



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046625 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 08

(21) 申请号 200980118777. 5

A61K 31/4355(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 24

A61P 25/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/039, 058 2008. 03. 24 US

61/145, 058 2009. 01. 15 US

(56) 对比文件

US 5250537 A, 1993. 10. 05, 实施例 5.

Richard E. Mewshaw et al., Synthesis
and in Vitro Evaluation of. 《J. Med.
Chem. 》. 1993, 第 36 卷 343-352.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 11. 23

审查员 戴年珍

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/038142 2009. 03. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/120720 EN 2009. 10. 01

(73) 专利权人 梅迪维新技术公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·T·亨 A·A·普罗特

S·查克拉瓦蒂 R·P·贾殷

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 471/18(2006. 01)

权利要求书15页 说明书199页

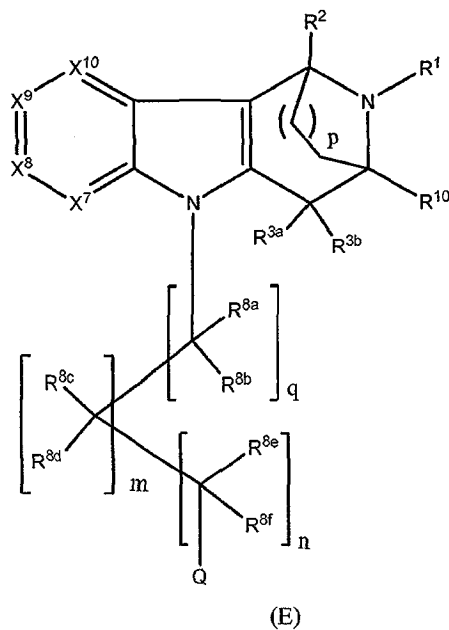
(54) 发明名称

桥连杂环化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及可用于在个体中调节组胺受体的新化合物。本发明描述了新化合物,其包括新的桥连杂环 [4, 3-b] 吡啶化合物。还提供了药物组合物。还提供了包含所述化合物的药物组合物,以及在多种治疗应用中使用所述化合物的方法,所述治疗应用包括认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症的治疗。

1. 式 (E) 化合物或其盐：



其中：

R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基；

R^2 是 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ；

m 和 q 独立地是 0 或 1；

p 是 1 或 2；

n 是 1；

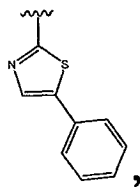
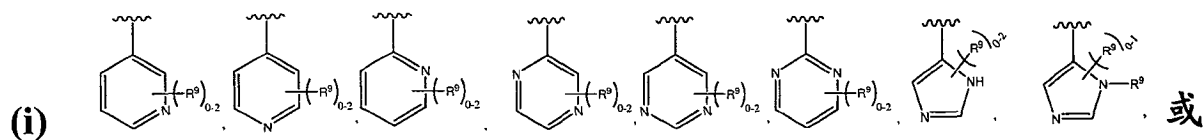
q 、 m 和 n 的整数的总和是 2 或 3；

R^4 各自独立地是 H、卤素、 CF_3 或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基，与其所连接的碳及孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成羰基部分，或者与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键，条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键时，孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

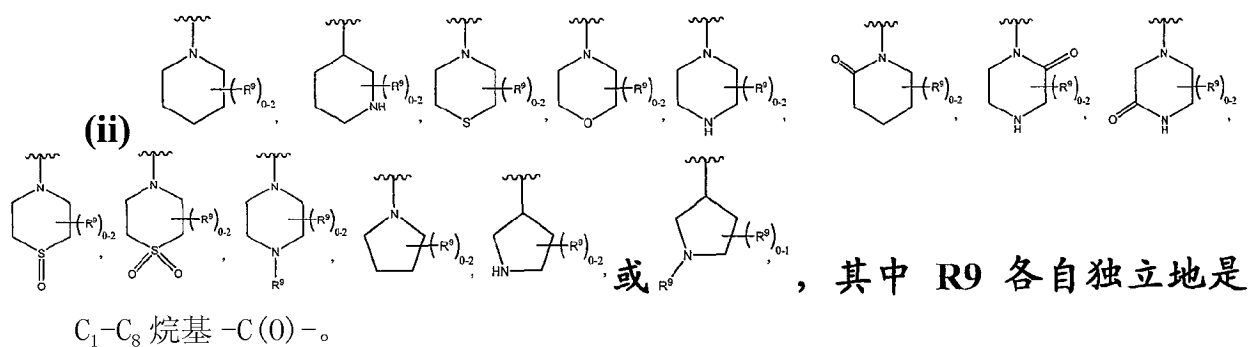
R^{10} 是 H；

Q 是

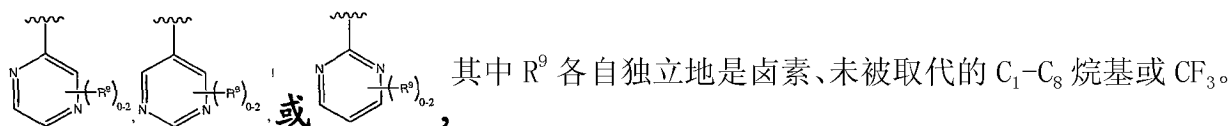
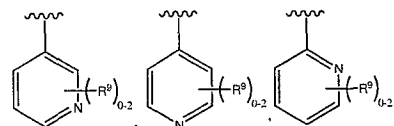


其中 R^9 各自独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或被 1 至 5 个选自卤素的

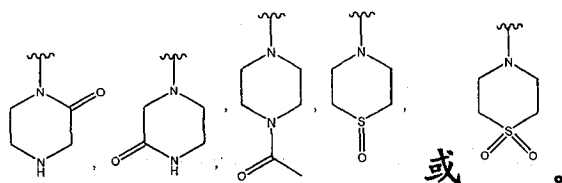
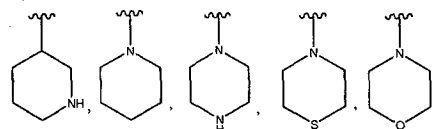
取代基所取代的 C_1-C_8 烷基，或



2. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q 是



3. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 Q 是



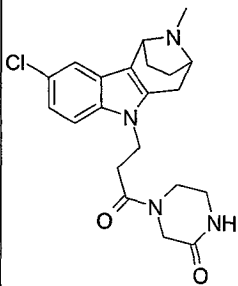
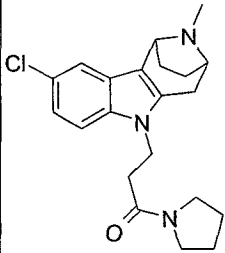
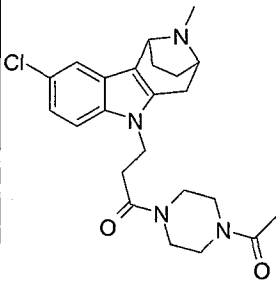
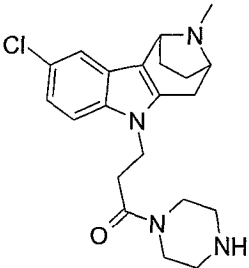
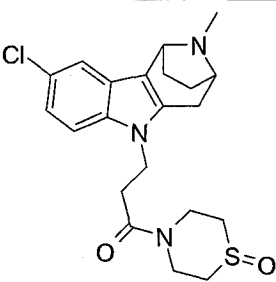
4. 权利要求 1-3 中任意一项的化合物或其盐, 其中 R^4 各自独立地是 H、卤素或者未被取代的 C_1-C_8 烷基。

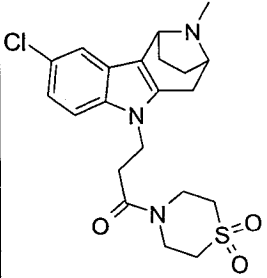
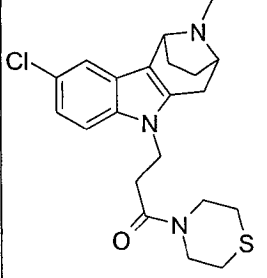
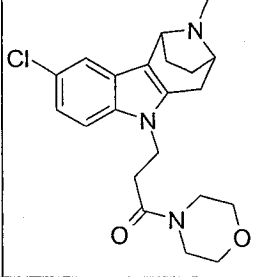
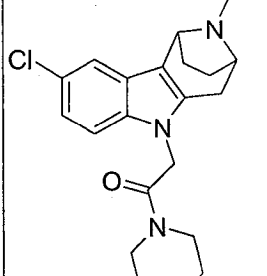
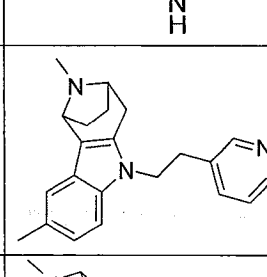
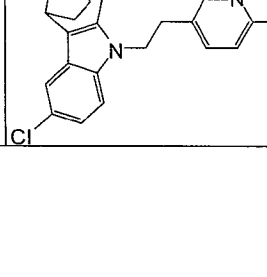
5. 权利要求 1-3 中任意一项的化合物或其盐, 其中 R^1 是甲基。

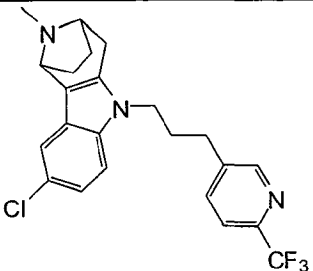
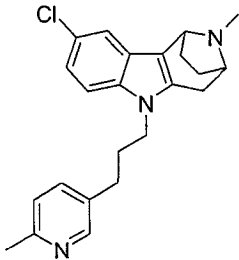
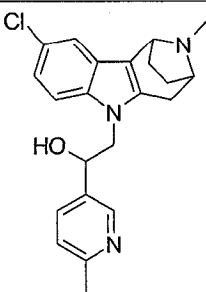
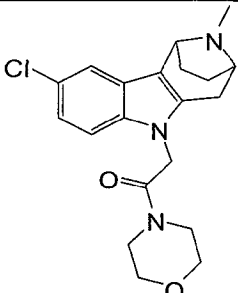
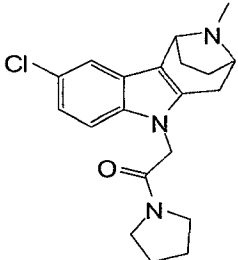
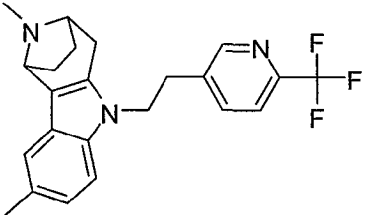
6. 权利要求 1-3 中任意一项的化合物或其盐, 其中 p 是 1。

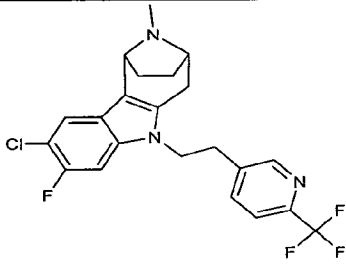
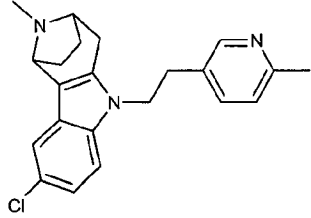
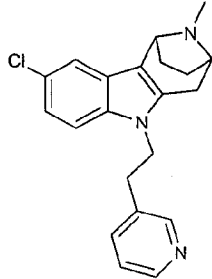
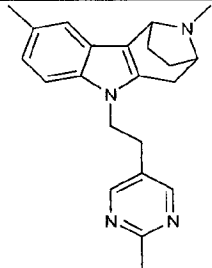
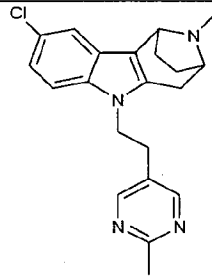
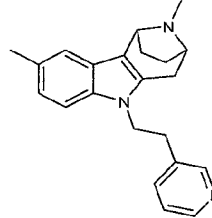
7. 权利要求 1-3 中任意一项的化合物或其盐, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_4 烷基, 或与其所连接的碳及邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成羰基部分。

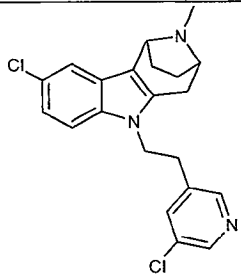
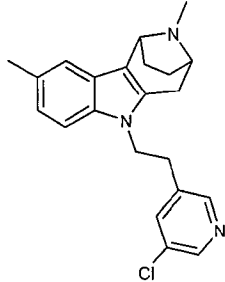
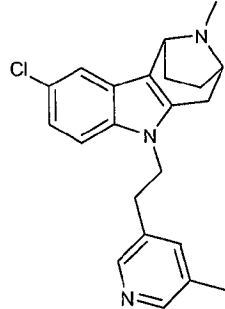
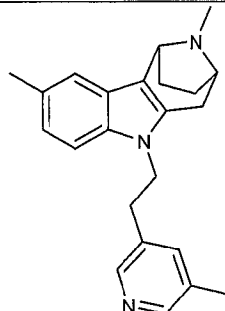
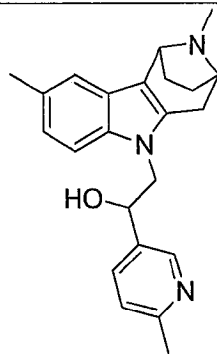
8. 化合物或其盐, 其中所述化合物选自以下化合物:

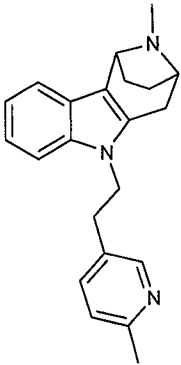
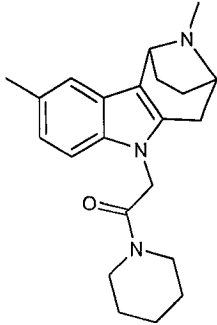
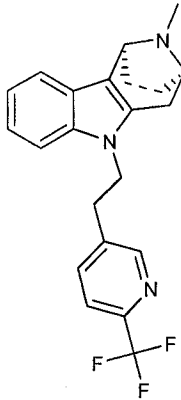
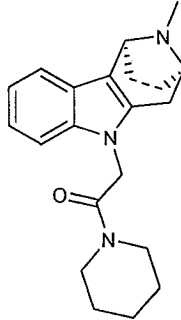
化合物编号	结构
3	
5	
8	
9	
10	

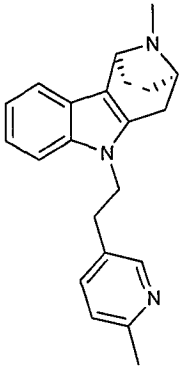
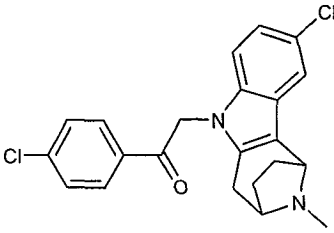
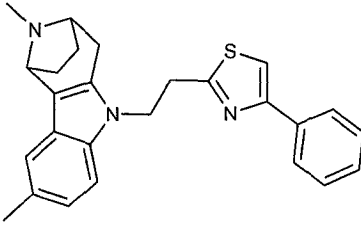
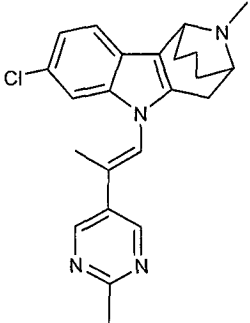
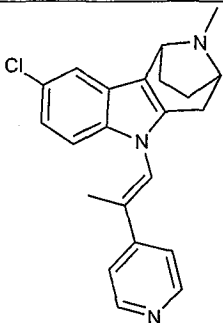
化合物编号	结构
11	
12	
13	
25	
32	
34	

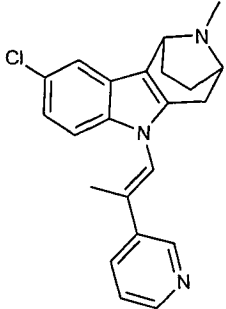
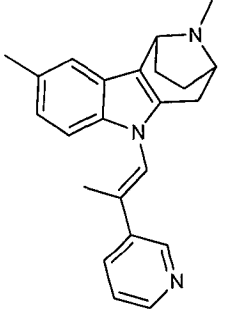
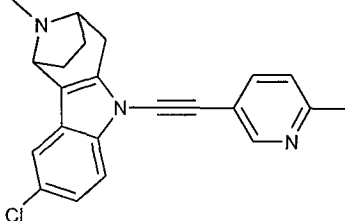
化合物编号	结构
37	
38	
52	
59	
60	
71	

化合物编号	结构
77	
79	
80	
81	
82	
86	

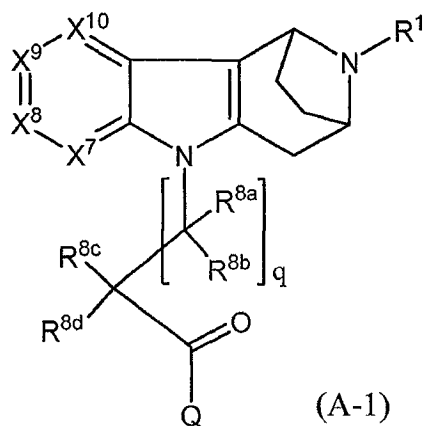
化合物编号	结构
87	
88	
89	
90	
91	

化合物编号	结构
92	
93	
97	
101	

化合物编号	结构
102	
111	
114	
117	
126	

化合物编号	结构
128	
129	
139	

9. 式 (A-1) 的化合物或其盐：



其中：

R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基；

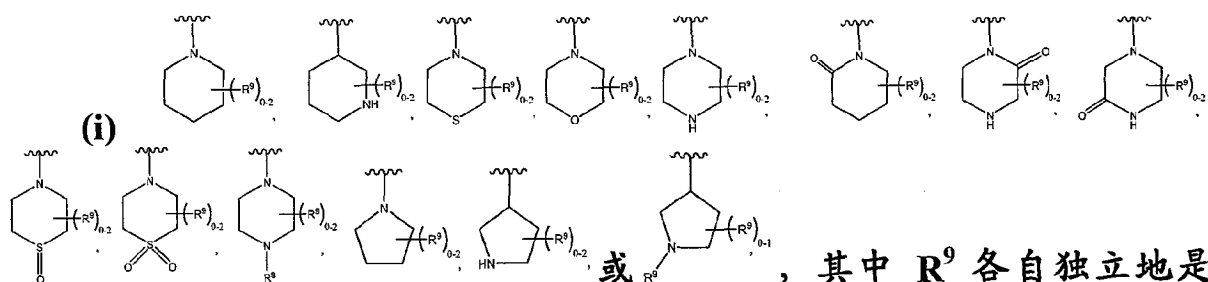
X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ；

R^4 各自独立地是 H、卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

q 是 0 或 1；

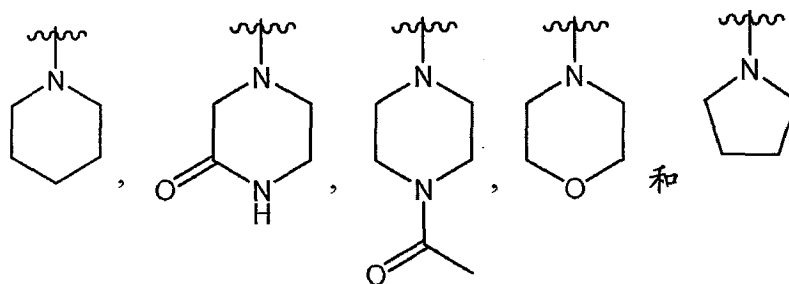
R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H；且

Q 是

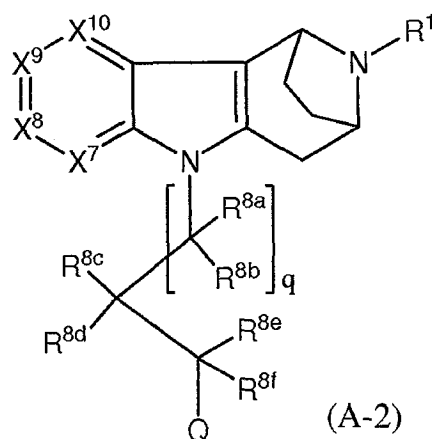


C₁-C₈ 烷基 -C(=O)-。

10. 权利要求 9 的化合物或其盐, 其中 X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、卤素或甲基; X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H; R^1 是甲基; 当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H; R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H; 且 Q 选自:



11. 式 (A-2) 化合物或其盐:



其中：

R¹ 是未被取代的 C₁-C₈ 烷基；

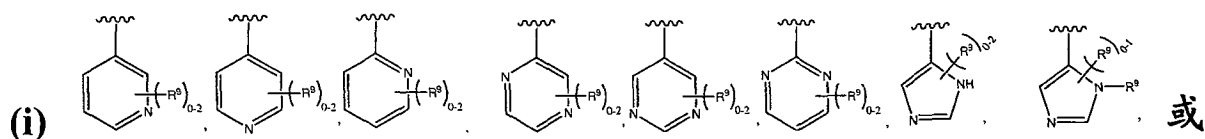
X^7, X^8, X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ;

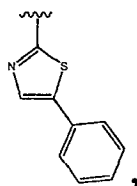
R⁴ 各自独立地是 H、卤素或未被取代的 C₁-C₈ 烷基；

q 是 0 或 1；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8e} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基, 与其所连接的碳及季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成羰基部分, 或者与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键, 条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键时, 季位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基; 且

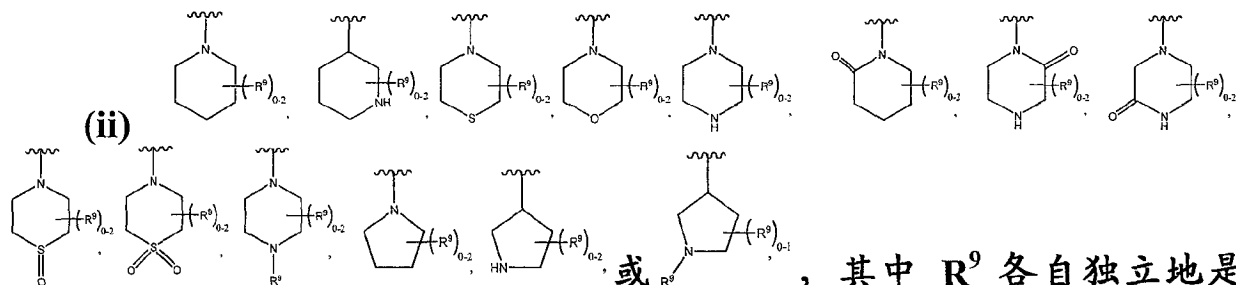
Q 是





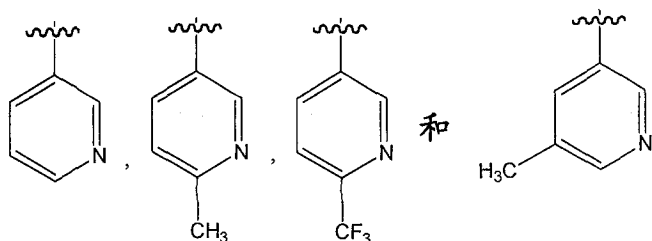
其中 R^9 各自独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或被 1 至 5 个选自卤素的

取代基所取代的 C_1-C_8 烷基, 或

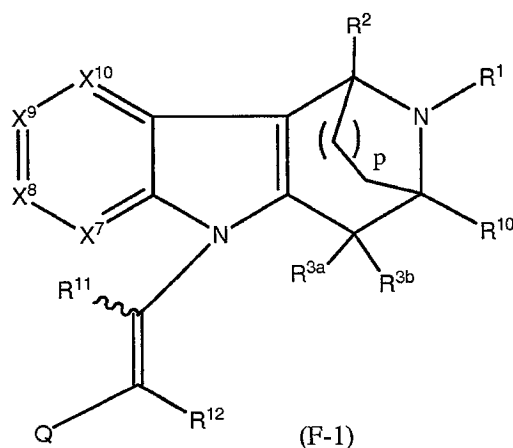


C_1-C_8 烷基 $-C(=O)-$ 。

12. 权利要求 11 的化合物或其盐, 其中 X^8 和 X^9 各自独立地是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、卤素或甲基, X^7 和 X^{10} 各自是 CH, R^1 是甲基, 当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H, R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H, R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或甲基, 且 Q 选自:



13. 式 (F-1) 化合物或其盐:



其中:

R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基;

R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H;

p 是 1 或 2;

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ;

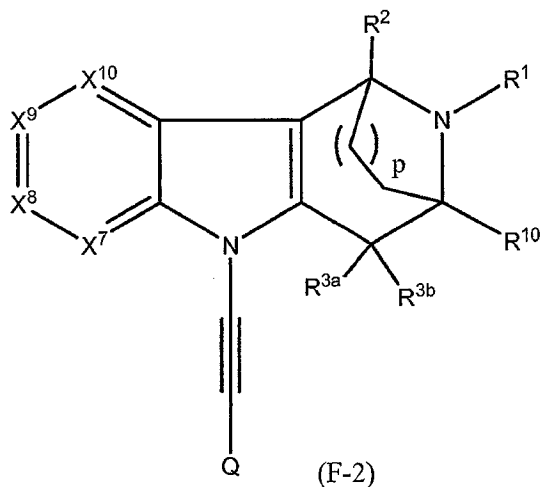
R^4 各自独立地是 H、卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基;

R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H 或 C_1-C_8 烷基; $\sim$ 表示当 R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H 或 C_1-C_8 烷基时存

在 E 或 Z 双键构型 ; 且

Q 是未被取代的吡啶基。

14. 式 (F-2) 的化合物或其盐 :



其中 :

R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基 ;

R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H ;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H ;

p 是 1 或 2 ;

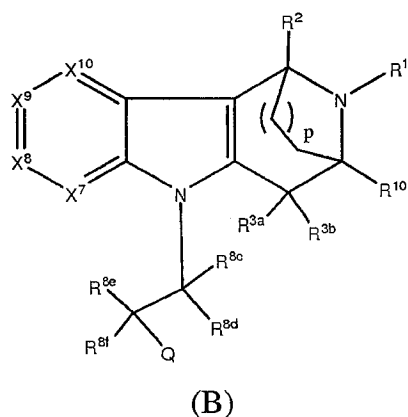
X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ;

R^4 各自独立地是 H、卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基 ; 且

Q 是被 1 至 5 个选自未被取代的 C_1-C_8 烷基的取代基所取代的吡啶基。

15. 权利要求 14 的化合物或其盐, 其中 R^1 是甲基, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CH, 且 Q 是被 1 至 5 个选自未被取代的 C_1-C_8 烷基的取代基所取代的吡啶基。

16. 式 (B) 化合物或其盐 :



其中 :

R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基 ;

R^2 是 H ;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H ;

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ;

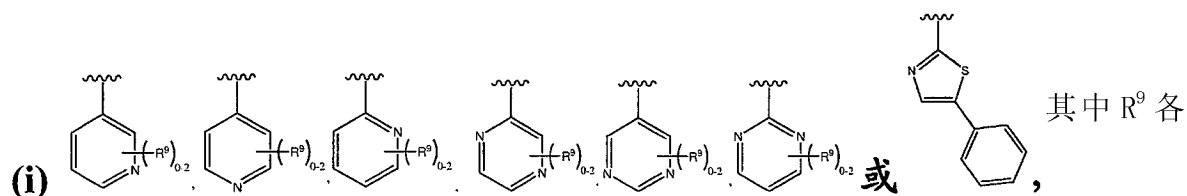
p 是 1 或 2；

R^4 各自独立地是 H、卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

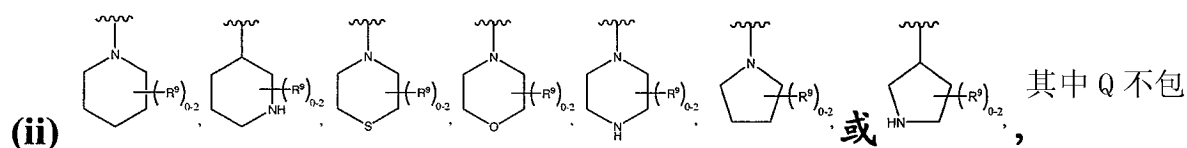
R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基，或者与其所连接的碳及邻位的 R^8 一起形成羰基部分；

R^{10} 是 H；且

Q 是

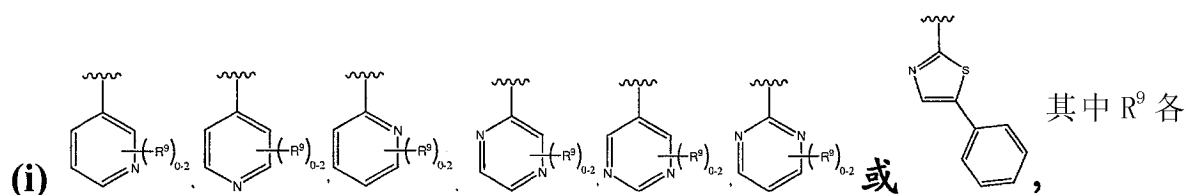


自独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或被 1 至 5 个选自卤素的取代基所取代的 C_1-C_8 烷基，或

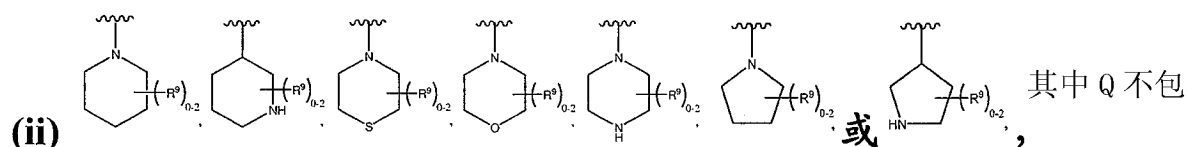


含 R^9 官能团。

17. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中 Q 是



自独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或被 1 至 5 个选自卤素的取代基所取代的 C_1-C_8 烷基，或



含 R^9 官能团。

18. 依据权利要求 1 至 17 中任意一项的化合物或其盐在制备用于治疗神经递质-介导的障碍或神经元病症的药物中的应用。

19. 包含依据权利要求 1-17 中任意一项的化合物或其盐和可药用载体的药物组合物。

20. 包含依据权利要求 1-17 中任意一项的化合物或其盐和用于在治疗神经递质-介导的障碍或神经元病症中使用的说明书的药盒。

21. 依据权利要求 1 至 17 中任意一项的化合物或其盐在制备用于治疗认知障碍的药物中的应用。

22. 依据权利要求 1 至 17 中任意一项的化合物或其盐在制备用于治疗精神病性精神障碍的药物中的应用。

23. 包含依据权利要求 1-17 中任意一项的化合物或其盐和用于在治疗 认知障碍中使用的说明书的药盒。

24. 包含依据权利要求 1-17 中任意一项的化合物或其盐和用于在治疗精神病性精神障碍中使用的说明书的药盒。

桥连杂环化合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2008 年 3 月 24 日提交的 U. S. 临时专利申请 61/039, 058 和 2009 年 1 月 15 日提交的 U. S. 临时专利申请 61/145, 058 的优先权, 其各自的公开内容被全部引入本文作为参考。

[0003] 受联邦政府资助的研究项目中所做出的发明的权利的声明不适用。

[0004] 发明背景

[0005] 神经递质诸如组胺、血清素、多巴胺和去甲肾上腺素介导在中枢神经系统 (CNS) 之中以及 CNS 之外的大量进程。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关, 其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment)、精神分裂症、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁症和多种变应性疾病。调节这些神经递质的化合物可以是有用的治疗剂。

[0006] 组胺受体属于 G 蛋白偶联 7 次跨膜跨膜蛋白的超家族。G 蛋白偶联受体构成真核细胞中主要的信号转导系统之一。在被认为参与激动剂 - 拮抗剂结合位点的那些区域中的这些受体的编码序列在哺乳动物物种中是高度保守的。在大多数外周组织中及中枢神经系统中发现了组胺受体。能调节组胺受体的化合物可用于治疗中, 例如作为抗组胺药。

[0007] Dimebon 是一种已知的抗 - 组胺药, 还被鉴定为一种神经保护剂, 可用于治疗尤其是神经变性疾病。在阿尔茨海默病和亨廷顿病的临床前模型中 Dimebon 已显示出抑制脑细胞 (神经元) 的死亡, 这使得它成为这些和其它的神经变性疾病的新的潜在的治疗方法。此外, 在细胞应激情况下 Dimebon 显示可高效地改善细胞的线粒体功能。例如, 用细胞毒素离子霉素处理后 Dimebon 治疗剂量依赖性地改善线粒体功能并增加存活细胞的数量。Dimebon 还显示出促进神经突增生和神经发生、突起 (其在形成新的和 / 或增强的神经元细胞连接中是重要的), 以及 Dimebon 在用于另外的疾病或病症的潜能的证据。参见例如, U. S. 专利 6, 187, 785 和 7, 071, 206 和 PCT 专利申请 PCT/US2004/041081、PCT/US2007/020483、PCT/US2006/039077、PCT/US2008/077090、PCT/US2007/020516、PCT/US2007/022645、PCT/US2007/002117、PCT/US2008/006667、PCT/US2007/024626、PCT/US2008/009357、PCT/US2007/024623 和 PCT/US2008/008121。本文所公开的所有的参考文献诸如出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的全部内容被引入本文作为参考。

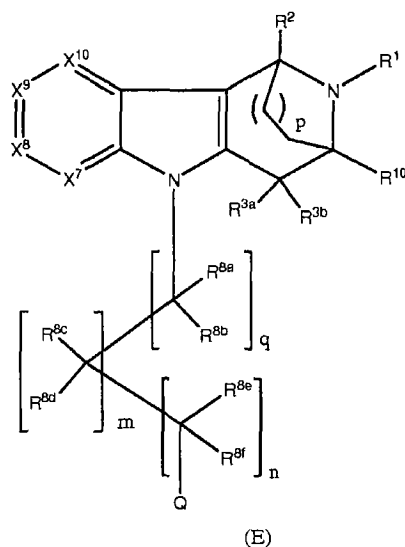
[0008] 尽管 Dimebon 很有希望作为药物用于治疗神经变性疾病和 / 或其中在治疗中可能牵涉神经突增生和 / 或神经发生的疾病, 但人们仍然需要用于治疗此类疾病或病症的新的和作为选择的治疗剂。此外, 人们仍然需要新的和作为选择的抗组胺药, 优选没有副作用 (诸如嗜睡) 或副作用减少的抗组胺药。相比于 Dimebon 显示出增强的和 / 或更期望性质 (例如, 更好的安全性和有效性) 的化合物可特别用于治疗至少那些认为 Dimebon 对其有益的适应症。而且, 相比于 Dimebon, 通过例如体外和 / 或体内试验测定显示出不同治疗特性的化合物可用于另外的疾病和病症。

[0009] 发明概述

[0010] 本文详述的化合物被描述为组胺受体调节剂。本发明提供了包含该化合物的组合物,还提供了包含该化合物的药盒以及使用和制备该化合物的方法。所述化合物可用于治疗神经变性疾病。本发明的化合物还可用于治疗其中在治疗中可能牵涉调节胺能 G 蛋白偶联受体和 / 或神经突增生的疾病和 / 或病症。本文所公开的化合物可用于本文所公开的方法中,其包括在有需要的个体诸如人中用于治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症,延缓其发作和 / 或延缓其发展。例如,通式 (I) 化合物被描述为新的组胺受体调节剂,且还可用于神经变性疾病。

[0011] 本文详述了式 (E) 化合物:

[0012]



[0013] 其中:

[0014] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0015] R^2 是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基;

[0016] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基,或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基部分;

[0017] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0018] m 和 q 独立地是 0 或 1;

[0019] p 是 1 或 2;

[0020] n 是 1 或 0,条件是只有当 Q 是被取代的杂环时 n 是 0,其中所述被取代的杂环是内酰胺;

[0021] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、

芳氧基、羧基、硫羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0022] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其所连接的碳及邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基部分，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基，与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_3 - C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分，或者与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键，条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 形成一个键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

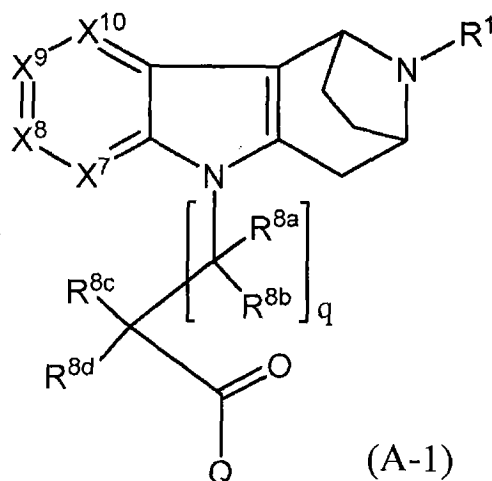
[0023] R^{10} 是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0024] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0025] 或其盐或溶剂化物。

[0026] 本文还详述了式 (A-1) 化合物：

[0027]



[0028] 其中：

[0029] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0030] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0031] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳

烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0032] q 是 0 或 1；

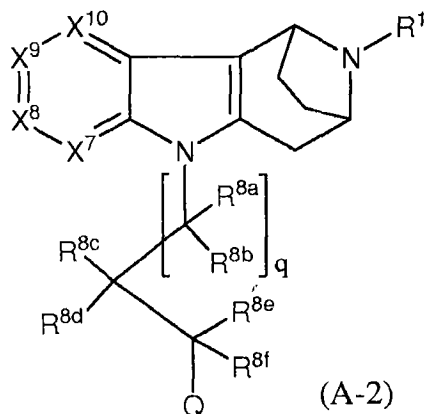
[0033] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其所连接的碳及孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成环烷基或羰基部分，与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基，与一个邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分，或者与一个邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成一个键，条件是当 $R^{8(a-d)}$ 与一个邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成一个键时，孪位的 $R^{8(a-d)}$ 不是羟基；且

[0034] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、或烷氧基；

[0035] 或其盐。

[0036] 还描述了式 (A-2) 的化合物：

[0037]



[0038] 其中：

[0039] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0040] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0041] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0042] q 是 0 或 1；

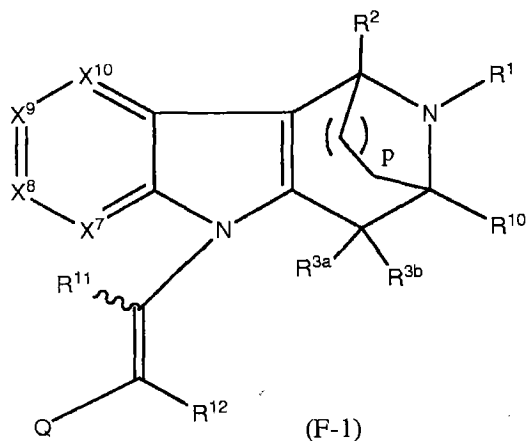
[0043] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基, 与其所连接的碳及邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基部分, 与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基, 与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分, 或者与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键, 条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键时, 邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基; 且

[0044] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基;

[0045] 或其盐。

[0046] 还提供了式 (F-1) 化合物:

[0047]



[0048] 其中:

[0049] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0050] R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0051] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基, 或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基部分;

[0052] p 是 1 或 2;

[0053] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0054] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳

烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

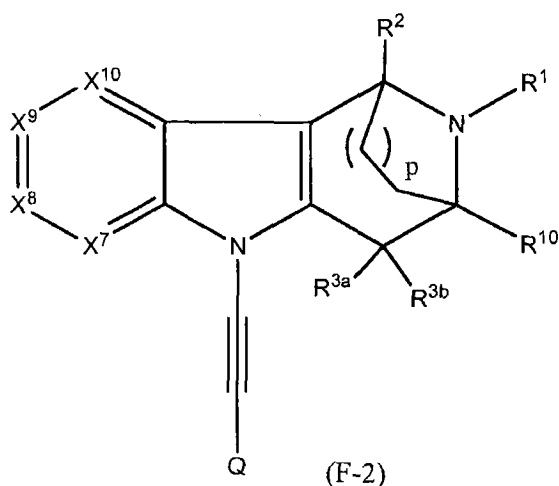
[0055] R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，或者与它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分，或者一起形成一个键，由此形成乙炔基部分； $\sim$ 表示当 R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H 或 C_1-C_8 烷基时存在 E 或 Z 双键构型；且

[0056] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0057] 或其盐。

[0058] 还描述了式 (F-2) 化合物：

[0059]



[0060] 其中：

[0061] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0062] R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

[0063] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基部分；

[0064] p 是 1 或 2；

[0065] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0066] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、

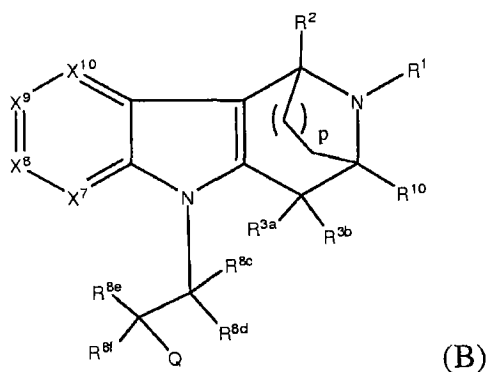
芳氧基、羧基、硫羟、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；且

[0067] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0068] 或其盐。

[0069] 本文详述了其它的化合物,其包括式 (B) 化合物:

[0070]



[0071] 其中：

[0072] R¹ 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 烯基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0073] R² 是 H、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基；

[0074] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羰基、烷氧基、未被取代的氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基, 或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分;

[0075] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0076] p 是 1 或 2；

[0077] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0078] R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基或者与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分；

[0079] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或烷氧基；且

[0080] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0081] 或其盐或溶剂化物。

[0082] 本发明还包括本文所涉及化合物的所有的盐，诸如可药用盐。本发明还包括所述化合物的任何或所有的立体化学形式，其包括任何的对映异构或非对映异构形式。除非结构或名称中明确表明立体化学，否则结构或名称旨在包括所述化合物所有可能的立体异构体。本发明还包括化合物的所有形式，诸如化合物的结晶或非结晶形式。本发明还涉及包含本发明化合物的组合物，诸如基本上纯的化合物的组合物，所述化合物包括其特定的立体化学形式。包含以任何比例的本发明化合物的混合物的组合物也包括在本发明中，其包括以任何比例的本发明化合物的两种或多种立体化学形式的混合物，由此化合物的外消旋混合物、非外消旋混合物、对映体富集 (enantioenriched) 混合物和呈比例 (scalemic) 混合物包括在内。

[0083] 本发明还涉及包含本发明化合物及可药用载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明化合物及使用说明书的药盒也包括在本发明内。还提供了用于制备用于治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍或神经元病症的药物的本文详述的化合物或其可药用盐。

[0084] 在一方面，本发明化合物用于在有需要的个体诸如人中治疗、预防以下各项中的任何一项或多项、延缓其发作和 / 或延缓其发展：认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在一个实施方案中，本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展，其中认为调节胺能 G 蛋白偶联受体对所述疾病或病症有益或调节胺能 G 蛋白偶联受体对所述疾病或病症是有益的。在一个实施方案中，本发明化合物用于治疗、预防任何一种或多种疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展，其中认为神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症有益或神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症是有益的。在另一个实施方案中，本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展，其中认为调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症有益或调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症是有益的。在一个实施方案中，所述疾病或病症是认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。

[0085] 在另一个方面，本发明化合物用于在个体中改善认知功能和 / 或降低精神病效应，其包括向有需要的个体施用对改善认知功能和 / 或降低精神病效应有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。

[0086] 在另一个方面，本发明化合物用于在个体中刺激神经突增生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用，其包括向有需要的个体施用对刺激神经突增生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。突触损失与多种神经变性疾病和病症相关，所述疾病和病症包括阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌

萎缩侧索硬化、中风、头损伤和脊髓损伤。刺激神经突增生的本发明的化合物可对这些情况有益。

[0087] 在另一个方面,本文所述的化合物用于调节胺能 G 蛋白偶联受体,其包括向有需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,本发明化合物调节以下受体中的至少一种:肾上腺素能受体(例如,a1D、a2A 和 / 或 a2B)、血清素受体(例如,5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如,D2L)和组胺受体(例如,H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少两种:肾上腺素能受体(例如,a1D、a2A 和 / 或 a2B)、血清素受体(例如,5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如,D2L)和组胺受体(例如,H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少三种:肾上腺素能受体(例如,a1D、a2A 和 / 或 a2B)、血清素受体(例如,5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如,D2L)和组胺受体(例如,H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的每一种:肾上腺素能受体(例如,a1D、a2A 和 / 或 a2B)、血清素受体(例如,5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如,D2L)和组胺受体(例如,H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少一种:a1D、a2A、a2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2 和 H3。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少二或三或四或五或六或七或八或九或十或十一种:a1D、a2A、a2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2 和 H3。在一个特定的实施方案中,至少多巴胺受体 D2L 被调节。在另一个特定的实施方案中,至少多巴胺受体 D2L 和血清素受体 5-HT2A 被调节。在又一个特定的实施方案中,至少肾上腺素能受体 a1D、a2A、a2B 和血清素受体 5-HT6 被调节。在另一个特定的实施方案中,至少肾上腺素能受体 a1D、a2A、a2B、血清素受体 5-HT6 和一种或多种血清素受体 5-HT7、5-HT2A、5-HT2C 和组胺受体 H1 和 H2 被调节。在又一个特定的实施方案中,调节组胺受体 H1。在另一个实施方案中,本发明化合物展现本文详述的任何受体调节活性,并且还刺激神经突增生和 / 或神经发生和 / 或增强神经营养作用。

[0088] 本发明还涉及包含本发明化合物及可药用载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明化合物及使用说明书的药盒也包括在本发明内。

[0089] 发明详述

[0090] 定义

[0091] 用于本文,除非另外清楚地说明,术语“一个”、“一种”等是指一个 / 种或多个 / 种。

[0092] 本文中提到“约”某一数值或参数时包括(并描述了)涉及该数值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约 X”的描述包括对“X”的描述。

[0093] 本文使用的术语“肾上腺素能受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于肾上腺素能受体或者降低或消除或增加或增强或模拟肾上腺素能受体活性的化合物。因此,“肾上腺素能受体调节剂”包括肾上腺素能受体拮抗剂和肾上腺素能受体激动剂。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体(例如, $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 和 / 或 $\alpha 1D$) 和 / 或 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体(例如, $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 / 或 $\alpha 2C$) 和 / 或降低或消除或增加或增强或模拟 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体(例如, $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 和 / 或 $\alpha 1D$) 和 / 或 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体(例如, $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 / 或 $\alpha 2C$) 的活性。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值

中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些方面，与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，肾上腺素能受体调节剂降低肾上腺素能受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些方面，与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，肾上腺素能受体调节剂增强肾上腺素能受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些方面，肾上腺素能受体调节剂能够结合于所提供的肾上腺素能受体的活性位点（例如，配体的结合位点）。在一些实施方案中，肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的别构位点。

[0094] 本文使用的术语“多巴胺受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于多巴胺受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺受体活性的化合物。因此，“多巴胺受体调节剂”包括多巴胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂。在一些方面，多巴胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于多巴胺-1 (D1) 和 / 或多巴胺-2 (D2) 受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺-1 (D1) 和 / 或多巴胺-2 (D2) 受体的活性。多巴胺 D2 受体分为两类：D2L 和 D2S，这是由单个基因通过差别剪接而形成的。D2L 受体的胞内域比 D2S 长。在一些实施方案中，多巴胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中，与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，多巴胺受体调节剂降低多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中，与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，多巴胺受体调节剂增强多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中，多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的活性位点（例如，配体的结合位点）。在一些实施方案中，多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的别构位点。

[0095] 本文使用的术语“血清素受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于血清素受体或者降低或消除或增加或增强或模拟血清素受体活性的化合物。因此“血清素受体调节剂”包括血清素受体拮抗剂和血清素受体激动剂。在一些实施方案中，血清素受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于5-HT1A 和 / 或5-HT1B 和 / 或5-HT2A 和 / 或5-HT2B 和 / 或5-HT2C 和 / 或5-HT3 和 / 或5-HT4 和 / 或5-HT6 和 / 或5-HT7 受体或者降低或消除或增加或增强或模拟5-HT1A 和 / 或5-HT1B 和 / 或5-HT2A 和 / 或5-HT2B 和 / 或5-HT2C 和 / 或5-HT3 和 / 或5-HT4 和 / 或5-HT6 和 / 或5-HT7 受体的活性。在一些实施方案中，血清素受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如在本文所述的试验中所测

定的那样。在一些实施方案中,与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受血清素受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,血清素受体调节剂降低血清素受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受血清素受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,血清素受体调节剂增强血清素受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中,血清素受体调节剂能够结合于血清素受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,血清素受体调节剂能够结合于血清素受体的别构位点。

[0096] 本文使用的术语“组胺受体调节剂”是指且包括降低或消除或增加或增强组胺受体活性的化合物。因此“组胺受体调节剂”包括组胺受体拮抗剂和组胺受体激动剂。在一些实施方案中,组胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式降低或消除或增加或增强组胺受体的活性。在一些实施方案中,与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与如在没有接受组胺受体调节剂的个体中的相应的活性相比,组胺受体调节剂降低组胺受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与如在没有接受组胺受体调节剂的个体中的相应的活性相比,组胺受体调节剂增强组胺受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中,组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的别构位点。

[0097] 除非另外清楚地说明,否则本文使用的术语“个体”是指哺乳动物,其包括但不限于人类。个体包括但不限于人类、牛类动物(bovine)、灵长类动物、马类动物(equine)、犬科动物(canine)、猫科动物(feline)、猪类动物(porcine)和绵羊类动物(ovine)。因而,本发明可用于人类药物及兽医范畴,其包括用于农业动物和家庭宠物。所述个体可以是已被诊断为或疑似患有认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症的人类。所述个体可以是表现出与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症有关的一种或多种症状的人类。所述个体可以是具有与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症有关的突变基因或异常基因的人类。所述个体可以是由于遗传学或其他原因而易于罹患认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症的人类。

[0098] 本文使用的“治疗”是指一种获得有利结果或期望的结果、如临床结果的方法。本发明中,有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与疾病或病症相关的症状和/或减轻与疾病或病症相关的症状程度和/或预防与疾病或病症相关的症状恶化。在一个实施方案中,有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症相关的症状和/或减轻所述症状程度和/或预防所述症状恶化。优选地,使用本发明化合物或其可药用盐治疗疾病或病症没有副作用或副作用少于与目前可用的对所述疾病或病症的治疗法相关的副作用,和/或改善个体的生活质量。

[0099] 本文使用的“延缓”疾病或病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和 / 或推迟所述疾病或病症的发展。这种延缓可以是改变时间长度,其取决于病史和 / 或接受治疗的个体。对本领域技术人员而言显而易见的是,在未发展为所述疾病或病症的个体中充分的或显著的延缓实际上可以包括预防。例如,“延缓”阿尔茨海默病发展的方法是指与不使用该方法相比,降低在给定时限内疾病发展可能性的方法和 / 或降低在给定时限内疾病的程度的方法。这种比较通常基于临床研究,使用统计学上具有显著意义的数目的研究对象。例如,使用标准的临床技术诸如常规神经学检查、患者诊视、神经成像、检测血清中或脑脊液中特定蛋白(例如淀粉样肽和 Tau)的水平变化、计算机断层摄影术(CT)或核磁共振成像(MRI)可检测到阿尔茨海默病的发展。本领域已知针对其他疾病和病症的类似的技术。发展还指开始时检测不到的疾病进展,且包括出现、复发和发作。

[0100] 本文使用的“有风险”的个体是指有发展为能用本发明化合物治疗的认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症的风险的个体。“有风险”的个体在本文所述治疗方法之前可能罹患或可能未罹患可检测到的疾病或病症,可能表现出或可能未表现出可检测到的疾病。“有风险”是指个体具有一种或多种所谓的风险因素,这些风险因素是与疾病或病症的发展具有相关性的可测量参数且为本领域所知。具有一种或多种这些风险因素的个体与不具有这些风险因素的个体相比,发展为所述疾病或病症的概率更高。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、病史、前体疾病的存在、基因(即遗传)因素和环境暴露。例如有罹患阿尔茨海默病风险的患者包括例如其亲属罹患该病的人和通过基因指标或生化指标分析被确定为有风险的人。患阿尔茨海默病的风险基因指标包括 APP 基因突变,特别是分别被称为哈迪(Hardy)突变和瑞典(Swedish)突变的 717 位突变以及 670 和 671 位突变(Hardy, Trends Neurosci., 20:154-9, 1997)。其它风险指标有早老素基因突变(例如 PS1 或 PS2)、ApoE4 等位基因、阿尔茨海默病家族病史、高胆固醇血症和 / 或动脉粥样硬化。针对其他疾病和病症的其他的此类因素为本领域所知。

[0101] 本文使用的术语“促 - 认知(pro-cognitive)”包括但不限于一种或多种心理过程(诸如记忆、注意力、感知和 / 或思维)的改善,其可通过本领域已知的方法评价。

[0102] 本文使用的术语“神经营养”效应包括但不限于增强神经元功能诸如生长、存活和 / 或神经递质合成的效应。

[0103] 本文使用的术语“认知障碍”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经元结构和 / 或功能的进行性损失(包括神经元死亡)或被认为或确实与上述有关的疾病和病症,且其中所述障碍的主要特征是认知(例如,记忆、注意力、感知和 / 或思维)的损伤。这些障碍包括病原体 - 诱导的认知功能障碍,例如 HIV 相关的认知功能障碍和莱姆病相关的认知功能障碍。认知障碍的实例包括阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、孤独症、轻度认知功能损害(MCI)、中风、创伤性脑损伤(TBI)和与年龄相关的记忆损害(AAMI)。

[0104] 本文使用的术语“精神病性精神障碍”涉及且是指被认为或确实引起异常思维和感知的精神疾病或病症。精神病性精神障碍以脱离现实为特征,可伴随有妄想、幻觉(是指缺乏外界刺激作用的情况下在有意识和清醒状态的感知,其具有真实的感知的特性,在这种情况下这些感知生动、明显,且位于外部客观空间)、人格改变和 / 或思维瓦解。其他的常见症状包括反常或古怪的行为,以及社会交往困难和进行日常活动的的能力损伤。示例性的

精神病性精神障碍为精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑和抑郁。

[0105] 本文使用的术语“神经递质 - 介导的障碍”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经递质诸如组胺、血清素、多巴胺、去甲肾上腺素水平异常或胺能 G 蛋白偶联受体功能损伤或被认为或确实与上述有关的疾病或病症。示例性的神经递质 - 介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、变应性疾病和牵涉于老化保护 (geroprotective) 活性的疾病, 诸如年龄相关的脱发 (脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍 (白内障)。异常的神经递质水平与众多疾病和病症相关, 其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知功能损害、精神分裂症、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和多种变应性疾病。

[0106] 本文使用的术语“神经元病症”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经元细胞死亡和 / 或神经元功能损伤或神经元功能降低或被认为或确实与上述有关的疾病或病症。示例性的神经元病症包括神经变性疾病和障碍诸如阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、帕金森病、犬认知功能障碍综合征 (CCDS)、雷维小体病 (Lewy body disease)、门克斯病、威尔逊病、克雅氏病、法尔病 (Fahr disease)、与脑循环有关的急性或慢性病症诸如缺血性或出血性中风或其它的脑出血性损伤、年龄相关的记忆损害 (AAMI)、轻度认知功能损害 (MCI)、与创伤有关的轻度认知功能损害 (MCI)、脑震荡后综合征、创伤后应激障碍、辅助化学疗法、创伤性脑损伤 (TBI)、神经元死亡介导的眼部疾病、黄斑变性、年龄有关的黄斑变性、孤独症 (包括孤独症谱系障碍)、阿斯伯格综合征和雷特综合征、撕脱损伤、脊髓损伤、重症肌无力、吉兰巴雷综合征、多发性硬化、糖尿病性神经病、纤维肌痛、与脊髓损伤相关的神经病、精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑或抑郁。

[0107] 本文使用的术语“神经元”表示具有外胚层胚胎起源的细胞, 其来源于动物神经系统的任何部分。神经元表达很具有特征性的神经元标记物, 包括神经丝蛋白、NeuN (神经元核标记物)、MAP2 和 III 类微管蛋白。作为神经元包括的是例如海马神经元、皮质神经元、中脑多巴胺能神经元、脊髓运动神经元、感觉神经元、交感神经元、中隔胆碱能神经元和小脑神经元。

[0108] 本文使用的术语“神经突增生”或“神经突活化”是指已存在的神经元突起 (例如, 轴突和树突) 的延伸和新的神经元突起 (例如, 轴突和树突) 的生长或萌发。神经突增生或神经突活化可改变神经连接性, 导致建立新的突触或重塑已存在的突触。

[0109] 本文使用的术语“神经发生”是指从未分化的神经元祖细胞产生新的神经细胞, 所述神经祖细胞也称为全能神经干细胞。神经发生积极地产生新的神经元、星形细胞、神经胶质、神经膜细胞、少突胶质细胞和 / 或其他神经谱系。虽然神经发生持续至生命后期, 但其大量出现在人类发育的早期, 特别是在成人脑中的某些局限的区域。

[0110] 本文使用的术语“神经连接性”是指有机体中神经元之间的连接 (“突触”) 的数目、类型和性质。突触在神经元之间、在神经元和肌肉之间 (“神经肌肉连接头”) 以及神经元和其他生物结构 (包括器官、内分泌腺等) 之间形成。突触具有特定的结构, 神经元通过突触向彼此和非神经元细胞、肌肉、组织和器官传递化学或电学信号。影响神经连接性的化合物通过建立新的突触 (例如, 通过神经突增生或神经突活化) 或通过改变或重塑已存在的突触可起到这样的作用。突触的重塑是指在特定突触传递的信号的性质、强度或类型的改变。

[0111] 本文使用的术语“神经病”是指特征为神经系统的运动、感觉和自主神经元的功能和 / 或结构改变的病症,其由神经系统的原发病灶或其他功能障碍引发或导致。周围神经病的类型包括多神经病、单神经病、多发性单神经炎和自主神经病。最常见的形式是(对称)多发性周围神经病,其主要影响脚和腿。神经根病牵涉脊神经根,但是如果还牵涉周围神经则使用术语神经根神经病。神经病的形式可由原因或牵涉的主要纤维的大小而进一步细分,例如大纤维或小纤维周围神经病。中枢神经病性疼痛可出现于脊髓损伤、多发性硬化和某些中风以及纤维肌痛。神经病可伴随虚弱、自主性变化和感觉变化的不同组合。也可看到肌肉块的丧失或肌束自发性收缩、一种特定的细微的肌肉颤搐。感觉性症状包括感觉和“正性”现象(包括疼痛)的丧失。神经病与多种病症相关,包括糖尿病(例如,糖尿病性神经病)、纤维肌痛、多发性硬化和带状疱疹感染以及脊髓损伤和其他类型的神经损伤。

[0112] 本文使用的术语“阿尔茨海默病”是指变性的脑部疾病,其临床特征是进行性记忆缺失、意识错乱、行为问题、不能自理、逐步的体质恶化并最终死亡。该疾病在组织学上的特征是神经炎性斑块,其主要发现在联络皮质、边缘系统和基底神经节。这些斑块的主要组成是淀粉样 β 肽 ($A\beta$),其是 β 淀粉样前蛋白的裂解产物 (β APP 或 APP)。APP 是 I 型跨膜糖蛋白,其包含一个大的异位 N-末端区域、一个跨膜区和一个小的细胞质 C-末端尾部。选择性剪接染色体 21 上的单个 APP 基因的转录物产生若干氨基酸数目不同的同工型。 $A\beta$ 显示在阿尔茨海默病的神经病理学中具有主要的作用。已证明该疾病的家族型与 APP 和早老素基因中的突变的联系 (Tanzi 等,1996,Neurobiol. Dis., 3:159-168;Hardy,1996,Ann. Med., 28:255-258)。在这些基因中的与疾病相关的突变导致 $A\beta$ 的 42-氨基酸形式的产生增加,其是在淀粉样斑块中发现的主要形式。还已报道线粒体功能障碍是阿尔茨海默病的重要成分 (Bubber 等, Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic Implications(在阿尔茨海默脑中的线粒体异常:机理推断), Ann Neurol, 2005, 57(5), 695-703;Wang 等, Insights into amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease(对在阿尔茨海默病中淀粉样蛋白 β 诱导的线粒体功能障碍的研究), Free Radical Biology & Medicine, 2007, 43, 1569-1573;Swerdlow 等, Mitochondria in Alzheimer's disease(阿尔茨海默病中的线粒体), Int. Rev. Neurobiol., 2002, 53, 341-385;和 Reddy 等, Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?(线粒体在阿尔茨海默病中是关键性的吗?), Brain Res Rev. 2005, 49(3), 618-32)。已提出线粒体功能障碍是神经元功能(包括神经递质合成和分泌)和活力的原因。因此,稳定线粒体的化合物可对阿尔茨海默病患者具有有益的作用。

[0113] 本文使用的术语“亨廷顿病”是指致命的神经病学疾病,其临床特性是诸如不自主的运动、认知损伤或丧失认知功能和广谱的行为障碍的症状。亨廷顿病伴随的常见运动症状包括舞蹈症(非自主的扭动和痉挛)、笨拙和走路、说话(例如,表现出言语不清)和吞咽能力的进行性丧失。其他亨廷顿病症状可包括认知症状诸如用脑速度、注意力和短期记忆丧失和 / 或行为症状,所述行为症状可包括性格改变、抑郁、易激惹、情感爆发和情感淡漠症。临床症状通常出现在生命的第四或第五个十年。亨廷顿病是破坏性的且通常长期的疾病,通常在症状出现后约 10-20 年死亡。亨廷顿病通过编码称为突变亨廷顿蛋白 (mutant huntingtin protein) 的异常蛋白的突变的或异常的基因而遗传;突变亨廷顿蛋白造成许多不同的脑区域中神经元变性。所述变性集中在位于基底神经节的神经元、在脑的深部控

制许多重要功能（包括协调活动）的结构、以及在脑或皮质外表面上的神经元，其控制思维、感知和记忆。

[0114] 本文所用的“肌萎缩侧索硬化”或“ALS”表示进行性神经变性疾病，其侵袭上位运动神经元（脑中的运动神经元）和 / 或下位运动神经元（脊髓中的运动神经元）并导致运动神经元死亡。本文所用的术语“ALS”包括本领域中已知的 ALS 的所有分类，其包括但不限于典型的 ALS（通常侵袭下位和上位运动神经元）、原发性侧索硬化（PLS，通常仅侵袭上位运动神经元）、进行性延髓麻痹（PBP 或延髓发作，其是 ALS 的一种型式，其通常始于吞咽、咀嚼和说话困难）、进行性肌萎缩（PMA，通常仅侵袭下为运动神经元）和家族性 ALS（一种遗传性的 ALS 型式）。

[0115] 本文使用的术语“帕金森病”是指其中个体经历一种或多种与帕金森病相关的症状的任何医学病症，诸如（非限制性）以下一种或多种症状：休息性震颤、齿轮样强直、运动迟缓、姿势反射损伤、对 1- 多巴治疗具有良好响应的症状、没有显著的动眼神经麻痹、小脑或锥体束征、肌萎缩、运动障碍和 / 或言语障碍。在一个特定的实施方案中，本发明用于治疗多巴胺能功能障碍相关的病症。在一个特定的实施方案中，患有帕金森病的个体在突触核蛋白、parkin 或 NURR1 核酸（其与帕金森病相关）中具有突变或多态性。在一个实施方案中，患有帕金森病的个体核酸的表达有缺陷或降低或核酸有突变，所述核酸调节多巴胺能神经元的发育和 / 或存活。

[0116] 本文使用的术语“犬认知功能障碍综合征”或“CCDS”是指年龄相关的精神功能恶化，其特征是影响患病的犬科动物正常发挥功能的能力的多重认知损伤。与 CCDS 相关的认知能力的降低不能完全归因于通常的医学病症诸如瘤形成、感染、感觉损伤或器官衰竭。犬科动物诸如狗中 CCDS 的诊断通常是排除的诊断，其基于彻底的行为和医疗史以及与其他疾病过程无关的 CCDS 临床症状的存在。主人对在行为上与年龄相关的变化的观察是用于发现年老的家养狗中可能的 CCDS 发作的实用方法。可使用许多实验室的认知任务来帮助诊断 CCDS，同时可以使用血细胞技术、化学仪器和尿液分析来排除其他可能与 CCDS 的临床症状很像的潜在疾病。CCDS 的症状包括记忆损失（在家养狗中其可由定向障碍和 / 或意识错乱而证明）、与家庭成员之间的互动和 / 或问候行为减少或改变、睡醒循环改变、活动水平降低和家庭训练丧失或频繁的、不适当的排泄。患 CCDS 犬科动物可显示出一种或多种以下的临床或行为症状：食欲降低、对环境的察觉降低、识别熟悉位置、人或其他动物的能力降低、听力减退、上下楼梯的能力降低、对孤独的耐受性降低、强迫行为或重复行为或习惯的发展、转圈、震颤或摇动、定向障碍、活动水平降低、睡醒循环异常、家庭训练丧失、对家庭成员的反应性降低或改变、以及问候行为的降低或改变。CCDS 可显著影响患病的犬科动物的健康和快乐。而且，当 CCDS 加重和其症状变得更加严重时，由患该疾病的宠物带来的伙伴关系的益处会变得更少。

[0117] 本文使用的术语“年龄相关的记忆损害”或“AAMI”是指可鉴定为整体衰退量表（GDS）上的 GDS 2 期的病症（Reisberg 等，(1982) Am. J. Psychiatry 139:1136-1139），GDS 将衰老过程和进行性变性痴呆分为七个主要的阶段。GDS 的第一期是其中在任何年龄的个体既没有认知损害的主诉也没有损害的客观证据的阶段。认为这些 GDS 1 期患者是正常的。GDS 的第二期适用于那些通常年龄较大的人，其抱怨记忆和认知功能的困难，诸如想不起名字，如同其在五或十年前那样，或者想不起他们把东西放在何处，如同其在五或十年前

那样。这些主诉在其他正常的老人中显得非常常见。AAMI 是指 GDS 2 期的人,其在神经生理学上可不同于正常且没有主诉的老人(即 GDS 1 期)。例如,已发现,AAMI 个体在计算机分析的 EEG 上相比 GDS 1 期老人在电生理上更慢(Prichep, John, Ferris, Reisberg 等.(1994)Neurobiol.Aging 15 :85-90)。

[0118] 本文使用的术语“轻度认知功能损害”或“MCI”是指一种类型的认知障碍,其特征是认知功能比对正常的与年龄相关的衰退而言通常所显示的那样更加显著的恶化。因此,患 MCI 的老人或年龄大的人在进行复杂的日常工作和学习时比正常情况有更大的困难,但不存在阿尔茨海默病患者中典型的不能进行正常的日常社交和 / 或专业职能,或最终导致痴呆的其他相似的神经变性病症。MCI 的特征是轻微的、临床上明显的在认知、记忆和发挥功能中的缺陷等损害,其级别不足以符合阿尔茨海默病或其他痴呆的诊断标准。MCI 还包括损伤相关的 MCI,所述损伤相关的 MCI 在本文定义为由某些类型的损伤导致的认知损害,诸如神经损伤(即战场损伤,包括脑震荡后综合征等)、神经毒性的治疗(即,导致“化疗脑”的辅助化学疗法等)和由于物理性损伤或其他神经变性引起的组织损伤,其独立于且不同于由中风、缺血、出血性损伤、钝性力量创伤等导致的轻度认知功能损害。

[0119] 本文使用的术语“创伤性脑损伤”或“TBI”是指由突发性创伤导致的脑损伤,诸如击打或震摇或穿透性头部外伤,其破坏脑功能或破坏大脑。TBI 的症状的范围可以是轻度、中度至重度,且可显著影响认知的(语言和交流、信息加工、记忆和感知技能缺陷)、身体的(离床活动、平衡、协调、精细运动、力量和忍耐性)和心理学技能。

[0120] “神经元死亡介导的眼部疾病”是指眼部疾病,其中在整体上或部分牵涉神经元的死亡。所述疾病可涉及光感受器的死亡。所述疾病可涉及视网膜细胞的死亡。所述疾病可涉及眼神经通过细胞凋亡而死亡。具体的神经元死亡介导的眼部疾病包括但不限于黄斑变性、青光眼、色素性视网膜炎、先天性静止性夜盲症(小口氏病)、儿童期发作的严重视网膜营养性萎缩、莱伯先天性黑朦、巴-比综合征、厄舍尔综合征、视神经病变导致的失明、莱伯遗传性视神经病、色盲和 Hansen-Larson-Berg 综合征。

[0121] 本文使用的术语“黄斑变性”包括本领域已知的所有形式和分类的黄斑变性,其包括但不限于特征为与布鲁赫膜、脉络膜、神经视网膜和 / 或视网膜色素上皮异常有关的进行性中心视力丧失的疾病。因此该术语包括诸如年龄相关性黄斑变性(ARMD)以及罕见的较早发病的营养不良(在一些情况下其可在生命的首个十年中被检测到)的病症。其他黄斑病变包括北卡罗莱纳黄斑营养不良、索斯比眼底营养不良、施塔加病、图形样营养不良(pattern dystrophy)、贝斯特病和 Malattia Leventinese。

[0122] 本文使用的术语“孤独症”是指一种脑发育障碍,其损害社会交往和沟通并导致有限的和重复的行为,通常出现在婴儿期或童年早期。认为该认知和行为缺陷是部分由神经连接性改变而导致的。孤独症包括有时称为“孤独症谱系障碍”的相关的障碍以及阿斯伯格综合征和雷特综合征。

[0123] 本文使用的术语“神经损伤”是指对神经的物理性损伤,诸如撕脱损伤(即,神经已被撕裂或拉开之处)或脊髓损伤(即,白质或向脑传送感觉和运动信号和从脑传出感觉和运动信号的有髓鞘神经纤维束的损伤)。许多原因可导致脊髓损伤的出现,包括物理性创伤(即,车祸、运动损伤等)、侵犯脊柱的肿瘤、发育障碍,诸如脊柱裂等。

[0124] 本文使用的术语“重症肌无力”或“MG”是指非认知性的神经肌肉障碍,其是由免

疫介导的骨骼肌的神经肌肉接头的乙酰胆碱受体的损失导致的。临床上,在约三分之二的患者中 MG 通常首先以偶然的肌无力出现,在眼外肌中最常见。这些最初的症状最终恶化,造成眼睑下垂(上睑下垂症)和/或复视,常常使得患者去寻求医疗帮助。最后,许多患者发展成全身性肌无力,其可能每周、每日或甚至更频繁地波动。全身性的 MG 常常累及控制面部表情、咀嚼、说话、吞咽和呼吸的肌肉;在近期的治疗进展之前,呼吸衰竭是最常见的死因。

[0125] 本文使用的术语“吉兰巴雷综合征”是指非认知障碍,其中身体的免疫系统攻击部分周围神经系统。该病症首先的症状包括腿部不同程度的无力或刺痛感。在许多情况下所述无力和刺痛感扩散至胳膊和上身。这些症状可在强度上增加,直至某些肌肉完全不能使用,且当严重时,患者几乎完全瘫痪。在这些情况下所述病症是威胁生命的——潜在地干扰呼吸且有时干扰血压或心率,并且认为所述疾病在医学上是紧急的。然而大部分患者从甚至最严重的吉兰巴雷综合征中得到恢复,虽然有些继续具有某种程度的无力。

[0126] 本文使用的术语“多发性硬化”或“MS”是指自身免疫病症,其中免疫系统攻击中枢神经系统(CNS),导致神经元脱髓鞘。其可导致多种症状,其中许多是非认知性的,且常常发展为身体残疾。MS 侵袭称为白质的脑和脊髓的区域。当完成加工处理时,白质细胞在灰质区域和身体的其余部分之间传送信号。更具体而言,MS 破坏少突胶质细胞,其是承担创建和维持脂肪层(称为髓鞘)作用的细胞,髓鞘帮助神经元携带电信号。MS 导致薄的或完全丧失的髓磷脂,并且偶尔切断(横断)神经元的延长部分或轴突。当丢失髓磷脂时,神经元不再能有效地传导其电信号。所述疾病可伴随几乎任何神经病学症状。MS 呈现若干种形式,其中新的症状以不连续的发作(复发的形式)出现或随时间慢慢累积(进行性的形式)而出现。大部分人首先被诊断具有复发-缓解型 MS,但在数年后发展为继发进行性 MS(SPMS)。在各次发作之间,症状可能完全消失,但是持久的神经病学问题常常持续存在,尤其当疾病进展时。

[0127] 本文使用的术语“精神分裂症”是指慢性的精神障碍,其特征是一种或多种正性症状(例如,妄想和幻觉)和/或负性症状(例如,情感迟滞和缺乏兴趣)和/或混乱症状(例如,思维和语言瓦解或感知和行为混乱)。本文所使用的精神分裂症包括本领域中已知的精神分裂症的所有形式和分类,其包括但不限于紧张型、青春型、混乱型、偏执型、残余型或未定型精神分裂症和缺陷综合征和/或在美国精神病协会:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神障碍的诊断和统计手册),第四版,华盛顿,2000 或在 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(疾病和相关健康问题的国际统计分类)中所描述的那些,或其他本领域技术人员已知的那些。

[0128] 本文使用的术语“老化保护活性”或“老化保护剂”表示通过降低并不威胁生命但与老化过程有关且对老人而言是典型的病理或状况的量和/或强度的水平,来减慢老化和/或延长生命和/或提高或改善生命质量的生物活性。并不威胁生命但与老化过程有关的病理或状况包括这样的病理或状况,如失明(白内障)、有皮肤毛发的皮肤(dermatohairy integument)的恶化(脱发)和由于肌肉和/或脂肪细胞的死亡导致的年龄相关的体重降低。

[0129] 本文使用的术语“变应性疾病”是指免疫系统的病症,其特征是过度活化肥大细胞

和嗜碱性细胞和产生 IgE 免疫球蛋白,导致强烈的免疫应答。其代表了对称为变应原的环境物质的超敏反应的一种形式,且是获得型疾病。常见的变应性反应包括湿疹、荨麻疹、枯草热、哮喘、食物过敏、对蜇刺昆虫诸如黄蜂和蜜蜂的毒液的反应。变应性反应伴随着组胺的过度释放,且因此可用抗组胺剂来治疗。

[0130] 用于本文的术语“联合治疗”是指包括两种或更多种不同的化合物的治疗。因而,一方面提供了包含本文详述的化合物和另一个化合物的联合治疗。在一些实施方案中,联合治疗任选地包括一种或多种可药用载体或赋形剂、非药物活性化合物和 / 或惰性物质。在多个实施方案中,与施用单独的本发明化合物相比采用联合治疗的治疗方案可产生加合的或甚至是协同的(例如,大于加合)效果。在一些实施方案中,与各化合物单独治疗通常使用的量相比,每一个化合物作为联合治疗的一部分而使用的量较少。优选地,使用联合治疗与单独使用单个的化合物中的任何一个相比获得相同的或更大的治疗益处。在一些实施方案中,与单独的化合物或单独治疗通常使用的量相比,在联合治疗中使用较少的量(例如,较低的剂量或较低频率的给药方案)的化合物会达到相同的或更大治疗益处。优选地,较少剂量的化合物的使用导致减少该化合物伴随的一种或多种副作用的数量、严重性、频率和 / 或持续时间。

[0131] 术语“有效量”是指结合其功效和毒性参数并且根据执业人员的知识判断在给定的治疗形式中应该是有效的本发明化合物的量。根据现有技术的理解,有效量可以是一个或多个剂量,即获得期望的治疗终点可能需要单剂量或多剂量。有效量可以放在施用一种或多种治疗剂的情况中考虑,而且如果与一种或多种其它治疗剂组合可能获得或获得期望结果或有利结果则可认为单个治疗剂是有效量的。由于各化合物之间产生联合的作用(例如加合作用或协同作用),共同施用的任一化合物的合适剂量可任选地减少。

[0132] 用于本文的“单位剂型”是指适合作为单位剂量的物理上分离的单位,每个单位包含计算出的用来产生需要的治疗作用的预定量的活性成分以及所需的药用载体。单位剂型可包含单个或联合治疗。

[0133] 本文使用的术语“控释”是指药物不被立即释放的含药制剂或它的一部分,即“控释”制剂的施用不会导致药物立即释放至吸收池中。该术语包括设计用来在延长的时间段内逐步释放药物化合物的储库制剂。控释制剂能包括众多药物释放系统,通常涉及将药物化合物与具有所需释放特性(例如, pH- 依赖性或非 -pH- 依赖溶解度、水溶性的不同程度等)的载体、聚合物或其他化合物混合,并依据所需递送途径(例如,包衣胶囊、可植入贮库、含可降解胶囊的注射溶液等)配制该混合物。

[0134] 用于本文的“可药用”或“药理学可接受”是指在生物学或在其它方面不属于不期望的材料,例如所述材料可以掺入施用于患者的药物组合物中而不会引起任何显著的不期望的生物学后果或与该组合物中任何其它组分发生有害相互作用。可药用载体或赋形剂优选已满足毒理学检测和制药检测要求的标准,和 / 或收录于美国 FDA 编撰的《惰性成分指南》中。

[0135] “可药用盐”是那些保留了游离(非盐)化合物的至少一些生物活性的且能作为药物或药物制剂施用于个体的盐。所述盐,例如,包括:(1) 酸加成盐,与无机酸形成,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或与有机酸形成,所述有机酸诸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等;(2) 当本发明化合物中的酸性质子被金属离子代替时所

形成的盐,所述金属离子例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;或与有机碱配位所形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。可药用盐能在制备过程中在原位制备,或通过单独地分别将纯化的游离酸或游离碱形式的本发明化合物分别与适合的有机或无机碱或酸反应,并在接着的纯化步骤中将由此形成的盐分离。应理解提及的可药用盐包括溶剂加成形式或其结晶形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂,且其经常在结晶过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或当溶剂是醇是形成醇化物。多晶型物包括一个化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的 X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学或电学性质、稳定性和溶解度。多种因素诸如重结晶溶剂、结晶速度和贮存温度可引起单个晶形占优势。

[0136] 用于本文的术语“赋形剂”是指可用于生产药物或药剂(诸如包含作为活性成分的本发明化合物的片剂)的惰性或无活性物质。术语赋形剂可包括多种物质,其非限制性的包括用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/包囊助剂、霜剂或洗剂、润滑剂、用于胃肠外施用的溶液、用于咀嚼片的物质、甜味剂或矫味剂、助悬剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如,卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣包括例如,醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精、肠溶衣等;压缩/包囊助剂包括例如,碳酸钙、右旋糖、果糖 dc(dc = “直接可压缩”)、蜂蜜 dc、乳糖(无水或一水合物;任选地与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉 dc、蔗糖等;崩解剂包括例如,交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、羟乙酸淀粉钠等;霜剂或洗剂包括例如,麦芽糖糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如,硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠等;用于咀嚼片的物质包括例如,右旋糖、果糖 dc、乳糖(一水合物、任选地阿司帕坦或纤维素组合)等;助悬剂/胶凝剂包括例如,角叉菜胶、羧羟乙酸淀粉钠、黄原胶等;甜味剂包括例如,阿司帕坦、右旋糖、果糖 dc、山梨醇、蔗糖 dc 等;且湿法制粒剂包括例如,碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0137] “烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合。具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子(“C₁-C₂₀ 烷基”)的那些烷基。更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子(“C₁-C₈ 烷基”)的那些烷基。当提及具有特定数目的碳的烷基时,意在包括和描述所有具有该数目碳的几何异构体;因而,例如,“丁基”意在包括正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基和环丁基;“丙基”包括正-丙基、异-丙基和环丙基。该术语通过以下基团举例说明:诸如甲基、叔-丁基、正-庚基、辛基、环己基甲基、环丙基等。环烷基是烷基的一个亚组,且可由一个环构成,诸如环己基,或由多个环构成,诸如金刚烷基。包含超过一个环的环烷基可以是稠合的、螺接的或桥连的或是其组合。在稠合环系统中,一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有超过一个的环且其中至少一个环是芳环的环烷基可在非芳环位置或在芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中,具有超过一个的环且其中至少一个环是芳环的环烷基在非芳环位置上连接于母体结构。优选的环烷基是具有 3 至 13 个环碳原子的饱和环烃。更优选的环烷基是具有 3 至 7 个环碳原子(“C₃-C₇ 环烷基”)的饱和环烃。环烷基的实例包括金刚烷基、十氢萘基、环丙基、环丁基、环戊基等。

[0138] “亚烷基”是指与烷基相同的基团,但具有二价。亚烷基的实例包括亚乙基(-CH₂CH₂-)和亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)。

[0139] “烯基”是指具有至少一个烯属不饱和位点(即,具有至少一个式 C = C 基团)且

优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 2 至 8 个碳原子的不饱和烃基团。烯基的实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 环己烯基, 其中后者的乙基能在环上任何可用的位置上连接于环己烯基。

[0140] “炔基”是指具有至少一个炔属不饱和位点(即, 具有至少一个式 $\text{C}\equiv\text{C}$ 基团)且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 3 至 8 个碳原子的不饱和的烃基团。

[0141] “被取代的烷基”是指具有 1 至 5 个取代基的烷基, 所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟、烷硫基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0142] “被取代的烯基”是指具有 1 至 5 个取代基的烯基, 所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0143] “被取代的炔基”是指具有 1 至 5 个取代基的炔基, 所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0144] “酰基”是指 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、被取代的烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、被取代的烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、被取代的炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、被取代的芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、杂芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、被取代的杂芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、杂环 $-\text{C}(\text{O})-$ 和被取代的杂环 $-\text{C}(\text{O})-$ 、其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环如本文所定义。

[0145] “酰氧基”是指 $\text{H}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、被取代的烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、被取代的烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、炔基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、被取代的炔基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、被取代的芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、杂芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、被取代的杂芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、杂环 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 和被取代的杂环 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环如本文所定义。

[0146] “杂环”“杂环的”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合的环且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个环杂原子诸如氮、硫或氧的饱和的或不饱和的非芳族基团。包含超过一个环的杂环可以是稠合的、螺接的或桥连的或是其任何组合。在稠合环系统中, 一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有超过一个环且其中至少一个环是芳环的杂环可在非芳环位置或在芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中, 具有超过一个环且其中至少一个

环是芳环的杂环在非芳环位置上连接于母体结构。

[0147] “被取代的杂环”或“被取代的杂环基”是指被 1 至 3 个取代基所取代的杂环基团，所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。在一个实施方案中，被取代的杂环是被另外的环取代的杂环，其中所述另外的环可以是芳族的或非芳族的。

[0148] “芳基”或“Ar”是指具有单个环（例如，苯基）或多个稠合的环（例如，萘基或蒽基）的不饱和的芳族碳环基团，其中稠合的环可能是或可能不是芳族的。在一个实施方案中，芳基包含 6 至 14 个环碳原子。具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的芳基可在芳环位置或在非芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的芳基在芳环位置上连接于母体结构。

[0149] “杂芳基”或“HetAr”是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团，所述杂原子包括但不限于诸如氮、氧和硫的杂原子。杂芳基可具有单个环（例如，吡啶基、呋喃基）或多个稠合的环（例如，中氮茚基、苯并噻吩基），其中稠合的环可能是或可能不是芳族的。具有超过一个环且其中至少一个是非芳环的杂芳基可在芳环位置或在非芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的杂芳基在芳环位置上连接于母体结构。

[0150] “被取代的芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的芳基，所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0151] “被取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的杂芳基，所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0152] “芳烷基”是指其中芳基部分连接于烷基上的基团，且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。优选地，芳烷基经烷基连接于母体结构。“被取代的芳烷基”是指其中芳基部分连接于被取代的烷基上的基团，且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。

[0153] “烷氧基”是指烷基 -O-，其包括，例如甲氧基、乙氧基、正 - 丙氧基、异 - 丙氧基、正 - 丁氧基、叔 - 丁氧基、仲 - 丁氧基、正 - 戊氧基、正 - 己氧基、1,2- 二甲基丁氧基等。相似地，烯基氧基是指“烯基 -O-”且炔基氧基是指“炔基 -O-”。“被取代的烷氧基”是指被取代的烷基 -O-。

[0154] “未被取代的氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

[0155] “被取代的氨基”是指 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 (a) R_a 和 R_b 基团各自独立地选自：H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环、被取代的杂环，条件是 R_a 和 R_b 基团不都是 H；或 (b) R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0156] “酰基氨基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_a 和 R_b 独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环、被取代的杂环或 R_a 和 R_b 基团能与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0157] “氨基羰基烷氧基”是指 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 基团，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环基。

[0158] “氨基酰基”是指 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ ，其中 R_a 和 R_b 基团各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环或被取代的杂环。优选地， R_a 是 H 或烷基。

[0159] “氨基磺酰基”是指 $-\text{NRSO}_2-$ 烷基、 $-\text{NRSO}_2-$ 被取代的烷基、 $-\text{NRSO}_2-$ 烯基、 $-\text{NRSO}_2-$ 被取代的烯基、 $-\text{NRSO}_2-$ 炔基、 $-\text{NRSO}_2-$ 被取代的炔基、 $-\text{NRSO}_2-$ 芳基、 $-\text{NRSO}_2-$ 被取代的芳基、 $-\text{NRSO}_2-$ 杂芳基、 $-\text{NRSO}_2-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{NRSO}_2-$ 杂环和 $-\text{NRSO}_2-$ 被取代的杂环，其中 R 是 H 或烷基，且其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环如本文所定义。

[0160] “磺酰基氨基”是指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 烯基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的烯基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 炔基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的炔基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 杂环和 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的杂环，其中 R 是 H 或烷基，或 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ ，其中两个 R 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0161] “磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的烷基、 $-\text{SO}_2-$ 烯基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的烯基、 $-\text{SO}_2-$ 炔基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的炔基、 $-\text{SO}_2-$ 芳基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂环和 $-\text{SO}_2-$ 被取代的杂环。

[0162] “羰基亚烷基烷氧基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$ ，其中 R 是被取代的或未被取代的烷基，且 n 是 1 至 100 的整数，更优选地 n 是 1 至 10 或 1 至 5 的整数。

[0163] “卤代”或“卤素”是指原子序数为 9 至 85 的第 17 族的元素。优选的卤素基团包括氟、氯、溴和碘基团。当基团被超过一个卤素取代，可使用相应于所连接的卤素数目的前缀来描述所述基团，例如，二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等，就被两个（“二”）或三个（“三”）卤素基团取代的芳基和烷基而言，其可以是但并非必须是相同的卤素；因而 4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。其中每个 H 均被卤素替代的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的全卤代烷基是三氟烷基（ $-\text{CF}_3$ ）。相似地，“全卤代烷氧基”是指其中构成烷氧基的烷基部分的烃中的每个 H 均被卤素取代的烷氧基。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基（ $-\text{OCF}_3$ ）。

[0164] “羰基”是指 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0165] “氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

[0166] “氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0167] “硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

[0168] “烷基硫基”是指 $-\text{S}-$ 烷基。

[0169] “烷基磺酰基氨基”是指 $-\text{R}^1\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_a 和 R_b 独立地选自 H 、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环、被取代的杂环，或 R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环，且 R^1 是烷基。

[0170] “羰基烷氧基”用于本文是指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的杂环。

[0171] “孪位”是指连接于同一原子的两个基团的关系，例如，在基团 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 中， R^1 和 R^2 是孪位的且 R^1 可被称为 R^2 的孪位 R 基团。

[0172] “邻位”是指连接于相邻的原子上的两个基团之间的关系。例如，在基团 $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$ 中， R^1 和 R^2 是邻位的且 R^1 可被称为 R^2 的邻位 R 基团。

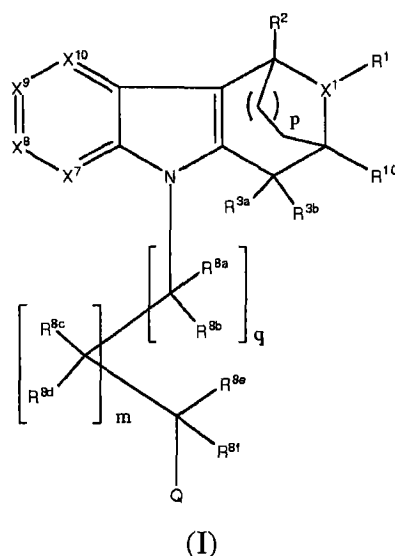
[0173] “基本上纯的”化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或优选不超过 10% 或更优选不超过 5% 或甚至更优选不超过 3% 和最优选不超过 1% 的杂质，所述杂质可能是不同立体化学形式的该化合物。例如，基本上纯的 S 形式的化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或不超过 10% 或不超过 5% 或不超过 3% 或不超过 1% 的 R 形式的该化合物。

[0174] 本发明的化合物

[0175] 化合物在本文（包括发明概述和所附权利要求）中进行详述。本发明包括本文详述的所有化合物的应用，所述化合物包括被描述为组胺受体调节剂的化合物的任何和所有的立体异构体、盐和溶剂化物。

[0176] 本发明包括式 (I) 化合物：

[0177]



[0178] 其中：

[0179] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0180] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基；

[0181] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分；

[0182] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0183] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0184] p 是 1 或 2；

[0185] X^1 是 N 或 CH；

[0186] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0187] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基或者与其所连接的碳及邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分；

[0188] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或烷氧基；

[0189] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0190] 条件是所述化合物不是以下任何一个化合物：5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶。在另一个实施方案中，本发明化合物和使用本文详述的化合物的方法，包括式 (I) 化合物的任何一个，其包括 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶。

[0191] 在一个实施方案中，化合物是式 (I) 化合物，其中 R^4 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、芳氧基或芳烷基。在一个实施方案中，化合物是式 (I) 化合物，其中 R^4 不是被取代的或未被取代的芳基。

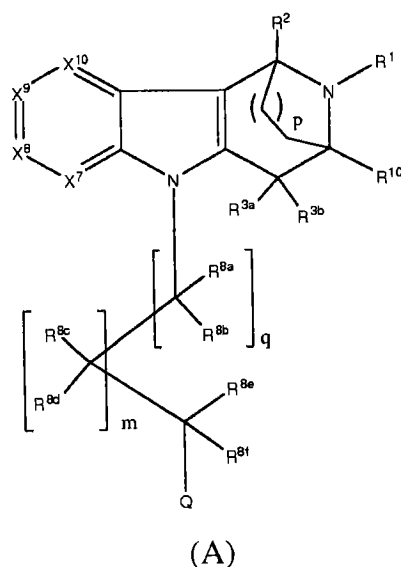
[0192] 在一个实施方案中，本发明化合物是式 (I) 化合物，其中： R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基或者被取代的或未被取代的芳基； R^2 是 H、甲基或氟； R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或氟；且 R^{10} 是 H、卤素、羟基

或甲基。式 (I) 的该实施方案在本文中被称为式“(Ia)”。当可适用时,所有涉及式 (I) 的实施方案可同样适用于式 (A)-(D),就像每一个实施方案都具体地和逐一地列出一样。

[0193] 在一个特定的实施方案中,化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个实施方案中,化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。另一个实施方案提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少两个是 N。另一个实施方案提供了式 (I) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 N,且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 CR^4 。本发明还包括式 (I) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的一个 N,且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个是 CR^4 。

[0194] 在另一个实施方案中,本发明包括式 (A) 化合物:

[0195]



[0196] 其中:

[0197] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0198] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基或硝基;

[0199] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未被取代的氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基,或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分;

[0200] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0201] m 和 q 独立地是 0 或 1;

[0202] p 是 1 或 2;

[0203] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、

芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羰、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0204] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基或者与其所连接的碳及邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分；

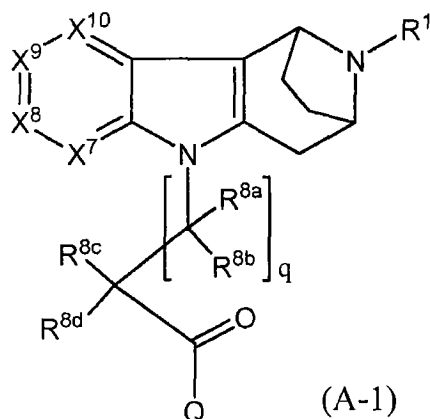
[0205] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、羟基或烷氧基；且

[0206] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0207] 条件是所述化合物不是以下化合物中的任何一个：5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶。在另一个实施方案中，本发明化合物和使用本文详述的化合物的方法包括式 (A) 化合物的任何一个，其包括 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶。

[0208] 在一个实施方案中，化合物是式 (A-1) 化合物：

[0209]



[0210] 其中：

[0211] q 是 0 或 1；

[0212] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基或烷氧基；且

[0213] R^1 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 如在式 (A) 的一个实施方案中和式 (E) 的另一个实施方案中所定义。

[0214] 在另一个实施方案中，化合物是式 (A-1) 化合物，其中 X^9 是 N。在另一个实施方案中，化合物是式 (A-1) 化合物，其中 X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是 H、卤素或甲基。在一个此类实施方案中， X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CH。在另一个此类实施方案中， R^1 是甲基。

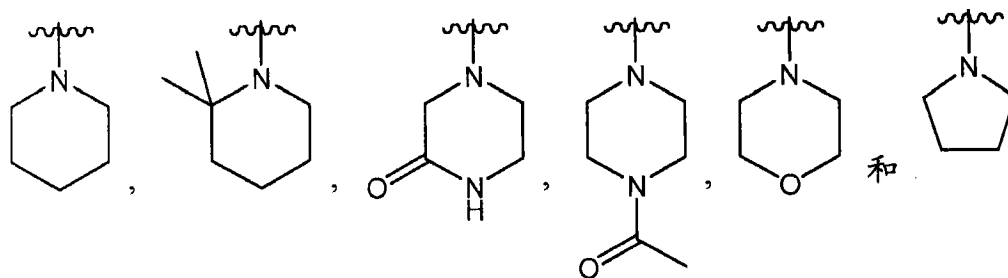
[0215] 在一个实施方案中，化合物是式 (A-1) 化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的芳

基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在另一个实施方案中,化合物是式 (A-1) 化合物,其中 Q 是被取代的氨基。在一个实施方案中,化合物是式 (A-1) 化合物,其中 Q 是被取代的或未被取代的杂环基。在一个此类实施方案中,当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H 其 R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H。在另一个此类实施方案中, R^1 是甲基。

[0216] 在另一个实施方案中,化合物是式 (A-1) 化合物,其中 Q 是被取代的或未被取代的杂环基,所述 Q 包含至少一个直接连接于羰基的氮原子。在一个此类实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的杂环基,所述 Q 包含两个直接连接于羰基的氮原子。

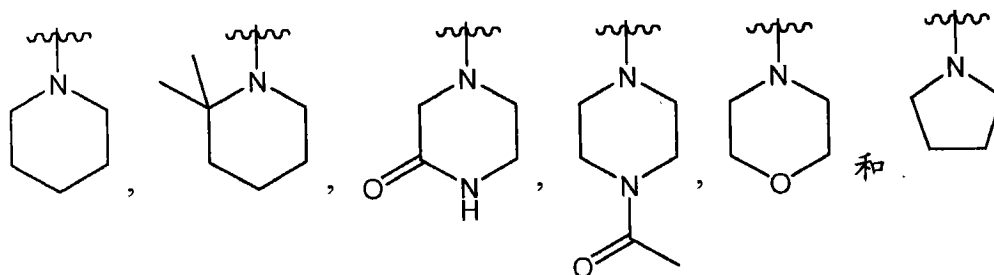
[0217] 在一个实施方案中,化合物是式 (A-1) 化合物,其中 Q 选自:

[0218]



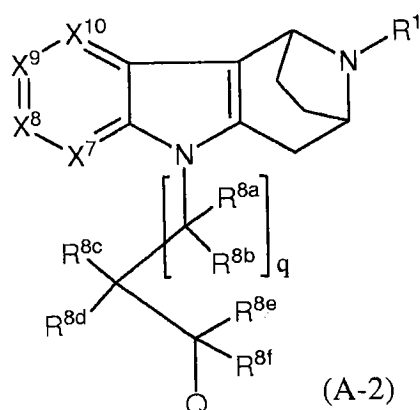
[0219] 在另一个实施方案中,化合物是式 (A-1) 化合物,其中 X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、卤素或甲基, R^1 是甲基, 当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H, R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H 且 Q 是被取代的或未被取代的杂环基。在一个此类实施方案中, Q 选自:

[0220]



[0221] 在一个实施方案中,化合物是式 (A-2) 化合物:

[0222]



[0223] 其中:

[0224] q 是 0 或 1;

[0225] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未

被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；且

[0226] R^1 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 如在式 (A) 的一个实施方案中和式 (E) 的另一个实施方案中所定义。

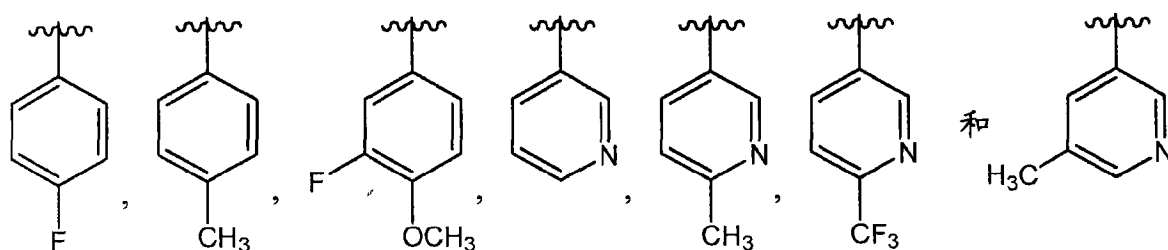
[0227] 在另一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。在又一个实施方案中, 所述化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 N。在一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 X^9 是 N。在另一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 X^7 和 X^{10} 各自是 N。在一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 X^8 和 X^9 各自独立地是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、卤素或甲基。在一个此类实施方案中, X^7 和 X^{10} 各自是 CH。在另一个此类实施方案中, R^1 是甲基。

[0228] 在一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 Q 是被取代的或未被取代的杂环基。在另一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 Q 是氨基酰基。在一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 Q 是被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在一个此类实施方案中, 当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H, R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H 且 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或甲基。在另一个此类实施方案中, R^1 是甲基。

[0229] 在另一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 Q 是被取代的苯基或者被取代的或未被取代的杂芳基, 其在环内包含至少一个氮原子。在一个此类实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的杂芳基, 其在环内包含两个氮原子。在另一个此类实施方案中, Q 是被取代的苯基, 其被一个或多个卤素、甲基和甲氧基所取代。在另一个此类实施方案中, Q 是未被取代的吡啶基、被取代的吡啶基或被取代的嘧啶基。

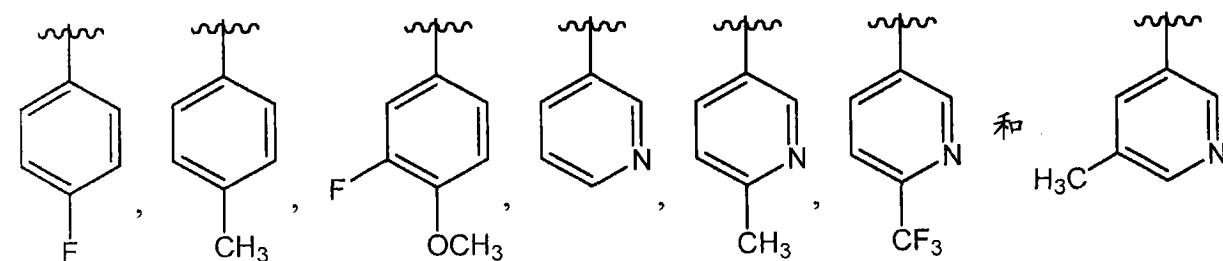
[0230] 在一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 Q 选自:

[0231]



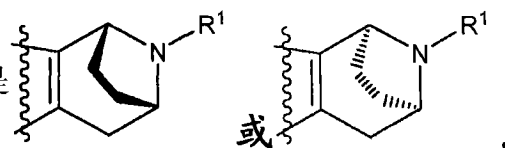
[0232] 在另一个实施方案中, 化合物是式 (A-2) 化合物, 其中 X^8 和 X^9 各自独立地是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、卤素或甲基, X^7 和 X^{10} 各自是 CH, R^1 是甲基, 当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H, R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H, R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或甲基且 Q 是被取代的苯基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在一个此类实施方案中, Q 选自:

[0233]



[0234] 式 (A-1) 或 (A-2) 化合物的实施方案的任何一个涉及所有的立体异构体。例如, 在

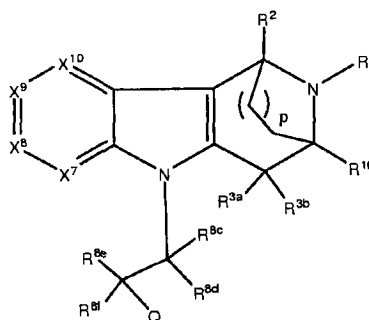
式 (A-1) 或 (A-2) 中化合物的带有 R^1 基团的环可以是



还涉及超过一个立体异构体的混合物。

[0235] 本发明还包括式 (B) 化合物：

[0236]



(B)

[0237] 其中：

[0238] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0239] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基；

[0240] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未被取代的氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分；

[0241] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0242] p 是 1 或 2；

[0243] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羰基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0244] R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基或者与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分；

[0245] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或烷氧基；且 Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

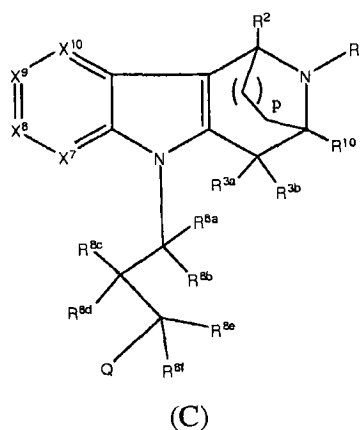
[0246] 或其盐或溶剂化物。

[0247] 在另一个实施方案中,化合物是式 (B) 化合物,其中 Q 是被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、或者被取代的或未被取代的杂环基,或其盐或溶剂化物。在一个实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或本文详述的其任何实施方案,其中 Q 是碳环,诸如 5、6 或 7 元碳环。在一个实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或本文详述的其任何实施方案,其中 Q 是杂环,诸如 5、6 或 7 元碳环。

[0248] 在另一个实施方案中,化合物是式 (B) 化合物,其中 Q 是被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基,条件是 Q 不是苯基,或其盐或溶剂化物。

[0249] 本发明还包括式 (C) 化合物:

[0250]



[0251] 其中:

[0252] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0253] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基;

[0254] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未被取代的氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基,或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分;

[0255] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0256] p 是 1 或 2;

[0257] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羰基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0258] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基或者与其所连接的碳及

孪位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分；

[0259] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或烷氧基；且

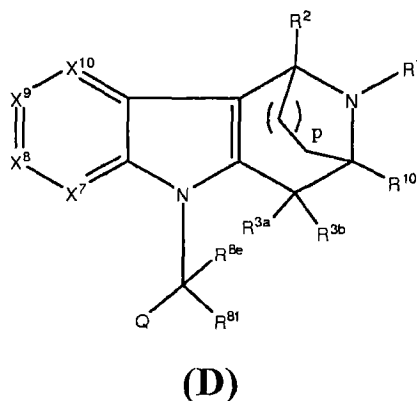
[0260] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，或其盐或溶剂化物。

[0261] 在另一个实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、或者被取代的或未被取代的杂环基，或其盐或溶剂化物。在一个实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是碳环，诸如 5、6 或 7 元碳环。在另一个实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是杂环，诸如 5、6 或 7 元杂环。

[0262] 在另一个实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的芳基，诸如 5、6 或 7 元芳基。在另一个实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的杂芳基，诸如 5、6 或 7 元杂芳基，条件是 Q 不是苯基。

[0263] 本发明还包括式 (D) 化合物：

[0264]



[0265] 其中：

[0266] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0267] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基；

[0268] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未被取代的氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分；

[0269] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0270] p 是 1 或 2；

[0271] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、

芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0272] R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基或者与其所连接的碳及邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分；

[0273] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或烷氧基；且

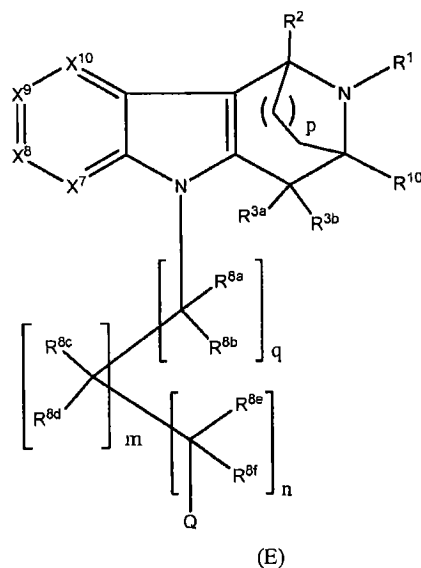
[0274] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0275] 条件是所述化合物不是以下化合物中的任何一个：5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶，或其盐或溶剂化物。在另一个实施方案中，本发明化合物和使用本文详述的化合物的方法包括式 (D) 化合物中的任何一个，其包括 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶。在一个实施方案中，所述化合物是式 (D) 化合物，其中 Q 是碳环或杂环，诸如 5、6 或 7 元碳环或杂环。

[0276] 在另一个实施方案中，所述化合物是式 (D) 化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基，条件是 Q 不是苯基，或其盐或溶剂化物。

[0277] 在一个实施方案中，化合物是式 (E) 化合物：

[0278]



[0279] 其中：

[0280] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟、烷

硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0281] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基；

[0282] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基部分；

[0283] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0284] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0285] p 是 1 或 2；

[0286] n 是 1 或 0，条件是只有当 Q 是被取代的杂环时 n 是 0，其中所述被取代的杂环是内酰胺；

[0287] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0288] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其所连接的碳及邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基部分，与邻位的 R^8 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基，与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分，或者与一个邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成一个键，条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与一个邻位的 R^8 一起形成一个键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0289] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基；

[0290] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0291] 条件是所述化合物不是以下化合物中的任何一个：5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶，或其盐或溶剂化物。在另一个实施方案中，本发明化合物和使用本文详述的化合物的方法包括式 (E) 化合物中的任何一个，其包括 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(4-苯基丁基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶和 5,6,7,8,9,10-六氢-11-(2-苯基乙基)-5-(苯基甲基)-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶。

[0292] 在一个实施方案中，“烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合，条件是当所述烷基是具有超过一个环的环烷基时，所有的环为饱和的环。在该实施方案中，所述实施方案可在每种其中在本文使用术语“烷基”（例如，“烷基”和“ C_1-C_8 烷基”）的情况下（包括但不限于式 E 化合物或其任何实施方案）被用作另一个实施方案，具有超

过一个环的环烷基（其中第一个环稠合与第二个或随后的环）不能用芳基或杂芳基作为第二个环或随后的环。该实施方案的具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子的那些。该实施方案的更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子的那些。

[0293] 在一个式 (E) 的实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、卤素、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基, 且 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 p 、 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如对式 (E) 所定义。在一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、卤素或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自是 H。当可适用时, 本文详述的式 (E) 的任何实施方案可以在另外的实施方案中通过本段的 R^2 和 R^{10} 基团进一步定义。

[0294] 在式 (E) 的另一个实施方案中, R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羰基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基, 条件是当 R^1 不是被苯基取代的 C_1-C_8 烷基, 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如对式 (E) 所定义。在一个此类实施方案中, R^1 是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、除被苯基取代的烷基外的被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基、除被苯基取代的烷基外的被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、酰基、未被取代的 C_1-C_8 烷基或除被苯基取代的烷基外的被取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个此类实施方案中, R^1 是未被取

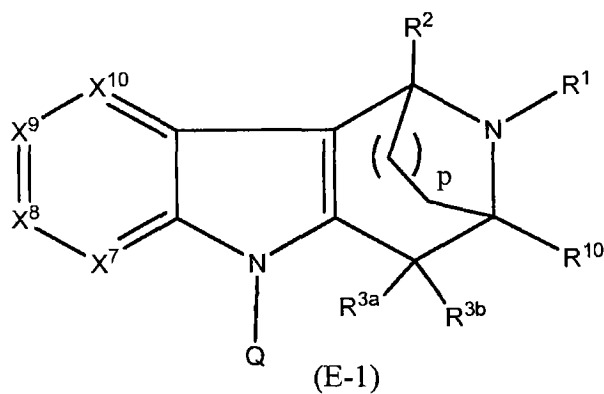
代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在一个特定的此类实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基)。当可适用时,任何本文详述的式 (E) 的实施方案可以在另外的实施方案中通过本段的 R^1 基团进一步定义。

[0295] 在式 (E) 的又一个实施方案中, R^1 是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基, R_2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 p 、 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如对式 (E) 所定义。在一个此类实施方案中, R^1 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在另一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。

[0296] 在式 (E) 的另一个实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基和氰基, m 和 q 独立地是 0 或 1, 且 n 是 1 或 0, 条件是: (i) 只有当 Q 是被取代的杂环时 n 是 0, 其中所述被取代的杂环是内酰胺; 且 (ii) 当 n 是 1 且 m 和 q 各自是 0 时, Q 不是苯基, 且 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如对式 (E) 所定义。在一个此类实施方案中, 定义 q 、 m 和 n 的整数的总和是 0、2 或 3。在另一个此类实施方案中, n 是 0 且 Q 是被取代的杂环, 其中所述被取代的杂环是内酰胺。在另一个此类实施方案中, n 是 1, 且 m 和 q 中至少一个是 1。在另一个此类实施方案中, n 是 1 且 m 和 q 中的一个是 1 且另一个是 0。在另一个此类实施方案中, n 是 1 且 m 和 q 各自是 1。在又一个此类实施方案中, Q 是被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基和氰基。当可适用时,任何本文详述的式 (E) 的实施方案可以在另外的实施方案中通过本段的 Q 基团进一步定义。

[0297] 在一个式 (E) 的实施方案中, Q 是被取代的杂环基, 其中所述被取代的杂环基是被取代的或未被取代的内酰胺, q 、 m 和 n 各自是 0 且所述化合物是式 (E-1) 化合物或其盐:

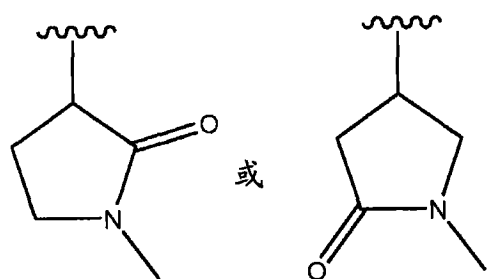
[0298]



[0299] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如对式 (E) 所定义。

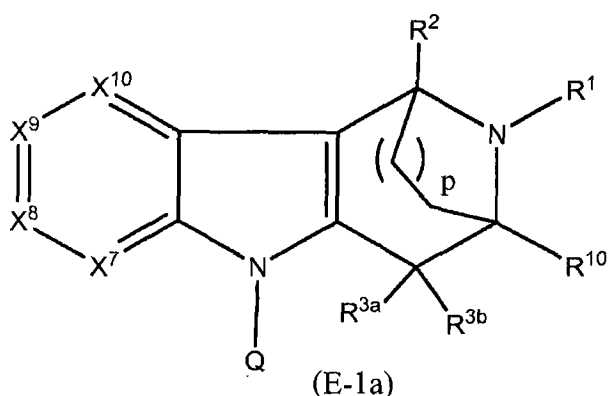
[0300] 在式 (E-1) 的某些实施方案中, Q 的结构如下:

[0301]



[0302] 在一个实施方案中, 化合物是式 (E-1a) 化合物或其盐:

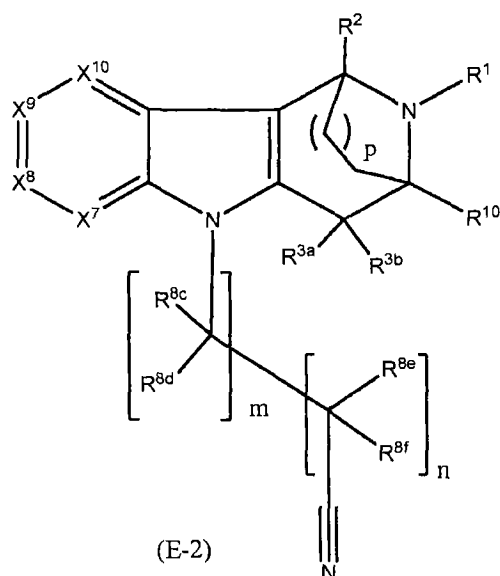
[0303]



[0304] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如对式 (E) 所定义且 Q 是被取代的或未被取代的 C_3 - C_7 环烷基。在一个实施方案中, Q 是 2-羟基环己基。

[0305] 在式 (E) 的其他的实施方案, q 是 0, Q 是氰基, 且所述化合物是式 (E-2) 化合物或其盐:

[0306]



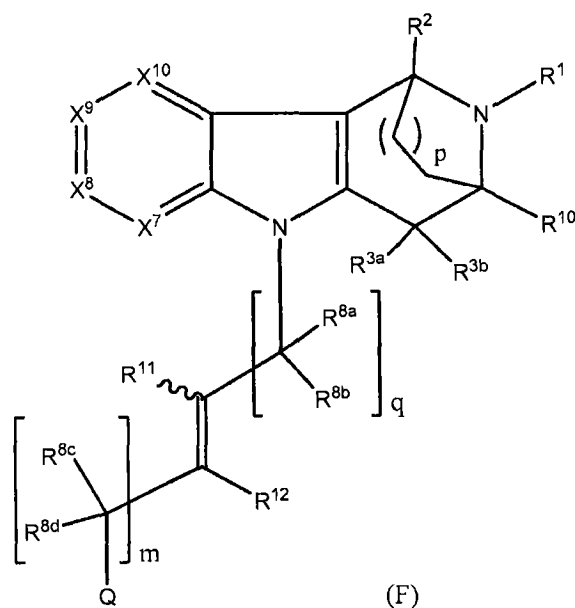
[0307] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 m 、 n 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如对式 (E) 所定义。

[0308] 在一个实施方案中,所述化合物是本文详述的式 (E) 化合物或任何式 (E) 的实施方案,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个实施方案中,所述化合物是本文详述的式 (E) 化合物或任何式 (E) 的实施方案,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。在一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少两个是 N。在另一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 CR^4 。在又一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的一个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个是 CR^4 。在一个特定的实施方案中, X^9 是 N 且 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个特定的实施方案中, X^7 和 X^{10} 是 N 且 X^8 和 X^9 是 CR^4 。

[0309] 在一个实施方案中,“烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合,条件是当所述烷基是具有超过一个环的环烷基时,所有的环为饱和的环。在该实施方案中,所述实施方案可在每种其中在本文使用术语“烷基”(例如,“烷基”和“ C_1 - C_8 烷基”)的情况下(包括但不限于式 E 化合物或其任何实施方案)被用作另一个实施方案,具有超过一个环的环烷基(其中第一个环稠合与第二个或随后的环)不能用芳基或杂芳基作为第二个环或随后的环。该实施方案的具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子的那些。该实施方案的更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子的那些。

[0310] 在一个实施方案中,化合物是式 (F) 化合物:

[0311]



[0312] 其中：

[0313] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0314] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基；

[0315] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基部分；

[0316] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0317] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0318] p 是 1 或 2；

[0319] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0320] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其所连接的碳及季位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成环烷基或羰基部分，或者与季位的 R^8 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基；

[0321] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基；

[0322] R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，或者与它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8}

环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分,或者一起形成一个键,由此形成乙炔基部分;

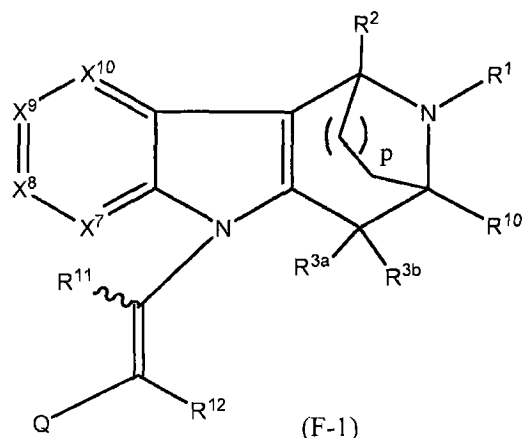
[0323] $\sim$ 表示当 R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H 或 C_1-C_8 烷基时存在 E 或 Z 双键构型;

[0324] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基。

[0325] 在一个式 (F) 的实施方案中, R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个式 (F) 的实施方案中, R^1 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个式 (F) 的实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个式 (F) 的实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、卤素或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。

[0326] 在另一个式 (F) 的实施方案中, q 和 n 是 0, R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基, 且所述化合物是式 (F-1) 化合物或其盐:

[0327]



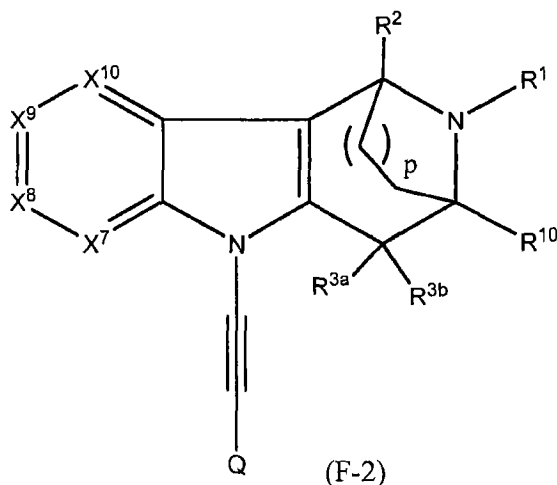
[0328] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、p、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如对式 (F) 所定义。

[0329] 在一个式 (F-1) 的特定的实施方案中, R^{11} 是 H 且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基, 例如, 被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。在一个式 (F-1) 的更特定的实施方案中, R^{11} 是 H、 R^{12} 是 H 或甲基且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。Q 基团的被取代的或未被取代的苯基或吡啶基的实例包括但不限于 3- 吡啶基、4- 吡啶基、4- 甲氧基苯基、4- 氯苯基、4- 氟苯基、3- 氟 -4- 甲氧基苯基、3,4- 二氯苯基、3,4- 二氟苯基、4- 甲基 -3- 吡啶基、4- 氟苯基和 2- 甲基 -5- 噻啶基。在另一个特定的实施方案中, 所述化合物是式 (F-1) 化合物, 其中 R^1 是甲基, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, R^{11} 是 H, R^{12} 是 H 或甲基且

Q 是被取代的苯基。在另一个特定的实施方案中,所述化合物是式 (F-1) 化合物,其中 R^1 是甲基, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CH, R^{11} 是 H, R^{12} 是甲基且 Q 是被取代的苯基,例如 4- 氟苯基和 3- 氟 -4- 甲氧基苯基。

[0330] 在另一个式 (F) 的实施方案中, q 和 n 是 0, R^{11} 和 R^{12} 一起形成键,且所述化合物是式 (F-2) 化合物或其盐:

[0331]

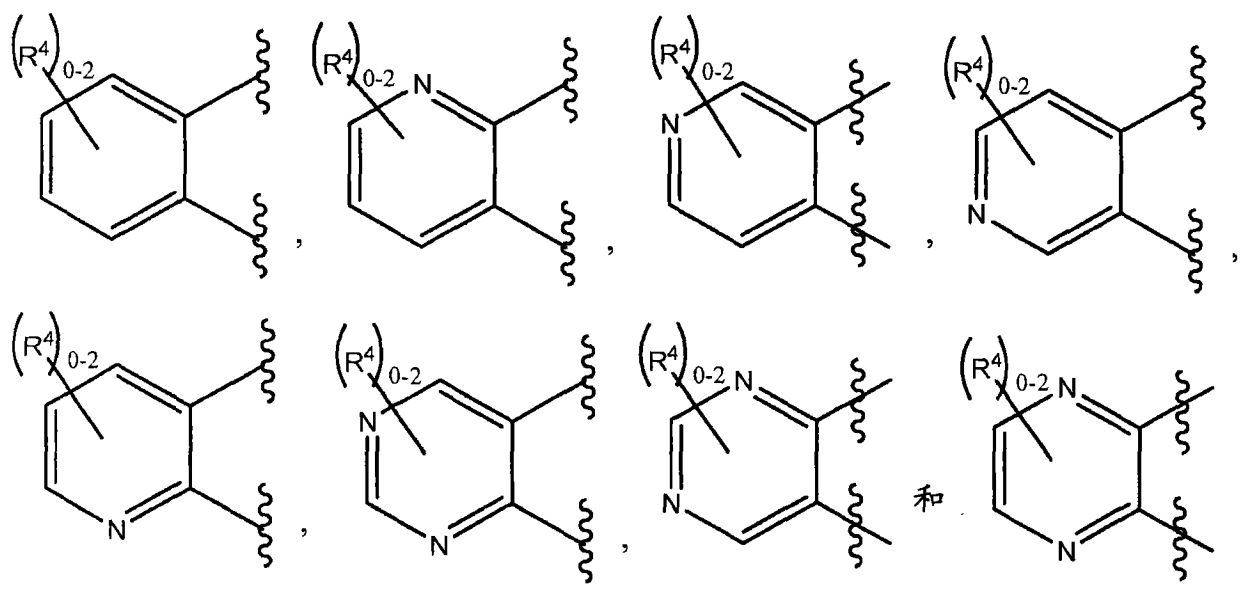


[0332] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如对式 (F) 所定义。在一个式 (F-2) 的实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基。

[0333] 在一个式 (F-2) 的特定的实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基,例如,被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。Q 的实例包括但不限于 4- 甲氧基苯基、4- 氯苯基、4- 氟苯基、3- 氟 -4- 甲氧基苯基、3,4- 二氯苯基、3,4- 二氟苯基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、4- 三氟甲基 -3- 吡啶基和 4- 甲基 -3- 吡啶基。在另一个特定的实施方案中,所述化合物是式 (F-2) 化合物,其中 R^1 是甲基, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基,且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。在另一个特定的实施方案中,所述化合物是式 (F-2) 化合物,其中 R^1 是甲基, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CH 且 Q 是被取代的吡啶基,例如 6- 甲基 -3- 吡啶基。

[0334] 在另一个实施方案中,本发明化合物式 (I) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

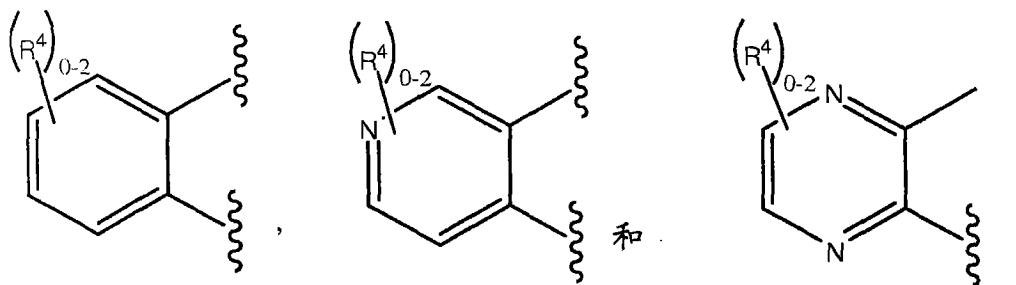
[0335]



[0336] 其中各 R^4 如对式 (I) 或 (Ia) 所定义; 或在一个特定的实施方案中, 其中 R^4 各自独立地是羟基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C^2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基; 或在又一个实施方案中, 其中 R^4 独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 全卤代烷基。

[0337] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

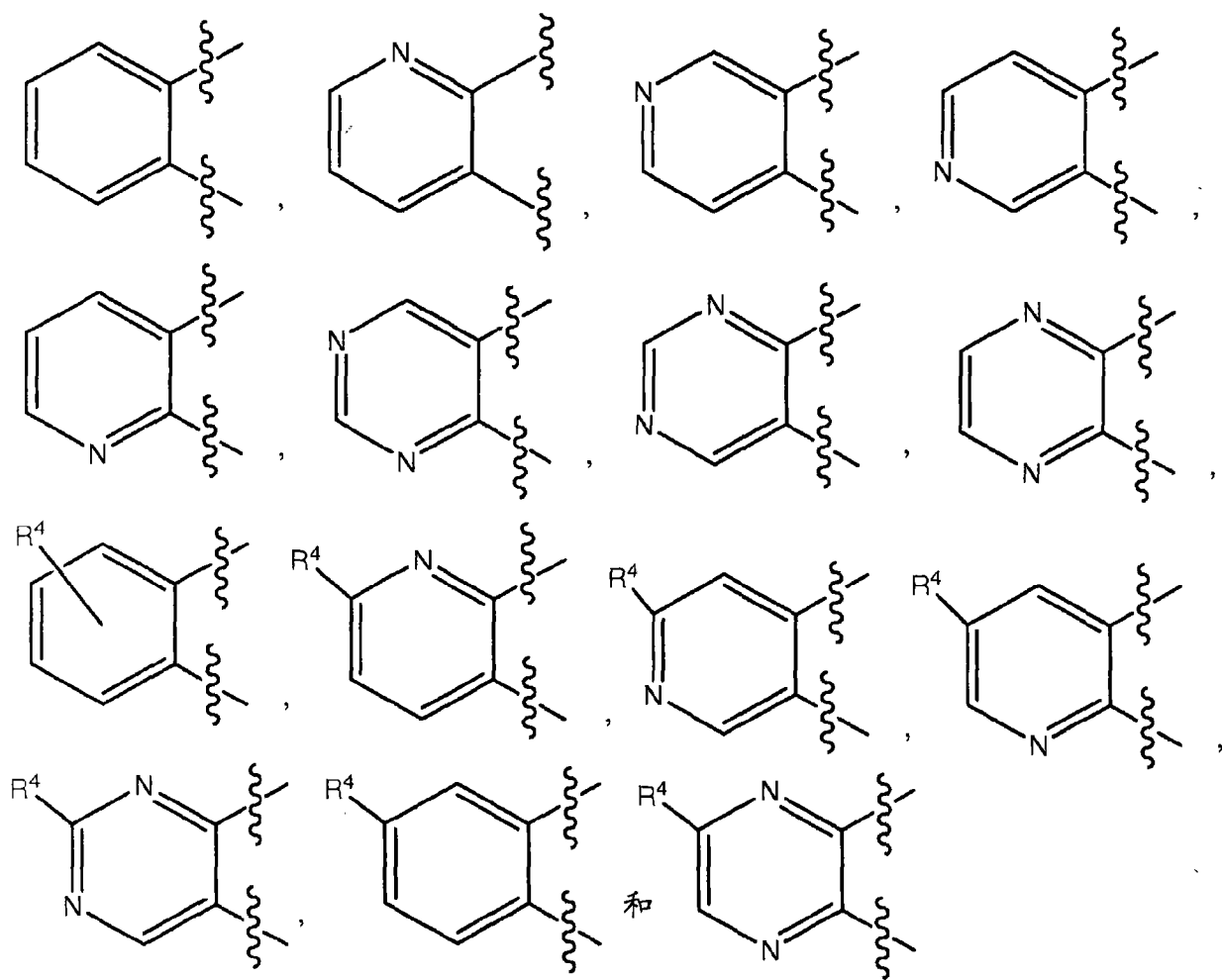
[0338]



[0339] 其中各 R^4 如对式 (I) 或 (Ia) 所定义; 或在一个特定的实施方案中, 其中 R^4 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素, 或在甚至更特定的实施方案中, 其中 R^4 各自独立地是甲基、三氟甲基、氯或氟。

[0340] 在又一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

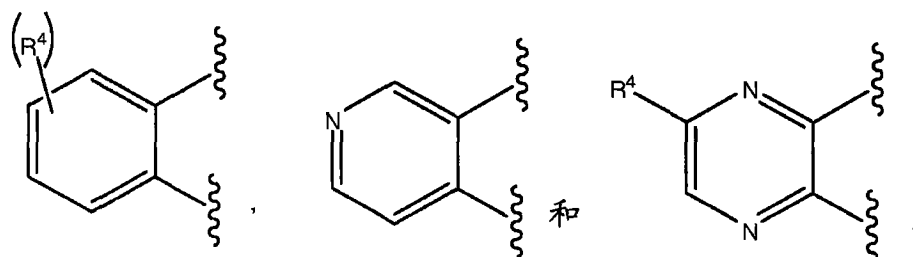
[0341]



[0342] 其中 R⁴ 如在式 (I) 中所定义；或在一个特定的实施方案中，其中 R⁴ 是羟基、卤素、C₁-C₈ 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 烯基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基；或在又一个实施方案中，其中 R⁴ 各自独立地是卤素、未被取代的 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 全卤代烷基。

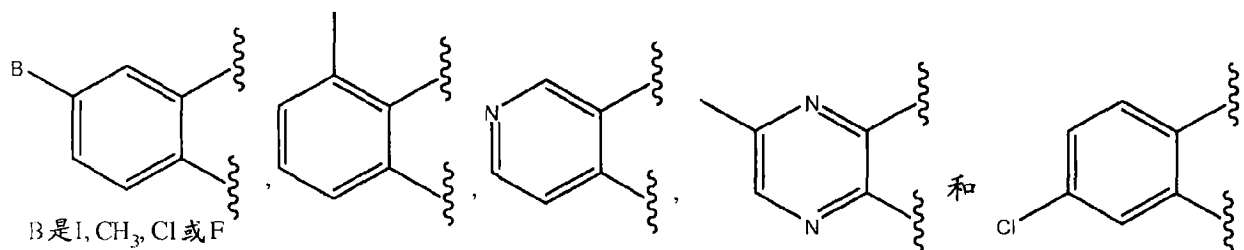
[0343] 在又一个实施方案中，本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 一起提供选自以下结构的芳族基团：

[0344]



[0345] 其中 R⁴ 如在式 (I) 中或在本文任何特定的实施方案中所定义，诸如当 R⁴ 各自独立地是烷基或卤素，或在甚至更特定的实施方案中，其中 R⁴ 各自独立地是甲基、氯、碘或氟。在又一个实施方案中，本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 一起提供选自以下结构的芳族基团：

[0346]



[0347] 当可适用时,本文详述的任何式可在一个实施方案中具有上文详述的一起提供芳族基团的 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 。应理解“当可适用时”是指在一个实施方案中,如果所述式包含所述结构,则所述 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供上文所述的基团。例如,如果给出的式不包含其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供吡啶基的结构,则上文详述的吡啶基不适用于该特定的式,但其仍适用于包含其中的 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供吡啶基的结构的式。

[0348] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^1 是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^1 是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基或者被取代的或未被取代的芳基。在一个特定的实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^1 是甲基、乙基、环丙基、丙醇基 (propylate)、三氟甲基、异丙基、叔-丁基、仲-丁基、2-甲基丁基、丙醛、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、被取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

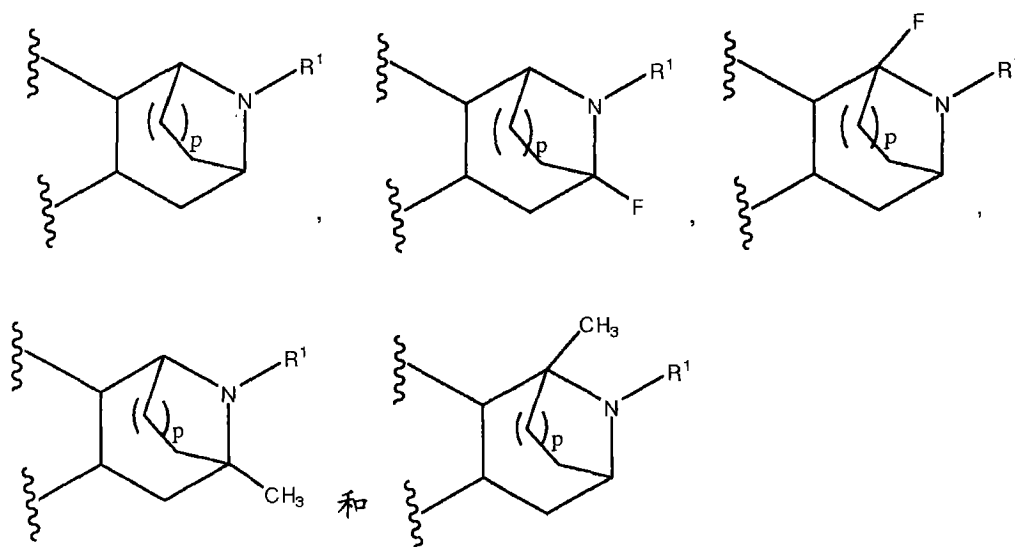
[0349] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基或硝基且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基或硝基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素,且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分。在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素;且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分。本发明还包括式 (I) 的本发明化合物,其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 是 H、甲基或卤素,且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、甲基、卤素或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分。本发明还包括式 (I) 的本发明化合物,其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 H。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、

氰基、硝基或者与孪位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基部分。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少两个是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者与孪位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基部分。在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是氟或甲基或者与孪位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基部分。在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^2 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是甲基或氟(例如, R^{3a} 和 R^{3b} 都是甲基或一个是氟且一个是甲基)或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分。在另一个实施方案中, R^2 是羟基或烷氧基。在一个特定的实施方案中, R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基或硝基。在另一个实施方案中,当 X^1 是 N 时, R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基或硝基。

[0350] 本发明还包括式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是 H、卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或羟基。还包括式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 各自是 H、卤素、未被取代的 C_1-C_4 烷基或羟基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是 H、溴、甲基或羟基。在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或卤素。在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是甲基、溴或羟基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是甲基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是 H 或甲基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I) 中所定义或如在本文任何实施方案中所详述,其中 R^{10} 是 H 或溴。当式 (I) 的带有 R^{10} 的碳是旋光碳原子,其可是 S 或 R 构型,且本发明包括以任何量包含基本上纯的 R 或 S 化合物或其混合物的组合物。

[0351] 在一个特定的实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成选自以下结构的环:

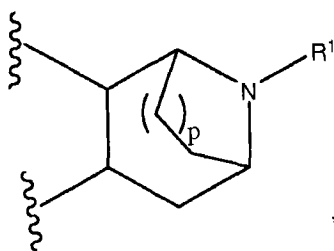
[0352]



[0353] 其中以上结构中的 R^1 如对本文详述的式 (I) 或任何特定的实施方案所定义。

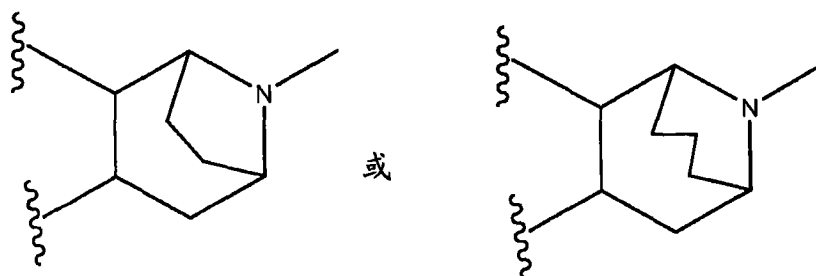
[0354] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 化合物, 其中 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成下式的环:

[0355]



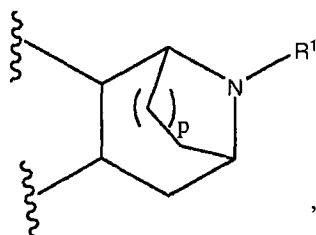
[0356] 其中 p 是 1 或 2, 且 R^1 如在本文详述的式 (I) 中或任何实施方案所定义。在一个此类实施方案中, R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成下式的环:

[0357]



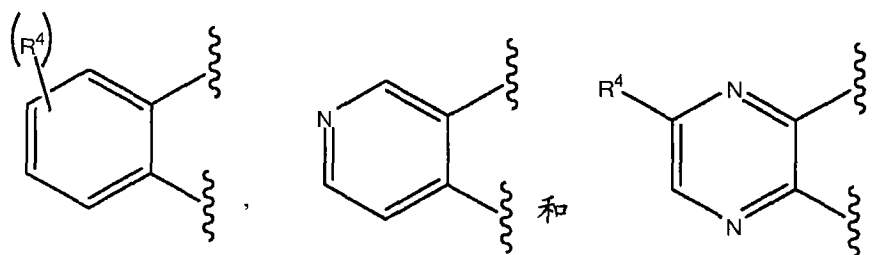
[0358] 在又一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 化合物, 其中 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成下式的环:

[0359]



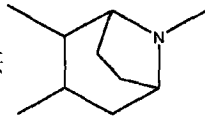
[0360] 且其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

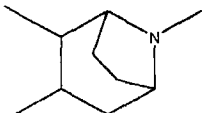
[0361]

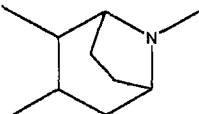


[0362] 其中 R^1 如在本文详述的式 (I) 或任何实施方案中所定义, 且 R^4 如在式 (I) 中或在本文任何特定的实施方案中所定义, 诸如当 R^4 各自独立地是烷基或卤素, 或在甚至更特定的实施方案中, 其中 R^4 各自独立地是甲基、氯、碘或氟。

[0363] 当可适用时, 本文详述的任何式可在一个实施方案中具有一起提供上文详述的基团的 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 。应理解“当可适用时”是指在一个实施方案中, 如果所述式包含所述结构, 则所述 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 基团一起提供上文所述的基团。例如, 如果给出

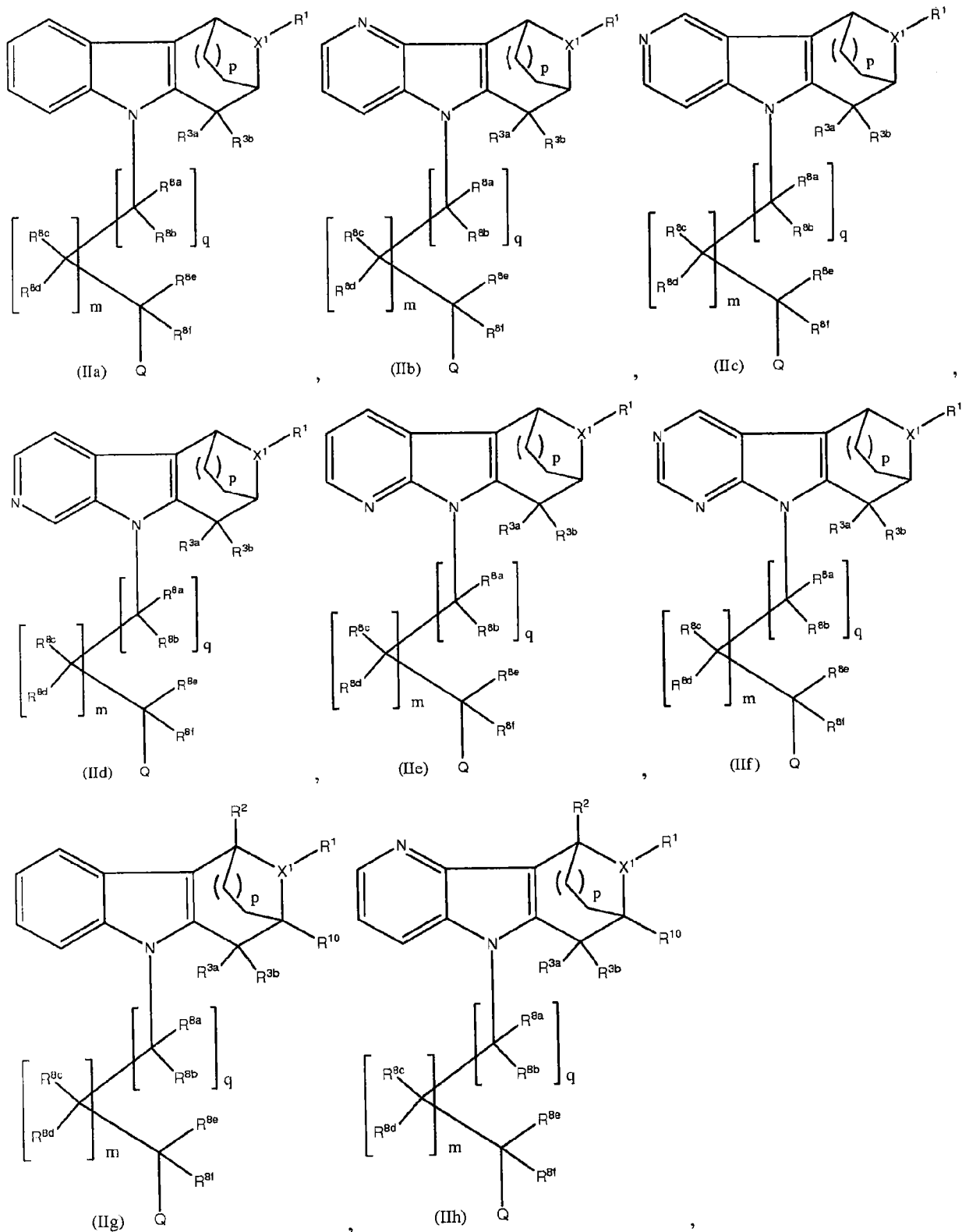
的式不包含其中 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供  基团的结构, 则上文详述的

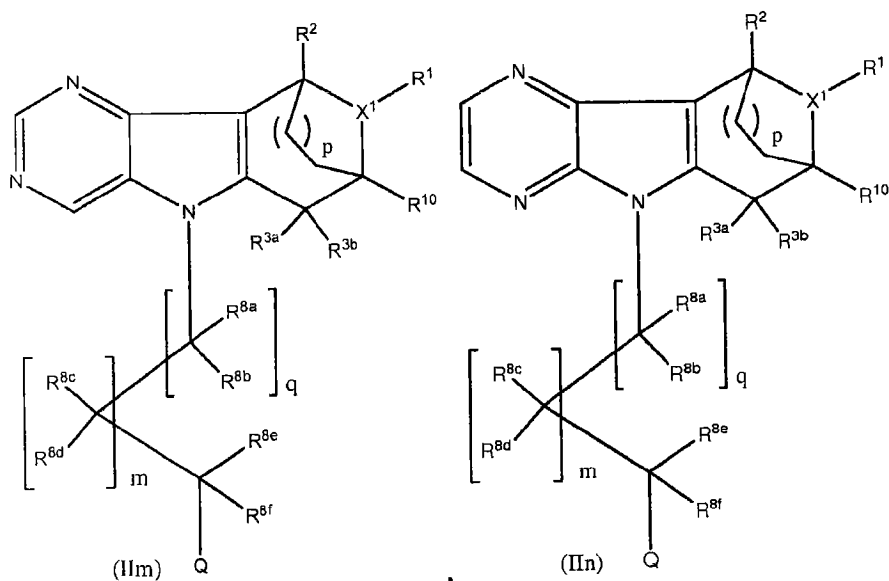
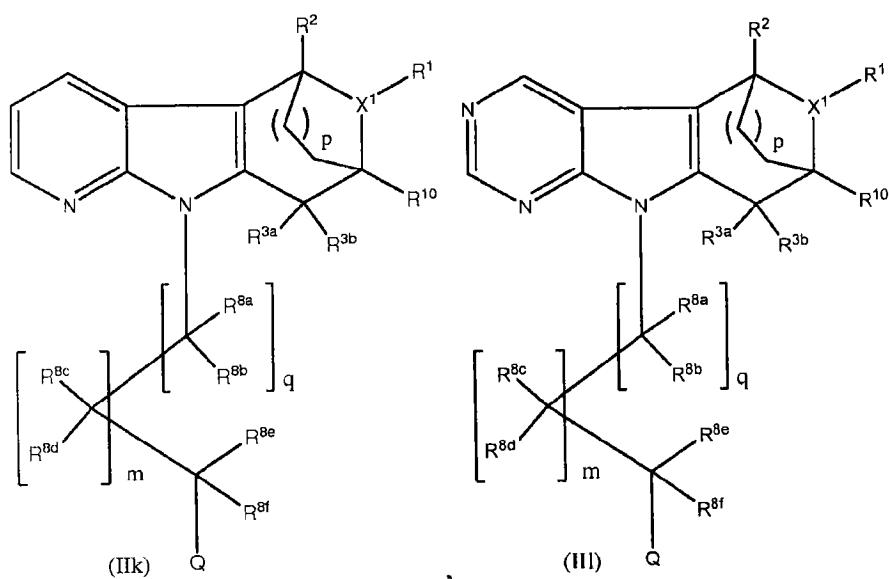
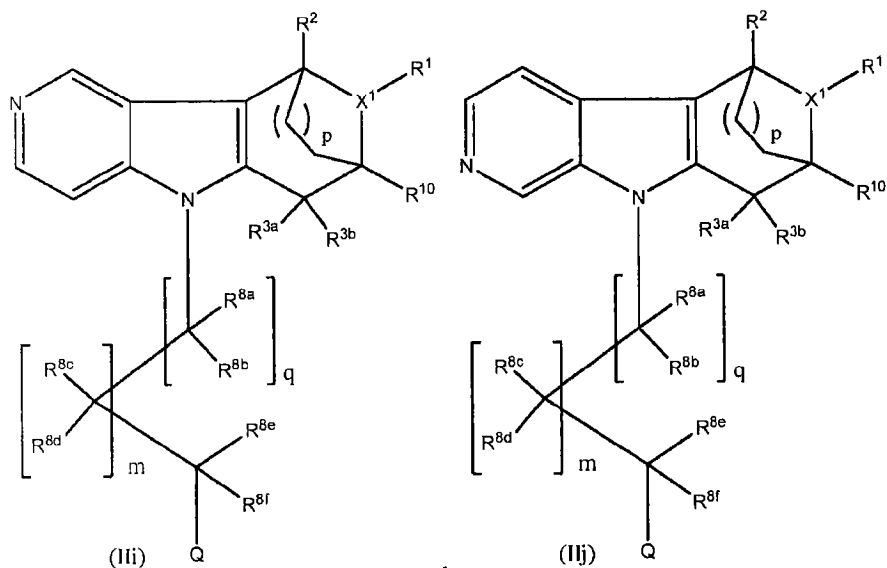
 基团不适用于该特定的式, 但其仍适用于包含其中的 R^2 、 X^1 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一

起提供  基团的结构的式。

[0364] 本发明还包括式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm) 和 (IIn) 的化合物:

[0365]



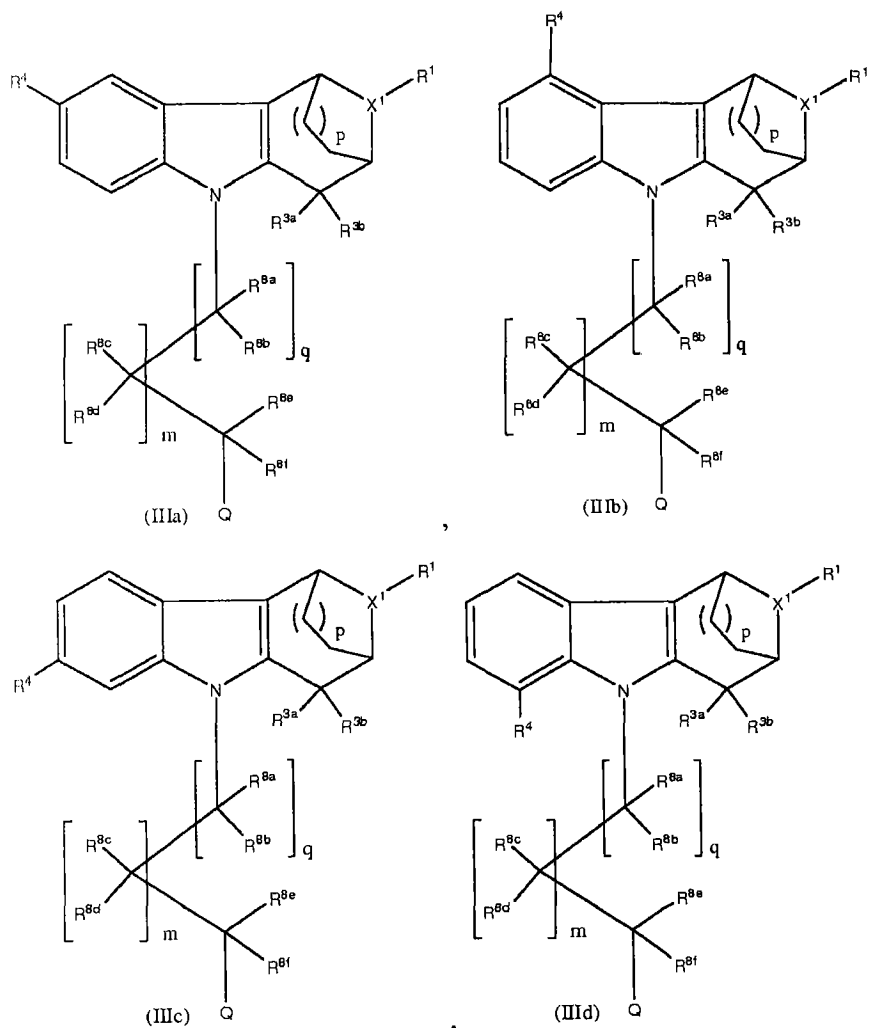


[0367] 其中在各个 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm) 和 (IIn) 中, R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 、 p 和 Q 如对式 (I)

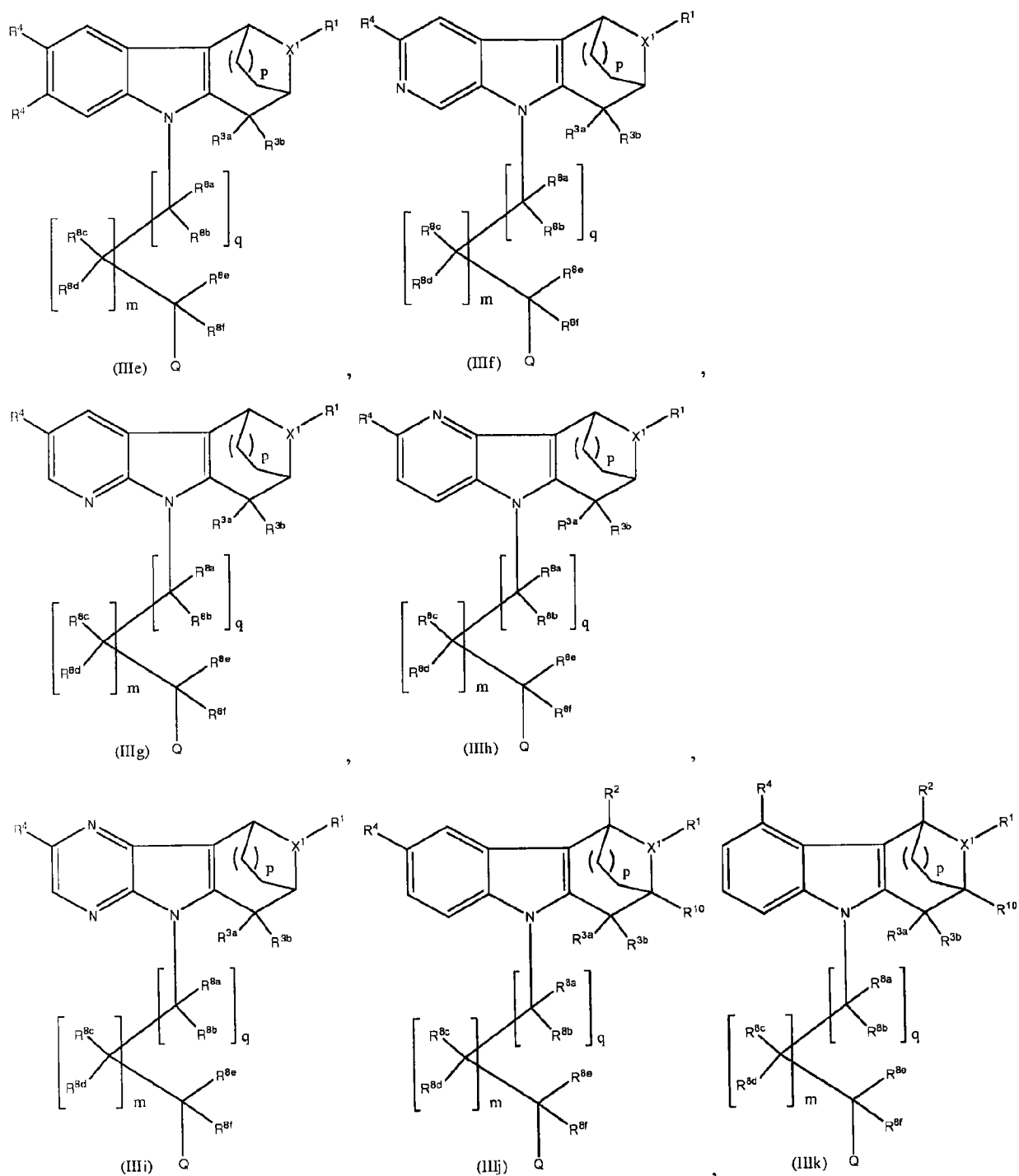
或其任何适用的实施方案所述。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (IIc) 化合物。当可适用时,在各个 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm) 和 (IIn) 中, R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以是如对本文详述的任何式或其任何适用的实施方案所描述,其包括但不限于式 (A)–(F)。

[0368] 本发明还包括式 (IIIa)–(IIIx) 化合物:

[0369]

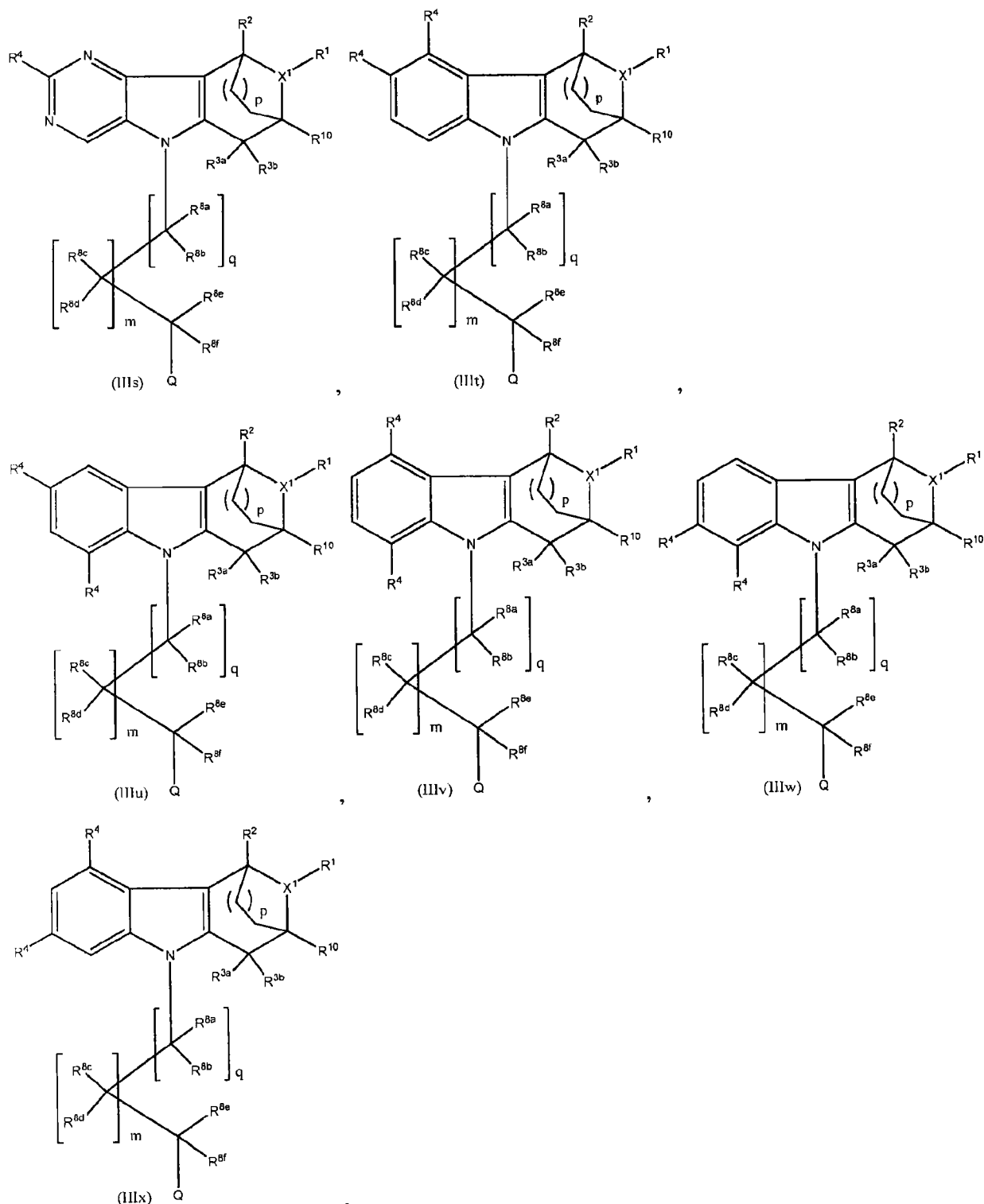


[0370]



[0371]

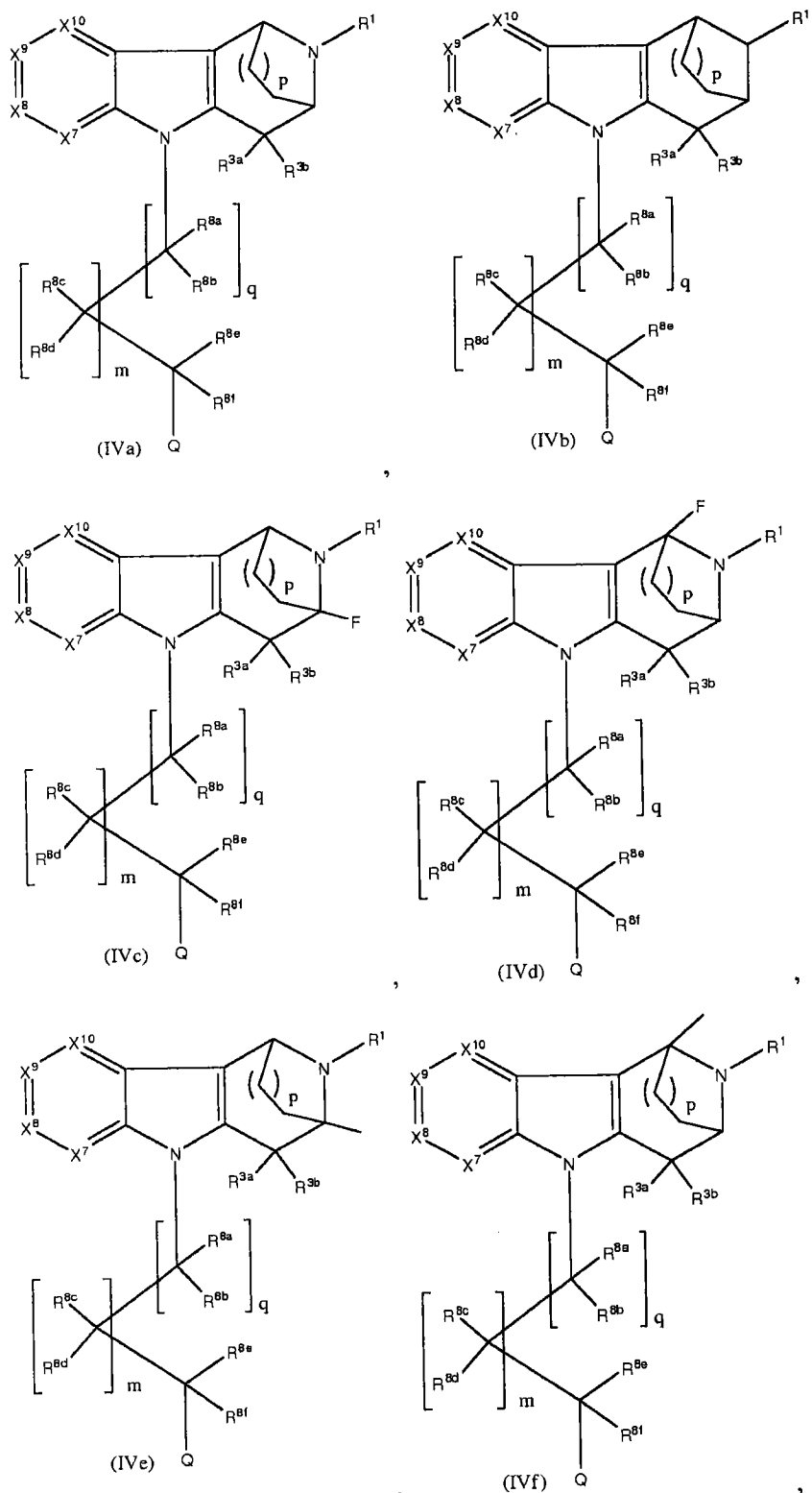




[0373] 其中在各个 (IIIa)–(IIIx) 中, R^1 、 R^4 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 、 p 和 Q 如对式 (I) 或其任何适用的实施方案所述。在一个实施方案中, 本发明涉及式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc) 或 (IIIi) 的化合物。当可适用时, 在各个式 (IIIa)–(IIIx) 中, R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 R^4 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以是如对本文详述的任何式或其任何适用的实施方案所描述, 其包括但不限于式 (A)–(F)。

[0374] 本发明还包括式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe) 和 (IVf) 化合物:

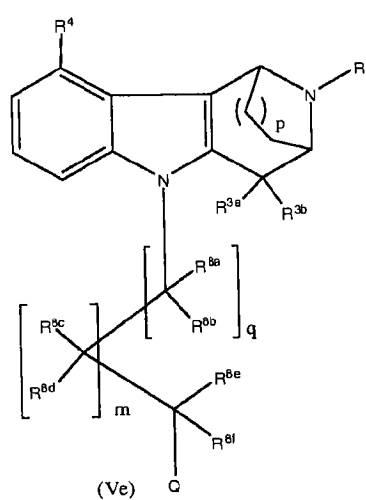
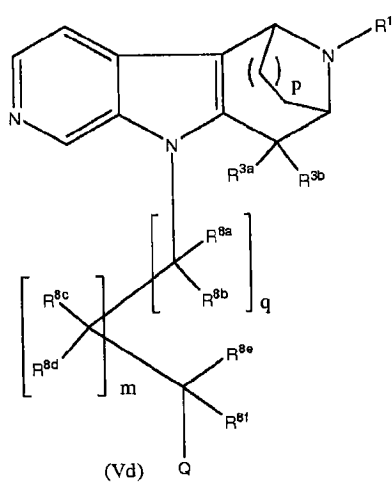
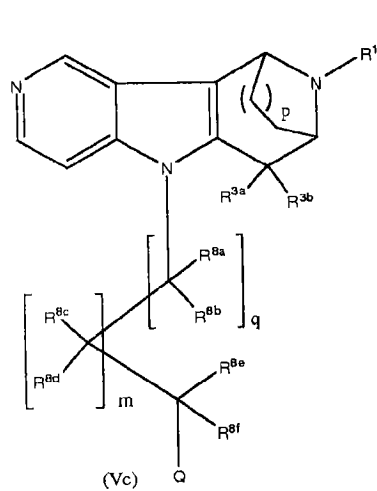
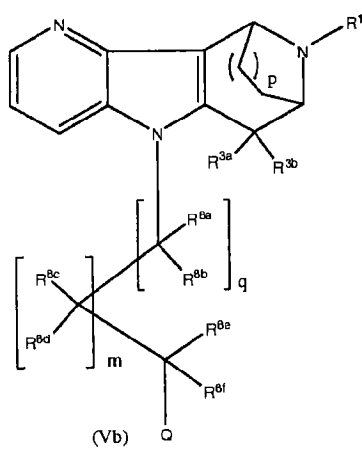
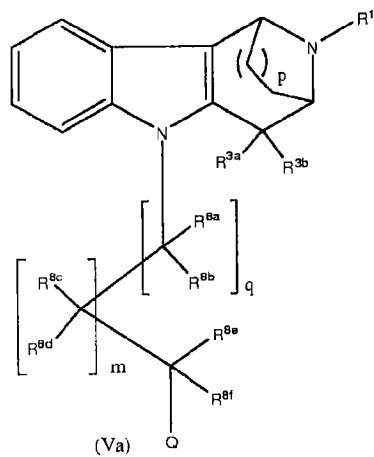
[0375]



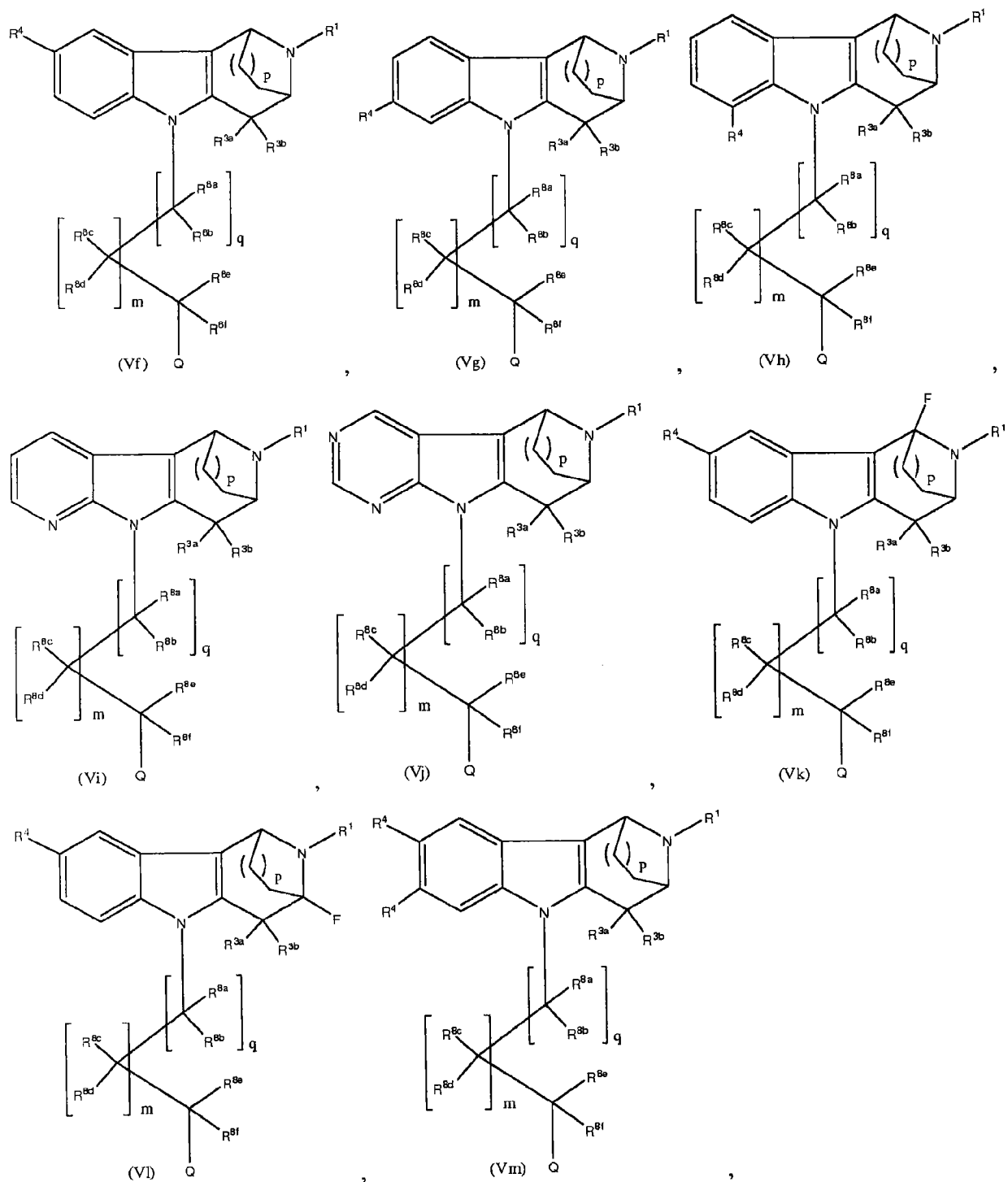
[0376] 其中在各个 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe) 和 (IVf) 中, R^1 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 、 p 和 Q 如对式 (I) 或其任何适用的实施方案所述。在一个实施方案中, 本发明化合物是式 (IVa) 化合物。当可适用时, 在各个 (IVa)–(IVf) 中, R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 X^7 – X^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以是如对本文详述的任何式或其任何适用的实施方案所描述, 其包括但不限于式 (A)–(F)。

[0377] 本发明还包括式 (Va)–(Vu) 化合物:

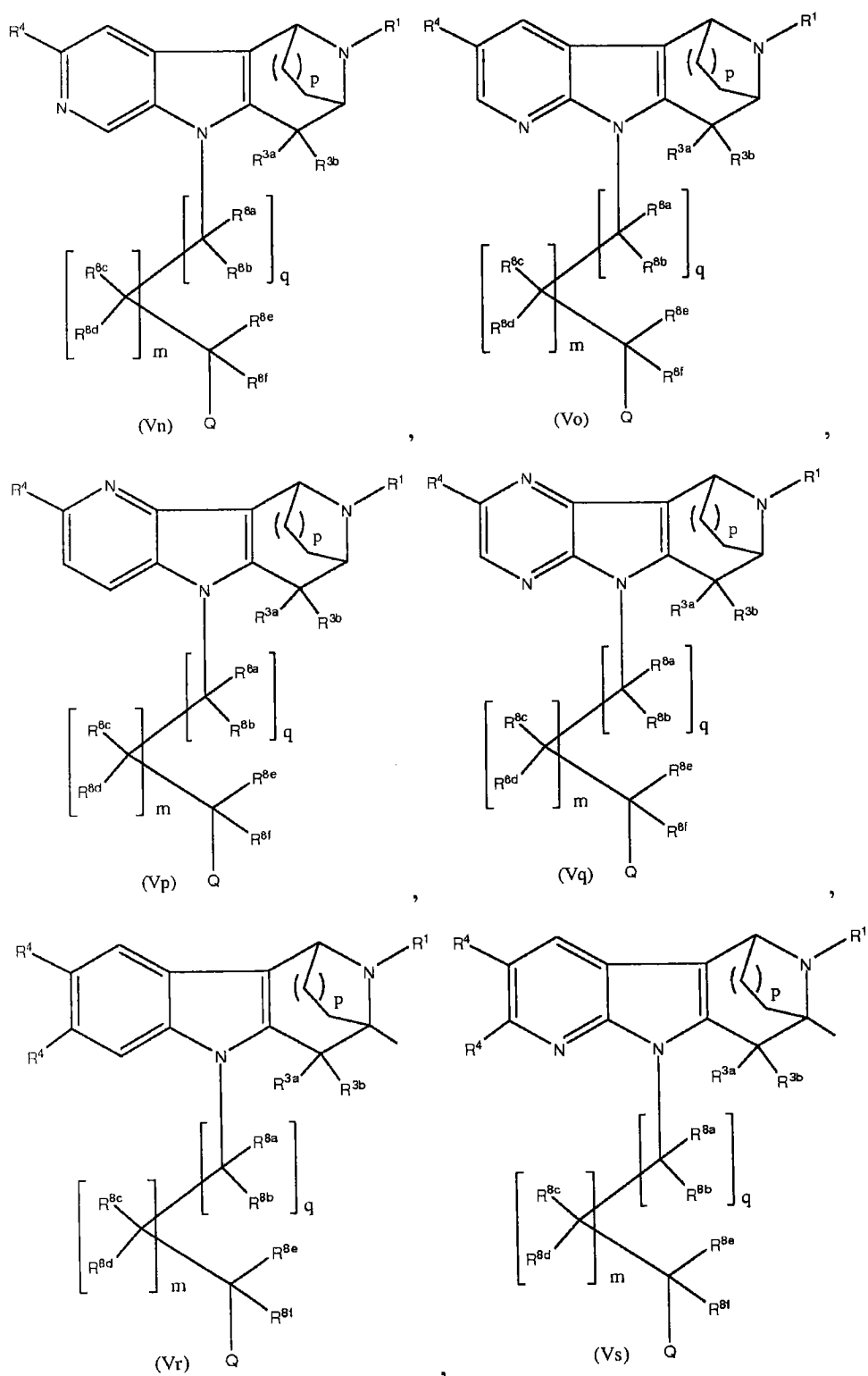
[0378]



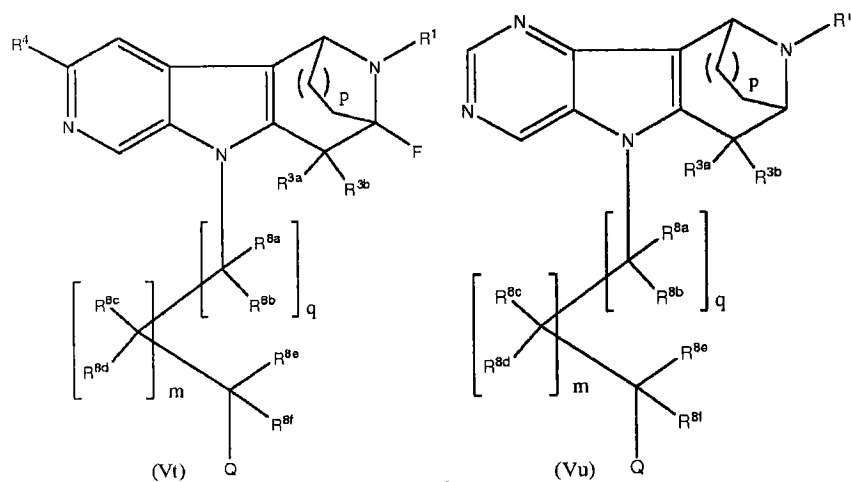
[0379]



[0380]



[0381]



[0382] 其中在各个 (Va)–(Vu) 中, R^1 、 R^4 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 、 p 和 Q 如对式 (I) 或其任何适用的实施方案所述。在一个实施方案中, 本发明涉及式 (Vc)、(Ve)、(Vf)、(Vg) 或 (Vq) 化合物。当可适用时, 在各个 (Va)–(Vu) 中, R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以是如对本文详述的任何式或其任何适用的实施方案所描述, 其包括但不限于式 (A)–(F)。

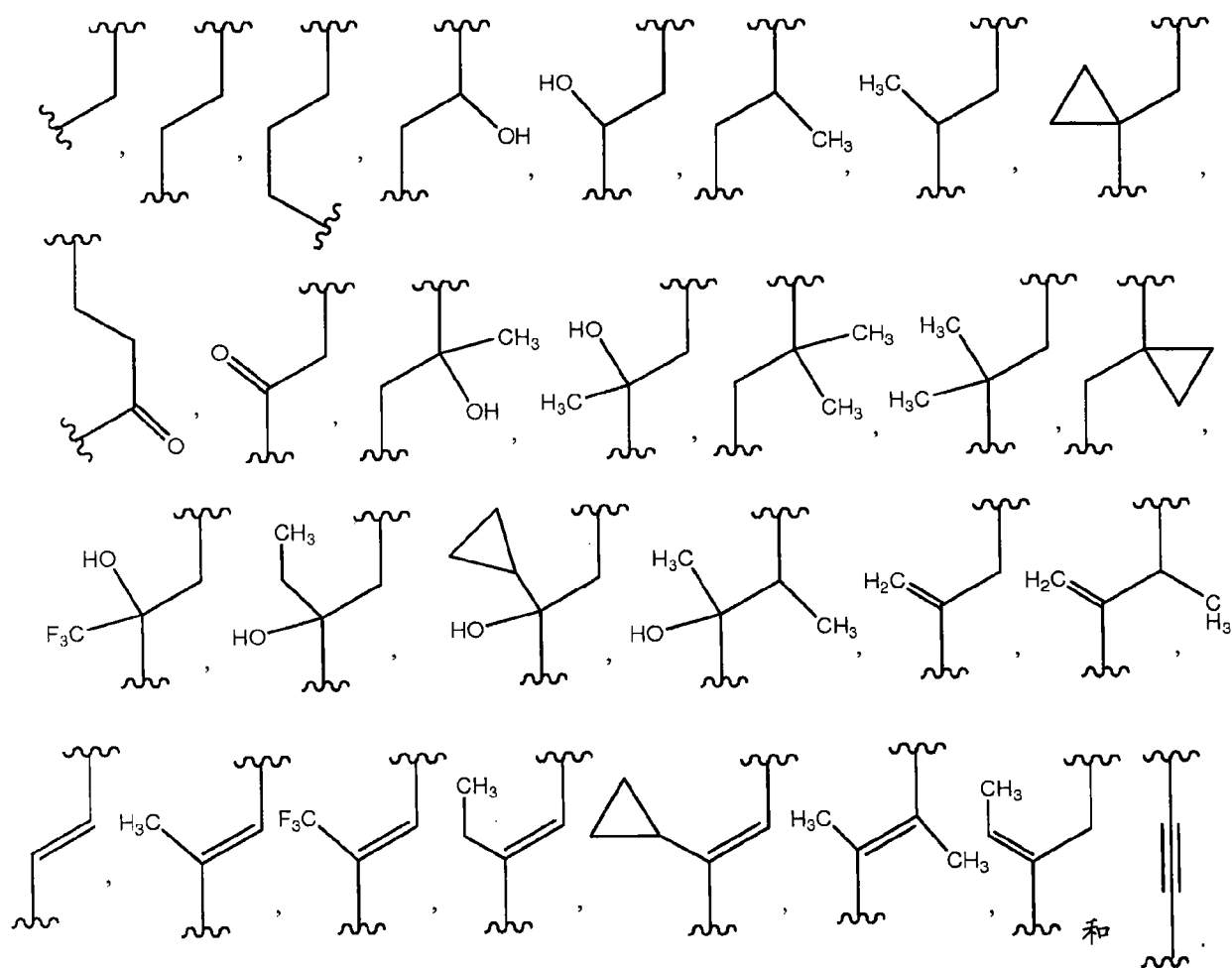
[0383] 在一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或是式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 化合物的任何一个, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、未被取代的 C_1 – C_4 烷基或者与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成环烷基部分。在一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或是式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 化合物的任何一个, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成羰基部分。在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或是式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 化合物的任何一个, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、甲基或者与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成环丙基。在又一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或是式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 化合物的任何一个, 其中 q 是 0 且 m 是 1。本发明还包括式 (I) 或 (Ia) 或本文详述的任何实施方案的本发明化合物或依据式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 q 和 m 都是 0。本发明还包括式 (I) 或 (Ia) 或本文详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自以下的基团: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 。

[0384] 本发明包括依据式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)–(IIIn)、(IIIa)–(IIIx)、(IVa)–(IVf) 或 (Va)–(Vu) 中任何一个的化合物, 其中如果存在时, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 – C_8 烷基、 C_1 – C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基, 与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成环烷基或羰基部分, 与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基, 与一个邻位的 R^8 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或

未被取代的杂环基部分,或者与一个邻位的 R^8 一起形成键,条件是当 R^8 与一个邻位的 R^8 一起形成键时,孪位的 R^8 不是羟基。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中如果存在时, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、未被取代的 C_1 - C_4 烷基或者与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成环烷基部分。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成羰基部分。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、甲基或者与其所连接的碳及孪位的 R^8 一起形成环丙基。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与孪位的 R^8 一起形成亚甲基 ($CH_2 =$) 或被取代的亚甲基、诸如 $CH_3CH =$ 等。在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与一个邻位的 R^8 一起形成键,其中所形成的双键是 E- 或 Z- 构型。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与一个邻位的 R^8 及它们所连接的碳一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基部分。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与一个邻位的 R^8 及它们所连接的碳一起形成 C_{3-8} 环烷基。在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8c} 、 R^{8d} 及其所连接的碳与两个其它的互为孪位的 R^8 及其所连接碳一起形成 C_{3-8} 环烯基。在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 q 是 0 且 m 是 1。本发明还包括依据式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的本发明化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 q 和 m 都是 0。

[0385] 本发明还包括依据式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自以下结构的基团:

[0386]



[0387] 在另一个实施方案中且当可适用时,提供了本文详述的式的化合物,其中 q、m、R^{8a}、

R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成式

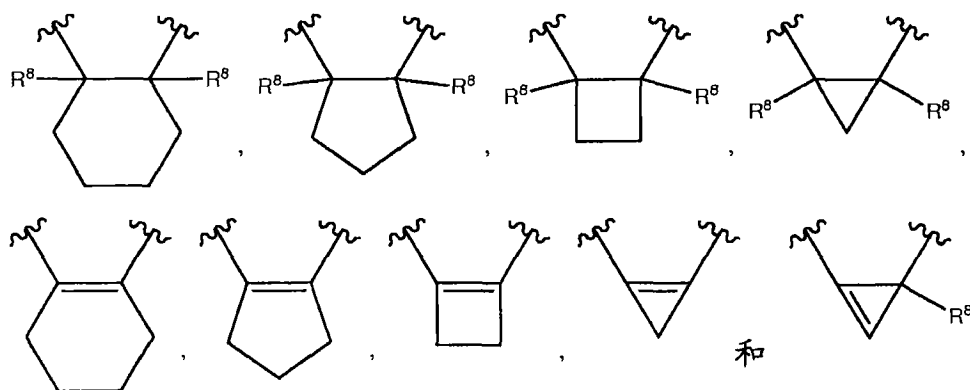


的基团。当以上结构应用于式 (E)

或其任何实施方案时,应理解当适用时 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成本段的结构。同样地,当可适用时,本文详述的任何式可在一个实施方案中具有一起形成选自本段中前述结构的基团的 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 。

[0388] 本发明还包括依据式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 R^{8c} 、 R^{8d} 及其所连接的碳与 R^{8e} 、 R^{8f} 及其所连接的碳或与 R^{8a} 、 R^{8b} 及其所连接的碳一起形成选自以下结构的基团,其各自可以被任选地取代,其中 R^8 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基:

[0389]



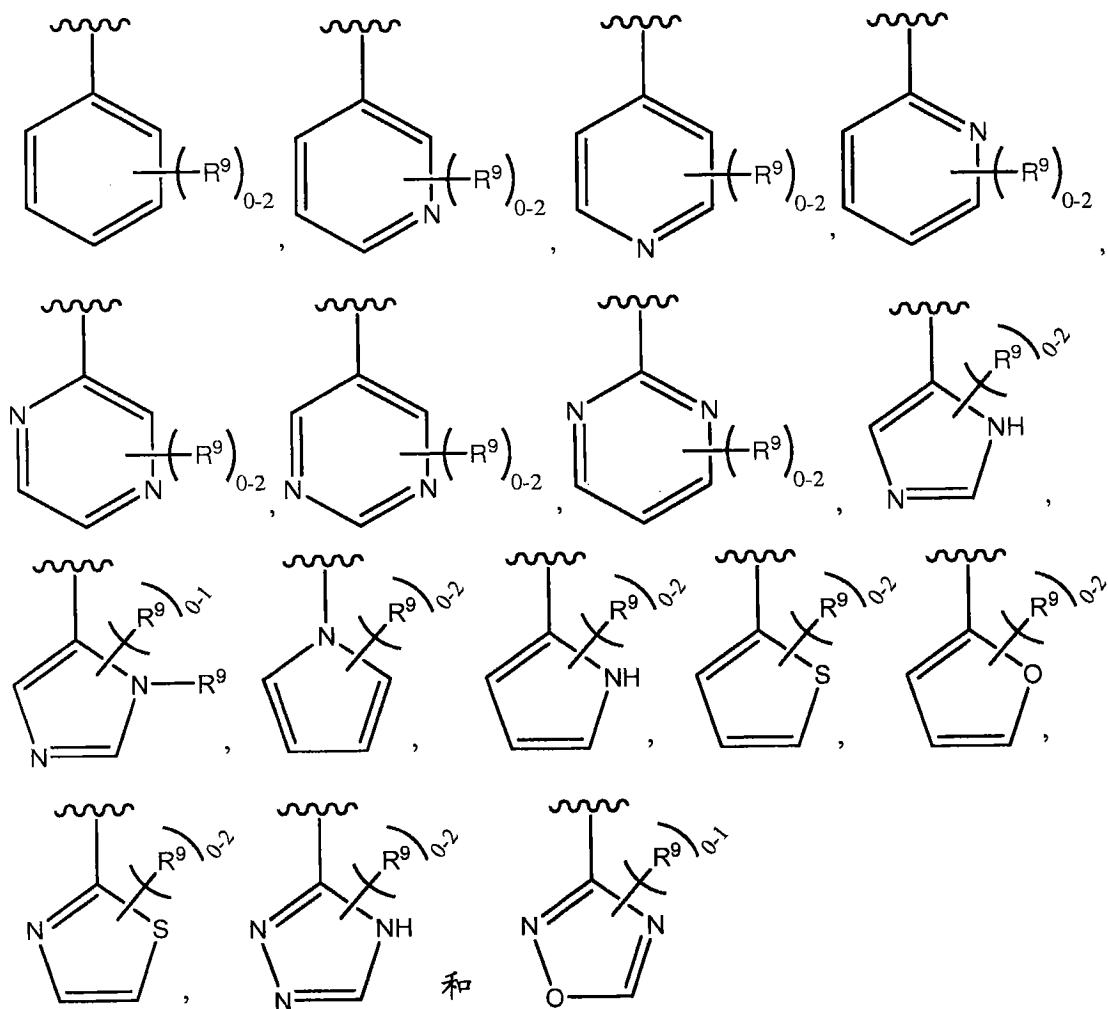
[0390] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中 R^4 各自独立地是H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的杂环基或者被取代的或未被取代的芳基。在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中 R^4 各自独立地是H或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中 R^4 各自是H。本发明还包括式(I)或(Ia)或本文详述的任何实施方案的化合物或依据式(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中 R^4 各自独立地是H、卤素、未被取代的 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 全卤代烷基或者被取代的或未被取代的芳基。本发明还包括式(I)或(Ia)或本文详述的任何实施方案的化合物或依据式(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中 R^4 各自独立地是H、卤素、甲基、全氟甲基或环丙基。

[0391] 本发明还包括式(I)或(Ia)或本文详述的任何实施方案的化合物或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基,其可以是但不限于被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。在一个特定的实施方案中,Q是被至少一个甲基取代的苯基或吡啶基。在另一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基,其被至少一个被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或全卤代烷基取代。在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基或者被取代的或未被取代的杂环基。在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫吗啉

基。在一个特定的实施方案中, Q 是吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫吗啉基, 其被至少一个甲基或卤素所取代。在一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是未被取代的 C_{3-8} 环烷基或未被取代的杂环基。在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是被取代的或未被取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或吡咯烷基。在又一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是被取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或吡咯烷基, 其被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基所取代。

[0392] 在又一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是选自以下结构的基团:

[0393]

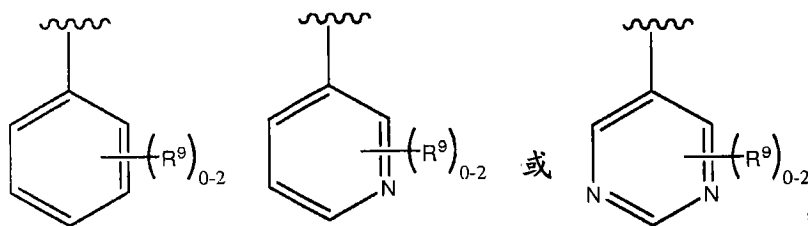


[0394] 其中 R^9 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的杂环基、烷氧基、被取代的或未

被取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个实施方案中, Q 被不超过一个 R^9 基团所取代。在另一个实施方案中, Q 只被一个 R^9 基团所取代。在一个实施方案中, Q 被两个 R^9 基团所取代。在另一个实施方案中, Q 选自所详述的芳族结构, 其中所述基团中具有 $(R^9)_0$, 因而 Q 不包含 R^9 官能团或包含式 $N-R^9$ 的基团。

[0395] 在又一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是选自以下结构的基团:

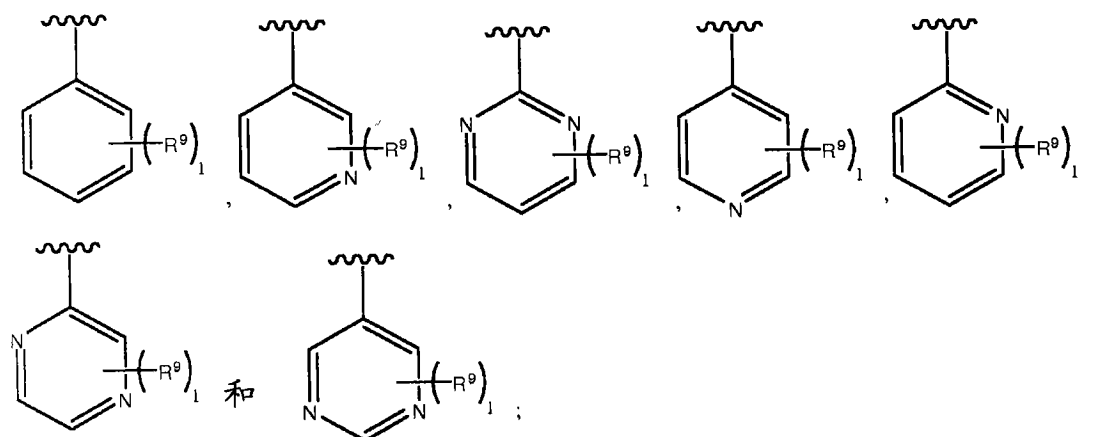
[0396]



[0397] 其中 R^9 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素。

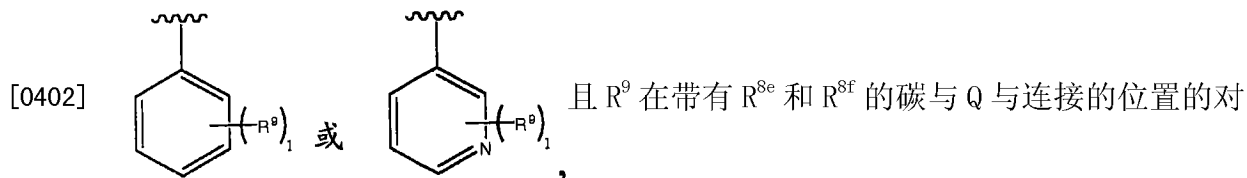
[0398] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是选自以下结构的基团:

[0399]

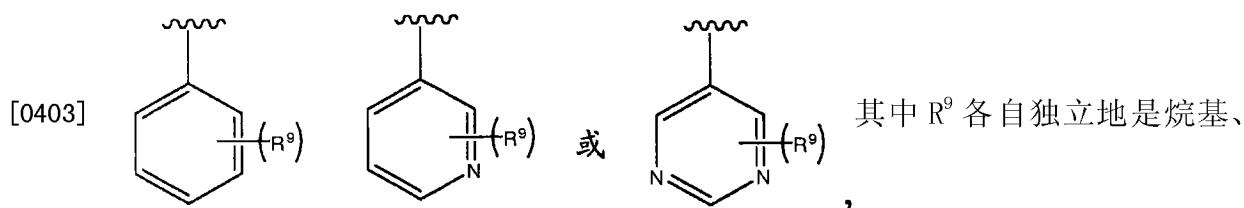


[0400] 且其中 R^9 在带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳与 Q 与连接的位置的邻位或对位连接于 Q。

[0401] 在一个特定的实施方案中, Q 是以下式的结构:



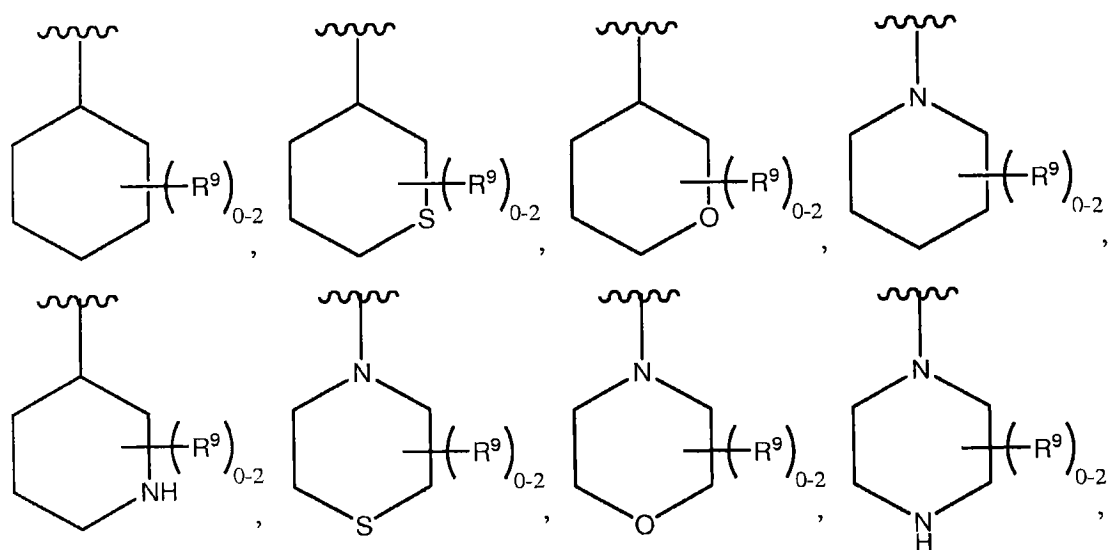
位连接于 Q。在另一个特定的实施方案中, Q 是以下式的结构:



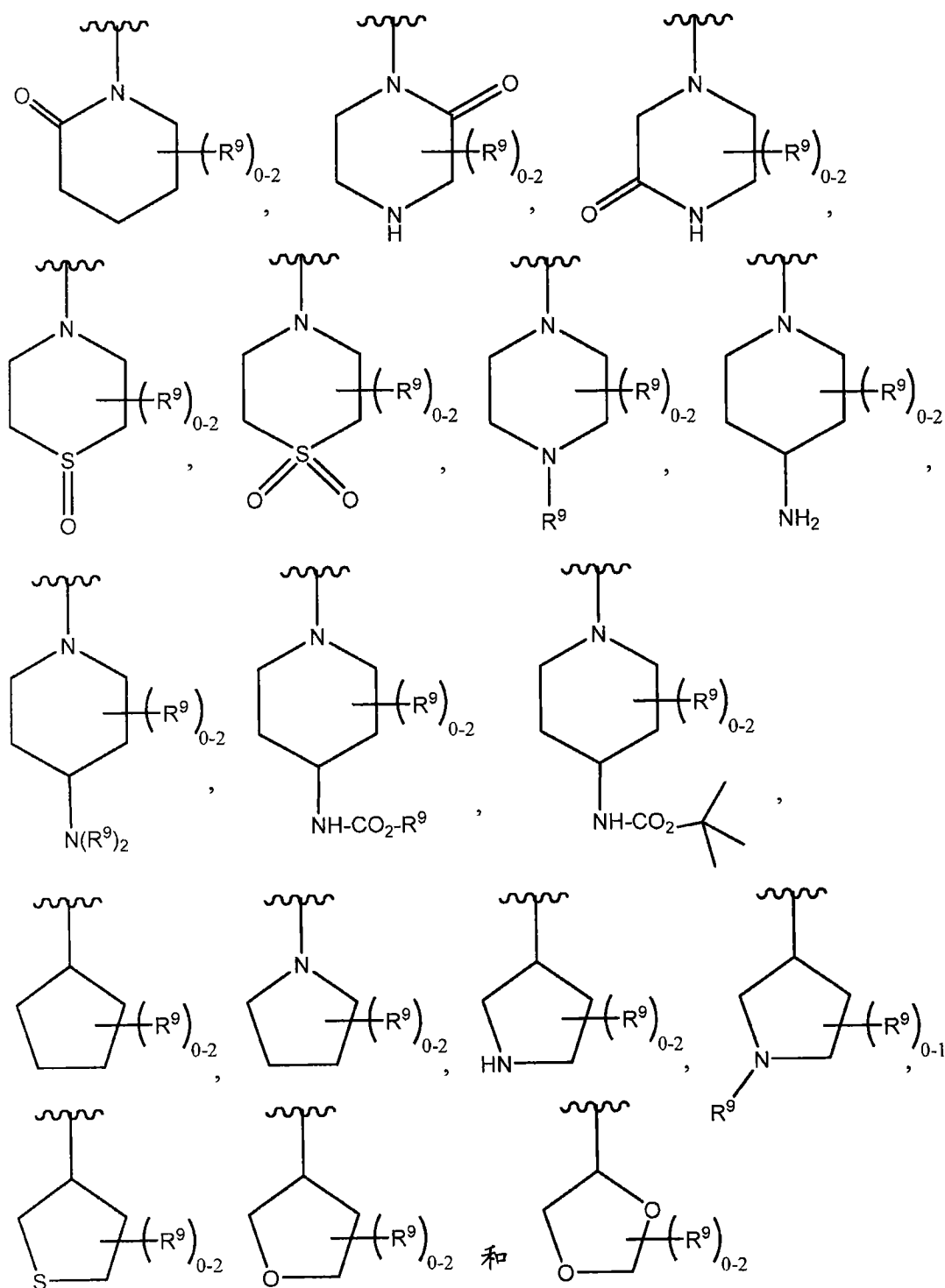
全卤代烷基或卤素。

[0404] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 Q 是选自以下结构的基团:

[0405]



[0406]



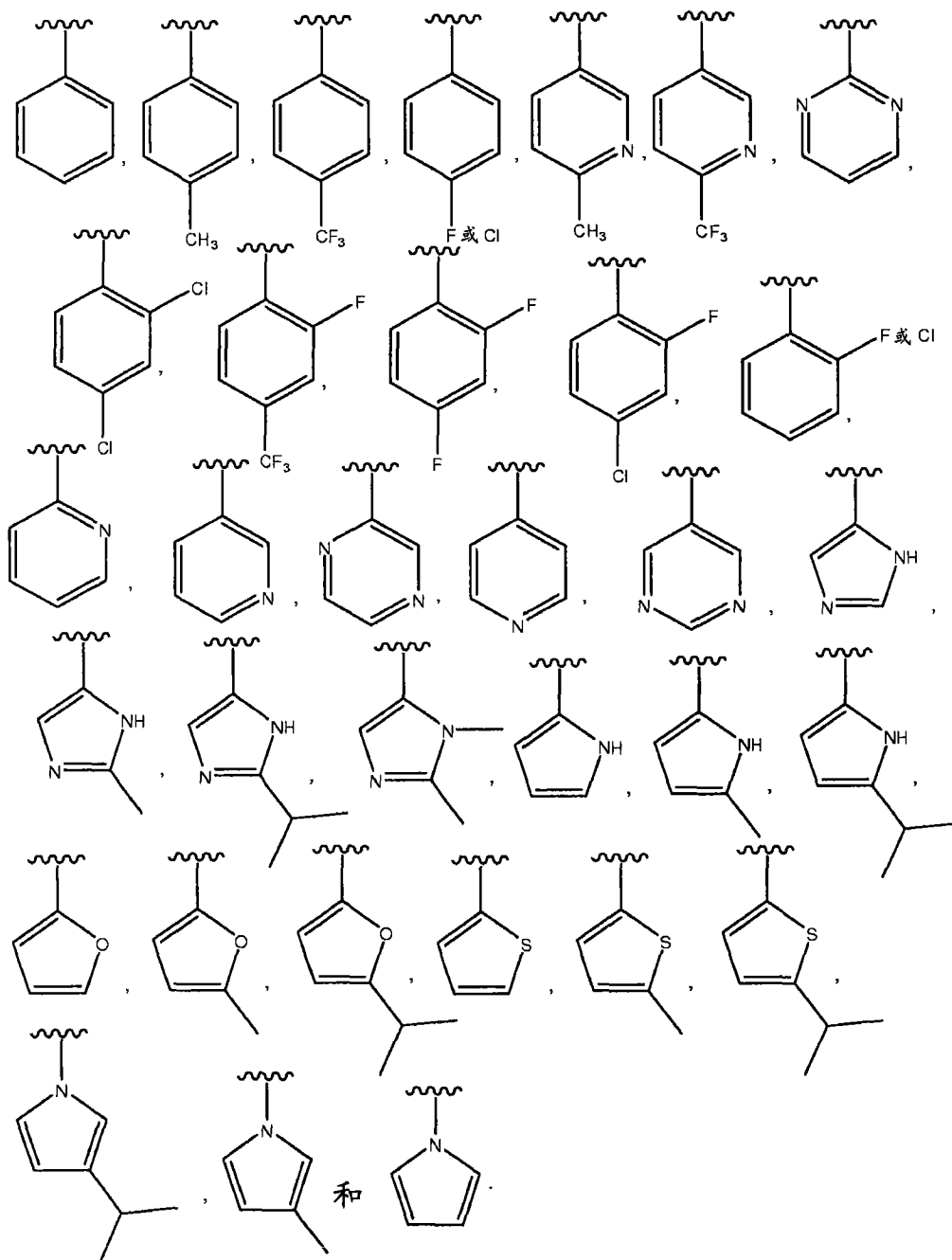
[0407] 其中 R⁹ 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 烯基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、烷硫基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个实施方案中, Q 被不超过一个 R⁹ 所取代。在另一个实施方案中, Q 只被一个 R⁹ 所取代。在又一个实施方案中, Q 被两个 R⁹ 所取代。在一个特定的实施方案中, Q 选自所详述的碳环和杂环结构, 其中所述基团中具有 (R⁹)₀, 因而 Q 不包含 R⁹ 官能团或者包含式 N-R⁹ 的基团。

[0408] 在本文详述的任何包含 R⁹ 基团的结构或实施方案中, 在一个实施方案中, R⁹ 各自

独立地是被取代的或未被取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、三氟甲基或羟基。在另一个实施方案中, R^9 各自独立地是甲基、 $-CH_2OH$ 、异丙基、卤素、三氟甲基或羟基。

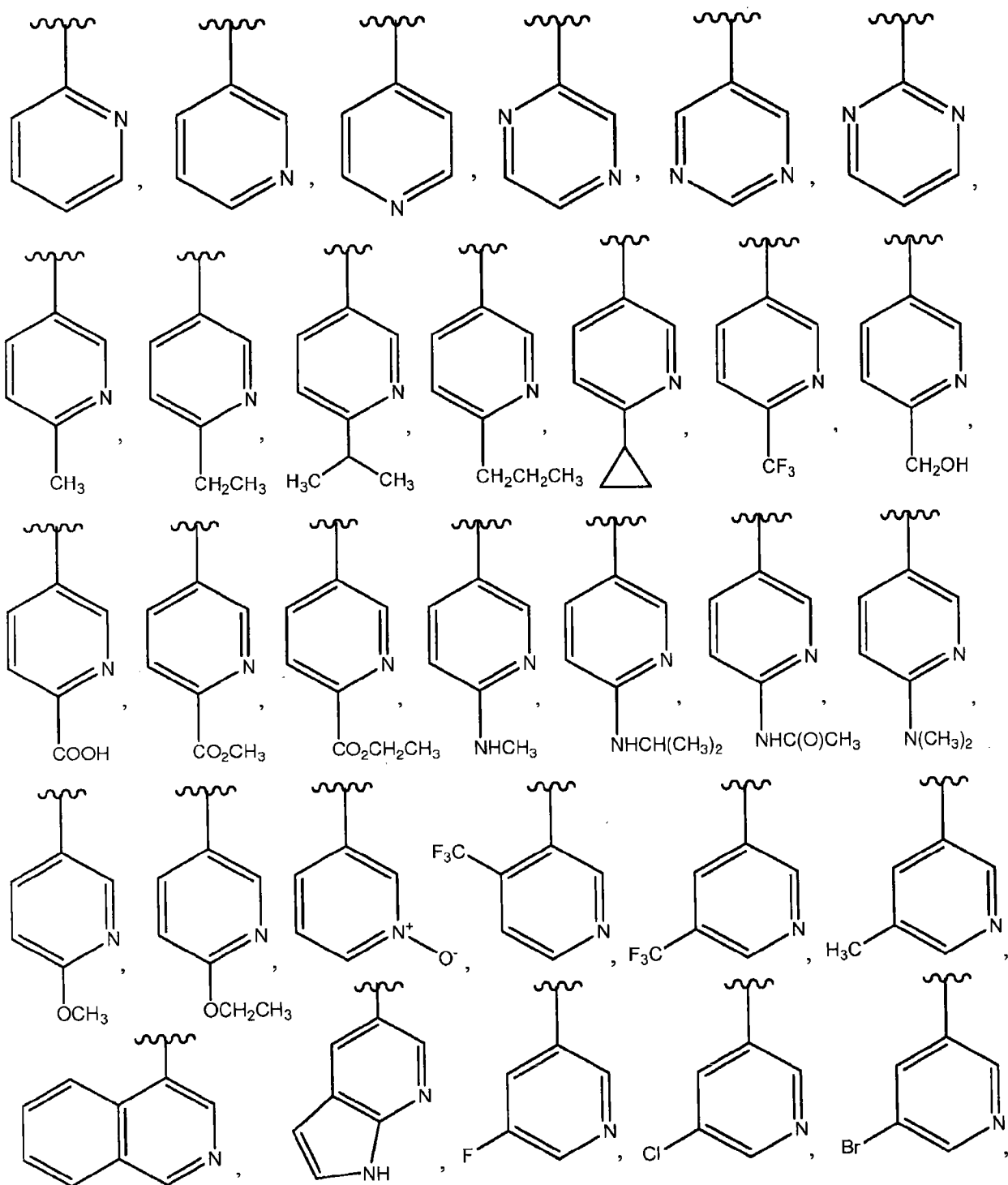
[0409] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是选自以下结构的基团:

[0410]

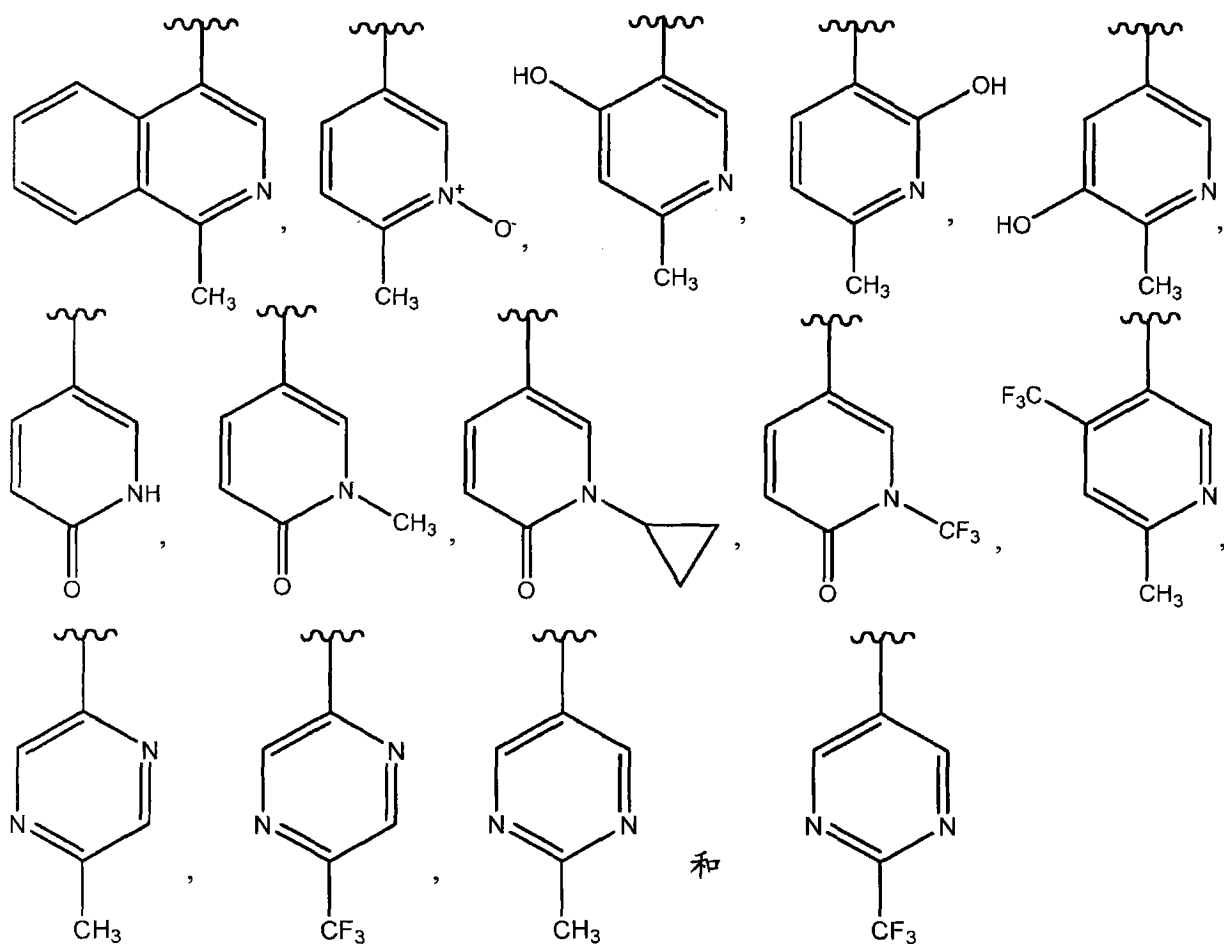


[0411] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是本文详述的式的化合物, 例如, 式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E) 或 (F) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是 6-元环杂芳基或被取代的杂芳基, 其选自以下结构:

[0412]

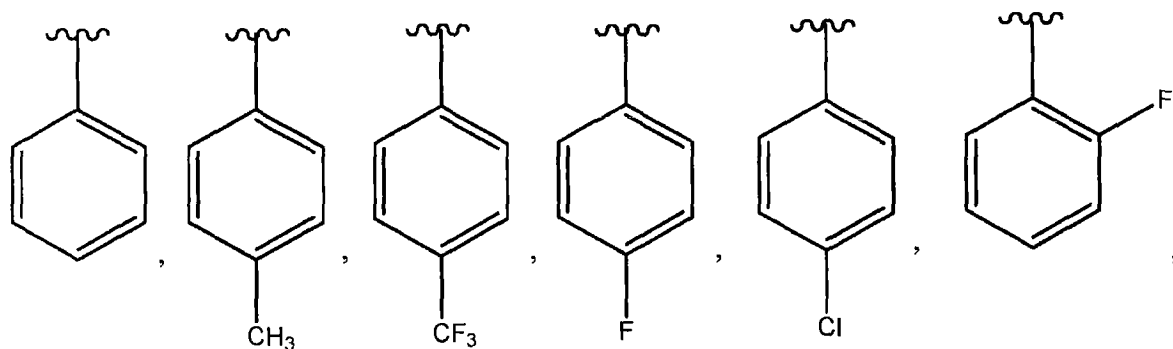


[0413]

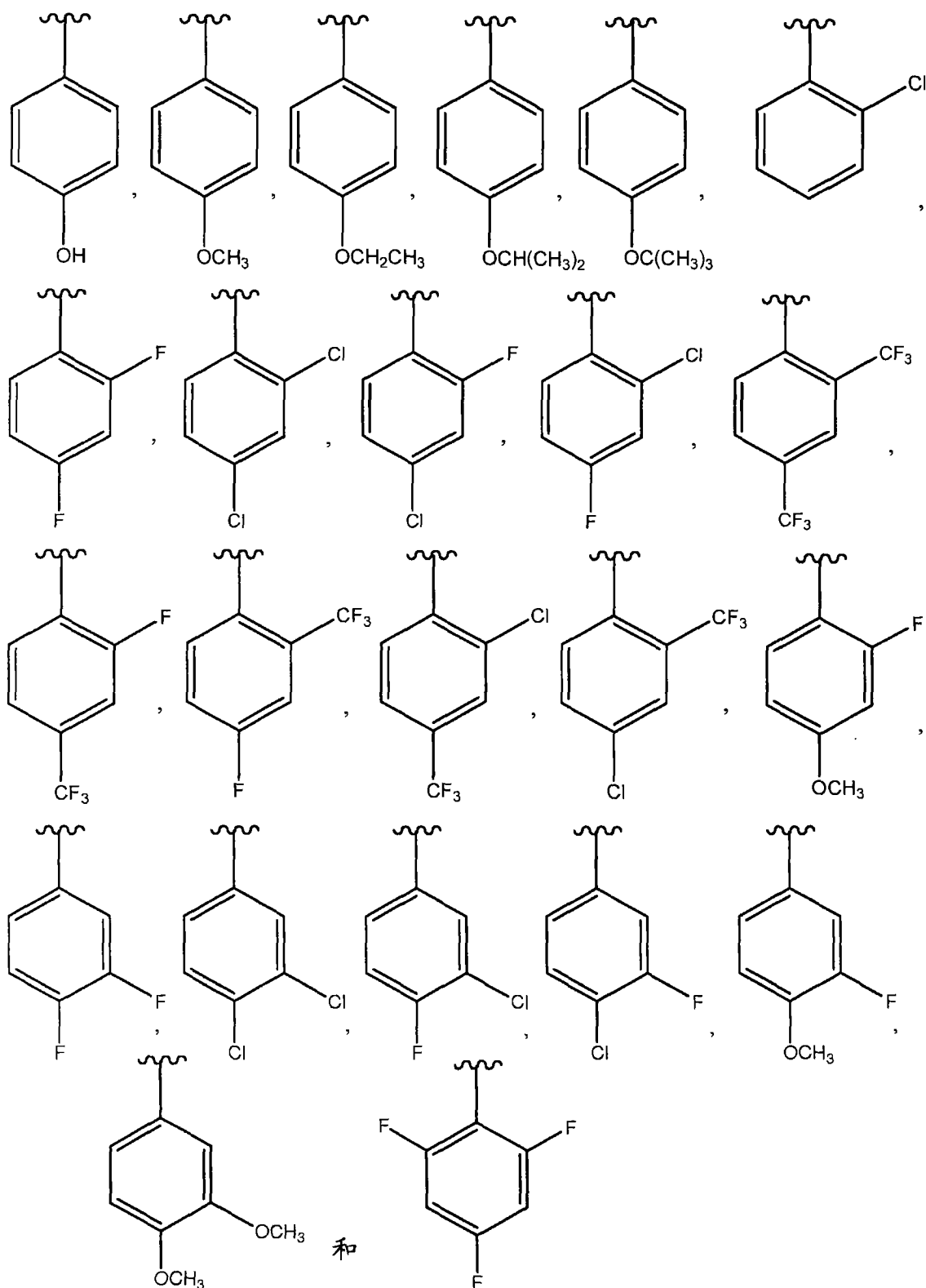


[0414] 在另一个实施方案中,本发明化合物是本文详述的式的化合物,例如,式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是苯基或被取代的苯基,其选自以下结构:

[0415]

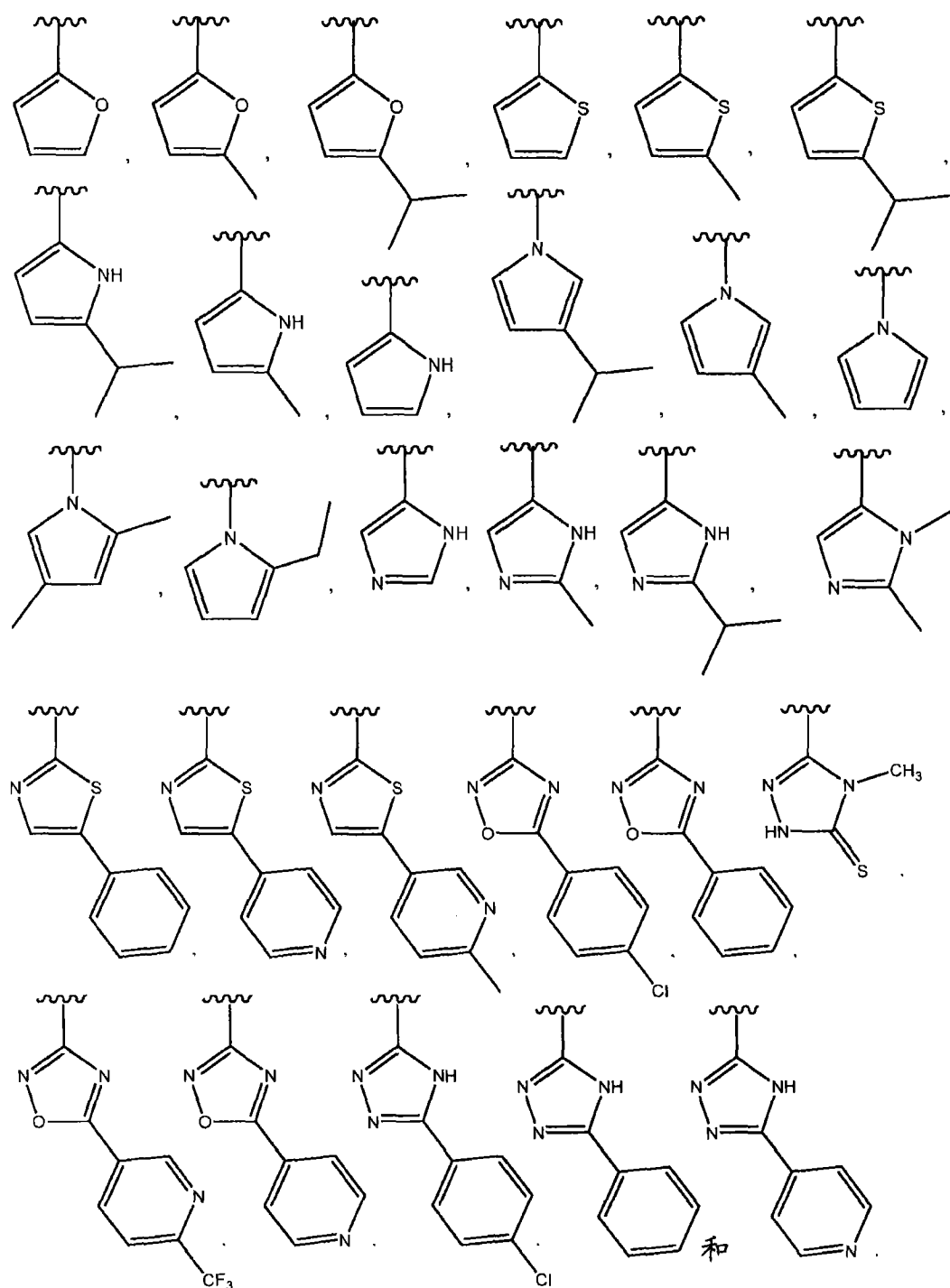


[0416]



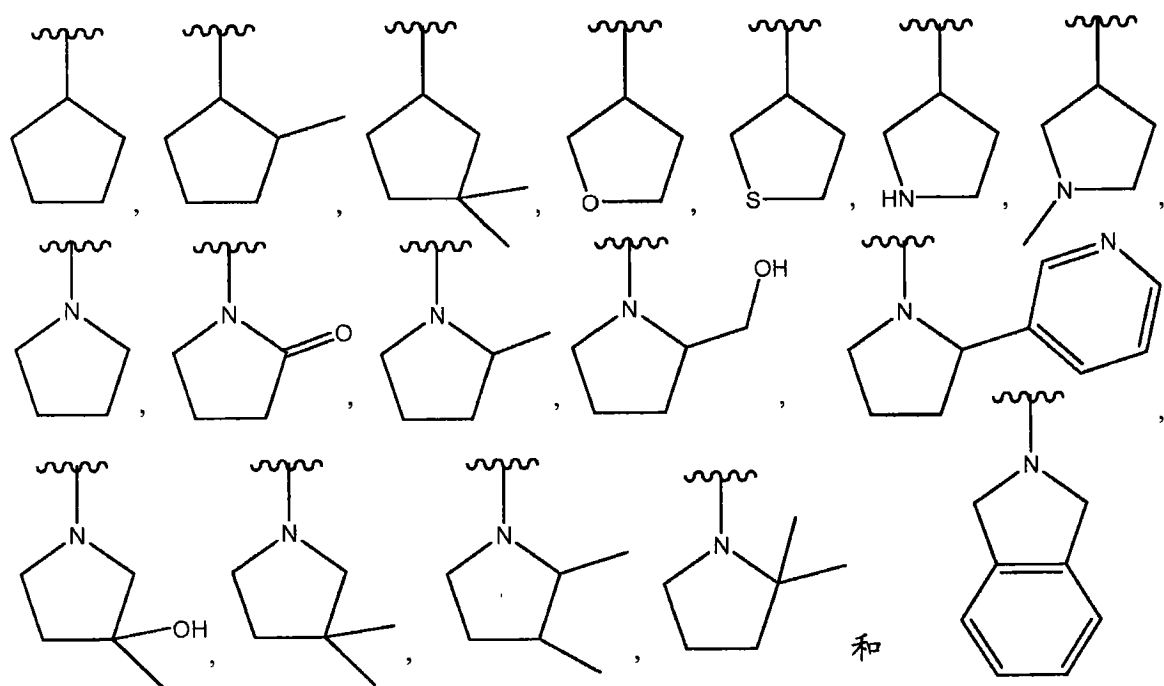
[0417] 在另一个实施方案中,本发明化合物是本文详述的式的化合物,例如,式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E) 或 (F) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 Q 是 5- 元杂芳基或被取代的杂芳基,其选自以下结构:

[0418]



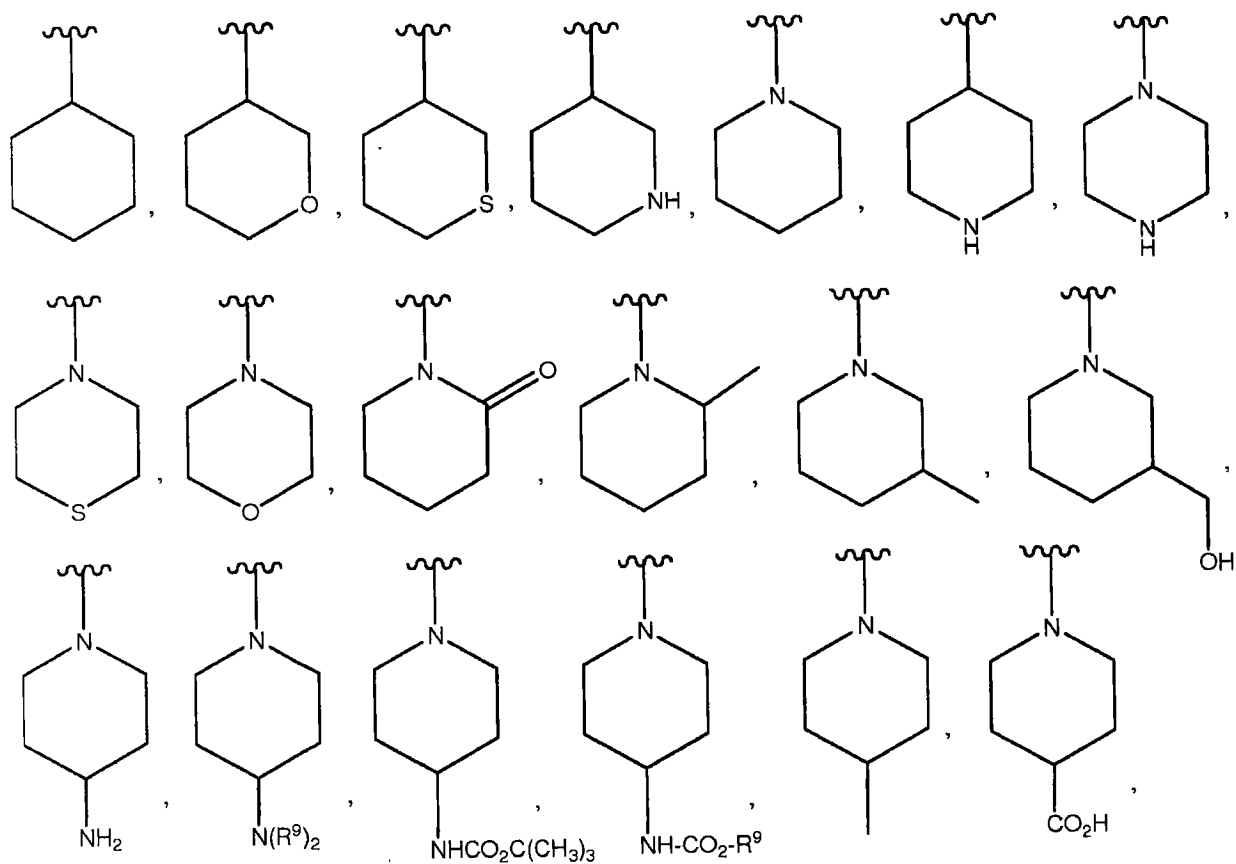
[0419] 在另一个实施方案中,本发明化合物是本文详述的式的化合物,例如,式(I)-(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是5-元被取代的或未被取代的环烷基或杂环基,其选自以下结构:

[0420]

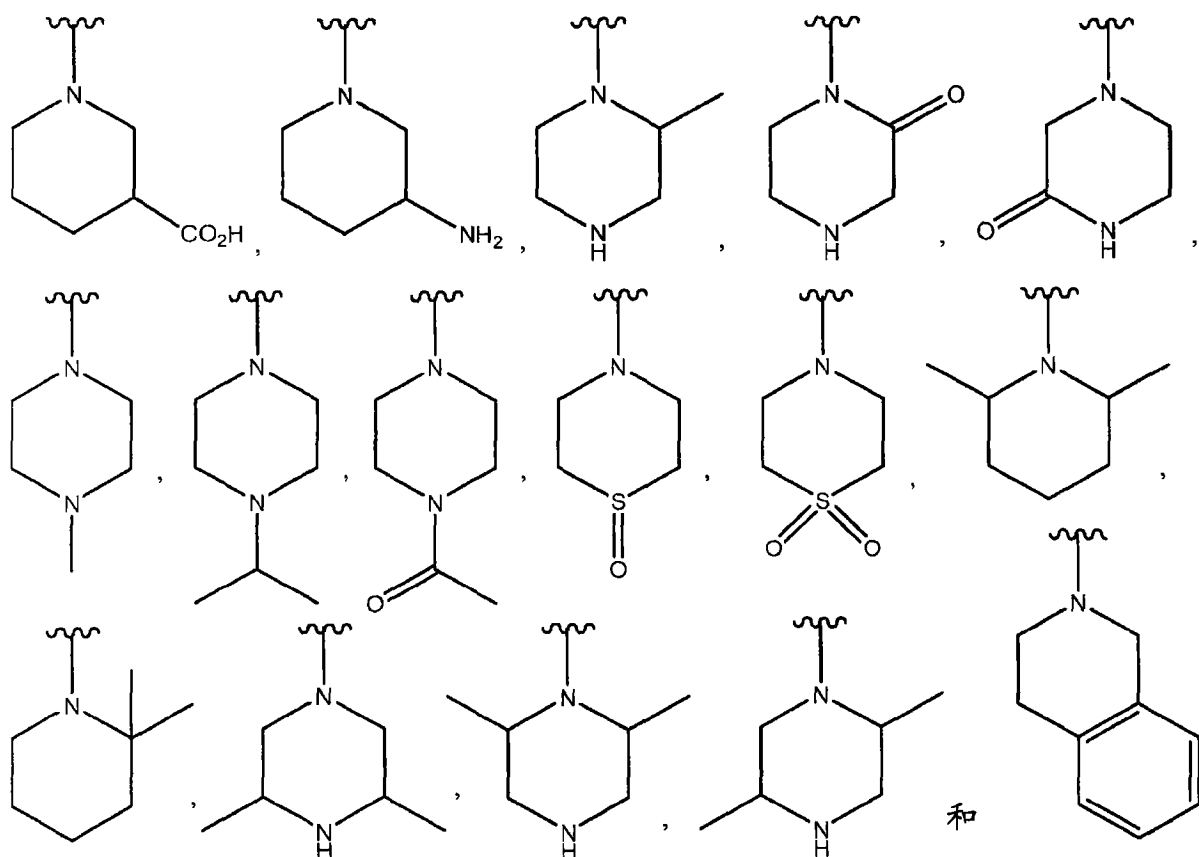


[0421] 在另一个实施方案中,本发明化合物是本文详述的式的化合物,例如,式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E) 或 (F) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 Q 是 6-元被取代的或未被取代的环烷基或杂环基,其选自以下结构:

[0422]

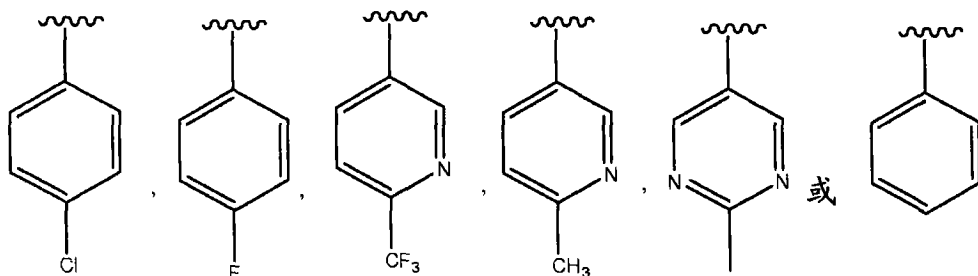


[0423]



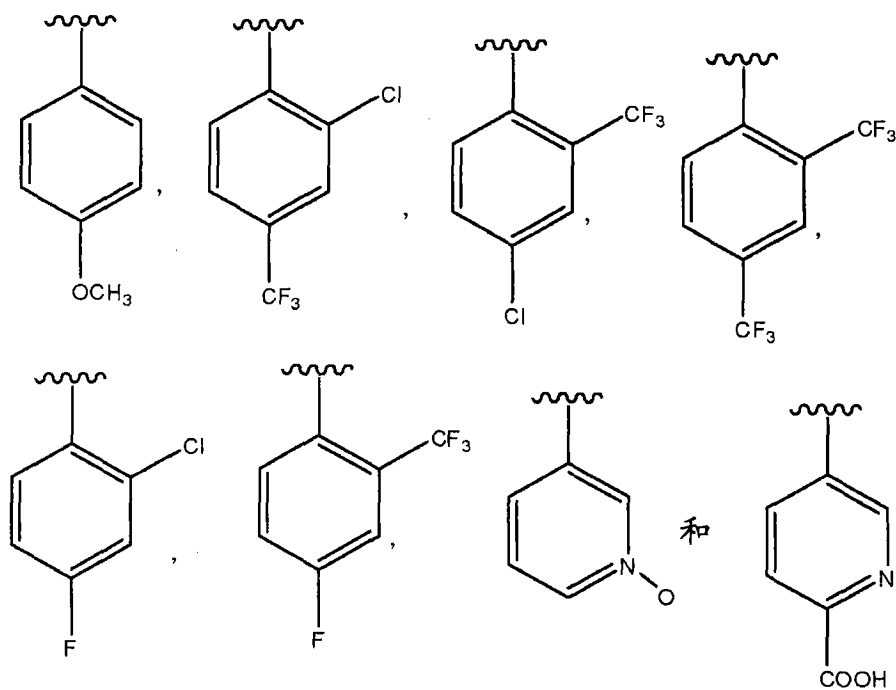
[0424] 在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是具有以下结构的基团:

[0425]



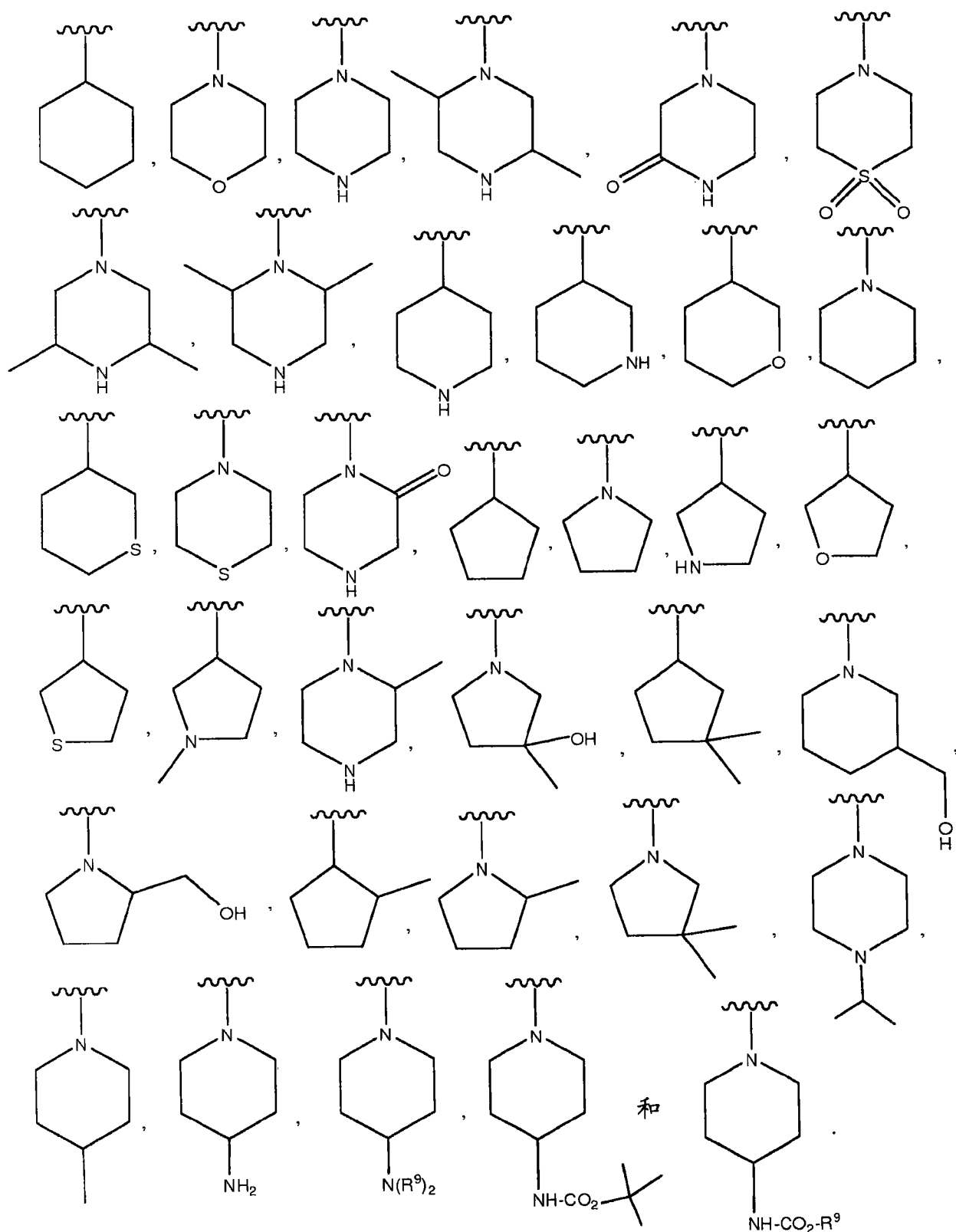
[0426] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVk)或(Va)-(Vzv)中任何一个的化合物,其中Q是选自以下结构的基团:

[0427]



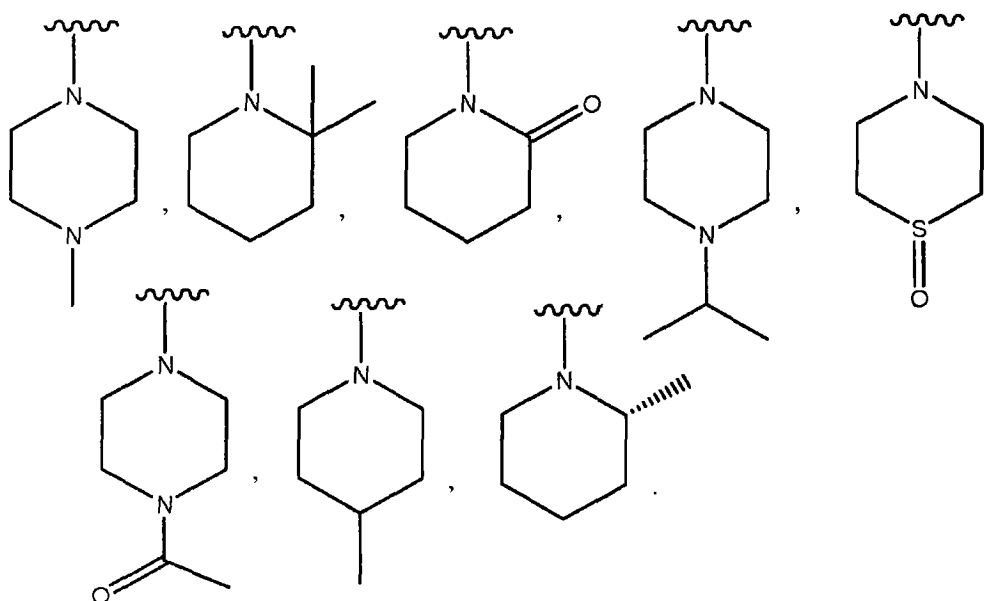
[0428] 在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是选自以下结构的基团:

[0429]



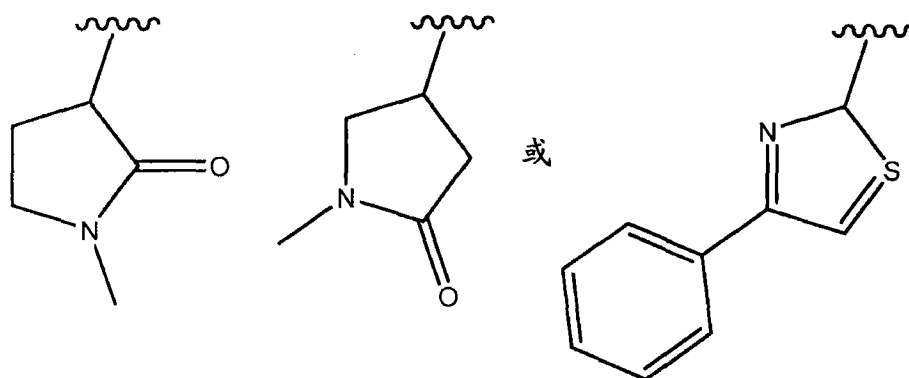
[0430] 在又一个实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式(IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf)或(Va)-(Vu)中任何一个的化合物,其中Q是选自以下结构的基团:

[0431]



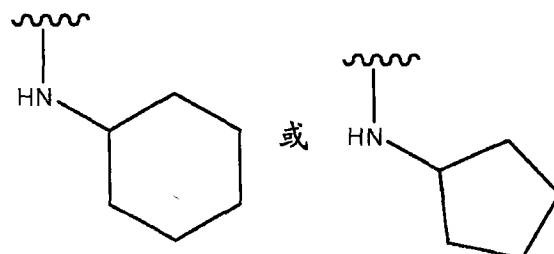
[0432] 在本文详述的式的另一个实施方案中, Q 是下式基团:

[0433]

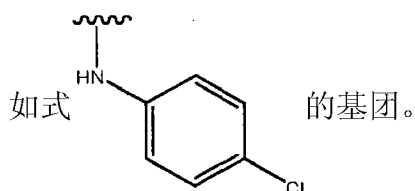


[0434] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物, 或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是未被取代的氨基、被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在一个特定的实施方案中, Q 是未被取代的氨基。在另一个实施方案中, Q 是式 $-N(C_1-C_8 \text{ 烷基})_2$ 的被取代的氨基, 诸如 $-N(\text{Me})_2$ 、 $-N(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。在另一个实施方案中, Q 是式 $-N(\text{H})$ (环烷基或被取代的环烷基) 的被取代的氨基, 诸如下式基团:

[0435]



[0436] 在另一个实施方案中, Q 是式 $-N(\text{H})$ (芳基或被取代的芳基) 的被取代的氨基, 诸



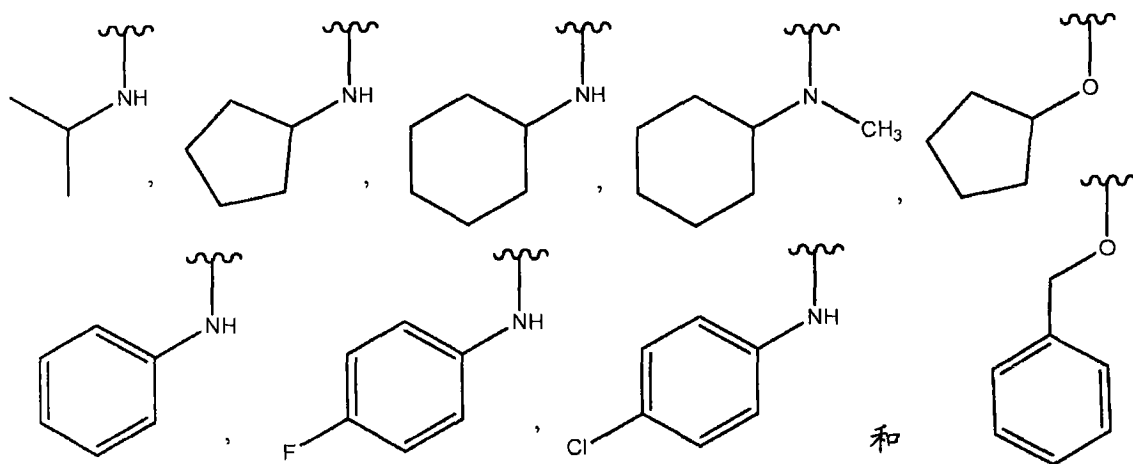
[0437] 在一个特定的实施方案中, Q 是氨基或被取代的氨基, 且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基部分。在又一个实施方案中, Q 是酰基氨基。在又一个实施方案中, Q 是酰基氨基, 且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0438] 在另一个实施方案中, Q 是式 $-O-C_1-C_8$ 烷基的烷氧基, 诸如 $-O-CH_2CH_3$ 。在又一个实施方案中, Q 是烷氧基且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基部分。在又一个实施方案中, Q 是羰基烷氧基。在又一个实施方案中, Q 是羰基烷氧基且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0439] 在又一个实施方案中, Q 是酰氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在一个实施方案中, Q 是酰氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

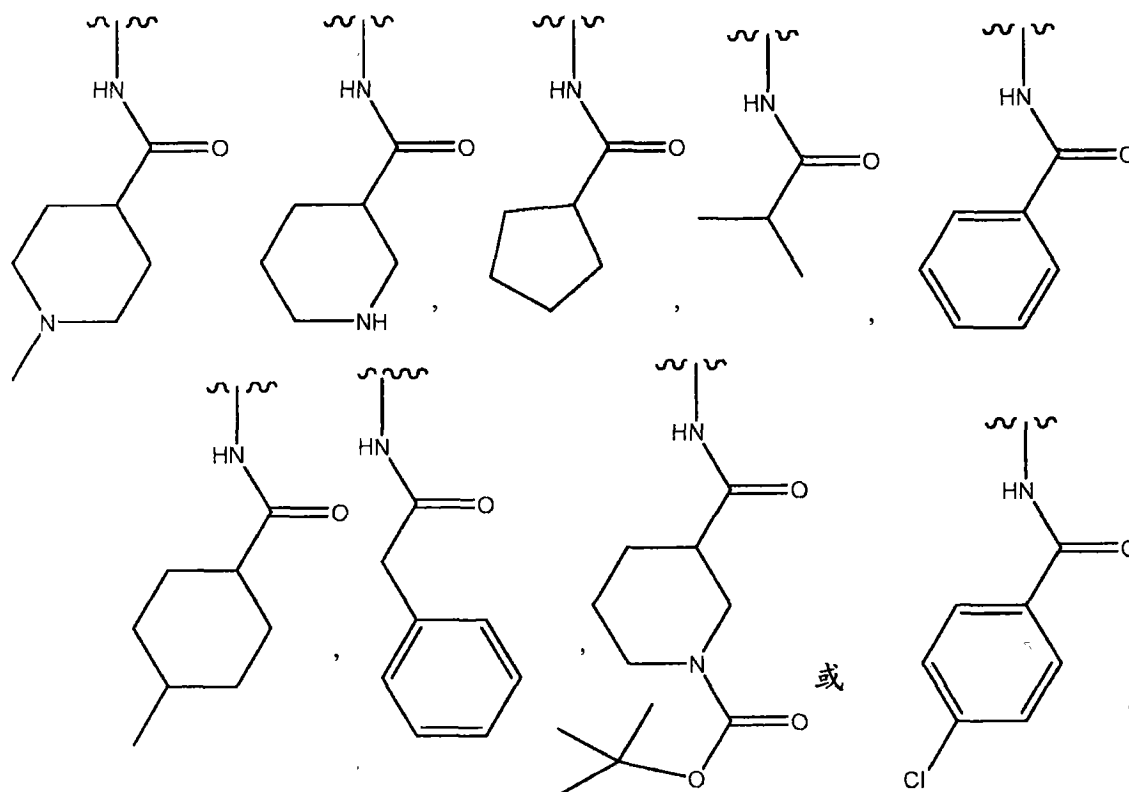
[0440] 在一个实施方案中, Q 是选自以下结构的基团:

[0441]



[0442] 本发明还包括式 (I) 或 (Ia) 或本文详述的任何实施方案的化合物或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVk) 或 (Va)-(Vzv) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是氨基酰基。在一个实施方案中, Q 是氨基酰基, 其中 R_a 和 R_b 中至少一个是 H, 诸如当 Q 是式 $-NHC(O)R_b$ 时如此。在一个实施方案中, Q 是选自以下的氨基酰基: $-NHC(O)$ -杂环基、 $-NHC(O)$ -取代的杂环基、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -环烷基、 $-NHC(O)$ -烷芳基和 $-NHC(O)$ -取代的芳基。在另一个实施方案中, Q 是氨基酰基, 其选自: $-NHC(O)-C_5-C_7$ 杂环基、 $-NHC(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)-C_3-C_7$ 环烷基、 $-NHC(O)-C_1-C_3$ 烷芳基和 $-NHC(O)$ -被取代的苯基。在一个特定的实施方案中, Q 是下式基团:

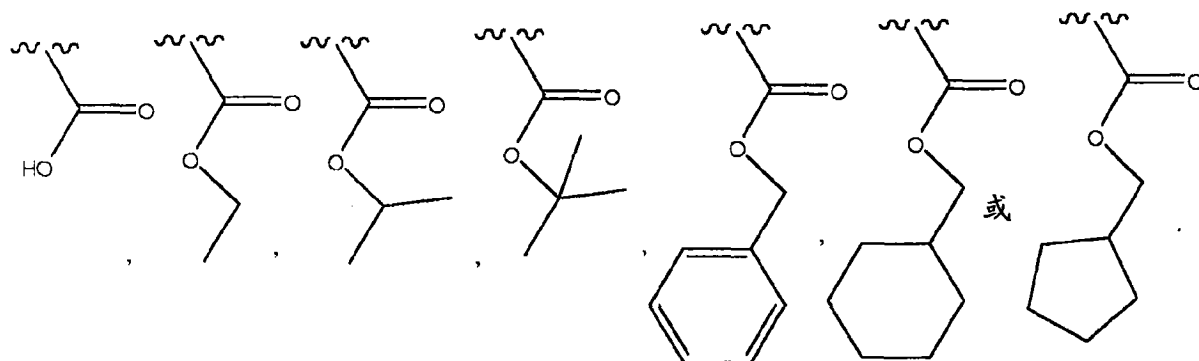
[0443]



[0444] 在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVk) 或 (Va)-(Vzv) 中任何一个的化合物,其中 Q 是酰氧基。

[0445] 在一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVk) 或 (Va)-(Vzv) 中任何一个的化合物,其中 Q 是羰基烷氧基。在一个实施方案中, Q 是式 $-C(O)-O-R$ 的羰基烷氧基,其中 R 是 H、烷基、被取代的烷基或烷芳基。在一个实施方案中, Q 是式 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基的羰基烷氧基。在一个特定的实施方案中, Q 是式 $-C(O)-O-C_2H_5$ 的羰基烷氧基。在一个实施方案中, Q 是选自以下的羰基烷氧基: $-C(O)-O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_1-C_3$ 烷芳基、 $-C(O)-O-C_1-C_3$ -取代的烷基和 $-C(O)-OH$ 。在另一个实施方案中, Q 是 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基。在一个特定的实施方案中, Q 是下式基团:

[0446]

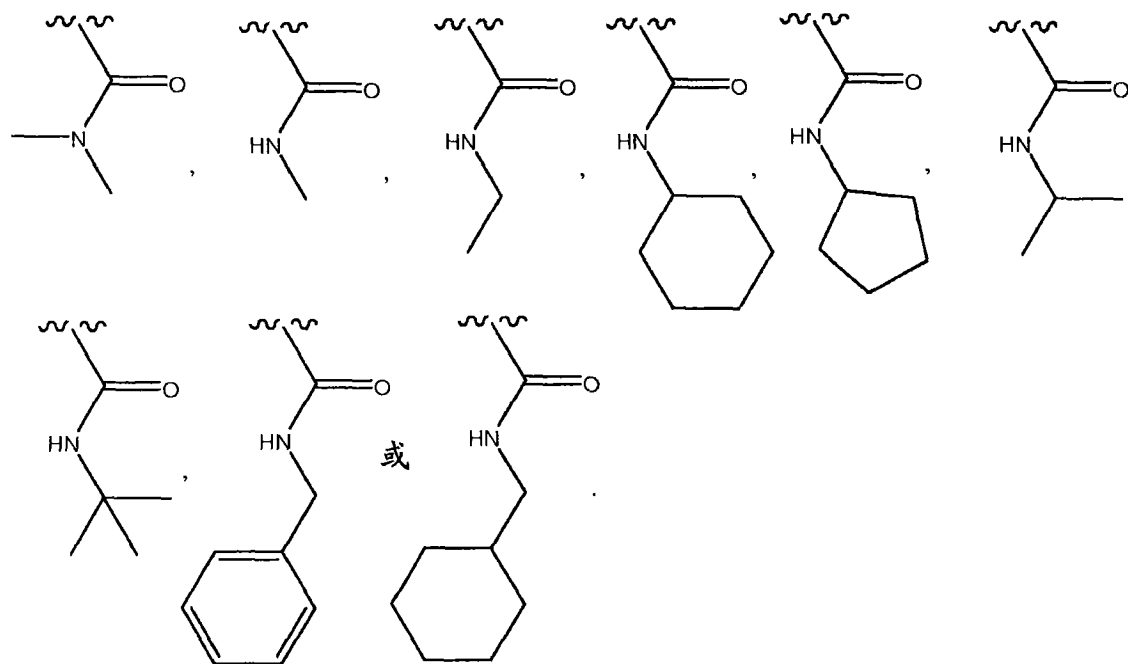


[0447] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVk) 或 (Va)-(Vzv) 中任何一个的化合物,其中 Q 是氨基羰基烷氧基。在一个实施方案中, Q 是式 $-NHC(O)-O-R_b$ 的氨基

羰基烷氧基。在另一个实施方案中, Q 是式 -NHC(O)-O-R_b 的氨基羰基烷氧基, 其中 R_b 是被取代的烷基。在一个特定的实施方案中, Q 是式 $\text{-NH-C(O)-O-CH}_2\text{-C(Cl)}_3$ 的基团。

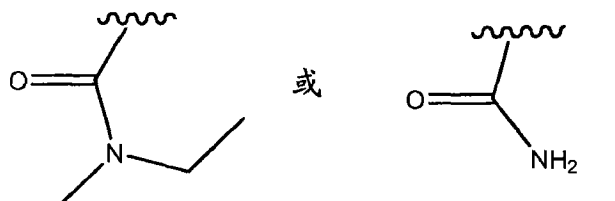
[0448] 本发明还包括式 (I) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVk) 或 (Va)-(Vzv) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是酰基氨基。在一个实施方案中, Q 是酰基氨基, 其中 R_a 和 R_b 中至少一个是 H, 诸如当 Q 为式 $\text{-C(O)-N(H)(R}_b\text{)}$ 时如此。在另一个实施方案中, Q 是酰基氨基, 其中 R_a 和 R_b 都是烷基。在一个实施方案中, Q 是选自以下的酰基氨基: -C(O)-N(H)(烷基) 、 -C(O)-N(烷基)_2 、 -C(O)-N(H)(烷芳基) 和 -C(O)-N(H)(芳基) 。在另一个实施方案中, Q 是选自以下的酰基氨基: -C(O)-N(H)_2 、 $\text{-C(O)-N(H)(C}_1\text{-C}_8\text{烷基)}$ 、 $\text{-C(O)-N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 和 $\text{-C(O)-N(H)(C}_1\text{-C}_3\text{烷芳基)}$ 。在一个特定的实施方案中, Q 是下式基团:

[0449]



[0450] 在本文详述的式的另一个的实施方案中, Q 是下式基团:

[0451]



[0452] 在本文详述的式的又一个的实施方案中, Q 是氰基。在式 (E) 的一个实施方案或任何本文详述的实施方案中, Q 不是羧基或炔基。

[0453] 当可适用时, 本文详述的任何式可在一个实施方案中具有上文详述的作为 Q 的部分。应理解“当可适用时”是指如果所述式包含所述结构, 则这样的 Q 部分为一个实施方案。例如, 如果给出的式不包含其中 Q 是苯基的结构, 则苯基不适用于该特定的式, 但仍适用于包含其中的 Q 是苯基的结构的式。

[0454] 在另一个实施方案中, 本发明化合物是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是未被取代的烷基, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 是 H, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CH, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独

立地是 H 或羟基,且 Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其包括但不限于被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。当 Q 是被取代的苯基或吡啶基时,在一个实施方案中,其被至少一个甲基所取代。

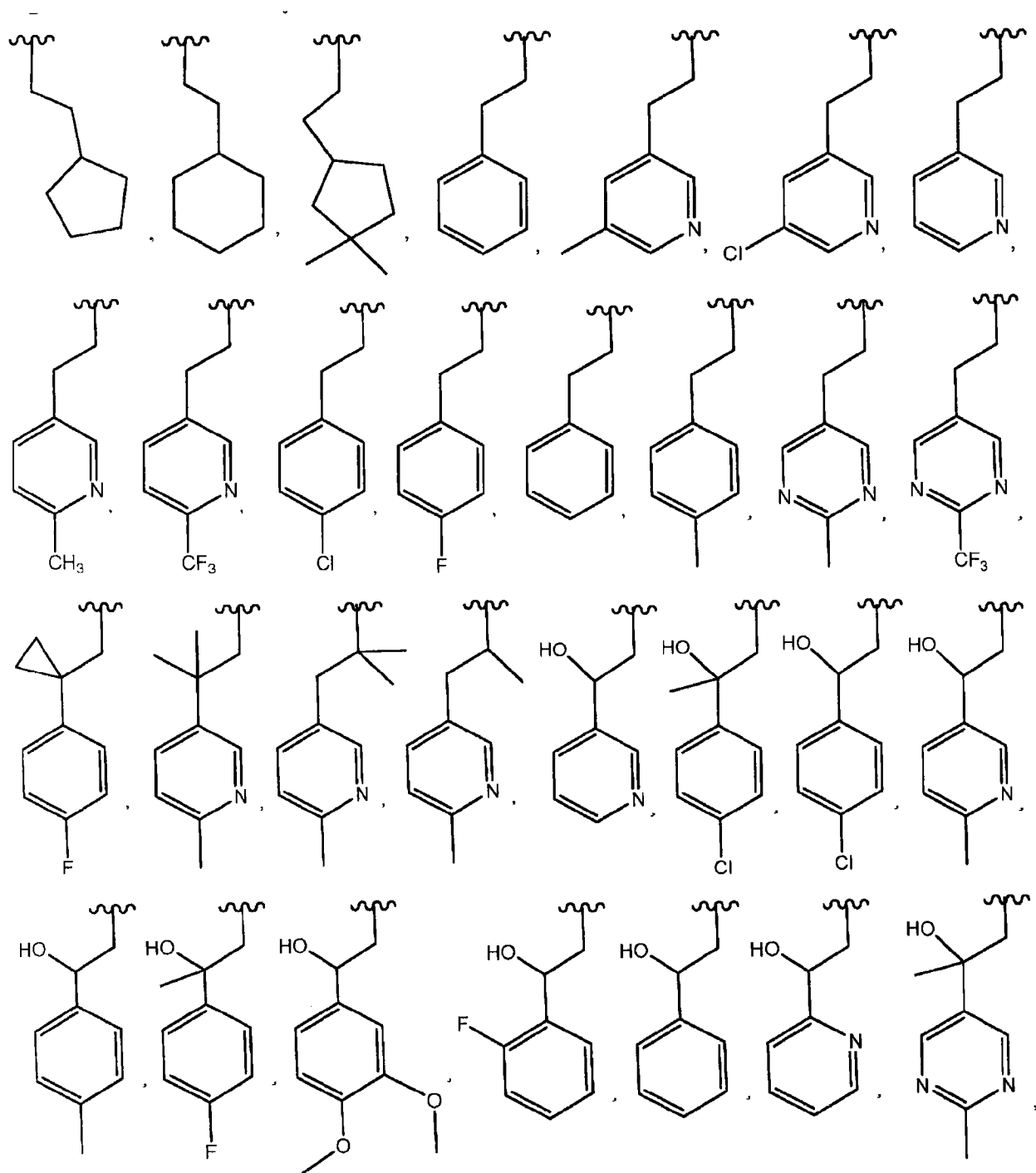
[0455] 在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基; R^2 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素; R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或卤素; X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 如在式 (I) 中或在特定的实施方案中所定义, R^4 是 H、卤素、吡啶基、甲基或三氟甲基; R^{10} 是 H,且 Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其包括但不限于被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个特定的实施方案中,Q 是吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基,其被至少一个被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或全卤代烷基所取代。在一个实施方案中,提供了本文详述的实施方案的化合物,其中 R^1 是丙醇基(propylate)、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、异丙基、叔-丁基、仲-丁基、2-甲基丁基、丙醛、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、被取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

[0456] 在又一个实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或卤素; X^1 是 N; R^4 各自独立地是 H、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H;且 Q 是被取代的或未被取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或吡咯烷基。本发明还包括式 (I) 化合物,其中 R^1 是甲基; X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 CR^4 ,且 R^4 各自独立地是 H、卤素、甲基或三氟甲基。本发明包括其中的 Q 在任何详述的实施方案中被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基所取代的化合物。

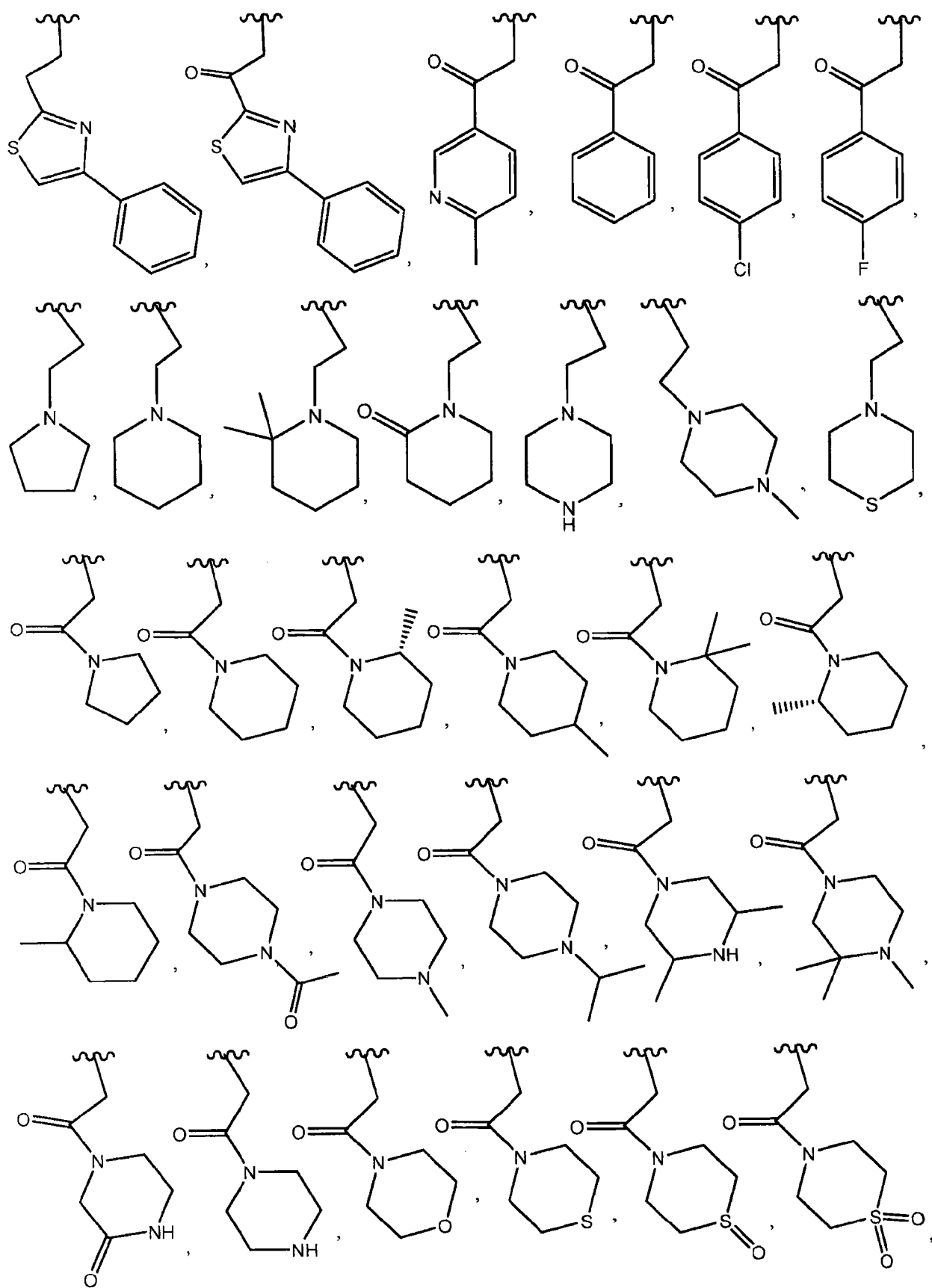
[0457] 在一个特定的实施方案中,所述化合物是式 (I) 化合物,其中 R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; X^1 是 N, R^4 各自独立地是 H、卤素或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H; R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基。在该实施方案的一个方面,Q 可以是被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫吗啉基。在该实施方案的另一个方面,Q 是吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫吗啉基,其被至少一个甲基或卤素所取代。在该实施方案的又一个方面, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 ,且 R^4 各自独立地是 H、卤素或甲基。

[0458] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 q、m、Q 和 $R^{8a}-R^{8f}$ 一起形成具有以下结构的基团:

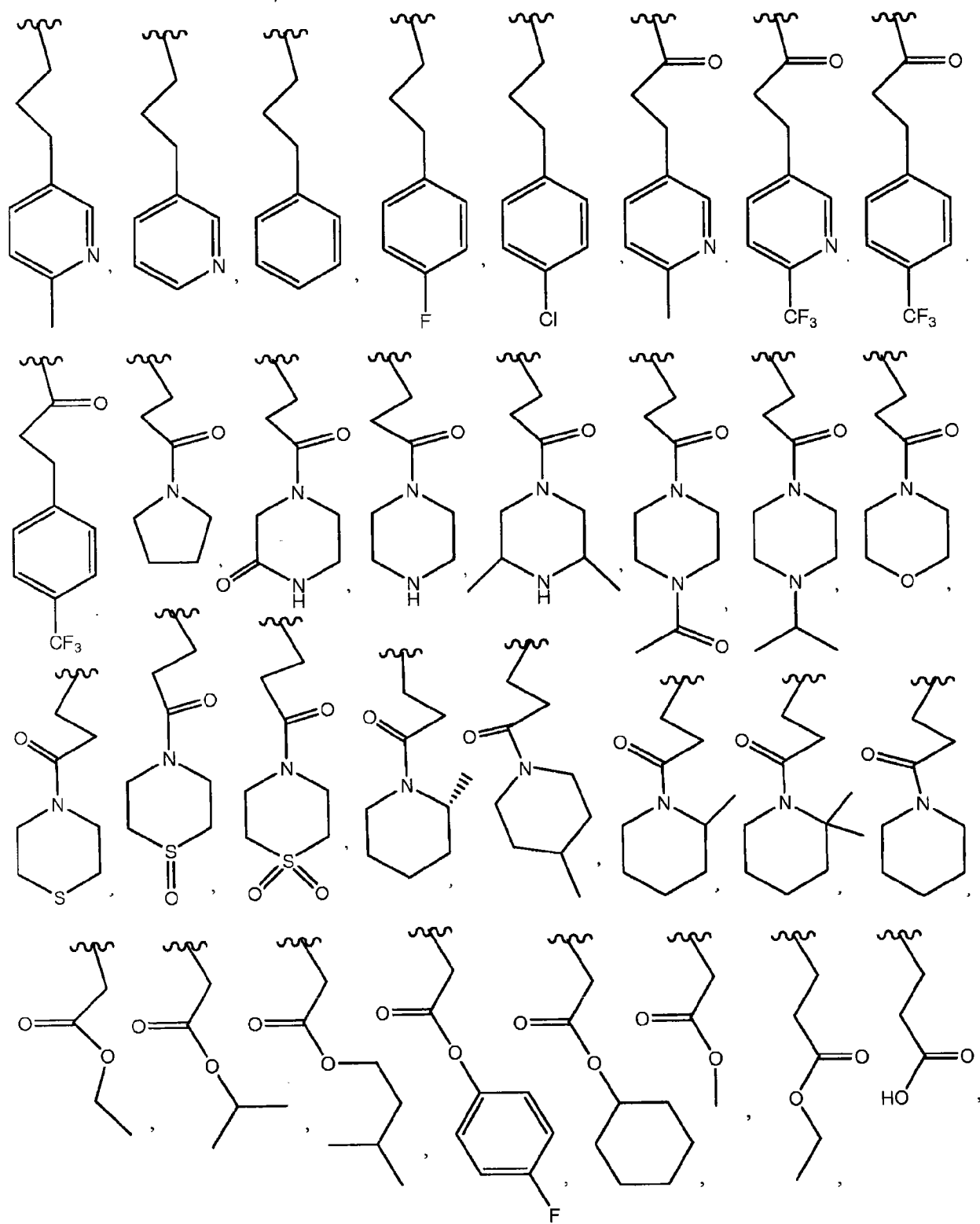
[0459]



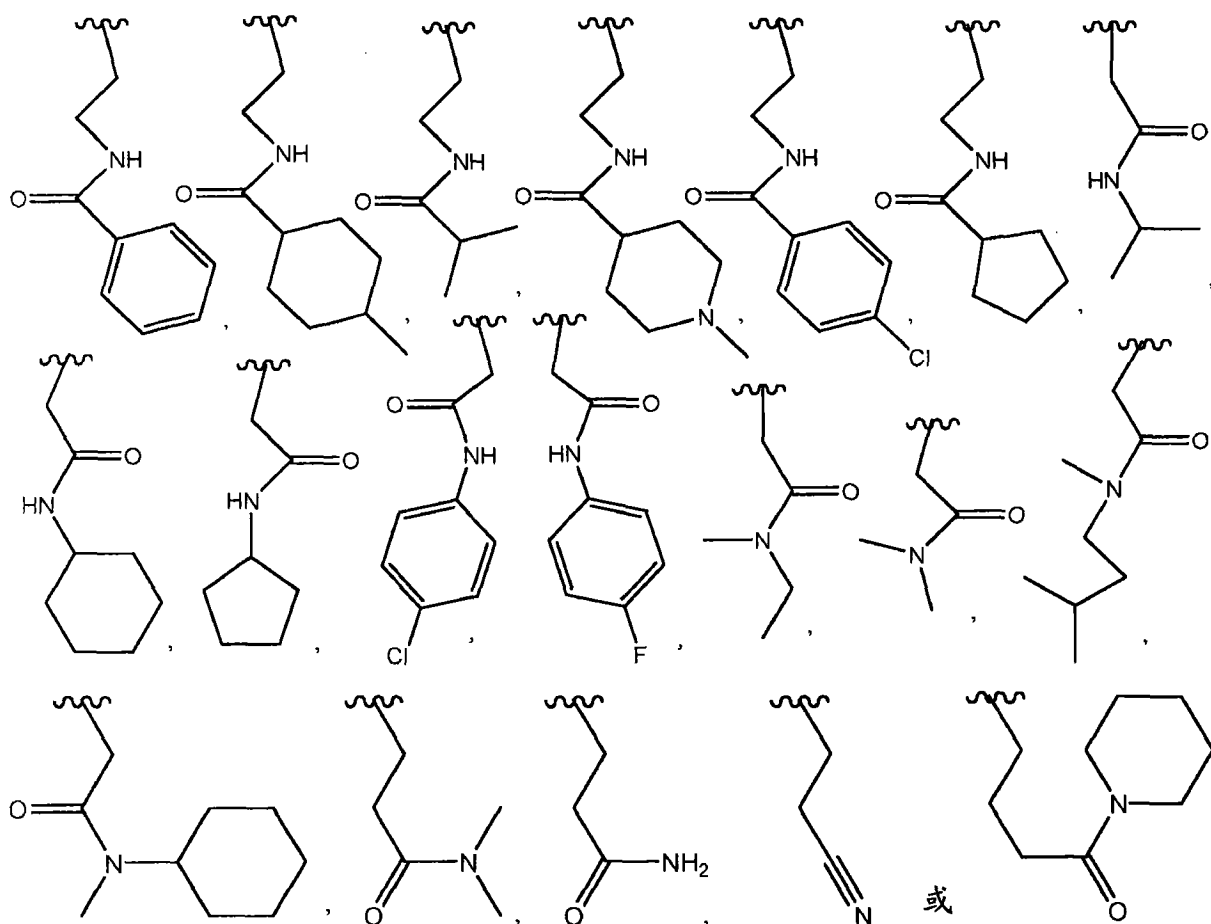
[0460]



[0461]

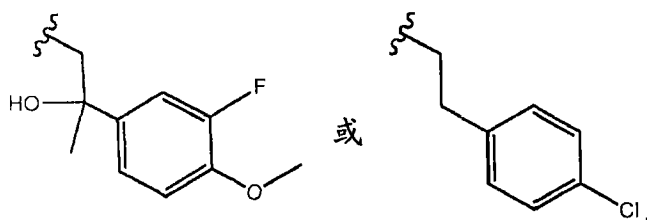


[0462]



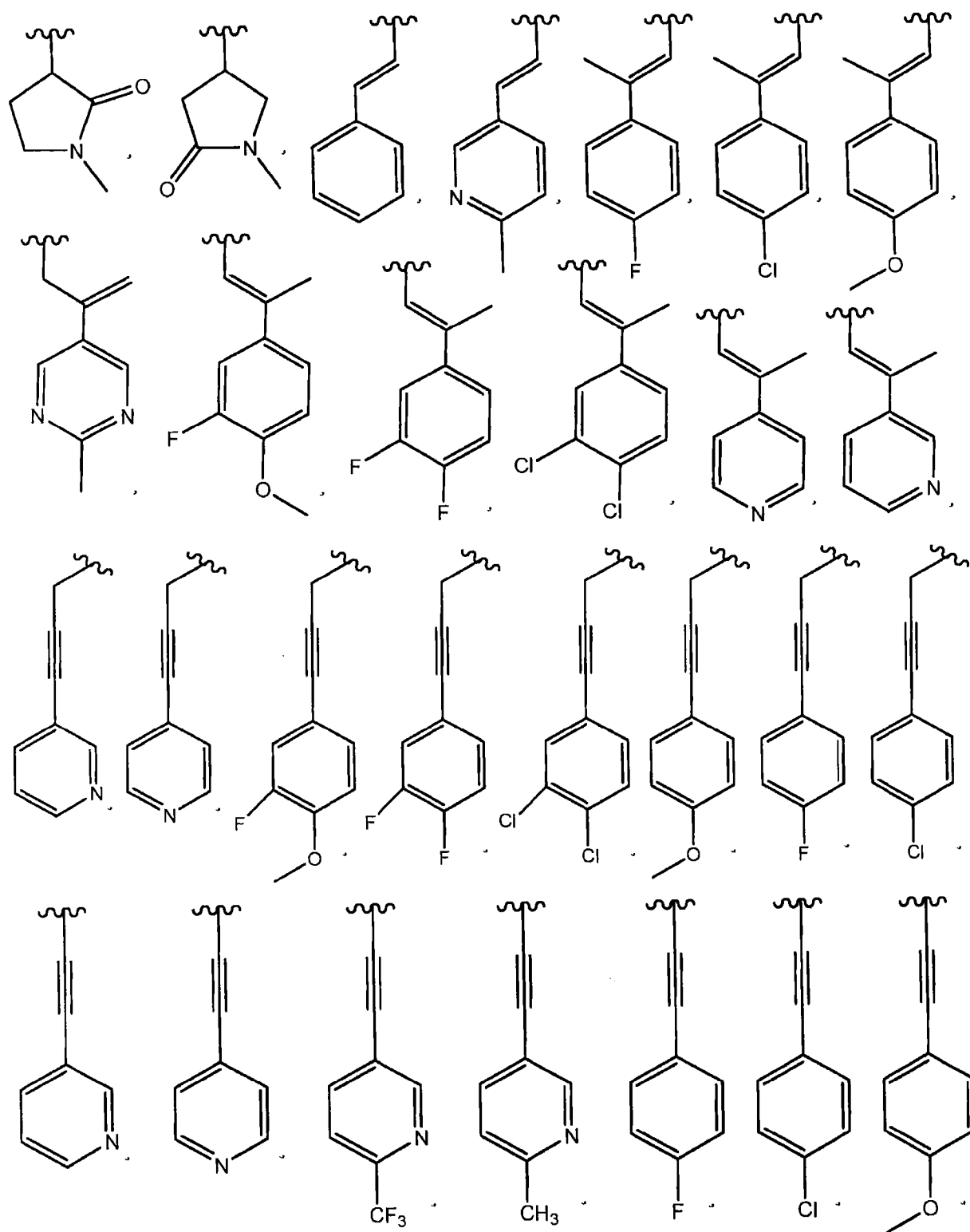
[0463] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (Ia) 或本文之前详述的任何实施方案的化合物,或依据式 (IIa)-(IIIn)、(IIIa)-(IIIx)、(IVa)-(IVf) 或 (Va)-(Vu) 中任何一个的化合物,其中 q 、 m 、 Q 和 R^{8a} - R^{8f} 一起形成本文所列基团中的任何一个或具有以下结构的基团:

[0464]

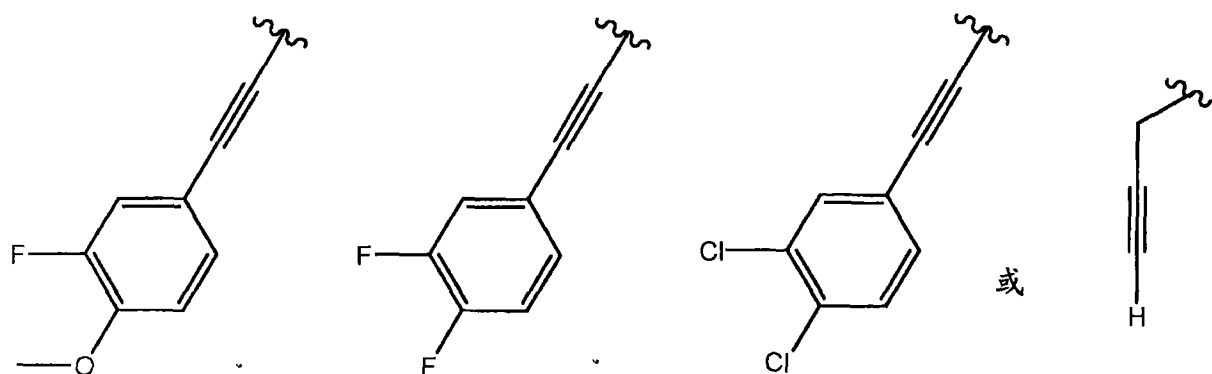


[0465] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (E) 或 (F) 或本文之前详述的任何适用的实施方案的化合物,其中当可适用时, q 、 m 、 n 、 Q 、 R^{8a} - R^{8f} 、 R^{11} 和 R^{12} 一起形成具有以下结构的基团:

[0466]

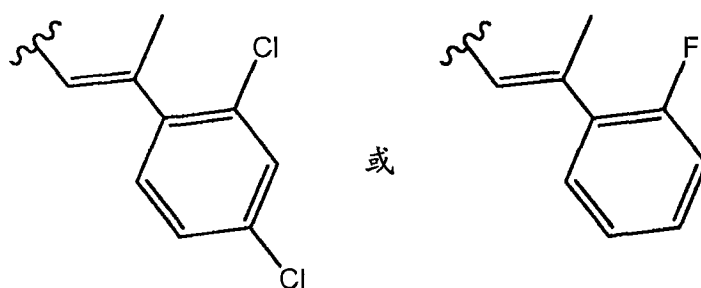


[0467]



[0468] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (E) 或 (F) 或本文之前详述的任何适用的实施方案的化合物,其中当可适用时, q 、 m 、 n 、 Q 、 R^{8a} – R^{8f} 、 R^{11} 和 R^{12} 一起形成本文所列基团中的任何一个或具有以下结构的基团:

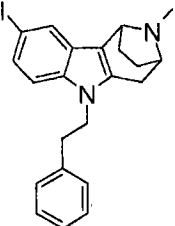
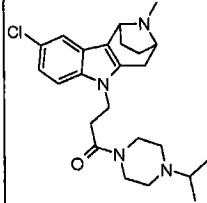
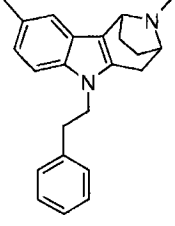
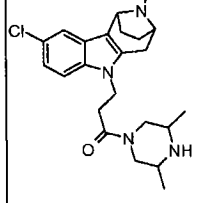
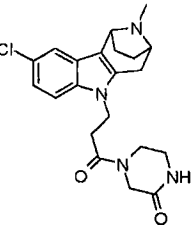
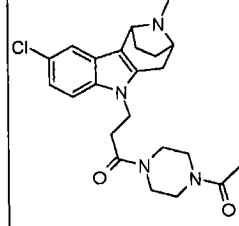
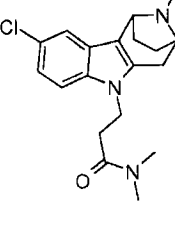
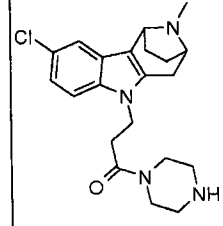
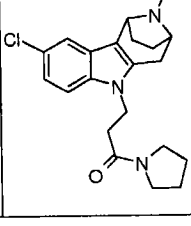
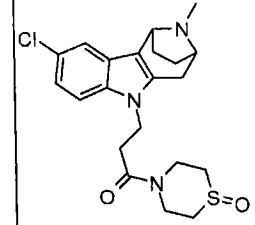
[0469]



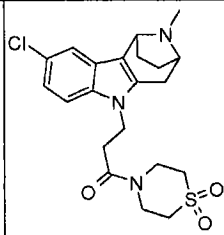
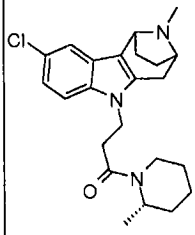
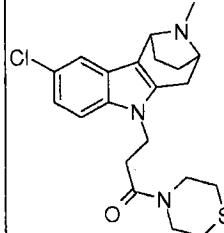
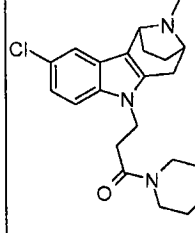
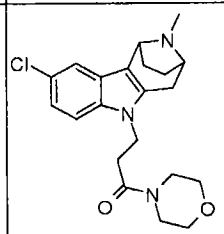
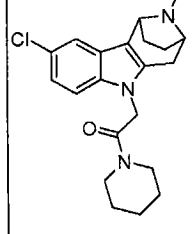
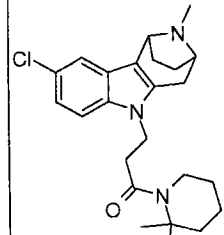
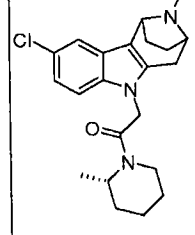
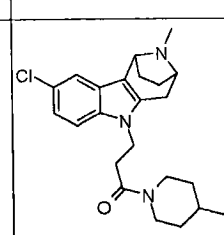
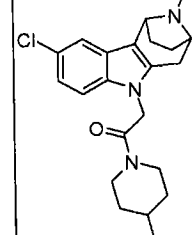
[0470] 本发明化合物的实例在表 1 中描述。即使没有描述盐,所述化合物也可以以盐形式出现,且应理解本发明包括本文所述化合物的所有盐和溶剂化物,以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,这也是技术人员所公知的。

[0471] 表 1. 本发明代表性的化合物。

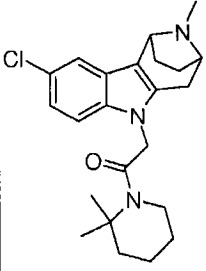
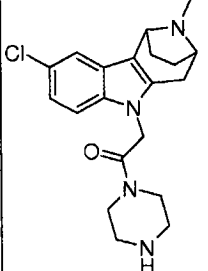
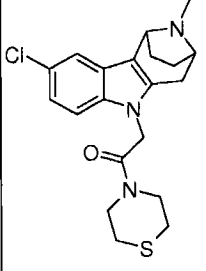
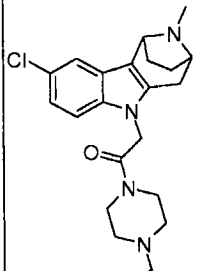
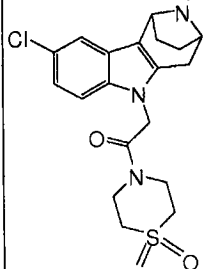
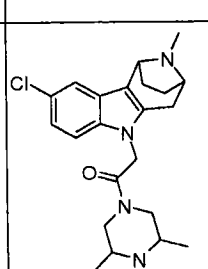
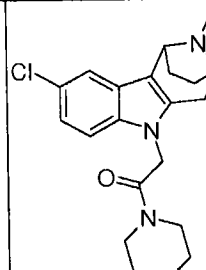
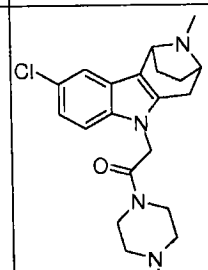
[0472]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

[0473]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

[0474]

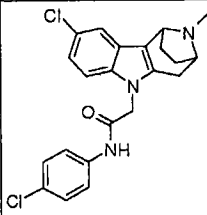
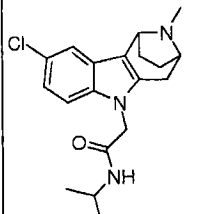
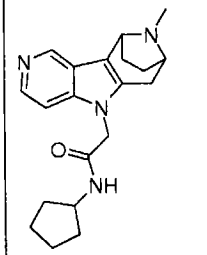
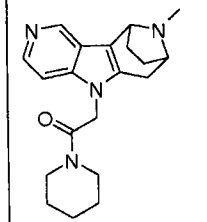
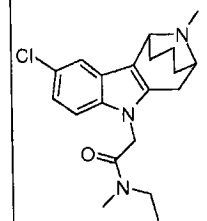
化合物编号	结构	化合物编号	结构
21		25	
22		26	
23		27	
24		28	

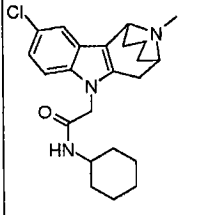
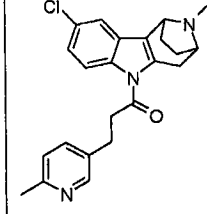
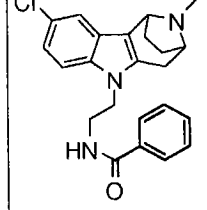
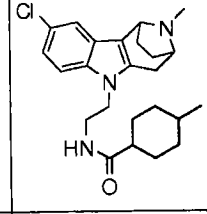
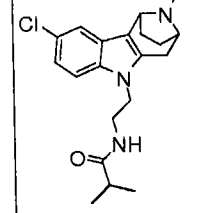
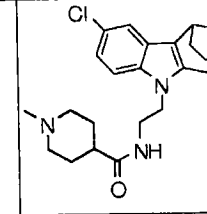
[0475]

化合物编号	结构
29	
30	
31	
32	
33	
34	

化合物编号	结构
35	
36	
37	
38	
39	

[0476]

化合物编号	结构
40	
41	
42	
43	
44	

化合物编号	结构
45	
46	
47	
48	
49	
50	

[0477]

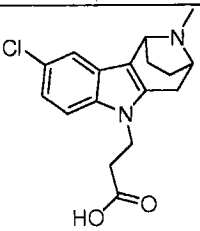
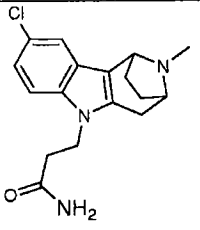
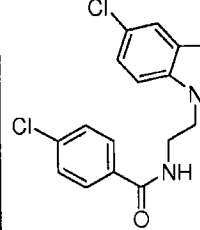
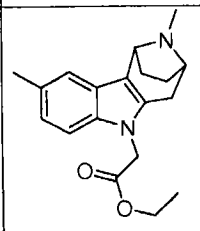
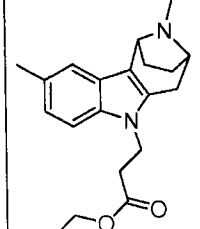
化合物编号	结构
51	
52	
53	
54	
55	

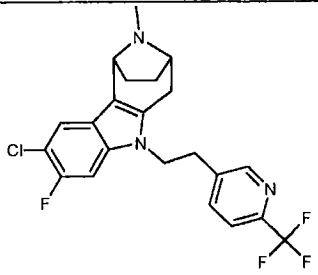
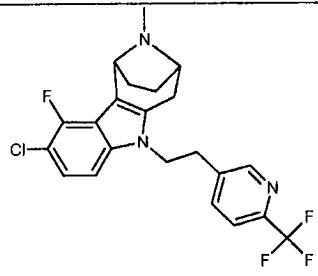
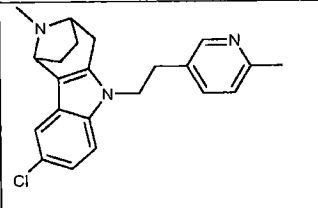
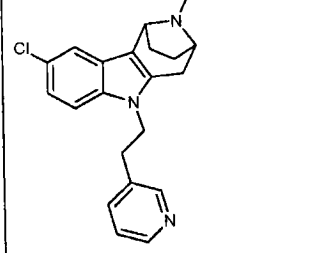
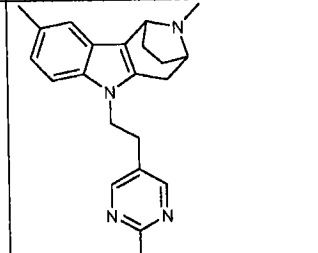
化合物编号	结构
56	
57	
58	
59	
60	

[0478]

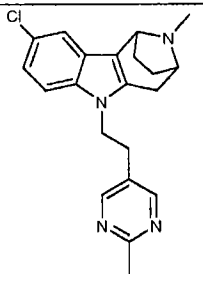
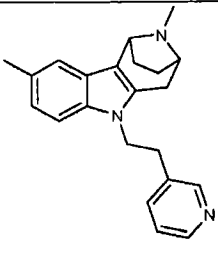
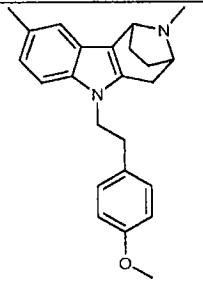
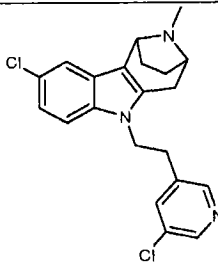
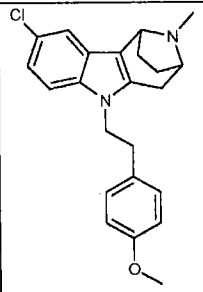
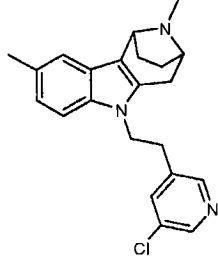
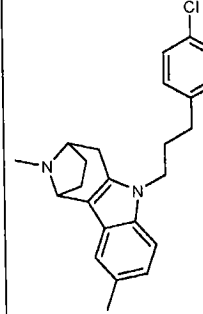
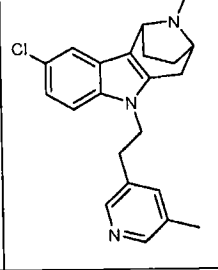
化合物编号	结构	化合物编号	结构
61		66	
62		67	
63		68	
64		69	
65		70	
		71	

[0479]

化合物编号	结构
72	
73	
74	
75	
76	

化合物编号	结构
77	
78	
79	
80	
81	

[0480]

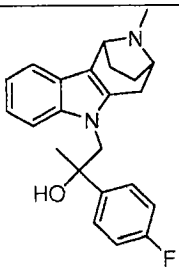
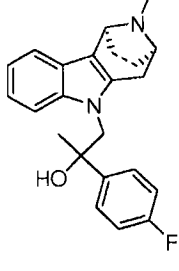
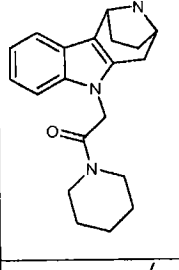
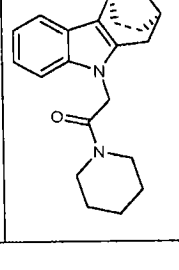
化合物编号	结构	化合物编号	结构
82		86	
83		87	
84		88	
85		89	

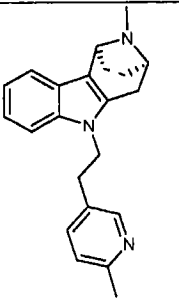
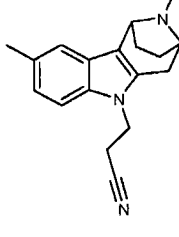
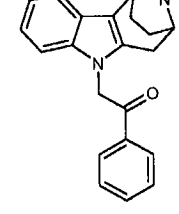
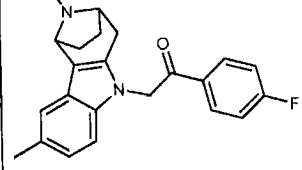
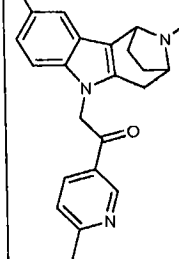
[0481]

化合物编号	结构
90	
91	
92	
93	

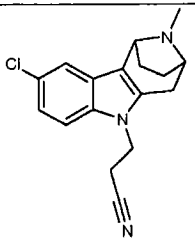
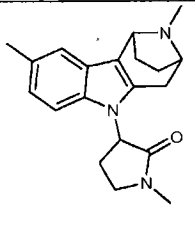
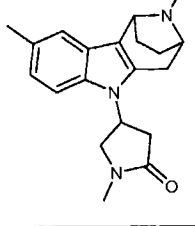
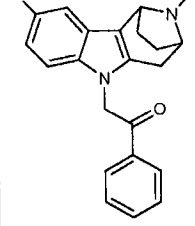
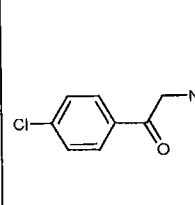
化合物编号	结构
94	
95	
96	
97	

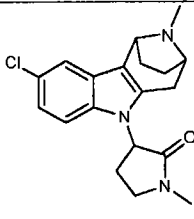
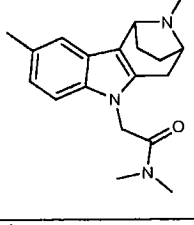
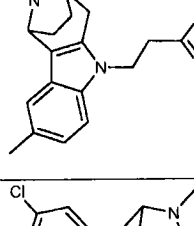
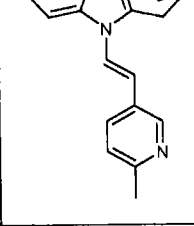
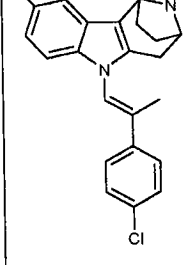
[0482]

化合物编号	结构
98	
99	
100	
101	

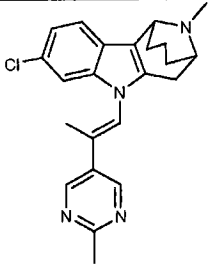
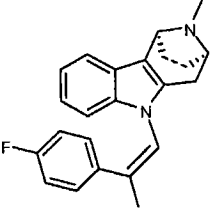
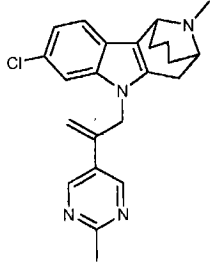
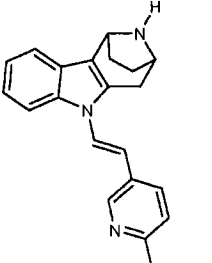
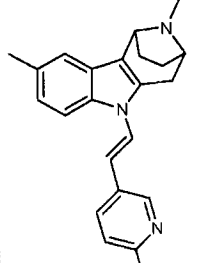
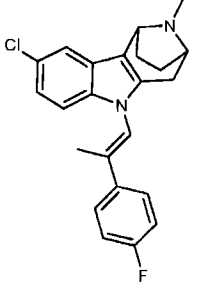
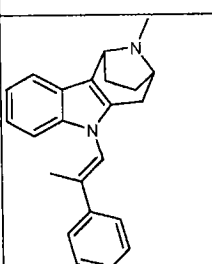
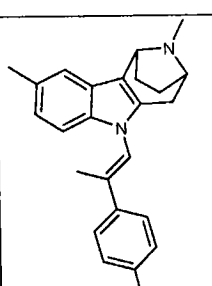
化合物编号	结构
102	
103	
104	
105	
106	

[0483]

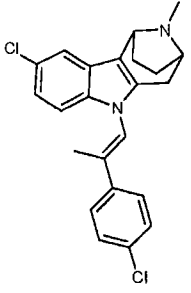
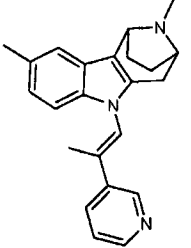
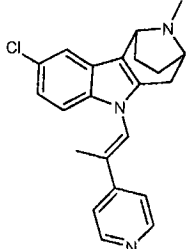
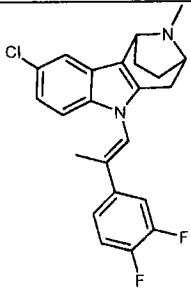
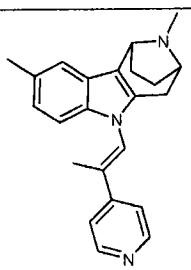
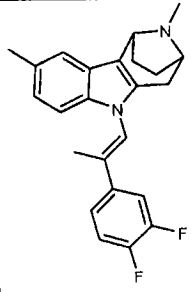
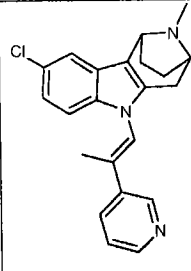
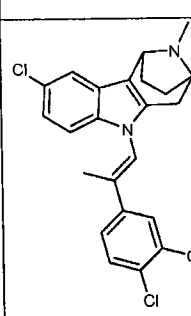
化合物编号	结构
107	
108	
109	
110	
111	

化合物编号	结构
112	
113	
114	
115	
116	

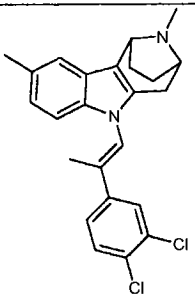
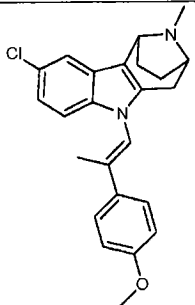
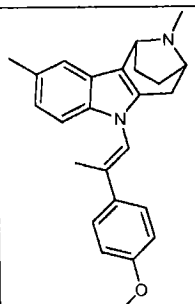
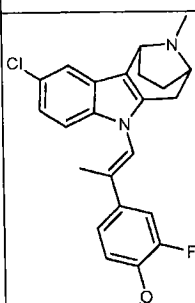
[0484]

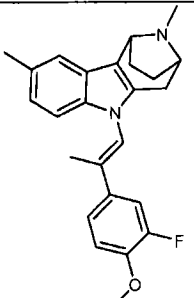
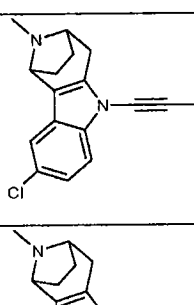
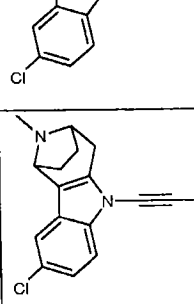
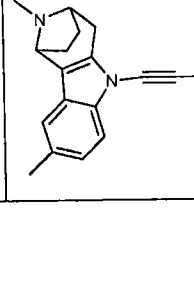
化合物编号	结构	化合物编号	结构
117		121	
118		122	
119		123	
120		124	

[0485]

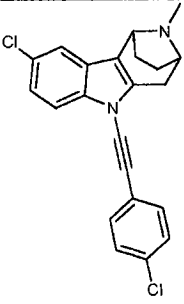
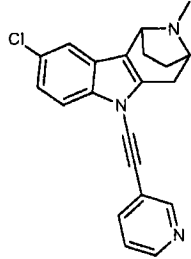
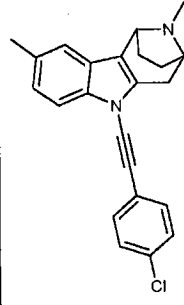
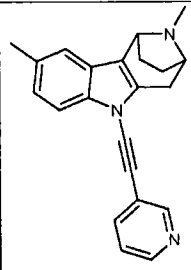
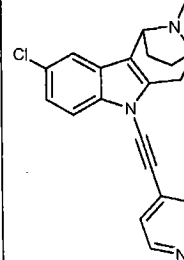
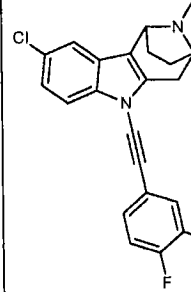
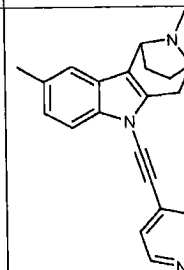
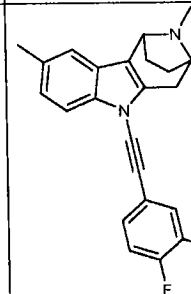
化合物编号	结构	化合物编号	结构
125		129	
126		130	
127		131	
128		132	

[0486]

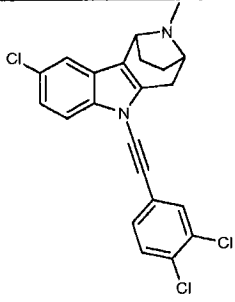
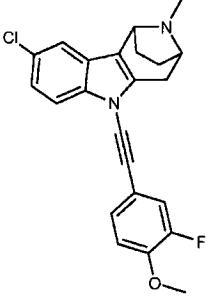
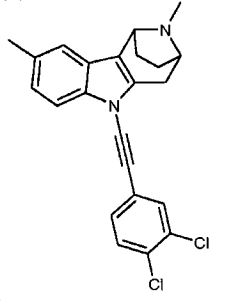
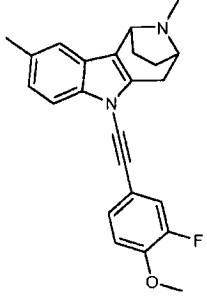
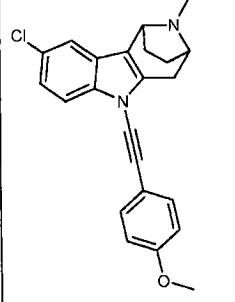
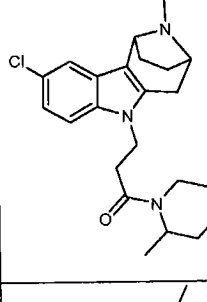
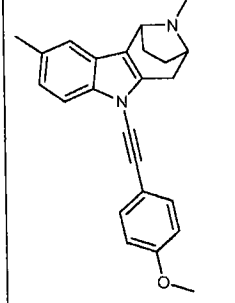
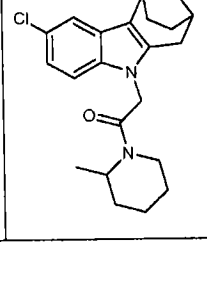
化合物编号	结构
133	
134	
135	
136	

化合物编号	结构
137	
138	
139	
140	
141	

[0487]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
142		146	
143		147	
144		148	
145		149	

[0488]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
150		154	
151		155	
152		156	
153		157	

[0489]

化合物编号	结构
158	
159	
160	
161	
162	

化合物编号	结构
163	
164	
165	

[0490] 本文详述的任何化合物的药物组合物包括在本发明内。因此,本发明包括包含本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体或赋形剂的药物组合物。本发明的药物组合物可以采取适用于口服、含服、胃肠外、经鼻、局部或直肠施用的形式,或者适于通过吸入施用的形式。

[0491] 在一个实施方案中,本发明化合物是为施用于个体而制备的合成的化合物。在另一个实施方案中,提供了包含基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个实施方案中,本发明包括包含本文详述的化合物和可药用载体的药物组合物。在另一个实施方案中,提供了施用化合物的方法。纯化的形式、药物组合物和施用化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0492] 生物学试验概述

[0493] 可以测定本文公开的化合物与一组胺能 G 蛋白偶联受体的结合特性,所述胺能 G

蛋白偶联受体包括肾上腺素能受体、多巴胺受体、血清素受体、组胺受体和咪唑啉受体。结合特性可以通过本领域已知的方法评价,例如竞争性结合试验。在一个实施方案中,化合物通过本文详述的结合试验评价。还可以在基于细胞的试验或在体内模型中测定本文公开的化合物,来进一步表征。在一方面,本文公开的化合物是本文详述的任何式的化合物,并且进一步显示一种或多种以下特性:抑制配体与肾上腺素能受体(例如 α 1D、 α 2A 和 α 2B) 结合、抑制配体与血清素受体(例如 5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 5-HT7) 结合、抑制配体与多巴胺受体(例如 D2L) 结合以及抑制配体与组胺受体(例如 H1、H2 和 H3) 结合;对血清素受体(例如 5-HT2A、5-HT6) 的激动剂/拮抗剂活性;对多巴胺受体(例如 D2L、D2S) 的激动剂/拮抗剂活性;对组胺受体(例如 H1) 的激动剂/拮抗剂活性;在神经突增生试验中的活性;在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效;以及在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0494] 在一个实施方案中,在本文所述的试验中测定对配体与受体结合的抑制。在另一个实施方案中,在本领域已知的试验中测定对配体结合的抑制。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制大于约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个,或者约 85-95% 或约 90-100%,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80% $\pm$ 20%,如在本领域已知的试验中所测定的那样。

[0495] 在一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体(例如 α 1D、 α 2A、 α 2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2、H3) 的结合。在一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,并且进一步显示对一种或多种本文详述的受体(例如血清素受体 5-HT2A、血清素受体 5-HT6、多巴胺受体 D2L 和多巴胺受体 D2S、组胺受体 H1) 的激动剂或拮抗剂活性,如在本文描述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,在一个实施方案中,本发明化合物抑制血清素受体 5-HT2A 的激动剂响应至少约以下各值中的任何一个:50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0496] 在一个实施方案中,本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,即抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,并且进一步刺激神经突增生,例如,如本文所述的试验中所测定的那样。某些本发明化合物在应用培养的原代神经元的神突增生试验中显示活性(参见实施例 11B)。得到的数据显示本发明化合物具有与自然存在的原型的神经营养蛋白、例如脑源性神经营养因子(BDNF) 和神经生长因子(NGF) 强度相当的活性。值得注意的是,神经突增生起到新的突触发生的关键作用,这对神经元病症的治疗是有益的。在一个实施方案中,观察到神经突增生的效价强度为约 1 μ M,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在另一个实施方案中,观察到神经突增生的效价强度为约 500nM。在进一步的实施方案中,观察到神经突增生的效价强度为约 50nM。在另一个实施方案中,观察到神经突增生的效价强度为约 5nM。

[0497] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,并且进

一步刺激神经突增生。

[0498] 在进一步的实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合和 / 或显示以上所述的神经递质受体结合特性,并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效。由于 H1 拮抗作用可以引起镇静、体重增加和认知降低,对该受体的低亲和力(在本文所述的试验中,在 1 μ M 抑制美吡拉敏的结合小于约 80%)可能与促 - 认知作用和更加需要的副作用特性相关。另外,具有增强的作为 5-HT₆ 拮抗剂的效力的本发明化合物可能具有认知增强作用,因为血清素通过该受体所起的作用可能损害记忆。

[0499] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制至少一种并且至多 11 种本文详述的受体,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效并且进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0500] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效并且进一步刺激神经突增生。

[0501] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制至少一种并且至多 11 种本文详述的受体,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性并且刺激神经突增生。

[0502] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,并且进一步具有抗精神病效应,如在精神分裂症的临床前模型中所测定的那样,即显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0503] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效并且进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0504] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效并且进一步刺激神经突增生。

[0505] 在进一步的实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害,并且进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0506] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0507] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步刺激神经突增生,并且进一步

显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0508] 在进一步的实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,进一步刺激神经突增生,并且进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0509] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,进一步刺激神经突增生并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0510] 在另一个实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生。在另一个实施方案中,本发明化合物显示在精神分裂症的临床前模型中的功效并且进一步刺激神经突增生。在另一个实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。在另一个实施方案中,本发明化合物显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步刺激神经突增生并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0511] 在一方面,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,并且抑制配体与血清素受体 5-HT6 结合。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,抑制配体与血清素受体 5-HT6 结合并且抑制配体与任何一种或多种下列受体结合:血清素受体 5-HT7、5-HT2A 和 5-HT2C。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,抑制配体与血清素受体 5-HT6 结合并且抑制配体与任何一种或多种下列受体结合:血清素受体 5-HT7、5-HT2A 和 5-HT2C,并且进一步显示微弱抑制配体与组胺受体 H1 和 / 或 H2 结合。在一个实施方案中,特别需要还显示强烈抑制配体与血清素受体 5-HT7 结合的本发明化合物。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,抑制配体与血清素受体 5-HT6 结合并且进一步显示微弱抑制配体与组胺受体 H1 和 / 或 H2 结合。允许微弱抑制配体与组胺 H1 受体的结合,原因是已知该受体的激动剂牵涉于刺激记忆以及体重增加。在一个实施方案中,与组胺受体 H1 的结合被抑制小于约 80%。在另一个实施方案中,配体与组胺受体 H1 的结合被抑制小于约以下各值中的任何一个:75%、70%、65%、60%、55% 或 50%,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0512] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与多巴胺受体 D2L 结合。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与多巴胺受体 D2L 结合并且抑制配体与血清素受体 5-HT2A 结合。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体与组胺受体 H1 结合。在某些方面,本发明化合物进一步显示一种或多种下列特性:强烈抑制配体与血清素 5-HT7 受体结合、强烈抑制配体与血清素 5-HT2A 受体结合、强烈抑制配体与血清素 5-HT2C 受体结合、微弱抑制配体与组胺 H1 受体结合、微弱抑制配体与组胺 H2 受体结合以及对血清素受体 5-HT2A 的拮抗剂活性。

[0513] 在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面,并且进一

步显示对一种或多种下列受体的激动剂 / 拮抗剂活性：血清素受体 5-HT_{2A}、血清素受体 5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L}、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H₁。在一个实施方案中，本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面，并且进一步刺激神经突增生。在一个实施方案中，本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面，并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效。在一个实施方案中，本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面，并且进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。在一个实施方案中，本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面，并且进一步显示在任何一种或多种激动剂 / 拮抗剂试验（例如对血清素受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L}、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H₁）、神经突增生、与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型和精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0514] 在某些方面，本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α _{1D}、 α _{2A}、 α _{2B}、血清素受体 5-HT₆ 和多巴胺受体 D_{2L} 结合至少约 80%，如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中，结合被抑制至少约 80%，如在适合的试验、例如在本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中，配体与受体的结合被抑制大于约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个，或者约 85% 至约 95%，或者约 90% 至约 100%，如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0515] 在某些方面，本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性，并且进一步显示抗精神病效应。公认的是本发明化合物具有类似于抗精神病活性化合物的结合特性。另外，本发明化合物可能具有 dimebon 的认知增强特性，并且因此增加这些抗精神病的分子的有益的药理学特性。在一个实施方案中，本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性，并且进一步显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知作用，例如增强记忆力和减少在临床前动物模型中的胆碱能功能减退引起的记忆损伤。在另一个实施方案中，本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性，并且未显示在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中有促 - 认知作用。

[0516] 在一个实施方案中，本发明化合物显示在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中有促 - 认知作用。在进一步的实施方案中，本发明化合物在精神分裂症的临床前模型中具有抗精神病效应。在进一步的实施方案中，本发明化合物显示在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中有促 - 认知作用，并且进一步在精神分裂症的临床前模型中具有抗精神病效应。

[0517] 方法概述

[0518] 本文所述的化合物可以用于在个体、例如人中治疗、预防以下各项、延缓其发作和 / 或延缓其发展：认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在一方面，本文所述的化合物可以用于治疗、预防认知障碍，延缓其发作和 / 或延缓其发展。在另一方面，本文所述的化合物可以用于治疗、预防精神病性精神障碍，延缓其发作和 / 或延缓其发展。在另一方面，本文所述的化合物可以用于治疗、预防神经递质 - 介导的障碍，延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中，神经递质 - 介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、变应性疾病（包括食物过敏症）和牵涉于老化保护活性的疾病，例如年龄相关的掉发（脱发）、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍（白内障）。在另一个实施方案中，神经递质 - 介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛和变应

性疾病（包括食物过敏症）。在另一个实施方案中，神经递质 - 介导的障碍包括阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉 - 巴综合征、轻度认知损伤、多发性硬化、中风和创伤性脑损伤。在另一个实施方案中，神经递质 - 介导的障碍包括精神分裂症、焦虑、双相性精神障碍、精神病和抑郁。在另一方面，本文所述的化合物可以用于治疗、预防神经元病症，延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一方面，本文所述的化合物还可以用于治疗、预防以下各项、延缓其发作和 / 或延缓其发展：认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症，其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的。

[0519] 本发明还提供了改善认知功能和 / 或降低精神病效应的方法，该方法包括向有需要的个体施用对改善认知功能和 / 或降低精神病效应有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0520] 本发明还提供了在个体中刺激神经突增生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法，该方法包括向有需要的个体施用对刺激神经突增生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0521] 本发明进一步包括调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法，该方法包括向有需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0522] 应理解本文所述的方法还包括施用包含本发明化合物的组合物的方法。

[0523] 用于治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症，延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法

[0524] 在一方面，本发明提供了用于治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症，延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法，其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的，该方法包括向有需要的个体施用本发明化合物。在某些实施方案中，调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B、血清素受体 5-HT2A、5-HT6、5HT7、组胺受体 H1 和 / 或 H2 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中，调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 和血清素受体 5-HT6 受体被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中，调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 和血清素受体 5-HT6 受体和调节一种或多种以下受体：血清素 5-HT7、5-HT2A、5-HT2C 和组胺 H1 和 H2 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中，调节多巴胺受体 D2L 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中，调节多巴胺 D2L 受体和血清素受体 5-HT2A 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中，通过施用本发明化合物治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症和 / 或延缓其发作或发展。

[0525] 改善认知功能和 / 或降低精神病效应的方法

[0526] 本发明提供了通过向有需要的个体施用本发明化合物来改善认知功能的方法。在某些实施方案中，需要或预期需要调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B、血清素受体 5-HT2A、5-HT6、5HT7、组胺受体 H1 和 / 或 H2 中的一种或多种以改善认知功能。在某些实施方案中，需要或预期需要调节 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和血清素 5-HT6 受体以改善

认知功能。在某些实施方案中,需要或预期需要调节 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和血清素受体 5-HT6 和调节一种或多种以下受体:血清素受体 5-HT7、5-HT2A、5-HT2C 和组胺受体 H1 和 H2,以改善认知功能。在另一方面,本发明包括通过向有需要的个体施用本发明化合物以降低精神病效应的方法。在某些实施方案中,需要或预期需要调节多巴胺 D2L 受体以降低精神病效应。在某些实施方案中,需要或预期需要调节多巴胺 D2L 受体和血清素 5-HT2A 受体以降低精神病效应。在某些实施方案中,向有需要的个体施用本发明化合物。

[0527] 刺激神经突增生、促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法

[0528] 在另一方面,本发明提供了刺激神经突增生和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法,该方法包括在足以刺激神经突增生和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的条件下向有需要的个体施用本发明化合物或其可药用盐。在某些实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价强度为约 $1 \mu\text{M}$,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在某些实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价强度为约 500nM ,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在某些实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价强度为约 50nM ,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在某些实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价强度为约 5nM ,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0529] 调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法

[0530] 本发明进一步涉及用于调节胺能 G 蛋白偶联受体活性的方法,该方法包括在足以调节胺能 G 蛋白偶联受体的活性的条件下施用本发明化合物或其可药用盐。在某些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和血清素 5-HT6 受体。在某些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和血清素 5-HT6 和 5-HT7 受体。在某些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体、血清素 5-HT6 和一种或多种以下受体:血清素 5-HT-7、5-HT2A 和 5-HT2C 和组胺 H1 和 H2 受体。在某些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D2L 受体。在某些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D2L 受体和血清素 5-HT2A 受体。在某些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是组胺 H1 受体。

[0531] 通用合成方法

[0532] 本发明化合物可以通过许多方法制备,这些方法在下文中进行概述并且在下文的实施例中更具体地描述。除非另有指明,在以下的方法描述中,当用于所述的式中的各符号应理解为表示上文所述的涉及式 (I) 或其实施方案的那些基团。

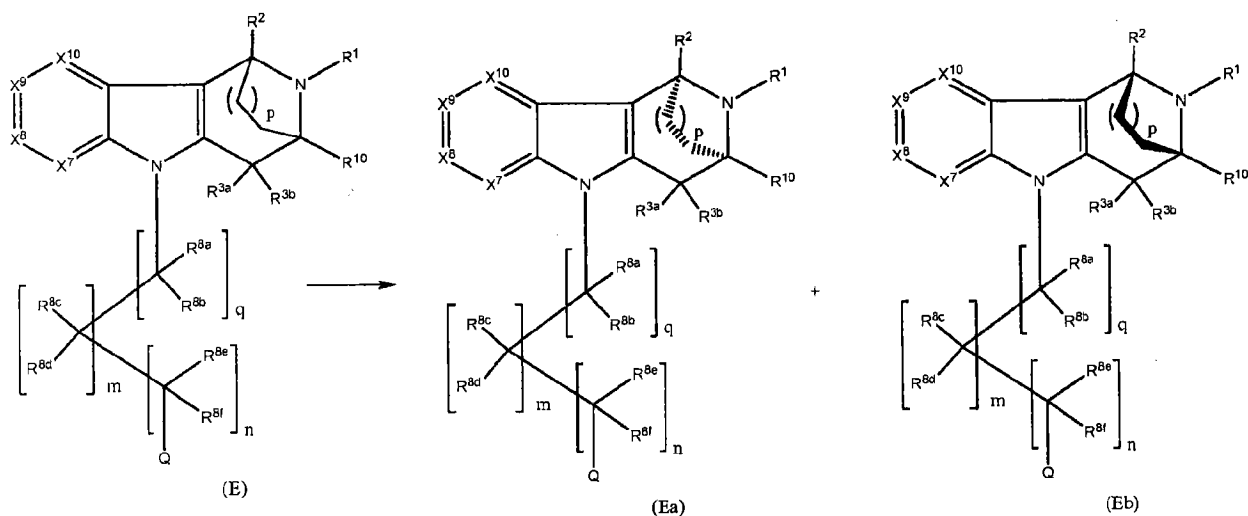
[0533] 当需要得到化合物的特定的对映异构体时,可以应用任何适合的常规的用于分离或拆分对映异构体的方法,由相应的对映异构体的混合物获得。因此,例如可以通过将对映异构体的混合物、例如外消旋物与适合的手性化合物的反应制备非对映异构的衍生物。然后可以通过任何方便的方法、例如通过结晶分离非对映异构体,并且回收需要的对映异构体。在另一个拆分方法中,外消旋物可以应用手性高效液相色谱法分离。可选择的是,如果需要,则可以通过在所述方法之一中应用适合的手性中间体得到特定的对映异构体。

[0534] 当需要得到化合物的特定的异构体或纯化反应的产物时,还可以对中间体或最终产物应用色谱法、重结晶以及其它常规的分离方法。

[0535] 例如,使用适合的方法、诸如本文详述的那些方法,可分拆式 (E) 化合物,以提供

式 (Ea) 和 (Eb) 化合物：

[0536]



[0537] 本文应用以下的缩略语：

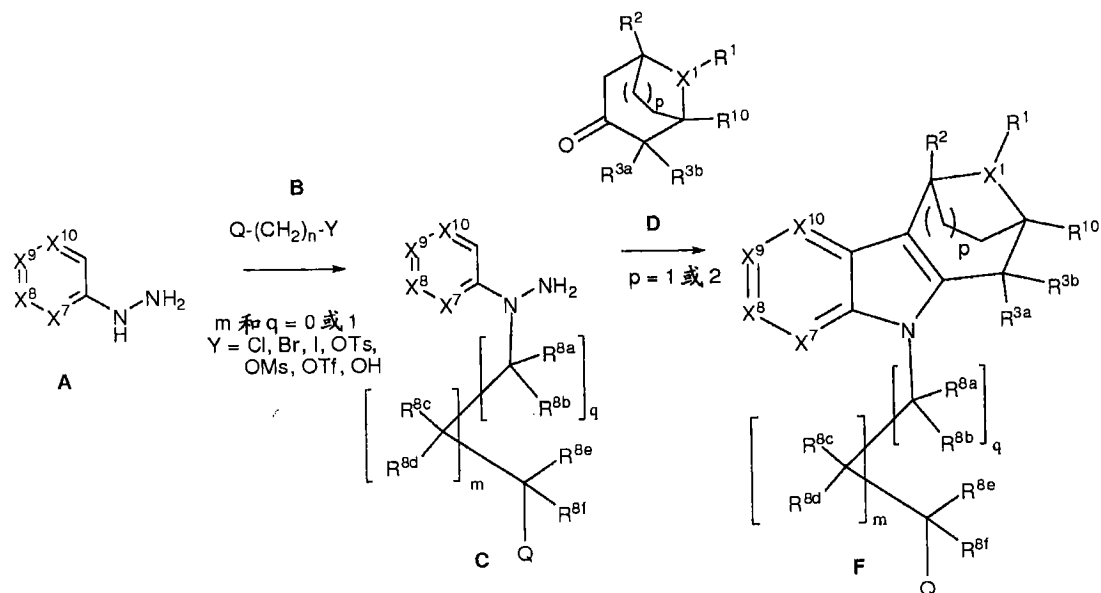
[0538] 薄层色谱 (TLC) ; 小时 (h) ; 乙醇 (EtOH) ; 二甲亚砜 (DMSO) ; N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) ; 三氟乙酸 (TFA) ; 四氢呋喃 (THF) ; 当量浓度 (N) ; 含水的 (aq.) ; 甲醇 (MeOH) ; 二氯甲烷 (DCM) ; 保留因子 (Rf) 。

[0539] 通用方法 1-12 表示了在本发明化合物的合成中所应用的中间体的合成方法。通过通用方法 2 和 12 制备的化合物还可用作合成本发明其他化合物的中间体。

[0540] 通用合成方法 1

[0541] 流程 1-A

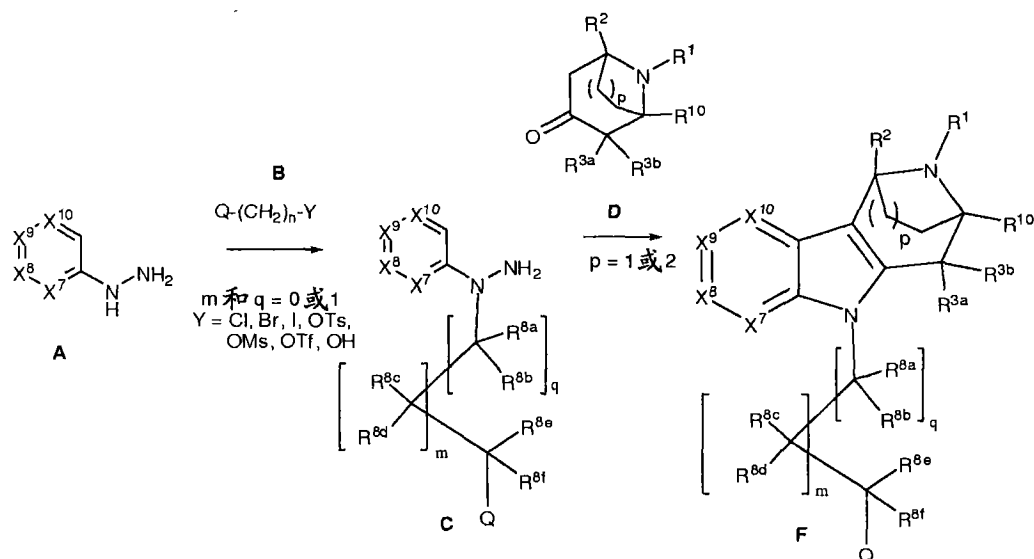
[0542]



[0543] 一般而言, 可将被适当取代的肼 A 与被适当取代的试剂 B 反应, 来生成被取代的肼 C, 其中肼内侧的氮被取代, 如上文所示。中间体 C 与被适当取代的 4- 二烷基氨基环己酮 D 反应会产生结构 F 所总述的类型的结构。

[0544] 流程 1-B

[0545]



[0546] 可使用与依据流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法。

[0547] 流程 1-C

[0548] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法,用于合成结构 F 所总述类型的结构,其中 Q 是芳基、被取代的芳基、杂芳基(五和六元)和被取代的杂芳基(五和六元)。

[0549] 流程 1-D

[0550] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法,用于合成结构 F 所总述类型的结构,其中 Q 是烷基、被取代的烷基、氨基、被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0551] 流程 1-E

[0552] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法,用于合成结构 F 所总述类型的结构,其中 q 和 $m = 0$,且 Q 是烷基、被取代的烷基、氨基、被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0553] 流程 1-F

[0554] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法,用于合成结构 F 所总述类型的结构,其中 $m = 0$, $q = 1$, R^{8a} 和 R^{8b} 与其所连接的碳一起形成羰基部分, R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、氨基、被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0555] 流程 1-G

[0556] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法,用于合成结构 F 所总述类型的结构,其中 $m = 0$, $q = 1$, R^{8e} 和 R^{8f} 与其所连接的碳一起形成羰基部分, R^{8a} 和 R^{8b} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、氨基、被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0557] 流程 1-H

[0558] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法,用于合成结构 F 所总述类型的结构,其中 m 和 $q = 1$, R^{8a} 和 R^{8b} 与其所连接的碳一起形成羰基部分, R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、氨基、被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环(包括 4、5、6 和 7-元环)。

基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环（包括 4、5、6 和 7- 元环）。

[0559] 流程 1-I

[0560] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法，用于合成结构 F 所总述类型的结构，其中 m 和 $q = 1$, R^{8e} 和 R^{8f} 与其所连接的碳一起形成羰基部分、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是 H、羟基或 C_1 - C_8 烷基；且 Q 是烷基、被取代的烷基、氨基、被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环（包括 4、5、6 和 7- 元环）。

[0561] 流程 1-J

[0562] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法，用于合成结构 F 所总述类型的结构，其中 q 和 $m = 0$ ，且 Q 是 $COOR$ 。

[0563] 流程 1-K

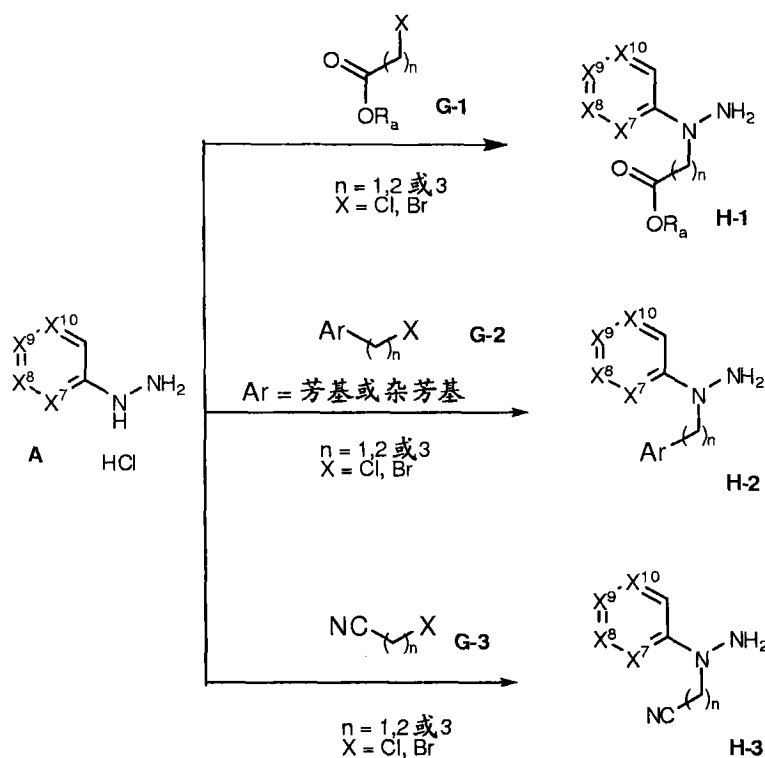
[0564] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法，用于合成结构 F 所总述类型的结构，其中 $m = 0$, $q = 1$ ，且 Q 是 $COOR$ 。

[0565] 流程 1-L

[0566] 可使用与依据通用方法中的流程 1-A 制备的化合物相似的合成方法，用于合成结构 F 所总述类型的结构，其中 m 和 $q = 1$ ，且 Q 是 $COOR$ 。

[0567] 通用方法 2

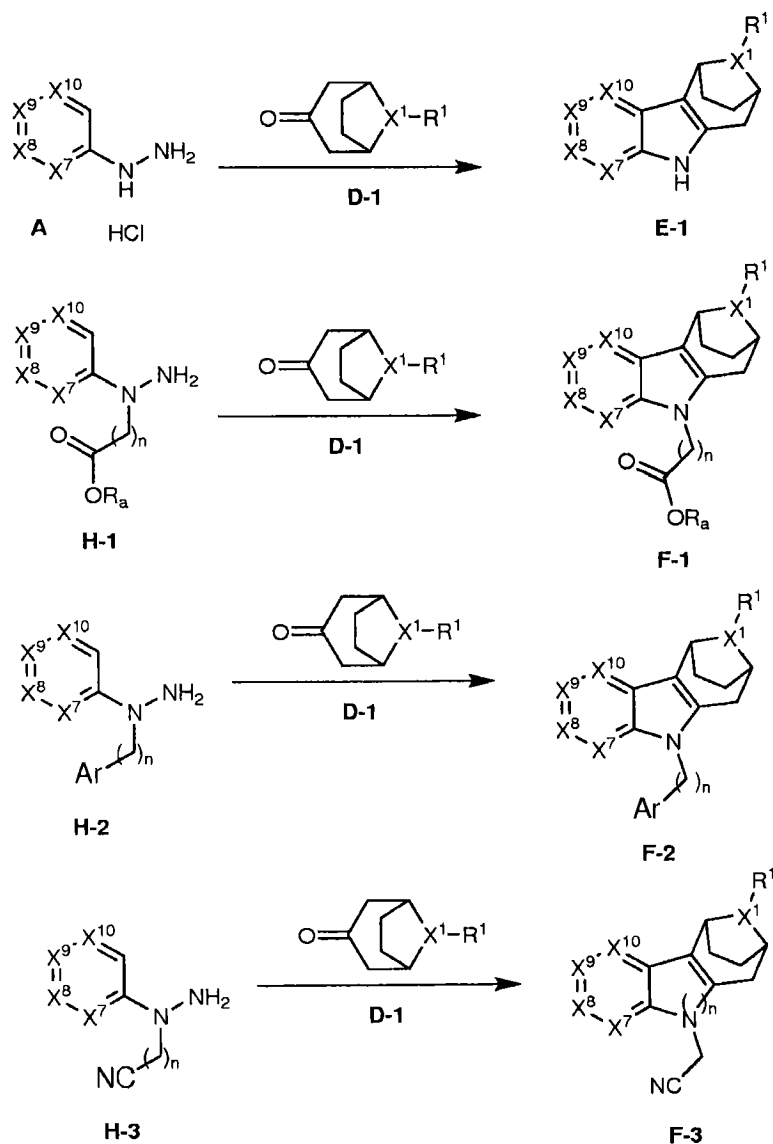
[0568]



[0569] 在 25°C 将芳基肼盐酸盐 (1 当量) 与三乙胺 (3 当量) 和烷基卤 (1 当量) 混合。将该反应混合液在室温搅拌 1 小时，随后在 90°C 加热 16 小时，在此时通过 TLC 和 LC-MS 发现反应完成。将该反应混合液减压浓缩，稀释用水，并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4)，并浓缩，得到粗制产物，将其通过柱色谱 (硅胶, 100-200 目, 梯度洗脱: 乙酸乙酯 - 己烷) 纯化。

[0570] 通用方法 3

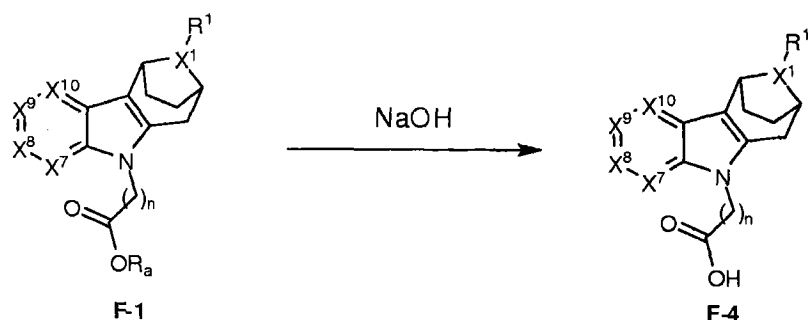
[0571]



[0572] 将芳基肼或被取代的芳基肼盐酸盐 (1 当量) 和适合的托品酮的盐酸盐 (1 当量) 在适合的溶剂诸如 EtOH 中混合, 并在 80-100°C 加热 16 小时 (过夜), 随后在真空下除去溶剂。将得到的残余物例如用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液碱化。用二氯甲烷或乙酸乙酯萃取水层, 并经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并在真空下浓缩。将得到的粗制产物经硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目) 使用甲醇 - 二氯甲烷梯度洗脱, 经中性氧化铝使用乙酸乙酯 - 己烷梯度洗脱, 和 / 或经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0573] 通用方法 4

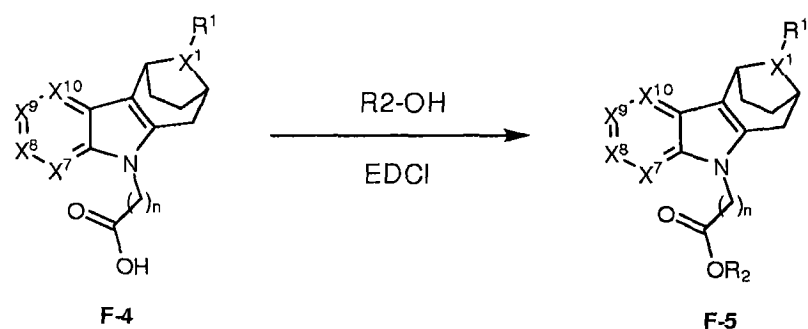
[0574]



[0575] 在 50℃ 将适合的具有羧酸酯侧链的咪唑啉衍生物 (1 当量) 和 NaOH (3N, 5 倍 w/v) 在乙醇 (5 倍 w/v) 中的混合液搅拌 3 小时, 随后将其冷却至室温, 并用浓 HCl 中和。减压除去溶剂, 得到相应的粗制羧酸。将得到的粗制产物经硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目) 使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 和 / 或经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0576] 通用方法 5

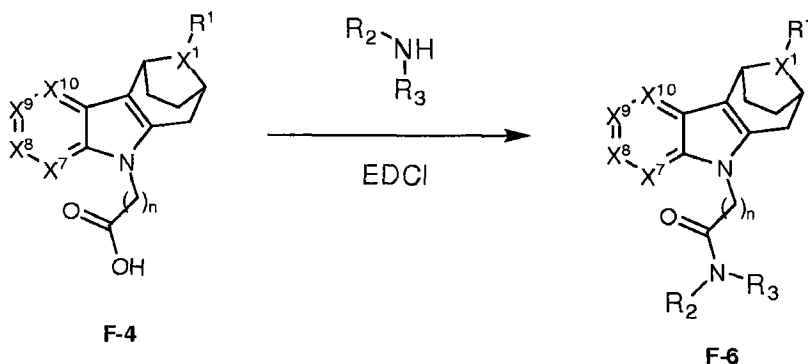
[0577]



[0578] 将适合的具有羧酸侧链的咪唑啉衍生物 (1 当量) 的混合液与适合的醇 (1 当量)、EDCI-HCl (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在二氯甲烷中搅拌 12-16 小时。将该反应混合液在真空下蒸发, 得到粗制酯, 将其经硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目) 使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 和 / 或经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0579] 通用方法 6A

[0580]



[0581] 将适合的具有羧酸侧链的咪唑啉衍生物 (1 当量) 的混合液与适合的胺 (1 当量)、EDCI (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在二氯甲烷中搅拌 12-16 小时。将该反应混合液在真空下

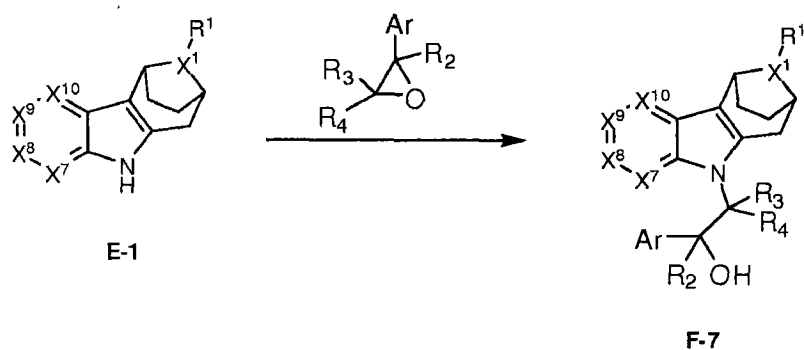
蒸发,得到粗制酰胺,将其经硅胶色谱(100-200目或230-400目)使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱,经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,和/或经反相色谱(C-18,500mmx50mm,流动相A=在水中的0.05%TFA,B=在乙腈中的0.05%TFA,梯度:在30分钟内10%B至80%B,进样体积5mL)来纯化。

[0582] 通用方法 6B

[0583] 将适合的羧酸(1当量,0.150g,0.472mmol)溶于二氯甲烷中,并冷却至0℃。滴加草酰氯(1.5当量),随后加入催化量的二甲基-甲酰胺,并将该反应混合液在室温搅拌1小时。减压蒸馏掉过量的草酰氯;在氮气下在室温将适合的胺(1.1当量)在二氯甲烷中的溶液和4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(1.2当量)加入该残余物中,并将该反应混合液在室温搅拌30分钟。将该反应混合液用水淬灭,并用10%NaHCO₃中和,用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到粗制产物,将其经硅胶色谱和/或反相HPLC纯化。

[0584] 通用方法 7

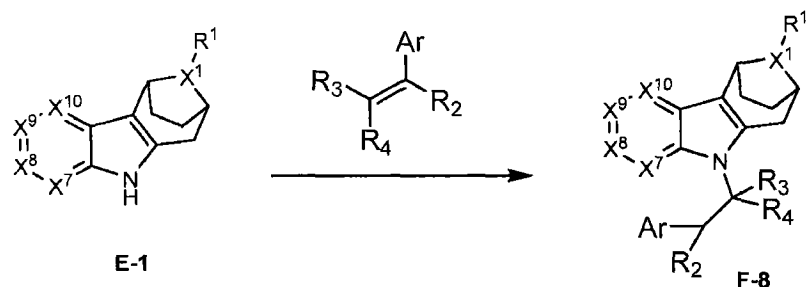
[0585]



[0586] 将咪啉衍生物(1当量)、环氧化物衍生物(4-7.5当量)和NaH(3当量)在DMF(3mL/mmol)中在120℃加热16小时。通过甲醇将该混合物淬灭,并蒸发至干燥。将得到的粗制产物经硅胶色谱(100-200目或230-400目)使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱,经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,和/或经反相色谱(C-18,500mmx50mm,流动相A=在水中的0.05%TFA,B=在乙腈中的0.05%TFA,梯度:在30分钟内10%B至80%B,进样体积5mL)来纯化。

[0587] 通用方法 8

[0588]

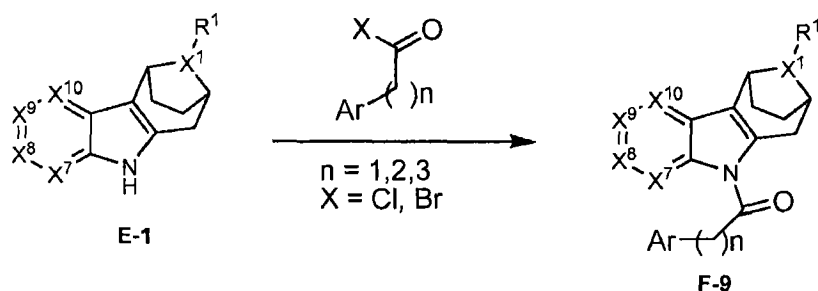


[0589] 将适合的咪啉(1当量)溶于NMP(0.6mL/mmol)中。将粉状的KOH(3.5当量)加入该溶液中,并将该反应混合液在25℃搅拌10分钟。加入适合的乙烯基吡啶衍生物(1.1当量),并将该反应混合液在密封管中在45℃加热30分钟。通过LCMS监测该反应。这段时间后,将该反应混合液冷却至25℃并用饱和的NaCl水溶液(5mL)稀释。用乙酸乙酯萃取

该产物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并减压蒸发。将得到的粗制产物经硅胶色谱(100-200 目或 230-400 目)使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱,经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,和 / 或经反相色谱(C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0590] 通用方法 9

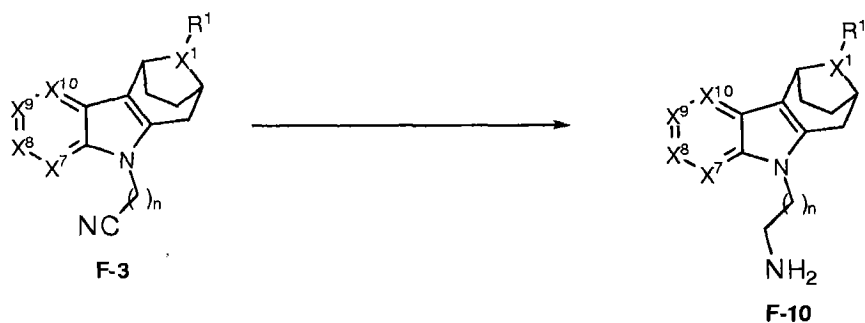
[0591]



[0592] 将适合的咪唑(1 当量)溶于二氯甲烷(3mL/mmol)中,并冷却至 $^{\circ}\text{C}$ 。加入三乙胺(1 当量),随后加入适合的酰基氯。将该反应混合液缓慢温至 25°C ,并在 25°C 搅拌 24 小时。将该反应混合液通过加入饱和的水溶液 NaHCO_3 淬灭,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并减压蒸发。将得到的粗制产物经硅胶色谱(100-200 目或 230-400 目)使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱,经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,和 / 或经反相色谱(C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0593] 通用方法 10

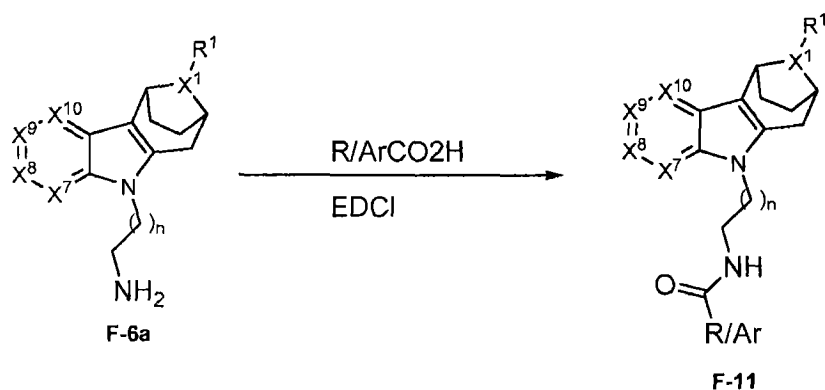
[0594]



[0595] 在 80°C 将适合的具有腈侧链的咪唑衍生物(1 当量)用二异丁基氢化铝(3 当量)在甲苯(5ml/mmol)中处理 1-2 小时。将该反应混合液冷却至 25°C ,用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层将经无水硫酸钠干燥,并减压蒸发。将得到的粗制产物经硅胶色谱(100-200 目或 230-400 目)使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱,经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,和 / 或经反相色谱(C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0596] 通用方法 11

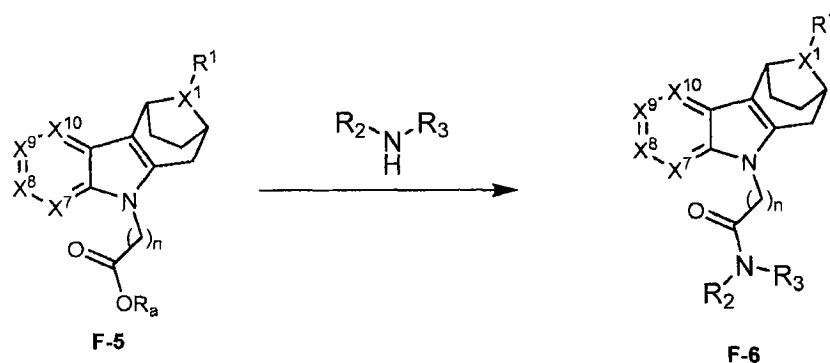
[0597]



[0598] 将适合的具有胺侧链的咪唑啉衍生物 (1 当量) 的混合液与适合的羧酸 (1 当量)、EDCI (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在二氯甲烷中搅拌 12-16 小时。将该反应混合液在真空下蒸发, 得到粗制酰胺, 将其经硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目) 使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 和 / 或经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0599] 通用方法 12

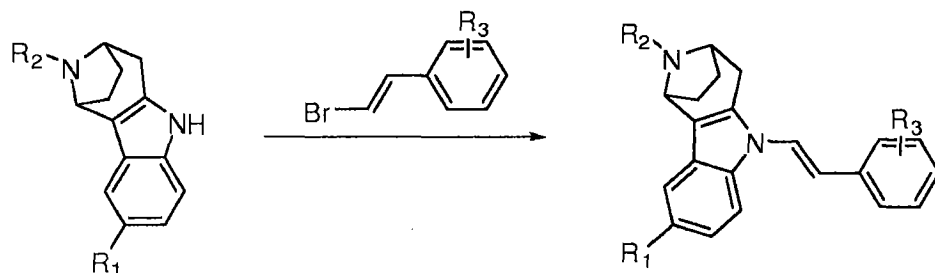
[0600]



[0601] 将适合的具有羧酸酯侧链的咪唑啉衍生物 (1 当量) 和适合的胺 (10 倍 w/v) 的混合液在 120℃ 加热 12-18 小时, 随后将该反应混合液蒸发至干燥, 并将得到的粗制产物经硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目) 使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱, 经中性氧化铝使用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱, 和 / 或经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 来纯化。

[0602] 通用方法 13

[0603]

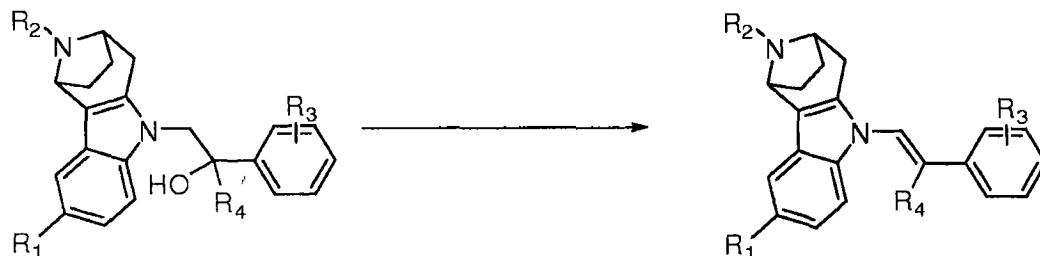


[0604] 将适当取代的 5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.36mmol) 溶于 DMF 中。向该溶液中加入 CuI (1 当量)、L-脯氨酸 (0.02 当量)、K₃PO₄ (2 当量), 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。随后滴加 (2-溴乙烯基) 芳烃 (100mg, 1.2

当量)。将该反应混合液在 80℃ 加热过夜。将 DMF 减压蒸发,并用乙酸乙酯萃取该产物,并用盐水洗涤有机层。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。将由此得到的粗制化合物通过柱色谱经硅胶纯化,得到产物。可修改该通用方法以得到相似的产物,例如,通过用类似的化合物替代 (2- 溴乙烯基) 芳烃。

[0605] 通用方法 14

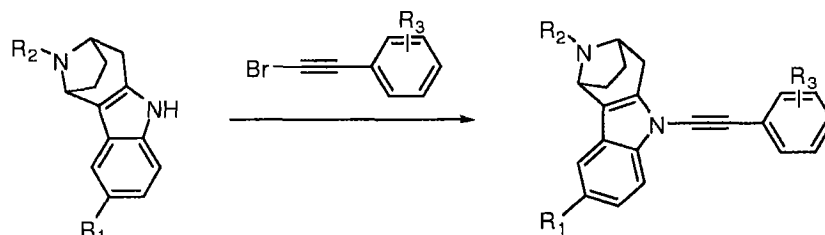
[0606]



[0607] 将适当取代的 (5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 -5- 基) 乙醇衍生物 (1 当量) 与 25% 硫酸水溶液回流 2 小时。用冰 - 水浴将该反应混合液冷却至 5℃。将 KOH (15% 水溶液) 滴加至该反应混合液直至 pH 9-10。用乙酸乙酯萃取该反应混合液。将合并的有机层用水 (10ml) 洗涤,随后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发。将粗制产物通过硅胶柱色谱 (100-200 目) 来纯化。

[0608] 通用方法 15A

[0609]



[0610] 向适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (1 当量) 和硫酸铜 (0.01 当量) 在甲苯中的搅拌的溶液中加入碳酸钾 (2 当量) 和 1,10 菲咯啉 (0.05 当量),将该反应混合液在室温搅拌 5 分钟。将 1- 溴乙炔基芳烃 (1 当量) 在甲苯中的溶液中加入该反应混合液中。将该反应混合液在 80℃ 搅拌 2 小时。减压除去溶剂,并将得到的粗制产物通过硅胶柱色谱纯化。可修改该通用方法以得到相似的产物,例如,通过用相似的化合物替代 1- 溴乙炔基芳烃。

[0611] 通用方法 15B

[0612] 在 0℃ 将适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (1 当量) 加入氢化钠 (5 当量) 在 THF 中的溶液中,并将反应物在 0℃ 搅拌 30 分钟。将适当取代的烷基卤 (2 当量) 在 THF 中的溶液滴加至该反应混合液中,并在室温搅拌 3 小时。该反应完成后,将该反应混合液用冰冷的水淬灭,并将产物用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到粗制化合物。将粗制产物纯化,得到所需产物。可修改该通用方法以得到相似的产物,例如,通过用类似的化合物替代氯乙酰胺。

[0613] 通用方法 15C

[0614] I. 将四丁基氯化铵 (0.5 当量) 溶于 50% NaOH 中,随后加入适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (1 当量)。将该反应混合液在室温搅拌

5 分钟,并加入适合的烷基卤(1 当量),并在 100℃搅拌 12 小时。将该反应用水淬灭,并在二氯甲烷中萃取。将经硫酸钠干燥合并的有机层,并在真空下浓缩,得到粗制产物,将其经反相色谱纯化。

[0615] II. 将适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶(1 当量)和适合的烷基卤(1 当量)加入剧烈搅拌的四正丁基氯化铵(0.5 当量)在 50% NaOH 水溶液中的混合液中并将得到的混合液加热至 60℃达 6 小时。一旦反应完成(通过 LCMS 监测反应),就用二氯甲烷将反应淬灭并进行萃取,分离合并的有机层,经 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩,经反相色谱纯化得到的粗品。

[0616] III. 将适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶(1 当量)加入四正丁基氯化铵(0.5 当量)在 50% NaOH 水溶液中的溶液中,并搅拌 30 分钟。加入适合的烷基卤(1 当量),并将该反应混合液在 60℃加热 15 小时。通过 LCMS、TLC 监测该反应进程。反应完成后,将该反应混合液用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,将得到的粗制产物经色谱纯化。

[0617] 用于 HPLC 分析的通用方法

[0618] 方法 -1

[0619] 柱:YMC ODS-A 150mmx4.6mmx5 μ, ID:E-AC-1/06/COL/013

[0620] 流动相:A:在水中的 0.05% TFA/B:在乙腈中的 0.05% TFA

[0621] 进样体积:10 μL,柱温:30℃,流速:1.2mL/分钟

[0622] 梯度:在 5 分钟内 10% B 至 80% B,保持 2 分钟,在 7.01-10 分钟 10% B

[0623] 方法 -2

[0624] 柱:YMC ODS-A 150mmx4.6mmx5 μ, ID:E-AC-1/06/COL/013

[0625] 流动相:A:在水中的 0.05% TFA/B:在乙腈中的 0.05% TFA

[0626] 进样体积:10 μL,柱温:30℃,流速:1.2mL/分钟

[0627] 梯度:在 5 分钟内 50% B 至 100% B,保持 2 分钟,在 7.01-10 分钟 50% B

[0628] 方法 -3

[0629] 柱:YMC ODS-A 150mmx4.6mmx5 μ, ID:E-AC-1/06/COL/013

[0630] 流动相:A:在水中的 0.05% TFA/B:在乙腈中的 0.05% TFA

[0631] 进样体积:10 μL,柱温:30℃,流速:1.4mL/分钟

[0632] 梯度:在 8 分钟内 5% B 至 95% B,保持 1.5 分钟,在 9.51-12 分钟 5% B

[0633] 如本领域技术人员所知,可修改上文详述的方法。下文的实施例中提供了每个通用方法的具体实施例。

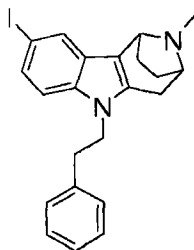
[0634] 以下实施例用于阐明但不限制本发明。

[0635] 本文所公开的所有参考文献的全部内容被引入本文作为参考。

实施例

[0636] 实施例 1. 化合物 1 的制备

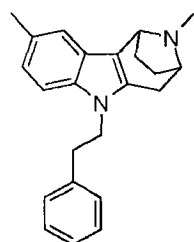
[0637]



[0638] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-碘苯基肼与苯乙基溴或苯乙基氯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3) 制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0639] 实施例 2A. 化合物 2 的制备

[0640]



[0641] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-甲基苯基肼与苯乙基溴反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0642] 将对-甲苯基肼盐酸盐 (10g) 与三乙胺 (28mL) 混合, 并将该反应混合液在 25°C 搅拌 10 分钟, 随后滴加 2-溴乙基苯 (18.6mL)。将该反应混合液在 80°C 加热 3 小时, 随后将溶剂减压蒸发。将残余物用饱和的水溶液 NaHCO_3 碱化, 并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发, 得到粗制产物。经硅胶色谱使用己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到 3g 1-苯乙基-1-p-甲苯肼。

[0643] 将 1-苯乙基-1-对-甲苯基肼 (0.4g) 和托品酮 (0.25g) 在 10mL 乙醇-HCl 中混合, 并在 90°C 加热 1 小时, 随后减压除去溶剂, 并用饱和的水溶液 NaHCO_3 碱化残余物, 并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发, 得到粗制产物。经硅胶色谱使用己烷-丙酮洗脱来纯化, 得到 40mg 产物。通过用草酸 (1 当量) 在无水 THF 中处理, 将该游离碱转化为其草酸盐。

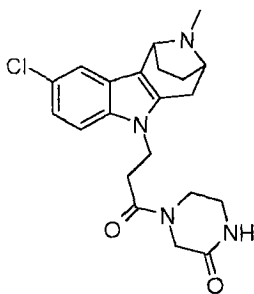
[0644] 实施例 2B. 化合物 2 的制备

[0645] 在室温将 8-甲基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-酮 HCl 加入 1-苯乙基-1-对-甲苯基肼 (1.5g, 6.627mmol) 在乙醇 HCl (10mL) 中的溶液中, 并搅拌 20 分钟。减压蒸发溶剂, 加入乙醇, 并将该反应混合液在 90°C 加热 2 小时。将该反应混合液冷却, 并减压蒸发溶剂。在 0°C 将饱和的碳酸氢钠水溶液加入粗制产物中, 并用乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发, 并经硅胶柱纯化。将游离碱 (1g, 3.026mmol) 溶于 THF (5.0mL) 中, 并缓慢加入在 THF (3.0mL) 中的草酸 (381mg, 3.026mmol), 将该混合液在室温搅拌 20 分钟, 并过滤固体, 用醚洗涤, 并干燥, 得到产物, 为草酸盐。 ^1H NMR (草酸盐, DMSO) δ 7.50-7.40 (d, 1H), 7.38-7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20-7.19 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 2H), 6.85-6.70 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.5-1.35 (m, 1H)。MS m/z 实测值 331。HPLC (方

法 3) RT 6.65 分钟。

[0646] 实施例 3A. 化合物 3 的制备

[0647]



[0648] 依据本文详述的通用方法制备化合物 3。

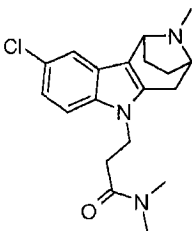
[0649] 在一个方法中,依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3),然后进行酯水解(通用方法 4),并在标准条件下与哌嗪酮形成酰胺键(通用方法 6),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0650] 实施例 3B. 化合物 3 的制备

[0651] 将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸(0.150g, 0.472mmol)溶于二氯甲烷(3mL),并冷却至 0°C 。滴加草酰氯(0.061mL, 0.708mmol),随后加入催化量(1滴)的二甲基-甲酰胺,并将该反应混合液在室温搅拌 1 小时。减压蒸馏过量的草酰氯。在氮气下在室温向该残余物中加入 2-氧代哌嗪(0.052mL, 0.519mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(0.069g, 0.566mmol),并将反应物质在室温搅拌 30 分钟。将该反应混合液用水淬灭,并用 10% NaHCO_3 中和,用乙酸乙酯萃取(2x10mL)。经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,经反相色谱(C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL)纯化后,得到产物,为 TFA 盐(9mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(DMSO) -10.1(bs, 1H), 8.1(d, 1H), 7.6(d, 2H), 7.2(d, 1H), 5.1(d, 1H), 4.4-3.8(m, 3H), 4.3(bs, 2H), 3.4-3.3(m, 1H), 3.0-2.9(m, 1H), 3.5-3.4(m, 2H), 3.2-3.0(m, 2H), 2.9(s, 3H), 2.6(bs, 2H), 2.4-2.3(m, 1H), 2.2-2.0(m, 2H), 1.9-1.8(m, 1H)。

[0652] 实施例 4. 化合物 4 的制备

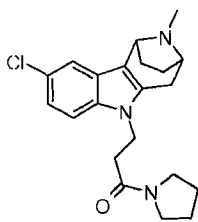
[0653]



[0654] 依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3),然后进行酯水解(通用方法 4),并在标准条件下与二甲胺形成酰胺键(通用方法 6),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0655] 实施例 5A. 化合物 5 的制备

[0656]



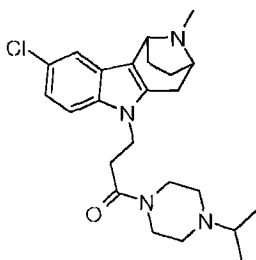
[0657] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与吡咯烷形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0658] 实施例 5B. 化合物 5 的制备。

[0659] 向 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸 (100mg, 0.3mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中加入吡咯烷 (0.08mL, 0.3mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺一盐酸盐 (0.12mg, 0.6mmol)、1-羟基苯并三唑 (0.085mg, 0.6mmol) 和三乙胺 (0.1mL, 0.7mmol), 并在 25°C 搅拌 16 小时。反应完成后 (反应进程通过 LCMS 监测), 将该反应混合液浓缩至干燥。将粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物为 TFA 盐 (100mg, 收率 90%)。 ^1H NMR (TFA 盐, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 4H), 2.9 (s, 3H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 4H)。MS m/z 实测值 372。HPLC (方法 3) RT 5.49 分钟。

[0660] 实施例 6. 化合物 6 的制备

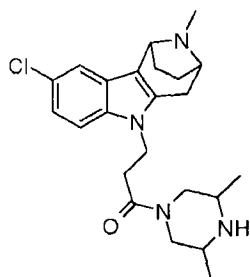
[0661]



[0662] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 1-异丙基哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0663] 实施例 7. 化合物 7 的制备

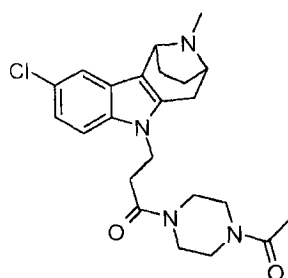
[0664]



[0665] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 2,6-二甲基哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0666] 实施例 8A. 化合物 8 的制备

[0667]



[0668] 依据本文详述的通用方法制备化合物 8。

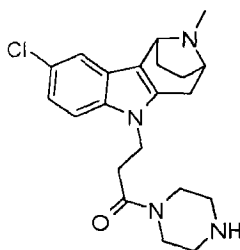
[0669] 在一个方法中, 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 1-乙酰基哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0670] 实施例 8B. 化合物 8 的制备

[0671] 将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸 (0.150g, 0.472mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 并冷却至 0℃。将草酰氯 (0.061mL, 0.708mmol) 滴加至该反应混合液中。加入催化量 (1 滴) 的二甲基甲酰胺, 并将该反应混合液在室温搅拌 1 小时。减压蒸馏掉过量的草酰氯。将残余物溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 并加入 1-乙酰基哌嗪 (0.067mL, 0.519mmol) 在 2mL 二氯甲烷中的溶液和 4-N,N-二甲基氨基吡啶 (0.069g, 0.566mmol)。将该反应混合液在室温搅拌 30 分钟, 用水淬灭, 并用 10% NaHCO_3 碱化。将产物用乙酸乙酯 (10mLx2) 萃取, 并经硫酸钠干燥合并的有机层, 减压浓缩, 经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后, 得到产物, 为 TFA 盐 (17mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -10.05 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.5-7.58 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.02-5.18 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 3H), 3.5-3.1 (m, 8H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H)。

[0672] 实施例 9A. 化合物 9 的制备

[0673]



[0674] 依据本文详述的通用方法制备化合物 9。

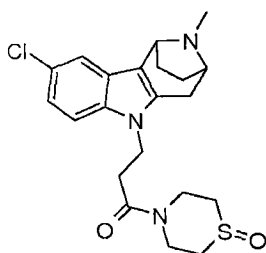
[0675] 在一个方法中,依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吡啶环化反应(通用方法 3),然后进行酯水解(通用方法 4),并在标准条件下与哌嗪形成酰胺键(通用方法 6),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0676] 实施例 9B. 化合物 9 的制备

[0677] 将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶-5-基)丙酸(0.1g,0.31mmol)、哌嗪(0.026g,0.302mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(0.078g,0.37mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(0.058g,0.47mmol)在无水二氯甲烷(2.5mL)中的混合液在室温搅拌 3 小时。将水(10mL)加入该反应混合液中,并用二氯甲烷(3x10mL)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,经反相色谱(C-18, 500mmx50mm,流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA,梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B,进样体积 5mL)纯化后,得到产物,为 TFA 盐(15mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(DMSO)-10.14(bs, 1H), 8.88(bs, 2H), 7.63(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.16(d, 1H), 5.0-5.11(m, 1H), 4.4-4.22(m, 3H), 3.8(m, 1H), 3.7-3.6(m, 4H), 3.6-3.43(m, 4H), 3.2-3.1(m, 1H), 3.0(s, 3H), 2.8(m, 2H), 2.4-2.3(m, 1H), 2.2-2.1(m, 2H), 1.9-1.8(m, 1H)。

[0678] 实施例 10A. 化合物 10 的制备

[0679]



[0680] 依据本文详述的通用方法制备化合物 10。

[0681] 在一个方法中,依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吡啶环化反应(通用方法 3),然后进行酯水解(通用方法 4),并在标准条件下与硫吗啉亚砜形成酰胺键(通用方法 6),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。LCMS 和 ^1H NMR。

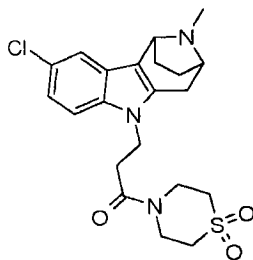
[0682] 实施例 10B. 化合物 10 的制备

[0683] 将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶-5-基)丙酸(0.1g,0.31mmol)、硫吗啉亚砜(0.041g,0.31mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(0.078g,0.37mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(0.058g,0.47mmol)的混合物混合

于无水二氯甲烷 (2.5mL) 中,并在室温搅拌 3 小时。用水 (10mL) 稀释该反应混合液,并用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后,得到产物,为 TFA 盐 (15mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -10.05 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 3H), 3.7-3.6 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 4H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (bs, 2H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H)。

[0684] 实施例 11A. 化合物 11 的制备

[0685]



[0686] 依据本文详述的通用方法制备化合物 11。

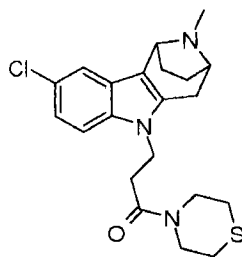
[0687] 在一个方法中,依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吡啶环化反应 (通用方法 3),然后进行酯水解 (通用方法 4),并在标准条件下与硫吗啉酮形成酰胺键 (通用方法 5),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0688] 实施例 11B. 化合物 11 的制备

[0689] 将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶-5-基)丙酸 (0.1g, 0.31mmol)、硫吗啉酮 (0.046g, 0.35mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺 (0.078g, 0.37mmol) 和 4-N,N-二甲基氨基吡啶 (0.058g, 0.47mmol) 的混合物混合于无水二氯甲烷 (2.5mL) 中,并在室温搅拌 3 小时。用水 (10mL) 稀释该反应混合液,并用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取,经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后,得到产物,为 TFA 盐 (20mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -10.2 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.4-3.8 (m, 3H), 3.9-3.8 (m, 4H), 3.8-3.6 (m, 4H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (bs, 2H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H)。

[0690] 实施例 12A. 化合物 12 的制备

[0691]



[0692] 依据本文详述的通用方法制备化合物 12。

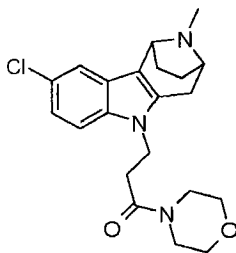
[0693] 在一个方法中,依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3),然后进行酯水解(通用方法 4),并在标准条件下与硫吗啉形成酰胺键(通用方法 6),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0694] 实施例 12B. 化合物 12 的制备

[0695] 将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸(0.1g, 0.31mmol)、硫吗啉(0.032g, 0.314mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(0.078g, 0.37mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(0.058g, 0.47mmol)的混合液混合于无水二氯甲烷(2.5mL)中,并在室温搅拌 3 小时。用水(10mL)稀释该反应混合液,并用二氯甲烷(3x10mL)萃取,经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,经反相色谱(C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL)纯化后,得到产物,为 TFA 盐(30mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(DMSO)-10.2(bs, 1H), 7.61(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.1-5.05(m, 1H), 4.4-3.6(m, 3H), 3.7-3.6(m, 4H), 3.6-3.4(m, 4H), 3.2-3.1(m, 1H), 2.8-2.7(m, 1H), 2.8(s, 3H), 2.5(bs, 2H), 2.4-2.2(m, 3H), 1.9-1.8(m, 1H)。

[0696] 实施例 13A. 化合物 13 的制备

[0697]



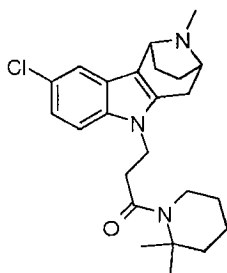
[0698] 依据通用方法 2、3、4 和 6,通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3),然后进行酯水解(通用方法 4),并在标准条件下与吗啉形成酰胺键(通用方法 6),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0699] 实施例 13B. 化合物 13 的制备

[0700] 向 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸(100mg, 0.3mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入吗啉(0.03mL, 0.3mmol)、DMF(5mL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺一盐酸盐(0.12mg, 0.6mmol)、1-羟基苯并三唑(0.085mg, 0.6mmol)和三乙胺(0.1mL, 0.7mmol),并在 25℃ 搅拌 16 小时。该反应完成后(反应进程通过 LCMS 监测),将该反应混合液浓缩至干燥。将粗制产物经反相色谱(C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL)纯化,得到产物为 TFA 盐(100mg, 收率 83%)纯化。 ^1H NMR(TFA 盐, CD_3OD) δ 7.55(s, 1H), 7.48-7.42(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 5.2-5.0(m, 1H), 4.6-4.3(m, 3H), 3.5-3.2(m, 8H), 3.4-3.1(m, 1H), 3.0-2.9(m, 1H), 2.9(s, 3H), 2.8(bs, 2H), 2.6-2.4(m, 2H), 2.3-2.2(m, 1H), 2.1-1.9(m, 1H)。MS m/z 实测值 388。HPLC(方法 3)RT 5.17 分钟。

[0701] 实施例 14. 化合物 14 的制备

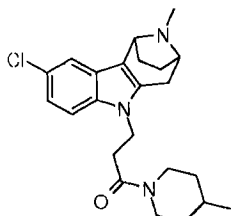
[0702]



[0703] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 2,2-二甲基哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0704] 实施例 15. 化合物 15 的制备

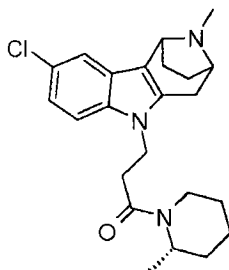
[0705]



[0706] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 4-甲基哌啶形成酰胺键 (通用方法 5), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0707] 实施例 16. 化合物 16 的制备

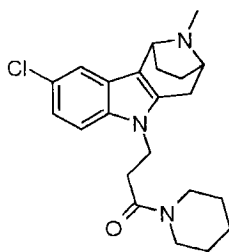
[0708]



[0709] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 (S)-2-甲基哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0710] 实施例 17. 化合物 17 的制备

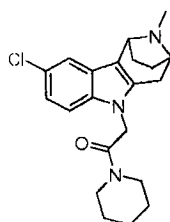
[0711]



[0712] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与 3-氯或溴丙酸乙基酯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0713] 实施例 18. 化合物 18 的制备

[0714]

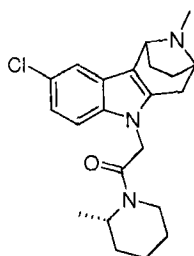


[0715] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 且然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0716] 将氢化钠 (100mg, 4.0mmol) 用己烷洗涤以除去油状物, 并在真空下干燥, 并在 0°C 加入至 THF (5mL) 中。在 0°C 将在 THF (5mL) 中的 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (200mg, 0.813mmol) 滴加至该反应混合液中, 并搅拌 0.5 小时。在 0°C 滴加在 THF (5mL) 中的 2-氯-1-(哌啶-1-基) 乙酮 (157mg, 0.975mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌 3 小时。将该反应混合液用冰水淬灭, 并将产物用乙酸乙酯 (50mLx2) 萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空下浓缩, 得到粗制产物, 将其用己烷洗涤, 随后用乙醚洗涤, 得到所需产物 (30mg)。

[0717] 实施例 19. 化合物 19 的制备

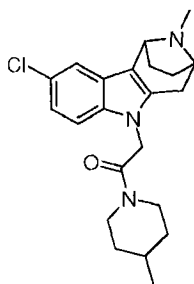
[0718]



[0719] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 (S)-2-甲基哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0720] 实施例 20. 化合物 20 的制备

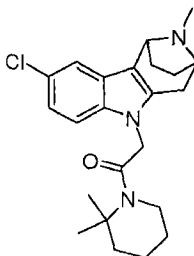
[0721]



[0722] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 4-甲基哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0723] 实施例 21. 化合物 21 的制备

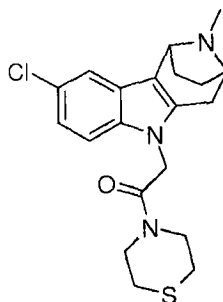
[0724]



[0725] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 2,2-二甲基哌啶形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0726] 实施例 22. 化合物 22 的制备

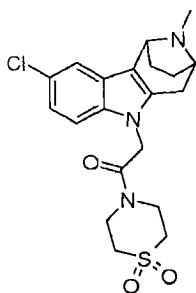
[0727]



[0728] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 且然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与硫吗啉形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0729] 实施例 23. 化合物的制备 23

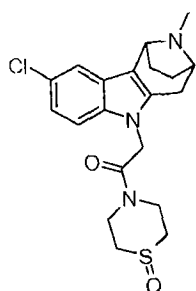
[0730]



[0731] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 且然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与硫吗啉砒形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0732] 实施例 24. 化合物 24 的制备

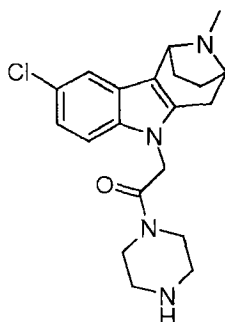
[0733]



[0734] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 且然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与硫吗啉亚砒形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0735] 实施例 25. 化合物的制备 25

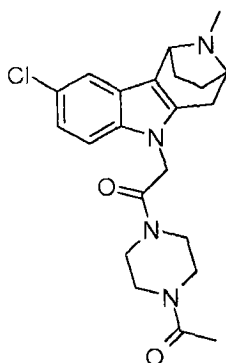
[0736]



[0737] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 且然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。LCMS 和 ^1H NMR. ^1H NMR (TFA 盐, CD_3OD) δ 1H NMR (CD_3OD): 8.25–8.20 (d, 1H), 8.10–7.90 (m, 1H), 7.70–7.60 (d, 1H), 7.60–7.50 (t, 1H), 7.40–7.30 (d, 1H), 7.20–7.00 (m, 2H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.60–4.40 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50–2.40 (t, 2H), 2.30–2.20 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H)。MS m/z 实测值 349。HPLC (方法 3) RT 6.74 分钟。

[0738] 实施例 26. 化合物 26 的制备

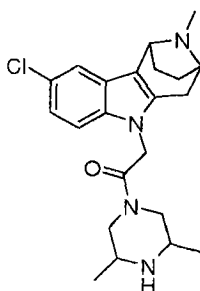
[0739]



[0740] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 1-乙酰基哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0741] 实施例 27. 化合物 27 的制备

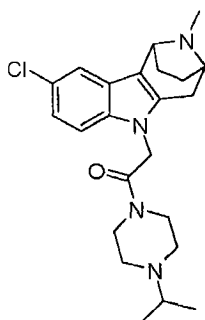
[0742]



[0743] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 2,6-二甲基哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0744] 实施例 28. 化合物 28 的制备

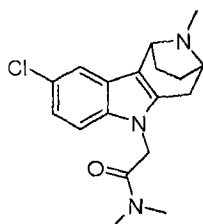
[0745]



[0746] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 1-异丙基哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0747] 实施例 29. 化合物 29 的制备

[0748]

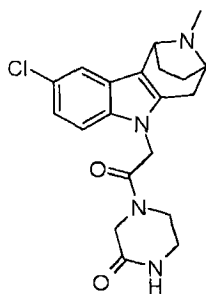


[0749] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 N,N-二甲基胺形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0750] 将用己烷洗涤并在真空下干燥了的氢化钠 (50mg, 2.08mmol) 溶于 THF (5mL) 中。在 0℃ 将在 THF (3mL) 中的 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (100mg, 0.40mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 0℃ 搅拌 30 分钟。将在 THF 中 (3mL) 中的 N,N-二甲基氯乙酰胺 (100mg, 0.80mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在室温搅拌 3 小时。该反应完成后, 将该反应混合液用冰冷的水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取产物。用水洗涤有机层, 将其经硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其用醚和己烷洗涤以除去有色杂质, 得到所需产物 (70mg)。

[0751] 实施例 30. 化合物 30 的制备

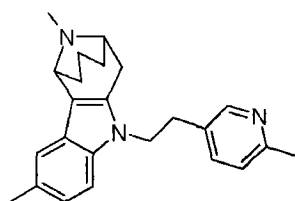
[0752]



[0753] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 2-氧代哌嗪形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0754] 实施例 31. 化合物 31 的制备

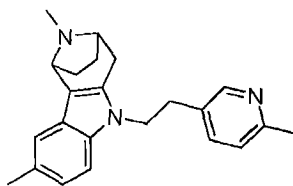
[0755]



[0756] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-氯苯基肼与 5-(2-溴乙基)-2-甲基吡啶反应 (通用方法 2), 随后与假石榴碱进行费歇尔环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0757] 实施例 32A. 化合物 32 的制备

[0758]



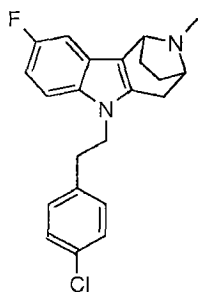
[0759] 依据通用方法 3 和 8, 通过使 4- 甲基苯基肼与托品酮进行费歇尔环化反应 (通用方法 3), 随后与 2- 甲基 -5- 乙炔基吡啶反应 (通用方法 8), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0760] 实施例 32B. 化合物 32 的制备

[0761] 向 2,11- 二甲基 -5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (150mg, 0.6mmol) 在 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (1.5mL) 中的溶液中, 加入粉末状的 KOH (372mg, 5.0mmol), 并在 25°C 搅拌 10 分钟。向以上溶液中缓慢加入 2- 甲基 -5- 乙炔基吡啶 (157mg, 1.32mmol), 并在 45°C 加热 16 小时。该反应完成后 (反应进程通过 LCMS 监测), 将该反应混合液浓缩至干燥, 并将得到的粗品经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (12mg, 收率 13.0%)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -8.3 和 8.2 (s, 1H), 8.1 和 8.0 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2-7.1 (d, 1H), 7.0 和 6.9 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.95 和 2.75 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.6 和 2.55 (s, 3H), 2.61 和 2.60 (s, 3H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.3-2.2 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H)。

[0762] 实施例 33A. 化合物 33 的制备

[0763]



[0764] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4- 氟苯基肼与 4- 氯苯乙基溴反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

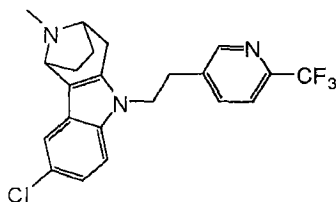
[0765] 实施例 33B. 化合物 33 的制备

[0766] 将 1-(4- 氯苯乙基)-1-(4- 氟苯基) 肼 (7.9mmol) 溶于 7% H_2SO_4 - 二噁烷中, 并将 8- 甲基 -8- 氮杂二环 [3.2.1] 辛 -3- 酮 (7.9mmol) 加入该溶液中。将该反应混合液在 120°C 加热 15 小时。向该反应混合液中加入 NaHCO_3 , 并将产物用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥乙酸乙酯层, 并在真空下浓缩, 得到粗制产物, 将其经柱色谱随后经制备 HPLC 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐。 ^1H NMR (DMSO) d 10.1-9.9 (bs, 1H), 7.65-7.40 (m, 1H), 7.40-7.15 (m, 3H), 7.10-6.80 (m, 3H), 5.30 和 5.0 (m, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2 和 2.90 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.75-2.6 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 1H)。MS

m/z 实测值 369。HPLC(方法 3)RT6.76 分钟。

[0767] 实施例 34A. 化合物 34 的制备

[0768]



[0769] 依据本文详述的通用方法制备化合物 34。

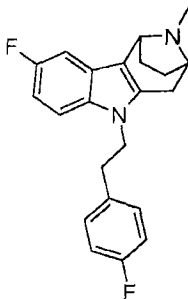
[0770] 通过一个方法,依据通用方法 3 和 8,通过将 4-氯苯基肼与托品酮的费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3),随后与 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶反应(通用方法 8),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0771] 实施例 34B. 化合物 34 的制备

[0772] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚(0.2g, 0.81mmol)和粉末状的 KOH(0.460g)混合于 N-甲基-2-吡咯烷酮(2.5mL)中,并在 25°C 搅拌 10 分钟。将 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶(0.280g, 1.61mmol)缓慢加入至该反应混合液中,并在 25°C 搅拌 4 小时。将该反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥合并的有机层,并蒸发,得到粗制产物,将其经反相色谱纯化,得到产物,为 TFA 盐(5mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(CD_3OD) -8.20-8.0(m, 2H), 7.70-7.10(m, 4H), 5.0-4.9(m, 1H), 4.6-4.3(m, 2H), 4.3-4.1(m, 1H), 3.3-3.2(m, 1H), 3.0-2.9(m, 2H), 2.9 和 2.6(s, 3H), 2.5-2.4(m, 1H), 2.4-2.2(m, 2H), 1.7-1.4(m, 2H)。

[0773] 实施例 35A. 化合物 35 的制备

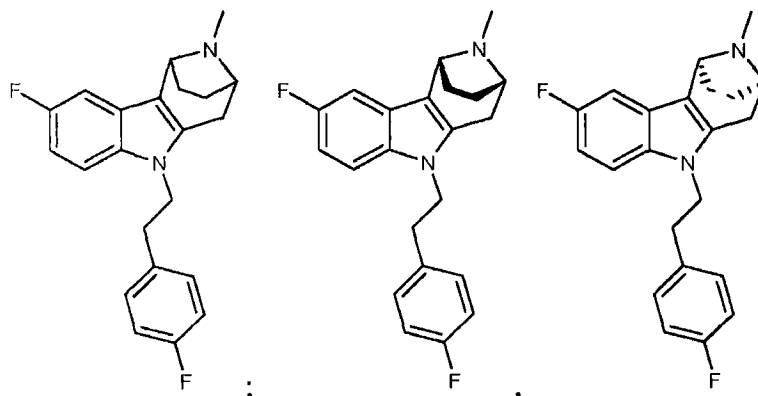
[0774]



[0775] 依据通用方法 2 和 3,通过将 4-氟苯基肼与 4-氟苯乙基溴反应(通用方法 2),随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3),来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(DMSO) -7.60-7.50(dd, 1H), 7.50-7.45(dd, 1H), 7.40-7.30(t, 1H), 7.15-6.90(m, 4H), 5.15-4.90(t, 1H), 4.40-4.30(m, 1H), 4.30-4.15(t, 2H), 3.40-3.30(d, 2H), 3.10-2.90(t, 2H), 2.80(s, 3H), 2.10-1.90(m, 2H), 1.70-1.40(m, 2H)。

[0776] 实施例 35A. 化合物 35 的制备。拆分化合物 35 得到化合物 94 和 95。

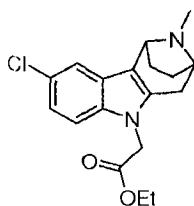
[0777]



[0778] 将 1-(4-氟苯乙基)-1-(4-氟苯基)肼 (30.86mmol) 和 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-酮 (4.3g, 30.86mmol) 混合于 7% H_2SO_4 -二噁烷 (250mL) 中, 并在室温搅拌 15 分钟, 随后在 80℃ 搅拌 14 小时。将该反应混合液浓缩至干燥并用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取; 分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将得到的粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到标题化合物, 为 TFA 盐 (1.05g, 收率 50%)。经制备型 HPLC (Chiralpak AD, 在庚烷中 10% 的异丙醇, 0.1% 二乙胺, 流速 1mL/分钟, 浓度 10mg/mL) 通过手性分离来拆分产物, 得到 (+)-(7S, 10R)-2-氟-5-(4-氟苯乙基)-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚和 (-)-(7R, 10S)-2-氟-5-(4-氟苯乙基)-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚。化合物 94 的草酸盐的 ^1H NMR (DMSO) -7.60-7.50 (dd, 1H), 7.50-7.45 (dd, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 4H), 5.15-4.90 (t, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (t, 2H), 3.40-3.30 (d, 2H), 3.10-2.90 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H)。(M+1) 353。化合物 95 的草酸盐的 ^1H NMR (DMSO) -7.60-7.50 (dd, 1H), 7.50-7.45 (dd, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 4H), 5.15-4.90 (t, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (t, 2H), 3.40-3.30 (d, 2H), 3.10-2.90 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H)。(M+1) 353。

[0779] 实施例 36. 化合物 36 的制备

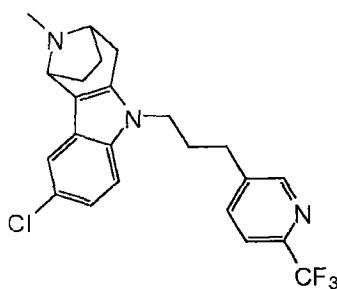
[0780]



[0781] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-氯苯基肼盐酸盐 (10g, 55mmol) 与溴乙酸乙酯 (7.2mL, 55mmol) 和三乙胺 (23mL, 165mmol) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮 (7.8g, 55.7mmol) 在乙醇 (100mL) 中进行费歇尔吲哚环化反应, 经中性氧化铝色谱使用二氯甲烷-己烷梯度洗脱来纯化后, 得到产物, 从而制备标题化合物。

[0782] 实施例 37A. 化合物 37 的制备

[0783]



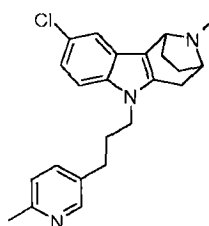
[0784] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-氯苯基肼与 5-(3-溴丙基)-2-三氟甲基吡啶反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吡啶环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0785] 实施例 37B. 化合物 37 的制备

[0786] 将四丁基氯化铵 (56mg, 0.2026mmol) 溶于 50 % NaOH (20mL) 中, 随后加入 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (100mg, 0.4052mmol)。将该反应混合液在室温搅拌 5 分钟, 并加入 5-(2-溴乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 (108mg, 0.4052mmol), 在 100°C 搅拌 12 小时。将该反应用水淬灭, 并将产物在二氯甲烷中萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并在真空下浓缩。将得到的粗制产物经反相色谱纯化。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -8.50 (s, 1H), 7.90-7.80 (d, 1H), 7.70-7.60 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 4.20-4.10 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 2.60-2.50 (t, 2H), 2.40-2.10 (m, 6H)。

[0787] 实施例 38A. 化合物 38 的制备

[0788]



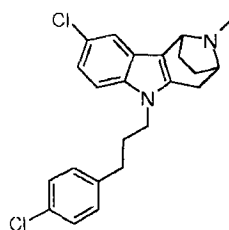
[0789] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-氯苯基肼与 5-(3-溴丙基)-2-甲基吡啶反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吡啶环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0790] 实施例 38B. 化合物 38 的制备

[0791] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (100mg, 0.4mmol)、5-(3-溴丙基)-2-甲基吡啶 (95mg, 0.4mmol) 加入四-正丁基氯化铵 (5mg, 0.2mmol) 在 50 % NaOH 水溶液 (2mL) 中的剧烈搅拌着的混合液中, 并将得到的混合液加热至 60°C 达 6 小时。完成后 (通过 LCMS 监测反应), 加入水, 并用二氯甲烷萃取; 分离合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将粗品经反相色谱纯化 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05 % TFA, B = 在乙腈中的 0.05 % TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10 % B 至 80 % B, 进样体积 5mL), 得到产物, 为 TFA 盐 (15mg, 收率 9.7 %)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -10.2 和 10.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.4-7.8 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.6-3.3 (m, 1H), 3.2-3.0 (t, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 1H)。

[0792] 实施例 39A. 化合物的制备 39

[0793]



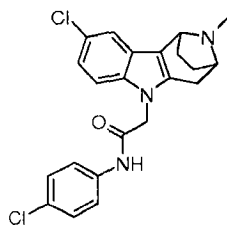
[0794] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-氯苯基肼与 1-(3-溴丙基)-4-氯苯反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0795] 实施例 39B. 化合物 39 的制备

[0796] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.05g, 0.2mmol) 加入四正丁基氯化铵 (0.002g, 0.01mmol) 在 50% NaOH 水溶液 (1mL) 中的溶液中, 搅拌 30 分钟。加入 1-(3-溴丙基)-4-氯苯 (0.047g, 0.2mmol), 并将该反应混合液在 60℃ 加热 15 小时。通过 LCMS、TLC 监测反应进程。反应完成后, 将该反应混合液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压浓缩。将粗制产物首先经柱色谱 (SiO₂-100-200 目) 纯化, 随后经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (50mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO)-10.1 和 9.9 (bs, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.5-4.2 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.2-1.8 (m, 4H)。

[0797] 实施例 40. 化合物 40 的制备

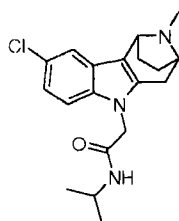
[0798]



[0799] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与 4-氯苯胺形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0800] 实施例 41. 化合物 41 的制备

[0801]

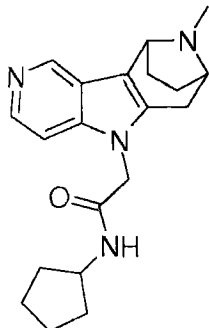


[0802] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-氯苯基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反

应（通用方法 2），随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应（通用方法 3），且然后进行酯水解（通用方法 4），并在标准条件下与异丙基胺形成酰胺键（通用方法 6），来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化，并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0803] 实施例 42. 化合物 42 的制备

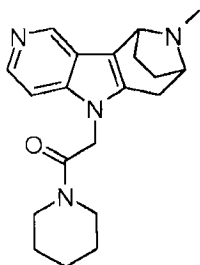
[0804]



[0805] 依据通用方法 2、3、4 和 6，通过将 4-吡啶基肼与溴乙酸乙酯（或氯乙酸乙酯）反应（通用方法 2），随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应（通用方法 3），且然后进行酯水解（通用方法 4），并在标准条件下与吡咯烷形成酰胺键（通用方法 6），来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化，并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0806] 实施例 43. 化合物 43 的制备

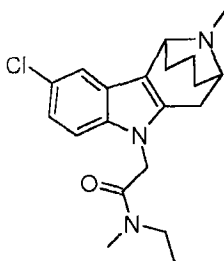
[0807]



[0808] 依据通用方法 2、3、4 和 6，通过将 4-吡啶基肼与溴乙酸乙酯（或氯乙酸乙酯）反应（通用方法 2），随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应（通用方法 3），且然后进行酯水解（通用方法 4），并在标准条件下与哌啶形成酰胺键（通用方法 6），来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化，并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0809] 实施例 44. 化合物 44 的制备

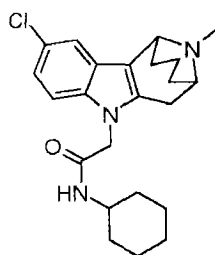
[0810]



[0811] 依据通用方法 2、3、4 和 6，通过将 4-吡啶基肼与溴乙酸乙酯（或氯乙酸乙酯）反应（通用方法 2），随后与假石榴碱进行费歇尔吲哚环化反应（通用方法 3），然后进行酯水解（通用方法 4），并在标准条件下与乙基甲基胺形成酰胺键（通用方法 6），来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化，并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0812] 实施例 45. 化合物 45 的制备

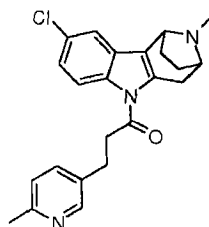
[0813]



[0814] 依据通用方法 2、3、4 和 6, 通过将 4-吡啶基肼与溴乙酸乙酯 (或氯乙酸乙酯) 反应 (通用方法 2), 随后与假石榴碱进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 且然后进行酯水解 (通用方法 4), 并在标准条件下与环己基胺形成酰胺键 (通用方法 6), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0815] 实施例 46. 化合物 46 的制备

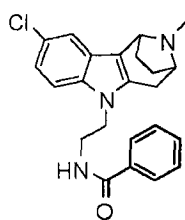
[0816]



[0817] 依据通用方法 3 和 9 制备标题化合物, 其通过将 4-氯苯基肼与托品酮在典型的费歇尔吲哚反应条件下反应 (通用方法 3), 得到未被取代的吡啶。将所述吡啶与 3-(6-甲基吡啶-3-基) 丙酸的酰氯反应 (通用方法 9), 得到粗制产物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0818] 实施例 47. 化合物 47 的制备

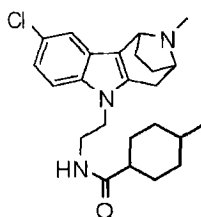
[0819]



[0820] 依据通用方法 2、3、10 和 11, 通过将 4-氯苯基肼与溴 (碘或氯) 乙腈反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 然后还原腈 (通用方法 10), 并在标准条件下与苯甲酸形成酰胺键 (通用方法 11), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0821] 实施例 48. 化合物 48 的制备

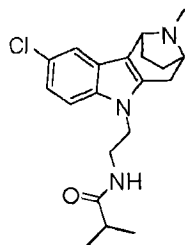
[0822]



[0823] 依据通用方法 2、3、10 和 11, 通过将 4-氯苯基肼与溴(碘或氯)乙腈反应(通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3), 然后还原腈(通用方法 10), 并在标准条件下与 4-甲基环己烷甲酸形成酰胺键(通用方法 11), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0824] 实施例 49. 化合物 49 的制备

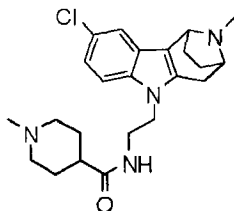
[0825]



[0826] 依据通用方法 2、3、10 和 11, 通过将 4-氯苯基肼与溴(碘或氯)乙腈反应(通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3), 然后还原腈(通用方法 10), 并在标准条件下与异丁酸形成酰胺键(通用方法 11), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0827] 实施例 50. 化合物 50 的制备

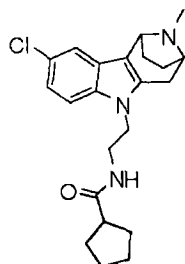
[0828]



[0829] 依据通用方法 2、3、10 和 11, 通过将 4-氯苯基肼与溴(碘或氯)乙腈反应(通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3), 然后还原腈(通用方法 10), 并在标准条件下与 1-甲基哌啶-4-甲酸形成酰胺键(通用方法 11), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0830] 实施例 51. 化合物 51 的制备

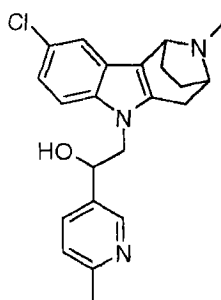
[0831]



[0832] 依据通用方法 2、3、10 和 11, 通过将 4-氯苯基肼与溴(碘或氯)乙腈反应(通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应(通用方法 3), 然后还原腈(通用方法 10), 并在标准条件下与环戊烷甲酸形成酰胺键(通用方法 11), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0833] 实施例 52A. 化合物 52 的制备

[0834]



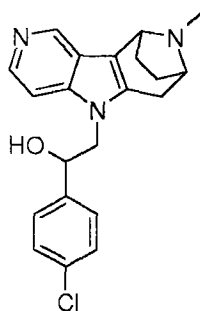
[0835] 依据通用方法 3 和 7 制备标题化合物, 通过将 4-氯苯基肼与托品酮在标准费歇尔吲哚反应条件下反应 (通用方法 3), 得到未被取代的咔啉。将所述咔啉与 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶反应 (通用方法 7), 得到粗制产物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0836] 实施例 52B. 化合物 52 的制备

[0837] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (246mg, 1mmol) 溶于 DMF (2mL) 中, 并在室温将其分批加入至氢化钠 (50%, 100mg, 2.2mmol) 的溶液中, 并搅拌 10 分钟。滴加 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (270mg, 2mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液达 10 分钟, 并在室温搅拌过夜。通过 LCMS 监测该反应。用甲醇淬灭该反应混合液, 并浓缩至干燥。将水加入残余物中, 并在乙酸乙酯 (3x50mL) 中萃取, 经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压蒸发。将粗制产物经反相色谱纯化, 得到纯品产物为 TFA 盐 (122mg, 24.64%)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -9.95 (bm, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 8.0-7.78 (m, 1H), 7.70-7.40 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.05.85 (m, 1H), 5.10-5-4.96 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H)。

[0838] 实施例 53. 化合物 53 的制备

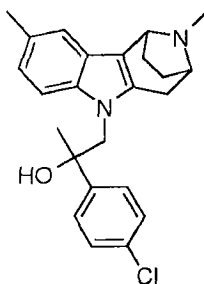
[0839]



[0840] 依据通用方法 3 和 7 制备标题化合物, 其通过将 4-吡啶基肼与托品酮在典型的费歇尔吲哚反应条件下反应 (通用方法 3), 得到未被取代的咔啉。将所述咔啉与 4-氯氧化苯乙烯反应 (通用方法 7), 得到粗制产物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0841] 实施例 54A. 化合物 54 的制备

[0842]



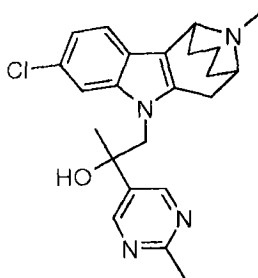
[0843] 依据通用方法 3 和 7 制备标题化合物,其通过将 对 - 甲苯基胍与托品酮在典型的费歇尔吲哚反应条件下反应 (通用方法 3),得到未被取代的吡啶。将所述吡啶与 2-(4-氯苯基)-2-甲基环氧乙烷反应 (通用方法 7),得到粗制产物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。草酸盐的 ^1H NMR (CD_3OD) 7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 3H)。(M+1) 395。

[0844] 实施例 54B. 化合物 54 的制备

[0845] 将氢化钠 (38mg, 1.6mmol, 1.45 当量) 加入 3-氯-11-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-7,11-亚氨基环辛四烯并 [b] 吲哚 (290mg, 1.11mmol, 1.0 当量) 在 DMF (6mL) 中的溶液中,并搅拌着加热至 120°C 达 1 小时。将该反应混合液冷却至 0°C ,并历经 5 分钟滴加 2-甲基-5-(2-甲基环氧乙烷-2-基) 嘧啶 (400mg, 2.66mmol, 2.4 当量)。将温度升至 120°C ,并搅拌 2 小时。将该反应混合液冷却至室温,并在乙酸乙酯 (60mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离有机层,并用乙酸乙酯 (1x20mL) 萃取水层。将合并的有机层用水洗涤,随后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩,得到粗制产物。将产物经快速硅胶柱色谱 (230-400 目,用 1% 三乙胺 / 己烷使其去活化) 使用 5 至 15% 的甲醇 / 乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到游离碱。将纯的化合物转化为其草酸盐。通过将游离碱溶于 THF (10mL) 中,并用 1 当量的草酸二水合物处理来制备所述分析样品。

[0846] 实施例 55. 化合物 55 的制备

[0847]



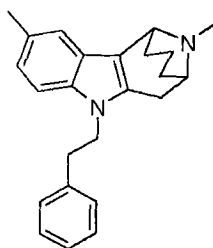
[0848] 依据通用方法 3 和 7 制备标题化合物,其通过在典型的费歇尔吲哚反应条件下将对 - 甲苯基胍与假石榴碱反应 (通用方法 3),得到未被取代的吡啶。将所述吡啶与 2-甲基-5-(2-甲基环氧乙烷-2-基) 嘧啶反应 (通用方法 7),得到粗制产物。将该化合物经正相或反相色谱纯化,并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0849] 将氢化钠 (38mg, 1.6mmol, 1.45 当量) 加入 3-氯-11-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-7,11-亚氨基环辛四烯并 [b] 吲哚 (290mg, 1.11mmol, 1.0 当量) 在 DMF (6mL) 中的溶液中,并将得到的混合液在 120°C 搅拌达 1 小时。将该反应混合液冷却至 0°C ,并在 5 分钟内滴加 2-甲基-5-(2-甲基环氧乙烷-2-基) 嘧啶 (400mg, 2.66mmol, 2.4 当量)。将温度升至

120℃, 将并该反应混合液再搅拌 2 小时。将该反应混合液冷却至室温, 并乙酸乙酯 (60mL) 和水 (15mL) 在之间分配。分离有机层, 并用乙酸乙酯 (1x20mL) 萃取水层。用水洗涤合并的有机层, 随后用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩, 得到粗制产物, 将其经快速硅胶柱色谱 (230-400 目, 用 1% 三乙胺 / 己烷使其去活化) 使用 5 至 15% 甲醇 / 乙酸乙酯梯度洗脱纯化, 得到游离碱, 将其转化为其草酸盐。通过将游离碱溶于 THF (10mL) 中, 并用 1 当量的草酸二水合物处理制备所述分析样品。

[0850] 实施例 56A. 化合物 56 的制备

[0851]



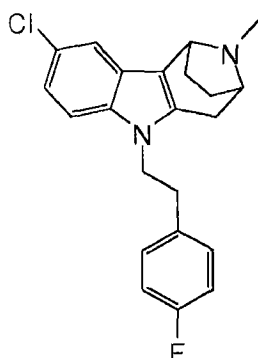
[0852] 依据通用方法 2 和 3 制备标题化合物, 其通过将 对 - 甲苯基胍盐酸盐 (10g, 63mmol) 与 苄乙基溴 (11.6g, 63mmol) 和三乙胺 (19.4g, 189mmol) 反应 (通用方法 2), 随后与假石榴碱 (338mg, 2.2mmol) 在乙醇 (100mL) 中进行费歇尔吡啶环化反应 (通用方法 3), 经硅胶 (230-400 目) 色谱使用 甲醇 - 二氯甲烷梯度洗脱纯化, 随后经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后, 得到产物。

[0853] 实施例 56B. 化合物 56 的制备

[0854] 在 120℃ 将 1- 苄乙基 -1- 对 - 甲苯基胍 (500mg, 2.21mmol) 和假石榴碱 (238mg, 2.21mmol) 在乙醇 HCl (10mL) 中搅拌 16 小时 (反应进程通过 LCMS 监测)。该反应完成后, 将该反应混合液浓缩至干燥, 并用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化, 在乙酸乙酯中萃取, 经 Na_2SO_4 干燥有机层, 并浓缩。将粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (5mg)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.0 (bs, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.15-7.10 (d, 2H), 6.90-6.80 (t, 3H), 4.80 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 1H)。MS m/z 实测值 345。HPLC (方法 3) RT 6.85 分钟。

[0855] 实施例 57A. 化合物 57 的制备

[0856]



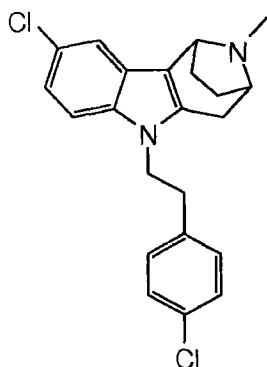
[0857] 依据通用方法 2 和 3 制备标题化合物,其通过将 4-氯苯基胍盐酸盐 (500mg, 3.1mmol) 与 4-氟苯乙基溴 (639mg, 3.1mmol) 和三乙胺 (1.3mL, 9.4mmol) 反应 (通用方法 2),随后与托品酮 (105mg, 0.7mmol) 在乙醇 (10ml) 中进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 2),经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化,随后经中性氧化铝色谱用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化后,得到 10mg 产物。

[0858] 实施例 57B. 化合物 57 的制备

[0859] 将 1-(4-氟苯乙基)-1-(4-氯苯基)胍 (200mg, 0.75mmol) 和 8-甲基-8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-3-酮盐酸盐 (105mg, 0.75mmol) 溶于乙醇 HCl (10mL) 中,并在室温搅拌 15 分钟,随后在真空下除去溶剂。将该反应混合液溶于乙醇 (10mL) 中,并在 120℃ 加热 2 小时。该反应完成后 (反应进程通过 LCMS 监测),将该反应混合液浓缩至干燥,并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液碱化,在乙酸乙酯中萃取,分离有机层,经 Na₂SO₄ 干燥,并浓缩。将粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 0.5mL) 纯化,得到产物,为 TFA 盐 (10mg, 收率 3.5%)。¹H NMR (HCl 盐, DMSO) δ 7.55-7.50 (d, 1H), 7.45-7.40 (d, 1H), 7.25-7.20 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 5.2-4.8 (mm, 1H), 4.40-4.0 (m, 3H), 3.3-3.25 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 1H)。MS m/z 实测值 369。HPLC (方法 3) RT 6.77 分钟。

[0860] 实施例 58A. 化合物 58 的制备

[0861]



[0862] 依据通用方法 2 和 3 制备标题化合物,其通过将 4-氯苯基胍盐酸盐 (500mg, 3.1mmol) 与 4-氯苯乙基溴 (691mg, 3.1mmol) 和三乙胺 (1.3ml, 9.4mmol) 反应 (通用方法 2),随后与托品酮 (198mg, 1.4mmol) 在乙醇 (20ml) 中进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3),经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的

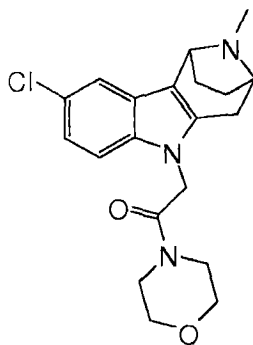
0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后, 得到产物。

[0863] 实施例 58B. 化合物 58 的制备

[0864] 在室温将 1-(4-氯苯乙基)-1-(4-氯苯基) 肼 (400mg, 1.42mmol) 和 8-甲基-8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-3-酮盐酸盐 (198mg, 1.42mmol) 在乙醇 HCl (20mL) 中搅拌 15 分钟。在真空下除去溶剂, 并将该反应混合液溶于乙醇 (20mL) 中, 并在 120℃ 加热 3 小时 (反应进程通过 LCMS 监测)。将该反应混合液浓缩至干燥, 并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液碱化, 在乙酸乙酯中萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥有机层, 并浓缩。将粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (47mg, 收率 = 8.5%)。¹H NMR (CDCl₃-D₂O) δ 7.45 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 2H), 7.05-7.00 (d, 2H), 6.80-6.60 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.30-4.20 (bs, 2H), 4.10 (bs, 1H), 3.1-3.0 (bs, 3H), 2.7-2.4 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 1H)。MS m/z 实测值 385。HPLC (方法 3) RT 6.98 分钟。

[0865] 实施例 59A. 化合物 59 的制备

[0866]



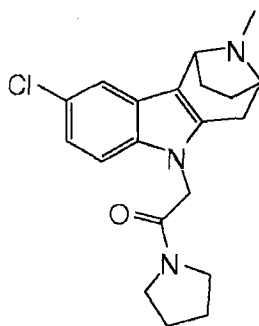
[0867] 制备化合物 59。将由依据通用方法 2 和 3 得到的化合物 36 (200mg) 和吗啉 (2mL) 的混合液在 120℃ 加热 15 小时 (依据通用方法 12), 经中性氧化铝色谱用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化后, 得到 2-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶-5-基)-1-吗啉代乙酮。通过乙醇-HCl 处理将游离碱转化为其 HCl 盐。

[0868] 实施例 59B. 化合物 59 的制备

[0869] 将 2-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶-5-基) 乙酸酯 (400mg, 1.0mmol) 加入中吗啉 (4.0mL, 45.0mmol), 并在 120℃ 加热 15 小时。该反应完成后 (通过 LCMS 监测反应完成), 将该反应混合液浓缩至干燥。将粗制产物纯化经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (9mg, 收率 1.62%)。¹H NMR (HCl 盐, DMSO) δ 7.80-7.70 (d, 1H), 7.60-7.40 (dd, 1H), 7.20-7.15 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.7-3.5 (m, 8H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H)。MS m/z 实测值 374。HPLC (方法 3) RT 10.18 分钟。

[0870] 实施例 60A. 化合物 60 的制备

[0871]



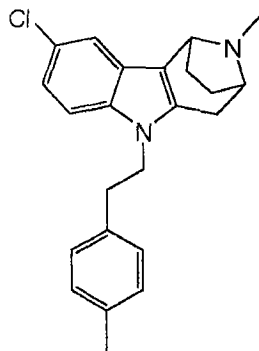
[0872] 制备化合物 60。将依据通用方法 2 和 3 得到的化合物 36 (100mg) 和吡咯烷 (1ml) 的混合液在 120℃ 加热 12 小时 (依据通用方法 12), 经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后, 得到产物, 为 TFA 盐。

[0873] 实施例 60B. 化合物 60 的制备

[0874] 将 2-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶-5-基)乙酸酯 (100mg, 0.3mmol) 加入吡咯烷 (4.0mL, 4.7mmol) 中, 并将该反应混合液在 120℃ 加热 12 小时。该反应完成后 (反应进程通过 LCMS 监测), 将该反应混合液浓缩至干燥。将粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (10mg, 收率 9.3%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 13.3 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.3 (bs, 1H), 3.7-3.6 (t, 2H), 3.5-3.4 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H), 2.3-2.0 (m, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.4-1.2 (m, 4H)。MS m/z 实测值 358。HPLC (方法 3) RT 5.50 分钟。

[0875] 实施例 61A. 化合物 61 的制备

[0876]



[0877] 依据通用方法 2 和 3 来制备标题化合物, 其通过将 0.5g 的 4-氯苯基胍盐酸盐、0.42mL 4-甲基苯乙基溴和 1.16mL 三乙胺 (通用方法 2) 和托品酮 (0.23g) 在 10mL 乙醇-HCl (通用方法 3) 中在 120℃ 反应 18 小时, 经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 随后经硅胶色谱用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化后, 得到产物。通过乙醇-HCl 处理将游离碱转化为其 HCl 盐。

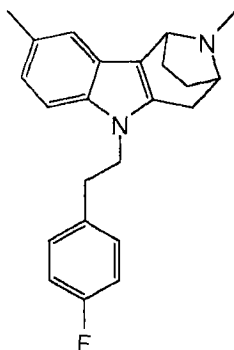
[0878] 实施例 61B. 化合物 61 的制备

[0879] 将 1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1-对氯苯基胍 (450mg, 1.7mmol) 和 8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-酮盐酸盐 (230mg, 1.7mmol) 溶于乙醇 HCl (10mL) 中, 并

在室温搅拌 15 分钟。在真空下除去溶剂。将该反应混合液溶于乙醇 (10mL) 中,并在 120℃ 加热 16 小时。该反应完成后 (通过 LCMS 监测),将该反应混合液浓缩至干燥,并用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化,并在乙酸乙酯中萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层,并浓缩。将粗制产物经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化,得到产物,为 TFA 盐 (7mg, 1.0%)。 ^1H NMR (HCl 盐, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.35-7.15 (m, 1H), 7.15-6.90 (t, 2H), 6.90-6.60 (t, 2H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 2H)。MS m/z 实测值 365。HPLC (方法 3) RT 6.89 分钟。

[0880] 实施例 62A. 化合物 62 的制备

[0881]



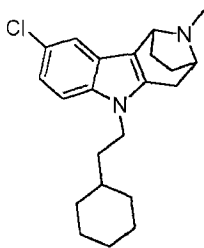
[0882] 依据通用方法 2 和 3 制备标题化合物,其通过将 对-甲苯基胍盐酸盐 (0.5g)、4-氟苯乙基溴 (0.7g) 和三乙胺 (0.44mL) (通用方法 2) 和 托品酮 (0.44g, 55.7mmol) 在乙醇-HCl (10mL) 中反应 (通用方法 3),经中性氧化铝色谱用二氯甲烷-己烷梯度洗脱,随后经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后,得到产物,为 TFA 盐。

[0883] 实施例 62B. 化合物 62 的制备

[0884] 将 1-(4-氟苯乙基)-1-对-甲苯基胍 (4.0g, 16.3mmol) 和 8-甲基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-酮 (2.2g, 16.3mmol) 溶于乙醇 HCl (40mL) 中,并在室温搅拌 15 分钟,随后在真空下除去溶剂。将该反应混合液溶于乙醇 (40mL) 中,并在 90℃ 加热 3 小时。该反应完成后 (通过 LCMS 监测反应进程),将该反应混合液浓缩至干燥,并用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化,在乙酸乙酯中萃取,分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将粗制产物反相色谱纯化,得到纯的化合物 (310mg)。将 1-(4-氟苯乙基)-1-对-甲苯基胍 (0.7g) 和 8-甲基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-酮 (0.438g) 混合于乙醇-HCl (10mL) 中,并在 90℃ 加热 4 小时,减压除去溶剂,并将残余物用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,并蒸发,得到粗制产物,将其经中性氧化铝使用己烷\乙酸乙酯梯度洗脱,随后经反相色谱纯化,得到产物,为 TFA 盐 (50mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -7.60-7.45 (d, 1H), 7.45-7.40 (d, 1H), 7.20-6.80 (m, 5H), 4.40-4.00 (m, 3H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.80-2.70 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.60-1.30 (m, 2H)。

[0885] 实施例 63. 化合物 63 的制备

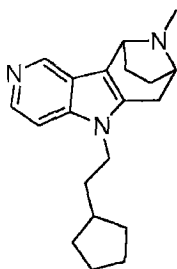
[0886]



[0887] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-氯苯基肼与 (2-溴乙基) 环己烷反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0888] 实施例 64. 化合物 64 的制备

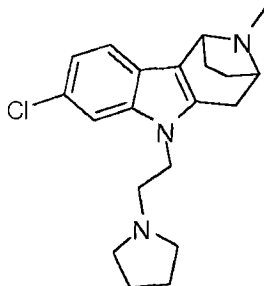
[0889]



[0890] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-吡啶基肼与 (2-溴乙基) 环戊烷反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0891] 实施例 65. 化合物 65 的制备

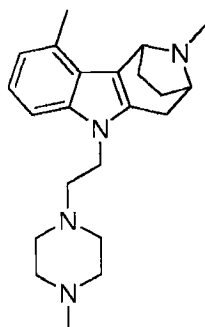
[0892]



[0893] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 3-氯苯基肼与 1-(2-溴乙基) 吡咯烷反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0894] 实施例 66. 化合物 66 的制备

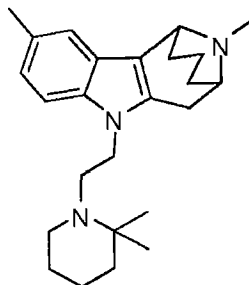
[0895]



[0896] 依据通用方法 2 和 3, 通过将间-甲苯基肼与 1-(2-溴乙基)-4-甲基哌嗪反应 (通用方法 2), 随后与托品酮进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0897] 实施例 67. 化合物 67 的制备

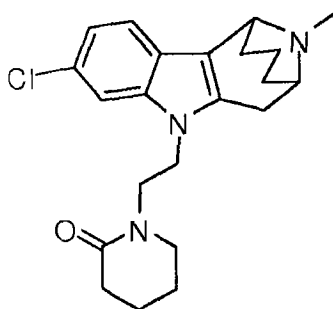
[0898]



[0899] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 4-甲苯基肼与 1-(2-溴乙基)-2,2-二甲基哌啶反应 (通用方法 2), 随后与假石榴碱进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0900] 实施例 68. 化合物 68 的制备

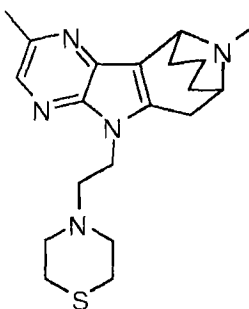
[0901]



[0902] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 3-氯苯基肼与 1-(2-溴乙基)哌啶-2-酮反应 (通用方法 2), 随后与假石榴碱进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0903] 实施例 69. 化合物 69 的制备

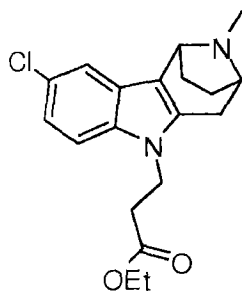
[0904]



[0905] 依据通用方法 2 和 3, 通过将 2-肼基-5-甲基嘧啶与 4-(2-溴乙基)硫吗啉反应 (通用方法 2), 随后与假石榴碱进行费歇尔吲哚环化反应 (通用方法 3), 来制备标题化合物。将该化合物经正相或反相色谱纯化, 并通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 鉴定。

[0906] 实施例 70. 化合物 70 的制备

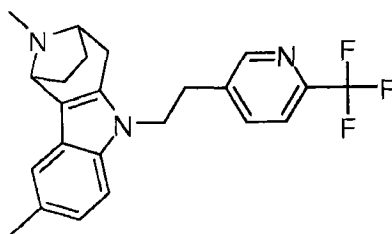
[0907]



[0908] 依据本文详述的通用方法制备化合物 70。将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.5g, 2.03mmol) 溶于 DMSO (7mL) 中; 将 CuI (0.038g, 0.020mmol)、L-脯氨酸 (0.046g, 0.041mmol) 和 K_3PO_4 (0.865g, 4.06mmol) 加入该反应混合液中, 并在室温搅拌 10 分钟。滴加 3-溴丙酸酯 (0.31mL, 2.44mmol), 并将该反应混合液加热至 90℃ 达 12 小时。完成后 (通过 TLC 和 LCMS 监测反应进程), 将 10mL 盐水加入该反应混合液中, 随后用二异丙基醚萃取 (10mLx3)。经硫酸钠干燥合并的醚层, 并减压浓缩, 得到粗制的粘稠产物, 将其经柱色谱使用 10 : 90 (甲醇 / 二氯甲烷) 洗脱进一步纯化, 得到 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基) 丙酸乙酯 (0.4g)。将产物 (0.01g 0.03mmol) 再溶于 THF (3mL) 中, 加入草酸 (3.7mg, 0.03mmol), 并将得到的混合液在室温搅拌 10 分钟, 然后减压浓缩, 得到产物, 为草酸盐 (12mg)。该化合物的 NMR 数据如下: 1H NMR (DMSO) -7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 5.15-4.90 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 3H), 3.5-3.4 (d, 1H), 3.1-3.0 (d, 1H), 4.0 (q, 2H), 2.9 (bs, 3H), 2.7-2.6 (bs, 2H), 2.4 (bs, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.1 (t, 3H)。

[0909] 实施例 71. 化合物 71 的制备

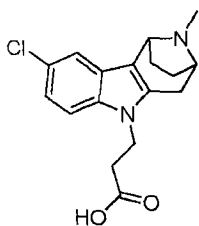
[0910]



[0911] 依据本文详述的通用方法制备化合物 71。将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.2g, 0.81mmol) 和粉末状的 KOH (0.45g) 混合于 2.5mL N-甲基-2-吡咯烷酮中, 并在 25℃ 搅拌 10 分钟。将 2-(三氟甲基)-5-乙炔基吡啶 (0.278g, 1.61mmol) 缓慢加入至该反应混合液中, 并在 25℃ 搅拌 4 小时。将该反应混合液用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取; 经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发, 得到粗制产物。经反相色谱纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (10mg)。该化合物的 NMR 数据如下: 1H NMR (CD_3OD) -8.10-8.0 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.10-7.0 (d, 1H), 5.0-4.95 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.9 和 2.7 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.5 和 2.1 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 1H)。

[0912] 实施例 72. 化合物 72 的制备。

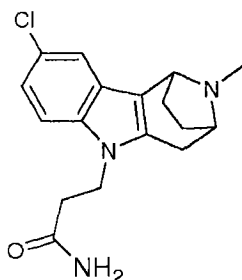
[0913]



[0914] 依据本文详述的通用方法制备化合物 72。将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸乙酯 (0.225g, 0.650mmol) 溶于甲醇 (20mL) 中, 并将 KOH (0.110g, 1.95mmol) 在水 (1mL) 中的溶液加入至该反应混合液中, 并加热至回流达 30 分钟。通过 TLC 和 LCMS 监测该反应, 反应完成后, 将该反应混合液减压浓缩。将水 (10mL) 加入浓缩物中, 将 pH 调至 2, 并用乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取该反应混合液, 经硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到产物 (16mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -11.46 和 10.6 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.48 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 3H), 3.4-3.3 (dd, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.6-2.4 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 1H)。

[0915] 实施例 73. 化合物 73 的制备

[0916]



[0917] 依据本文详述的通用方法制备化合物 73。将 3-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙酸 (0.150g, 0.472mmol) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 并冷却至 0°C。滴加草酰氯 (0.061mL, 0.708mmol), 随后加入催化量 (1 滴) 的 N, N-二甲基甲酰胺, 并将该反应混合液在室温搅拌 1 小时。减压蒸馏掉过量的草酰氯, 将残余物溶于甲苯中, 并将得到的溶液用氨气净化直至 pH 呈碱性。将该反应混合液在室温搅拌 30 分钟。反应完成后, 将反应混合液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取 (2x10mL)。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化后, 得到产物, 为 TFA 盐 (8.1mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -10.1 和 10.0 (s, 1H), 7.8- (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.6. (d, 1H, NH), 7.2. (d, 1H), 6.9. (d, 1H, NH), 5.15-5.1 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 3H), 3.5-3.3 (dd, 1H), 3.1-3.0 (t, 2H), 2.9 和 2.7 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H)。

[0918] 实施例 74. 某些中间体化合物的制备

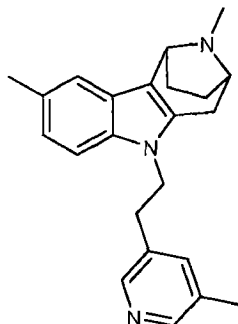
[0919] 以下化合物依据本文详述通用方法 (例如通用方法 3) 制备:

[0920]



[0921] 实施例 75. 化合物 90 的制备

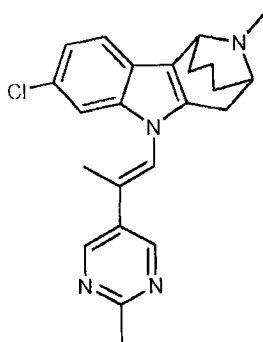
[0922]



[0923] 将四丁基氯化铵 (0.012g, 0.044mmol) 加入 50% NaOH 水溶液 (5mL) 中, 并在室温搅拌 15 分钟。将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.2g, 0.088mmol) 加入其中, 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。随后加入 3-甲基-5-乙炔基吡啶 (0.115g, 0.097mmol)。将该反应混合液在 100℃ 加热 8 小时。将该反应混合液在室温冷却, 用乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗制产物。将粗品经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到 N-烷基化的产物 (5mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(DMSO) 1.65-1.8, 2H(m); 2.0-2.15, 2H(m); 2.25-2.4, 6H(s); 2.45-2.5, 2H(m); 2.6-2.65, 1H(m); 2.85-3.0, 3H(s); 3.05-3.2, 2H(m); 3.4-3.55, 1H(m); 4.2-4.4, 2H(m); 6.85-7.0, 1H(m); 7.25-7.45, 2H(m); 7.95, 1H(s); 8.4, 1H(m); 8.6, 1H(s); 10.4-10.85, 1H(m)。

[0924] 实施例 76. 化合物 117 的制备

[0925]

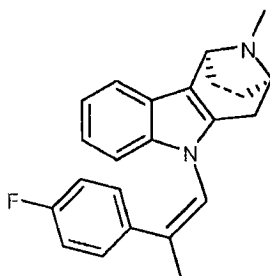


[0926] 将 2-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-[(3-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10,11-七氢-7,11-亚氨基环辛四烯并[b]吲哚-5-基)]丙-2-醇 (1g, 2.43mmol) 与 25% 硫酸 (7mL) 回流 2 小时。用冰-水浴将该反应混合液冷却至 5℃。将 KOH (15% 水溶液) 滴加至该反应混合液中直至 pH 达到 9-10。用乙酸乙酯萃取该反应混合液 (3x10mL)。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 随后用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在真空下蒸发。经硅胶柱色谱 (100-200 目) 使用甲醇-乙酸乙酯 (0-10%) 梯度洗脱来纯化粗制产物, 得到异构体的混合物, 将其经制

备型 HPLC 分离。

[0927] 实施例 77. 化合物 121 的制备

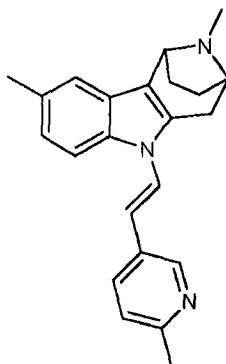
[0928]



[0929] 将 (-)-2-(4-氟苯基)-1-(11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)丙-2-醇 (60mg, 0.16mmol) 溶于在水 (10mL) 中的 25% H_2SO_4 中, 并在 90℃ 搅拌 2 小时。经 TLC 和 LCMS 监测该反应。将该反应混合液冷却, 并用 KOH 水溶液碱化, 并用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压蒸发。使用反相色谱纯化粗制产物, 得到标题化合物, 为 TFA 盐 (6mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -7.75-7.60 (m, 1H), 7.60-7.50 (d, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.05-6.95 (d, 1H), 5.25-5.20 (d, 1H), 5.15-5.00 (t, 1H), 4.40-4.30 (t, 1H), 3.60-3.50 (t, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.90 (d, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)。

[0930] 实施例 78. 化合物 119 的制备

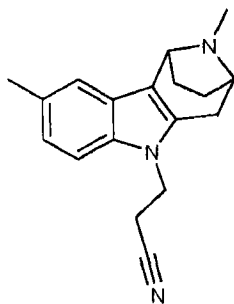
[0931]



[0932] 将 2-(4-甲基吡啶基)-1-(2,11-二甲基-6,7,8,9,10-五氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)乙醇 (1g, 2.77mmol) 与 25% 硫酸 (7mL) 回流 2 小时。用冰-水浴将该反应混合液冷却至 5℃。将 KOH (15% 水溶液) 滴加至该反应混合液中直至 pH 达到 9-10。用乙酸乙酯萃取该反应混合液 (3x10mL)。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 随后用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在真空下蒸发。经硅胶柱色谱 (100-200 目) 使用甲醇-乙酸乙酯 (0-10%) 梯度洗脱纯化粗制产物。

[0933] 实施例 79. 化合物 103 的制备

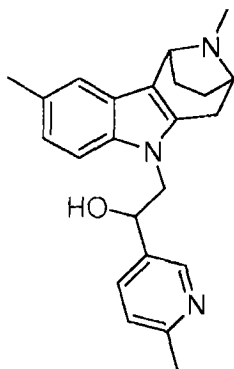
[0934]



[0935] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.450g, 2.25mmol) 在苯 (4mL) 和甲苯 (8mL) 中搅拌。将丙烯腈 (0.150mL, 2.25mmol) 加入至该反应混合液中, 并在 0℃ 搅拌 10 分钟, 随后加入三通 B (40% 在 MeOH 中, 1 滴), 并在室温搅拌 4 小时。通过 TLC 监测该反应 (流动相 10% 甲醇-二氯甲烷)。将该反应用水淬灭, 在乙酸乙酯萃取; 用水洗涤有机层, 将其经硫酸钠干燥, 并浓缩。经硅胶柱色谱 (100-200) 使用 0-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱纯化残余物。草酸盐的 ^1H NMR (CDCl_3) -7.65 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。 (M+1) 280。

[0936] 实施例 80. 化合物 91 的制备

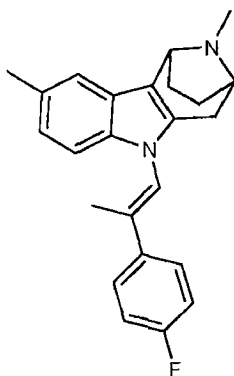
[0937]



[0938] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (225mg, 1mmol) 溶于 DMF (2mL) 中, 并在室温分批加入氢化钠 (50%) (100mg, 2.2mmol) 的溶液中, 并在室温搅拌 10 分钟。滴加 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (270mg, 2mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液达 10 分钟, 并在室温搅拌过夜。反应进程通过 LCMS 监测。完成后将该反应混合液用甲醇淬灭, 并浓缩至干燥。将水加入残余物中, 并在乙酸乙酯 (3x50mL) 中萃取产物。经无水硫酸钠干燥有机层, 并减压蒸发。将粗制产物经反相色谱纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (85mg, 17.89%)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -10.12-9.90 (bm, 1H) 8.70-8.35 (m, 1H), 8.20-7.90 (m, 1H), 7.70-7.20 (m, 3H), 7.0-6.90 (m, 1H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.15-5.4.96 (m, 1H), 4.38-4.10 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.16-2.0 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H)。

[0939] 实施例 81. 化合物 124 的制备

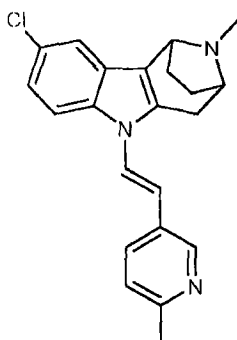
[0940]



[0941] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (50mg, 0.22mmol)、 β -溴-4-氟- α -甲基苯乙烯 (57mg, 0.26mmol)、L-脯氨酸 (6mg, 0.05mmol)、碘化亚铜 (4.2mg, 0.022mmol)、磷酸三钾 (93mg, 0.44mmol) 和 DMF 混合,并在氮气气氛下在 85℃ 搅拌过夜。蒸发 DMF,并将残余物在水中搅拌,过滤,并在真空下干燥,得到粗制产物。将其经反相 HPLC 纯化,得到标题化合物,为 TFA 盐。TFA 盐的 ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.62 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)。 (M+1) 361。

[0942] 实施例 82. 化合物 115 的制备

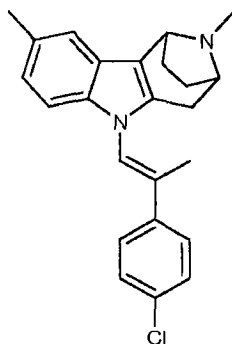
[0943]



[0944] 将 2-[(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)]-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇 (1g, 2.62mmol) 与 25% 硫酸 (7mL) 回流 2 小时。用冰-水浴将该反应混合液冷却至 5℃。将 KOH (15% 水溶液) 滴加至该反应混合液直至 pH 达到 9-10。用乙酸乙酯萃取该反应混合液 (3x10mL)。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层,随后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发。经硅胶柱色谱 (100-200 目) 使用甲醇-乙酸乙酯 (0-10%) 梯度洗脱来纯化粗制产物。

[0945] 实施例 83. 化合物 116 的制备

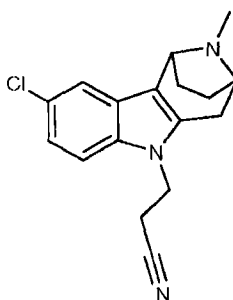
[0946]



[0947] 将 2-[(4-氯苯基)-1-(2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)]丙-2-醇 (1g, 2.53mmol) 与 25% 硫酸 (7mL) 回流 2 小时。用冰-水浴将该反应混合液冷却至 5℃。将 KOH (15% 水溶液) 滴加至该反应混合液直至 pH 达到 9-10。将该反应混合液用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 随后用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在真空下蒸发。经硅胶柱色谱 (100-200 目) 使用甲醇-乙酸乙酯 (0-10%) 梯度洗脱来纯化粗制产物。¹H NMR (CDCl₃) 游离碱 -7.57-7.40 (m, 5H), 7.22-7.1 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 2.84-2.7 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.78-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 4H)。 (M+1) 377。

[0948] 实施例 84. 化合物 107 的制备

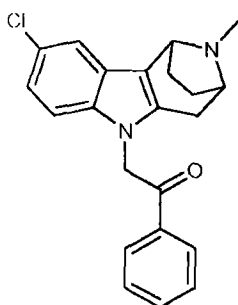
[0949]



[0950] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (1g, 4.2mmol) 在苯 (15mL) 和甲苯 (20mL) 中搅拌。向该溶液中加入丙烯腈 (0.8mL, 4.2mmol), 并在 0℃ 搅拌 10 分钟。滴加三通-B (0.6mL), 并将该反应混合液在室温搅拌 4 小时。通过 TLC 监测该反应 (流动相: 10% 甲醇-二氯甲烷)。将该反应用水淬灭, 在乙酸乙酯中萃取; 用水洗涤合并的有机层, 将其经硫酸钠干燥, 并浓缩。经硅胶柱色谱 (100-200) 使用 0-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱纯化残余物。草酸盐的 ¹H NMR (DMSO) -7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.82 (m, 1H)。 (M+1) 300。

[0951] 实施例 85. 化合物 110 的制备

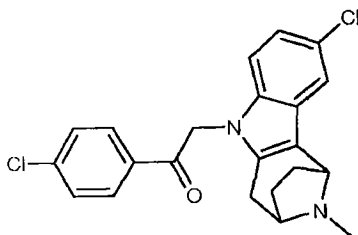
[0952]



[0953] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (246mg, 10mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2mL) 中。将 KOH (560mg, 100mmol) 加入该反应混合液中, 随后加入 2-溴苯乙酮 (199mg, 10mmol)。将反应混合液在室温搅拌过夜并通过对 TLC、LC/MS 监测。将该反应用水淬灭, 并用乙醇萃取, 经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并浓缩, 得到深褐色粗制油状物 (60mg), 将其经柱色谱使用 100-200 目的硅胶用 4% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱纯化。TFA 盐的 ^1H NMR (CDCl_3) -8.0 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。 (M+1) 365。

[0954] 实施例 86. 化合物 111 的制备

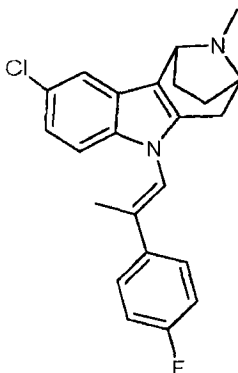
[0955]



[0956] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (246mg, 1mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2mL) 和 KOH (560mg, 10mmol) 中, 随后加入 2-溴-1-(4-氯-苯基)乙酮 (233mg, 1mmol), 将该反应混合液在室温搅拌过夜。将该反应用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取; 干燥合并的有机层, 并浓缩。将粗制产物经硅胶柱色谱 (#100-200) 使用 0-4% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱纯化。将该化合物经反相色谱进一步纯化。TFA 盐的 ^1H NMR (CD_3OD) -8.10 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。 (M+1) 399。

[0957] 实施例 87. 化合物 123 的制备

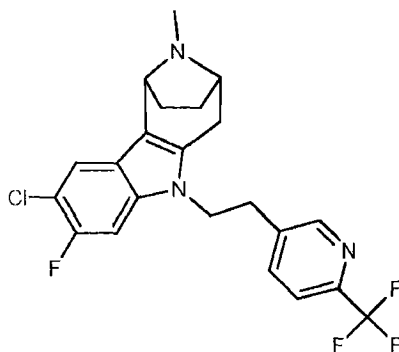
[0958]



[0959] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶 (246mg, 1mmol)、 β -溴-4-氟- α -甲基苯乙烯 (258mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、碘化亚铜 (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (539mg, 2mmol) 及 DMF 混合, 并在 85℃ 在氮气气氛下搅拌过夜。蒸发 DMF, 并将残余物在水中搅拌, 过滤, 并在真空下干燥, 得到粗制产物, 将其经硅胶色谱 (100-200 目) 使用 0-5% 甲醇/二氯甲烷洗脱纯化。草酸盐的 ^1H NMR(DMSO) -7.70 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)。 (M+1) 381。

[0960] 实施例 88. 化合物 77 的制备

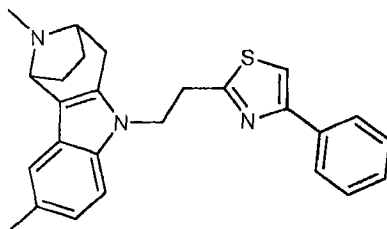
[0961]



[0962] 将 2-氯-3-氟-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶 (60mg, 0.227mmol, 1 当量) 和 2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶 (43mg, 0.249mmol, 1.1 当量) 与 KOH (44.5mg, 0.79mmol, 3.5 当量) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (0.15mL) 中加热至 115℃。15 小时后, 将盐水 (5mL) 加入该反应混合液中, 随后用乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取, 经硫酸钠干燥合并的有机层, 并在真空下蒸发。经中性氧化铝柱使用在乙酸乙酯中的 10、20、50 和 100% 的甲醇洗脱过滤粗制产物。混合包含化合物的各级分 (通过 LCMS 监测), 并经反相色谱纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (20mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(CD₃OD) -8.3 和 8.1 (s, 1H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.9 和 2.5 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.7-1.52 (m, 1H)。

[0963] 实施例 89. 化合物 114 的制备

[0964]

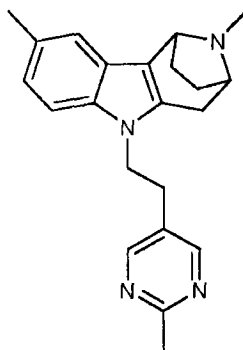


[0965] 将 3-(2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶-5-基)丙烷硫代酰胺 (200mg, 0.63mmol) 加入在乙醇 HCl (6mL) 中的 2-溴苯乙酮 (160mg, 0.00081mol) 中。将该反应混合液在密封管中在 80℃ 加热 20 分钟。使用 1M NaOH 溶液碱化该反应混合液, 并用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。将粗制产物经硅胶柱色谱 (100-200) 使用 0-10% MeOH:二氯甲烷洗脱纯化。HCl 盐的 ^1H NMR(CDCl₃) -7.80 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m,

2H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 2.40 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H)。 (M+1) 414。

[0966] 实施例 90. 化合物 81 的制备

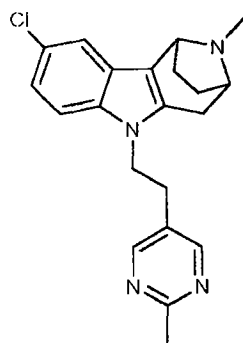
[0967]



[0968] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.15g, 0.66mmol)、2-甲基-5-乙炔基嘧啶 (0.15g, 1.32mmol) 和 KOH (0.37g, 6.63mmol) 的溶液混合于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (1mL) 中, 并在 100℃ 搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应进程。完成后, 将该反应混合液蒸发至干燥, 并将粗制产物经反相色谱纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (10mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO- D_2O) -8.30 和 8.1 (s, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 6.95 和 6.85 (d, 1H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.7-1.5 (bs, 1H)。

[0969] 实施例 91. 化合物 82 的制备

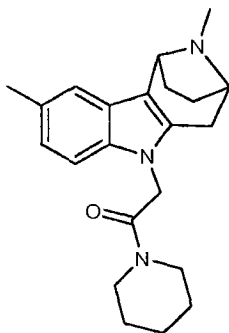
[0970]



[0971] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.15g, 0.61mmol)、2-甲基-5-乙炔基嘧啶 (0.146g, 1.21mmol) 和 KOH (0.342g, 6.09mmol) 的溶液混合于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (1mL) 中, 并在 100℃ 搅拌过夜。反应进程通过 LCMS 监测。完成后, 将该混合液蒸发至干燥, 并将粗制产物纯化经反相色谱, 得到产物, 为 TFA 盐 (90mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -11.5 (d, 1H), 10.3 和 10.0 (d, 1H), 8.40 和 8.3 (s, 2H), 7.7-7.5 (m, 1H), 7.4 和 7.5 (d, 1H), 7.10 和 7.20 (d, 1H), 5.2-5.0 (m, 1H), 4.5-4.2 (m, 3H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.9 和 2.7 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.1-1.8 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 1H)。

[0972] 实施例 92. 化合物 93 的制备

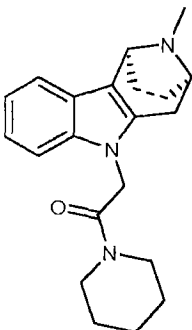
[0973]



[0974] 将氢化钠 (27mg, 1.1mmol) 用己烷洗涤以除去油, 在真空下干燥, 并混悬于 THF 中, 并在 0℃ 滴加 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (0.1g, 0.47mmol) 的 THF 溶液。将该反应混合液搅拌 0.5 小时, 并滴加 2-氯-1-(哌啶-1-基) 乙酮 (0.091g, 0.56mmol) 在 THF 中的溶液。然后将该反应混合液在室温再搅拌 2 小时。反应完成后 (通过 TLC 监测反应进程), 将该反应混合液用冰水淬灭。蒸发 THF, 并用乙酸乙酯萃取水层, 经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压蒸发。将得到的粗制产物经制备型 TLC 纯化, 得到标题化合物 (45mg), 通过用乙醇-HCl 处理将其转化为其相应的 HCl 盐。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -11.3 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.90-5.10 (m, 3H), 4.18-4.30 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.40-1.74 (m, 6H)。

[0975] 实施例 93. 化合物 101 的制备

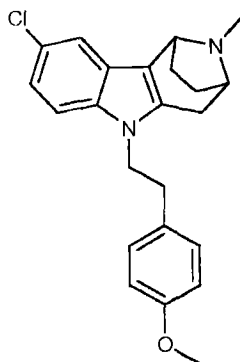
[0976]



[0977] 将氢化钠 (50%) (23mg, 0.98mmol) 溶于 THF (5mL) 中, 并搅拌 10 分钟, 随后加入 (-)-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (70mg, 0.32mmol), 并搅拌 10 分钟。加入 2-氯-1-(哌啶-1-基) 乙酮 (63mg, 0.39mmol), 并在室温搅拌 14 小时。通过 TLC 和 LCMS 监测反应进程。完成后将该反应混合液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压蒸发。将粗制产物经反相色谱纯化, 得到标题化合物, 为 TFA 盐 (6mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -7.60-7.50 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.75-3.60 (t, 2H), 3.60-3.50 (t, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (d, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

[0978] 实施例 94. 化合物 84 的制备

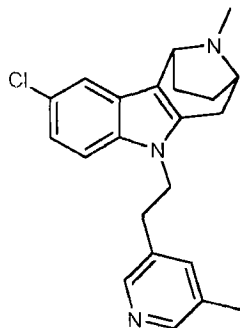
[0979]



[0980] 将四丁基氯化铵 (0.2g, 0.77mmol) 溶于 50% NaOH 中, 将其在室温搅拌 10 分钟, 随后加入 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (4.0mmol), 并在室温搅拌 15 分钟。加入 4-甲氧基苯基乙基溴 (0.68g, 4.0mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌 15 分钟, 并在 70℃ 搅拌 15 小时。将该反应混合液倾入水 (2mL) 中, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。通过柱色谱 (硅胶 100-200) 和反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化得到的粗品, 得到产物, 为 TFA 盐 (50mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -7.60-7.50 (d, 1H), 7.40-7.20 (d, 1H), 7.10-7.0 (t, 1H), 7.0-6.90 (d, 2H), 6.90-6.80 (d, 2H), 5.0-4.90 (t, 2H), 4.60-4.50 (t, 1H), 4.50-4.40 (t, 2H), 3.70-3.60 (s, 3H), 3.20-3.10 (d, 2H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H)。

[0981] 实施例 95. 化合物 89 的制备

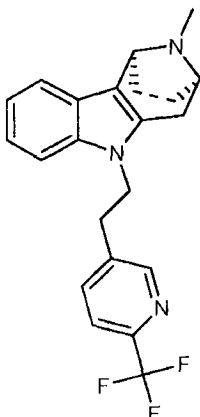
[0982]



[0983] 将四丁基氯化铵 (0.012g, 0.044mmol) 溶于 50% NaOH 水溶液 (5mL) 中, 并在室温搅拌 15 分钟。加入 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (0.044mmol), 并在室温搅拌 10 分钟。加入 3-甲基-5-乙炔基吡啶 (0.088mmol), 并将该反应混合液在 100℃ 加热 8 小时。将该反应混合液冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗制产物。将粗品经反相色谱 (C-18, 500mmx50mm, 流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化, 得到产物, 为 TFA 盐 (5mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) 1.6-1.8, 2H(m); 1.95-2.15, 2H(m); 2.25-2.35, 6H(s); 2.8-2.95, 3H(m); 3.05-3.2, 2H(m); 4.1-4.2, 2H(m); 7.05-7.2, 1H(m); 7.45-7.5, 1H(d); 7.6-7.75, 1H(m); 7.85-7.9, 1H(m); 8.3-8.4, 1H(m); 8.5-8.55, 1H(m); 10.3-10.8, 1H(m)。

[0984] 实施例 96. 化合物 97 的制备

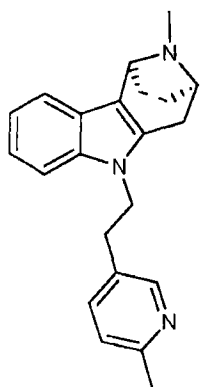
[0985]



[0986] 将四丁基溴化铵 (7mg, 0.02mmol) 加入 (-)-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (100mg, 0.469mmol) 在 50%氢氧化钠溶液中的溶液中, 随后加入 2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶 (88mg, 0.5mmol), 并在室温搅拌 14 小时。反应进程通过 LCMS 监测。将该反应混合液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发。将粗制产物经反相色谱纯化, 得到标题化合物 (100mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -8.40 (s, 1H), 7.80-7.70 (t, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.10-5.00 (t, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 2H)。

[0987] 实施例 97. 化合物 102 的制备

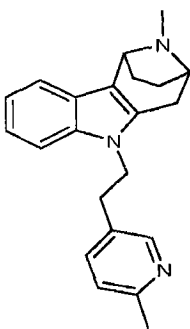
[0988]



[0989] 将 TBAB (8mg, 0.0234mmol) 加入 (-)-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.1g, 0.469mmol) 在 50%氢氧化钠溶液 (10mL) 中的溶液中, 随后加入 2-甲基-5-乙烯基吡啶 (61mg, 0.516mmol), 并在 80°C 搅拌 14 小时。该反应完成后 (通过 TLC 和 LCMS 监测反应进程), 加入乙酸乙酯 (100mL), 用水洗涤, 并用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压蒸发。将粗制产物经反相色谱纯化, 得到 TFA 盐 (10mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -8.25-8.20 (d, 1H), 8.10-7.90 (m, 1H), 7.70-7.60 (d, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50-2.40 (t, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。

[0990] 实施例 98. 化合物 92 的制备

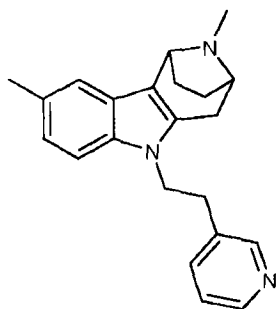
[0991]



[0992] 将 TBAB (8mg, 0.0234mmol) 加入 11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.1g, 0.469mmol) 在 50% 氢氧化钠溶液 (10mL) 中的溶液中, 随后加入 2-甲基-5-乙烯基吡啶 (61mg, 0.516mmol), 并在 80℃ 搅拌 14 小时。该反应完成后 (通过 TLC 和 LCMS 监测反应进程), 加入乙酸乙酯 (100mL), 用水洗涤, 并用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并减压蒸发。将粗制产物经反相色谱纯化, 得到 TFA 盐 (6mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -8.25-8.20 (d, 1H), 8.10-7.90 (m, 1H), 7.70-7.60 (d, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50-2.40 (t, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。

[0993] 实施例 99. 化合物 86 的制备

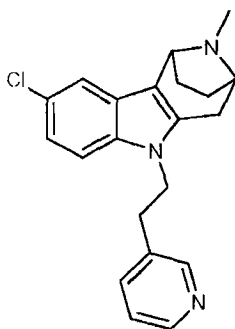
[0994]



[0995] 将粉末状的氢氧化钾 (0.376g, 0.0049mol) 加入 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.19g, 0.00084mol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (1.3mL) 中的溶液中, 并将其在室温搅拌 10 分钟。加入 3-乙烯基吡啶 (0.264g, 0.00252mol), 并在 80℃ 再搅拌 4 小时。通过 TLC 监测该反应。完成后, 将该反应混合液用水 (20mL) 稀释, 并用乙酸乙酯萃取 (3x100mL)。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并使用旋转式蒸发仪减压浓缩。将粗品经柱色谱 (7% 甲醇 / 二氯甲烷, 硅胶 100-200 目, 柱直径 -2.5cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 半-纯化, 并经制备型 HPLC 进一步纯化, 得到所需化合物 (游离碱), 为黄色油状物 (0.080g, 29% 收率)。将游离碱 (0.040g, 0.00012mol) 溶于 THF (1.0mL) 中。加入草酸二水合物 (0.015g, 0.00012mol) 在 THF (1.0mL) 中的溶液, 并在室温搅拌 30 分钟。过滤得到的沉淀, 用醚洗涤, 并干燥, 得到产物, 为草酸盐 (0.018g, 36% 收率)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -8.4 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.1 和 7.05 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.9 和 2.6 (s, 3H), 2.5 和 2.4 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.6 (m, 1H)。

[0996] 实施例 100. 化合物 80 的制备

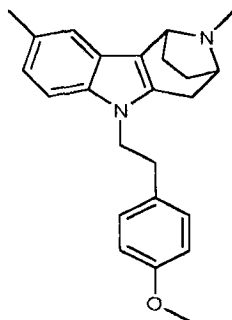
[0997]



[0998] 将粉末状的氢氧化钾 (0.4g, 0.00715mol) 加入 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (0.22g, 0.000894mol) 在 N-甲基 2-吡咯烷酮 (1.0mL) 中的溶液中, 并在室温搅拌 10 分钟。加入 3-乙烯基吡啶 (0.281g, 0.00268mol), 并在 80℃ 再搅拌 12 小时。通过 TLC 监测反应进程。完成后, 将该反应混合液用水 (20mL) 稀释, 并用乙酸乙酯萃取 (3x100mL)。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并使用旋转式蒸发器减压浓缩。将粗制产物经柱色谱 (8% 甲醇 / 二氯甲烷, 硅胶 100-200 目, 柱直径 -2.5cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 纯化, 并经制备型 HPLC 进一步纯化, 得到所需化合物 (游离碱), 为黄色油状物 (0.120g, 38.3% 收率)。将游离碱 (0.060g, 0.00017mol) 溶于 THF (1.0mL) 中。加入草酸二水合物 (0.021g, 0.00017mol) 在 THF (1.0mL) 中的溶液, 并在室温搅拌 30 分钟。过滤沉淀, 用醚洗涤, 并干燥, 得到产物的草酸盐, 为淡黄色固体 (0.035g, 46.5% 收率)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (CD_3OD) -8.38 (s, 1H), 7.98-7.93 (d, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.14-7.11 (dd, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.65-4.13 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.91 和 2.65 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H), 2.5-2.49 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.25-2.1 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 1H)。

[0999] 实施例 101. 化合物 83 的制备

[1000]

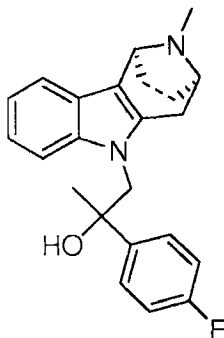


[1001] 将三乙胺 (5.2mL, 37.8mmol) 和 1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯 (1.9mL, 12.60mmol) 加入至对-甲苯基胍盐酸盐 (2g, 12.60mmol) 在乙醇 (30mL) 中的溶液中, 并将得到的溶液在室温搅拌 1 小时, 随后将其在 90℃ 加热 2-3 小时。将该反应混合液浓缩至干燥, 并用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化, 并在乙酸乙酯中萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并浓缩, 得到 (1-(4-甲氧基苯基)-1-对-甲苯基胍 (2.8g)。将 (1-(4-甲氧基苯基)-1-对-甲苯基胍 (2.8g, 10.9mmol) 和 8-甲基-8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-酮 (1.5g, 10.9mmol) 溶于乙醇 HCl (30mL) 中, 并在室温搅拌 15 分钟, 并在真空下除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (30mL) 中, 并在 90℃ 加热 3 小时。该反应完成后 (反应进程通过 LCMS 监测), 将该反应混合液浓缩至干燥, 并用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化。将产物在乙酸乙酯中萃取, 并分离有机层, 将其

经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将得到的粗制产物经中性氧化铝 (在二氯甲烷中的 10% Me-OH) 纯化, 得到产物, 为游离碱 (500mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -7.40-7.35 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90-6.85 (d, 1H), 6.85-6.80 (d, 2H), 6.80-6.75 (d, 2H), 4.25-4.10 (t, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.00-2.80 (t, 2H), 2.65-2.55 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H)。

[1002] 实施例 102. 化合物 99 的制备

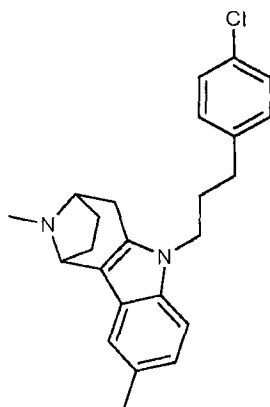
[1003]



[1004] 将 (-)-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (100mg, 0.469mmol) 加入氢化钠 (32mg, 1.33mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液中。滴加 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (106mg, 0.697mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液, 并在室温搅拌 14 小时。通过 LCMS 监测该反应。完成后, 将该反应混合液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发。将粗制产物经硅胶柱纯化, 得到纯品产物, 为游离碱 (80mg)。将游离碱 (20mg, 0.0549mmol) 溶于 THF (0.25mL) 中, 并滴加在 THF (0.25mL) 中的草酸 (7mg, 0.0549mmol)。搅拌该混合液, 并过滤沉淀的草酸盐, 得到米白色固体 (17.5mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR (DMSO) -7.50-7.20 (m, 4H), 7.10-6.90 (m, 4H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 2.80-2.70 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.60-1.50 (t, 3H)。

[1005] 实施例 103. 化合物 85 的制备

[1006]

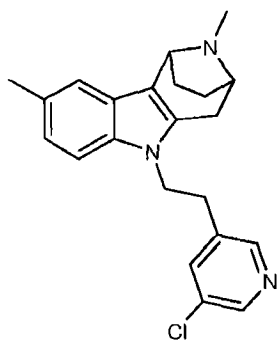


[1007] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (0.2g, 0.88mmol) 加入四正丁基氯化铵 (0.012g, 0.044mmol) 在 50% NaOH 水溶液 (2mL) 中的溶液中, 搅拌 30 分钟。加入 1-(3-溴丙基)-4-氯苯 (0.206g, 0.88mmol), 并将该反应混合液加热在 60℃ 5 小时。反应完成后, 将混合液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的

有机层,并减压浓缩。将粗制产物首先经柱色谱(SiO_2 -100-200 目)纯化,随后经反相色谱(C-18,500mmx50mm,流动相A=在水中的0.05% TFA,B=在乙腈中的0.05% TFA,梯度:在30分钟内10% B至80% B,进样体积5mL)纯化,得到产物,为TFA盐(70mg)。该化合物的NMR数据如下: ^1H NMR(DMSO)-10.1和9.9(bs,1H),7.4-7.2(m,6H),7.0(d,1H),5.1-5.0(m,1H),4.3-4.2(m,1H),4.1-3.9(m,2H),3.4-3.3(m,1H),3.1-2.9(m,1H),2.9-2.8(m,2H),2.7(s,3H),2.4(s,3H),2.4-2.3(m,2H),2.1-1.8(m,4H)。

[1008] 实施例 104. 化合物 88 的制备

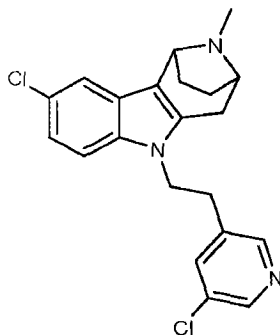
[1009]



[1010] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚(0.226g,1.0mmol)加入四正丁基氯化铵(0.013g,0.05mmol)在50% NaOH水溶液(3mL)中的溶液中,搅拌5分钟,随后加入3-氯-5-乙炔基吡啶(0.167g,1.1mmol),并在100℃加热6小时。通过LCMS、TLC监测反应进程。完成后,将该反应混合液用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,得到粗制产物,通过使用柱色谱(SiO_2 -100-200 目),随后经反相色谱(C-18,500mmx50mm,流动相A=在水中的0.05% TFA,B=在乙腈中的0.05% TFA,梯度:在30分钟内10% B至80% B,进样体积5mL)将其进一步纯化,得到产物,为TFA盐(110mg)。该化合物的NMR数据如下: ^1H NMR(DMSO)-10.1和9.9(bs,1H),8.5(bs,1H),8.3和8.1(s,1H),7.7和7.6(s,1H),7.5和7.4(d,1H),7.3(d,1H),7.1-6.9(m,1H),5.1-5.0(m,1H),4.4-4.1(m,3H),3.4(m,1H),3.1-2.9(m,2H),2.9(s,3H),2.7-2.5(m,1H),2.4(s,3H),2.5-2.2(m,2H),2.1-1.9(m,1H),1.7-1.5(m,1H)。

[1011] 实施例 105. 化合物 87 的制备

[1012]

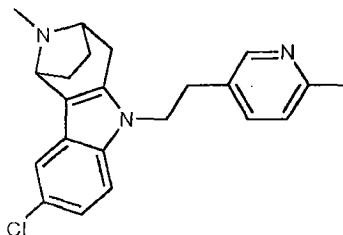


[1013] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚(0.246g,1.0mmol)加入四正丁基氯化铵(0.013g,0.05mmol)在50% NaOH水溶液(3mL)中的溶液中,搅拌5分钟,随后加入3-氯-5-乙炔基吡啶(0.107g,1.1mmol),并在100℃加热6小时。通过LCMS、TLC监测该反应进程。完成后,将该反应混合液用水淬灭,并用乙

酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩,得到粗制产物,将其经柱色谱纯化(SiO_2 -100-200 目),得到化合物,为游离碱(0.180mg)。将该游离碱(0.080g,0.2mmol)溶于 THF(5mL)中,并将在 THF(3mL)中的草酸(0.026g,0.2mmol)加入其中。将得到的混合液在室温进一步搅拌 30 分钟,过滤沉淀,并在真空下干燥,得到产物,为草酸盐(50mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR(CD_3OD)-8.4(s,1H),8.0(d,1H),7.5(s,1H),7.4(s,1H),7.3(d,1H),7.3-7.1(m,1H),5.4-4.0(m,4H),3.8-3.0(m,4H),2.9 和 2.6(s,3H),2.6-2.3(m,2H),2.2-2.1(m,1H),1.8-1.6(m,1H)。

[1014] 实施例 106. 化合物 79 的制备

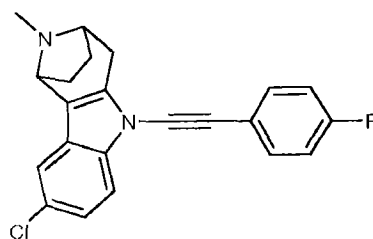
[1015]



[1016] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚(0.5g,2.0mmol)加入四正丁基氯化铵(0.028g,0.1mmol)在 50% NaOH 水溶液(5mL)中的溶液中,搅拌 10 分钟,随后加入 2-甲基-5-乙烯基吡啶(0.28g,2.4mmol),并在 100℃加热 16 小时。反应进程通过 LCMS 和 TLC 监测。该反应完成后,将该反应混合液用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机层,并减压浓缩。将得到的粗品经反相色谱(C-18,500mmx50mm,流动相 A = 在水中的 0.05% TFA, B = 在乙腈中的 0.05% TFA,梯度:在 30 分钟内 10% B 至 80% B,进样体积 5mL)纯化,得到产物,为 TFA 盐(55mg)。该化合物的 NMR 数据如下: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$)-8.38(s,1H),7.7(d,1H),7.6(d,1H),7.5(d,1H),7.4(d,1H),7.02-7.16(m,2H),4.34-4.4(m,2H),3.38-3.42(m,1H),3.19-3.22(m,2H),2.8(s,3H),2.79-2.84(m,2H),2.58(s,3H),2.22-2.38(m,1H),1.99-2.1(m,2H),1.6-1.7(m,1H)。

[1017] 实施例 107. 化合物 138 的制备

[1018]

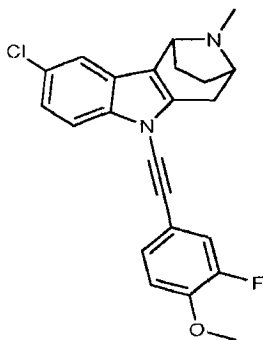


[1019] 将碳酸钾(0.168g,1.21mmol)和 1,10-菲咯啉(0.021g,0.121mmol)加入至 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚(0.15g,0.609mmol)和硫酸铜(0.015g,0.0609mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌的溶液中,并在室温搅拌 5 分钟。将 1-溴乙炔基-4-氟-苯(0.134g,0.67mmol)在甲苯(2mL)中的溶液加入至该反应混合液中,并在 80℃搅拌 2 小时。该反应完成后(通过 TLC 监测该反应),减压除去溶剂,将粗制化合物经柱色谱(2% 甲醇/二氯甲烷,硅胶 100-200 目,柱直径-5.0cm,硅胶高度-约 5 英寸)纯化,得到所需化合物,为黄色油状物(0.03g,14%收率)。将纯化过的化合物(0.03g,0.0824mmol)溶于 THF(1.0mL)中。加入草酸二水合物(0.01g,0.0793mmol)

在 THF (2mL) 中的溶液,并在室温搅拌 30 分钟,过滤得到的沉淀,并干燥,得到草酸盐,为米白色固体 (0.025g,67% 收率)。草酸盐的 ^1H NMR (CD_3OD) -7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 2H)。 (M+1) 365。

[1020] 实施例 108. 化合物 154 的制备

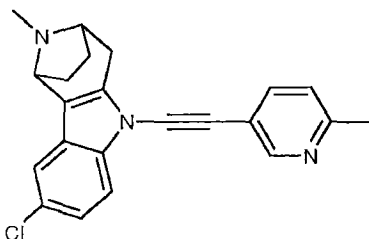
[1021]



[1022] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (100mg, 0.40mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg, 0.08mmol)、1,10-菲咯啉 (29mg, 0.16mmol)、 K_3PO_4 (172mg, 0.81mmol) 和 4-(溴乙炔基)-2-氟-1-甲氧基苯 (102mg, 0.44mmol) 混合于甲苯 (5mL) 中,并用氮气冲洗。将该反应混合液在 80°C 加热过夜。完成后(反应进程通过 LCMS 监测),将该反应混合液经硅藻土过滤,用 DCM 洗涤。浓缩合并的有机相,并经柱色谱(硅胶-在己烷中的 60-80% 的乙酸乙酯)纯化,随后经制备 TLC 再纯化,得到产物,为褐色固体 (34mg)。游离碱的 ^1H NMR (CDCl_3) -7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。 (M+1) 395。

[1023] 实施例 109. 化合物 139 的制备

[1024]

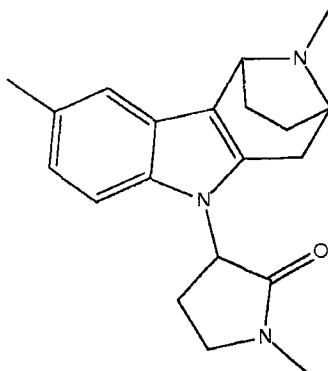


[1025] 将碳酸钾 (0.168g, 1.21mmol) 和 1,10-菲咯啉 (0.021g, 0.121mmol) 加入至 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.15g, 0.609mmol) 和硫酸铜 (0.015g, 0.0609mmol) 在甲苯 (5mL) 中的搅拌的溶液中,并在室温搅拌 5 分钟。将 5-(溴乙炔基)-2-甲基吡啶 (0.13g, 0.67mmol) 在甲苯 (2mL) 中的溶液加入至该反应混合液中,并在 80°C 搅拌 6 小时。完成后(通过 TLC 监测该反应),减压除去溶剂,并将粗制化合物经柱色谱(6% 甲醇 / 二氯甲烷,硅胶 100-200 目,柱直径 -5.0cm,硅胶高度 - 约 5 英寸)纯化,得到所需化合物,为黄色油状物 (0.03g, 14% 收率)。将纯化过的化合物 (0.03g, 0.083mmol) 溶于 THF (1.0mL) 中。加入草酸二水合物 (0.01g, 0.0793mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液,并在室温搅拌 30 分钟,过滤得到的沉淀,并干燥,得到草酸盐,为米白色固体 (0.015g, 40% 收率)。草酸盐的 ^1H NMR (CD_3OD) -8.62 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.66 (m,

1H), 7.62 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)。 (M+1) 362。

[1026] 实施例 110. 化合物 108 的制备

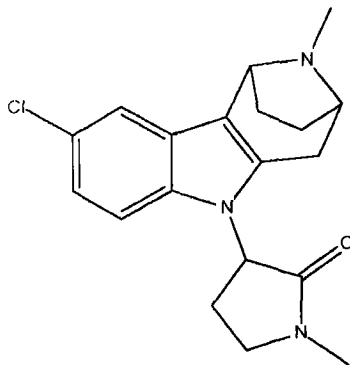
[1027]



[1028] 用己烷洗涤氢化钠 (106mg, 4.41mmol), 并在真空下干燥, 将 THF (5mL) 加入干燥的氢化钠中。在 0℃ 将在 THF (3mL) 中的 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (200mg, 0.88mmol) 滴加至该反应混合液。将得到的反应混合液在 0℃ 搅拌 30 分钟。滴加在 THF (3mL) 中的 3-溴-1-甲基吡咯烷-2-酮 (314mg, 1.76mmol), 并将该反应混合液在室温搅拌 3 小时。该反应完成后, 将该反应混合液用冰冷的水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取产物。用水洗涤有机层, 将其经硫酸钠干燥, 并蒸发, 得到粗制化合物, 将其用醚和己烷洗涤以除去有色杂质, 得到所需产物。

[1029] 实施例 111. 化合物 112 的制备

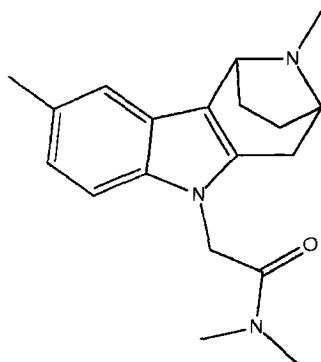
[1030]



[1031] 将氢化钠 (97.2mg, 4.05mmol) 用己烷洗涤, 并在真空下干燥, 将 THF (5mL) 加入干燥的氢化钠中。在 0℃ 将在 THF (3mL) 中的 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (200mg, 0.810mmol) 滴加至该反应混合液。将该反应混合液在 0℃ 搅拌 30 分钟。滴加在 THF (3mL) 中的 3-溴-1-甲基吡咯烷-2-酮 (288mg, 1.62mmol), 并将该溶液在室温搅拌 3 小时。该反应完成后, 将该反应混合液用冰冷的水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取产物。用水洗涤有机层, 将其经硫酸钠干燥, 并蒸发, 得到粗制化合物, 将其用醚和己烷洗涤以除去有色杂质, 得到所需产物。

[1032] 实施例 112. 化合物 113 的制备

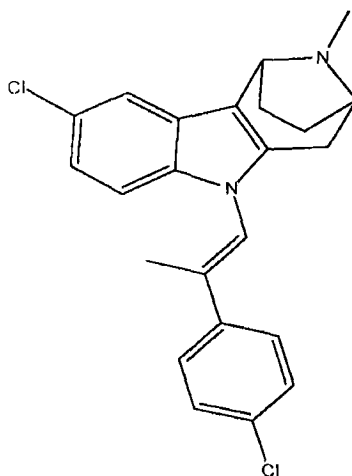
[1033]



[1034] 用己烷洗涤氢化钠 (73mg, 3.06mmol), 在真空下干燥, 将其溶于 THF (5mL) 中。在 0°C 将在 THF (3mL) 中的 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (200mg, 0.61mmol) 滴加至该反应混合液中。将该反应混合液在 0°C 搅拌 30 分钟。将在 THF (3mL) 中的 N,N-二甲基氯乙酰胺 (111mg, 0.92mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在室温搅拌 3 小时。该反应完成后, 将该反应混合液用冰冷的水淬灭, 并将产物用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 将其经硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其用醚和己烷洗涤以除去有色杂质, 得到所需产物 (63mg)。该化合物的 NMR 数据如下: 游离碱的 ^1H NMR (CDCl_3) -7.25 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)。MS m/z 实测值 312 (M+1)。

[1035] 实施例 113. 化合物 125 的制备

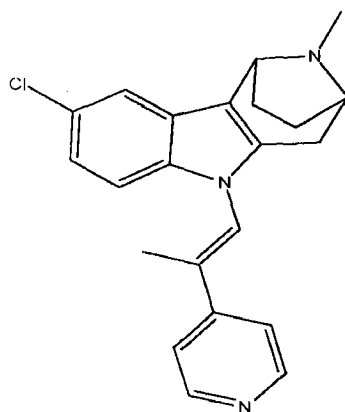
[1036]



[1037] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (89mg, 0.36mmol)、CuI (6mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.072mmol)、 K_3PO_4 (154mg, 0.72mmol) 混合于 DMF (6mL) 中, 并在室温将该反应混合液搅拌 10 分钟。将 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯 (100mg, 0.434mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 80°C 加热过夜。反应完成后, 减压蒸发 DMF, 并用乙酸乙酯和盐水萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层, 并减压浓缩。将粗制化合物经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (90mg)。HCl 盐的 ^1H NMR (CDCl_3) -7.48-7.44 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.26-7.03 (m, 3H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。 (M+1) 397。

[1038] 实施例 114. 化合物 126 的制备

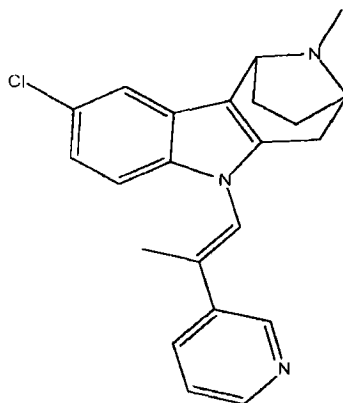
[1039]



[1040] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶 (0.1g, 0.4mmol)、CuI (7mg, 0.04mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.08mmol)、 K_3PO_4 (0.172g, 0.8mmol)、 $CuSO_4$ (1mg, 0.004mmol)、1,10-菲咯啉 (1mg, 0.004mmol) 和 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (0.08g, 0.4mmol) 混合于 DMF (3mL) 中。将该反应混合液在 90℃ 搅拌 12 小时。通过 LC/MS 和 TLC 监测该反应。该反应完成后, 将水加入至该反应混合液中, 并用乙酸乙酯萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层, 并在真空下浓缩, 得到粗制产物, 将其经柱色谱纯化, 随后经制备型 TLC 纯化, 得到纯的所需化合物 (23mg)。TFA 盐的 1H NMR (CD_3OD) 8.78 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)。 (M+1) 364。

[1041] 实施例 115. 化合物 128 的制备

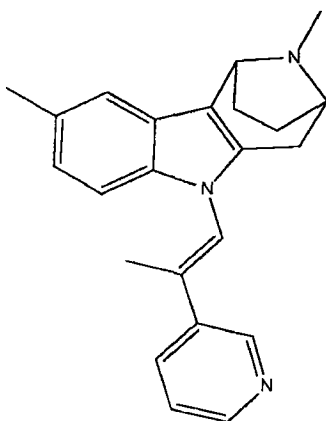
[1042]



[1043] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶 (100mg, 0.406mmol)、CuI (8mg, 0.0406mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.081mmol)、 K_3PO_4 (172mg, 0.8mmol) 混合于 DMF (4mL) 中, 并在室温搅拌 10 分钟。将 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (96mg, 0.48mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 90℃ 加热 18 小时。该反应完成后, 减压蒸发 DMF, 并用乙酸乙酯萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到 80mg 所需化合物。TFA 盐的 1H NMR (CD_3OD) -8.92 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36-7.20 (m, 3H), 5.10 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.0 (s, 3H)。 (M+1) 364。

[1044] 实施例 116. 化合物 129 的制备

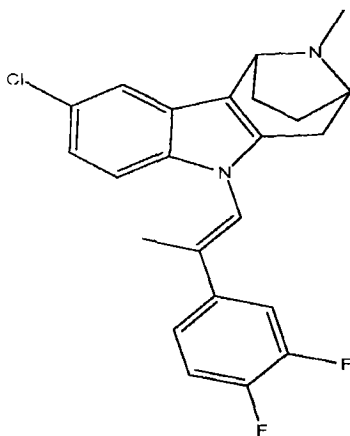
[1045]



[1046] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶 (200mg, 0.884mmol)、CuI (16mg, 0.0884mmol)、L-脯氨酸 (20mg, 0.17mmol)、 K_3PO_4 (376mg, 1.7mmol) 混合于 DMF (6mL) 中, 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。将 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (210mg, 1.06mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 90℃ 加热 18 小时。该反应完成后, 减压蒸发 DMF, 并用乙酸乙酯萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (70mg)。TFA 盐的 1H NMR (CD_3OD) -9.10 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 4H)。 (M+1) 344。

[1047] 实施例 117. 化合物 130 的制备

[1048]

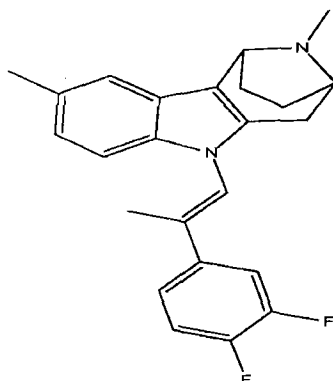


[1049] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吡啶 (88mg, 0.36mmol)、CuI (8mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、 K_3PO_4 (183mg, 0.86mmol) 混合于 DMF (6mL) 中, 并将该反应混合液搅拌在室温 10 分钟。将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯 (100mg, 0.43mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 80℃ 加热过夜。该反应完成后, 将该反应混合液用乙酸乙酯和盐水溶液萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层, 并减压浓缩。将粗制化合物经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (110mg)。草酸盐的 1H NMR (CD_3OD) -7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H),

2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)。 (M+1) 399。

[1050] 实施例 118. 化合物 131 的制备

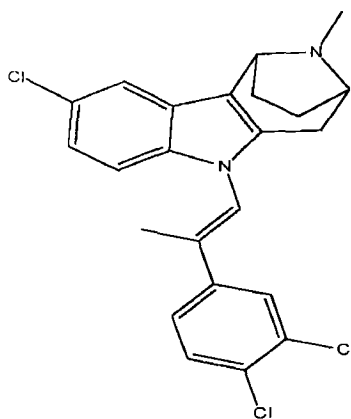
[1051]



[1052] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (81mg, 0.36mmol)、CuI (8mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol) 和 K_3PO_4 (183mg, 0.86mmol) 混合于 DMF (6mL) 中, 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯 (100mg, 0.43mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 80℃ 加热过夜。该反应完成后, 将该反应混合液用乙酸乙酯和盐水溶液萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (63mg)。TFA 盐的 1H NMR (CD_3OD) 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)。 (M+1) 379。

[1053] 实施例 119. 化合物 132 的制备

[1054]

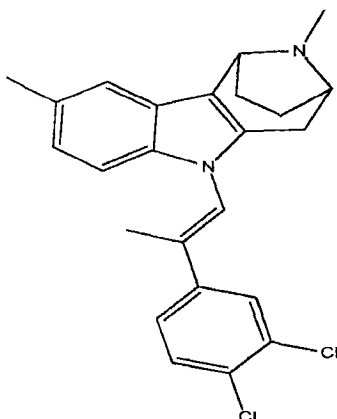


[1055] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (77mg, 0.31mmol)、CuI (6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol) 和 K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol) 混合于 DMF (5mL), 并将该混合液在室温搅拌 10 分钟。将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 80℃ 加热过夜。该反应完成后, 将产物用乙酸乙酯和盐水溶液萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (80mg)。TFA 盐的 1HNMR (CD_3OD) 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H),

2. 10 (m, 1H), 1. 95 (s, 3H)。 (M+1) 431。

[1056] 实施例 120. 化合物 133 的制备

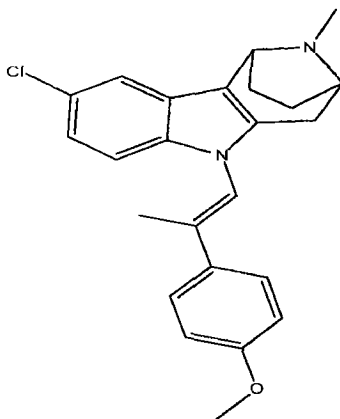
[1057]



[1058] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (71mg, 0.31mmol)、CuI (6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol) 和 K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol) 混合于 DMF (5mL) 中, 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 80℃ 加热过夜。该反应完成后, 将该反应混合液用乙酸乙酯和盐水溶液萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (80mg)。草酸盐的 1H NMR(DMSO) -7.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 (m, 1H)。 (M+1) 411。

[1059] 实施例 121. 化合物 134 的制备

[1060]

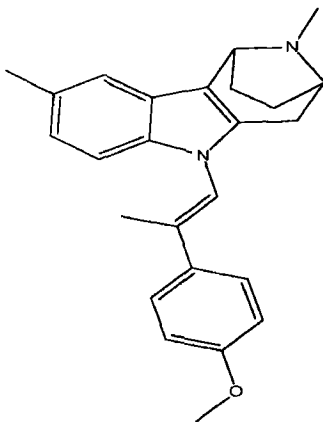


[1061] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (200mg, 0.81mmol)、CuI (15mg, 0.081mmol)、L-脯氨酸 (18mg, 0.16mmol) 和 K_3PO_4 (346mg, 1.6mmol) 混合于 DMF (6mL) 中, 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。将 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (221mg, 0.97mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 90℃ 加热 18 小时。该反应完成后, 减压蒸发 DMF, 并用乙酸乙酯萃取该化合物。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩。将粗制化合物经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (45mg)。 1H NMR(DMSO) 游离碱: 7.80-7.60 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 1H), 7.30-6.90 (m, 5H), 4.30-4.20 (t,

1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H)。MS m/z 实测值 393 (M+1)。

[1062] 实施例 122. 化合物 135 的制备

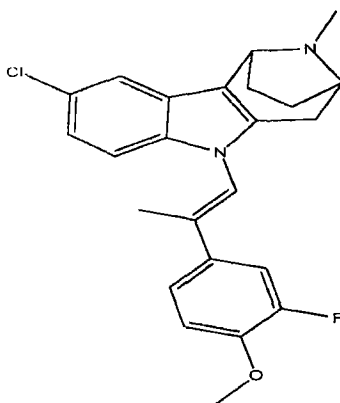
[1063]



[1064] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (82mg, 0.36mmol)、CuI (7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.073mmol) 和 K_3PO_4 (156mg, 0.734mmol) 混合于 DMF (6mL), 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。将 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (100mg, 0.44mmol) 滴加至该反应混合液, 并在 80℃ 加热过夜。该反应完成后, 将该反应混合液用乙酸乙酯和盐水溶液萃取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (90mg)。草酸盐的 1H NMR (DMSO) -7.60 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.0 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.82 (s, 3H)。(M+1) 373。

[1065] 实施例 123. 化合物 136 的制备

[1066]

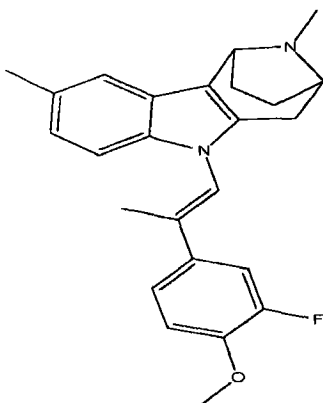


[1067] 将 2-(2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇 (500mg, 1.1mmol) 与亚硫酸二氯在室温搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 并将残余物溶于 NMP (2mL) 中, 随后加入粉末状的 KOH (443mg, 7.8mmol), 并将反应混合液在 100℃ 搅拌 12 小时。通过 LCMS 监测反应进程。将水 (10mL) 加入至该反应混合液中, 并用乙酸乙酯萃取 (3x15mL)。经无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并浓缩; 将得到的粗制产物经反相色谱纯化。TFA 盐的 1H NMR (CDCl₃) -7.60 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m,

1H), 2.80 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (m, 2H)。 (M+1) 411。

[1068] 实施例 124. 化合物 137 的制备

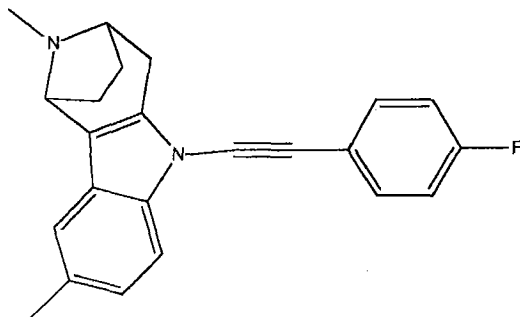
[1069]



[1070] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (77mg, 0.34mmol)、CuI (6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.068mmol) 和 K_3PO_4 (145mg, 0.68mmol) 混合于 DMF (6mL), 并将该反应混合液在室温搅拌 10 分钟。将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (100mg, 0.34mmol) 滴加至该反应混合液中, 并在 80°C 加热过夜。该反应完成后, 用乙酸乙酯和盐水溶液萃取该反应混合液。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并减压浓缩, 得到粗制化合物, 将其经柱色谱纯化, 得到所需化合物 (45mg)。草酸盐的 1H NMR (CD_3OD) 7.42 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)。 (M+1) 391。

[1071] 实施例 125. 化合物 141 的制备

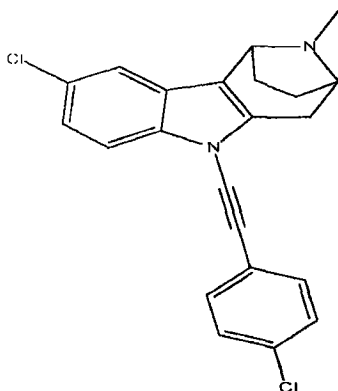
[1072]



[1073] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (226mg, 1mmol)、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (24.9mg, 0.1mmol)、1,10-菲咯啉 (36mg, 0.2mmol)、 K_3PO_4 (276mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氟苯 (220mg, 1.1mmol) 溶于甲苯 (8-10mL) 中。用氮气净化该反应混合液, 并在 80°C 加热 16 小时。经硅藻土过滤该反应混合液, 并用二氯甲烷洗涤硅藻土垫。浓缩合并的有机层, 并将残余物经硅胶柱色谱使用甲醇-二氯甲烷梯度洗脱纯化。游离碱的 1H NMR ($CDCl_3$) -7.50 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。 (M+1) 345。

[1074] 实施例 126. 化合物 142 的制备

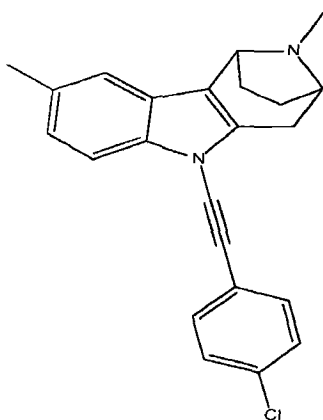
[1075]



[1076] 将 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (245mg, 1mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol), 1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol), K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 混合于甲苯 (8-10mL) 中, 并用氮气冲洗得到的混合液, 并在 80℃ 加热过夜。通过 LCMS 监测该反应, 完成后, 将该反应混合液经硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤。浓缩合并的有机层, 经硅胶柱色谱使用在己烷中的 60-80% 的乙酸乙酯洗脱纯化, 得到纯的化合物, 为褐色半固体 (130mg)。TFA 盐的 ^1H NMR (CDCl_3) 7.50 (s, 1H) 7.49-7.40 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.20 (d, 1H), 4.22-4.20 (d, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H)。($\text{M}+1$) 381。

[1077] 实施例 127. 化合物 143 的制备

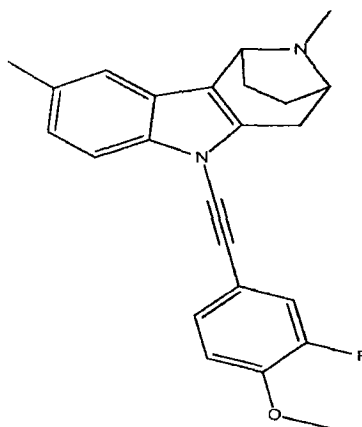
[1078]



[1079] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (225mg, 1mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、 K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 混合于甲苯 (8-10mL) 中, 并用氮气冲洗, 并将该反应混合液在 80℃ 加热过夜。通过 LCMS 监测该反应; 完成后将该反应混合液经硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。浓缩合并的有机层, 经硅胶柱色谱使用在己烷中的 60-80% 的乙酸乙酯纯化, 得到所需产物, 为褐色半固体 (107mg)。游离碱的 ^1H NMR (CDCl_3) -7.50 (s, 1H) 7.49-7.40 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.20 (d, 1H), 4.31-4.26 (d, 1H) 3.80-3.76 (d, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.52 (s, 6H) 2.42-2.40 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H)。MS m/z 实测值 361 ($\text{M}+1$)。

[1080] 实施例 128. 化合物 155 的制备

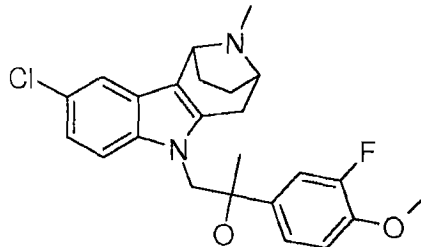
[1081]



[1082] 将 2,11-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (100mg, 0.44mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (23mg, 0.088mmol)、1,10-菲咯啉 (32mg, 0.17mmol)、 K_3PO_4 (188mg, 0.88mmol) 和 4-(溴乙炔基)-2-氟-1-甲氧基苯 (111mg, 0.48mmol) 混合于甲苯 (5mL) 中, 并用氮气冲洗, 并将该反应混合液在 80°C 加热过夜。通过 LCMS 监测该反应; 完成后将该反应混合液经硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。浓缩合并的有机层, 并将得到粗品经硅胶柱色谱使用在己烷中的 60-80% 的乙酸乙酯洗脱纯化。经制备 TLC 再次纯化该化合物, 得到所需产物, 为褐色固体 (20mg)。游离碱的 ^1H NMR (CDCl_3) -7.42 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 3H), 1.90 (m, 1H)。 (M+1) 375。

[1083] 实施例 129. 化合物 160 的制备

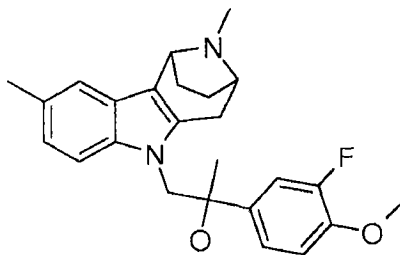
[1084]



[1085] 将氢化钠 60% (461mg, 1.15mmol) 加入 DMF 中, 并将该溶液在室温搅拌 10 分钟。将 2-甲基-8-氯-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.930g, 3.8mmol) 加入至该反应混合液中, 并在室温搅拌 1 小时。将 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷 (1g, 5.4mmol) 加入至该反应混合液中, 并在室温搅拌过夜。将该反应混合液用冰水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤, 并浓缩, 得到粗制化合物, 将其经硅胶 (100-200 目) 使用 0-5% MeOH/DCM 洗脱纯化。草酸盐的 ^1H NMR (DMSO) -7.58 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.78 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.10 (d, 3H)。 (M+1) 429。

[1086] 实施例 130. 化合物 161 的制备

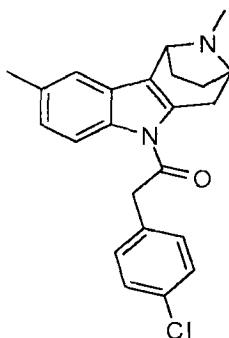
[1087]



[1088] 将氢化钠 60% (461mg, 1.15mmol) 加入 DMF 中, 并将该溶液在室温搅拌 10 分钟。将 2,11-二甲基-8-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (0.869g, 3.84mmol) 加入至该反应混合液中, 并在室温搅拌 1 小时。将 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷 (1g, 5.4mmol) 加入至该反应混合液中, 并在室温搅拌过夜。将该反应混合液用冰水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤, 并浓缩, 得到粗制化合物, 将其经硅胶 (100-200 目) 使用 0-5% MeOH/DCM 洗脱纯化。草酸盐的 ^1H NMR (CD_3OD) -7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (d, 3H) (M+1) 409。

[1089] 实施例 131. 化合物 162 的制备

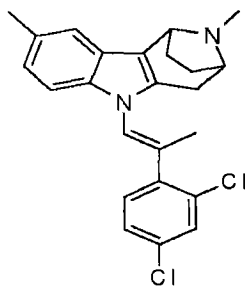
[1090]



[1091] 将 2,11-二甲基-8-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (225mg, 1mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、 K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 混合于甲苯 (8-10mL) 中, 并用氮气冲洗, 将该反应混合液在 80°C 加热过夜。通过 LCMS 监测该反应; 完成后, 将该反应混合液经硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。浓缩合并的有机层, 经硅胶柱色谱使用在己烷中的 60-80% 的乙酸乙酯洗脱纯化, 得到产物, 为褐色半固体 (107mg)。在 50°C 将产物与三氟乙酸在乙腈/水混合液中搅拌, 得到标题化合物, 为 TFA 盐。TFA 盐的 ^1H NMR (CD_3OD) 8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H)。 (M+1) 379。

[1092] 实施例 132. 化合物 163 的制备

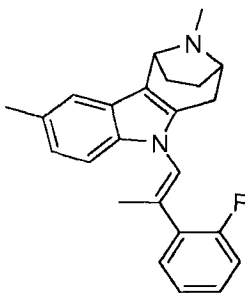
[1093]



[1094] 将 2,11-二甲基-8-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (200mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (319mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和 K_3PO_4 (三碱价, 424mg, 2mmol) 加入至 DMF (5mL) 中。将该反应混合液用氮气净化, 并在 85℃ 搅拌过夜。通过 TLC 监测反应进程。反应完成后, 蒸发 DMF, 并将水加入残余物中。过滤得到的沉淀, 并在真空下干燥。将化合物经硅胶 (100-200 目) 使用 0-1% MeOH/DCM 洗脱纯化, 经反相色谱分离异构体。TFA 盐的 1H NMR ($CDCl_3$) -7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。 (M+1) 411。

[1095] 实施例 133. 化合物 164 的制备

[1096]



[1097] 将 2,11-二甲基-8-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (226mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和 K_3PO_4 (三碱价, 424mg, 2mmol) 加入 DMF 中。用氮气净化该反应混合液, 在 85℃ 加热过夜。通过 TLC 监测该反应进程。蒸发 DMF, 并将水加入残余物中。过滤得到的沉淀, 并经硅胶 (100-200 目) 使用 0-5% MeOH/DCM 洗脱纯化。经反相柱色谱分离异构体。TFA 盐的 1H NMR (CD_3OD) 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H)。 (M+1) 361。

[1098] 实施例 134. 化合物 74、75、76、78、96、98、100、104、105、106、109、118、120、122、127、140、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、158、159 和 165 的制备

[1099] 化合物 98 依据通用方法 7 中所述的方法制备。化合物 78 和 96 依据通用方法 8 中所述的方法制备。化合物 120 依据通用方法 14 中所述的方法制备。化合物 122 和 127 依据通用方法 13 中所述的方法制备。化合物 140、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153 和 165 依据通用方法 15A 中所述的方法制备。化合物 74、75、76、100、104、105、106、109、118、158 和 159 依据通用方法 15B 中所述的方法制备。

[1100] 实施例 B1: 本发明化合物与组胺受体结合能力的测定

[1101] 组胺 H1

[1102] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、2mM MgCl_2 、100mM NaCl、250mM 蔗糖) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组组胺 H1 受体 (De Backer M. D. 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm. 197(3):1601, 1993)。将本发明化合物与 1.2nM [^3H] 美吡拉敏在 25℃ 下孵育 180 分钟。在 1 μM 美吡拉敏的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] 美吡拉敏。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 2 中。

[1103] 组胺 H2

[1104] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) K1 细胞中表达的人类重组组胺 H2 受体 (Ruat M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87(5):1658, 1990)。将本发明化合物与 0.1nM [^{125}I] Aminopotentidine 在 25℃ 下孵育 120 分钟。在 3 μM 硫替丁的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^{125}I] Aminopotentidine。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 2 中。

[1105] 组胺 H3

[1106] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、5mM MgCl_2 、0.04% BSA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组组胺 H3 受体 (Yanai K 等人, Jpn J Pharmacol. 65(2):107, 1994; Zhu Y 等人, Mol Pharmacol. 59(3):434, 2001)。将本发明化合物与 3nM [^3H] R(-)- α -甲基组胺在 25℃ 下孵育 90 分钟。在 1 μM R(-)- α -甲基组胺的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] R(-)- α -甲基组胺。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试本发明化合物并且测定特异性结合的抑制百分比。

[1107] 实施例 B2: 本发明化合物与咪唑啉 I_2 受体结合能力的测定

[1108] 中枢咪唑啉 I_2

[1109] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠大脑皮质的大鼠中枢咪唑啉 I_2 受体 (Brown, C. M. 等人, Br. J. Pharmacol. 99:803, 1990)。将本发明化合物与 2nM [^3H] 咪唑克生在 25℃ 下孵育 30 分钟。在 1 μM 咪唑克生的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] 咪唑克生。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试本发明化合物并且测定特异性结合的抑制百分比。某些化合物显示抑制特异性结合至少约 80%。

[1110] 表 2 结合数据 (抑制百分比)

[1111]

实施例 编号	化合物 编号	中枢咪唑啉 I ₂ (1μM)	组胺结合 (1μM)	
			H1	H2
2	2	70	99; 85.0 (0.1 μM); 42.0 (10.0 nM)	43
3	3		12	2
5	5	25	32	-9
8	8		16	9
9	9		6	3
10	10		7	1
11	11		2	9
12	12		29	-2
13	13	-7	28	-2
32	32		94	13
33	33	6	86	18
34	34		52.0 / 55.0	12.0 / 24.0
35	35	33	93	27
37	37		78	7
38	38		96	9
39	39		91	86
52	52		91	2
54	54		63	50
56	56	27	86	16
57	57	8	96	37

[1112]

实施例 编号	化合物 编号	中枢咪唑啉 I ₂ (1μM)	组胺结合 (1μM)	
			H1	H2
58	58	8	98	52
59	59	-8	7	15
60	60	1	21	3
61	61	22	98	52
62	62	52	98	52
70	70		65	7
71	71		33.0 / 46.0	0.0 / 20.0
72	72		14	7
73	73		10	-1
88	77		32	7
106	79		93	1
100	80		94	-3
90	81		51	-9
91	82		44	-8
101	83		98	15
94	84		83	63
103	85		99	81
99	86		99	26
105	87		96	7
104	88		95	5
95	89		92	-1
75	90		93	-1
80	91		51	9
98	92		54	11
92	93		4	-5
35	94		92	4
35	95		55	8
96	97		26	11
102	99		21	6
93	101		48	19
97	102		52	3
79	103		85	1
79	103		85	1
84	107		72	-4
85	110		36	27
86	111		66	33

实施例 编号	化合物 编号	中枢咪唑啉 I ₂ (1 μ M)	组胺结合 (1 μ M)	
			H1	H2
[1113]	89	114	93	10
	83	116	23	81
	77	121	17	21
	87	123	62	93
	81	124	31	79
	113	125	82	96
	115	128	15	21
	116	129	5	26
	119	132	87	99
	123	136	69	100
	107	138	57	70
	109	139	57	34
	125	141	2	25
	126	142	34	71
	108	154	30	87
	128	155	10	84
	129	160	86	22
	130	161	84	20
	131	162	0	47
	132	163	72	66
	133	164	65	41

[1114] 实施例 B3: 本发明化合物与肾上腺素能受体结合能力的测定。

[1115] 肾上腺素能 α_{1A}

[1116] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4、0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠颌下腺的大鼠肾上腺素能 α_{1A} 受体 (Michel, A. D. 等人, Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [³H] 哌唑嗪 (Prozosin) 在 25°C 下孵育 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 哌唑嗪。在 1 μ M 或更低浓度筛选本发明化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。某些化合物显示抑制至少约 80% 的特异性结合。

[1117] 肾上腺素能 α_{1B}

[1118] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4、0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠肝的大鼠肾上腺素能 α_{1B} 受体 (Garcia-S' ainz, J. A. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 186 :760, 1992 ; Michel A. D. 等人, Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [³H] 哌唑嗪在 25°C 下孵育 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明的存在下评价非特异性结合。将受体蛋

白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] 哌唑嗪。在 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。某些化合物显示抑制至少约 80% 的特异性结合。

[1119] 肾上腺素能 α_{1D}

[1120] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{1D} 受体 (Kenny, B. A. 等人, Br. J. Pharmacol. 115(6):981, 1995)。将本发明化合物与 0.6nM [^3H] 哌唑嗪在 25°C 下孵育 60 分钟。在 $10\ \mu\text{M}$ 酚妥拉明的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] 哌唑嗪。在 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[1121] 肾上腺素能 α_{2A}

[1122] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl_2 , 2mM EDTA) 中的在昆虫 Sf9 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{2A} 受体 (Uhlen S 等人, JPharmacol Exp Ther. 271:1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM [^3H] MK-912 在 25°C 下孵育 60 分钟。MK912 是 (2S- 反式)-1,3,4,5',6,6',7,12b- 八氢-1',3'-二甲基-螺 [2H- 苯并呋喃并 [2,3-a] 喹啉-2,4' (1'H)- 嘧啶]-2' (3'H)- 酮盐酸盐。在 $10\ \mu\text{M}$ WB-4101 (2-(2,6-二甲氧基苯氧基乙基) 氨基甲基-1,4- 苯并二噁烷盐酸盐) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] MK-912。在 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[1123] 肾上腺素能 α_{2B}

[1124] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl_2 , 1mMEDTA, 0.2% BSA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{2B} 受体 (Uhlen S 等人, Eur J Pharmacol. 343(1):93, 1998)。将本发明化合物与 2.5nM [^3H] 罗莫辛在 25°C 下孵育 60 分钟。在 $10\ \mu\text{M}$ 哌唑嗪的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] 罗莫辛。在 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[1125] 肾上腺素能 α_{2C}

[1126] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl_2 , 2mM EDTA) 中的在昆虫 Sf9 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{2C} 受体 (Uhlen S 等人, JPharmacol Exp Ther. 271:1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM [^3H] MK-912 在 25°C 下孵育 60 分钟。在 $10\ \mu\text{M}$ WB-4101 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] MK-912。在 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。某些化合物显示抑制至少约 80% 的特异性结合。

[1127] 实施例 B4: 本发明化合物与多巴胺受体结合能力的测定。

[1128] 多巴胺 D_{2L}

[1129] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、1.4mM 抗坏血酸、0.001% BSA、150mM NaCl) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组多巴胺 D_{2L} 受体 (Grandy, D. K. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86 :9762, 1989 ;Hayes, G. 等人, Mol. Endocrinol. 6 :920, 1992)。将本发明化合物与 0.16nM [³H] 螺哌隆在 25℃ 下孵育 120 分钟。在 10 μM 氟哌啶醇的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 螺哌隆。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[1130] 表 3:本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制:

[1131]

实施例 编号	化合物 编号	肾上腺素能 (1 μM 配体浓度)						多巴胺 (1 μM)
		a _{1A}	a _{1B}	a _{1D}	a _{2A}	a _{2B}	a _{2C}	D _{2L}
2	2	98; 97.0 (0.3 μM); 66.0 (0.03 μM)	99; 89.0 (0.3 μM); 63.0 (0.03 μM)	94; 85.0 (0.3 μM); 44.0 (0.03 μM)	100; 47.0 (10.0 nM); 88.0 (0.1 μM)	98; 85.0 (10.0 nM); 108.0 (0.1 μM)	97; 69.0 (0.3 μM); 14.0 (0.03 μM)	
3	3			6	8	-17		-3
5	5			21	4	30		10
8	8			8	-2	-9		1
9	9			9	9	-15		7
10	10			7	-7	7		-2
11	11			-11	-10	1		2
12	12			3	0	10		-4
13	13			8	2	7		13
32	32			53	17	82		10
33	33			36	69	100		17
34	34			61.0 / 56.0	42.0 / 39.0	103.0 / 100.0		-0.875
35	35			78	93	110		67

[1132]

实施例 编号	化合物 编号	肾上腺素能 (1 μ M 配体浓度)						多巴胺 (1 μ M)
		α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}	D _{2L}
37	37			12	10	51		2
38	38			50	33	76		-5
39	39			11	68	54		2
52	52			33	46	85		10
54	54			25	75	94		14
56	56	94	80	65	92	100	55	
57	57	90	87	69	96	98	83	
58	58	89	83	74	98	99	89	
59	59			2	17	20		6
60	60			1	2	5		0
61	61			80	97	96		44
62	62			83	96	104		41
70	70			26	3	51		-3
71	71			62.0 / 63.0	28.0 / 48.0	99.0 / 98.0		-2
72	72			-9	6	-8		3
73	73			19	6	73		-4
88	77			37	30	75		4
106	79			72	14	87		9
100	80			54	21	95		-3
90	81			42	-5	40		9
91	82			40	5	47		2
101	83			80	77	94		12
94	84			19	76	98		-6
103	85			43	73	92		-2
99	86			87	63	106		4
105	87			70	21	98		-6
104	88			73	32	104		4
95	89			44	5	76		9
75	90			40	26	75		-4
80	91			24	29	67		-5
98	92			8	15	34		0
92	93			-18	4	-6		-19
35	94			77	56	102		14
35	95			82	65	36		50

[1133]

实施例 编号	化合物 编号	肾上腺素能 (1 μ M 配体浓度)						多巴胺 (1 μ M)
		a _{1A}	a _{1B}	a _{1D}	a _{2A}	a _{2B}	a _{2C}	D _{2L}
96	97			19	26	103		-10
102	99			20	25	92		-6
93	101			74	18	76		10
97	102			1	4	42		-1
79	103			86	57	94		4
84	107			47	42	57		-5
85	110			40	48	92		14
86	111			40	89	96		6
89	114			68	46	107		11
83	116			40	83	95		-2
77	121			80	55	100		19
87	123			79	95	103		80
81	124			67	91	101		33
113	125			54	92	103		5
115	128							21
116	129							8
119	132							
123	136			61	91	87		11
107	138			60	95	109		42
109	139			65	93	115		-4
125	141			20	61	95		-4
126	142			27	82	95		0
108	154							13
128	155							10
129	160			0	63	80		7
130	161			30	55	95		12
131	162			34	59	83		2
132	163			53	95	104		-16
133	164							12

[1134] 实施例 B5 : 本发明化合物与血清素受体结合能力的测定。

[1135] 血清素 (5- 羟色胺) 5-HT_{1A}

[1136] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、0.1% 抗坏血酸、0.5mMEDTA、10mM MgSO₄) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组血清素 (5- 羟色胺) 5-HT_{1A} 受体 (Martin GR 和 Humphrey PPA. Neuropharmacol. 33 :261, 1994 ; May JA 等人, J Pharmacol Exp Ther. 306(1) :301, 2003)。将本发明化合物与 1.5nM [³H]8-OH-DPAT 在 25℃ 下孵育 60 分钟。在 10 μ M 甲麦角林的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H]8-OH-DPAT。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1137] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{1B}

[1138] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、154mM NaCl、10 μM 帕吉林、30 μM 异丙肾上腺素) 中的来自 Wistar 大鼠大脑皮质的血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{1B} 受体 (Hoyer 等人, Eur J Pharmacol. 118 :1, 1985 ; Pazos 等人, Eur J Pharmacol. 106 :531, 1985)。将本发明化合物与 10pM [¹²⁵I] 氰基咪唑洛尔 (Cyanopindolol) 在 37℃ 下孵育 90 分钟。在 10 μM 血清素 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [¹²⁵I] 氰基咪唑洛尔。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1139] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A}

[1140] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A} 受体 (Bonhaus, D. W. 等人, Br. J. Pharmacol. 115 :622, 1995 ; Saucier, C. 和 Albert, P. R., J. Neurochem. 68 :1998, 1997)。将本发明化合物与 0.5nM [³H] 酮色林在 25℃ 下孵育 60 分钟。在 1 μM 米安色林的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 酮色林。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1141] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2B}

[1142] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、4mM CaCl₂、0.1% 抗坏血酸) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2B} 受体 (Bonhaus, D. W. 等人, Br. J. Pharmacol. 115 :622, 1995)。将本发明化合物与 1.2nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 37℃ 下孵育 60 分钟。在 10 μM 血清素 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1143] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2C}

[1144] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、0.1% 抗坏血酸、10 μM 帕吉林) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2C} 受体 (Wolf, W. A. 和 Schutz, J. S., J. Neurochem. 69 :1449, 1997)。将本发明化合物与 1nM [³H] 美舒麦角在 25℃ 下孵育 60 分钟。在 1 μM 米安色林的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 美舒麦角。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1145] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₃

[1146] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、1mM EDTA、5mM MgCl₂) 中的在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₃ 受体 (Miller K 等人, Synapse. 11 :58, 1992 ; Boess FG 等人, Neuropharmacology. 36 :637, 1997)。将本发明化合物与 0.69nM [³H] GR-65630 在

25℃下孵育 60 分钟。在 10 μ M MDL-72222 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [3 H]GR-65630。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1147] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₄

[1148] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在 50mM Tris-HCl(pH 7.4) 中的来源于 Duncan Hartley 豚鼠纹状体的血清素 (5-羟色胺) 5-HT₄ 受体 (Grossman CJ 等人, Br J Pharmacol. 109:618, 1993)。将本发明化合物与 0.7nM [3 H] GR-113808 在 25℃下孵育 30 分钟。在 30 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [3 H]GR-113808。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1149] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{5A}

[1150] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、10mM MgCl₂、0.5mM EDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{5A} 受体 (Rees, S. 等人, FEBS Lett. 355: 242, 1994)。将本发明化合物与 1.7nM [3 H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 37℃下孵育 60 分钟。在 100 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [3 H]LSD。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1151] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆

[1152] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、150mM NaCl、2mM 抗坏血酸、0.001% BSA) 中的在人 HeLa 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆ 受体 (Monsma, F.J. Jr. 等人, Mol. Pharmacol. 43:320, 1993)。将本发明化合物与 1.5nM [3 H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 37℃下孵育 120 分钟。在 5 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [3 H]LSD。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1153] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₇

[1154] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、10mM MgCl₂、0.5mM EDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₇ 受体 (Roth, B. L. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1403, 1994; Shen, Y. 等人, J. Biol. Chem. 268:18200, 1993)。将本发明化合物与 5.5nM [3 H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 25℃下孵育 2 小时。在 10 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [3 H] LSD。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1155] 表 4:本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制:

[1156]

实施例 编号	化合物 编号	血清素 (1 μ M 配体浓度)					
		5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT _{5A}	5-HT ₆	5-HT ₇
2	2	96	71; 88.0 (0.3 μ M); 37.0 (0.03 μ M)	79	86	82	98; 38.0 (3.0 nM); 81.0 (0.03 μ M)
3	3	3		2		3	
5	5			-9		7	
8	8	1		-6		-1	
9	9	15		5		2	
10	10	-5		4		-13	
11	11	-8		13		-16	
12	12	10		26		-1	
13	13			8		10	

[1157]

实施例 编号	化合物 编号	血清素 (1 μ M 配体浓度)					
		5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT _{5A}	5-HT ₆	5-HT ₇
32	32	15		-3		13	
33	33			64		14	
34	34	36.0 / 65.0		27.0 / 28.0		20.0 / 28.0	
35	35			86		70	
37	37	23		26		22	
38	38	13		23		17	
39	39	87		94		24	
52	52	21		11		16	
54	54	100		93		26	
56	56	31	-11	36	40	30	92
57	57	79	48	88	48	46	94
58	58	79	32	84	69	25	93
59	59			8		0	
60	60			15		9	
61	61			86		41	
62	62			87		71	
70	70	16		4		3	
71	71	22.0 / 34.0		-0.259		8.0 / 2.0	
72	72	-6		-4		-1	
73	73	-9		5		-4	
88	77	26		-8		21	
106	79	28		13		10	
100	80	33		16		6	
90	81	-12		25		12	
91	82	-16		60		13	
101	83	71		82		23	
94	84	77		93		13	
103	85	95		89		52	
99	86	64		72		60	
105	87	51		30		23	
104	88	55		31		25	
95	89	27		26		10	
75	90	30		27		6	
80	91	2		-4		-5	

[1158]

实施例 编号	化合物 编号	血清素 (1 μ M 配体浓度)					
		5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT _{5A}	5-HT ₆	5-HT ₇
98	92	16		9		3	
92	93	-12		7		-4	
35	94	81		75		21	
35	95	57		55		41	
96	97	25		97		8	
102	99	73		75		-2	
93	101	93		94		15	
97	102	11		-6		-5	
79	103	13		33		7	
84	107	5		25		-3	
85	110	83		62		48	
86	111	94		81		38	78
89	114	88		59		29	
83	116	90		97		10	92
77	121	98		88		65	
87	123	97		95		98	97
81	124	97		86		85	91
113	125	101		99		33	95
115	128	91		77		62	66
116	129	88		72		19	80
119	132	100		95		31	81
123	136	99		100		31	79
107	138	98		97		45	91
109	139	88		93		26	97
125	141	93		89		21	48
126	142	98		100		36	57
108	154	96		97		31	21
128	155	100		99		49	24
129	160	95		93		29	75
130	161	96		92		25	69
131	162	92		93		23	43
132	163	94		94		36	87
133	164	94		93		57	96

[1159] 实施例 B6: 本发明化合物的血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A} 激动剂 / 拮抗剂活性的测定

[1160] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 应用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组血清素 5-HT_{2A} 受体 (Jerman JC, Brough SJ, Gager T, Wood M, Coldwell MC, Smart D 和 Middlemiss DN. Eur J Pharmacol, 414:23-30, 2001)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中, 并且分配于微孔板中。将胞质钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca²⁺ 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes (pH 7.4) 的 HBSS 缓冲液中的丙磺舒 (probenicid) 混合, 将其加入至每个孔中, 并且在 37°C 下与细胞平衡 30 分钟, 随后在 22°C 下平衡 30 分钟。

[1161] 为了测定激动剂效应,将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液(基础对照)加入至细胞中,并且应用微孔板读板器测定荧光强度的变化。对于刺激的对照的测定而言,将 100nM 5-HT 加入至单独的试验孔中。

[1162] 结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[1163] 为了测定拮抗剂效应,在荧光测定之前,加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 3nM 5-HT 或 HBSS 缓冲液(基础对照)。结果以对 3nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算其 IC_{50} 值。在 3 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 DMSO 作为溶媒。

[1164] 实施例 B7:本发明化合物的血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆ 激动剂/拮抗剂活性的测定

[1165] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,将人类重组 5-HT₆ 受体转染于 CHO 细胞中(Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. 和 Hamblin, M. W. Cloning, characterisation and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor(人 5-HT₆ 血清素受体的克隆、表征和染色体定位), J. Neurochem., 66:47, 1996), 并且通过应用均相时间分辨荧光 (HTRF) 测定方法测定本发明化合物在 cAMP 产生中的作用以测定本发明化合物的活性。将细胞悬浮于补充有 20mM HEPES(pH7.4) 和 500 μ M IBMX 的 HBSS 缓冲液中,然后在本发明化合物或参比激动剂或拮抗剂不存在(对照)或存在下,分配于微孔板中,并且在 37°C 下孵育 45 分钟。

[1166] 对于激动剂测定,在刺激对照的测定中,单独的试验孔中含有 10 μ M 5-HT。孵育后,将细胞裂解并且加入荧光受体(D2-标记的 cAMP) 和荧光供体(钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。在室温下 60 分钟后,应用微孔板读板器在 $\lambda_{ex} = 337nm$ 和 $\lambda_{em} = 620$ 和 665nm 测定荧光转移。通过用在 665nm 测定的信号除以在 620nm 测定的信号(比率)测定 cAMP 浓度。

[1167] 结果以对 10 μ M 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准的参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[1168] 对于拮抗剂测定,以 100nM 的最终浓度加入参比激动剂 5-HT。对于基础对照测定,单独的试验孔中不包含 5-HT。在 37°C 下孵育 45 分钟后,将细胞裂解,并且加入荧光受体(D2-标记的 cAMP) 和荧光供体(钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。

[1169] 在室温下 60 分钟后,如以上所述测定荧光转移。结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是甲硫替平。

[1170] 实施例 B8:化合物的多巴胺 D_{2L} 拮抗剂活性的测定

[1171] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,应用在中国仓鼠卵巢(CHO) 细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 D_{2L} 受体(Senogles SE 等人, J Biol Chem. 265(8):4507, 1990)。将本发明化合物与在改良的 HEPES 缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4、100mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM DTT、1mM EDTA) 中的膜(0.1mg/mL) 和 10mM GDP 预孵育 20 分钟,并且加入闪烁亲近试验(SPA) 小珠在 30°C 下再孵育 60 分钟。通过 0.3nM [³⁵S]GTP γ S 起始反应,再孵育 15 分钟。相对于 1mM 多巴胺的响应,本发明化合物增加 [³⁵S]GTP γ S 结

合 50% 或更多 (350%) , 表明其具有多巴胺 D_{2L} 受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 $10\text{ }\mu\text{M}$ 多巴胺 - 诱导的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 结合响应的增加的抑制达 50% 或更多 (350%) , 表明了其具有受体拮抗剂活性。在 $3\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物, 应用 0.4% DMSO 作为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[1172] 实施例 B9 : 本发明化合物的多巴胺 D_{2S} 拮抗剂活性的测定

[1173] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 应用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 D_{2S} 受体 (Gilliland SL 和 Alper RH. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 361 :498, 2000)。将本发明化合物与在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4、100mM NaCl、10mM MgCl_2 、1mM DTT、1mM EDTA) 中的膜 (0.05mg/mL) 和 $3\text{ }\mu\text{M}$ GDP 预孵育 20 分钟, 然后加入闪烁亲近试验 (SPA) 小珠在 30°C 下再孵育 60 分钟。通过 0.3nM $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 起始反应, 再孵育 30 分钟。相对于 $100\text{ }\mu\text{M}$ 多巴胺的响应, 本发明化合物增加 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 结合 50% 或更多 (350%) , 表明其具有多巴胺 D_{2S} 受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 $3\text{ }\mu\text{M}$ 多巴胺 - 诱导的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}$ 结合响应的增加的抑制达 50% 或更多 (350%) , 表明了其具有受体拮抗剂活性。在 $3\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物, 应用 0.4% DMSO 为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[1174] 实施例 B10 : 在组胺 H_1 功能性试验中对本发明化合物的激动剂或拮抗剂活性的测定

[1175] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 应用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组组胺 H_1 受体 (Miller, T. R. , Witte, D. G. , Ireland, L. M. , Kang, C. H. , Roch, J. M. , Masters, J. N. , Esbenschade, T. A 和 Hancock, A. A. J. Biomol. Screen. , 4 :249-258, 1999)。将细胞悬浮于 DMEM 缓冲液中, 然后分配于微孔板中。将胞质钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca^{2+} 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes (pH7.4) 的 HBSS 缓冲液中的丙磺舒 (probenicid) 混合, 然后将其加入至每个孔中, 并且在 37°C 下与细胞平衡 30 分钟, 随后在 22°C 下再平衡 30 分钟。为测定激动剂效应, 将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基础对照) 加入至细胞中, 并且应用微孔板读板器测定荧光强度的变化。对于刺激的对照的测定而言, 将 $10\text{ }\mu\text{M}$ 组胺加入至单独的试验孔中。

[1176] 结果以对 $10\text{ }\mu\text{M}$ 组胺的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是组胺, 在每个试验中对其的若干浓度进行测试, 以得到浓度 - 响应曲线, 从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[1177] 为了测定拮抗剂效应, 在荧光测定之前, 加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液, 随后加入 300nM 组胺或 HBSS 缓冲液 (基础对照)。结果以对 300nM 组胺的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林, 在每个试验中对其的若干浓度进行测试, 以得到浓度 - 响应曲线, 从该曲线计算其 IC_{50} 值。在 $3\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度筛选化合物, 应用 DMSO 作为溶媒。

[1178] 实施例 B11 : 增加神经突增生

[1179] 皮质神经元中的神经突增生

[1180] 测试化合物以测定其刺激皮质神经元神经突增生的能力。应用标准方法分离皮质神经元。为分离原代大鼠皮质神经元, 在 Leibovitz 培养基 (L15 ;Gibco) 中制备来自怀孕期第 17 天的怀孕大鼠的胚胎大脑。解剖出皮质, 并且去除脑脊膜。应用胰蛋白酶 (Gibco) 离解皮质 C, 并且应用 DNA 酶 I。用吸管在含有 10% 胎牛血清 ("FBS") (Gibco) 的 Dulbecco

改良 Eagle 培养基 (“DMEM”;Gibco) 中研磨细胞 30 分钟,并且在室温下以 $350\times g$ 离心 10 分钟。将细胞悬浮于补充有 2% B27(Gibco) 和 0.5mM L- 谷氨酰胺 (Gibco) 的 Neurobasal 培养基中。在 37°C 、5% CO_2 -95% 空气的气氛下,将细胞以 30,000 个细胞 / 孔在包被有聚-L- 赖氨酸的板上保存。贴壁后,在培养基中加入介质对照或不同浓度的本发明化合物。将 BDNF (50ng/mL) 用作神经突生长的阳性对照。处理后,将培养物在磷酸盐缓冲盐水 (“PBS”;Gibco) 中洗涤,并且将其在 2.5% 在 PBS 中的戊二醛中固定。生长 3 天后细胞被固定。用照相机拍摄每种情况的带有神经突的细胞的若干图片 (~ 80)。应用来自 Image-Pro Plus(法国) 的软件分析所述图片以测定长度。结果以平均值表示 (s. e. m.)。应用单向方差分析法 (ANOVA) 进行数据的统计分析。

[1181] 在大鼠混合皮质培养物中的神经突增生

[1182] 由 E18Wistar 大鼠胚胎制备皮质混合培养物。解剖出皮质,并且将组织切分为小份。用 DNA 酶和木瓜蛋白酶通过 15 分钟的孵育将细胞分离。通过离心 (1500rpm, 5 分钟) 收集细胞。用吸管研磨该组织,并且应用 micro-islet 方案 (在 $25\mu\text{L}$ 介质中的 20000 个细胞) 将细胞铺于聚-L- 赖氨酸包被的 48 孔板上,其在补充有 2mM 谷氨酰胺、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 庆大霉素、10% 热灭活的胎牛血清 (FBS-HI) 和 10% 热灭活的马血清 (HS-HI) 的 MEM 中。细胞附着于孔后,在各孔中加入 $250\mu\text{L}$ 培养基。铺板 4 小时后,将培养基换为包含 0.5、5 和 50nM 浓度的测试化合物的新鲜培养基 (含有补充物和 5% HS-HI 的 MEM)。应用 BDNF (50、100 和 / 或 150ng/mL) 和 / 或 NGF (50ng/mL 和 / 或 100ng/mL) 作为阳性对照。体外研究 2 天后,在细胞固定前从板中收集细胞的条件培养基。将培养基样品在 13000rpm 离心 3 分钟以除去细胞碎片。将样品在 -20°C 储存以用于之后的分析。用甲醛固定细胞,并且为免疫细胞化学进行操作。应用制造商 (Promega, BDNF Emax[®] ImmunoAssay System, 目录号 :G7610) 说明书用 BDNF ELISA 测定条件培养基中的 BDNF 水平。

[1183] 将培养物用 0.01M PBS 中的 4% 甲醛固定 30 分钟,并且用 PBS 洗涤一次。首先使固定的细胞透化,并且应用含在 PBS 中的 1% 牛血清白蛋白和 0.3% Triton X-100 的封闭缓冲液通过 30 分钟的孵育阻断非特异结合。将兔抗 -MAP-2 (稀释 1 : 1000, AB5622, Chemicon, 在封闭缓冲液中) 用作第一抗体。将细胞与第一抗体在 $+4^{\circ}\text{C}$ 下孵育 48 小时,用 PBS 洗涤,并且与第二抗体——缀合于 Alexa Fluor568 (1 : 200, A11036, 分子探针) 的羊抗 - 兔 IgG 在室温下孵育 2 小时。通过配有适合的滤板系统的荧光显微镜目测检验免疫阳性细胞,并且通过高分辨率图像捕获来记录。对每个区域的细胞 (每孔 4 个区域) 计数,并且应用 Image Pro Plus 软件定量测定神经突增生。

[1184] 每个浓度的化合物所应用的孔的数目是 6 ($n = 6$)。所有数据以平均值 $\pm$ 标准差 (SD) 或均值标准误 (SEM) 表示,并且在 $p < 0.05$ 水平时的差异被认为是统计学上显著的。应用 StatsDirect 统计软件进行统计分析。通过应用单向 -ANOVA、随后应用 Dunnet 检验 (与介质处理组对比) 分析各组平均值之间的差异。

[1185] 实施例 B12 :应用体内模型在东莨菪碱处理的大鼠中评价化合物增强认知、学习和记忆的能力

[1186] 应用 Ennaceur 与 Delacour 开发的在大鼠中的双试验物体识别模型作为情景 / 短期记忆的模型 (Ennaceur, A. 和 Delacour, J. (1988), Behav. Brain Res. 31 :47-59)。该模型基于啮齿类自发的探究活动,并且不涉及规则学习或强化。该新的物体识别模型对老化

和胆碱能功能障碍的效应敏感。参见,例如 Scali, C, 等人, (1994), *Neurosci. Letts.* 170 : 117-120 ;和 Bartolini, L., 等人, (1996), *Biochem. Behav.* 53 :277-283。

[1187] 6 至 7 周龄、重 220-300 克之间的雄性 Sprague-Dawley 大鼠例如来自 Centre d' Elevage (Rue Janvier, B. P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940, 法国)。将动物分为 2-4 组在以下标准条件下置于聚丙烯笼 (地面面积 1032cm²) 中 :在室温下 (22±2℃), 在 12 小时亮 /12 小时暗的循环中, 不限制食物和水。在试验开始前允许动物适应环境条件至少 5 天, 并且在尾部用长久标记编号。

[1188] 试验场地是染为深蓝色的方形的木箱 (60cm×60cm×40cm), 在透明的有机玻璃地面下有 15cm×15cm 的黑色方形部分。每次试验之间用水清洁所述场地和放置在场地的物体以除去任何大鼠留下的嗅迹。将场地置于暗室中, 只用卤素灯泡朝向天花板照明, 以在箱内获得均匀的大约 60 勒克司的暗光。测试前一天, 在两个物体的存在下让动物自由探究试验场地 3 分钟 (习惯化)。测试前将待测试动物放置于实验的房间中至少 30 分钟。

[1189] 新的物体识别测试包括间隔 120 分钟或 24 小时的分开两个试验。当应用破坏记忆的试剂、例如胆碱能拮抗剂东莨菪碱时, 优选试验间隔为 120 分钟。可选择的是, 当研究新的物体识别任务的自然遗忘效应时, 应用 24 小时试验间隔。在第一次或获知试验 (T₁) 期间, 将大鼠置于所述场地, 有两个相同的物体预先被置于其中。测定每个动物完成 15 秒物体探究所需要的时间, 停止时间为 4 分钟。鼻子距离物体的距离小于 2 厘米 (“cm”) 和 / 或接触物体被认为是探究。在第二次试验或测试试验 (T₂) 期间, 将第一次试验中存在的物体中的一个替换为未知的或新的物体, 而第二个熟悉的物体放在原地。将大鼠放回场地 3 分钟, 并且测定对两个物体的探究。T₁ 和 T₂ 期间对大鼠的运动行为 (在透明的有机玻璃地面之下观察到的大鼠穿过网格线的次数) 评分。试验最后, 通过腹膜内施用过量的戊巴比妥处死大鼠。

[1190] 测定以下参数, 作为新的物体识别任务的一部分 : (1) T₁ 期间完成 15 秒物体探究所需的时间 ; (2) T₁ 期间的运动行为 (穿线次数) ; (3) T₂ 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间 (T_{熟悉}) ; (4) T₂ 期间积极探究新物体所花费的时间 (T_新) ; 和 (5) T₂ 期间的运动行为 (穿线次数)。评价 T₂ 期间积极探究新物体所花费的时间与 T₂ 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间的差别 (Δ T_新-T_{熟悉})。还得出每个组中 T_新-T_{熟悉} 大于或等于 5 秒的动物的百分比 ; 以优秀学习者的百分比来描述。

[1191] 没有达到物体探究最低水平的动物由于其具有天然低的自发探究水平而被排除在研究之外。因而, 该研究只包括对物体探究了至少 5 秒 (T_新+T_{熟悉} > 5 秒) 的大鼠。

[1192] 将动物随机分配至 14 个组中。将本发明化合物和对照品如下所述施用于动物组 : 每天应用纯化水或盐水作为介质以 0.25mg/mL 的浓度新鲜配制化合物的溶液。将多奈哌齐用作阳性对照, 并且同时施用每天新鲜配制的东莨菪碱的单一的盐水溶液 (5mL/kg)。将购自 Sigma 化学公司 (目录号 S-1875 ; St. Quentin Fallavier, 法国) 的东莨菪碱以 0.06mg/mL 的浓度溶于盐水中。

[1193] 在获知试验 (T₁) 之前 40 分钟经腹膜内施用多奈哌齐或其介质和东莨菪碱。获知试验 (T₁) 之前 25 分钟通过管饲法施用化合物或其介质, 即施用东莨菪碱 5 分钟后。就经腹膜内施用的化合物而言, 施用的体积是 5mL/kg 体重, 并且就口服施用而言是 10mL/kg。测定化合物的识别得分和优秀学习者的百分比。

[1194] 实施例 B13 :应用体内模型在 PCP 处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1195] 精神分裂症的体内模型可以被用于测定本文所述的化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力。

[1196] 用于测试本文所述的一种或多种化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力的一种示例性的模型应用苯环利定 (PCP), 将其施用于动物 (例如非 - 灵长类动物 (大鼠) 或灵长类动物 (猴子)), 导致类似于在那些在患有精神分裂症的人中所发现的功能障碍。参见 Jentsch 等人, 1997, Science 277 :953-955 和 Piercey 等人, 1988, Life Sci. 43(4) :375-385)。在这种或其它的动物模型中可以应用标准的实验方案。一种方案涉及 PCP- 诱导的活动过度。

[1197] 应用来自适合的供应商 (例如 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多个品种, 例如 C57B1/6J)。所获得的是 6 周龄的小鼠。领受后, 将小鼠标记唯一的识别号码 (尾部标记), 并且在每个 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组饲养。在剩余研究期间所有的动物保持分组饲养。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周, 接下来测试时其平均年龄为 8 周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23℃, 相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[1198] 旷场 (OF) 测试评价运动行为, 即测量小鼠的基础和对药理学试剂响应的运动行为。旷场箱是有机玻璃的方形的空间 (27.3×27.3×20.3cm ;Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束 (16×16×16) 以测定水平和垂直活动。该分析的配置是将旷场分为中心和周围区域, 这样红外光束能测量中心和周围区域的活动。当小鼠移动破坏水平光束时测定行进路程, 而当垂直光束破坏时测定站立活动。

[1199] 在测试前将小鼠 (每个治疗组 10 至 12 只动物) 置于活动试验房间中适应至少 1 小时。在每次测试时, 测试 8 只动物。对小鼠施用介质 (10% DMSO 或 5% PEG200 和 1% 吐温 80)、本发明化合物、氯氮平 (阳性对照, 腹膜内施用 1mg/kg), 并且放置于 OF 箱中 30 分钟, 随后对其注射水或 PCP, 并且放回 OF 箱中 60 分钟。在每次 OF 测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。

[1200] PCP 活动过度的小鼠精神分裂症模型

[1201] 将所需剂量的测试化合物溶于适合的溶媒中, 例如 5% PEG200、1% 吐温 80, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟口服施用。将氯氮平 (1mg/kg) 溶于 10% DMSO 中, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟经腹膜内施用。将 PCP (5mg/kg) 溶于无菌注射用盐水溶液中, 并且经腹膜内施用。

[1202] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较 (post-hoc comparisons)。在 PCP 注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活动。在 PCP 注射之后的 60 分钟期间测定 PCP- 诱导的活动。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$, 则认为效应显著。比较化合物处理组以及介质和阳性对照氯氮平处理组之间 PCP 施用后的总行进路程和总站立。

[1203] PCP 活动过度的小鼠精神分裂症模型

[1204] 除如下的治疗组之外方案如上文所述：所有的注射的剂量体积为 10mL/kg。将所需剂量的测试化合物溶于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟口服施用。将氯氮平 (0.5 和 1.0mg/kg) 溶于 10% DMSO 中, 并且在苯环利定 (PCP) 注射之前 30 分钟经腹膜内施用。将 PCP (5.0mg/kg) 溶于无菌注射用盐水中, 并且经腹膜内施用。测定总行进路程。

[1205] 实施例 B14：应用体内模型在苯丙胺处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1206] 应用来自适合的供应商 (例如 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多个品种, 例如 C57B1/6J)。通常获得 6 周龄的小鼠。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性, 并且将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23℃, 相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[1207] 采用旷场 (OF) 测试评价运动行为。旷场箱是有机玻璃的方形箱 (例如 27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束源 (16×16×16)。配置所述的箱以将旷场分为中心和周围区域, 并且设置光电管光束以测定在 OF 箱的中心和周围的活动。由连贯的光束破坏来测定水平活动 (行进的路程) 和垂直活动 (站立)。

[1208] 在测试当天, 在治疗开始前将动物置于试验房间中适应至少 1 小时。对动物施用溶媒、氟哌啶醇 (阳性对照, 腹膜内施用 0.1mg/kg) 或测试化合物, 并且放置于 OF 中。记录将待测化合物施用于每只动物的时间。记录基线活动 30 分钟, 之后小鼠接受苯丙胺 (4mg/kg) 或水, 并且放回 OF 箱中达 60 分钟。在每次旷场测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。通常每组中测试 10 至 12 只小鼠。测试化合物剂量范围通常为 0.01mg/kg 至 60mg/kg。

[1209] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较 (post-hoc comparisons)。在苯丙胺注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活性。在苯丙胺注射之后的 60 分钟期间测定 PCP- 诱导的活性。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$, 则认为效应显著。比较化合物处理组和溶媒和阳性对照氟哌啶醇处理组之间苯丙胺施用后的总行进路程和总站立。

[1210] 实施例 B15：应用体内条件性回避反应 (CAR) 模型用于测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1211] 已知所有目前批准的抗精神病剂 (典型的和非典型的) 具有选择性抑制大鼠条件性回避反应 (CAR) 行为的能力。该现象使得 CAR 成为一个预初试验, 用于评价新化合物的抗精神病活性。

[1212] 将大鼠 (不同品种, 2 月龄) 在计算机辅助、双向活动回避装置 (穿梭箱) 中饲养并且测试。该箱包括两个相同大小的隔间, 由包含一个 7×7cm 开口的不锈钢隔板分开。每个隔间装有由 1cm 间隔的不锈钢杆制成的电气化网格地板。将受训以回避足电击的大鼠每天置于穿梭箱中达 4 分钟的习惯期, 随后进行 30 个试验, 每次试验间隔随机在 20 至 30 秒之间。每次试验包括 10 秒光刺激 (条件性刺激, CS), 随后在大鼠所处的隔间中在光存在下进行 10 秒足电击 (非条件性刺激, US)。如果动物在进行足电击之前离开隔间, 该反应被认

为是回避反应。如果大鼠在 10 秒光刺激期间和在 10 秒电击 + 光刺激期间不改变隔间,记录逃跑失败。该测试需要动物受训 5 天 / 周。在每个受训日,将大鼠进行 30 个试验的一个训练期。仅当大鼠在至少两个连续训练期达到至少 80% 的回避表现时,开始用化合物进行处理。将测试化合物以不同剂量和不同预处理时间(取决于具体的药物动力学性质)进行口服施用。

[1213] 具有抗精神病特性的化合物抑制条件性回避反应,伴有或没有逃跑失败增加。应用 Friedman 双向秩次方差分析 (ANOVA) 进行统计分析,随后用 Wilcoxon 配对符号秩和检验分析施用每个剂量的测试化合物的大鼠与溶媒对照处理的大鼠。

[1214] 尽管为清楚理解目的,在某种程度上详细地通过阐述和例举的方式描述了以上发明,但对本领域熟练的技术人员显而易见的是可以进行某些小的变化和改进。因此,所做的说明和实施例不应当被认为是对本发明范围的限制。

[1215] 将全文的所有参考文献(例如公开物、专利、专利申请书和已公开的专利申请)的全部内容引入本文作为参考。