



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98805415.9

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205210C

[22] 申请日 1998.5.29 [21] 申请号 98805415.9
 [30] 优先权
 [32] 1997.5.30 [33] DK [31] 0628/1997
 [86] 国际申请 PCT/DK1998/000224 1998.5.29
 [87] 国际公布 WO1998/054182 英 1998.12.3
 [85] 进入国家阶段日期 1999.11.24
 [71] 专利权人 神经研究公司
 地址 丹麦巴斯鲁普
 [72] 发明人 D·彼得斯 G·M·奥尔森
 S·F·尼尔森 E·φ·尼尔森
 审查员 陈 真

[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 唐伟杰

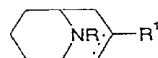
权利要求书 4 页 说明书 29 页

[54] 发明名称 作为尼古丁 ACh 受体上胆碱能配体的 9-氮杂双环(3.3.1)壬-2-烯衍生物

[57] 摘要

本发明公开了式(1)化合物, 其所有对映体或混合物, 或其可药用盐; 其中 --- 是单键或双键; R 是氢, 烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基或芳烷基; 及 R¹是结构式(a), 其中 R²是氢, 烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 氨基; 可以被一个或多个下列取代基取代的芳基: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 硫代烷氧基, 硫代环烷氧基, 亚甲基二氧基, 芳氧基, 卤素, CF₃, OCF₃, CN, 氨基, 氨基酰基, 硝基, 芳基或 5-或 6-员单环杂芳基; 可以被一个或多个下列取代基取代的 5-或 6-员单环杂芳基: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 硫代烷氧基, 硫代环烷氧基, 亚甲基二氧基, 芳氧基, 卤素, CF₃, OCF₃,

CN, 氨基, 硝基, 芳基或 5-或 6-员单环杂芳基; 或由一个 5-或 6-员单环杂芳基耦合一个苯环或耦合另一个 5-或 6-员单环杂芳基构成的双环杂芳基, 它可以被一个或多个下列取代基取代: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 硫代烷氧基, 硫代环烷氧基, 亚甲基二氧基, 芳氧基, 卤素, CF₃, OCF₃, CN, 氨基, 硝基, 芳基或 5-或 6-员单环杂芳基。 本发明化合物被用作尼古丁 ACh 受体配体。

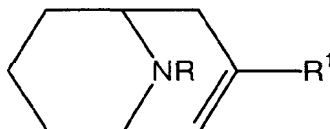


(1)



(a)

1. 式(I)的 9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物,

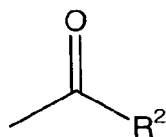


(I)

其所有对映体或其对映体的混合物, 或其可药用盐;

其中

R 是氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₇ 环烷基, C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₆ 烷基, 或苯基; 及 R¹ 是



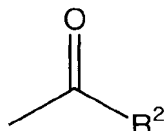
其中 R² 是氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₇ 环烷基, C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₆ 烷基, 或氨基;

或

萘基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基或喹啉基, 其可以被一个或多个下列取代基取代: C₁₋₆ 烷基, C₃₋₇ 环烷基, C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 苯氧基, 卤素, CF₃, OCF₃, CN, 氨基, 硝基和苯基。

2. 权利要求 1 的 9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物, 其中 R 是氢, 或 C₁₋₆ 烷基; 及

R¹ 是



其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基；

或

可以被一个或多个下列取代基取代的萘基，吡啶基，嘧啶基，吡咯基，呋喃基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噻唑基或喹啉基： C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，卤素，和苯基。

3. 权利要求1的9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物，其中 R 是氢，甲基，或乙基；及

R^1 是3-吡啶基，5-甲氧基-3-吡啶基，5-苯基-3-吡啶基，2-苯并呋喃基，2-苯并噻吩基，5-嘧啶基，6-甲氧基-2-吡啶基，5-(4-苯氧基苯基)-3-吡啶基，6-甲氧基-3-吡啶基，3-喹啉基，5-喹啉基，6-氯-3-吡啶基，3-呋喃基，2-萘基，1-甲基-吡咯基，2-苯并噻唑基，或3-乙酰基。

4. 权利要求1的9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物，其是：

- (±)-9-甲基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-[3-(5-甲氧基)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-9-甲基-3-[3-(5-苯基)-吡啶基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(2-苯并呋喃基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-9-苄基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-9-乙基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(2-苯并噻吩基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(2-苯并噻唑基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-9-甲基-3-(5-嘧啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-[2-(6-甲氧基)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-[3-(6-甲氧基)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(3-喹啉基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(5-喹啉基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-[3-(6-氯)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(3-呋喃基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-3-(2-萘基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
- (±)-9-H-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，

(±)-3-[2-(1-甲基-吡咯基)]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
 (±)-3-乙酰基-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
 (±)-9-H-3-[3-(5-甲氧基)-吡啶基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，或
 (±)-3-(2-苯并呋喃基)-9-H-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯，
 或其可药用加成盐。

5. 药物组合物，含有治疗有效量的权利要求 1-4 之一的 9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物或其可药用加成盐，以及至少一种可药用载体或稀释剂。

6. 权利要求 1-4 之一的 9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物在制备治疗包括人的活体动物对尼古丁 ACh 受体调节剂的活性有响应的疾病的药物中的用途。

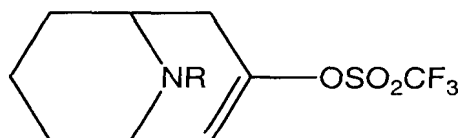
7. 权利要求 6 的用途，其中所要治疗的疾病是疼痛，中枢神经系统疾病，平滑肌收缩引起的疾病，神经变性，炎症，滥用化学物质或停止摄入化学物质而引起的戒除病症。

8. 权利要求 7 的用途，其中所要治疗的疾病是中枢神经系统疾病，所述疾病是阿尔茨海默病，帕金森病，记忆力衰退或注意力不足机能亢进紊乱。

9. 权利要求 7 的用途，其中所要治疗的疾病是指滥用化学物质或停止摄入化学物质而引起的戒除病症，所说滥用化学物质包括吸烟或滥用其它含尼古丁产品，而戒除病症由停止使用含尼古丁产品引起。

10. 制备权利要求 1 的 9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯衍生物的方法，该方法包括

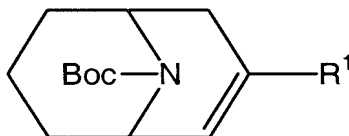
a) 下式化合物



其中 R 定义如权利要求 1，

与式 R^1-X 化合物反应，其中 R^1 定义如权利要求 1， X 是卤素，硼酸或三烷基甲锡烷基；或

b) 还原下式化合物，



其中 R^1 定义如权利要求 1。

作为尼古丁 ACh 受体上胆碱能配体的
9-氮杂双环(3.3.1)壬-2-烯衍生物

本发明涉及新的 9-氮杂双环(3.3.1)壬-2-烯和壬烷衍生物，它们是尼古丁 ACh 受体的胆碱能配体。本发明化合物被用于治疗与中枢神经系统的胆碱能系统有关的症状或紊乱或疾病，疼痛，炎症，平滑肌收缩引起的疾病以及作为终止化学物质滥用的辅助药物。

内源胆碱能神经递质乙酰基胆碱通过两种胆碱能受体发挥其生物效能：毒蕈碱 ACh 受体和尼古丁 ACh 受体。因为，众所周知，在负责记忆和认识的大脑中毒蕈碱 ACh 受体在数量上比尼古丁 ACh 受体占优，因此，目的在于开发治疗记忆相关疾病的药物的大量研究都集中在合成毒蕈碱 ACh 受体调节剂方面。但是，最近，人们的兴趣已经向开发尼古丁 ACh 受体调节剂转移。有些疾病与胆碱能系统退化有关，即由于直接与酒精中毒有关的大脑有机损伤疾病造成的阿尔茨海默型老年性痴呆，脉管性痴呆和识别损伤。的确，一些 CNS 病可以归咎于缺乏胆碱能，缺乏多巴胺能，缺乏肾上腺素能或缺乏 5-羟色胺能。阿尔茨海默病的特征是胆碱能神经元，即释放乙酰基胆碱的神经元的严重消耗引起记忆和识别功能的深度损失。随着阿尔茨海默病的发展还可以观察到尼古丁 ACh 受体数量的减少。人们认为，随着阿尔茨海默病的发展皮质中的神经元将逐渐死亡，之所以这样是因为缺少尼古丁 ACh 受体的刺激。可以预测，用尼古丁 ACh 受体调节剂治疗阿尔茨海默病不仅可以改善患者的记忆，而且可以维持神经元的存活。吸烟实际上似乎就是要防止人们的神经退化，而化合物对这些受体的行为说明它们非常可能具有普遍的神保护功效。

但是，胆碱能系统的退化不仅使人们患阿尔茨海默病，而且在健康的成年人和鼠身上都发现了胆碱能系统退化。因此，人们认为，成年动物和人的记忆障碍与胆碱能系统有关并且负部分责任。因此，可

以尼古丁受体调节剂治疗可用于阿尔茨海默病，记忆力丧失，记忆机能障碍，AIDS - 痴呆，老年性痴呆或神经退化病。

帕金森病显然也涉及多巴胺能神经元的退化。已经观察到该病的一个症状是与多巴胺能神经元有关的尼古丁受体损失，并且可能会干扰多巴胺的释放过程。由于使用容许剂量的尼古丁可以增加存在受体的数量，因此，使用尼古丁受体调节剂可以改善帕金森病的症状。其它归咎于多巴胺能系统缺陷的症状或紊乱或疾病有药瘾，抑郁，肥胖和嗜睡发作。

图雷特 (Gill de la Tourettes) 综合征是属于神经学和行为症状范围的神经精神病学疾病。人们认为，尽管其病理学还是未知的，但肯定与神经递质的机能障碍有关，而且，人们以为，尼古丁有益于治疗图雷特综合征 (Devor 等人, 《柳叶刀 (*The Lancet*)》，第 8670 卷, 第 1046 页, 1989)。

精神分裂症是严重的精神病。神经安定 (neuroleptic) 化合物已经被用于治疗这种疾病。人们认为，这些化合物的功效来自于它们对多巴胺能系统产生相互作用。所以，有人认为，尼古丁可以有效地治疗精神分裂症 (Merriam 等人, 《精神病学年报 (*Psychiatr. annals.*)》，第 23 卷, 第 171 - 178 页, 1993 和 Adler 等人, 《生物精神病学 (*Biol. Psychiatry*)》，第 32 卷, 第 607 - 616 页, 1992)。

已有报道，尼古丁对几个系统中神经递质的释放有作用。据报道，使用尼古丁后通过神经元释放乙酰基胆碱和多巴胺 (《神经化学杂志 (*J. Neurochem.*)》，第 43 卷, 第 1593 - 1598 页, 1984)；释放去甲肾上腺素 (Hall 等人, 《生物化学药理学 (*Biochem. Pharmacol.*)》，第 21 卷, 第 1829 - 1838 页, 1972)；释放 5-羟色胺 (Hery 等人, (*Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*), 第 296 卷, 第 91 - 97 页, 1977)；及释放谷氨酸盐 (Toth 等人, 《神经化学研究 (*Neurochem. Res.*)》，第 17 卷, 第 265 - 271 页, 1992)。

5-羟色胺和 5-羟色胺能系统机能障碍被认为涉及以下疾病或症状或紊乱：焦虑，抑郁，饮食紊乱，强迫性强制力紊乱 (obsessive

compulsive disorder), 恐慌性紊乱, 滥用化学物质, 酒精中毒, 疼痛, 记忆力减退和焦虑, 假性痴呆, 甘塞综合征, 偏头痛, 食欲过盛, 肥胖, 经前期综合征或迟黄体期综合征, 滥用烟草, 创伤后综合征, 社会恐怖症, 慢性疲劳综合征, 早泄, 阳痿, 神经性食欲缺乏, 睡眠紊乱, 孤独癖, 缄默癖或拔毛发癖。

尼古丁可以改善注意力, 进而提高完成任务的能力。因此, 显示有尼古丁受体调节性质的化合物将可能被用于治疗学习兴趣不足, 认识能力不足, 注意力不足, 注意力不足机能亢进紊乱和难语症。

使用烟草, 尤其是吸烟, 被认为会严重影响健康。但是, 停止吸烟引起的戒断症使人很难改变这一习惯。戒断症包括愤怒, 焦虑, 注意力难以集中, 不安静, 心率下降, 以及食欲增加和体重增加。尼古丁本身可以减轻尼古丁病症。

戒掉上瘾物质, 即鸦片剂, 苯并二吡啶因, 乙醇, 烟草或尼古丁, 通常都要经历焦虑和挫折这样的创伤性过程。已经发现, 尼古丁对缓解愤怒, 兴奋, 挫折和不引起普遍反应压抑的紧张感, 瞌睡或镇静有效, 而且, 与尼古丁具有相同特性的化合物可能也有相同的作用。

缓解微痛正常情况下是用 NSAID (非类固醇抗炎药), 而鸦片剂是用来缓解剧痛的。鸦片剂有一些众所周知的副作用, 包括药物依赖性和滥用的潜在危险, 以及对呼吸系统和胃肠道系统的压抑作用。因此, 人们强烈需要没有这些副作用并可缓解微微、中度和剧烈的急性、慢性或复发性疼痛, 以及偏头痛, 术后痛和幻肢疼痛的止痛化合物。

epibatidine, 一种从毒蛙皮肤中分离出来的化合物, 是非常有潜力的止痛药, 其效能约是吗啡的 500 倍。其止痛作用不受纳洛酮影响, 纳洛酮用来指示对鸦片受体的可忽略的亲合力。epibatidine 是一种尼古丁胆碱能受体激动剂, 因此, 它非常可能具有受体调节特性, 而且还表现出很强的止痛反应。本发明已证明该化合物可用于调节平滑肌收缩, 因此, 可用于治疗或预防由平滑肌收缩引起的症状或紊乱或疾病, 如惊厥病, 心绞痛, 早产, 惊厥, 腹泻, 哮喘, 癫痫, 迟发性运动障碍, 运动机能亢进。

另外，人们都知道，尼古丁对食欲有影响，因此预计它可以成为尼古丁 ACh 受体的调节剂，被用作治疗肥胖和饮食紊乱的食欲抑制剂。

胆碱能受体在肌肉和器官的功能方面以及通常在中枢神经系统中起着重要作用。胆碱能受体与其它神经递质，如多巴胺，5-羟色胺和去甲肾上腺素，的受体功能之间也有复杂的相互作用。

因此，胆碱受体调节化合物可能对预防或治疗以下症状或紊乱或疾病是有效的：炎症，发炎性皮肤病，Chron 氏病，肠炎，溃疡性结肠炎，腹泻，神经变性，末梢神经病，肌萎缩性脊髓侧索硬化，感受伤害，内分泌紊乱，甲状腺中毒，嗜铬细胞瘤，高血压，心律不齐，狂躁，狂躁性抑郁，亨廷顿病，jetlag。

本发明化合物是尼古丁受体调节剂，并且具有表现尼古丁药理学性能的能力，而且没有与尼古丁本身有关的副作用。此外，还指望本化合物具有提高神经递质分泌和抑制由于神经递质的低活性而引起的病症的能力。

本发明的一个目的是提供新的 9-氮杂双环(3.3.1)壬-2-烯和壬烷衍生物，这些化合物可用于治疗以胆碱能功能降低或对尼古丁 ACh 受体调节剂活性的反应降低为特征的疾病和紊乱。

本发明另一目的是提供含有这些化合物的新药物组合物，以及它们的制备方法和治疗疾病的方法。

自此，本发明其它目的对于本领域技术人员来说就变得显而易见了。

本文所说“治疗(treating)”包括治疗，预防或减轻方法，“病”包括疾病或紊乱或病症。

本文所说“调节剂”包括激动剂，部分激动剂，拮抗剂和变构调节剂。

本文所说例举的中枢神经系统紊乱包括神经变性紊乱，认识或记忆能力衰退，阿尔茨海默病，帕金森病，亨廷顿病，肌萎缩性脊髓侧索硬化，图雷特综合征，注意力不足机能亢进紊乱，焦虑，抑郁，狂

躁，狂躁性抑郁，精神分裂症，强迫性强制力紊乱，饮食紊乱，如神经性食欲缺乏，食欲过盛和肥胖，发作性睡眠，感受伤害，记忆力丧失，记忆力衰退，AIDS-痴呆，老年性痴呆，末梢神经病，学习兴趣不足，认识能力不足，注意力不足，孤独癖，难语症，迟发性运动障碍，运动机能亢进，癫痫，食欲过盛，创伤后综合征，社会恐怖症，慢性疲劳综合征，睡眠紊乱，假性痴呆，甘塞综合征，经前期综合征，迟黄体期综合征，早泄，阳痿，缄默癖和拔毛发癖。

本文所说炎症包括，例如，发炎性皮肤病，如痤疮和酒糟鼻，Chronic病，肠炎，溃疡性结膜炎，腹泻。

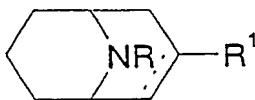
与平滑肌收缩有关的疾病包括，例如，惊厥病，心绞痛，早产，惊厥，腹泻，哮喘，癫痫，迟发性运动障碍，运动机能亢进。

本文所说疼痛包括，例如，急性、慢性或复发性疼痛，术后痛，偏头痛或幻肢疼痛。

滥用化学物质包括吸烟，以及滥用其它含尼古丁的产品，滥用类鸦片，如海洛因，可卡因和吗啡，滥用苯并二吡啶因或酒精。本文所说“治疗”包括治疗，预防或减轻戒除和节制引起的病症，以及使患者自愿减少上瘾物质的摄入量的处置。

尤其是本发明包含下列内容，单独的或组合形式：

- 式(1)化合物，



1

其所有对映体或混合物，或其可药用盐；

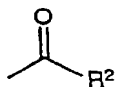
其中

——是单键或双键；

R 是氢，烷基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，芳基或芳烷基；

及

R¹ 是



其中 R^2 是氢, 烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 氨基;
或

可以被一个或多个下列取代基取代的芳基: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 硫代烷氧基, 硫代环烷氧基, 亚甲基二氧基, 芳氧基, 卤素, CF_3 , OCF_3 , CN , 氨基, 氨基酰基, 硝基, 芳基或 5- 或 6- 员单环杂芳基; 或

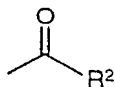
可以被一个或多个下列取代基取代的 5- 或 6- 员单环杂芳基: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 硫代烷氧基, 硫代环烷氧基, 亚甲基二氧基, 芳氧基, 卤素, CF_3 , OCF_3 , CN , 氨基, 硝基, 芳基或 5- 或 6- 员单环杂芳基; 或

由一个 5- 或 6- 员单环杂芳基稠合一个苯环或稠合另一个 5- 或 6- 员单环杂芳基构成的双环杂芳基, 它可以被一个或多个下列取代基取代: 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷氧基, 硫代烷氧基, 硫代环烷氧基, 亚甲基二氧基, 芳氧基, 卤素, CF_3 , OCF_3 , CN , 氨基, 硝基, 芳基或 5- 或 6- 员单环杂芳基。

本发明的优选实例是这样的式 (1) 化合物, 其中

R 是氢, 烷基或芳烷基; 及

R^1 是



其中 R^2 是烷基;

或

可以被一个或多个下列取代基取代的芳基: 亚甲基二氧基, 硝基, 氨基, 氨基酰基或 5- 或 6- 员单环杂芳基; 或

可以被一个或多个下列取代基取代的 5- 或 6- 员单环杂芳基: 烷

基, 烷氧基, 卤素, 可以被芳氧基取代的芳基; 或由一个 5- 或 6- 员单环杂芳基稠合一个苯环或稠合另一个 5- 或 6- 员单环杂芳基构成的双环杂芳基。

本发明特别优选的实例是这样的式 (1) 化合物, 其中 R 是氢, 甲基, 乙基或苄基; 及 R¹ 是 3-吡啶基, 5-甲氧基-3-吡啶基, 5-苯基-3-吡啶基, 2-苯并呋喃基, 2-苯并噻吩基, 5-噻啶基, 6-甲氧基-2-吡啶基, 5-(4-苯氧基苯基)-3-吡啶基, 6-甲氧基-3-吡啶基, 3-喹啉基, 5-喹啉基, 6-氯-3-吡啶基, 3-氨基苯基, 3-乙酰氨基苯基, 1-吡咯烷基-3-苯基, 3-呋喃基, 3-硝基苯基, 3,4-亚甲基二氧基苯基, 2-萘基, 1-甲基-吡咯基, 2-苯并噻唑基, 3-乙酰基。

本发明更具体的实例是这样的上述化合物:

(±)-9-甲基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-3-[3-(5-甲氧基)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-9-甲基-3-[3-(5-苯基)-吡啶基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-3-(2-苯并呋喃基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-9-苄基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-9-乙基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-3-(2-苯并噻吩基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-3-(2-苯并噻唑基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

外-9-甲基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-9-甲基-3-(5-噻啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

(±)-3-[2-(6-甲氧基)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,

- (±) - 3 - [5 - (4 - 苯氧基苯基) - 3 - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - [3 - (6 - 甲氧基) - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - (3 - 喹啉基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - (5 - 喹啉基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - [3 - (6 - 氯) - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - (3 - 氨基苯基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - (3 - 乙酰氨基苯基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - [3 - (1 - 吡咯烷基) - 苯基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - (3 - 咪喃基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 9 - 甲基 - 3 - (3 - 硝基苯基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 9 - 甲基 - 3 - (3,4 - 亚甲基二氧基苯基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - (2 - 萘基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 9 - H - 3 - (3 - 吡啶基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - [2 - (1 - 甲基 - 吡咯基)] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 3 - 乙酰基 - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- (±) - 9 - H - 3 - [3 - (5 - 甲氧基) - 吡啶基] - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯, 或
- (±) - 3 - (2 - 苯并咪喃基) - 9 - H - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯,
- 及其可药用加成盐。

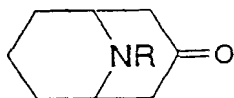
- 药物组合物，含有治疗有效量的上述化合物或其可药用加成盐，以及至少一种可药用载体或稀释剂。
- 上述化合物在制备治疗活体动物（包括人）疾病的药物方面的用途，所说疾病对尼古丁 ACh 受体调节剂的活性有响应。

上述化合物的用途，其中所要治疗的疾病包括疼痛，中枢神经系统疾病，平滑肌收缩引起的疾病，神经变性，炎症，滥用化学物质或停止摄入化学物质而引起的戒除病症。

上述用途，其中所说中枢神经系统疾病包括阿尔茨海默病，帕金森病，记忆力衰退或注意力不足机能亢进紊乱。

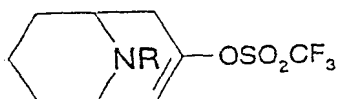
上述用途，其中所要治疗的疾病是指滥用化学物质或停止摄入化学物质而引起的戒除病症，所说滥用化学物质包括吸烟或滥用其它含尼古丁产品，而戒除病症由停止使用含尼古丁产品引起。

- 制备上述化合物的方法，包括
- a) 下式化合物



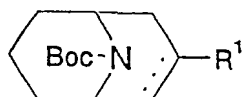
其中 R 定义如上，
与式 R^1-Li 化合物反应，其中 R^1 定义如上，
然后将所得化合物脱水；

- b) 下式化合物



其中 R 定义如上，
与式 R^1-X 化合物反应，其中 R^1 定义如上，X 是卤素，硼酸或三烷基甲锡烷基；或

- c) 还原下式化合物，



其中 R¹ 定义如上。

- 治疗活体动物（包括人）疾病的方法，所说疾病对尼古丁 ACh 受体调节剂的活性有响应，包括给需要治疗的活体动物（包括人）施用治疗有效量的上述化合物。

上述方法，其中所要治疗的疾病包括疼痛，中枢神经系统疾病，神经变性，炎症，滥用化学物质或停止摄入化学物质而引起的戒除病症。

上述方法，其中所要治疗的疾病是指滥用化学物质或停止摄入化学物质而引起的戒除病症，所说滥用化学物质包括吸烟或滥用其它含尼古丁产品，而戒除病症由停止使用含尼古丁产品引起。

上述方法，其中所要治疗的中枢神经系统疾病包括阿尔茨海默病，帕金森病，记忆力衰退或注意力不足机能亢进紊乱。

可药用加成盐的实例包括无机和有机酸加成盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硝酸盐，过氯酸盐，硫酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，酒石酸盐，马来酸盐，富马酸盐，扁桃酸盐，苯甲酸盐，抗坏血酸盐，肉桂酸盐，苯磺酸盐，甲磺酸盐，硬脂酸盐，琥珀酸盐，谷氨酸盐，乙醇酸盐，甲苯-对-磺酸盐，甲酸盐，丙二酸盐，萘-2-磺酸盐，水杨酸盐和乙酸盐。这些盐可以用本领域已知方法制成。

其它酸如草酸，尽管不是可药用形式，也可以用来制备获得本发明化合物的中间体盐，以及它们的可药用加成盐。

卤素是氟，氯，溴或碘。

烷基指有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，包括，但不限于，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基和己基。优选甲基，乙基，丙基和异丙基。

环烷基指有 3-7 个碳原子的环形烷基，包括，但不限于，环丙基，环丁基，环戊基和环己基。

烯基指由 2-6 个碳原子形成的基团，至少包含一个双键，例如，

但不限于，乙烯基，1,2-或2,3-丙烯基，1,2-，2,3-或3,4-丁烯基。

炔基指由2-6个碳原子形成的基团，至少包含一个三键，例如，但不限于，乙炔基，1,2-或2,3-丙炔基，1,2-，2,3-或3,4-丁炔基。

环烷基烷基指上述环烷基和上述烷基形成的基团，例如，环丙基甲基。

烷氧基指O-烷基，其中烷基部分定义如上。

环烷氧基指O-环烷基，其中环烷基定义如上。

硫代烷氧基指S-烷基，其中烷基定义如上。

硫代环烷氧基指S-环烷基，其中环烷基定义如上。

氨基指 NH_2 或NH-烷基或N-(烷基)₂，其中烷基定义如上。

酰基指 $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^0$ 或 $(\text{C}=\text{S})-\text{R}^0$ ，其中 R^0 是烷基，烷氧基，芳基或芳氧基；其中烷基和烷氧基定义如上，芳基和芳氧基定义如下。

氨基酰基指-NH-酰基，其中酰基定义如上。

单环5-或6-员杂环包括，例如，噁唑-2-基，噁唑-4-基，噁唑-5-基，异噁唑-3-基，异噁唑-4-基，异噁唑-5-基，噻唑-2-基，噻唑-4-基，噻唑-5-基，异噻唑-3-基，异噻唑-4-基，异噻唑-5-基，1,2,4-噁二唑-3-基，1,2,4-噁二唑-5-基，1,2,4-噻二唑-3-基，1,2,4-噻二唑-5-基，1,2,5-噁二唑-3-基，1,2,5-噁二唑-4-基，1,2,5-噻二唑-3-基，1,2,5-噻二唑-4-基，1-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，1-吡咯基，2-吡咯基，3-吡咯基，2-呋喃基，3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，3-哒嗪基，4-哒嗪基，2-吡嗪基和3-吡嗪基，及1-吡唑基，3-吡唑基和4-吡唑基。

由一个5-6员单环杂环与一个稠合的苯环或另一个5-6员单环杂环构成的双环杂环指上述一个5-6员单环杂环与一个苯环稠合或与另一个5-6员单环杂环稠合，包括，例如，2-，3-，4-，5-，

6-, 7- 苯并咪唑基, 1-, 2-, 4-, 5- 苯并咪唑基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 咪唑基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 喹啉基和 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 异喹啉基, 噻吩并[3.2-b]噻吩基, 噻吩并[2.3-b]噻吩基。

芳基指芳香烃, 如苯基和萘基。

芳氧基指 O-芳基, 其中芳基定义如上。

而且, 本发明化合物可以非溶剂化物形式或与可药用溶剂如水, 乙醇等形成的溶剂化物形式存在。总之, 对于本发明目的, 溶剂化物形式与非溶剂化物形式是等价的。

本领域技术人员应该理解, 本发明化合物含有几个手性中心, 而且这些化合物以异构体(如对映体)形式存在。本发明包括所有这些异构体及其所有的混合物, 其中包括外消旋混合物。

可以用已知方法将外消旋形式拆分成光学对映体, 例如, 通过用光学活性酸将其非对映体盐分离, 再用碱处理使其放出光学活性胺化合物。另一种将外消旋体拆分成光学对映体的方法是基于对光学活性基体的色谱分析。因此, 例如, 可以通过 d-或 l-盐(酒石酸盐, 丙二酸盐或樟脑磺酸盐)的分层结晶将本发明外消旋化合物拆分成它们的对映体形式。也可以通过本发明化合物与光学活性活化的羧酸, 如与 (+)或(-)苯基丙氨酸, (+)或(-)苯基甘氨酸, 或(+)或(-)樟脑酸衍生的羧酸反应, 形成非对映体酰胺, 或者通过本发明化合物与光学活性氯甲酸盐等反应, 形成非对映体氨基甲酸盐, 将本发明化合物拆分。

本领域技术人员已知的其它拆分光学异构体方法也可以使用, 这些方法对本领域普通技术人员是显而易见的。这些方法包括 J. Jaques, A. Collet 和 S. Wilen 在《对映体, 外消旋体和拆分 (*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*)》, John Wiley and Sons, New York (1981)中所述方法。

光学活性化合物也可以由光学活性原料制备。

本发明化合物可以用制备同类化合物的任何常规方法以及下面实施例所述方法制备。

用于本专利申请中所述方法的原料是已知的，或者可由已知方法用商品原料制成。

可以用常规方法将本发明化合物转化成另一种本发明化合物。

这里所说的反应产物是用常规方法分离的，例如，萃取法，结晶法，蒸馏法，色谱法等。

生物学

脑中的尼古丁 ACh 受体是由区别于骨骼肌肉中发现的亚单位的那些亚单位构成的五聚物结构。人们早已发现，在哺乳动物脑中存在 8 种 α 亚单位 ($\alpha_2 - \alpha_9$) 和 3 种 β 亚单位 ($\beta_2 - \beta_4$)。

对尼古丁有高亲和力的优越的亚型包括 3 种 α_4 和 2 种 β_2 亚单位。

本发明化合物多尼古丁 ACh 受体的亲和力已经通过下述三个试验，即 ^3H -epibatidin 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进行了研究。

^3H -金雀花碱结合的体外抑制

对尼古丁有高亲和力的优越的亚型包括 α_4 和 β_2 亚单位。后一种亚型的 nAChRs 可以用尼古丁激动剂 ^3H -金雀花碱选择性地标记。

组织的制备: 除非另有说明, 否则制备在 0 - 4°C 进行。用 Ultra-Turrax 匀化器将从一些雄性 Wistar 鼠 (150 - 250g) 取下的大脑皮层在 15ml Tris, 即含有 120mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂ 和 2.5mM CaCl₂ 的 HCl (50mM, pH7.4) 中匀化 20 秒。将匀浆以 27,000 × g 离心 10 分钟。滗掉悬浮物, 将小丸重新悬浮于新鲜的缓冲液, 并再离心一次。最后得到的小丸重新悬浮于新鲜缓冲液 (每克原始组织用 35ml 缓冲液), 并用于结合测定。

测定: 将等分的 500 μ l 匀浆加到 25 μ l 试验溶液和 25 μ l ^3H -金雀花碱 (1nM, 最终浓度) 中, 混合后在 2°C 培养 90 分钟。用 (-)-尼古丁 (100 μ M, 最终浓度) 测定非特定结合水平。培养后将样品加到 5ml 冰冷的缓冲液中, 并将其直接倒在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤膜上, 下面进行吸滤, 并立即用 2 × 5ml 冰冷缓冲液洗涤。滤膜上的放射性用

常规液闪计数器测定。

特定结合水平 = 总结合水平 - 非特定结合水平

^3H - α -环蛇毒素结合鼠脑的体外抑制

α -环蛇毒素是从眼镜蛇科金环蛇属的蛇毒液分离的一种肽(Mebs 等人, 《生物化学和生物物理学研究通讯(*Biochem. Biophys. Res. Commun.*)》, 44(3), 711 (1971)), 并且对神经元的和神经肌肉的尼古丁受体有较高的亲和力, 因此被用作有力的拮抗剂。在鼠脑中 ^3H - α -环蛇毒素以唯一的分布图结合到鼠脑的一个部位(Clerke 等人, 《神经学杂志(*J. Neurosci.*)》, 5, 1307-1315 (1985))。

^3H - α -环蛇毒素被用来标记由在脑中发现的 α_7 亚单位同种型和神经肌肉接头中发现的 α_1 同种型形成的 nAChR (Changeaux, *Fidia Res. Found. Neurosci. Found. Lect.*, 4, 21-168 (1990))。功能上, 以卵母细胞形式表示的 α_7 均匀低聚物的钙渗透性比神经肌肉受体大, 而且, 在某种程度上, 比 NMDA 通道大 (Seguela 等人, 《神经学杂志(*J. Neurosci.*)》, 13, 596-604 (1993))。

组织的制备: 除非另有说明, 否则制备在 0-4°C 进行。用 Ultra-Turrax 匀化器将从一些雄性 Wistar 鼠(150-250g)取下的大脑皮层在 15ml 含有 118mM NaCl, 4.8mM KCl, 1.2mM MgSO₄ 和 2.5mM CaCl₂ 的 20mM Hepes 缓冲液 (pH7.5) 中匀化 10 秒。将组织悬浮液以 27,000 × g 离心 10 分钟。滗掉悬浮物, 以 27,000 × g 在 20ml 新鲜缓冲液中离心 10 分钟, 如此洗涤小丸两次。最后得到的小丸重新悬浮于新鲜缓冲液(每克原始组织用 35ml 缓冲液), 并用于结合测定。

测定: 将等分的 500 μl 匀浆加到 25 μl 试验溶液和 25 μl ^3H - α -环蛇毒素 (2nM, 最终浓度) 中, 混合后在 37°C 培养 2h。用 (-)-尼古丁 (1mM, 最终浓度) 测定非特定结合水平。培养后将样品加到含有 0.05%PEI 的 5ml 冰冷的缓冲液中, 并将其直接倒在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤膜(预先在 0.1%PEI 中至少浸泡了 6h) 上, 进行吸滤, 并立即用 2 × 5ml 冰冷缓冲液洗涤。滤膜上的放射性用常规液闪计数器测定。

特定结合水平 = 总结合水平 - 非特定结合水平

^3H -epibatidin 结合的体外抑制

epibatidin 先是从 *Epipedobates tricolor* 厄瓜多尔蛙的皮肤中分离的一种生物碱，后来发现它对神经元的尼古丁受体有非常高的亲和力，因此被用作有力的拮抗剂。 ^3H -epibatidin 被结合到鼠脑中两个部位，它两个都有涉及神经元尼古丁受体和类似的脑区分布的药理学概念 (Hounling 等人, 《分子药理学 (*Mol. Pharmacol.*)》, 48, 280 - 287 (1995))。

对 ^3H -epibatidin 的高亲和力结合部位某种程度上最可能与尼古丁受体的 $\alpha_4\beta_2$ 亚型结合。如果低亲和力部位代表一个第二尼古丁受体或在同一个受体中的第二部位，那么其识别现在还是未知的。 α -环蛇毒素无力竞争 ^3H -epibatidin 的结合部位表明没有一个被测部位代表 α_7 亚单位组成的尼古丁受体。

组织的制备: 除非另有说明, 否则制备在 0 - 4°C 进行。用 Ultra-Turrax 匀化器将从一只雄性 Wistar 鼠 (150 - 250g) 取下的前脑 (即小脑) 在 20ml Tris, 即 HCl (50mM, pH7.4) 中匀化 10 - 20 秒。将组织悬浮液以 27,000 × g 离心 10 分钟。滗掉悬浮物, 以 27,000 × g 在 20ml 新鲜缓冲液中离心 10 分钟, 如此洗涤小丸三次。最后得到的小丸重新悬浮于新鲜缓冲液 (每克原始组织用 400ml 缓冲液), 并用于结合测定。

测定: 将等分的 2.0ml 匀浆加到 0.100ml 试验溶液和 0.100ml ^3H -epibatidin (0.3nM, 最终浓度) 中, 混合后在室温培养 60 分钟。用 (-)-尼古丁 (30 μM , 最终浓度) 测定非特定结合水平。培养后将样品直接倒在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤膜上 (预先在 0.1%PEI 中浸泡了至少 20 分钟), 进行吸滤, 并立即用 2 × 5ml 冰冷缓冲液洗涤。滤膜上的放射性用常规液闪计数器测定。

特定结合水平 = 总结合水平 - 非特定结合水平

结果用 IC_{50} 值表示, 即抑制放射性配位体结合 50% 的浓度 (μM)。
(化合物编号对应实施例编号)

化合物	³ H-金雀花碱 IC ₅₀ (μ M)	³ H-epibatidin IC ₅₀ (μ M)	³ H-α-环蛇毒素 IC ₅₀ (μ M)
1a	0.0230	0.0840	0.5
2a	0.0170	0.0760	2.0
3a	0.0250	0.1500	4.1000
4a	>300	>300	0.1900
6a	1.8	1.7	5.8
7a	280.0	280.0	0.16
8a	0.0180	0.110	1.400
1b	0.078	0.0520	1.6
2b	0.013	0.240	17.0
4b	0.35	0.69	17.0
5b	2.0	17.0	2.3
6b	1.0	8.3	0.35
1c	0.040	0.180	0.220
2c	85.0	290.0	1.7
3c	>10.0	>10.0	18.0
4c	2.0	5.0	0.660
5c	2.70	3.90	2.20
7c	>300.0	>300.0	0.190
8c	>300.0	>300.0	0.370
11c	0.0045	0.0460	0.170
1d	1.8	10.0	1.9
2d	0.590	1.1	4.2
3d	0.0030	0.0180	0.0170

药物组合物

另一方面本发明提供含有 11c 治疗有效量的本发明化合物的新的

药物组合物。

当本发明化合物1用于治疗时，可以原料药形式给药，优选将活性成分，任选生理上可接受的盐形式与一种或多种辅剂、赋形剂，载体和/或稀释剂一起加到药物组合物中。

在优选实例中，本发明提供含有本发明化合物，或其可药用盐及其衍生物，及一种或多种可药用载体，任选其它治疗和/或预防成分的药物组合物。载体必须是在与制剂中的其它成分配伍及对患者无害的意义上的“接受”。

本发明药物组合物可以是适于口服，直肠，鼻内，局部（包括口腔和舌下），透皮，阴道或非肠道（包括肌内，皮下和静脉）给药的形式，或适于吸入或吹入给药的形式。

因此，本发明化合物与常规辅剂，载体或稀释剂可以一起形成药物组合物及其单位剂量形式，这种形式可以是用于口服的固体，如片剂或填充胶囊剂，或液体如溶液，悬浮液，乳液，酏剂，或用相同成分填充的胶囊剂，直肠给药的栓剂形式；或用于非肠道（包括皮下）的无菌可注射溶液。这种药物组合物及其单位剂量形式可以包括常规比例的常规成分，有或没有附加活性化合物或成分，这种单位剂量形式可以含有相当于预使用日剂量的任何适宜有效量的活性成分。

本发明化合物可以各种口服和非肠道剂量形式给药。本领域技术人员应当明白以下剂量形式可以包括作为活性成分的本发明化合物或其可药用盐。

对于用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。固体形式制剂包括粉剂，片剂，丸剂，胶囊剂，扁囊剂，栓剂和可分散粒剂。固体载体可以是一种或多种可用作稀释剂，矫味剂，溶剂，润滑剂，悬浮剂，粘合剂，防腐剂，片剂崩解剂，或包衣材料的物质。

在粉剂中，载体是与精细活性成分混合的精细固体。

在片剂中，活性成分与具有必要粘合能力的载体以合适的比例混合，并被压成所需形状和尺寸。

优选的粉剂和片剂含有约 5 - 或 10 - 70 % 活性成分。合适的载体有碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，糖，乳糖，果胶，糊精，淀粉，明胶，西黄蓍胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，低熔点蜡，椰子油等。术语“制剂”是要包括活性成分和作为载体的包衣材料形成的制剂，其中活性成分，有或没有载体，被载体包围。类似地，也包括扁囊剂和锭剂。片剂，粉剂，囊剂，丸剂，扁囊剂和锭剂可以被用作适于口服给药的固体剂型。

为了制备栓剂，先将低熔点蜡，如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物融化，并将活性成分分散于其中，同时搅拌。然后将融化的均匀混合物倒在常用尺寸的模子中，冷却后固化。

适于阴道给药的组合物可以是阴道栓，棉塞，乳膏，凝胶，糊剂，泡沫或喷雾剂形式，其中含有活性成分和本领域已知的各种载体。

液体制剂包括溶液，悬浮液和乳液，例如，水或水 - 丙二醇溶液。例如，非肠道可注射液体制剂可以配制成聚乙二醇水溶液。

因此，本发明化合物可以制成非肠道给药（例如，通过注射，如针管注射或连续滴注给药）的制剂，并且制成以安瓿，预装注射器，小体积滴注容器或添加了防腐剂的多剂量容器为单位的单位剂量形式。组合物还可以是在油性或水性载体中的悬浮液，溶液或乳液形式，其中可含有配剂，如悬浮剂，稳定剂和/或分散剂。或者，活性成分可以是粉末形式，通过将灭菌固体进行无菌分离或将溶液冻干得到。使用前将其与适当载体，如灭菌无热原水混合，制成制剂。

适于口服使用的水溶液可以通过将活性成分溶解于水，并添加适当的所需调色剂，矫味剂和增稠剂制成。

适于口服使用的水性悬浮液可以通过将精细活性成分分散于加有粘合材料的水中制成，粘合材料包括天然或合成的胶，树脂，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠或其它已知的悬浮剂。

还包括在临使用前转换成液体制剂用于口服的液体制剂。所说液体形式包括溶液，悬浮液和乳液。这些制剂除了含有活性成分之外，还可以含有调色剂，矫味剂，稳定剂，缓冲剂，人工和天然甜味剂，

分散剂，增稠剂，溶解剂等。

对于表皮上局部给药本发明化合物可以制成油膏，乳膏或洗液，或制成透皮贴剂。例如，油膏和乳膏可以用水性或油性作基质外加适当的增稠剂和/或凝胶剂制成。洗液可以用水性或油性作基质制成，通常还含有一种或多种乳化剂，稳定剂，分散剂，悬浮剂，增稠剂或调色剂。

适于口腔内局部给药的组合物包括在香味基质中含有活性成分的糖锭剂，基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶；软锭剂是在惰性基质，如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分；及在适当液体中含有活性成分的漱口水。

溶液或悬浮液可直接用于鼻腔，例如，用常用的滴管，吸管和喷雾器。组合物可以是单剂量或多剂量形式。对于后一种滴管或吸管情况，可以用适当预定体积的溶液或悬浮液给患者给药。对于喷雾器情况，可以用，例如，计量过的量子化喷雾泵给药。

呼吸道给药可以用气溶胶制剂给药，其中活性成分被装在加压包中，包中充有适当的推进气体，例如，氯氟碳（CFC）如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，二氧化碳，或其它适当气体。气溶胶中通常还可以含有表面活性剂，如卵磷脂。药物剂量可用所用计量阀控制。

或者，活性成分可以是干粉形式，例如，活性化合物在适当粉状基质，如乳糖，淀粉，淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷酮（PVP），中形成的粉状混合物。通常，粉状载体在鼻腔中形成胶体。粉状组合物可以单位剂量形式存在，例如，胶囊或，例如，明胶药筒，或水包，通过吸入器将包中的粉剂进行给药。

对于呼吸道给药的组合物，包括鼻内给药的组合物，其中的化合物一般被制成小颗粒状，例如， $5\mu\text{m}$ 或更小量级。如此小的颗粒尺寸可以用本领域常规方法，例如，微化获得。

如果需要，可以采用缓释活性成分的组合物。

药物制剂优选是单位剂量形式。在这些形式中制剂被分成含有适

量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是成包的制剂，其中包有离散量的制剂，如包衣片剂，囊剂和在小瓶或安瓿中的粉剂。而且，单位剂量形式可以是囊剂，片剂，扁囊剂或锭剂，或者是适当数量的这些剂型的任何包衣形式。

口服给药的片剂或囊剂以及静脉内给药和连续滴注用的液体是优选的组合物。

给药剂量当然必须根据所要治疗的患者的年龄，体重和状况，以及给药途径，剂型和治疗方案，及所要得到的结果来仔细调节。目前需要的适于治疗的组合物每单位剂量约含 0.1 - 500mg 活性成分，优选约 1 - 100mg，最优选约 1 - 10mg。

从某种程度上讲，获得满意结果的剂量可低到 0.005mg/kg（静脉注射）和 0.01mg/kg（口服）。剂量范围的上限约为 10mg/kg（静脉注射）和约 100mg/kg（口服）。优选的剂量范围是约 0.001 - 1mg/kg（静脉注射）和约 0.1 - 10mg/kg（口服）。

治疗方法

本发明化合物是有价值的尼古丁 ACh 受体调节剂，因此，被用于治疗涉及胆碱能衰退的疾病以及对尼古丁 ACh 受体调节剂活性有响应的紊乱。本发明化合物可用于治疗，预防或减轻下面例举的中枢神经系统疾病，紊乱或病症紊乱：神经变性紊乱，认识或记忆能力衰退，阿尔茨海默病，帕金森病，亨廷顿病，肌萎缩性脊髓侧索硬化，图雷特综合征，注意力不足机能亢进紊乱，焦虑，抑郁，狂躁，狂躁性抑郁，精神分裂症，强迫性强制力紊乱，饮食紊乱，如神经性食欲缺乏，食欲过盛和肥胖，发作性睡眠，感受伤害，记忆力丧失，记忆力衰退，AIDS - 痴呆，老年性痴呆，末梢神经病，学习兴趣不足，认识能力不足，注意力不足，孤独癖，难语症，迟发性运动障碍，运动机能亢进，癫痫，食欲过盛，创伤后综合征，社会恐怖症，慢性疲劳综合征，睡眠紊乱，假性痴呆，甘塞综合征，经前期综合征，迟黄体期综合征，早泄，阳痿，缄默癖和拔毛发癖。

本发明化合物还可用于治疗炎症，例如，发炎性皮肤病，如痤疮和酒糟鼻，Chron氏病，肠炎，溃疡性结膜炎，腹泻。

本发明化合物还可用于治疗与平滑肌收缩有关的疾病，例如，惊厥病，心绞痛，早产，惊厥，腹泻，哮喘，癫痫，迟发性运动障碍，运动机能亢进。

本发明化合物还被用于治疗疼痛，例如，急性、慢性或复发性疼痛，术后痛，偏头痛或幻肢疼痛。

本发明化合物还被用来辅助终止滥用化学物质，例如，戒烟，以及停止滥用其它含尼古丁的产品，停止滥用类鸦片，如海洛因，可卡因和吗啡，及停止滥用苯并二吡啶庚因或酒精。本发明所说“治疗”除指治疗外，还包括预防或减轻戒除和节制引起的病症，以及使患者自愿减少上瘾物质摄入量的处置。

合适的剂量范围是每天 0.1 - 500mg，尤其是每天 10 - 70mg，每天给药一次或两次，这通常取决于给药方式，剂型，给药是否直接针对目的，所涉及的对象和对象的体重，以及主治医生或兽医偏爱和经验。

i. p. 指腹膜内给药，已知给药途径。

p. o. 指口服给药，已知给药途径。

下列实施例用以说明本发明，但不是限制本发明。

实施例

常规方法：涉及空气敏感试剂或中间体的所有反应均在氮气和无水溶剂中进行。在处理过程中硫酸镁用作干燥剂并且在减压下蒸发溶剂。

根据 Cope, Dryden, A. C. ; H. L. ; Howel, C. F. 《有机合成》(Organic Syntheses), Coll. Vol. 4, Willey and Sons, Inc. :Ney York, 1955; p 816-819 所述方法制备 9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-酮(假石榴碱)。

根据 Y. Kashman and E. Benary 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.), 37, 3778, (1972) 所述方法制备 9-苄基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-酮。

(±)-9-甲基-3-三氟甲磺酰基-氧-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯;

在-70℃向9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-酮(10.8g,70.5mmol)的四氢呋喃中加入双(三甲基甲硅烷基)氯化钠的四氢呋喃(77.5ml,77.5mmol)。将反应混合物在-70℃搅拌10分钟。在-70℃加入N-苯基双(三氟甲烷-磺酰胺)(25.0g,70.5mmol)的四氢呋喃。使反应混合物在室温反应并搅拌过夜。加入氢氧化钠水溶液(0.1M,250ml)并用乙酸乙酯(200ml)萃取混合物两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷和10%乙醇作为溶剂分离得到棕色油状标题化合物。产量14.7g,73%。

3-溴-5-甲氧基吡啶; (制备3-溴-5-烷氧基吡啶类和3-溴-6-烷氧基吡啶类的一般方法)

将钠(2.33g,101.3mmol)加到甲醇(50ml)中并使其反应,蒸发混合物。加入3,5-二溴吡啶(20.0g,84.4mmol)和二甲亚砜(100ml)。将混合物在90℃搅拌2小时。加入氢氧化钠(400ml,1M)并用乙醚(200ml)萃取混合物两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷和3%乙醇作为溶剂分离得到标题化合物。产量10.6g,67%。Mp30-32℃。

3-溴-5-苯基吡啶; (制备3-溴-5-芳基吡啶类的一般方法)

将3,5-二溴吡啶(10.0g,42.2mmol),苯基硼酸(4.6g,38.0mmol),四(三苯膦)钯(0)(1.45g,1.25mmol),碳酸钾(17.5g,127mmol),水(63ml)和1,2-二甲氧基乙烷(126ml)的混合物搅拌回流过夜。加入氢氧化钠水溶液(1M,60ml)接着用乙醚(100ml)萃取两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷作为溶剂分离得到标题化合物。产量6.1g,68%,Mp42-44℃。

方法 A

1a:(±)-9-甲基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

在-70℃向3-溴吡啶(10.0g,63.3mmol)和乙醚(200ml)的混合物中加入丁基锂的己烷(2.5M,27.8ml,69.5mmol)。将混合物在-

70℃搅拌 1 小时。在-70℃加入溶解在乙醚 (80ml) 中的 9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-酮 (9.68g, 63.3mmol) 并搅拌 1 小时。使反应混合物温热至室温过夜。加入氢氧化钠水溶液 (1M, 200ml) 并分离乙醚。用乙酸乙酯 (100ml) 萃取水相 3 次。混合有机相。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水 (89:10:1) 作为溶剂分离后得到内型和外型-3-羟基-9-甲基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷, 产量 3.17g, 22%。将内型和外型-3-羟基-9-甲基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷 (0.5g, 2.2mmol), 亚硫酸氯 (2ml, 27.4mmol) 和四氢呋喃 (20ml) 的混合物在 50℃搅拌 0.5 小时。蒸发混合物并与氢氧化钾 (1g, 17.8mmol), 乙醇 (5ml) 和水 (5ml) 合并并搅拌 5 分钟。蒸发乙醇并加入水 (20ml)。用乙酸乙酯 (40ml) 萃取混合物两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水 (89:10:1) 作为溶剂分离后得到标题化合物。通过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。产量 0.26g, 36%。Mp164.5-166.5℃。

2a: (±)-3-[3-(5-甲氧基)-吡啶基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法 A 制备。Mp125-126.5℃。

3a: (±)-9-甲基-3-[3-(5-苯基)-吡啶基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法 A 制备。Mp147.5-149.5℃。

4a: (±)-3-(2-苯并呋喃基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法 A 使苯并呋喃与 BuLi 在 0℃反应制备。Mp186.5-189.2℃。

5a: (±)-9-苄基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法 A 制备。Mp186-187℃。

6a: (±)-9-乙基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2

- 烯富马酸盐;

根据方法 A 制备。Mp193 - 195℃。

7a: (±) - 3 - (3 - 苯并噻吩基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯;

根据方法 A 使苯并噻吩与 BuLi 在 0℃ 反应制备。分离得到游离碱。Mp91.3 - 93.5℃。

8a: 外型 - 9 - 甲基 - 3 - (3 - 吡啶基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷;

将内型和外型 - 3 - 羟基 - 9 - 甲基 - 3 - (3 - 吡啶基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷(方法 A)(0.95g, 4.1mmol)和 Raney 镍(10.0g, 50% 浆状水溶液)和 50ml 乙醇的混合物搅拌回流 15 小时。过滤粗混合物接着用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1)作为溶剂分离得到标题化合物。分离得到游离碱。Mp69 - 70℃。产量 50mg, 6%。

9a: (±) - 3 - (2 - 苯并噻唑基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 A 从苯并噻唑制备。Mp176 - 177℃。

方法 B

1b: (±) - 9 - 甲基 - 3 - (5 - 咪啶基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

将(±) - 9 - 甲基 - 3 - 三氟甲磺酰基 - 氧 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯(0.80g, 2.8mmol), 六甲基二锡(1.38g, 4.2mmol), 四(三苯膦)钯(0)(0.16g, 0.14mmol)和氯化锂(0.12g, 2.8mmol)的混合物在 1, 4 - 二噁烷(25ml)中及 70℃ 搅拌 2 小时。加入 5 - 溴咪啶(0.76g, 2.8mmol)接着搅拌回流过夜。蒸发溶剂并加入氢氧化钠水溶液(30ml, 1M)接着用乙酸乙酯(30ml)萃取 3 次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1)作为溶剂分离得到标题化合物。通过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。产量 0.12g, 13%。Mp198 - 202℃。

2b: (±) - 9 - 甲基 - 3 - [5 - (3 - 吡啶基) - 3 - 吡啶基] - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 B 制备。Mp206 - 208℃。

3b: (±) - 3 - [2 - (6 - 甲氧基) - 吡啶基] - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 B 制备。Mp128 - 130℃。

4b: (±) - 3 - [5 - (4 - 苯氧基苯基) - 3 - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 B 制备。Mp166 - 168℃。

5b: (±) - 3 - [3 - (6 - 甲氧基) - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 B 制备。Mp116 - 124℃。

6b: (±) - 3 - (3 - 喹啉基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 B 制备。Mp195 - 197℃。

7b: (±) - 3 - (5 - 喹啉基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯;

根据方法 B 制备。Mp142 - 144℃。

8b: (±) - 3 - [3 - (6 - 氯) - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

从(±) - 3 - [3 - (6 - 甲氧基) - 吡啶基] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯制备。Mp134.7 - 136.5℃。

方法 C

1c: (±) - 3 - (3 - 氨基苯基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯富马酸盐;

将(±) - 9 - 甲基 - 3 - 三氟甲磺酰基 - 氧 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 2 - 烯 (2.0g, 7.0mmol), 3 - 氨基苯基硼酸半硫酸盐 (1.3g, 7.0mmol), 四(三苯膦)钯(0) (0.24g, 0.21mmol) 和氯化锂 (0.3g, 7.0mmol), 碳酸钾 (4.8g, 35mmol), 水 (18ml) 和 1, 2 - 二甲氧基乙烷 (36ml) 的混合物回流 2 小时。加入水 (50ml) 并用乙酸乙酯萃取两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水

(89:10:1)作为溶剂分离得到纯标题化合物。通过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。产量0.35g, 15%。Mp174-180℃。

2c:(±)-3-(3-乙酰氨基苯基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

在0℃向(±)-3-(3-氨基苯基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯(0.43g, 1.9mmol)的二氯甲烷溶液中滴加乙酸酐(0.25g, 0.23ml)。依次用石油醚(2x10ml)及乙醚(10ml)研制混合物。产量0.34g, 55%。Mp59.9-63.4℃。

3c:(±)-3-[3-(1-吡咯烷基)-苯基]-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯;

将(±)-3-(3-氨基苯基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯(0.50g, 2.2mmol), 碳酸钾(0.61g, 4.4mmol), 1,4-二溴丁烷(0.52g, 2.4mmol)和乙醇(15ml)的混合物搅拌回流过夜。蒸发混合物并加入水(25ml)接着用乙酸乙酯(25ml)萃取两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1)作为溶剂分离得到油状标题化合物。产量0.12g, 19%。

4c:(±)-3-(3-咪唑基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法C制备。Mp167-174℃。

5c:(±)-9-甲基-3-(3-硝基苯基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法C制备。Mp133-134℃。

6c:(±)-9-甲基-3-(3,4-亚甲基二氧苯基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法C制备。Mp159-163℃。

7c:(±)-3-(2-苯并咪唑)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

根据方法C制备。Mp184-186℃。

8c:(±)-3-(2-萘基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯草酸盐;

根据方法 C 制备。Mp87.9-92.2℃。

9c:(±)-3-(2-苯并噻吩基)-9-甲基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯;

根据方法 C 制备。分离得到游离碱。Mp83.2-85.4℃。

内型-3-羟基-3-(3-吡啶基)-9-叔丁氧羰基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷;

将内型-9-苄基-3-羟基-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷 mp162-164℃ (方法 A) (4.9g,15.9mmol), 钯-炭 (5%, 1.5g), 浓盐酸 (10ml), 乙醇 (100ml) 和四氢呋喃 (30ml) 的混合物在氢气下及 50℃ 搅拌 32 小时。用硅藻土过滤粗混合物, 蒸发至干并与三乙胺 (10.1g,99.5mmol), 二-(叔丁氧羰基) 酸酐 (4.34g,19.9mmol) 和二氯甲烷 (80ml) 搅拌 15 小时。用水 (100ml) 洗涤粗混合物接着用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1) 作为溶剂分离得到油状标题化合物。产量 3.0g, 47%。

10c:(±)-3-(3-吡啶基)-9-叔丁氧羰基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯;

将内型-3-羟基-3-(3-吡啶基)-9-叔丁氧羰基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷 (3.0g,9.4mmol), 亚硫酸氯 (12ml) 和四氢呋喃 (100ml) 的混合物在 50℃ 搅拌 1 小时。蒸发混合物, 与氢氧化钾 (5.5g), 乙醇 (35ml) 和水 (35ml) 合并并搅拌 10 分钟。蒸发乙醇并加入水 (100ml) 接着用乙酸乙酯 (50ml) 萃取两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1) 作为溶剂分离得到油状标题化合物。产量 1.33g, 47%。

11c:(±)-9-H-3-(3-吡啶基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-2-烯富马酸盐;

将(±)-3-(3-吡啶基)-9-叔丁氧羰基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷 (1.3g, 4.3mmol) 在三氟乙酸 (9.9g, 86mmol) 和二氯甲烷混合

物中搅拌过夜。加入氢氧化钠水溶液（100ml, 1M）接着用二氯甲烷（100ml）萃取3次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1)作为溶剂分离得到纯标题化合物。通过加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇的混合物(9:1)得到相应的盐。产量0.91g, 67%。Mp188.5-190.0℃。

方法 D

1d: (±) - 3 - [2 - (1 - 甲基 - 吡咯基)] - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环 [3.3.1] 壬 - 2 - 烯;

将 (±) - 9 - 甲基 - 3 - 三氟甲磺酰基 - 氧 - 9 - 氮杂双环 [3.3.1] 壬 - 2 - 烯 (2.0g, 7.0mmol), 1 - 甲基 - 2 - 三甲基甲锡烷基吡咯 (1.7g, 7.0mmol), 四 (三苯膦) 钨 (0) (0.4g, 0.35mmol) 和氯化锂 (0.30g, 7.0mmol) 和 1, 4 - 二噁烷的混合物回流 15 小时。加入氢氧化钠水溶液 (100ml, 1M) 并用乙酸乙酯 (100ml) 萃取两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水 (89:10:1) 作为溶剂分离得到纯标题化合物。产量 70mg, 5%。

2d: (±) - 3 - 乙酰基 - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环 [3.3.1] 壬 - 2 - 烯富马酸盐;

根据方法 D 制备。Mp149 - 151℃。

3d: (±) - 9 - H - 3 - (3 - (5 - 甲氧基) - 吡啶基) - 9 - 氮杂双环 [3.3.1] 壬 - 2 - 烯;

将 (±) - 3 - (3 - (5 - 甲氧基) - 吡啶基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环 [3.3.1] 壬 - 2 - 烯 (0.24g, 0.98mmol), 氯甲酸-1-氯乙基酯 (0.21ml, 1.96mmol) 和 1, 2 - 二氯乙烷 (4ml) 的混合物回流 24 小时。蒸发混合物至干并加入甲醇 (4ml) 接着回流 24 小时。蒸发混合物。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水 (89:10:1) 作为溶剂分离得到纯标题化合物。产量 60mg, 27%。

4d: (±) - 3 - (2 - 苯并呋喃基) - 9 - H - 9 - 氮杂双环 [3.3.1] 壬 - 2 - 烯富马酸盐;

将 (±) - 3 - (2 - 苯并呋喃基) - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环 [3.3.1]

壬-2-烯(4.4g, 17.4mmol), 1-氯乙基氯甲酸酯(3.7ml, 26.1mmol)和二甲苯(40ml)的混合物加热回流15小时, 接着加入甲醇(50ml)并继续回流2小时。加入氢氧化钠(4M, 50ml)并用乙酸乙酯(50ml)萃取混合物两次。用硅胶色谱法、二氯甲烷, 甲醇和浓氨水(89:10:1)作为溶剂分离得到标题化合物为游离碱。产量1.5g, 36%。通过加入用富马酸饱和的乙醚和甲醇的混合物(9:1)得到相应的盐。Mp225-227°C。