[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034236.1

[51] Int. Cl.
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 453/06 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 20 日

[11] 公开号 CN 1882583A

[22] 申请日 2004.11.15
[21] 申请号 200480034236.1
[30] 优先权
[32] 2003.11.19 [33] SE [31] 0303076 - 4
[86] 国际申请 PCT/SE2004/001659 2004.11.15
[87] 国际公布 WO2005/049611 英 2005.6.2
[85] 进入国家阶段日期 2006.5.19
[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72] 发明人 詹姆斯·恩菲尔德
艾菲奥恩·菲利普斯
斯科特·思多纳

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元 赵仁临

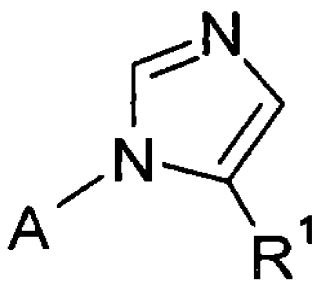
权利要求书 5 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

5 - 取代的咪唑

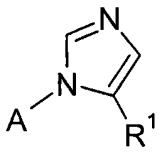
[57] 摘要

式 I 化合物，其中 A 和 R^1 如说明书中所定义，制备它们的方法，含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途，尤其是在治疗或预防精神和智力缺陷疾病中的用途。



I

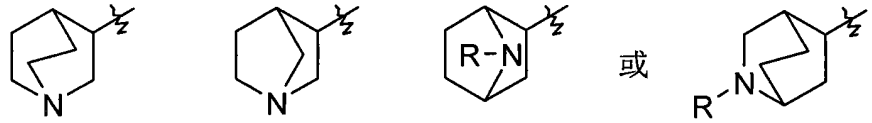
1. 式 I 化合物:



I

其中:

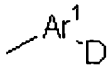
A 代表:



II III IV 或 V

其中 R 代表氢或甲基，并且

R^1 代表氢或式 VI 基团



VI,

其中:

Ar^1 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳环或杂芳环，或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 8-、9-或 10-员稠合芳环或杂芳环体系;

D 选自氢、NR^2R^3、或 E-Ar^2;

其中

E 是单键、-O-、-S-、或-NR^3-;

Ar^2 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员芳环或杂芳环;

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 基团可以是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自-R^3、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 链烯基、-C_2-C_6 炔基、卤素、-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 的取代基;

R^2和R^3在每次出现时独立地选自氢、-C_1-C_4烷基、芳基、杂芳基、-$C(O)R^4$、-$C(O)NHR^4$、-CO_2R^4或-SO_2R^4，或

R^2和R^3结合为-$(CH_2)_jG(CH_2)_k$-，其中G是氧、硫、NR^4，或化学键；

j是2、3或4；

k是0、1或2；

n是0、1或2，并且

R^4在每次出现时独立地选自氢、-C_{1-4}烷基、芳基或杂芳基；

及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

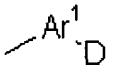
2. 根据权利要求1的化合物，其中：

A代表：



II

R^1代表氢或式VI基团



VI,

其中：

Ar^1选自含有0或1个氮原子、0或1个氧原子和0或1个硫原子的5-或6-员芳环或杂芳环；

D选自氢、NR^2R^3或E-Ar^2；

其中

E是单键、-O-、-S-、或-NR^3-；

Ar^2选自含有0或1个氮原子、0或1个氧原子和0或1个硫原子的5-或6-员芳环或杂芳环；

其中各个Ar^1或Ar^2基团可以是未取代的或者具有1、2或3个选自卤素、-CN、-NO_2、-CF_3、-CH_3或-C_2H_5的取代基；

R^2和R^3在每次出现时独立地选自氢、-C_1-C_4烷基、芳基、杂芳基，或

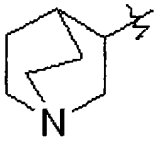
R^2和R^3结合为-$(CH_2)_jG(CH_2)_k$-，其中G是氧；

j 是 2、3 或 4;

k 是 0、1 或 2;

及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

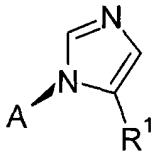
3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A 代表:



II

或其对映异构体和其可药用的盐。

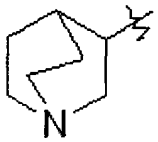
4. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是具有式 VII 的 R-异构体，



VII

其中 A 和 R^1 如式 I 化合物所定义。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 A 是式 II



II

并且 R^1 如式 I 化合物所定义。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 E 代表单键；或其对映异构体和其可药用的盐。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Ar^1 为噻吩基。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Ar^1 为噻吩基并且 Ar^2 选自氢、卤素、含有任选取代基的苯基、呋喃基或噻吩基。

9. 根据权利要求 1 的化合物，其中一个或多个原子是相同元素的放射性同位素。

10. 一种治疗或预防其中α7 烟碱性受体的活化是有益的疾病或病症的方法，该方法包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

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

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

13. 根据权利要求 12 的方法，其中所述疾病是阿耳茨海默氏症、学习能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍、帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合症、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病、时差综合征、烟碱成瘾、成瘾、疼痛和溃疡性结肠炎，该方法包括给药治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

14. 一种诱导戒烟的方法，包括给药有效量的根据权利要求 1 的化合物。

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

16. 一种治疗或预防其中α7 烟碱性受体的活化是有益的疾病或病症的方法，该方法包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的根据权利要求 15 的药物组合物。

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

18. 一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法，包括给药治疗有效量的权利要求 15 的药物组合物。

19. 根据权利要求 12 的方法，其中所述疾病是阿耳茨海默氏症、学习能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍、帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合症、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病、时差综合征、烟碱成瘾、成瘾、疼痛和溃疡性结肠炎，该方法包括给药治疗有效量的根据权利要求 15 的药物组合物。

20. 一种诱导戒烟的方法，包括给药有效量的根据权利要求 15 的药物组合物。

21. 根据权利要求 1 的化合物、其对映异构体或其可药用的盐在制备用于治疗或预防其中α7 烟碱性受体的活化是有益的人类疾病或病症的药物中

的用途，所述疾病或病症选自神经疾病、精神疾病、智力缺陷疾病、阿耳茨海默氏症、学习能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症、帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合症、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病。

22. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防时差综合征、疼痛或溃疡性结肠炎或有助于戒烟或治疗包括因接触含烟碱的产品所导致的烟碱成瘾或成癖的药物中的用途。

5-取代的咪唑

技术领域

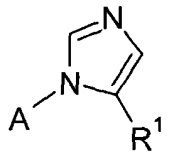
本发明涉及新颖的5-取代的咪唑或其可药用盐，制备它们的方法，含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途。本发明特别涉及α7烟碱性乙酰胆碱受体（α7 nAChRs）的配体化合物。

发明背景

在下述文献中讨论了与烟碱性乙酰胆碱受体结合的化合物用于治疗涉及胆碱能功能低下的一系列疾病如阿耳茨海默氏症、认知力或注意力障碍、焦虑症、抑郁症、戒烟、神经保护、精神分裂症、痛觉缺失、图雷特氏综合征和帕金森氏症的用途：McDonald 等人，(1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams 等人，(1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223。

发明内容

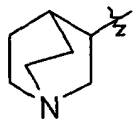
本发明包括式I化合物：



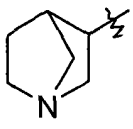
I

其中：

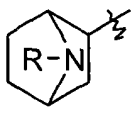
A代表：



II

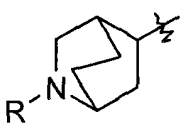


III



IV

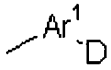
或



V

其中 R 代表氢或甲基，和

R^1 代表氢或式 VI 基团



VI,

Ar^1 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员的芳环或杂芳环，或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 8-、9-或 10-员的稠合芳环或杂芳环体系；

D 选自氢、NR^2R^3、或 $E\text{-}Ar^2$；

其中

E 是单键、-O-、-S-、或-NR^3-；

Ar^2 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员的芳环或杂芳环；

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 基团可以是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自-R^3、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 链烯基、-C_2-C_6 炔基、卤素、-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 的取代基；

R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、-C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、-$C(O)R^4$、-$C(O)NHR^4$、-CO_2R^4 或-SO_2R^4、或

R^2 和 R^3 结合为-$(CH_2)_jG(CH_2)_k$-，其中 G 是氧、硫、NR^4 或化学键；

j 是 2、3 或 4；

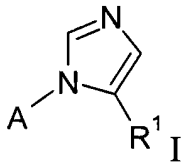
k 是 0、1 或 2；

n 是 0、1 或 2，和

R^4 在每次出现时独立地选自氢、-$C_{1\text{-}4}$ 烷基、芳基或杂芳基。

本发明还包括式 I 化合物的立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐，含有它们的药物组合物和制剂，单独使用它们或与其它治疗活性的化合物或物质联合治疗疾病和病症的方法，用于制备它们的方法和中间体，它们用作药物的用途，它们在制备药物中的用途以及出于诊断和分析目的的用途。

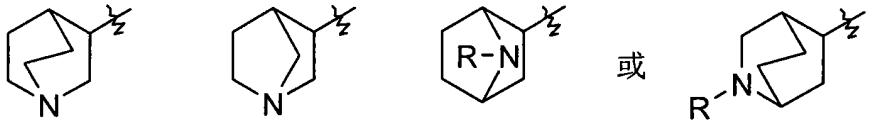
本发明化合物是那些具有式 I 的化合物：



I

其中:

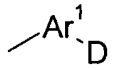
A 代表:



II III IV 或 V

其中 R 代表氢或甲基，和

R^1 代表氢或式 VI 基团



VI,

Ar^1 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员的芳环或杂芳环，或者选自含有 0、1、2 或 3 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 8-、9-或 10-员的稠合芳环或杂芳环体系;

D 选自氢、NR^2R^3、或 $E-Ar^2$;

其中

E 是单键、-O-、-S-、或$-NR^3-$;

Ar^2 选自含有 0、1 或 2 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员的芳环或杂芳环;

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 基团可以是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自$-R^3$、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$链烯基、$-C_2-C_6$炔基、卤素、-CN、$-NO_2$、$-CF_3$、$-S(O)_nR^3$、$-NR^2R^3$、$-CH_2NR^2R^3$、$-OR^3$、$-CH_2OR^3$或$-CO_2R^4$的取代基;

R^2和R^3在每次出现时独立地选自氢、$-C_1.C_4$烷基、芳基、杂芳基、$-C(O)R^4$、$-C(O)NHR^4$、$-CO_2R^4$或$-SO_2R^4$、或

R^2和R^3结合为$-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$，其中 G 是氧、硫、NR^4，或化学键;

j 是 2、3 或 4;

k 是 0、1 或 2;

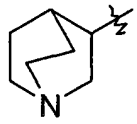
n 是 0、1 或 2，和

R^4 在每次出现时独立地选自氢、-C_{1-4} 烷基、芳基或杂芳基;

及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

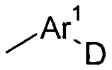
更具体的化合物是那些式 I 的化合物，其中:

A 代表:



II

R^1 代表氢或式 VI 基团



VI,

其中:

Ar^1 选自含有 0 或 1 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员的芳香或杂芳香环;

D 选自氢、NR^2R^3 或 E-Ar^2;

其中

E 是单键、-O-、-S-、或-NR^3-;

Ar^2 选自含有 0 或 1 个氮原子、0 或 1 个氧原子和 0 或 1 个硫原子的 5-或 6-员的芳环或杂芳环;

其中各个 Ar^1 或 Ar^2 基团可以是未取代的或者具有 1、2 或 3 个选自卤素、-CN、-NO_2、-CF_3、-CH_3 或-C_2H_5 的取代基;

R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、-C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基，或

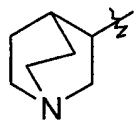
R^2 和 R^3 合并为-$(CH_2)_jG(CH_2)_k$-，其中 G 是氧;

j 是 2、3 或 4;

k 是 0、1 或 2;

及其立体异构体、对映异构体、体内可水解的前体和可药用的盐。

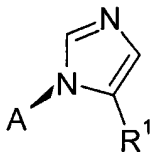
本发明的具体化合物(particular compounds)是具有式 I 的化合物，其中 A 代表:



II

及其立体异构体、对映异构体和可药用的盐。

本发明的具体化合物是具有式 VII 的式 I 化合物的 R-异构体，



VII

其中 A 和 R^1 如式 I 化合物所定义。

本发明其它的具体化合物是其中 A 是式 II 且 R^1 如式 I 化合物所定义的那些式 VII 化合物。

本发明最具体的(most particular)化合物是其中 A 是式 II 且 R^1 如式 I 化合物所定义的那些式 VII 化合物。

本发明其它的具体化合物包括其中 E 代表单键的那些式 I 化合物；或其对映异构体，及其可药用的盐。

本发明的具体化合物是其中 Ar^1 是含有如本文所定义的任选取代基的噻吩基的那些式 I 化合物。

本发明其它的具体化合物包括那些式 I 的化合物，其中 Ar^1 是噻吩基，且 Ar^2 选自氢、卤素、含有如本文所定义的任选取代基的苯基、呋喃基或噻吩基。

本发明的具体化合物是本文中描述的那些化合物及其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及具有式 I 的化合物，其中一个或多个原子是相同元素的放射性同位素。在本发明在该方面的一个优选方案是对式 I 化合物进行氚标记。通过加入放射性标记的起始原料或者，就氚标记而言，用已知的方法将氢换成氚，来合成这些放射性标记化合物。已知的方法包括: (1) 亲电卤化，然后在氚源存在下还原该卤素，例如在钯催化剂存在下用氚气进行氢化反应，或(2) 在氚气和合适的有机金属（如钯）催化剂存在下，用氚交

换氢。

用氚标记的本发明化合物可用于开发与α7 烟碱性乙酰胆碱受体结合并通过激动、部分激动或拮抗作用调节该受体活性的新药用化合物。上述氚标记的化合物可以用于分析测试上述化合物的置换以评估与α7 烟碱性乙酰胆碱受体结合的配体的结合力。

本发明的另一方面涉及具有式I的化合物和它们在治疗中的用途以及含有它们的组合物。

本发明的一个具体方面涉及具有式I的化合物用于治疗由烟碱性乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。本发明更具体的一方面涉及具有式I的化合物用于治疗由α7 烟碱性乙酰胆碱受体的作用介导的疾病的用途。

本发明的另一方面涉及治疗或预防其中α7 烟碱性受体的活化是有益的疾病或病症的方法，其包括向患有所述疾病或病症的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

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

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防神经疾病、精神疾病或智力缺陷疾病的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防方法，其中所述疾病是阿耳茨海默氏症、学习能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder)。

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

本发明该方面的另一个实施方案是一种治疗或预防时差综合征(jetlag)、烟碱成瘾、成瘾、疼痛和溃疡性结肠炎的方法，其包括给药治疗有效量的本发明化合物。

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

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

本发明的又一方面涉及在哺乳动物优选人中用于治疗或预防本文所提

及的由于烟碱性乙酰胆碱受体神经传递功能障碍所引发的病症或疾病的药物组合物，该组合物包含能有效治疗或预防上述疾病或病症的一定量的式 I 化合物、其对映异构体或其可药用盐，和至少一种可药用的赋形剂、稀释剂、润滑剂或载体。

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗、改善或预防其中α7 烟碱性受体的活化是有益的人类疾病或病症的用途。

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

本发明该方面的另一实施方案是本发明药物组合物用于治疗或预防阿耳茨海默氏症、学习能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍、焦虑症、精神分裂症、躁狂症或躁狂抑郁症、帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合症、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病、时差综合征、戒烟、烟碱成瘾(包括因接触含烟碱的产品所导致的成瘾)、成瘾、疼痛和溃疡性结肠炎的用途。

本发明的又一方面涉及本发明化合物、其对映异构体或其可药用盐在制备用于治疗或预防本文所提及的疾病或病症的药物中的用途。

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防其中α7 烟碱性受体的活化是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

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

本发明该方面的另一实施方案是本发明化合物在制备用于治疗或预防阿耳茨海默氏症、学习能力能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍的药物中的用途。

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

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

本发明该方面的另一实施方案是上述化合物在制备用于治疗或预防时差综合征、疼痛或溃疡性结肠炎的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备有助于戒烟或治疗烟碱成

瘾或成癖(包括因接触含烟碱的产品所导致的)的药物中的用途。

对于本文所提及的上述用途、方法、药物和组合物，所用化合物的量和给药的剂量当然应随所用化合物、给药方式以及所需的治疗而改变。但是，通常情况下，以日剂量约 0.1mg-约 20mg/kg 动物体重给予本发明化合物时，可达到满意的效果。这样的剂量可以以分成每天 1-4 次的剂量给药或者以缓释剂型给药。对于人，总的日剂量范围是从 5mg 至 1,400mg，更优选 10mg 至 100mg，适于口服给药的单位剂型包含 2mg 至 1,400mg 的所述化合物和与之混合的固体或液体药用载体、润滑剂和稀释剂。

式 I 化合物、其对映异构体及其可药用盐可以以本身的形式应用或者以其适当的经肠道或非肠胃给药的药物制剂形式应用。本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，其包括重量百分比优选小于 80%、更优选小于 50%的本发明化合物，以及与之混合的惰性可药用稀释剂、润滑剂或载体。

稀释剂、润滑剂和载体的例子如下:

– 用于片剂和糖衣剂: 乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸;

– 用于胶囊: 酒石酸或乳糖;

– 用于注射液: 水、醇类、甘油、植物油;

– 用于栓剂: 天然或硬化油类或蜡类。

本发明还提供了制备这种药物组合物的方法，其包括将所述组分混合。

本发明的化合物是烟碱性乙酰胆碱受体的激动剂。虽然并不局限于理论，据信α7 烟碱性乙酰胆碱受体(nAChR)亚型的激动剂对治疗或预防神经疾病、精神疾病和智力缺陷疾病应是有用的，且较能单独或同时激动α4 nAChR 亚型的激动剂更有优势。因此，优选对α7 nAChR 亚型具有选择性的化合物。本发明化合物指明是作为药物，特别是用在治疗或预防神经疾病、精神疾病和智力缺陷疾病方面的药物。精神疾病的例子包括精神分裂症、躁狂症和躁狂抑郁症和焦虑症。智力缺陷疾病的例子包括阿耳茨海默氏症、学习能力缺陷、认知缺陷、注意力缺陷、记忆力丧失、注意力缺陷多动障碍。本发明化合物还可用作镇痛药，用于治疗疼痛、慢性疼痛，和用于治疗或预防帕金森氏症、亨廷顿氏症、图雷特氏综合症、其中有胆碱能突触丧失的神经变性疾病。

本发明化合物还适用于治疗或预防时差综合征、用于诱导戒烟、成瘾、以及用于治疗或预防烟碱成瘾(包括因接触含烟碱的产品所导致的成瘾)。

还相信本发明化合物有用于治疗或预防溃疡性结肠炎。

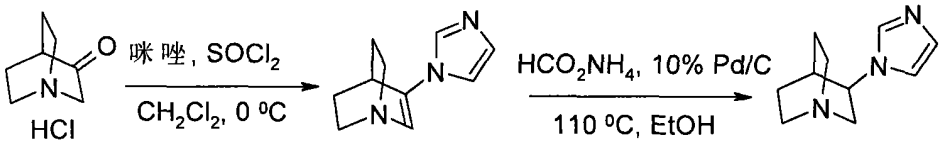
本发明化合物较之已知的治疗剂具有的优点是其毒性更低、更有效、作用时间更长、具有更宽的活性范围、更强效、产生的副作用更小、更易被吸收或具有其它有益的药理性质。

式I化合物存在互变异构体或对映异构体形式，所有这些形式都包括在本发明范围内。可采用常规技术，如分级结晶法或手性HPLC，通过分离所述化合物的外消旋混合物，分离各种光学异构体。或者，单一对映异构体可通过使适当的光学活性起始原料在不导致外消旋化的反应条件下反应制备而得。

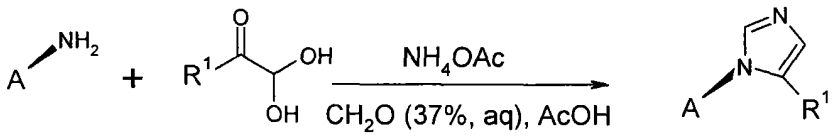
制备方法

本发明化合物可以按照如下的合成路线制备得到，其中除非另有指示，A、D、E、Ar^1、和Ar^2如本文中定义。

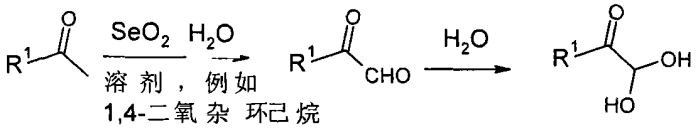
方法A-

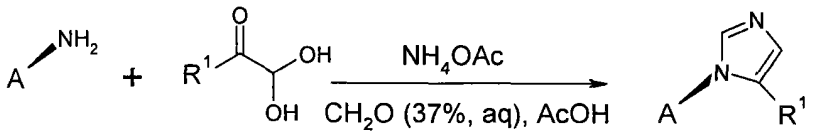


方法B-

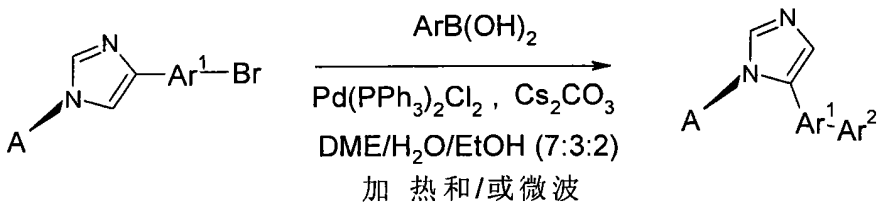


方法C-

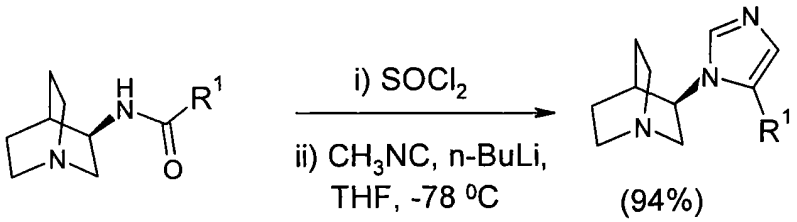




方法 D -



方法 E -



一般实验方法和定义

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

SiO_2 层析操作情况是：使用 Isco CombiFlash Sq 16x 仪器和预装可更换 RediSep SiO_2 固定相柱（4、12、40、120g 规格），以 5-125ml/分钟用选择的双溶剂混合物梯度洗脱，UV 检测（190-760nm 范围）或按时间收集，0.1mm 流槽路径长度。

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

超临界流体色谱（SFC）用作所选化合物和中间体的纯化方式。

反相高压液相色谱（RP-HPLC）用作所选化合物的纯化方法。

一般使用 Agilent Zorbax 5μ SB-C8 柱 2.1mm × 5 cm 进行 LC/MS HPLC 法。溶剂：A=含有 0.05% TFA 的 H_2O，B=10% H_2O、90% 乙腈、0.05% TFA。梯度：（3 分钟 10-90% B，90% B 保持到 4 分钟，在 5 分钟时降至 10% B 并直至 6 分钟保持在 10% B）。

除非另有指示，卤素(halo)包括氯、溴、氟和碘，卤素(halogen)是指氟、氯、溴或碘； C_{1-6} 烷基包括甲基、乙基和直链、环状或支链的丙基、丁基、戊基或己基； C_{2-6} 链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基或 3-丙烯基和直链、支链或环状的丁烯基、戊烯基或己烯基； C_{2-6} 炔基包括乙炔基或丙炔基；本文所述的单独或作为其它基团部分的 C_{1-4} 烷基可以是直链或支链的，例如

甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、仲丁基，并且C_{3-4}烷基还可以是环状的，例如环丙基、环丁基。本文所述的烷基可任选地在其上取代有1个、2个或3个卤素原子。

可药用的衍生物包括溶剂化物和盐。例如式I化合物可与酸如常规可药用酸，如马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、富马酸、水杨酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸和甲磺酸形成酸加成盐。

药理学

用如下所述的测试方法对本发明化合物的药理学活性进行测试:

试验A- 检测对α_7 nAChR亚型的亲合力

^{125}I-α-银环蛇毒素(BTX)对大鼠海马膜的结合试验。将大鼠海马在20倍体积的冷匀浆缓冲液(HB: 组分浓度(mM): 三(羟甲基)氨基甲烷 50; $MgCl_2$ 1; NaCl 120; KCl 5: pH 7.4)中匀浆。将匀浆液1000 g下离心5分钟，保留上清液，再次提取沉淀物。合并上清液，以12000 g离心20分钟，洗涤，重悬于HB中。将膜(30-80 μg)与5 nM的[^{125}I]α-BTX、1 mg/mL BSA(牛血清白蛋白)、测试药物以及2 mM的$CaCl_2$或0.5 mM的EGTA [乙二醇-二(β-氨基乙醚)]在21℃下孵育2小时，然后用Brandel细胞收集器在Whatman玻璃纤维过滤器(厚度C)上过滤并洗涤4次。用1% (BSA/0.01% PEI (聚乙烯亚胺))的水溶液预处理滤器3小时，这对于低的滤器空白值(每分钟总计数的0.07%)而言十分关键。用100 μM的(-)-烟碱来测定非特异性结合，并且特异性结合一般为75%。

试验B- 测定对α_4 nAChR亚型的亲合力

[^{3}H]-(–)-烟碱结合。应用对Martino-Barrows和Kellar(Mol Pharm (1987) 31:169-174)所述方法进行了改进的方法，按[^{125}I]α-BTX结合试验中所述，将大鼠的脑(皮层和海马)匀浆，在12,000 × g下离心20分钟，洗涤两次，然后再悬浮于含有100 μM的氟磷酸二异丙基酯的HB中。在4℃放置20分钟之后，将膜(大约0.5 mg)与3 nM的[^{3}H]-(–)-烟碱、测试药物、1 μM阿托品、以及2 mM的$CaCl_2$或0.5 mM的EGTA一起于4℃孵育1小时，然后用Brandel细胞收集器在Whatman玻璃纤维过滤器(厚度C)(用0.5% PEI预处理1小时)上过滤。用100 μM的卡巴胆碱测定非特异性结合，并且特异性结合一般为84%。

试验 A 和 B 的结合数据分析

IC_{50} 值和伪 Hill 系数(nH)用非线性曲线拟合程序 ALLFIT (DeLean A, Munson P J 和 Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102)进行计算。用非线性回归程序 ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987))将饱和曲线拟合成单位点模型(one site model)，得到[^{125}I]-α-BTX 和[^{3}H]-(–)-烟碱配体的 KD 值，分别为 1.67 和 1.70 nM。用常规的 Cheng-Prusoff 方程来计算 Ki 值:

$$K_i=[IC_{50}]/((2+([配体]/[KD])^n)^{1/n}-1)$$

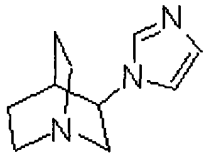
其中当 nH<1.5 时，n 值=1；当 nH≥1.5 时，n 值=2。样品测试采用一式三份进行，并且一般为±5%。用 6 个或更多个药物浓度来测定 K_i 值。

本发明化合物在试验 A 或试验 B 中的结合亲合力(K_i)小于 2 μM。

实施例

下述实施例是非限制性的并体现本发明的具体方面。

实施例 1: 3-咪唑-1-基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷



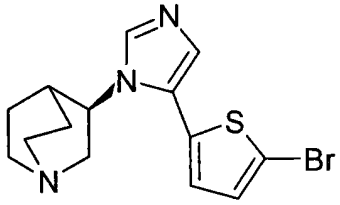
a) 3-咪唑-1-基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-2-烯

在 0℃，氮气氛下向咪唑(6.53 g, 96 mmol)的无水 CH_2Cl_2(50 mL)溶液中滴加入亚硫酰氯(2.1 mL, 28.8 mmol)，得到细密的白色沉淀。15 分钟之后，在 0℃，惰性气氛下将该混合物加入到 3-奎宁环酮盐酸盐(2.59 g, 16 mmol)的无水 CH_2Cl_2(50 mL)溶液中。让混合物升温至环境温度，搅拌 2 天，然后用饱和 $NaHCO_3$(水溶液)中和。加入 10% NaOH(水溶液)调节 pH 为~12 并用 CH_2Cl_2(3 × 100 mL)萃取。合并有机萃取物并用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。残留物经快速层析纯化(SiO_2-40 g; 梯度洗脱: 1-10% 3N NH_3/MeOH - CH_2Cl_2，流速 50 mL/分钟，40 分钟)，得到标题化合物(1a)，为橙黄色粘固体(640 mg, 23%)。质谱(ES+): M + 1: 176 (100%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)。

b) 3-咪唑-1-基-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷

向 3-咪唑-1-基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-2-烯(1a) (356 mg, 2.03 mmol)和甲酸铵(2.6 g, 40.6 mmol)在无水 EtOH(6 mL)中的混合物中加入 10% Pd/C(178mg, 50% w/w)。将密封反应器加热到 110℃保持 13 小时，之后冷却到环境温度。将混合物滤过硅藻土(0.75"/2"直径)，用 EtOH 充分清洗并浓缩得到黄白色粘残渣，将其用快速层析纯化（SiO_2-40g；梯度洗脱：5-30% 3N NH_3/MeOH - EtOAc，流速 60 mL/分钟，25 分钟），得到标题化合物(188 mg, 52%)。质谱(ES+): M + 1: 178 (100%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.09 (app q, J = 3 Hz, 1H), 2.81-3.05 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 14.5, 9.7, 1.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

实施例 2: (R)-3-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-咪唑-1-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷



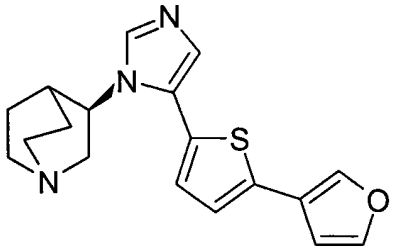
a) 1-(5-溴-噻吩-2-基)-2,2-二羟基乙酮

将二氧化硒(8.66 g，78 mmol)、水(2.8 mL)和 1,4-二氧杂环己烷(75 mL)的混合物加热至回流以溶解所有的沉淀(~15 min)，之后一次性加入 2-乙酰基-5-溴噻吩(8 g, 39 mmol)。回流 15 小时之后，将该混合物冷却到环境温度，硅藻土过滤(1.5"/3"直径)，用 Et_2O 充分洗涤，并真空浓缩得到黄色残留物。该残留物用 Kugelrohr 蒸馏法(150 ℃ / 1 托)处理，得到黄色油状的乙二醛，将其立即加入沸水中。水重结晶，过滤并干燥（37℃和 5 托），得到乙二醛水合物：1-(5-溴-噻吩-2-基)-2,2-二羟基乙酮，为淡红色针状物(6.723 g, 73%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.43 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 90.28, 122.32, 132.23, 135.73, 141.15, 189.6。

b) (R)-3-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-咪唑-1-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷

5 个单独的圆底厚壁玻璃器皿中安装搅拌棒，加入(R)-(+)-3-氨基奎宁环二盐酸盐(440 mg, 2.21 mmol)、乙酸铵(195 mg, 2.53 mmol)、1-(5-溴-噻吩-2-基)-2,2-二羟基乙酮(500 mg, 2.21 mmol)、甲醛(37%，水溶液–210 μL, 2.53 mmol)和冰 AcOH/水(1:1, 3.5 mL)。将所有器皿密封并在 120℃微波辐射 20 分钟。合并所得混合物，用水稀释，20% NaOH(水溶液)碱化至 pH 为~13，并用 $CHCl_3$(5 × 60 mL)和 EtOAc(2 × 40 mL)萃取。合并有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并旋转蒸发浓缩，得到棕色胶状残渣。将其用快速层析处理(SiO_2-120g; 梯度洗脱: 5-10% 4N NH_3/MeOH – EtOAc，流速 90 mL/分钟，48 分钟)得到 5-和 4-溴噻吩基-咪唑基化合物的~2:1 的区域异构体(regio-isomeric)混合物(1.186 g, 33%)，由 ^{1}H NMR 信号积分测定，为橙褐色胶状物。随后，该混合物经 SFC 纯化: 用含有 0.5% DMEA 的 25% MeOH/CO_2 以流速 50 mL/分钟洗脱，280 nm 下检测，得到淡橙色固体的标题化合物(700 mg, 20%)。质谱(API+) M + 1: 338 (100%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.80 (m, 4H), 1.96 (app q, J = 2.9 Hz, 1H), 2.74-3.16 (m, 5H), 3.37 (ddd, J = 14.5, 10, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 6.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。

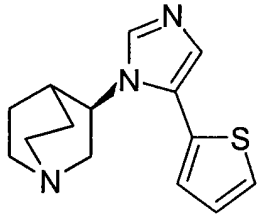
实施例 3: 3-[(R)-5-(5-呋喃-3-基-噻吩-2-基)-咪唑-1-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷



在圆锥形厚壁玻璃器皿中安装搅拌棒，加入由 NMR 信号积分确定的 7:1 的(R)-3-[4-(5-溴-噻吩-2-基)-咪唑-1-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷(实施例 6)和(R)-3-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-咪唑-1-基]-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷(实施例 7)的混合物(65 mg, 0.19 mmol)、3-呋喃硼酸(62 mg, 0.23 mmol)、二氯双(三苯基膦)-钯(II)(7 mg，0.0095 mmol)、Cs_2CO_3(124 mg，0.38 mmol)和 DME/H_2O/EtOH(7:3:2 - 1 mL)。氩气下密封该容器并在 150℃微波辐射 18 分钟。所得黑色浆液用 0.7 μm GMF 滤器过滤，MeOH(1 × 1 mL)洗涤，DMSO (1 × 1 mL)稀释， 并

用 RP-HPLC 纯化（梯度洗脱：5-45%乙腈，流速为 24 mL/分钟，处理 45 分钟－所需化合物在 15.4 分钟时洗脱出来）。将含产物的馏分通过离心蒸发浓缩，得到双三氟乙酸盐形式的标题化合物(67 mg, 64%)。质谱(API+) M + 1: 326 (100%); ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 2.04-2.23 (m, 4H), 2.59 (app d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.34-3.47 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.74-3.94 (m, 2H), 5.22 (app t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

实施例 4: (R)-3-(5-噻吩-2-基-咪唑-1-基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷



由实施例 3 所述方法，(R)-3-(5-噻吩-2-基-咪唑-1-基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷作为副产物得到。该标题化合物经 RP-HPLC 纯化（在 7.6 分钟时被洗脱出），得到其双三氟乙酸盐，为透明的黄色胶状物。质谱(API+) M + 1: 260 (100%); ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.98-2.10 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.55 (app t, J = 3 Hz, 1 H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 2H), 5.15 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.0, 3.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 9.50 (s, 1H)。

按照与实施例3中所用方法类似的方法制得的下述结构的化合物列于表 1 中:

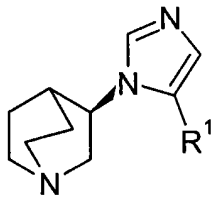
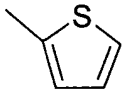
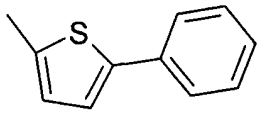
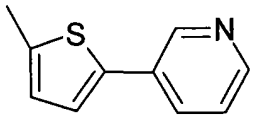
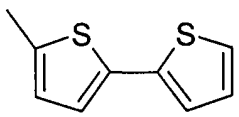
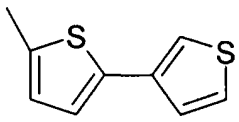


表 1

实施例#	R^1	LC/MS 保留时间 (分钟)	MS(M+1) 离子
4		0.30	260
5		1.61	336
6		0.33	337
7		1.54	342
8		1.51	342