

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580018065.8

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1964968A

[22] 申请日 2005.6.17

[21] 申请号 200580018065.8

[30] 优先权

[32] 2004.6.18 [33] US [31] 60/581,020

[86] 国际申请 PCT/EP2005/006566 2005.6.17

[87] 国际公布 WO2005/123732 英 2005.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.4

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 D·费尔巴哈 W·米勒

B·L·罗伊 T·J·特罗克斯勒

K·胡尔特 M·弗雷德里克森

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

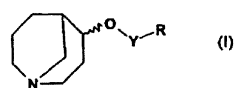
权利要求书 3 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

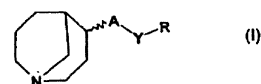
1-氮杂-二环 [3.3.1] 壬烷

[57] 摘要

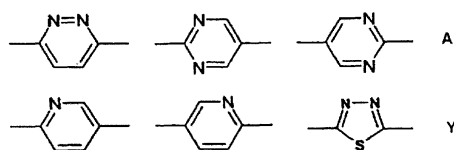
本发明涉及式(I)的1-氮杂-二环烷基衍生物,其中取代基如说明书中所定义,本发明还涉及这些化合物的制备方法、它们作为药物的用途以及包含它们的药物组合物。游离碱或酸加成盐形式的式(I),其中A代表O或N(R¹);Y代表下式中的基团,即其中左键与A基团连接并且右键与R基团连接;R代表取代的或未取代的C₅-C₁₀芳基、取代的或未取代的杂-C₅-C₁₀芳基、基团N(R¹)(R⁴)或基团N(R²)(CHR³R⁴);R¹代表氢、C₁-C₄烷基或CF₃;R²代表氢、C₁-C₄烷基或CF₃;R³代表氢、C₁-C₄烷基或CF₃;R⁴代表取代的或未取代的C₅-C₁₀芳基或取代的或未取代的C₅-C₁₀杂芳基。



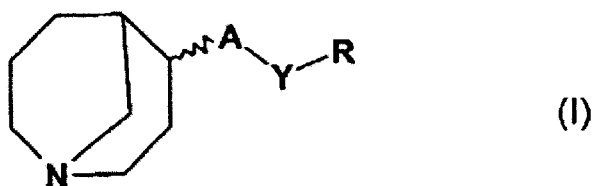
(I)



(II)



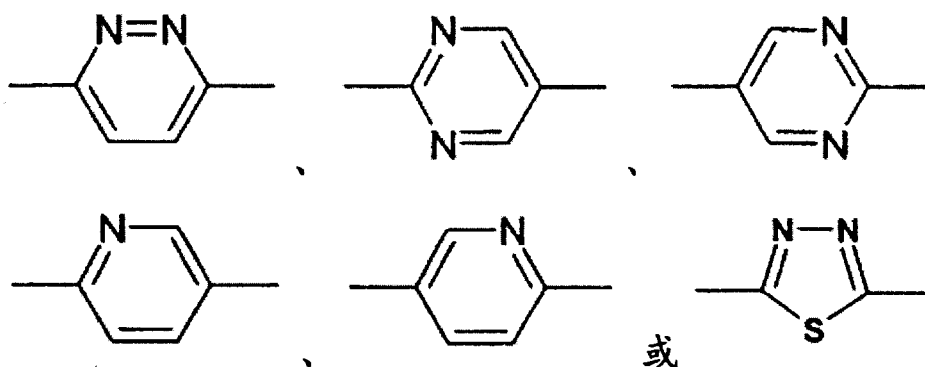
1. 游离碱或酸加成盐形式的式 I 化合物



其中

A 代表 O 或 N(R¹);

Y 代表下式中的基团



其中左键与 A 基团连接并且右键与 R 基团连接;

R 代表取代的或未取代的 C₅-C₁₀ 芳基、取代的或未取代的杂-C₅-C₁₀ 芳基、基团 N(R¹)(R⁴)或基团 N(R²)(CHR³R⁴);

R¹ 代表氢、C₁-C₄ 烷基或 CF₃;

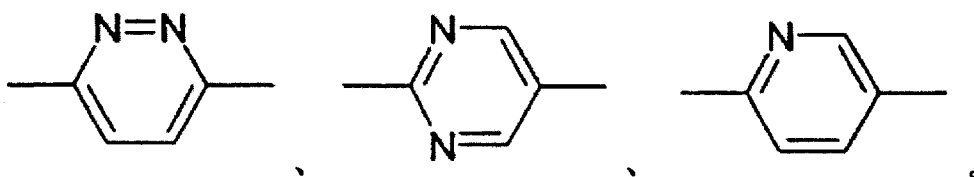
R² 代表氢、C₁-C₄ 烷基或 CF₃;

R³ 代表氢、C₁-C₄ 烷基或 CF₃;

R⁴ 代表取代的或未取代的 C₅-C₁₀ 芳基或取代的或未取代的 C₅-C₁₀ 杂芳基。

2. 根据权利要求 1 中所述的式 I 化合物, 其中 A 代表氧。

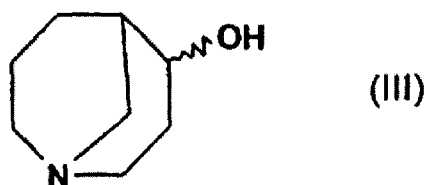
3. 根据权利要求 1 中所述的式 I 化合物, 其中 Y 代表以下基团之一



4. 制备如权利要求 1 中定义的式 I 化合物或其盐的方法，该方法包括以下步骤，将式 II 化合物



其中 Y 和 R 如权利要求 1 中定义的并且 Z 是离去基团，与式 III 化合物反应



并且回收由此获得的游离碱或酸加成盐形式的式 I 化合物。

5. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物，其用作药物。

6. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物，其用于预防或治疗精神病和神经变性障碍。

7. 药物组合物，该药物组合物包括权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物以及药用载体或稀释剂。

8. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物作为预防和治疗精神病和神经变性障碍的药物的用途。

9. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物在制备预防和治疗精神病和神经变性障碍的药物中的用途。

10. 在需要该治疗的个体中预防和治疗精神病和神经变性障碍的方法，该方法包括给所述个体施用治疗有效量的权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物。

11. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物，其用于治疗或预防 $\alpha 7$ nAChR 活化作用起作用或涉及 $\alpha 7$ 受体活化作用的疾病或症状。

12. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物作为治疗或预防 $\alpha 7$ nAChR 活化作用起作用或涉及 $\alpha 7$ 受体活化作用的疾病或症状的药物的用途。

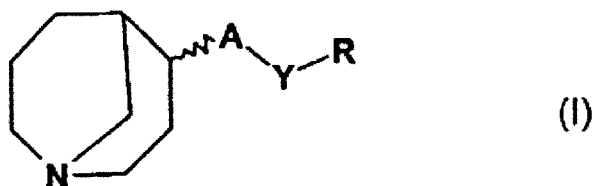
13. 在需要该治疗的个体中治疗或预防 $\alpha 7$ nAChR 活化作用起作用或涉及 $\alpha 7$ 受体活化作用的疾病或症状的方法, 该方法包括给所述个体施用治疗有效量的权利要求 1 至 3 中任意一项所述的游离碱或可药用酸加成盐形式的化合物。

14. 根据权利要求 2 中所述的方法获得的产品, 其特征在于(-)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-醇用作原料。

1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷

本发明涉及新的 1-氮杂-二环烷基衍生物、它们的制备方法、它们作为药物的用途以及包含它们的药物组合物。

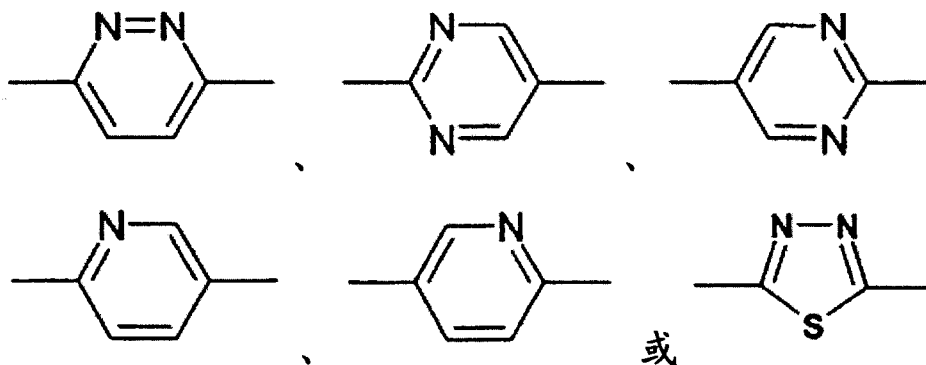
更特别地讲, 本发明一方面提供了游离碱或酸加成盐形式的式 I 化合物



其中

A 代表 O 或 N(R¹);

Y 代表下式中的基团



其中左键与 A 基团连接并且右键与 R 基团连接;

R 代表取代的或未取代的 C₅-C₁₀ 芳基、取代的或未取代的杂-C₅-C₁₀ 芳基、基团 N(R¹)(R⁴)或基团 N(R²)(CHR³R⁴);

R¹ 代表氢、C₁-C₄ 烷基或 CF₃;

R² 代表氢、C₁-C₄ 烷基或 CF₃;

R³ 代表氢、C₁-C₄ 烷基或 CF₃;

R⁴ 代表取代的或未取代的 C₅-C₁₀ 芳基或取代的或未取代的 C₅-C₁₀ 杂芳基。

除非另有说明，上下文中使用的通用术语优选地在本公开的上下文中具有如下含义：

本文中使用的术语“未取代的或取代的”是指各个基团可以被一个和多个、优选为不超过3个、特别是一个或两个取代基取代。所述取代基优选选自氨基、C₁-C₄烷基氨基、二(C₁-C₄烷基)-氨基、C₃-C₅环烷基氨基、二(C₃-C₅)环烷基氨基、N-C₁-C₄烷基-N-C₃-C₅环烷基氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₄-C₆环烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₅环烷氧基、C₁-C₄烷氧基 C₁-C₄烷氧基、二(C₁-C₄烷基)-氨基 C₁-C₄烷氧基、氨基甲酰基、N-C₁-C₄烷基-氨基甲酰基、N,N-二(C₁-C₄烷基)-氨基甲酰基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₄烷酰基、C₁-C₄烷酰氧基、苯甲酰基、脞基、胍基、脲基、巯基、C₁-C₄烷硫基、吡啶基、苯基、苯氧基、C₁-C₄烷氧基苯基、苯硫基、苯基-C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基磺酰基、苯基磺酰基、C₁-C₄烷基苯基磺酰基、C₁-C₄链烯基、C₁-C₄烷酰基、在环上相邻的C原子键合的C₁-C₄亚烷二氧基以及被卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₄烷酰基或C₁-C₄烷酰氧基取代的C₁-C₄烷基。

术语“C₅-C₁₀芳基”、“C₅-C₁₀杂芳基”被理解为在每个实例中未取代或被以上提供的取代基取代的芳香族残基，优选为在每个实例中未取代或被一个或多个选自卤素、CN或烷基的取代基取代，该烷基可以是未取代的或被卤素取代，例如三氟甲基；或C₁-C₄烷氧基，或是与例如苯并[1,3]间二氧杂环戊烯或2,3-二氢苯并[1,4]二噁烯和/或另外的杂环基的环稠合。C₅-C₁₀杂芳基是其中一个或多个碳原子被杂原子代替的芳香族杂环体系。优选的是包含一个、两个或三个杂原子的5-9元环体系。上述的C₅-C₁₀芳基或C₅-C₁₀杂芳基残基的实例包括苯基、萘基、异苯并呋喃基、噻吩基、吡啶基。

术语“烷基”代表直链或支链烷基，优选为代表直链或支链C₁₋₇烷基、特别优选为代表直链或支链C₁₋₄烷基；例如甲基、乙基、正或异丙基、正、异、仲或叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基，特别优选为甲基、乙基、正丙基和异丙基。

“烷氧基”、“烷氧基烷基”、“烷氧基羰基”和“卤烷基”各自的

烷基部分应该与上述的“烷基”定义具有相同的含义。烷氧基特别是 C_1 - C_4 烷氧基，特别是甲氧基、乙氧基或正丙氧基。

“杂原子”是除了碳和氢以外的原子，优选为氮(N)、氧(O)或硫(S)。

“卤素”代表氟、氯、溴或碘，优选为代表氟、氯或溴并且特别优选为代表氯。

由于式 I 化合物及其盐中存在不对称碳原子，所以该化合物可以以旋光体或旋光异构体混合物的形式存在，例如以外消旋混合物的形式。所有的旋光异构体和包括外消旋混合物的旋光异构体混合物均是本发明的部分。

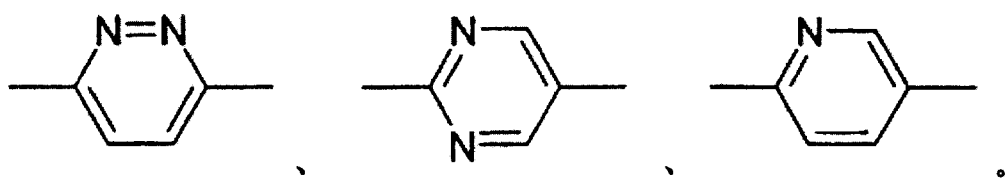
鉴于游离形式的新化合物和盐(该盐包括可以例如在纯化或鉴别新化合物中用作中间体的那些盐)形式的该化合物的紧密关系，上下文提及的任何游离化合物如果适当并且有利时应被理解为也指相应的盐。

应用化合物、盐等的复数形式时，其也指单数的化合物、盐等。

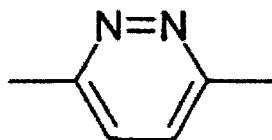
式(I)以及相应的中间体化合物中存在的优选的取代基、优选的数值范围或优选的基团范围定义如下。这些取代基、优选的数值范围或优选的基团范围独立地、共同地或以任何组合或亚组合优选为：

X 优选为代表氧。

Y 优选为代表以下基团之一：



Y 特别优选为代表以下基团：



R 优选为代表 C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素； NO_2 ；CN；未取代或被卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基；未取代或被卤素、 C_1 - C_4 烷基 $C(O)NH$ 、 C_1 - C_4 烷基磺酰基取代的 C_1 - C_4 烷基。

R 优选为代表杂- C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，

该取代基选自卤素、 C_1 - C_2 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基。

R 优选为代表 $N(R^1)(R^5)$ 或 $N(R^2)(CHR^3R^4)$ 。

R 特别优选为代表苯基或取代的苯基，该取代基选自氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、乙酰胺基、甲基磺酰基。

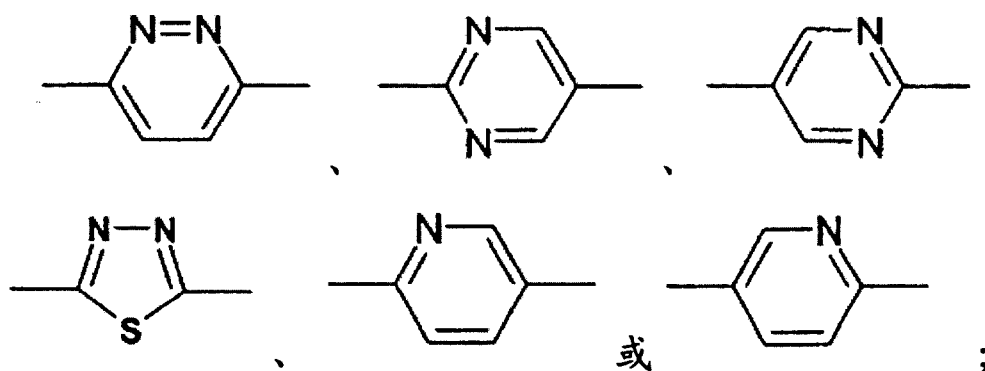
R 特别优选为代表未取代或取代的杂- C_5 - C_{10} 芳基，该杂- C_5 - C_{10} 芳基选自咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1-异苯并呋喃基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[1,4]-二噁烯基、苯并[1,2,5]噁二唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、喹啉基、异喹啉基；所述取代基选自氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、乙酰胺基。

R^1 、 R^2 和 R^3 优选为独立地代表 H、甲基或 CF_3 。

R^4 优选为代表 C_5 - C_{10} 芳基或杂- C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基。

另一方面，式 I 化合物是优选的，其中

Y 是下式中的基团



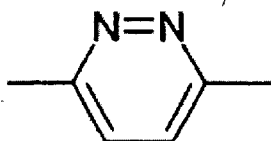
R 是 C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基；杂- C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基； $N(R^1)(R^4)$ 或 $N(R^2)(CHR^3R^4)$ ；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是 H、 C_1 - C_4 烷基或 CF_3 ；并且

R^4 是 C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基；或杂- C_5 - C_{10} 芳基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基。

另一方面，式 I 化合物是优选的，其中

Y 是下式基团



并且

R 是苯基，其未取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或未取代或被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基。

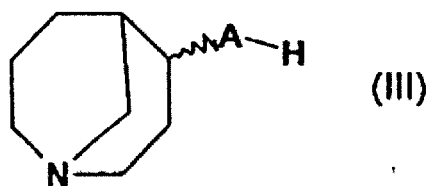
另一方面，式 I 化合物是优选的，其中式(III)的原料是(-)醇。

本发明特别优选的化合物是实施例的化合物。

另一方面，本发明也提供了制备式 I 化合物的方法，该方法包括以下步骤，将式 II 化合物



其中 Y 和 R 如上述式 I 化合物中定义的并且 Z 是离去基团，例如 F、Cl、Br、I 或 OSO_2CF_3 ，与式 III 化合物反应



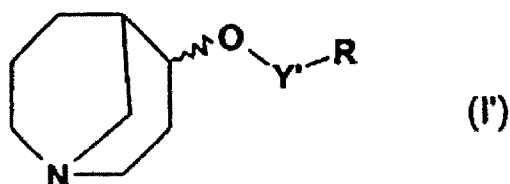
其中 A 具有如式 I 化合物中定义的含义，并且回收由此获得的游离碱或酸加成盐形式的式 I 化合物。

反应可以根据标准的方法进行，例如在实施例中说明的方法。

式 II 化合物是已知的或可以从相应的已知化合物制备，例如如在实施例中描述的，例如在类似 Coates WJ, McKillop A (1992) Synthesis 334-342 中描述的。式 III 化合物是已知的(H. Stenbach, S. Kaiser (1952) J. Amer.

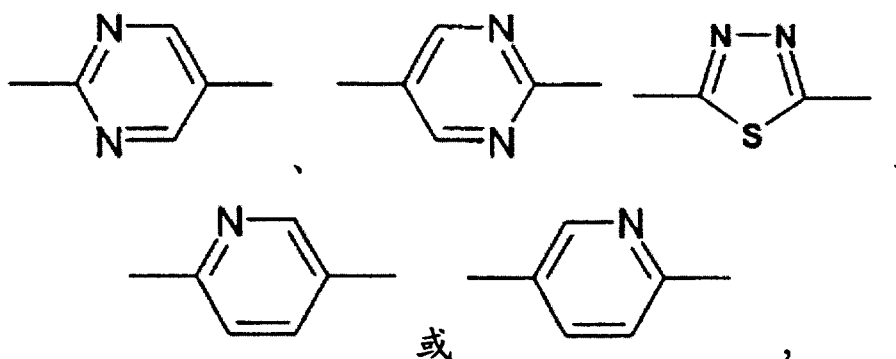
Chem. Soc. 74, 2219; F.D. King 等人(1993) J. Med. Chem. 36, 683)。另外，其中 A 是 O 的式 III 化合物可以根据本领域中公知的方法转化为其中 A 是 NR^1 的化合物，该方法例如如 Bull. Soc. Chim. Fr. 4368 (1971) 中描述的其中首先将醇转化为烷氧基高氯酸磷。

另外，式 I' 化合物



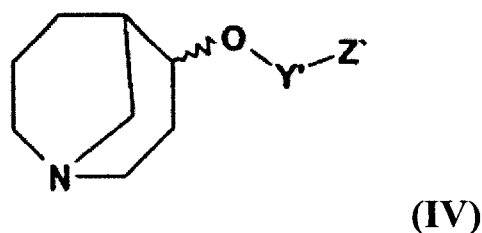
其中

R 如上述式 I 化合物中定义的并且 Y' 是



可以通过包含以下步骤的过程制备，

任选地在反应辅助剂，例如钨催化剂的存在下，将式 IV 化合物



其中 Y' 如上述式 I' 化合物中定义的并且 Z' 代表离去基团，与式 V 化合物反应



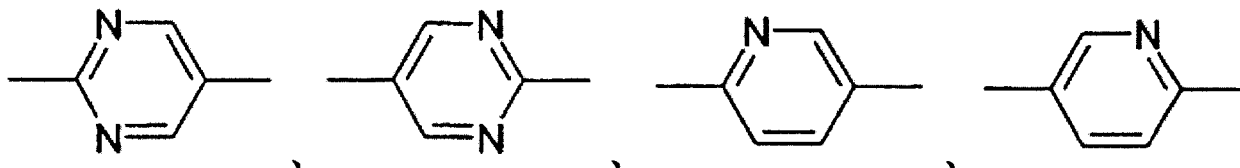
其中 R 如上述式 I 化合物中定义的,

并且回收由此获得的游离碱或酸加成盐形式的式 I' 化合物。

式 IV 化合物是已知的或可以从相应的已知化合物制备, 例如通过将式 III 化合物与式 II' 化合物反应制备;



其中 Y' 代表以下基团之一



并且 Z 如上面所描述的。

式 V 化合物(例如未取代或取代的苯基硼酸)是已知的或可以从相应的已知化合物制备。

下面的考虑应用于以上描述的各个反应步骤:

a) 原料中的一个或多个官能团, 例如羧基、羟基、氨基或巯基可能需要保护基团的保护。应用的保护基团可能已经存在于前体中并且保护有关的官能团不发生不希望的副反应, 例如酰化、醚化、酯化、氧化、溶剂解以及类似的反应。保护基团的特征是例如在类似生理环境的条件下, 它们容易地裂除, 即无需进行不希望的副反应即可裂除, 典型地通过溶剂解、还原、光解或也通过酶的活性除去, 并且它们不存在于终产物中。专家已知或可以容易地确定哪些保护基团适合上下文中提及的反应。该保护基团对该官能团的保护、保护基团本身以及它们的除去反应在例如标准参考文献中描述, 例如 J. F. W. McOmie, “有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)”, Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene, “有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”, Wiley, New York 1981 “肽(The Peptides)”; 第 3 卷(主编: E. Gross 和 J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981 “有机化学方法(Methoden der organischen Chemie)”, Houben Weyl, 第 4 版, 第 15/I 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D. Jakubke 和 H. Jeschkeit, “氨基酸、肽和蛋白(Aminosäuren, Peptide, Proteine)”,

Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982 以及 Jochen Lehmann, “碳水化合物: 单糖及其衍生物(Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate)”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

b)酸加成盐可以按照已知的方式从游离碱制备, 反之亦然。另外, 可以应用任选的旋光纯原料。根据本发明适合应用的酸加成盐包括例如盐酸盐。

c)立体异构体混合物, 例如非对映异构体混合物, 可以按照本身已知的方式通过适合的分离方法分离为其相应的异构体。非对映异构体混合物例如可以通过分级结晶、色谱、溶剂分配以及类似的方法分离为其单一的非对映异构体。该分离可以在起始化合物水平或以式 I 化合物本身进行。对映体可以通过非对映异构体盐形成进行分离, 例如通过与对映体纯的手性酸形成盐, 或通过色谱的方法例如通过 HPLC, 应用具有手性配体的色谱底物。另外, 可以应用旋光纯的原料。

d)进行上述方法的适合的稀释剂特别地是惰性有机溶剂。其特别包括脂肪族、脂环族或芳香族的有机溶剂, 任选地是卤化烃, 例如挥发油、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、石油醚、己烷、环己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳; 醚, 例如乙醚、二异丙醚、二噁烷、四氢呋喃或乙二醇二甲醚或乙二醇二乙醚; 酮, 例如丙酮、丁酮或甲基异丁酮; 腈, 例如乙腈、丙腈或丁腈; 酰胺, 例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-甲酰苯胺、N-甲基-吡咯烷酮或六甲替磷酰三胺; 酯, 例如乙酸甲酯或乙酸乙酯; 亚砷, 例如二甲基亚砷; 醇, 例如甲醇、乙醇、正或异丙醇、乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚。另外, 可以应用稀释剂的混合物。取决于原料、反应条件和辅助剂, 水或包含水的稀释剂可能是适合的。也可能应用一种原料同时作为稀释剂。

e)反应温度可以在相对宽的范围内变化。通常, 该方法在温度为 0℃和 150℃之间进行, 优选为 10℃和 120℃之间。脱质子化反应可以在相对宽的范围内变化。通常, 该方法在温度为-150℃和+50℃之间进行, 优选为-75℃和 0℃之间。

f)反应通常在大气压下进行。但是, 根据本发明的方法也可能在升压

或减压下进行，通常在 0.1 巴和 10 巴之间。

g)原料通常可以以近似等摩尔量应用。但是，也可能应用一种组分相对较大过量。反应通常在反应辅助剂的存在下在适当的稀释剂中进行，并且反应混合物通常在需要的温度下搅拌数小时。

h)根据以上方法使反应混合物反应并且纯化由此获得的化合物可以根据已知的方法进行(参看制备实施例)。

本发明的化合物及其可药用酸加成盐(在下文中称为本发明的化合物)当在体外和动物中试验时显示出有价值的药理学性质，因此可用作药物。

因此，申请人发现本发明的化合物是 nAChR 的胆碱能配体。另外本发明优选的化合物显示出选择性 $\alpha 7$ -nAChR 活性。申请人发现本发明的化合物特别是受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或立体变构调节剂。

由于其药理学性质，预期本发明的化合物可用于治疗不同的疾病或症状：CNS 相关疾病；PNS 相关疾病；与炎症相关的疾病；疼痛和由药物滥用引起的戒断症状；与 CNS 相关的疾病或病症，包括广泛性焦虑症、认知障碍、学习和记忆缺陷以及功能障碍、阿尔茨海默病、ADHD、帕金森病、亨廷顿病、ALS、朊病毒神经变性障碍例如克-雅综合征和库鲁病、吉勒德拉图雷综合征、精神病、抑郁和抑郁性障碍、躁狂症、躁狂抑郁、精神分裂症、精神分裂症中的认知缺陷、强迫症、惊恐症、进食障碍、发作性睡眠、伤害感觉、AIDS-痴呆、老年性痴呆、与年龄相关的轻度认知功能障碍、孤独症、诵读困难、迟发性运动障碍、癫痫、以及惊厥性障碍、创伤后精神紧张性障碍、短暂缺氧、假性痴呆、经前期综合征、晚黄体期综合征(late luteal phase syndrome)、慢性疲劳综合征以及时差反应。另外，本发明的化合物可以用于治疗内分泌障碍，例如甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、高血压和心律失常以及心绞痛、异常高动力、早泄和勃起困难。另外，本发明的化合物可以用于治疗炎性障碍(Wang 等人., Nature 2003, 421,384)，包括炎性皮肤病、克隆病、炎性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻的病症或症状。本发明的化合物还可以用于治疗由成瘾物质应用引起的戒断症状，该成瘾性物质如烟草、烟碱、类鸦片、苯并二氮杂革类和酒精。最后，本发明的化合物可以用于治疗疼痛，例如由偏头痛、手术后疼痛、幻肢痛引起的疼

痛或与癌症相关的疼痛。疼痛可以包括炎性或神经性疼痛、中枢疼痛、慢性头痛、与糖尿病性神经病、治疗后神经痛或周围神经损伤相关的疼痛。

另外，可以治疗的变性眼病包括直接或间接涉及视网膜细胞变性的眼病，包括通常的局部缺血性视网膜病变、眼前部缺血性视神经病变、所有形式的视神经炎、年龄相关的黄斑变性(AMD)(以其干性形式(干性 AMD)和湿性形式(湿性 AMD))、糖尿病性视网膜病变、囊样黄斑水肿(CME)、视网膜脱离、视网膜色素变性、斯塔加特病、贝斯特卵黄样视网膜变性、莱伯先天性黑矇病以及其他的遗传性视网膜变性、病理性近视、早产儿视网膜病变以及莱伯遗传性视神经病。

另一方面，本发明的化合物用作诊断剂和/或 PET 配体，例如在多种组织中鉴定和定位烟碱受体。本发明的适当的同位素标记物作为组织病理学标记物、显像剂、和/或生物学标记(下文中的“标记物”)对于 nAChR 的选择性标记显示出有价值的性质。更特别地，本发明的物质用作体外或体内标记 $\alpha 7$ nAChR 受体的标记物。特别地，适当的同位素标记的本发明的化合物用作 PET 标记物。该 PET 标记物用一个或多个选自 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 的原子标记。

因此，本发明的物质用于例如确定作用于 nAChR 的药物的受体占据水平，或对于 nAChR 失调或功能障碍引起的疾病的诊断目的，以及监控该疾病药物治疗的效力。

根据上述，本发明提供了用作神经造影标记物的本发明的物质。

另一方面，本发明提供了包含本发明的物质的组合物，该组合物用于标记体内和体外涉及 nAChR 的脑和周围神经系统结构。

另一方面，本发明提供了标记体内和体外涉及 nAChR 的脑和周围神经系统结构的方法，该方法包括将脑组织与本发明的物质接触。

本发明的方法可以包括目的为确定本发明的化合物是否标记了靶结构的另外的步骤。所述的另外的步骤可以通过应用正电子成像术(PET)或单光子发射计算机化断层显像(SPECT)，或任何可以检测放射性辐射的仪器来观察靶结构而实现。

特别地，本发明的物质是 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)激动剂。

在功能分析中, 本发明的物质在 $\alpha 7$ nAChR 上显示出很高的亲和力, 如以下试验所示:

a) 在 $\alpha 7$ nAChR 上亲和力的功能分析用稳定表达 $\alpha 7$ nAChR 的大鼠垂体细胞系进行。简言之, 试验前 72 小时在黑色 96 孔板上接种重组表达 nAChR $\alpha 7$ 的 GH3 细胞并且在 37°C 潮湿气氛(5%CO₂/95%空气)中培养。在试验当天通过轻弹该板将介质除去并且在 2.5 mM 丙磺舒(Sigma)的存在下用 100 μ L 包含荧光钙敏感染料的生长介质代替该介质。将细胞在 37°C 潮湿气氛(5%CO₂/95%空气)中培养 1 小时。轻弹该板除去过量的 Fluo-4, 用 Hepes 缓冲盐溶液(以 mM 计: NaCl 130、KCl 5.4、CaCl₂ 2、MgSO₄ 0.8、NaH₂PO₄ 0.9、葡萄糖 25、Hepes 20, pH 7.4; HBS)洗涤两次并且当适合时用 100 μ L 包含拮抗剂的 HBS 补充。在拮抗剂存在下, 该培养持续 3 至 5 分钟。然后将板放入成像板读数仪并且记录荧光信号。在此分析中, 本发明的化合物显示出 pEC₅₀ 值为约 5 至约 9。在该试验中部分激动剂和高效激动剂是优选的。

b) 为了评价本发明的化合物在人神经元 nAChR $\alpha 4\beta 2$ 上的拮抗剂活性, 应用稳定表达人 $\alpha 4\beta 2$ 亚型(Michelmor 等人., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235)的人上皮细胞系进行类似的功能分析。在该分析中, 本发明优选的化合物显示出对于 $\alpha 7$ nAChR 亚型的选择性。

c) 为了评价本发明的化合物在“神经节亚型“($\alpha 3\beta 4$)、肌型烟碱受体($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$)和 5-HT₃ 受体上的拮抗剂活性, 用稳定表达人神经节亚型的人上皮细胞系、内源性表达肌型人烟碱受体的细胞系或内源性表达鼠科动物 5-HT₃ 受体的细胞系进行如 a)项下描述的类似的功能试验(Michelmor 等人., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235)。在 $\alpha 3\beta 4$ nAChR、肌亚型的烟碱受体以及 5-HT₃ 受体上显示出较小活性或无活性的化合物是特别优选的。

在 S. Leonard 等人, Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996)中描述的显示感觉门控缺陷的小鼠模型(DBA/2-小鼠)中, 本发明的化合物在浓度为约 10 至约 40 μ M 时诱导了显著的感觉门控。

本发明的化合物在啮齿动物的注意力试验, 即 5-选择系列反应时间试

验(5-CSRTT)中显示出增加注意力(Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326-35)。在该试验中,大鼠必需观察包含5个孔的墙。当光闪出现在其中一个孔时,大鼠必需在5秒钟内做出将鼻子伸进正确的孔的反应以接受食物小球的奖励,将其传递给对面墙处的饲养员。

在小鼠和大鼠的社会认知试验中,本发明的化合物也可以显示出学习/记忆加强作用(Ennaceur 和 Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47-59)。

因此,本发明的化合物用于预防和治疗(包括缓解和预防)多种病症,特别是上述的那些病症。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂在神经变性中的用途在文献例如 Wang 等人., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000)中被证明。

对于以上和其它病症的治疗,本发明的化合物(活性成分)的适当的剂量当然将根据例如宿主、施用方式和治疗的症状的性质和严重程度以及所应用的本发明的具体物质的相对潜力而变化。例如,需要的活性剂的量可以以已知的体外和体内技术为基础确定,确定具体的活性剂的浓度可以在血浆中保持可接受的治疗有效水平多长时间。通常表明以口服日剂量约 0.01 至约 30.0 mg/kg 可以在动物中获得满意的结果。在人体内表明口服日剂量范围为约 0.7 至约 1400 mg/天,例如约 50 至约 200 mg(70 kg 人),方便地施用一次或分剂量每天不超过 4 次施用或以缓释的形式施用。因此,适合的口服剂型包括与适当的可药用稀释剂或载体混和的约 1.75 或 2.0 至约 700 或 1400 mg 本发明的化合物。

药物组合物包括例如约 0.1%至约 99.9%、优选为约 20%至约 60%的活性成分。

包括本发明的化合物的组合物的实例包括例如固体分散剂、水溶液,例如包括例如范围为 0.1%至 1%、例如 0.5%的式 I 化合物的盐或游离的式 I 化合物的溶液剂、微乳和混悬剂。该组合物可以通过适合的缓冲液缓冲至 pH 范围例如 3.5 至 9.5,例如至 pH 4.5。

本发明的化合物也可以在商业上用作研究性化学试剂。

对于根据本发明的用途,式 I 化合物和/或其可药用盐可以作为单独的活性剂施用或与一种或多种式 I 和/或其可药用盐的其它活性剂或特别地通常特别地应用于治疗本文中提及的病症或另外的其他病症的其他活性剂组

合施用，该施用以任何习惯的方式，例如口服施用，例如以片剂、胶囊剂的形式，或作为鼻喷雾剂，或非肠道施用，例如以注射溶液剂或混悬剂的形式。应用于该组合中的其它的活性剂优选为选自苯并二氮杂革类、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)、常规的抗精神病药、非典型的抗精神病药、丁螺环酮、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁和普瑞巴林。

适合本发明的 SSRI 特别选自氟西汀、fuvoxamine、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和依他普仑。适合本发明的 SNRI 特别选自文拉法辛和度洛西汀。本说明书中使用的术语“苯并二氮杂革类”包括但不限于氯硝西泮、地西泮和劳拉西泮。本说明书中使用的术语“常规的抗精神病药”包括但不限于氟哌啶醇、氟非那嗪、替沃塞吨和氟哌塞吨。本说明书中使用的术语“非典型的抗精神病药”指的是氯氮平、利司培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮和阿利哌唑。

丁螺环酮可以以游离形式或作为盐，如其盐酸盐施用，例如以商标 Buspar™或 Bespar™的商购形式施用。其可以如 US 3,717,634 中描述的进行制备和施用。氟西汀可以例如以其例如商标 Prozac™的商购盐酸盐形式施用。其可以如 CA 2002182 中描述的进行制备和施用。帕罗西汀((3S,4R)-3-[(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶)可以例如以商标 Paxil™的商购形式施用。其可以如 US 3,912,743 中描述的进行制备和施用。舍曲林可以例如以商标 Zoloft™的商购形式施用。其可以如 US 4,536,518 中描述的进行制备和施用。氯硝西泮可以例如以商标 Anteplepsin™的商购形式施用。地西泮可以例如以商标 Diazepam Desitin™的商购形式施用。劳拉西泮可以例如以商标 Tavor™的商购形式施用。西酞普兰可以以游离形式或作为盐，如其盐酸盐例如以商标 Cipramil™的商购形式施用。依地普仑可以例如以商标 Cipralextm的商购形式施用。其可以如 AU623144 中描述的进行制备和施用。文拉法辛可以例如以商标 Trevilor™的商购形式施用。度洛西汀可以例如以商标 Cymbalta™的商购形式施用。其可以如 CA 1302421 中描述的进行制备和施用。卡马西平可以例如以商标 Tegretal™ 或 Tegretol™的商购形式施用。奥卡西平可以例

如以商标 Trileptal™ 的商购形式施用。奥卡西平在文献中是众所周知的[见例如 Schuetz H.等人., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]。加巴喷丁可以例如以商标 Neurontin™ 的商购形式施用。氟哌啶醇可以例如以商标 Haloperidol STADA™ 的商购形式施用。氟非那嗪可以例如以其例如商标 Prolixin™ 的商购二盐酸盐形式施用。替沃噻吨可以例如以商标 Navane™ 的商购形式施用。其可以如 US 3,310,553 中描述的进行制备。氟哌噻吨可以例如以商标 Emergil™ 的商购例如二盐酸盐形式或例如以商标 Depixol™ 的商购例如癸酸盐形式施用。其可以如 BP 925,538 中描述的进行制备。氯氮平可以例如以商标 Leponex™ 的商购形式施用。其可以如 US 3,539,573 中描述的进行制备。利司培酮可以例如以商标 Risperdal™ 的商购形式施用。奥氮平可以例如以商标 Zyprexa™ 的商购形式施用。喹硫平可以例如以商标 Seroquel™ 的商购形式施用。齐拉西酮可以例如以商标 Geodon™ 的商购形式施用。其可以如 GB 281,309 中描述的进行制备。阿利哌唑可以例如以商标 Abilify™ 的商购形式施用。其可以如 US 5,006,528 中描述的进行制备。

通过代码、通用名或商品名鉴别的活性成分的结构可以来自于标准目录 “The Merck Index” 的现行版本或来自于数据库, 例如 Patents International(例如 IMS World Publications)。其相应内容并入本文作为参考。本领域中任何技术人员完全能够鉴别活性成分并且基于这些文献也能够制备并且在体外和体内的标准试验模型上试验药物的适应证和性质。

在联合用药的情况下, 分开施用组合成分的药物组合物和/或那些以固定组合施用的药物组合物, 即包含至少两种组合成分的单盖伦制剂组合物, 根据本发明可以按照本身已知的方式进行制备并为那些适合肠道施用(例如口服或直肠)和非肠道施用于哺乳动物(包括人)的药物组合物, 该药物组合物包含治疗有效量的至少一种药理学上有活性的组合成分, 该组合成分单独或与一种或多种可药用的载体、特别是适合肠道或非肠道应用的载体组合。如果没有其他的说明, 当应用的组合成分作为单药以商购的形式应用时, 其剂量和施用方式可以根据不同商购药物包装说明提供的信息进行以产生本文中描述的有益疗效。

肠道或非肠道施用的组合治疗的药物制剂是例如那些单位剂型的药物制剂，例如糖包衣片、片剂、胶囊剂或栓剂，还包括安瓿剂。如果没有另外说明，它们按照本身已知的方法制备，例如通过常规的混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。值得关注的是包含于每种剂型的各个剂量中的组合成分的单位含量本身不需要与有效量相等，因为需要的有效量可以用单剂量单位代替，也可以通过施用两种或多种剂量单位达到。

特别地，治疗有效量的每种组合成分可以同时或相继以及以任何顺序施用，并且组分可以分别施用(例如以固定的时间间隔或可变的时间间隔相继施用)，或以固定的组合施用。例如根据本发明治疗(包括缓解)病症的方法可以包括(i)施用游离或可药用盐形式的组合成分(a)(本发明化合物)和(ii)以共同治疗有效量、优选为以协同有效量，例如以与本文中描述的量一致的日剂量同时或以任何顺序相继施用游离或可药用盐形式的组合成分(b)(例如不同的本发明的化合物或不同结构式的活性成分)。各个组合成分可以在治疗过程中的不同时间分别施用或以分开的或单组合形式施用同时。另外，术语“施用”也包括组合成分的前体药物的用途，该前体药物在体内转化为组合的成分。因此，本发明包括所有的同时和/或交互治疗的模式并且术语“施用”也作如此解释。

应用的组合成分的有效剂量可以例如根据应用的具体化合物或药物组合物、施用方式、治疗的病症和/或治疗病症的严重程度而变化。因此，根据多种因素选择剂量方案，该因素包括施用途径以及患者肾和肝的代谢功能。普通的医师、临床医师或兽医可以容易地确定或开出预防、缓解、对抗或抑制病症需要的有效量的单活性成分。在产生疗效而无毒性的范围内最佳精确地获得活性成分的浓度需要基于对于靶点的活性成分利用度的动力学的研究方案而定。

根据前述，本发明也提供了：

(1)式 I 化合物和/或其盐，其用于诊断或治疗哺乳动物，特别是人；特别用作 $\alpha 7$ 受体激动剂，例如用于治疗(包括缓解)任何一种或多种病症，特别是任何一种或多种上下文中列出的具体的病症。

(2)药物组合物，其包括作为活性成分的式 I 化合物和/或其可药用盐以

及可药用稀释剂或载体。

(2') 药物组合物, 用于治疗或预防 $\alpha 7$ 受体活化作用起作用或涉及 $\alpha 7$ 受体活化作用的和/或涉及 $\alpha 7$ 受体活性的病症, 特别是上下文中提及的任何一种或多种病症, 该药物组合物包括作为活性成分的式 I 化合物和/或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。

(3) 在需要该治疗的个体中治疗病症、特别是上文中列出的任何一种或多种具体的病症的方法, 该方法包括施用药物有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

(3') 用于治疗或预防 $\alpha 7$ 受体活化作用起作用或涉及 $\alpha 7$ 受体活化作用的和/或涉及 $\alpha 7$ 受体活性的病症的方法, 该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物和/或其可药用盐。

(4) 式 I 化合物和/或其可药用盐在制备用于治疗 and 预防 $\alpha 7$ 受体活化作用起作用或涉及 $\alpha 7$ 受体活化作用的和/或涉及 $\alpha 7$ 受体活性的疾病或症状、特别是上文中提及的一种或多种病症的药物中的用途。

(5) 上文中定义的方法, 该方法包括共同施用, 例如并行或相继施用治疗有效量的式 I 的 $\alpha 7$ 激动剂和/或其可药用盐, 以及第二种药物活性化合物和/或其可药用盐, 所述的第二种药物活性化合物和/或其盐特别用于治疗上文或下文中列出的任何一种或多种具体的病症。

(6) 组合产品, 该组合产品包括治疗有效量的式 I 的 $\alpha 7$ 激动剂和/或其可药用盐, 以及第二种药物活性化合物和/或其可药用盐, 所述的第二种药物活性化合物特别用于治疗上文中列出的任何一种或多种具体的病症。

(7) 根据以上描述的方法获得的产品, 其特征在于(-)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-醇用作原料。

下列实施例用于说明本发明而不限本发明的范围。

应用下面的缩略语:

AcOEt	乙酸乙酯
aq.	含水的
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DMF	二甲基甲酰胺

EtOH	乙醇
FC	快速色谱
HV	高真空
MeOH	甲醇
RP-HPLC	反相高效液相色谱
rt	室温
<i>rac.</i>	外消旋体
soln.	溶液
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

温度以摄氏度测定。除非另外说明，反应在室温下进行。最终的产物、中间体和原料的结构通过标准的分析方法证实，例如微量分析和光谱学特征(例如 MS、IR、NMR)。

实施例 1(方法 A): (*rac.*)-4-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷的制备

(*rac.*)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-醇(1.3 mmol)的 DMF(5 mL)溶液用氢氧化钠(60%，在矿物油中；1.3 mmol)处理。在室温下 1 小时后，加入 3-氟-6-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡嗪(1 mmol)的 DMF(30 mL)溶液，并且将反应混合物加热至 50℃16 小时。冷却至室温后，用 10%NaCl 溶液淬灭 DMF 溶液，用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取，接着用氯化钠溶液(20 mL)萃取。乙酸乙酯液经无水硫酸镁干燥，过滤并且蒸干，通过硅胶柱色谱(洗脱：乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50:10:2))纯化残留的油状物以得到(*rac.*)-4-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷，为无色固体。MS(ES⁺): m/e=328(MH⁺)

实施例 2(方法 B): (*rac.*)-4-[6-(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷

在室温下，将三甲代甲硅烷基胺钾(5.25 mmol)加入到(*rac.*)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-醇(5.0 mmol)的 THF(20 mL)溶液中并且将溶液搅拌 30 分钟。将产生的醇钾缓慢加入到 3,6-二氟吡嗪(7.5 mmol)的 THF(50 mL)预冷的溶

液中并且将产生的混合物再搅拌 20 分钟。将溶液温至 0℃，用盐水淬灭并且用乙醚萃取。有机层经硫酸镁干燥并且蒸发。通过硅胶柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH:NH₃, 9:1:0.1)纯化棕色油状物以得到(*rac.*)-4-(6-氯-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷(320 mg)。

将(*rac.*)-4-(6-氯-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷(1.4 mmol)、2,5-二氟-4-甲基-苯基-硼酸(1.8 mmol)溶解于甲苯(7.3 mL)、乙醇(1 mL)和 Na₂CO₃ 溶液(7.3 mL, 2 M)中。将溶液用氩气在超声浴中脱气，然后加入乙酸钪(II)(0.003 mmol)和三苯膦(0.14 mmol)。将产生的混合物在 100℃加热 1.5 小时，然后停止加热并且将混悬液经 Hyflo 过滤，用乙酸乙酯萃取滤液。有机层经硫酸镁干燥并且蒸发。通过硅胶柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH:EtOH:NH₃, 90:5:5:1)纯化油状物以得到(*rac.*)-4-[6-(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷。MS(ES⁺): m/e=346(MH⁺)

实施例 3

以下化合物用方法 A 或 B 应用适当的原料制备:

3a)(4S,5S)-4-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES⁺): m/e=328(MH⁺)

3b)(4R,5R)-4-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES⁺): m/e=328(MH⁺)

3c)(4SR,5SR)-4-[6-(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES⁺): m/e=346(MH⁺)

3d)N-(3-{6-[(4S,5S)-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基)氧基]-哒嗪-3-基}-苯基)-乙酰胺, MS(ES⁺): m/e=353(MH⁺)

3e)N-(3-{6-[(4R,5R)-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基)氧基]-哒嗪-3-基}-苯基)-乙酰胺, MS(ES⁺): m/e=353(MH⁺)

3f)N-(3-{6-[(4SR,5SR)-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基)氧基]-哒嗪-3-基}-苯基)-乙酰胺, MS(ES⁺): m/e=353(MH⁺), 手性色谱: [柱: Chiralcel OD IMMOB(FA-2359/37)12 μm; 洗脱: 己烷/CHCl₃/MeOH 60:30:10, 0.1%TFA; 流速: 1.5 mL/分钟; 检测器: UV 254 nm], 峰 1: 15.470 分钟,

峰 2: 20.826 分钟。

3g)(4SR,5SR)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=334.1(\text{MH}^+)$

3h)(4S,5S)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=334(\text{MH}^+)$, m.p. 234-238 °C

3i)(4R,5R)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3j)(4SR,5SR)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=335(\text{MH}^+)$, m.p. 211 °C

3k)(4S,5S)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=335(\text{MH}^+)$

3l)(4R,5R)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3m)(4SR,5SR)-4-[6-(1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=335(\text{MH}^+)$

3n)(4SR,5SR)-4-[6-(3-硝基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=341(\text{MH}^+)$

3o)(4SR,5SR)-4-[6-对甲苯基-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=310(\text{MH}^+)$

3p)(4SR,5SR)-4-[6-间甲苯基-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=310(\text{MH}^+)$

3q)(4SR,5SR)-4-[6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=340(\text{MH}^+)$

3r)(4SR,5SR)-4-[6-(3,4-二甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=324.5(\text{MH}^+)$

3s)(4SR,5SR)-4-[6-对甲苯基-吡啶-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=309(\text{MH}^+)$

3t)(4SR,5SR)-4-[6-(3-氟-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=314(\text{MH}^+)$

3u)(4SR,5SR)-4-[6-(3,5-二氟-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=332(\text{MH}^+)$

3v)(4SR,5SR)-4-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基氧基)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=302(\text{MH}^+)$

3w)(4SR,5SR)-5-[6-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基氧基)-吡嗪-3-基]-喹啉, MS(ES^+): $m/e=347(\text{MH}^+)$

3x)(4SR,5SR)-4-[6-(3,5-二甲基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=324(\text{MH}^+)$

3z)(4SR,5SR)-4-(6-苯基-吡嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=296(\text{MH}^+)$

3aa)(4SR,5SR)-4-[6-(3,4-二氟-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=332(\text{MH}^+)$

3ab)(4SR,5SR)-4-[6-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=380(\text{MH}^+)$

3ac)(4SR,5SR)-3-[6-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基氧基)-吡嗪-3-基]苄腈, MS(ES^+): $m/e=321(\text{MH}^+)$

3ad)(4SR,5SR)-4-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=380(\text{MH}^+)$

3ae)(4SR,5SR)-4-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=328(\text{MH}^+)$

3af)(4SR,5SR)-4-[6-(2,4-二氟-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=332(\text{MH}^+)$

3ag)(4SR,5SR)-4-[6-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=367.4(\text{MH}^+)$

3ah)(4SR,5SR)-4-[6-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基氧基)-吡嗪-3-基]苄腈, MS(ES^+): $m/e=321(\text{MH}^+)$

3ai)(4SR,5SR)-4-[6-(4-氟-3-甲基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=328(\text{MH}^+)$

3aj)(4SR,5SR)-4-[6-(4-乙基-苯基)-吡嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]

壬烷, MS(ES^+): $m/e=324(\text{MH}^+)$

3ak)(4SR,5SR)-4-[6-(3-三氟甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=364(\text{MH}^+)$

3al)(4SR,5SR)-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=364(\text{MH}^+)$

3am)(4SR,5SR)-4-[6-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-
二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=432(\text{MH}^+)$

3an)(4SR,5SR)-4-[6-(5-甲基-噻吩-2-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=316.4(\text{MH}^+)$

3ao)(4SR,5SR)-4-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]
壬烷, MS(ES^+): $m/e=334.4(\text{MH}^+)$

3ap)(4SR,5SR)-4-[6-(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-
二环[3.3.1]壬烷, MS(ES^+): $m/e=363.4(\text{MH}^+)$

3aq)(4SR,5SR)-4-[5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-嘧啶-2-基氧基]-1-
氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3ar)(4SR,5SR)-4-[5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吡啶-2-基氧基]-1-
氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3as)(4SR,5SR)-4-[6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吡啶-3-基氧基]-1-
氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3at)(4SR,5SR)-4-[5-(2-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷

3au)(4SR,5SR)-4-[5-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷

3av)(4SR,5SR)-4-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷

3aw)(4SR,5SR)-4-[5-对甲苯基-嘧啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3ay)(4SR,5SR)-4-[5-对甲苯基-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[3.3.1]壬烷

3az)(4SR,5SR)-4-[5-(5-甲基-噻吩-2-基)-嘧啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷

3ba)(4SR,5SR)-4-[5-(5-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷

3bb)(4SR,5SR)-4-[6-(5-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-3-基氧基]-1-氮杂-二环
[3.3.1]壬烷

3bc)(4SR,5SR)-(1-氮杂-二环[3.3.1]壬-4-基)-(6-对甲苯基-吡啶-3-基)-
胺, MS(ES⁺): m/e=308(MH⁺)

实施例 4: 软胶囊

5000 粒软明胶胶囊, 每粒包括作为活性成分的 0.05 g 一种在前面实施例中提及的式 I 化合物, 该软胶囊的制备如下:

组成

活性成分 250 g

Lauroglycol 2 升

制备方法: 将磨成粉状的活性成分混悬于 Lauroglykol®(丙二醇月桂酸酯, Gattefossé S.A., Saint Priest, France)中并且在湿粉磨机中研磨以产生颗粒大小为约 1 至 3 μm。然后, 应用胶囊充填机将每份 0.419 g 的混合物填入软明胶胶囊中。