

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780014005.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 221/20 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 6 日

[11] 公开号 CN 101426499A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.2.22

[21] 申请号 200780014005.8

[30] 优先权

[32] 2006. 2. 22 [33] US [31] 60/775,813

[86] 国际申请 PCT/US2007/004737 2007.2.22

[87] 国际公布 WO2007/100664 英 2007.9.7

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.20

[71] 申请人 弗特克斯药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 R·J·达维斯 徐金旺

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 李连涛

权利要求书 21 页 说明书 101 页

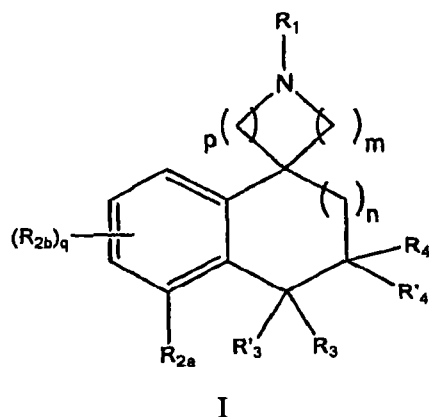
[54] 发明名称

毒蕈碱受体调节剂

[57] 摘要

本发明涉及毒蕈碱受体调节剂。本发明还提供包含这类调节剂的组合物、以及用其治疗毒蕈碱受体介导的疾病的方法。

1. 一种调节毒蕈碱受体活性的方法，包括使所述受体与式 I 化合物：



或其可药用盐接触的步骤，其中

R_1 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-12} 脂肪族基，其中 R_1 中最多 3 个碳单位任选地和独立地被下列基团置换： $-\text{CO}-$ ， $-\text{CS}-$ ， $-\text{CONR}^F-$ ， $-\text{CONR}^F\text{NR}^F-$ ， $-\text{CO}_2-$ ， $-\text{OCO}-$ ， $-\text{NR}^F\text{CO}_2-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}^F\text{CONR}^F-$ ， $-\text{OCONR}^F-$ ， $-\text{NR}^F\text{NR}^F-$ ， $-\text{NR}^F\text{CO}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ， $-\text{NR}^F-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^F-$ ， $-\text{NR}^F\text{SO}_2-$ ，或 $-\text{NR}^F\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^F-$ ；

每个 R^A 独立地为卤素， $-\text{OH}$ ， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

每个 R^F 为氢，或任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-8} 脂族基团；

R_{2a} 为 $-\text{Z}^B\text{R}_5$ ，其中每个 Z^B 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链，其中 Z^B 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换： $-\text{CO}-$ ， $-\text{CS}-$ ， $-\text{CONR}^B-$ ， $-\text{CONR}^B\text{NR}^B-$ ， $-\text{CO}_2-$ ， $-\text{OCO}-$ ， $-\text{NR}^B\text{CO}_2-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}^B\text{CONR}^B-$ ， $-\text{OCONR}^B-$ ， $-\text{NR}^B\text{NR}^B-$ ， $-\text{NR}^B\text{CO}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ， $-\text{NR}^B-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^B-$ ， $-\text{NR}^B\text{S}(\text{O})_2-$ ，或 $-\text{NR}^B\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^B-$ ；

每个 R_5 独立地为 R^B ，卤素， $-\text{OH}$ ， $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

每个 R^B 独立地为氢，任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团，任选被取代的环脂族基，任选被取代的杂环脂族基，任选被取代的芳基，任选被取代的杂芳基，或

R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环脂族基或任选被取代的 5-7 元部分不饱和的杂环脂族基；

每个 R_{2b} 独立地为 $-Z^E R_8$, 其中每个 Z^E 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^E 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^G-$, $-\text{CONR}^G \text{NR}^G-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^G \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^G \text{CONR}^G-$, $-\text{OCONR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{NR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^G-$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^G \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^G-$;

每个 R_8 独立地为 R^G , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$;

每个 R^G 独立地为氢, 任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团, 任选被取代的环脂族基, 任选被取代的杂环脂族基, 任选被取代的芳基, 任选被取代的杂芳基, 或

R_{2a} 和一个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中各 R_{2b} 与式 I 中稠合苯基上邻近 R_{2a} 所连接的碳原子的碳原子相连, 或

两个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中每个 R_{2b} 与式 I 中稠合苯基上邻近的碳原子相连;

R_3 和 R'_3 一起形成氧代基团, 或各自独立地为 $-Z^C R_6$, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$;

每个 R_6 独立地为 R^C , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$;

每个 R^C 独立地为氢, 任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团, 任选被取代的环脂族基, 任选被取代的杂环脂族基, 任选被取代的芳基, 或任选被取代的杂芳基; 或

R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元环脂族基或任选被取代的 5-7 元杂环脂族基;

R_4 和 R'_4 一起形成氧代基团, 或各自独立地为 $-Z^D R_7$, 其中每个 Z^D 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^D 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^D-$, $-\text{CONR}^D \text{NR}^D-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^D \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^D \text{CONR}^D-$, $-\text{OCONR}^D-$,

-NR^DNR^D-, -NR^DCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^D-, -S(O)₂NR^D-,
-NR^DS(O)₂-, 或-NR^DS(O)₂NR^D-;

每个 R₇ 独立地为 R^D, 卤素, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN 或 -OCF₃;

每个 R^D 独立地为氢, 任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团, 任选被取代的环脂族基, 任选被取代的杂环脂族基, 任选被取代的芳基, 或任选被取代的杂芳基;

m 为 0-3, p 为 0-3, 且 m + p 为 3、4、5 或 6;

n 为 0-2; 且

q 为 0-3。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R₁ 中最多 2 个碳单位任选地和独立地被-NR^F-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S-, -O-或其组合置换, 其中 R^F 为氢, 或任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C₁₋₈ 脂族基团; 且每个 R^A 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃。

3. 权利要求 1 或 2 任何一项的方法, 其中 R₁ 为直链 C₁₋₁₀ 脂肪族基或支链 C₃₋₁₂ 脂肪族基, 其中各基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基或其组合取代。

4. 权利要求 1-3 任一项的方法, 其中 R₁ 为具有 1-2 个 C-C 双键的直链 C₂₋₁₀ 烯基或具有 1-2 个 C-C 双键的支链 C₃₋₁₂ 烯基, 每个基团任选地被取代。

5. 权利要求 1-4 任一项的方法, 其中 R₁ 为直链 C₁₋₁₀ 烷基、直链 C₂₋₁₀ 烯基、直链 C₂₋₁₀ 炔基、支链 C₃₋₁₂ 烷基、支链 C₃₋₁₂ 烯基、或支链 C₃₋₁₂ 炔基, 每个基团任选地被 1-3 个 R^A 取代, 且每个 R^A 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃。

6. 权利要求 1-5 任一项的方法, 其中 R₁ 为任选被取代的直链或支链 C₁₋₁₂ 脂肪族基, 其中该脂肪族基的 1-2 个碳单位任选地被-S-置换。

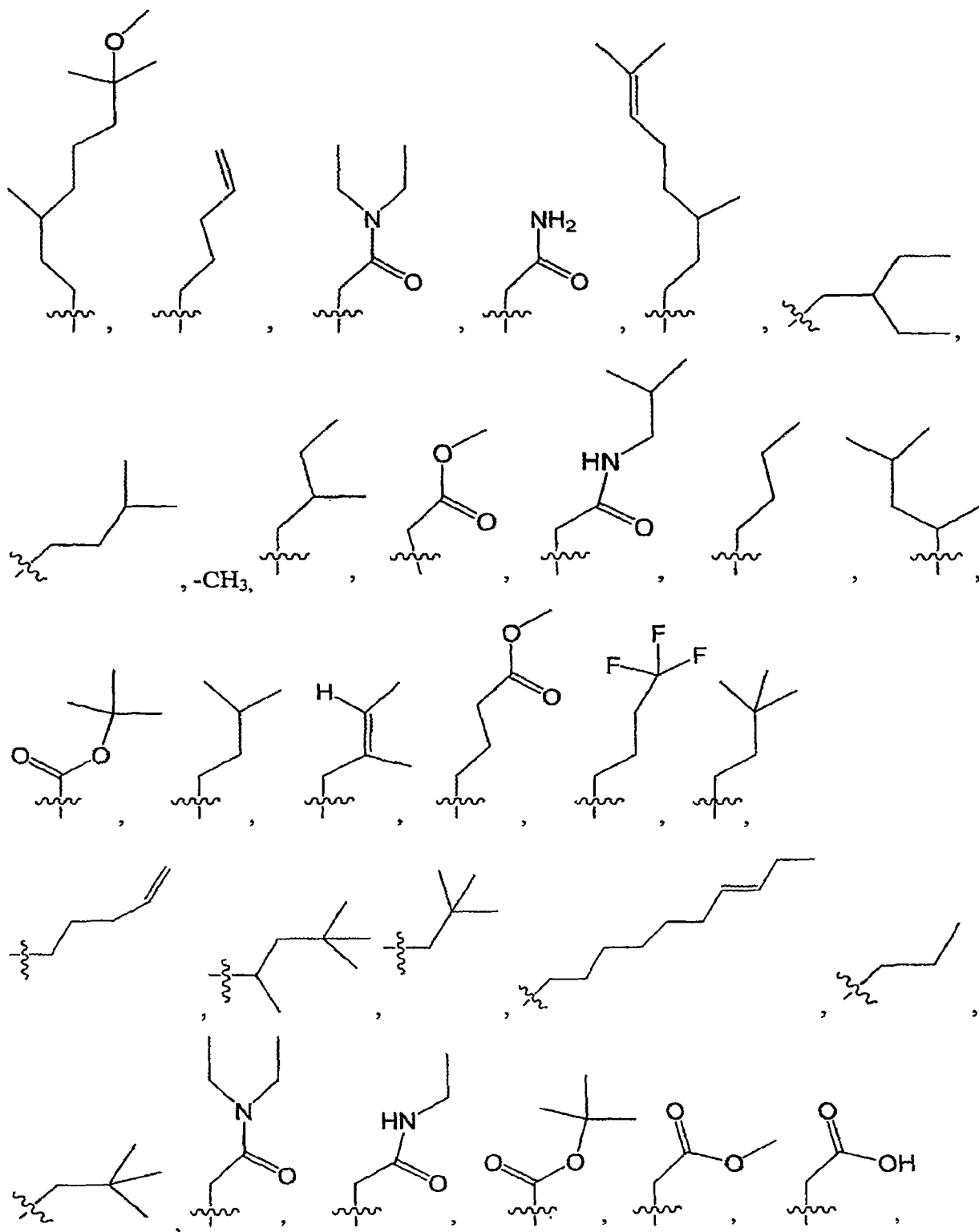
7. 权利要求 1-6 任何一项的方法, 其中 R₁ 为脂肪族基-S-脂肪族基, 其任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、硝基、三氟甲氧基或其组合取代。

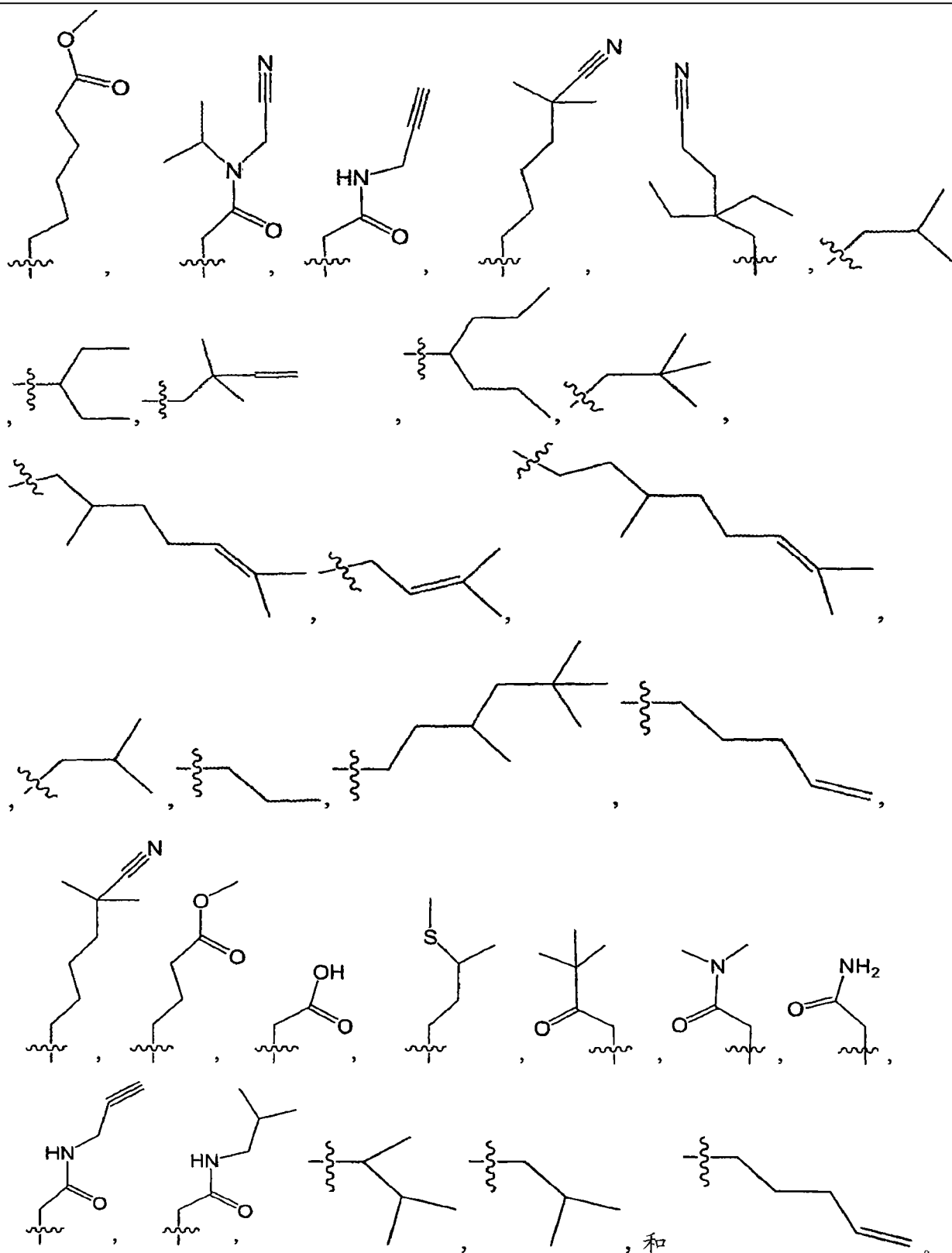
8. 权利要求 1-7 任一项的方法, 其中 R₁ 为任选被取代的直链或支链脂肪族基, 其中该脂肪族基的 1-2 个碳单位任选地被-C(O)-、-O-或-CO₂ 置换。

9. 权利要求 1-8 任何一项的方法, 其中 R₁ 为(脂肪族基)羰基、(脂肪族基(羰基))脂肪族基、(脂肪族氧基(羰基))脂肪族基或(脂肪族氧基)

羰基，每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、硝基、或其组合取代。

10. 权利要求 1-9 任一项的方法，其中 R_1 为选自下列的基团：





11. 权利要求 1-10 任一项的方法, 其中 q 为 0 且 R_{2a} 为氢。

12. 权利要求 1-11 任一项的方法, 其中 R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的杂环脂族基。

13. 权利要求 1-12 任一项的方法, 其中 q 为 0; 且 R_{2a} 和 R_3 与它们

所连接的原子一起形成任选被取代的 1H-吡咯-2(5H)-酮基。

14. 权利要求 1-13 任一项的方法, 其中 q 为 1 或 2, 且每个 R_{2b} 为卤素或甲氧基。

15. 权利要求 1-14 任一项的方法, 其中 R_3 且 R'_3 之一为任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪族基, 其中 R_3 或 R'_3 中最多两个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 或其组合置换; 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

16. 权利要求 1-15 任一项的方法, 其中 R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的直链 C_{2-4} 脂肪族基, 其中第一个碳单位任选地和独立地被 $-NH-$ 置换, 且第二个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 置换, 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

17. 权利要求 1-16 任一项的方法, 其中 R_3 和 R'_3 各自独立地为氢或甲基羰基氨基、 N,N -二甲氨基羰基氨基、乙基羰基氨基、吡咯烷-2,5-二酮-1-基、哌啶-2-酮-1-基、甲基氨基羰基、 N,N -二甲氨基羰基、氨基羰基、氰基或甲氧羰基氨基, 每个基团任选地被取代。

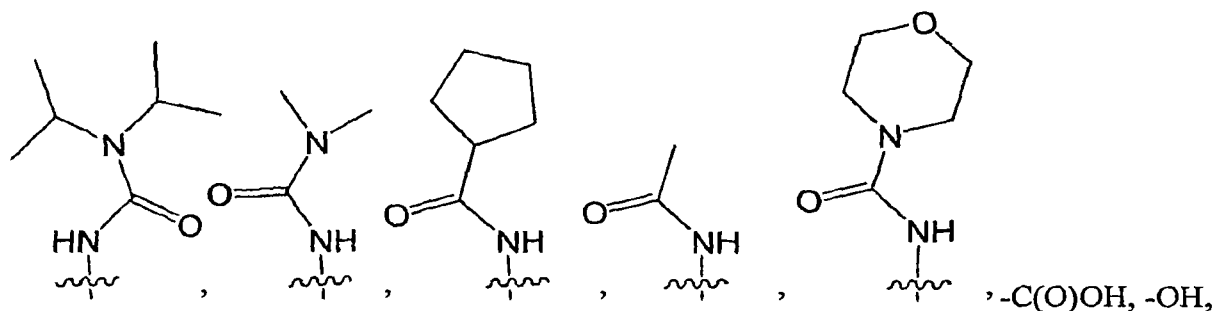
18. 权利要求 1-17 任一项的方法, 其中 R_3 或 R'_3 之一为任选被取代的杂环脂族基且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

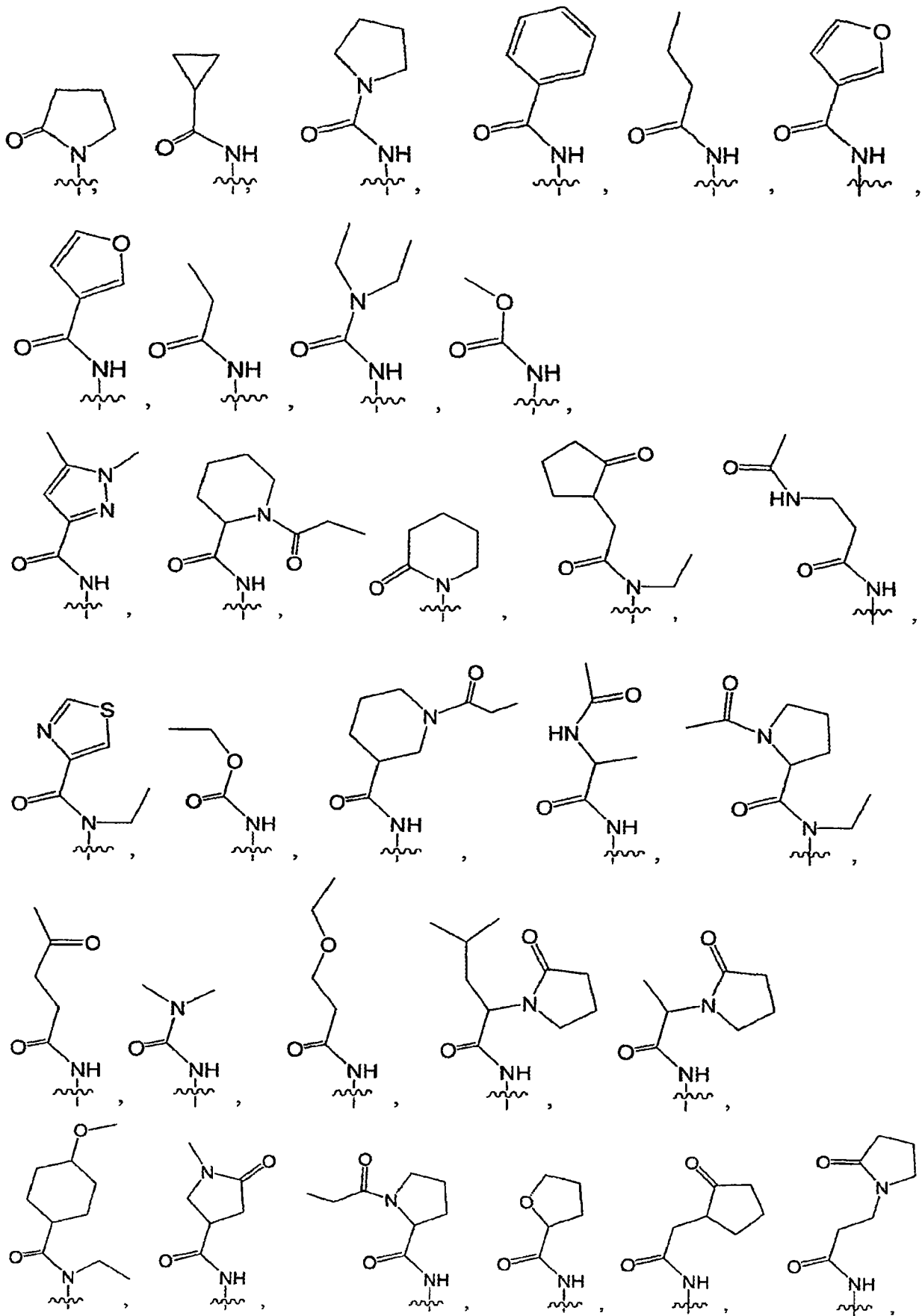
19. 权利要求 1-18 任一项的方法, 其中 R_3 或 R'_3 之一为任选被 1-2 个氧代基团取代的任选被取代的 5-7 元杂环脂族基, 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

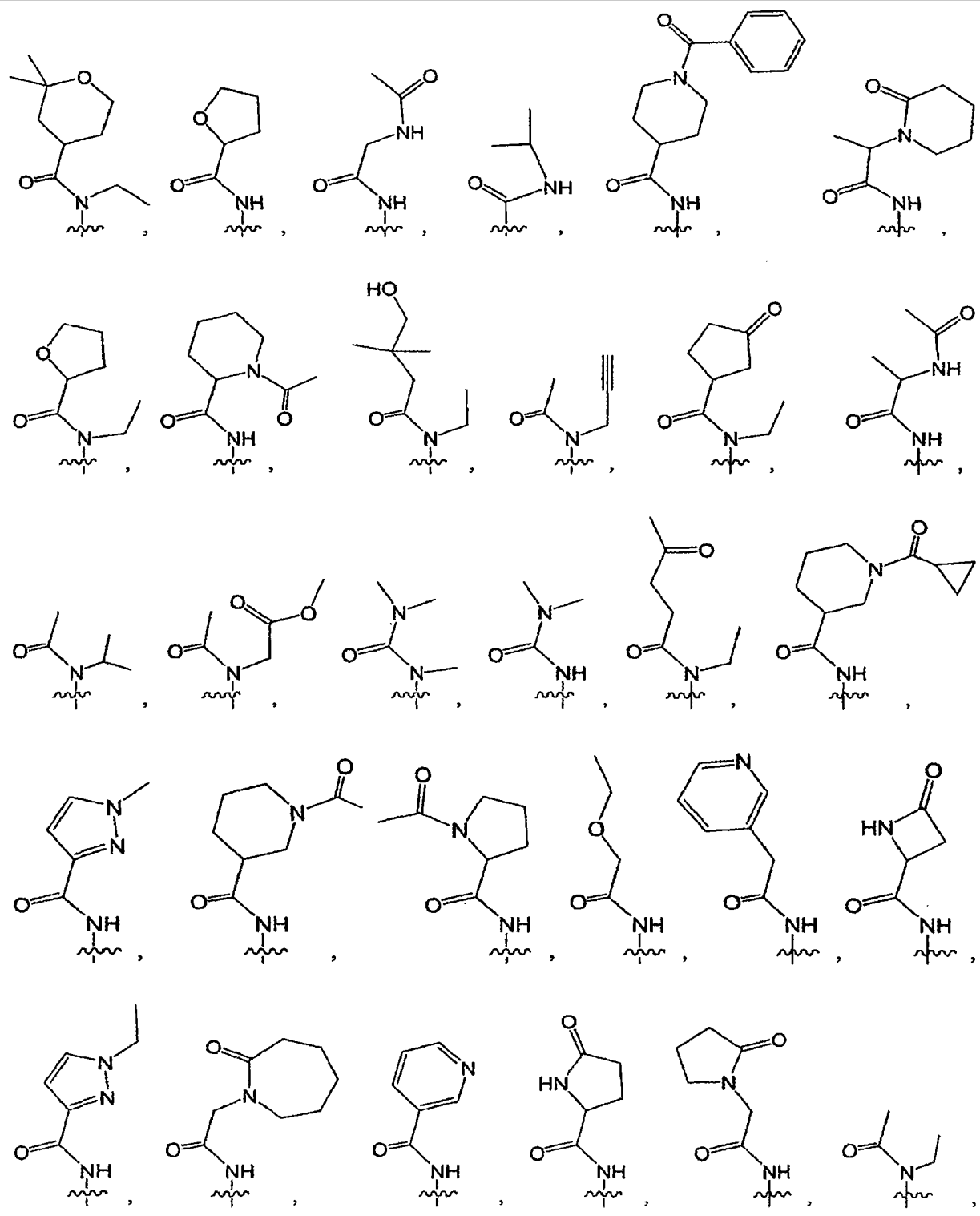
20. 权利要求 1-19 任一项的方法, 其中 R_3 或 R'_3 之一为吡咯烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、吡唑烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二噁烷基或 1,4-二噻烷基, 每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、脂肪族基、烷氧基、氧代或其组合取代; 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

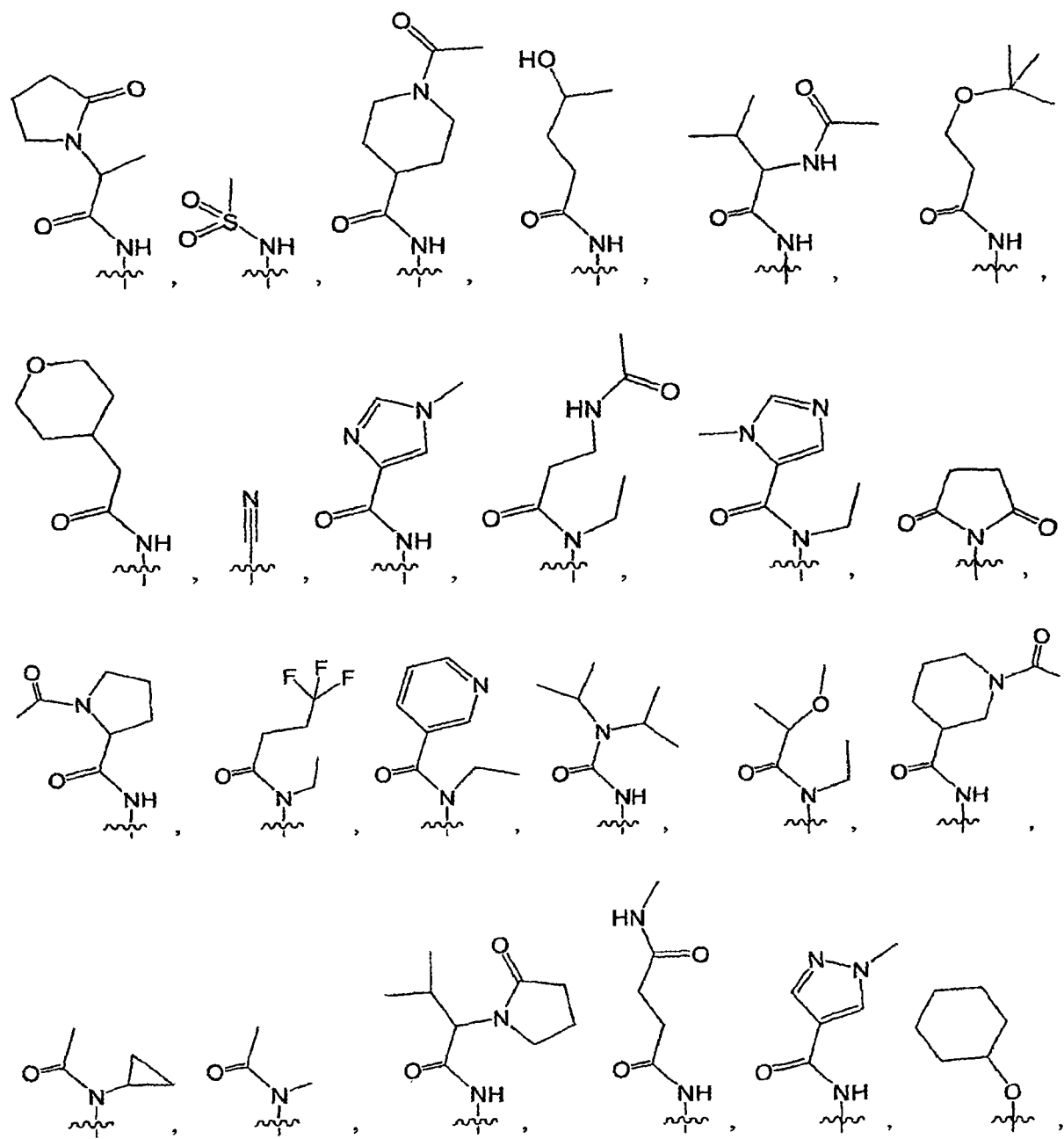
21. 权利要求 1-20 任一项的方法, 其中 R_3 和 R'_3 独立地为氢或卤素。

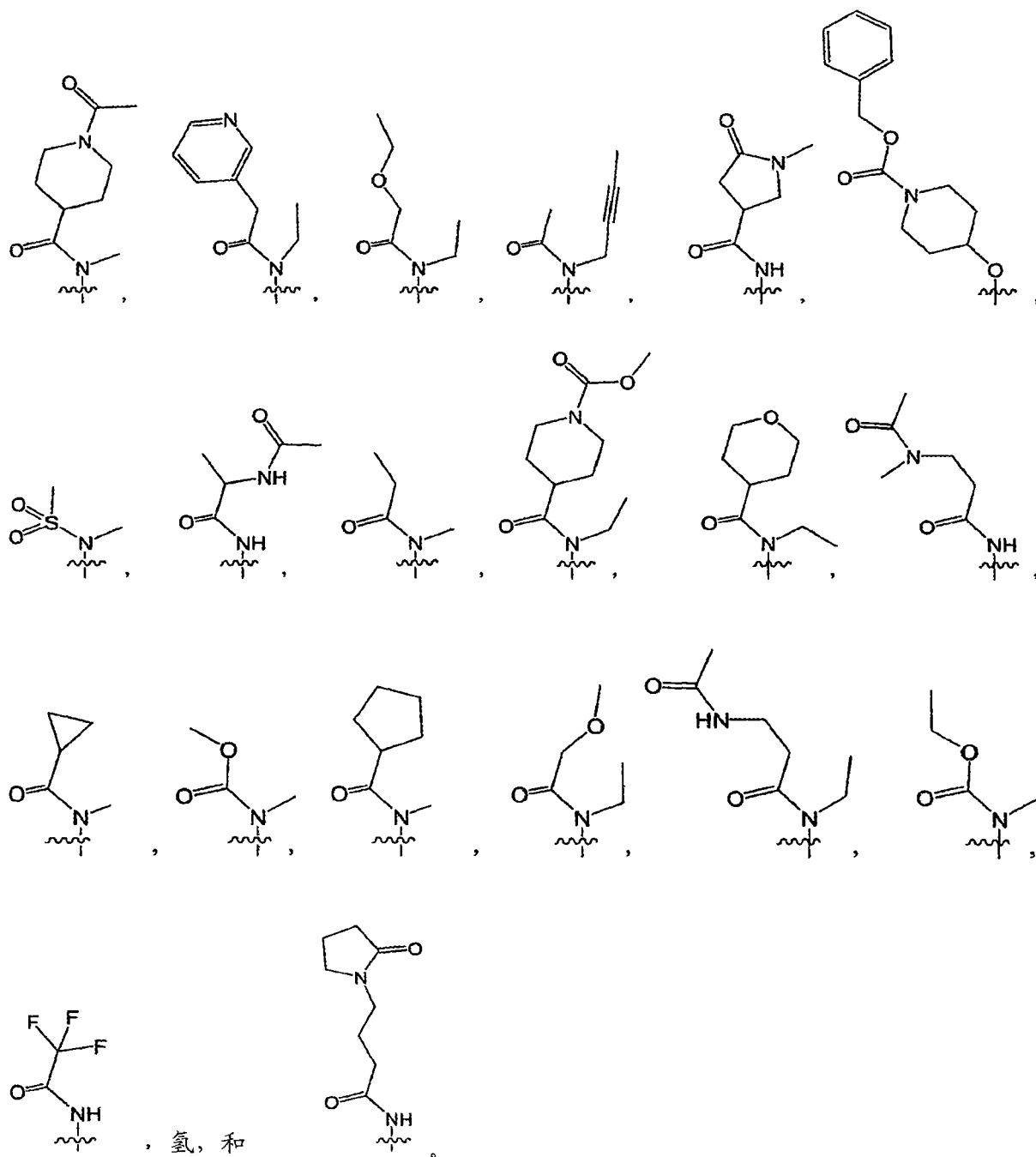
22. 权利要求 1-21 任一项的方法, 其中 R_3 或 R'_3 一起形成氧代基团, 或 R_3 和 R'_3 各自独立地选自:











23. 权利要求 1-22 任一项的方法，其中 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。

24. 权利要求 1-23 任一项的方法，其中 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被 1-2 个氧代基团取代的任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。

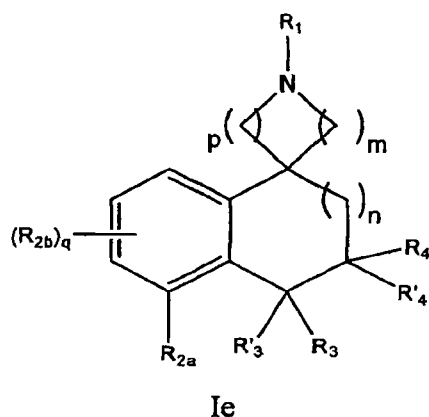
25. 权利要求 1-24 任一项的方法，其中 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成吡咯烷-2-酮基、咪唑啉-2-酮基或噁唑烷-2-酮基，每个基团任选地被取代。

26. 权利要求 1-25 任一项的方法，其中 R_4 和 R'_4 各自独立地为氢或

氟。

27. 权利要求 1 的方法，其中化合物选自如表 1 中所示的化合物 1-239、241-264、267、269-273、275-277、279、280、282、287-295 和 297-302。

28. 式 Ie 化合物：



或其可药用盐，其中：

R_1 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-12} 脂肪族基，其中 R_1 中最多 3 个碳单位任选地和独立地被下列基团置换： $-\text{CS}-$ ， $-\text{CONR}^F-$ ， $-\text{CONR}^F\text{NR}^F-$ ， $-\text{CO}_2-$ ， $-\text{OCO}-$ ， $-\text{NR}^F\text{CO}_2-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}^F\text{CONR}^F-$ ， $-\text{OCONR}^F-$ ， $-\text{NR}^F\text{NR}^F-$ ， $-\text{NR}^F\text{CO}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{SO}-$ ， $-\text{SO}_2-$ ， $-\text{NR}^F-$ ， $-\text{SO}_2\text{NR}^F-$ ， $-\text{NR}^F\text{SO}_2-$ ，或 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{NR}^F-$ ；

每个 R^A 为卤素， R^F ， $-\text{OH}$ ， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

每个 R^F 为氢，或任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-8} 脂族基团；

R_{2a} 为 $-\text{Z}^B\text{R}_5$ ，其中每个 Z^B 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链，其中 Z^B 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换： $-\text{CO}-$ ， $-\text{CS}-$ ， $-\text{CONR}^B-$ ， $-\text{CONR}^B\text{NR}^B-$ ， $-\text{CO}_2-$ ， $-\text{OCO}-$ ， $-\text{NR}^B\text{CO}_2-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}^B\text{CONR}^B-$ ， $-\text{OCONR}^B-$ ， $-\text{NR}^B\text{NR}^B-$ ， $-\text{NR}^B\text{CO}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{SO}-$ ， $-\text{SO}_2-$ ， $-\text{NR}^B-$ ， $-\text{SO}_2\text{NR}^B-$ ， $-\text{NR}^B\text{SO}_2-$ ，或 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{NR}^B-$ ；

每个 R_5 独立地为 R^B ，卤素， $-\text{OH}$ ， $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

每个 R^B 独立地为氢，任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团，任选被取代的环脂族基，任选被取代的杂环脂族基，任选被取代的芳基，任选被取代的杂芳基，或

R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子;

每个 R_{2b} 独立地为 $-Z^E R_8$, 其中每个 Z^E 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^E 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^G-$, $-\text{CONR}^G \text{NR}^G-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^G \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^G \text{CONR}^G-$, $-\text{OCONR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{NR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^G-$, $-\text{SO}_2 \text{NR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{SO}_2-$, 或 $-\text{NR}^G \text{SO}_2 \text{NR}^G-$;

每个 R_8 独立地为 R^G , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$;

每个 R^G 独立地为氢, 任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团, 任选被取代的环脂族基, 任选被取代的杂环脂族基, 任选被取代的芳基, 任选被取代的杂芳基, 或

R_{2a} 和一个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中 R_{2b} 与式 I 中稠合苯基上邻近 R_{2a} 所连接的碳原子的碳原子相连, 或

两个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中每个 R_{2b} 与式 Ie 中稠合苯基上邻近的碳原子相连;

R_3 和 R'_3 各自独立地为 $-Z^C R_6$, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2 \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{SO}_2-$, 或 $-\text{NR}^C \text{SO}_2 \text{NR}^C-$, 或

每个 R_6 独立地为 R^C , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$;

每个 R^C 独立地为氢; 任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团; 任选被取代的环脂族基, 任选被取代的杂环脂族基, 任选被取代的芳基, 或任选被取代的具有 1-3 个杂原子的杂芳基, 或

R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元环脂族基或任选被取代的 5-7 元杂环脂族基, 或

R_3 和 R'_3 一起形成氧代基团;

R_4 和 R'_4 一起形成氧代基团, 或各自独立地为 $-Z^D R_7$, 其中每个 Z^D 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^D 中最多两

个碳单位任选地和独立地被下列基团置换： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{D}}\text{NR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{CONR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{NR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{D}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{SO}_2-$ 、或 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{D}}-$;

每个 R_7 为 R^{D} ，卤素， $-\text{OH}$ ， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$;

每个 R^{D} 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基;

m 为 0-3， p 为 0-3，且 $m+p$ 为 3、4、5 或 6;

n 为 0-2; 且

q 为 0-4;

条件是当 R_1 为甲基或氢时， R_3 和 R'_3 都不是 1-(2,3-二氯苯基)四唑-5-基-氨基。

29. 权利要求 28 的化合物，其中 R_1 中最多 2 个碳单位任选地和独立地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{F}}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 或其组合置换，其中 R^{F} 为氢或任选地被 1-3 个 R^{A} 取代的支链或直链 C_{1-8} 脂肪族基，且每个 R^{A} 独立地为卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

30. 权利要求 28 或 29 任何一项的化合物，其中 R_1 为直链 C_{1-10} 脂肪族基或支链 C_{3-12} 脂肪族基，每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基或其组合取代。

31. 权利要求 28-30 任一项的化合物，其中 R_1 为任选被取代的 C_{2-12} 烯基。

32. 权利要求 28-31 任一项的化合物，其中 R_1 为直链 C_{1-10} 烷基、直链 C_{2-10} 烯基、直链 C_{2-10} 炔基、支链 C_{3-12} 烷基、支链 C_{3-12} 烯基或支链 C_{3-12} 炔基，每个基团任选地被 1-3 个 R^{A} 取代，且每个 R^{A} 独立地为卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

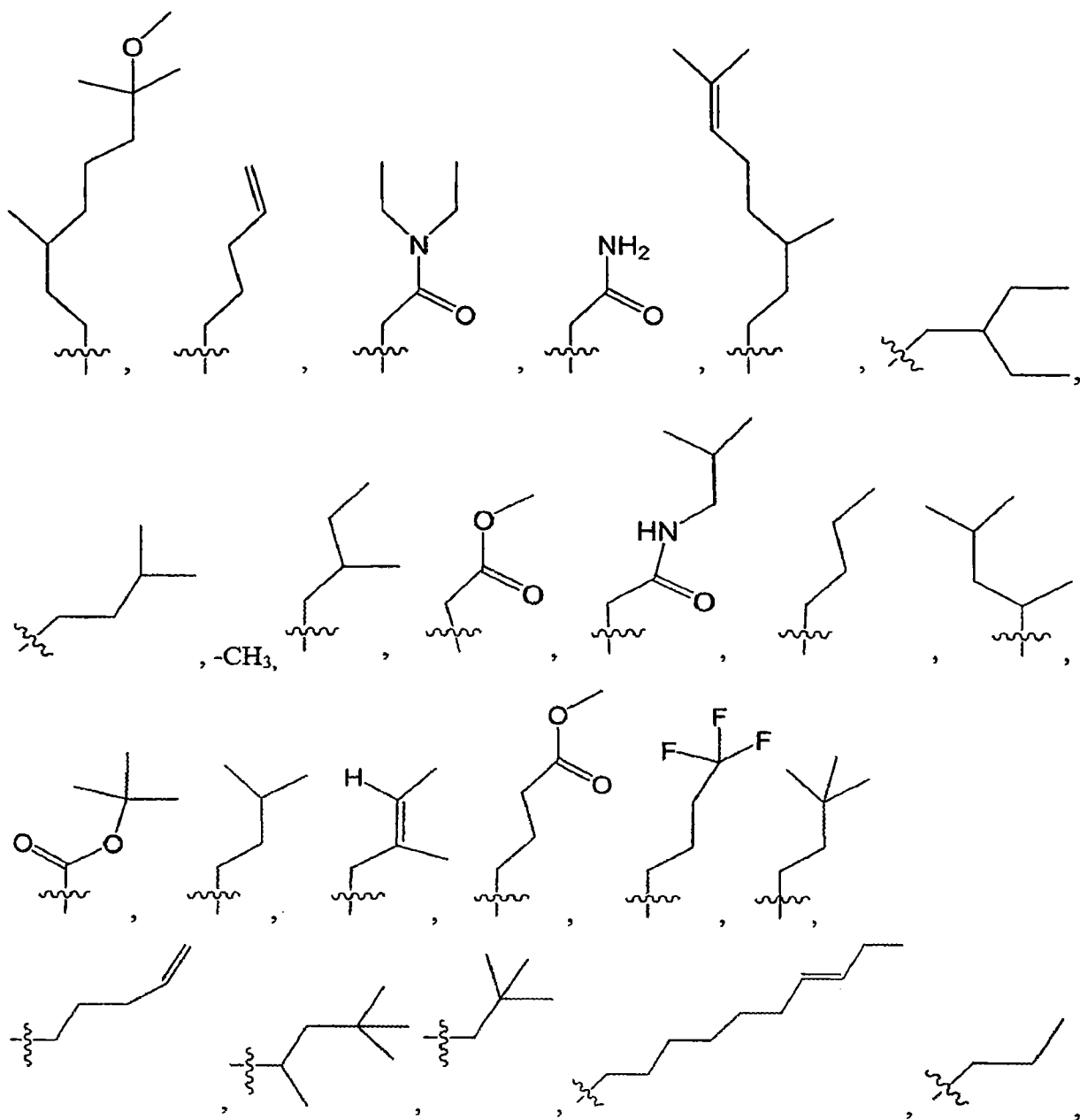
33. 权利要求 28-32 任一项的化合物，其中 R_1 为任选地被取代的直链或支链 C_{1-12} 脂肪族基，其中该脂肪族基的 1-2 个碳单位任选地被 $-\text{S}-$ 置换。

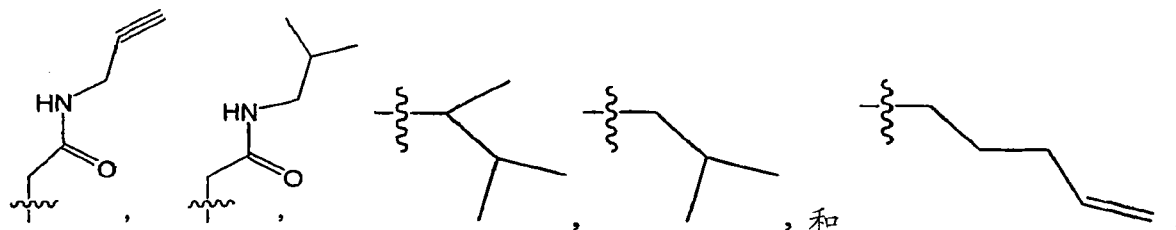
34. 权利要求 28-33 任何一项的化合物，其中 R_1 为脂肪族基- S -脂肪族基，其任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、硝基、三氟甲氧基或其组合取代。

35. 权利要求 28-34 任一项的化合物, 其中 R_1 为任选被取代的直链或支链 C_{1-12} 脂肪族基, 其中该脂肪族基的 1-2 个碳单位任选地被 $-C(O)O-$ 置换。

36. 权利要求 28-35 任一项的化合物, 其中 R_1 为(脂肪族氧基(羰基))脂肪族基或(脂肪族氧基)羰基, 每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、硝基或其组合取代。

37. 权利要求 28-36 任一项的化合物, 其中 R_1 为选自下列的基团:





38. 权利要求 28-37 任一项的化合物, 其中 q 为 0 且 R_{2a} 为氢。

39. 权利要求 28-38 任一项的化合物, 其中 R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的杂环脂族基。

40. 权利要求 28-39 任一项的化合物, 其中 R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 1H-吡咯-2(5H)-酮基。

41. 权利要求 28-40 任一项的化合物, 其中 q 为 1 或 2, 且 R_{2b} 独立地为卤素或甲氧基。

42. 权利要求 28-41 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪族基, 其中 R_3 或 R'_3 中最多两个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 或 $-S(O)_2-$ 置换, 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

43. 权利要求 28-42 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的直链 C_{2-4} 脂肪族基, 其中第一个碳单位任选地和独立地被 $-NH-$ 置换, 且第二个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 置换。

44. 权利要求 28-43 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的(甲基羰基)氨基, 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

45. 权利要求 28-44 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的杂环脂族基, 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

46. 权利要求 28-45 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 之一为任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、脂肪族基、烷氧基、氧代或其组合取代的 5-7 元杂环脂族基, 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

47. 权利要求 28-46 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 之一为吡咯烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、吡唑烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二噁烷基或 1,4-二噻烷基, 每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、脂肪族基、烷氧基、氧代或其组合取代; 且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

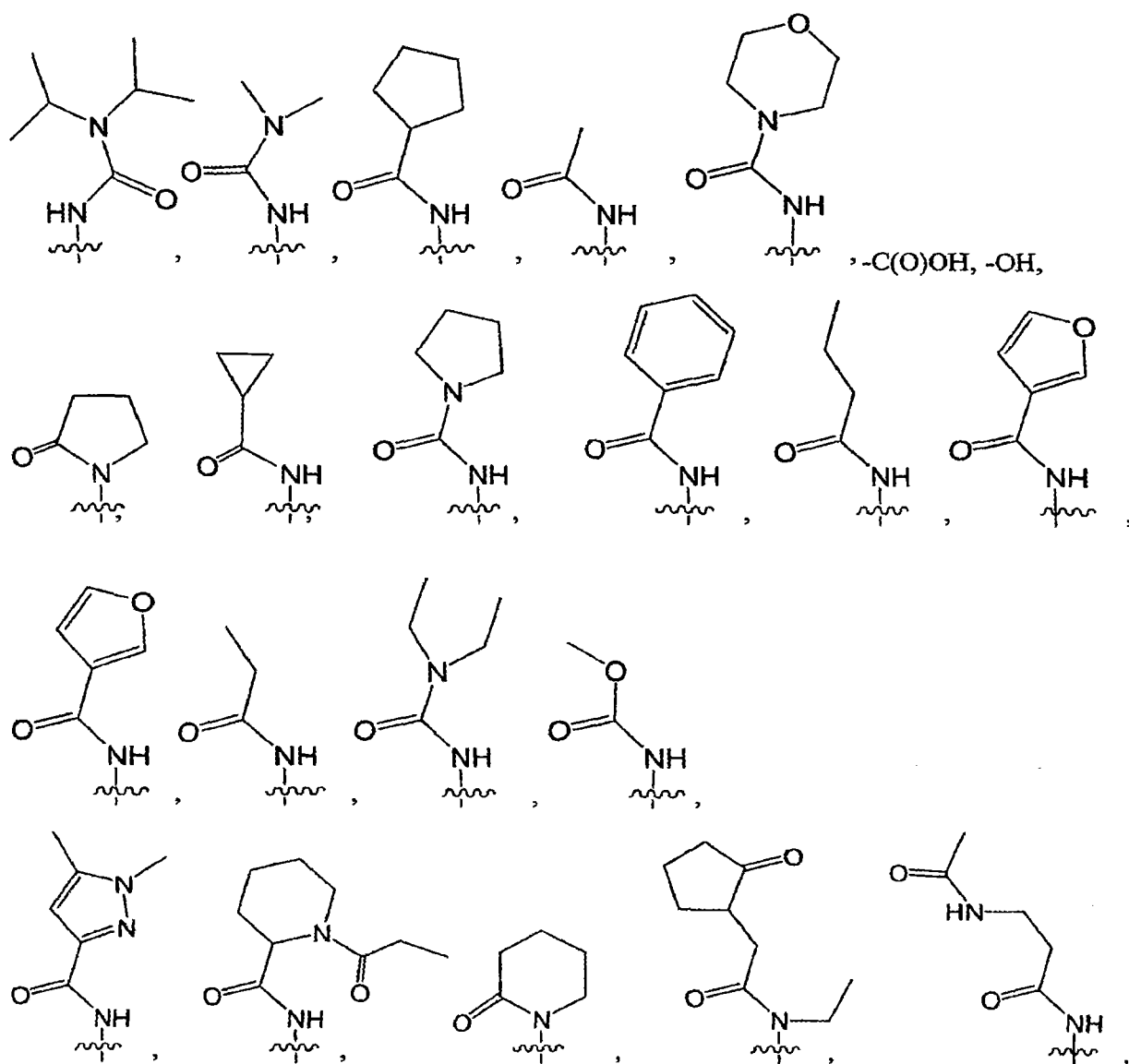
48. 权利要求 28-47 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 独立地为氢或卤素。

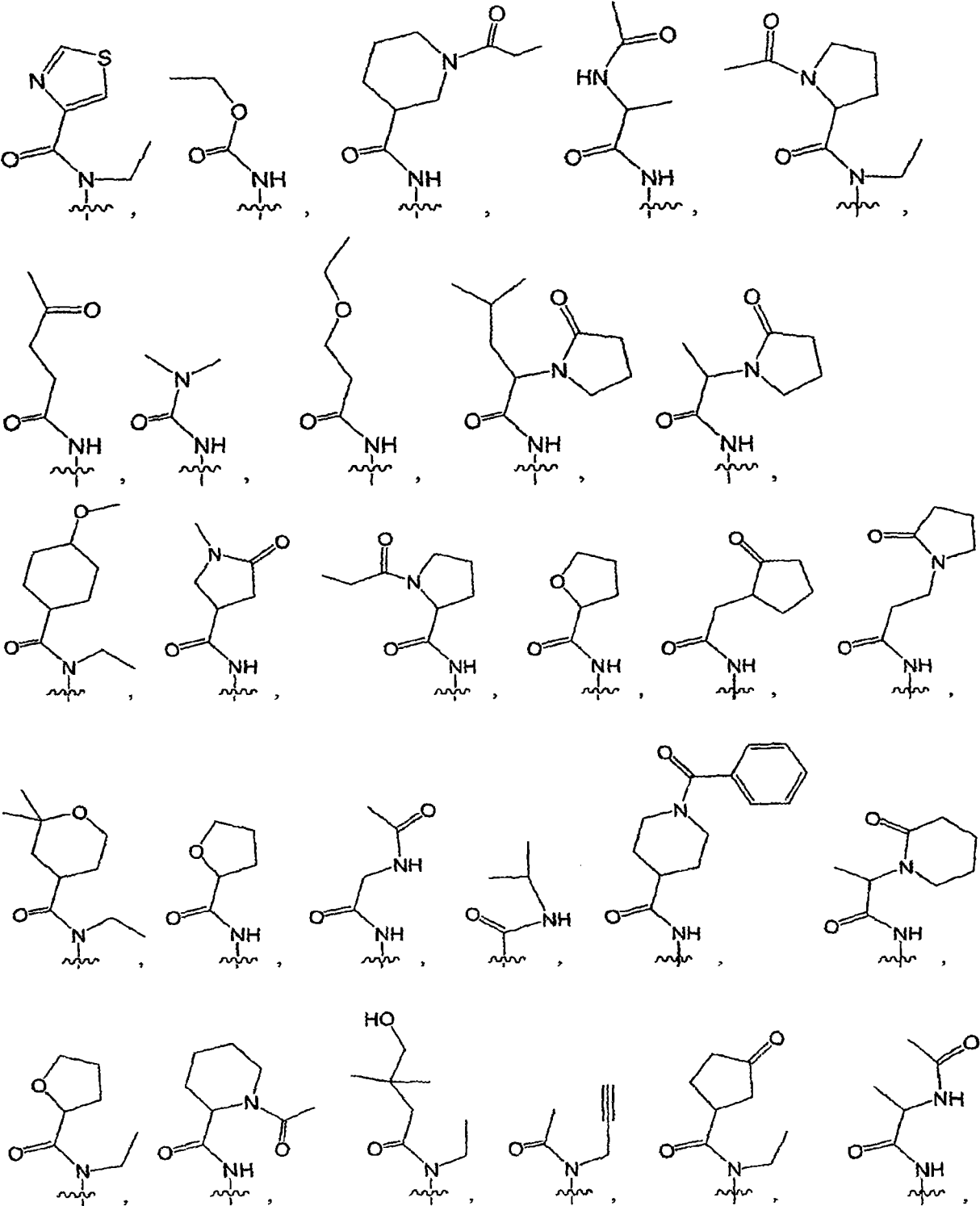
49. 权利要求 28-48 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。

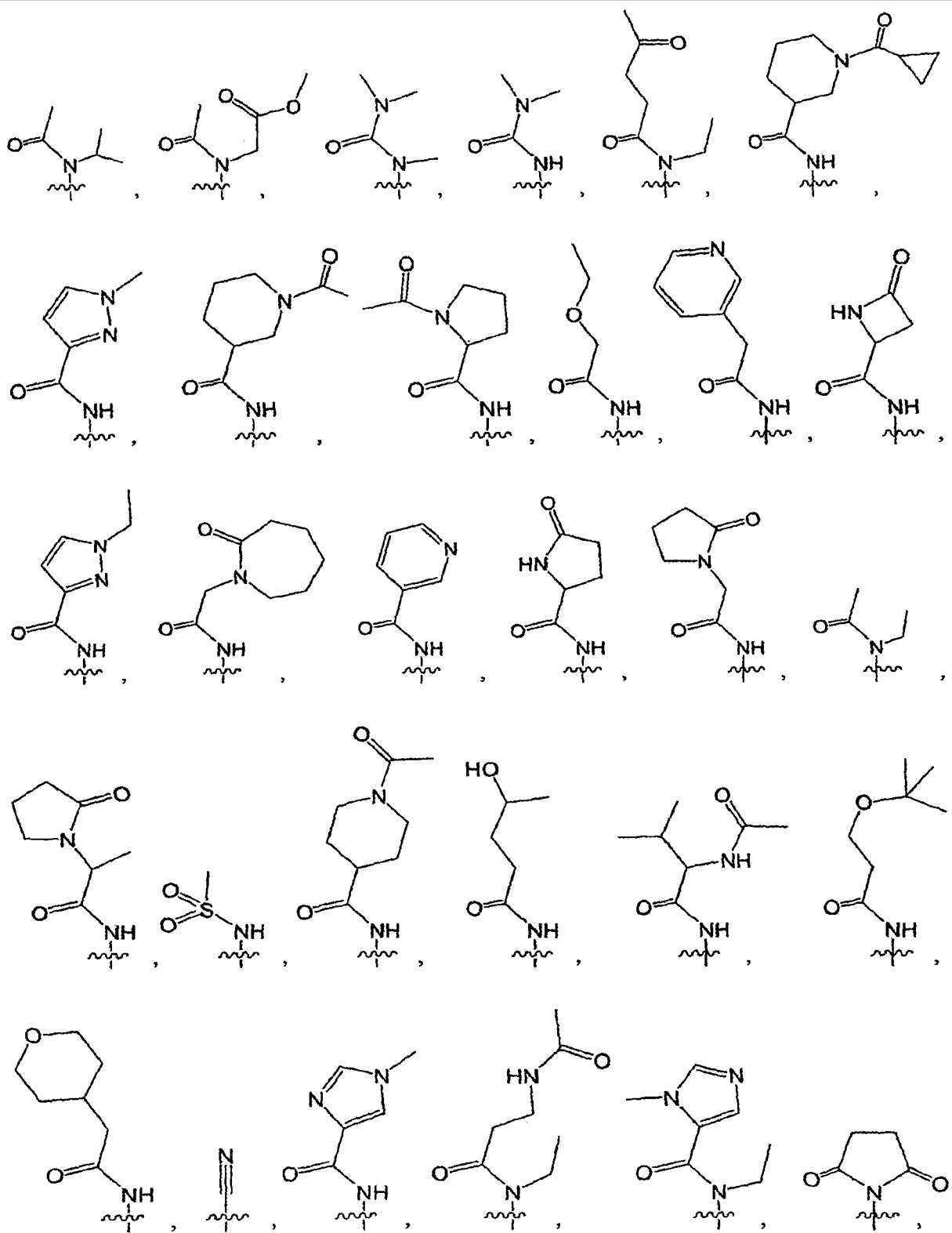
50. 权利要求 28-49 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被 1-2 个氧代基团取代的 5-6 元杂环脂族基。

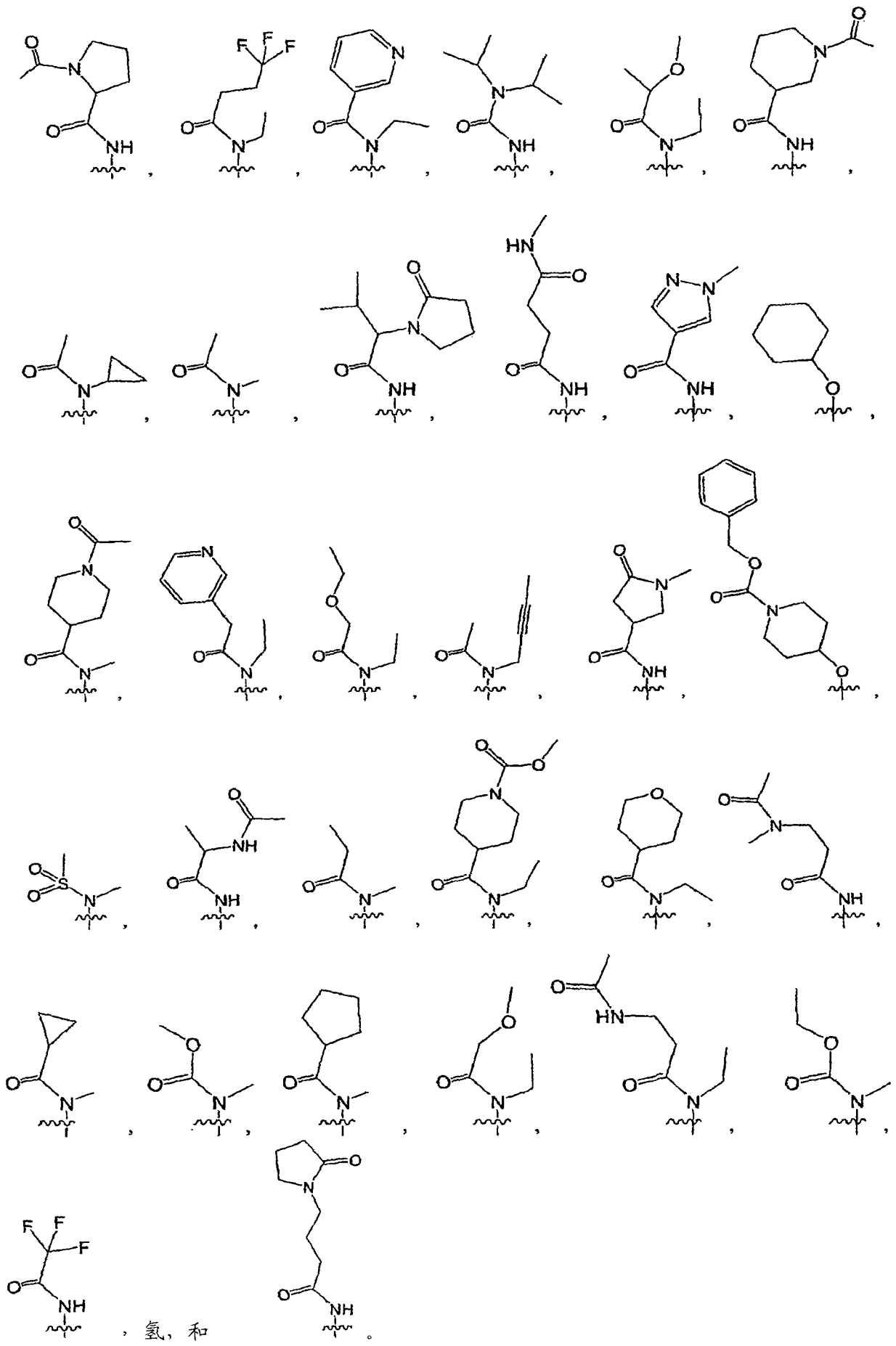
51. 权利要求 28-50 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成吡咯烷-2-酮基, 咪唑啉-2-酮基, 或噁唑烷-2-酮基, 每个基团任选地被取代。

52. 权利要求 28-51 任一项的化合物, 其中 R_3 和 R'_3 一起形成氧代基团, 或 R_3 和 R'_3 各自独立地选自:









53. 权利要求 28-52 任一项的化合物，其中 R_4 和 R'_4 各自独立地为氢或氟。

54. 化合物，选自如表 1 中所示的化合物 1-239, 241-264, 267, 269-273, 275-277, 279, 280, 282, 287-295 和 297-302。

55. 一种治疗或降低哺乳动物毒蕈碱受体介导的疾病的严重程度的方法，包括给所述哺乳动物施用权利要求 1 中描述的化合物或权利要求 28 的化合物。

56. 根据权利要求 55 的方法，其中所述毒蕈碱受体为 M_4 。

57. 根据权利要求 56 的方法，其中所述毒蕈碱受体为 M_1 。

58. 一种治疗或降低患者疾病严重程度的方法，其中所述疾病选自源自 CNS 的病理，包括认知障碍，注意力不集中的过度反应症(ADHD)，肥胖症，阿尔茨海默氏病，各种痴呆如血管性痴呆，与 CNS 紊乱相关的精神病包括精神分裂症、躁狂、双相性精神障碍，疼痛病症包括急性和慢性综合征，亨廷顿氏舞蹈病，Friederich 氏共济失调，Gilles de la Tourette 氏综合征，唐氏综合症，Pick 疾病，临床抑郁症，帕金森氏病，外周机能障碍如青光眼中的眼内压降低和干眼病的治疗、以及口腔干燥包括 Sjögren 氏综合征，心动过缓 (bradycardia)，胃酸分泌，哮喘，GI 障碍，以及伤口愈合，其中所述方法包括使所述患者与权利要求 1 所述的化合物或权利要求 28 的化合物接触的步骤。

59. 一种药物组合物，包含权利要求 28-54 的化合物和药物载体。

毒蕈碱受体调节剂

优先权要求

[0001]本申请要求享有 2006 年 2 月 22 日提交的序号 60/775,813 的美国临时申请的优先权，在此将其引入作为参考。

发明的技术领域

[0002]本发明涉及毒蕈碱受体调节剂。本发明还提供包含这类调节剂的组合物、以及用其治疗毒蕈碱受体介导的疾病的方法。

发明背景

[0003]神经递质乙酰胆碱与两类胆碱能受体结合：离子型的烟碱性受体和代谢型（metabotropic）的毒蕈碱受体。毒蕈碱受体属于胞质膜结合的 G 蛋白偶联受体(GPCRs)的大的超家族。迄今为止，五种亚型的毒蕈碱受体(M₁-M₅)已由多种种类被克隆并排序，在种类和受体亚型之间显示出显著高的同源性。这些 M₁-M₅ 毒蕈碱受体主要在副交感神经系统内表达，副交感神经系统对中枢和外周组织发挥兴奋和抑制控制作用并参与许多生理功能，包括心率、唤醒、认知、感觉加工（sensory processing）、以及运动控制。

[0004]毒蕈碱激动剂如毒蕈碱和毛果芸香碱、以及拮抗剂如阿托品已经被认识一个多世纪，但在受体亚型选择性的化合物方面几乎没有进展，因而使得难以指定单个受体的特定功能。参见，例如，DeLapp, N. 等，"Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353(2000); Hulme, E. C. 等，"Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633-673(1990)；Caulfield, M. P. 等，"Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, pp. 319-379(1993)；Caulfield, M. P. 等，International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," Pharmacol. Rev., 50, pp. 279-290(1998)，这些公开的内容在此引入作为参考。

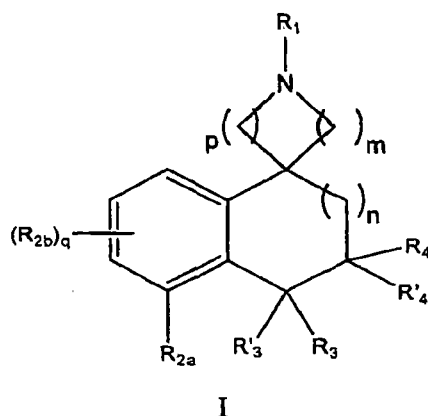
[0005]毒蕈碱族的受体是许多药理学治疗剂的靶点，所述的药理学治疗剂用于多种疾病，包括治疗 COPD、哮喘、尿失禁、青光眼、阿尔茨海默氏病(AchE 抑制剂)的领军药物。 尽管该族药具有较大的治疗价值，但胆碱能药物由于这类治疗剂缺乏选择性、有显著的副交感神经自主系统激活作用和较高的不良反应的发生率而受到限制。 毒蕈碱受体的分子克隆以及利用 knock-out 小鼠对特定亚型生理作用的识别，最近已经为选择性的毒蕈碱配体描绘了新的机会，有助于界定功效增强和副作用降低所需要的选择性特性。

[0006]存在对毒蕈碱受体 M_1 - M_5 的调节剂的需要。还需要治疗毒蕈碱受体介导的疾病的方法。

[0007]还需要对亚型 M_1 - M_5 有选择性的毒蕈碱受体调节剂。

发明概述

[0008]本发明提供利用式 I 化合物调节毒蕈碱受体(例如, M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 , 或其组合)活性的方法:



或其可药用盐，其中 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 、 n 、 m 、 p 和 q 如下所述。

[0009]本发明的另一方面提供治疗或降低哺乳动物毒蕈碱受体介导的疾病严重程度的方法，包括给所述哺乳动物施用上述化合物的步骤。在若干实施方案中，毒蕈碱受体为 M_4 。在其它实施方案中，毒蕈碱受体为 M_1 。

[0010]本发明的另一方面提供治疗或降低患者疾病严重程度的方法，其中所述疾病选自源自 CNS 的病理包括认知障碍，注意力不集中

的过度反应症(ADHD), 肥胖症, 阿尔茨海默氏病, 各种痴呆如血管性痴呆, 与 CNS 紊乱相关的精神病包括精神分裂症、躁狂、双相性精神障碍, 疼痛病症包括急性和慢性综合征, 亨廷顿舞蹈病, Friederich 氏共济失调, Gilles de la Tourette 氏综合征, 唐氏综合症, Pick 疾病, 临床抑郁症, 帕金森氏病, 外周机能障碍如青光眼中的眼内压降低和干眼病的治疗、以及口腔干燥包括 Sjögren 氏综合征, 心动过缓 (bradycardia), 胃酸分泌, 哮喘, GI 障碍, 以及伤口愈合, 其中所述方法包括使所述患者与上述化合物接触的步骤。

[0011]本发明的另一方面提供包含上述化合物和药物载体的药物组合物。

详细说明

I. 定义:

[0012]对本发明而言, 化学元素按照元素周期表, CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版确定。另外, 有机化学的一般原理描述于 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry", 第 5 版, 编辑: Smith, M.B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 其全部内容在此引入作为参考。

[0013]术语“毒蕈碱受体”, 不加指定受体亚型的前缀时, 指五种受体亚型 M_1 - M_5 中的一种或多种。

[0014]本文中所用的“调节”指增加或降低(例如活性)可测量的量。通过增加毒蕈碱受体活性而调节毒蕈碱活性的化合物称为激动剂。通过降低毒蕈碱受体活性而调节毒蕈碱活性的化合物称为拮抗剂。激动剂与毒蕈碱受体相互作用增加受体响应内源性的配体结合而转导细胞内信号的能力。拮抗剂与毒蕈碱受体相互作用并与内源性配体或底物竞争受体上的结合位点, 降低受体响应内源性的配体结合而转导细胞内信号的能力。

[0015]短语“治疗或降低毒蕈碱受体介导的疾病的严重程度”指治疗由毒蕈碱活性直接引起的疾病以及减轻不是由毒蕈碱活性直接引起的疾病的症状。症状可能受毒蕈碱活性影响的疾病的实例包括但不限于, 源自 CNS 的病理包括认知障碍, 注意力不集中的过度反应症

(ADHD), 肥胖症, 阿尔茨海默氏病, 各种痴呆如血管性痴呆, 精神病包括精神分裂症、躁狂、双相性精神障碍, 疼痛病症包括急性和慢性综合征, 亨廷顿舞蹈病, Friederich 氏共济失调, Gilles de la Tourette 氏综合征, 唐氏综合症, Pick 疾病, 临床抑郁症, 帕金森氏病, 外周机能障碍如青光眼中的眼内压降低和干眼病的治疗、以及口腔干燥包括 Sjögren 氏综合征, 心动过缓, 胃酸分泌, 哮喘, GI 障碍, 以及伤口愈合。

[0016]如本文中所述, 本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代, 如以上一般性描述的那些, 或以本发明特定的类、小类、以及种类举例说明的那些。

[0017]本文中所用的术语“脂肪族”包括术语烷基, 烯基, 炔基, 每个基团如下所述任选地被取代。

[0018]本文中所用的“烷基”基团指含 1-8(例如, 1-6 或 1-4)个碳原子的饱和脂肪族烃基团。烷基可以是直链或支链。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基, 异丁基、仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正庚基或 2-乙基己基。烷基可以被一个或多个取代基取代(即, 任选地被取代), 所述的取代基如卤素; 环脂族[例如, 环烷基或环烯基]; 杂环脂族[例如, 杂环烷基或杂环烯基]; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 酰基[例如, (脂肪族)羰基, (环脂族)羰基或(杂环脂族)羰基]; 硝基; 氰基; 氨基[例如, (环烷基烷基)羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基)羰基氨基, (杂环烷基烷基)羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基烷基氨基羰基, 环烷基氨基羰基, 杂环烷基氨基羰基, 芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基]; 氨基[例如, 脂族氨基, 环脂族氨基或杂环脂族氨基]; 磺酰基[例如, 脂肪族-S(O)₂-]; 亚磺酰基; 硫烷基; 磺氧基(sulfoxy); 脲; 硫脲; 氨磺酰; 磺酰胺; 氧代; 羧基; 氨甲酰基; 环脂族氧基(cycloaliphaticoxy); 杂环脂族氧基; 芳氧基; 杂芳氧基; 芳烷氧基; 杂芳基烷氧基; 烷氧羰基; 烷基羰氧基; 或羟基。非限制性地, 一些取代烷基的实例包括羧烷基(如 HOOC-烷基, 烷氧羰基烷基和烷基羰基氧烷基); 氰基烷基; 羟烷基; 烷氧烷基; 酰基烷基; 芳烷基; (烷氧芳基)烷基; (磺酰基氨基)烷基(如烷基-S(O)₂-氨基烷基); 氨基烷基; 酰胺基烷基; (环脂族)烷基; 或卤代烷基。

[0019]本文中所用的“烯基”基团指含 2-8(例如, 2-6 或 2-4)个碳原子和至少一个双键的脂族碳基团。如同烷基一样, 烯基可以是直链或

支链的。烯基的实例包括但不限于，烯丙基，异戊二烯基，2-丁烯基和2-己烯基。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述的取代基如卤素；环脂族[例如，环烷基或环烯基]；杂环脂族[例如，杂环烷基或杂环烯基]；芳基；杂芳基；烷氧基；芳酰基；杂芳酰基；酰基[例如，(脂肪族)羰基，(环脂族)羰基或(杂环脂族)羰基]；硝基；氰基；酰氨基[例如，(环烷基烷基)羰基氨基，芳基羰基氨基，芳烷基羰基氨基，(杂环烷基)羰基氨基，(杂环烷基烷基)羰基氨基，杂芳基羰基氨基，杂芳烷基羰基氨基，烷基氨基羰基，环烷基氨基羰基，杂环烷基氨基羰基，芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基]；氨基[例如，脂族氨基，环脂族氨基，杂环脂族氨基或脂族磺酰氨基]；磺酰基[例如，烷基-S(O)₂-，环脂族-S(O)₂-或芳基-S(O)₂-]；亚磺酰基；硫烷基；磺氧基；脲；硫脲；氨磺酰；磺酰胺；氧代；羧基；氨甲酰基；环脂族氧基；杂环脂族氧基；芳氧基；杂芳氧基；芳烷基氧基；杂芳烷基氧基；烷氧羰基；烷基羰氧基；或羟基。非限制性地，一些取代烯基的实例包括氰基烯基，烷氧烯基，酰基烯基，羟烯基，芳烯基，(烷氧芳基)烯基，(磺酰基氨基)烯基(如(烷基-S(O)₂-氨基烯基)，氨基烯基，酰胺基烯基，(环脂族)烯基或卤代烯基。

[0020]本文中所述的“炔基”基团指含2-8(例如，2-6或2-4)个碳原子和具有至少一个三键的脂族碳基团。炔基可以是直链或支链的。炔基的实例包括但不限于，炔丙基和丁炔基。炔基可任选地被一个或多个取代基取代，所述的取代基如芳酰基；杂芳酰基；烷氧基；环烷氧基；杂环烷氧基；芳氧基；杂芳氧基；芳烷基氧基；硝基；羧基；氰基；卤素；羟基；磺基；巯基；硫烷基[例如，脂肪族-S-或环脂族-S-]；亚磺酰基[例如，脂肪族-S(O)-或环脂族-S(O)-]；磺酰基[例如，脂肪族-S(O)₂-，脂族氨基-S(O)₂-或环脂族-S(O)₂-]；酰氨基[例如，氨基羰基，烷基氨基羰基，烷基羰基氨基，环烷基氨基羰基，杂环烷基氨基羰基，环烷基羰基氨基，芳基氨基羰基，芳基羰基氨基，芳烷基羰基氨基，(杂环烷基)羰基氨基，(环烷基烷基)羰基氨基，杂芳烷基羰基氨基，杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基]；脲；硫脲；氨磺酰；磺酰胺；烷氧羰基；烷基羰氧基；环脂族；杂环脂族；芳基；杂芳基；酰基[例如，(环脂族)羰基或(杂环脂族)羰基]；氨基[例如，脂族氨基]；磺氧基；氧代；氨甲酰基；(环脂族)氧代；(杂环脂族)氧代；或(杂芳基)烷氧基。

[0021]本文中所述的“酰胺基”既包括“氨羰基”又包括“羰基氨

基”。这些术语单独使用或与另外的基团结合使用时指下列基团：如在末端使用时指 $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ 或 $-C(O)-N(R^X)_2$ ，在中间使用时指 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$ ，其中 R^X 和 R^Y 如下文定义。酰胺基的实例包括烷基酰胺基(如烷基羰基氨基或烷基氨基羰基)，(杂环脂族)酰胺基，(杂芳烷基)酰胺基，(杂芳基)酰胺基，(杂环烷基)烷基酰胺基，芳基酰胺基，芳烷基酰胺基，(环烷基)烷基酰胺基，或环烷基酰胺基。

[0022]本文中所述的“氨基”基团指 $-NR^X R^Y$ ，其中每个 R^X 和 R^Y 独立地为氢，烷基，环脂族，(环脂族)脂肪族，芳基，芳脂族，杂环脂族，(杂环脂族)脂肪族，杂芳基，羧基，硫烷基，亚硫酰基，磺酰基，(脂肪族)羰基，(环脂族)羰基，((环脂族)脂肪族)羰基，芳基羰基，(芳脂族)羰基，(杂环脂族)羰基，((杂环脂族)脂肪族)羰基，(杂芳基)羰基或(杂芳脂族)羰基，各基团如本文中定义且任选地被取代。氨基的实例包括烷基氨基，二烷基氨基或芳基氨基。当术语“氨基”不是端基时(例如，烷基羰基氨基)，它以 $-NR^X-$ 表示。 R^X 与上面定义的含义相同。

[0023]本文中所述的“芳基”基团单独使用或作为大基团的一部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧烷基”中指单环环系(例如，苯基)；双环环系(例如，茛基，萘基，四氢萘基，四氢茛基)；和三环环系(例如，茛基，四氢茛基，或四氢蒽基，蒽基)环系，其中单环系统为芳族或在双环或三环环系中至少一个环为芳族。双环和三环基团包括苯稠合的 2-3 元碳环。例如，苯稠合基团包括与两个或更多的 C_{4-8} 碳环基团稠合的苯基。芳基任选地被一个或多个取代基取代，其中取代基包括脂肪族[例如，烷基，烯基或炔基]；环脂族；(环脂族)脂肪族；杂环脂族；(杂环脂族)脂肪族；芳基；杂芳基；烷氧基；(环脂族)氧代；(杂环脂族)氧代；芳氧基；杂芳氧基；(芳脂族)氧代；(杂芳脂族)氧代；芳酰基；杂芳酰基；氨基；氧代(在苯稠合的双环或三环芳基的非芳香碳环上)；硝基；羧基；酰胺基；酰基[例如，脂族羰基，(环脂族)羰基，((环脂族)脂肪族)羰基，(芳脂族)羰基，(杂环脂族)羰基，((杂环脂族)脂肪族)羰基或(杂芳脂族)羰基]；磺酰基[例如，脂族 $-S(O)_2-$ 或氨基 $-S(O)_2-$]；亚硫酰基[例如，脂族 $-S(O)-$ 或环脂族 $-S(O)-$]；硫烷基[例如，脂族 $-S-$]；氰基；卤素；羟基；巯基；磺氧基；脲；硫脲；氮磺酰；磺酰胺；或氮甲酰。作为选择，芳基可不被取代。

[0024]取代芳基的非限制性实例包括卤代芳基[例如，单，二(如 p,m-

二卤代芳基)和(三卤代)芳基]; (羧基)芳基[例如, (烷氧羰基)芳基, ((芳烷基)羰基氧)芳基, 和(烷氧羰基)芳基]; (酰胺基)芳基[例如, (氨羰基)芳基, (((烷基氨基)烷基)氨羰基)芳基, (烷基羰基)氨基芳基, (芳基氨羰基)芳基和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基]; 氨基芳基[例如, ((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基]; (氰基烷基)芳基; (烷氧基)芳基; (氨磺酰)芳基[例如, (氨基磺酰基)芳基]; (烷基磺酰基)芳基; (氰基)芳基; (羟烷基)芳基; ((烷氧基)烷基)芳基; (羟基)芳基, ((羧基)烷基)芳基; (((二烷基)氨基)烷基)芳基; (硝基烷基)芳基; (((烷基磺酰基)氨基)烷基)芳基; ((杂环脂族)羰基)芳基; ((烷基磺酰基)烷基)芳基; (氰基烷基)芳基; (羟烷基)芳基; (烷基羰基)芳基; 烷基芳基; (三卤代烷基)芳基; p-氨基-m-烷氧羰基芳基; p-氨基-m-氰基芳基; p-卤代-m-氨基芳基; 或(m-(杂环脂族)-o-(烷基))芳基。

[0025]本文中所用的“芳脂族”如“芳烷基”基团指被芳基取代的脂族基团(例如, C₁₋₄烷基)。“脂肪族”, “烷基”和“芳基”如本文中定义。芳脂族如芳烷基的实例是苯甲基。

[0026]本文中所用的“芳烷基”基团指被芳基取代的烷基(例如, C₁₋₄烷基)。“烷基”和“芳基”都已在上文定义。芳烷基的实例是苯甲基。芳烷基任选地被一个或多个取代基取代, 其中取代基如脂肪族[例如, 烷基, 烯基或炔基, 包括羧烷基, 羟烷基, 或卤代烷基如三氟甲基]; 环脂族[例如, 环烷基或环烯基]; (环烷基)烷基; 杂环烷基; (杂环烷基)烷基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; 环烷氧基; 杂环烷氧基; 芳氧基; 杂芳氧基; 芳烷氧基; 杂芳烷氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 硝基; 羧基; 烷氧羰基; 烷基羰氧基; 酰胺基[例如, 氨羰基, 烷基羰基氨基, 环烷基羰基氨基, (环烷基烷基)羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基)羰基氨基, (杂环烷基烷基)羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 或杂芳烷基羰基氨基]; 氰基; 卤素; 羟基; 酰基; 巯基; 烷基硫烷基; 磺氧基; 脲; 硫脲; 氨磺酰; 磺酰胺; 氧代; 或氨甲酰基。

[0027]本文中所用的“双环环系”包括形成两个环的 8-12(例如, 9, 10 或 11)元结构, 其中两个环有至少一个共有原子(例如, 2 个共有原子)。双环环系包括双环脂族(例如, 双环烷基或双环烯基), 双环杂脂族, 双环芳基, 以及双环杂芳基。

[0028]本文中所用的“环脂族”基团包括“环烷基”基团和“环烯

基”基团，各基团任选地被下文所述的基团取代。

[0029]本文中所用的“环烷基”基团指 3-10(例如，5-10)个碳原子饱和和碳环的单环或双环(稠合或桥接)。环烷基的实例包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，金刚烷基，降冰片基(norbornyl)，cubyl，八氢茛基，十氢-萘基，双环[3.2.1]辛基，双环[2.2.2]辛基，双环[3.3.1]壬基，双环[3.3.2]癸基，双环[2.2.2]辛基，金刚烷基，氮杂环烷基或((氨基羰基)环烷基)环烷基。

[0030]本文中所用的“环烯基”基团，指具有一个或多个双键的 3-10(例如，4-8)个碳原子的非芳香碳环。环烯基的实例包括环戊烯基，1,4-环己-二烯基，环庚烯基，环辛烯基，六氢-茛基，八氢-萘基，环己烯基，环戊烯基，双环[2.2.2]辛烯基，或双环[3.3.1]壬烯基。

[0031]环烷基或环烯基可任选地被一个或多个取代基取代，其中取代基如脂肪族[例如，烷基，烯基，或炔基]；环脂族；(环脂族)脂肪族；杂环脂族；(杂环脂族)脂肪族；芳基；杂芳基；烷氧基；(环脂族)氧代；(杂环脂族)氧代；芳氧基；杂芳氧基；(芳脂族)氧代；(杂芳脂族)氧代；芳酰基；杂芳酰基；氨基；酰胺基[例如，(脂族)羰基氨基，(环脂族)羰基氨基，((环脂族)脂族)羰基氨基，(芳基)羰基氨基，(芳脂族)羰基氨基，(杂环脂族)羰基氨基，((杂环脂族)脂族)羰基氨基，(杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族)羰基氨基]；硝基；羧基[例如，HOOC-，烷氧羰基，或烷基羰氧基]；酰基[例如，(环脂族)羰基，((环脂族)脂族)羰基，(芳脂族)羰基，(杂环脂族)羰基，((杂环脂族)脂族)羰基，或(杂芳脂族)羰基]；氰基；卤素；羟基；巯基；磺酰基[例如，烷基-S(O)₂-和芳基-S(O)₂-]；亚磺酰基[例如，烷基-S(O)-]；硫烷基[例如，烷基-S-]；磺氧基；脲；硫脲；氮磺酰；磺酰胺；氧代；或氮甲酰基。

[0032]本文中所用的术语“杂环脂族”包括杂环烷基和杂环烯基，各基团任选地被下文所述的基团取代。

[0033]本文中所用的“杂环烷基”基团指 3-10 元单环或双环(稠合或桥接)(例如，5-至 10-元单环或双环)饱和环结构，其中一个或多个环原子为杂原子(例如，N，O，S，或其组合)。杂环烷基基团的实例包括哌啶基，哌嗪基(piperazyl)，四氢吡喃基，四氢呋喃基，1,4-二氧戊环基，1,4-二噻烷基，1,3-二氧戊环基，噁唑烷基(oxazolidyl)，异噁唑烷基(isoxazolidyl)，吗啉基，硫代吗啉基(thiomorpholyl)，八氢苯并呋喃基，

八氢色烯基, 八氢硫色烯基, 八氢吲哚基, 八氢氮茚基, 十氢喹啉基, 八氢苯并[b]噻吩基, 2-氧杂双环[2.2.2]辛基, 1-氮杂-双环[2.2.2]辛基, 3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和 2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。单环杂环烷基可与苯基基团如四氢异喹啉稠合以制备杂芳基。

[0034]本文中所用的“杂环烯基”基团, 指具有一个或多个双键的单环或双环(例如, 5-至 10-元单环或双环)非芳香环结构, 其中一个或多个环原子为杂原子(例如 N, O 或 S)。

[0035]单环和双环杂脂族按照标准化学命名法编号。

[0036]杂环烷基或杂环烯基可任选地被一个或多个取代基取代, 其中取代基如脂肪族[例如, 烷基, 烯基, 或炔基]; 环脂基; (环脂族)脂肪基; 杂环脂基; (杂环脂族)脂肪基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂族)氧代; (杂环脂族)氧代; 芳氧基; 杂芳氧基; (芳脂族)氧代; (杂芳脂族)氧代; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 酰胺基[例如, (脂族)羰基氨基, (环脂族)羰基氨基, ((环脂族)脂族)羰基氨基, (芳基)羰基氨基, (芳脂族)羰基氨基, (杂环脂族)羰基氨基, ((杂环脂族)脂族)羰基氨基, (杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族)羰基氨基]; 硝基; 羧基[例如, HOOC-, 烷氧羰基, 或烷基羧基]; 酰基[例如, (环脂族)羰基, ((环脂族)脂族)羰基, (芳脂族)羰基, (杂环脂族)羰基, ((杂环脂族)脂族)羰基, 或(杂芳脂族)羰基]; 硝基; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 磺酰基[例如, 烷基磺酰基或芳基磺酰基]; 亚磺酰基[例如, 烷基亚磺酰基]; 硫烷基[例如, 烷基硫烷基]; 磺氧基; 脲; 硫脲; 氨磺酰; 磺酰胺; 氧代; 或氮甲酰基。

[0037]本文中所用的“杂芳基”基团, 指具有 4 至 15 个环原子的单环、双环的或三环环系, 其中一个或多个环原子为杂原子(例如, N, O, S, 或其组合), 且其中单环环系为芳族或双环或三环环系中至少一个环为芳族。杂芳基基团包括具有 2 至 3 个环的苯并稠合环系。例如, 苯并稠合基团包括与一个或两个 4 至 8 元杂环脂族部分稠合的苯并基团(例如, 吲哚基(indolizyl), 吲哚基, 异吲哚基, 3H-吲哚基, 二氢吲哚基, 苯并[b]呋喃基, 苯并[b]噻吩基, 喹啉基, 或异喹啉基)。一些杂芳基的实例是氮杂环丁烷基, 吡啶基, 1H-吲唑基, 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 噻唑基, 噁唑基, 咪唑基, 四唑基, 苯并呋喃基, 异喹啉基, 苯并噻唑基, 咕吨, 噻吨, 吩噻嗪, 二氢吲哚, 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯, 苯并[b]呋喃基, 苯并[b]噻吩基, 吲唑基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 嘌呤

基(puryl), 噌啉基(cinnolyl), 喹啉基, 喹唑啉基, 噌啉基(cinnolyl), 2,3-二氮杂萘基(phthalazyl), 喹唑啉基, 喹喔啉基, 异喹啉基, 4H-喹啉基(quinolizyl), 苯并-1,2,5-噻二唑基, 或 1,8-萘啶基(1,8-naphthyridyl)。

[0038]非限制性地, 单环杂芳基包括呋喃基, 噻吩基, 2H-吡咯基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基(thazolyl), 咪唑基, 吡唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 1,3,4-噻二唑基, 2H-吡喃基, 4-H-吡喃基(4-H-pranyl), 吡啶基, 哒嗪基(pyridazyl), 嘧啶基, 吡唑基, 吡嗪基(pyrazyl), 或 1,3,5-三嗪基(triazyl)。单环杂芳基按照标准化学命名法编号。

[0039]非限制性地, 双环杂芳基包括吲哚基(indolizyl), 吲哚基, 异吲哚基, 3H-吲哚基, 二氢吲哚基, 苯并[b]呋喃基, 苯并[b]噻吩基, 喹啉基, 异喹啉基, 吲哚基(indolizyl), 异吲哚基, 吲哚基, 苯并[b]呋喃基, 苯并[b]噻吩基, 吲唑基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 嘌呤基, 4H-喹啉基(quinolizyl), 喹啉基, 异喹啉基, 噌啉基(cinnolyl), 2,3-二氮杂萘基(phthalazyl), 喹唑啉基, 喹喔啉基, 1,8-萘啶基, 或蝶啶基。双环杂芳基按照标准化学命名法编号。

[0040]杂芳基任选地被一个或多个取代基取代, 其中取代基如脂肪族[例如, 烷基, 烯基, 或炔基]; 环脂族; (环脂族)脂肪族; 杂环脂族; (杂环脂族)脂肪族; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂族)氧代; (杂环脂族)氧代; 芳氧基; 杂芳氧基; (芳脂族)氧代; (杂芳脂族)氧代; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 氧代(在双环或三环杂芳基的非芳香碳环或杂环上); 羧基; 酰胺基; 酰基[例如, 脂族羧基; (环脂族)羧基; ((环脂族)脂族)羧基; (芳脂族)羧基; (杂环脂族)羧基; ((杂环脂族)脂族)羧基; 或(杂芳脂族)羧基]; 磺酰基[例如, 脂族-S(O)₂-或氨基-S(O)₂-]; 亚磺酰基[例如, 脂族-S(O)-]; 硫烷基[例如, 脂族-S-]; 硝基; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 磺氧基(sulfoxy); 脲; 硫脲; 氨磺酰; 磺酰胺; 或氨甲酰基。作为选择, 杂芳基可不被取代。

[0041]取代杂芳基的非限制性实例包括(卤代)杂芳基[例如, 单和二(卤代)杂芳基]; (羧基)杂芳基[例如, (烷氧羰基)杂芳基]; 氰基杂芳基; 氨基杂芳基[例如, ((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基]; (酰胺基)杂芳基[例如, 氨羧基杂芳基, ((烷基羧基)氨基)杂芳基, (((烷基)氨基)烷基)氨羧基杂芳基, (((杂芳基)氨基)羧基)杂芳基, ((杂环脂族)羧基)杂芳基, 和((烷基羧基)氨基)杂芳基]; (氰基烷基)杂芳基; (烷氧基)

杂芳基; (氨基磺酰)杂芳基[例如, (氨基磺酰基)杂芳基]; (磺酰基)杂芳基[例如, (烷基磺酰基)杂芳基]; (羟烷基)杂芳基; (烷氧烷基)杂芳基; (羟基)杂芳基; ((羧基)烷基)杂芳基; [((二烷基)氨基)烷基]杂芳基; (杂环脂族)杂芳基; (环脂族)杂芳基; (硝基烷基)杂芳基; (((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基; ((烷基磺酰基)烷基)杂芳基; (氰基烷基)杂芳基; (酰基)杂芳基[例如, (烷基羰基)杂芳基]; (烷基)杂芳基, 和(卤代烷基)杂芳基[例如, 三卤代烷基杂芳基]。

[0042]本文中所用的“杂芳脂族”(如杂芳烷基), 指被杂芳基取代的脂族基团(例如, C_{1-4} 烷基)。“脂肪族”, “烷基”和“杂芳基”已经在上文定义。

[0043]本文中所用的“杂芳烷基”基团, 指被杂芳基取代的烷基(例如, C_{1-4} 烷基)基团。“烷基”和“杂芳基”都已在上文定义。杂芳烷基任选地被一个或多个取代基取代, 其中取代基如烷基(例如, 羧烷基, 羟烷基, 和卤代烷基如三氟甲基); 烯基; 炔基; 环烷基; (环烷基)烷基; 杂环烷基; (杂环烷基)烷基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; 环烷氧基; 杂环烷氧基; 芳氧基; 杂芳氧基; 芳烷氧基; 杂芳烷氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 硝基; 羧基; 烷氧羰基; 烷基羰氧基; 氨基羰基; 烷基羰基氨基; 环烷基羰基氨基; (环烷基烷基)羰基氨基; 芳基羰基氨基; 芳烷基羰基氨基; (杂环烷基)羰基氨基; (杂环烷基烷基)羰基氨基; 杂芳基羰基氨基; 杂芳烷基羰基氨基; 氰基; 卤素; 羟基; 酰基; 巯基; 烷基硫烷基; 磺氧基; 脲; 硫脲; 氨基磺酰; 磺酰胺; 氧代; 或氨基甲酰基。

[0044]本文中所用的“酰基”基团指甲酰基或 $R^X-C(O)-$ (如-烷基- $C(O)-$, 亦称“烷基羰基”), 其中 R^X 和“烷基”已经在前面定义。乙酰基和新戊酰为酰基基团的实例。

[0045]本文中所用的“芳酰基”或“杂芳酰基”指芳基- $C(O)-$ 或杂芳基- $C(O)-$ 。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分如前面的定义任选地被取代。

[0046]本文中所用的“烷氧基”基团指烷基-O-基团, 其中“烷基”已在前面定义。

[0047]本文中所用的“氨基甲酰基”基团指具有结构-O-CO-NR^XR^Y 或 -NR^X-CO-O-R^Z 的基团, 其中 R^X 和 R^Y 已在上文定义, 且 R^Z 可为脂族, 芳基, 芳脂族, 杂环脂族, 杂芳基, 或杂芳脂族。

[0048]本文中所用的“羧基”基团，当作为端基使用时指-COOH、-COOR^X、-OC(O)H、-OC(O)R^X；或当作为中间基团使用时指-OC(O)-或-C(O)O-。

[0049]本文中所用的“卤代脂族”基团指被 1-3 个卤素取代的脂族基团。例如，术语卤代烷基包括基团-CF₃。

[0050]本文中所用的“巯基”基团指-SH。

[0051]本文中所用的“磺基”基团，当在末端使用时指-SO₃H 或-SO₃R^X，或当在中间使用时指-S(O)₃-。

[0052]本文中所用的“磺酰胺”基团，当在末端使用时指结构-NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z，当在中间使用时指-NR^X-S(O)₂-NR^Y-，其中 R^X，R^Y和 R^Z已在上文定义。

[0053]本文中所用的“氨磺酰”基团，当在末端使用时指结构-S(O)₂-NR^XR^Y或-NR^X-S(O)₂-R^Z；或当在中间使用时指-S(O)₂-NR^X-或-NR^X-S(O)₂-，其中 R^X，R^Y和 R^Z已在上文定义。

[0054]本文中所用的“硫烷基”基团，当在末端使用时指-S-R^X，当在中间使用时指-S-，其中 R^X已在上文定义。硫烷基的实例包括脂族-S-，环脂族-S-，芳基-S-等。

[0055]本文中所用的“亚硫酰基”基团，当在末端使用时指-S(O)-R^X，当在中间使用时指-S(O)-，其中 R^X已在上文定义。示例性的亚硫酰基基团包括脂族-S(O)-，芳基-S(O)-，(环脂族(脂族))-S(O)-，环烷基-S(O)-，杂环脂族-S(O)-，杂芳基-S(O)-等。

[0056]本文中所用的“磺酰基”基团，当在末端使用时指-S(O)₂-R^X，当在中间使用时指-S(O)₂-，其中 R^X已在上文定义。示例性的磺酰基基团包括脂族-S(O)₂-，芳基-S(O)₂-，(环脂族(脂族))-S(O)₂-，环脂族-S(O)₂-，杂环脂族-S(O)₂-，杂芳基-S(O)₂-，(环脂族(酰胺基(脂族)))-S(O)₂-等。

[0057]本文中所用的“磺氧基”基团，当在末端使用时指-O-SO-R^X或-SO-O-R^X，当在中间使用时指-O-S(O)-或-S(O)-O-，其中 R^X已在上文定义。

[0058]本文中所用的“卤素”或“卤代”基团指氟，氯，溴或碘。

[0059]本文中所用的“烷氧羰基”，其被术语羧基包含，单独使用或与另外的基团结合使用时指诸如烷基-O-C(O)-的基团。

[0060]本文中所用的“烷氧烷基”指诸如烷基-O-烷基-的烷基，其中

烷基已在上文定义。

[0061]本文中所用的“羰基”指-C(O)-。

[0062]本文中所用的“氧代”指=O。

[0063]本文中所用的“氨基烷基”指结构(R^X)₂N-烷基-。

[0064]本文中所用的“氰基烷基”指结构(NC)-烷基-。

[0065]如本文中所用的，当在末端使用时“脞”基团指结构-NR^X-CO-NR^YR^Z，“硫脞”基团指结构-NR^X-CS-NR^YR^Z，而当在中间使用时指-NR^X-CO-NR^Y或-NR^X-CS-NR^Y-，其中 R^X、R^Y和 R^Z已在上文定义。

[0066]本文中所用的“胍基”基团指结构-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)，其中 R^X和 R^Y已在上文定义。

[0067]本文中所用的“脒基”基团指结构-C=(NR^X)N(R^XR^Y)，其中 R^X和 R^Y已在上文定义。

[0068]通常，术语“邻近的”指取代基在包含两个或更多碳原子的基团上的位置，其中取代基连接于相邻的碳原子上。

[0069]通常，术语“孪位的”指取代基在包含两个或更多碳原子的基团上的位置，其中取代基连接于相同的碳原子上。

[0070]术语“在末端”和“在中间”指基团在取代基中的位置。当基团存在于取代基的不进一步连接化学结构其余部分的一端时基团为端基。羧烷基，即，R^XO(O)C-烷基是在末端使用的羧基的实例。当基团存在于取代基的中间或在取代基的连接化学结构其余部分的一端时，基团为中间基团。烷基羧基(例如，烷基-C(O)O-或烷基-OC(O)-)和烷基羧芳基(例如，烷基-C(O)O-芳基-或烷基-O(CO)-芳基-)为在中间使用的羧基的实例。

[0071]本文中所用的“脒基”基团指结构-C=(NR^X)N(R^XR^Y)，其中 R^X和 R^Y已在上文定义。

[0072]本文中所用的“桥连双环环系”指其中环桥连的双环杂环脂族环系或双环环脂族环系。桥连双环环系的实例包括但不限于，金刚烷基，降莰烷基，双环[3.2.1]辛基，双环[2.2.2]辛基，双环[3.3.1]壬基，双环[3.2.3]壬基，2-氧杂-双环[2.2.2]辛基，1-氮杂-双环[2.2.2]辛基，3-氮杂-双环[3.2.1]辛基，以及2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥连双环环系可任选地被一个或多个取代基取代，其中取代基如烷基(包括羧烷

基, 羧烷基, 和卤代烷基如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷基羰氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、磺氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代、或氨甲酰基。

[0073]本文中所述的“环状基团”或“环状部分”包括单环、双环和三环环系, 包括环脂族、杂环脂族、芳基或杂芳基, 各基团已在前面定义。

[0074]本文中所述的“脂肪链”指支链或直链脂族基团(例如, 烷基、烯基、或炔基)。直链脂肪链具有结构- $[\text{CH}_2]_v$ -, 其中 v 为 1-6。支链脂肪链为被一个或多个脂族基团取代的直链脂肪链。支链脂肪链具有结构- $[\text{CHQ}]_v$ -, 其中 Q 为氢或脂族基团; 不过, Q 应在至少一种情况下为脂族基团。术语脂肪链包括烷基链、烯基链和炔基链, 其中烷基、烯基和炔基如上定义。

[0075]短语“任选地被取代”可与短语“取代或未取代的”互换使用。如本文中所述, 本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代, 如以上一般性描述的那些, 或以本发明特定的类、小类、以及种类举例说明的那些。如本文中所述, 含在式 I 中的变量 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 及其它变量包括具体的基团, 如烷基和芳基。除非另作说明, 对于含在其中的变量 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 及其它变量可任选地被本文中描述的一个或多个取代基取代。具体基团的各个取代基任选地进一步被一至三个卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基取代。例如, 烷基可被烷基硫烷基取代, 烷基硫烷基可任选地被一至三个的卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基取代。作为另一个实例, (环烷基)羰基氨基的环烷基部分可任选地被一至三个卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基和烷基取代。当两个烷氧基与相同的原子或相邻的原子连接时, 两个烷氧基可与它们所连接的原子一起形成环。

[0076]通常, 术语“被取代的”, 不论放在“任选”之前与否, 指

以指定取代基的基团置换给定结构中的氢基团。具体的取代基在上面的定义中和在下面化合物及其实施例的描述中进行了描述。除非另有说明,任选被取代的基团可以在基团每个可取代的位置上有取代基,且当在任何给定的结构中多于一个位置可被多于一个选自指定基团的取代基取代时取代基在每个位置上可以相同或不同。环取代基,如杂环烷基,可以与另一个环如环烷基连接,形成螺-双环系统,例如两个环共享一个共同的原子。如本领域普通技术人员将认识到的,可根据本发明预见的取代基组合为导致稳定的或在化学上可行的化合物形成的那些组合。

[0077]本文中所用的短语“稳定的或在化学上可行的”,指这样的化合物:当它们经受允许它们的制备、检测(优选回收、纯化)、以及用于本文中公开的一个或多个目的的条件时基本上不发生变化。在一些实施方案中,稳定的化合物或在化学上可行的化合物是在没有水分或其它化学反应的条件下当在 40℃或更低的温度下保存至少一周时基本上不发生变化的化合物。

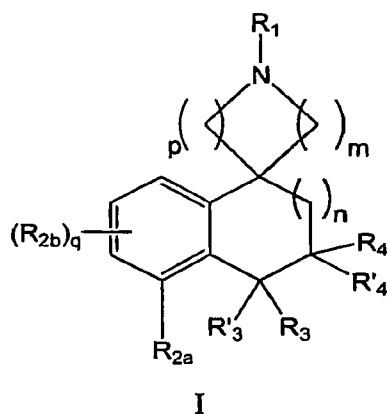
[0078]如本文中所用的,有效量定义为给接受治疗的患者带来治疗效果所需要的量,通常根据患者的年龄、表面积、体重以及病症来决定。动物和人的剂量(基于毫克/平方米体表)的相互关系在 Freireich 等, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219(1966)中描述。体表面积可大致由患者的高度和体重决定。参见,例如, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537(1970)。本文中所用的“患者”指哺乳动物,包括人。

[0079]除非另有说明,本文中描述的结构还意味着包括该结构的所有异构(例如,对映体、非对映体、和几何(或构象))形式;例如,每个不对称中心的 R 和 S 构型, (Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映体、和几何(或构象)混合物都在本发明的范围之内。除非另有说明,本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围之内。另外,除非另有说明,本文中描述的结构还意味着包括仅仅因存在一个或多个同位素富集的原子而不同的化合物。例如,除氢以氘或氚置换、或碳以 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳置换之外具有本发明结构的化合物都在本发明的范围之内。这类化合物是有用的,例如,作为生物学分析的分析工具或探针。

II. 化合物：

A. 一般化合物

[0080]本发明提供调节毒蕈碱受体活性的方法，包括使所述受体与式 I 化合物：



或其可药用盐接触的步骤。

[0081] R_1 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-12} 脂肪族基，其中 R_1 中最多 3 个碳单位任选地和独立地被下列基团取代：-CO-，-CS-，-CONR^F-，-CONR^FNR^F-，-CO₂-，-OCO-，-NR^FCO₂-，-O-，-NR^FCONR^F-，-OCONR^F-，-NR^FNR^F-，-NR^FCO-，-S-，-S(O)-，-S(O)₂-，-NR^F-，-S(O)₂NR^F-，-NR^FSO₂-，或 -NR^FS(O)₂NR^F。每个 R^A 独立地为卤素，-OH，-NH₂，-NO₂，-CN 或 -OCF₃。每个 R^F 独立地为氢，或任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-8} 脂族基团。

[0082] R_{2a} 为 -Z^BR₅，其中每个 Z^B 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链，其中 Z^B 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团取代：-CO-，-CS-，-CONR^B-，-CONR^BNR^B-，-CO₂-，-OCO-，-NR^BCO₂-，-O-，-NR^BCONR^B-，-OCONR^B-，-NR^BNR^B-，-NR^BCO-，-S-，-S(O)-，-S(O)₂-，-NR^B-，-S(O)₂NR^B-，-NR^BS(O)₂-，或 -NR^BS(O)₂NR^B-。每个 R₅ 独立地为 R^B，卤素，-OH，-CN 或 -OCF₃。每个 R^B 独立地为氢，任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团，任选被取代的环脂族基，任选被取代的杂环脂族基，任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0083]作为选择， R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团，任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。

[0084]每个 R_{2b} 独立地为 $-Z^E R_8$, 其中每个 Z^E 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^E 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团取代: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^G-$, $-\text{CONR}^G \text{NR}^G-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^G \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^G \text{CONR}^G-$, $-\text{OCONR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{NR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^G-$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^G-$, $-\text{NR}^G \text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^G \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^G-$ 。每个 R_8 独立地为 R^G , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。每个 R^G 独立地为氢, 任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团, 任选被取代的环脂族基, 任选被取代的杂环脂族基, 任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0085]作为选择, R_{2a} 和一个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中 R_{2b} 与邻近式 I 中稠合苯基上 R_{2a} 所连接的碳原子的碳原子相连; 或两个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地含 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中每个 R_{2b} 与式 I 中稠合苯基上邻近的碳原子相连。

[0086] R_3 和 R'_3 一起形成氧代基团, 或各自独立地为 $-Z^C R_6$, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团取代: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$ 。每个 R_6 独立地为 R^C , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。每个 R^C 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0087]作为选择, R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元环脂族或任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。

[0088] R_4 和 R'_4 一起形成氧代基团, 或各自独立地为 $-Z^D R_7$, 其中每个 Z^D 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^D 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团取代: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^D-$, $-\text{CONR}^D \text{NR}^D-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^D \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^D \text{CONR}^D-$, $-\text{OCONR}^D-$, $-\text{NR}^D \text{NR}^D-$, $-\text{NR}^D \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^D-$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$, $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^D \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^D-$ 。每个 R_7 独立地为 R^D , 卤素, $-\text{OH}$,

-NH₂, -NO₂, -CN 或 -OCF₃。每个 R^D 独立地为氢、任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0089]m 为 0-3, p 为 0-3, 且 m + p 为 3、4、5 或 6。

[0090]n 为 0-2。

[0091]q 为 0-3。

B. 具体化合物

1. 取代基 R₁：

[0092]R₁ 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C₁₋₁₂ 脂肪族基，其中 R₁ 中最多 3 个碳单位任选地和独立地被下列基团置换：-CO-, -CS-, -CONR^F-, -CONR^FNR^F-, -CO₂-, -OCO-, -NR^FCO₂-, -O-, -NR^FCONR^F-, -OCONR^F-, -NR^FNR^F-, -NR^FCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^F-, -S(O)₂NR^F-, -NR^FS(O)₂-, 或 -NR^FS(O)₂NR^F-；每个 R^A 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃；每个 R^F 为氢，或任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C₁₋₈ 脂族基团。

[0093]在几个实施方案中，R₁ 为任选被取代的直链或支链 C₁₋₁₂ 脂肪族基，其中 R₁ 中最多 3 个碳单位任选地和独立地被 -C(O)-、-S(O)₂-、-S-、-O-、或其组合置换。

[0094]在几个实施方案中，R₁ 为任选被取代的 C₁₋₁₀ 脂肪族基。例如，R₁ 为直链 C₁₋₁₀ 烷基、直链 C₂₋₁₀ 烯基、或直链 C₂₋₁₀ 炔基，每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基或其组合取代。在几个实施例中，R₁ 为直链 C₁₋₁₀ 烷基、直链 C₂₋₁₀ 烯基或直链 C₂₋₁₀ 炔基，每个基团不被取代。在另外的实施例中，R₁ 为任选被 1-3 个卤素或氰基取代的直链 C₁₋₁₀ 烷基。在其它实施例中，R₁ 为具有 1-2 个 C-C 双键的 C₂₋₁₀ 烯基，其任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基或其组合取代。在其它实施例中，R₁ 为任选被取代的 C₂₋₁₀ 炔基。

[0095]在几个实施例中，R₁ 为任选被取代的支链 C₃₋₁₂ 脂肪族基。例如，R₁ 为支链 C₃₋₁₂ 烷基、支链 C₃₋₁₂ 烯基或支链 C₃₋₁₂ 炔基，每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基或其组合取代。在几个实施例中，R₁ 为支链 C₃₋₁₀ 烷基、支链 C₃₋₁₀ 烯基或支链 C₃₋₁₀ 炔基，每个基团不被取代。在另外的实施例中，R₁ 为任选被 1-3 个卤素或氰基取代的烷基。在其它实施例中，R₁ 为具有 1-2 个 C-C 双键的烯基且任选地被取代。在其

它实施例中, R_1 为任选被取代的支链 C_{2-12} 炔基。

[0096]在几个实施方案中, R_1 为直链 C_{1-10} 脂肪族或支链 C_{3-12} 脂肪族基, 其中各基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基或其组合取代。

[0097]在几个实施方案中, R_1 中最多 2 个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^F-$ 或其组合置换。

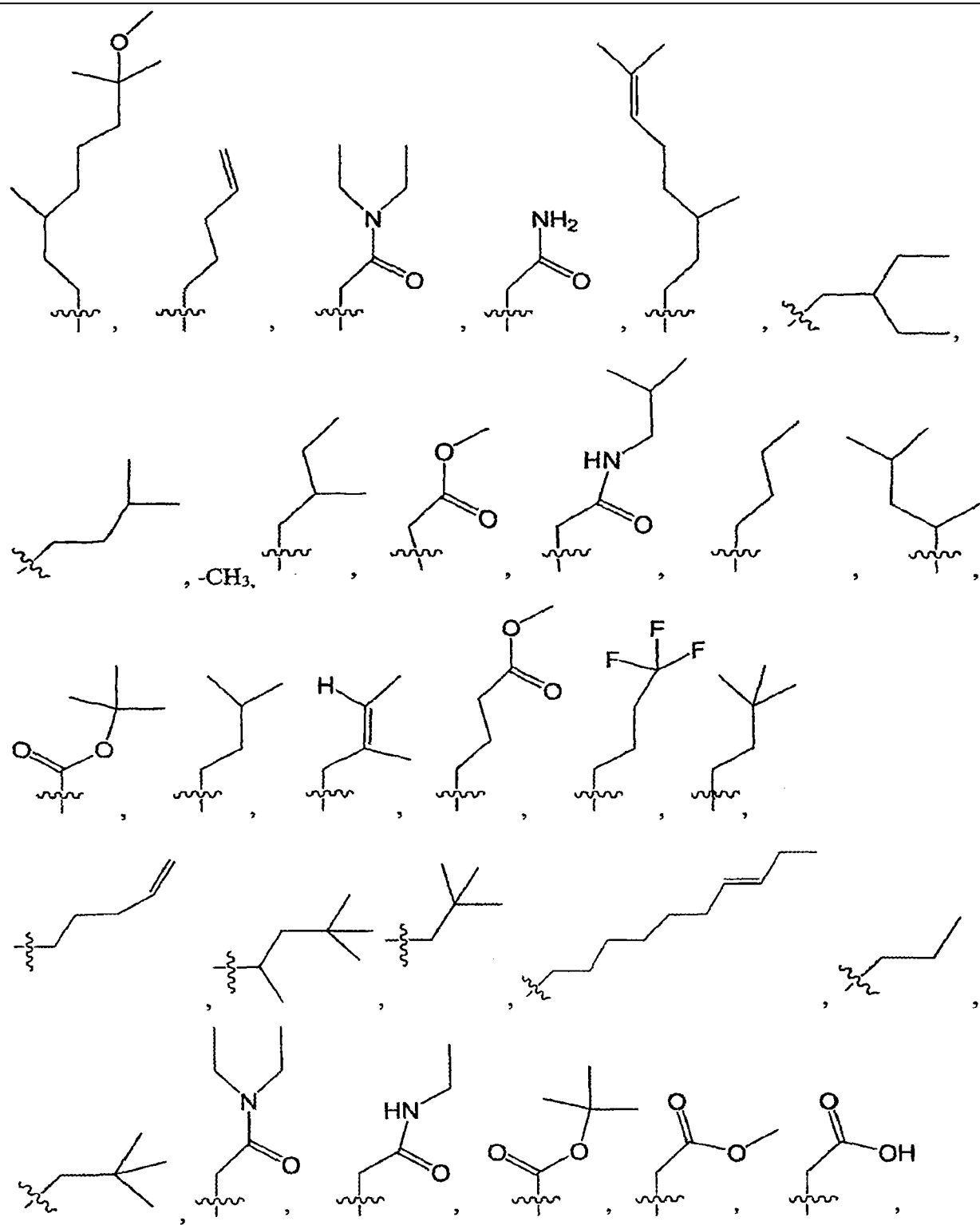
[0098]在几个实施方案中, R_1 为直链 C_{1-10} 烷基、直链 C_{2-10} 烯基、直链 C_{2-10} 炔基、支链 C_{3-12} 烷基、支链 C_{3-12} 烯基或支链 C_{3-12} 炔基, 各基团任选地被 1-3 个 R^A 取代。

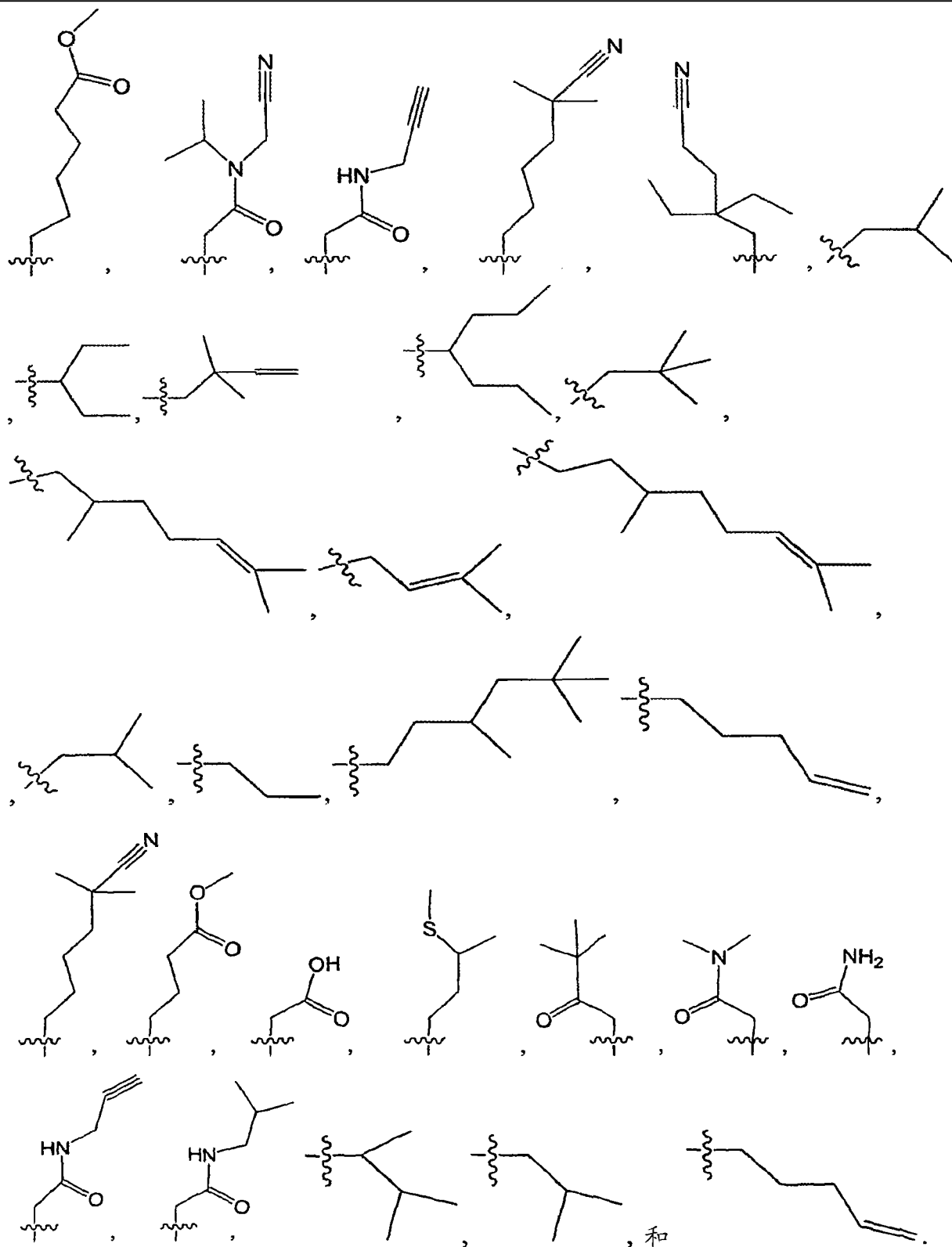
[0099]在几个实施方案中, R_1 为具有 1-2 个 C-C 双键的直链 C_{2-10} 烯基或具有 1-2 个 C-C 双键的支链 C_{3-12} 烯基, 每个基团任选地被取代。

[00100]在几个实施方案中, R_1 为任选被取代的直链或支链 C_{1-12} 脂肪族基, 其中 1-2 个碳单位任选地被 $-S-$ 或 $-S(O)_2-$ 置换。在其它实施方案中, R_1 为任选被取代的直链或支链脂肪族基, 其中 1-2 个碳单位任选地被 $-S-$ 取代。在几个实施方案中, R_1 为脂肪族 $-S(O)_2-$ 脂肪族基或脂肪族 $-S-$ 脂肪族基, 每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、硝基、烷氧基或其组合取代。例如, R_1 为(烷基磺酰基)烷基或(烷基硫烷基)烷基, 每个基团任选地被取代。

[00101]在几个实施方案中, R_1 为任选被取代的直链或支链 C_{1-12} 脂肪族基, 其中 1-2 个碳单位任选地被 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、或 $-CO_2-$ 置换。在几个实施方案中, R_1 为任选被取代的直链或支链 C_{1-12} 脂肪族基, 其中一个碳单位被 $-C(O)-$ 取代, 另一个碳单位被 $-O-$ 取代。在几个实施方案中, R_1 为酰基[例如(脂肪族)羰基]、(脂肪族(羰基))脂肪族基、(脂肪族氧基(羰基))脂肪族基、或羧基[例如(脂肪族氧基)羰基], 每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、硝基或其组合取代。

[00102]在几个实施方案中, R_1 为选自下列的基团:





2. 取代基 R_{2a} 和 R_{2b} :

[00103] R_{2a} 为 $-Z^B R_5$, 其中每个 Z^B 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^B 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^B-$, $-\text{CONR}^B \text{NR}^B-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^B \text{CO}_2-$,

-O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^B-, -S(O)₂NR^B-, -NR^BS(O)₂-, 或 -NR^BS(O)₂NR^B-. 每个 R₅ 独立地为 R^B、卤素、-OH、-CN 或 -OCF₃。每个 R^B 独立地为氢、任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。作为选择, R_{2a} 和 R₃ 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地含 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。每个 R_{2b} 独立地为 -Z^ER₈, 其中每个 Z^E 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C₁₋₄ 脂肪链, 其中 Z^E 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: -CO-, -CS-, -CONR^G-, -CONR^GNR^G-, -CO₂-, -OCO-, -NR^GCO₂-, -O-, -NR^GCONR^G-, -OCONR^G-, -NR^GNR^G-, -NR^GCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^G-, -S(O)₂NR^G-, -NR^GS(O)₂-, 或 -NR^GS(O)₂NR^G-. 每个 R₈ 独立地为 R^G、卤素、-OH、-CN 或 -OCF₃。每个 R^G 独立地为氢、任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[00104]作为选择, R_{2a} 和一个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中 R_{2b} 与邻近式 I 中稠合苯基上 R_{2b} 所连接的碳原子的碳原子相连。

[00105]作为选择, 两个 R_{2b} 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 该环状基团任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中每个 R_{2b} 与式 I 中稠合苯基上邻近的碳原子相连。

[00106]在几个实施方案中, R_{2a} 或 R_{2b} 为氢。例如, 在一些实施方案中, q 为 0 且 R_{2a} 为氢。

[00107]在几个实施方案中, 当 q 为 1、2 或 3 时, R_{2b} 在 6 位、7 位、8 位或其组合上与式 I 的核心结构相连。例如, R_{2b} 在 6 或 7 位、或其组合上连接。

[00108]在几个实施方案中, R_{2a} 或 R_{2b} 为任选被取代的氨基, 例如, R_{2a} 或 R_{2b} 为(脂肪族)氨基, (环脂族)氨基或其组合, 每个基团任选地被取代。

[00109]在几个实施方案中, R_{2a} 或 R_{2b} 为任选被取代的酰氨基。例

如, R_{2a} 或 R_{2b} 为(烷基(羰基))氨基、(环烷基(羰基))氨基、(烷基(氨基))羰基、(环烷基(氨基))羰基或其组合, 每个基团任选地被取代。

[00110]在几个实施方案中, R_{2a} 或 R_{2b} 为任选被取代的(烷基(氨基))羰基、任选被取代的(脂肪族)羰基或任选被取代的(烷氧基)羰基。例如, R_{2a} 或 R_{2b} 为(甲基(氨基))羰基、(乙基(氨基))羰基、(丙基(氨基))羰基或其组合, 每个基团任选地被取代。在其它实施例, R_{2a} 或 R_{2b} 为(甲氧基)羰基、(乙氧基)羰基、(丙氧基)羰基、(丁氧基)羰基或其组合, 每个基团任选地被取代。其它 R_{2a} 或 R_{2b} 的实例包括(甲基)羰基、(乙基)羰基、(丙基)羰基、(丁基)羰基或其组合, 每个基团任选地被取代。

[00111]在几个实施方案中, q 为 2 且两个 R_{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的环状基团, 任选地具有 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中每个 R_{2b} 与式 I 的苯基上在邻近于被另一个 R_{2b} -取代的碳原子的碳原子相连。例如, 两个 R_{2b} 和它们所连接的原子以及式 I 的苯基形成任选被取代的苯并[d][1, 3]间二氧杂环戊烯基。

[00112]在几个实施方案中, q 为 0; 且 R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元部分不饱和的杂环脂族基。例如, R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 1H-吡咯-2(5H)-酮基。在其它实施例, R_{2a} 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成任选被 1-2 个氧代基团取代的 1H-吡咯-2(5H)-酮基。

[00113]在几个实施方案中, q 为 1 或 2, 且每个 R_{2b} 独立地为卤素或甲氧基。

[00114]在几个实施方案中, R_{2a} 或 R_{2b} 为卤素、氢、或甲氧基。其它实施方案包括 2 个 R_{2b} 基团(即, $q = 2$), 其中每个 R_{2b} 为甲氧基。

3. 取代基 R_3 和 R'_3 :

[00115] R_3 和 R'_3 一起形成氧代基团, 或各自独立地为 $-Z^C R_6$, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C \text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C \text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^C \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^C-$; 每个 R_6 独立地为 R^C , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$; 每个 R^C 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取

代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；或 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-7 元环脂族基或任选被取代的 5-7 元杂环脂族基。

[00116]在几个实施方案中， R_3 和 R'_3 之一独立地为任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪族基，其中 R_3 或 R'_3 中最多两个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 或其组合置换；且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。在几个实施方案中， R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的直链 C_{2-4} 脂族基团，其中第一个碳单位任选地和独立地被 $-NH-$ 置换，且第二个碳单位任选地和独立地被 $-C(O)-$ 置换；且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。在另一实施方案中， R_3 或 R'_3 之一为任选被取代的(甲基羰基)氨基，且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。在其它实施方案中，每个 R_3 和 R'_3 独立地为氢或甲基羰基氨基、 N,N -二甲氨基羰基氨基、乙基羰基氨基、吡咯烷-2,5-二酮-1-基、哌啶-2-酮-1-基、甲基氨基羰基、 N,N -二甲氨基羰基、氨基羰基、氰基或甲氧羰基氨基，每个基团任选地被取代。

[00117]在几个实施方案中， R_3 或 R'_3 之一为任选被取代的杂环脂族，，且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。在几个实施例中， R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的 5-7 元杂环脂族基，含 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子，剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。在其它实施例中， R_3 和 R'_3 之一为任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、脂肪族基、烷氧基、氧代、或其组合取代的 5-7 元杂环脂族基；且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。在几个实施例中， R_3 和 R'_3 之一为任选被取代的 5-7 元杂环脂族基，任选被 1-2 个氧代基团取代，且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。例如， R_3 或 R'_3 之一为吡咯烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、吡唑烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二噁烷基或 1,4-二噻烷基，每个基团任选地被 1-3 个卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、脂肪族基、烷氧基、氧代或其组合取代；且剩余的 R_3 或 R'_3 为氢。

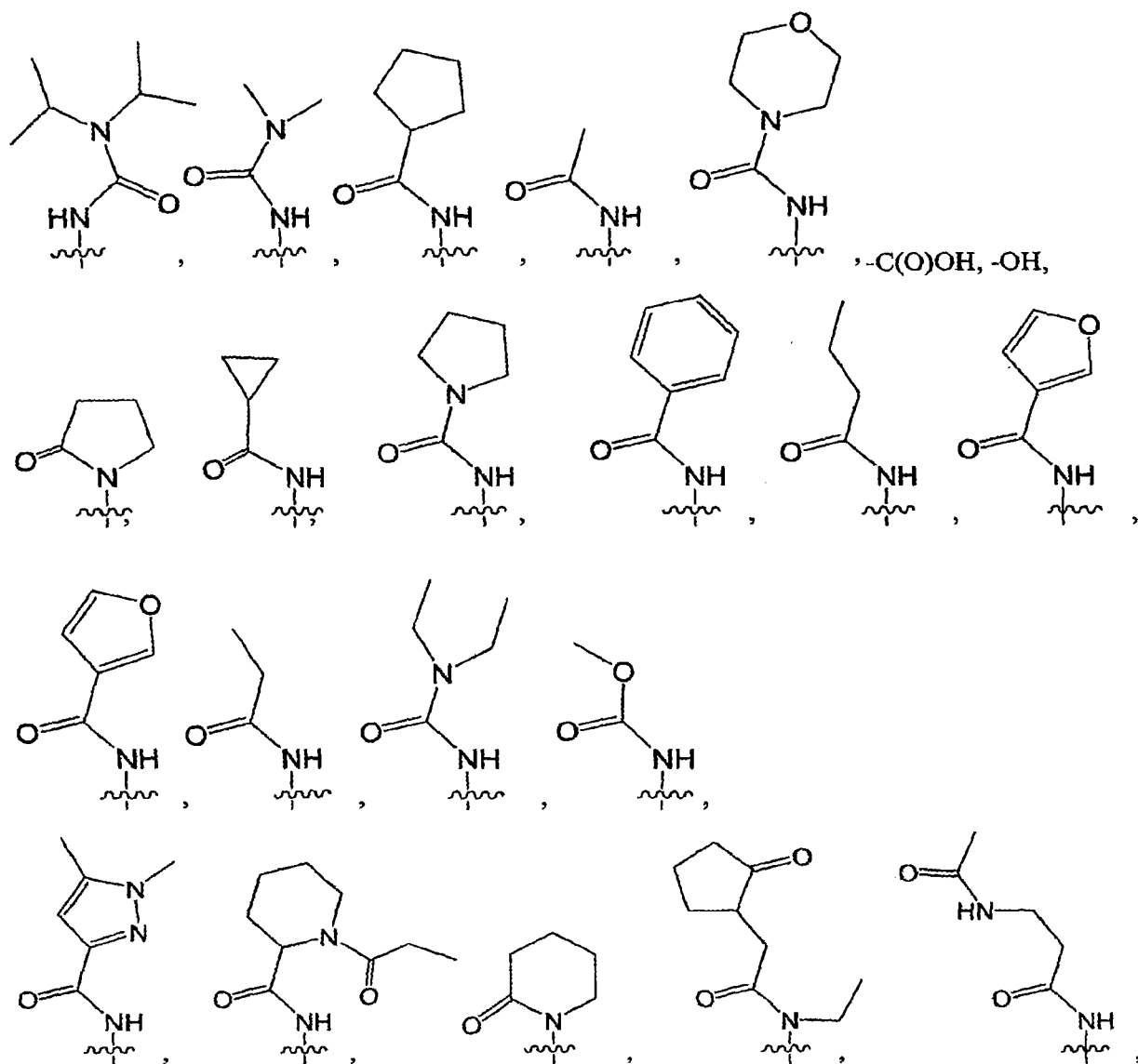
[00118]在几个实施方案中， R_3 和 R'_3 各自独立地为氢或卤素。

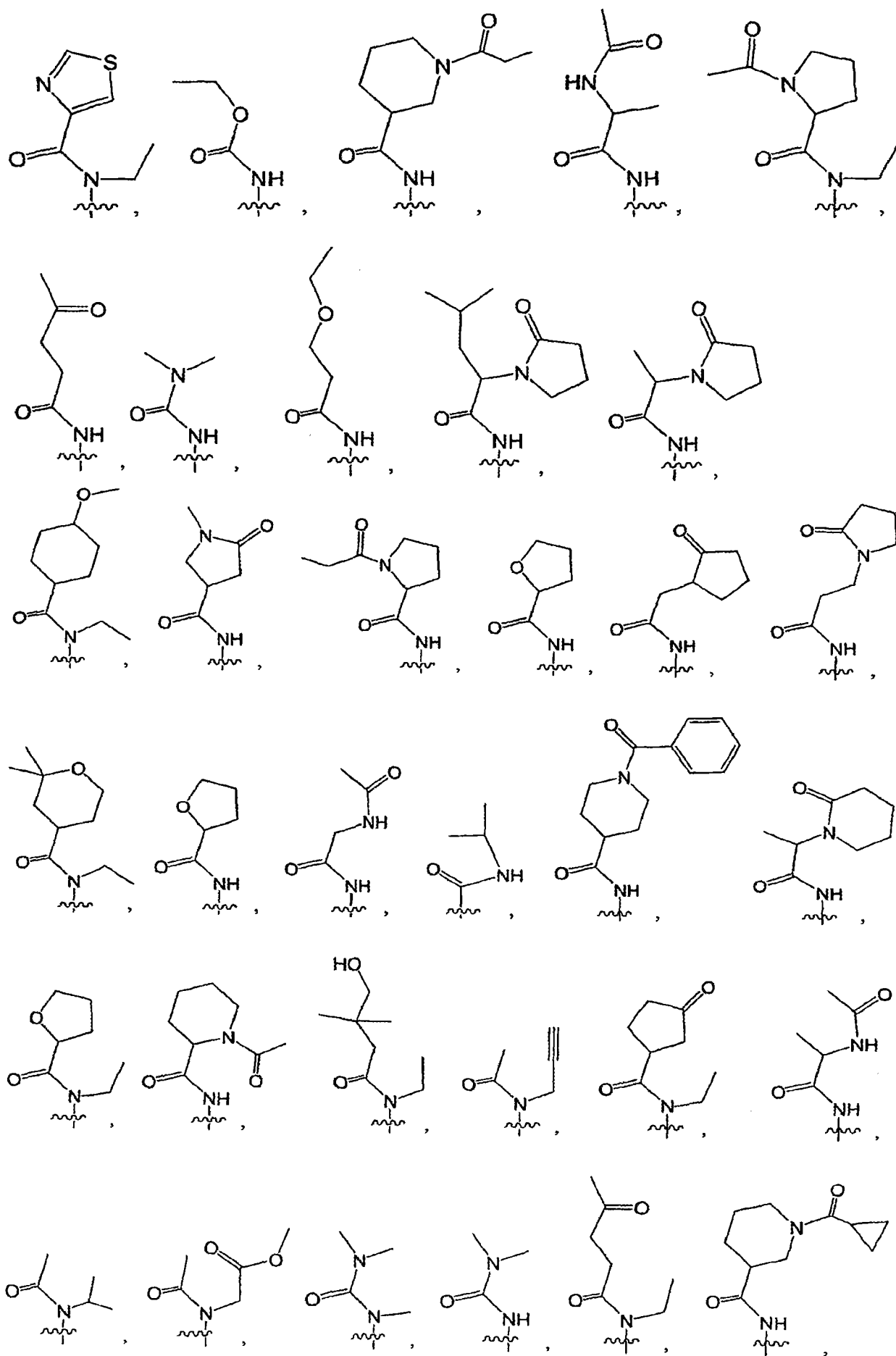
[00119]在几个实施方案中， R_3 和 R'_3 独立地为 $-Z^C R_6$ ，其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的直链 C_{1-4} 脂肪链，其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被 $-CO-$ 或 $-NH-$ 置换。 R_6 为任选被取代的环脂族或氢。例如， R_6 为环丙基、环丁基、环戊基、环庚基或环己基，每个基团任选

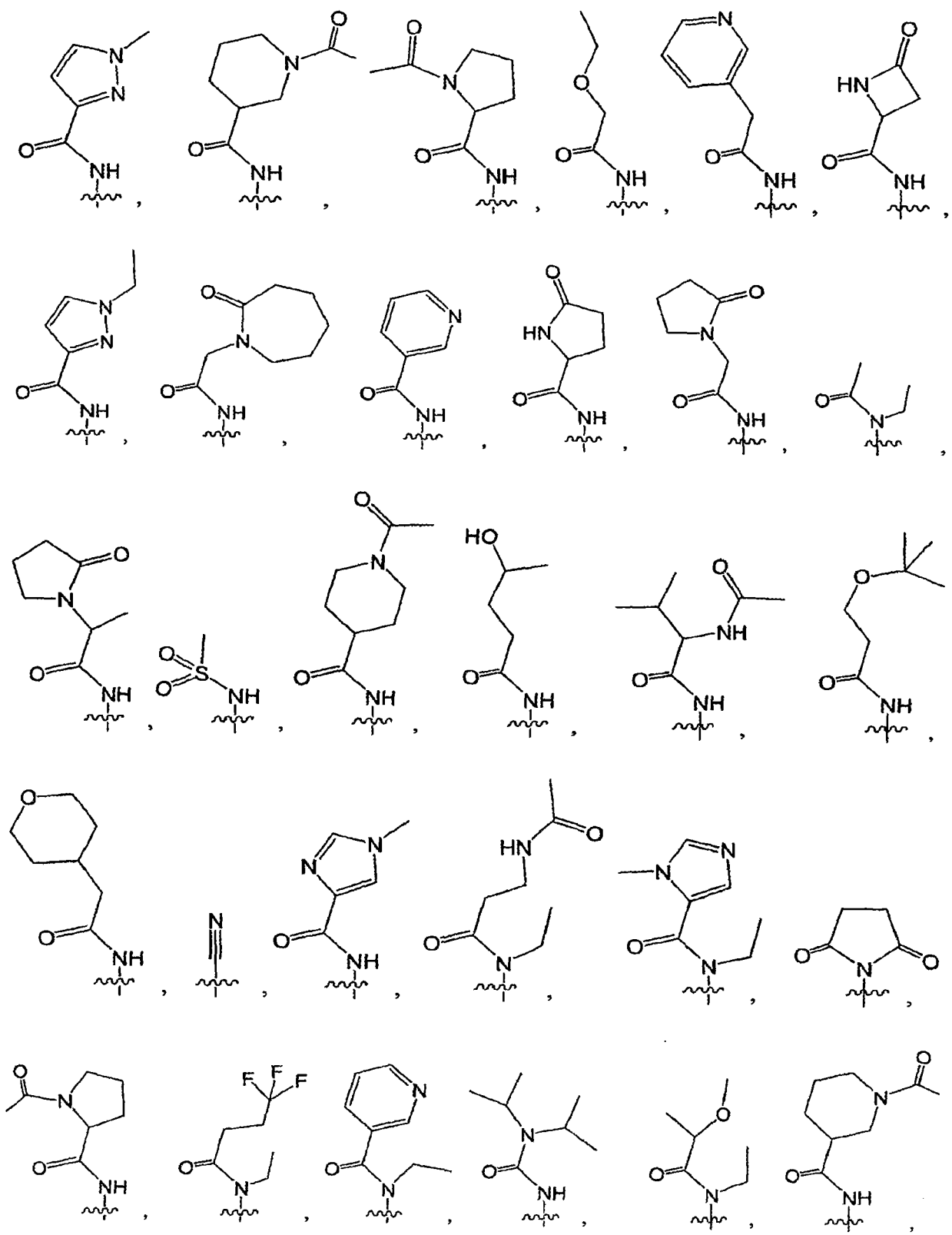
地被取代。

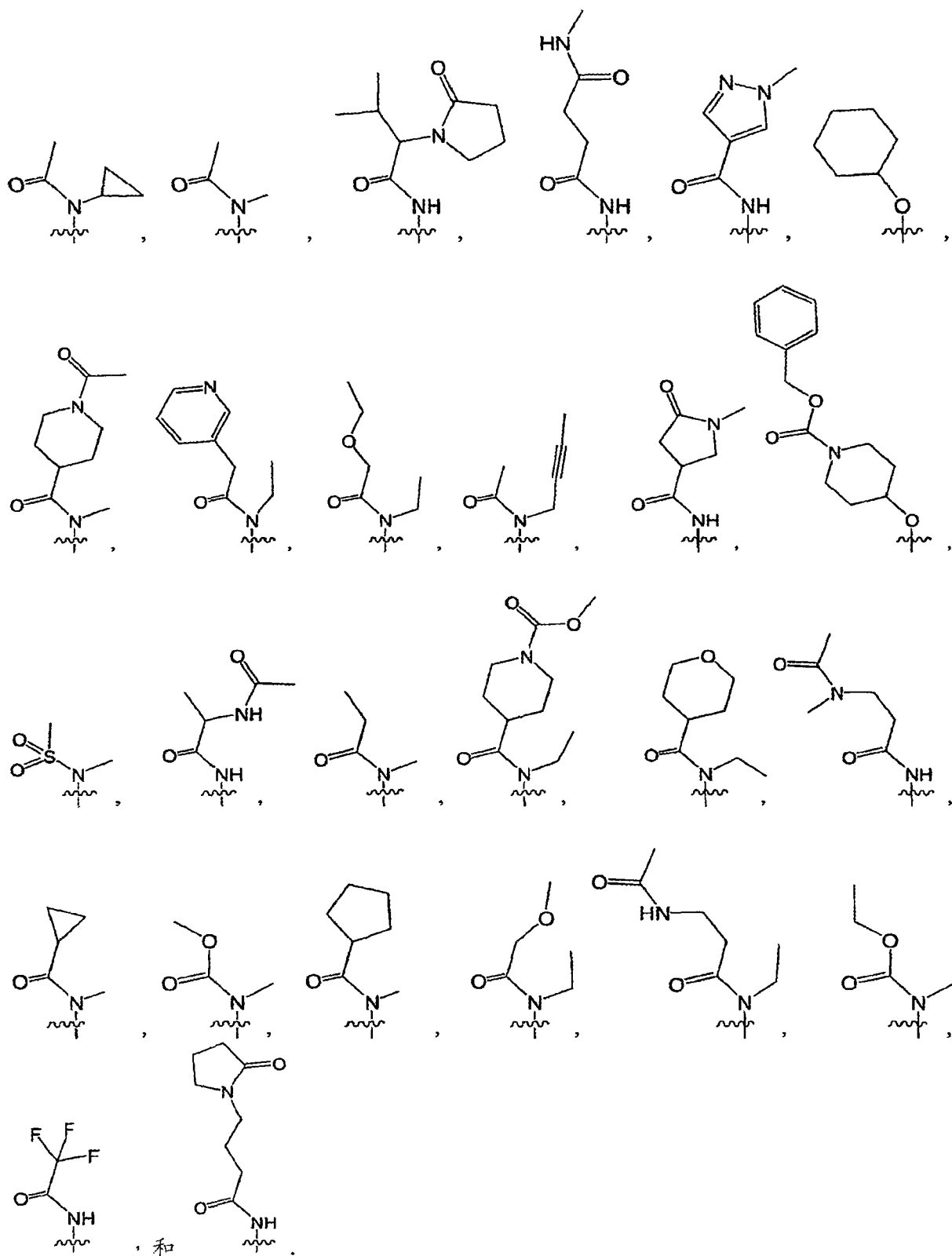
[00120]在几个实施方案中， R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。例如， R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基，含 1-2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。在其它实施例中， R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基，任选地被 1-2 个氧代基团取代。例如， R_3 和 R_4 一起形成吡咯烷-2-酮基，咪唑啉-2-酮基，或噁唑烷-2-酮基，每个基团任选地被取代。

[00121]在几个实施方案中， R_3 或 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成氧代基团，或 R_3 和 R'_3 各自独立地选自氢，









4. 取代基 R_4 和 R'_4 :

[00122] R_4 和 R'_4 一起形成氧代基团, 或各自为 $-Z^D R_7$, 其中每个 Z^D 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^D 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^D-$,

-CONR^DNR^D-, -CO₂-, -OCO-, -NR^DCO₂-, -O-, -NR^DCONR^D-, -OCONR^D-, -NR^DNR^D-, -NR^DCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^D-, -S(O)₂NR^D-, -NR^DS(O)₂-, 或-NR^DS(O)₂NR^D-; 每个 R₇ 为 R^D、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或-OCF₃; 且每个 R^D 独立地为氢、任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[00123]在几个实施方案中, R₄ 和 R'₄ 各自独立地为氢。

[00124]在几个实施方案中, R₄ 和 R'₄ 各自独立地为任选被取代的 C₁₋₄ 脂肪族基。例如, R₄ 和 R'₄ 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基或丁基, 每个基团任选地被取代。

[00125]在几个实施方案中, R₄ 和 R'₄ 均为氢。在其它实施方案中, R₄ 和 R'₄ 均为氟。

5. 变量 n, m, p 和 q :

[00126]m 和 p 各自独立地为 0-3; 然而, m + p 为 3、4、5 或 6。

[00127]在几个实施方案中, m 和 p 都为 2。

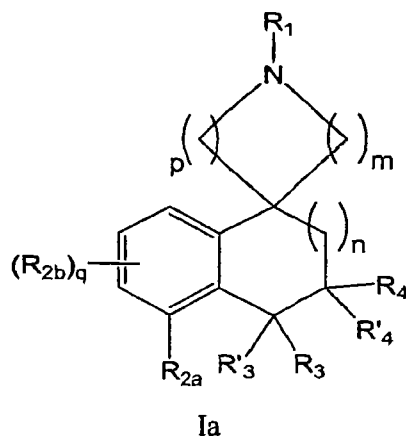
[00128]每个 n 为 0-2。

[00129]每个 q 为 0-3。

[00130]在几个实施方案中, m 和 p 各自为 0、1 或 2。在其它实施方案中, n 为 0 或 1。在几个实施方案中, q 为 0、1、2、3 或 4。

B. 亚类的化合物

[00131]本发明的另一方面提供式 Ia 化合物:

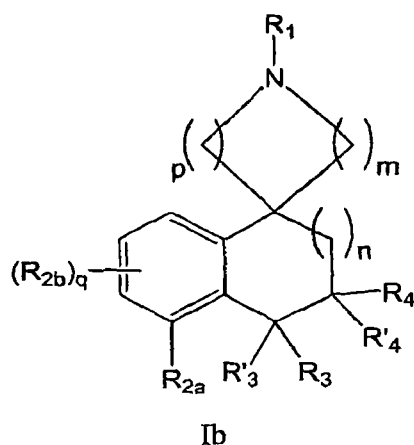


或其可药用盐, 其中 R₁、R_{2a}、R_{2b}、R₄、R'₄、m、n、p 和 q 如式 I 中定义。

[00132]R^F₃ 为-Z^FR₁₀, 其中每个 Z^F 独立地为直连键或任选被取代的支链或直链 C₁₋₄ 脂肪链, 其中 Z^F 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团取代: -CO-, -CS-, -CONR^E-, -CONR^ENR^E-, -CO₂-, -OCO-, -NR^ECO₂-, -O-, -NR^ECONR^E-, -OCONR^E-, -NR^ENR^E-, -NR^ECO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR^E-, -NR^ES(O)₂-, 或-NR^ES(O)₂NR^E-. 每个 R₁₀ 独立地为 R^E, 卤素, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN 或-OCF₃。 每个 R^E 独立地为氢, 任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团; 任选被取代的环脂族, 任选被取代的杂环脂族, 任选被取代的芳基, 或任选被取代的杂芳基。

[00133]R₃独立地为-Z^CR₆,其中每个Z^C独立地为键或任选被取代的支链或直链C₁₋₄脂肪链,其中Z^C中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换:-CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^C-, -S(O)₂NR^C-, -NR^CS(O)₂-, 或-NR^CS(O)₂NR^C-;每个R₆独立地为R^C、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN或-OCF₃;每个R^C独立地为氢、任选被取代的C₁₋₈脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[00134]本发明的另一方面提供式 Ib 化合物：

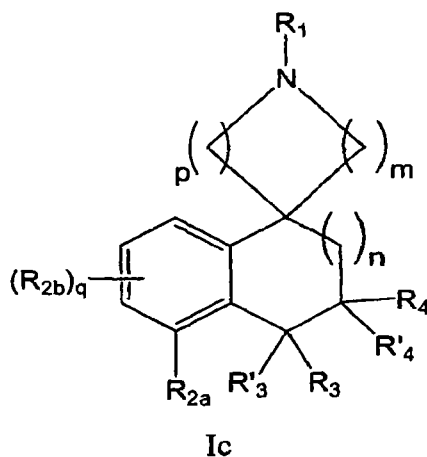


或其可药用盐，其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R'_4 、 m 、 n 、 p 和 q 如式 I 中定义。

[00135]R₁为任选地被1-3个R^A取代的支链或直链C₁₋₁₂脂肪族基,其中R₁中最多2个碳单位任选地和独立地被下列基团置换:-CS-, -CONR^F-, -CONR^FNR^F-, -CO₂-, -OCO-, -NR^FCO₂-, -O-, -NR^FCONR^F-,

-OCONR^F-, -NR^FNR^F-, -NR^FCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^F-, -S(O)₂NR^F-, -NR^FS(O)₂-, 或 -NR^FS(O)₂NR^F-. 每个 R^A 为卤素, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN 或 -OCF₃. R^F 已在式 I 中定义。

[00136]本发明的另一方面提供式 Ic 化合物：



或其可药用盐，其中 R_{2a}、R_{2b}、R₄、R'₄、m、n、p 和 q 如式 I 中定义。

[00137]R₁ 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C₁₋₁₂ 脂肪族基，其中 R₁ 中最多 2 个碳单位任选地和独立地被下列基团置换：-CS-, -CONR^F-, -CONR^FNR^F-, -CO₂-, -OCO-, -NR^FCO₂-, -O-, -NR^FCONR^F-, -OCONR^F-, -NR^FNR^F-, -NR^FCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^F-, -S(O)₂NR^F-, -NR^FS(O)₂-, 或 -NR^FS(O)₂NR^F-; 且每个 R^A 为卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃. R^F 已在式 I 中定义。

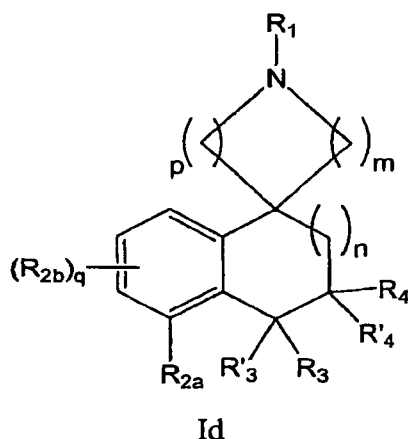
[00138]R₃ 独立地为 -Z^CR₆, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C₁₋₄ 脂肪链，其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换：-CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^C-, -S(O)₂NR^C-, -NR^CS(O)₂-, 或 -NR^CS(O)₂NR^C-; 每个 R₆ 独立地为 R^C、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃; 每个 R^C 独立地为氢、任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族、任选被取代的杂环脂族、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[00139]R'₃ 为 -Z^CR₆, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C₁₋₄ 脂肪链，其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换：-CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^CCO₂-,

-O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^C-, -S(O)₂NR^C-, -NR^CS(O)₂-, 或 -NR^CS(O)₂NR^C-, 或 R₃ 和 R'₃ 一起形成氧代基团。每个 R^C 独立地为任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[00140]作为选择, R₃ 和 R'₃ 一起形成氧代基团。

[00141]本发明的另一方面提供式 Id 化合物:



或其可药用盐, 其中 R_{2a}、R_{2b}、R₄、R'₄、m、n、p 和 q 如上定义。

[00142]R₁ 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C₁₋₁₂ 脂肪族基, 其中 R₁ 中最多 2 个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: -CS-, -CONR^F-, -CONR^FNR^F-, -CO₂-, -OCO-, -NR^FCO₂-, -O-, -NR^FCONR^F-, -OCONR^F-, -NR^FNR^F-, -NR^FCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^F-, -S(O)₂NR^F-, -NR^FS(O)₂-, 或 -NR^FS(O)₂NR^F-; 每个 R^A 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃; R^F 已在式 I 中定义。

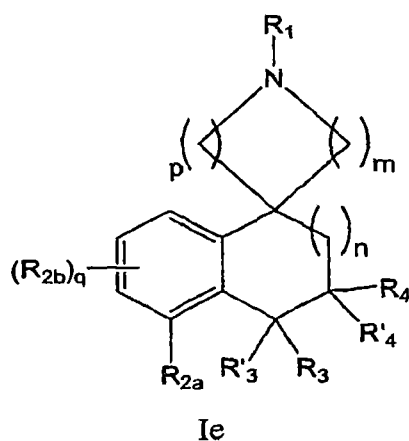
[00143]R₃ 独立地为 -Z^CR₆, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C₁₋₄ 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: -CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^C-, -S(O)₂NR^C-, -NR^CS(O)₂-, 或 -NR^CS(O)₂NR^C-; 每个 R₆ 独立地为 R^C、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃; 每个 R^C 独立地为氢、任选被取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[00144]R'₃ 为 -Z^CR₆, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链

或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C\text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^C-$ 。每个 R^C 独立地为任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[00145]作为选择, R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。

[00146]本发明的另一方面提供式 Ie 化合物:



或其可药用盐, 其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_4 、 R'_4 、 m 、 n 、 p 和 q 如式 I 中定义。

[00147] R_1 为任选地被 1-3 个 R^A 取代的支链或直链 C_{1-12} 脂肪族基, 其中 R_1 中最多 2 个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^F-$, $-\text{CONR}^F\text{NR}^F-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^F\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^F\text{CONR}^F-$, $-\text{OCONR}^F-$, $-\text{NR}^F\text{NR}^F-$, $-\text{NR}^F\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^F-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^F-$, $-\text{NR}^F\text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^F\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^F-$ 。每个 R^A 为卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。 R^F 已在式 I 中定义。

[00148]每个 R_3 和 R'_3 独立地为 $-\text{Z}^C\text{R}_6$, 其中每个 Z^C 独立地为键或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂肪链, 其中 Z^C 中最多两个碳单位任选地和独立地被下列基团置换: $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^C-$, $-\text{CONR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^C\text{CONR}^C-$, $-\text{OCONR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^C-$, $-\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2-$, 或 $-\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^C-$ 。每个 R_6 独立地为 R^C , 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。 每个 R^C 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被

取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[00149]作为选择， R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 5-6 元杂环脂族基。

[00150]作为选择， R_3 和 R'_3 一起形成氧代基团。

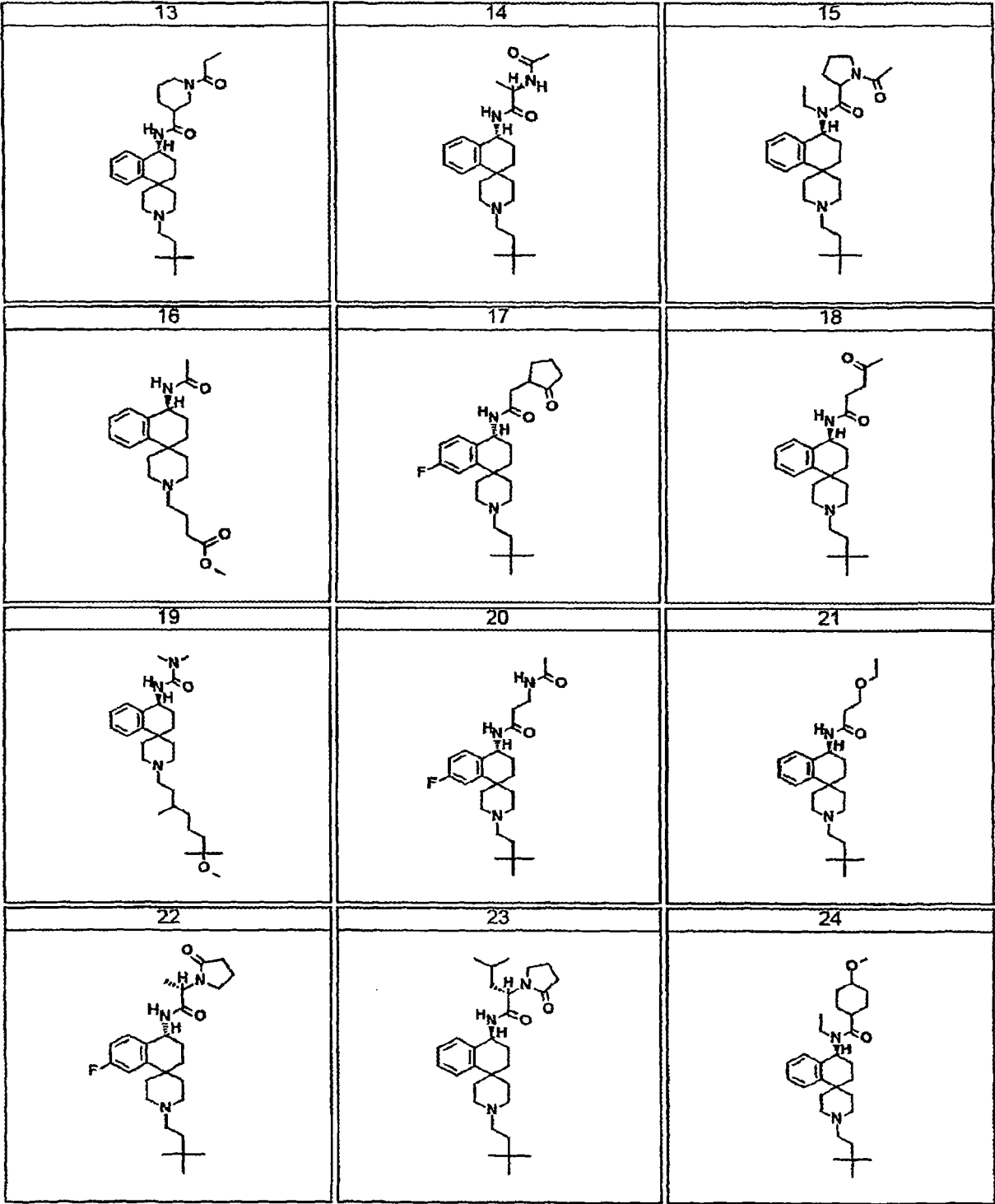
[00151]条件是当 R_1 为 $-\text{CH}_3$ 或氢时， R_3 和 R'_3 都不是 1-(2,3-二氯苯基)四唑-5-基-氨基。

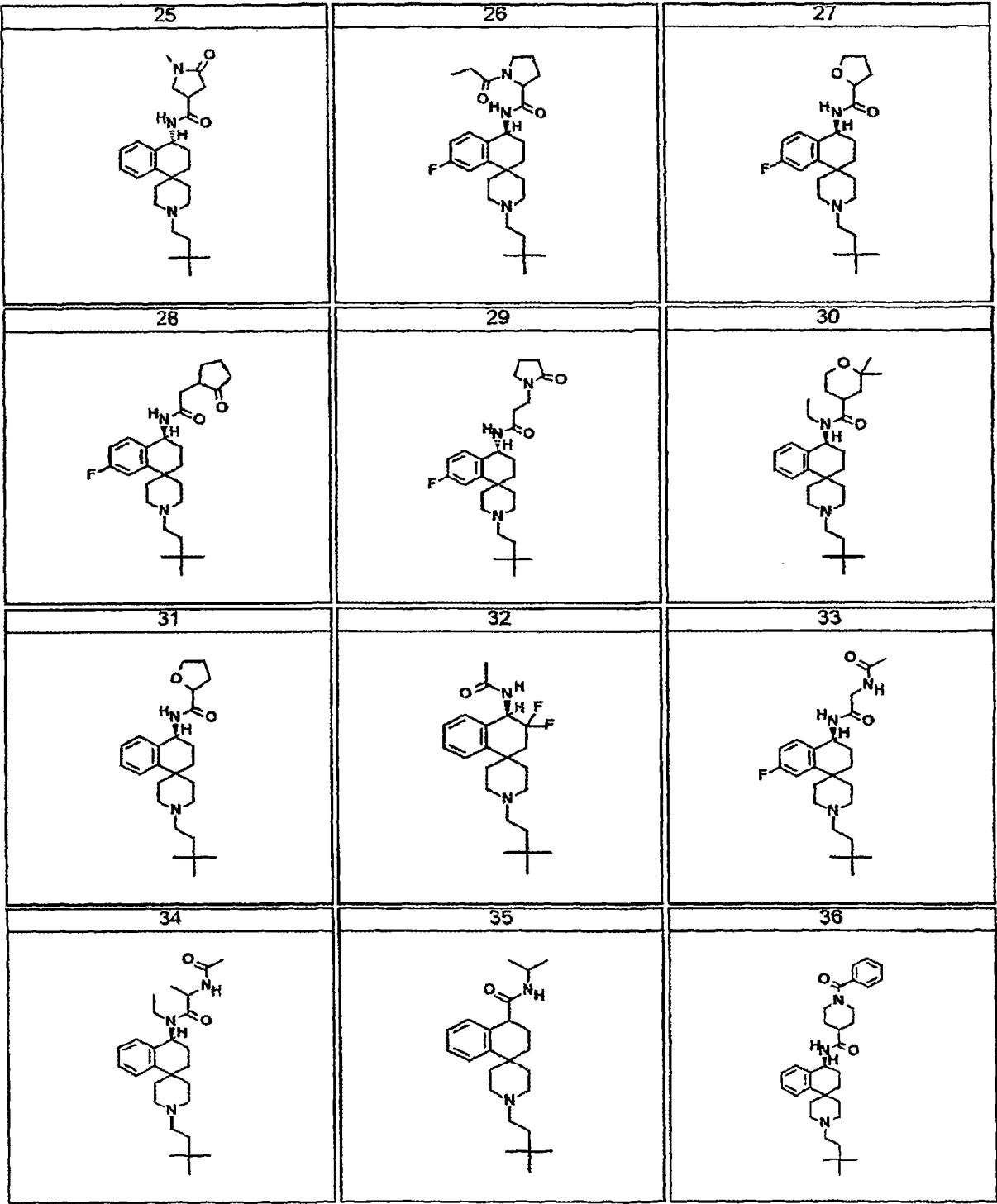
C. 示例性的化合物

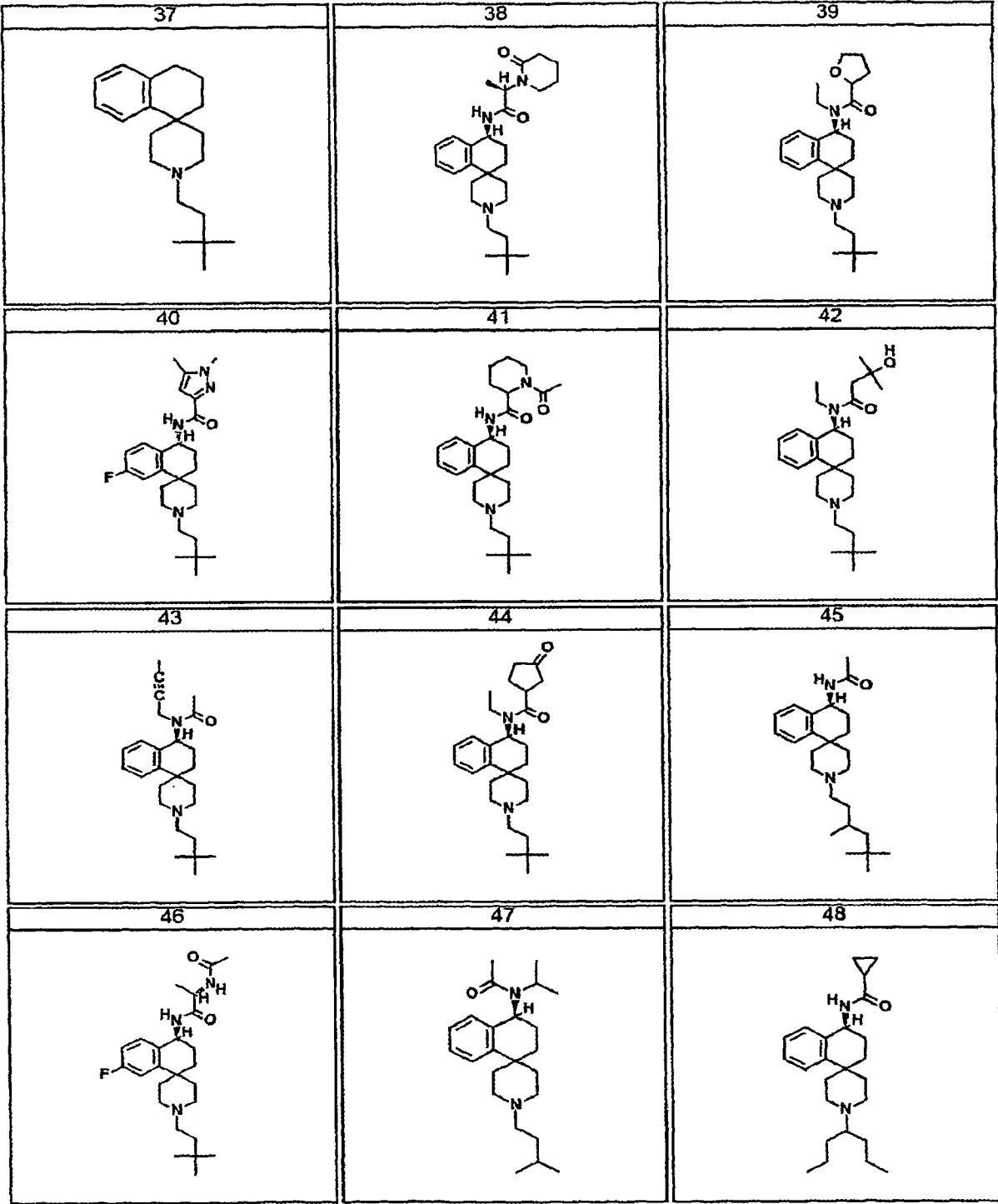
[00152] 本发明示例性的化合物包括但不限于下表 1 中列举的化合物。

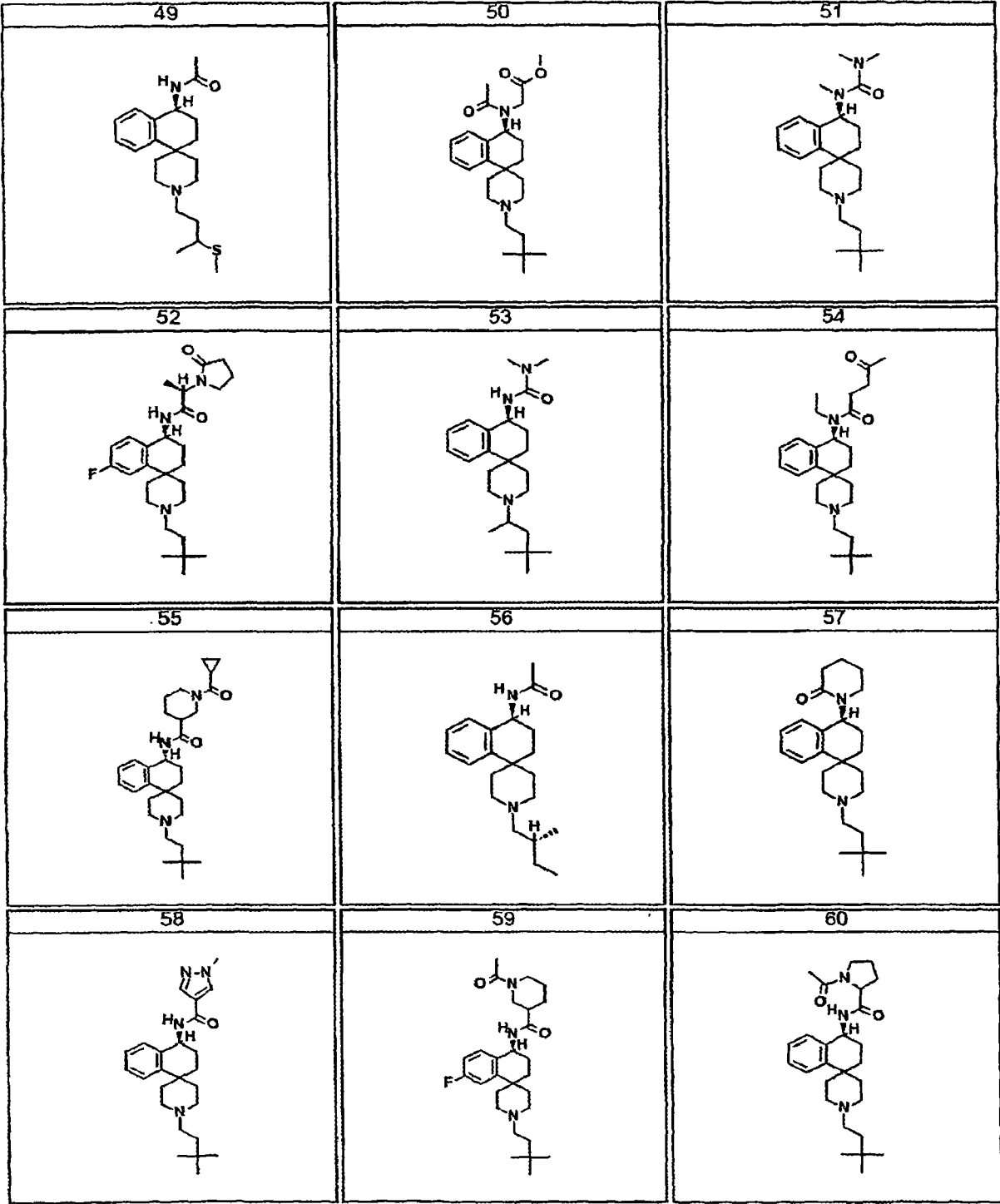
表 1：示例性的式 I、Ia、Ib、Ic、Id 和 Ie 的化合物

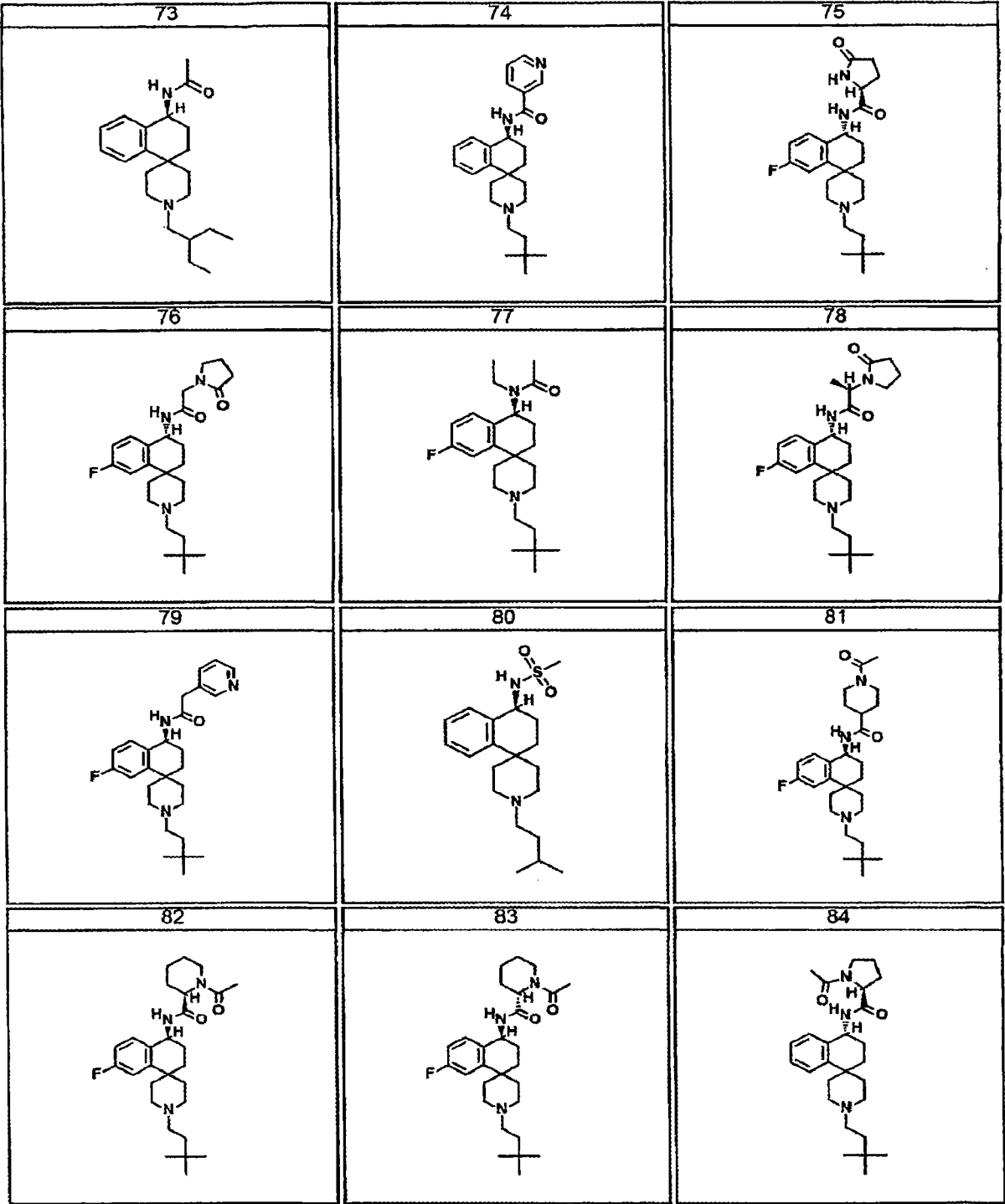
1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

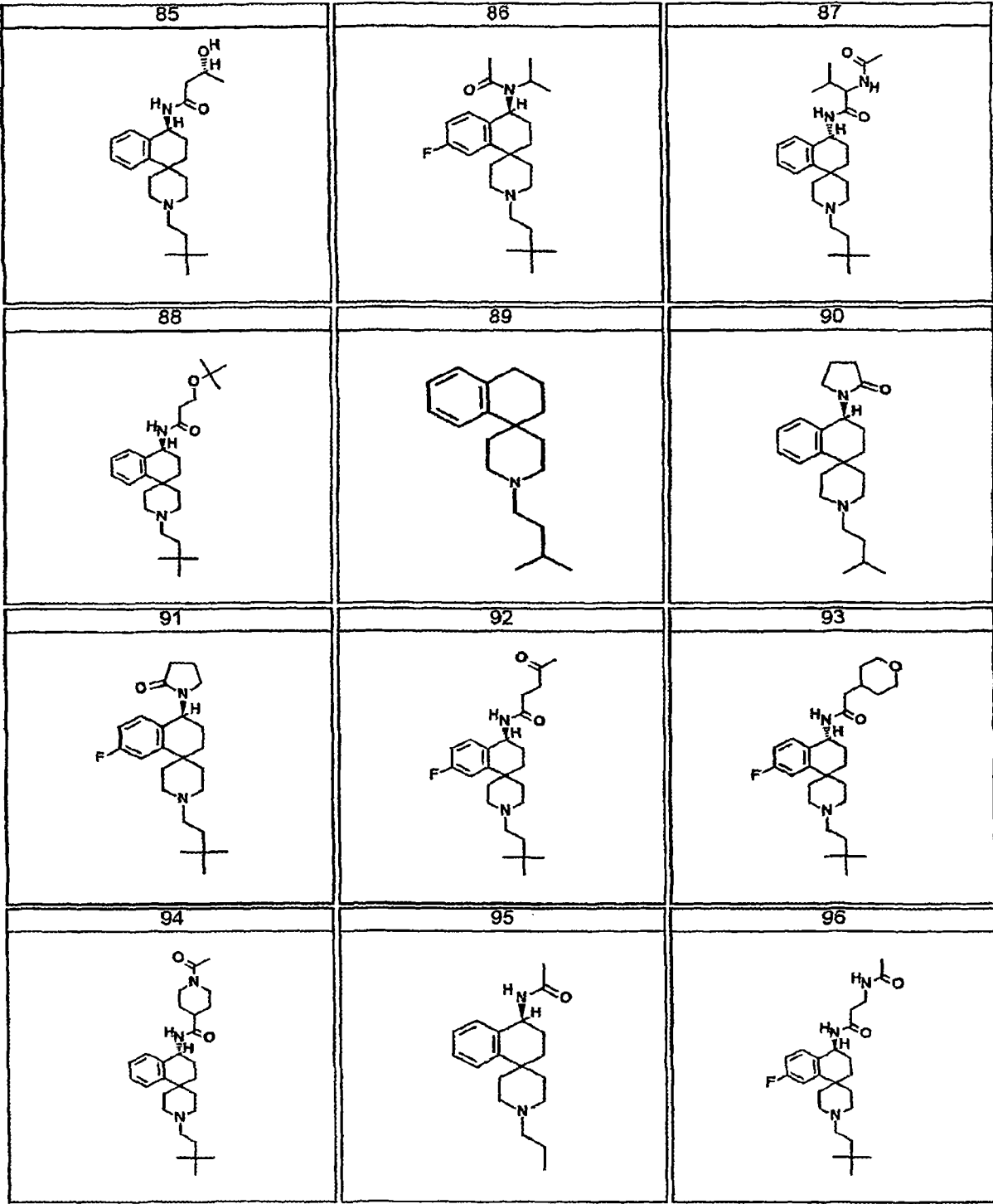


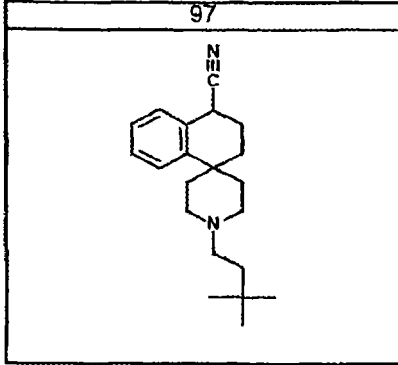
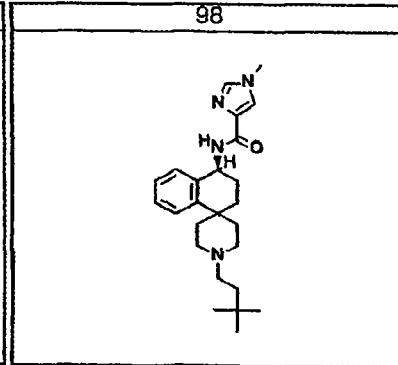
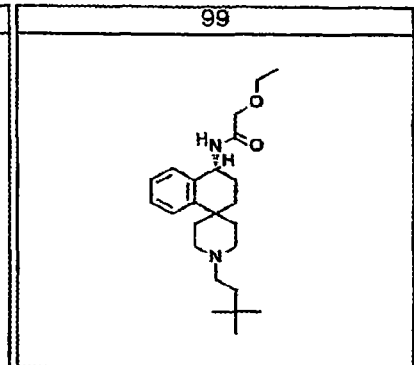
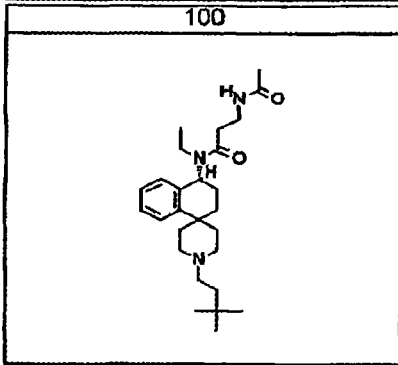
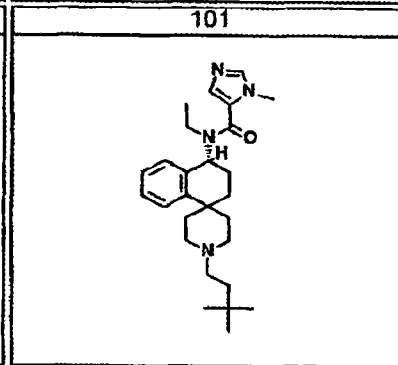
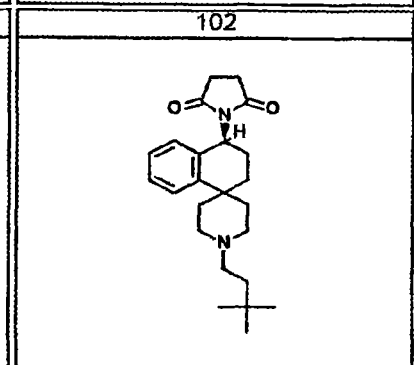
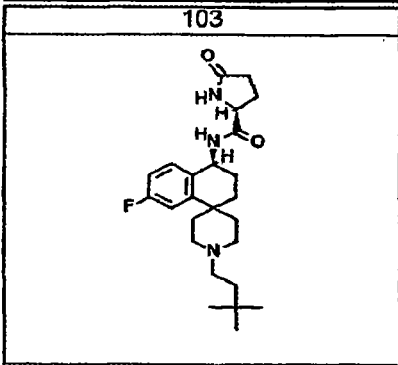
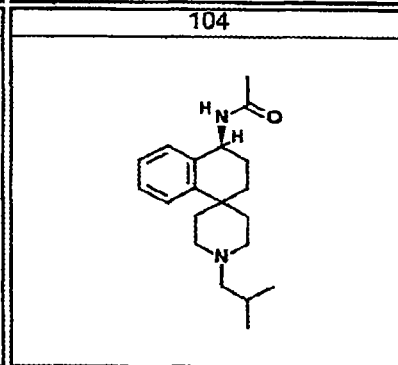
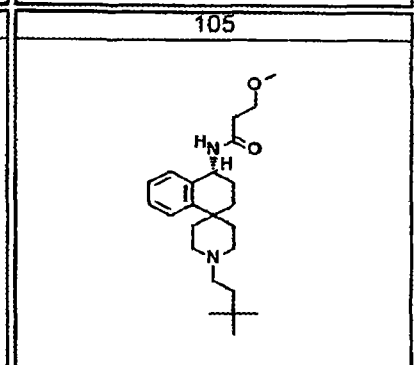
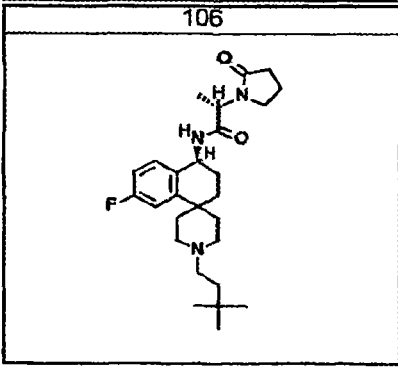
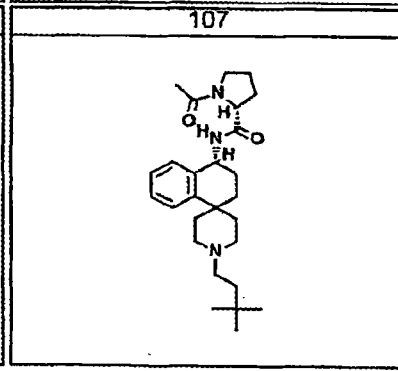
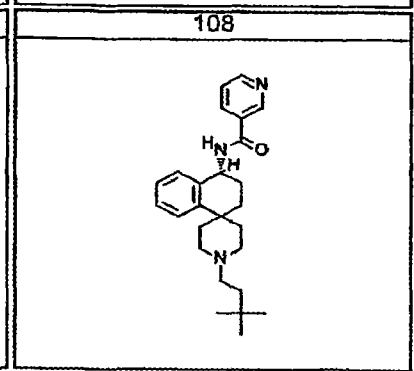


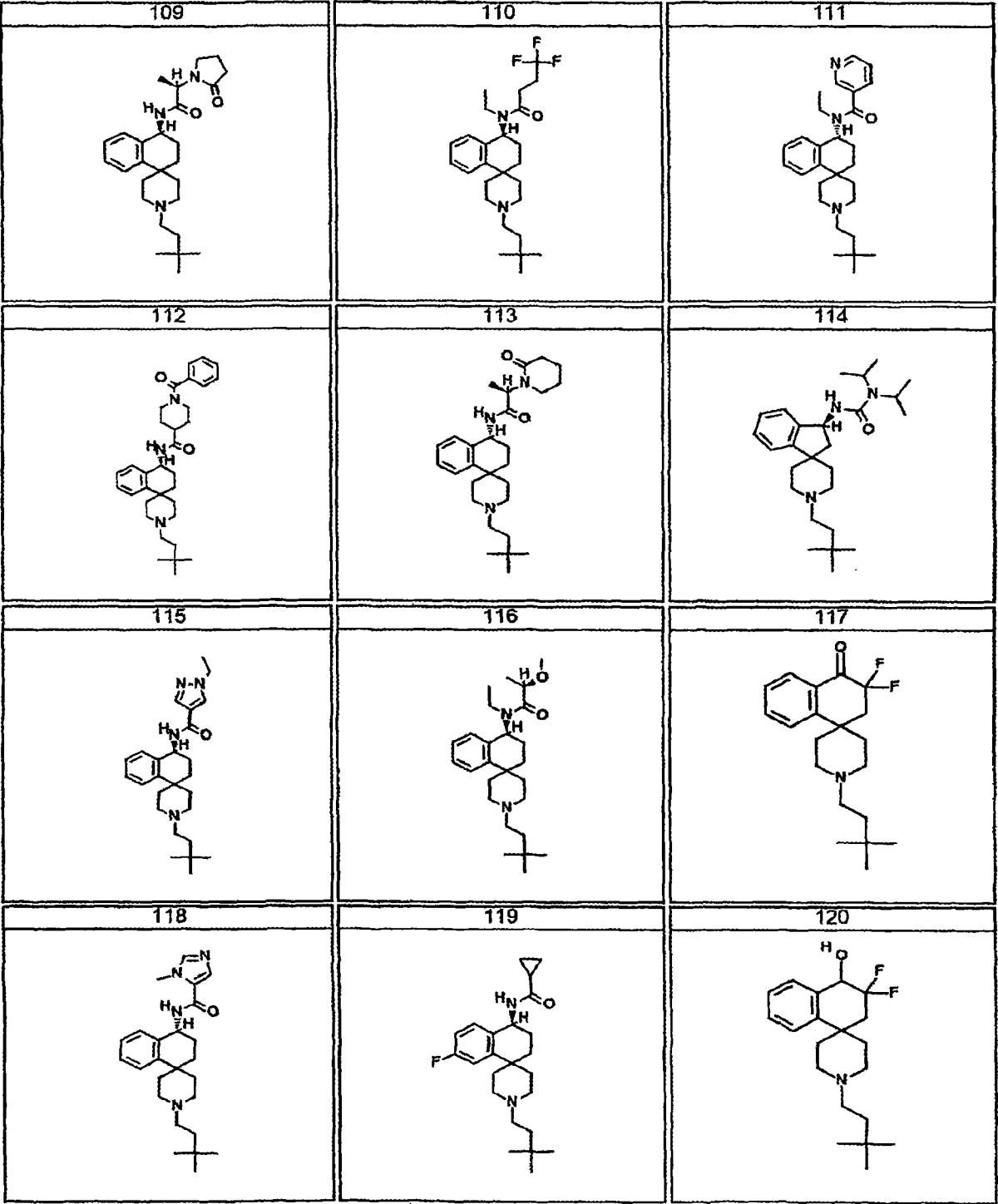


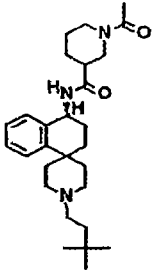
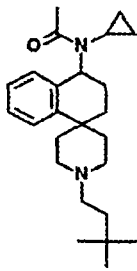
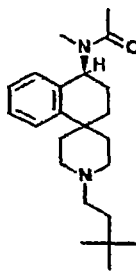
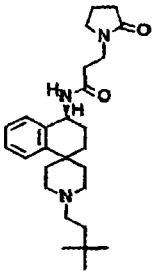
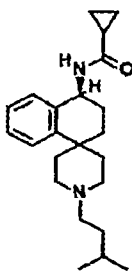
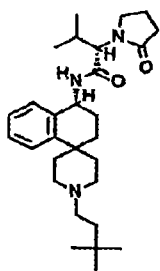
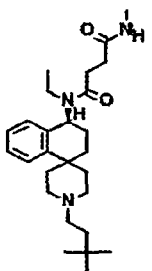
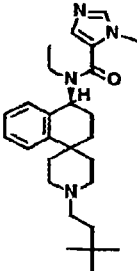
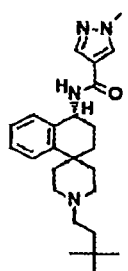
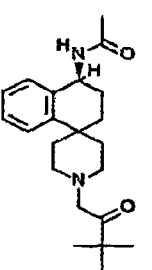
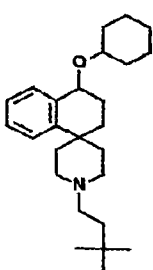
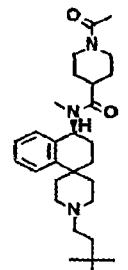


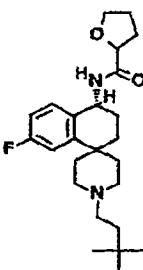
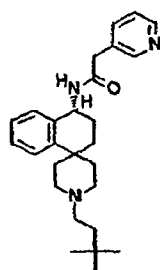
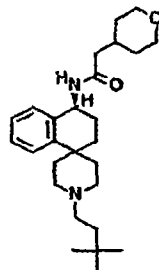
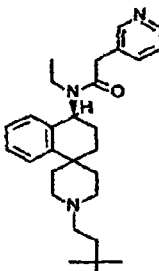
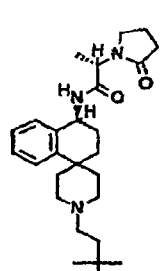
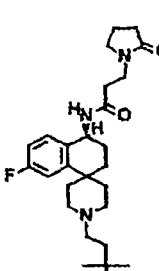
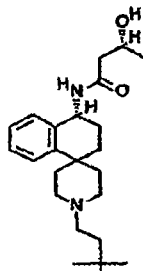
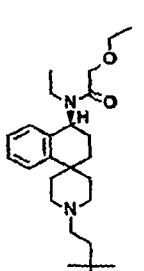
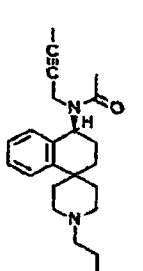
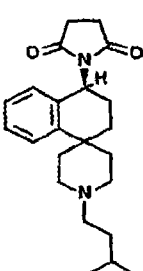
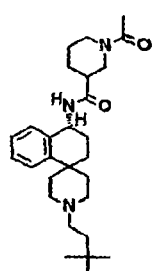
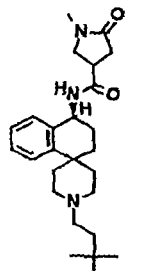


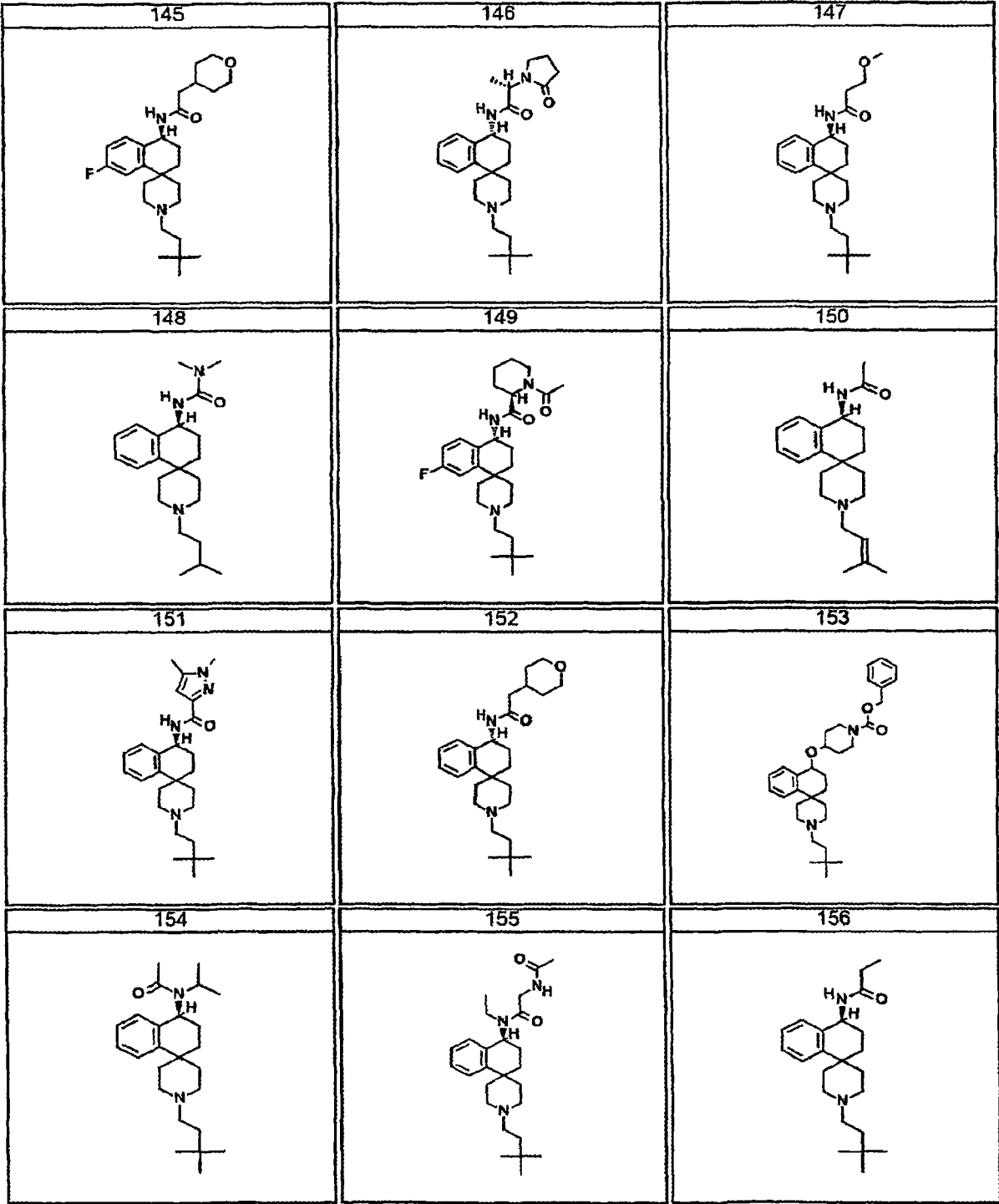


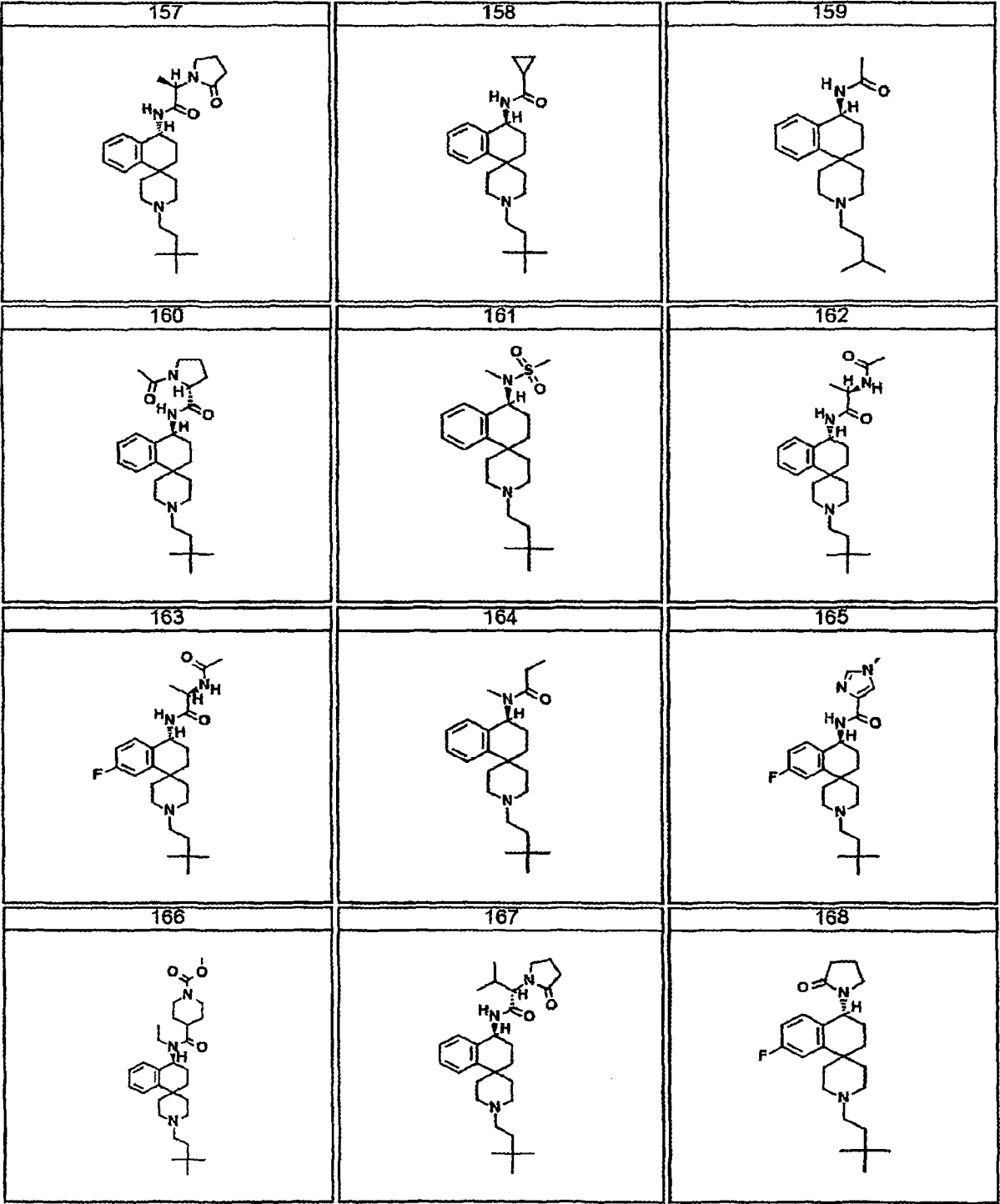
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

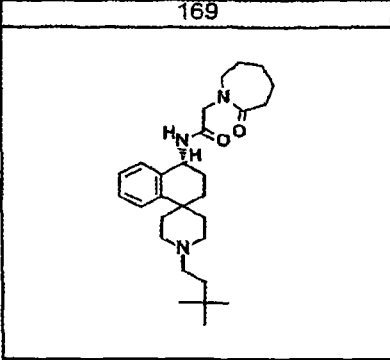
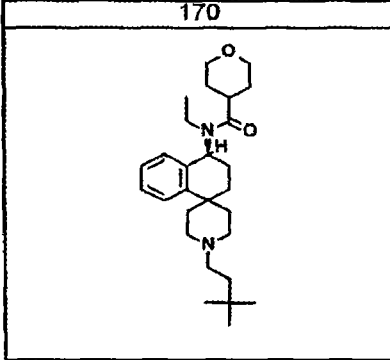
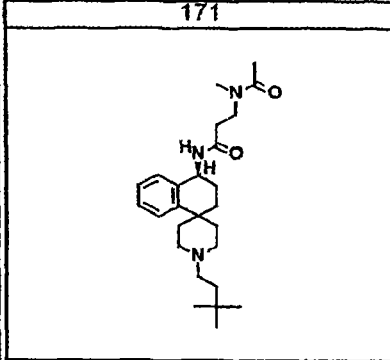
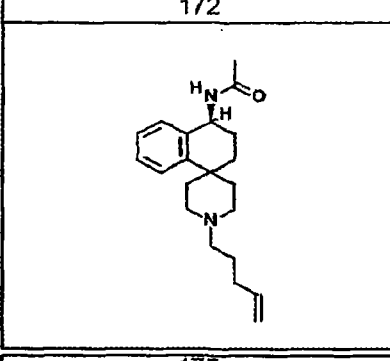
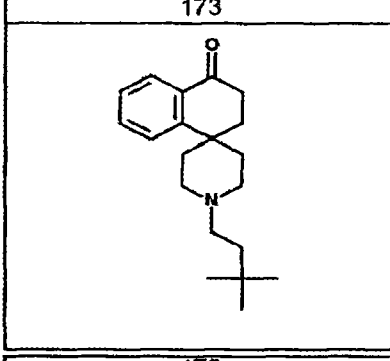
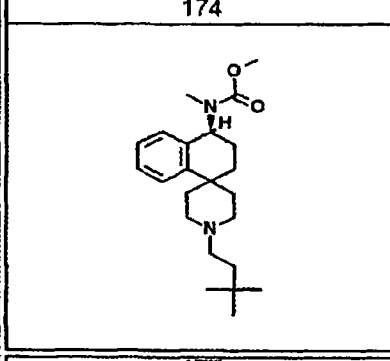
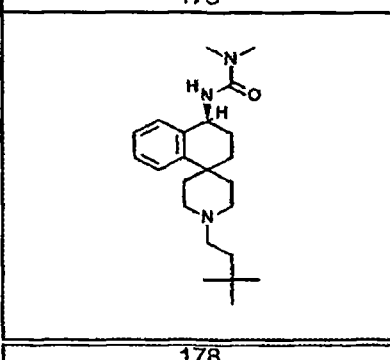
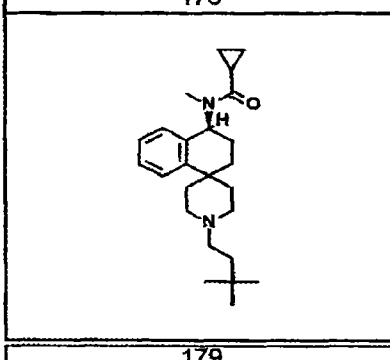
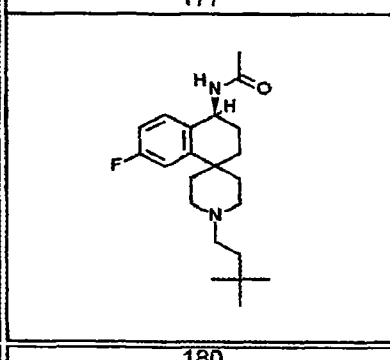
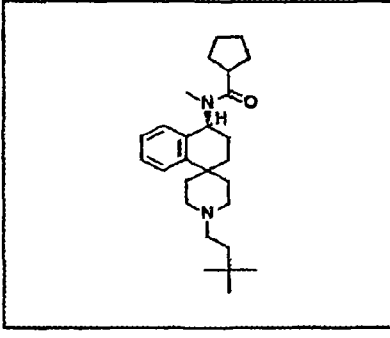
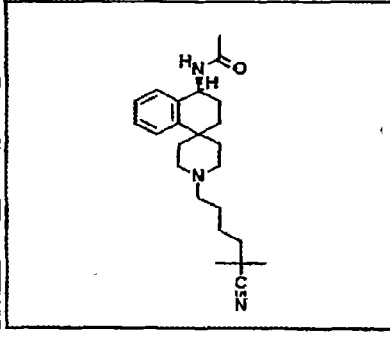
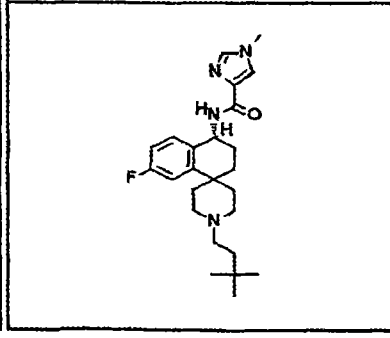


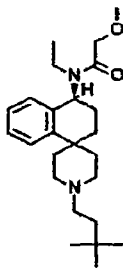
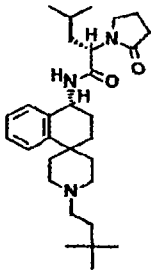
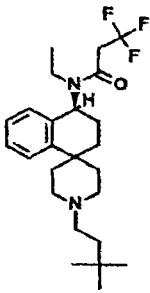
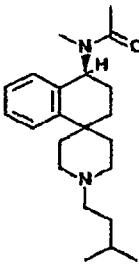
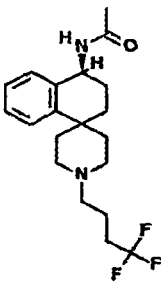
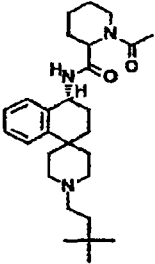
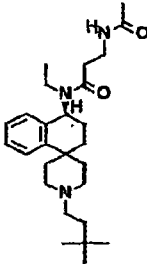
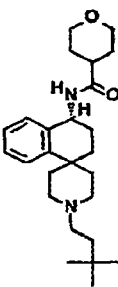
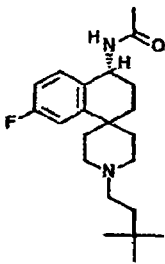
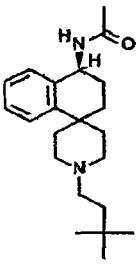
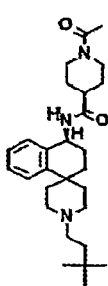
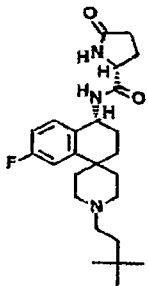
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

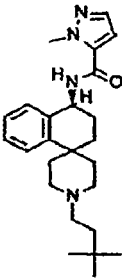
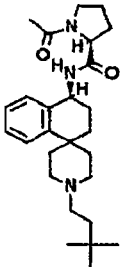
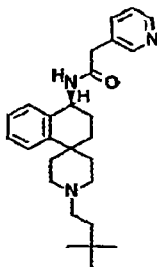
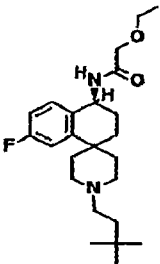
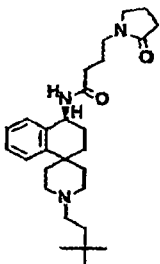
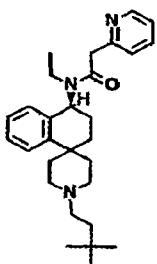
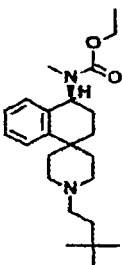
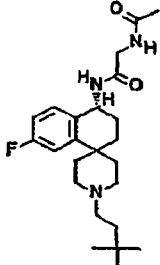
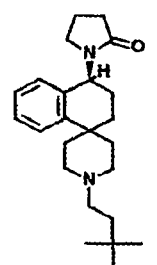
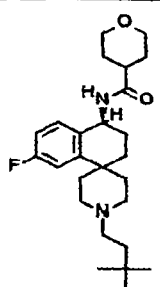
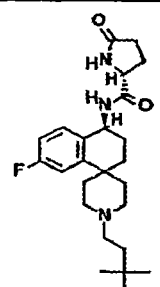
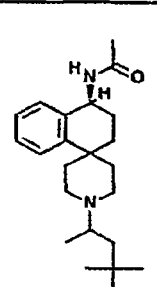
133 	134 	135 
136 	137 	138 
139 	140 	141 
142 	143 	144 

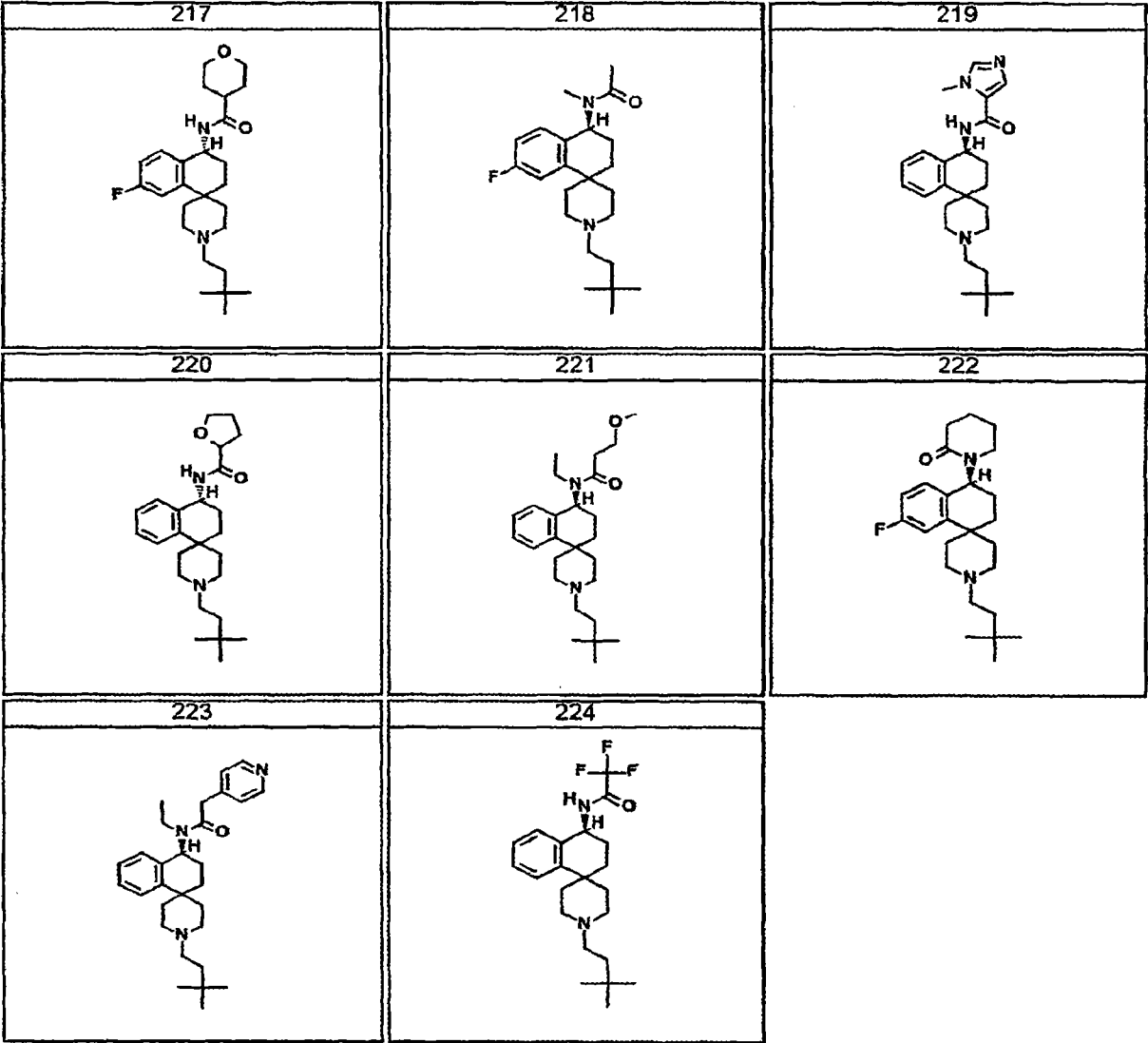


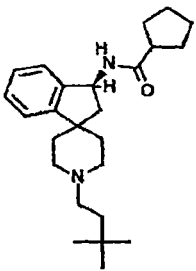
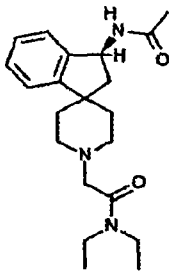
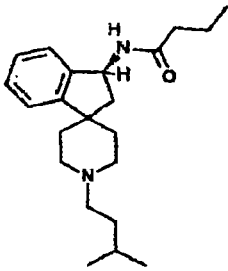
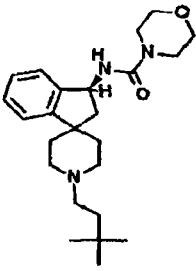
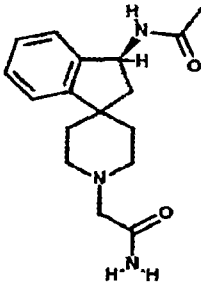
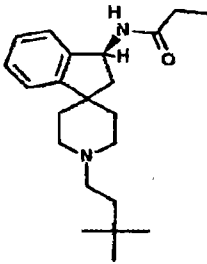
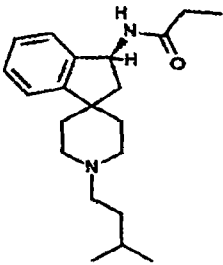
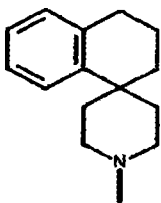
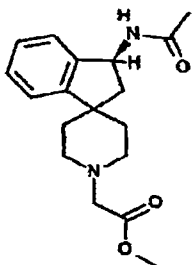
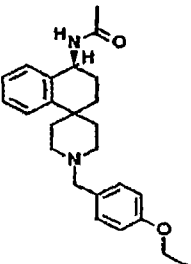
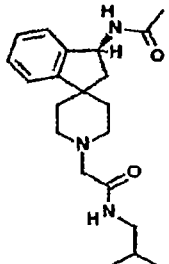
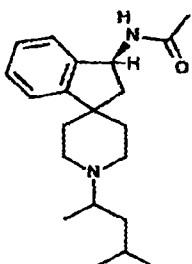


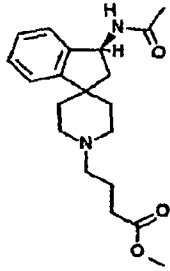
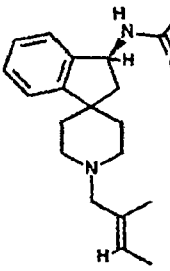
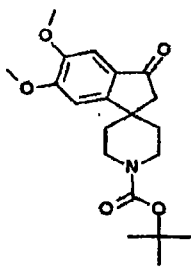
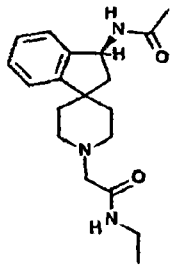
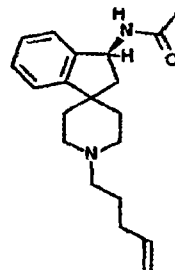
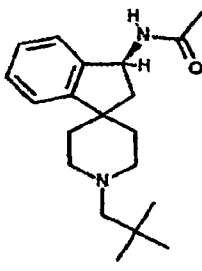
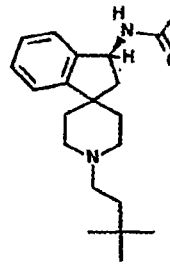
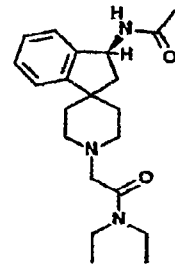
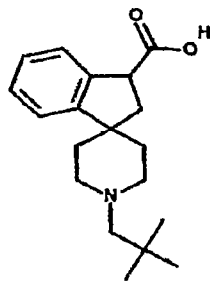
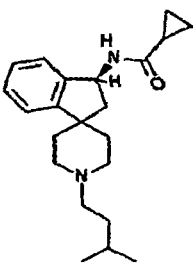
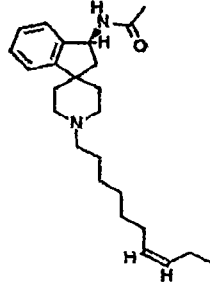
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

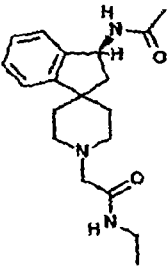
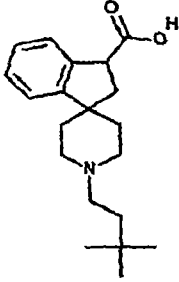
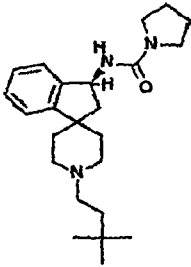
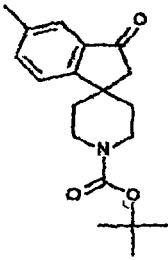
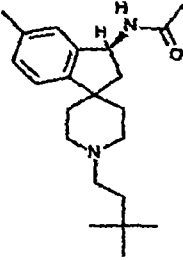
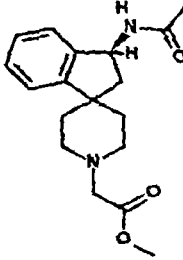
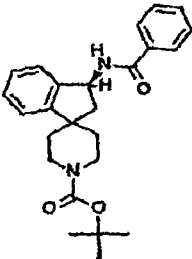
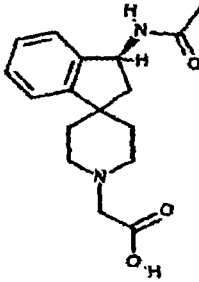
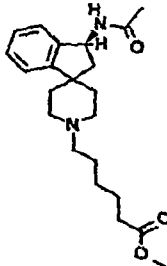
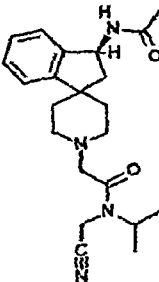
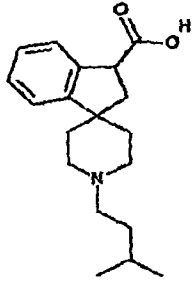
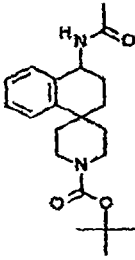
181 	182 	183 
184 	185 	186 
187 	188 	189 
190 	191 	192 

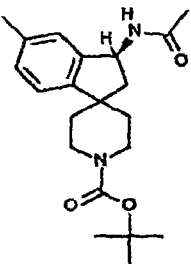
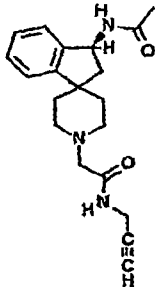
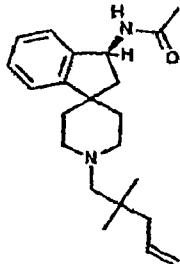
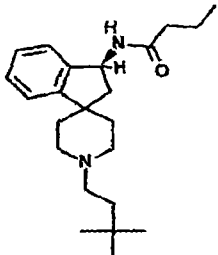
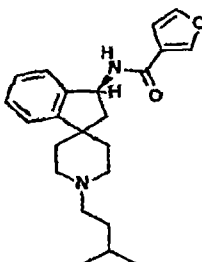
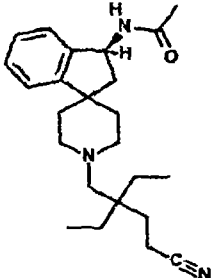
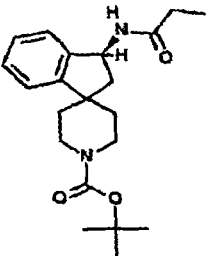
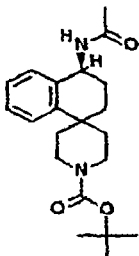
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

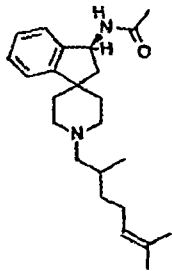
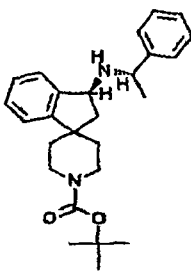
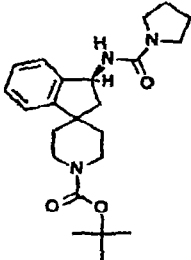
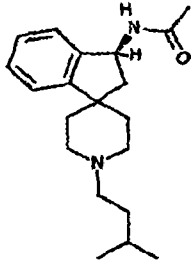
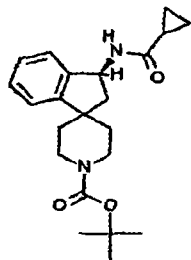
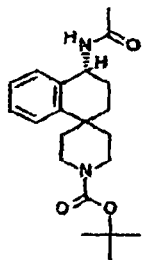
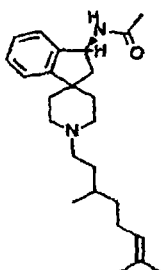


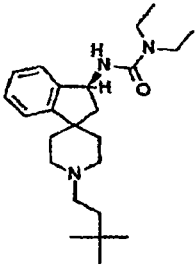
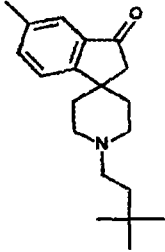
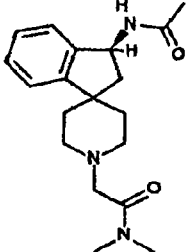
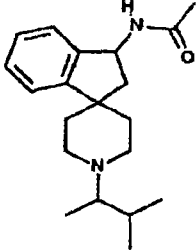
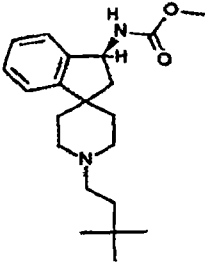
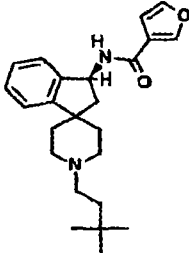
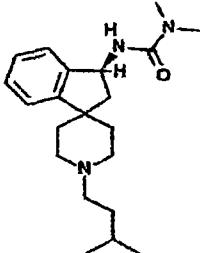
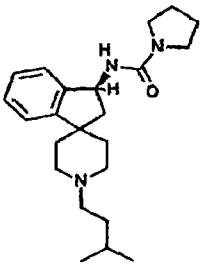
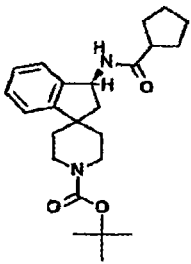
225 	226 	227 
228 	229 	230 
231 	232 	233 
234 	235 	236 

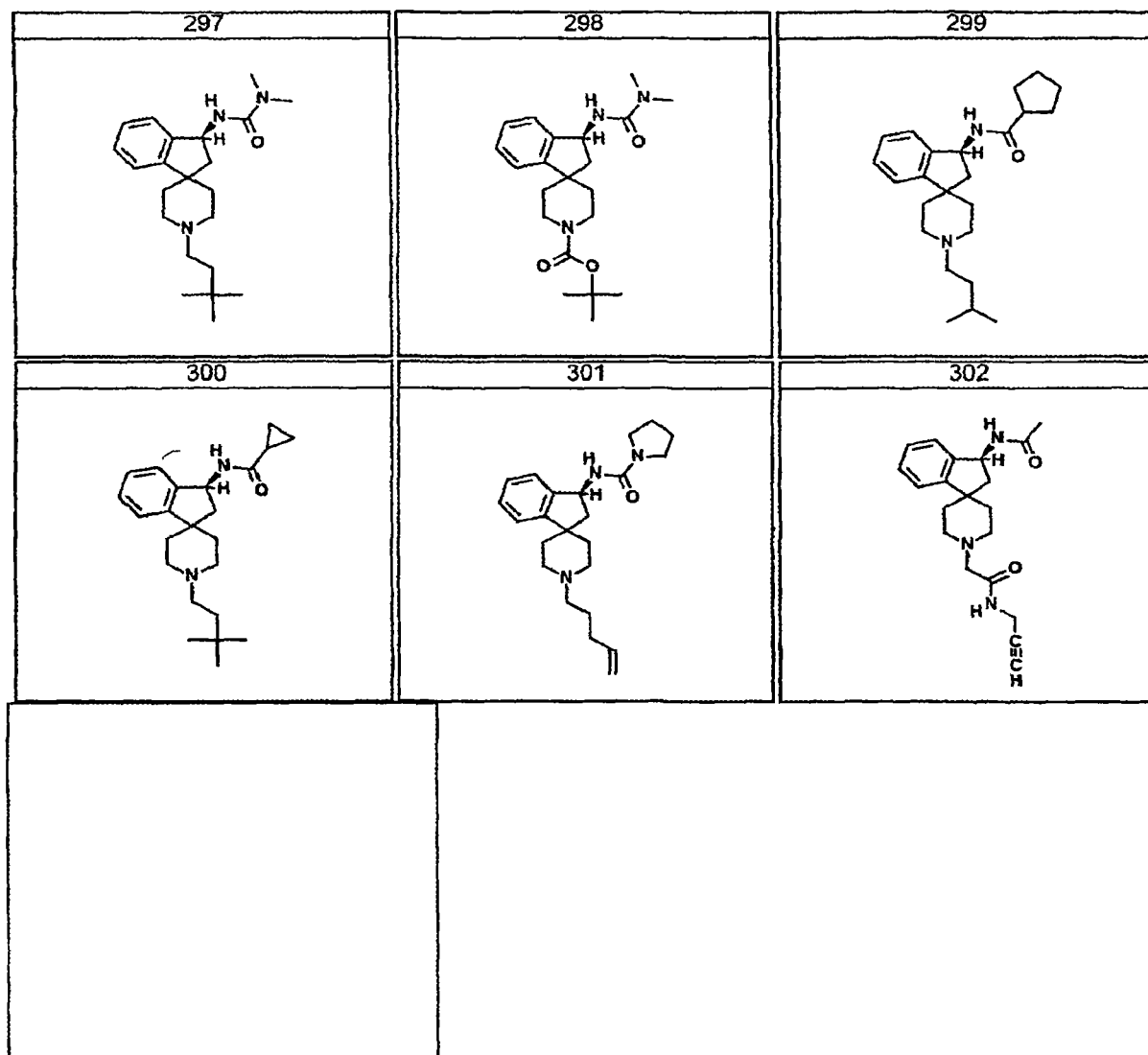
237	238	239
		
	241	242
		
243	244	245
		
246	247	248
		

249 	250 	251 
252 	253 	254 
255 	256 	257 
258 	259 	260 

261 	262 	263 
264 		
267 		269 
	271 	272 

273 		275 
276 	277 	
279 	280 	
282 		

		287
		
288	289	290
		
291	292	293
		
294	295	
		

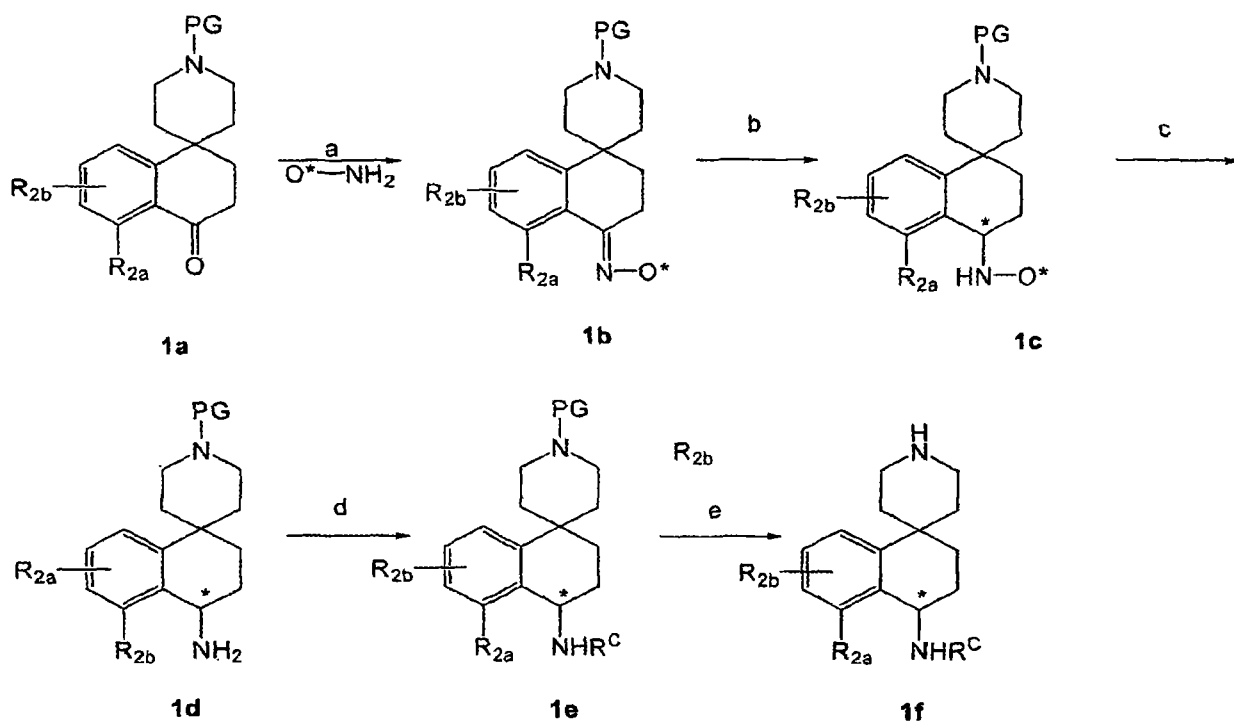


III. 合成方案：

[00153]式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物可通过已知的方法由市售的或已知的起始原料容易地合成。制备式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物示例性的合成路线在下面的方案 1-3 中提供。在下面通用方案中,为简单起见采用单一结构式,其中 n 为 1, p 和 m 均为 2, 且 R_4 和 R'_4 均为 H。不过,通用方案没有限制且可应用于具有不同变量的其它化合物的制备。

[00154]下面的方案 1 描述了式 I 化合物合成的一般条件。

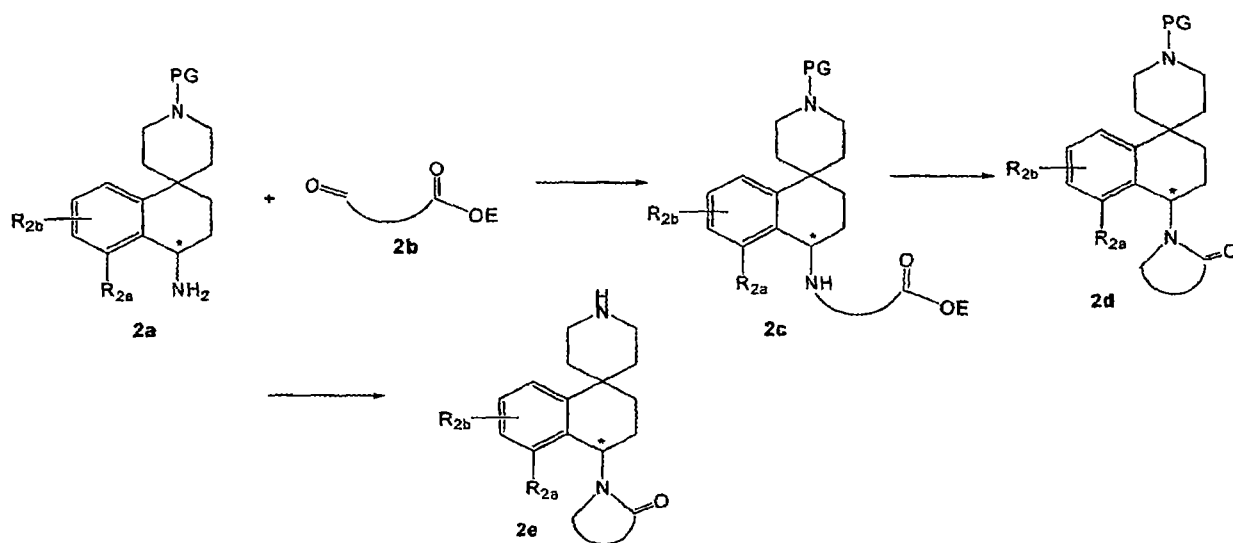
[00155]方案 1:



[00156]参照方案 1 按照 WO 2004/089307(在此引入作为参考)中的描述使螺四氢萘酮与光学活性胺 O^*-NH_2 (步骤 a)在催化剂如三氟化硼醚合物的存在下反应得到亚胺 1b。适宜的 O^*-NH_2 化合物是其中 O^* 为光学活性胺保护基如 R 或 S(1-苯乙基)胺的化合物,随后可将其脱除。以例如硼氢化钠还原亚胺(步骤 b),得到光学活性胺 1c,其中*表示光学活性碳。(步骤 c)中 O^* 的脱除可采用已知的方法实现,例如当 O^* 为(1-苯乙基)胺时,在钯催化剂的存在下氢化得到氨基化合物 1d。用已知的方法酰化 1d(步骤 d)得到式 1e 的酰胺基化合物。用已知的方法脱除 1e 中(步骤 e)保护基 PG 得到式 1f 化合物。可进一步修饰式 1f 化合物成包含 R_1 官能团。

[00157]在其中 R^C 代表环脂基的一些实施方案中,式 2e 中间体可如方案 2 中所示制备。

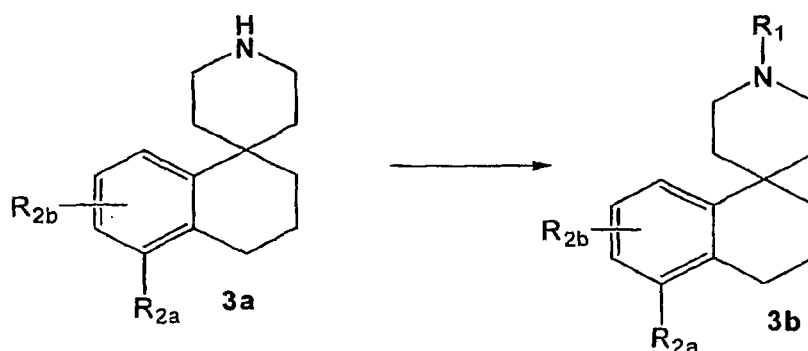
方案 2:



[00158]参照方案 2, 式 2c 的烷基化螺胺化合物通过已知的还原胺化方法如在氰基硼氢钠和乙酸的存在下由 2a 和醛酯 2b 制备, 其中 E 为 C₁₋₄ 脂族基。在一些例子中, 式 2c 化合物可自然环化成内酰胺 2d。在其它例子中, 内酰胺 2d 可通过在惰性溶剂(例如, 甲苯, NMP, 或其混合物)中任选地在催化剂如乙酸钾的存在下由 2c 通过加热形成。从 2d 中脱除保护基得到中间体 2e。

[00159]方案 3 为式 I 化合物合成的一般条件的另一种描述, 其中 R₃ 和 R'₃ 均为氢。

方案 3:



[00160]参照方案 3, R₁-取代的 3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]化合物(3b)由未取代的 3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]化合物(3a)采用已知的烷基

化方法来制备。

[00161]中间体 If 和 2e 的进一步精制可采用已知的方法和实施例中的说明来完成。

IV. 制剂、给药和用途

A. 可药用组合物

[00162]本发明在其范围内包括本发明化合物的可药用前药。“可药用前药”指本发明化合物的任何可药用盐、酯、酯的盐或其它衍生物，当施用于接受者时其能(直接或间接地)提供本发明的化合物或其活性代谢物或残基。优选的前药为当这类化合物施用于哺乳动物时增加本发明化合物生物利用度的前药、或相对于母体化合物增加母体化合物递送至生物室的前药。

[00163]术语“可药用载体、辅剂或赋形剂”指不破坏与之一起配制的化合物药理活性的无毒的载体、辅剂或赋形剂。可用于本发明组合物中的可药用载体、辅剂或赋形剂包括但不限于，离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质，如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素-基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[00164]本发明化合物的可药用盐包括可药用无机和有机酸和碱产生的盐。适宜的酸式盐的实例包括醋酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乙二酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。其它酸，如草酸，尽管本身不在可药用的范围，但在获得本发明的化合物及其可药用酸加成盐中可作为中间体用于制备有用的盐。

[00165]由适宜的碱产生的盐包括碱金属(例如, 钠和钾)、碱土金属(例如, 镁)、铵以及 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。本发明还可设想本文中公开的化合物的任何碱性含氮的基团的季铵化。水或油溶性或可分散性产物可通过这类季铵反应来获得。

[00166]本发明的组合物可口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊、阴道或经植入的贮药库给药。本文中使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、和损伤区内以及颅内的注射或输注技术。优选地, 组合物经口服、腹膜内或静脉内给药。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性混悬液或油性混悬液。这类混悬液可根据本领域已知的技术使用适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂制成制剂。无菌可注射的制剂也可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液, 例如为1,3-丁二醇溶液的形式。可用的可接受的赋形剂和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外, 无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。

[00167]为此, 任何温和的固定油都可应用, 包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸, 如油酸及其甘油酯衍生物可用于注射剂的制备, 天然的可药用油, 如橄榄油或蓖麻油, 尤其是它们的聚氧乙烯化形式, 也可用于注射剂的制备。这类油溶液或混悬液还可含可药用剂型如乳剂和混悬剂的配制中常用的长链醇稀释剂或分散剂, 如羧甲基纤维素或类似的分散剂。其它常用的表面活性剂, 如吐温、司盘及其它可药用固体、液体或其它剂型的制备中常用的乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制。

[00168]本发明的可药用组合物可以任何口服可接受的剂型口服给药, 包括但不限于胶囊、片剂、水性混悬液或溶液。在为口服应用的片剂的情况下, 常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂, 如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服给药, 有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当水性悬浮液需要口服应用时, 活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如有需要, 还可加入一定的甜味剂、调味剂或着色剂。

[00169]作为选择, 本发明的可药用组合物可以直肠给药的栓剂形式给药。这类制剂可通过与适宜的无刺激的赋形剂混合来制备, 其中赋形剂在室温下为固体而在直肠温度下为液体, 因此将在直肠中融化释放

药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇类。

[00170]本发明的可药用组合物也可局部给药,尤其当治疗靶点包括局部施用易达到的区域或器官时,包括眼睛、皮肤或下肠道的疾病。适宜的局部用制剂容易制备用于各区域或器官。

[00171]下肠道的局部施用可以直肠栓剂制剂(参见上面)或以适宜的灌肠制剂完成。也可采用局部经皮贴剂。

[00172]对于局部施用,可将可药用组合物配制成含活性成分的适宜膏剂形式,其中活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。本发明化合物局部给药的载体包括但不限于,矿物油、液体矿脂、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蜡和水。作为选择,可将可药用组合物配制成含活性组分的适宜洗剂或霜剂形式,其中活性组分悬浮或溶解于一种或多种可药用载体中。适宜的载体包括但不限于,矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、鲸蜡酯蜡、十六/十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[00173]对于眼科的应用,可将可药用组合物配制成等渗、pH 调节的无菌盐水中的微粉化的混悬液形式,或优选地,配制成等渗、pH 调节的无菌盐水中的溶液形式,含或不含防腐剂如苯扎氯铵。作为选择,对于眼科的应用,可将可药用组合物在膏剂如凡士林中配制。

[00174]本发明的可药用组合物还可通过鼻气雾剂或吸入剂给药。这类组合物按照药物制剂领域公知的技术进行制备,可应用苯甲醇或其它适宜的防腐剂、增加生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物、和/或其它常规的增溶或分散剂,在盐水中配制成溶液的形式。

[00175]最优选,配制本发明的可药用组合物用于口服给药。

[00176]可与载体物质组合制备单剂量形式组合物的本发明化合物的量将根据所治疗的主体、具体的给药模式而变化。优选地,组合物应配制使得调节剂可以 0.01-100 mg/kg 体重/天之间的剂量施用于接受这些组合物的患者。

[00177]还应当理解用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所用的具体化合物的活性、年龄、体重、全身健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速度、药物组合、以及主治医师的判断和所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中本发明化合物的量将还取决于组合物中的具体化合物。

[00178]取决于所要治疗或预防的特定病症、或疾病，通常用于治疗或预防病症的另外的治疗剂，也可存在于本发明的组合物中。如本文中所用的，通常用于治疗或预防特定疾病、或病症的另外的治疗剂，被认为是“适合于所治疗的疾病、病症”。

[00179]根据优选的实施方案，式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物为 M_1 、 M_2 和 M_4 的选择性调节剂。更优选，式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物为 M_1 和/或 M_4 的选择性调节剂。还更优选，某些式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物为 M_1 的选择性调节剂。或者，优选地，某些式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物为 M_4 的选择性调节剂。

[00180]申请人认为本发明化合物调节毒蕈碱受体活性的能力源自于这类化合物对毒蕈碱受体的亲和性。申请人认为，这种亲和性激活毒蕈碱受体(即，激动剂)或抑制毒蕈碱受体的活性。

[00181]本文中所用的“选择性”指与其它毒蕈碱受体亚型相比可测定的更大的调节毒蕈碱受体亚型的能力。例如，术语“选择性的 M_4 激动剂”指与化合物对其它毒蕈碱受体亚型的激动剂活性相比可测定的更大的起 M_4 激动剂作用的能力。

[00182]根据另一个实施方案，本发明提供一种治疗哺乳动物如人毒蕈碱受体介导的疾病的方法，包括给所述哺乳动物施用包含式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物的步骤、或本文中阐述的实施方案。

[00183]根据另一实施方案，本发明提供一种治疗毒蕈碱受体介导的疾病的方法，包括给所述哺乳动物施用包含式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)化合物的步骤、或以上阐述的其它实施方案。优选地，所述疾病由 M_1 介导，或所述疾病由 M_4 介导。

[00184]根据另一实施方案，本发明提供一种治疗或降低患者疾病严重程度的方法，其中所述疾病选自源自 CNS 的病理包括认知障碍，注意力不集中的过度反应症(ADHD)，肥胖症，阿尔茨海默氏病，各种痴呆如血管性痴呆，精神病包括精神分裂症、躁狂、双相性精神障碍，疼痛病症包括急性和慢性综合征，亨廷顿氏舞蹈病，Friederich 氏共济失调，Gilles de la Tourette 氏综合征，唐氏综合症，Pick 疾病，临床抑郁症，婴儿猝死综合征，帕金森氏病，外周机能障碍如青光眼中的眼内压降低和干眼病的治疗、以及口腔干燥包括 Sjögren 氏综合征，其中所述方法包括使所述患者与本发明化合物接触的步骤。

[00185]根据可供选择的实施方案,本发明提供一种治疗或降低患者疾病严重程度的方法,其中所述疾病选自疼痛、精神病(包括精神分裂症、幻觉和妄想),阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,青光眼,心动过缓(bradycardia),胃酸分泌,哮喘或GI障碍。

[00186]根据优选的实施方案,本发明用于治疗或降低精神病、阿尔茨海默氏病、疼痛或帕金森氏病的严重程度。

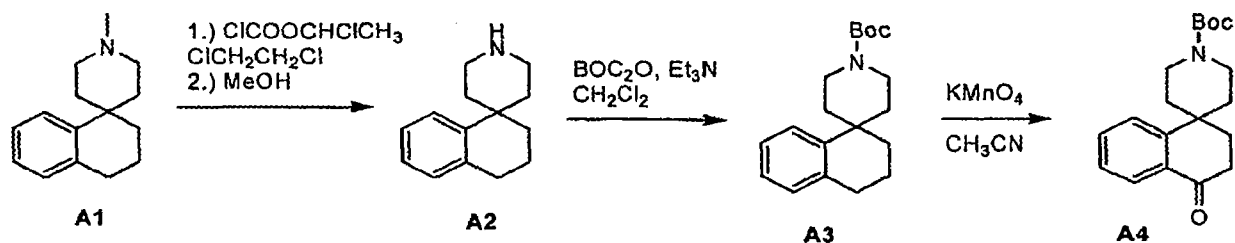
本文本引用的所有引用所有参考文献都在此引入作为参考。

IV. 制备例和实施例:

[00187]为了能更完整地理解所述本发明,描述以下实施例。应当理解这些实施例仅仅用于示例的目的而决不要理解为对本发明的限制。

[00188]记录 500 MHz 下利用 Bruker AMX 500 仪器的 ^1H -NMR 谱。质谱样品在电喷雾离子化的单一 MS 模式操作的 MicroMass ZQ 或 Quattro II 质谱仪中进行分析。将样品加入使用 Zorbax SB C18 柱、3.0 x 150 mm 色谱的质谱仪中。流速: 1.0 mL/分钟。检测: 254 & 214 nm。所有质谱分析的流动相包括含 0.2% 甲酸作为调节剂的乙腈-水混合物,采用 10-90% 乙腈和水梯度洗脱。如本文中所用的,术语“Rt”指与化合物相关的 HPLC 保留时间,以分钟计。HPLC 纯化指利用 Gilson 仪器, YMC combiprep ProC18 柱, 20 x 100mm 的 C-18 反相纯化。流速为 20 ml/分钟。流动相包括含 0.1% TFA 的水和含 0.1% TFA 的乙腈。运行时间为 10 分钟。

制备 A: 4-氧代-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯的合成。



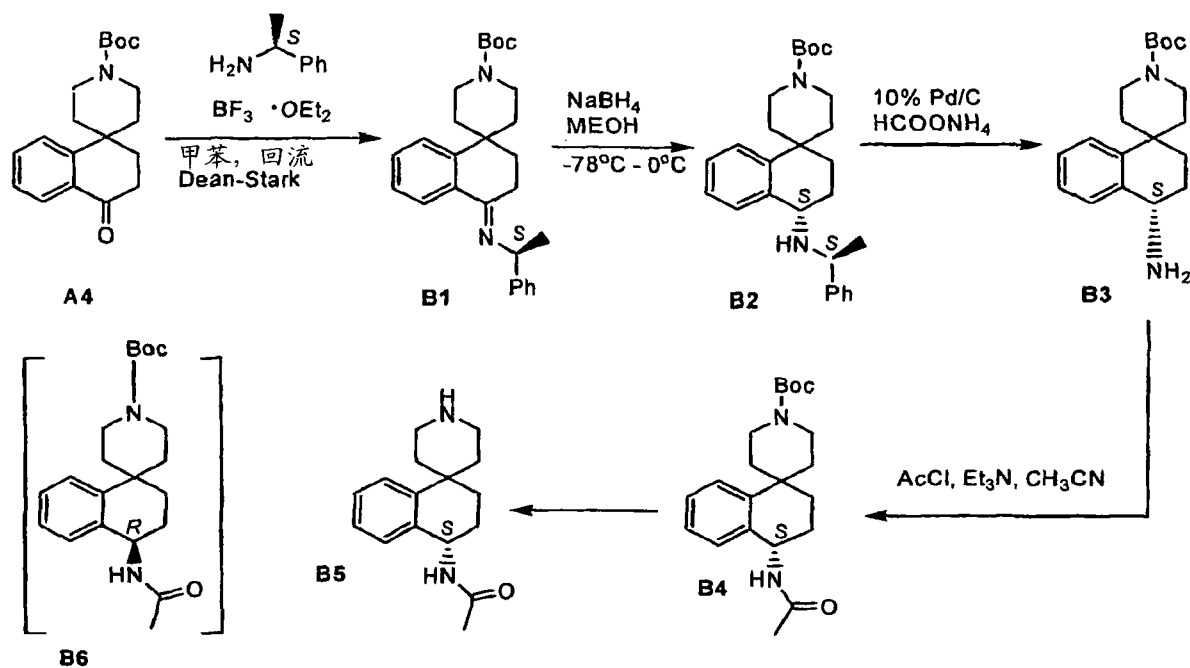
[00189]按照前述方法由市售的 4-(3-苯丙基)吡啶制备 1'-甲基-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶](A1)。(Eberehard Reimann, Johann Speckbacher, Hermann Lotter, Arch Pharm.(Weinheim), 320(1987), 385-393. Graham L. Patrick, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,(1995)1273-1279)。

[00190]在 0℃下向 N-甲基哌啶(A1)(37g, 172 mmol)的 1,2-二氯乙烷(250 ml)溶液中加入 1-氯乙基氯甲酸酯(20.7 ml, 190 mmol)。溶液变为固体。在室温下 0.5 小时后,将反应混合物在回流下加热 15 小时。浓缩后,将残余物溶于甲醇(250 ml)中并在 50℃下加热 2 小时。将混合物冷却至室温,将沉淀过滤并用醚洗涤制得 3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]盐酸盐(A2)。将滤液浓缩,悬浮于醚中,过滤,固体用 MeOH 和醚洗涤另外得到 3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]盐酸盐(A2)。LC-MS: m/e = 202.1(M + H). R_t = 1.61 min. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 9.74(s, 2H), 7.58(d, J = 7.9, 1H), 7.22(t, J = 7.8, 1H), 7.14(t, J = 7.9, 1H), 7.08(d, J = 8.0, 1H), 3.47(d, J = 12.4, 2H), 3.22-3.18(m, 2H), 2.88(t, J = 4.9, 2H), 2.81(t, J = 6.2, 1H), 2.60(td, 2H), 1.93-1.89(m, 2H), 1.83-1.77(m, 2H)。

[00191]哌啶盐(A2)(2.2g, 9.2 mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液用 Et₃N(4 ml, 9.2 mmol)和重碳酸二叔丁酯(2.5g, 11.4 mmol)在室温下处理 2 小时。反应混合物用稀 HCl 水溶液洗涤,有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩得到白色固体的 3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(A3)。LC-MS: m/e = 246.0(M + H-tBu)。R_t = 4.16 min. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 7.27(d, J = 7.9, 1H), 7.10(td, J = 7.4, 1.6, 1H), 7.05(td, J = 7.3, 1.3, 1H), 7.00(d, J = 7.6, 1H), 3.93(br.d, J = 13.3, 2H), 2.92(td, J = 13.2, 2.8, 2H), 2.71(t, J = 6.3, 1H), 1.90(td, J = 13.4, 5.0, 2H), 1.82-1.80(m, 2H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.49-1.46(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

[00192]向 Boc-哌啶(602mg, 2 mmol)的乙腈(10 ml)溶液中加入高锰酸钾(KMnO₄, 950mg, 6 mmol)。将反应混合物在 70℃下搅拌 15 小时,通过 Celite 过滤,并将滤饼用二氯甲烷洗涤。将滤液和洗液浓缩,将残余物溶于乙腈(10 ml)中并使其与 KMnO₄(950 mg, 6 mmol)在 70℃下再反应 24 小时。过滤后,洗涤并浓缩,残余物经闪柱层析法(CH₂Cl₂/CH₃CN: 1:0 至 9:1)纯化得到 4-氧代-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(A4)。LC-MS: m/e = 260.0(M + H-tBu)。R_t = 3.46 min. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 8.07(dd, J = 1.5, 7.8, 1H), 7.60-7.57(td, J = 7.9, 1.2, 1H), 7.50(d, J = 7.9, 1H), 7.36(t, J = 7.6, 1.0, 1H), 4.10(br.d, J = 13.2, 2H), 3.08(t, J = 13.8, 2H), 2.71(t, J = 6.7, 2H), 2.27(t, J = 6.9, 2H), 2.05(td, J = 13.4, 4.7, 2H), 1.73(br.d, J = 13.2, 2H), 1.52(s, 9H)。

制备 B: (S)-N-(3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-基)乙酰胺的合成。



[00193]将 4-氧代-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸叔丁基酯(A4)(5.0 g, 15.8 mmol)、(S)-1-苯基乙胺(3.0 ml, 23.8 mmol)和三氟化硼二甲基醚合物(0.5 ml, 5 mmol)的无水甲苯(150 ml)溶液在迪安-斯达克脱水器(Dean-Stark trap)下于 140℃加热 24 小时。将溶剂蒸出,并将残余物冰浴冷却,溶于乙酸乙酯中,用饱和 NaHCO_3 和水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩得到胶状的(S)-叔丁基 4-(1-苯基乙基亚胺基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸叔丁基酯(B1)。粗品的 LC-MS 分析显示存在痕量的起始原料(A4)。LC-MS: $m/e = 419.37(\text{M} + \text{H})$ 。 $R_t = 2.24 \text{ min}$ 。

[00194]在-78℃下，将 NaBH₄(760 mg, 20 mmol)加入到该亚胺(B1)(7.82 g, 20 mmol)的甲醇(100ml)溶液中。使反应混合物经 2-3 小时温热至 0℃，然后用饱和 NaHCO₃(大约 100 ml)处理，在< 30℃下减压浓缩除去溶剂。残余物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，经 Na₂SO₄干燥并浓缩得到固体的(S)-叔丁基 4-((S)-1-苯基乙胺基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸酯(B2)。LC-MS: m/e = 421.32(M + H)。Rt= 2.20 min。

[00195]将粗品被保护的胺(B2)(7.55, 17.9 mmol)、甲酸铵(10 g, 158 mmol)和 10% Pd/C(2.0 g)在甲醇(150 ml)中的混悬液在 N₂ 下搅拌 24 小时。将反应混合物通过 Celite 过滤并将滤液浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩得到糖浆

状的(S)-叔丁基 4-氨基-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸酯(B3)。
LC-MS: $m/e = 317.21(M + H)$, $244.2(M + H - Me_3CO)$ 。 $R_t = 1.81$ min。

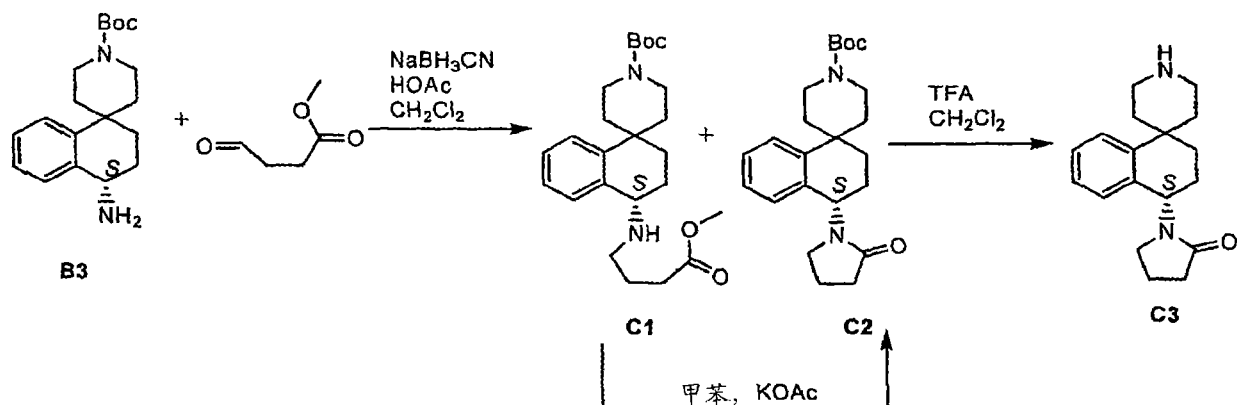
[00196]在 -78°C 下, 将乙酰氯(1 ml, 12 mmol)加入到胺(B3)(3.2 g, 10 mmol)的无水乙腈(100 ml)溶液中, 之后滴加三乙胺。将反应混合物温热至室温, 搅拌1小时然后浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中。溶液用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 干燥并浓缩。粗制品经硅胶色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 9:1 至 7:3)进一步纯化至得到(S)-叔丁基 4-乙酰胺基-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-1'-甲酸酯(B4)。LC-MS: $m/e = 359.3(M + H)$, $303.3(M + H - Me_3CO)$ 。 $R_t = 2.94$ min。 $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: 8.17(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.22(ddd, 1H), 7.14(m, 2H), 4.95(m, 1H), 3.86(m, 2H), 2.97(m, 2H), 2.01(m, 1H), 1.85(s, 3H), 1.80(m, 4H), 1.61(m, 2H), 1.48(d, 1H), 1.42(s, 9H)。

[00197]类似地, (B4)的对映异构体、化合物(B6)或其消旋体、消旋体(B6), 也应用相同的合成路线合成, 不过以(R)-1-苯基乙胺或1-苯基乙胺的外消旋混合物代替(S)-1-苯基乙胺。

[00198]该对映体的纯度用分析型的手性 HPLC(CHIRALPAK AD 柱 250×4.6 mm, 1.5 mL/min, 7% 2-丙醇/己烷, 15 分钟的运行时间)证实。对于消旋体(B6), 在 12.18 分钟和 12.57 分钟存在两个峰, 分别与(B4)和(B6)相应。测定对映体的纯度, (B4)和(B6)两者都大于 90%。

[00199]在 0°C 下, 将(B4)(2.2g, 6.1 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液用 TFA(10 ml)处理 1 小时, 浓缩, 与乙腈共同蒸发, 然后溶于二氯甲烷。将所得溶液用盐水(大约 100 ml)和 6N NaOH(3 ml)的混合物洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到白色固体的(S)-N-(3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-基)乙酰胺(B5)作为白色固体。LC-MS: $m/e = 258.9(M + H)$ 。 $R_t = 0.96$ min。粗品直接用于进一步的反应中。

制备 C: (S)-1-(3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-吡啶]-4-基)吡咯烷-2-酮的合成。



[00200]将胺(B3)(480 mg, 1.24 mmol)和 3-甲酰丙酸甲酯(232 mg, 2.00 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液在室温下搅拌 1.5 小时。然后加入甲醇(2 ml)、氰基硼氢化钠(200 mg, 3.10 mmol)和乙酸(0.1 ml)，并将混合物保存过夜。将反应混合物用二氯甲烷(大约 100 ml)稀释，用饱和碳酸氢钠(2 ml)、6N 氢氧化钠(2 ml)和盐水(大约 50 ml)的混合物洗涤。将有机相分离，经 Na_2SO_4 干燥和浓缩得到(S)-叔丁基 4-(4-甲氧基-4-氧代丁胺基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸酯(C1)和(S)-叔丁基 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-1'-甲酸酯(C2)的粗混合物，根据分析型 HPLC 检测其比例为 1.6:1。LC-MS: $m/e = 417.36(M_{(S)-7} + H)$, $R_t = 2.00$ min; $m/e = 385.30(M_{(S)-8} + H)$, $R_1 = 3.25$ min。

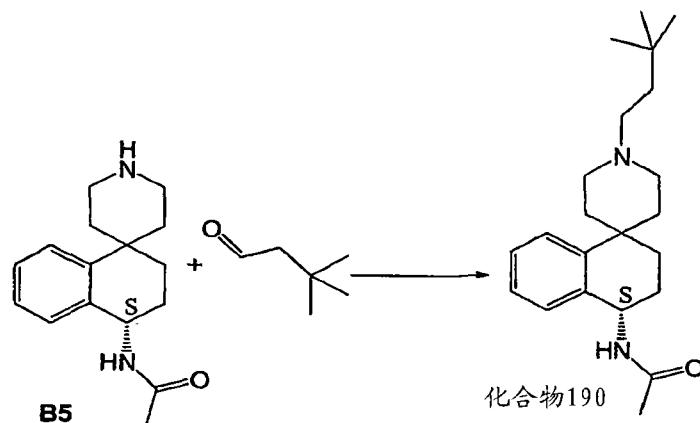
[00201]将上述粗混合物(700 mg)的甲醇(20 ml)溶液与乙酸钾(1.2 g)一起在 50°C 下加热 4 小时。HPLC 分析数据显示几乎没有(C1)转化为(C2)。蒸发溶剂并将残余物悬浮于甲苯(50 ml)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(3 ml)中并在 120°C 下加热 5 天。将混合物浓缩，并将残余物悬浮于乙酸乙酯中。将溶液用饱和碳酸氢钠洗涤，干燥并蒸发。使残余物通过硅胶柱得到比例为 2:1 的(C1)和(C2)的粗混合物。

[00202](C1)和(C2)(530 mg)混合物的二氯甲烷(10 ml)溶液在 0°C 下用 TFA(5 ml)处理 2 小时。将反应混合物浓缩。将残余物与乙腈共同蒸发，溶于二氯甲烷(大约 100 ml)中，用饱和盐水(大约 20 ml)和 6N 氢氧化钠(2 ml)的混合物洗涤。有机相经硫酸钠干燥并浓缩得到粗制品(C3)，其经硅胶色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)进一步纯化得到油状的(S)-9。LC-MS: $m/e = 285.22(M + H)$ 。 $R_t = 1.31$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 8.58(br. s, 1H), 8.35(br. s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.30(t, 1H), 7.20(t, 1H), 6.93(d, 1H), 5.14(dd, 1H), 3.25-3.05(m, 5H), 2.87(td, 1H), 2.40-2.29(m,

4H), 1.98-1.85(m, 4H), 1.80(t, 1H), 1.74(m, 1H), 1.63(t, 1H), 1.58(d, 1H)。

方法 1：与醛偶合

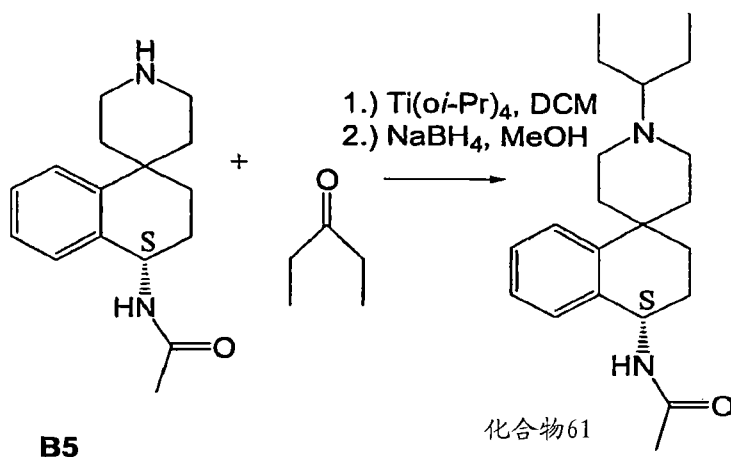
实施例 1：(S)-N-(1'-(3,3-二甲基丁基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-基)乙酰胺(化合物 190)的合成



[00203]3,3-二甲基丁醛(13 mg, 0.13 mmol)和螺-哌啶(B5)(25 mg, 0.10 mmol)的无水二氯甲烷(2 ml)溶液在室温下搅拌 30 分钟,冰浴冷却,并用三乙酰氧硼氢化钠(44 mg, 0.2 mmol)处理,之后用乙酸(1 滴)和甲醇(1 ml)处理。将反应混合物再搅拌 5 小时并在氮气流下浓缩。将残余物溶于甲醇(1 ml)中并经反相 HPLC 纯化得到 TFA 盐形式的标题化合物 17。LC-MS: $m/e = 343.30(M + H)$ 。 $R_t = 1.63$ min。 ^1H -NMR(500MHz, DMSO-d₆): 9.28(br.s, 1H), 8.18(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.30(t, 1H), 7.19(t, 1H), 7.16(d, 1H), 4.92(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.14(m, 4H), 2.19(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.87(s, 3H), 1.82(m, 2H), 1.73(d, 1H), 1.60(m, 3H), 0.93(m, 9H)。

方法 2：与酮偶合

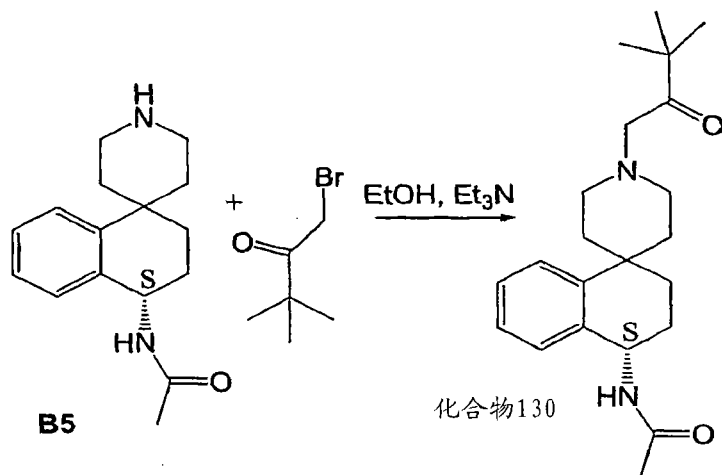
实施例 2：(S)-N-(1'-(戊烷-3-基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-基)乙酰胺(化合物 61)的合成



[00204]将哌啶(B5)(20 mg, 0.077 mmol)和 3-戊酮(27 mg, 0.31 mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液在小瓶中搅拌 90 分钟并用异丙氧化钛(IV)(60 μ l, 0.21 mmol)处理 24 小时。向该反应混合物中加入硼氢化钠(10 mg, 0.27 mmol)并搅拌 5 小时,然后用甲醇(1 ml)和乙酸(1 滴)处理 1 小时。蒸发溶剂,将残余物溶于甲醇(1 ml)中并以 TFA 酸化和经 HPLC 纯化得到标题化合物 56。LC-MS: $m/e = 329.28(\text{M} + \text{H})$ 。 $R_t = 1.42$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): 8.65(br.s, 1H), 8.18(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.16(d, 1H), 4.92(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.28-3.17(m, 2H), 3.10(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.86(s, 3H), 1.84(m, 4H), 1.72(t, 1H), 1.68-1.59(m, 2H), 1.51(m, 1H), 1.37(m, 1H), 0.99(t, 5H), 0.91(t, 1H)。

方法 3：与烷基溴偶合

实施例 3：(S)-N-(1'-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-3,4-二氢-2H-螺[萘-1,4'-哌啶]-4-基)乙酰胺(化合物 130)的合成



[00205]将哌啶(B5)(24 mg, 0.09 mmol), 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(13.5 mg, 0.08mmol)和碳酸钠(32mg, 0.3 mmol)在二甲基甲酰胺(1 ml)中的混悬液在封闭的小瓶中于 50℃搅拌 16 小时。将混合物冷却并小心地用 TFA 中和并经反相 HPLC 纯化得到 TFA 盐形式的标题化合物 19。LC-MS: $m/e = 357.30(M + H)$ 。 $R_t = 1.61$ min。 ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): 9.60(br. s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.32(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.16(d, 1H), 4.92(q, 1H), 4.60(d, 2H), 3.26(m, 4H), 2.35(m, 2H), 2.04(dd, 1H), 1.87(s, 3H), 1.80(m, 3H), 1.71(d, 1H), 1.63(m, 1H), 1.16(s, 9H)。

[00206]化学领域的技术人员应用实施例和方案以及已知的合成方法来合成本发明的化合物, 包括下表 2 中的化合物。

表 2: 示例性的化合物的物理数据。

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	379.36	1.79	DMSO(d_6): 9.17 (br.s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (t, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2	441.4	1.21	
3	369.3	2.1	
4	315.2	1.38	DMSO(d6): 9.083 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).
5	468.3	2.1	
6	401.7	1.8	(300 MZ, CDCl3) 7.15(dd,1H), 6.94(m,2H), 5.93(m,1H), 3.64(m,2H), 2.80-3.05(m,6H), 2.80(m,1H), 2.60(t,2H), 2.30(m,1H), 1.64-1.92(m,12H), 0.95(s,9H)
7	453.3	2.6	
8	414.3	1.7	
9	427.7	1.8	
10	440.6	1.9	
11	375.4	1.01	
12	373.6	2.88	
13	468.3	1.9	
14	414.3	2.75	
15	468.3	1.9	
16	359.3	1.3	DMSO(d6):9.15 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (ddd, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.62 (m, 1H).
17	443.4	1.09	
18	399.3	1.9	
19	458.3	2.17	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
20	432.4	0.86	
21	401.6	1.7	
22	458.4	1.01	
23	482.4	2.2	
24	469.8	2	
25	426.3	1.8	
26	472.6	1.1	
27	417.6	1.13	
28	443.4	1.14	
29	458.4	0.94	
30	469.3	2.2	
31	399.3	2.1	
32	379.6	2.1	
33	418.6	0.92	
34	442.7	1.7	
35	371.2	1.79	
36	516.3	2.1	
37	286.6	2.01	¹ H NMR (500 MHz, DMSO(d ₆)): 9.02 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.20 (td, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 4H), 1.59 (dd, 2H), 0.94 (s, 9H).
38	454.3	2	
39	427.2	2.4	
40	441.4	1.16	
41	454.7	1.8	
42	429.7	1.9	
43	395.3	2.1	
44	439.8	1.9	
45	385.49	2	DMSO(d ₆): 9.43 (br. s), 8.18 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.72 (d, 1H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.25 (dd, 1H), 1.09 (dd, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (s, 9H).

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
46	432.6	0.95	
47	371.4	2.04	
48	383.38	1.9	
49	361.2	1.54	DMSO(d6): 9.28 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (q, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (d, 3H).
50	415.7	1.78	
51	386.3	2.02	(500MHz, DMSO-d6): 9.07 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.94 (t, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.21-3.11 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, 1H), 1.98 (q, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).
52	458.6	1.09	
53	386.2	2.04	
54	427.7	1.8	
55	480.3	2	
56	329.29	1.49	DMSO(d6): 8.90 (br. s), 8.18 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.69 (d, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.91 (t, 3H).
57	383.6	1.74	
58	409.3	1.9	
59	472.6	1.07	
60	440.3	1.8	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
62	356.3	2.1	
63	405.4	1.11	
64	343.3	1.55	DMSO(d6): 9.23 (br. s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.67-1.55 (m, 3H), 0.93 (s, 9H).
65	438.4	0.82	
66	329.2	1.5	DMSO(d6): 8.20 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.43 (br. t, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.42 (ddd, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.75 (d, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.09(s, 9H).
67	416.4	0.95	
68	397.3	2.11	DMSO(d6):9.07 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.92 (ddd, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.91 (d, 3H).
69	423.3	1.9	
70	387.3	2	
71	454.3	1.9	
72	472.4	1.09	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
73	343.3	1.59	DMSO(d6): 8.67 (br. s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.30 (qd, 2H), 2.07 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.62 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 0.87 (t, 6H).
74	406.3	1.9	
75	430.4	0.87	
76	444.4	0.94	
77	389.4	1.21	
78	458.4	1.03	
79	438.4	0.83	
80	365.33	1.68	DMSO(d6): 9.19 (br.s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.08 (dd, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.65-1.53 (m, 3H), 0.93 (d, 6H).
81	472.6	1.04	
82	472.6	1.16	
83	472.6	1.14	
84	440.3	1.8	
85	387.3	1.7	
86	403.6	1.26	
87	441.3	1.8	
88	429.7	2.3	
89	272.5	1.94	¹ H NMR (500 MHz, DMSO(d6)): 9.02 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.20 (td, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
90	355.35	1.67	DMSO-d6: 9.44(s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.42 (dd, 2H), 3.24-3.09 (m, 5H), 2.87 (ddd, 1H), 2.41-2.29 (m, 4H), 2.07 (td, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.87 (t, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 5H), 0.93 (d, 6H).
91	387.6	1.8	
92	417.6	1.05	
93	445.4	1.04	
94	453.3	1.9	
95	301.2	1.27	DMSO(d6): 9.15 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.21 (ddd, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 4H), 0.94 (t, 3H).
96	432.6	0.93	
97	311.1	1.83	DMSO(d6): 9.17 (br. s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (td, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.24 (td, 1H), 2.16 (td, 1H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.77 (dd, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).
98	409.3	1.8	
99	387.3	2.3	
100	442.7	1.7	
101	437.7	1.4	
102	383.3	1.82	
103	430.4	0.91	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
104	315.2	1.35	DMSO(d6): 8.78 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.41 (br. t, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.12 (m 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.70 (d, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.99 (d, 6H).
105	-	-	
106	458.6	1.09	
107	-	-	
108	406.3	2.1	
109	440.3	1.7	
110	453.6	2.1	
111	434.7	1.7	
112	515.4	2.3	
113	454.4	1.9	
114	414.3	2.4	
115	423.3	2	
116	415.7	1.8	
117	336.6	2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) 8.04 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.09-2.98 (t, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, DMSO-d6), 2.38 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.61 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)
118	409.3	2	
119	387.2	1.14	
120	338.5	1.7	
121	454.7	1.8	
122	383.7	1.82	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
123	357.2	1.72	(500 MHz, DMSO-d ₆): 9.14 (br.s, 1H), 7.40 and 7.38 (2d, 1H), 7.33 and 7.29 (2t, 1H), 7.24 and 7.20 (2t, 1H), 6.99 and 6.93 (2d, 1H), 5.67 (dd, 0.65 H), 5.03 (t, 0.33H), 3.43 (dd, 2H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.61 (s, 2H) and 2.43 (s, 1H, CH ₃), 2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 1H) and 2.12 (s, 2H, CH ₃), 2.03-1.54 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).
124	440.6	2	
125	355.39	1.72	DMSO(d ₆): 9.11 (br.s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.20 (ddd, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.68-1.54 (m, 5H), 0.93 (d, 6H), 0.78-0.63 (m, 4H).
126	468.4	1.7	
127	442.3	1.8	
128	437.7	1.4	
129	409.2	1.9	
131	384.6	2.34	300MHz, DMSO-d ₆ : 9.35 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.20 (td, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.21-3.10 (m, 4H), 2.28-1.46 (m, 15H), 1.36-1.17 (m, 5H), 0.93 (s, 9H).
132	468.8	2.06	
133	417.4	1.06	
134	-	-	
135	427.3	1.9	
136	448.2	1.6	
137	440.3	1.9	
138	458.6	1	
139	-	-	
140	415.7	1.9	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
141	381.3	2.2	
142	369.6	1.65	300MHz, DMSO-d6: 9.03 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (q, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 2.29 (q, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.08- 1.92 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 6H), 0.94 (d, 6H).
143	454.3	1.8	
144	426.3	1.7	
145	445.6	1.1	
146	440.4	1.9	
147	387.3	1.9	
148	358.3	1.87	DMSO(d6): 9.01 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.82 (q, 1H), 3.43 (d, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.30 (td, 1H), 2.22 (dd, 1H), 2.06 (td, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 6H), 0.93 (d, 6H).
149	472.4	1.11	
150	327.1	1.71	DMSO(d6): 9.10 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.16 (ddd, 2H), 2.16 (ddd, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 1H).
151	423.3	2.1	
152	427.3	2.1	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
153	519.7	2.34	300MHz, DMSO-d6: 9.30 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 8H), 7.20 (td, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 6H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.93-1.70 (m, 7H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).
154	385.5	2.13	
155	427.3	1.7	
156	357.3	1.9	
157	440.3	1.8	
158	369.43	1.79	DMSO(d6): 9.09 (br.s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 4H), 2.19 (ddd, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.65 (ddd, 1H), 1.59 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.78-0.62 (m, 4H).
159	329.2	1.53	DMSO(d6): 9.23 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.72 (d, 1H), 1.59 (m, 4H), 0.92 (d, 6H).
160	440.3	1.8	
161	393.7	2.17	
162	414.3	2.76	
163	432.4	0.89	
164	371.8	2.17	
165	427.4	0.92	
166	498.3	2.1	
167	468.3	1.7	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
168	387.6	1.8	7.14(d,1H), 6.94(d,2H), 5.35(t,1H), 3.68(m,2H), 2.90-3.30(6H), 2.64(mn,2H), 2.45(m1H), 2.30(m,1H), 1.80-2.05(m,4H), 1.63- 1.75(m,6H), 0.94(s,9H).
169	454.3	1.9	
170	441.3	2	
171	428.7	1.6	
172	327.2	1.49	DMSO(d6):9.19 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.11 (dq, 1H), 5.06 (dq, 1H), 4.92 (ddd, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.03 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 5H), 1.73 (d, 1H), 1.63 (m, 1H).
173	300.2	1.02	
174	373.7	2.17	
175	372.3	1.95	DMSO(d6): 9.01 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.30 (td, 1H), 2.23 (dd, 1H), 2.05 (td, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 3H), 1.58 (t, 2H), 0.94 (s, 9H).
176	383.8	2.43	
177	361.4	0.91	
178	411.8	2.34	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
179	382.39	1.6	DMSO(d6): 9.43 (br. s), 8.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.66-1.55 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).
180	427.4	0.86	
181	401.7	1.8	
182	482.4	2.2	
183	439.6	2.1	
184	343.1	1.61	(500 MHz, DMSO-d6): 9.13 (br.s, 1H), 7.41 and 7.38 (2d, 1H), 7.33 and 7.29 (2t, 1H), 7.24 and 7.20 (2t, 1H), 6.99 and 6.93 (2d, 1H), 5.67 (dd, 0.65 H), 5.02 (t, 0.33H), 3.42 (dd, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 2.61 (s, 2H) and 2.43 (s, 1H, CH3), 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 1H) and 2.11 (s, 2H, CH3), 2.03-1.54 (m, 9H), 0.93 and 0.89 (2d, 6H).
185	369.3	1.42	DMSO(d6): 9.41 (br. s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.20 (t, 4H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.06 (dd, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.62 (m, 1H).
186	454.3	1.7	
187	442.8	1.7	
188	413.3	1.9	
189	361.4	0.91	
191	454.3	1.7	
192	430.4	0.87	
193	409.3	2	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
194	440.3	1.8	
195	420.3	1.9	
196	405.4	1.17	
197	454.3	1.8	
198	448.3	1.7	
199	387.8	2.12	
200	418.4	0.84	
201	369.4	1.74	DMSO-d ₆ : 9.87(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.24-3.07 (m, 5H), 2.88 (m, 1H), 2.54 (td, 1H), 2.42-2.29 (m, 3H), 2.13 (td, 1H), 1.95-1.70 (m, 5H), 1.63 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).
202	431.6	1.08	
203	430.4	0.91	
204	357.2	1.95	
205	-	-	
206	372.3	1.94	(500MHz, DMSO-d ₆): 9.00 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.94 (t, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, 1H), 1.98 (q, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 5H), 0.93 (d, 6H).
207	423.3	2.1	
208	415.8	2.63	
209	413.3	1.9	
210	427.7	1.8	
211	371.8	2.39	300MHz, DMSO-d ₆
212	405.4	0.99	
213	357.5	1.91	
214	387.4	1.08	
215	405.4	1.06	
216	423.3	2	
217	431.4	1.01	
218	375.2	1.09	
219	409.3	1.9	
220	-	-	
221	415.7	1.8	
222	401.6	1.8	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
223	448.8	1.4	
224	397.6	1.91	300MHz, DMSO-d6:
225	383.5	2.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 9.02 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 7.8, 15.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.83 - 1.51 (m, 15H), 0.93 (s, 9H),
226	358.4	1.3	
227	343.4	1.9	
228	400.2	1.9	
229	302.1	1.67	
230	342.3	1.9	
231	329.2	1.8	
232	216.1	1.54	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): 7.41 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.11 (td, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (dd, 2H),
233	317.09	2.16	
234	393.3	1.74	DMSO(d6): 9.32 (br.s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.73 (d, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.33 (t, 3H).
235	358.3	1.5	
236	329.3	1.5	
237	345.4	1.5	
238	313.4	1.7	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
239	362	3.02	CDCl ₃ : 7.15(s,1H), 6.85(s,1H), 4.25(brm,2H), 3.98(s,3H), 3.91(s,3H), 2.85(brm,2H), 2.59(s,2H), 1.89(m,2H), 1.50(s,9H), 1.47(m,2H)
241	330.2	1.2	
242	313.4	1.6	
243	315.4	1.6	
244	329.4	1.8	
245	358.4	1.3	
246	302.2	1.59	
247	341.2	1.9	
248	383.5	2.3	
249	330.2	1.2	
250	316.2	1.73	
251	384.5	2.1	
252	316.2	3.47	(CDCl ₃ , ppm) 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8Hz, 1H), 4.18 (br s, 2H), 2.83 (t, J = 13Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94 (td, J = 4Hz, 13Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (m, 2H).
253	343.2	1.92	
254	317.09	2.16	
255	407.3	3.5	
256	303.06	1.63	
257	373.5	1.6	
258	383.3	1.4	
259	302.2	1.56	
260	359.3	2.94	DMS)(d ₆): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.61 (m 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H).

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
261	359.4	3.09	CDCl ₃ (ppm): 7.06 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.46 (q, 1H, J = 8 Hz), 4.08 (br s, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).
262	340.2	1.3	
263	341.4	1.8	
264	357.5	2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.3, 15.3 Hz, 2H), 5.37 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.68 (dd, J = 7.9, 13.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.07 (m, 4H), 1.90 - 1.54 (m, 8 H), 1.06 - 0.77 (m, 11H)
267	367.5	2	
269	382.5	1.8	in DMSO-d ₆
271			¹ H NMR (CD ₃ OD) 1.74 - 1.50 (m, 4H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 7.8, 13.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.74 - 1.50 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H),
272	359.3	2.94	DMSO(d ₆): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H).
273	369.5	2.1	
275	407.4	2.69	
276			

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
277	315.4	1.7	performed in DMSO-d6
279	371.3	3.2	
280	359.19	3.02	DMSO(d6): 8.17 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.91 (td, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.01 (dd, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (s, 9H).
282	383.5	2.3	
287	386.3	2.2	performed
288	300.2	2.04	(DMSO-d6, ppm) 9.12 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 8Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (td, J = 3Hz, 11Hz, 2H), 1.75 (d, J = 14Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).
289	330.2	1.1	
290	315.4	1.6	
291	345.2	2	
292	381.5	2.1	
293	344.4	1.8	
294	370.3	1.9	
295	399.3	3.53	
297	358.5	1.9	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 4H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 2H), 3.54 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.70 (dd, J = 7.8, 12.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.83 - 1.52 (m, 6H), 0.98 - 0.90 (s, 9H),
298	374.3	3	
299	369.5	2.2	

化合物编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
300	355.3	2	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 5.36 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.27 (m, 2H partially obscured by solvent), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 1.89 - 1.51 (m, 4H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.81 - 0.65 (m, 4H),
301	368.5	1.9	
302	340.2	1.3	H NMR (500 MHz, DMSO) 9.02 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 7.8, 15.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.83 - 1.51 (m, 15H), 0.93 (s, 9H),

V. 检测和测量化合物抑制性能的试验

决定毒蕈碱受体活性的细胞内钙的功能性动员：

[00207]在组织培养烧瓶内将表达毒蕈碱受体(M₁至M₅)的CHO细胞在含5% CO₂的潮湿空气中于37℃单层培养且每3-5天传代一次。生长培养基为Dulbecco改进的Eagle培养基(DMEM, Gibco Cat#_12430-054), 含25 mM Hepes并补充有胎牛血清(Hyclone, cat#_SH30071.03)、0.1 mM的MEM非必需氨基酸(GIBCO, Cat#_11140-050)、1 mM MEM丙酮酸钠(GIBCO Cat#_11360-070)和100单位/ml的青霉素G和100 μg/mL的链霉素(GIBCO Cat#_15140-122)。将重组体毒蕈碱受体细胞系在抗菌压力下用含25 μg/mL zeocin和500 μg/mL G418(M1-CHO)、4 μg/ml 嘌呤霉素、50 μg/ml zeocin和2.5 μg/ml 杀稻瘟素(M2和M4-CHO)或50 μg/ml zeocin和4 μg/ml 嘌呤霉素(M3和M5-CHO)的介质培养。

[00208]在80-90%融合时用Versene(GIBCO Cat#_15040-066)采集细胞, 通过离心收集并在进行钙试验前18-24小时以5,000-10,000细胞/孔

的密度在有后壁(back-walled)、透明底的 384 孔平皿(BD Biocoat, 聚 D-赖氨酸, Cat#_356663)上接种。实验当天, 将细胞用洗碟器(Bioteck Instruments, ELX 405)以含 1 mM 丙磺舒的洗浴 1 缓冲液(140-mM NaCl, 4.5-mM KCl, 2-mM CaCl₂, 1-mM MgCl₂, 10-mM Hepes-Na, 10-mM 葡萄糖, 以 NaOH 调至 pH 7.4)洗涤。接下来, 将钙染料 Fluo-3(25 μ l/孔的 4 μ M 的 Fluo-3 AM, 分子探针 F-1241, 在含 1mM 丙磺舒的 Bath 1 缓冲液中)加入到平皿洗涤后留在每个孔里 25 μ l 的 Bath 1 中, 并在组织培养培养箱中于 37°C 下加载染料 60-90 分钟。用洗碟器以含 1 mM 丙磺舒的 Bath 1 除去荧光染料, 洗涤后保留 25 μ l/孔的该溶液。作为选择, 给细胞加载来自分子装置(钙 3 分析试剂, Cat #_R7181)的钙指示剂, 将 5 μ l 的含 1mM 丙磺舒的 Bath 1 中的 5X 溶液染料(每个染料烧瓶 cat#_R7182 10 ml 以产生溶液 20X)加入到 20 μ l 相同的缓冲液中。在加载 60 分钟后, 不必除去染料就可进行实验。

[00209]通过在含 1 mM 丙磺舒的 bath 1 中重构预点样的化合物, 在 96 孔的平皿(圆底, Costar Corning cat#_3656)中配制 2x 倍浓度化合物。终浓度 DMSO 为 0.5 %, 通过分析平皿使 DMSO 的量标准化。为了测定化合物对毒蕈碱受体的激动剂作用, 利用 FLIPR 3 仪器多通道机器人系统(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)将重构的化合物加入(25 μ l 化合物/孔)到细胞分析平皿(含 25 μ l/孔)中。为了测定化合物对毒蕈碱受体的功能抑制作用, 将重构的化合物加入(25 μ l 化合物/孔)到细胞分析平皿中, 并在加入 25 μ l 的碳酰胆碱(Carbachol)(3X, 每种毒蕈碱亚型的 EC80)之前预温育 15 分钟。作为选择, 可将化合物与激动剂共同施用。在两种分析模式中, 用 FLIPR 3 仪器记录荧光(激发波长为 488 nm 且发射波长为 540 nm)60 秒。

[00210]通过跨越整族(M₁ 至 M₅ 细胞)筛选化合物活性对毒蕈碱化合物的效能、效力和选择性进行评价。还对化合物在其它蛋白如其它 GPCRs 和离子通道上的活性进行筛选以测定对 M₄ 受体的选择性。

[00211]发现本发明的化合物相对于其它受体类型选择性地调节 M₁ 和/或 M₄ 毒蕈碱受体。

[00212]式(I, Ia, Ib, Ic, Id 和 Ie)的毒蕈碱化合物调节 M₁ 和 M₄ 受体的活性和效力的实施例如下表 3 所示 化合物对 M₁、M₂、M₃ 和 M₄ 的活性, 如果活性的测量结果低于 2.0 μ M 则以 “+++” 表示, 如果活性

的测量结果为 $2.0\ \mu\text{M}$ 至 $5.0\ \mu\text{M}$ 则以 “++” 表示，如果活性的测量结果大于 $5.0\ \mu\text{M}$ 则以 “+” 表示，如果无数据可获得则以 “-” 表示。对 M_1 和 M_4 调节的效力，如果计算的结果大于 100 % 则以 “+++” 表示，如果计算的结果在 100 % 至 25 % 之间则以 “++” 表示，如果计算的结果小于 25 % 则以 “+” 表示，如果无数据可获得则以 “-” 表示。应当注意 100 % 效力为以碳酰胆碱为对照得到的最大反应。

表 3：化合物调节 M_1 和 M_4 受体的活性和效力。

化合物 编号	M_1 活性	M_1 效力	M_2 活性	M_2 效力	M_3 活性	M_3 效力	M_4 活性	M_4 效力
1	+++	++	++	+	+	+	+++	++
2	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
3	+	+	+	+	+	+	+++	++
4	++	++	+	+	+	+	++	++
5	++	+	++	+	+	+	+++	++
6	+	+	+	+	+	+	+++	++
7	++	++	+	+	+	+	+++	++
8	+++	++	++	+	+	+	+++	++
9	+	++	+	+	+	+	+++	++
10	+	+	+	+	+	+	+++	++
11	+++	++	+	+	+	+	+++	++
12	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
13	+	+	+	+	+	+	+++	++
14	+	++	++	+	+	+	+++	++
15	+++	++	+	+	+	+	+++	++
16	++	++	+	+	+	+	+	++
17	+++	++	+	+	+	+	+++	++
18	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
19	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
21	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
22	++	++	++	+	+	+	+++	++
23	++	+	+	+	+	+	+++	++
24	+	+	+++	++	+	+	+++	++
25	+	+	+	+	+	+	+++	++
26	+++	++	+	+	+	+	+++	++
27	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
28	+++	++	++	+	+	+	+++	++
29	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
30	+	+	+	+	+	+	++	++
31	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
32	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
33	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
34	+++	++	++	+	+	+	+++	++
35	+	+	+	+	+	+	+++	++
36	+++	++	+	+	+	+	+++	++
37	++	++	++	++	+	+	+++	++
38	+++	++	+	+	+	+	+++	++
39	+	++	+	+	+	+	+++	++
40	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
41	+++	++	+	+	+	+	+++	++
42	++	++	+	+	+	+	+++	++
43	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
44	++	++	+	+	+	+	+++	++
45	+++	++	++	+	+	++	+	+

化合物 编号	M ₁ 活性	M ₁ 效力	M ₂ 活性	M ₂ 效力	M ₃ 活性	M ₃ 效力	M ₄ 活性	M ₄ 效力
46	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
47	++	++	+	+	+	+	++	++
48	+	+	+	+	+	+	+	+
49	++	++	+	+	+	+	+++	++
50	+	++	+	+	+	+	+++	++
51	+++	++	+	+	+	+	+++	++
52	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
53	+	+	+	+	+	+	+++	++
54	+++	++	+	+	+	+	+++	++
55	++	+	+++	+	+	+	+++	++
56	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
57	++	++	+	+	+	+	+++	++
58	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
59	+++	++	++	+	+	+	+++	++
60	+++	++	+	+	+	+	+++	++
61	+	++	+	+	+	+	+	++
62	+	+	+	+	+	+	+++	++
63	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
64	++	+	+	+	+	+	+++	++
65	+++	++	++	+	+	+	+++	++
66	+++	++	+	++	+	+	+++	++
67	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
68	+++	+++	+++	++	+	+	+++	++
69	+	+	+	+	+	+	+++	++
70	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
71	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
72	++	++	++	+	+	+	+++	++
73	+++	++	+	+	+	+	+++	++
74	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
75	++	++	++	+	+	+	+++	++
76	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
77	+++	++	++	+	+	+	+++	++
78	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
79	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
80	+++	++	+	+	+	+	+++	++
81	++	++	+	+	+	+	+++	++
82	+++	++	++	+	+	+	+++	++
83	+++	++	+	+	+	+	+++	++
84	++	++	+++	++	+	+	+++	++
85	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
86	+++	++	+	+	+	+	+++	++
87	+	+	+	+	+	+	+++	++
88	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
89	+	++	+	+	+	+	+++	++
90	++	++	+	+	+	+	++	++
91	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
92	+++	++	+++	++	+	+	+++	++

化合物 编号	M ₁ 活性	M ₁ 效力	M ₂ 活性	M ₂ 效力	M ₃ 活性	M ₃ 效力	M ₄ 活性	M ₄ 效力
93	++	++	+	+	+	+	+++	++
94	+	++	+	+	+	+	+++	++
95	+	++	+	+	+	+	+	++
96	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
97	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
98	+++	++	+	+	+	+	+++	++
99	+	+	+	+	+	+	+++	++
100	+	+	+	+	+	+	+++	++
101	+++	++	+	+	+	+	++	++
102	++	++	+	+	+	+	+++	++
103	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
104	++	++	+	++	+	+	++	++
105	++	+	+	+	+	+	+++	++
106	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
107	++	++	++	+	+	+	+++	++
108	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
109	+++	++	+	+	+	+	+++	++
110	+	++	+	+	+	+	+++	++
111	+	+	+	+	+	+	+++	++
112	++	++	+	+	+	+	+++	++
113	+	+	+	+	+	+	+++	++
114	-	-	-	-	-	-	-	-
115	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
116	+	++	+	+	+	+	+++	++
117	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
118	++	++	+	+	+	+	+++	++
119	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
120	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
121	+++	++	+	+	+	+	+++	++
122	+++	++	+	+	+	+	+++	++
123	+++	++	+	+	+	+	+++	++
124	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
125	+++	++	++	+	+	+	+++	++
126	+	+	+	+	+	+	+++	++
127	+++	++	++	+	+	+	+++	++
128	++	++	+	+	+	+	+++	++
129	+	+	+	+	+	+	+++	++
130	++	++	+	+	+	+	+++	++
131	-	-	-	-	-	-	-	-
132	++	++	+	+	+	+	+++	++
133	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
134	+	+	+	+	+	+	+++	++
135	+++	++	+	+	+	+	+++	++
136	++	++	++	+	+	+	+++	++
137	+++	++	+	+	+	+	+++	++
138	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
139	++	+	+	+	+	+	+++	++

化合物 编号	M ₁ 活性	M ₁ 效力	M ₂ 活性	M ₂ 效力	M ₃ 活性	M ₃ 效力	M ₄ 活性	M ₄ 效力
140	++	++	+	+	+	+	+++	++
141	+++	++	+	+	+	+	+++	++
142	++	++	+	+	+	+	+	+
143	++	++	+	+	+	+	+++	++
144	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
145	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
146	+	++	+	+	+	+	+++	++
147	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
148	+	+	+	+	+	+	++	++
149	++	++	++	++	+	+	+++	++
150	+	++	+	+	+	+	++	++
151	+++	++	+	+	+	+	+++	++
152	+	+	+	+	+	+	+++	++
153	-	-	-	-	-	-	-	-
154	+++	++	+	+	+	+	+++	++
155	+++	++	++	++	+	+	+++	++
156	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
157	++	++	+++	+	+	+	+++	++
158	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
159	+++	++	+	+	+	+	+++	++
160	+++	++	+	+	+	+	+++	++
161	+++	++	+	+	+	+	+++	++
162	+	++	+	+	+	+	+++	++
163	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
164	+++	++	+	+	+	+	+++	++
165	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
166	+	++	+	+	+	+	+++	++
167	+++	++	+	+	+	+	+++	++
168	++	+	+	+	+	+	+++	++
169	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
170	+	+	+	+	+	+	+++	++
171	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
172	+++	++	++	++	+	+	+++	++
173	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
174	++	++	+	+	+	+	+++	++
175	+	+	+	+	+	+	+++	++
176	++	+	+	+	+	+	+++	++
177	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
178	+	+	+	+	+	+	+++	++
179	+++	++	+	+	+	+	+	+
180	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
181	++	++	+	+	+	+	+++	++
182	++	++	+	+	+	+	+++	++
183	++	++	+	+	+	+	+++	++
184	+++	++	+	+	+	+	+++	++
185	++	++	+	+	+	++	++	++
186	++	++	+	+	+	+	+++	++

化合物 编号	M ₁ 活性	M ₁ 效力	M ₂ 活性	M ₂ 效力	M ₃ 活性	M ₃ 效力	M ₄ 活性	M ₄ 效力
187	+++	++	+	+	+	+	+++	++
188	+	+	+	+	+	+	+++	++
189	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
190	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
191	+++	++	+	+	+	+	+++	++
192	+	+	+	+	+	+	+++	++
193	+++	++	+	+	+	+	+++	++
194	+++	++	+	+	+	+	+++	++
195	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
196	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
197	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
198	+++	++	++	+	+	+	+++	++
199	++	+	+	+	+	+	+++	++
200	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
201	+++	++	+	+	+	+	+++	++
202	+++	++	+	+	+	+	+++	++
203	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
204	+++	++	+	+	+	+	+++	++
205	+++	++	+	+	+	+	+++	++
206	+	+	+	+	+	+	+++	++
207	++	++	+	+	+	+	+++	++
208	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
209	+++	++	+	+	+	+	+++	++
210	+++	+	+	+	+	+	+++	++
211	+++	++	+	+	+	+	+++	++
212	+++	++	+	+	+	+	+++	++
213	++	++	+	+	+	+	+++	++
214	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
215	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
216	++	++	++	++	+	+	+++	++
217	++	++	+	+	+	+	+++	++
218	+++	++	+++	+	+	+	+++	++
219	+++	++	+++	++	+	+	+++	++
220	+	+	+	+	+	+	+++	++
221	++	++	+	+	+	+	+++	++
222	+++	++	+	+	+	+	+++	++
223	+	++	+	+	+	+	+++	++
224	+++	++	+	+	+	+	+++	++
225	+	+	+	+	+	+	+	+
226	+	+	+	+	+	+	+	+
227	+	+	+	+	+	+	+	+
228	-	-	-	-	-	-	-	-
229	+	+	+	+	+	+	+	+
230	+++	++	+	+	+	+	+++	++
231	+	+	+	+	+	+	+++	+
232	+	+	+	+	+	+	+	+
233	+	++	+	+	+	+	+	+

化合物 编号	M ₁ 活性	M ₁ 效力	M ₂ 活性	M ₂ 效力	M ₃ 活性	M ₃ 效力	M ₄ 活性	M ₄ 效力
234	++	++	+	+	+	+	++	++
235	+	+	+	+	+	+	+	+
236	+	+	+	+	+	+	+	+
237	+	++	+	+	+	+	+	++
238	+	+	+	+	+	+	+	+
239	+	+	+	+	+	+	+	+
241	+	+	+	+	+	+	+	+
242	+	++	+	+	+	+	++	++
243	+	++	+	++	+	+	+++	++
244	+++	++	+	+	+	+	+++	++
245	+	+	+	+	+	+	+	+
246	+	+	+	+	+	+	+	+
247	+	++	+	+	+	+	+	+
248	++	++	+	+	+	+	+	++
249	+	+	+	+	+	+	+	+
250	+	++	+	+	+	+	+	++
251	+	+	+	+	+	+	+	+
252	+	+	+	+	+	+	+	+
253	+	+	+	+	+	+	+	++
254	+	++	+	+	+	+	+	+
255	+	+	+	+	+	+	+	+
256	+	+	+	+	+	+	+	+
257	+++	+++	+++	++	+	++	+++	++
258	+	+	+	+	+	+	+	+
259	+	++	+	+	+	+	+	+
260	+	+	+	+	+	+	+	+
261	+	+	+	+	+	+	+	+
262	+	+	+	+	+	+	+	+
263	+	++	+	+	+	+	++	+
264	+	+	+	+	+	+	+++	++
267	+	+	+	+	+	+	+	+
269	+	++	+	+	+	+	++	++
271	+	+	+	+	+	+	+	+
272	+	+	+	+	+	+	+	+
273	+++	++	+	+	+	+	+++	++
275	+	+	+	+	-	-	+	+
276	+	+	+	+	+	+	+	+
277	++	++	+	+	+	+	+++	++
279	+	+	+	+	+	+	+	+
280	+	+	+	+	+	+	+	+
282	+++	++	+	+	+	+	+	+
287	-	-	-	-	-	-	-	-
288	+	++	+	+	+	+	++	++
289	+	+	+	+	+	+	+	+
290	+	++	+	+	+	+	+	++
291	-	-	-	-	-	-	-	-
292	+	+	+	+	+	+	+	+

化合物 编号	M ₁ 活性	M ₁ 效力	M ₂ 活性	M ₂ 效力	M ₃ 活性	M ₃ 效力	M ₄ 活性	M ₄ 效力
293	+	+	+	+	+	+	+	+
294	+	+	+	+	+	+	+	+
295	+	+	+	+	+	+	+	+
297	+	+	+	+	+	+	+	+
298	+	+	+	+	+	+	+	+
299	+	+	+	+	+	+	+	+
300	+++	++	+	+	+	+	+++	+
301	+	+	+	+	+	+	+	+
302	+	+	+	+	+	+	+	+

VIII. 其它实施方案

[00213]应当理解，尽管本发明连同其详细的说明一起进行描述，但前面的描述是用来说明而不是限制本发明的范围，本发明的范围由所附权利要求的范围限定。 其它的方面、优点和改变在下面权利要求的范围之内。