

# 發明專利說明書<sup>200529860</sup>

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 93137905

※申請日期： 93.12.8

※IPC 分類：A61K <sup>31/551</sup>

一、發明名稱：(中文/英文)

菸鹼乙醯膽鹼受體之配位體

NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

A61K <sup>31/6</sup>

A61P <sup>25/00</sup>

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 葛林 E 愛斯特

ERNST, GLEN E.

2. 威廉 弗列茲

FRIETZE, WILLIAM

3. 羅博特 T 賈庫巴

JACOBS, ROBERT T.

4. 菲利普 愛菲恩

PHILLIPS, EIFION

國 籍：(中文/英文)

1.-3.均美國 U.S.A.

4.英國 UNITED KINGDOM

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年12月22日；60/531,710

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

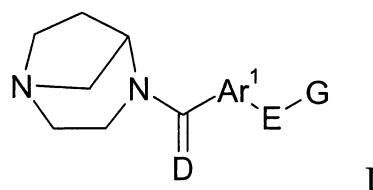
本發明係關於二氮雙環辛醯胺或其醫藥學上可接受之鹽、其製備方法、含有其之醫藥組合物及其在治療中之用途。本發明亦關於為菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChRs)之配位體的化合物。

### 【先前技術】

與菸鹼乙醯膽鹼受體相結合之化合物於治療多種失調症中之用途已論述於 McDonald 等人 (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Medicinal Chemistry之年度報告第5章，第30卷，第41-50頁，Academic Press Inc., San Diego, CA及 Williams 等人 (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors" Drug News & Perspectives，第7卷，第205-223頁中，該等失調症包括諸如阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、認知力或注意力失調症、焦慮症、抑鬱症、戒煙、神經保護、精神分裂症、痛覺缺失、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome) 及巴金森氏症 (Parkinson's disease) 之膽鹼功能降低。

### 【發明內容】

本發明係關於菸鹼乙醯膽鹼受體-式I之活性化合物：



其中：

D係選自氧、硫或 $N(R^1)_2$ ；

$Ar^1$ 係選自具有0、1或2個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5或6員芳環或雜芳環，或選自具有0、1、2或3個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的8、9或10員稠合芳環或雜芳環系統；

E為單鍵、-O、-S或 $-NR^2$ ；

G係選自氫、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $Ar^2$ ，其中 $Ar^2$ 為具有0、1或2個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5或6員芳環或雜芳環；

其中，各 $Ar^1$ 或 $Ar^2$ 部分獨立地未經取代或具有1、2或3個選自 $-R^3$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CO_2R^4$ 之取代基；

在各情況下 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 係獨立選自氫、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 或 $-SO_2R^4$ ，或

相組合之 $R^2$ 與 $R^3$ 為 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ ，其中G為氧、硫、 $NR^4$ 或鍵；

j為2、3或4；

k為0、1或2；

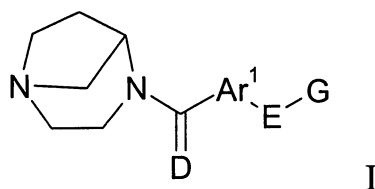
n為0、1或2，且

在各情況下 $R^4$ 係獨立選自氫、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基或雜芳基。

本發明亦包括式I化合物之立體異構體、對映異構體、

活體內可水解前驅物及醫藥學上可接受之鹽、含有其之醫藥組合物及調配物、單獨或結合其它治療活性化合物或物質使用其治療疾病及病症之方法、用於製備其之方法及中間物、其作為藥物的用途、其於藥物製造中的用途及其用於診斷及分析目的之用途。

本發明之化合物為根據式I之彼等化合物及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物及醫藥學上可接受之鹽：



其中：

D係選自氧、硫或 $N(R^1)_2$ ；

$Ar^1$ 係選自具有0、1或2個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5或6員芳環或雜芳環，或選自具有0、1、2或3個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的8、9或10員稠合芳環或雜芳環系統；

E為單鍵、-O、-S或 $-NR^2$ ；

G係選自氫、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $Ar^2$ ，其中 $Ar^2$ 為具有0、1或2個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5或6員芳環或雜芳環；

其中各 $Ar^1$ 或 $Ar^2$ 部分獨立地未經取代或具有1、2或3個選自 $-R^3$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、鹵素、

-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-OR<sup>3</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>之取代基；

在各情況下R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係獨立選自氫、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基、雜芳基、-C(O)R<sup>4</sup>、-C(O)NHR<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>，或相組合之R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>為-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-，其中G為氧、硫、NR<sup>4</sup>或鍵；

j為2、3或4；

k為0、1或2；

n為0、1或2，且

在各情況下R<sup>4</sup>係獨立選自氫、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基或雜芳基。

特定化合物為式I之彼等化合物及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物及醫藥學上可接受之鹽，其中：

D為氧；

Ar<sup>1</sup>係選自苯基或具有0或1個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5員雜芳環，或選自具有0、1、2或3個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的9員稠合芳環或雜芳環系統；

其中：

E為單鍵；

G係選自氫、甲氧基或Ar<sup>2</sup>，其中Ar<sup>2</sup>係選自具有0或1個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的6員芳環或雜芳環；

其中，各  $Ar^1$  或  $Ar^2$  部分獨立地未經取代或具有 1、2 或 3 個選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$  或  $-C_2H_5$  之取代基。

更特定之化合物為式 I 之彼等化合物及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物及醫藥學上可接受之鹽，其中：

D 為氧；

$Ar^1$  係選自苯基、呋喃基、噻吩基或 1-甲基-1H-吡咯基；

E 為單鍵；

G 係選自氫、甲氧基、苯基或吡啶基，且

$Ar^1$  帶有 1 個鹵素取代基。

本發明之其它特定化合物包括式 I 之彼等化合物或其對映異構體及其醫藥學上可接受之鹽，其中 E 代表單鍵。

本發明之其它特定化合物為式 I 之彼等化合物，其中  $Ar^1$  為具有如本文中所定義之可選取代基的呋喃基、噁唑或噻吩基。

本發明之特定化合物為本文中所描述之彼等化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣包括根據式 I 之化合物，其中一或多個原子為相同元素之放射性同位素。在本發明之此態樣之一特定形式中，式 I 化合物係經氙標記。該等經放射性同位素標記之化合物係藉由併入經放射性同位素標記之起始材料或在氙之狀況下藉由已知方法以氙交換氫來合成。已知方法包括：(1) 親電子鹵化作用，隨後在氙源存在下還原氫，例如在鈀催化劑存在下以氙氣進行氫化作用，或(2) 在

氬氣及適當之有機金屬(例如鈇)催化劑存在下進行以氬交換氫。

經氬標記之本發明之化合物適用於發現新穎藥用化合物，其藉由促效機制、部分促效機制或拮抗機制而與 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體結合並調變其活性。該等經氬標記之化合物可用於量測該等化合物之置換的檢定中以分析與 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體相結合之配位體的結合。

本發明之另一態樣係關於根據式I之化合物及其在治療中之用途及含有其之組合物。

本發明之另一態樣包括根據式I之化合物用於治療經由菸鹼乙醯膽鹼受體作用調節之疾病的用途。本發明之更特定態樣係關於式I化合物用於治療經由 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體作用調節之疾病的用途。

本發明之另一態樣包括其中 $\alpha 7$ 菸鹼受體之激活作用具有益處的疾病或病症之治療或預防方法，該方法包含將治療有效量的本發明之化合物投予罹患該疾病或病症之受檢者。

本發明之此態樣之一實施例為治療或預防方法，其中該失調症為焦慮症、精神分裂症、躁症或狂躁抑鬱症。

本發明之此態樣之另一實施例為神經失調症、精神失調症或智力損傷失調症之治療或預防方法，其包含投用治療有效量的本發明之化合物。

本發明之此態樣之另一實施例為治療或預防方法，其中該失調症為阿茲海默氏症、學習力不足、認知力不足、注

意力不足、記憶喪失或注意力不足過動症。

本發明之此態樣之另一實施例為治療或預防方法，其中該失調症為巴金森氏症、亨丁頓氏症 (Huntington's disease)、妥瑞氏症候群或其中存在膽鹼能突觸損失的神經退化性失調症。

本發明之此態樣之另一實施例為時差、菸鹼成癮、渴望、疼痛及潰瘍性結腸炎之治療或預防方法，其包含投用治療有效量的本發明之化合物。

本發明之此態樣之另一實施例為誘導戒煙之方法，其包含投用有效量的本發明之化合物。

本發明之此態樣之另一實施例為包含本發明之化合物及醫藥學上可接受的稀釋劑、潤滑劑或載劑之醫藥組合物。

本發明之另一態樣係關於適用於治療或預防本文中所提及之起因於哺乳動物(較佳為人)中菸鹼乙醯膽鹼受體神經傳遞功能障礙之病症或失調症的醫藥組合物，其包含可有效治療或預防該失調症或病症的一定量之式I化合物、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受的添加劑載劑。

本發明之此態樣之另一實施例係關於本發明之醫藥組合物用於治療、改善或預防其中 $\alpha 7$ 菸鹼受體之激活作用具有益處的人類疾病或病症之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之醫藥組合物用於治療或預防神經失調症、精神失調症或智力損傷失調症之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之醫藥組合物用於治療或預防以下病症之用途：阿茲海默氏症、學習力不足、認知力不足、注意力不足、記憶喪失、注意力不足過動症、焦慮症、精神分裂症或躁症或狂躁抑鬱症、巴金森氏症、亨丁頓氏症、妥瑞氏症候群、其中存在膽鹼能突觸損失的神經退化性失調症、時差、戒煙、包括由曝露於含菸鹼產品而導致的菸鹼成癮、渴望、疼痛及潰瘍性結腸炎。

本發明之另一態樣為根據本發明之化合物、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療或預防本文中提及之疾病或病症之藥物中之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之化合物在製造用於治療或預防其中 $\alpha 7$ 菸鹼受體激活作用具有益處的疾病或病症之藥物中之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之化合物在製造用於治療或預防神經失調症、精神失調症或智力損傷失調症之藥物中之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之化合物在製造用於治療或預防阿茲海默氏症、學習力不足、認知力不足、注意力不足、記憶喪失或注意力不足過動症之藥物中之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之化合物在製造用於治療或預防焦慮症、精神分裂症或躁症或狂躁抑鬱症之藥物中之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為本發明之化合物在製造用於治療或預防巴金森氏症、亨丁頓氏症、妥瑞氏症候群或其中存在膽鹼能突觸損失的神經退化性失調症之藥物中之用途。

本發明之此態樣之另一實施例為上述化合物在製造用於治療或預防時差、疼痛或潰瘍性結腸炎之藥物中之用途。

本發明之另一態樣係關於本發明之化合物在製造用於促進戒煙或治療菸鹼成癮或渴望之藥物中之用途，該菸鹼成癮或渴望包括由曝露於含菸鹼產品而導致之菸鹼成癮或渴望。

就本文中所提及之用途、方法、藥物及醫藥組合物而言，所用之化合物量及所投用之劑量隨所用化合物、投用模式及所要治療而將(當然)有所不同。然而，當以約0.1 mg至約20 mg/kg動物體重之日劑量投用本發明之化合物時，通常獲得令人滿意之結果。該等劑量可每日1至4次分次給藥或以持續釋放形式來提供。就人而言，總日劑量處於5 mg至1,400 mg、更佳為10 mg至100 mg之範圍內，且適於口服之單位劑型包含混合有固體或液體醫藥載劑、潤滑劑及稀釋劑的2 mg至1,400 mg化合物。

式I化合物、其對映異構體及其醫藥學上可接受的鹽可單獨使用或以適當醫用製劑形式使用於經腸或非經腸投用。根據本發明之另一態樣，提供包括與醫藥學上可接受之情性稀釋劑、潤滑劑或載劑相混合的較佳少於80重量%且更佳少於50重量%之本發明之化合物的醫藥組合物。

稀釋劑、潤滑劑及載劑之實例為：

—用於錠劑及糖衣藥丸：乳糖、澱粉、滑石粉及硬脂酸；

—用於膠囊：酒石酸或乳糖；

—用於注射性溶液：水、醇、甘油、植物油；

—用於栓劑：天然或硬化油或蠟。

亦提供製備該醫藥組合物之方法，該方法包含混合該等成份。

根據本發明之化合物為菸鹼乙醯膽鹼受體之促效劑。在不受理論限制的情況下，吾人相信 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChR)亞型之促效劑適用於治療或預防神經失調症、精神失調症及智力損傷失調症，且其具有優於為或亦為 $\alpha 4$  nAChR亞型之促效劑之化合物的優點。因此，對 $\alpha 7$  nAChR亞型具有選擇性之化合物較佳。表明本發明之化合物為尤其用於治療或預防神經失調症、精神失調症及智力損傷失調症的藥劑。精神失調症之實例包括精神分裂症、躁症及狂躁抑鬱症及焦慮症。智力損傷失調症之實例包括阿茲海默氏症、學習力不足、認知力不足、注意力不足、記憶喪失及注意力不足過動症。本發明之化合物亦可適用於作為治療疼痛、慢性疼痛的止痛劑及用於治療或預防巴金森氏症、亨丁頓氏症、妥瑞氏症候群及其中存在膽鹼能突觸損失的神經退化性失調症。

本發明之化合物可進一步適用於治療或預防時差、用於誘導中止抽煙、抽煙的渴求及用於治療或預防菸鹼成癮，

其包括由曝露於含菸鹼產品而導致之菸鹼成癮。

吾人亦相信根據本發明之化合物適用於治療及預防潰瘍性結腸炎。

本發明之化合物具有以下優點：其可具有較低毒性、較高功效、較長作用時間、較寬的活性範圍、較強效力、產生較少副作用、更易吸收或具有其它適用之藥理學特性。

式I化合物以互變異構或對映異構形式存在，其全部包括於本發明之範疇內。可藉由使用習知技術分離化合物之外消旋混合物而分離到各種光學異構體，例如分步結晶法或掌性HPLC。或者，亦可由適當光學活性起始材料在不會引起外消旋作用之反應條件下之反應來製得單獨的對映異構體。

除非另外指出，否則本文中所用之" $C_{1-4}$ 烷基"包括(但不限於)單獨的或作為另一基團之部分的甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、異丁基、第三丁基、第二丁基部分， $C_{1-4}$ 烷基可為直鏈或支鏈，且 $C_{3-4}$ 烷基包括環烷基部分環丙基及環丁基。

除非另外指出，否則本文中所用之" $C_{2-4}$ 烯基"包括(但不限於)1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基。

除非另外指出，否則本文中所用之" $C_{2-4}$ 炔基"包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

除非另外指出，否則本文中所用之芳基係指苯環，其可

具有 1、2 或 3 個選自鹵素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基、CN、NO<sub>2</sub>及CF<sub>3</sub>之取代基。

除非另外指出，否則本文中所用之雜芳基係指具有 1、2 或 3 個選自氮、氧或硫之雜原子的 5 或 6 員芳環或雜芳環，其限制條件為雜芳環含有至少一個氮、氧或硫原子。

除非另外指出，否則本文中所用之鹵素係指氟、氯、溴或碘。

必要時，可使用如 Greene 及 Wuts 之標準文本 "Protecting groups in Organic Synthesis"，第三版(1999)中所述之保護基團來保護羥基、胺基或其它反應基團。

除非另外說明，否則反應在惰性氣氛(較佳在氮氣氛中)中進行且通常在約 1 至約 3 個大氣壓之壓力(較佳為周圍壓力(約 1 個大氣壓))下進行。

本發明之化合物與中間物可使用標準技術自其反應混合物中分離。

可提及的式 I 化合物之酸加成鹽包括：無機酸鹽，例如鹽酸鹽及氫溴酸鹽；及由有機酸形成之鹽，諸如甲酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、酒石酸鹽及反丁烯二酸鹽。

式 I 化合物之酸加成鹽可藉由將游離鹼或其鹽、對映異構體或經保護衍生物與一或多個當量之適當酸反應而形成。反應可在鹽不可溶於其中的溶劑或介質或鹽可溶於其中的溶劑中進行，例如水、二噁烷、乙醇、四氫呋喃或二乙醚或溶劑混合物，該溶劑可在真空中移除或藉由冷凍乾

燥來移除。反應可為複分解過程或者其可於離子交換樹脂上進行。

式I化合物以互變異構體或對映異構體形式存在，其全部包括於本發明之範疇內。可藉由使用習知技術來分離化合物之外消旋混合物而分離到各種光學異構體，例如分步結晶法或掌性HPLC。或者，亦可由適當光學活性起始材料於不會引起外消旋作用之反應條件下之反應來製得單獨的對映異構體。

### 【實施方式】

#### 藥理學

可在下述測試中量測本發明之化合物之藥理學活性：

#### 測試A-檢定 $\alpha_7$ nAChR亞型之親和力

##### $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -金環蛇毒(BTX)結合至大鼠海馬回膜上

將大鼠海馬回於20倍體積之冷均化緩衝液(HB：組份濃度(mM)：三(羥甲基)胺基甲烷50； $\text{MgCl}_2$  1； $\text{NaCl}$  120； $\text{KCl}$  5；pH 7.4)中均質化。均漿於1,000 xg下離心5分鐘，收集上清液且重萃取離心塊。將所回收之上清液於12,000 xg下離心20分鐘且重懸浮於HB中。將膜(30-80 g)與5 nM [ $^{125}\text{I}$ ]  $\alpha$ -BTX、1 mg/mL BSA(小牛血清白蛋白)、測試藥品及2 mM  $\text{CaCl}_2$ 或0.5 mM EGTA[乙二醇-雙( $\beta$ -胺基乙醚)]於21°C下保溫2小時，且接著經使用Brandel細胞採集器之Whatman玻璃纖維過濾器(厚度C)過濾並洗滌4次。以水中之1% BSA/0.01% PEI(聚伸乙亞胺)將過濾器預處理3小時對於低過濾器空白值(每分鐘之0.07%總數)而言係很關鍵

的。由100  $\mu\text{M}$  (-)-菸鹼描述非特異結合，且特異結合通常為75%。

### 測試B-檢定對 $\alpha_4$ nAChR亞型之親和力

#### [ $^3\text{H}$ ]-(-)-菸鹼結合

使用修正自Martino-Barrows與Kellar (Mol Pharm (1987) 31:169-174)之程序如 [ $^{125}\text{I}$ ] $\alpha$ -BTX結合檢定中所述將大鼠腦(皮層及海馬回)均質化，於12,000  $\times\text{g}$ 下離心20分鐘，洗滌兩次，且接著重懸浮於含有100  $\mu\text{M}$  氟代磷酸二異丙酯之HB中。4 $^{\circ}\text{C}$ 下經20分鐘後，將膜(約0.5 mg)與3 nM [ $^3\text{H}$ ]-(-)-菸鹼、測試藥品、1 M阿托品(atropine)及2 mM  $\text{CaCl}_2$ 或0.5 mM EGTA於4 $^{\circ}\text{C}$ 下保溫1小時，且接著經使用Brandel細胞採集器之Whatman玻璃纖維過濾器(厚度C)(經0.5% PEI預處理1小時)過濾。由100  $\mu\text{M}$  碳醯膽鹼描述非特異結合，且特異結合通常為84%。

#### 測試A與B之結合資料分析

使用非線性曲線擬合程式ALLFIT (DeLean A, Munson P J與Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102)計算 $\text{IC}_{50}$ 值及偽希爾係數(Pseudo Hill coefficient)( $n_H$ )。使用非線性回歸程式ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987))使飽和曲線與一定點模型擬合，分別得到 $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -BTX及 [ $^3\text{H}$ ]-(-)-菸鹼配位體之 $K_D$ 值1.67及1.70 nM。使用一般Cheng-Prusoff方程式估計 $K_i$ 值：

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

其中，當 $n_H < 1.5$ 時使用值 $n = 1$ 且當 $n_H \geq 1.5$ 時使用值 $n = 2$ 。

一式三份檢定樣品且通常為 $\pm 5\%$ 。使用6或多個藥品濃度來測定 $K_i$ 值。本發明之化合物為在測試A或測試B中結合親和力( $K_i$ )小於 $10 \mu\text{M}$ 之化合物，其表明該等化合物應該具有適用之治療活性。

本發明之化合物具有以下優點：其可具有較低毒性、較高功效、較長作用時間、較寬的活性範圍、較強效力、產生較少副作用、更易吸收或具有其它適用之藥理學特性。

現將以下列實例來闡明本發明，其中，一般而言：

(i)除非另外說明，否則各操作均在周圍溫度下(即，在 $17$ 至 $25^\circ\text{C}$ 之範圍內)及諸如氫或氮之惰性氣體氣氛中進行；

(ii)藉由於真空中旋轉蒸發來進行蒸發，且在藉由過濾移除殘餘固體後進行處理程序；

(iii)於ICN Ecochrom 60埃(angstrom)矽膠上進行柱層析(藉由急驟程序)及中壓液相層析(MPLC)。在使用逆相高壓液相層析(RP-HPLC)作為純化方法的狀況下，使用Gilson儀器(215注射器，333泵及155紫外/可見光偵測器)及Varian C8逆相柱( $8 \mu\text{m}$ 粒徑之60埃不規則裝料， $41.4 \text{ mm ID} \times 250 \text{ mm}$ )。以 $0.1\%$ 三氟乙酸水溶液/ $0.1\%$ 三氟乙酸之乙腈溶液進行梯度溶離。除非另外說明，否則樣品收集係基於 $254 \text{ nm}$ 處之訊號。在需要正相高壓液相層析(NP-HPLC)的狀況下，使用Dynamax儀器(雙SD-1泵及具有Superprep流槽之UV-1紫外/可見光偵測器及Rainin二氧化矽正相柱( $8 \mu\text{m}$ 粒徑之60埃不規則裝料， $41.4 \text{ mm ID} \times 250 \text{ mm}$ ))。以己烷中

之0.5%異丙醇進行等度溶離。通常使用二氧化碳中之甲醇(含有0.5%二甲基乙胺)及Berger二醇柱(5微米, 60 Å孔徑)在Berger Autoprep SFC系統上進行超臨界流體層析(SFC)；

(iv)當存在產量時, 其未必為最大可達到量；

(v)通常以核磁共振(NMR)及/或質譜(MS)技術確定式I之終產物之結構；使用Waters Platform LCZ質譜儀獲得AP/CI質譜資料, 且適當時收集正離子資料或負離子資料；以使用在300 MHz場強下運作之Bruker Avance 300質譜儀測定的 $\delta$ 範圍質磁共振譜來量測NMR化學位移值；已使用了以下縮寫：s, 單重峰；d, 雙重峰；t, 三重峰；q, 四重峰；m, 多重峰；br: 寬峰；

(vi)中間物未必經完全純化, 但藉由薄層層析、HPLC、紅外線(IR)及/或NMR分析來分析其結構及純度；

(vii)熔點未經校正且其係使用Meltemp 3.0熔點裝置或油浴裝置來測定；在式I之終產物自適當有機溶劑或溶劑混合物中結晶後測定其熔點；

(viii)已使用了以下縮寫：

DMF            N,N-二甲基甲醯胺

DMSO          二甲亞砜

THF            四氫呋喃

DMA            N,N-二甲基乙醯胺

DCM            二氯甲烷

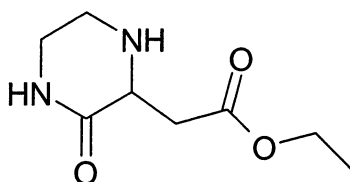
**起始材料及中間物**

起始材料可自市面購得或自己知材料以標準方法容易地製備。以下反應闡明(但不限於)中間物之製備。

### 中間物

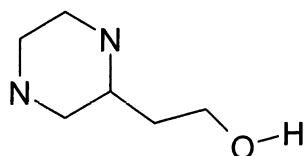
#### 中間物 1：1,4-二氫雙環[3.2.1]辛烷

##### a) 3-氧代-哌嗪-2-基-乙酸乙酯



根據 S. Gubert 等人 (*J. Het. Chem.*, 30, 1993, 275-276) 所述之程序製備 3-氧代-哌嗪-2-基-乙酸乙酯。

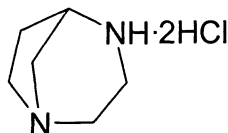
##### b) 2-哌嗪-2-基-乙醇



在  $N_2$  中向 3-氧代-哌嗪-2-基-乙酸乙酯 (2.0 g, 10.74 mmol) 於 50 mL 無水 THF 中之經冰浴冷卻之混合物中逐滴添加 LAH (THF 中之 1 M 溶液, 20.0 mL, 20.0 mmol), 同時攪拌。當添加完成時(約 10 分鐘), 回流反應混合物 3½ 小時, 接著於冰浴中冷卻。小心地添加水 (5 mL) 同時攪拌。攪拌 ½ 小時後, 經燒結漏斗過濾混合物且以熱 EtOH 洗滌所收集之鹽。將濾液組合、經  $MgSO_4$  乾燥、過濾且於真空中移除溶劑。將殘餘物以熱  $CHCl_3$  處理、過濾且蒸發  $CHCl_3$  以得到淺黃色油狀物。獲得定量產量之產物且其無需進一步純化

即進入下一步驟。 $^1\text{H NMR}$  (300.132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82-3.78 (m, 1H), 2.98-2.63 (m, 5H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.66 (bs, 2H), 1.13 (bs, 1H)。

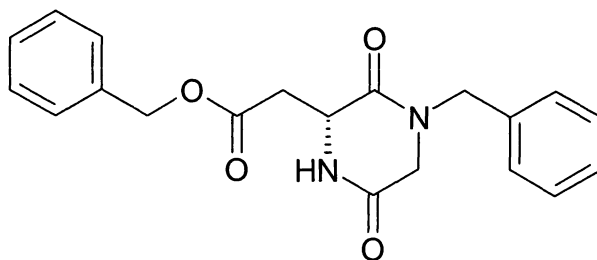
c) 1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽



根據 P. A. Sturn 等人 (J. Med. Chem., 20 (10), 1977, 1333-1337.) 所述之程序自 2-哌嗪-2-基-乙醇製備呈二鹽酸鹽之標題化合物 1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷。

中間物 2：(R)-1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽

a) ((R)-4-苯甲基-3,6-二氧代-哌嗪-2-基)-乙酸苯甲酯

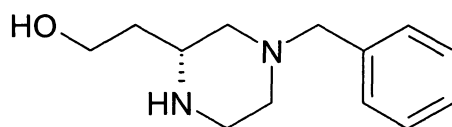


向二環己基碳化二醯亞胺 (3.19 g, 15.46 mmol) 於 75 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之經冷卻 (冰浴) 溶液中添加 BOC-D-天冬胺酸 4-苯甲酯 (5 g, 15.46 mmol)。攪拌所得漿液 5 分鐘，接著添加 N-苯甲基甘胺酸乙酯 (2.9 mL, 15.46 mmol)。在  $<5^\circ\text{C}$  下攪拌懸浮液 2 小時，接著於室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物以移除沉澱出之二環己脲。以少量  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌濾餅。將濾液蒸發為黏性油狀物，將其溶解於二乙醚中且在室溫下靜置

2小時。藉由過濾移除所形成之額外沉澱且在真空中濃縮濾液以得到定量產量之淺黃色黏性油狀物。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 7.4-7.2 (m, 10H); 5.45 (m, 1H); 5.13 (d, 2H); 4.9-4.5 (m, 2H); 4.3-3.82 (m, 4H); 2.88-2.7 (m, 2H); 1.42, 1.35 (2s, 9H); 1.23 (m, 3H)。

將油狀物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)中且添加三氟乙酸(15 mL)。在室溫下攪拌溶液2小時，接著於真空中濃縮。使殘餘物在EtOAc與飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之間分溶。分離層且以EtOAc重新萃取水相。將經組合之有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥、過濾且於真空中濃縮。獲得5.1 g白色固體(94%)。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 7.4-7.2 (m, 10H); 6.46 (br s, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.57 (AB四重峰, 2H); 4.43 (br d, 1H); 3.84 (s, 2H); 3.2-3.13 (m, 1H); 2.91-2.82 (m, 1H)。

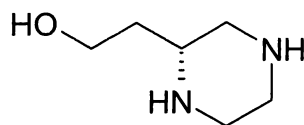
b)2-((R)-4-苯甲基-哌嗪-2-基)-乙醇



在N<sub>2</sub>中將5.1 g(14.47 mmol)((R)-4-苯甲基-3,6-二氧代-哌嗪-2-基)-乙酸苯甲酯於60 mL無水THF中之溶液小心地添加於含有60 mL THF中之1 M氫化鋁鋰的反應燒瓶中，同時攪拌。當添加完成時，將反應混合物於回流下加熱5小時，接著保持在55-60°C下隔夜，接著回流7小時，接著在室溫下攪拌隔夜。劇烈攪拌的同時小心地添加15 mL水，接著攪拌混合物0.5小時。將所得漿液經燒結玻璃漏斗真

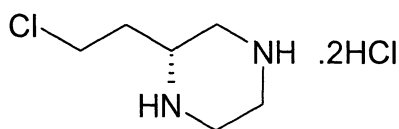
空過濾且以 THF 及 MeOH 洗滌固體。在真空中濃縮濾液且將殘餘物溶解於  $\text{CHCl}_3$  中，並以 50 mL 1 N HCl 萃取兩次。組合水性萃取物且以  $\text{CHCl}_3$  洗滌兩次。藉由添加 5 g NaOH 於 50 mL 水中之溶液使水相呈鹼性。以 50 mL  $\text{CHCl}_3$  將所得之渾濁鹼性水性混合物萃取兩次。將此等有機萃取物組合、經  $\text{MgSO}_4$  乾燥、過濾且於真空中濃縮以得到 2.87 g 緩慢凝固的無色油狀物 (90%)。 $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7.4-7.2 (m, 5H); 3.79 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.02-2.78 (m, 3H); 2.77-2.68 (m, 2H); 2.02 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.58 (m, 2H)。

c) (R)-2-哌嗪-2-基-乙醇



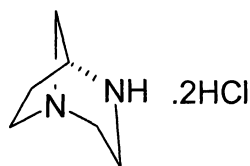
將 2-((R)-4-苯甲基-哌嗪-2-基)-乙醇 (2.87 g, 13.03 mmol) 於 50 mL MeOH 中之溶液裝入 Parr 瓶中。添加 500 mg Pearlman 氏催化劑且將混合物置於 50 psi  $\text{H}_2$  中並於 Parr 震盪器上攪動。1 小時後觀察到較大的  $\text{H}_2$  初始吸收量。將容器再加壓至 50 psi 且攪動隔夜。將瓶中之  $\text{H}_2$  排空且自 Parr 震盪器上移除。將反應混合物經矽藻土過濾且以 MeOH 洗滌濾餅。於真空中濃縮濾液以得到定量產量之產物。 $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  3.82 (m, 2H); 3.02-2.69 (m, 6H); 2.6-2.52 (m, 1H); 1.62 (m, 2H)。

d) (R)-2-(2-氯-乙基)-哌嗪二鹽酸鹽



將 20 mL 亞硫酰氯小心地添加於含有 (R)-2-(2-氯-乙基)-吡咯啉 (約 13.03 mmol) 之經冷卻 (冰浴) 燒瓶中。將反應混合物小心地加熱至 80°C 且在此溫度下攪拌 2 小時。此時，在真空中減少  $\text{SOCl}_2$  之體積。以水小心地處理所得殘餘物直至產生溶液。於真空中減少此溶液之體積以移除揮發性副產物。將殘餘物溶解於最少量之水中且添加脫色碳。在 80°C 下加熱水性混合物 15 分鐘，接著經燒結玻璃漏斗真空過濾。將丙酮添加於淺黃色濾液中以使產物沉澱。藉由真空過濾收集沉澱且以丙酮洗滌。將更多丙酮添加於濾液中以得到另一批沉澱。以此方式，自 3 批沉澱收集到 1.47 g 白色固體 (51%)。 $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$   $\delta$  3.83 (m, 2H); 3.63 (m, 2H); 3.59-3.23 (m, 3H); 3.15 (m, 2H); 2.16 (m, 2H)。

e) (R)-1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽

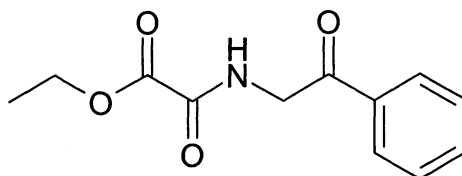


向緩慢攪拌中的 (R)-2-(2-氯-乙基)-吡咯啉二鹽酸鹽 (1.47 g, 6.63 mmol) 於 5 mL 水中之懸浮液中添加 NaOH (1.09 g, 27.18 mmol) 於 5 mL 水中之溶液。5 分鐘後以  $\text{CHCl}_3$  萃取水溶液三次。將經組合之有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥、過濾且

於真空中蒸發以得到油狀物，以 4 mL 濃 HCl 處理該油狀物以得到溶液，將其蒸發至乾。在高度真空中乾燥殘餘物以得到 986 mg 呈白色吸濕性固體之標題化合物 (80%)。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> δ 4.28 (s, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.66-3.3 (m, 7H); 2.33 (m, 2H)。

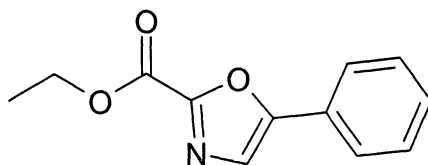
### 中間物 3：5-苯基-噁唑-2-羧酸鋰

#### a) N-(2-氧代-2-苯基-乙基)-草胺酸乙酯



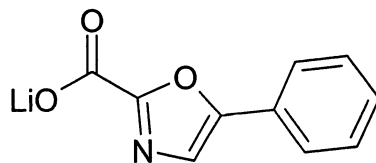
向 2-氨基苯乙酮鹽酸鹽 (2.64 g, 15.38 mmol) 及氯代氧代乙酸乙酯 (1.81 mL, 16.15 mmol) 於 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之經冷卻 (冰浴) 混合物中添加三乙胺 (4.5 mL, 32.3 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物 72 小時。使混合物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 與 1 N HCl 之間分溶。分離層且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水層。將有機萃取物組合、經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥、過濾且於真空中濃縮。<sup>1</sup>H-NMR 分析表明產物與環化噁唑以約 9:1 之比率存在。產物無需進一步純化。醯胺之 <sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 8.05 (br s, 1H); 7.98 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 4.83 (d, 2H); 4.4 (四重峰, 2H); 1.42 (t, 3H)。

#### b) 5-苯基-噁唑-2-羧酸乙酯



將 N-(2-氧代-2-苯基-乙基)-草胺酸乙酯 (約 15.3 mmol) 於 15 mL POCl<sub>3</sub> 中之溶液於回流下加熱 3 小時。接著於真空中減少體積且小心地使殘餘物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 與 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液之間分溶。分離層且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水層。將有機萃取物組合、經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥、過濾且於真空中濃縮。將殘餘物矽膠 (100% 己烷至 20% EtOAc/己烷梯度) 層析以得到重 2.44 g 之淺琥珀色固體 (11.23 mmol, 兩步驟後為 73%)。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 7.76 (m, 2H); 7.52 (s, 1H); 7.45 (m, 3H); 4.5 (四重峰, 2H); 1.46 (t, 3H)。

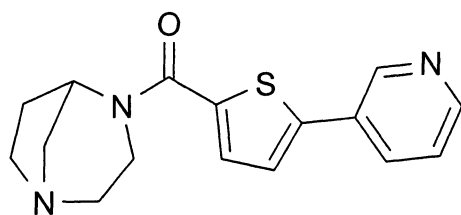
c) 5-苯基-噁唑-2-羧酸鋰



將 LiOH·H<sub>2</sub>O (491 mg, 11.7 mmol) 於 15 mL 水中之溶液添加於攪拌中的 5-苯基-噁唑-2-羧酸乙酯 (2.42 g, 11.14 mmol) 於 15 mL THF 中之溶液中。添加 3 mL MeOH 且於室溫下攪拌混合物隔夜。接著於真空中濃縮反應混合物且將所得淺黃色固體以丙酮濕磨。移除丙酮且於高度真空中乾燥後，獲得定量產量的呈灰白色固體之標題化合物。LC/MS (APcI): (M+H)<sup>+</sup> = 190.1。

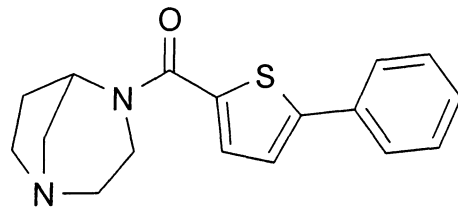
### 實例

實例 1: (1,4-二氮雙環 [3.2.1] 辛 -4-基)-(5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-甲酮



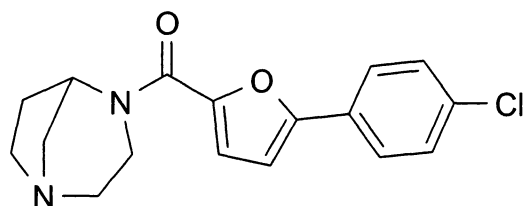
向 5-(2-吡啶基)噻吩-2-羧酸 (45.0 mg, 0.22 mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊四氟硼酸鹽 TBTU (71.0 mg, 0.22 mmol) 及水合 1-羥基苯并三唑 (30.0 mg, 0.22 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之經攪拌溶液中添加二異丙基乙胺 (0.05 mL, 0.29 mmol)。5 分鐘後添加 1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽 (40.0 mg, 0.22 mmol) 及 0.1 mL DIEA (0.1 mL, 0.59 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著使反應混合物在 EtOAc 與 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 之間分溶。分離層且以 EtOAc 萃取水相。將有機萃取物組合、經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥、過濾且於真空中濃縮。使用 100:0 至 95:5 CHCl<sub>3</sub>:MeOH 之梯度將殘餘物矽膠層析。獲得呈灰白色固體之產物 (39 mg, 60%)。MS (APCI+) 300 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.87 (dt, J= 8.0 Hz, J= 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 3.1 Hz, J= 4.9 Hz, 1H), 7.30 (q, J= 7.9 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.11 (dd, J= 13.9 Hz, J= 5.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J= 10.7 Hz, 1H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.88 (dd, J= 4.7 Hz, J= 13.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J= 11.0 Hz, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 2.19-1.97 (m, 2H)。

**實例 2：** (1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-噻吩-2-基)-甲酮



以實例1中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與5-苯基-噻吩-2-羧酸反應以提供呈琥珀色膠狀物之標題化合物。MS (APCI+) 299 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (dt, J= 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (tt, J= 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.34 (dt, J= 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.03 (dd, J= 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.09 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J= 8.0 Hz, 3H), 2.77 (dd, J= 13.4, 4.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H)。

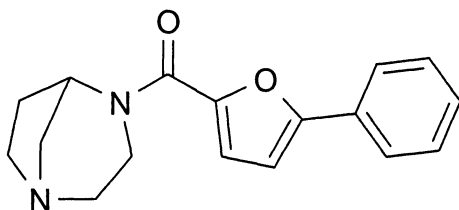
**實例3：**[5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-基]-(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-甲酮



以實例1中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-羧酸反應以提供呈膠狀物之標題化合物。MS (APCI+) 317/319 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.13 (dd, J= 13.8 Hz, J= 5.3 Hz, 1H), 3.77-3.22

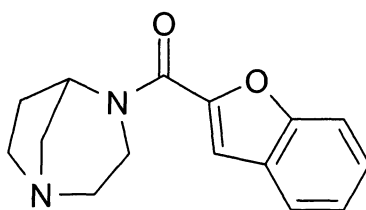
(m, 1H), 3.06 (t, J= 7.5 Hz, 4 H), 2.79 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 2.66 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 2.04 (t, J= 6.5 Hz, 2H)。

**實例 4：** (1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-呋喃-2-基)-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與 5-苯基-呋喃-2-羧酸反應以提供呈白色固體之標題化合物。MS (APCI+) 283 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.62 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 4H), 6.77 (bs, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (m, 5H), 2.61-2.43 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 1H)。

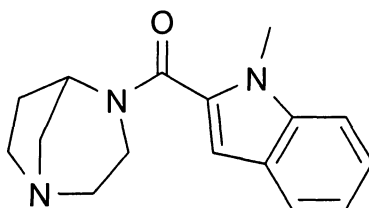
**實例 5：** 苯并呋喃-2-基-(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與 2-苯并呋喃羧酸反應以提供呈灰白色固體之標題化合物 (34 mg, 60%)。MS (APCI+) 257 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32

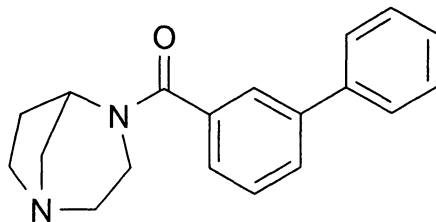
(t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.49 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.67 (五重峰,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.53 (六重峰,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.44 - 3.02 (m, 4H), 2.42-2.14 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H)。

**實例 6：**(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與 3H-吲哚-2-羧酸反應以提供呈無色膠狀物之標題化合物。MS (APCI+) 270  $[M+1]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300.132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.32-4.67 (m, 1H), 4.31-3.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 1.99 (m, 2H)。

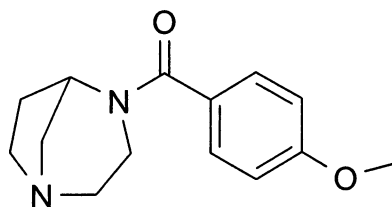
**實例 7：**聯苯-3-基-(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽

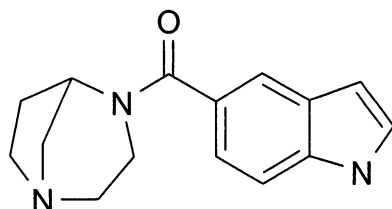
與聯苯基-3-羧酸反應以提供呈膠狀物之標題化合物。MS (APCI+) 293 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.56 (m, 4H), 7.49 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 5.24 (bs, 1H), 5.24 (bs, 1H), 3.41 (bs, 1H), 3.13-2.95 (m, 4H), 2.95-2.43 (m, 2H), 2.18-1.68 (m, 2H)。

**實例 8：**(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與 4-甲氧基-苯甲酸反應以提供呈灰白色膜之標題化合物。MS (APCI+) 247 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.07 (d, J= 10.2 Hz, 4H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.66 (d, J= 10.7 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H)。

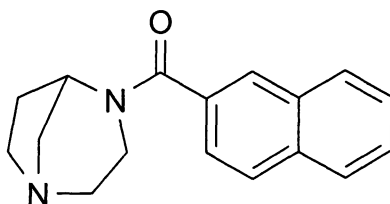
**實例 9：**(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(1H-吡啶-5-基)-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽與 3H-吡啶-5-羧酸反應以提供呈灰白色膜之標題化合物。

MS (APCI+) 256 [M+1]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 8.36 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.26  
 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.70-3.16 (m, 1H), 3.09 (d, J= 12.5  
 Hz, 2H), 3.04 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 2.85-2.66 (m, 1H), 2.66-  
 2.52 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

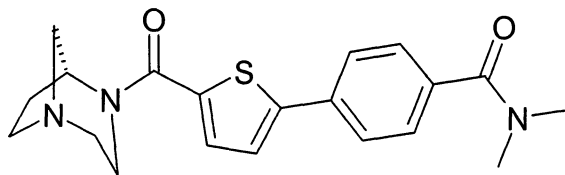
**實例 10**：(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-萘-2-基-甲酮



以實例 1 中所述之方法將二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽  
 與萘-2-羧酸反應以提供呈琥珀色膠狀物之標題化合物。

MS (APCI+) 267 [M+1]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 7.88 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.87 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 7.54 (m,  
 2H), 7.48 (dd, J= 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.30 (m,  
 1H), 3.43 (m, 1H), 3.09 (d, J= 12.0 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H),  
 2.88 (m, 1H), 2.75-2.46 (m, 1H), 2.00 (s, 2H)。

**實例 11**：4-[5-((R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛烷-4-羰基)-噻吩-2-基]-N,N-二甲基-苯甲醯胺



a) 4-(5-溴-噻吩-2-基)-N,N-二甲基-苯甲醯胺

將 4-(N,N-二甲基胺基羰基)苯基硼酸 (415 mg, 2.15

mmole)、2-5-二溴噻吩(1.14 公克, 4.73 mmole)、碳酸鈉(2.1 公克, 6.45 mmole)及四(三苯膦)鈦(240 mg, 0.22 mmole)於乙二醇二甲醚/水/乙醇(7:3:2, 20 ml)中漿化。在80°C下於圓底燒瓶中加熱混合物隔夜。將混合物冷卻、以水處理且以氯仿萃取(3次)。將有機層組合、經硫酸鈉乾燥、過濾且於減壓下蒸發以提供呈油狀物之產物。使用己烷中之40%乙酸乙酯作為溶離劑於矽膠上純化油狀物。獲得呈淺黃色固體之化合物(59%回收率)。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, DMSO)  $\delta$  7.67 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.29 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H); MS m/z: 311 (M+H)<sup>+</sup>。

b)5-(4-二甲基胺甲醯基-苯基)-噻吩-2-羧酸乙酯

在8 ml反應管(endeavor reaction tube)中將4-(5-溴-噻吩-2-基)-N,N-二甲基-苯甲醯胺(155 mg, 0.50 mmole)、雙三苯膦二氯化鈦(18 mg, 0.025 mmole)及三乙胺(119 mg, 1.18 mmole)溶解於乙醇(2 mL)中。將溶液置於20 atm一氧化碳中且加熱至100°C保持24小時。將溶液冷卻、經矽藻土過濾同時以乙醇洗滌。在減壓下將所得母液濃縮為油狀物。使用己烷中之35%乙酸乙酯作為溶離劑在矽膠上純化油狀物。獲得呈淺黃色固體之化合物(84%回收率)。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, DMSO)  $\delta$  7.85-7.78 (m, 3H), 7.67 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 4.32 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 1.32 (t, J= 7.1 Hz, 3H); MS m/z: 304 (M+H)<sup>+</sup>。

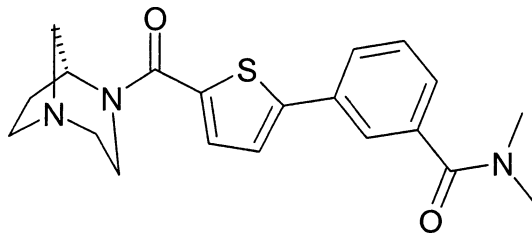
## c) 5-(4-二甲基胺甲醯基-苯基)-噻吩-2-羧酸鋰

將 5-(4-二甲基胺甲醯基-苯基)-噻吩-2-羧酸乙酯溶解於四氫呋喃/甲醇/水(1:1:1, 6 ml)中且添加氫氧化鋰(19 mg, 0.45 mmole)並於室溫下攪拌溶液隔夜。在減壓下蒸發全部混合物以提供呈白色固體之產物(100%回收率)。MS m/z: 276 (M+H)<sup>+</sup>。

d) 將 (5R)-1,4-二氫-雙環[3.2.1]辛烷(102 mg, 0.55 mmole)、5-(4-二甲基胺甲醯基-苯基)-噻吩-2-羧酸鋰(152 mg, 0.55 mmole)、2 (1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽(177 mg, 0.55 mmole)、1-羥基苯并三唑(74 mg, 0.55 mmole)及二異丙基乙胺(223 mg, 1.72 mmole)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中並在室溫下攪拌隔夜。以1 N氫氧化鈉處理溶液並以氯仿萃取(3次)。將有機層組合、經硫酸鈉乾燥、過濾且於減壓下蒸發以提供呈油狀物之產物。以使用氯仿中之5% 7 N氫化甲醇的矽膠純化該材料。獲得呈棕黃色固體之標題化合物(22%回收率)。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 7.76 (d, J= 7.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.89-2.76 (m, 5H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 1.93 (s, 2H); MS m/z: 370 (M+H)<sup>+</sup>。

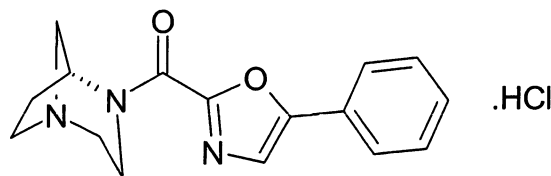
以類似於實例11之方式來合成以下化合物。

**實例 12** : 3-[5-((R)-1,4-二氫-雙環[3.2.1]辛烷-4-羧基)-噻吩-2-基]-N,N-二甲基-苯甲醯胺



以類似於實例1之方法獲得呈棕黃色固體之標題化合物，其產率為22%。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, DMSO)  $\delta$  7.78-7.67 (m, 2H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 8H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H); MS m/z: 370 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例 13：**(R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-苯基-噁唑-2-基)-甲酮鹽酸鹽

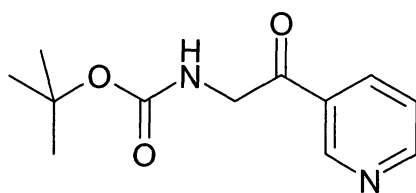


將 DMF (6 mL) 添加於含有 5-苯基-噁唑-2-羧酸鋰 (232 mg, 1.19 mmol)、TBTU (369 mg, 1.15 mmol) 及 HOBt (155 mg, 1.15 mmol) 的反應燒瓶中。在獨立的瓶中，將 (R)-1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽 (200 mg, 1.08 mmol) 與二異丙基乙胺 (0.59 mL, 3.4 mmol) 於 DMF (7 mL) 中混合以得到溶液，將其添加於反應燒瓶中。將所得反應混合物於室溫下攪拌隔夜。接著使混合物在 EtOAc 與 1 N NaOH 之間分溶。分離層且以 EtOAc 萃取水層。將有機萃取物組合、經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥、過濾且於真空中濃縮。將殘餘物矽膠 (100%

CHCl<sub>3</sub>至CHCl<sub>3</sub>中之3% MeOH(含有7 N NH<sub>3</sub>)層析以得到作為游離鹼產物之無色黏性油狀物。將油狀物溶解於2 mL CHCl<sub>3</sub>中並添加20 mL二乙醚。添加約0.5 mL二噁烷中之4 N HCl且藉由真空過濾來收集所得沉澱。獲得253 mg呈白色固體之標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, 室溫, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> δ 11.5 (br s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 5.88, 5.33 (2 br s, 1H); 5.02, 4.43 (2 m, 1H); 3.9-3.2 (m, 7H); 2.4 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, 90°C, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> δ 7.78 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 5.6 (br m, 1H); 4.7 (br m, 1H); 3.8-3.2 (m, 7H); 2.46 (m, 1H); 2.25 (m, 1H)。  
LC/MS (APcI): (M+H)<sup>+</sup> = 284.1。

**實例 14:** (R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-甲酮二鹽酸鹽

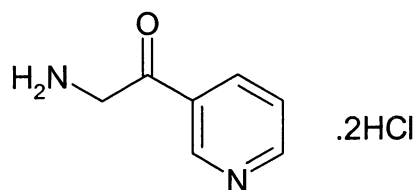
a)(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-胺基甲酸甲酯第三丁酯



在室溫下於N<sub>2</sub>中向3-溴吡啶(1.21 mL, 12.6 mmol)於15 mL無水THF中之溶液中添加異丙基氯化鎂(2 M於THF中, 6.3 mL, 12.6 mmol)。45分鐘後, 在N<sub>2</sub>中於獨立的燒瓶中將異丙基氯化鎂(4.9 mL, 9.8 mmol)添加於N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸N'-甲氧基-N'-甲醯胺(2.18 g, 10.0 mmol)於15 mL無水THF中之經冷卻(-10至-15°C)漿液中。將Br-Mg交換

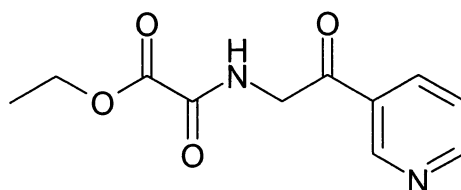
反應攪拌共1小時後，將所得混合物添加於Weinreb醯胺陰離子溶液中。添加入全部內容物後，使反應混合物溫至室溫且攪拌隔夜。接著使混合物在EtOAc與水之間分溶。分離層且以EtOAc萃取水層。將有機萃取物組合、經MgSO<sub>4</sub>乾燥、過濾且於真空中濃縮。將殘餘物矽膠(100%己烷至25% EtOAc/己烷梯度)層析以得到1.57 g作為所要產物之白色固體(66%)。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 9.17 (m, 1H); 8.82 (m, 1H); 8.23 (m, 1H); 7.44 (m, 1H); 5.45 (br s, 1H); 4.66 (d, 2H); 1.48 (s, 9H)。

b) 2-胺基-1-吡啶-3-基-乙酮二鹽酸鹽



向(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯於MeOH (7 mL)中之溶液中添加2-丙醇中之5-6 N HCl (7 mL)。在50°C下加熱混合物2小時，接著在真空中濃縮且在高度真空中乾燥。獲得定量產量之灰白色固體且其無需進一步純化即可使用。

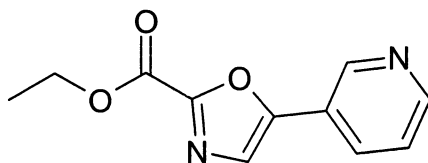
c) N-(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-草胺酸乙酯



向 2-胺基-1-吡啶-3-基-乙酮二鹽酸鹽 (913 mg, 4.37

mmol)及氯代氧代乙酸乙酯(0.54 mL, 4.8 mmol)於15 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中之經冷卻(冰浴)混合物中添加三乙胺(1.9 mL, 13.6 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜。接著使混合物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 與水之間分溶。分離層且以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取水層。將有機萃取物組合、經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥、過濾且於真空中濃縮。藉由矽膠(己烷中之20% EtOAc至己烷中之80% EtOAc梯度)柱層析來純化殘餘物。LC/MS (APcI):  $(\text{M}+\text{H})^+ = 237.1$ 。

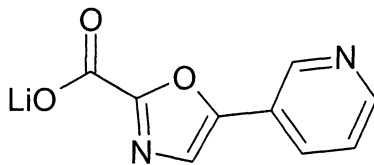
d)5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸乙酯



向N-(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基)-草胺酸乙酯(750 mg, 3.18 mmol)、三苯磷(1.89 g, 7.21 mmol)及六氯乙烷(1.55 g, 6.55 mmol)於30 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中之經冷卻(冰浴)混合物中添加三乙胺(1.67 mL, 11.96 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，接著進行矽膠(EtOAc/己烷梯度)層析。收集到700 mg 對應於所要噁唑且含有少量氧化三苯磷之灰白色固體。

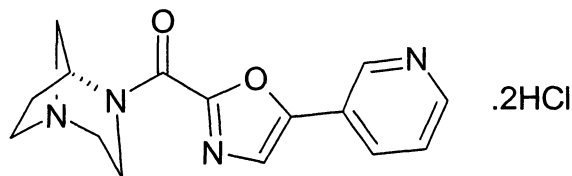
$^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  9.02 (s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 4.51 (四重峰, 2H); 1.47 (t, 3H)。LC/MS (APcI):  $(\text{M}+\text{H})^+ = 219.1$ 。

e)5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸鋰



將LiOH.H<sub>2</sub>O (133 mg, 3.18 mmol)於7 mL水中之溶液添加於攪拌中的5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸乙酯(700 mg, 3.18 mmol)於7 mL THF中之溶液中。添加1 mL MeOH且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著於真空中濃縮反應混合物且將所得淺黃色固體以丙酮濕磨。移除丙酮且於高度真空中乾燥後，獲得530 mg灰白色固體。

f)(R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-3-基-噁唑-2-基)-甲酮二鹽酸鹽

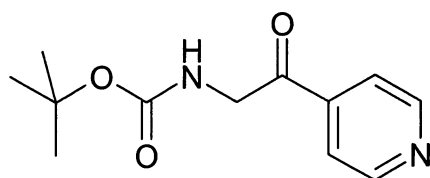


將DMF (6 mL)添加於含有5-吡啶-3-基-噁唑-2-羧酸鋰(530 mg, 2.7 mmol)、TBTU (867 mg, 2.7 mmol)及HOBt (365 mg, 2.7 mmol)的反應燒瓶中。在獨立的小瓶中，將(R)-1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽(500 mg, 2.7 mmol)與二異丙基乙胺(1.41 mL, 8.1 mmol)於DMF (7 mL)中混合以得到溶液，將其添加於反應燒瓶中。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜，接著於真空中濃縮。將殘餘物矽膠(100% CHCl<sub>3</sub>至CHCl<sub>3</sub>中之3% MeOH(含有7N NH<sub>3</sub>))層析以得到作為游離鹼產物之無色黏性油狀物。將油狀物溶解於2 mL CHCl<sub>3</sub>中且添加20 mL二乙醚。添加約2 mL二噁烷中

之 4 N HCl 且藉由真空過濾來收集所得沉澱。獲得 495 mg 呈白色吸濕性固體之標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, 室溫, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> δ 11.0 (br s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.64 (m, 1H); 5.83, 5.34 (2 br s, 1H); 4.97, 4.42 (2 m, 1H); 4.0-3.2 (m, 7H); 2.4 (m, 1H), 2.24 (m, 1H)。LC/MS (APcI): (M+H)<sup>+</sup> = 285.2。

**實例 15:** (R)-1,4-二氫-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-甲酮

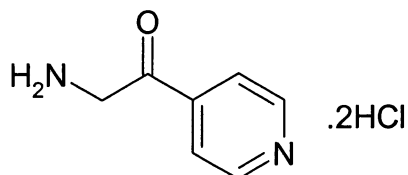
a) (2-氧代-2-吡啶-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯



以 65 mL 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液處理 4-溴吡啶鹽酸鹽 (2.45 g, 12.6 mmol) 且以 30 mL Et<sub>2</sub>O 萃取兩次。將醚性萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥、過濾且於真空中移除溶劑。立即將殘餘物溶解於無水 THF 中且在 N<sub>2</sub> 中於室溫下添加異丙基氯化鎂 (2 M 於 THF 中, 6.3 mL, 12.6 mmol)。45 分鐘後, 在獨立的燒瓶中, 於 N<sub>2</sub> 中將異丙基氯化鎂 (4.9 mL, 9.8 mmol) 添加於 N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸 N'-甲氧基-N'-甲醯胺 (2.18 g, 10.0 mmol) 於 15 mL 無水 THF 中之經冷卻 (-15 至 -10°C 中) 漿液中。將 Br-Mg 交換反應攪拌共 1 小時後, 將所得混合物添加於 Weinreb 醯胺陰離子溶液中。添加入全部內容物後, 使反應混合物溫至室溫且攪拌隔夜。接著使混合物在 EtOAc

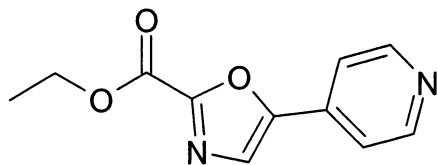
與水之間分溶。分離層且以 EtOAc 萃取水層。將有機萃取物組合、經  $\text{MgSO}_4$  乾燥、過濾且於真空中濃縮。將殘餘物矽膠 (100% 己烷至 30% EtOAc/己烷梯度) 層析以得到 1.2 g 作為所要產物之琥珀色固體。 $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  8.67 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.5 (m, 1H); 5.36 (br s, 1H); 4.88 (d, 2H); 1.48 (s, 9H)。

b) 2-胺基-1-吡啶-4-基-乙酮二鹽酸鹽



向 (2-氧代-2-吡啶-4-基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯於 MeOH (7 mL) 中之溶液中添加 2-丙醇 (7 mL) 中之 5-6 N HCl。在  $50^\circ\text{C}$  下加熱混合物 2 小時，接著於真空中濃縮並於高度真空中乾燥。獲得定量產量的呈灰白色固體之產物，且其無需進一步純化即可使用。

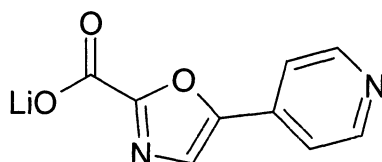
c) 5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸乙酯



向 2-胺基-1-吡啶-3-基-乙酮二鹽酸鹽 (5.08 mmol) 及氯代氧代乙酸乙酯 (0.62 mL, 5.5 mmol) 於 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之經冷卻 (冰浴) 混合物中添加三乙胺 (2.26 mL, 16.25 mmol) 中。將所得反應混合物於室溫下攪拌隔夜。接著使混合物

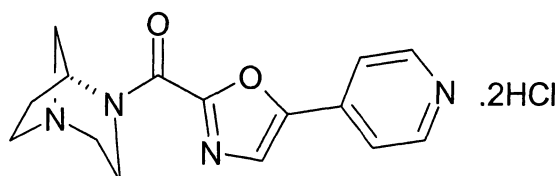
在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  與水之間分溶。分離層且以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水層。將有機萃取物組合、經  $\text{MgSO}_4$  乾燥、過濾且於真空中濃縮。觀察到對應於作為產物混合物中之主要組份之環化噁唑的 LC/MS (APcI):  $(\text{M}+\text{H})^+ = 219.1$ 。亦可觀察到對應於未環化醯胺  $(\text{M}+\text{H})^+ = 237.1$  之較小峰值。將混合物矽膠(100%己烷至己烷中之35% EtOAc梯度)層析以得到142 mg 噁唑產物(13%)。

d) 5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸鋰



將  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (30 mg, 0.17 mmol) 於 3 mL 水中之溶液添加於攪拌中的 5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸乙酯 (140 mg, 0.64 mmol) 於 3 mL THF 中之溶液中。添加 0.5 mL MeOH 且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著在真空中濃縮反應混合物且將所得淺黃色固體以丙酮濕磨。移除丙酮且在高度真空中乾燥後，獲得定量產量之灰白色固體。 $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $\text{dms}\text{-}d_6$   $\delta$  8.62 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.64 (d, 2H)。LC/MS (APcI):  $(\text{M}+\text{H})^+ = 191.1$ 。

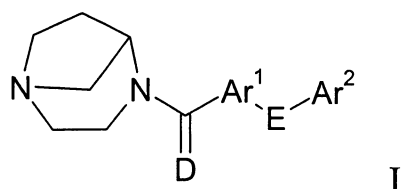
e) (R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-4-基-噁唑-2-基)-甲酮二鹽酸鹽



將DMF (3 mL)添加於含有5-吡啶-4-基-噁唑-2-羧酸鋰 (60 mg, 0.3 mmol)、TBTU (87 mg, 0.27 mmol)及HOBt (36 mg, 0.27 mmol)的反應燒瓶中。在獨立的瓶中，將(R)-1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷二鹽酸鹽(50 mg, 0.27 mmol)與二異丙基乙胺(0.16 mL, 0.9 mmol)於DMF (2 mL)中混合以得到溶液，將其添加於反應燒瓶中。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜且接著於真空中濃縮。將殘餘物矽膠(100% CHCl<sub>3</sub>至CHCl<sub>3</sub>中之4% MeOH(含有7 N NH<sub>3</sub>))層析以得到作為游離鹼產物之無色黏性油狀物。將油狀物溶解於1 mL CHCl<sub>3</sub>中且添加10 mL二乙醚。添加約0.5 mL二噁烷中之4 N HCl且藉由真空過濾來收集所得沉澱。獲得14 mg呈灰白色吸濕性固體之標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, 室溫, dmsod<sub>6</sub> δ 11.38 (br s, 1H); 8.87 (d, 2H); 8.44 (s, 1H); 8.05 (d, 2H); 5.76, 5.33 (2 br s, 1H); 4.93, 4.43 (2 m, 1H); 4.0-3.2 (m, 7H); 2.4 (m, 1H), 2.24 (m, 1H)。LC/MS (APcI): (M+H)<sup>+</sup> = 285.1。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於式I之乙醯膽鹼受體配位體、其非對映異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽、製造方法、含有其之醫藥組合物及其使用方法：

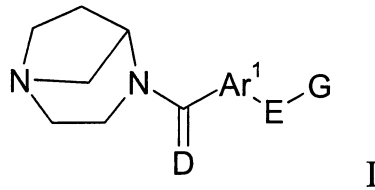


其中D、Ar<sup>1</sup>、E及Ar<sup>2</sup>係如說明書中所述。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物或醫藥學上可接受之鹽：



其中：

D係選自氧、硫或 $N(R^1)_2$ ；

$Ar^1$ 係選自具有0、1或2個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5或6員芳環或雜芳環，或選自具有0、1、2或3個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的8、9或10員稠合芳環或雜芳環系統；

E為單鍵、-O、-S或 $-NR^2$ ；

G係選自氫、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $Ar^2$ ，其中 $Ar^2$ 為具有0、1或2個氮原子、0或1個氧原子及0或1個硫原子的5或6員芳環或雜芳環；

其中，各 $Ar^1$ 或 $Ar^2$ 部分獨立地未經取代或具有1、2或3個選自 $-R^3$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CO_2R^4$ 之取代基；

在各情況下 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 係獨立選自氫、 $-C_1-C_4$ 烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 或 $-SO_2R^4$ ，或

相組合之  $R^2$  與  $R^3$  為  $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ ，其中  $G$  為氧、硫、 $NR^4$  或鍵；

$j$  為 2、3 或 4；

$k$  為 0、1 或 2；

$n$  為 0、1 或 2，且

在各情況下  $R^4$  係獨立選自氫、 $-C_1-C_4$  烷基、芳基或雜芳基。

2. 如請求項 1 之化合物及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

$D$  為氧；

$Ar^1$  係選自苯基或具有 0 或 1 個氮原子、0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子的 5 員雜芳環，或選自具有 0、1、2 或 3 個氮原子、0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子的 9 員稠合芳環或雜芳環系統；

其中：

$E$  為單鍵；

$G$  係選自氫、甲氧基或  $Ar^2$ ，其中  $Ar^2$  係選自具有 0 或 1 個氮原子、0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子的 6 員芳環或雜芳環；

其中，各  $Ar^1$  或  $Ar^2$  部分獨立地未經取代或具有 1、2 或 3 個選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$  或  $-C_2H_5$  之取代基。

3. 如請求項 1 之化合物及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物或醫藥學上可接受之鹽，其中：

D為氧；

Ar<sup>1</sup>係選自苯基、呋喃基、噻吩基或1-甲基-1H-吡咯基；

E為單鍵；

G係選自氫、甲氧基、苯基或吡啶基，且

Ar<sup>1</sup>帶有1個鹵素取代基。

4. 如請求項1之化合物或其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中E代表單鍵。

5. 如請求項1之化合物，其中：

Ar<sup>1</sup>為具有如本文中所述之可選取代基的呋喃基或噻吩基。

6. 如請求項1之化合物或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解前驅物或醫藥學上可接受之鹽，該化合物係選自：

(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-甲酮；

(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-噻吩-2-基)-甲酮；

[5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-基]-(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-甲酮；

(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(5-苯基-呋喃-2-基)-甲酮；

苯并呋喃-2-基-(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-甲酮；

(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮；

聯苯-3-基-(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-甲酮；

(1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮；  
 (1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-(1H-吡啶-5-基)-甲酮；  
 (1,4-二氮雙環[3.2.1]辛-4-基)-萘-2-基-甲酮；  
 4-[5-((R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛烷-4-羰基)-噻吩-2-基]-  
 N,N-二甲基-苯甲醯胺；  
 3-[5-((R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛烷-4-羰基)-噻吩-2-基]-  
 N,N-二甲基-苯甲醯胺；  
 (R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-苯基-噁唑-2-基)-甲  
 酮鹽酸鹽；  
 (R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-3-基-噁唑-2-  
 基)-甲酮二鹽酸鹽；或  
 (R)-1,4-二氮-雙環[3.2.1]辛-4-基-(5-吡啶-4-基-噁唑-2-  
 基)-甲酮。

7. 如請求項1之化合物，其係用於治療或預防其中 $\alpha 7$ 菸鹼受體之激活作用具有益處之疾病或病症。
8. 如請求項7之化合物，其中該疾病或病症為焦慮症、精神分裂症、躁症或狂躁抑鬱症。
9. 如請求項1之化合物，其係用於治療或預防神經失調症、精神失調症或智力損傷失調症。
10. 如請求項9之化合物，其中該失調症為阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、學習力不足、認知力不足、注意力不足、記憶喪失、注意力不足過動症、巴金森氏症 (Parkinson's disease)、亨丁頓氏症 (Huntington's disease)、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、其中存

在膽鹼能突觸損失之神經退化性失調症、時差、菸鹼成癮、渴望、疼痛或潰瘍性結腸炎。

11. 如請求項1之化合物，其係用於誘導戒煙。
12. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之稀釋劑、潤滑劑或載劑。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其係用於治療或預防其中 $\alpha 7$ 菸鹼受體之激活作用具有益處之疾病或病症。
14. 如請求項13之醫藥組合物，其中該疾病或病症為焦慮症、精神分裂症、躁症或狂躁抑鬱症。
15. 如請求項12之醫藥組合物，其係用於治療或預防神經失調症、精神失調症或智力損傷失調症。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其中該失調症為阿茲海默氏症、學習力不足、認知力不足、注意力不足、記憶喪失、注意力不足過動症、巴金森氏症、亨丁頓氏症、妥瑞氏症候群、其中存在膽鹼突出損失之神經退化性失調症、時差、菸鹼成癮、渴望、疼痛或潰瘍性結腸炎。
17. 如請求項12之醫藥組合物，其係用於誘導戒煙。
18. 一種如請求項1之化合物、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療或預防其中 $\alpha 7$ 菸鹼受體之激活作用具有益處之人類疾病或病症的藥物，該等疾病或病症係選自神經失調症、精神失調症、智力損傷失調症、阿茲海默氏症、學習力不足、認知力不足、注意力不足、記憶喪失、注意力不足過動症、焦慮症、精神分裂症、躁症或狂躁抑鬱症、巴金森氏症、

亨丁頓氏症、妥瑞氏症候群或其中存在膽鹼能突觸損失之神經退化性失調症。

19. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用於以下目的之藥物：治療或預防時差、疼痛或潰瘍性結腸炎、或促進戒煙、或治療由曝露於含菸鹼產品而導致之菸鹼成癮或渴望。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

