

[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 200480041279.2

[51] Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1914200A

[22] 申请日 2004.12.20

[21] 申请号 200480041279.2

[30] 优先权

[32] 2003.12.22 [33] US [31] 60/531,648

[86] 国际申请 PCT/SE2004/001943 2004.12.20

[87] 国际公布 WO2005/061495 英 2005.7.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.2

[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 格伦·欧内斯特 罗伯特·雅各布斯
艾菲奥恩·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

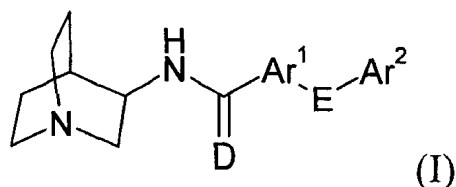
权利要求书 5 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

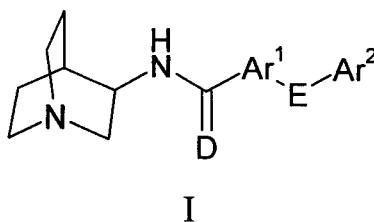
烟碱性乙酰胆碱受体配件

[57] 摘要

式 I 化合物, 其中 D、Ar¹、E 和 Ar² 如说明书中所定义, 制备它们的方法, 含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途, 尤其是在治疗或预防精神和智力缺陷疾病中的用途。



1. 具有低的 P-糖蛋白-介导的流出作用的式 I 化合物:



其中:

D 表示氧或硫;

E 表示单键、氧、硫, 或 NR^1 ;

Ar^1 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 或选自具有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 8-、9-或 10-员稠合的芳香或杂芳香环体系, 所述的芳香或杂芳香环或环体系具有选自 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的邻位-取代基;

Ar^2 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环;

其中 Ar^2 是未被取代的或具有 1、2 或 3 个独立地选自 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的取代基;

R^2 和 R^3 在每次出现的时候独立地选自氢、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$, 或

R^2 和 R^3 结合为 $-(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k-$, 其中 G 为氧、硫、 NR^4 , 或化学键;

j 为 2、3 或 4;

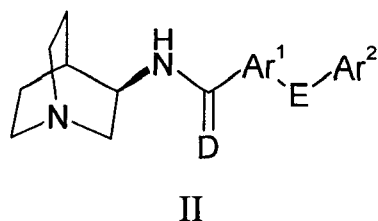
k 为 0、1 或 2;

n 为 0、1 或 2, 以及

R^4 在每次出现的时候独立地选自氢、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基, 或杂芳基, 以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及可药用的盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其为下式II的式I化合物的R-异构体,



其中D、Ar¹、E和Ar²如式I化合物定义。

3. 根据权利要求1的化合物, 其中:

D表示氧或硫;

E表示单键、氧、硫, 或NR¹;

Ar¹选自具有0、1或2个氮原子、0或1个氧原子以及0或1个硫原子的邻位取代的5-或6-员芳香或杂芳香环, 或选自具有0、1、2或3个氮原子、0或1个氧原子以及0或1个硫原子的邻位取代的8-、9-或10-员稠合的芳香或杂芳香环体系, 所述的芳香或杂芳香环或环体系具有选自-C₁-C₆烷基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-NR²R³、-OR², 或-CO₂R⁴的邻位-取代基;

Ar²选自具有0、1或2个氮原子、0或1个氧原子以及0或1个硫原子的5-或6-员芳香或杂芳香环;

其中Ar²是未被取代的或具有1、2或3个独立地选自-R²、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆链烯基、-C₂-C₆炔基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)_nR²、-NR²R³、-CH₂NR²R³、-OR²、-CH₂OR²或-CO₂R⁴的取代基;

R²和R³在每次出现的时候独立地选自氢、-C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁴、-C(O)NHR⁴、-CO₂R⁴或-SO₂R⁴, 或

R²和R³结合为-(CH₂)_jG(CH₂)_k-, 其中G为氧、硫、NR⁴, 或化学键;

j为2、3或4;

k为0、1或2;

n为0、1或2, 以及

R⁴在每次出现的时候独立地选自氢、-C₁-C₄烷基、芳基, 或杂芳基, 以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及可药用的盐。

4. 根据权利要求1的化合物, 其中:

D表示氧;

E 表示单键;

Ar¹选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环,所述的芳香或杂芳香环具有选自 -C₁-C₆ 烷基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-NR²R³、-OR² 或 -CO₂R⁴ 的邻位-取代基;

Ar²选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环,以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及可药用的盐。

5. 根据权利要求 1 的化合物,其中:

D 表示氧;

E 表示单键;

Ar¹选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环,所述的芳香或杂芳香环具有选自 -CN、-NO₂、-CF₃, 或 -OR² 的邻位-取代基;

Ar²选自苯基或吡啶基,以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及可药用的盐。

6. 根据权利要求 1 的化合物,其中:

D 为 O; 或其对映异构体,以及其可药用的盐。

7. 根据权利要求 1 的化合物,其中:

Ar¹选自苯基或噻吩基并且 Ar²选自具有如上定义的任选取代基的苯基、吡啶基、呋喃基或噻吩基。

8. 根据权利要求 1 的化合物,选自:

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-甲基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-甲基-3-苯基苯甲酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-羧基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-羧基-3-苯基苯甲酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-羧基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-羧基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氰基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氰基-3-苯基苯甲酰胺;
(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氰基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺;
(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氰基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺;
N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氨基-5-苯基苯甲酰胺;
N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氨基-3-苯基苯甲酰胺;
(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氨基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺, 或
(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氨基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺,
或其可药用的盐。

9. 一种治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的疾病或病症的方法, 该方法包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述疾病或病症是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症。

11. 一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法, 其包括给药治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其中所述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、注意力不集中的过度反应症、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、尼古丁成瘾、成癖、疼痛或溃疡性结肠炎。

13. 一种诱导吸烟戒断的方法, 其包括给药有效量的根据权利要求 1 的化合物。

14. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 的化合物和可药用的稀释剂、润滑剂或载体。

15. 一种治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱受体的激活是有益的疾病或病症的方法, 该方法包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的根据权利要求 14 的药物组合物。

16. 根据权利要求 15 的方法, 其中所述疾病或病症是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症。

17. 一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法, 其包括给药治疗有效量的权利要求 14 的药物组合物。

18. 根据权利要求 15 的方法, 其中所述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、注意力不集中的过度反应症、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、尼古丁成瘾、成瘾、疼痛和溃疡性结肠炎。

19. 一种诱导吸烟戒断的方法，其包括给药有效量的根据权利要求 14 的药物组合物。

20. 根据权利要求 1 的化合物、其对映异构体或其可药用的盐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，所述疾病或病症选自神经疾病、精神疾病、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、注意力不集中的过度反应症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症、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。

烟碱性乙酰胆碱受体配体

技术领域

本发明涉及具有低的 P-糖蛋白-介导的流出作用的新的二芳基甲酰胺或其可药用的盐，制备它们的方法，含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途。本发明特别涉及具有 P-糖蛋白-介导的流出的、用作 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChRs)的配体的化合物。

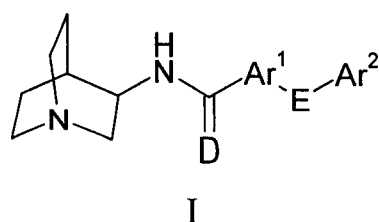
发明背景

结合烟碱性乙酰胆碱受体的化合物在用于治疗涉及胆碱能功能下降的广泛的疾病，如阿耳茨海默氏病、认知或注意力病症、焦虑症、抑郁症、吸烟戒断、神经保护、精神分裂症、无痛觉、图雷特氏综合征和帕金森氏症中的用途已经讨论于 McDonald 等(1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; 以及在 Williams 等 (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223 中。

药物进入中枢神经系统(CNS)的能力实质上影响该化合物是否具有 CNS 活性。药物被排除在 CNS 外被认为是由血脑屏障(BBB)介导的，血脑屏障是一层紧密连接的内皮细胞。人们认为 BBB 的作用机制是被动膜通透性和 P-糖蛋白介导的流出作用，并且其实质上介导药物是否能够进入 CNS 或排除在 CNS 外。因此，高的被动膜通透性和流出作用的丧失将有可能有利于 CNS 的暴露(Kelly M. Mahar Doan 等, JPET 303 1029-1037, (2002))。

发明描述

本发明涉及具有令人吃惊的低 P-糖蛋白-介导的流出作用的烟碱性乙酰胆碱受体-活性的式 I 化合物：



其中:

D 表示氧或硫;

E 表示单键、氧、硫, 或 NR^1 ;

Ar^1 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 或选自具有 0、1、2 或 3 个氮原子, 0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 8-、9-或 10-员稠合的芳香或杂芳香环体系, 所述的芳香或杂芳香环或环体系具有选自 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的邻位-取代基;

Ar^2 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环;

其中 Ar^2 不被取代或具有 1、2 或 3 个独立地选自 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的取代基;

R^2 和 R^3 在每次出现的时候独立地选自氢、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$, 或

R^2 和 R^3 结合为 $-(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k-$, 其中 G 为氧、硫、 NR^4 , 或化学键;

j 为 2、3 或 4;

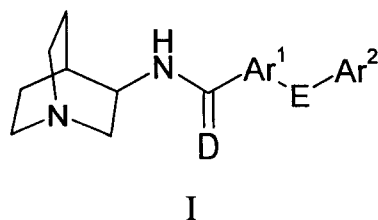
k 为 0、1 或 2;

n 为 0、1 或 2, 以及

R^4 在每次出现的时候独立地选自氢、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基, 或杂芳基。

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。

具有低的 P-糖蛋白-介导流出作用的本发明化合物为下述式 I 化合物:



其中:

D 表示氧或硫;

E 表示单键、氧、硫, 或 NR^1 ;

Ar^1 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 或选自具有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 8-、9-或 10-员稠合的芳香或杂芳香环体系, 所述的芳香或杂芳香环或环体系具有选自 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的邻位-取代基;

Ar^2 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环;

其中 Ar^2 不被取代或具有 1、2 或 3 个独立地选自 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的取代基;

R^2 和 R^3 在每次出现的时候独立地选自氢、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$, 或

R^2 和 R^3 结合为 $-(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k-$, 其中 G 为氧、硫、 NR^4 , 或化学键;

j 为 2、3 或 4;

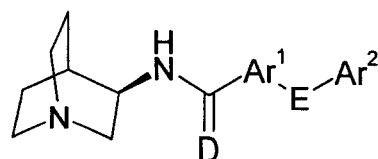
k 为 0、1 或 2;

n 为 0、1 或 2, 以及

R^4 在每次出现的时候独立地选自氢、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基, 或杂芳基, 以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及其可药用的盐。

具体的本发明化合物为根据式 II 的式 I 化合物的 R-异构体,



II

其中 D、Ar¹、E 和 Ar² 如式 I 的化合物中定义。

其他具体的本发明化合物为式 I 的那些化合物，其中：

D 表示氧或硫；

E 表示单键、氧、硫，或 NR¹；

Ar¹ 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环，或选自具有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 8-、9-或 10-员稠合的芳香或杂芳香环体系，所述的芳香或杂芳香环或环体系具有选自 -C₁-C₆ 烷基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-NR²R³、-OR²，或 -CO₂R⁴ 的邻位-取代基；

Ar² 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环；

其中 Ar² 是未被取代的或具有 1、2 或 3 个独立地选自 -R²、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)_nR²、-NR²R³、-CH₂NR²R³、-OR²、-CH₂OR² 或 -CO₂R⁴ 的取代基；

R² 和 R³ 在每次出现的时候独立地选自氢、-C₁-C₄ 烷基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁴、-C(O)NHR⁴、-CO₂R⁴ 或 -SO₂R⁴，或

R² 和 R³ 结合为 -(CH₂)_jG(CH₂)_k-，其中 G 为氧、硫、NR⁴，或化学键；

j 为 2、3 或 4；

k 为 0、1 或 2；

n 为 0、1 或 2，以及

R⁴ 在每次出现的时候独立地选自氢、-C₁-C₄ 烷基、芳基，或杂芳基，以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及其可药用的盐。

更具体的本发明化合物为那些式 I 化合物，其中：

D 表示氧；

E 表示单键;

Ar^1 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 所述的芳香或杂芳香环或具有选自 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 的邻位-取代基;

Ar^2 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及其可药用的盐。

更具体的本发明化合物为那些式 I 化合物, 其中:

D 表示氧;

E 表示单键;

Ar^1 选自具有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的邻位取代的 5-或 6-员芳香或杂芳香环, 所述的芳香或杂芳香环具有选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$, 或 $-\text{OR}^2$ 的邻位-取代基;

Ar^2 选自苯基或吡啶基, 以及

其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体以及其可药用的盐。

其他的具体的本发明化合物为那些式 I 化合物, 其中 D 为 O; 或其对映异构体, 以及其可药用的盐。

更具体的本发明化合物为那些式 I 化合物, 其中 Ar^1 选自苯基或噻吩基并且 Ar^2 选自具有如上定义的任选的取代基的苯基、吡啶基、呋喃基或噻吩基。

具体的本发明的化合物为这里描述的那些化合物以及其可药用盐。

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是相同元素的放射性同位素。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。通过加入放射性标记的起始原料或者, 就氚标记而言, 用已知的方法将氢换成氚, 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, 然后在氚源存在下还原该卤素, 例如在钯催化剂存在下用氚气进行氢化反应, 或(2)在氚气和合适的有机金属(如钯)催化剂存在下, 用氚交换氢。

用氚标记的本发明化合物可用于开发与 $\alpha 7$ 烟碱性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 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体结合的配体的结合力。

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。

本发明的一个具体方面涉及具有式 I 的化合物用于治疗由烟碱性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 $\alpha 7$ 烟碱性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 $\alpha 7$ 烟碱性受体的活化是有益的疾病或病症的方法，其包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明该方面的一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述疾病是焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防神经疾病、精神疾病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。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述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、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症(Attention Deficit Hyperactivity Disorder)。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述疾病是帕金森氏病、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征，或其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防时差综合征(jetlag)、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。

本发明该方面的再一个实施方案是一种诱导吸烟戒断的方法，其包括给药有效量的本发明化合物。

本发明该方面的另一个实施方案是一种药物组合物，其包含本发明化合物和至少一种可药用稀释剂、润滑剂或载体。

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性乙酰胆碱受体神经传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的盐，和可药用的添加剂载体。

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗、改善或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱性受体的活化是有益的人类疾病或病症的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的用途。

本发明该方面的另一实施方案是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、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症、帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合征、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病、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的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。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ 烟碱性受体的活化是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是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、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防焦虑症、精神分裂症，或躁狂症或躁狂抑郁症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合征、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是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吸烟戒断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)的药物中的用途。

对于本文所提及的上述用途、方法、药物和组合物，所用化合物的量和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-约 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、润滑剂和稀释剂。

式 I 化合物、其对映异构体及其可药用的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制剂形式应用。本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，其包括重量百分比优选小于 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、润滑剂或载体。

稀释剂、润滑剂和载体的实例如下：

- 用于片剂和糖衣剂：乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸；
- 用于胶囊：酒石酸或乳糖；
- 用于注射液：水、醇类、甘油、植物油；
- 用于栓剂：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性乙酰胆碱受体的激动剂。虽然并不局限于理论，据信 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体(nAChR)亚型的激动剂对治疗或预防神经疾病、精神疾病和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势。因此，优选对 $\alpha 7$ nAChR 亚型具有选择性的化合物。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疾病、精神疾病和智力缺陷疾病方面的药物。精神疾病的例子包括精神分裂症、躁狂症和躁狂抑郁症和焦虑症。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、记忆力丧失、注意力不集中的过度反应症。本发明化合物还可用作镇痛药，用于治疗疼痛、慢性疼痛，和用于治疗或预防帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合征、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病。

本发明化合物还可用于治疗或预防时差综合征、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。

本发明化合物较之已知的治疗剂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。

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。或者,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。

一般实验方法和定义

市售试剂不经进一步纯化而直接使用。使用 Hewlett Packard 5988A 或 MicroMass Quattro-1 质谱仪记录质谱,并且对母体分子离子以 m/z 进行记录。室温是指 20–25 °C。

SiO₂ 层析操作情况是:使用 Isco CombiFlash Sq 16x 仪器和预装可更换的 RediSep SiO₂ 固定相柱(4、12、40、120g 规格),以 5–125ml/分钟用选择的双溶剂混合物梯度洗脱,UV 检测(190–760nm 范围)或按时间收集,0.1mm 流槽路径长度。

使用 Personal Chemistry Smith 合成器或 Personal Chemistry Emrys 优化器(单模式,2.45 GHz,300W 最大值)实现微波加热。

超临界流体色谱(SFC)用作所选化合物和中间体的纯化方式。

反相高压液相色谱(RP-HPLC)用作所选化合物的纯化方法。

一般使用 Agilent Zorbax 5 μ SB-C8 柱 2.1mm x 5 cm 进行 LC/MS HPLC 法。溶剂: A=含有 0.05% TFA 的 H₂O, B=10% H₂O、90% 乙腈、0.05% TFA。梯度: (3 分钟 10–90% B, 90% B 保持到 4 分钟,在 5 分钟时降至 10% B 并直至 6 分钟保持在 10% B)。

除非另有指示,卤素包括氯、溴、氟和碘; C_{1–6} 烷基包括甲基、乙基和直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基; C_{2–6} 链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基或 3-丙烯基和直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基; C_{2–6} 炔基包括乙炔基或丙炔基; 本文所述的单独或作为其它基团部分的 C_{1–4} 烷基可以是直链或支链的,例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、仲丁基,并且 C_{3–4} 烷基还可以是环状的,例如环丙基、环丁基。本文所述的烷基可任选地在其上取代有 1 个、2 个或 3 个卤素原子。

除非另有指明,芳基指苯基环,可任选被 1–3 个选自下述基团的取代

基取代：卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、NR¹R²、CH₂NR¹R²、OR³、CH₂OR³、CO₂R⁴、CN、NO₂和CF₃。

除非另有指明，杂芳基指包含 0~3 个氮原子、0 或 1 个氧原子以及 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳香或杂芳香环，条件是环包含至少一个氮、氧，或硫原子，其任选被一或多个选自下述基团的取代基取代：卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、NR¹R²、CH₂NR¹R²、OR³、CH₂OR³、CO₂R⁴、CN、NO₂和CF₃。

除非另有指明，卤素指氟、氯、溴，或碘。

可药用的衍生物包括溶剂化物和盐。例如式 I 化合物可与酸如常规可药用酸，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酸加成盐。

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测试：

试验 A- 检测对 α_7 nAChR 亚型的亲合力

¹²⁵I- α -银环蛇毒素(BTX)对大鼠海马膜的结合试验。

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 1000 × g 下离心 5 分钟，保留上清液，再次提取沉淀物。合并上清液，以 12000 × g 离心 20 分钟，洗涤，重悬于 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℃ 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))的水溶液预处理滤器 3 小时，这对于低的滤器空白值(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- 测定对 α_4 nAChR 亚型的亲合力

[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 [¹²⁵I] α -BTX 结合试验中所述，将大鼠的脑(皮层和海马)匀浆，在 12,000 × g 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(n_H)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 K_D 值, 分别为 1.67 和 1.70 nM。用常规的 Cheng-Prusoff 方程来计算 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, n 值=1; 当 $n_H \geq 1.5$ 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 10 μM , 表明它们预期具有治疗活性。

试验 C-P-糖蛋白介导的流出作用的测定

采用如下所述的方法在人 P-糖蛋白的 Madin-Darby 犬科肾细胞 (MDR1-MDCK) 上检测 P-糖蛋白介导(Pgp)的转运作用。

在 37 $^{\circ}\text{C}$ 以及 5% CO_2 条件下, 在含 10% 胎牛血清(FBS)的杜尔贝科氏极限必需培养基(DMEM)中培养 MDR1-MDCK 细胞系, 每周传代两次。

为了实施本测定, 以 300,000 个细胞/mL 的细胞密度将细胞以每孔 0.5mL 接种于 12 孔 Costar 培养板的顶面(apical side, A)或者以 150,000 个细胞/mL 的细胞密度将细胞以每孔 0.4mL 接种于 24 孔 Falcon 培养板中, 并向跨孔基底侧面(transwell basolateral, B)室中加入 1.5mL(12 孔板)或 1mL(24 孔板)的培养基。每天更新培养基, 接种 3 天后形成的单细胞层用于转运测试。在进行转运测试之前, 培养单细胞层 2 小时。

放置筷式(chopstick)电极, 使其与单细胞层两侧的培养基接触, 并测定

跨单细胞层的电阻(the resistance across the monolayer)。跨单细胞层电阻的正常值是 130-160 Ohms/cm²。

使用 12 孔板手控进行转运测试, 分一式三份从基底侧面运行到顶面(B 至 A)和顶面运行到基底侧面(A 至 B)方向进行测试。将测试化合物溶解于 DMSO 中并用 HBSS 稀释至测试浓度, 其中 DMSO 在测试溶液中的终浓度 <1%。在 37°C 下用 HBSS 洗涤跨孔 20 至 40 分钟, 并准备补充板。

对于 A 至 B 的试验, 将 1.5mL HBSS 加入孔中然后将 0.5mL 测试溶液加入衬垫(insert)中。对于 B 至 A 的试验, 将 1.5mL 测试溶液加入孔中然后将 0.5mL HBSS 加入衬垫中。将衬垫转移到补充板, 并在振荡速率为 70rpm 下在 37°C 水浴中孵育该板 60 分钟。每个试验结束时, 从板中取出所述衬垫并把样品从供给室和接收室中转移到 HPLC 瓶中, 使用常规 LC/MS/MS 方法对其进行分析。使用 0、0.005、0.05, 以及 0.5 μM 的校准标准。

结果计算:

根据下述方程式计算表观通透性:

$$P_{app} = [(V_r \times C_r) \div (A \times t \times C_o)] \times 1,000,000 (10^{-6} \text{ cm/秒})$$

$$\text{流出率} = P_{app(B-A)} \div P_{app(A-B)}$$

$$MB(\% \text{ 回收}) = \{[(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] \div (V_d \times C_o)\} \times 100$$

其中: V_r =接收室体积 cm³; C_r =60 分钟时接收室中的浓度; C_o =供给室中的初始浓度; V_d =供给室体积; C_d =60 分钟时供给室中的浓度; A =跨孔的表面积和 t =60 分钟。

在该测试中, 本发明化合物通常具有小于 2.5 的 A-B/B-A 比值。

本发明的化合物

本发明化合物可通过下述步骤制备: 将合适的取代的芳香或杂芳香的羧酸(0.50mmol)、R-(+)-3-氨基奎宁环二盐酸盐(100 mg, 0.50 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(68 mg, 0.50 mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(161 mg, 0.50 mmol)和二异丙基乙基胺(0.35 mL, 2.0 mmol)在干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中在环境温度下反应 23 小时。将反应混合物倾入到 1 N 氢氧化钠溶液中并用乙酸乙酯萃取(3x)。乙酸乙酯层合并并用 1 N NaOH(1x)、水(4x)、盐水(1x)洗涤, 并在 MgSO₄上干燥。过滤后, 真空去除溶剂得到需要的化合物。

下述实例是非限制性的并且体现了本发明的具体的方面。

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-甲基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-甲基-3-苯基苯甲酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-羧基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-羧基-3-苯基苯甲酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-羧基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-羧基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氰基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氰基-3-苯基苯甲酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氰基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氰基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氨基-5-苯基苯甲酰胺;

N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基-2-氨基-3-苯基苯甲酰胺;

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氨基-5-苯基噻吩-2-羧酸酰胺, 以及

(N-(R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-3-氨基-5-(3-吡啶基)噻吩-2-羧酸酰胺。