

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00807060.1

C07D213/73

C07D417/06

C07D401/06

C07D413/06

C07D233/88

A61K 31/44

A61K 31/4439

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1198803C

[22] 申请日 2000.3.1 [21] 申请号 00807060.1

[30] 优先权

[32] 1999.3.5 [33] JP [31] 57993/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/001190 2000.3.1

[87] 国际公布 WO2000/053582 日 2000.9.14

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.1

[71] 专利权人 第一三得利制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 井本昌宏 岩浪辰也 赤羽美奈子

谷吉弘

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

A61K 31/444

A61K 31/506

A61K 31/501

A61K 31/5355

A61K 31/427

A61K 31/4168

A61P 43/00

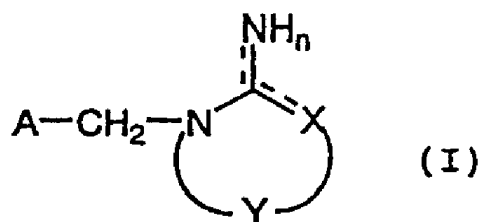
A61P 25/28

权利要求书 3 页 说明书 45 页

[54] 发明名称 具有激活烟碱性乙酰胆碱 $\alpha 4 \beta 2$ 受体作用的杂环化合物

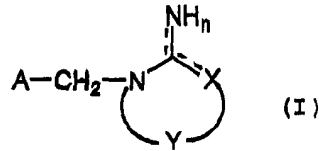
[57] 摘要

本发明提供杂环化合物，其对烟碱性乙酰胆碱 $\alpha 4 \beta 2$ 受体具有亲和性，并能激活该受体而对大脑疾病具有预防和治疗作用。即，烟碱性乙酰胆碱 $\alpha 4 \beta 2$ 受体激活剂，其包括作为活性组分的通式 (I) 代表的化合物或其药学上可接受的盐，以及含有该化合物的药物：其中 A 代表任选取代的芳基或任选取代的杂环基；X 代表氧、硫、碳或氮；点线代表各自键存在或不存在；n 是 1 或 2 的整数；Y 代表亚烷基等。



ISSN 1008-4274

1. 下式(I)代表的杂环化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中:

A 是吡啶基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、7-氮杂-吡啶基或苯基, 其中这些基团任选被卤原子、甲基、硝基、氰基或三氟甲基取代;

10 基团-Y-X-是-CH(R¹)-CH₂-S-或-C(R²)=C(R³)-S-, 其中 R¹、R² 和 R³ 是氢原子, C₁-C₄ 烷基或任选被卤原子或甲基取代的苯基;

点线表示存在或不存在的共价键;

n 是 1 或 2 的整数; 条件是

(1) 在基团-Y-X-是-CH(R¹)-CH₂-S-而 A 是吡啶基的情况下, 当 R¹ 是氢原子时, 所述吡啶基被氟原子、溴原子或甲基取代;

15 (2) 在基团-Y-X-是-C(R²)=C(R³)-S-而 A 是吡啶基的情况下, 当 R² 和 R³ 是氢原子时, 所述吡啶基被氟原子、溴原子、碘原子或甲基取代;

(3) 在基团-Y-X-是-C(R²)=C(R³)-S-而 A 是吡啶基的情况下, 当 R² 和 R³ 不是氢原子时, 所述吡啶基被氟原子、溴原子或碘原子取代。

20 2. 下列权利要求 1 的式(I)代表的化合物或其药学上可接受的盐:

3-(6-溴-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;

3-(6-氟-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;

3-(6-氟-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;

3-(6-溴-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;

3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4,5-二甲基-2,3-二氢噻唑;
3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-4-乙基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基噻唑烷;
3-(5-溴-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
3-(4-氯苄基)-2-亚氨基噻唑烷;
2-亚氨基-3-(6-甲基-3-吡啶基)甲基噻唑烷;
2-亚氨基-3-(4-哒嗪基)甲基噻唑烷;
3-(2-氯-5-噻唑基)甲基-2-亚氨基噻唑烷;
2-亚氨基-3-(3-甲基-5-异噁唑基)甲基噻唑烷;
2-亚氨基-4-甲基-3-(3-甲基-5-异噁唑基)甲基-2,3-二氢噻唑;
3-(2-氯-5-噻唑基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
3-(5,6-二氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
2-亚氨基-4-甲基-3-(6-甲基-3-吡啶基)甲基-2,3-二氢噻唑;
3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-5-苄基-2,3-二氢噻唑;
3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-苄基-2,3-二氢噻唑;
4-(4-氯苄基)-3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-苄基噻唑烷;
2-亚氨基-3-(3-哒嗪基)甲基噻唑烷;
3-(4-氯苄基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
3-(3,4-二氯苄基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
2-亚氨基-3-(3-硝基苄基)-2,3-二氢噻唑;
2-亚氨基-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢噻唑;
2-亚氨基-3-(4-甲基苄基)-2,3-二氢噻唑;
2-亚氨基-3-(3-三氟甲基苄基)-2,3-二氢噻唑;
3-(4-氰基苄基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
3-(7-氯杂-3-吡啶基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑。

3. 权利要求 1 或 2 要求的化合物或其药学上可接受的盐在制备作为 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体激活剂的药物中的用途。

4. 权利要求 3 的用途，其中所述药物用于治疗脑循环疾病。
5. 权利要求 3 的用途，其中所述药物用于治疗神经变性疾病、痴呆、运动共济失调以及神经病和精神疾病。
6. 根据权利要求 5 的用途，其中所述神经变性疾病为阿尔兹海默氏病或帕金森氏病，所述痴呆为脑血管性痴呆，所述运动共济失调为图雷特综合征，所述神经病和精神疾病为慢性脑梗塞阶段的神经官能症、焦虑症或精神分裂症。
7. 权利要求 3 的用途，其中所述药物用于改善脑代谢、神经传递功能紊乱和记忆障碍以保护脑或具有镇痛作用。
8. 权利要求 3 的用途，其中所述药物用于治疗炎性肠道疾病。
9. 一种药用组合物，它含有作为 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体激活剂的权利要求 1 或 2 要求的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

具有激活烟碱性乙酰胆碱 $\alpha 4 \beta 2$ 受体作用的杂环化合物

5 技术领域

本发明涉及对烟碱性乙酰胆碱受体显示亲和作用并能激活该受体的化合物。本发明化合物用于预防或治疗神经变性疾病，如阿尔兹海默氏病和帕金森氏病，痴呆如脑血管痴呆，运动共济失调，如图雷特综合征，慢性脑梗塞阶段的神经官能症，神经病和精神疾病，
10 如焦虑症和精神分裂症，以及由脑损伤引起的脑功能失调。

背景技术

广泛认为烟碱具有多种药理作用。这些作用包括，如，对中枢神经系统具有胆碱能神经激活作用，如促进乙酰胆碱释放[De Sarno P. & Giacobini E., *J. Neurosci. Res.*, 22, 194-200(1984)]，另外，对单胺能
15 神经系统具有激活作用[Levin E. D. & Simon B. B., *Psychopharmacology*, 138, 217-230(1998)]。

也有报导烟碱具有多种非常有用的改进脑功能作用，如增加脑血流量和脑中葡萄糖的吸收率[Decker M.W.等, *Life Sci.*, 56, 545-
20 570(1995)]。

也有报道烟碱能抑制 β -肽的淀粉状蛋白形成，据认为该蛋白是阿尔兹海默氏病中神经细胞死亡的原因[Salomon A.R.等, *Biochemistry*, 35, 13568-13578 (1996)]，并且烟碱对 β -淀粉状蛋白(A β)诱发的神经细胞死亡具有细胞保护作用[Kihara T.等, *Ann. Neurol.*, 42, 156-163
25 (1997)]。最近研究表明烟碱可作为结肠炎的治疗药物[Sandborn W.J.等, *Ann. Intern. Med.*, 126, 364 (1997)]。

另一方面,了解到在阿尔兹海默氏病患者中,乙酰胆碱能神经元的退化改变,该神经元是所知的其中一种决定认知力的重要神经系统,因

此,大脑皮层和海马中的烟碱性乙酰胆碱受体显著降低[Nordberg A.等, *J. Neurosci. Res.*, 31, 103-111 (1992)]。

据报道存在这种可能性,即通过烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂或调节剂激活烟碱性乙酰胆碱受体,恢复乙酰胆碱神经系统的功能来治疗阿尔兹海默氏病[Newhouse P.A.等, *Psychopharmacology*, 95, 171-175 (1988)]。

烟碱性乙酰胆碱受体属于由5个亚单位组成的离子通道神经递质受体。即,激动剂如乙酰胆碱、烟碱等与受体结合激活并打开其通道,因此引起细胞外阳离子(如钠离子)的内向流量而激动细胞[Galzi J.L. & Changeux J.P., *Neuropharmacology*, 34, 563-582 (1995)]。以上提到的激动剂如乙酰胆碱、烟碱等通过与称之为激动剂结合部位的 α 亚单位中存在的特定位置结合而呈现作用。

另一方面,已知可通过加强乙酰胆碱的作用激活细胞的化合物(如加兰他敏等)对烟碱性乙酰胆碱受体无直接的激活作用。这些化合物通过与激动剂结合位置明显不同的变构位置呈现作用[Schrattenholz A.等, *Mol. Pharmacol.*, 49, 1-6 (1996)]。

以上提出的能间接激活烟碱性乙酰胆碱受体的化合物被称为调节剂,期望其作为有实效的药物用于治疗各种神经性疾病[Lin N.-H & Meyer M.D., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 991-1015 (1998)]。

本说明书中的这些定义中使用该术语“激动剂”和“调节剂”。

确信烟碱性乙酰胆碱受体不仅参与阿尔兹海默氏病,还参与神经变性疾病如帕金森氏病以及多种神经官能症和精神病,如痴呆、焦虑症、精神分裂症等[Barrantes F.J., *The Nicotinic Acetylcholine Receptor*, ed. Barrantes F.J., Springer, 1997, p 175-212; Lena C. & Changeux J.-P., *J. Physiol. (Paris)*, 92, 63-74 (1998)]。

尤其是,由于了解脑梗塞引起的脑血管性痴呆的患者脑血量降低[Takagi Shigeharu, *Gendai Iryo*, 28, 1157-1160 (1996); Tachibana H.等, *J. Gerontol.*, 39, 415-423 (1984)],所以将具有增加脑血流量作用

的烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂或调节剂应用于治疗领域内的药物中，似乎成为可能。另外，最近研究表明：烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂及其调节剂呈现出镇痛活性[Bannon A.W.等, *Science*, 279, 77-81 (1998)]。

5 烟碱本身确实可作为烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂发挥作用。例如，给阿尔兹海默氏病患者服用烟碱后，可观察到其注意力和短期记忆的恢复，并且其病症得到改善[Newhouse P.A.等, *Drugs & Aging*, 11, 206-228 (1997)]。尽管如此，烟碱还具有不利方面，如众所周知的成瘾性以及生物利用度低和对心血管系统具有严重的副作用。

10 因此，一直强烈期望研制作作为药物的烟碱性乙酰胆碱受体激动剂或调节剂以代替烟碱，该药物无成瘾性、具有较高的生物利用度并对心血管系统具有极小的副作用[Maelicke A. & Albuquerque E.X., *Drug Discovery Today*, 1, 53-59 (1996); Holladay M.W.等, *J. Med. Chem.*, 40, 4169-4194 (1997)]。

15 烟碱性乙酰胆碱受体存在几种已知的亚型[Shacka J. J. & Robinson S. E. T., *Med. Chem. Res.*, 1996, 444-464]，主要的 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型受体存在于中枢神经系统中。另外，在运动神经元的神经肌肉关节中存在 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ (或 $\alpha 1 \beta 1 \epsilon \delta$)亚型受体，在自主神经系统和肾上腺的神经节中存在 $\alpha 3 \beta 4$ 亚型受体。

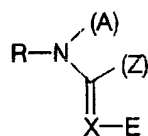
20 现认为胆碱能神经系统的激活和脑血流作用的增加发生于中枢神经系统中的 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型受体上，以上提到的烟碱对心血管系统的作用是由存在于外周神经系统中的受体亚型的作用诱发的。

因此，研制出对 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 亚型和 $\alpha 3 \beta 4$ 亚型受体均无亲和性，但能选择性作用于 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型受体的化合物，即无副作用的药物，
25 可能特别有用。

在这些情况下，一直提议研制作作为实用药物的中枢神经系统乙酰胆碱受体的选择性激动剂和调节剂。它们包括，例如，化合物如ABT-418 [Arneric S.P.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 310-318

(1994); Decker M.W.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 319-328 (1994)]、ABT-089 [Sullivan J.P.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283, 235-246 (1997); Decker M.W.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283, 247-258 (1997)]、GTS-21 [Arendash G.W.等, *Brain Res.*, 674, 252-259 (1995); Briggs C.A.等, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57, 231-241 (1997)]、RJR-2403 [Bencherif M.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279, 1413-1421 (1996); Lippiello P.M.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279, 1422-1429 (1996)]、SIB-1508Y [Cosford N.D.P.等, *J. Med. Chem.*, 39, 3235-3237 (1996); Lloyd G.K.等, *Life Sci.*, 62, 1601-1606 (1995)]、SIB-1553A [Lloyd G.K.等, *Life Sci.*, 62, 1601-1606 (1995)]等。

在欧洲专利申请 EP679397-A2 中, 提出用作预防和治疗脑功能异常药物的由下式代表的取代的胺衍生物。



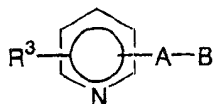
其中,

- 15 R 代表氢、任选取代的酰基、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;
- A 代表氢、酰基、烷基或芳基系列的单官能基团或者代表与 Z 基团连接的双官能团;
- E 代表吸电子基团;
- 20 X 代表-CH=或=N-基团, 该-CH=基团可能与取代 H 原子的 Z 连接;
- Z 代表烷基、-O-R、-S-R 或-NR₂系列的单官能基团或者代表与 A 基团或 X 基团连接的双官能基团。

25 但是, 在以上提到的专利出版物中, 没有说明这些化合物能选择性激活 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体。

另一方面，已知杀虫剂“吡虫啉”具有本发明化合物的类似骨架。证实吡虫啉在电生理学上可作为 PCI2 细胞的烟碱性乙酰胆碱受体的部分激动剂起作用[Nagata K.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 285, 731-738 (1998)], 并且吡虫啉本身或其代谢物及类似物对小鼠大脑中的烟碱性乙酰胆碱受体具有亲和性[Lee Chao S. & Casida E., *Pestic. Biochem. Physiol.*, 58, 77-88 (1997); Tomizawa T. & Casida J.E., *J. Pharmacol.*, 127, 115-122 (1999); Latli B.等, *J. Med. Chem.*, 42, 2227-2234 (1999)], 但是，没有报导吡虫啉衍生物可选择性激活 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体。

日本公开的专利申请号 Hei 10-226684 公开下式代表的[N-(吡啶基甲基)杂环]亚基胺化合物、其药理学上可接受的盐和前药。

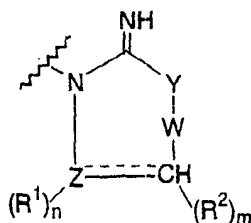


其中，

A 代表 -CH(R)-;

R³ 代表氢原子或任选取代的 C₁-C₆ 烷基; 和

B 代表下式的基团:



尽管，所述专利中公开的化合物对烟碱性受体具有很弱的亲和性；但是，尚未公开这些化合物对中枢神经系统的 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体具有选择性地激活作用，并可作为烟碱性乙酰胆碱受体的激活剂或调节剂。

如上指出，一直希望能开发出通过口服给药，选择性激活中枢神经系统的 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体的激活剂或调节剂，但尚未有满意结果。

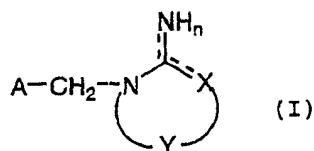
因此，本发明提供治疗通过激活烟碱性乙酰胆碱受体可预防或治愈的疾病的5 治疗剂或抑制剂，其对中枢神经系统的 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体具有选择性结合的能力，并对心血管系统无不良的副作用，如高血压和心动过速。

更准确地说，本发明提供预防和治疗各种疾病的药物，这些疾病可通过激活烟碱性乙酰胆碱受体而抑制或治愈，如痴呆、老年性10 痴呆、早衰性痴呆、阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、脑血管性痴呆、AIDS 相关的痴呆、Down 氏症的痴呆、Tourette 氏综合征、慢性脑梗塞阶段的神经官能症、脑损伤引起的脑功能减退、焦虑症、精神分裂症、抑郁症、Huntington 氏病、疼痛等。

15 发明内容

通过对能与中枢神经系统的 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体选择性结合的化合物的广泛调查研究，本发明者发现以下将提到的式(I)代表的化合物及其药学上可接受的盐对中枢神经系统的烟碱性乙酰胆碱受体具有高度的亲和性，并能作为激活剂或调节剂激活该受体。

因此，本发明一方面提供下式(I)代表的杂环化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

A 是任选取代的芳基；或任选取代的杂环基；

25 X 是氧原子；硫原子；碳原子；或氮原子；

点线表示键的存在或不存在;

n 是 1 或 2 的整数; 和

Y 是

5 (1) X 是氧原子时, 基团-Y-X-是-CH₂-CH₂-O-或-CH₂-CH₂-CH₂-O-;

(2) X 是硫原子时, 基团-Y-X-是-CH(R¹)-CH₂-S-、-C(R²)=C(R³)-S-或-CH₂-CH₂-CH₂-S-(其中 R¹、R² 和 R³ 是氢原子; C₁-C₄ 烷基; 或任选取代的苯基);

10 (3) X 是碳原子时, 基团-Y-X-是-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=C(R⁴)-C(R⁵)=C(R⁶)-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-或-N=C(R⁷)-CH=CH-(其中 R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 是氢原子; C₁-C₄ 烷基; 任选取代的苯基; 卤原子; 或硝基); 和

15 (4) X 是氮原子时, 基团-Y-X-是-CH₂-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-、-CH=C(R⁸)-N=或-CH=C(R⁹)-CH=N-(其中 R⁸ 和 R⁹ 是氢原子; 或任选取代的苯基)。

本发明的另一方面提供 α 4 β 2 烟碱性乙酰胆碱受体的激活剂, 其含有作为活性组分的式(I)杂环化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供应用式(I)杂环化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防脑循环疾病、神经机能退化性疾病等。

20 药学上可接受的盐的实例包括无机酸盐, 如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等, 以及有机酸盐, 如富马酸盐、马来酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

25 式(I)化合物中 “A” 代表的基团是任选取代的芳基或任选取代的杂环基, 所述任选取代的芳基的优选实例包括苯基、萘基等。取代芳基的适当取代基实例包括 C₁-C₄ 低级烷基、卤原子、硝基、氰基等, 因此, 所述取代的芳基的实例包括甲基苯基、三氟甲基苯基、氯苯基、二氯苯基、硝基苯基、氰基苯基等。

“A”代表的术语“杂环基”可以是含有相同或不同 1-3 个杂原子如硫、氮、氧原子的 5 或 6 元杂环或者稠合的杂环基，实例包括噻吩、呋喃、吡喃、吡咯、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、喹啉、异喹啉、氮杂吲哚、四氢嘧啶等。

取代的杂环基的适当取代基的实例包括 C_1 - C_4 低级烷基、卤原子等，因此，所述取代的杂环基的实例包括 2-甲基吡啶、2-氯吡啶、2-氟吡啶、2-溴吡啶、3-溴吡啶、2,3-二氯吡啶、2-氯噻唑、3-甲基异噁唑等。

式(I)化合物中的点线表示键的存在或不存在，并具有与数字“n”相关的下列意义：即，当数字“n”是 1 时，双键位于杂环碳原子与环外氮原子之间，并且使该氮原子对应于亚氨基，在另一种情况下，当数字“n”是 2 时，双键位于杂环碳原子与“X”之间，X 指碳或氮原子，并且使环外氮原子对应于作为杂环的取代基的氨基。

式(I)化合物中的“X”代表的基团是指氧原子、硫原子、碳原子或氮原子，“X”与“Y”结合构成部分“-Y-X-”代表的成分，其具有以下意义。

(1) “X”是氧原子时，术语“-Y-X-”是 $-CH_2-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$;

(2) “X”是硫原子时，术语“-Y-X-”是 $-CH(R^1)-CH_2-S-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-S-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ (其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢原子； C_1 - C_4 烷基；或任选取代的苯基)；

(3) “X”是碳原子时，术语“-Y-X-”是 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^4)-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-N=C(R^7)-CH=CH-$ (其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是氢原子； C_1 - C_4 烷基；任选取代的苯基；卤原子；或硝基)；

(4) “X”是氮原子时，术语“-Y-X-”是 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH=C(R^8)-N=$ 或 $-CH=C(R^9)-CH=N-$ (其中 R^8 和 R^9 是

氢原子; 或任选取代的苯基)等。

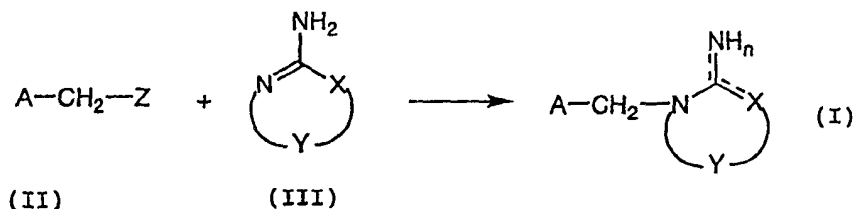
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 代表的术语“ C_1 - C_4 烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。术语“任选取代的苯基”包括非取代的苯基、被 C_1 - C_4 烷基(如甲基、乙基等)和卤原子取代的苯基。术语“卤原子”包括氟、氯、溴和碘。

本发明式(I)代表的杂环化合物可以根据各种不同合成方法如以下方法 1-4 制备。

在下列反应流程中, 基团 A、X、Y 和 n 具有以上提到的相同意义。

方法 1:

在以下反应流程中, 使式(II)化合物与式(III)化合物反应, 得到本发明化合物(I)。



其中, “Z”是促进与杂环氮原子反应的离去基团, 如卤原子、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、乙酰氧基、取代的乙酰氧基等。

本反应中使用的化合物(III)可由市售提供或者可通过常用的方法, 由已知化合物制备。

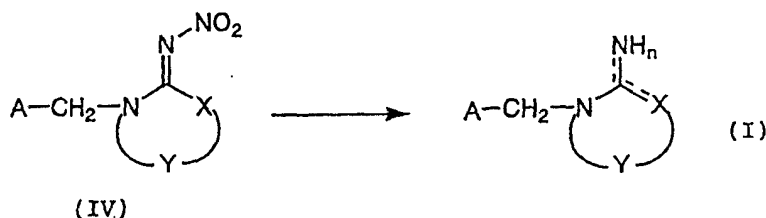
用于获得化合物(I)的化合物(II)与化合物(III)反应, 一般可在适当溶剂如醇类溶剂、酮类溶剂、腈类溶剂、酯类溶剂、酰胺类溶剂、烃类溶剂和醚类溶剂或其混合物中, 如果必要在有机碱或无机碱存在下, 在温度 -20°C 至所用溶剂的回流温度范围内进行。

醇类溶剂的实例包括甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇等。酮类溶剂实例包括丙酮、甲基乙基酮等。腈类溶剂实例包括乙腈、丙腈等，酯类溶剂包括乙酸乙酯。酰胺类溶剂实例包括 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰胺等。烃类溶剂实例包括芳烃，如苯、甲苯等，或者脂族烃，如戊烷、己烷等。醚类溶剂实例包括乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环等。

反应中使用的有机碱的实例可以包括三乙胺、可力丁、二甲基吡啶、叔丁醇钾等，反应中使用的无机碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾等。

方法 2:

根据以下反应流程，通过除去式(IV)化合物的硝基得到化合物(I)。



15

本反应中使用的化合物(IV)可根据已知的方法(Moriya K.等, J. Pesticides Sci., 18, 119-123(1993))制备。除去化合物(IV)的硝基可通过采用常用的方法，如肽(包括硝基精氨酸)的脱保护进行。

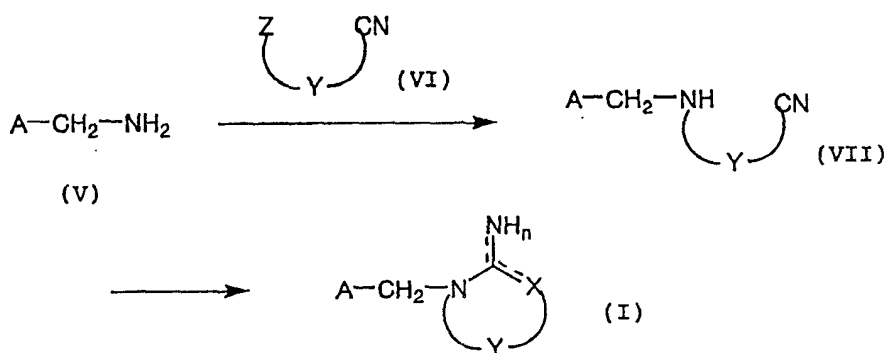
化合物(IV)脱硝基反应一般可通过在水或醇类溶剂、酰胺类溶剂、酸溶剂或其混合溶剂中，在温度-20℃至50℃范围内，如果必要，在具有缓冲作用的有机或无机盐存在下，用还原剂处理进行。

醇类溶剂的实例包括甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇等。酰胺类溶剂实例包括 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰胺等。酸类溶剂实例包括甲酸、乙酸、

丙酸、三氟乙酸、盐酸等。具有缓冲作用的有机或无机盐的实例包括乙酸铵、三乙胺、吡啶、磷酸盐等。优选的还原剂是氯化钛(III)。

方法 3:

- 5 根据以下反应流程，使化合物(V)与化合物(VI)反应衍生为中间体(VII)，然后将得到的化合物(VII)环合，可得到化合物(I)。



其中，Z具有与上述相同的定义。

- 10 本反应中使用的化合物(V)可由市售提供或者可根据本领域技术人员熟悉的方法制备。化合物(VI)的实例包括4-溴丁腈或5-溴戊腈。

用于获得中间体(VII)的化合物(V)与化合物(VI)的反应，一般可在适当的溶剂如醇类溶剂、酮类溶剂、腈类溶剂、酯类溶剂、酰胺类溶剂、烃类溶剂和醚类溶剂或其混合物中，如果必要，在有机碱或无机碱存在下，在温度-20℃至使用溶剂的回流温度范围内进行。

- 15 醇类溶剂的实例包括甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇等。酮类溶剂的实例包括丙酮、甲基乙基酮等。腈类溶剂的实例包括乙腈、丙腈等。酯类溶剂的实例包括乙酸乙酯。酰胺类溶剂的实例包括N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰胺等。烃类溶剂的实例包括芳烃，如苯、甲苯等，或者
- 20 脂族烃，如戊烷、己烷等。醚类溶剂的实例包括乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环等。

反应中使用的有机碱的实例可以包括三乙胺、可力丁、二甲基吡啶、叔丁醇钾等，反应中使用的无机碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳

酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾等。

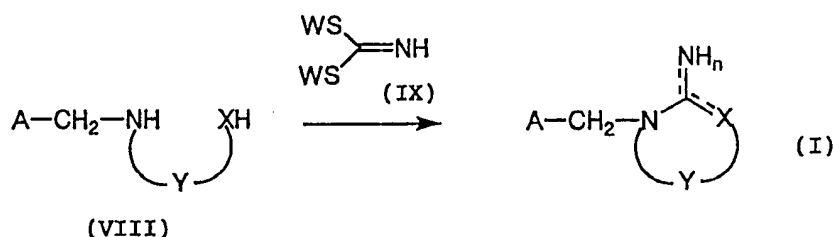
通过环合使化合物(VII)转化为化合物(I)的反应一般在单独以烃类为反应溶剂、或在其混合溶剂中,在室温至 200℃ 温度范围内,如果必要,在铝试剂存在下进行。该反应还可在无溶剂下进行。

- 5 用作溶剂的烃的实例包括芳烃,如苯、甲苯等,或者脂族烃,如戊烷、己烷等。

铝试剂实例可以为三甲基铝、三乙基铝、氯化二甲基铝、氯化二乙基铝、二氯化乙基铝等。

10 方法 4:

根据以下反应流程,通过化合物(VIII)与化合物(IX)之间的反应,可得到化合物(I)。



其中 W 代表烷基、取代的烷基、芳基或取代的芳基。

- 15 本反应中使用的化合物(VIII)可根据已知的方法(Moriya K.等, *J. Pesticides Sci.*, 18, 119-123(1993))制备。本反应中使用的化合物(IX)可根据已知的方法(Habicher W-D & Mayer R., *Z. Chem.*, 12, 459-460(1968))制备。

- 20 用于获得化合物(I)的化合物(VIII)与化合物(IX)的反应,一般可单独在醇类溶剂、酰胺类溶剂、烃类溶剂、醚类溶剂或其混合溶剂中,在室温至使用溶剂的回流温度范围内,如果必要,在有机或无机盐存在下进行。

- 25 醇类溶剂的实例包括甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇等。酰胺类溶剂的实例包括 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰胺等。烃类溶剂的实例包括芳烃,

如苯、甲苯等，或者脂族烃，如戊烷、己烷等。醚类溶剂的实例包括二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环等。

5 反应中使用的有机碱的实例可以包括三乙胺、可力丁、二甲基吡啶、叔丁醇钾等，反应中使用的无机碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾等。

如果必要，可用以上提到的各种有机或无机酸，将所得到的本发明的式(I)化合物转化为药学上可接受的盐。另外，还可通过常用的方法，如重结晶、柱层析等，将本发明的化合物(I)纯化。

10 当本发明的式(I)化合物存在异构体形式时，可通过常用方法，将各异构体本身彼此分离。因此，需清楚的是，本发明化合物中包括各异构体本身以及异构体混合物。

15 本发明的式(I)化合物可选择性与中枢神经系统中的烟碱性乙酰胆碱受体结合，并能作为激动剂或调节剂激活该受体。因此，这些化合物可用作药物，预防或治疗各种疾病，如痴呆、老年性痴呆、早衰性痴呆、阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、脑血管痴呆、AIDS 相关的痴呆、Down 氏综合征的痴呆、Tourette 氏综合征、慢性脑梗塞阶段的神经官能症、脑损伤引起的脑功能障碍、焦虑症、精神分裂症、抑郁症、Huntington 氏病、疼痛等。

20 本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以以口服或非肠道制剂形式给药。用于口服给药的制剂可包括，如片剂、胶囊剂、颗粒剂、细粉末剂、糖浆剂等；非肠道给药的剂型可包括，如带有注射用蒸馏水的或其它药学上可接受的溶液的注射溶液剂或混悬剂、经皮应用的贴剂、鼻腔给药的喷雾剂、储存剂等。

25 这些剂型可通过与药学上可接受的载体、赋形剂、甜味剂、稳定剂等混合制备，或者根据制剂领域技术人员熟悉的常用方法制备。

药学上可接受的载体或赋形剂的实例包括聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、环糊精、硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、聚乙烯醇、硅胶、乳糖、晶体纤维素、糖、淀粉、磷酸钙、植物油、

羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠、水、乙醇、甘油、甘露醇、糖浆等。

注射溶液的实例包括含有葡萄糖等的等渗溶液，并且这些溶液还可包含适当的助溶剂如聚乙二醇等、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、
5 抗氧化剂等。

这些制剂可给予人体或其它哺乳动物，优选的给药途径可包括口服途径、透皮途径、鼻腔途径、直肠途径、局部途径等。

给药的剂量可随患者的年龄、体重、症状、给药的途径等在很大范围内变化，成人患者口服给药的通常推荐日剂量为每 kg 体重约
10 0.001-1,000 mg 的范围，优选每 kg 体重 0.01-100 mg，更优选每 kg 体重 0.1-10 mg。非肠道给药，如静脉注射情况下，通常推荐的日剂量为每 kg 体重约 0.00001-10 mg 的范围，优选每 kg 体重 0.0001-1 mg，更优选每 kg 体重 0.001-0.1mg，每日一次或三次给药。

评估该化合物与烟碱性乙酰胆碱受体结合的能力的方法根据受体亚型不同而不同。化合物对 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体结合的能力可用从大鼠完全均化的大脑中得到的脑膜测定，并测定该化合物对 [^3H]-野靛碱与该脑膜结合的抑制率。另外，化合物对 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 烟碱性乙酰胆碱受体结合的能力可用均化的大鼠肌肉测定，并测定该化合物对 [^3H]- α -银环蛇毒素与该肌肉均化物结合的抑制率。
15

烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的激动作用可通过采用在有爪蟾卵母细胞中制备的人体烟碱性乙酰胆碱受体验证，即用来自对应的人体烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 亚单位的克隆 cDNA 的 cRNA 注射，然后根据膜电位吸持法(holding method)，通过将试验化合物加入到灌注溶液中，测定电响应表达。
20

25

具体实施方式

实施例：

通过下列实施例，更详细地说明本发明。

实施例 1: 通过方法 1 合成 2-(6-氯-3-吡啶基)甲基-3-亚氨基-6-苯基-2,3-二氢吡嗪[化合物 44]

5 将 300mg (1.5mmol) 的 2-氯-5-氯甲基吡啶盐酸盐溶于二氯甲烷中，混合碳酸氢钠饱和水溶液，分离有机层。将得到的有机层用碳酸钾干燥，减压除去溶剂。将得到的油状残留物和 171mg (1mmol) 的 3-氨基-6-苯基吡嗪溶于 5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中，在 80℃ 下，将反应混合物加热 8 小时。然后，将反应混合物冷却至室温，用 2-丙醇稀释。过滤收集得到的晶体，减压干燥，得到 243mg (收率: 73%) 标题化合物 44 的盐酸盐。

10 根据实施例 1 中说明的方法，合成下列化合物。

- 化合物 1: 2-亚氨基-3-(3-吡啶基)甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 2: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 3: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-5-甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 4: 2-亚氨基-3-(3-吡啶基)甲基噻唑烷;
化合物 5: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基噻唑烷;
化合物 6: 6-氯-2-(6-氯-3-吡啶基)甲基-3-亚氨基-2,3-二氢吡嗪;
化合物 7: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-1,2-二氢吡啶;
化合物 8: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 9: 2-氨基-1-(6-氯-3-吡啶基)甲基咪唑;
化合物 10: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-1,2-二氢嘧啶;
化合物 11: 3-(6-溴-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 12: 3-(6-氟-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 16: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-3,4,5,6-四氢-2H-1,3-噁嗪;
化合物 17: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-3,4,5,6-四氢-2H-1,3-噻嗪;

- 化合物 18: 3-(6-氟-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 19: 3-(6-溴-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 20: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4,5-二甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 21: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-4-乙基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 22: 5-氯-1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-1,2-二氢吡啶;
化合物 23: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-3-甲基-1,2-二氢吡啶;
化合物 24: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-5-甲基-1,2-二氢吡啶;
化合物 25: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-1,2-二氢吡啶;
化合物 26: 2-亚氨基-1-(3-吡啶基)甲基-1,2-二氢吡啶;
化合物 27: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基噻唑烷;
化合物 28: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基噁唑烷;
化合物 30: 3-(5-溴-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 31: 3-(4-氟苄基)-2-亚氨基噻唑烷;
化合物 32: 2-亚氨基-3-(6-甲基-3-吡啶基)甲基噻唑烷;
化合物 33: 2-亚氨基-3-(4-咪唑基)甲基噻唑烷;
化合物 34: 3-(2-氯-5-噻唑基)甲基-2-亚氨基噻唑烷;
化合物 35: 2-亚氨基-3-(3-甲基-5-异噁唑基)甲基噻唑烷;
化合物 36: 2-亚氨基-4-甲基-3-(3-甲基-5-异噁唑基)甲基-2,3-二氢噻唑;
化合物 37: 3-(2-氯-5-噻唑基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑

- 唑;
- 化合物 38: 3-(5,6-二氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-甲基-2,3-二氢噻唑;
- 化合物 39: 2-亚氨基-4-甲基-3-(6-甲基-3-吡啶基)甲基-2,3-二氢噻唑;
- 化合物 40: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-5-苯基-2,3-二氢噻唑;
- 化合物 41: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-苯基-2,3-二氢噻唑;
- 化合物 42: 4-(4-氯苯基)-3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
- 化合物 43: 3-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-4-苯基噻唑烷;
- 化合物 44: 2-(6-氯-3-吡啶基)甲基-3-亚氨基-6-苯基-2,3-二氢吡嗪;
- 化合物 45: 3-亚氨基-6-苯基-2-(3-吡啶基)甲基-2,3-二氢吡嗪;
- 化合物 46: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-5-苯基-1,2-二氢嘧啶;
- 化合物 47: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-5-硝基-1,2-二氢吡啶;
- 化合物 48: 2-亚氨基-1-(6-甲基-3-吡啶基)甲基-1,2-二氢吡啶;
- 化合物 49: 2-亚氨基-3-(3-吡嗪基)甲基噻唑烷;
- 化合物 50: 2-氨基-1-(2-氯-5-噻唑基)甲基咪唑;
- 化合物 51: 2-氨基-1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-4,5-二甲基咪唑;
- 化合物 52: 2-氨基-1-(5-嘧啶基)甲基咪唑;
- 化合物 53: 2-氨基-1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-4-甲基咪唑;
- 化合物 54: 2-氨基-1-(5,6-二氯-3-吡啶基)甲基咪唑;
- 化合物 55: 2-氨基-1-(3-吡啶基)甲基咪唑;
- 化合物 56: 2-氨基-1-(6-甲基-3-吡啶基)甲基咪唑;

- 化合物 57: 3-(4-氯苄基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 58: 2-氨基-1-(4-氯苄基)咪唑;
化合物 59: 2-氨基-1-(7-氮杂-3-吲哚基)甲基咪唑;
化合物 60: 3-(3,4-二氯苄基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 61: 2-亚氨基-3-(3-硝基苄基)-2,3-二氢噻唑;
化合物 62: 2-亚氨基-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢噻唑;
化合物 63: 2-亚氨基-3-(4-甲基苄基)-2,3-二氢噻唑;
化合物 64: 2-亚氨基-3-(3-三氟甲基苄基)-2,3-二氢噻唑;
化合物 65: 3-(4-氟苄基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑;
化合物 66: 3-(7-氮杂-3-吲哚基)-2-亚氨基-2,3-二氢噻唑。

实施例 2: 通过方法 2 合成 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基咪唑烷[化合物 13]

向 335mg (1.3mmol) 的 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-硝基亚氨基咪唑
5 烷的 20ml 甲醇混悬液中, 加入 6ml 20% 的氯化钛(III), 室温、通氮
气下, 将混合液搅拌 1 小时 20 分钟。然后, 减压除去溶剂, 向冰冷
冷却的得到的残留物中, 加入 50% 氢氧化钠水溶液。用硅藻土过滤除
去不溶物, 减压浓缩滤液。向得到的残留物中加入二氯甲烷和甲醇
10 (20:1) 混合溶剂, 过滤除去不溶物, 减压浓缩滤液。将得到的残留物
经氨基丙基涂敷的硅胶(Chromatorex NH-型; Fuji Silysia Chemical Ltd.)
柱色谱(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=20:1)纯化, 得到 182mg (收率: 66%)
的 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基咪唑烷, 为无色晶体产物。将该产
物溶于甲醇中, 向该溶液中加入 100mg (0.862mmol) 的富马酸, 减压
15 浓缩混合液。将得到的晶体残留物用乙腈处理, 过滤, 真空干燥,
得到 222mg 标题化合物 13 的富马酸盐。

实施例 3: 通过方法 3 合成 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基吡咯烷[化合物 14]

室温下, 将 713mg (5mmol) 的(6-氯-3-吡啶基)甲胺、745mg (5mmol)

的 4-溴丁腈和 1.04g (7.5mmol)的碳酸钾的 15ml 的 N,N-二甲基甲酰胺混合液搅拌 17 小时。然后, 减压除去溶剂, 将得到的残留物与二氯甲烷和水混合, 分离有机层。将该有机层用硫酸镁干燥, 减压除去溶剂。将得到的残留物经氨基丙基涂敷的硅胶(Chromatorex NH-型; 5 Fuji Silysia Chemical Ltd.)柱色谱(洗脱剂: 正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化, 得到 505mg(收率: 48%)的 4-(6-氯-3-吡啶基)甲氨基-丁腈, 为无色油状物。通氮气下, 将 500mg(2.38mmol)的 4-(6-氯-3-吡啶基)甲氨基丁腈溶于 15ml 甲苯中, 加入 2.6ml 1M 三甲基铝/正己烷溶液。在 90℃回流下, 将混合液加热 14 小时。反应后, 将反应混合液冷却至 10 室温, 向该混合液中顺次加入 10ml 氯仿、5ml 甲醇和 1ml 水, 过滤除去得到的胶状物。减压浓缩滤液, 将残留物经氨基丙基涂敷的硅胶(Chromatorex NH-型; Fuji Silysia Chemical Ltd.)柱色谱(洗脱剂: 二氯甲烷:甲醇=50:1)纯化, 得到 452mg(收率: 90%)的 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基吡咯烷, 为黄色油状物。将部分该产物 210mg (1mmol) 15 溶于甲醇中, 向该溶液中加入 116mg (1mmol)的富马酸, 减压浓缩混合液。将得到的油状残留物用乙腈处理, 结晶。过滤收集结晶, 真空干燥, 得到 309mg 标题化合物 14 的富马酸盐。

根据该实施例 3, 合成化合物 15: 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基哌啶。

20

实施例 4: 通过方法 4 合成 1-(6-氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-1,2,3,4,5,6-六氢嘧啶[化合物 29]

90℃下, 将 237mg (1mmol)的 N-(3-氨基丙基)-N-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]胺盐酸盐和 303mg (2.5mmol)的二硫代异氰酸(dithiocarbimidoic acid)二甲酯的 5ml 的 N,N-二甲基甲酰胺混合液搅拌 1 小时 50 分钟。 25 然后, 减压除去溶剂, 将得到的残留物经氨基丙基涂敷的硅胶(Chromatorex NH-型; Fuji Silysia Chemical Ltd.)柱色谱(洗脱剂: 从二氯甲烷到二氯甲烷: 甲醇=9:1)纯化, 得到 77mg(收率: 34%)的 1-(6-

氯-3-吡啶基)甲基-2-亚氨基-1,2,3,4,5,6-六氢嘧啶, 为无色油状物。将得到的油状物溶于 5ml 甲醇中, 向该溶液中加入 0.01ml 4M 氯化氢/二氧六环, 室温下, 将混合液搅拌 5 分钟, 减压浓缩。将得到的油状残留物用丙酮处理, 结晶。过滤收集结晶, 真空干燥, 得到 14mg 标题化合物 29 的二盐酸盐。

在下表 1-14 中, 概括通过以上提到的实施例得到的化合物 1-66 的理化数据。

表 1

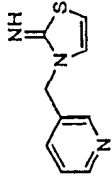
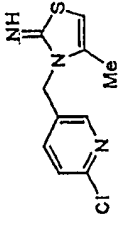
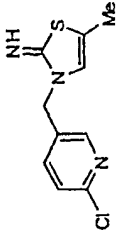

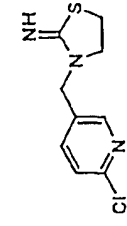
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
1		富马酸盐	无色晶体 97-101°C 丙酮	m/z 192 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₉ N ₃ S	8.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.3, 4.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (dd, J=4.7, 7.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.31 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)
2		富马酸盐	奶白色晶体 156-159°C 丙酮	m/z 240 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ S	8.31 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
3		富马酸盐	奶白色晶体 160-162°C 丙酮	m/z 240 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ S	8.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)
4		富马酸盐	无色晶体 134-138°C 丙酮	m/z 194 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₁ N ₃ S	8.53 (m, 2H), 7.73 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 7.40 (dd, J=4.8, 7.7Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.30 (t, J=7.1Hz, 2H)
5		富马酸盐	无色晶体 181-182°C 丙酮	m/z 228 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₀ ClN ₃ S	8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.65 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.9Hz, 2H)

表 2

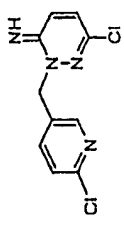
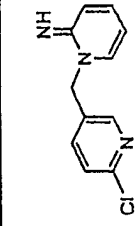
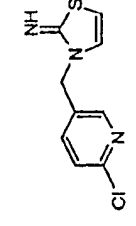
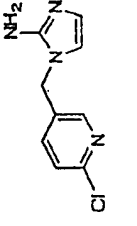
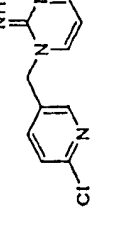
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
6		富马酸盐	浅棕色晶体 170-174°C 乙醇	m/z 255 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₄	8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.35 (s, 2H)
7		富马酸盐	橙色晶体 156-159°C 乙醇	m/z 220 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃	8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=6.7, 8.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90 (dd, J=6.8, 8.6Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.56 (s, 2H)
8		富马酸盐	奶白色晶体 166-167°C 乙醇	m/z 226 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₈ ClN ₃ S	8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.01 (s, 2H)
9		富马酸盐	浅黄色晶体 168-169°C 丙酮	m/z 209 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₉ ClN ₄	8.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94 (br, 2H), 6.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.68 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.06 (s, 2H)
10		富马酸盐	奶白色晶体 155-158°C 乙醇	m/z 221 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₉ ClN ₄	8.70 (dd, J=2.1, 4.1Hz, 1H), 8.50 (dd, J=2.1, 6.5Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J=4.1, 6.5Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.42 (s, 2H)

表 3

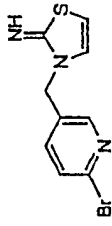
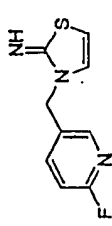
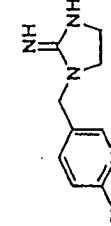
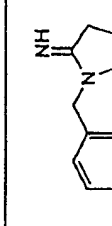
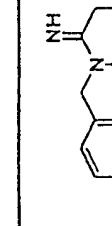
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
11		富马酸盐	奶白色晶体 149-152°C 乙醇/乙醇	m/z 270 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₈ BrN ₃ S	8.38 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.11 (br, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.36 (br, 1H), 5.00 (s, 2H)
12		富马酸盐	无色晶体 153-155°C 丙酮	m/z 210 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₈ FN ₃ S	8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.19 (dd, J=2.7, 8.4Hz, 1H), 7.10 (br, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.40 (br, 1H), 5.04 (s, 2H)
13		富马酸盐	无色晶体 145-149°C 乙醇	m/z 211 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₁₁ ClN ₄	8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.52 (m, 4H)
14		富马酸盐	无色晶体 142-145°C 乙醇	m/z 210 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃	8.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.56 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.91 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.02 (m, 2H)
15		富马酸盐	无色晶体 163-164°C 丙酮	m/z 224 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃	8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.76 (m, 4H)

表 4

编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
16		富马酸盐	无色晶体 126-127°C 丙酮	m/z 226 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O	8.42 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.08 (m, 2H)
17		富马酸盐	无色晶体 122-124°C 丙酮	m/z 242 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ S	8.39 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.92 (m, 2H)
18		富马酸盐 (1/2 分子)	无色晶体 182-184°C 丙酮	m/z 224 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ FN ₃ S	8.14 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.17 (dd, J=2.7, 8.3Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
19		富马酸盐	无色晶体 187-188°C 丙酮	m/z 284 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ S	8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
20		富马酸盐	奶白色晶体 150-153°C 乙腈	m/z 254 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ S	8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)

表 5

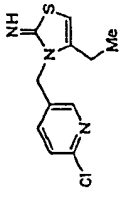
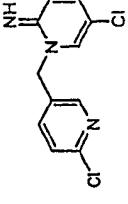
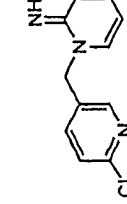
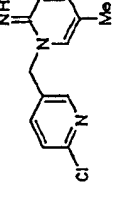
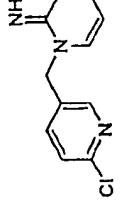
编号	化学结构	盐	性质 m.p.(°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
21		富马酸盐 (1/2 分子)	奶白色晶体 179-181°C 丙酮	m/z 254 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ S	8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.33 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.65 (t, J=7.3Hz, 3H)
22		富马酸盐	浅红棕色晶体 176-177°C 丙酮	m/z 254 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N ₃	8.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.8, 9.5Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.46 (s, 2H)
23		富马酸盐	浅黄色晶体 146-153°C 丙酮	m/z 234 = (M+H) ⁺ C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃	8.40 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.89 (dd, J=6.6, 7.1Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)
24		富马酸盐	浅黄色晶体 175-177°C 丙酮	m/z 234 = (M+H) ⁺ C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃	8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)
25		富马酸盐 (1/2 分子)	无色晶体 204-207°C 丙酮	m/z 234 = (M+H) ⁺ C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃	8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.85 (dd, J=1.7, 6.9Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.41 (s, 3H) in CD ₃ OD

表 6

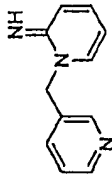
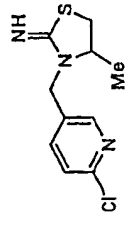
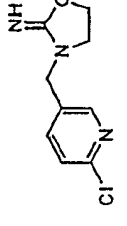
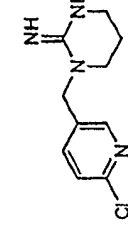
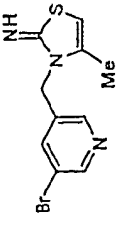
编号	化学结构	盐	性质 m.p.(°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
26		富马酸盐	奶白色晶体 157-158°C 丙酮	m/z 186 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₁ N ₃	8.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.52 (s, 2H)
27		盐酸盐 (2分子)	无色晶体 141-153°C 丙酮	m/z 242 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ S	10.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.13 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.73 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.3Hz, 3H)
28		富马酸盐	无色晶体 111-113°C 丙酮	m/z 212 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O	8.45 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (t, J=8.1Hz, 2H), 3.61 (t, J=8.1Hz, 2H)
29		盐酸盐 (2分子)	无色晶体 170-173°C 丙酮	m/z 225 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₃ ClN ₄	8.36 (s, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (br, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 1.89 (m, 2H)
30		富马酸盐	无色晶体 188-190°C 丙酮	m/z 284 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ BrN ₃ S	8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)

表 7

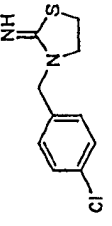
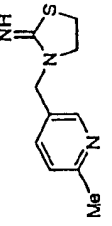
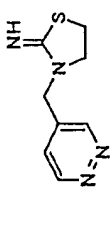
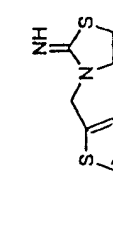
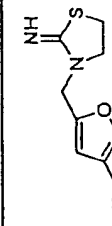
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
31		富马酸盐	无色晶体 192-195°C 乙腈	m/z 227 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ S	7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.31 (t, J=7.2Hz, 2H)
32		富马酸盐	无色晶体 158-160°C 丙酮	m/z 208 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₃ N ₃ S	8.36 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.57 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)
33		富马酸盐	浅棕色晶体 149-152°C 丙酮	m/z 195 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₁₀ N ₄ S	9.19 (d, J=2.9Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.68 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.9Hz, 2H)
34		富马酸盐	无色晶体 157-159°C 丙酮	m/z 234 = (M+H) ⁺ C ₇ H ₉ ClN ₃ S ₂	7.65 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.21 (t, J=6.8Hz, 2H)
35		富马酸盐	无色晶体 145-146°C 丙酮	m/z 198 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₁₁ N ₃ OS	6.59 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.27 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)

表 8

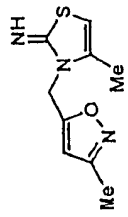
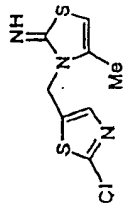
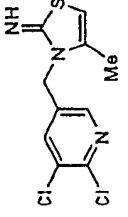
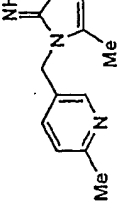
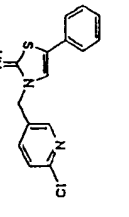
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
36		盐酸盐 (2分子)	无色晶体 198-206°C 丙酮	m/z 210 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	10.03 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
37		富马酸盐 (1/2分子)	无色晶体 165-167°C 丙酮	m/z 246 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₈ ClN ₃ S ₂	7.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)
38		富马酸盐	无色晶体 187-188°C 丙酮	m/z 274 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₃ S	8.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
39		富马酸盐	浅黄色晶体 155-159°C 丙酮	m/z 220 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₃ N ₃ S	8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)
40		富马酸盐	浅棕色晶体 161-163°C 丙酮	m/z 302 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ S	8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.23 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.98 (s, 2H)

表 9

编号	化学结构	盐	性质 m.p.(°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)
41		富马酸盐	浅棕色晶体 168-172°C 乙腈	m/z 302 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ S	7.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.93 (s, 2H)
42		富马酸盐	无色晶体 193-197°C 乙腈	m/z 336 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S	7.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.48 (d+tm, J=8.5Hz, 3H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (s, 2H)
43		盐酸盐 (2分子)	无色晶体 199-201°C 丙酮	m/z 304 = (M+H) ⁺ C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ S	10.22 (br, 1H), 10.11 (br, 1H), 8.48 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 5H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H)
44		盐酸盐	浅棕色晶体 >280°C 2-丙醇	m/z 297 = (M+H) ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄	9.7 (br, 2H), 8.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.82 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 5.72 (s, 2H)
45		盐酸盐	浅棕色晶体 >275°C 2-丙醇	m/z 263 = (M+H) ⁺ C ₁₆ H ₁₄ N ₄	9.8 (br, 2H), 8.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.59 (dd, J=1.4, 4.8Hz, 1H), 8.46 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.45 (dd, J=4.8, 7.8Hz, 1H), 5.73 (s, 2H)

表 10

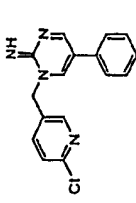
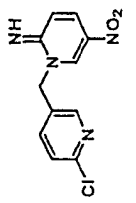
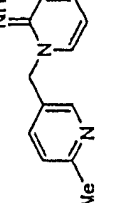
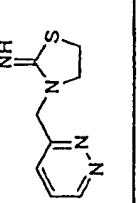
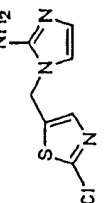
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
46		富马酸盐	奶白色晶体 153-157°C 丙酮	m/z 297 = (M+H) ⁺ C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄	9.06 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.89 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.43 (s, 2H)
47		氢溴酸盐	浅黄色晶体 236-237°C 乙醇	m/z 265 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₉ ClN ₄ O ₂	9.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.56 (dd, J=2.4, 9.8Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.7, 9.8Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)
48		富马酸盐	无色晶体 155-157°C 丙酮	m/z 200 = (M+H) ⁺ C ₁₂ H ₁₅ N ₃	9.94 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)
49		富马酸盐 (1.5分子)	无色晶体 167-169°C 丙酮	m/z 195 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₁₀ N ₄ S	9.19 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.53 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.39 (t, J=7.2Hz, 2H)
50		富马酸盐	浅黄色晶体 160-161°C 丙酮	m/z 215 = (M+H) ⁺ C ₇ H ₇ ClN ₄ S	7.70 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.24 (s, 2H)

表 11

编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
51		富马酸盐 (1/2 分子)	无色晶体 231-232°C 乙醇	m/z 237 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄	8.22 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) in CD ₃ OD
52		富马酸盐	无色晶体 160-167°C 丙酮	m/z 176 = (M+H) ⁺ C ₈ H ₉ N ₅	9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.45 (br, 2H), 5.07 (s, 2H).
53		富马酸盐 (1/2 分子)	浅棕色晶体 202-206°C 丙酮	m/z 223 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄	8.29 (s, 1H), 7.68 (dd, J=2.1, 8.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.11 (s, 3H) in CD ₃ OD
54		富马酸盐	无色晶体 188-190°C 丙酮	m/z 243 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₄	8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.08 (s, 2H)
55		富马酸盐	无色晶体 154-156°C 丙酮	m/z 175 = (M+H) ⁺ C ₉ H ₁₀ N ₄	8.54 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.16 (s, 2H)

表 12

编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
56		富马酸盐	无色晶体 155-156°C 丙酮	m/z 189 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₂ N ₄	8.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.63 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.54 (s, 3H) in CD ₃ OD
57		富马酸盐	无色晶体 188-189°C 丙酮	m/z 225 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₉ ClN ₂ S	7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.38 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)
58		富马酸盐	无色晶体 177°C 丙酮	m/z 208 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃	7.44 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.18 (br, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.02 (s, 2H)
59		富马酸盐	浅棕色晶体 185-187°C 丙酮	m/z 214 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₁ N ₅	11.74 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.14 (s, 2H)
60		富马酸盐	浅黄色晶体 203-204°C 丙酮	m/z 258 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ S	7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.93 (s, 2H) in CD ₃ OD

表 13

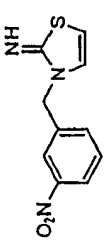
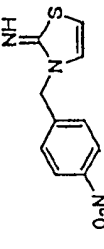
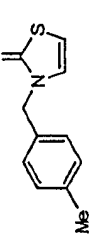
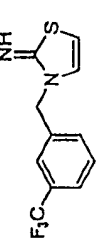
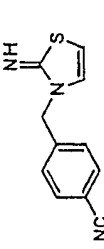
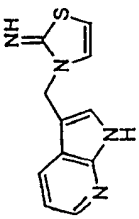
编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
61		富马酸盐	无色晶体 199-208°C 丙酮	m/z 236 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S	8.16 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H)
62		富马酸盐	无色晶体 177-179°C 丙酮	m/z 236 = (M+H) ⁺ C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S	8.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.06 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H)
63		富马酸盐	无色晶体 189-190°C 丙酮	m/z 205 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S	7.19 (m, 4H), 7.08 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.46 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)
64		富马酸盐	无色晶体 187-190°C 丙酮	m/z 259 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ S	7.61 (m, 4H), 7.08 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.31 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H)
65		富马酸盐	无色晶体 212-213°C 丙酮	m/z 216 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₉ N ₃ S	7.87 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.38 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.45 (s, 2H) in CD ₃ OD

表 14

编号	化学结构	盐	性质 m.p. (°C) 溶剂	质谱实测值 分子式	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
66		富马酸盐	无色晶体 142-145°C 丙酮	m/z 231 = (M+H) ⁺ C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S	11.76 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.47 (m, 1H), 5.17 (s, 2H)

根据以下生理学实验评估本发明化合物(I)的效用。

生理实验 1

对烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的结合实验

5 本发明化合物对烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的亲和力根据以下方法进行, 该方法为 Pabreza L.A., Dhawan S. & Kellar K. *J. Mol. Pharm.*, 39, 9-12 (1990)和 Anderson D. J. & Arneric S. P., *Eur. J. Pharm.*, 253, 261-267 (1994)说明的修改方法。

10 (1) 制备包含烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的大鼠脑膜

采用 Charles River Japan 提供的 Fischer-344 型雄性大鼠(体重: 200-240g; 9 周龄)。将大鼠置于室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度为 $55 \pm 5\%$ 的控制下的饲养笼中 1-4 周。将大鼠(每饲养笼 3-4 只大鼠)每日光照 12 小时(7:00-19:00), 自由进食和水。

15 按如下方法制备包含烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的大鼠脑膜。即, 将大鼠断头处死后, 立即分离大鼠大脑, 用冰冷却的盐水溶液洗涤, 然后用液氮在 -80°C 下冰冻, 备用。将冰冻的大脑融化, 然后用匀浆器(HG30, Hitachi Kohki Ltd.), 将大脑在 10 体积冰冷却的缓冲液(50mM Tris-HCl, 120mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl_2 , 2mM
20 CaCl_2 ; pH 7.4; 4°C)中均化 30 秒钟, 然后在 4°C 下, 以 $1,000 \times \text{G}$ 的速度, 将该匀浆离心 10 分钟。分离得到的上清液, 再用一半体积的上述前缓冲液将沉淀均化, 在同一条件下离心。再在 4°C 下, 以 $40,000 \times \text{G}$ 的速度, 将合并的上清液离心 20 分钟。将沉淀在缓冲溶液中混悬, 用于对受体的结合实验。

25

(2) 烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的结合实验

将含有 $400-600 \mu\text{g}$ 蛋白质的膜沉淀混悬液加入到装有试验化合物和 $[^3\text{H}]$ -野靛碱(2nM)的试管中, 终体积为 $200 \mu\text{l}$, 在冰浴中孵育 75

分钟。采用 Brandel 多功能细胞收集器，通过真空过滤，将样品分离至 Whatman GF/B 滤器上，该滤器在过滤样本之前用 0.5% 聚乙烯亚胺进行过预漂洗。将滤器用缓冲溶液快速洗涤(3 x 1 ml)。在 3ml 澄清溶胶(clearsol)I (Nacalai Tesque Inc)中，对滤器计数。在 10 μ M(-)-烟碱存在下，孵育非特异性结合的测定。

用 Accufit 竞争程序(Beckman Ltd.)进行实验结果的分析。

生理实验 2

对烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 亚型的结合实验

10 本发明化合物对烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 亚型的亲和力根据以下方法测定，该方法为 Garcha H.S., Thomas P., Spivak C.E., Wonnacott S. & Stolerman I.P., *Psychopharmacology.*, 110, 347-354 (1993)说明的修改方法。

15 (1) 制备含有烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 亚型的大鼠骨骼肌

采用生理实验 1 中说明的基本相同的动物。

按如下方法进行烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 亚型的分离。即，将大鼠断头处死后，立即分离大鼠的后骨骼肌，用冰冷却的盐水溶液洗涤，然后用液氮在 -80 $^{\circ}$ C 下冰冻，备用。将冰冻的肌肉融化，然后用 Waring 混合器(Waring 混合器 34BL97; WARING PRODUCTS DIVISION DYNAMICS CORPORATION OF AMERICA)，将组织用缓冲液[2.5 mM 磷酸钠缓冲液(pH: 7.2)、90mM NaCl、2mM KCl、1mM EDTA、2mM 苜脘、0.1mM 苜索氯铵、0.1mM PMSF、0.01%叠氮化钠]均化 60 秒钟。在 4 $^{\circ}$ C 下，以 20,000 x G 的速度，将该匀浆离心 60 分钟。分离上清液，将得到的沉淀加入到相同缓冲液(1.5ml/g 湿重)中，在同一条件下均化。加入 Triton X100 (2% w/v)，在 4 $^{\circ}$ C 下，将混合液搅拌 3 小时。在 4 $^{\circ}$ C 下以 100,000 x G 的速度离心 60 分钟，得到上清液的大鼠肌肉提取物。在 4 $^{\circ}$ C 下储存长至 4 周，用于对受体的

结合实验。

(2)烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ 亚型的结合实验

按如下方法进行受体结合实验。即，将含有 600-900 μg 蛋白质的大鼠肌肉提取物加入到装有试验化合物的试管中，在 37°C 下孵育 5 15 分钟。然后向混合液中，加入 1nM 的 [^3H]- α -银环蛇毒素(α -Bgt)，再孵育 2 小时。采用 Brandel 多功能细胞收集器，通过真空过滤，将样品分离至 Whatman GF/B 滤器上，该滤器在过滤样本之前用 0.5% 聚乙烯亚胺预漂洗。将滤器用洗液(10mM KH_2PO_4 、150mM NaCl, pH 10 7.2, 室温)快速漂洗(5 x 1 ml)。在 3ml 澄清溶胶 I (Nacalai Tesque Inc) 中，对滤器计数。在 1 μM α -Bgt 存在下，孵育非特异性结合的测定。用含有 0.25% BSA 的缓冲溶液制备含有 α -Bgt(标记/未标记)的溶液。在受体结合实验中，加入该缓冲液用于将 BSA 终浓度调节至 0.05%。

根据生理实验 1 中说明的相同方法，进行实验结果的分析。

15

表 15、16 和 17 显示的是以(-)-烟碱为参考化合物，本发明化合物的受体结合研究结果。

表 15:

化合物编号	对受体的亲和力 Ki	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{**2}$
1	4.84 nM	4.9 μ M
2	3.5 nM	12.8 μ M
3	5.8 nM	(69%, 28%)
4	7.5 nM	(6%, 1%)
5	2.2 nM	7.65 μ M
6	15 nM	(44%, 15%)
7	3.1 nM	71.2 μ M
8	0.5 nM	10.2 μ M
9	22.2 nM	(86%, 49%)
10	8.7 nM	347 μ M
11	0.63 nM	(13%, 5%)
12	1.89 nM	(20%, -2%)
13	4.6 nM	(26%, 8%)
14	1.9 nM	(14%, 0%)
15	4.8 nM	(21%, 4%)
16	0.65 nM	(14%, -2%)
17	520 nM	(68%, 23%)
18	10.8 nM	5.8 μ M
19	10.5 nM	11.7 μ M
20	7.56 nM	(96%, 45%)
21	21.7 nM	(57%, 19%)
22	33.7 nM	(75%, 28%)
23	221 nM	(89%, 52%)
24	48.6 nM	(80%, 36%)
25	171 nM	(90%, 58%)
烟碱	1.6 nM	182 μ M

*1: 括号内的值表示试验化合物分别在 1 μ M 和 10 μ M 浓度下的对 [3H]-野靛碱结合的控制百分率。

5 **2: 括号内的值表示试验化合物分别在 100 μ M 和 1,000 μ M 浓度下的对 [3H]- α -Bgt 结合的控制百分率。

表 16:

化合物编号	对受体的亲和力 Ki	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{**2}$
26	28.2 nM	41.6 μ M
27	53.1 nM	16.3 μ M
28	2.77 nM	39.8 μ M
29	0.25 nM	7.02 μ M
30	26.7 nM	22.5 μ M
31	93 nM	(37%, 10%)
32	10 nM	14.6 μ M
33	32 nM	(15%, 1%)
34	4.9 nM	(14%, -1%)
35	41 nM	(12%, -3%)
36	263 nM	(10%, 2%)
37	16.4 nM	22.9 μ M
38	10.6 nM	65.2 μ M
39	30.5 nM	10.8 μ M
40	355 nM	(71%, 35%)
41	32 nM	(79%, 30%)
42	290 nM	(75%, 35%)
43	37.1 nM	19.9 μ M
44	64 nM	(80%, 26%)
45	143 nM	(18%, 6%)
46	273 nM	(88%, 66%)
47	227 nM	(93%, 73%)
48	47.9 nM	56.3 μ M
49	(62%, 16%)	(18%, 14%)
50	27.1 nM	818 μ M
烟碱	1.6 nM	182 μ M

*1: 括号内的值表示试验化合物分别在 1 μ M 和 10 μ M 浓度下的对 [3H]- 野靛碱结合的控制百分率。

5 **2: 括号内的值表示试验化合物分别在 100 μ M 和 1,000 μ M 浓度下

的对 $[^3\text{H}]-\alpha\text{-Bgt}$ 结合的控制百分率。

表 17:

化合物编号	对受体的亲和力 K_i	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{**2}$
51	(96%, 33%)	(103%, 53%)
52	24.9 nM	302 μM
53	226 nM	(98%, 56%)
54	9.72 nM	(113%, 52%)
55	43 nM	66 μM
56	165 nM	545 μM
57	11.9 nM	13 μM
58	(62%, 16%)	(62%, 37%)
59	50.2 nM	1234 μM
60	31.9 nM	61.3 μM
61	65.4 nM	219 μM
62	29.1 nM	79.8 μM
63	160 nM	364 μM
64	(60%, 15%)	(77%, 23%)
65	181 nM	311 μM
66	16.1 nM	184 μM
烟碱	1.6 nM	182 μM

5 *1 : 括号内的值表示试验化合物分别在 1 μM 和 10 μM 浓度下的对 $[^3\text{H}]-$ 野靛碱结合的控制百分率。

**2 : 括号内的值表示试验化合物分别在 100 μM 和 1,000 μM 浓度下的对 $[^3\text{H}]-\alpha\text{-Bgt}$ 结合的控制百分率。

10 生理实验 3

对人体烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的激动剂活性

根据以下方法评估本发明化合物对人体烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的激动剂活性, 该方法为 Papke R.L., Thinschmidt J.S., Moulton

B.A., Meyer E.M. & Poirier A., *Br. J. Pharmacol.*, 120, 429-438 (1997)所述的修改方法。

(1) 人体烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型的 cRNA 的制备

5 根据常用方法进行人体烟碱性乙酰胆碱受体(hnACh-R) $\alpha 4$ cDNA 和 hnACh-R $\beta 2$ cDNA 的克隆, 即通过合成对应于 hnACh-R $\alpha 4$ cDNA 和 hnACh-R $\beta 2$ cDNA 序列的各自 DNA 引物[Monteggia L.M. 等, *Gene*, 155, 189-193 (1995); 和 Anand R., & Lindstrom J., *Nucl. Acids Res.*, 18, 4272 (1990)], 并通过聚合酶链反应(PCR)分别得到 hnACh-R
10 $\alpha 4$ cDNA 和 hnACh-R $\beta 2$ cDNA. 将得到的 hnACh-R $\alpha 4$ cDNA 和 hnACh-R $\beta 2$ cDNA 插入到具有 SP6 RNA 启动子的 cRNA 表达载体 (pSP64 polyA) 中, 分别构成 hnACh-R $\alpha 4$ /pSP64 polyA 和 hnACh-R $\beta 2$ /pSP64 polyA. 通过限制酶(EcoRI)从表达载体中切断后, 通过在帽类似物存在下影响 SP6 RNA 聚合酶进行转录, 分别得到 hnACh-R α
15 4 cRNA 和 hnACh-R $\beta 2$ cRNA.

(2) 人体烟碱性乙酰胆碱受体 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型在非洲爪蟾属卵母细胞中的表达

卵母细胞从 Kitanihonseibutsukyohzai Co., Ltd 购买, 其已经从有
20 爪蟾(Xenopus laevis)中去核, 并用于本实验。

室温、温和搅拌下, 在无钙改良 Birtch 氏溶液(88mM NaCl、1mM KCl、2.4mM NaHCO₃、0.82mM MgSO₄、15mM HEPES, pH 7.6)中, 将该卵母细胞用胶原酶(Sigma I 型; 1mg/ml)处理 90 分钟, 从组织中洗去该酶。然后, 用镊子将卵母细胞从卵泡中钳出, 将分离的卵母
25 细胞置于含有抗生素的改良 Birtch 氏溶液(88mM NaCl、1mM KCl、2.4mM NaHCO₃、0.82mM MgSO₄、15mM HEPES, pH 7.6, 和用于孵育的含有青霉素和链霉素的 0.1v/v%混合溶液; Sigma Co.)中。用自动注射器(NANOJECT; DRUMMOND SCIENTIFIC CO.), 将处理

的卵母细胞与 50nl 调节的 cRNAs (1.0mg/ml) 注入, 即每 1 个卵母细胞各 50ng hnACh-R α 4 cRNA 和 hnACh-R β 2 cRNA, 再在 19°C 下孵育 4-14 日。在卵母细胞中, 由注入的 cRNAs 的转录组成异源 5 倍[(α 4)₂(β 2)₃], 并在细胞膜上构成离子通道受体。

5

(3) 对人体烟碱性乙酰胆碱受体 α 4 β 2 亚型的激动剂活性

按如下进行通过膜电位吸持法记录在人体烟碱性乙酰胆碱受体 α 4 β 2 亚型上的响应。即, 将卵母细胞置于总体积 50 μ l 的记录室内, 以 1ml/min 的流速灌注含有阿托品(1 μ M)的 Ringer 氏溶液(115mM NaCl、2.5mM KCl、1.8mM CaCl₂、10mM HEPES, pH 7.3)。通过 2 电膜电位吸持法(CEZ-1250; Nihon Kohden Co.), 将膜电位固定于-50mV。将试验化合物加入到灌注溶液中, 记录诱发的内部电流的峰强度。为将试验化合物的响应标准化, 在应用试验化合物之前或之后, 记录乙酰胆碱(Ach)的响应。一般在刚分离的卵母细胞中, 可观测到固有的毒蝇碱性乙酰胆碱受体的响应, 它是通过刺激受体而增加细胞内钙浓度, 从而激活依赖于钙的氯离子通道引起的内部电流。但是, 当用胶原酶处理或者加入 1 μ M 阿托品时, 该响应完全消失。另外, 在用胶原酶处理后, 未注入 cRNAs 的卵母细胞未显示依据 Ach 的响应。因此, 在注入 hnACh-R α 4 cRNA 和 hnACh-R β 2 cRNA 卵母细胞中观测到的响应, 即通过刺激受体而流入细胞内钠离子所诱发的内部电流, 是刚观测的人体烟碱性乙酰胆碱受体 α 4 β 2 亚型的响应。

表 18 显示的是以(-)-烟碱为参考化合物, 本发明化合物的激动剂活性实验结果。

25

表 18:

化合物编号	激动剂活性 (ED50) ^{*1}	化合物编号	激动剂活性 (ED50) ^{*1}
1	(20%)	29	0.5 μ M
5	(4.9%)	31	(4%)
6	86.0 μ M	33	(6%)
7	(16%)	34	(13%)
8	4.2 μ M	44	(10%)
9	92.0 μ M	50	92.4 μ M
11	(47%)	55	(17%)
12	(21%)	56	(11%)
13	14.7 μ M	57	(23%)
14	27.1 μ M	59	(21%)
16	1.5 μ M	62	325 μ M
19	(3%)	烟碱	11.4 μ M
28	15.5 μ M		

*1: 这些数据表示 100 μ M 的试验化合物响应的控制百分率, 与 10 μ M 乙酰胆碱响应(100%)的对比。括号内的值表示 100 μ M 的
5 试验化合物响应的控制百分率。

以下为本发明化合物(I)或其药学上可接受的盐的制剂实例。

剂型实例 1 (片剂)

化合物 16	25 g
乳糖	130 g
晶体纤维素	20 g
玉米淀粉	20 g
3%羟丙甲基纤维素水溶液	100 ml
硬脂酸镁	2 g

将化合物 16、乳糖、晶体纤维素和玉米淀粉通过 60 目筛筛选，搅匀，加入到捏合机中。向该均匀混合物中，加入 3%羟丙甲基纤维素水溶液，再将混合物捏合。将产物通过 16 目筛制粒，在 50℃下空气干燥，再通过 16 目筛制粒。向颗粒中加入硬脂酸镁，再混合。将混合物压片，制成各片重量为 200mg、直径为 8mm 的片剂。

制剂实例 2 (胶囊剂)

化合物 28	25.0 g
乳糖	125.0 g
玉米淀粉	48.5 g
硬脂酸镁	1.5 g

将以上成分充分粉碎，完全混合制得均匀混合物。将该混合物以每个胶囊 200mg 的量，填充入明胶胶囊中，制得胶囊剂。

制剂实例 3 (注射剂):

将化合物 29 的盐酸盐以每瓶 250mg 的量填充入瓶中，在瓶中与约 4-5ml 注射用蒸馏水混合，制得注射溶液。

工业应用

如上说明，本发明化合物对中枢神经系统的 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体具有高度亲和性，并能作为激动剂或调节剂激活所述 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体。因此，本发明化合物可用于预防或治疗各种可通过激活烟碱性乙酰胆碱受体而预防或治愈的疾病。

尤其是，本发明的 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱性乙酰胆碱受体激活剂可用于预防或治疗各种疾病，如痴呆、老年性痴呆、早衰性痴呆、阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、脑血管痴呆、AIDS 相关的痴呆、Down 氏综合征的痴呆、Tourette 氏综合征、慢性脑梗塞阶段的神经官能症、脑损伤引起的脑功能减退、焦虑症、精神分裂症、抑郁症、Huntington

氏病、疼痛等。