异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的惰性载体。

对于上述用途来说, 给药剂量毫无疑问将随使用的化合物、给药形式和希望的治疗而变化。但是, 一般说来, 当给以本发明的化合物时, 日剂量为约0.1毫克-约20mg每公斤动物体重, 优选每天分成1-4个剂量, 或者以持续释放的形式给药可以得到令人满意的结果。对于男性来说, 总的日剂量在5毫克-1,400毫克范围之内, 更优选10毫克-100毫克, 适合于口服的单元剂型包括2毫克-1,400毫克的化合物, 其与固体或液体药物载体或稀释剂混合。

式I的化合物, 其对映异构体, 和其药学上可接受的盐, 可以单独使用或以适当的用于肠内或肠胃外投药的药用制剂形式使用。根据本发明的再一方面, 提供一种药物组合物, 其优选包括低于80重量%, 更优选低于50重量%的本发明的化合物, 该化合物与药学上可接受的惰性稀释剂或载体混合。

稀释剂和载体的实例是:

- 用于片剂和糖衣丸: 乳糖, 淀粉, 滑石, 硬脂酸;
- 胶囊: 酒石酸或乳糖;

- 用于可注射溶液：水，醇，甘油，植物油；
- 用于栓剂：天然或硬化的油或蜡。

还提供一种用于制备这种药物组合物的方法，其包括将各成分混合起来。

本发明的一个方面是，本发明的化合物、其对映异构体或其药学上可接受的盐在制造用于治疗或预防下文提到的疾病或状况中的一种的药物方面的用途，和治疗或预防上述疾病或状况中的一种的方法，其包括给以患者治疗有效量的本发明的化合物，或其对映异构体或其药学上可接受的盐。

本发明的化合物是烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂。虽然不局限于理论，但相信， $\alpha 7$ nAChR(烟碱性乙酰胆碱受体)亚型激动剂应该可用于治疗或预防精神病病症和智力损伤病症，并且优于是或者也是 $\alpha 4$ nAChR亚型激动剂的化合物。因此，优选对 $\alpha 7$ nAChR亚型有选择性的化合物。本发明化合物的用途被认为，可作为药物，特别是用于治疗或预防精神病病症和智力损伤病症的药物。精神病病症的实例包括精神分裂症，狂躁症、狂躁性忧郁症，和焦虑。智力损伤病症的实例包括阿尔茨海默氏病，学习能力短缺，认知能力不足，注意力不足，记忆缺失，以及注意力不足引起的机能亢进病症。本发明的化合物也可作为镇痛药用于治疗疼痛(包括慢性疼痛)，治疗或预防帕金森氏症，亨廷顿病，图雷特综合症，以及存在胆碱功能突触损失的神经变性病症。所述化合物可以进一步用于治疗或预防时差反应，用于诱发吸烟停止，和用于治疗或预防烟碱成瘾(包括由暴露于含烟碱产品而产生的成瘾)。

我们也相信，本发明的化合物可用于治疗和预防溃疡性结肠炎。

药理学

本发明化合物的药理学活性可以用下文所示的试验测定：

试验A - 在 $\alpha 7$ nAChR亚型上的亲合性试验

125 I- α -银环蛇毒素(BTX)与大鼠塔兰氏筋膜的结合

在20体积冷的均化缓冲剂(HB：组分浓度(mM)：三(羟甲基)氨基甲烷：50； $MgCl_2$ ：1；NaCl：120；KCl：5；pH：7.4)将大鼠塔兰氏筋膜均化。将组织均浆在1000xg下离心5分钟，保存上层清液并对团粒进行再萃取。将合并的上层清液在12000xg下离心20分钟，洗涤，并再悬

浮在HB中。将膜(30-80微克)在21℃下用5nM [125 I] α -BTX、1毫克/毫升BSA(牛血清清蛋白)、试验药物、和或者2mM CaCl_2 或者0.5mM EGTA[乙二醇-二(β -氨基乙基醚)]培养2小时,然后过滤,并用布朗代尔细胞收集器在Whatman玻璃纤维滤纸(厚度为C)上洗涤4次。用处于水中的1%的(BSA/0.01%PEI(聚乙烯亚胺))对过滤器预处理3小时对过滤器空白是很关键的(每分钟总计数0.07%)。非特异性结合由100 μ M(-)-烟碱描述,特异性结合通常是75%。

试验B - 对于 $\alpha 4$ nAChR亚型的亲合性试验

[3 H]-(-)-烟碱结合

使用从Martino-Barrows和Kellar方法(Mol Phann(1987)31: 169-174)改性的方法,如[125 I] α -BTX结合试验中那样,将大鼠脑(皮层和塔兰氏筋膜)在12,000xg下离心20分钟,洗涤两次,然后再悬浮在含有100 μ M氟磷酸二异丙基酯的HB中。在4℃下20分钟之后,将膜(大约0.5毫克)在4℃下,用3nM [3 H]-(-)-烟碱、试验药物、1 μ M阿托品、和或者2mM CaCl_2 或者0.5mM EGTA培养1小时,然后使用布朗代尔细胞收集器在Whatman玻璃纤维滤纸(厚度为C)(用0.5%PEI预处理1小时)上过滤。非特异性结合通过100 μ M碳酸胆碱描述,特异性结合通常是84%。

用于试验A和B的结合数据分析

使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)计算 IC_{50} 值和假Hill系数(n_H)。使用非线性回归程序ENZFITTER(Leatherbarrow, R. J. (1987)),将饱和曲线嵌合到一位点模型上,得到 K_D 值,对于 ^{125}I - α -BTX和[3 H]-(-)-烟碱配体来说,分别为1.67和1.70nM。使用通用的Cheng-Prusoff公式估算 K_i 值:

$$K_i = [\text{IC}_{50}] / ((2 + ([\text{配体}] / [K_D])^n)^{1/n} - 1)$$

其中,当 $n_H < 1.5$ 时,使用 $n=1$ 的值,当 $n_H \geq 1.5$ 时,使用 $n=2$ 的值。样品一式三份进行试验,并通常是 $\pm 5\%$ 。使用6或以上的药物浓度测定 K_i 值。本发明的化合物,在试验A或者试验B中,其结合亲合性(K_i)均低于10 μ M,这表明,它们应该具有有用的治疗活性。

本发明化合物有下列好处,即它们毒性小,更有效,作用时间较

长，具有广谱的活性，更有潜力，副作用较小，更容易被吸收，或者具有其他有用的药理学性能。