

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D453/02

C07D453/06

C07D487/08 A61K 31/445

C07F 5/02

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192461.9

[45] 授权公告日 2001 年 3 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1063749C

[22] 申请日 1997.2.21 [24] 颁证日 2000.12.1

[21] 申请号 97192461.9

[30] 优先权

[32] 1996.2.23 [33] SE [31] 9600683-8

[86] 国际申请 PCT/SE97/00294 1997.2.21

[87] 国际公布 WO97/30998 英 1997.8.28

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.21

[73] 专利权人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 J·马科尔 E·吴

[56] 参考文献

EP497303 1992.8.5 C07D401/04

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

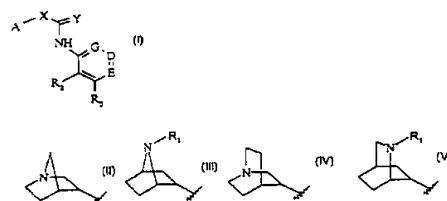
代理人 关立新 罗才希

权利要求书 5 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于治疗氨基甲酸的氮杂双环酯

[57] 摘要

一种通式(I)化合物,其中 A 是(II)、(III)、(IV)、或(V),X 是 O 或 S;Y 是 O 或 S;G 和 D 独立地是氮或碳,条件是 G、D 或 E 中只能一个是氮;E 是 N 或 C-R₄;R₁是氢或甲基;R₂是氢或氟;R₃是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆或非强制性地被 1—3 个下述取代基取代的苯基:卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;R₄是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆或非强制性地被 1—3 个下述取代基取代的苯基:卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;或 R₂和 R₃或 R₃和 R₄可以一起代表非强制性地被 1 或 2 个下述取代基取代的稠合苯环;卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;R₅和 R₆独立地是氢或 C₁-C₃烷基;或者其对映体,及其可药用的盐,制备它们的方法,含有它们的组合物,及其用于治疗特别是治疗或预防精神病或智力低下病症的用途,以及合成中的中间体和中间体的用途。

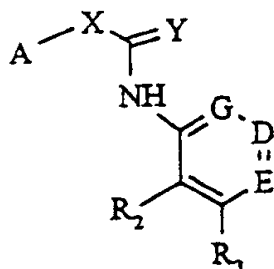


知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

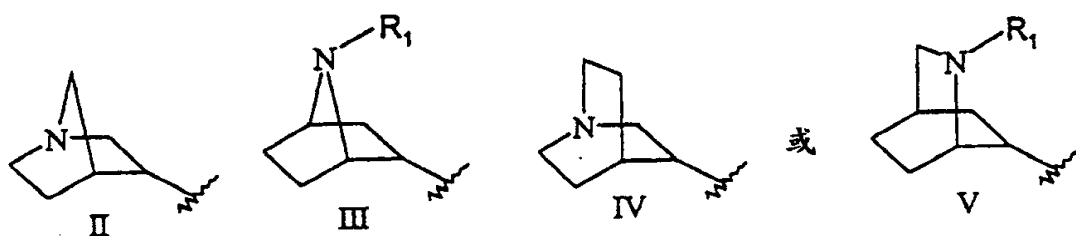
1、一种下列通式的化合物



其中：

A 是

5



X 是 O 或 S;

Y 是 O 或 S;

G 和 D 独立地是氮或碳, 条件是 G、D 或 E 中只能一个是氮;

E 是 N 或 C-R₄;

10

R₁ 是氢或甲基;

R₂ 是氢或氟;

R₃ 是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆或非强制性地被 1-3 个下述取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

15

R₄ 是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆或非强制性地被 1-3 个下述取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

或 R₂ 和 R₃ 或 R₃ 和 R₄ 可以一起代表非强制性地被 1 或 2 个下述取代基取代的稠合苯环: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

20

R₅ 和 R₆ 独立地是氢或 C₁-C₃烷基;

或者其对映体, 以及其可药用的盐。

2、权利要求 1 的通式 I 化合物，其中 A 或者是通式 II 或者是通式 IV。

3、权利要求 1 的通式 I 化合物，其中 R_2 是氢。

4、权利要求 1 的通式 I 化合物，其中 X 和 Y 是氧。

5 5、权利要求 1 的通式 I 化合物，其中 G、D 和 E 是碳。

6、权利要求 1 的通式 I 化合物，其中其中 A 或者是通式 II 或者是通式 IV， R_2 是氢，X 和 Y 是氧，以及 G、D 和 E 是碳。

7、权利要求 1 的通式 I 化合物，所述的化合物为：

N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

10 N-(4-溴代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(4-甲基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(3, 4-二氯苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(4-氟基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

15 N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 1〕庚-3-基酯；

N-(3-甲氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-苯基硫代氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(2-吡啶基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(1-萘基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

20 N-苯基氨基甲酸(3R) 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-苯基氨基甲酸(3S) 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(4-吡啶基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(m-联苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(3-喹啉基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯。

25 或者其对映体，以及其可药用的盐。

8、权利要求 1 的通式 I 化合物，所述的化合物为：

N-(4-溴代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(4-甲基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

N-(3, 4-二氯苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯；

30 N-(m-联苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯。

或者其对映体，以及其可药用的盐。

9、一种药物组合物，含有与惰性的可药用稀释剂或载体混合的、

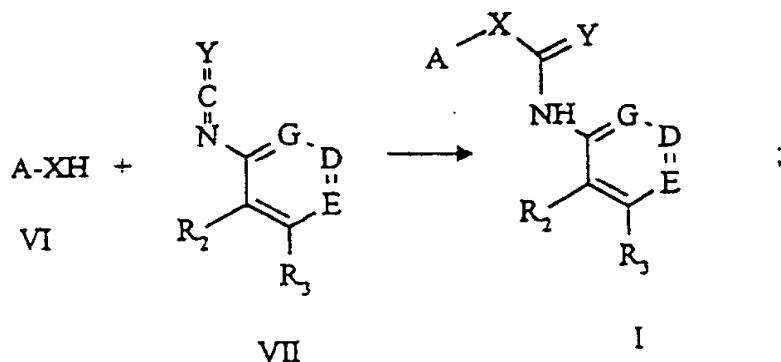
在权利要求 1-8 任一项中所定义的通式 I 化合物, 或其对映体, 或其可药用的盐。

11、权利要求 10 的用途，其中所述的疾病或病症是阿尔茨海默氏病、学习能力低下症、识别能力低下症、注意力障碍症、记忆丧失症、孤独症或注意力障碍机能亢进症。

13、权利要求 1-8 任一项中所定义的通式 I 化合物，或其对映体，或其可药用的盐作为制备用于治疗或预防下列疾病的药物中的应用：帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、图雷特综合症、肌萎缩性侧索硬化症或存在胆碱能体系机能障碍的神经变性疾病。

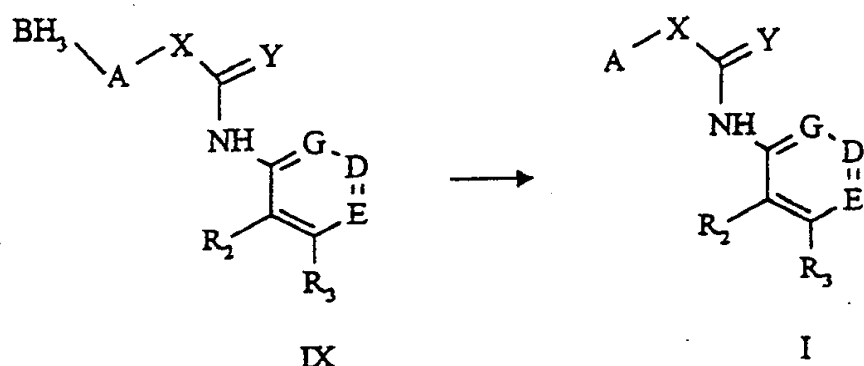
15、一种用于制备权利要求 1-8 任一项中所定义的通式 I 化合物, 或其对映体, 或其可药用的盐的方法, 包括:

a) 由通式 VI 化合物与通式 VII 的异氰酸酯或异硫代氰酸酯在惰性溶剂中存在催化剂下如三乙胺或二月桂酸二丁锡的缩合反应而制得, 通式 VI 中的 A 和 X 如权利要求 1 中的定义, 通式 VII 中的 Y、G、D、E、R₂ 和 R₃ 如权利要求 1 中的定义:



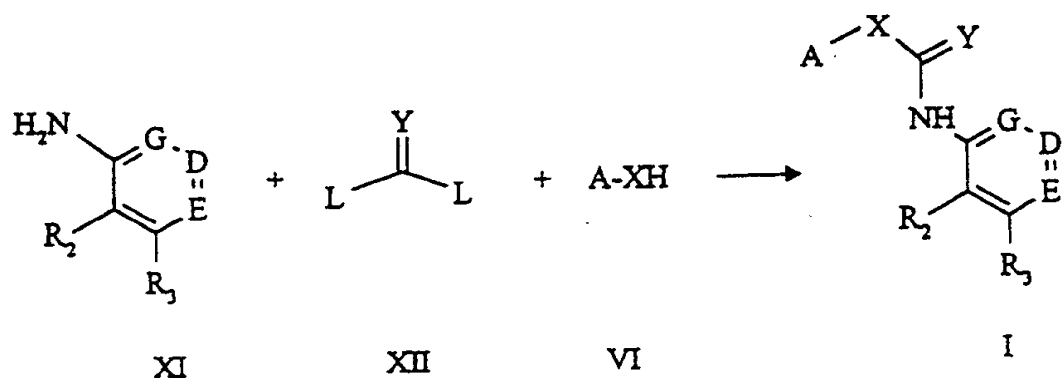
3

b) 在惰性溶剂中用酸将甲硼烷从通式 IX 配合物中去除, 通式 IX 中的 A、X、Y、G、D、E、R₂ 和 R₃ 如权利要求 1 中的定义:



或者

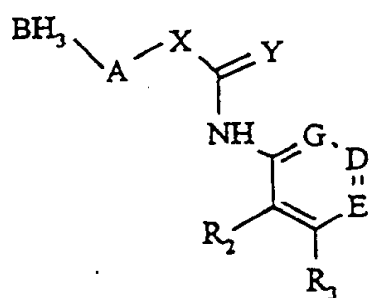
c) 通过通式 XI 化合物与通式 XII 的供给羰基的化合物反应, 而
 5 后将所得的混合物与通式 VI 化合物反应, 所有的反应均是在惰性溶剂中存在碱性催化剂下进行, 其中通式 XI 中的 G、D、E、R₂ 和 R₃ 如权利要求 1 中的定义, 通式 XII 中的 Y 如权利要求 1 中的定义, 而 L 是离去基团如氯化物或咪唑, 通式 VI 中的 A 和 X 如权利要求 1 中的定义:



10 以及希望或需要时, 将所得的通式 I 化合物, 或其对映体或其酸式加成盐转变成其可药用的酸式加成盐, 或者将所得的通式 I 化合物的外消旋混合物转变成其对映体。

16、一种通式 IX 的化合物,

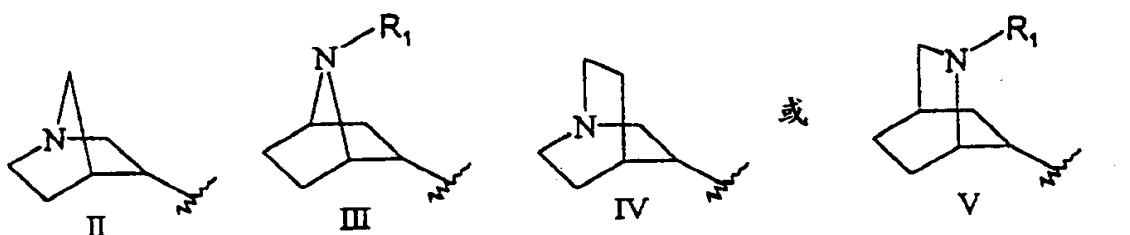
00-05-11



IX

其中

A 是



X 是 O 或 S;

Y 是 O 或 S;

5 G 和 D 独立地是氮或碳, 条件是 G、D 或 E 中只能一个是氮;

E 是 N 或 C-R₄;

R₁ 是氢或甲基;

R₂ 是氢或氟;

R₃ 是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆

10 或非强制性地被 1-3 个下述取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

R₄ 是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆

或非强制性地被 1-3 个下述取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

15 或 R₂ 和 R₃ 或 R₃ 和 R₄ 可以一起代表非强制性地被 1 或 2 个下述取代基取代的稠合苯环: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃

R₅ 和 R₆ 独立地是氢或 C₁-C₃烷基;

或者其对映体。

说明书

用于治疗氨基甲酸的氮杂双环酯

5

技术领域

本发明涉及新的氨基甲酸的氮杂双环酯或其可药用的盐，它们的制备方法，含有它们的药物组合物，以及它们在治疗方面的用途。另一目的是提供活性化合物，它是潜在的烟碱的乙酰胆碱受体 (nAChR's) 的配位体。

10

发明的背景

在“烟碱的乙酰胆碱受体：分子生物学，化学，以及药理学”〔药物化学年度报告，第 30 卷，第 5 章，第 41-50 页，学术出版公司，San Diego, CA (1995)〕和在“神经元烟碱的乙酰胆碱受体”〔药物新闻与展望，第 7 卷第 205-223 页 (1994)〕中已经公开了可约束烟碱的乙酰胆碱受体的化合物在治疗包括降低胆碱能功能的疾病中的用途，这些疾病例如阿尔茨海默氏病、识别或注意力紊乱，焦虑症，抑郁症，戒烟症，神经保护症，精神分裂症，痛觉缺失症，图雷特综合症，以及帕金森氏病。

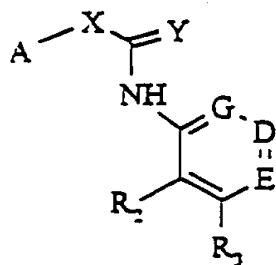
US5,468,875 公开了用于治疗阿尔茨海默氏病和其他疾病的 N-烷基氨基甲酸 1-氮杂双环〔2.2.1〕庚-3-基酯，它是主要的活性毒蕈硷剂。

在 *Pharmazie* (48, 465-466 (1993)) 中公开了 N-(2-烷氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯，也公开了其局部麻醉活性。

25 于苯环的邻位处取代的 N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环〔2, 2, 2〕辛-3-基酯作为局部麻醉剂公开在 *Acta Pharm. Suecica*, 7, 239-246 (1970) 中。

本发明的内容

30 根据本发明，提供一种下面通式化合物：

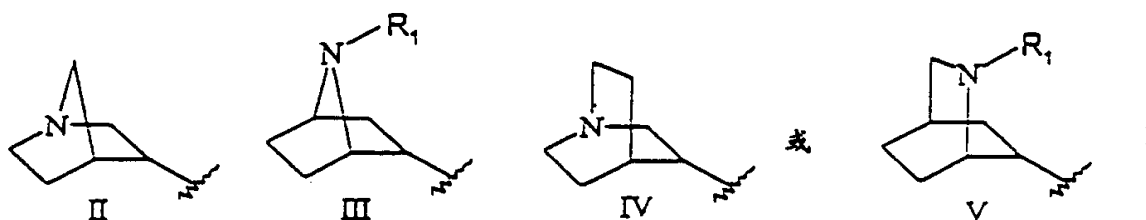


5

其中:

A 是

10



15 X 是 O 或 S;

Y 是 O 或 S;

G 和 D 独立地是氮或碳, 条件是 G、D 或 E 中只能一个是氮;

E 是 N 或 C-R₄;

R₁ 是氢或甲基;

20 R₂ 是氢或氟;

R₃ 是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆ 或非强制性地被 1-3 个下述取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

25 R₄ 是氢、卤素、C₁-C₃烷基、-OR₅、-CN、-CONH₂、-CO₂R₅、-NR₅R₆ 或非强制性地被 1-3 个下述取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

或 R₂ 和 R₃ 或 R₃ 和 R₄ 可以一起代表非强制性地被 1 或 2 个下述取代基取代的稠合苯环: 卤素、C₁-C₃烷基、-NO₂、-CN 或 -OCH₃;

R₅ 和 R₆ 独立地是氢或 C₁-C₃烷基;

30 或者其对映体, 以及其可药用的盐。

通式 I 的化合物是潜在的烟碱的乙酰胆碱受体的配位体。

除了另有说明, 术语“C₁-C₃烷基”在本文中指直链或支链的具有 1

- 3 个碳原子烷基或具有 3 个碳原子的环烷基。这种基团的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基。

除了另有说明，术语“卤素”在本文中指氟、氯、溴或碘。

5 优选的本发明化合物是其中的 A 是通式 II 或 IV，R₂ 是氢，X 和 Y 是氧而 G、D、和 E 是碳的通式 I 化合物。

特别优选的本发明化合物包括下列化合物：

- N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(4-溴代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(4-甲基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- 10 N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(3, 4-二氯苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(4-氟基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 1] 庚-3-基酯；
- N-(3-甲氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- 15 N-苯基硫代氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(2-吡啶基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(1-萘基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-苯基氨基甲酸 (3R) 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-苯基氨基甲酸 (3S) 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- 20 N-(4-吡啶基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(m-联苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(3-喹啉基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯。

更特别优选的本发明化合物包括下列化合物：

- 25 N-(4-溴代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(4-甲基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(3, 4-二氯苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(m-联苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯。

30 本发明的其他化合物包括：

- N-(2-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；
- N-(3-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯；

N-(4-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯;
 N-(4-氯苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯;
 N-(3-氯苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯;
 N-(3-溴苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯;
 5 N-(3-氯-4-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯;
 N-(4-氯-3-氟苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环 [2, 2, 2] 辛-3-基酯。

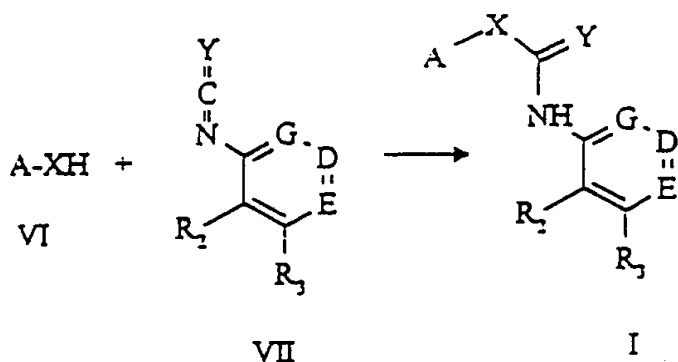
根据本发明, 还提供用于制备通式 I 化合物、及其对映体以及其可药用的盐的方法。

10 制备方法

根据反应图解 1、反应图解 2 和反应图解 3 的方法可制备通式 I 的化合物。在该反应图解中, 除了另有说明外, 下述的 A, X, Y, G, D, E, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 和 R₆均如同对通式 I 中的定义。

15 方法 a)

反应图解 1



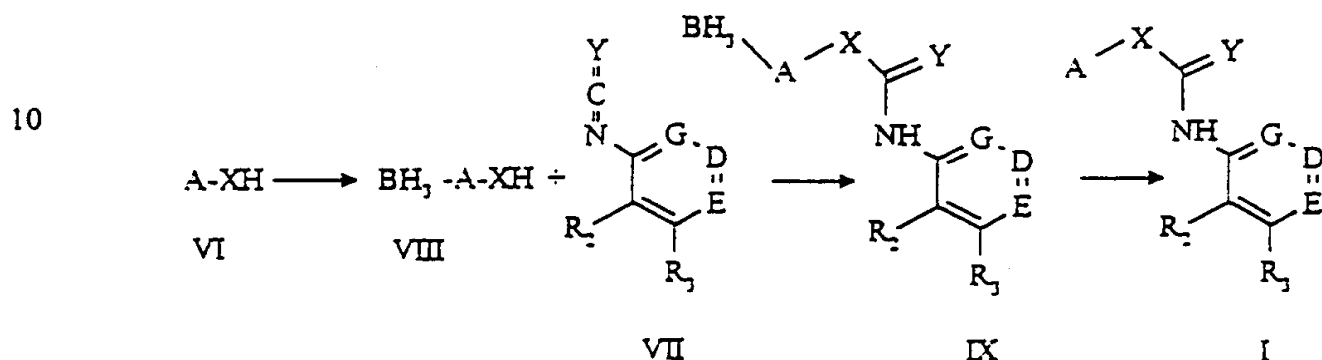
通式 I 的化合物可以由通式 VI 化合物与通式 VII 的异氰酸酯或异硫代氰酸酯在惰性溶剂中存在催化剂下的缩合反应而制得。合适的惰性溶剂包括醚如乙醚、四氢呋喃或二噁烷; 乙腈, 甲苯, N,N 二甲基甲酰胺, 以及 N-甲基吡咯烷-2-酮。优选的溶剂是乙腈。合适的催化剂包括叔胺例如三烷基胺如三乙胺; 1, 8-二氮杂双环 [5, 4, 0] 十一碳-7-烯 (DBU), 和 1, 5-二氮杂双环 [4, 3, 0] 壬-5-烯 (DBN), 优选三乙胺, 或者二月桂酸二丁锡。该反应通常在约 25℃ - 约 154℃ (优选为约 25 -

约 85℃ 温度) 于约 1 - 约 3 个大气压 [优选为常压 (约 1 个大气压)] 下进行。

方法 b)

5 作为选择, 通式 I 的化合物可按照反应图解 2 制得。

反应图解 2



20 通式 I 的化合物可以通过在惰性溶剂中用酸将通式 IX 化合物中的甲硼烷配合物去除而由通式 IX 化合物制得。合适的酸包括无机酸例如盐酸和氢溴酸, 优选为盐酸。合适的惰性溶剂包括 C₁ - C₄ 醇和丙酮, 优选丙酮。该反应通常在约 -10℃ - 约 50℃, 优选为约 0 - 约 25℃ 温度下进行。

通式 IX 化合物是新的, 并且可由通式 VIII 化合物与通式 VII 的异氰酸酯或异硫代氰酸酯在惰性溶剂中存在催化剂下的缩合反应而制得。合适的情性溶剂和催化剂以及反应条件与上述方法 a) 中所述的用于通式 VI 化合物与通式 VII 化合物的缩合反应的相同。

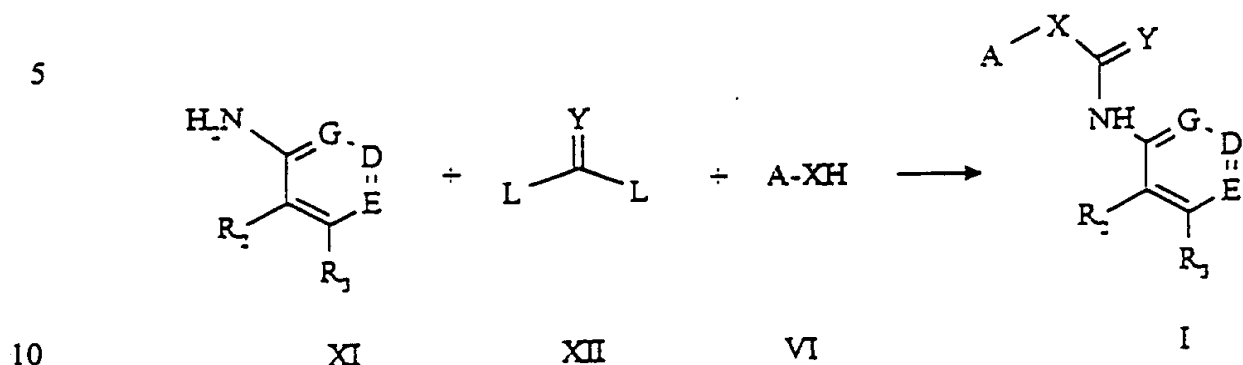
25 化合物 VIII 是新的, 它是通式 VI 化合物的甲硼烷配合物, 可以于约 -10℃ - 约 25℃, 优选为约 0℃ 温度下, 在四氢呋喃中用等摩尔量的甲硼烷处理通式 VI 化合物而制得。萃取过程可产出通式 VIII 化合物, 它通常可直接用于反应程序中的下一步骤。

30 通式 VIII 化合物可以用作缩合反应的原料以及在烟碱的乙酰胆碱受体之配位体的合成中用作原料。

方法 c)

作为选择，通式 I 的化合物可按照反应图解 3 制得。

反应图解 3



通式 I 的化合物可以通过通式 XI 化合物与通式 XII 的供给羰基的化合物（其中 Y 定义如上而 L 是离去基团，如氯化物或咪唑）反应，而后立即将所得的混合物与通式 VI 化合物反应而制得，所有的反应均是在惰性溶剂中存在碱性催化剂下进行。优选的通式 XII 化合物是羰基二咪唑。合适的碱包括三烷基胺如三乙胺；1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯（DBU），和 1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯（DBN），优选三乙胺。合适的惰性溶剂包括 N,N 二甲基甲酰胺、乙腈、醚如四氢呋喃或二噁烷，以及丙酮，优选的溶剂是乙腈。该反应通常在约 25℃ - 约 154℃（优选为约 25 - 约 85℃ 温度）于约 1 - 约 3 个大气压〔优选为常压（约 1 个大气压）〕下进行。

通式 VI, VII, XI 和 XII 的化合物或者是可商购的或者是可用本领域技术人员公知的方法所制得的。

本发明的化合物以及中间体可从其反应混合物中分离出来，并且如果需要还可用标准方法纯化。

所提到的通式 I 化合物的酸式加成盐包括无机酸盐如盐酸盐和氢溴酸盐；以及与有机酸形成的盐如甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐以及富马酸盐。

通式 I 化合物的酸式加成盐可以通过其游离碱或盐、对映体或被保护的衍生物与一种或多种等价的合适的酸反应而形成。该反应可以在该盐为不溶态的溶剂或介质中进行，或者在该盐为溶解态的溶剂中进行，该溶剂例如水、二噁烷、乙醇、四氢呋喃或乙醚，或者在这些溶剂的混

合物中进行，该溶剂可以通过在真空中或通过冷冻干燥而被去除。该反应可以是一种置换工艺，或者可以在离子交换树脂上进行。

通式 I 化合物以互变异构体形式或对映体形式存在，所有这些形式都包括在本发明的范围内。可以用常规技术，如分级结晶或手性 HPLC 分离该化合物的外消旋混合物而分离出各种旋光异构体。另外，可以在不引起外消旋作用的反应条件下，由合适的旋光原料反应而制得各种对映体。

中间体化合物也以对映体形式存在，并且可以以纯化的对映体、外消旋物或其混合物使用。

实用性

通式 I 化合物是烟碱的乙酰胆碱受体的拮抗物 [“烟碱的乙酰胆碱受体：分子生物学，化学，以及药理学”，药物化学年度报告，第 30 卷，第 5 章，第 41-50 页，学术出版公司，San Diego, CA (1995)]。

尽管不受理论的限制，但是相信 $\alpha 7$ nAChR (烟碱的乙酰胆碱受体) 亚类的拮抗剂应该可以用于治疗或预防精神病和智力低下病症，并且比是或也是 $\alpha 4$ nAChR 亚类的拮抗剂的那些化合物更具有优越性。因此，对 $\alpha 7$ nAChR 亚类具有选择性的化合物是优选的。本发明的化合物以药品表示，特别是用于治疗或预防精神病和智力低下病症的药品。精神病的例子包括精神分裂症、躁狂症、躁狂抑郁症和焦虑症。智力低下病症包括阿尔茨海默氏病、学习能力低下症、识别能力低下症、注意力障碍症、记忆丧失症、孤独症和注意力障碍机能亢进症。本发明的化合物还可以用于治疗疼痛 (包括慢性疼痛) 止痛药，以及用于治疗和预防帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、图雷特综合症、肌萎缩性侧索硬化症和存在胆碱能体系机能障碍的神经变性疾病的止痛药。还表明该化合物可用于治疗或预防乘飞机所导致的生理节奏失调症、用于诱导戒烟、以及用于治疗或预防摄入烟碱 (包括由于暴露于含有烟碱的制品中而造成的) 的病症。

还相信通式 I 的化合物可用于治疗和预防炎性肠病例如溃疡的结肠炎。

因此，根据本发明的另一方面，提供了用作药学的通式 I 的化合物、或其对映体、或其可药用的盐。

根据本发明的另一方面，在制造用于治疗或预防上述一种疾病或病

症的药物中使用通式 I 的化合物、或其对映体、或其可药用的盐；以及一种治疗或预防上述一种疾病或病症的方法，包括给患有这种疾病或病症的患者或对这种疾病或病症敏感的人服用治疗有效量的通式 I 的化合物、或其对映体、或其可药用的盐。

- 5 当然，用于上述治疗的服药剂量依据所用的化合物、服药方式以及所需的治疗而变化。但是，当每千克动物体重每天施用约 0.1 毫克 - 约 20 毫克的本发明化合物时，通常即可获得满意的效果，优选的是一天分 1 - 4 次施用或以持续释放方式。对于人来说，一天的总剂量为 5 毫克 - 1,400 毫克，更优选为 10 毫克 - 100 毫克，适合于口服的单位剂量形式
- 10 含有 2 毫克 - 1,400 毫克的该化合物，可非强制性地与固态或液态的药用载体或稀释剂混合。

药物组合物

- 15 通式 I 的化合物及其对映体和其可药用的盐可单独使用，或者以合适的药物组合物形式使用。可以通过下述方式给药，但不限于这些方式：经肠（包括口服、舌下或直肠给药）给药途径、鼻内给药途径、表皮给药途径或非肠道给药途径。用于选择和制备合适的药物组合物的常规方法例如公开在“药剂 - 剂型设计的科学”（M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988）中。

- 20 根据本发明，提供了一种用于治疗或预防如上例举的由哺乳动物（特别是人）中烟碱的乙酰胆碱受体神经传递的机能障碍而引起的病症或疾病的药物组合物，含有治疗或预防这种疾病或病症的有效量的通式 I 的化合物、其对映体、或其可药用的盐以及非强制性的惰性的可药用载体。

- 25 根据本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，优选的含有小于 80%（重量），更优选的小于 50%（重量）本发明的化合物，该化合物非强制性地与惰性的可药用稀释剂或载体混合。

- 30 稀释剂和载体的例子为：对于片剂和糖衣丸：乳糖、淀粉、滑石、硬脂酸；对于胶囊：酒石酸或乳糖；对于注射液：水、乙醇、甘油、植物油；对于栓剂：天然的或硬化的油或蜡。

 适合于口服即通过食管给药形式的组合物包括片剂、胶囊、糖浆和糖衣丸；持续释放的组合物包括其中的活性成分被约束在离子交换树脂

中的那些，该离子交换树脂可非强制性地涂覆有扩散阻挡层以改善该树脂的释放性能。

还提供了用于制备这种药物组合物的方法，包括混合这些成分。

5 药理学

在下述试验中测量本发明化合物的药理学活性。

试验 A - 测试对 $\alpha 7$ nAChR 亚类的亲和力

将 [125 I] - α -银环蛇毒素 (BTX) 结合到大鼠海马膜上

- 10 将大鼠海马在 20 容积的冷均匀缓冲液 (HB: 各组分的浓度 (mM): 三 (羟基甲基) 氨基甲烷 50; MgCl_2 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4) 中均化。将均浆在 1000g 离心 5 分钟，将上清液保留，将小片反萃取。将合并的上清液在 12000g 离心 20 分钟，洗涤并再悬浮在 HB 中。于 21°C 用 5nM [125 I] - α -BTX、1mg/ml BSA (牛血清清蛋白)、试验药物、以及或者 2mM CaCl_2 、
- 15 或者 0.5mM EGTA [乙二醇 - 双 (β -氨基乙基) 醚] 将这些膜 (30 - 80 μg) 培育 2 小时，然后用 Brandel 细胞收集器通过 Whatman 玻璃纤维过滤器 (厚度 C) 过滤并洗涤 4 次。对于低的过滤器间隔 (每分钟 0.07% 的总计数) 来说，用在水中的 1% (BSA/0.01% PEI (聚乙烯亚胺) 预处理该过滤器 3 小时是关键的。由 100 μM (-)-烟碱来说明无特定结合，而特
- 20 定结合一般为 75%。

试验 B - 检测对 $\alpha 4$ nAChR 亚类的亲和力

[^3H] - (-)-烟碱结合

- 25 使用由 Martino-Barrows 和 Kellar, *Mol. Pharm.* 31, 169-174 (1987) 改变的方法，通过参考将该文献的内容结合入本文，如在 [125 I] - α -BTX 结合测试中那样，将大鼠的脑 (皮质和海马) 均化，在 12000g 离心 20 分钟，洗涤 2 次，然后再悬浮于含有 100 μM 氟代磷酸二异丙酯的 HB 中。于 4°C 20 分钟后，用 3nM [^3H] - (-)-烟碱、试验药物、1 μM 阿托品、以
- 30 及或者 2mM CaCl_2 或者 0.5mM EGTA 将这些膜 (约 0.5mg) 于 4°C 培育 1 小时，然后用 Brandel 细胞收集器通过 Whatman 玻璃纤维过滤器 (厚度 B) (用 0.5% PEI 预处理 1 小时) 过滤。由 100 μM 碳酰胆碱来说明无特

定结合，而特定结合一般为 84%。

对试验 A 和 B 的结合数据的分析

- 5 IC_{50} 值和伪希尔系数 (n_H) 用非线性曲线拟合法 ALLFIT
[A. DeLean, P. J. Munson 和 D. Rodbard, *Am. J. Physiol.*, 235, E97-
E102 (1977)] 计算。将饱和曲线拟合为一个位点模型，使用非线性回归
法 ENZFITTER [R. J. Leatherbarrow (1987)]，对 [125 I] - α -BTX 和 [3 H]-
(-)-烟碱配位体得出的 K_D 值分别为 1.67 和 1.70。用普通的 Cheng-
10 Prusoff 方程计算 K_i 值：

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([配位体] / [K_D])^n)^{1/n} - 1)$$

- 其中当 $n_H < 1.5$ 时使用 $n = 1$ ，而当 $n_H \geq 1.5$ 时使用 $n = 2$ 。用 3 组试样进行测试，其重现性一般为 $\pm 5\%$ 。用 6 个或更多的药物浓度测定 K_i 值。不论是在试验 A 还是试验 B 中，本发明的化合物是具有小于 1000 nM 的结合
15 亲和力 (K_i) 的化合物，表明它们如所期望地具有有用的治疗活性。

当与其他化合物相比时，本发明的化合物具有如下优越性：毒性小、更为有效、更长的作用时间、具有更宽的活性范围、更具潜力、对 $\alpha 7$ nAChR 亚类更具选择性、产生较低的副作用、更易被吸收或者具有其他有用的药理学性能。

20

实验部分

下面实施例说明本发明化合物的制备方法，但是并不限制本发明的范围。

25

一般实验方法

- 商购试剂不再纯化而使用。NMR 数据以每百万的份数 (δ) 表示，这些数据是参照于四甲基硅烷或由该试样溶剂的氘锁峰的化学位移，并且
30 是在 Bruker 250 MHz 或 Bruker 500 MHz 仪器上得出的。色谱法（硅胶过滤）使用 230 - 400 目硅胶。室温指 20 - 25℃。

实施例 1

N-芳基氨基甲酸酯、N-杂芳基氨基甲酸酯、N-芳基硫代氨基甲酸酯和 N-杂芳基硫代氨基甲酸酯的一般合成

- 5 除了另有说明外，在氮气下将氮杂双环烷基醇（通式 VI，2.00 毫摩尔）、合适的异氰酸酯或异硫代氰酸酯（通式 VII，2.00 毫摩尔）、三乙胺（20 摩尔 %）和乙腈（10 毫升）于回流下加热 2-8 小时。然后，加入无水甲醇（0.10 毫升，2.5 毫摩尔），继续回流 1 小时。将所得的反应溶液冷却至室温，过滤分离任何沉淀的固体。如果该固体不是纯氨基甲酸酯，则通过重结晶或用硅胶（约 50 克）并用 9: 1: 0.1 的二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱的柱色谱法进行附加的纯化以得到纯氨基甲酸酯。

按照该步骤可制得下述化合物：

A. N-(4-溴代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

- 15 使用 3-喹宁环醇和 4-溴代苯基异氰酸酯。从冷的反应混合物中过滤沉淀的固体，得到呈白色固体的标题化合物（60 %）：
mp 217.5-219.5 °C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 328 (16), 327 ($[MH^+]$ 具有 Br^{31}), 100), 326 (16), 325 ($[MH^+]$ 具有 Br^{79}), 100)。

20 B. N-(4-甲基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

- 使用 3-喹宁环醇和 4-甲苯基异氰酸酯。从冷的反应混合物中过滤沉淀的固体，得到呈白色固体的标题化合物（93 %）：
mp 186.0-187.5 °C, FAB LRMS m/z (相对强度, %) 262 (21), 261 ($[MH^+]$, 100)。

25 C. N-(3, 4-二氯代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

- 使用 3-喹宁环醇和 3, 4-二氯代苯基异氰酸酯。从冷的反应混合物中过滤沉淀的固体，得到呈白色固体的标题化合物（60 %）：
30 mp 181.0-184.0 °C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 319 ($[MH^+]$ 具有 2 个 Cl^{37}), 13), 318 (11), 317 ($[MH^+]$ 具有 1 个 Cl^{37}), 71), 316 (18), 315 ($[MH^+]$ 具有 2 个 Cl^{37}), 100)。

D. N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

5 使用 3-喹宁环醇和 4-甲氧基苯基异氰酸酯。将由反应混合物中沉淀的固体从乙酸乙酯中重结晶, 得到呈白色固体的标题化合物(43 %):

mp 159.5-160.5°C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 277 (MH^+ , 16), 110 (100)。

E. N-(2-氟代苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

10

使用 3-喹宁环醇和 2-氟代苯基异氰酸酯。在减压下将反应溶液蒸发, 并将残留的固体从乙酸乙酯中重结晶, 得到呈白色固体的标题化合物(79 %):

mp 124.0-126.0°C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 265 (MH^+ , 22), 110 (100)。

15

F. N-(3-甲氧基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

20 使用 3-喹宁环醇和 3-甲氧基苯基异氰酸酯。在减压下将反应溶液蒸发, 并将残留的固体从乙酸乙酯中重结晶, 得到呈白色固体的标题化合物(60 %):

mp 130.5-132.0°C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 278 (18), 277 (MH^+ , 100)。

G. N-苯基硫代氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

25 使用 3-喹宁环醇和异氰酸苯酯。于氮气下在回流下加热该反应溶液 6 天。用硅胶将该反应溶液进行色层分离, 并用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液及之后的二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵(9: 1: 0.1)溶液洗脱, 得到白色泡沫。将该泡沫溶于乙酸乙酯/乙醚(1: 9, 每克泡沫 10 毫升)中, 通过硅藻土将所得的浑浊溶液过滤。在减压下将所得的滤液蒸发, 并将
30 所得的泡沫从乙酸乙酯/己烷(1: 3)中重结晶, 得到呈白色固体的标题化合物(29 %):

mp 132.0-133.0°C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 263 (MH^+ , 14), 110 (100)。

实施例 2

N-芳基氨基甲酸酯、N-杂芳基氨基甲酸酯、N-芳基硫代氨基甲酸酯和 N-杂芳基硫代氨基甲酸酯的一般合成

- 5 向搅拌的于无水乙腈（50 毫升）中的合适的苯胺（通式 XI，10.00 毫摩尔）和三乙胺（20 摩尔 %）的溶液中加入羰基二咪唑（1.622 克，10.00 毫摩尔），于室温在氮气下将所得反应混合物搅拌过夜（16 小时）。然后，加入通式 VI 的醇（10.00 毫摩尔），在氮气中于回流下加热所得反应混合物 48 小时。在减压下将所得反应混合物蒸发，将残余物分配
- 10 在乙酸乙酯（150 毫升）和饱和碳酸钠水溶液（150 毫升）中。去除水层，用饱和碳酸钠水溶液（4 × 100 毫升）洗涤乙酸乙酯层。将该乙酸乙酯层干燥（硫酸镁）并在减压下蒸发。使用 5-20 % 甲醇（用氯仿中的氯饱和的）将该残余物进行色层分离，则得到标题化合物。如果需要，进行重结晶可以得到更纯的标题化合物。

15

按照该步骤可制得下述化合物：

A. N-(4-氯基苯基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

- 20 使用 3-喹宁环醇和 4-氯基苄腈。色谱法提供残余物，将其用乙酸乙酯研制，得到呈白色固体的标题化合物（11 %）：
mp 180.0-182.0 °C; FAB LRMS m/z (相对强度, %) 273 (17), 272 (MH^+ , 100), 110 (52).

B. N-(2-吡啶基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

25

使用 3-喹宁环醇和 2-氨基吡啶。分离出呈白色固体的标题化合物（8 %）：
mp 166-167 °C; FAB LRMS m/z 248 (MH^+).

30 实施例 3

N-芳基氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 1]庚-3-基酯和 N-芳基氨基甲酸 1-氮

杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯的一般合成

在 30 分钟内向合适的氮杂双环醇（通式 VI，13.3 毫摩尔）的四氢呋喃（15 毫升）冰冷悬浮液中滴加硼烷-四氢呋喃配合物（于 THF 中的 1.0M, 13.3 毫摩尔）。将所得溶液温热至室温 1 小时。加入几滴水，随后加入盐水液（30 毫升）和乙酸乙酯（30 毫升）。分离有机层，用乙酸乙酯（30 毫升）萃取水液层，将合并的萃取液干燥（硫酸镁）并在减压下蒸发，则得到合适的氮杂双环烷基醇的硼烷配合物。于室温在氮气下将于无水四氢呋喃（5 毫升）中的该硼烷配合物（2.48 毫摩尔）、异氰酸芳基酯（通式 VII，3.0 毫摩尔）和三乙胺（0.1 毫升）的溶液搅拌 24 小时，然后在减压下蒸发。用丙酮（5 毫升）和 2.5N HCl（3 毫升）处理该残余物，并在室温搅拌过夜，然后在减压下蒸发该化合物，如所需的，将所得残余物进一步纯化。

按照该步骤可制得下述化合物：

A、N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 1]庚-3-基酯

使用 1-氮杂双环[2, 2, 1]庚-3-内-醇 [*Helv. Chim. Acta*, 75, 507 (1992)] 和异氰酸苯基酯。将由上述步骤得到残余固体从异丙醇中重结晶 2 次，得到呈白色晶体的标题化合物（56%）：

FAB LRMS m/z (相对强度, %) 233 (MH^+ , 100);

$C_{13}H_{17}N_2O_2Cl$ 的分析计算值: C, 58.10; H, 6.37; N, 10.42;

实测值: C, 58.11; H, 6.40; N, 10.42%。

B、N-苯基氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

使用 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-醇和异氰酸苯基酯。用柱色谱法纯化由上述步骤得到残余固体，用 1: 10 的甲醇: 氯仿洗脱，得到呈白色固体的标题化合物（86%）：

NMR ($CDCl_3$) δ 7.60-7.0, (m, 5H, Ph), 4.81 (m, 1H, CH-OCO), 3.27 (m, 1H, 1 个 NCH_2C-O), 2.9 (m, 5H, $N(CH_2)_2$ 和 1 个 NCH_2C-O), 2.1 (m, 1H, 于 C₄ 次甲

基), 2.05-1.30 (m, 4H, 于 C₃ 和 C₈ 的 CH₂); FAB LRMS m/z (相对强度, %) 247 (MH⁺, 100)。

C、N-(1-萘基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

5

使用 1-萘基异氰酸酯和 3-喹宁环醇。分离出呈白色固体的标题化合物 (34%) :

mp 186-188°C; FAB LRMS m/z 297 (MH⁺)。

10 实施例 4

N-萘基氨基甲酸 (3R) 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

将于无水乙腈 (5 毫升) 中的 (3R)-(-)-喹宁环-3-醇 (0.30 克, 2.36 毫摩尔) [M. Langlois, C. Meyer 和 J. L. Soulier, *Synth. Comm.*, 23, 15 1895-1911 (1992)]、三乙胺 (0.07 毫升, 20 摩尔%) 和异氰酸苯基酯 (0.28 毫升, 2.58 毫摩尔, 1.1 当量) 的溶液在氮气下回流加热 46 小时。加入水 (25 毫升), 用乙酸乙酯 (2 × 25 毫升) 萃取所得水液混合物。将萃取液合并, 干燥 (硫酸镁), 并在减压下蒸发。将所得泡沫用乙酸乙酯/己烷 (2: 1) 结晶, 得到白色固体 (0.42 克)。将该白色固体置 20 于 1N HCl (20 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (2 × 25 毫升) 萃取所得水液混合物。废弃这些有机萃取液。用碳酸钠固体和 10% KOH 水溶液使该水液为碱性 (pH > 13)。用乙酸乙酯 (2 × 25 毫升) 萃取所得水液混合物, 并将这些萃取液合并, 干燥 (硫酸镁), 以及在减压下蒸发。用乙醚/己烷 (3: 1) 研制所得固体, 得到呈白色晶体的标题化合物 (0.100 克, 17%) : 25 mp 131.0-132.0°C; FAB LRMS m/z 247 (MH⁺, 41), 110 (100); $[\alpha]_D^{25} = +7.5^\circ$ (c = 0.9, MeOH)。

实施例 5

N-萘基氨基甲酸 (3S) 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

30

将于无水甲苯 (20 毫升) 中的 (3S)-(+)-喹宁环-3-醇 (0.50 克, 3.93 毫摩尔) [M. Langlois, C. Meyer 和 J. L. Soulier, *Synth. Comm.*, 23,

1895-1911(1992)]、异氰酸苯基酯(0.47毫升,4.32毫摩尔,1.1当量)和二月桂酸二丁锡(0.013毫升,0.08毫摩尔)的溶液在氮气下回流加热1小时。在减压下蒸发所得反应混合物,并将所得固体置于1N HCl(25毫升)中。用乙酸乙酯(2×25毫升)萃取所得水液混合物,用碳酸钠碱化为pH 10,用氯仿(3×50毫升)萃取。将氯仿萃取液合并,干燥(硫酸镁),并在减压下蒸发。用甲苯(5毫升)将所得残余物重结晶,得到呈白色固体的标题化合物(0.875克,90%):

mp 129.0-130.0℃; FAB LRMS m/z 247(MH⁺, 39), 110(100);

$[\alpha]_D^{22} = -7.5^\circ$ (c = 1.0, MeOH)。

10

实施例 6

N-(4-吡啶基)氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯

按照实施例 3 所述的方法,使用 3-喹宁环醇和 4-(2,6-二氯吡啶基)异氰酸酯合成 N-[4-(2,6-二氯吡啶基)]氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯。在氢气氛(3 大气压)下,将于甲醇(10 毫升)中的 N-[4-(2,6-二氯吡啶基)]氨基甲酸 1-氮杂双环[2,2,2]辛-3-基酯(0.5 克,1.58 毫摩尔)、氯化钡(0.3 克)和乙酸钾(0.32 克)的溶液摇动。将反应混合物过滤,在减压下蒸发该滤液。将残余物分配在氯仿和饱和碳酸钠中并分离。用氯仿进一步萃取该水液层。合并氯仿萃取液,干燥(硫酸镁)并蒸发得到固体。用乙醚研制该固体,得到固体的标题化合物(69%): mp 149-151℃; FAB LRMS m/z 248(MH⁺)。

20

实施例 7

25 制备 N-芳基氨基甲酸酯和 N-杂芳基氨基甲酸酯的一般方法

30

在氮气下向 0℃的搅拌的于无水氯仿(40 毫升)中的 3-喹宁环醇(10 毫摩尔)溶液中加入于甲苯(5.2 毫升,10 毫摩尔)中的 1.93M 碳酰氯,于 0℃搅拌所得混合物 1 小时,得到非常细的悬浮液。然后加入合适的芳基胺或杂芳基胺(10 毫摩尔),随后加入三乙胺(11 毫摩尔)。30 分钟后,去除冷却浴,于室温搅拌所得反应混合物过夜。向该反应混合物中加入氯仿(40ml),随后加入饱和碳酸氢钠水液直到该混

合物为碱性。将氯仿层分离。进一步用氯仿（30 毫升）萃取水液层。合并有机层，干燥（硫酸镁），并在减压下蒸发。用柱色谱法纯化该残余物，用 3-5% 甲醇（用氯仿中的氯饱和的）洗脱，则得到纯的氨基甲酸酯。

5

按照该步骤可以合成下列混合物：

A、N-（m-联苯基）氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

使用 3-喹宁环醇和 m-氨基联苯，得到出呈白色晶体的标题化合物（26%）：

10 mp 203-204.5℃; FAB LRMS m/z 323 (MH⁺).

B、N-（3-喹啉基）氨基甲酸 1-氮杂双环[2, 2, 2]辛-3-基酯

使用 3-喹宁环醇和 3-氨基喹啉，得到出呈固体的标题化合物（46%）：

15 mp 135-137℃; FAB LRMS m/z 298 (MH⁺).