

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D403/04 C07D401/14

C07D405/04 C07D409/04

C07D409/14 C07D417/04

C07D417/14 A61K 31/495

A61P 25/00

[21] 申请号 00806739.2

[43] 公开日 2002 年 5 月 8 日

[11] 公开号 CN 1348449A

[22] 申请日 2000.4.19 [21] 申请号 00806739.2

[30] 优先权

[32] 1999.4.26 [33] DK [31] PA199900571

[32] 1999.10.20 [33] DK [31] PA199901504

[86] 国际申请 PCT/DK00/00202 2000.4.19

[87] 国际公布 W000/64885 英 2000.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.25

[71] 申请人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 S·F·尼尔森 D·彼得斯

E·O·尼尔森

G·M·奥尔森

[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 程金山

权利要求书 14 页 说明书 47 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 杂芳基二氮杂环烷烃及其制备方法和应用

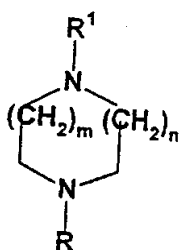
[57] 摘要

本发明涉及新的杂芳基二氮杂环烷烃衍生物,它们被发现是烟碱乙酰胆碱受体的胆碱能配体。基于本发明化合物的药理学特性,它们可用于治疗各种与中枢神经系统(CNS)的胆碱能系统有关的疾病或病症、与平滑肌肉收缩有关的疾病或病症、内分泌疾病或病症、与神经变性有关的疾病或病症,与炎症、疼痛以及由化学物质滥用的终止引起的戒除症状有关的疾病或病症。

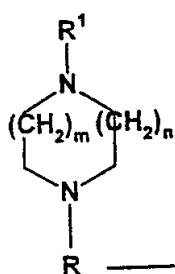
ISSN 1008-4274

权利要求书

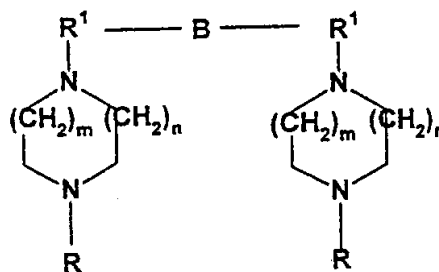
1、标记或未标记形式的通式 I 表示的二氮杂环烷烃衍生物



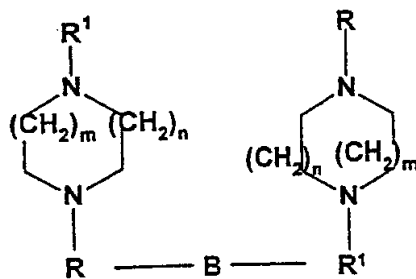
或者式 II、III 或 IV 表示的式 I 化合物的二聚体化合物，



(II)



(III)



(IV)

任何其对映体或者任何它们的混合物、N-氧化物、可药用盐，

其中

n 是 1、2 或 3；

m 是 0、1 或 2；并且

R 表示氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、芳烷基、烷氧基吡啶基或链烯氧基吡啶基；或者

式 II 中“R-B-R”表示单键桥(“-”,即 R 和 B 不存在),或者式“R-R”的桥连基团(即, B 不存在),或者式“-R-”的桥连基团(即,在形成二聚体的两个化合物中仅一个不存在 R);或者

式 IV 中“R-B-R¹”表示单键桥(“-”,即 R、B 和 R¹ 都不存在),或者式“R-R¹-”的桥连基团(即, B 不存在);或者

式 IV 的“R-B”表示单键桥(“-”,即 R 和 B 不存在, R¹ 存在);或者

R 和 R¹ 相同,都表示一个单环的 5~6 元杂环基团,所述杂环基可被下列基团取代一次或多次:烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团: -COOR³、-CONR²R³、-NH-CO₂R²、-NHCO-R²、或-OCO-NR²R³;其中式 R² 和 R³ 各自独立地表示氢或烷基;和

R¹ 表示单环 5~6 元杂环基,所述杂环基可被下列基团取代一次或多次:烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团: -COOR³、-CONR²R³、-NH-CO₂R²、-NHCO-R²、或-OCO-NR²R³;其中式 R² 和 R³ 各自独立地表示氢或烷基;或者

所述杂环基可被芳基取代,所述芳基可任选地被下列基团取代一次或多次:烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟;或者

所述杂环基可被式“-X-烷基-Y-烷基”的基团取代,其中 X 和 Y 各自独立地表示 O (环氧)、S、NH、N-烷基或 Se, 并且烷基可任选地被烷

氧基或烷硫基取代；或者

所述杂环基可被式“ $-X-(ALK)_o$ -芳基”，其中 X 表示 O、S、NH、N-烷基或 Se；“ALK”表示烷基、链烯基或炔基；芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟，酰基肟；并且 o 是 0 或 1；或者

所述杂环基可被式“ $-X-(ALK)_o-Z$ ”的基团取代，其中“ALK”表示烷基、链烯基或炔基；X 表示 O、S、NH、N-烷基或 Se；Z 表示一个 5-或 6-元单环杂环基，该杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；并且 o 是 0 或 1；或者

所述杂环基可被另一个单环的 5~6 元杂环基取代，这另一个杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述杂环基可被式“ $(ALK)_o-HET$ ”的基团取代，其中“ALK”表示烷基、链烯基或炔基；o 是 0 或 1；并且 HET 表示一个非芳香的杂环基；或者

R^1 表示一个双环的杂环基，该双环基由一个 5~6 元单环杂环基与一个苯环稠合而组成，并且该双环基可被下列基团取代一次或多次：烷基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团： $-COOR^3$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NH-CO_2R^2$ 、 $-NHCO-R^2$ 、 $-OCO-NR^2R^3$ ；其中式 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢或烷基；或者

所述双环基可被一个芳基取代，该芳基可任选地被下列基团取代一次

或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述双环基可被另一个单环的 5-至 6-元杂环基取代，该另一个杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

式 III 中“ $\text{R}^1\text{-B-R}^1$ ”表示单键桥（“-”，即 R^1 和 B 不存在），或者式“ $\text{R}^1\text{-R}^1$ ”的桥连基团（即，B 不存在），或者式“ $-\text{R}^1$ ”的桥连基团（即，在形成二聚体的两个化合物中仅一个不存在 R^1 ）；或者

式 IV 中“ $\text{R}^1\text{-B-R}$ ”表示单键桥（“-”，即 R、B 和 R^1 都不存在），或者式“ $\text{R}^1\text{-R}$ ”的桥连基团（即，B 不存在）；或者

式 IV 的“ $\text{R}^1\text{-B}$ ”表示单键桥（“-”，即 R^1 和 B 不存在，R 存在）；或者

R 和/或 R^1 与和它们相连的氮原子一起表示烷基-鎓盐、二烷基-鎓盐、环烷基-鎓盐、烷基环烷基-鎓盐、二环烷基-鎓盐、烷基-环烷基烷基-鎓盐、环烷基-环烷基烷基-鎓盐或二环烷基烷基-鎓盐；并且

B 表示单键桥（“-”，即 B 不存在），或者一个下式的桥连元件：“ $-\text{ALK}-$ ”、“ $-\text{ALK-X-ALK}-$ ”、“ $-\text{X-ALK-X}-$ ”、“ $-\text{PHE}-$ ”、“ $-\text{X-PHE-X}-$ ”或“ $-\text{ALK-PHE-ALK}-$ ”；其中“ALK”表示单键桥（“-”，即 ALK 不存在）或者烷基、链烯基或炔基；“PHE”表示亚苯基（苯-二基）；并且 X 表示 O、S、NH、N-烷基或 Se。

2、权利要求 1 的二氮杂环烷烃衍生物，其中二氮杂环烷烃基是咪唑烷、吡啶、1,3-二氮杂环己烷、哌嗪、高哌嗪、1,4-二氮杂环辛烷或 1,5-二氮杂环辛烷。

3、权利要求 1 的二氮杂环烷烃衍生物，其中 R^1 表示吡啶基、哒嗪基、喹

啉基或异噻啉基，所述杂芳基可任选地被选自下列的基团取代一次或多次：烷基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基链烯基、烷氧基炔基、炔基、链烯基、链烯硫基、烷硒基、烷氧基环烷基、羟基烷氧基、烷硫基、芳基烷硫基、链烯氧基、炔氧基、甲酰氨基、芳基烷硫基、芳硫基、羟基、三氟甲磺酰氧基、卤素；苯基；被烷基、烷氧基、羟基、氨基或硝基取代的苯基；单环 5-6 元杂环基；被烷基、烷氧基、羟基、氨基或硝基取代的单环 5~6 元杂环基；双环杂环基；或者被烷基、烷氧基、羟基、氨基或硝基取代的双环杂环基。

4、权利要求 1 的二氮杂环烷烃衍生物，其中 R^1 表示

- 5-(1-庚炔基)-3-吡啶基；
- 5-(1-己炔基)-3-吡啶基；
- 5-(1-戊炔基)-3-吡啶基；
- 5-(1-丁炔基)-3-吡啶基；
- 5-(1-丙炔基)-3-吡啶基；
- 5-乙烯硫基-3-吡啶基；
- 5-(1-丙烯硫基)-3-吡啶基；
- 5-(1-丁烯硫基)-3-吡啶基；
- 5-(1-戊烯硫基)-3-吡啶基；
- 5-乙烯硒基-3-吡啶基；
- 5-(1-丙烯硒基)-3-吡啶基；
- 5-(1-丁烯硒基)-3-吡啶基；
- 5-(1-戊烯硒基)-3-吡啶基；
- 5-甲硒基-3-吡啶基；
- 5-乙硒基-3-吡啶基；
- 5-丙硒基-3-吡啶基；
- 5-丁硒基-3-吡啶基；
- 1-[5-(1-丁基-N-甲氨基)-3-吡啶基]；
- 5-(N-氮杂环丁烯基)-3-吡啶基；

5-(N-2-吡咯啉基)-3-吡啶基;
5-(N-3-吡咯啉基)-3-吡啶基;
5-N-(1, 4, 5, 6-四氢吡啶基)-3-吡啶基;
5-N-(1, 2, 5, 6-四氢吡啶基)-3-吡啶基;
5-(高哌嗪基)-3-吡啶基;
5, 6-二溴-3-吡啶基;
5-溴-6-氯-3-吡啶基;
6-溴-5-氯-3-吡啶基;
6-溴-3-吡啶基;
5, 6-二氯-3-吡啶基;
6-氟-3-吡啶基;
6-碘-3-吡啶基;
5-氯-6-氟-3-吡啶基;
5-氯-6-碘-3-吡啶基;
5-溴-6-氟-3-吡啶基;
5-溴-6-碘-3-吡啶基;
6-氟-哒嗪基;
6-碘哒嗪基;
5-戊氧基-3-吡啶基;
5-(反式-己-2-烯-1-基-氧)-3-吡啶基;
5-丁氧基-3-吡啶基;
5-甲氧基-3-吡啶基;
5-丙氧基-3-吡啶基;
5-高哌嗪基-3-吡啶基;
5-乙氧基-3-吡啶基;
5-丙基-1, 2-环氧基-1-氧基-3-吡啶基;
5-苯乙炔基-3-吡啶基;
5-(2-乙基-1-丁氧基)-3-吡啶基;
5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基;

5-(环丁基甲氧基)-3-吡啶基;
5-(己-2-烯-氧基)-3-吡啶基;
5-(2-甲基-1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基;
5-(1-哌啶基)-3-吡啶基;
5-(N-氮杂环庚基)-3-吡啶基;
5-(N-氮杂环辛基)-3-吡啶基; 或者
5-(1-吗啉基)-3-吡啶基。

5、权利要求1的二氮杂环烷烃衍生物, 所述化合物是

5-(1-庚炔基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-己炔基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-戊炔基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-丁炔基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-丙炔基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-乙烯硫基-3-吡啶基高哌嗪;
5-(1-丙烯硫基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-丁烯硫基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-戊烯硫基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-乙烯硒基-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-丙烯硒基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-丁烯硒基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-戊烯硒基)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-甲硒基-3-吡啶基高哌嗪;
5-乙硒基-3-吡啶基-高哌嗪;
5-丙硒基-3-吡啶基高哌嗪;
5-丁硒基-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(1-氮杂环丁烯)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(二氢吡咯)-3-吡啶基-高哌嗪;
5-(四氢吡啶)-3-吡啶基-高哌嗪;

5-(高哌嗪)-3-吡啶基-高哌嗪;
 5,6-二氯-3-吡啶基高哌嗪;
 6-氯-3-吡啶基高哌嗪;
 6-碘-3-吡啶基-高哌嗪;
 5-氯-6-氯-3-吡啶基高哌嗪;
 5-氯-6-碘-3-吡啶基-高哌嗪;
 5-溴-6-氯-3-吡啶基-高哌嗪;
 5-溴-6-碘-3-吡啶基-高哌嗪;
 6-氯哌嗪-高哌嗪;
 6-碘哌嗪-高哌嗪;
 5-戊氧基-3-吡啶基高哌嗪;
 5-戊氧基-3-吡啶基-哌嗪;
 5-(反-己-2-烯-1-基-氧基)-3-吡啶基-高哌嗪;
 5-(反-己-2-烯-1-基-氧基)-3-吡啶基-哌嗪;
 5-丁氧基-3-吡啶基-1,5-二氯杂环辛烷;
 5-甲氧基-3-吡啶基-4-乙基-哌嗪;
 4-甲基-1-(5-丙氧基-3-吡啶基)-哌嗪;
 5-乙氧基-3-吡啶基-4-乙基-高哌嗪;
 5-乙氧基-3-吡啶基-4-丙基-高哌嗪;
 5-乙氧基-3-吡啶基-4-(丙-2-烯-1-基)-高哌嗪;
 5-丙基-1,2-环氧-1-氧基-3-吡啶基-高哌嗪;
 5-苯乙炔基-3-吡啶基-高哌嗪;
 1-(5-(2-乙基-1-丁氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-(环丁基甲氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-(己-2-烯-氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-(2-甲基-1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1,4-二-[5-乙氧基-3-吡啶基]-高哌嗪;
 1,4-二-[5-(1-丙基-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪;

1-(5-碘-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-[5-(N-氮杂环丁烷基)-3-吡啶基]-高哌嗪;
 1,4-二-[5-(乙烯-氧基)-3-吡啶基]高哌嗪;
 1-[5-苯基-2-乙-1-基-3-吡啶基]-高哌嗪;
 1-[5-乙基-3-吡啶基]-高哌嗪;
 1-[3-(4-氯-1,2,5-噻二唑基)]-高哌嗪;
 1-(5-氯-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-溴-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-[5-氯-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷;
 1-[5-溴-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷;
 1-(3-吡啶基)-1,5-二氮杂环辛烷;
 1-(6-氨基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-硝基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-[3-(1,2,5-噻二唑基)]-高哌嗪;
 1-[3-(1,3,4-噻二唑基)]-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;

1-(6-溴-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;

1-(6-碘-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(3-吡啶基)-1,5-二氮杂环辛烷;
 1-(6-硝基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氨基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;

1-(6-溴-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氟-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-氯-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-溴-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(6-碘-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;
 1-(5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 或者
 1-(5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;

任何其对映体或者任何它们的混合物、N 氧化物、可药用盐, 所述化合物可以是标记或未标记形式的。

6、权利要求 1 的式 III 的二氮杂环烷烃衍生物, 其中 “-R¹-B-R¹-” 表示一个单键桥 (“-”, 即 R¹ 和 B 都不存在), 或者是式 “R¹-R¹-” 的桥连基团 (即, B 不存在), 或者是式 “-R¹-” 的桥连基团 (即, 仅在构成二聚物质的两个化合物中的一个中不存在 R¹); 或者 B 是式 “-X-ALK-X-” 的桥连基团, 其中 “ALK” 表示 C₁₋₄-烷基; 或者 B 是式 “-ALK-PHE-ALK-” 的桥连基团, 其中 “ALK” 表示 C₁₋₄-烷基, 并且 “PHE” 表示亚苯基。

7、权利要求 6 的二氮杂环烷烃衍生物, 所述化合物是
 3,5-二-(N,N'-高哌嗪基)-吡啶;

1, 4- $[\alpha, \alpha'$ -二-(5-乙氧基-3-吡啶基-1-高哌嗪基)]-二甲基苯;
 1, 4- $[\alpha, \alpha'$ -二-(6-氯-3-吡嗪基-1-高哌嗪基)]-二甲基苯;
 0, 0'-二-[5-(1-高哌嗪基)-3-吡啶基]-乙二醇; 或者
 高哌嗪基-5-吡啶-3-基-5-吡啶-3-基-高哌嗪;
 任何其对映体或者它们的混合物、N 氧化物、可药用盐, 所述化合物可以是标记或未标记形式的。

8、一种药物组合物, 含有治疗有效量的权利要求 1-7 任一项的二氮杂环烷烃衍生物或其可药用加成盐与至少一种可药用载体或稀释剂。

9、权利要求 1-7 任一项的二氮杂环烷烃衍生物或其可药用加成盐在制备用于诊断、治疗、预防或缓解哺乳动物的疾病、病症或适应症的药物组合物中的应用, 所述疾病、病症或适应症对 nAChR 调节剂的活性有响应。

10、权利要求 9 的应用, 其中被治疗的疾病是疼痛、中枢或外周系统疾病、由平滑肌收缩、神经变性、炎症、化学物质滥用或者由于化学物质摄入的终止, 如协助戒烟产生的戒除症状引起的疾病。

11、权利要求 9 的应用, 其中中枢或外周系统疾病是阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、记忆功能障碍或注意力缺乏性多动症。

12、一种诊断、治疗、预防或缓解包括人在内的活的动物体的疾病、病症或适应症的方法, 所述疾病、病症或适应症对 nAChR 调节剂的活性敏感, 该方法包括给需此治疗的包括人在内的活的动物体施用治疗有效量的权利要求 1-7 任一项的二氮杂环烷烃衍生物的步骤。

13、权利要求 12 的方法, 其中治疗的疾病是疼痛、中枢或外周系统疾病、由平滑肌收缩、神经变性、炎症、化学物质滥用或者由于化学物质摄入

的终止，如戒烟产生的戒除症状引起的疾病。

14、权利要求 12 的方法，其中所治疗的中枢或外周系统疾病是阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、记忆功能障碍或注意力缺乏性多动症。

说明书

杂芳基二氮杂环烷烃及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及新的杂芳基二氮杂环烷烃衍生物，它们被发现是烟碱乙酰胆碱受体的胆碱能配体。

基于本发明化合物的药理学特性，它们可用于治疗各种与中枢神经系统(CNS)的胆碱能系统有关的疾病或病症、与平滑肌肉收缩有关的疾病或病症、内分泌疾病或病症、与神经变性有关的疾病或病症，与炎症、疼痛和由化学物质滥用的终止引起的戒除症状有关的疾病或病症。

背景技术

内源性胆碱能神经递质，乙酰胆碱，通过两种类型的胆碱能受体，毒蕈硷乙酰胆碱受体(mAChR)和烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)表现出生物学作用。

已经确认在记忆和认知具有重要性的脑域中，毒蕈硷乙酰胆碱受体在数量上超过烟碱乙酰胆碱受体，许多致力于治疗与记忆有关的疾病的药物的开发研究都集中在毒蕈硷乙酰胆碱受体调节剂的合成上。

但是，最近人们开始对 nAChR 调节剂的开发产生兴趣。有数种疾病与胆碱能系统的退化有关，即阿耳茨海默氏类型的老年痴呆、由于与酒精中毒直接相关的脑器质性损伤疾病导致的血管性痴呆和认知损害。的确，数种 CNS 病症可归因于胆碱能缺乏、多巴胺能缺乏、肾上腺素能缺乏或血清素能缺乏。

发明概述

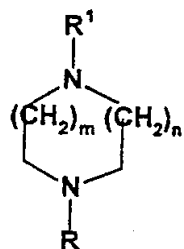
本发明提供新的烟碱受体调节剂，所述调节剂用于治疗与胆碱能受体，尤其是烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)有关的疾病或病症。

由于本发明化合物的药理学特性，它们可用于治疗各种与中枢神经系统(CNS)的胆碱能系统有关的疾病或病症、与平滑肌肉收缩有关的疾病或

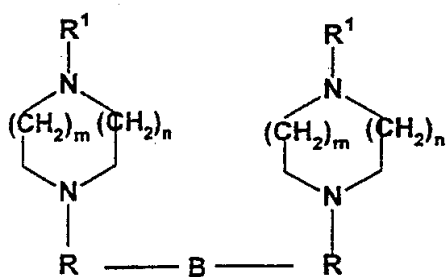
病症、内分泌疾病或病症、与神经变性有关的疾病或病症以及与炎症、疼痛和由化学物质滥用的终止引起的戒除症状有关的疾病或病症。

本发明的化合物还可在各种诊断方法，尤其是体内受体成像（神经成像）中作为诊断工具或监测试剂，同时它们可以以标记或未标记的形式使用。

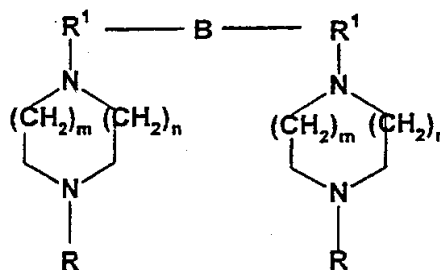
第一方面，本发明提供新的标记或未标记形式的通式 I 表示的二氮杂环烷烃衍生物



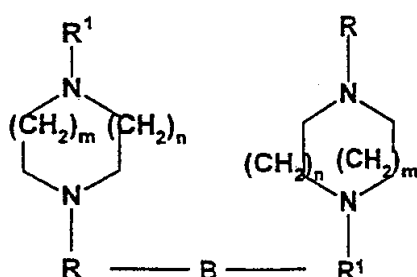
或者式 II、III 或 IV 表示的式 I 化合物的二聚体化合物，



(II)



(III)



(IV)

其任何对映体或者它们的任何混合物、N-氧化物、可药用盐，

其中

n 是 1、2 或 3；并且

m 是 0、1 或 2；并且

R 表示氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、芳烷基、烷氧基吡啶基或链烯氧基吡啶基；或者

式 II 中“R-B-R”表示单键桥(“-”，即 R 和 B 不存在)，或者式“R-R-”的桥连基团(即，B 不存在)，或者式“-R-”的桥连基团(即，在形成二聚体的两个化合物中仅一个不存在 R)；或者

式 IV 中“R-B-R¹”表示单键桥(“-”，即 R、B 和 R¹ 都不存在)，或者式“R-R¹-”的桥连基团(即，B 不存在)；或者

式 IV 的“R-B”表示单键桥(“-”，即 R 和 B 不存在，R¹ 存在)；或者

R 和 R¹ 相同，都表示一个单环的 5~6 元杂环基团，所述杂环基可被下列基团取代一次或多次：烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团：-COOR³、-CONR²R³、-NH-CO₂R²、-NHCO-R²、或-OCO-NR²R³；其中式 R² 和 R³ 各自独立地表示氢或烷基；或者

R¹ 表示单环 5~6 元杂环基，所述杂环基可被下列基团取代一次或多次：烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团：-COOR³、-CONR²R³、-NH-CO₂R²、-NHCO-R²、或-OCO-NR²R³；其中式 R² 和 R³ 各自独立地表示氢或烷基；或者

所述杂环基可被芳基取代，所述芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述杂环基可被式“-X-烷基-Y-烷基”的基团取代，其中 X 和 Y 各自独立地表示 O (环氧)、S、NH、N-烷基或 Se，并且烷基可任选地被烷氧基或烷硫基取代；或者

所述杂环基可被式“-X-(ALK)_o-芳基”，其中 X 表示 O、S、NH、N-烷基或 Se；“ALK”表示烷基、链烯基或炔基；芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟；并且 o 是 0 或 1；或者

所述杂环基可被式“-X-(ALK)_o-Z”的基团取代，其中“ALK”表示烷基、链烯基或炔基；X 表示 O、S、NH、N-烷基或 Se；Z 表示一个 5-或 6-元单环杂环基，该杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；并且 o 是 0 或 1；或者

所述杂环基可被另一个单环的 5~6 元杂环基取代，这另一个杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述杂环基可被式“(ALK)_o-HET”的基团取代，其中“ALK”表示烷基、链烯基或炔基；o 是 0 或 1；并且 HET 表示一个非芳香的杂环基；或者

R¹ 表示一个双环的杂环基，该双环基由一个 5~6 元单环杂环基与一个苯环稠合而成，该双环基可被下列基团取代一次或多次：烷基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、-OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团：-COOR³、-CONR²R³、-NH-CO₂R²、-NHCO-R²、-OCO-NR²R³；其中式 R² 和 R³ 各自独立地表示氢或

烷基；或者

所述双环基可被一个芳基取代，该芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述双环基可被另一个单环的 5-至 6-元杂环基取代，该另一个杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

式 III 中“ R^1-B-R^1 ”表示单键桥（“-”，即 R^1 和 B 不存在），或者式“ R^1-R^1 ”的桥连基团（即，B 不存在），或者式“- R^1 ”的桥连基团（即，在形成二聚体的两个化合物中仅一个不存在 R^1 ）；或者

式 IV 中“ R^1-B-R ”表示单键桥（“-”，即 R、B 和 R^1 都不存在），或者式“ R^1-R ”的桥连基团（即，B 不存在）；或者

式 IV 的“ R^1-B ”表示单键桥（“-”，即 R^1 和 B 不存在，R 存在）；或者

R 和/或 R^1 与和它们相连的氮原子一起表示烷基-鎓盐、二烷基-鎓盐、环烷基-鎓盐、烷基环烷基-鎓盐、二环烷基-鎓盐、烷基-环烷基烷基-鎓盐、环烷基-环烷基烷基-鎓盐或二环烷基烷基-鎓盐；并且

B 表示单键桥（“-”，即 B 不存在），或者一个下式的桥连元件：“-ALK-”、“-ALK-X-ALK-”、“-X-ALK-X-”、“-PHE-”、“-X-PHE-X-”或“-ALK-PHE-ALK-”；其中“ALK”表示单键桥（“-”，即 ALK 不存在）或者烷基、链烯基或炔基；“PHE”表示亚苯基（苯-二基）；并且 X 表示 O、S、NH、N-烷基或 Se。

另一方面，本发明提供一种药物组合物，它含有治疗有效量的本发明的二氮杂环烷烃衍生物或其可药用加成盐与至少一种可药用载体或稀释剂。

第三方面，本发明涉及本发明的二氮杂环烷烃衍生物制备用于诊断、

治疗、预防或缓解包括人在内的哺乳动物的疾病或病症或适应症的药物组合物的应用，所述疾病、病症或适应症对 nAChR 调节剂的活性有反应。

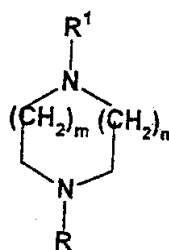
第四方面，本发明提供一种诊断、治疗、预防或缓解包括人在内的活动物体的疾病或病症或适应症的方法，所述疾病、病症或适应症对 nAChR 调节剂活性有反应，该方法包括对此需要的包括人在内的或动物体施用治疗有效量的本发明的二氮杂环烷烃衍生物。

本领域普通技术人员从下列详细说明和实施例将清楚地了解本发明的其它目的。

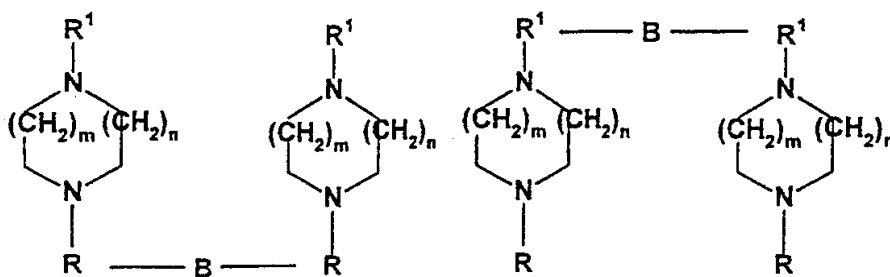
发明公开

二氮杂环烷烃衍生物

第一方面，提供新的二氮杂环烷烃衍生物。本发明的二氮杂环烷烃衍生物可以用通式 I 表示，

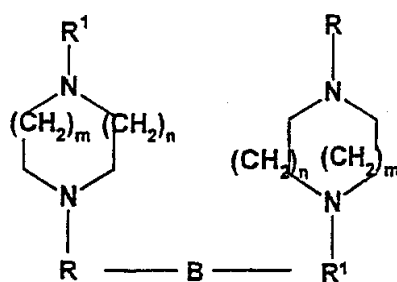


或者它们可以是式 II、III 或 IV 之一表示的式 I 化合物的二聚化合物



(II)

(III)



(IV)

其中

n 是 1、2 或 3;

m 是 0、1 或 2; 并且

R 表示氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、芳烷基、烷氧基吡啶基或链烯氧基吡啶基; 或者

式 II 中“ $R-B-R$ ”表示单键桥(“ $-$ ”, 即 R 和 B 不存在), 或者式“ $R-R$ ”的桥连基团(即, B 不存在), 或者式“ $-R-$ ”的桥连基团(即, 在形成二聚体的两个化合物中仅一个不存在 R); 或者

式 IV 中“ $R-B-R^1$ ”表示单键桥(“ $-$ ”, 即 R 、 B 和 R^1 都不存在), 或者式“ $R-R^1$ ”的桥连基团(即, B 不存在); 或者

式 IV 的“ $R-B$ ”表示单键桥(“ $-$ ”, 即 R 和 B 不存在, R^1 存在); 或者

R 和 R^1 相同, 都表示一个单环的 5~6 元杂环基团, 所述杂环基可被下列基团取代一次或多次: 烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团: $-COOR^3$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NH-CO_2R^2$ 、 $-NHCO-R^2$ 、 $-OCO-NR^2R^3$; 其中式 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢或烷基; 或者

R^1 表示单环 5~6 元杂环基, 所述杂环基可被下列基团取代一次或多次: 烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团: $-COOR^3$ 、 $-CONR^2R^3$ 、

$-\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}^2$ 、 $-\text{OCO}-\text{NR}^2\text{R}^3$ ；其中式 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢或烷基；或者

所述杂环基可被芳基取代，所述芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述杂环基可被式“ $-\text{X}-\text{烷基}-\text{Y}-\text{烷基}$ ”的基团取代，其中 X 和 Y 各自独立地表示 O （环氧）、 S 、 NH 、 $\text{N}-\text{烷基}$ 或 Se ，并且烷基可任选地被烷氧基或烷硫基取代；或者

所述杂环基可被式“ $-\text{X}-(\text{ALK})_o-\text{芳基}$ ”，其中 X 表示 O 、 S 、 NH 、 $\text{N}-\text{烷基}$ 或 Se ；“ ALK ”表示烷基、链烯基或炔基；芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基、酰基肟；并且 o 是 0 或 1；或者

所述杂环基可被式“ $-\text{X}-(\text{ALK})_o-\text{Z}$ ”的基团取代，其中“ ALK ”表示烷基、链烯基或炔基； X 表示 O 、 S 、 NH 、 $\text{N}-\text{烷基}$ 或 Se ； Z 表示一个 5-或 6-元单环杂环基，该杂环可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；并且 o 是 0 或 1；或者

所述杂环基可被另一个单环的 5~6 元杂环基取代，这另一个杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述杂环基可被式“ $(\text{ALK})_o-\text{HET}$ ”的基团取代，其中“ ALK ”表示烷基、链烯基或炔基； o 是 0 或 1；并且 HET 表示一个非芳香的杂环基；或者

R^1 表示一个双环的杂环基，该双环基由一个 5~6 元单环杂环基与一个苯环稠合而成，该双环基可被下列基团取代一次或多次：烷基、烷氧

基、烷氧基-烷氧基、环烷基、环烷氧基、烷氧基环烷基、环烷氧基烷氧基、环烷基烷基、羟基烷氧基、链烯基、烷氧基链烯基、炔基、烷氧基炔基、链烯氧基、炔氧基、烷硫基、链烯硫基、炔硫基、烷硒基、链烯硒基、炔硒基、亚甲二氧基、三氟甲磺酰氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟、酰基肟或下式的基团： $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}^2$ 、 $-\text{OCO}-\text{NR}^2\text{R}^3$ ；其中式 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢或烷基；或者

所述双环基可被一个芳基取代，该芳基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

所述双环基可被另一个单环的 5-至 6-元杂环基取代，该另一杂环基可任选地被下列基团取代一次或多次：烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、链烯氧基、炔氧基、亚甲二氧基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、硝基、肟、烷基肟或酰基肟；或者

式 III 中“ $\text{R}^1-\text{B}-\text{R}^1-$ ”表示单键桥（“-”，即 R^1 和 B 不存在），或者式“ R^1-R^1- ”的桥连基团（即， B 不存在），或者式“ $-\text{R}^1-$ ”的基团（即，在形成二聚体的两个化合物中仅一个不存在 R^1 ）；或者

式 IV 中“ $\text{R}^1-\text{B}-\text{R}$ ”表示单键桥（“-”，即 R 、 B 和 R^1 都不存在），或者式“ $\text{R}^1-\text{R}-$ ”的桥连基团（即， B 不存在）；或者

式 IV 的“ R^1-B ”表示单键桥（“-”，即 R^1 和 B 不存在，但 R 存在）；或者

R 和/或 R^1 与和它们相连的氮原子一起表示烷基-鎓盐、二烷基-鎓盐、环烷基-鎓盐、烷基环烷基-鎓盐、二环烷基-鎓盐、烷基-环烷基烷基-鎓盐、环烷基-环烷基烷基-鎓盐或二环烷基烷基-鎓盐；并且

B 表示单键桥（“-”，即 B 不存在），或者一个下式的桥连基团：“ $-\text{ALK}-$ ”、“ $-\text{ALK}-\text{X}-\text{ALK}-$ ”、“ $-\text{X}-\text{ALK}-\text{X}-$ ”、“ $-\text{PHE}-$ ”、“ $-\text{X}-\text{PHE}-\text{X}-$ ”或“ $-\text{ALK}-\text{PHE}-\text{ALK}-$ ”；其中“ ALK ”表示一个桥连键（“-”，即 ALK 不存在）或者烷基、链烯基或炔基；“ PHE ”表示亚苯基（苯-二基）；并且 X 表示 O 、

S、NH、N-烷基或 Se。

再者，本发明的二氮杂环烷烃衍生物可以是式 I、II、III 或 IV 化合物的一种对映体或者对映体（异构体）的混合物、N 氧化物、可药用盐。此外，它们可以呈标记或未标记的形式。

在一个优选的方案中，二氮杂环烷烃基是咪唑烷、吡啶、1,3-二氮杂环己烷、哌嗪、高哌嗪、1,4-二氮杂环辛烷或 1,5-二氮杂环辛烷。

在另一个优选方案中， R^1 表示一个可任选被取代的杂芳基。

在一个优选的方案中， R^1 表示吡啶基、哒嗪基、喹啉基或异喹啉基，所述杂芳基可任选地被选自下列的基团取代一次或多次：烷基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基链烯基、烷氧基炔基、炔基、链烯基、链烯硫基、烷硒基、烷氧基环烷基、羟基烷氧基、烷硫基、芳基烷硫基、链烯氧基、炔氧基、甲酰氨基（carboxylamido）、芳基烷硫基、芳硫基、羟基、三氟甲磺酰氧基、卤素；苯基；被烷基、烷氧基、羟基、氨基或硝基取代的苯基；5-6 元单环杂环基；被烷基、烷氧基、羟基、氨基或硝基取代的 5~6 元单环杂环基；双环杂环基；或者被烷基、烷氧基、羟基、氨基或硝基取代的双环杂环基。

在另一个更优选的方案中， R^1 表示 5-(1-庚炔基)-3-吡啶基；5-(1-己炔基)-3-吡啶基；5-(1-戊炔基)-3-吡啶基；5-(1-丁炔基)-3-吡啶基；5-(1-丙炔基)-3-吡啶基；5-乙烯硫基-3-吡啶基；5-(1-丙烯硫基)-3-吡啶基；5-(1-丁烯硫基)-3-吡啶基；5-(1-戊烯硫基)-3-吡啶基；5-乙烯硒基-3-吡啶基；5-(1-丙烯硒基)-3-吡啶基；5-(1-丁烯硒基)-3-吡啶基；5-(1-戊烯硒基)-3-吡啶基；5-甲硒基-3-吡啶基；5-乙硒基-3-吡啶基；5-丙硒基-3-吡啶基；5-丁硒基-3-吡啶基；1-[5-(1-丁基-N-甲氨基)-3-吡啶基]；5-(N-氮杂环丁烯基)-3-吡啶基；5-(N-2-吡咯啉基)-3-吡啶基；5-(N-3-吡咯啉基)-3-吡啶基；5-N-(1,4,5,6-四氢吡啶基)-3-吡啶基；5-N-(1,2,5,6-四氢吡啶基)-3-吡啶基；5-(高哌嗪基)-3-吡啶基；5,6-二溴-3-吡啶基；5-溴-6-氯-3-吡啶基；6-溴-5-氯-3-吡啶基；6-溴-3-吡啶基；5,6-二氯-3-吡啶基；6-氟-3-吡啶基；6-碘-3-吡啶基；5-氯-6-氟-3-吡啶基；5-氯-6-碘-3-吡啶基；5-溴-6-氟-3-吡啶基；5-溴-6-碘-

3-吡啶基；6-氟-哒嗪基；6-碘哒嗪基；5-戊氧基-3-吡啶基；5-(反-己-2-烯-1-基-氧)-3-吡啶基；5-丁氧基-3-吡啶基；5-甲氧基-3-吡啶基；5-丙氧基-3-吡啶基；5-高哌嗪基-3-吡啶基；5-乙氧基-3-吡啶基；5-丙基-1,2-环氧基-1-氧基-3-吡啶基；5-苯乙炔基-3-吡啶基；5-(2-乙基-1-丁氧基)-3-吡啶基；5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基；5-(环丁基甲氧基)-3-吡啶基；5-(己-2-烯-氧基)-3-吡啶基；5-(2-甲基-1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基；5-(1-哌啶基)-3-吡啶基；5-(N-氮杂环庚基)-3-吡啶基；5-(N-氮杂环辛基)-3-吡啶基；或者5-(1-吗啉基)-3-吡啶基。

在一个最优选的方案中，本发明的二氮杂环烷烃衍生物是5-(1-庚炔基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-己炔基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-戊炔基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-丁炔基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-丙炔基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-乙烯硫基-3-吡啶基高哌嗪；5-(1-丙烯硫基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-丁烯硫基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-戊烯硫基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-乙烯硒基-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-丙烯硒基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-丁烯硒基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-戊烯硒基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-甲硒基-3-吡啶基高哌嗪；5-乙硒基-3-吡啶基-高哌嗪；5-丙硒基-3-吡啶基高哌嗪；5-丁硒基-3-吡啶基-高哌嗪；5-(1-氮杂环丁烯)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(二氢吡咯)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(四氢吡啶)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(高哌嗪)-3-吡啶基-高哌嗪；5,6-二氯-3-吡啶基高哌嗪；6-氟-3-吡啶基高哌嗪；6-碘-3-吡啶基-高哌嗪；5-氯-6-氟-3-吡啶基高哌嗪；5-氯-6-碘-3-吡啶基-高哌嗪；5-溴-6-氟-3-吡啶基-高哌嗪；5-溴-6-碘-3-吡啶基-高哌嗪；6-氟哒嗪-高哌嗪；6-碘哒嗪-高哌嗪；5-戊氧基-3-吡啶基高哌嗪；5-戊氧基-3-吡啶基-哌嗪；5-(反-己-2-烯-1-基-氧基)-3-吡啶基-高哌嗪；5-(反-己-2-烯-1-基-氧基)-3-吡啶基-哌嗪；5-丁氧基-3-吡啶基-1,5-二氮杂环辛烷；5-甲氧基-3-吡啶基-4-乙基-哌嗪；4-甲基-1-(5-丙氧基-3-吡啶基)-哌嗪；3,5-二-(N,N'-高哌嗪基)-吡啶；5-乙氧基-3-吡啶基-4-乙基-高哌嗪；5-乙氧基-3-吡啶基-4-丙基-高哌嗪；5-乙氧基-3-吡啶基-4-(丙-2-烯-1-基)-高哌嗪；5-丙基-1,2-环氧-1-氧基-3-吡啶基-高哌嗪；5-苯乙炔基-

3-吡啶基-高哌嗪; 1-(5-(2-乙基-1-丁氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(5-(环丁基甲氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(5-(己-2-烯-氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(5-(2-甲基-1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基)-高哌嗪; 1,4-二-[5-乙氧基-3-吡啶基]-高哌嗪; 1,4-二-[5-(1-丙基-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪; 1-(5-碘-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-[5-(N-氮杂环丁烷基)-3-吡啶基]-高哌嗪; 1,4-二-[5-(乙烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪; 1-[5-苯基-2-乙-1-基-3-吡啶基]-高哌嗪; 1-[5-乙基-3-吡啶基]-高哌嗪; 1-[3-(4-氯-1,2,5-噻二唑基)]-高哌嗪; 1-(5-氯-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(5-溴-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-[5-氯-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷; 1-[5-溴-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷; 1-(3-吡啶基)-1,5-二氮杂环辛烷; 1-(6-氨基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-硝基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-[3-(1,2,5-噻二唑基)]-高哌嗪; 1-[3-(1,3,4-噻二唑基)]-高哌嗪; 1-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氟-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氟-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氟-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氟-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氟-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氟-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-氯-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-溴-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪; 1-(6-碘-5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪;

高哌嗪；1-(6-氟-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-乙基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(3-吡啶基)-1,5-二氮杂环辛烷；1-(6-硝基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氨基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-丙炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-丁炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-氟-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌

嗪；1-(6-氯-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-溴-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(6-碘-5-戊炔-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(5-乙烯基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(5-丙烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(5-丁烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(5-戊烯-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(5-丙-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；1-(5-丁-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；或者1-(5-戊-1-基-3-吡啶基)-高哌嗪；

其任何旋光异构体或者它们的混合物、N 氧化物、可药用盐，所述化合物可以是标记或未标记形式的。

在另一优选的方案中，本发明的二氮杂环烷烃衍生物是式 III 化合物，其中“-R¹-B-R¹-”表示一个单键桥（“-”，即 R¹ 和 B 都不存在），或者是式“R¹-R¹-”的桥连基团（即，B 不存在），或者是式“-R¹-”的桥连基团（即，构成二聚物质的两个化合物中的一个中不存在 R¹）；或者 B 是式“-X-ALK-X-”的桥连基团，其中“ALK”表示 C₁₋₄-烷基；或者 B 是式“-ALK-PHE-ALK-”的桥连基团，其中“ALK”表示 C₁₋₄-烷基，并且“PHE”表示亚苯基。

在一个更优选的方案中，本发明的二氮杂环烷烃衍生物是 3,5-二-(N,N'-高哌嗪基)-吡啶；1,4-[α,α'-二-(5-乙氧基-3-吡啶基-1-高哌嗪基)]-二甲基苯；1,4-[α,α'-二-(6-氯-3-吡嗪基-1-高哌嗪基)]-二甲基苯；0,0'-二-[5-(1-高哌嗪基)-3-吡啶基]-乙二醇；或者高哌嗪基-5-吡啶-3-基-5-吡啶-3-基-高哌嗪；其任何旋光异构体或者它们的混合物、N 氧化物、可药用盐，所述化合物可以是标记或未标记形式的。

取代基的定义

在本发明的上下文中，卤素表示氟、氯、溴或碘。

在本发明的上下文中，烷基是指一价的、饱和的直链或支链烃基。该烃基优选含有 1-18 个碳原子(C₁₋₁₈-烷基)，更优选含 1-8 个碳原子(C₁₋₈-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。在一个优选的方案中，烷基表示 C₁₋₄-烷基，包括丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在本发明的另一个优选方案中，烷基表示 C₁₋₃-烷基，它

尤其可以是甲基、乙基、丙基或异丙基。

在本发明的上下文中，链烯基是指含有一个或多个双键的碳链，包括二-烯、三-烯和多-烯。在一个优选的方案中，包括至少一个双键的本发明链烯基包含 2-8 个碳原子 (C_{2-8} -链烯基)，更优选包含 2-6 个碳原子 (C_{2-6} -链烯基)。在一个最优选的方案中，本发明的链烯基是乙烯基；1-或 2-丙烯基；1-, 2-或 3-丁烯基，或 1,3-丁烯基；1-, 2-, 3-, 4-或 5-己烯基，或 1,3-己烯基，或 1,3,5-己烯基，或 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-辛烯基，或 1,3-辛烯基，或 1,3,5-辛烯基，或 1,3,5,7-辛烯基。

在本发明的上下文中，炔基是指含有一个或多个三键的碳链，包括二-炔、三-炔和多-炔。在一个优选的方案中，包括至少一个三键的本发明炔基含 2-8 个碳原子 (C_{2-8} -炔基)，更优选含 2-6 个碳原子 (C_{2-6} -炔基)。在最优选的方案中，本发明的炔基是乙炔基；1-或 2-丙炔基；1-, 2-或 3-丁炔基，或 1,3-丁炔基；1-, 2-, 3-, 4-戊炔基，或 1,3-戊炔基；1-, 2-, 3-, 4-或 5-己炔基，或 1,3-己炔基，或 1,3,5-己炔基；或 1-, 2-, 3-, 4-, 5-或 6-庚炔基，或 1,3-庚炔基，或 1,3,5-庚炔基；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-辛炔基，或 1,3-辛炔基，或 1,3,5-辛炔基，或 1,3,5,7-辛炔基。

在本发明的上下文中，环烷基是指环状的烷基，优选含 3-7 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，环烷基烷基是指如上定义的环境基，该环境基在一个如上定义的烷基上被取代。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，烷氧基是指“烷基-O”基，其中烷基定义如上，链烯氧基是指“链烯基-O”基，其中链烯基定义如上，同时环烷氧基是指“环烷基-O”基，其中环烷基定义如上。

在本发明的上下文中，烷硫基是指“烷基-S”基(硫代烷氧基)，其中烷基定义如上，链烯硫基是指“链烯基-S”基，其中链烯基定义如上，同时炔硫基是指“炔基-S”基，其中炔基定义如上。同样，芳硫基是指“芳基-S”基，其中芳基定义如上，芳烷硫基是指“芳烷基-S”基，

其中芳烷基定义如上，烷硫基-烷氧基、烷氧基-烷硫基和烷硫基-烷硫基是指与另一个如上定义的烷硫基或烷氧基相连的如上定义的烷硫基。

在本发明的上下文中，烷硒基是指“烷基-Se-”基，其中烷基定义如上，链烯硒基是指“链烯基-Se-”基，其中链烯基定义如上，炔硒基是指“炔基-Se-”基，其中炔基定义如上。

在本发明的上下文中，烷基脞基是指“C=N-O 烷基”，其中烷基定义如上，酰基脞基是指“C=N-O-COOH”基，或“C=N-O-CO-烷基”基，其中烷基定义如上。

在本发明的上下文中，氨基可以是伯(-NH₂)、仲(-NH-烷基)或叔(-N(烷基)₂)氨基，即它可被如上定义的烷基取代一次或两次。

在本发明的上下文中，芳基是指单环或多环的芳基，即单环或多环的芳香烃基。本发明的优选的芳基实例包括苯基、萘基、蒽基、甘菊环基、蒎基和茚基。

在本发明的上下文中，芳烷基是指如上定义的单环或多环芳基，该芳基与一个如上定义的烷基相连。本发明的优选的芳基实例包括苄基和苯乙基。

在本发明的上下文中，单环杂环基是一个单环化合物，该化合物在其环结构中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)。环结构可以尤其是芳香的(即，杂芳基)或者饱和的或部分饱和的(“HET”)。本发明的优选的单环杂环基包括单环的5和6元杂环基。

本发明优选的芳香性单环的5元杂环基的实例包括
 呋喃基，尤其是2-或3-呋喃基；
 噻吩基，尤其是2-或3-噻吩基；
 吡咯，尤其是1-，2-或3-吡咯基；
 咪唑，尤其是咪唑-(2-，4-或5-)基；
 噻唑，尤其是噻唑-(2-，4-或5-)基；
 咪唑，尤其是咪唑-(1-，2-，4-或5-)基；
 吡唑，尤其是吡唑-(1-，3-，4-或5-)基；
 异噻唑，尤其是异噻唑-(3-，4-或5-)基；

异噻唑，尤其是异噻唑-(3-, 4-或 5-)基；

1, 2, 3-噁二唑，尤其是 1, 2, 3-噁二唑-(4-或 5-)基；

1, 2, 4-噁二唑，尤其是 1, 2, 4-噁二唑-(3-或 5-)基；

1, 2, 5-□二唑，尤其是 1, 2, 5-噁二唑-(3-或 4-)基；

1, 2, 3-三唑，尤其是 1, 2, 3-三唑-(1-, 4-或 5-)基；

1, 2, 4-噻二唑，尤其是 1, 2, 4-噻二唑-(3-或 5-)基；

1, 2, 5-噻二唑，尤其是 1, 2, 5-噻二唑-(3-或 4-)基；和

1, 3, 4-噻二唑，尤其是 1, 3, 4-噻二唑-(2-或 5-)基。

本发明优选的芳香性 6 元单环杂环基的实例包括

吡啶，尤其是吡啶-(2-, 3-或 4-)基；

哒嗪，尤其是哒嗪-(3-或 4-)基；

嘧啶，尤其是嘧啶-(2-, 4-或 5-)基；

吡嗪，尤其是吡嗪-(2-或 3-)基；

1, 3, 5-三嗪，尤其是 1, 3, 5-三嗪-(2-, 4-或 6-)基；和

phosphinine，尤其是 phosphinin-(2-, 3-或 4-)基。

在本发明的上下文中，双环杂环基是由上述单环的 5 或 6 元杂环基构成的双环化合物，所述单环杂环基与苯环稠合。

本发明优选的芳香性双环杂环基的实例包括

喹啉，尤其是喹啉-(1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-或 8)基；

吲哚，尤其是吲哚-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7)基；

异吲哚，尤其是异吲哚-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；

苯并[b]呋喃(苯并呋喃)，尤其是苯并[b]呋喃-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；

苯并[c]呋喃(异苯并呋喃)，尤其是苯并[c]呋喃-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；

苯并[b]噻吩(苯并噻吩)，尤其是苯并[b]噻吩-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；

苯并[c]噻吩(异苯并噻吩)，尤其是苯并[c]噻吩-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；

苯并咪唑，尤其是苯并咪唑-(1-, 2-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；
 苯并噻唑，尤其是苯并噻唑-(2-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；
 嘌呤，尤其是嘌呤-(2-, 6-或 8-)基；
 喹啉，尤其是喹啉-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 异喹啉，尤其是异喹啉-(1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 噌啉，尤其是噌啉-(3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 酞嗪，尤其是酞嗪-(1-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 喹唑啉，尤其是喹唑啉-(2-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 喹喔啉，尤其是喹喔啉-(2-, 3-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 1,8-萘啶，尤其是 1,8-萘啶-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；和
 蝶啶，尤其是蝶啶-(2-, 4-, 6-或 7-)基。

本发明优选的饱和或部分饱和的双环杂环基的实例包括
 二氢吡啶，尤其是二氢吡啶-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；
 3H-吡啶，尤其是 3H-吡啶-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；
 1 H-吡啶，尤其是 1 H-吡啶-(3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基；
 4H-喹啉，尤其是 4H-喹啉-(1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-或 9-)基；
 奎宁环，尤其是奎宁环-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 异奎宁环，尤其是异奎宁环-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；
 托烷，尤其是托烷-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-)基；和
 去甲莨菪烷，尤其是去甲莨菪烷-(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-)基。

在本发明的上下文中，“HET”表示包含至少一个杂原子的非芳香的
 (即，饱和的或部分饱和的)单环杂环基。

本发明优选的非芳香的单环 3-4 元杂环基的优选实例包括氮杂环丙
 烷、氮杂环丁烷和氮杂环丁烯；

本发明优选的非芳香性单环 5 元杂环基的实例包括
 2H-吡咯，尤其是 2H-吡咯-(2-或 3-)基；
 3H-吡咯，尤其是 3H-吡咯-(2-或 3-)基；
 2,3-二氢-吡咯，尤其是 2,3-二氢-吡咯-(2-或 3-)基；
 3,4-二氢-吡咯，尤其是 3,4-二氢-吡咯-(2-或 3-)基；

2-吡咯啉, 尤其是2-吡咯啉-(1-, 2-或3-)基;
 3-吡咯啉, 尤其是3-吡咯啉 (1-, 2-或3-)基;
 吡咯烷, 尤其是吡咯烷-(1-, 2-或3-)基;
 1,3-二氧戊环, 尤其是1,3-二氧戊环-(2-或4-)基;
 咪唑烷, 尤其是咪唑烷-(1-, 2-, 3-, 4-或5-)基;
 2-咪唑啉, 尤其是2-咪唑啉-(1-, 2-, 4-或5-)基;
 3-咪唑啉, 尤其是3-咪唑啉-(1-, 2-, 4-或5-)基;
 4-咪唑啉, 尤其是4-咪唑啉-(1-, 2-, 4-或5-)基;
 吡唑烷, 尤其是吡唑烷-(1-, 2-, 3-, 4-或5-)基;
 2-吡唑啉, 尤其是2-吡唑啉-(1-, 3-, 4-或5-)基; 和
 3-吡唑啉, 尤其是3-吡唑啉-(1-, 3-, 4-或5-)基。

本发明优选的非芳香性单环6元杂环基的实例包括

2,3-二氢吡啶, 尤其是2,3-二氢吡啶-(2-, 3-或4-)基;
 3,4-二氢吡啶, 尤其是3,4-二氢吡啶-(2-, 3-或4-)基;
 4,5-二氢吡啶, 尤其是4,5-二氢吡啶-(2-, 3-或4-)基;
 5,6-二氢吡啶, 尤其是5,6-二氢吡啶-(2-, 3-或4-)基;
 四氢吡啶, 尤其是四氢吡啶-(2-, 3-或4-)基;
 2H-吡喃, 尤其是2H-吡喃-(2-, 3-或4-)基;
 4H-吡喃, 尤其是4H-吡喃-(2-, 3-或4-)基;
 哌啶, 尤其是哌啶-(1-, 2-, 3-或4-)基;
 1,4-二氧戊环, 尤其是1,4-二氧戊环-(2-或3-)基;
 吗啉, 尤其是吗啉-(2-, 3-或4-)基;
 1,4-二噻烷, 尤其是1,4-二噻烷-(2-或3-)基;
 硫代吗啉, 尤其是硫代吗啉-(2-, 3-或4-)基;
 哌嗪, 尤其是哌嗪-(1-, 2-, 3-或4-)基;
 1,3,5-三噻烷, 尤其是1,3,5-三噻烷-(2-)基;
 1,4-噁嗪, 尤其是1,4-噁嗪-(2-基); 和
 吗啉, 尤其是吗啉-(2-或3-)基;

本发明优选的非芳香性单环7-8元杂环基的实例包括高哌啶、高哌

嗪、氮杂环辛烷和二氮杂环辛烷。

可药用盐

本发明的化合物可呈任何适于给药的形式。适合的形式包括本发明化合物的药物学上(即, 生理学上)可接受的盐及其前(pre or pro)药。

可药用加成盐的实例包括, 但不限于, 无毒的无机酸或有机酸的加成盐, 如由盐酸得到的盐酸盐、氢溴酸得到的氢溴酸盐、由硝酸得到的硝酸盐、由高氯酸得到的高氯酸盐、由磷酸得到的磷酸盐、由硫酸得到的硫酸盐、由甲酸得到的甲酸盐、由乙酸得到的乙酸盐、由阿康酸得到的阿康酸盐、由抗坏血酸得到的抗坏血酸盐、由苯磺酸得到的苯磺酸盐、由苯甲酸得到的苯甲酸盐、由肉桂酸得到的肉桂酸盐、由柠檬酸得到的柠檬酸盐、由扑酸得到的扑酸盐、由庚酸得到的庚酸盐、由富马酸得到的富马酸盐、由谷氨酸得到的谷氨酸盐、由羧乙酸得到的羧乙酸盐、由乳酸得到的乳酸盐、由马来酸得到马来酸盐、由苹果酸得到的苹果酸盐、由扁桃酸得到扁桃酸盐、由甲磺酸得到的甲磺酸盐、由萘-2-磺酸得到的萘-2-磺酸盐、由酞酸得到的酞酸盐、由水杨酸得到的水杨酸盐、由山梨酸得到的山梨酸盐、由硬脂酸得到的硬脂酸盐、由琥珀酸得到的琥珀酸盐、由酒石酸得到的酒石酸盐、由对甲苯磺酸得到的对甲苯磺酸盐等。这类盐可采用本领域熟知的和描述的方法形成。

其它可能被认为是不可药用的酸, 如草酸可用于制备为获得本发明的化合物及其可药用盐的中间体形式的盐。

本发明化合物的金属盐包括碱金属盐, 包含羧基的本发明化合物的钠盐。

在本发明的上下文中, 含 N 和/或 S 的化合物的“鎗盐”也被认为是可药用盐。优选的“鎗盐”包括烷基-鎗盐, 环烷基-鎗盐和环烷基烷基-鎗盐。

本发明的化合物与可药用溶剂, 如水、乙醇等一起时, 可以呈溶解的或非溶解的形式。溶解形式也包括水合形式, 如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物和四水合物等。对于本发明的目的而言, 通常认为溶解形式与非溶解形式是等效的。

标记化合物

本发明的化合物可以其标记或未标记的形式使用。在本发明的上下文中，“标记”表示一种标记物与有关化合物结合，这种结合使得所述化合物的定量测定变得容易。

本发明的化合物还可在各自诊断方法，尤其是体内受体成像中用作诊断工具、放射示踪剂或检测试剂，这里它们优选以标记的形式使用。

在本发明的上下文中，同位素是指其中的一个或多个原子被改变为天然存在的同位素原子的标记化合物。如下面更详细的描述（在“神经成像”下）中所述，标记化合物包括，但不限于， ^2H （氘）、 ^3H （氚）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{18}F 。

立体异构体

本领域普通技术人员十分清楚，本发明的化合物包括一个或多个手性中心，因此它们可以异构体（即，对映异构体）形式存在。本发明包括使用的这类异构体及其任意的混合物，包括外消旋混合物。

本发明的混合物可以(+)和(-)形式以及外消旋形式存在。这些异构体的外消旋体和各种异构体单体均包括于本发明的范围之内。

外消旋形式可通过已知方法和技术拆分为旋光对映体。分离非对映体盐的方法之一是使用旋光活性酸，然后用碱处理游离出旋光活性的胺化合物。将外消旋体拆分为旋光对映体的另一种方法是基于旋光活性基质的色谱法。本发明的外消旋化合物可，例如通过分级结晶，如 d-或 l-盐（酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐）拆分为它们的旋光对映体。

本发明的化合物也可通过下列方法拆分：将本发明化合物与，例如由(+)或(-)苯丙氨酸、(+)或(-)苯基甘氨酸、(+)或(-)樟脑酸衍生的旋光活性的活化羧酸反应形成非对映体酰胺；或者将本发明的化合物与旋光活性的氯甲酸酯等反应形成非对映体的氨基甲酸酯。

拆分旋光异构体的其它方法是本领域已知的。这类方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, New York (1981)中描述的那些。

旋光活性化合物还可由旋光活性原料制备。

再者，本发明的某些化合物是脞，因此根据围绕-C=N-双键的取代基的排列，它们可以两种形式，顺式-和反式-形式(Z-和 E-形式)存在。因而，本发明的化合物可以是顺式-或反式-形式(Z-和 E-形式)的或者它们的混合物形式。

制备二氮杂环烷烃衍生物的方法

本发明的二氮杂环烷烃衍生物可通过常规的化学合成方法，如实施例中描述的那些方法制备。用于本发明所述方法的原料是已知的或者可由市售化学品通过常规方法方便地制备。

本发明一种化合物可用常规方法转化为本发明的另一种化合物。

本文所述反应的终产物可通过常规技术，如萃取、结晶、蒸馏、色谱法等加以分离。

生物活性

本发明的二氮杂环烷烃衍生物是烟碱受体调节剂。在本发明的上下文中，术语“调节剂”包括烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)的激动剂、部分激动剂、拮抗剂和变构调节剂。

本发明的化合物表现出至少与烟碱本身同样好的烟碱样药理学活性，但优选只有较少的、甚至没有与烟碱的使用有关的副作用。另外，据信本发明的化合物是有效的神经递质分泌促进剂，可抑制与神经递质的低活性有关的症状。

本发明的化合物尤其以一种或多种下列功能为特征：对神经元的nAChR受体亚型，尤其是 $\alpha 3$ 和/或 $\alpha 7$ 亚型的高度结合选择性，对血清素受体的结合选择性，对肌亚型的低亲和性，诱导细胞的存活，觉醒/注意力的体内口服有效性，体内的低毒性和无诱变性。

由于本发明化合物的药理学特性，它们可用于治疗各种下列疾病或病症：与中枢神经系统(CNS)有关的疾病、与平滑肌肉收缩有关的疾病、内分泌疾病、与神经变性有关的疾病、与炎症、疼痛有关的疾病，以及由化学物质滥用的终止引起的戒除症状有关的疾病。

在一个优选的方案中，本发明的化合物用于治疗与中枢神经系统有关的疾病、病症或适应症。这类疾病或病症包括焦虑，认知性障碍，学

习能力缺乏，记忆力缺乏和功能障碍，阿耳茨海默氏病，注意力缺乏，注意力缺乏性多动症，帕金森氏病，杭廷顿氏舞蹈病，肌萎缩侧索硬化症，Gilles de la Tourette's 综合征，抑郁，躁狂，躁狂性抑郁，精神分裂症，强迫症 (obsessive compulsive disorders) (OCD)，恐慌症，进食障碍（如神经性厌食，易饿病和肥胖），嗜眠发作，伤害感受，AIDS-痴呆，老年性痴呆，外周神经病，自闭症，诵读困难，迟缓型运动障碍，运动机能亢进，癫痫症，善饥，创伤后综合症，社交恐怖症，慢性疲乏综合症，睡眠障碍，假性痴呆，甘瑟综合症，月经前综合症，黄体晚期综合症，慢性疲乏综合症，缄默症，拔毛发癖和时差反应 (jet-lag)。

在另一个优选的方案中，本发明的化合物可用于治疗与平滑肌收缩有关的疾病、病症或适应症，包括抽搐症、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟缓型运动障碍、运动机能亢进、早泄和射精困难。

在另一个优选的方案中，本发明的化合物可用于治疗内分泌病症，例如甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、高血压和心律不整。

在另一个优选的方案中，本发明的化合物可用于治疗神经变性病，包括暂时性缺氧症和诱发性神经变性。

在另一个优选的方案中，本发明的化合物可用于治疗炎性疾病、病症或适应症，包括炎性皮肤病，如痤疮和酒渣鼻、克罗恩氏病 (Chron's disease)、炎症性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻。

在另一个优选的方案中，本发明的化合物可用于治疗急慢性或复发性的轻度、中度或重度疼痛以及由偏头痛、术后疼痛和幻觉性肢体疼痛引起的疼痛。

最后，本发明的化合物还可用于治疗由于成瘾性物质的停止使用引起的戒除症状。这类成瘾性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、苯并二氮杂革类和类苯并二氮杂革类药物，及乙醇。成瘾性物质的戒除通常是一种以下列症状为特征的伤害性过程：焦虑和沮丧、发怒、忧虑、难以集中精力、不安静、心率减慢和食欲增加及体重增加。

在本发明中，“治疗”包括治疗、防止、预防和缓解戒除症状和禁戒，

治疗导致自愿减少成瘾性物质的摄入。

另一方面，本发明的化合物被用作诊断剂，如用于各种组织中烟碱受体的鉴别和定位。为此，其锡酸盐衍生物是特别有用的。

神经成像

本发明的二氮杂环烷烃衍生物，尤其是对 $\alpha 3$ 亚型的烟碱受体具有选择性的那些衍生物可在各种诊断方法，尤其是体内受体成像（神经成像）中作为诊断工具或者检测试剂。

另一方面，本发明提供一种采用物理检测方法非侵入性测定完整无损的活动物体或人体内示踪化合物分布的方法。根据该方法，示踪化合物是标记或未标记形式的本发明化合物或其任何的旋光对映体或者它们的混合物、其N氧化物和可药用盐。

在一个优选方案中，物理测定方法选自PET，SPECT；MRS，MRI，CAT或它们的组合。

本发明的标记化合物优选包含至少一个放射性核素作为标记。放射正电子的放射性核素均可使用。在本发明的上下文中，放射性核素优选选自 ^2H （氘）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{18}F 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

可用于制备本发明的标记化合物的市售的标记试剂的一个实例是 $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$ 、 ^{18}F 和具有不同同位素碘的NaI

尤其是， $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$ 可被转化为 $[^{11}\text{C}]$ -甲基化试剂，如 $[^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$ 或 $[^{11}\text{C}]$ -甲基 triflate。

包含，如 $[^{125}\text{I}]$ 标记的1-碘代丙-1-烯-3-基作为N-8取代基的标记化合物可按照现有技术的方法制备[Elmaleh等人，J. Nucl. Med. 1996 37 1197-1202]。

包含，如 $[^{18}\text{F}]$ -烷基取代N-8的标记化合物可按照现有技术，如WO 96/39198中的描述制备。

可根据所选择的测定方法选择示踪化合物。

在一个优选方案中，本发明的标记或未标记化合物可通过适合的光谱学方法，尤其是UV光谱学和/或荧光光谱学方法测定。

在另一个优选方案中，本发明的化合物通过将同位素结合到分子中

进行标记，所述同位素尤其可以是天然存在原子的同位素，包括 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{18}F 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ，通过常规的闪烁计数技术来测定同位素的结合。

在第三个优选方案中，检测所述本发明示踪化合物的物理方法选自正电子 (positron) 发射断层扫描 (PET)，单光子发射计算机化断层显像 (SPECT)，核磁共振光谱 (MRS)，核磁共振成像 (MRI)，和计算机化轴向 X-射线断层扫描 (CAT)，或它们的组合。

在进行本发明的方法之前，将诊断有效量的本发明的标记或未标记化合物施用于活体，包括人。

在进行本发明的体内方法之前施用的本发明的标记或未标记化合物的诊断有效量为 0.1 ng - 100 mg/kg 体重，优选为 1 ng - 10 mg/kg 体重。

药物组合物

另一方面，本发明提供新的药物组合物，它们含有治疗有效量的本发明化合物。

虽然用于治疗的本发明化合物可以以原料化合物的形式施用，但优选将活性成分，任选是其可药用盐形式与一种或多种辅剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规药物助剂一起形成药物组合物。

在一个优选方案中，本发明提供药物组合物，它们含有本发明的化合物或者其可药用盐或衍生物与一种或多种可药用载体，以及任选的其它治疗和/或预防性成分。在与配方中的其它成分相容的意义上，所述载体必须是“可接受的”并且对其接受者无害。

本发明的药物组合物可以是适于经口服、直肠、支气管、鼻、局部 (包括颊和舌下)、透皮、阴道或非胃肠 (包括经皮、皮下、肌内、腹膜内、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输液) 给药的形式；或者是适于吸入或吹入给药，包括粉末和液体气雾剂给药的形式；或者通过缓释系统给药的形式。缓释系统的适合实例包括包含本发明化合物的个体疏水性聚合物的半渗透骨架，该骨架可以是有形的形式，如膜或微囊。

因此，本发明化合物可与常规的辅剂、载体或稀释剂一起制备成药物组合物和其单位剂型形式。这类形式包括固体，特别是片剂、填充的

胶囊、粉末和小丸形式；液体，尤其是水溶液或非水溶液、悬浮液、乳液、酏剂和用液体填充的胶囊，它们都是用于口服的；用于直肠给药的栓剂；和非胃肠用的无菌注射溶液。这类药物组合物及其单位剂量形式可含有常规比例的常规成分，其中可以含或不含其它的活性化合物或成分，并且这类单位剂量形式含有与所需的每日剂量范围相等的适宜有效量的活性成分。

本发明的化合物可以各种口服和非胃肠剂型形式给药。显然，下列剂型含有本发明化合物或本发明化合物的可药用盐作为活性成分。

为从本发明化合物制备药物组合物，可药用载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质，它们可用作稀释剂、芳香剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。

对于粉末，与活性成分细粉混合的载体是细粉状固体。

对于片剂，将活性成分与适宜比例的具有所需粘合性能的载体混合，然后压缩成所需的形状和大小。

粉末和片剂优选含有 5 或 10 - 约 70% 的活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、椰子油等。术语“制剂”是指包括活性化合物与作为载体的包囊材料形成胶囊的制剂，其中含或不含载体的活性成分被一种载体包围，由此与之结合。同样，也包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服的固体形式。

为制备栓剂，首先将低熔点蜡，如脂肪酸甘油酯或椰子油熔化，然后，例如通过搅拌使活性成分均匀地分散于其中。再将熔融的均匀混合物到入适当大小的模具中，使之冷却固化。

适于阴道给药的组合物可以呈阴道栓、塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂，它们除含有活性成分外，还含有本领域已知的适宜载体。

液体制剂包括溶液、悬浮液和乳液，例如水或水-丙二醇溶液。如，非胃肠注射液制剂可配制为聚乙二醇水溶液的溶液。

本发明的化合物可配制为非胃肠给药(例如通过注射,如快速浓注或者连续输液)形式,因此可以呈安瓿、预填充注射器、小体积输液或多次剂量容器的单位剂量形式,其中加有防腐剂。组合物可用油性或水性载体制成悬浮液、溶液或乳液形式,可含有配制试剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以通过灭菌分离无菌固体或者通过冻干溶液获得的粉末形式,以在临用前用适合的载体,如无菌的无热源的水重新配制。

适于口服使用的水溶液可通过将活性成分溶于水并按需加入适合的着色剂、芳香剂、稳定剂和增稠剂制备。

适于口服适于的水悬浮液可如下制备:将活性成分细粉分散在含粘性物质,如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它熟知的悬浮剂的水。

也包括在临用前可将其转化为口服给药的液体制剂的固体制剂。这类液体制剂包括溶液、悬浮液和乳液。除含有活性成分外,这些制剂还可含有着色剂、芳香剂、稳定剂、缓冲剂、人工或天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

本发明的化合物可配制成软膏、霜剂或洗剂,或者透皮贴剂形式对表皮进行局部给药。软膏和栓剂可,例如用水基或者油基添加适合的增稠剂和/或胶凝剂配制。洗剂可用水基或油基配制,洗剂通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适于口腔局部给药的组合物包括在芳香基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中含活性成分的锭剂;在惰性基质,如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的润喉糖锭;以及在适合的液体载体中含有活性成分的漱口剂。

溶液或悬浮液通过常规器具,如用滴管、吸移管或喷雾器可直接用于鼻腔。该组合物可以呈单剂或多剂形式。在吸移管或喷雾器的情况下,可由患者操作使用适合的预定体积的溶液或悬浮液。在喷雾器的情况下,可通过计量的雾化器喷雾泵进行给药。

对于呼吸道的给药还可通过气雾剂实现,气雾剂中的活性成分是呈

含适合抛射剂的加压形式的，所述抛射剂是，例如氯氟烷烃(CFC)，如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷或二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体。气雾剂一般还含有表面活性剂，如卵磷脂。药物的剂量可通过计量阀控制。

或者，活性成分可以干粉形式提供，如所述化合物在适宜的干粉基质，如乳糖、淀粉、淀粉衍生物（如羟丙甲基纤维素）和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的混合物。在鼻腔中，粉末载体一般形成凝胶。粉末组合物可以呈单位剂量形式，如明胶的胶囊或药筒，或者泡罩包装形式，其中的粉末可借助吸入器给药。

用于呼吸道给药的包括鼻内给药的组合物中，活性化合物的粒径通常为 5 微米或小于 5 微米。这种粒径可以通过本领域已知的方法，如微粉化获得。

需要时，可使用适于缓释活性成分的组合物。

药物制剂优选是单位剂量形式的。在这类形式中，制剂可再细分为含有适量活性成分的单位制剂。单位剂量形式可以是包装好的制剂，含有独立量制剂的包装品，如包装好的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉末。单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂自身，或者它可以是包装形式中适当数量的这些形式。

优选的组合物是用于口服给药的片剂或胶囊及用于静脉给药和连续输液的液体。

关于制剂和给药技术的其它细节可参见最新版本的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)。

治疗有效量是指缓解症状或适应症的活性成分的量。可采用标准的药理学方法，在细胞培养物或实验动物中测定疗效和毒性，如 ED_{50} 和 LD_{50} 。疗效和毒性作用的比率是治疗指数，可用 LD_{50}/ED_{50} 表示。表现出大治疗指数的药物组合物是优选的。

当然，给药剂量须根据被治疗个体的年龄、体重和适应症，给药途径、剂型和方案，以及希望得到的结果仔细加以调整，确切的剂量理应由医师决定。

实际剂量取决于所治疗疾病的严重程度和给药途径，这在医师的决定权之内，在本发明的特定情况下，为产生所需的治疗效果，可通过剂量滴定改变实际剂量。然而，目前认为每单剂药物组合物含有约 0.1 - 约 500 mg 活性成分，优选约 1 - 约 100 mg，最优选约 1 - 约 10 mg 最适合用于治疗。

活性成分可以每天给药一次或数次。在某些情况下，在低至 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v. 和 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p. o. 的剂量下就可获得满意的结果。剂量的上限被认为是约 10 mg/kg i. v. 和 100 mg/kg p. o.。优选的剂量范围是约 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 约 10 mg/kg/天 i. v.，和约 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 约 100 mg/kg/天 p. o.。

治疗方法

本发明的化合物是有价值的 nAChR 调节剂，因此可用于治疗与胆碱能机能障碍有关的病痛以及对 nAChR 调节剂和血清素受体的作用具有响应感性的各种病症。

另一方面，本发明涉及一种治疗或缓解包括人在内活动物体的疾病、病症或适应症的方法，所述疾病、病症或适应症对烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 调节剂的作用具有敏感性，该方法包括向需此治疗的包括人在内活动物体施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

在本发明的上下文中，术语“治疗”包括治疗、防止、预防或缓解，术语“疾病”包括与所讨论的疾病有关的病、疾病、病症和适应症。

在一个优选方案中，被治疗的疾病或适应症是与中枢神经系统的疾病或病症、与平滑肌收缩有关的或由平滑肌收缩引起的疾病或病症、内分泌病症、与神经变性有关的或者由神经变性引起的疾病或病症以及与炎症、疼痛和由化学物质滥用的终止引起的戒除症状有关的疾病或病症。

在一个更优选的方案中，中枢神经系统的疾病或病症是焦虑，认知性障碍，学习能力缺乏，记忆力缺乏和功能障碍，阿耳茨海默氏病，注意力缺乏，注意力缺乏性多动症，帕金森氏病，杭廷顿氏舞蹈病，肌萎缩侧索硬化症，Gilles de la Tourette's 综合征，抑郁，躁狂，躁狂性抑郁，精神分裂症，强迫症(OCD)，恐慌症，进食障碍（如神经性厌食，

易饿病和肥胖)，嗜眠发作 (narcolepsy)，伤害感受，AIDS-痴呆，老年性痴呆，外周 (periferic) 神经病，自闭症，诵读困难，迟缓型运动障碍，运动机能亢进，癫痫症，善饥，创伤后综合症，社交恐怖症，慢性疲乏综合症，睡眠障碍，假性痴呆，甘瑟综合症，月经前综合症，黄体晚期综合症，慢性疲乏综合症，缄默症，拔毛发癖和时差反应。

在另一个优选的方案中，由平滑肌收缩引起的或与平滑肌收缩有关的疾病或病症是抽搐症、心绞痛、早产、惊厥、腹泻、哮喘、癫痫、迟缓型运动障碍、运动机能亢进、早泄和射精困难。

在第三个优选的方案中，内分泌病症是甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、高血压和心律不整。

在第四个优选的方案中，神经变性病是暂时性缺氧症和诱发性神经变性。

在第五个优选的方案中，由炎症引起的或者与炎症有关的疾病或病症是炎性皮肤病 (如痤疮和酒渣鼻)、克罗恩氏病 (Chron's disease)、炎症性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻。

在第六个优选的方案中，疼痛是急慢性或复发性的轻度、中度或重度疼痛以及由偏头痛、术后疼痛和幻觉性肢体疼痛。

在第三个优选方案中，成瘾性物质是含烟碱的产品，如烟草、阿片样物质，如海洛因、可卡因或吗啡，苯并二氮杂革类或类苯并二氮杂革类药物，或乙醇。

本发明适合的剂量范围是约 0.1 - 约 500 毫克活性物质/天，更优选约 10 - 约 70 毫克活性物质/天，每天给药一次或两次，具体取决于具体的给药方式、给药形式、给药针对的适应症、被治疗对象及其体重以及负责医师或兽医的优势和经验。

实施例

下列实施例用于进一步说明本发明，而不是以任何方式限制如权利要求书所要求保护的发明范围。

所有涉及空气敏感试剂或中间体的反应均在氮气氛下和无水溶剂中

进行。在后处理中，硫酸镁作为干燥剂；在减压下蒸发溶剂。

实施例 1

吡啶基哌嗪

方法 A

4-甲基-1-(3-吡啶基)-哌嗪富马酸盐 (化合物 1A1)

将 1-(3-吡啶基)-哌嗪 (0.35g, 2.1mmol)、甲酸 (1.0g, 21.7mmol)、甲醛 (0.64g, 37%) 和水 (2ml) 的溶液在回流下搅拌 15 小时。蒸发该混合物后加入氢氧化钠 (30ml, 1M)，产物用乙酸乙酯 (15ml) 萃取三次。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合物 (9:1) 得到相应的盐。产率: 0.21g, 34%。Mp. 144.5-145.9℃。

1-(5-戊氧基-3-吡啶基)-4-甲基-哌嗪富马酸盐 (化合物 1A2)

按照方法 A 制备。Mp. 113.6-115.1℃。

1-[5-(反-己-2-烯-1-基-氧-3-吡啶基)]-4-甲基-哌嗪富马酸盐 (化合物 1A3)

按照方法 A 制备。Mp. 113.0-114.9℃。

方法 B

1-(3-吡啶基)-哌嗪富马酸盐 (化合物 1B1)

将 1-(3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基哌嗪 (1.3 g, 4.9 mmol)、三氟乙酸 (11.3 g, 99 mmol) 和二氯甲烷 (50 ml) 的溶液搅拌 15 小时。蒸发该混合物。加入氢氧化钠 (30 ml, 4 M)。产物用二氯甲烷 (50 ml) 萃取三次并分离出油状物。产率: 0.72 g, 90%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合物 (9: 1)，得到相应的盐。Mp. 161.7-164.8℃。

方法 C

1-(3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基-哌嗪 (化合物 1C1)

将 3-溴吡啶 (7.8 g, 49.4 mmol)，1-叔丁氧羰基哌嗪 (9.2 g, 49.4 mmol)，四(三苯基膦)钯 (0) (286 mg, 0.247 mmol)，叔丁醇钾 (11.1 g, 98.8 mmol) 和无水甲苯 (100 ml) 的混合物在 80℃ 搅拌 0.5 小时。加入水 (100 ml) 并将该混合物用乙酸乙酯 (75 ml) 萃取三次。用二氯甲烷、甲醇

和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到油状标题化合物。产率: 1.34 g, 10%。

方法 D

1-(5-乙氧基-3-吡啶基)哌嗪富马酸盐(化合物 1 D1)

将 3-氯-5-乙氧基吡啶(6.5 g, 45.8 mmol), 哌嗪(19.7 g, 229 mmol), 叔丁醇钾(11.2 g, 91.6 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(150 ml)的混合物在回流下搅拌 1 小时。加入氢氧化钠水溶液(1 M, 100 ml)后, 用乙酸乙酯(150 ml)萃取两次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到标题化合物。产率: 4.6 g, 48%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇(9:1)混合物, 得到相应的盐。Mp. 160.0-161.2℃。

1-[5-(丁氧基)-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷 富马酸盐(化合物 1D2)

按照方法 D, 用 3-氯-5-(丁氧基)-吡啶制备, 在室温下搅拌 3 天。1,5-二氮杂环辛烷按照 J. Hernandez-Mora “1,5-二氮杂环辛烷的衍生物” Ph. D. Dissertation, University of Michigan (1959) 制备。Mp. 146-148℃。

1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-乙基-哌嗪富马酸盐(化合物 1 D3)

制备 1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-哌嗪(1.4 g, 6.8 mmol), 三乙胺(0.69 g, 6.8 mmol), 溴乙烷(0.88 g, 8.1 mmol)和二甲基甲酰胺(25 ml)的混合物。加入氢氧化钠水溶液(1 M, 50 ml)后, 该混合物用乙酸乙酯(50 ml)萃取三次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到标题化合物。产率: 0.75 g, 47%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合物(9: 1), 得到相应的盐。Mp. 144.8-145.9℃。

1-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-乙基-哌嗪富马酸盐(化合物 1 D4)

按照制备 1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-乙基-哌嗪的方法制备。Mp. 147.9-148.3℃。

4-乙基-1-(5-丙氧基-3-吡啶基)-哌嗪富马酸盐(化合物 1 D5)

按照 1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-乙基-哌嗪的方法制备。Mp. 128.7-130.5℃。

实施例 2

吡啶基高哌嗪

方法 A

4-甲基-1-(3-吡啶基)-高哌嗪(化合物 2A1)

将 1-(3-吡啶基)-高哌嗪(0.42 g, 2.4 mmol), 甲酸(3.3 g, 71.7 mmol), 甲醛(2.1 g, 37%)和水(10 ml)的溶液回流下搅拌 15 小时。将该混合物蒸发后, 加入氢氧化钠(15 ml, 4 M), 产物用乙酸乙酯(15 ml)萃取两次。获得油状产物。产率: 0.46 g, 100%。

3,5-二-(N,N'-高哌嗪基)-吡啶 富马酸盐(化合物 2A2)

按照方法 A, 由 1-[5-(1-(4-叔丁氧羰基高哌嗪基))-3-吡啶基]高哌嗪制备。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合液(9:1), 获得相应的盐。Mp. 134-136℃。

4-苄基-1-(3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2A3)

将 1-(3-吡啶基)-高哌嗪(0.54 g, 3.0 mmol), 碳酸钾(0.42 g, 3.0 mmol), 苄基溴(0.56 g, 3.3 mmol)在二甲基甲酰胺(40 ml)于 80℃搅拌 1 小时。加入水(100 ml)后, 该混合物用乙酸乙酯(25 ml)萃取两次。产率: 0.39 g, 49%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合液(9:1), 获得相应的盐。Mp. 148.4-149.0℃。

1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-乙基-高哌嗪富马酸盐(化合物 2A4)

按照制备 4-苄基-1-(3-吡啶基)-高哌嗪的方法制备。Mp. 130.9-133.1℃。

1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-丙基-高哌嗪富马酸盐(化合物 2A5)

按照制备 4-苄基-1-(3-吡啶基)-高哌嗪的方法制备。Mp. 96.5-97.5℃。

1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-(丙-2-烯-1-基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2A6)

按照制备 4-苄基-1-(3-吡啶基)-高哌嗪的方法, 在室温下制备。Mp. 119.2-124.1℃。

方法 B

1-(3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B1)

将 1-(3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(0.91 g, 3.3 mmol), 三氟乙酸(7.5 g, 66 mmol)和二氯甲烷(30 ml)的溶液搅拌 15 小时。蒸发该混合物。加入氢氧化钠(30 ml, 4 M)。产物用二氯甲烷(30 ml)萃取两次并分离油状物。产率: 0.50 g, 85%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇(9:1)混合物, 得到相应的盐。Mp. 172.1-172.9℃。

1-[5-(丙基-1,2-环氧-1-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪(化合物 2B2)

按照方法 B 制备。Mp. 135.2-139.0℃。

1-(5-苯乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B3)

按照方法 B 制备。Mp. 155.2-157.8℃。

1-(5,6-二氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B4)

按照方法 B 制备。Mp. 172.2-173.4℃。

1-(6-溴-5-氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B5)

按照方法 B 制备。Mp. 213-216℃。

1-(5,6-二溴-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B6)

按照方法 B 制备。Mp. 192.1-193.2℃。

1-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B7)

按照方法 B 制备。Mp. 188.2-189.2℃。

1-(5-碘-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B8)

按照方法 B 制备。Mp. 178-180℃。

1-(6-溴-5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B9)

按照方法 B 制备。Mp. 210-212℃。

1-(6-溴-5-丙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B10)

按照方法 B 制备。Mp. 154-155℃。

1-(6-溴-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B11)

按照方法 B 制备。Mp. 128.6℃。

1-(6-氯-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2B12)

按照方法 B 制备。Mp. 183-185℃。

方法 C

1-(3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2C1)

将 3-溴吡啶(3.95 g, 25.0 mmol), 1-叔丁氧羰基-高哌嗪(5.0 g, 25.0 mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (145 mg, 0.125 mmol), 叔丁醇钾(6.1 g, 50.0 mmol) 和无水甲苯(75 ml)的混合物在 80℃下搅拌 4 小时。加入水(100 ml)后, 该混合物用乙酸乙酯(50 ml)萃取两次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到油状标题化合物。产率: 0.92 g, 13%。

方法 D

1-(5-甲氧基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2D1)

将 3-溴-5-甲氧基吡啶(5.6 g, 30.0 mmol), 高哌嗪(15.0 g, 150 mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (173 mg, 0.15 mmol), 叔丁醇钾(6.7 g, 60 mmol)和无水甲苯(150 ml)在 80℃搅拌 4 小时。加入水(100 ml)后, 该混合物用乙酸乙酯(150 ml)萃取七次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到标题化合物。产率: 3.5 g, 56%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇(9:1)混合物, 得到相应的盐。Mp. 161-162℃。

方法 E

1-[(5-甲氧基-甲氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐(化合物 2E1)

将 3-氯-5-甲氧基甲氧基吡啶(10.0 g, 57.6 mmol), 高哌嗪(28.8 g, 288 mmol), 1,3-二-(二苯基膦)丙烷二氯化钯(170 mg, 0.29 mmol), 叔丁醇钾(12.9 g, 115 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(100 ml)的混合物在回流下搅拌 3 小时。加入氢氧化钠(1 M, 100 ml)后, 该混合物用乙酸乙酯(150 ml)萃取两次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水进行硅胶色谱(89: 10: 1), 得到游离碱形式的标题化合物。产率: 9.7 g, 71%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇的混合液(9: 1), 获得相应的盐。Mp. 129.5-131℃。

方法 F

1-(5-(1-吡咯基)-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2F1)

将 3-氯-5-(1-吡咯基)-吡啶(6.3 g, 35.3 mmol), 高哌嗪(7.06 g, 70.5 mmol), 叔丁醇钾(7.91 g, 70.5 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(100 ml)

的混合物在回流下搅拌 3 小时。加入氢氧化钠 (1 M, 120 ml) 后, 该混合物用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取三次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水 (89: 10: 1) 进行硅胶色谱, 得到标题化合物。产率: 3.45 g, 40%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇 (9:1) 混合物, 得到相应的盐。Mp. 174-175°C。

1-[5-(2-乙基-1-丁氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F2)

按照方法 F 制备。Mp. 113.7-115.9°C。

1-[5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F3)

按照方法 F 制备。Mp. 129.5-133.6°C。

1-[5-(环丁基甲氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F4)

按照方法 F 制备。Mp. 158.9-159.9°C。

1-[5-(己-2-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F5)

按照方法 F 制备。Mp. 126.8-130.2°C。

1-[5-(2-甲基-1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F6)

按照方法 F, 由 1-[5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基] 高哌嗪制备, 为确保双键完全异构化, 回流 3 天。Mp. 114.4-116.0°C。

1-5-(N-丁基-N-甲氨基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F7)

按照方法 F 制备。Mp. 140.5-141.8°C。

1-[5-(N-吡咯烷基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F8)

按照方法 F 制备。Mp. 141.5-143.0°C。

1-[5-(N-氮杂环丁烷基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F9)

按照方法 F 制备。Mp. 143.5-146.9°C。

1-[5-(1-(4-叔丁氧羰基高哌嗪基))-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F10)

按照方法 F, 由 1-(5-氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪制备。Mp. 184-186°C。

1,4-二-[5-乙氧基-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2F11)

按照方法 F, 以副产物形式制备。Mp. 155-156°C。

1,4-二-[5-(1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐(化合物 2F12)

按照方法 F, 以副产物形式制备。Mp. 156-158℃。

1,4-二-[5-(乙烯氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐(化合物 2F13)

按照方法 F, 以副产物形式制备。Mp. 157-158.5℃。

1-(5-溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F14)

将 1-(5-溴-3-吡啶基)-高哌嗪(19.0 g, 74.2 mmol), 二碳酸二叔丁基酯(16.2 g, 74.2 mmol), 三乙胺(7.5 g, 74.2 mmol)和二氯甲烷(200 ml)的混合物在室温搅拌 1 小时。该粗产物经硅胶色谱, 用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作为溶剂洗脱纯化。产率: 16.6 g, 55%。

1-(5-氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F15)

以 1-(5-氯-3-吡啶基)-高哌嗪为原料, 按照制备 1-(5-溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪的方法制备。

1-(5-苯乙炔基-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F16)

将 1-(5-溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(3.5 g, 9.8 mmol), 苯乙炔(2.0 g, 19.6 mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(100 mg, 0.086 mmol), 三乙胺(1.4 g, 19.6 mmol)和四氢呋喃(50 ml)的混合物回流 5 小时。加入氢氧化钠水溶液(75 ml, 1M)。该混合物用乙酸乙酯萃取两次。该混合物经硅胶色谱, 用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作为溶剂洗脱纯化。产率: 0.54 g, 7.3%。

1-(5,6-二氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F17)

将 1-(5-氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(1.56 g, 5.0 mmol), 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(0.985 g, 5.0 mmol)和二氯甲烷(50 ml)的混合物搅拌 180 分钟。将该粗产物的混合物蒸发并经硅胶色谱, 用乙酸乙酯:石油醚(3:1)作为溶剂洗脱纯化。产率: 0.46 g, 27%。

1-(6-溴-5-氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F18)

将 1-(5-氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(2.34 g, 7.5 mmol), N-溴琥珀酰亚胺(1.34 g, 7.5 mmol)和乙腈(75 ml)的混合物搅拌 60 分钟。蒸发该粗产物的混合物并经硅胶色谱, 用乙酸乙酯:石油醚(2:1)作为溶剂洗脱纯化。产率: 2.5 g, 85%。

1-(5,6-二溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F19)

将 1-(5-溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(2.68 g, 7.5 mmol), N-溴琥珀酰亚胺(1.34 g, 7.5 mmol) 和乙腈(75 ml)的混合物搅拌 30 分钟。蒸发该粗产物的混合物并经硅胶色谱, 用乙酸乙酯:石油醚(2: 1)作为溶剂洗脱纯化。产率: 3.0 g, 92%。

1-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(化合物 2F20)

将 1-(5-溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基高哌嗪(2.68 g, 7.5 mmol), 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(0.89 g, 4.5 mmol)和乙腈(75 ml)的混合物搅拌 45 分钟。将该粗产物的混合物蒸发并经硅胶色谱, 用乙酸乙酯:石油醚(3: 1)作为溶剂洗脱纯化。产率: 0.80 g, 51 %。

方法 G

1-(6-氯-3-哒嗪基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2G1)

将 3,6-二氯哒嗪(5.0 g, 33.5 mmol), 高哌嗪(3.36g, 33.5 mmol) 和 50 ml 甲苯回流下搅拌 0.5 小时。加入氢氧化钠(50 ml, 1M)后, 该混合物用乙酸乙酯(100 ml)萃取三次。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到游离碱形式的标题化合物。产率: 2.2g, 31 %。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇(9:1)混合物, 得到相应的盐。Mp. 165-166℃。

1-(6-溴-3-哒嗪基)-1,5-二氮杂环辛烷富马酸盐(化合物 2G2)

按照方法 G 制备, 用二噁烷进行回流。使用 3,6-二溴哒嗪[Coad P, Coad RA, Clough S, Hyepock J, Salisbury R 和 Wilkins C; J. Org. Chem. 1963 28 218-221]和 1,5-二氮杂环辛烷作为原料。Mp. 164.5-166.5℃。

1-(6-溴-3-哒嗪基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2G3)

按照方法 G 制备。Mp. 169-171℃。

方法 H

1-(3-哒嗪基)-高哌嗪(化合物 2H1)

将 1-(3-氯-6-哒嗪基)-高哌嗪(5.56 g, 26.1 mmol), 钯-碳(2.1 g, 10%)和乙醇(150 ml)的混合物在氢气氛下搅拌过夜。将粗产物滤过硅藻土并蒸发。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到

游离碱形式的标题化合物。产率：2.78 g, 60%, 185.0–186.9℃。

1-[5-苯基-2-乙-1-基-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐(化合物 2H2)

按照方法 H, 由 1-(5-苯乙炔基-3-吡啶基)高哌嗪制备。Mp. 135.8–138.6℃。

1-[5-乙基-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐(化合物 2H3)

按照方法 H, 由 1-(5-乙炔基-3-吡啶基)高哌嗪制备。Mp. 122.8–124.6℃。

1-[5-(丙基-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(化合物 2H4)

将 1-[5-(丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪(5.0 g, 21.7 mmol), 叔丁氧甲酸酐(5.7 g, 26.0 mmol), 三乙胺(4.4 g, 43.4 mmol)和二氯甲烷(100 ml)的混合物在室温下搅拌 1 小时。有机相用氢氧化钠水溶液(50 ml, 1 M)洗涤两次。用二氯甲烷和甲醇的混合液(19: 1)进行硅胶色谱, 得到游离碱形式的标题化合物。产率: 5.9 g, 82%。

1-[5-(丙-1, 2-环氧基-1-氧基)-3-吡啶基]-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(化合物 2H5)

将 1-[5-(丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(2.0 g, 5.7 mmol), 间氯过苯甲酸(1.3 g, 7.4 mmol)和氯仿(75 ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。加入氢氧化钠(150 ml, 1 M), 弃去水相, 有机相用氢氧化钠(100 ml, 1 M)洗涤。用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱, 得到游离碱形式的标题化合物。产率: 0.89 g, 45%。

方法 I

1, 4-[α, α' -二-(5-乙氧基-3-吡啶基-1-高哌嗪基)]-二甲基苯 富马酸盐(化合物 2I1)

在室温下, 往 1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-高哌嗪(5.0 g, 22.6 mmol), 三乙胺(2.1 g, 20.6 mmol)和乙醇(50 ml)的混合物中加入 α, α' -二溴-对二甲苯(2.7 g, 10.3 mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。蒸发粗产物的混合物并用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89: 10: 1)进行硅胶色谱纯化, 得到游离碱形式的标题化合物。产率: 0.84 g, 15%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇(9:1)混合物, 得到相应的盐。Mp. 173.0–174.9℃。

1,4-[α, α' -二-(6-氯-3-哒嗪基-1-高哌嗪基)]-二甲基苯富马酸盐(化合物 2I2)

按照方法 I 制备。Mp. 201-202℃。

0,0'-二-[5-(1-高哌嗪基)-3-吡啶基]-乙二醇富马酸盐(化合物 2I3)

将 0,0'-二-(5-氯-3-吡啶基)-乙二醇(3.0 g, 10.6 mmol), 高哌嗪(5.3 g, 52.8 mmol), 叔丁醇钾(5.9 g, 52.8 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(30 ml)的混合物在室温下搅拌过夜。加入氢氧化钠水溶液(50 ml)后, 该混合物用乙酸乙酯(30 ml)萃取三次。蒸发粗产物混合物并用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(79:20:1)进行硅胶色谱, 得到游离碱形式的标题化合物。产率: 0.57 g, 13%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇(9:1)混合物, 得到相应的盐。Mp. 168-171℃。

0,0'-二-(5-氯-3-吡啶基)-乙二醇(Compound 2I4)

(0,0'-二-[5-(1-高哌嗪基)-3-吡啶基]乙二醇的反应物)

将乙二醇(138.4 g, 2.23 mol)和钠(12.3 g, 0.53 mol)的混合物于 80℃ 搅拌 4 小时。将 3,5-二氯吡啶(66.0 g, 0.45 mol)和二甲基亚砜(300 ml)在 110℃ 搅拌 10 小时。使该混合物冷却到室温。加入氢氧化钠水溶液(1 M, 600 ml)后, 将该混合物搅拌并过滤。分离结晶产物形式的标题化合物(8.7 g, 6.8%)。Mp. 136-138℃。

1-[3-(4-氯-1,2,5-噻二唑基)]高哌嗪富马酸盐(化合物 2I5)

在没有溶剂存在下, 将 5-噻二唑(5.0 g, 32.3 mmol)和高哌嗪(6.47 g, 64.6 mmol)的混合物在 110℃ 搅拌 30 分钟。加入氢氧化钠水溶液(1 M, 100 ml)。该混合物用乙醚萃取(3 x 50 ml)。蒸发粗产物的混合物并用二氯甲烷、甲醇和浓氨水(89:10:1)进行硅胶色谱纯化, 得到游离碱形式的标题化合物。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合液(9:1), 获得相应的盐。产率: 6.3 g, 58%。Mp. 180-181℃。

1-[6-碘-3-哒嗪基]-高哌嗪富马酸盐(化合物 2I6)

以制备上述 1-[3-(4-氯-1,2,5-噻二唑基)]-高哌嗪的相同反式, 用 3,6-二碘代哒嗪, 在二噁烷的存在下搅拌 5 小时制备该标题化合物。Mp. 182.5-185℃。

方法 J

1-(5-氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2J1)

在没有溶剂存在下, 将 3,5-二氯吡啶(50.0 g, 337.9 mmol)和高哌嗪(67.7 g, 675.7 mmol)的混合物在 150℃下搅拌 40 小时。加盐酸(4M, 250 ml)将 pH 调至 6。水相用乙酸乙酯洗涤两次(2 x 300 ml)。加入氢氧化钠水溶液(4 M, 250 ml)。该碱性水相用乙醚萃取五次(5x 250 ml)。蒸发该混合物。产率: 29.0, 40%。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合液(9:1, 400 ml), 获得相应的盐(16.7g)。Mp. 179-180℃。

1-(5-溴-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2J2)

按照方法 J 制备。将混合物在 140℃搅拌过夜。Mp. 186-187℃。

1-[5-氯-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷富马酸盐(化合物 2J3)

按照方法 J 制备。Mp. 186-187℃。

1-[5-溴-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷富马酸盐(化合物 2J4)

按照方法 J 制备。Mp. 151-153℃

1-(5-碘-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(化合物 2J5)1-(5-碘-3-吡啶基)-高哌嗪的原料。

将一氯化碘(588 mg, 3.6 mmol)和无水二氯甲烷(10 ml)的混合物加到 1-(5-三甲锡烷基-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(1.45 g, 3.3 mmol)和二氯甲烷(30 ml)的混合物中。将该混合物在室温搅拌 1 小时。加入氢氧化钠水溶液(25 ml, 1 M)。分离有机相。水相用二氯甲烷(25 ml)萃取。合并的有机相经硅胶色谱, 用二氯甲烷和甲醇混合液(19: 1)洗脱纯化。分离油状的标题化合物。产率: 0.80 g, 60%。

1-(5-三甲基锡烷基-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(化合物 2J6)

将 1-(5-溴-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基-高哌嗪(3.5 g, 9.82 mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (0.12 g, 0.10 mmol), hexamethylditin (5.0, 15.3 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(50 ml)的混合物加热回流 2 小时。加入氢氧化钠水溶液(50 ml, 0.5 M)。该混合物用乙醚萃取两次(2 x 50 ml)。合并的有机相经硅胶色谱, 用二氯甲烷和甲醇混合液(16: 1)洗脱纯化, 得到油状的标题化合物。产率: 4.0 g, 92%。

方法 K

1-(6-溴-5-甲氧基-3-吡啶基)-4-(叔丁氧羰基)-高哌嗪(化合物 2K1)

在室温下, 将溴琥珀酰亚胺(3.56 g, 20.0 mmol)加到 1-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-叔丁氧羰基 高哌嗪(6.14 g, 20.0 mmol)和乙腈(200 ml)的混合物中并搅拌 20 分钟。蒸发该混合物并经硅胶色谱, 用乙酸乙酯和石油醚的混合液(1: 1)作为溶剂洗脱纯化, 得到 4.4 g, 57%的标题化合物。

1-(6-溴-5-丙氧基-3-吡啶基)-4-(叔丁氧羰基)-高哌嗪(化合物 2K2)

按照方法 K 制备。

1-(6-溴-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-4-(叔丁氧羰基)-高哌嗪(化合物 2K3)

按照方法 K 制备。

1-(6-氯-5-乙烯氧基-3-吡啶基)-4-(叔丁氧羰基)-高哌嗪(化合物 2K4)

按照方法 K, 用 1,3-二氯-5,5-二甲基己内酰脲作为氯化剂制备。

1-(3-吡啶基)-1,5-二氮杂环辛烷富马酸盐(化合物 2K5)

在一个密闭容器中, 将 3-氟吡啶(3.0 g, 30.9 mmol), 1,5-二氮杂环辛烷(9.88 g, 30.9 mmol)和 1,4-二噁烷(3 ml)加热到 160℃并在该温度下加热 18 小时。加入氢氧化钠水溶液(50 ml, 1M)后, 该混合物用乙酸乙酯萃取(3 x 40 ml)。经柱色谱纯化, 得到 5%的油状标题化合物(0.30 g, 1.6 mmol), 将其转化为相应的富马酸盐。Mp. 137.7-141.1℃。

高哌嗪基-5-吡啶-3-基-5-吡啶-3-基-高哌嗪富马酸盐(化合物 2K6)

在惰性气氛下, 将 1-(5-溴-3-吡啶基)-高哌嗪(7.82 g, 30.5 mmol), hexamethylditin (5.17 g, 15.3 mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (0.35 g, 0.3 mmol)溶于 1,4-二噁烷中并在 100℃加热 48 小时。在室温下, 加入另外的四(三苯基膦)钯(0) (0.35 g, 0.3 mmol)并继续加热 24 小时。加入氢氧化钠水溶液(25 ml, 1M)后, 该混合物用二氯甲烷萃取。经柱色谱纯化, 得到 63%的油状产物(3.38 g, 9.6 mmol), 将其转化为相应的富马酸盐。Mp. 216.1℃。

1-(6-氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐(化合物 2K7)

将 1-(6-氨基-3-吡啶基)-高哌嗪(96 mg, 0.5 mmol)溶于浓盐酸(2.0

ml) 中。在 0℃ 下，加入亚硝酸钠 (45 mg, 0.65 mmol)。使该混合物冷却到室温并搅拌过夜。将该混合物倾入水 (20 ml) 中，回流 10 分钟。加入氢氧化钠水溶液 (1.0 ml, 4 M)，使该混合物呈碱性。该混合物用乙酸乙酯萃取三次 (3 x 10 ml)。分离油状产物。产率: 50 mg (47%)。将该游离碱转化为相应的富马酸盐。Mp. 165-167℃。

1-(6-氨基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2K8)

在氢气氛下，将 1-(6-硝基-3-吡啶基)-高哌嗪 (1.5 g, 6.8 mmol)，二氧化铂 (100 mg) 和乙醇 (200 ml, 99%) 搅拌 45 分钟直至 (氢气) 消耗达到理论体积 (454 ml)。将粗产物的混合物滤过硅藻土。该混合物用硅胶柱色谱，用二氯甲烷: 甲醇 (9: 1) 和 1% 的氨水的混合液作为溶剂洗脱纯化。产率: 1.1 g (85%)。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇 (9:1) 混合物，得到相应的盐。Mp. 120-122℃。

1-(6-硝基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐 (化合物 2K9)

在 70℃ 下，3-溴-6-硝基-吡啶 (1.4 g, 6.9 mmol) 和高哌嗪 (2.1 g, 21 mmol) 混合并搅拌 45 分钟。蒸发该粗产物的混合物并经二氧化硅柱色谱，用二氯甲烷: 甲醇 (9: 1) 和 1% 氨水的混合液作为溶剂洗脱纯化。产率: 1.2 g (78%)。加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇 (9:1) 混合物，得到相应的盐。Mp. 223-225℃。

3-溴-6-硝基-吡啶 (化合物 2K10)

在 0℃ 下，将浓硫酸 (90 ml) 加到过氧化氢 (60 ml, 10%) 中。在 0℃ 下，缓慢地加入 2-氨基-5-溴吡啶 (8.7 g, 50 mmol) 和浓硫酸 (120 ml)。将该混合物在室温搅拌 18 小时。将粗产物的混合物倾入冰中，沉淀出结晶。将结晶与氢氧化钠 (100 ml, 1M) 和二氯甲烷 (100 ml) 一起混合。(根据 GC-MS)，从有机相分离产物。产率: 6.1 g (60%) Mp. 146-148℃。

实施例 3

生物学活性

脑中的烟碱乙酰胆碱受体是由不同于骨骼肌中存在的相应受体的亚基组成的五聚结构。已经记载，哺乳动物脑中存在 7 种 α -亚基 ($\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$)

和 3 种 β -亚基 ($\beta 2$ - $\beta 4$)。

对烟碱具有高度亲和性的优势亚型由 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 亚基构成。

在下述三个 ^3H -epibatidine 结合, ^3H - α -环蛇毒素结合和 ^3H -金雀花碱结合的体外抑制试验中, 研究了本发明的化合物对烟碱乙酰胆碱受体的亲和性。

^3H -金雀花碱结合的体外抑制 (分析 I)

对烟碱具有高度亲和性的优势亚型由 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 亚基构成。后一种亚基可用烟碱激动剂 ^3H -金雀花碱被选择性标记。

组织制备

除非另有说明, 制备在 $0-4^\circ\text{C}$ 进行。使用 Ultra-Turrax 匀浆器, 将雄性 Wistar 大鼠 (150-250 g) 的大脑皮质在 15 ml 含下列成分的 Tris, HCl (50 mM, pH 7.4) 中匀化 20 秒: 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 和 2.5 mM CaCl_2 。将匀化物在 27,000 x g 下离心 10 分钟。弃去上清液, 沉淀重新悬浮于新鲜的缓冲液并再次离心。将最后得到的沉淀再次悬浮于缓冲液 (35 ml/g 原始组织), 用于结合分析。

分析

将每等份 500 μl 的匀化物加到 25 μl 试验溶液和 25 μl ^3H -金雀花碱 (1nM, 终浓度) 中, 混合并在 2°C 培养 90 分钟。用 (-)-烟碱 (100 μM , 终浓度) 测定非特异性结合。培养后, 将样品加到 5 ml 冰冷的缓冲液中并在抽吸下直接加到 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器中, 立即用冰冷的缓冲液洗涤 (2 x 5 ml)。经常规液体闪烁计数法测定滤器中的放射量。特异性结合为总结合减去非特异性结合。

^3H -epibatidine 结合的体外抑制 (分析 II)

Epibatidine 是一种首次从厄瓜多尔蛙 *Epipedobates tricolor* 的皮肤中分离出来的生物碱, 并发现它对神经元胆碱受体具有高度亲和性, 但是它被用作有效的激动剂。 ^3H -epibatidine 与大鼠脑中的两个位点结合, 这两个位点都具有与神经元烟碱受体相一致药理学特性及类似的脑区分布 [Hougling 等人; Mol. Pharmacol. 1995 48 280-287]。

对 ^3H -epibatidine 具有高度亲和性位点肯定会与 $\alpha_4\beta_2$ 亚型的烟碱受体

结合。低亲和性位点的识别仍未可知；不知它是否代表第二种烟碱受体或同种受体的第二个位点。 α -环蛇毒素不能竞争 ^3H -epibatidine 结合位点表明了测定的结合位点不是由 α_7 亚基组成的烟碱受体。

组织制备

除非另有说明，制备在 0-4℃ 进行。使用 Ultra-Turrax 匀浆器，将雄性 Wistar 大鼠 (150-250 g) 的前脑 (=小脑) 在 20 ml Tris, HCl (50 mM, pH 7.4) 中匀化 10-20 秒。将匀化物在 27,000 x g 下离心 10 分钟。弃去上清液，沉淀通过在 20 ml 新鲜缓冲液中以 27,000 x g 离心 (洗涤) 三次，每次 10 分钟。将最后得到的沉淀再次悬浮于缓冲液 (400 ml/g 原始组织)，用于结合分析。

分析

将每等份 2.0 ml 的匀化物加到 0.100 ml 试验溶液和 0.100 ml ^3H -epibatidine (0.3 nM, 终浓度) 中，混合并在室温培养 60 分钟。用 (-)-烟碱 (30 μM , 终浓度) 测定非特异性结合。培养后，将样品在抽吸下直接加到 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器 (预先在 0.1% PEI 中浸泡至少 20 分钟) 中，立即用冰冷的缓冲液洗涤 (2 x 5 ml)。经常规液体闪烁计数法测定滤器中的放射量。特异性结合为总结合减去非特异性结合。

结合 ^3H - α -环蛇毒素的大鼠脑的体外抑制 (分析 III)

α -环蛇毒素是一种从眼镜蛇科 *Bungarus multicinctus* 的毒液中分离的肽 [Mebs 等人; Biochem. Biophys. Res. Commun. 1971 44 (3) 711]，并对神经元和神经肌肉的胆碱受体具有高度亲和性，但是它被用作有效的拮抗剂。 ^3H - α -环蛇毒素与大鼠脑中分布类型独特的一个位点结合 [Clarke 等人; J. Neurosci. 1985 5 1307-1315]。

^3H - α -环蛇毒素通过大脑中存在的 α_7 亚基异构体和神经肌肉接合处的 α_1 异构体标记 nAChR [Changeaux; Fidia Res. Found. Neurosci. Found. Lect. 1990 4 21-168]。在功能上，在卵母细胞中表达的 α_7 均-低聚体的钙渗透性高于神经肌肉受体，在某些情况下，高于 NMDA 通道 [Seguela 等人; J. Neurosci. 1993 13 596-604]。

组织制备

除非另有说明, 在 0-4℃ 下进行制备。使用 Ultra-Turrax 匀浆器, 将雄性 Wistar 大鼠 (150-250 g) 的大脑皮质在 15 ml 含下列成分的 20mM Hepes 缓冲液中匀化 10 秒: 118 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄ 和 2.5 mM CaCl₂ (pH 7.5)。将组织悬浮液在 27,000 x g 下离心 10 分钟。弃去上清液, 沉淀在 20 ml 新鲜缓冲液中以 27,000 x g 离心 (洗涤) 两次, 每次 10 分钟, 将最后得到的沉淀再次悬浮于含 0.01% BSA 的新鲜缓冲液 (35 ml/g 原始组织) 并用于结合分析。

分析

将每等份 500 μl 的匀化物加到 25 μl 试验溶液和 25 μl ³H-环蛇毒素 (2 nM, 终浓度) 中, 混合并在 37℃ 培养 2 小时。用 (-)-烟碱 (1 mM, 终浓度) 测定非特异性结合。培养后, 将样品加到 5 ml 冰冷的含 0.05% PEI 的 Hepes 缓冲液中并在抽吸下直接加到 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器 (预先在 0.1% PEI 中浸泡至少 6 小时) 中, 立即用冰冷的缓冲液洗涤 (2 x 5 ml)。经常规液体闪烁计数法测定滤器中的放射量。特异性结合为总结合减去非特异性结合。

这些实验的结果示于下表 1。

表 1

体外结合活性

化合物	分析 I IC ₅₀ (μM)	分析 II IC ₅₀ (μM)	分析 III IC ₅₀ (μM)
1-[5-(丁氧基)-3-吡啶基]-1,5-二氮杂环辛烷富马酸盐	0.002	0.003	30.0
1-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-乙基-哌嗪富马酸盐	0.46	0.71	30.0
4-乙基-1-(5-丙氧基-3-吡啶基)-哌嗪富马酸盐	0.12	0.38	30.0
1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-乙基-高哌嗪富马酸盐	0.061	0.37	>30.0
1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-丙基-高哌嗪富马酸盐(NS3966)	0.26	1.6	85.0
1-(5-乙氧基-3-吡啶基)-4-(丙-2-烯-1-基)-高哌嗪富马酸盐	0.037	0.23	>30.0
1-[5-(丙基-1,2-环氧基-1-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪	0.023	0.040	58.0
1-(5-苯乙炔基-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐	0.007	0.005	11.0
1-(5,6-二氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐	0.004	0.002	<3.0
1-(6-溴-5-氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐	0.001	0.002	<3.0
1-(5,6-二溴-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐	0.001	0.001	3.0
1-(5-溴-6-氯-3-吡啶基)-高哌嗪富马酸盐	<0.030	0.001	<3.0
1-[5-(2-乙基-1-丁氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.004	0.013	>30.0
1-[5-(1-甲基-1-丙-2-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.011	0.052	11.0
1-[5-(环丁基甲氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.001	0.004	>30.0
1-[5-(己-2-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.006	0.008	47.0
1-[5-(2-甲基-1-丙-1-烯-氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.022	0.020	85.0
1-[5-(N-丁基-N-甲氧基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.28	0.27	85.0
1-[5-(N-吡咯烷基)-3-吡啶基]-高哌嗪富马酸盐	0.008	0.040	5.0
1-(6-溴-3-吡嗪基)-高哌嗪富马酸盐	0.020	0.070	1.5

这些结果表明本发明化合物对烟碱乙酰胆碱受体,尤其是 nAChR 亚型 $\alpha 4\beta 2$ 受体具有卓越的结合亲和性和选择性。