



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103554101 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201310561867. X

A61K 31/506(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 07. 13

A61K 31/444(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00(2006. 01)

0415746. 7 2004. 07. 14 GB

A61P 25/28(2006. 01)

A61P 25/18(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200580023328. 4 2005. 07. 13

(56) 对比文件

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

WO 2004022556 A1, 2004. 03. 18,

地址 瑞士巴塞尔

WO 2004016608 A1, 2004. 02. 26,

(72) 发明人 D·费尔巴哈 B·L·罗伊

审查员 韩涛

K·胡尔特 M·弗雷德里克森

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 贾士聪 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 453/02(2006. 01)

C07D 487/08(2006. 01)

A61K 31/501(2006. 01)

A61K 31/439(2006. 01)

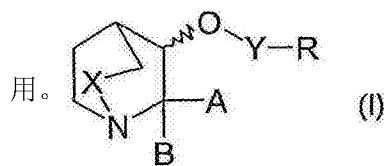
权利要求书2页 说明书20页

(54) 发明名称

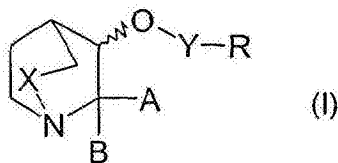
用于治疗 CNS 疾病的 3-(杂芳基-氧基)-2-烷基-1-氮杂-二环烷基衍生物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗 CNS 疾病的 3-(杂芳基-氧基)-2-烷基-1-氮杂-二环烷基衍生物。具体而言,本发明涉及其中取代基的定义如说明书所述的式 (I) 的 1-氮杂-二环烷基衍生物、它们的制备方法、它们作为药物在预防和治疗精神病性和神经变性障碍中的用途。要求保护的化合物作为烟碱型乙酰胆碱受体 (NACHR) 配体发挥作



1. 游离碱或其可药用的酸加成盐形式的式I化合物,



其中

A表示氢,B表示甲基,且B位于氧的反式-位置,

X表示CH₂;

Y表示



其中左面的键与氧连接,右面的键与基团R连接;

R表示5-吡唑基。

2. 权利要求1所述的式I化合物或其可药用的酸加成盐,其中所述化合物是(2SR,3RS)-3-[6-(1H-吡唑-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷。

3. 权利要求1所述的式I化合物或其可药用的酸加成盐,其中所述化合物是(2S,3R)-3-[6-(1H-吡唑-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷。

4. 权利要求1所述的式I化合物或其可药用的酸加成盐,其中所述化合物是(2R,3S)-3-[6-(1H-吡唑-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷。

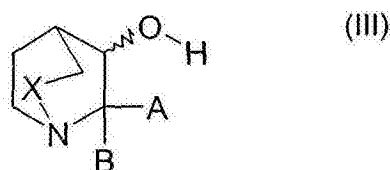
5. 制备权利要求1所定义的式I化合物或其盐的方法,其包括以下步骤:将式II化合物与式III化合物进行反应,以游离碱或酸加成盐形式回收由此获得的式I化合物,

所述的式II化合物是



其中Y和R如权利要求1中所定义,Z是离去基团,

所述的式III化合物是



6. 用作药物的游离碱或可药用的酸加成盐形式的权利要求1至4中任意一项所述的化合物。

7. 用于预防和治疗精神病性和神经变性性障碍的游离碱或可药用的酸加成盐形式的权利要求1至4中任意一项所述的化合物。

8. 包含游离碱或可药用的酸加成盐形式的权利要求1至4中任意一项所述的化合物以及药用载体或稀释剂的药物组合物。

9. 游离碱或可药用的酸加成盐形式的权利要求1至4中任意一项所述的化合物在制备用于预防和治疗精神病性和神经变性性障碍的药物中的用途。

10. 用于治疗或预防其中α₇nAChR活化发挥作用或涉及α₇nAChR活化的疾病或病症的游

离碱或可药用的酸加成盐形式的权利要求1至4中任意一项所述的化合物。

11. 游离碱或可药用的酸加成盐形式的权利要求1至4中任意一项所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防其中 $\alpha 7$ nAChR活化发挥作用或涉及 $\alpha 7$ nAChR活化的疾病或病症。

用于治疗CNS疾病的3-(杂芳基-氧基)-2-烷基-1-氮杂-二环烷基衍生物

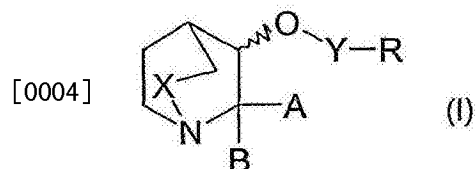
[0001] 本申请是申请号为200580023328.4、申请日为2005年7月13日、发明名称为“用于治疗CNS疾病的作为 $\alpha 7$ -NACHR配体的3-(杂芳基-氧基)-2-烷基-1-氮杂-二环烷基衍生物”的申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及新的1-氮杂-二环烷基衍生物、它们的制备方法、它们作为药物的用途以及包含它们的药物组合物。

发明内容

[0003] 更具体而言,在第一方面,本发明提供了游离碱或酸加成盐形式的式I化合物,



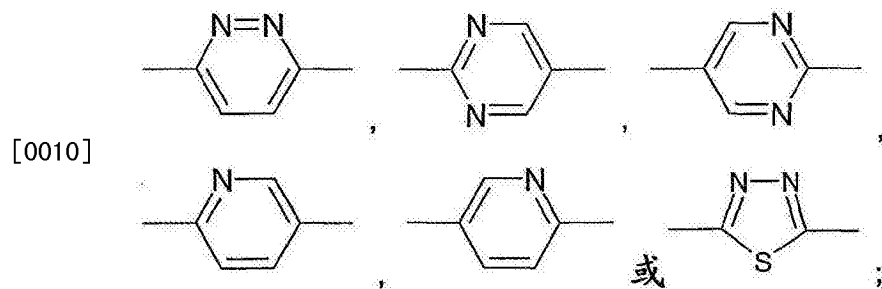
[0005] 其中

[0006] A和B彼此独立地表示氢或C₁-C₇烷基,条件是A和B不能同时都表示氢,或者

[0007] A和B与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₇环烷基;且

[0008] X表示CH₂或单键;

[0009] Y表示下式的基团



[0011] 其中左面的键与氧连接,右面的键与基团R连接;

[0012] R表示被取代的或未被取代的C₅-C₁₀芳基;被取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基、基团N(R¹)(R⁵)或基团N(R²)(CHR³R⁴);

[0013] R¹表示氢、C₁-C₄烷基或CF₃;

[0014] R²表示氢、C₁-C₄烷基或CF₃;

[0015] R³表示氢、C₁-C₄烷基或CF₃;

[0016] R⁴表示被取代的或未被取代的C₅-C₁₀芳基或者被取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基;

[0017] R⁵表示被取代的或未被取代的C₅-C₁₀芳基或者被取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0018] 除非另有说明,否则在本公开物的语境中,上下文所用的一般术语优选具有以下含义:

[0019] 本文所用的术语“未被取代的或被取代的”指的是各基团可以被一个或多个、优选不超过三个、尤其是一个或两个取代基取代。所述取代基优选地选自氨基、C₁-C₄烷基氨基、二(C₁-C₄烷基)-氨基、C₃-C₅环烷基氨基、二(C₃-C₅)环烷基氨基、N-C₁-C₄烷基-N-C₃-C₅环烷基氨基、卤素、C₁-C₄烷基、C₄-C₆环烷基、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₅环烷基氧基、C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷氧基、二(C₁-C₄烷基)-氨基C₁-C₄烷氧基、氨基甲酰基、N-C₁-C₄烷基-氨基甲酰基、N,N-二(C₁-C₄烷基)-氨基甲酰基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₄烷酰基、C₁-C₄烷酰氧基、苯甲酰基、脞基、胍基、脲基、巯基、C₁-C₄烷硫基、吡啶基、苯基、苯氧基、C₁-C₄烷氧基苯基、苯硫基、苯基-C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基磺酰基、苯基磺酰基、C₁-C₄烷基苯基磺酰基、C₁-C₄链烯基、C₁-C₄烷酰基、在环的毗连C-原子上键合的C₁-C₄亚烷基二氧基和被卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₄烷酰基或C₁-C₄烷酰氧基取代的C₁-C₄烷基。

[0020] 术语“C₅-C₁₀芳基”、“C₅-C₁₀杂芳基”应理解为这样的芳族基团,其在每种情况下是未被取代的或者被上面所提供的取代基取代,优选在每种情况下是未被取代的或者被一个或多个选自下组的取代基取代:卤素、CN或烷基,所述烷基可以是未被取代的或者被卤素(例如三氟甲基)或C₁-C₄烷氧基取代,或者其是稠合的,例如稠合成苯并[1,3]间二氧杂环戊烯或2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯和/或稠合成另外的杂环。C₅-C₁₀杂芳基是其中一个或多个碳原子被杂原子代替的芳族杂环系统。优选含有1、2或3个杂原子的5至9元环系。上述C₅-C₁₀芳基或C₅-C₁₀杂芳基的实例包括苯基、萘基、异苯并呋喃基、噻吩基、吡啶基。

[0021] 术语“烷基”表示直链或支链的烷基,优选地表示直链或支链的C₁₋₇烷基,特别优选地表示直链或支链的C₁₋₄烷基;例如,甲基、乙基、正-或异-丙基、正-、异-、仲-或叔-丁基、正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基、正-壬基、正-癸基、正-十一烷基、正-十二烷基,特别优选甲基、乙基、正-丙基和异-丙基。

[0022] “烷氧基”、“烷氧基烷基”、“烷氧基羰基”、“烷氧基羰基烷基”和“卤素烷基”中的各烷基部分具有与上述“烷基”定义中所述含义相同的含义。烷氧基尤其是C₁-C₄烷氧基,特别是甲氧基、乙氧基或正-丙氧基。

[0023] “杂原子”是除碳和氢之外的原子,优选氮(N)、氧(O)或硫(S)。

[0024] “卤素”表示氟、氯、溴或碘,优选地表示氟、氯或溴,特别优选地表示氯。

[0025] 考虑到式I化合物和其盐中存在的不对称碳原子,所述化合物可以以旋光活性形式或者以旋光异构体混合物的形式存在,例如可以以外消旋混合物的形式存在。所有旋光异构体和它们的包括外消旋混合物在内的混合物都是本发明的一部分。

[0026] 鉴于游离形式的该新化合物与其盐形式(包括可用作中间体、例如在所述新化合物的纯化或鉴定中用作中间体的那些盐)之间的密切关系,在适宜和有利的情况下,上下文中任何对游离化合物的指代均应理解为也指代相应的盐。

[0027] 在提及化合物、盐等使用复数形式时,也指单数的化合物、盐等。

[0028] 式(I)和相应中间体化合物中存在的优选的取代基、优选的数值范围或优选的基团范围如下文所定义。这些取代基、优选的数值范围或优选的范围是独立地、集体地或者以任何组合或亚组合的形式优选的:

[0029] X优选表示CH₂。

[0030] A和B优选与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₇环烷基。

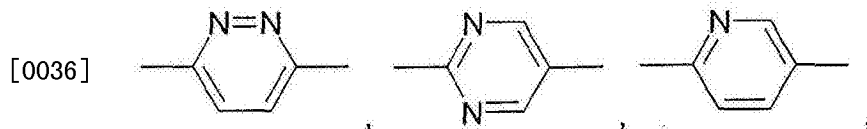
[0031] A和B特别优选与它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0032] A和B优选彼此独立地表示氢或C₁-C₄烷基,条件是A和B不能同时都表示氢。

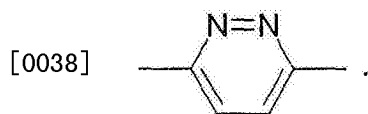
[0033] A和B特别优选彼此独立地表示氢或C₁-C₂烷基,条件是A和B不能同时都表示氢。

[0034] A十分特别优选表示氢,且B表示甲基。

[0035] Y优选表示以下基团之一:



[0037] Y特别优选表示以下基团:



[0039] R优选表示C₅-C₁₀芳基,其是未被取代的或者被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素;NO₂;CN;未被取代的或被卤素取代的C₁-C₄烷氧基;未被取代的或被卤素、C₁-C₄烷基C(O)NH、C₁-C₄烷基磺酰基取代的C₁-C₄烷基。

[0040] R优选表示杂-C₅-C₁₀芳基,其是未被取代的或者被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素;C₁-C₂烷氧基;CN或者未被取代的或被卤素取代的C₁-C₂烷基。

[0041] R优选表示N(R¹)(R⁵)或N(R²)(CHR³R⁴)。

[0042] R特别优选表示苯基或被取代的苯基,所述取代基选自:氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、乙酰胺、甲基磺酰基。

[0043] R特别优选表示未被取代的或被取代的杂-C₅-C₁₀芳基,所述杂-C₅-C₁₀芳基选自咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、唑基、异唑基(isocazoly1)、噻唑基、异噻唑基、1-异苯并呋喃基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并[1,2,5]二唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、喹啉基、异喹啉基,所述取代基选自氯、氟、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、乙酰胺。

[0044] R十分特别地表示5-吡啶基。

[0045] R十分特别地表示5-甲基-2-噻吩基。

[0046] R¹、R²和R³优选独立地表示H、C₁-C₄烷基或CF₃。

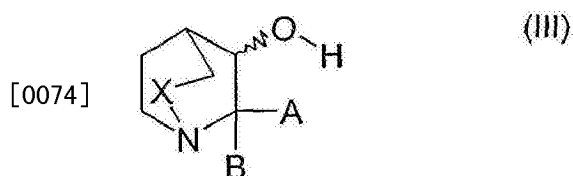
[0047] R⁴优选表示C₅-C₁₀芳基或杂-C₅-C₁₀芳基,其是未被取代的或者被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、C₁-C₄烷氧基、CN或者未被取代的或被卤素取代的C₁-C₂烷基。

[0048] R⁵优选表示C₅-C₁₀芳基或杂-C₅-C₁₀芳基,其是未被取代的或者被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、C₁-C₄烷氧基、CN或者未被取代的或被卤素取代的C₁-C₂烷基。

[0049] 优选其中A表示氢、B表示甲基且B位于氧的反式-位置的式(I)化合物。

[0050] 此外,还优选其中式(III)的起始材料是(-)醇且式(II)的化合物是哒嗪或嘧啶衍生物的式(I)化合物。

[0051] 此外,还优选其中式(III)的起始材料是(+)醇且式(II)的化合物是吡啶衍生物的式(I)化合物。

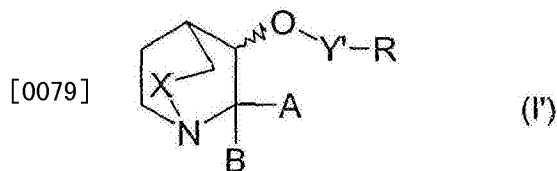


[0075] 其中A、B、X和Y具有式I化合物中所定义的含义。

[0076] 该反应可以根据标准操作、例如如实施例中所述的那样进行。

[0077] 式II化合物是已知的或者可以由相应的已知化合物来进行制备,例如可以如实施例所述的那样来进行制备,例如可以与Coates WJ,McKillop A(1992)Synthesis334-342所述方法相似地来进行制备。式III化合物是已知的(Vorob'eva,V.Ya.;Bondarenko,V.A.;Mikhlin,E.E.;Turchin,K.F.;Linberg,L.F.;Yakhontov,L.N.2-亚甲基-3-氧代奎宁环与亲核试剂的反应(Reaction of2-methylene-3-oxoquinuclidine with nucleophilic reagents).Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii(1977),(10),1370-6)。

[0078] 或者,式I'的化合物

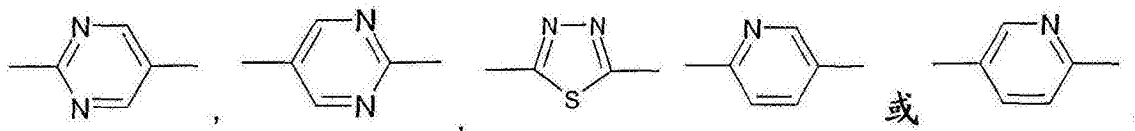


[0080] 其中

[0081] A、B、X和R如以上式I化合物中所定义,且

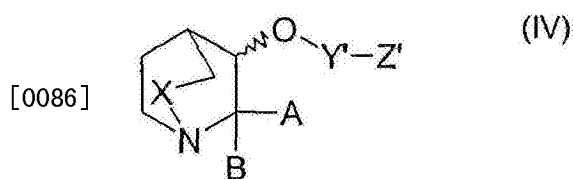
[0082] Y'表示以下基团之一

[0083]



[0084] 可以通过包括以下步骤的方法制备:将式IV化合物与式V化合物进行反应,以游离碱或酸加成盐形式回收由此获得的式I'化合物,

[0085] 所述的式IV化合物是



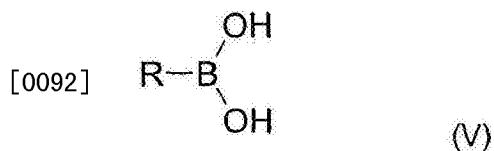
[0087] 其中

[0088] A、B和X如以上式I化合物中所定义,且

[0089] Y'如以上式I'化合物中所定义,

[0090] Z'表示

[0091] 所述的式V化合物是



[0093] 其中

[0094] R如以上式I化合物中所定义，

[0095] B表示硼原子。

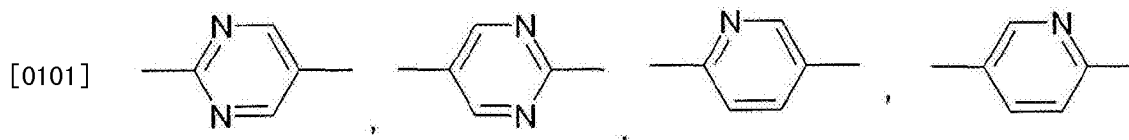
[0096] 式IV化合物是已知的或者可以由相应的已知化合物来进行制备，例如可以通过将式III化合物与式II'化合物进行反应来进行制备；

[0097] 所述的式II'化合物是

[0098] $Z-Y'-OH$ (II')；

[0099] 其中

[0100] Y'表示以下基团之一：



[0102] Z如以上所定义。

[0103] 式V化合物(例如未被取代的或被取代的苯基硼酸)是已知的或者可以由相应的已知化合物来进行制备。

[0104] 以下考虑适用于上述的各个反应步骤：

[0105] a)起始材料中的一个或多个官能团例如羧基、羟基、氨基或巯基可能需要用保护基团进行保护。所用的保护基团可能已经存在于前体中并且可以保护所述官能团防止其发生不希望的副反应，如酰化、醚化、酯化、氧化、溶剂解和类似的反应。保护基团的特征在于其本身可容易地被除去，即在不发生不希望的副反应的情况下被除去，通常通过溶剂解、还原、光解被除去，或者还可以通过酶活性被除去，例如在与生理学条件相似的条件下去除，并且其不存在于终产物中。专业人员知道或者可以容易地确定哪些保护基团适用于上下文所述的反应。用这类保护基团对这类官能团进行保护、保护基团本身以及它们的除去反应例如在标准参考著作如J.F.W.McOmie, "Protective groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973、T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981、"The Peptides"; 第3卷(主编:E.Gross和J.Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、"Methoden der organischen Chemie"(有机化学方法), Houben Weyl, 第4版, 第15/I卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D.Jakubke和H.Jescheit, "**Aminosäuren**, Peptide, Proteine"(氨基酸、肽、蛋白质), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, Basel 1982和Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate"(碳水化合物化学: 单糖和衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974中有描述。

[0106] b)酸加成盐可以用已知方式由游离碱来制备，反之亦然。或者，可以使用光学纯的起始材料。用于本发明的适宜的酸加成盐包括例如盐酸盐。

[0107] c)可以用本身已知的方式利用适宜的分选方法将立体异构体混合物、例如非对映

体混合物分离成其相应的异构体。例如,可以利用分级结晶法、色谱法、溶剂分配法和类似的方法将对映体混合物分离成其各个非对映体。该分离可以在起始化合物的阶段或者在式 I 化合物本身的阶段进行。可以通过形成非对映体盐、例如通过与对映体纯的手性酸形成盐或者利用色谱法例如 HPLC 用具有手性配体的色谱底物来分离对映体。或者,可以使用光学纯的起始材料。

[0108] d) 用于进行上述反应的适宜稀释剂尤其是惰性有机溶剂。其特别包括脂族、脂环族或芳族的任选地被卤化的烃类,如例如,汽油、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、石油醚、己烷、环己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳;醚类,如乙醚、二异丙醚、二噁烷、四氢呋喃或乙二醇二甲醚或乙二醇二乙醚;酮类,如丙酮、丁酮或甲基异丁基酮;腈类,如乙腈、丙腈或丁腈;酰胺类,如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-N-甲酰苯胺、N-甲基-吡咯烷酮或六甲基磷酰三胺;酯类,如乙酸甲酯或乙酸乙酯;亚砷类,如二甲基亚砷;醇类,如甲醇、乙醇、正-或异-丙醇、乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚。此外,还可以使用稀释剂的混合物。根据起始材料,可以使用适宜的反应条件和助剂、水或包含水的稀释剂。还可以使用既可以作为起始材料同时又可以作为稀释剂的物质。

[0109] e) 反应温度可以在较宽的范围内变化。一般而言,所述方法在 0°C 至 150°C、优选在 10°C 至 120°C 的温度下进行。去质子反应可以在较宽的范围内变化。一般而言,所述方法在 -150°C 至 +50°C、优选在 -75°C 至 0°C 的温度下进行。

[0110] f) 反应一般在大气压力下进行。但是,也可以在升高的或降低的压力——一般为 0.1 巴至 10 巴的压力下进行本发明的方法。

[0111] g) 起始材料一般是以适宜的等摩尔量被使用的。但是,也可以使用相对过量较多的一种组分。反应一般在适宜的稀释剂中于存在反应助剂的情况下进行,并且一般将反应混合物在所需的温度下搅拌数小时。

[0112] h) 可以用已知的方法对以上方法的反应混合物进行后处理并对由此获得的化合物进行纯化(参见制备实施例)。

[0113] 式(I)化合物和其可药用的酸加成盐在下文被称为本发明的活性剂,表现出有价值的药理学性质,因此可用作药物。

[0114] 当进行体外试验和用动物进行试验时,本发明的化合物和其可药用的酸加成盐(在下文被称为本发明的化合物)表现出有价值的药理学性质,因此可用作药物。

[0115] 因此,发现本发明的化合物是 nAChR 的胆碱能配体。此外,本发明优选的化合物表现出选择性 $\alpha 7$ -nAChR 活性。特别是发现本发明的化合物是所述受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或变构调节剂。

[0116] 由于其药理学性质,预期本发明的化合物可用于治疗许多不同的疾病或病症,如与 CNS 有关的疾病、与 PNS 有关的疾病、与炎症有关的疾病、疼痛和由化学物质滥用引起的戒断症状,所述与 CNS 有关的疾病或障碍包括广泛性焦虑症(general anxiety disorders)、认知障碍、学习和记忆能力缺失及功能障碍、阿尔茨海默病、ADHD、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、ALS、朊病毒神经变性疾病(prionic neurodegenerative disorder)如克-雅病和库鲁病、吉勒德拉图雷综合征、精神病、抑郁症和抑郁性障碍、躁狂症、躁狂抑郁症、精神分裂症、精神分裂症中的认知缺陷、强迫症、惊恐症、进食障碍、发作性睡眠、伤害感觉、AIDS-痴呆、老年性痴呆、与年龄有关的轻度认知功能障碍、孤独症、诵读困难、迟发性运动障碍、癫痫和

惊厥性障碍、创伤后精神紧张性障碍、短暂缺氧、假性痴呆、经前期综合征、晚黄体期综合征(late luteal phase syndrome)、慢性疲劳综合征和时差综合征(jet lag)。此外,本发明的化合物还可用于治疗内分泌障碍,如甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤、高血压和心律失常以及心绞痛、运动功能亢进、早泄和勃起困难。此外,本发明的化合物还可用于治疗炎症性障碍(Wang等人,Nature2003,421,384)、包括炎性皮肤病、克隆病、炎症性肠病、溃疡性结肠炎和腹泻在内的障碍或病症。本发明的化合物还可用于治疗由停止使用成瘾性物质引起的戒断症状,所述的成瘾性物质如烟草、尼古丁、阿片样物质、苯并二氮杂~~革~~类和酒精。最后,本发明的化合物可用于治疗疼痛,例如由偏头痛引起的疼痛、手术后疼痛、幻肢痛或与癌症有关的疼痛。所述疼痛可包括炎性或神经性疼痛、中枢性疼痛、慢性头痛、与糖尿病性神经病、治疗后神经痛或外周神经损伤有关的疼痛。

[0117] 此外,可以治疗的变性性眼病包括可能直接或间接涉及视网膜细胞变性的眼疾病,一般包括缺血性视网膜病变、前部缺血性视神经病变、所有形式的视神经炎、干性(干AMD)和湿性(湿AMD)年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病变、黄斑囊样水肿(CME)、视网膜脱离、色素性视网膜炎、青年遗传性黄斑变性(Stargardt's disease)、Best卵黄样视网膜变性(Best's vitelliform retinal degeneration)、莱伯先天性黑矇和其它遗传性视网膜变性、病理性近视、早产儿视网膜病变和莱伯遗传性视神经病。

[0118] 另一方面,本发明的化合物被用作诊断剂和/或PET配体,例如用于鉴定和定位各种组织中的烟碱受体。进行了适宜同位素标记的本发明的活性剂表现出有价值的作为用于选择性标记nAChR的组织病理学标记剂、显像剂和/或生物标记物(在下文中称为“标记物”)的性质。更特别地,本发明的活性剂可作用于体外或体内标记 $\alpha 7$ nAChR受体的标记物。特别地,进行了适宜同位素标记的本发明的化合物可用作PET标记物。该类PET标记物是用一个或多个选自 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 的原子标记的。

[0119] 因此,本发明的活性剂可用于例如测定作用于nAChR的药物的受体占据水平或者诊断由nAChR失衡或功能障碍所导致的疾病,并且可用于监测该类疾病的药物疗法的有效性。

[0120] 根据上述内容,本发明提供了用作用于神经影像的标记物的本发明的活性剂。

[0121] 另一方面,本发明提供了用于体内或体外标记涉及nAChR的脑和外周神经系统结构的组合物,其包含本发明的活性剂。

[0122] 另一方面,本发明提供了体外或体内标记涉及nAChR的脑和外周神经系统结构的方法,其包括使脑组织与本发明的活性剂接触。

[0123] 本发明的方法可包括旨在确定本发明的活性剂是否标记了靶结构的另外的步骤。所述的另外的步骤可以通过用正电子发射断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT)或使得可以探测放射性辐射的任何装置观察靶结构来实现。

[0124] 特别地,本发明的活性剂是 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)激动剂。

[0125] 如以下试验中所显示的那样,在功能测定中,本发明的活性剂对 $\alpha 7$ nAChR表现出高亲和性:

[0126] a)用稳定表达 $\alpha 7$ nAChR的大鼠脑垂体细胞系进行对 $\alpha 7$ nAChR的亲和性的功能测定。简言之,在实验前72小时,将重组表达nAChR $\alpha 7$ 的GH3细胞接种到黑色96-孔板上并将其于37℃下在湿润的气氛(5%CO₂/95%空气)中进行孵育。在实验当天,通过轻弹板除去培养基并在

存在2.5mM丙磺舒(probenicid)(Sigma)的情况下代之以100 μ l包含af荧光钙敏感染料的生长培养基。将细胞于37 $^{\circ}$ C下在湿润的气氛(5%CO₂/95%空气)中孵育1小时。轻弹板以除去过量的Fluo-4,用Hepes-缓冲的盐溶液(以mM为单位:NaCl130,KCl5.4,CaCl₂2,MgSO₄0.8,NaH₂PO₄0.9,葡萄糖25,Hepes20,pH7.4;HBS)洗涤两次,再装入100 μ l酌情包含拮抗剂的HBS。在存在拮抗剂的情况下孵育持续3至5分钟。然后,将板放到成像板读数器(imaging plate reader)中并记录荧光信号。在该测定中,本发明的化合物表现出约5至约9的pEC₅₀值。在该试验中部分和有效激动剂是优选的。

[0127] b)为了评估本发明的化合物对人神经元nAChR α 4 β 2的拮抗活性,用稳定表达人 α 4 β 2亚型的人上皮细胞系进行类似的功能测定(Michelmores等人,Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.(2002)366,235)。在该测定中,本发明优选的化合物对 α 7nAChR亚型表现出选择性。

[0128] c)为了评估本发明的化合物对“神经节亚型”(α 3 β 4)、肌肉型烟碱性受体(α 1 β 1 γ δ)和5-HT₃受体的拮抗活性,用稳定表达人神经节亚型的人上皮细胞系、内源性表达人肌肉型烟碱性受体的细胞系或内源性表达鼠5-HT₃受体的细胞系进行与上文a)项下所述相似的功能试验(Michelmores等人,Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.(2002)366,235)。尤其优选的是对 α 3 β 4nAChR、肌肉亚型的烟碱性受体以及5-HT₃受体几乎没有活性或没有活性的化合物。

[0129] 在S.Leonard等人,Schizophrenia Bulletin22,431-445(1996)所述的表现出感觉门控缺损的小鼠(DBA/2-小鼠)模型中,本发明的化合物在约10至约40 μ M的浓度下诱导显著的感觉门控。

[0130] 在啮齿类动物的注意力试验(Robbins,J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.(2001)13,326-35)、即5-选择系列反应时间试验(5-CSRTT)中,可以证明本发明的化合物增强注意力。在该试验中,大鼠必须观察一面有5个洞的墙壁。当在其中一个洞中出现闪光时,大鼠必须在5秒内做出将鼻子伸入正确洞中的反应以便获得饲养者在墙对面向其传递的作为奖励的食物小丸。

[0131] 在用小鼠和大鼠进行的社会认可(social recognition)试验(Ennaceur和Delacour,Behav.Brain Res.(1988)31,47-59)中,本发明的化合物也表现出学习/记忆力增强作用。

[0132] 因此,本发明的化合物可用于预防和治疗(包括减轻和预防)各种障碍,尤其是上述的那些。在文献中,例如在Wang等人,J.Biol.Chem.275,5626-5632(2000)中,证明了 α 7nAChR激动剂在神经变性中的有用性。

[0133] 对于上述障碍和其它障碍的治疗而言,本发明的化合物(活性成分)的适宜剂量当然将根据例如主体、施用方式和被治疗的病症的性质和严重程度以及所使用的具体的本发明的活性剂的相对效力而变化。例如,所需活性剂的量可以基于已知的体外和体内技术通过测定特定活性剂血浆浓度保持在疗效可接受的水平上多长时间来确定。一般而言,表明在约0.01至约30.0mg/kg p.o.的日剂量下可在动物中获得令人满意的结果。在人中,适用的日剂量为约0.7至约1400mg/天p.o.,例如约50至200mg(70kg的人),其可以方便地被每天施用一次或者以每天不超过4次的分剂量形式被施用或者以缓释形式被施用。因此,口服剂型适宜地包含约1.75或2.0至约700或1400mg本发明的化合物以及与之混合的适宜的可药

用的稀释剂或载体。

[0134] 药物组合物包含例如约0.1%至约99.9%、优选约20%至约60%一种或多种活性剂。

[0135] 包含本发明的化合物的组合物的实例包括例如固体分散体、水溶液(例如包含增溶剂的水溶液)、微乳和混悬液,例如0.1至1%、例如0.5%的式I化合物的盐或游离形式的式I化合物的固体分散体、水溶液、微乳和混悬液。可以用适宜的缓冲剂将组合物缓冲至例如3.5至9.5的pH,例如缓冲至pH4.5。

[0136] 本发明的化合物也可以在商业上用作研究化学品。

[0137] 对于本发明所述的用途而言,式I化合物和/或其可药用盐可以以单一活性剂的形式被施用或者可以与一种或多种其它式I的活性剂和/或其可药用盐或尤其是其它常用于治疗本文所述的障碍或其它障碍的活性剂组合施用,可以以任何常规方式施用,例如口服施用,例如以片剂、胶囊剂的形式口服施用,或者以鼻喷雾剂的形式施用,或者胃肠外施用,例如以注射溶液或混悬液的形式胃肠外施用。该类组合中所用的该类其它活性剂优选地选自苯并二氮杂~~䄂~~类、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、常规抗精神病药、非经典抗精神病药、丁螺旋酮、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁和普加巴林。

[0138] 适用于本发明的SSRI尤其选自氟西汀、氟伏沙明(fuvoxamine)、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和依他普仑。适用于本发明的SNRI尤其选自文拉法辛和度洛西汀。本文所用的术语“苯并二氮杂~~䄂~~类”包括但不限于氯硝西泮、地西泮和劳拉西泮。本文所用的术语“常规抗精神病药”包括但不限于氟哌啶醇、氟奋乃静、氨砒噻吨(thiotixene)和氟哌噻吨。本文所用的术语“非经典抗精神病药”涉及氯氮平(clozaril)、利哌利酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮和阿立哌唑。

[0139] 丁螺旋酮可以以游离形式或以盐形式被施用,例如可以以其盐酸盐形式被施用,例如可以以其市售形式、例如以商标BusparTM或BesparTM进行市售的形式被施用。其可以例如如US3,717,634中所述的那样进行制备和施用。氟西汀可以例如以其市售的盐酸盐形式、例如以商标ProzacTM进行市售的形式被施用。其可以例如如CA2002182中所述的那样进行制备和施用。帕罗西汀((3S,4R)-3-[(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶)可以例如以其市售形式、例如以商标PaxilTM进行市售的形式被施用。其可以例如如US3,912,743中所述的那样进行制备和施用。舍曲林可以例如以其市售形式、例如以商标ZoloftTM进行市售的形式被施用。其可以例如如US4,536,518中所述的那样进行制备和施用。氯硝西泮可以例如以其市售形式、例如以商标AntelepsinTM进行市售的形式被施用。地西泮可以例如以其市售形式、例如以商标Diazepam DesitinTM进行市售的形式被施用。劳拉西泮可以例如以其市售形式、例如以商标TavorTM进行市售的形式被施用。西酞普兰可以以游离形式或盐形式被施用,例如以盐酸盐形式被施用,例如可以以其市售形式、例如以商标CipramilTM进行市售的形式被施用。依他普仑可以例如以其市售形式、例如以商标CiprallexTM进行市售的形式被施用。其可以例如如AU623144中所述的那样进行制备和施用。文拉法辛可以例如以其市售形式、例如以商标TrevilorTM进行市售的形式被施用。度洛西汀可以例如以其市售形式、例如以商标CymbaltaTM进行市售的形式被施用。其可以例如如CA1302421中所述的那样进行制备和施用。卡马西平可以例如以其市售形式、例如以商标

Tegretal™或Tegretol™进行市售的形式被施用。奥卡西平可以例如以其市售形式、例如以商标Trileptal™进行市售的形式被施用。奥卡西平在文献中是众所周知的[参见例如Schuetz H.等人,Xenobiotica(GB),16(8),769-778(1986)]。加巴喷丁可以例如以其市售形式、例如以商标Neurontin™进行市售的形式被施用。氟哌啶醇可以例如以其市售形式、例如以商标Haloperidol STADA™进行市售的形式被施用。氟奋乃静可以例如以其市售的二盐酸盐形式、例如以商标Prolixin™进行市售的形式被施用。氨磺噻吨可以例如以其市售形式、例如以商标Navane™进行市售的形式被施用。其可以例如如US3,310,553中所述的那样进行制备。氟哌噻吨可以例如以其二盐酸盐形式被施用,例如可以以其市售形式、例如以商标Emergil™进行市售的形式被施用,或者可以以其癸酸盐形式被施用,例如可以以其市售形式、例如以商标Depixol™进行市售的形式被施用。其可以例如如BP925,538中所述的那样进行制备。氯氮平可以例如以其市售形式、例如以商标Leponex™进行市售的形式被施用。其可以例如如US3,539,573中所述的那样进行制备。利哌利酮可以例如以其市售形式、例如以商标Risperdal™进行市售的形式被施用。奥氮平可以例如以其市售形式、例如以商标Zyprexa™进行市售的形式被施用。喹硫平可以例如以其市售形式、例如以商标Seroquel™进行市售的形式被施用。齐拉西酮可以例如以其市售形式、例如以商标Geodon™进行市售的形式被施用。其可以例如如GB281,309中所述的那样进行制备。阿立哌唑可以例如以其市售形式、例如以商标Abilify™进行市售的形式被施用。其可以例如如US5,006,528中所述的那样进行制备。

[0140] 用代号、通用名或商品名确定的活性成分的结构可以得自现行版本的标准汇编“The Merck Index”或得自数据库,例如Patents International(例如IMS World Publications)。将其相应内容在此引入作为参考。本领域技术人员完全能够确定所述活性成分,并且根据这些参考资料也能够制造这些活性成分并在体外和体内标准试验模型中对其药理学适应症和性质进行试验。

[0141] 在组合的情况下,本发明的用于分开施用组合伴侣的药物组合物和/或用于以固定组合、即包含至少两种组合伴侣的单一盖仑组合物的形式施用的药物组合物可以用本身已知的方式进行制备,并且是适于肠内(例如口服或直肠)和胃肠外施用于包括人在内的哺乳动物的那些,其包含单独的或者与一种或多种可药用载体、尤其是适于肠内或胃肠外应用的可药用载体组合的治疗有效量的至少一种药理学活性组合伴侣。如果在本文中没有另外提及,当所用的组合伴侣作为单个药物以市售形式被应用时,它们的剂量和施用方式可以按照各市售药物的包装说明书上所提供的信息进行以便产生本文所述的有益作用。

[0142] 用于肠内或胃肠外施用的组合疗法的药物制剂是例如单位剂型,如糖衣片、片剂、胶囊剂或栓剂,或者还可以是安瓿剂。如果没有另外说明,这些制剂是以本身已知的方式制备的,例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冷冻干燥方法制备的。应当理解的是,每个剂型的各剂量中所包含的组合伴侣的单位含量本身不必须构成有效量,因为必需的有效量可以不用单个剂量来达到,其也可以通过施用两个或两个以上剂量单位来达到。

[0143] 特别地,各组合伴侣的治疗有效量可以被同时施用或者以任何顺序被相继施用,并且这些组分可以被分开施用(例如在固定或可变的时期后被相继施用)或者可以以固定组合的形式被施用。例如,本发明的治疗(包括减轻)障碍的方法可以包括以联合治疗有效量、优选以协同有效量、例如以相当于本文所述量的日剂量同时或者以任何顺序相继(i)施

用游离或可药用盐形式的组合伴侣(a)(本发明的化合物)和(ii)施用游离或可药用盐形式的组合伴侣(b)(例如不同的本发明的化合物或不同结构式的活性成分)。各个组合伴侣可以在治疗过程中的不同时间被分开施用或者以分割的或单个的组合形式被同时施用。此外,术语“施用”还包括使用可在体内转化成组合伴侣本身的组合伴侣的前体药物。因此,本发明应被理解为包括所有该类同时和/或交替治疗方案,并且术语“施用”应作相应解释。

[0144] 所用的组合伴侣的有效剂量可以例如根据所用的具体化合物或药物组合物、施用方式、所治疗的障碍和/或所治疗障碍的严重程度而变化。因此,剂量方案是根据多种因素来进行选择的,所述因素包括施用途径、患者的代谢以及患者的肾和肝功能。普通技能的医师、临床医师或兽医可以容易地确定和开具预防、减轻、抵消或阻止所述障碍所需的单个活性成分的有效量。达到位于产生功效但无毒性范围内的活性成分浓度的最佳精度需要以靶部位对活性成分的利用度的动力学为基础的方案。

[0145] 根据上文所述内容,本发明还提供了:

[0146] (1)式I化合物和/或其盐,其用于哺乳动物、尤其是人的诊断性或治疗性处理;尤其是用作 α -7受体激动剂,例如用于治疗(包括减轻)任何一种或多种障碍,尤其是上下文所述的任何一种或多种特定障碍。

[0147] (2)包含作为活性成分的式I化合物和/或其可药用盐以及可药用的稀释剂或载体的药物组合物。

[0148] (2')用于治疗或预防在其治疗中 α -7受体活化发挥作用或涉及 α -7受体活化和/或其中涉及 α -7受体活性的障碍、尤其是上下文所述的任何一种或多种障碍的药物组合物,其包含式I化合物和/或其可药用盐以及可药用的稀释剂或载体。

[0149] (3)在需要该类治疗的个体中治疗障碍、尤其是上文所述的任何一种或多种特定障碍的方法,其包括施用治疗有效量的式I化合物或其可药用盐。

[0150] (3')治疗或预防在其治疗中 α -7受体活化发挥作用或涉及 α -7受体活化和/或其中涉及 α -7受体活性的障碍的方法,其包括对需要其的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物和/或其可药用盐。

[0151] (4)式I化合物和/或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防在其治疗中 α -7受体活化发挥作用或涉及 α -7受体活化和/或其中涉及 α -7受体活性的疾病或病症,尤其是上文所述的一种或多种障碍。

[0152] (5)上文所定义的方法,其包括共同施用、例如同时或相继施用治疗有效量的式I的 α -7激动剂和/或其可药用盐和第二种药学活性化合物和/或其可药用盐,所述的第二种药学活性化合物和/或其盐尤其是用于治疗上下文所述的任何一种或多种障碍。

[0153] (6)一种组合,其包含治疗有效量的式I的 α -7激动剂和/或其可药用盐以及第二种药学活性化合物和/或其可药用盐,所述的第二种药学活性化合物尤其是用于治疗上文所述的任何一种或多种特定障碍。

[0154] (7)用上述方法获得的产品,其特征在于用(+)-反式-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-醇作为起始材料且Y表示嘧啶基或哒嗪基。

[0155] (7')用上述方法获得的产品,其特征在于用(-)-反式-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-醇作为起始材料且Y表示吡啶基。

具体实施方式

[0156] 以下实施例用于对本发明进行说明,但是并不限制本发明的范围。

[0157] 使用了下列缩写:

[0158]	AcOEt	乙酸乙酯
[0159]	aq.	含水
[0160]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0161]	DMF	二甲基甲酰胺
[0162]	EtOH	乙醇
[0163]	FC	快速色谱法
[0164]	HV	高真空
[0165]	MeOH	MeOH
[0166]	RP-HPLC	反相高效液相色谱法
[0167]	rt	室温
[0168]	rac.	外消旋物
[0169]	soln.	溶液

[0170] 温度的量度为摄氏度。除非另有说明,否则反应是在室温下进行的。用标准分析方法、例如微量分析和光谱学特性(例如MS、IR、NMR)来确定终产物、中间体和起始材料的结构。

[0171] 实施例1:外消旋-反式-3-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷的制备

[0172] 将外消旋-反式-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-醇(1.3mmol)在DMF(5ml)中的溶液用氢化钠(60%位于矿物油中;1.3mmol)进行处理。在rt下1小时后,加入3-氯-6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪(1.5mmol)在DMF(30ml)中的溶液,将反应混合物加热至50℃达16小时。冷却至rt后,将DMF溶液用10%NaCl溶液淬熄,用二氯甲烷(2×15ml)、然后用氯化钠溶液(20ml)萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干,将残余的油状物用硅胶柱色谱法进行纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃;95:5:0.1),得到无色固体形式的外消旋-反式-3-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷。MS(ES⁺):m/e=328.4(MH⁺)。

[0173] 实施例2

[0174] 用适宜的起始材料以类似的方式制备了下列化合物:

[0175] 外消旋-反式-2-甲基-3-(6-苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=296.4(MH⁺)

[0176] 实施例3

[0177] 用适宜的起始材料根据实施例1中所述的方法可以制备下列化合物:3a)(2S,3R)-3-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328.4(MH⁺)

[0178] 3b)(2R,3S)-3-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328.4(MH⁺)

- [0179] 3c)(2RS,3RS)-3-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328.4(MH⁺)
- [0180] 3d)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(6-苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=296.4(MH⁺)
- [0181] 3e)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(5-甲基-噻吩-2-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=316(MH⁺);m.p.148-150°C,
- [0182] 3f)(2S,3R)-2-甲基-3-[6-(5-甲基-噻吩-2-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0183] 3g)(2R,3S)-2-甲基-3-[6-(5-甲基-噻吩-2-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0184] 3h)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=334.4(MH⁺)
- [0185] 3i)(+)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=334.4(MH⁺),[α]_D(25)=+210(c=1,MeOH)
- [0186] 3j)(-)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=334.4(MH⁺),[α]_D(25)=-150(c=1,MeOH)
- [0187] 3k)(2SR,3RS)-3-[6-(1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=335(MH⁺),m.p.210-213°C,手性色谱法:[色谱柱:Chiralpak AD,250-4.6mm,10μm;洗脱剂:己烷/EtOH60:40+0.1%TFA;流速:1.0ml/min.;检测器:UV254nm],色谱峰1:5.533min.,色谱峰2:9.258min
- [0188] 3l)(2S,3R)-3-[6-(1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0189] 3m)(2R,3S)-3-[6-(1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0190] 3n)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=335(MH⁺),m.p.:219-222°C
- [0191] 3o)(2S,3R)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=335(MH⁺)
- [0192] 3p)(2R,3S)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0193] 3q)(2SR,3RS)-3-[6-(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=363(MH⁺)
- [0194] 3r)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=335.4(MH⁺)
- [0195] 3s)(2SR,3RS)-3-[6-(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=346(MH⁺)
- [0196] 3t)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(6-对-甲苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=310(MH⁺)
- [0197] 3u)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(6-间-甲苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]

辛烷,MS(ES⁺):m/e=310(MH⁺)

[0198] 3v)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(6-对-甲苯基-吡啶-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]

辛烷,MS(ES⁺):m/e=309(MH⁺)

[0199] 3w)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(3-硝基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=341(MH⁺)

[0200] 3x)(2SR,3RS)-N-{3-[6-(2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基氧基)-哒嗪-3-基]-苯基}乙酰胺,MS(ES⁺):m/e=353(MH⁺)

[0201] 3y)(2SR,3RS)-3-[6-(5-乙基-2-氟-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=342(MH⁺)

[0202] 3z)(2SR,3RS)-3-(6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-哒嗪-3-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=340(MH⁺)

[0203] 3aa)(2SR,3RS)-3-[6-(3-甲氧基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=326(MH⁺)

[0204] 3ab)(2SR,3RS)-3-[6-(2-氯-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=344(MH⁺)

[0205] 3ac)(2SR,3RS)-N-{4-[6-(2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基氧基)-哒嗪-3-基]-苯基}乙酰胺,MS(ES⁺):m/e=353(MH⁺)

[0206] 3ad)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=349(MH⁺)

[0207] 3ae)(2SR,3RS)-3-[6-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=358(MH⁺)

[0208] 3af)(2SR,3RS)-3-[5-(3,5-二甲基-苯基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=323.2(MH⁺)

[0209] 3ag)(2SR,3RS)-3-[5-(3,4-二氟-苯基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=331.1(MH⁺)

[0210] 3ah)(2SR,3RS)-3-[6-(3,4-二甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=324(MH⁺)

[0211] 3ai)(2SR,3RS)-3-[6-(2-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328.4(MH⁺)

[0212] 3aj)(2SR,3RS)-3-[6-(4-氟-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=314(MH⁺)

[0213] 3ak)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(3-三氟甲氧基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=380(MH⁺)

[0214] 2a1)(2SR,3RS)-3-[6-(4-乙基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=324(MH⁺)

[0215] 3am)(2SR,3RS)-3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=356(MH⁺)

[0216] 3an)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(5-苯基-吡啶-2-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=295.5(MH⁺)

- [0217] 3ao)(2SR,3RS)-3-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328(MH⁺)
- [0218] 3ap)(2SR,3RS)-(2RS,3RS)-2-甲基-3-(6-对-甲苯基-吡啶-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=309(MH⁺)
- [0219] 3aq)(2SR,3RS)-3-[6-(2,5-二甲氧基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=356(MH⁺)
- [0220] 3ar)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=302(MH⁺)
- [0221] 3as)(2SR,3RS)-3-[6-(3-氯-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=330(MH⁺)
- [0222] 3at)(2SR,3RS)-3-[5-(2-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328(MH⁺)
- [0223] 3au)(2RS,3RS)-3-[6-(4-乙基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=324(MH⁺)
- [0224] 3av)(2RS,3RS)-3-[6-(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=346(MH⁺)
- [0225] 3aw)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(3-三氟甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=364(MH⁺)
- [0226] 3ax)(2RS,3RS)-2-甲基-3-(6-对-甲苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=310(MH⁺)
- [0227] 3ay)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(5-间-甲苯基-吡啶-2-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=309.1(MH⁺)
- [0228] 3az)(2SR,3RS)-3-(5-呋喃-3-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=285.1(MH⁺)
- [0229] 3ba)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=339.1(MH⁺)
- [0230] 3bb)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(5-对-甲苯基-吡啶-2-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=309.2(MH⁺)
- [0231] 3bc)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡啶-6-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=334.2(MH⁺)
- [0232] 3bd)(2SR,3RS)-3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=327(MH⁺)
- [0233] 3be)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=367.4(MH⁺)
- [0234] 3bg)(2SR,3RS)-3-[6-(3,4-二氯-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=364(MH⁺)
- [0235] 3bh)(2SR,3RS)-3-[5-(2-氟-苯基)-嘧啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=314(MH⁺)
- [0236] 3bi)(2RS,3RS)-2-甲基-3-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基氧基)-1-氮杂-二环

[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=302(MH⁺)

[0237] 3bj)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=348.2(MH⁺)

[0238] 3bk)(2SR,3RS)-3-[5-(2-氟-苯基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=313.1(MH⁺)

[0239] 3bl)(2SR,3RS)-3-[6-(3-氯-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=330(MH⁺)

[0240] 3bm)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(5-苯基-吡啶-2-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=296(MH⁺)

[0241] 3bn)(2SR,3RS)-2-甲基-3-(5-对-甲苯基-吡啶-2-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=310(MH⁺)

[0242] 3bo)(2RS,3RS)-3-[6-(5-乙基-2-氟-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=342(MH⁺)

[0243] 3bp)(2RS,3RS)-3-[6-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=358(MH⁺)

[0244] 3bq)(2SR,3RS)-3-[5-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=362.1(MH⁺)

[0245] 3br)(2RS,3RS)-3-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=328(MH⁺)

[0246] 3bs)(2SR,3RS)-3-[6-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=346(MH⁺)

[0247] 3bt)(2SR,3RS)-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=325.2(MH⁺)

[0248] 3bu)(2SR,3RS)-3-[5-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=375.4(MH⁺)

[0249] 3bv)(2RS,3RS)-3-[6-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=364(MH⁺)

[0250] 3bw)(2SR,3RS)-3-(5-联苯-4-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=371.1(MH⁺)

[0251] 3bx)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=364(MH⁺)

[0252] 3by)(2SR,3RS)-3-[5-(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=345.2(MH⁺)

[0253] 3bz)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基乙炔基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=363.9(MH⁺)

[0254] 3ca)(2SR,3RS)-5-[6-(2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基氧基)-吡啶-3-基]-喹啉,MS(ES⁺):m/e=346.4(MH⁺)

[0255] 3cb)(2RS,3RS)-3-[6-(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=346(MH⁺)

- [0256] 3cc)(2SR,3RS)-3-[5-(2-氟-4-甲基-苯基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=327.3(MH⁺)
- [0257] 3cd)(2RS,3RS)-2-甲基-3-(6-苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=296.4(MH⁺)
- [0258] 3ce)(2RS,3RS)-3-[6-(3,4-二甲基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=324(MH⁺)
- [0259] 3cf)(2RS,3RS)-2-甲基-3-(6-间-甲苯基-哒嗪-3-基氧基)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=310(MH⁺)
- [0260] 3cg)(2SR,3RS)-3-[6-(4-甲烷磺酰基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=374(MH⁺)
- [0261] 3ch)(2SR,3RS)-3-[6-(2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基氧基)-吡啶-3-基乙炔基]-喹啉,MS(ES⁺):m/e=370.0(MH⁺)
- [0262] 3ci)(2SR,3RS)-(2RS,3RS)-2-甲基-3-[6-(3-三氟甲氧基-苯基)-哒嗪-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=380(MH⁺)
- [0263] 3cj)(2SR,3RS)-3-[5-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷,MS(ES⁺):m/e=337.1(MH⁺)
- [0264] 3ck)(2SR,3RS)-3-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷MS(ES⁺):m/e=345.1(MH⁺)
- [0265] 3cl)(2SR,3RS)-3-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0266] 3cm)(2SR,3RS)-3-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0267] 3cn)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[b]噻吩-2-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷辛烷
- [0268] 3co)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[b]噻吩-3-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0269] 3cp)(2SR,3RS)-3-(5-二苯并噻吩-4-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0270] 3cq)(2SR,3RS)-3-(5-二苯并呋喃-4-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0271] 3cr)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[5-(1-苯基-1H-吡咯-5-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0272] 3cs)(2SR,3RS)-3-{5-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-5-基]-吡啶-2-基氧基}-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0273] 3ct)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡咯-7-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0274] 3cu)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡咯-4-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0275] 3cv)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡咯-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷
- [0276] 3cw)(2SR,3RS)-3-[5-(1-苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-

氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0277] 3cx)(2SR,3RS)-3-[5-(1-苯磺酰基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0278] 3cy)(2SR,3RS)-3-[5-(1H-吡啶-2-基)-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0279] 3cz)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[b]噻吩-4-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0280] 3da)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[b]噻吩-7-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0281] 3db)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[b]噻吩-6-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0282] 3dc)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[b]噻吩-5-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0283] 3dd)(2SR,3RS)-3-(5-苯并呋喃-5-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0284] 3de)(2SR,3RS)-3-(5-苯并呋喃-6-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0285] 3df)(2SR,3RS)-3-(5-苯并呋喃-7-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0286] 3dg)(2SR,3RS)-3-(5-苯并呋喃-4-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0287] 3dh)(2SR,3RS)-3-(5-苯并呋喃-2-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0288] 3di)(2SR,3RS)-3-(5-苯并呋喃-2-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0289] 3dj)(2SR,3RS)-3-(5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-吡啶-2-基氧基)-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0290] 3dk)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[5-(5-甲基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0291] 3dl)(2SR,3RS)-3-[6-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0292] 3dm)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0293] 3dn)(2SR,3RS)-3-[6-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基氧基]-2-甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0294] 3do)(2SR,3RS)-2-甲基-3-[5-(5-甲基-噻吩-2-基)-噻啶-2-基氧基]-1-氮杂-二环[2.2.2]辛烷

[0295] 实施例4:软胶囊

[0296] 如下制备5000粒软明胶胶囊,每粒胶囊包含0.5g前面实施例中所述的式I化合物

之一作为活性成分：

[0297] 组成

[0298] 活性成分 250g

[0299] Lauroglycol 2升

[0300] 制备方法：将粉碎的活性成分混悬于 **Lauroglykol®** (丙二醇月桂酸酯，Gattefossé S.A., Saint Priest, 法国) 中，在湿粉碎机中进行研磨，得到约1至3 μ m的粒度。然后，用胶囊灌装机将0.419g份的该混合物引入到软明胶胶囊中。