

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580032356.2

C07D 453/02 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 2 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100588657C

[22] 申请日 2005.10.14

[21] 申请号 200580032356.2

[30] 优先权

[32] 2004.10.15 [33] DK [31] PA200401582

[86] 国际申请 PCT/EP2005/055263 2005.10.14

[87] 国际公布 WO2006/040352 英 2006.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.26

[73] 专利权人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 D·彼得斯 D·B·蒂默曼

G·M·奥尔森 E·O·尼尔森

T·D·约根森

[56] 参考文献

CN1678615A 2005.10.5

审查员 解佳烨

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 顾颂邈

权利要求书 5 页 说明书 23 页

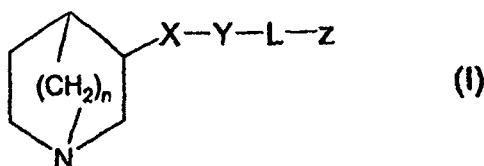
[54] 发明名称

新的氮杂双环芳基衍生物及其医药用途

[57] 摘要

本发明涉及新的式(I)的氮杂双环芳基衍生物，发现其为烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体和单胺受体及转运蛋白的调节剂。由于其新的药理学特征，本发明的化合物可用于治疗与中枢神经系统(CNS)、外周神经系统(PNS)的胆碱能系统有关的各种疾病或障碍，与平滑肌收缩有关的疾病或障碍、内分泌疾病或障碍、与神经变性有关的疾病或障碍，与炎症有关的疾病或障碍，疼痛以及因终止化学物质的滥用引起的戒断症状。

1、由通式 I 表示的氮杂双环芳基衍生物:



其任何对映异构体, 或其对映异构体的任何混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中

n 是 2;

X 表示 O 、 S 、 NR' , 其中 R' 表示氢或 C_{1-6} 烷基;

Y 表示苯基、5-或 6-元单环杂环基团, 所述 5-或 6-元单环杂环基团选自呋喃基、噻吩基、硒苯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基;

L 表示选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 和 $-C\equiv C-$ 的连接基团; 和

Z 表示苯基、5-或 6-元单环杂环基团或者双环杂环基团, 所述 5-或 6-元单环杂环基团选自呋喃基、噻吩基、硒苯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基, 所述双环杂环基团选自喹啉基、苯并呋喃基和苯并噻吩基, 并且所述苯基和杂环基团任选被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基氧基、氰基 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷基氧基、氰基、硝基、氨基和 C_{1-6} 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

2、权利要求 1 所述的氮杂双环芳基衍生物, 其中 X 表示 O 、 S 、 NR' , 且其中 R' 表示氢或 C_{1-3} 烷基。

3、权利要求 2 的氮杂双环芳基衍生物, 其中 X 表示 O 或 S 。

4、权利要求 1 的氮杂双环芳基衍生物, 其中 Y 表示 5-元单环杂环基团, 选自噁唑基、噻唑基、噁二唑基和噻二唑基。

5、权利要求1的氮杂双环芳基衍生物，其中Y表示6-元单环杂环基团，选自吡啶基、嘧啶基和哒嗪基。

6、权利要求1-5任一项所述的氮杂双环芳基衍生物，其中L表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

7、权利要求6的氮杂双环芳基衍生物，其中L表示 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

8、权利要求1-5任一项所述的氮杂双环芳基衍生物，其中Z表示苯基，所述苯基任选被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、氨基和 C_{1-6} 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

9、权利要求8的氮杂双环芳基衍生物，其中Z表示苯基。

10、权利要求1-5任一项所述的氮杂双环芳基衍生物，其中Z表示5-或6-元单环杂环基团，选自呋喃基、噻吩基、硒苯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基，该杂环基团任选被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、氨基和 C_{1-6} 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

11、权利要求10的氮杂双环芳基衍生物，其中Z表示5-元单环杂环基团，选自呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基和噻二唑基，该杂环基团任选被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、氨基和 C_{1-6} 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

12、权利要求10的氮杂双环芳基衍生物，其中Z表示6-元单环杂环基团，选自吡啶基、嘧啶基和哒嗪基，该杂环基团任选被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基 C_{1-6} 烷基、卤素、三卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、氨基和 C_{1-6} 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

13、权利要求 1-5 任一项所述的氮杂双环芳基衍生物，其中 Z 表示双环杂环基团，选自吡啶基、苯并呋喃基和苯并噻吩基，该双环杂环基团任选被选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基 C₁₋₆ 烷基、卤素、三卤代 C₁₋₆ 烷基、三卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、硝基、氨基和 C₁₋₆ 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

14、权利要求 1 的氮杂双环芳基衍生物，其中 Z 表示苯基或噻吩基，该苯基和噻吩基任选被选自卤素、C₁₋₆ 烷氧基、氨基和 C₁₋₆ 烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或两次。

15、权利要求 1 的氮杂双环芳基衍生物，其为：

(±)-3-(6-苯乙炔基-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-[4-(3-氟-苯乙炔基)-苯氧基]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-(4-苯乙炔基-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-[4-(4-甲氧基-苯乙炔基)-苯氧基]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-[6-(4-甲氧基-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-N-{4-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯基}-乙酰胺；

(±)-3-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯胺；

(±)-4-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯胺；

(±)-N-{3-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯基}-乙酰胺；

(±)-3-(6-噻吩-3-基乙炔基-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-[6-(2-氟-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-[6-(3-氟-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(4-氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(2,4-二氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(2-硝基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(3-硝基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(4-硝基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(2-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(3-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(4-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(2-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(3-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(4-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(3,5-二甲氧基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双

环[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(3,5-二氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环

[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-吡啶-2-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-(6-吡啶-3-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-吡啶-4-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(6-甲氧基-萘-2-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-萘-2-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(1*H*-吡啶-5-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(3-甲基-3*H*-咪唑-4-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-*N*-[2-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-哒嗪-3-基乙炔基]-苯基]-乙酰胺; 或

(±)-2-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-哒嗪-3-基乙炔基]-苯胺;

或其对映异构体, 或其对映异构体的混合物, 或其药学上可接受的盐。

16、药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1-15 任一项所述的氮杂双环芳基衍生物或其药学上可接受的加成盐, 以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

新的氮杂双环芳基衍生物及其医药用途

技术领域

本发明涉及新的氮杂双环芳基衍生物，其被认为是烟碱样乙酰胆碱受体的胆碱能配体和单胺受体和转运蛋白的调节剂。由于其药理学特征，本发明的化合物可以用于治疗各种与中枢神经系统(CNS)、外周神经系统(PNS)的胆碱能系统有关的疾病或障碍，与平滑肌收缩有关的疾病或障碍、内分泌疾病或障碍、与神经变性有关的疾病和障碍，与炎症有关的疾病或障碍，疼痛以及由终止化学物质滥用引起的戒断症状。

背景技术

内源性的胆碱能神经递质-乙酰胆碱通过两种类型的胆碱能受体发挥其生物效应，即毒蕈碱样乙酰胆碱受体(mAChR)和烟碱样乙酰胆碱受体(nAChR)。

正如确认的，在对于记忆和认知很重要的大脑区域，毒蕈碱样乙酰胆碱受体在数量上超过烟碱样乙酰胆碱受体而占优势，而且针对与记忆有关障碍的治疗药物研发的大量研究已经集中于合成毒蕈碱性乙酰胆碱受体调节剂。

然而，最近对于研制 nAChR 调节剂出现兴趣。多种疾病与胆碱能系统的变性有关，即阿尔茨海默类型的老年痴呆、血管性痴呆以及由于与酒精中毒直接有关的器质性脑损伤疾病引起的认知减退。的确，多种 CNS 障碍可以归因于胆碱能缺乏、多巴胺能缺乏、肾上腺素能缺乏或 5-羟色胺能缺乏。

发明概述

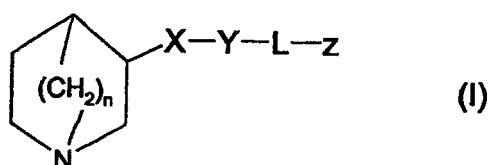
本发明致力于提供烟碱受体和/或单胺受体的新的调节剂，该调节剂可用于治疗与胆碱能受体特别是烟碱样乙酰胆碱受体(nAChR)、5-羟色胺受体(5-HT₂)、多巴胺受体(DAR)和去甲肾上腺素受体(NER)有关

的疾病或障碍, 以及提供用于 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 和去甲肾上腺素 (NE) 的生物源性胺转运蛋白的新的调节剂。

由于其新的药理学特征, 本发明的化合物可用于治疗与中枢神经系统 (CNS)、外周神经系统 (PNS) 的胆碱能系统有关的疾病或障碍, 与平滑肌收缩有关的疾病或障碍、内分泌疾病或障碍、与神经变性有关的疾病和障碍, 与炎症有关的疾病或障碍, 疼痛以及由终止化学物质的滥用引起的戒断症状。

本发明的化合物还可在多种诊断方法用作诊断工具或监测剂, 而且特别是用于体内受体成像 (神经影像), 并且它们可以以标记或未标记的形式使用。

在第一个方面, 本发明提供了式 I 的新的氮杂双环芳基衍生物



其任何对映异构体, 或其对映异构体的任何混合物, 或其药学上可接受的盐, 其中

n 是 1、2 或 3;

X 表示 O、S、 NR' , 其中 R' 表示氢或烷基;

Y 表示芳香单环或双环碳环或杂环基团, 所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基的取代基取代一次或多次;

L 表示选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 和 $-C\equiv C-$ 的连接基团; 和

Z 表示芳香单环或双环碳环或杂环基团, 所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基的取代基取代一次或多次。

在其第二个方面, 本发明提供了药物组合物, 其包括治疗有效量

的本发明的氮杂双环芳基衍生物或其药学上可接受的加成盐，以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

在进一步的一个方面，本发明涉及本发明的氮杂双环芳基衍生物、或其药学上可接受的盐用于制备治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病或障碍或病症的药物组合物的用途，所述疾病、障碍或病症对于胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答。

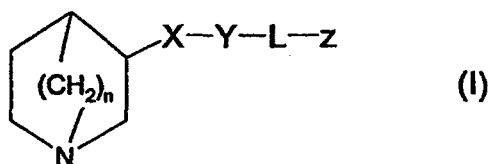
在最后的一个方面，本发明提供了治疗、预防或减轻包括人的活的动物体的疾病、障碍或病症的方法，该障碍、疾病或病症对于胆碱能受体和/或单胺受体的调节(modulations)有应答，该方法包括给予有此需要的活的动物体治疗有效量的本发明的氮杂双环芳基衍生物。

从下面的详细描述及实施例，本发明的其它目的对于本领域技术人员来说将显而易见。

发明详细公开

氮杂双环芳基衍生物

在第一个方面，提供了新的氮杂双环芳基衍生物。本发明的氮杂双环芳基衍生物可用通式 I 表示：



其任何对映异构体，或其对映异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，其中

n 是 1、2 或 3；

X 表示 O、S、 NR' ，其中 R' 表示氢或烷基；

Y 表示芳香单环或双环碳环或杂环基团，所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基的取代基取代一次或多次；

L 表示选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 的连接基团；和

Z 表示芳香单环或双环碳环或杂环基团，所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次；

在本发明的一个优选的实施方案中，n 是 1、2 或 3。

在一个更优选的实施方案中，n 是 1 或 2。

在最优选的实施方案中，n 为 2。

在本发明的另一个优选的实施方案中，X 表示 O、S、NR'，其中 R' 表示氢或烷基。

在一个更优选的实施方案中，X 表示 O 或 S。

在一个更优选的实施方案中，X 表示 O。

在本发明第三个优选的实施方案中，Y 表示芳香单环或双环碳环或杂环基团，所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基的取代基取代一次或多次。

在一个更优选的实施方案中，Y 表示芳香单环或双环杂环基团。

在一个甚至更优选的实施方案中，Y 表示 5-或 6-元单环杂环基团，选自呋喃基、噻吩基、硒苯基 (selenophenyl)、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。

在一个更优选的实施方案中，Y 表示一个 5-元单环杂环基团，选自噁唑基，特别是噁唑-2,4-二基和噁唑-2,5-二基；噻唑基，特别是噻唑-2,4-二基和噻唑-2,5-二基；噁二唑基，特别是 1,2,3-噁二唑-4,5-二基和 1,3,4-噁二唑-2,5-二基；以及噻二唑基，特别是 1,2,3-噻二唑-4,5-二基和 1,3,4-噻二唑-2,5-二基。

在一个最优选的实施方案中，Y 表示噻唑-2,5-二基、1,3,4-噁二唑-2,5-二基或 1,3,4-噻二唑-2,5-二基。

在另一个优选的实施方案中，Y 表示一个 6-元单环杂环基团，选

自吡啶基，特别是吡啶-2,5-二基、吡啶-2,6-二基、吡啶-3,5-二基和吡啶-3,6-二基；哒嗪基，特别是哒嗪-3,5-二基和哒嗪-3,6-二基；嘧啶基，特别是嘧啶-2,5-二基、嘧啶-2,6-二基和嘧啶-4,6-二基；和吡嗪基，特别是吡嗪-2,5-二基和吡嗪-2,6-二基。

在一个更优选的实施方案中，Y表示吡啶-2,5-二基、哒嗪-3,6-二基、嘧啶-2,5-二基或吡嗪-2,5-二基。

在一个最优选的实施方案中，Y表示哒嗪-3,6-二基。

在本发明第四个优选的实施方案中，L表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

在一个更优选的实施方案中，L表示 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

在本发明第五个优选的实施方案中，Z表示一个芳香单环或双环碳环或杂环基团，所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

在一个更优选的实施方案中，Z表示一个芳香单环或双环碳环或杂环基团，所述碳环或杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基的取代基取代一次或多次。

在一个甚至更优选的实施方案中，Z表示苯基或萘基，其中碳环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

而在一个更优选的实施方案中，Z表示苯基，所述碳环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

然而，在一个优选的实施方案中，Z表示苯基或萘基，所述碳环基团任选被烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、氨基或烷基-羰基-氨基取代。

在进一步优选的实施方案中，Z 表示苯基，所述苯基任选被选自卤素、烷氧基、三氟甲基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或两次。

在进一步优选的实施方案中，Z 表示苯基，所述苯基任选被卤素、烷氧基、氨基或烷基-羰基-氨基取代。

在进一步优选的实施方案中，Z 表示苯基。

在进一步优选的实施方案中，Z 表示 5-或 6-元单环的杂环基团，选自呋喃基、噻吩基、硒苯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基，所述杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

在进一步优选的实施方案中，Z 表示 5-元单环杂环基团，选自呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基和噻二唑基，所述杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示呋喃基、噻吩基或咪唑基，其中杂环基团任选被卤素、烷氧基、氨基或烷基-羰基-氨基取代。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示噻吩基、其中噻吩基任选被卤素、烷氧基、氨基或烷基-羰基-氨基取代。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示噻吩基。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示一个 6-元单环杂环基，选自吡啶基、嘧啶基和哒嗪基、所述杂环基任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示吡啶基，优选的是吡啶-2-

基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示一个双环杂环基团，选自吡啶基，苯并呋喃基和苯并噻吩基，所述双环杂环基团任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、氨基和硝基的取代基取代一次或多次。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示吡啶基，其任选被选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、羟基、烷氧基、氰基烷基、卤素、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基取代一次或多次。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示吡啶基。

在进一步更优选的实施方案中，Z 表示苯基或噻吩基，所述苯基和噻吩基任选被选自卤素、烷氧基、氨基和烷基-羰基-氨基的取代基一次或多取代。

一个最优选的实施方案中，本发明的氮杂双环芳基衍生物是：

(±)-3-(6-苯乙炔基-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；
(±)-3-[4-(3-氟-苯乙炔基)-苯氧基]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-(4-苯乙炔基-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；
(±)-3-[4-(4-甲氧基-苯乙炔基)-苯氧基]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-3-[6-(4-甲氧基-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷；

(±)-N-{4-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯基}-乙酰胺；

(±)-3-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯胺；

(±)-4-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯胺；

(±)-N-{3-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔

基]-苯基}-乙酰胺;

(±)-3-(6-噻吩-3-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(2-氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(3-氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(4-氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]

辛烷;

(±)-3-[6-(2,4-二氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(2-硝基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(3-硝基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(4-硝基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(2-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]
辛烷;

(±)-3-[6-(3-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]
辛烷;

(±)-3-[6-(4-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]
辛烷;

(±)-3-[6-(2-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(3-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(4-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(3,5-二甲氧基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷;

(±)-3-[6-(3,5-二氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-吡啶-2-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-吡啶-3-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-吡啶-4-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(6-甲氧基-萘-2-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-(6-萘-2-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(1*H*-吡啶-5-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-3-[6-(3-甲基-3*H*-咪唑-4-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷;

(±)-*N*-(2-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-哒嗪-3-基乙炔基]-苯基)-乙酰胺; 或

(±)-2-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-哒嗪-3-基乙炔基]-苯胺;

或其对映异构体, 或其对映异构体的混合物, 或其药学上可接受的盐。

二或多个上述实施方案的任意组合被视为在本发明的范围之内。

取代基定义

在本发明上下文中, 卤素表示氟, 氯, 溴或碘原子。因此, 三卤代甲基表示, 例如三氟甲基、三氯甲基, 以及类似的三卤-取代的甲基。

在本发明上下文中, 烷基表示单价饱和的、直链或支链的烃链。

该烃链优选含有 1-18 个碳原子 (C_{1-18} -烷基), 更优选是含有 1-6 个碳原子 (C_{1-6} -烷基; 低级烷基), 包括戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基和异己基。在一个优选的实施方案中, 烷基表示 C_{1-4} -烷基, 包括丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在本发明另一个优选的实施方案中, 烷基表示 C_{1-3} -烷基, 其可特别地为甲基, 乙基, 丙基或异丙基。

在本发明上下文中, 环烷基表示一种环状烷基, 优选含有三至七个碳原子 (C_{3-7} -环烷基), 包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环庚基。

在本发明的上下文中, 环烷基-烷基表示一种如上定义的环境基, 所述环境基取代于如上定义的烷基上。本发明优选的环境基-烷基的实例包括环丙基甲基和环丙基乙基。

在本发明的上下文中, 烷氧基为“烷基-O”, 其中的烷基如上所定义。本发明优选的烷氧基的实例包括甲氧基和乙氧基。

在本发明的上下文中, 氰基烷基表示“-烷基-CN”, 其中的烷基如上所定义。

在本发明的上下文中, 烷基-羰基-氨基表示“烷基-CO-NH-”, 其中的烷基如上所定义。本发明优选的烷基-羰基-氨基包括乙酰氨基。

在本发明的上下文中, 芳香单环或双环碳环基团表示单环或多环芳香烃基。本发明优选的芳基的实例包括苯基、茚基、萘基、蒽基、芴基和蒎基。

在本发明的上下文中, 芳香单环或双环杂环基团是单-或双环化合物, 在其环结构上具有一个或多个杂原子。术语“双-和多-杂环基团”包括含有一个或多个杂原子的苯并-稠合的五元和六元杂环。优选的杂原子包括氮(N)、氧(O)和硫(S)。

在本发明的上下文中, 5-6 元的芳香单环杂环表示 5-6 元的杂芳基, 在其环结构上具有一个或多个杂原子。优选的杂原子包括氮(N)、氧(O)和硫(S)。

本发明更优选的 5 元杂芳基包括咪唑基, 特别是咪唑-2-或 3-基; 噻吩基, 特别是噻吩-2-或 3-基; 吡咯基(azolyl), 特别是吡咯-2-或

3-基；噁唑基，特别是噁唑-2,4-或5-基；噻唑基，特别是噻唑-2,4-或5-基；异噁唑基，特别是异噁唑-3,4-或5-基；异噻唑基，特别是异噻唑-3-,4-或5-基；噁二唑基，特别是1,2,3-噁二唑-4-或5-基，或1,3,4-噁二唑-2-基；以及噻二唑基，特别是1,2,3-噻二唑-4-或5-基，或1,3,4-噻二唑-2-基。

本发明最优选的5元杂芳基包括呋喃基，特别是呋喃-2-或3-基；和噻吩基，特别是噻吩-2-或3-基。

本发明最优选的6元杂芳基包括吡啶基，特别是吡啶-2-,3-或4-基；和吡嗪基，特别是吡嗪-2-或3-基。

本发明优选的双环杂芳基包括吲哚基，特别是吲哚-2-,5-或6-基；苯并[b]呋喃基，特别是苯并呋喃-2-,5-或6-基；苯并[b]噻吩基，特别是苯并噻吩-2-,5-或6-基；和苯并噻唑基，特别是苯并噻唑-2-,5-或6-基。

药学上可接受的盐类

本发明氮杂双环芳基衍生物可以任何适合预期给药的形式提供。适合的形式包括本发明化合物的药学（即生理学）上可接受的盐类以及前药（predrug）或药物前体（prodrug）形式。

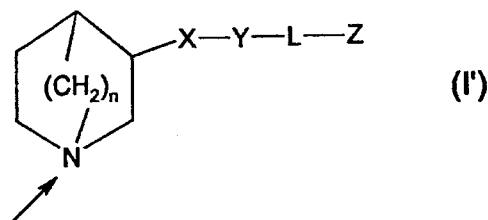
药学上可接受的加成盐类的例子包括但不限于：非毒性无机和有机酸加成盐类，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、过氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐（aconate）、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、酞酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯-对-磺酸盐等等。这样的盐类可通过本领域中熟知和描述的方法形成。

本发明化合物的金属盐类包括碱金属盐类，如含羧基的本发明化合物的钠盐。

在本发明上下文中，含氮化合物的“镱盐”也被认为是药学上可接受的盐。优选的“镱盐”包括烷基-镱盐、环烷基-镱盐和环烷基烷

基-镧盐。

本发明特别优选的镧盐包括在根据下式 I' 的 N' 位置产生的那些。



立体异构体

本发明化合物可以 (+) 及 (-) 形式及外消旋形式存在。这些异构体的外消旋物及其各个异构体本身皆在本发明范围之内。

外消旋形式可以用已知的方法和技术拆分成光学对映体。一种分离非对映体盐的方法是使用光学活性酸，并通过用碱处理来释放光学活性胺化合物。另一种将外消旋体拆分成旋光对映体的方法基于光学活性基质上的色谱法。于是，例如可以通过分步结晶 d-或 l-(酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐) 盐而将本发明的外消旋化合物拆分成它们的旋光对映体。

本发明化合物还可以通过以下方法拆分：使本发明化合物与光学活性活化的羧酸如由 (+) 或 (-) 苯基丙氨酸、(+) 或 (-) 苯基甘氨酸、(+) 或 (-) 樟脑酸衍生的羧酸反应形成非对映体酰胺，或者使本发明的化合物与光学活性的氯甲酸酯等反应形成非对映体氨基甲酸酯。

用于拆分光学异构体的其它方法在本领域中是已知的。这样的方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在 "Enantiomers. Racemates, and Resolutions", John Wiley 和 Sons, New York (1981) 中所描述的那些方法。

光学活性化合物还可以由光学活性起始原料制备。

制备氮杂双环芳基衍生物的方法

本发明的氮杂双环芳基衍生物可以通过用于化学合成的常规方法，例如在实施例所述的方法制备。用于本申请所述方法的起始原料是已知的，或者可以容易地通过常规方法由可商购得到的化学品制

备。

还可以用常规方法将本发明的一种化合物转化成本发明的另一种化合物。

本文所述反应的终产物可以通过常规技术，例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱等进行分离。

生物活性

本发明的致力于提供烟碱性受体的新的配体和调节剂，该配体和调节剂是用于治疗与胆碱能受体特别是烟碱样乙酰胆碱受体 (nAChR) 有关的疾病或障碍。本发明优选的化合物表现出显著的烟碱样乙酰胆碱 $\alpha 7$ 受体亚型选择性。

本发明的化合物可以特别是烟碱样乙酰胆碱受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂和/或变构调节剂。

由于其新的药理学特征，本发明的化合物可用于治疗各种疾病或病症：与 CNS 有关的疾病、与 PNS 有关的疾病、与平滑肌收缩有关的疾病、内分泌障碍、涉及神经变性的疾病、涉及炎症的疾病、疼痛以及因终止滥用化学物质引起的戒断症状。

在一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于与中枢神经系统有关的疾病、障碍或病症的治疗。这样的疾病或障碍包括焦虑、认知障碍、学习能力缺失、记忆缺失和功能障碍、阿尔茨海默病、注意力缺陷、注意力缺陷多动症、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化、吉勒德拉图雷综合征、抑郁症、躁狂症、躁狂性抑郁、精神分裂症、强迫观念与行为障碍 (OCD)、惊恐性障碍、进食障碍如神经性厌食、食欲过盛和肥胖、发作性睡病、伤害感受、AIDS-痴呆、老年痴呆、外周 (periferic) 神经病、孤独症、诵读困难、迟发性运动障碍、运动机能亢进、癫痫、食欲过盛、创伤后综合征、社交恐怖症、睡眠障碍、假性痴呆、甘塞氏综合征、月经前期综合征、晚期黄体期综合征、慢性疲乏综合征、缄默症、拔毛发癖和时差综合征。

在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗与平滑

肌收缩有关的疾病、障碍或病症，包括惊厥性障碍、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟发性运动障碍、运动机能亢进、早泄和勃起困难。

而在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗内分泌障碍，如甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、高血压和心律失常。

而在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗神经变性的障碍，包括暂时缺氧和诱导的神经变性。

在甚至另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗炎症性疾病、障碍或病症，包括炎性皮肤病如痤疮和酒渣鼻、克罗恩氏病、炎性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻。

而在另一个优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗轻度、中度或甚至重度的急性、慢性或复发特性的疼痛、以及偏头痛引起的疼痛、术后疼痛和幻肢痛。

最后，本发明的化合物可用于治疗终止成瘾物质的使用引起的戒断症状。这样的成瘾物质包括含烟碱的产品如烟草，阿片样物质如海洛因、可卡因和吗啡，苯二氮革类和苯二氮革样药物及酒精。停止使用成瘾物质通常是创伤性体验，特征在于焦虑和挫折、愤怒、焦虑、注意力不集中、坐立不安、心率降低以及食欲和体重增加。

在此上下文中，“处理”包括治疗、防止、预防和缓解戒断症状和成瘾，以及导致自愿减少摄入成瘾物质的治疗。

在另一个方面，本发明的化合物用作诊断剂，例如用于鉴别和定位不同组织中的烟碱性受体。

药物组合物

在另一个方面，本发明提供了包含治疗有效量的本发明的氮杂双环芳基衍生物的药物组合物。

尽管在治疗使用中本发明化合物可以原始化合物的形式给药，但优选以连同一种和多种辅剂、赋形剂、载体、缓冲物质、稀释剂和/和其他常用的药用辅助剂的药物组合物的形式引入活性成分，任选地以其生理学上可接受的盐的形式。

在一个优选的实施方案中，该发明提供了药物组合物，包含本发明的氮杂双环芳基衍生物和其药学上可接受的盐和衍生物，以及一种或多种药学上可接受的载体，以及任选地其它本领域是已知和使用的治疗和/或预防成分。在剂型的其它成分配伍和对其接受者无害的意义上，载体必须是“可接受的”。

本发明的药物组合物可以通过适合期望治疗的任何便利途径给药。优选的给药途径包括口服给药，特别是片剂、胶囊剂、糖衣丸、粉末剂或液体的形式，以及胃肠外给药，特别是皮肤的、皮下的、肌肉内或静脉注射。本发明的药物组合物可以由任何本领域技术人员通过使用适于期望剂型的标准技术和常规技术制备。需要时，可以采用适于提供持续释放活性成分的组合物。

关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, PA) 上找到。

实际的剂量取决于所治疗疾病的性质及严重程度，且在医师的判断范围之内，可以根据本发明具体情况对剂量的反应而改变，以产生所需的治疗效果。然而，目前预期含有从约 0.1 至约 500mg、优选从约 1 至约 100mg、更优选从约 1 至约 10mg 的活性成分/单个剂量的药物组合物对于治疗性治疗是合适的。

活性成分可以每日一或数剂给予。在某些情况中，以低至 0.1 μ g/公斤（静脉内）及 1 μ g/公斤（口服）的剂量可以获得令人满意的结果。目前认为剂量范围的上限是约 10mg/公斤（静脉内）及 100mg/公斤（口服）。优选范围为从约 0.1 μ g/公斤至约 10mg/公斤/日（静脉内），且从约 1 μ g/公斤至约 100mg/公斤/日（口服）。

治疗方法

本发明的氮杂双环芳基衍生物是很有价值的烟碱和单胺受体的调节剂，因此用于治疗广泛的疾病包括胆碱能功能障碍，以及治疗广泛的对 nAChR 调节剂的作用有应答的障碍。

在另一个方面，本发明提供了一种治疗、预防或缓解活的动物体

包括人的疾病或障碍或病症的方法，该疾病、障碍或病症对胆碱能受体和/或单胺受体的调节有应答的，该方法包括给予有此需要的活的动物体包括人有效量的本发明的氮杂双环芳基衍生物。

在一个优选的实施方案中，疾病、障碍或病症与中枢神经系统有关。

在一个优选的实施方案中，疾病、障碍或病症是焦虑、认知障碍、学习能力缺失、记忆缺失和功能障碍、阿尔茨海默病、注意力缺陷、注意力缺陷多动症、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化、Gilles de la Tourette's 综合征、抑郁症、躁狂症、躁狂性抑郁、精神分裂症、强迫观念与行为障碍(OCD)、惊恐性障碍、进食障碍，如神经性厌食、食欲过剩和肥胖，发作性睡病、伤害感受、AIDS-痴呆、老年痴呆、外周神经病、孤独症、诵读困难、迟发性运动障碍、运动机能亢进、癫痫、食欲过盛、创伤后综合征、社交恐怖症、睡眠障碍、假性痴呆、甘塞(氏)综合征、月经前期综合征、晚期黄体期综合征、慢性疲乏综合征、缄默症、拔毛狂和时差综合征。

在另一个优选的实施方案中，该疾病、障碍或病症与平滑肌收缩有关的，包括惊厥性障碍、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟发性运动障碍、运动机能亢进、早泄和勃起困难。

在第三个优选的实施方案中，该疾病、障碍或病症与内分泌系统有关，如甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、高血压和心律失常。

在第四个优选的实施方案中，该疾病、障碍或病症是神经变性的障碍，包括暂时缺氧和诱导的神经变性。

在第五个优选的实施方案中，该疾病、障碍或病症是炎性病症，包括炎性皮肤病如痤疮和酒渣鼻、克罗恩氏病、炎性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻。

在第六个优选的实施方案中，该疾病、障碍或病症是轻度、中度或甚至重度的急性、慢性或复发特性的疼痛、以及偏头痛引起的疼痛、术后疼痛和幻肢痛。

在第七个优选的实施方案中，该疾病、障碍或病症与终止成瘾

物质的使用引起的戒断症状有关，包括含烟碱的产品如烟草，阿片样物质如海洛因、可卡因和吗啡，苯二氮革类和苯并二氮革样的药物及酒精。

目前预期，适当的剂量范围是每日 0.1 至 1000mg，每日 10 至 500mg，及特别是每日 30-100mg，通常取决于确切的给药方式，给药形式，给药所针对的适应症，所涉及的患者及所涉及患者的体重，及进一步地，医师或兽医的偏好及经验。

活性成分可以每日一或数剂给予。在某些情况中，以低至 0.005mg/公斤（静脉内）及 0.01mg/公斤（口服）的剂量可以获得令人满意的结果。剂量范围的上限是约 10mg/公斤（静脉内）及 100mg/公斤（口服）。优选范围为从约 0.001 至约 10mg/公斤（静脉内），且从约 0.1 至约 10mg/公斤（口服）。

实施例

参照下列实施例进一步说明本发明，但是这些实施例无意于以任何方式限制所要求的本发明范围。

实施例 1

制备实施例

所有涉及到空气敏感性试剂或中间产物的反应均在氮气和无水溶剂中进行。在后处理程序中使用硫酸镁作为干燥剂且在减压下蒸发溶剂。将硫酸镁用作后处理操作中的干燥剂，溶剂在减压下蒸发。

方法 A

(±)-3-(6-溴-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷富马酸盐 (中间体化合物)

(±)-3-奎宁醇 (3.0 g, 23.6 mmol) 和 3,6-二溴哒嗪 (5.61 g, 23.6 mmol) 的混合物溶解于 DMF (50 ml) 中。在 0℃ 下的 15 分钟内向混合物中加入氢化钠 (60%，1.9 g, 47.2 mmol)，接着在 0℃ 下搅拌 45 分钟。使混合物在室温下搅拌整夜。加入氢氧化钠水溶液 (50 ml, 1 M)。混

合物用二乙醚(3 x 50 ml)萃取。收率是 2.0 g (30%)。通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物(9:1), 获得对应的盐。熔点 152.8 °C。

(±)-3-(6-碘-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷(中间化合物)

根据方法 A 制得。熔点 156.3-158.8 °C。

方法 B

(±)-3-(4-碘-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷(中间体化合物)

将溶解于二噁烷(200 ml)中的三苯基膦(37.1 g, 141.5 mmol)冷却至 10 °C。当温度保持低于 15 °C 时, 向混合物中加入二乙基偶氮二羧酸酯(24.65 g, 141.5 mmol)。向混合物中加入(±)3-奎宁醇(15.0 g, 117.93 mmol)和 4-碘苯酚(28.5 g, 129.7 mmol)。混合物在室温下搅拌 15 小时。加入氢氧化钠水溶液(200 ml, 1 M)并蒸发二噁烷。混合物用二氯甲烷(2 x 200 ml)萃取, 干燥并蒸发有机相。加入二乙醚(150 ml), 滤去三苯基膦氧化物。醚相用水(100 ml)洗涤。干燥并蒸发有机相, 接着通过采用二氯甲烷: 甲醇(9:1)和氨水(1%)混合物的柱色谱法。分离出 8.76 g (23%) 标题化合物。

方法 C

(±)-3-(6-苯乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷富马酸盐(化合物 C1)

将(±)-3-(6-溴-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷(1.71 g, 6.0 mmol)、苯乙炔(1.3 ml, 12 mmol)、钯环(113 mg, 0.12 mmol)、CuI (114 mg, 0.60 mmol)、二异丙基乙胺(1.0 ml, 6.0 mmol)和二噁烷(20 ml)的混合物在 100 °C 下搅拌 15 小时。加入氢氧化钠水溶液(50 ml, 1 M)。混合物用二氯甲烷(3 x 30 ml)萃取。通过采用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)的硅胶色谱法得到标题化合物, 为油。

收率是 0.35 g (19%)。

通过加入用富马酸饱和的二乙醚和甲醇混合物(9:1)，获得对应的盐。熔点是 198-202℃。

(±)-3-[4-(3-氟-苯乙炔基)-苯氧基]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷游离碱(化合物 C2)

根据方法 C 由(±)-3-(4-碘-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 186.3-186.7℃。

(±)-3-(4-苯乙炔基-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷富马酸盐(化合物 C3)

根据方法 C 由(±)-3-(4-碘-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 126.9-127.3℃。

(±)-3-[4-(4-甲氧基-苯乙炔基)-苯氧基]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷游离碱(化合物 C4)

根据方法 C 由(±)-3-(4-碘-苯氧基)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 112-115℃。

(±)-3-[6-(4-甲氧基-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷游离碱(化合物 C5)

根据方法 C 由(±)-3-(6-碘-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 162.9-164.7℃。

(±)-N-{4-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯基}-乙酰胺游离碱(化合物 C6)

根据方法 C 由(±)-3-(6-碘-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 169.5-175.4℃。

(±)-3-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯胺游离碱(化合物 C7)

根据方法 C 由(±)-3-(6-碘-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 152.4-158.1℃。

(±)-4-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯胺游离碱(化合物 C8)

根据方法 C 由 (±)-3-(6-碘-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 212-220℃。

(±)-N-{3-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-吡嗪-3-基乙炔基]-苯基}-乙酰胺游离碱(化合物 C9)

根据方法 C 由 (±)-3-(6-碘-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 131.9-133.8℃。

(±)-3-(6-噻吩-3-基乙炔基-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷富马酸盐(化合物 C10)

根据方法 C 由 (±)-3-(6-碘-吡嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷制得。熔点 133.9-141.6℃。

根据方法 C 制得以下的化合物:

(±)-3-[6-(2-氟-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C11);

(±)-3-[6-(3-氟-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C12);

(±)-3-[6-(4-氟-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C13);

(±)-3-[6-(2,4-二氟-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C14);

(±)-3-[6-(2-硝基-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C15);

(±)-3-[6-(3-硝基-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C16);

(±)-3-[6-(4-硝基-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C17);

(±)-3-[6-(2-氯-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C18);

(±)-3-[6-(3-氯-苯乙炔基)-吡嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环[2.2.2]-辛烷(化合物 C19);

(±)-3-[6-(4-氯-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]-辛烷 (化合物 C20);

(±)-3-[6-(2-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷 (化合物 C21);

(±)-3-[6-(3-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷 (化合物 C22);

(±)-3-[6-(4-三氟甲基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷 (化合物 C23);

(±)-3-[6-(3,5-二甲氧基-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双
环[2.2.2]辛烷 (化合物 C24);

(±)-3-[6-(3,5-二氟-苯乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]-辛烷 (化合物 C25);

(±)-3-(6-吡啶-2-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]
辛烷 (化合物 C26);

(±)-3-(6-吡啶-3-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]
辛烷 (化合物 C27);

(±)-3-(6-吡啶-4-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]
辛烷 (化合物 C28);

(±)-3-[6-(6-甲氧基-萘-2-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-
双环[2.2.2]辛烷 (化合物 C29);

(±)-3-(6-萘-2-基乙炔基-哒嗪-3-基氧)-1-氮杂-双环[2.2.2]-
辛烷 (化合物 C30);

(±)-3-[6-1*H*-吡啶-5-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮杂-双环
[2.2.2]辛烷(化合物 C31);

(±)-3-[6-(3-甲基-3*H*-咪唑-4-基乙炔基)-哒嗪-3-基氧]-1-氮
杂-双环[2.2.2]辛烷 (化合物 C32);

(±)-N-{2-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-哒嗪-3-基乙炔
基]-苯基}-乙酰胺 (化合物 C33); 和

(±)-2-[6-(1-氮杂-双环[2.2.2]辛-3-基氧)-哒嗪-3-基乙炔

基]-苯胺 (化合物 C34)。

实施例 2

体外抑制 ^3H - α -环蛇毒素在大鼠脑中结合

在这个实施例中,测定了本发明的化合物结合 α_7 -亚型的烟碱性受体的亲和力。

α -环蛇毒素是从 Elapidae snake *Bungarus multicinctus* 的毒液中分离出来的肽。其对于神经元和神经肌肉的烟碱性受体具有很高的亲和力,在其中它作为有效的拮抗剂。

^3H - α -环蛇毒素标记由在脑中发现的 α_7 -亚单位同种型和在神经肌肉接头上发现的 α_1 -亚型形成的烟碱样乙酰胆碱受体。

组织制备

制备在 0-4℃ 下进行。将雄性 Wistar 大鼠 (150-250 g) 的大脑皮质在 15 ml 的 20 mM 的含有 118 mM 的 NaCl、4.8 mM 的 KCl、1.2 mM 的 MgSO_4 和 2.5 mM 的 CaCl_2 (pH 7.5) 的 Hepes 缓冲液中使用 Ultra-Turrax 匀浆器匀浆 10 秒。组织混悬液在 27,000 x g 下离心 10 分钟。弃去上清液,沉淀用 20 ml 的新鲜缓冲液借助 27,000 x g 下离心分离 10 分钟洗涤,重复两次,将最后的沉淀悬浮于含有 0.01 % BSA (35 ml/g 的最初组织) 的新鲜缓冲液中,用于结合测定。

测定

将 500 μl 等分试样的匀浆加入至 25 μl 的试验溶液和 25 μl 的 ^3H - α -环蛇毒素 (2 nM, 终浓度) 中,混合,并在 37℃ 温育 2 小时。使用 (-)-烟碱 (1 mM, 终浓度) 测定非特异性结合。温育后,样品加入 5 ml 冰冷的含有 0.05 % PEI 的 Hepes 缓冲液,直接倾在抽吸下的 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器 (预先浸湿 0.1 % PEI 至少 6 小时) 上,立即用 2 x 5 ml 的冰冷缓冲液洗涤。

通过常规的液体闪烁计数来确定滤器上放射活性量。特异性结合为总的结合减去非特异性结合。

试验值以 IC_{50} (抑制 50 % ^3H - α -环蛇毒素特异性结合的受试物质的

浓度)给出。

最初的化合物 C1、C6、C7、C8 和 C10 接受了这种测定，它们都显示出在微摩尔 ($< 1 \mu\text{M}$) 浓度水平以下的结果。