



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103328477 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201280006741. X *A61P 25/00*(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 01. 30 (56) 对比文件

(30) 优先权数据
10-2011-0008960 2011. 01. 28 KR CN 1345320 A, 2002. 04. 17, 全文.
CN 1612876 A, 2005. 05. 04, 全文.
WO 2010056622 A1, 2010. 05. 20, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2013. 07. 26 审查员 崔永涛

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2012/000648 2012. 01. 30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02012/102580 EN 2012. 08. 02

(73) 专利权人 爱思开生物制药株式会社
地址 韩国首尔

(72) 发明人 孟哲永 张龙九 车秀凤 申蕙园
郑灿美 车和伦 李银贞

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002
代理人 王朋飞 刘成春

(51) Int. Cl.
C07D 471/08(2006. 01)
C07D 453/02(2006. 01)
A61K 31/439(2006. 01)

权利要求书5页 说明书62页

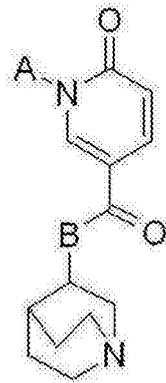
(54) 发明名称

含有吡啶酮衍生物的药物组合物

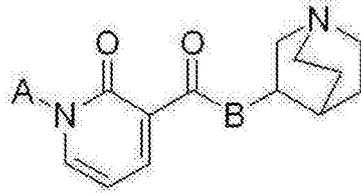
(57) 摘要

一种吡啶酮衍生物及其药学上可接受的盐、同分异构体、溶剂合物、水合物, 以及一种用于认知障碍的预防性或治疗性药物组合物, 该组合物包括所述吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐、同分异构体、溶剂合物或水合物。

1. 一种式 I 或 II 表示的吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐或对映异构体：



式 I



式 II

其中,在式 I 和 II 中,A 是由选自下组中的至少一种基团取代的 C6-C12 芳基:卤素、氨基、C1-C6 烷基、C2-C6 炔基、C3-C7 环烷基、C1-C6 烷氧基、C6-C12 芳烷氧基、C6-C12 芳氧基、C1-C6 烷硫基、C6-C12 芳烷硫基、C6-C12 芳硫基、C1-C6 烷基磺酰基和 C2-C10 杂芳基;且 B 是 O 或 NH。

2. 根据权利要求 1 所述的吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐或对映异构体,其中 B 为 NH。

3. 根据权利要求 1 所述的吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐或对映异构体,其中所述 C6-C12 芳基为苯基、联苯基或萘基。

4. 吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐或对映异构体,其中所述吡啶酮衍生物选自下组:N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(2-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(3-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(4-氯苯基)-6-氧代吡啶-3-甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(4-氯苯基)-6-氧代吡啶-3-甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(2-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(3-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-溴苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(3-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-乙基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-(4-丙基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-(2-丙-2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-(4-丙-2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-环己基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二

环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1-[4-(三氟甲基) 苯基]-3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1-[4-(三氟甲氧基) 苯基]-3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1-[2-(三氟甲氧基) 苯基]-3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 4- 二氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 4- 二氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-[(3S)-1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 4- 二氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3- 氯 -4- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2- 氯 -4- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 5- 二氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3, 5- 二氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 4- 二甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2- 氯 -4- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 4- 二氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2- 氯 -5- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 叔丁基 -2- 氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2- 氯 -4- 氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氯 -2- 氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3, 4- 二甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3, 4- 二氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3, 4- 二氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氯 -3- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3, 5- 二氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氟 -2- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 5- 二甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 3- 二氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3- 氯 -2- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3- 氟 -4- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2, 4- 二甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(3- 氯 -4- 氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氯 -3- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(2- 甲氧基 -5- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氯 -2- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(4- 甲氧基 -2- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基]-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、
N-(1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-(5- 氯 -2- 甲氧基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、
N-(1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3- 基)-1-[2- 氯 -4-(三氟甲氧基) 苯基]-6- 氧代 -3- 吡

啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯-3-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4,5-三甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4,5-三氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(3-苯基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯基甲氧基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲氧基-5-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-氯苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲基苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氯-4-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯氧基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-乙炔基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(乙硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(丙-2-基硫代)苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(苯基甲硫基)苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-甲氧基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(乙硫基)-4-甲氧基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-叔丁基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(丙-2-基硫代)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-4-丙基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(苯硫基)苯基]-3-吡啶甲酰胺、

N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[2-(甲硫基)-4-丙 -2-基苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-氯 -2-(乙硫基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-乙基 -2-(甲硫基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-环己基 -2-(甲硫基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(2-甲磺酰基苯基)-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(1-萘基)-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(2-萘基)-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-6-氧代 -1-[2-(2-噻唑基) 苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-氯 -2-(2-噻唑基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[2-(5-甲基 -2-噻唑基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[2-(1, 3-苯并噻唑 -2-基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-(5-甲基 -2-噻吩基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[2-氯 -4-(5-甲基 -2-噻吩基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-6-氧代 -1-(2-噻吩 -2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[2-(5-甲基 -2-噻吩基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[3-(2-甲基 -4-噻唑基) 苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-二甲氨基苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-[4-[(甲基 -丙 -2-炔基 -氨基) -甲基] -苯基]-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺、(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-6-氧代 -1-苯基 -3-吡啶甲酸酯、(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(2, 4-二氯苯基)-6-氧代 -3-吡啶甲酸酯、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-2-氧代 -1-苯基 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代 -3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-2-氧代 -1-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-吡啶甲酰胺, 以及 N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代 -3-吡啶甲酰胺。

5. 根据权利要求 1 所述的吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐或对映异构体, 其中所述吡啶酮衍生物是 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体的激动剂或部分激动剂。

6. 用于预防或治疗认知障碍的药物组合物, 所述组合物包括治疗上有效量的权利要求 1-5 中任一项所述的吡啶酮衍生物、其药学上可接受的盐或对映异构体; 以及药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其中所述认知障碍选自下组: 老年性痴呆症、微小梗塞性痴呆症、AIDS 相关痴呆症、HIV 痴呆症、路易体相关痴呆症、唐氏综合征相关痴呆症、皮克氏病、轻度认知功能障碍、与年龄相关的记忆障碍、最近短期记忆障碍、年龄相关认知障碍、药物相关的认知障碍、免疫缺陷综合征相关的认知障碍、血管疾病相关的认知功能障碍、精神分裂症、注意力缺陷障碍以及学习缺陷障碍。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物, 其中所述老年性痴呆症是早老年性痴呆症或阿尔茨海默型痴呆症。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述阿尔茨海默型痴呆症是早发性阿尔茨

海默病。

10. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中所述路易体相关痴呆症是路易体小体性痴呆症。

11. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中所述注意力缺陷障碍是注意缺陷多动障碍 (ADHD)。

含有吡啶酮衍生物的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种作为 $\alpha 7$ -烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 激动剂或部分激动剂的氮杂二环烷烃取代的吡啶酮衍生物,及其药学上可接受的盐、同分异构体、溶剂合物或水合物。

背景技术

[0002] 属于配体门控性离子通道家族的烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 普遍存在于中枢神经系统 (CNS) 和周围神经系统 (PNS) 中,并与多种生理功能相关。这些受体作为重要因子通过控制多种神经递质如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺、血清素和 γ -氨基丁酸 (GABA) 的释放来控制 CNS' s 生理功能。因此,通过控制这类神经递质和细胞信号传递系统, AChR 可用于治疗与认知功能、学习和记忆、神经退行性变、疼痛和炎症、神经精神病和情绪失调、以及强迫性和上瘾行为有关的疾病,控制和治疗炎症或炎症性疾病,以及缓解疼痛。

[0003] 在 CNS 和 PNS 中存在不同的 nAChR 的亚型。通常, nAChR 是能够选择性传输各种阳离子的离子通道,其有 5 个单体围绕着该离子通道中央的离子传导孔。在人类中,表达了至少 12 个单体即 $\alpha 2 \sim \alpha 10$ 和 $\beta 2 \sim \beta 4$,其中这些单体通过彼此组合而形成各种同聚的或异聚的复合体。与烟碱结合亲和力高的异聚 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 和与烟碱结合亲和力低的同聚 $\alpha 7$ nAChR 已知主要表达于 CNS 中 [Gotti C, Zoli M, Clementi F(2006) Trends in Pharmacol. Sci. 27;482-491]。

[0004] 烟碱型 $\alpha 7$ 受体表达于负责大脑的认知和感觉功能的大脑皮层和海马体,并被发现存在于突触前和突触后末梢中,因而被认为是突触传递中的重要因子 [Burghaus L, Schutz U, Krempel U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Wevers A, Lindstrom J, Schroder H(2000), Mol. Brain Res. 76;385-388; Banerjee C, Nyengaard RJ, Wevers A, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Lindstrom J, Pilz K, Nowacki S, Bloch W, Schroder H(2000), Neurobiol. Disease, 7;666-672]。烟碱型 $\alpha 7$ 受体天生对于钙离子有高通透的,因此被认为是各种钙-依赖性神经传递系统的重要因子 [Oshikawa J, Toya Y, Fujita T, Egawa M, Kawabe J, Umemura S, Ishikawa Y(2003) Am. J. Physiol. Cell Physiol. 285;567-574; Marrero MB, Bencherif M(2009) Brain Res. 1256;1-7; Ospina JA, Broide RS, Acevedo D, Robertson RT, Leslie FM(1998) J. Neurochem. 70;1061-1068]。

[0005] 由于烟碱型乙酰胆碱受体与包括认知功能和注意力的各种大脑功能控制有关,因此预计能够直接或间接激活该烟碱型乙酰胆碱受体的物质基本上有益于缓解认知障碍,如阿尔茨海默型痴呆症、精神分裂症有关的认知障碍,以及注意力缺陷如注意缺陷多动障碍 (ADHD) [Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH(2006) Psychopharmacology 184;523-539]。

[0006] 发明详述

[0007] 技术问题

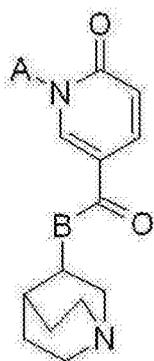
[0008] 本发明提供了一种作为 $\alpha 7$ -烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 激动剂或部分激动剂的氮杂二环烷烃取代的吡啶酮衍生物,及其药学上可接受的盐、同分异构体、溶剂合物或水

合物。

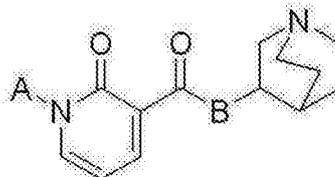
[0009] 技术方案

[0010] 根据本发明多个方面,提供了一种下述式 I 或 II 表示的吡啶酮衍生物,及其药学上可接受的盐、同分异构体、溶剂合物或水合物,其中在式 I 和 II 中,A 是可由选自下组中至少一种基团取代的 C6-C12 芳基:卤素、氨基、C1-C6 烷基、C2-C6 炔基、C3-C7 环烷基、C1-C6 烷氧基、C6-C12 芳烷氧基、C6-C12 芳氧基、C1-C6 烷硫基、C6-C12 芳烷硫基、C6-C12 芳硫基、C1-C6 烷基磺酰基和 C2-C10 杂芳基;且 B 是 O 或 NH。

[0011]



式 I



式 II

[0012] 本文所用术语“芳基”是指具有至少一个环的芳族碳环系统,其中所述环可通过缩合如萘基或悬挂法如联苯基而连接在一起。所述芳基中至少一个氢原子可被例如卤原子、烷基或烷氧基取代。

[0013] 本文所用术语“杂芳基”是指具有至少一个包括至少一个选自 N、O 和 P 的杂原子的芳环的体系,其中所述环的其他为碳,如噻唑基、噻吩基等。所述环可通过单键与一个或两个苯环和 / 或另一个杂环稠合或连接,如苯并噻唑。所述杂芳基中至少一个氢原子可被例如卤原子、烷基或烷氧基取代。

[0014] 本文所用的 C6-C12 芳氧基的非限制性实例为苯氧基、萘氧基和联苯氧基。所述芳氧基中至少一个氢原子可被诸如卤原子或烷基的取代基取代。

[0015] 本文所用的 C6-C12 芳烷氧基的非限制性实例为苯基甲氧基和苯基乙氧基。所述 C6-C12 芳烷氧基中至少一个氢原子可被诸如卤原子或烷基的取代基取代。

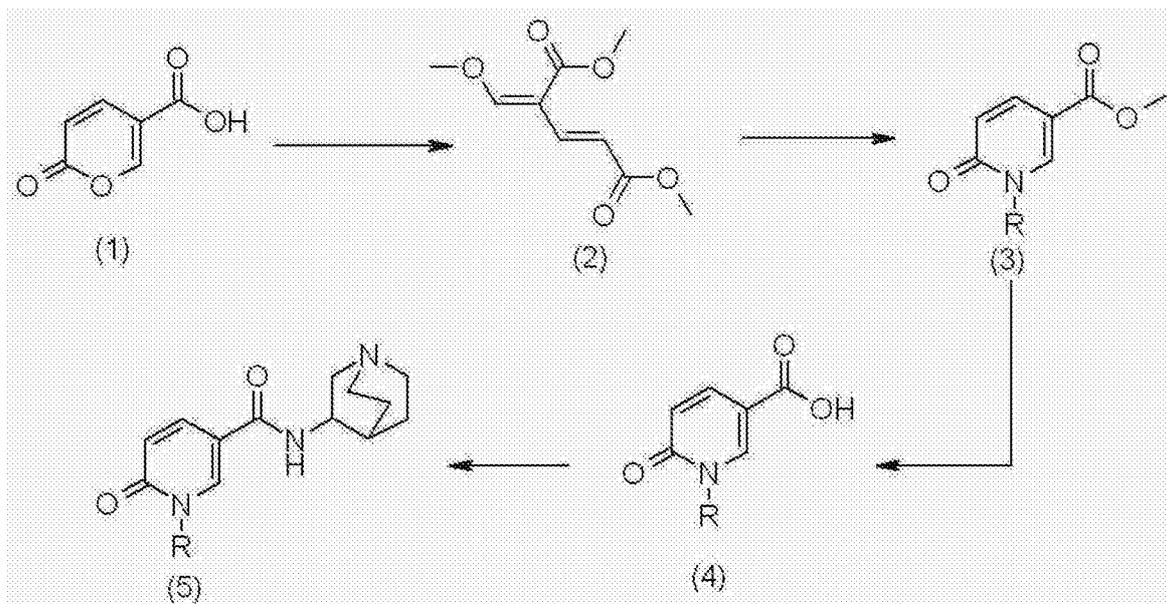
[0016] C6-C12 芳烷硫基的非限制性实例为苯基甲硫基和苯基乙硫基。

[0017] 在一些实施方案中,在式 I 和 II 中的 B 可为 NH,所述 C6-C12 芳基可为苯基、联苯基或萘基。

[0018] 在一些实施方案中,式 I 或式 II 的氮杂双环芳基 - 取代的吡啶酮衍生物,可由本领域技术人员通过任何已知化合物或容易由其获得的任何化合物来制备。因此,下述与制备所述吡啶酮衍生物的方法有关的描述仅用于说明的目的,而非旨在限制本发明的范围。例如,所述单元操作的顺序可根据需要改变。

[0019] 反应路线 1 :合成吡啶酮衍生物

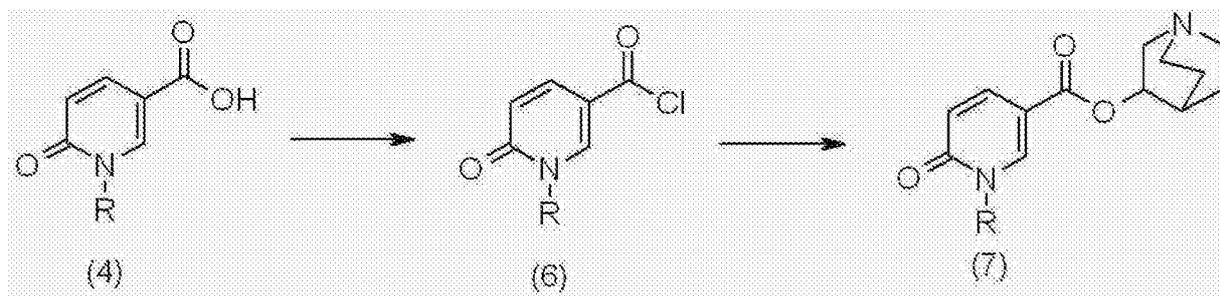
[0020]



[0021] 在以上描述的反应路线中, R 可为芳基。在以上反应路线中描述的通用合成方法中, 由香豆基酸 1 作为起始原料合成中间体 2 后, 中间体 2 可与氨基杂芳基化合物和二甲基甲酰胺 (DMF) 在约 150℃ 下反应, 获得 6-吡啶酮化合物 3, 然后其可被水解为 6-吡啶酮-3-甲酸 4, 然后可通过引入奎宁环来获得最终化合物 5。

[0022] 反应路线 2: 合成吡啶酮衍生物

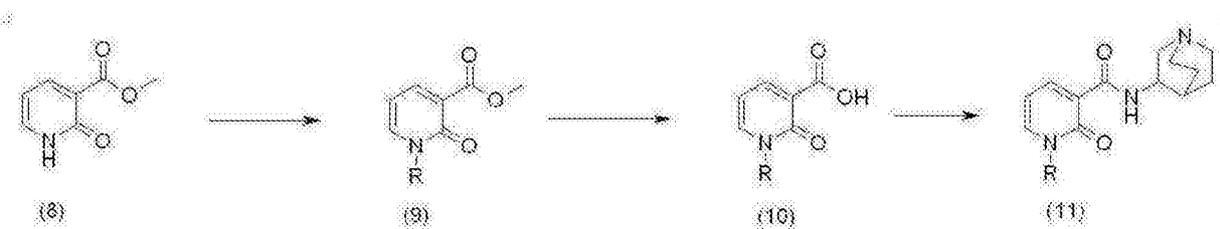
[0023]



[0024] 在以上描述的反应路线中, R 可为芳基。由 6-吡啶酮-3-甲酸合成 6-氧代-3-甲酰氯以后, 可通过引入奎宁醇来获得最终化合物 7。

[0025] 反应路线 3: 合成吡啶酮衍生物

[0026]



[0027] 在以上描述的反应路线中, R 可为芳基。由 2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-甲酸甲酯合成 2-氧代-1-芳基-1,2-二氢-吡啶-3-甲酸甲酯以后, 然后水解为羧酸, 可通过引入奎宁环来获得最终化合物 11。

[0028] 所述吡啶酮衍生物的实例有: 由式 I 或式 II 表示的化合物、其药学上可接受的盐,

如其加成酸或碱盐和其任何立体化学同分异构体,其中这些盐没有特别限制,且可为能够在目标对象中保留母体化合物活性而不产生任何不良作用的任何盐。这些盐的实例有:无机盐和有机盐,如乙酸、硝酸、天冬氨酸、磺酸、硫酸、马来酸、谷氨酸、甲酸、琥珀酸、磷酸、邻苯二甲酸、丹宁酸、酒石酸、氢溴酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、硬脂酸、甲基苯甲酸、乳酸、重碳酸、重硫酸、重酒石酸、草酸、丁酸、依地酸钙、樟脑磺酸、碳酸、氯苯甲酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、甲苯磺酸、edicylinic 酸、ecylinic 酸、富马酸、葡庚糖酸 (gluceptic acid)、双羧萘酸、葡萄糖酸、乙二醇对氨基苯肿酸 (glycollarsanylic acid)、硝酸甲酯、聚半乳糖醛酸、hexyllisorcynonic 酸、丙二酸、异羟肟酸 (hydrobamic acid)、盐酸、氢碘酸、羧萘酸、羧乙磺酸、乳糖酸、扁桃酸、estolinic 酸、粘液酸、粘康酸、p- 硝基甲烷磺酸、环己胺磺酸、泛酸、单氢磷酸、磷酸二氢、水杨酸、磺酰胺酸、对氨基苯磺酸、甲磺酸和硫辛酸 (theoclic acid)。碱盐的实例有:铵盐,碱或碱土金属如锂、钠、钾、镁或钙的盐,含有有机碱如苄星青霉素、N 甲基-D- 葡糖胺或海巴明青霉素的盐,以及含有氨基酸如精氨酸或赖氨酸的盐。通过用合适的酸或碱处理可将这些盐转化为游离形式。术语“加成盐”可理解为包括可由式 I 或式 II 表示的任何化合物和其盐获得的溶剂合物。这些溶剂合物的实例有水合物和醇合物。

[0029] 在一些实施方案中,所述吡啶酮衍生物的立体化学同分异构体可为衍生自式 I 或式 II 表示的化合物的任何化合物。除非另有提及或说明,化合物的化学名称涵盖该化合物可能具有的任何可能的立体化学同分异构体形式的混合物,其中所述混合物可含有该化合物的基本分子结构的任何非对映异构体和 / 或对映异构体。具体地,所述立构中心可为 R 或 S- 构型,二价环状 (部分) 饱和基团的取代基可为顺式 - 或反式 - 构型。具有双键的化合物在所述双键中可具有 E- 或 Z- 立体化学。式 I 或式 II 的化合物的任何立体化学同分异构体均落入本发明公开的范围。

[0030] 在一些实施方案中,所述吡啶酮衍生物可选自下组:N-(1- 氮杂鎗二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1- 苯基 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(2- 氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(3- 氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氯苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-1-(4- 氯苯基)-6- 氧代吡啶 -3- 甲酰胺、N-[(3S)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-1-(4- 氯苯基)-6- 氧代吡啶 -3- 甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(4- 氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(2- 氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(3- 氟苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(4- 溴苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(2- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(4- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(3- 甲基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(4- 乙基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1-(4- 丙基苯基)-3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1-(2- 丙 -2- 基苯基)-3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-6- 氧代 -1-(4- 丙 -2- 基苯基)-3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-(4- 环己基苯基)-6- 氧代 -3- 吡啶甲酰胺、N-(1- 氮杂二

环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环
[2.2.2] 辛 -3-基)-6-氧代-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环
[2.2.2] 辛 -3-基)-6-氧代-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-6-氧代-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-氯-4-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,5-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3,5-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-氯-4-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-氯-5-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-叔丁基-2-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-氯-4-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-氯-2-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-氯-3-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3,5-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-氟-2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,5-二甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,3-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3-氯-2-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-氯-2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二
环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂
二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、
N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(5-氯-2-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、
N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-氧代-3-吡

啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯-3-氟苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4,5-三甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4,5-三氯苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(3-苯基苯基)-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯基甲氧基苯基)-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯基苯基)-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲氧基-5-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-氯苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲基苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氯-4-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯氧基苯基)-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-乙炔基苯基)-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(乙硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(丙-2-基硫代)苯基]-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(苯基甲硫基)苯基]-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-甲氧基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(乙硫基)-4-甲氧基苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-叔丁基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(丙-2-基硫代)苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-4-丙基苯基]-6-氧代-3-吡啉甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(苯硫基)苯基]-3-吡啉

甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-4-丙-2-基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(乙硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-乙基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-环己基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲磺酰基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(1-萘基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-萘基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(2-噻唑基)苯基]-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(2-噻唑基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(5-甲基-2-噻唑基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(5-甲基-2-硫代苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-氯-4-(5-甲基-2-硫代苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-硫代苯-2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(5-甲基-2-硫代苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[3-(2-甲基-4-噻唑基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-二甲基氨基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-{4-[(甲基-丙-2-炔基-氨基)-甲基]-苯基}-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酰胺、(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-2-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代-3-吡啶甲酰胺、N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-2-氧代-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺,以及 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代-3-吡啶甲酰胺。

[0031] 在一些实施方案中,所述吡啶衍生物可为 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的激动剂或部分激动剂。

[0032] 本文所用术语“激动剂”应理解为赋予了其最宽泛的含义,即,作为部分或全部地激活目标材料(例如, $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体)的至少一种生物活性的任何分子。例如,术语“激动剂”化合物是指提高或诱导激动剂化合物所结合的蛋白质(例如, $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 c-Met)的生物活性的化合物。例如,所述吡啶衍生物可特异性结合至 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的胞外结构域以诱导胞内信号传递,而证明其在预防或治疗认知障碍和在神经性康复中的功效。

[0033] 烟碱型 $\alpha 7$ 受体已知在提高例如,学习、记忆和注意力方面的认知功能上很重要。例如,烟碱型 $\alpha 7$ 受体与下述疾病有关:轻度认知障碍、阿尔茨海默症、与年龄相关的和其他认知障碍、精神分裂症、注意力缺陷障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、注射或代谢失调引起的痴呆症、路易体痴呆症、抽搐如癫痫、多发性脑梗塞、情绪失调、强迫性和上

瘾行为、炎症性疾病,以及与控制由这些失调导致的疼痛有关的疾病和病症。烟碱型 $\alpha 7$ 受体的活性可通过施用 $\alpha 7$ 受体配体来改变或调节,所述 $\alpha 7$ 受体配体的非限制性实例有:拮抗剂、激动剂、部分激动剂和反向激动剂。 $\alpha 7$ 受体配体可用于治疗和预防这些和各种类型的认知障碍和其他病症和疾病,而其激动剂和部分激动剂已知能在啮齿动物、非人类灵长类和人类中改善认知功能和注意力 [Gotti C and Clementi F(2004)Prog. Neurobiol. 74;363-396;Jones HE, Garrett BE, Griffiths, RR(1999)J. Pharmacol. Exp. Ther. 288;188-197;Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smith JS, Christian EP, Mrzljak L, Williams GV(2011)Biol. Psychiatry69;12-18;Wallace TL, Callahan PM, Tehim A, Bertrand D, Tombaugh G, Wang S, Xie W, Rowe WB, Ong V, Graham E, Terry AV Jr, Rodefer JS, Herbert B, Murray M, Porter R, Santarelli L, Lowe DA. (2011) J. Pharmacol. Exp. Ther. 336;242-253;Bitner RS, Bunnelle WH, Decker MW, Drescher KU, Kohlhaas KL, Markosyan S, Marsh KC, Nikkel AL, Browman K, Radek R, Anderson DJ, Buccafusco J, Gopalakrishnan M. (2010)J. Pharmacol. Exp. Ther. 334;875-886;Woodruff-Pak, DS, Santos IS(2000)Behav. Brain Res. 113;11-19;Spinelli S, Ballard T, Feldon J, Higgins GA, Pryce CR(2006)Neuropharmacology51;238-250]。

[0034] 根据本发明另一个方面,提供了一种用于预防或治疗认知障碍的药物组合物,其包括治疗上有效量的上述吡啶酮衍生物或其药学上可接受的盐、同分异构体、溶剂合物或水合物;以及药学上可接受的载体。

[0035] 在一些实施方案中,所述认知障碍可选自下组:早老年性痴呆症、早发性阿尔茨海默病、老年性痴呆症、阿尔茨海默型痴呆症、路易体小体性痴呆症、微小梗塞性痴呆症、AIDS(艾滋病)相关痴呆症、HIV 痴呆症、路易体相关痴呆症、唐氏综合征相关痴呆症、皮克氏病、轻度认知功能障碍、与年龄相关的记忆障碍、最近短期记忆障碍、年龄相关认知障碍、药物相关的认知障碍、免疫缺陷综合征相关的认知障碍、血管疾病相关的认知功能障碍、精神分裂症、注意力缺陷障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD),以及学习缺陷障碍。所述药物组合物在预防或治疗例如,阿尔茨海默症、帕金森氏症、肌肉萎缩性侧索硬化症(ALS)或亨廷顿氏症方面具有神经保护性作用。

[0036] 本文所用术语“认知障碍”是指动物在认知功能或认知领域方面大范围的退化,例如,在工作记忆、注意力和警觉、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和解决问题方面,尤其是,例如,在执行能力、任务处理速度和/或社会认知方面。认知障碍已知表现出注意力缺陷、思维紊乱、思维反应迟钝、理解困难、注意力差、失去解决问题能力、记忆不准确、表达思想和/或综合思维以及感觉和行为上有困难、或在消除不合理思维上有困难。术语“认知障碍”和“认知缺陷”可互换使用。

[0037] 术语“治疗”可认为是包括预防、抑制和减缓(消退)动物的与认知障碍相关的疾病、失调或病症,该动物过去从未诊断为患有由认知障碍导致的这类疾病、失调或病症,但其易于患上这类疾病、失调或病症。相应地,术语“治疗上有效量”是指用于缓解、减轻或预防待治疗疾病的症状所需有效剂量的临床指标,或用于降低或延迟这类症状发作的有效活性化合物的有效剂量,其可在待治疗疾病的体内和/或体外模型中通过实验来根据经验确定。

[0038] 在一些实施方案中,所述药物组合物可配制为以任何合适途径施用的任何形式,

例如,通过口服、直肠、鼻、肺、局部、透皮、脑池内、腹膜内、阴道和肠胃外(包括经皮下、肌肉内、鞘内、静脉内和真皮内)的途径,优选口服施用。对于口服施用,所述药物组合物可包括本领域常用的药学上可接受的载体(vehicle)。在一些实施方案中,对于口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酞剂和溶液,载体的实例有:水、乙二醇、油和乙醇。对于固体制剂如丸剂、胶囊剂、糖锭剂(lozenge),载体的实例有:淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂和崩解剂。但是应理解,优选的途径取决于总体条件、待治疗对象的年龄、待治疗病症的特性和所选活性成分。

[0039] 在一些实施方案中,所述药物组合物可根据便利施用和剂量一致而制备成单位剂量的形式。

[0040] 在一些实施方案中,所述药物组合物可通过任何合适途径施用,例如,以注射形式通过肠胃外施用,或以以下形式通过口服途径施用:例如,片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、糖衣丸、丸剂、糖锭剂、含水或无水溶液、混悬剂、油包水或水包油乳剂、酞剂或糖浆剂。对于肠胃外施用,所述药物组合物可制备成分散剂、混悬剂、乳剂、无菌注射溶液或含无菌粉的分散剂。所述药物组合物也作为长效注射剂(depot injection)提供。所述药物组合物的其他合适施用形式为:栓剂、喷雾剂、膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂和皮肤贴剂。所述药物组合物可使用本领域任何已知方法来制备成上述所列举的任何形式。可使用本领域常用的任何药学上可接受的媒介稀释剂、赋形剂或其他添加剂。

[0041] 在一些实施方案中,出于临床目的,所述药物组合物可以约 0.001 ~ 100mg/kg 的单位剂量形式或以多剂量形式施用。本申请公开的活性化合物每日总剂量可为约 0.001mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重,在一些实施方案中可为约 0.01mg/kg 体重至约 10mg/kg 体重,但不限于此,其取决于患者的总体状况和所施用的活性化合物的活性。在一些实施方案中,所述药物组合物一天可施用约 1-3 次。在一些情况下,式 I 和式 II 的所述吡啶酮衍生物可配制为前药型有效药物组合物。

[0042] 在一些实施方案中,所述药物组合物可进一步包括其他不抑制或有助于所述活性成分功能的辅助成分,并可配制成本领域已知的任何各种形式。

[0043] 根据本发明另一个方面,提供了治疗认知障碍的方法,所述方法包括使待治疗的对象接触以上描述的药物组合物。所述接触可以在体内或体外进行。所述体内接触包括将所述药物组合物施用于所述对象。所述对象可为细胞、组织、器官或个体。在一些实施方案中,可将所述药物组合物溶解于合适的缓冲溶液中后通过直接接触来施用于细胞、组织或器官,或者以肠胃外方式施用于个体。由于以上的描述,所述药物组合物和治疗中的施用方法此处不再详述。所述药物组合物施用的对象可为任何动物,例如,人类或非人类,如狗、猫和小鼠。

[0044] 本发明的有益效果

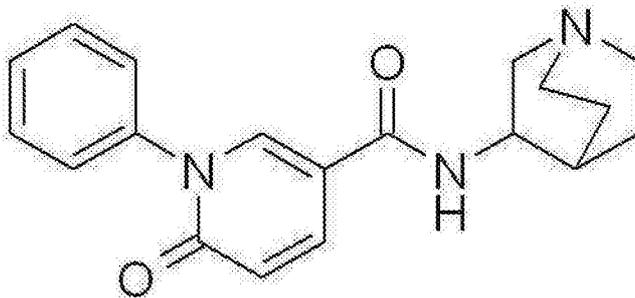
[0045] 在一些实施方案中,所述药物组合物可有效预防或治疗认知受损有关的认知障碍。

具体实施方式

[0046] 现在将参照以下实施例详细描述本发明的一个或多个实施方案。但是,这些实施例仅用于说明的目的,而非旨在限制本发明一个或多个实施方案的范围。

[0047] 实施例 1:合成 N-(1-氮杂鎗二环(azoniabicyclo)[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酰胺

[0048]



[0049] 实施例 1-1:合成 4-(甲氧基亚甲基)-2-戊二酸二甲酯

[0050] 于约 0℃下,用约 10min 将 52mL(0.73mmol) 乙酰氯缓慢滴加至 500mL 甲醇和 50g(0.36mol) 香豆酸的混合溶液中,同时搅拌。所得反应溶液在回流下搅拌约 10h(小时)。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除溶剂。残留物用水和乙酸乙酯提取 3 次,在减压下用柱层析(己烷:乙酸乙酯=1:5)纯化有机溶剂相,从而获得目标化合物(实际产量:38g,百分产率:53%)。

[0051] (主要/次要比=5.8:1)

[0052] ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz, 主要) δ 7.64(s, 1H), 7.58(d, 1H), 6.62(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.73(m, 6H)。

[0053] ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz, 次要) δ 8.87(s, 1H), 8.31(d, 1H), 6.34(d, 1H), 3.89(s, 3H), 3.73(m, 6H)。

[0054] 实施例 1-2:合成 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯

[0055] 将 1.06g(5.2mmol) 4-(甲氧基亚甲基)-2-戊二酸二甲酯溶解于 10mL DMF 后,将 510mg(5.5mmol) 苯胺加入至该溶液中。然后,所得反应溶液于约 150℃在回流下搅拌 10h。通过液相层析来确定所述反应结束后,将该反应溶液用乙酸乙酯稀释,然后用盐水洗涤,再用硫酸镁干燥,并过滤。在减压下蒸馏后,所得产物用柱层析(己烷:乙酸乙酯=1:2)纯化,从而获得目标化合物(实际产量:750mg,产率:63%)。

[0056] ¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 8.25(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.50(m, 3H), 7.39(m, 2H), 6.64(d, 1H), 3.87(s, 3H)。

[0057] 实施例 1-3:合成 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-3-吡啶甲酸

[0058] 将 750mg(3.27mmol) 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯溶解于 9mL 甲醇和 3mL 水以后,向溶液中加入 235mg(9.81mmol) 氢氧化锂。然后,于约 50℃将所得反应溶液搅拌约 5h。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除所述溶剂,再加入 HCl 水溶液将反应产物的 pH 滴定至 pH2。过滤所得固体化合物(实际产率:470mg,百分产率:67%)后,不经纯化而使用所得化合物。

[0059] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.49(m, 5H), 6.54(d, 2H)。

[0060] 实施例 1-4:合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酰胺

[0061] 使用下述方法之一合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-苯

基-3-吡啶甲酰胺。

[0062] 方法1:将300mg(1.39mmol)6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-3-吡啶甲酸溶解于10mL四氢呋喃和1mLDMF后,向所述溶液中加入415mg(2.08mmol)3-氨基奎宁环二盐酸盐和538mg(4.17mmol)二乙基异丙基酰胺。将该反应溶液在室温下搅拌约30min后,将635mg(1.67mmol)O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)加入至该反应溶液中,然后将其在室温下搅拌约24h。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除所述溶剂,然后用氯仿和NaOH水溶液(pH12)提取3次,并用液相层析(氯仿:甲醇:氨水=10:1:0.1)纯化,从而获得目标化合物(实际产量:281mg,百分产率:63%)。

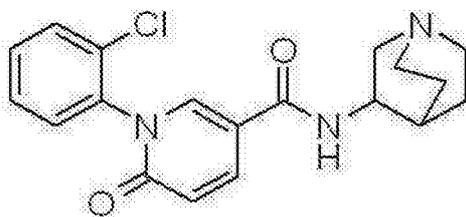
[0063] 方法2:将300mg(1.39mmol)6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-3-吡啶甲酸溶解于10mL二氯甲烷后,向所述溶液中加入530mg(4.17mmol)草酰氯,并向其加入催化量的DMF。在室温下搅拌约2h后,在真空下去除所述溶剂。将415mg(2.08mmol)奎宁环二盐酸盐加入至10mL乙腈后,向所述溶液中加入898mg(6.95mmol)二乙基异丙基酰胺。将该反应溶液在室温下搅拌约24h。在将减压下蒸馏的反应混合物加入至乙腈后,所述3-氨基奎宁环二盐酸盐反应溶液缓慢加入其中,然后在室温下搅拌约15h,并在真空下去除所述溶剂。所得化合物用氯仿和NaOH水溶液(pH12)提取3次,然后用液相层析(氯仿:甲醇:氨水=10:1:0.1)纯化,从而获得目标化合物(实际产量:360mg,百分产率:80%)。

[0064] 方法3:将300mg(1.39mmol)6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-3-吡啶甲酸溶解于10mL乙腈后,向所述溶液中加入415mg(2.08mmol)3-氨基奎宁环二盐酸盐和718mg(5.56mmol)二乙基异丙基酰胺。然后,向该反应溶液中加入207mg(1.53mmol)1-羟基苯并三唑(HOBt)和266mg(1.39mmol)N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDC)。将该反应溶液在室温下搅拌约24h。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除所述溶剂,然后用氯仿和NaOH水溶液(pH12)提取3次,然后用液相层析(氯仿:甲醇:氨水=10:1:0.1)纯化,从而获得目标化合物(实际产量:317mg,百分产率:70%)。

[0065] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.11(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.40(m, 4H), 6.65(d, 1H), 6.26(br, 1H), 4.15(m, 1H), 3.39(m, 1H), 2.89(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.53(m, 4H)。

[0066] 实施例2:合成N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(2-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0067]



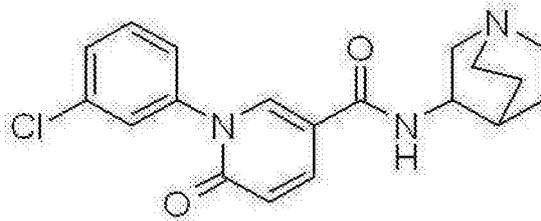
[0068] 按照与实施例1和方法2相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-氯苯胺被用作起始原料。

[0069] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.42(m, 4H), 7.14(br, d, 1H), 6.54(d, 1H), 4.06(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.77(m, 4H), 2.56(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.65(m, 3H), 1.45(m, 1H)。

[0070] 实施例3:合成N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(3-氯苯基)-6-氧代-3-吡

啶甲酰胺

[0071]

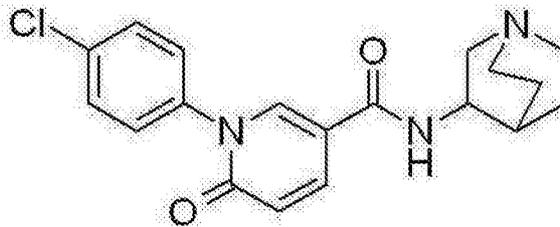


[0072] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3-氯苯胺被用作起始原料。

[0073] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.29 (m, 4H), 6.94 (br, d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.77 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.59 (m, 1H)。

[0074] 实施例 4:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0075]

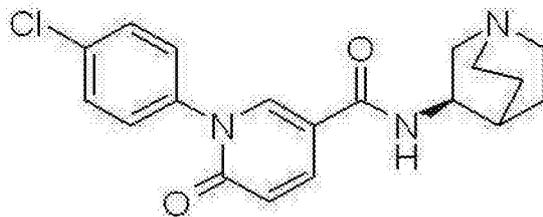


[0076] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯苯胺被用作起始原料。

[0077] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.04 (br, d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.59 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.40 (m, 1H)。

[0078] 实施例 5:合成 N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(4-氯苯基)-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[0079]

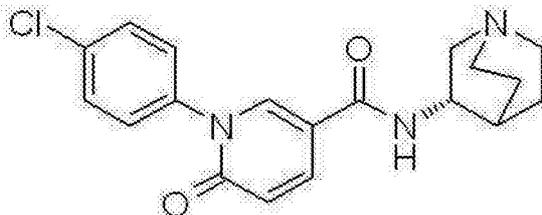


[0080] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(4-氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸,不同之处在于:4-氯苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 2 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(4-氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3R-氨基来获得目标化合物。

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.04 (br, d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.59 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.40 (m, 1H)。

[0082] 实施例 6 : 合成 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(4-氯苯基)-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[0083]

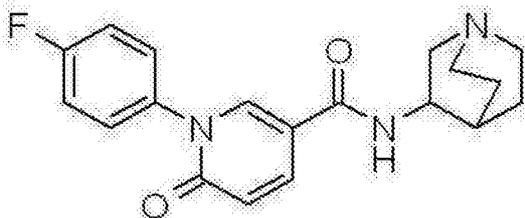


[0084] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(4-氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸, 不同之处在于: 4-氯苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 2 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(4-氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3S-氨基奎宁环二盐酸盐来获得目标化合物。

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.04 (br, d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.59 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.40 (m, 1H)。

[0086] 实施例 7 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0087]

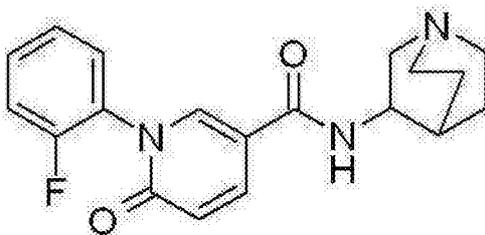


[0088] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-氟苯胺被用作起始原料。

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 6.35 (br, d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.55 (m, 1H)。

[0090] 实施例 8 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0091]



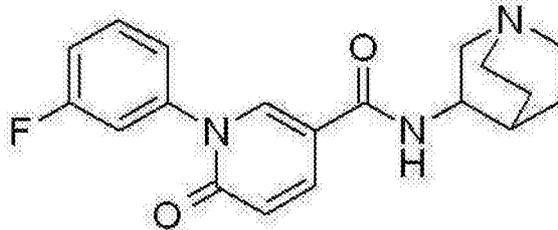
[0092] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 2-氟苯胺被用作起始原料。

[0093] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.01 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.64

(d, 1H), 6.12(br, 1H), 4.03(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.81(m, 4H), 2.59(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.83(m, 3H), 1.58(m, 1H)。

[0094] 实施例 9:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0095]

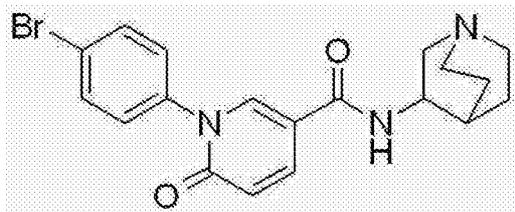


[0096] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3-氟苯胺被用作起始原料。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.51(m, 1H), 7.15(m, 3H), 6.67(d, 1H), 6.17(br, 1H), 4.15(m, 1H), 3.44(m, 1H), 2.95(m, 4H), 2.67(d, 1H), 2.05(m, 1H), 1.68(m, 3H), 1.43(m, 1H)。

[0098] 实施例 10:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-溴苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0099]

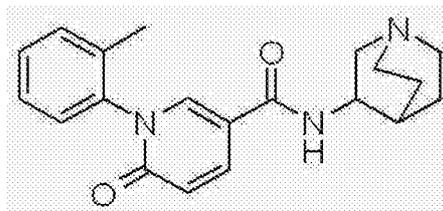


[0100] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-溴苯胺被用作起始原料。

[0101] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.21(d, 2H), 6.71(br, d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.09(m, 1H), 3.32(m, 1H), 2.80(m, 4H), 2.55(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.69(m, 3H), 1.50(m, 1H)。

[0102] 实施例 11:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0103]



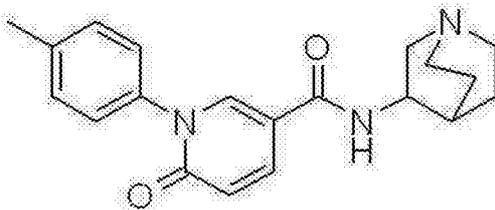
[0104] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-甲基苯胺被用作起始原料。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.27(m, 2H), 7.21(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.02(br, d, 1H), 6.45(d, 1H), 3.95(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.74(m, 4H), 2.49(m, 1H), 2.

. 17 (s, 3H), 1. 84 (m, 1H), 1. 58 (m, 3H), 1. 29 (m, 1H)。

[0106] 实施例 12 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(4-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0107]

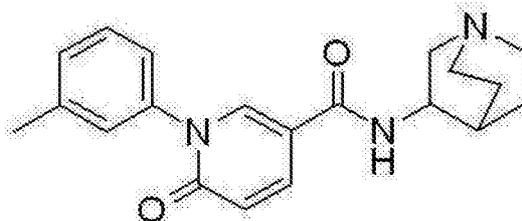


[0108] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 : 4-甲基苯胺被用作起始原料。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8. 11 (s, 1H), 7. 77 (d, 1H), 7. 27 (m, 4H), 6. 65 (br, d, 1H), 6. 57 (d, 1H), 4. 09 (m, 1H), 3. 34 (m, 1H), 2. 89 (m, 5H), 2. 48 (s, 3H), 2. 01 (m, 1H), 1. 72 (m, 3H), 1. 52 (m, 1H)。

[0110] 实施例 13 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(3-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0111]

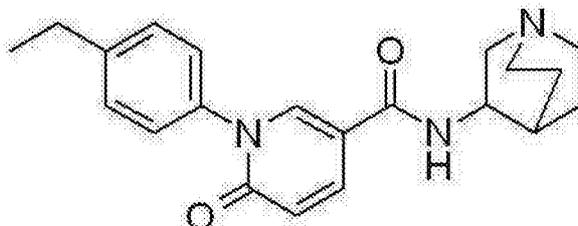


[0112] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 : 3-甲基苯胺被用作起始原料。

[0113] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8. 07 (s, 1H), 7. 78 (d, 1H), 7. 39 (m, 1H), 7. 25 (m, 1H), 7. 15 (m, 2H), 6. 62 (d, 1H), 6. 37 (br, 1H), 4. 08 (m, 1H), 3. 40 (m, 1H), 2. 83 (m, 4H), 2. 59 (m, 1H), 2. 40 (s, 3H), 2. 20 (m, 1H), 1. 63 (m, 3H), 1. 42 (m, 1H)。

[0114] 实施例 14 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基)-1-(4-乙基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0115]



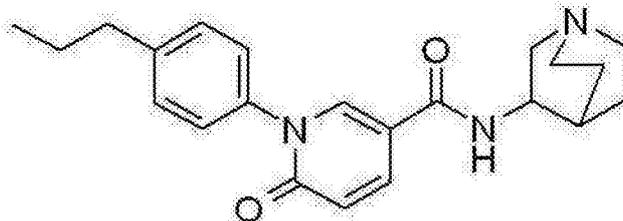
[0116] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 : 4-乙基苯胺被用作起始原料。

[0117] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8. 08 (s, 1H), 7. 69 (m, 1H), 7. 27 (m, 4H), 6. 64 (m, 1H), 6. 04 (br, 1H), 4. 12 (m, 1H), 3. 44 (m, 1H), 2. 87 (m, 4H), 2. 71 (m, 2H), 2. 60 (m, 1H), 2. 05 (m, 1H), 1. 7

0 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.28 (t, 3H)。

[0118] 实施例 15 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(4-丙基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0119]

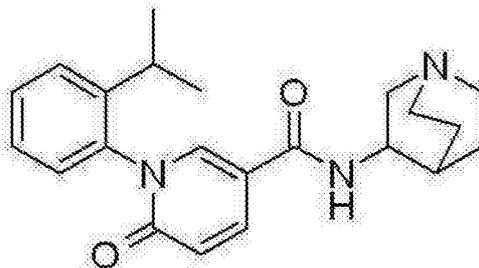


[0120] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :4-丙基苯胺被用作起始原料。

[0121] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.65 (d, 1H), 5.95 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 1.55 (m, 1H), 1.02 (t, 3H)。

[0122] 实施例 16 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-丙-2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0123]

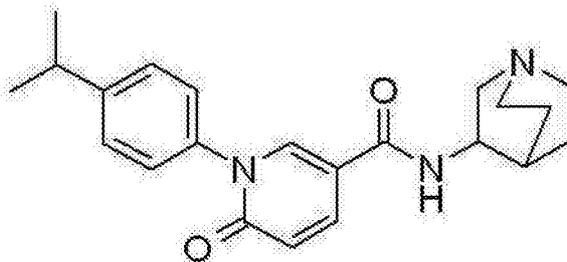


[0124] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2-异丙基苯胺被用作起始原料。

[0125] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.87 (br, d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.17 (d, 6H)。

[0126] 实施例 17 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(4-丙-2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0127]

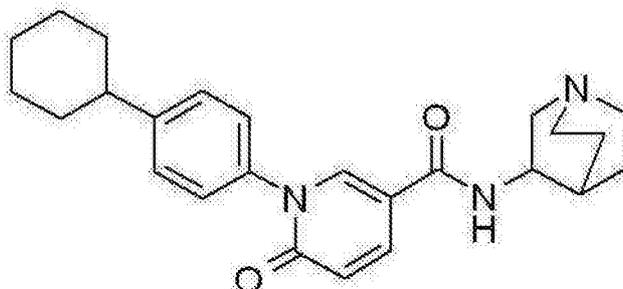


[0128] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :4-异丙基苯胺被用作起始原料。

[0129] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.99 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.28 (m, 6H)。

[0130] 实施例 18 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-环己基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0131]

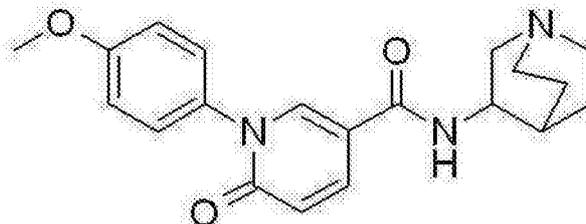


[0132] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-环己基苯胺被用作起始原料。

[0133] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.01 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.28 (m, 1H)。

[0134] 实施例 19 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0135]

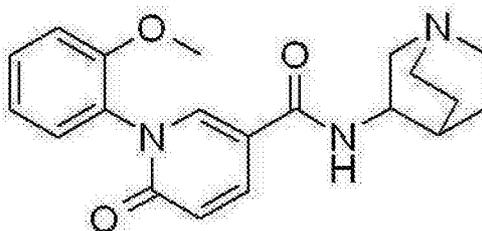


[0136] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0137] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.73 (br, d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.61 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.46 (m, 1H)。

[0138] 实施例 20 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0139]

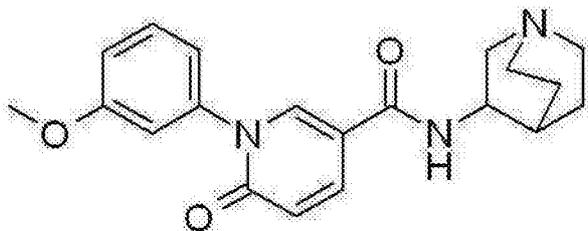


[0140] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.48(t, 1H), 7.24(s, 1H), 7.13(t, 2H), 6.72(d, 1H), 6.12(br, 1H), 4.11(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78(m, 1H), 2.85(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.82(m, 3H), 1.52(m, 1H)。

[0142] 实施例 21:合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(3-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0143]

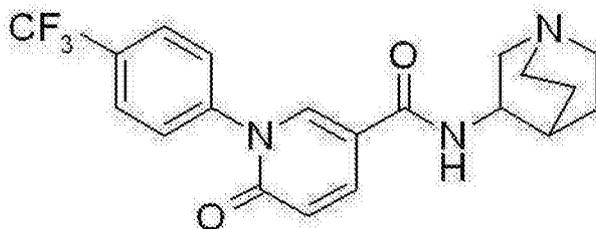


[0144] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.83(d, 1H), 7.34(m, 2H), 7.21(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.81(d, 2H), 6.48(d, 1H), 4.12(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.71(m, 4H), 2.57(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.43(m, 1H)。

[0146] 实施例 22:合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0147]

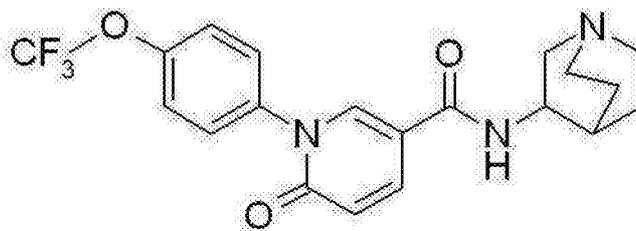


[0148] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-三氟甲基苯胺被用作起始原料。

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.09(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.79(d, 2H), 7.66(d, 2H), 6.67(br, d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.12(m, 1H), 3.34(m, 1H), 2.84(m, 4H), 2.52(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.74(m, 3H), 1.51(m, 1H)。

[0150] 实施例 23:合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0151]

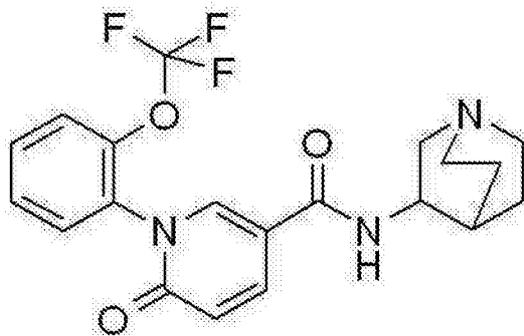


[0152] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-三氟甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (br, d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.57 (m, 1H)。

[0154] 实施例 24:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-6-氧代 -1-[2-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0155]

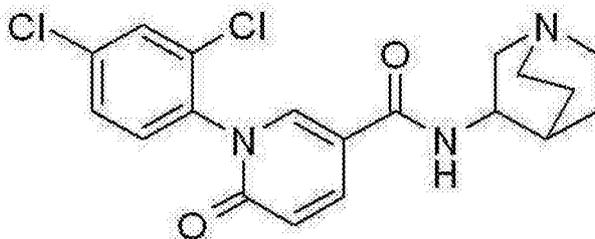


[0156] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-三氟甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.09 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.64 (m, 1H)。

[0158] 实施例 25:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代 -3-吡啶甲酰胺

[0159]

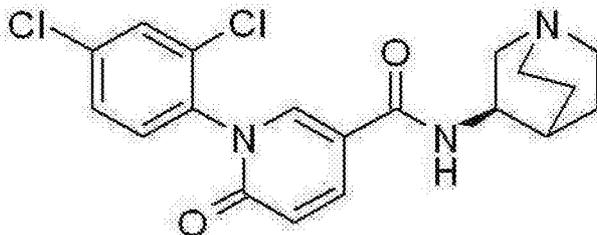


[0160] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2,4-二氯苯胺被用作起始原料。

[0161] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (br, d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.37 (m, 1H)。

[0162] 实施例 26 : 合成 N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0163]

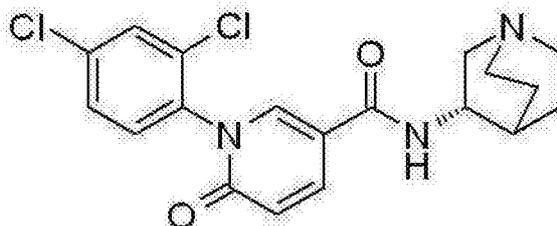


[0164] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(2,4-二氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸, 不同之处在于: 2,4-二氯苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 2 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(2,4-二氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3R-奎宁环二盐酸盐来获得目标化合物。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (br, d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.37 (m, 1H)。

[0166] 实施例 27 : 合成 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0167]

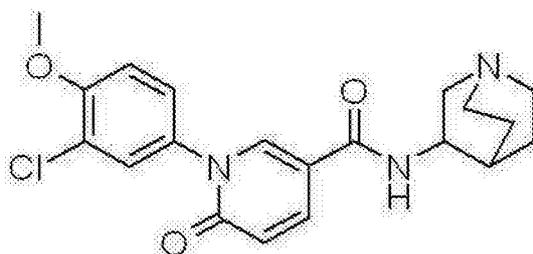


[0168] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(2,4-二氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸, 不同之处在于: 2,4-二氯苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 2 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(2,4-二氯苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3S-奎宁环二盐酸盐来获得目标化合物。

[0169] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (br, d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.37 (m, 1H)。

[0170] 实施例 28 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0171]

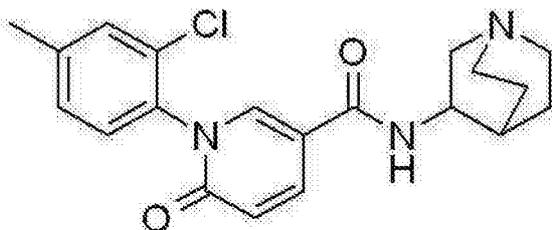


[0172] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 3-氯-4-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.23 (br, d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.56 (m, 1H)。

[0174] 实施例 29: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氯-4-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0175]

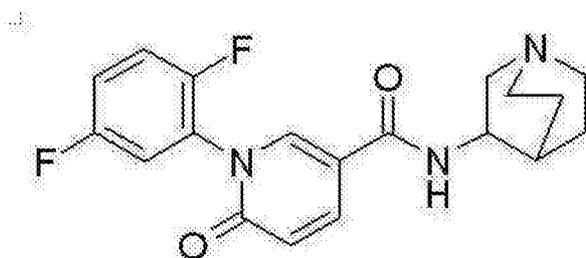


[0176] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 2-氯-4-甲基苯胺被用作起始原料。

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.00 (br, d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.35 (m, 1H)。

[0178] 实施例 30: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,5-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0179]

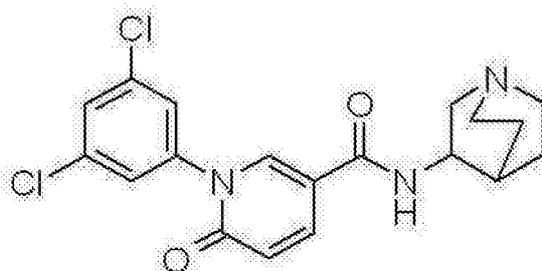


[0180] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 2,5-二氟苯胺被用作起始原料。

[0181] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (br, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.63 (m, 1H)

[0182] 实施例 31: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,5-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0183]

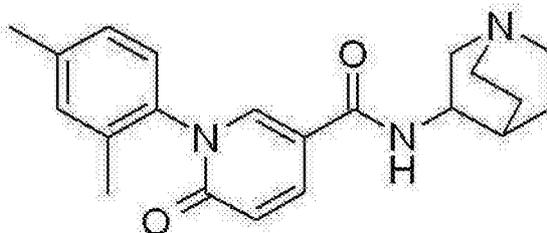


[0184] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3,5-二氯苯胺被用作起始原料。

[0185] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.07 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.46 (m, 1H)。

[0186] 实施例 32:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0187]

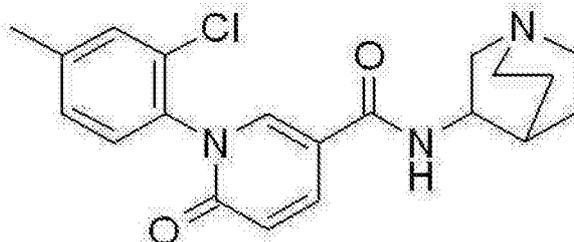


[0188] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2,4-二甲基苯胺被用作起始原料。

[0189] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.10 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.51 (m, 3H), 1.40 (m, 1H)。

[0190] 实施例 33:N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2-氯-4-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0191]



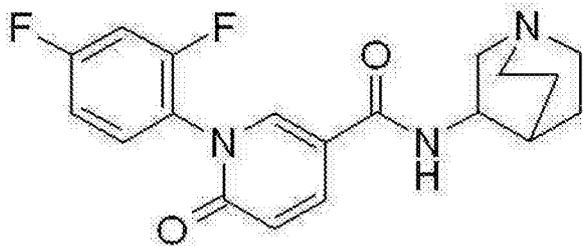
[0192] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-氯-4-甲基苯胺被用作起始原料。

[0193] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.02 (br, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.95 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.49 (m, 1H)

[0194] 实施例 34:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6-氧

代-3-吡啶甲酰胺

[0195]

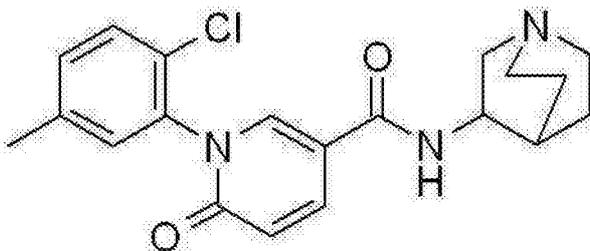


[0196] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2,4-二氟苯胺被用作起始原料。

[0197] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.51 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.62 (m, 1H)。

[0198] 实施例 35:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氯-5-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0199]

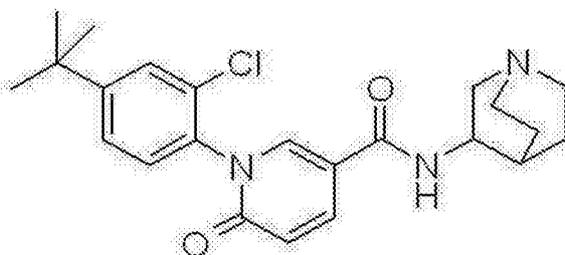


[0200] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:1-氯-5-甲基苯胺被用作起始原料。

[0201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.32 (br, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.73 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.48 (m, 1H)。

[0202] 实施例 36:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-叔丁基-2-氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0203]



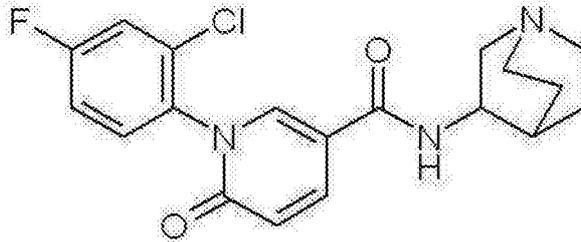
[0204] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-叔丁基-2-氯苯胺被用作起始原料。

[0205] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.94 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.57 (br, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.8

7 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

[0206] 实施例 37 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氯-4-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0207]

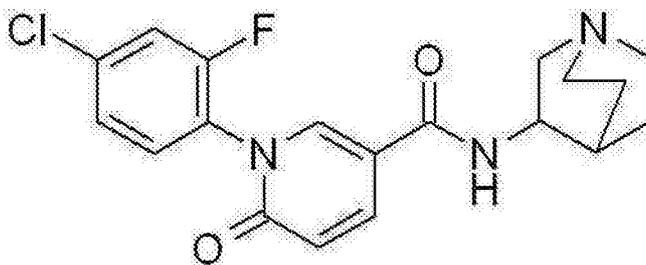


[0208] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 : 2-氯-4-氟苯胺被用作起始原料。

[0209] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.11 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.49 (m, 1H)。

[0210] 实施例 38 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯-2-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0211]

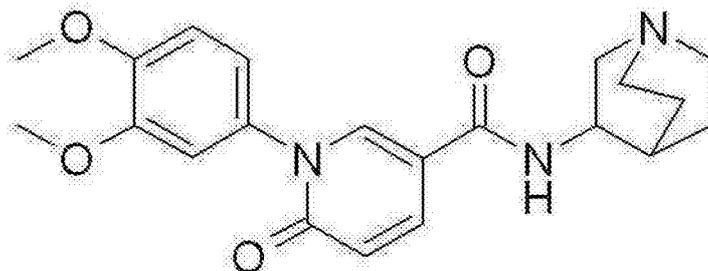


[0212] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 : 4-氯-2-氟苯胺被用作起始原料。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.14 (br, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.86 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.53 (m, 1H)。

[0214] 实施例 39 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0215]

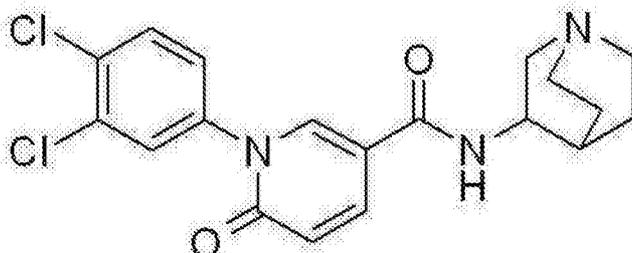


[0216] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 : 3,4-二甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.33 (br, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.49 (m, 1H)。

[0218] 实施例 40 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0219]

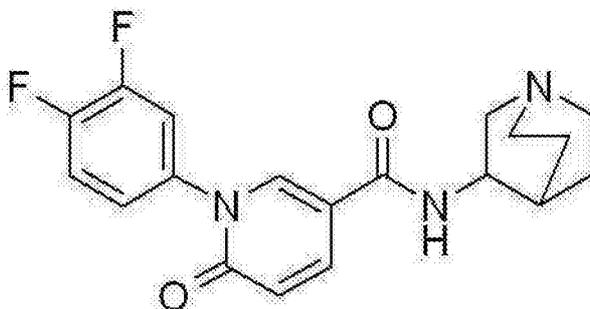


[0220] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :3,4-二氯苯胺被用作起始原料。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.42 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.49 (m, 1H)。

[0222] 实施例 41 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,4-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0223]

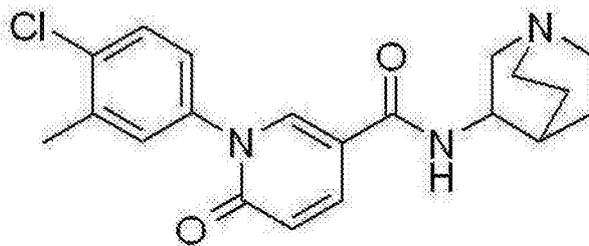


[0224] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :3,4-二氟苯胺被用作起始原料。

[0225] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.29 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.48 (m, 1H)

[0226] 实施例 42 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯-3-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0227]

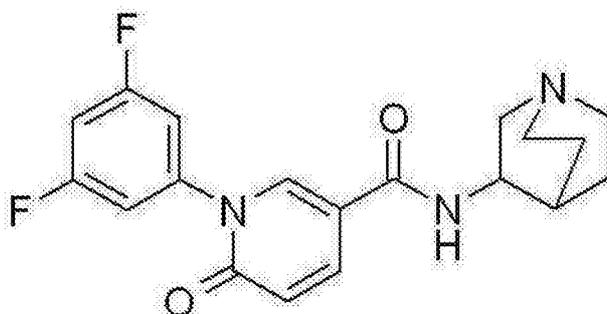


[0228] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-3-甲基苯胺被用作起始原料。

[0229] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.01 (br, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.48 (m, 1H)

[0230] 实施例 43:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(3,5-二氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0231]

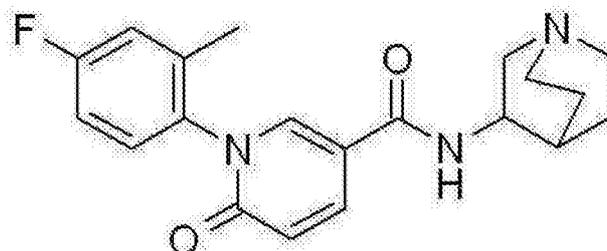


[0232] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3,5-二氟苯胺被用作起始原料。

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.45 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 1H)。

[0234] 实施例 44:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-1-(4-氟-2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0235]

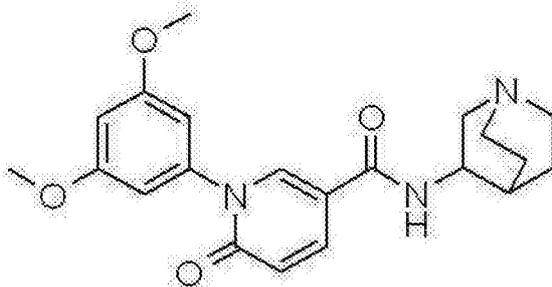


[0236] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氟-2-甲基苯胺被用作起始原料。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.05 (br, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.52 (m, 1H)。

[0238] 实施例 45 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,5-二甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0239]

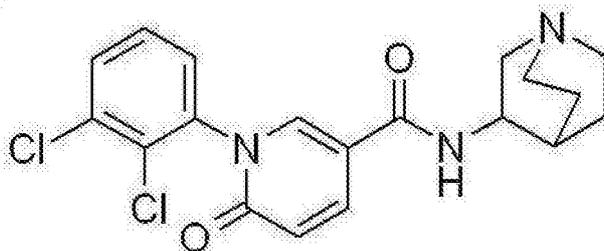


[0240] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2,5-二甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.37 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.48 (m, 1H)。

[0242] 实施例 46 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,3-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0243]

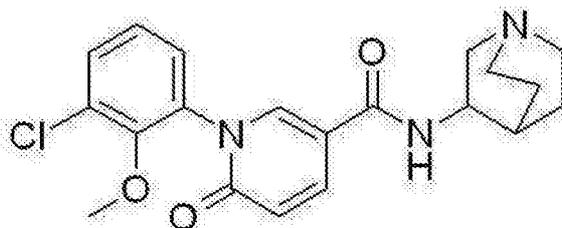


[0244] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2,3-二氯苯胺被用作起始原料。

[0245] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.29 (br, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.85 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.59 (m, 1H)。

[0246] 实施例 47 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3-氯-2-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0247]

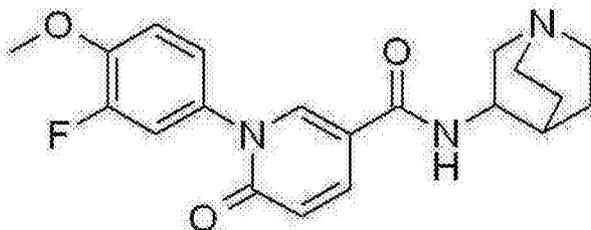


[0248] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :3-氯-2-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0249] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.21 (br, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.45 (m, 1H)。

[0250] 实施例 48 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0251]

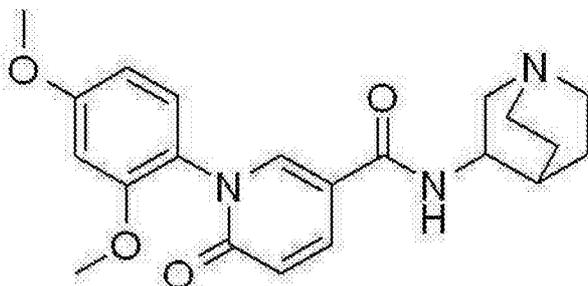


[0252] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :3-氟-4-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0253] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.21 (br, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.94 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.49 (m, 1H)。

[0254] 实施例 49 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0255]

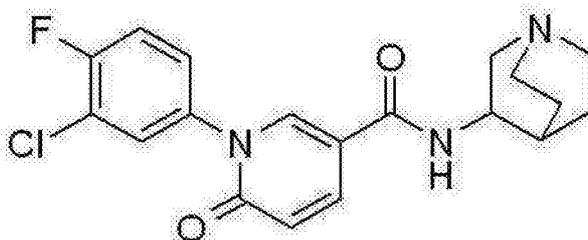


[0256] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2,4-二甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.61 (m, 3H), 6.17 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.41 (m, 1H)。

[0258] 实施例 50 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0259]

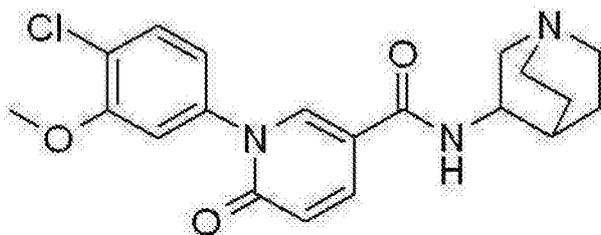


[0260] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3-氯-4-氟苯胺被用作起始原料。

[0261] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.02 (br, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.56 (m, 1H)。

[0262] 实施例 51:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0263]

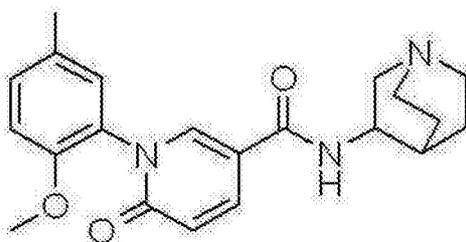


[0264] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-3-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0265] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.42 (br, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.87 (m, 5H), 2.18 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.58 (m, 1H)。

[0266] 实施例 52:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0267]

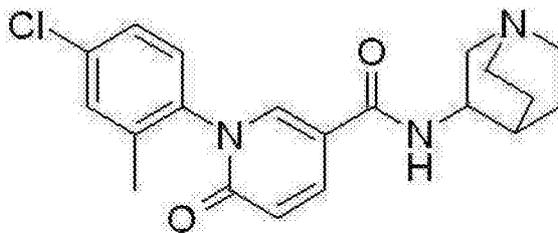


[0268] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-甲氧基-5-甲基苯胺被用作起始原料。

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (br, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.59 (m, 1H)。

[0270] 实施例 53:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯-2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0271]

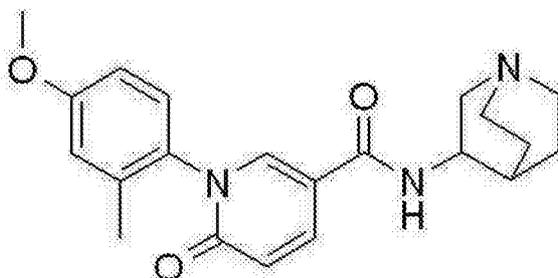


[0272] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-2-甲基苯胺被用作起始原料。

[0273] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.48 (br, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.63 (m, 1H)。

[0274] 实施例 54:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0275]

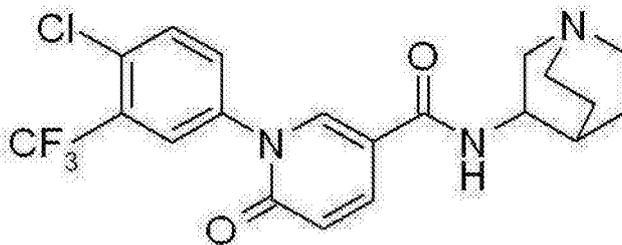


[0276] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-甲氧基-2-甲基苯胺被用作起始原料。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.59 (m, 1H)。

[0278] 实施例 55:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0279]



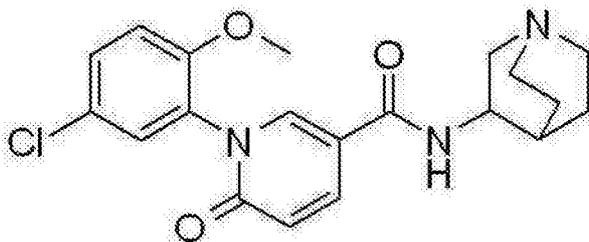
[0280] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-3-(三氟甲基)苯胺被用作起始原料。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.09 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.43 (m, 1H)。

[0282] 实施例 56:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(5-氯-2-甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0283]

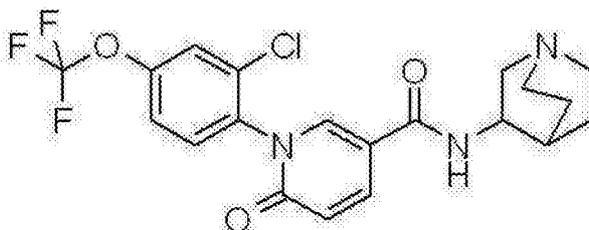


[0284] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:5-氯-2-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.06 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.42 (m, 1H)。

[0286] 实施例 57:合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0287]

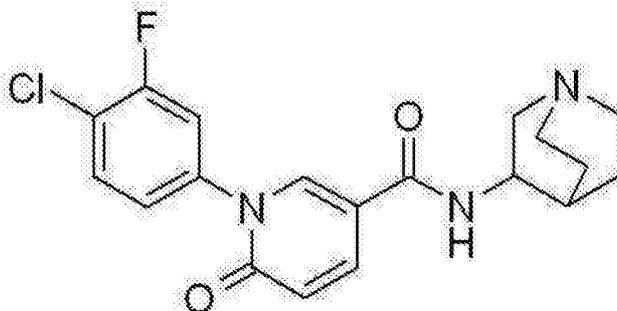


[0288] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺被用作起始原料。

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.50 (br, d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.50 (m, 1H)。

[0290] 实施例 58:合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-(4-氯-3-氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0291]



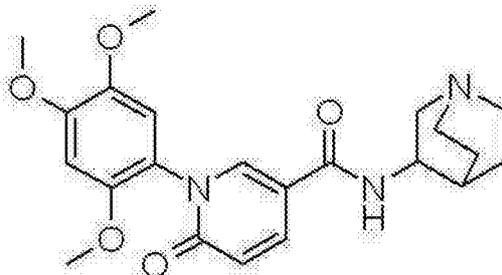
[0292] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-3-氟苯基苯胺被用作起始原料。

[0293] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15

(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.29(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.47(m, 1H), 2.86(m, 4H), 2.65(d, 1H), 2.02(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.71(m, 2H), 1.54(m, 1H)。

[0294] 实施例 59:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4,5-三甲氧基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0295]

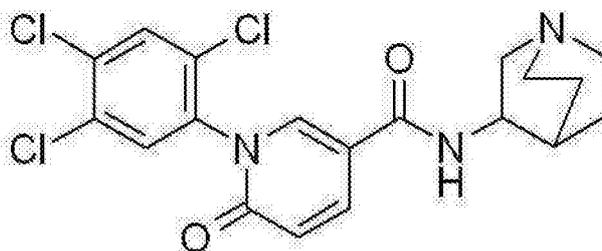


[0296] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2,4,5-三甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09(s, 1H), 7.69(d, 1H), 6.65(d, 1H), 6.56(s, 2H), 6.07(br, 1H), 4.11(m, 1H), 3.87(m, 9H), 3.43(m, 1H), 2.82(m, 4H), 2.59(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.69(m, 3H), 1.54(m, 1H)。

[0298] 实施例 60:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4,5-三氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0299]

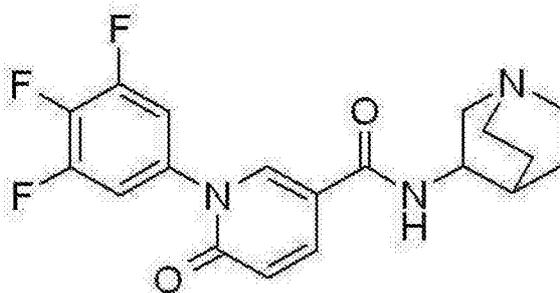


[0300] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2,4,5-三氯苯胺被用作起始原料。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.68(d, 1H), 6.22(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.42(m, 1H), 2.88(m, 4H), 2.67(m, 1H), 1.78(m, 3H), 1.65(m, 1H), 1.47(m, 1H)。

[0302] 实施例 61:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0303]

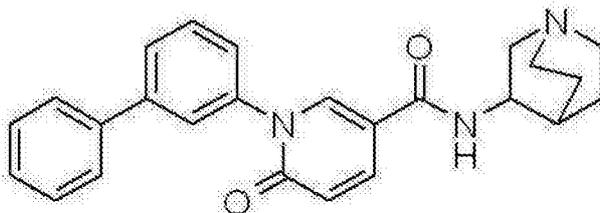


[0304] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3,4,5-三氟苯胺被用作起始原料。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.51 (m, 1H)。

[0306] 实施例 62:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(3-苯基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0307]

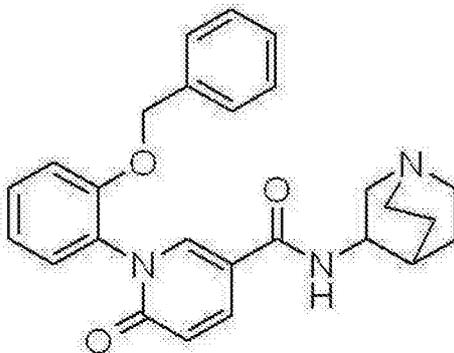


[0308] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:3-苯基苯胺被用作起始原料。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.22 (m, 6H), 6.57 (br, d, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.71 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.30 (m, 1H)。

[0310] 实施例 63:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯基甲氧基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0311]

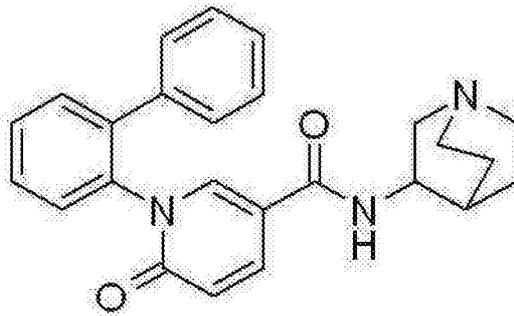


[0312] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-苯基甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.23 (m, 7H), 7.02 (m, 2H), 6.92 (br, d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.33 (m, 1H)。

[0314] 实施例 64:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0315]

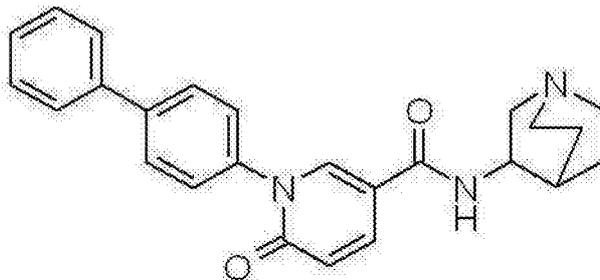


[0316] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-苯基苯胺被用作起始原料。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.20 (m, 6H), 6.57 (br, d, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.30 (m, 1H)。

[0318] 实施例 65:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0319]

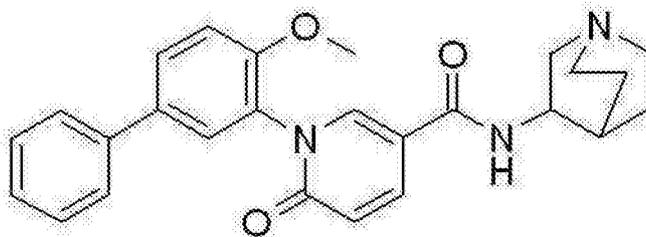


[0320] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-苯基苯胺被用作起始原料。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.16 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.14 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)。

[0322] 实施例 66:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲氧基-5-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0323]



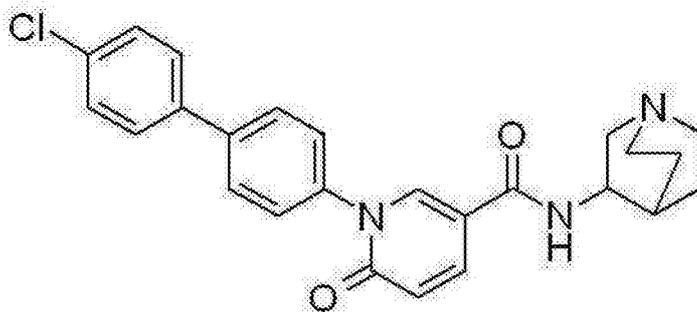
[0324] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-甲氧基-5-苯基苯胺被用作起始原料。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.02 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.4

5 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.56 (m, 1H)。

[0326] 实施例 67: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-氯苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0327]

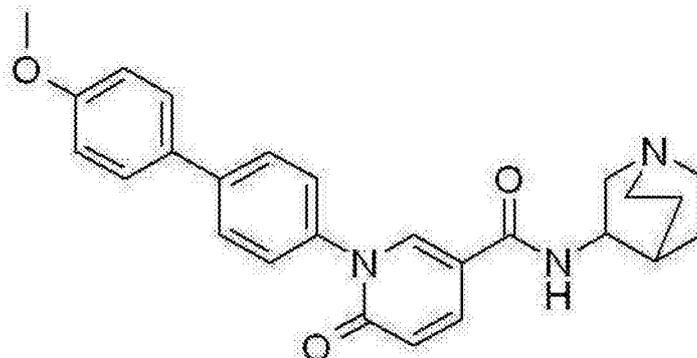


[0328] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-(4-氯苯基)苯胺被用作起始原料。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 6.68 (m, 1H), 6.03 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。

[0330] 实施例 68: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0331]

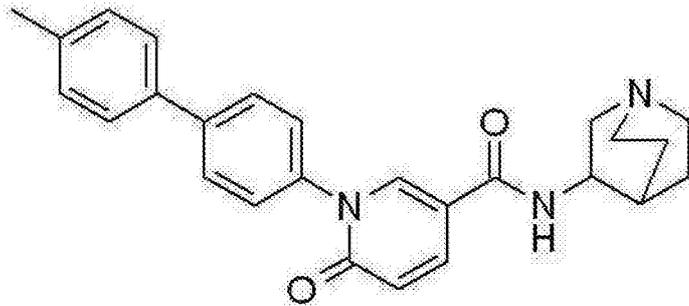


[0332] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-(4-甲氧基苯基)苯胺被用作起始原料。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.03 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.65 (m, 1H)。

[0334] 实施例 69: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲基苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0335]

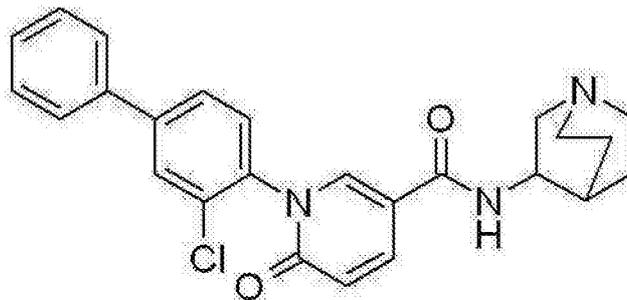


[0336] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-(4-甲基苯基)苯胺被用作起始原料。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.60 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.57 (m, 1H)

[0338] 实施例 70:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-氯-4-苯基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0339]

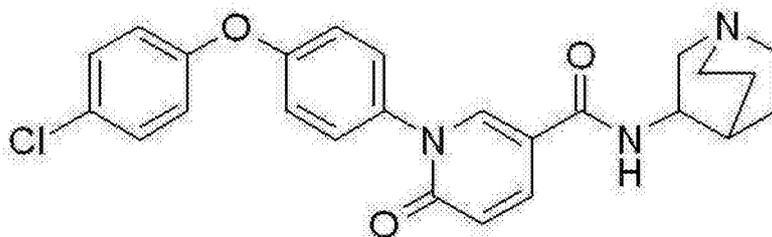


[0340] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-氯-4-苯基苯胺被用作起始原料。

[0341] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.51 (m, 1H)。

[0342] 实施例 71:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0343]



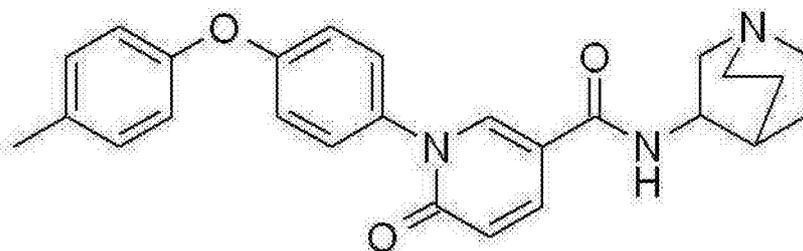
[0344] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-(4-氯苯氧基)苯胺被用作起始原料。

[0345] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (br, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.0

9 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.64 (m, 1H)。

[0346] 实施例 72 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0347]

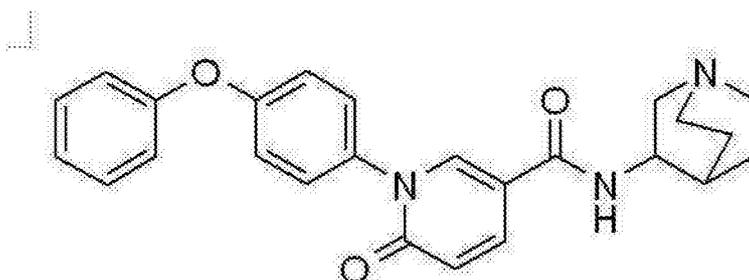


[0348] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-(4-甲基苯氧基)苯胺被用作起始原料。

[0349] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.58 (br, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.55 (m, 1H)。

[0350] 实施例 73 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0351]

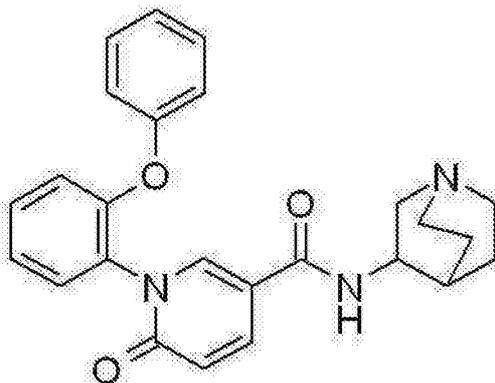


[0352] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-苯氧基苯胺被用作起始原料。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.14 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.14 (br, s, 1H), 7.01 (m, 4H), 6.46 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.37 (m, 1H)。

[0354] 实施例 74 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-(2-苯氧基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0355]

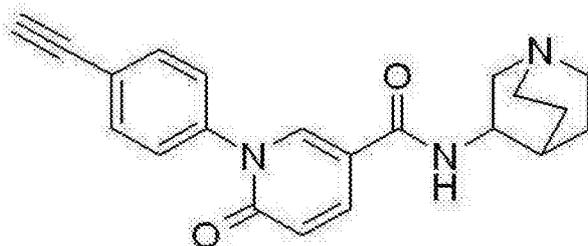


[0356] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-苯氧基苯胺被用作起始原料。

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.64 (br, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.35 (m, 1H)。

[0358] 实施例 75:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-乙炔基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0359]

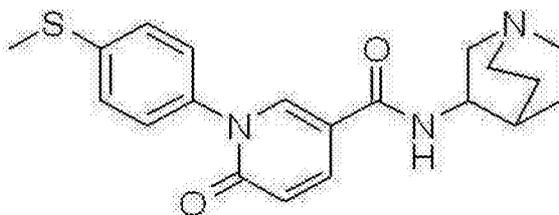


[0360] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-乙炔基苯胺被用作起始原料。

[0361] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95 (br, d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.41 (m, 1H)。

[0362] 实施例 76:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0363]



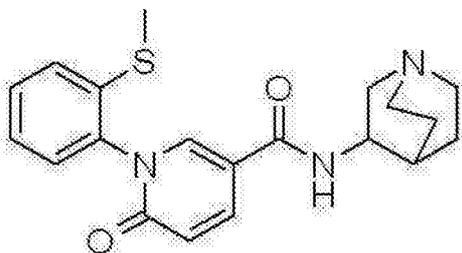
[0364] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0365] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.05 (br, d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.74 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.

. 63 (m, 3H), 1. 38 (m, 1H)。

[0366] 实施例 77 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基)-1-[2-(甲硫基) 苯基]-6-氧代 -3- 吡啶甲酰胺

[0367]

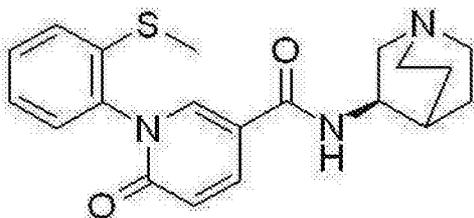


[0368] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2-(甲硫基) 苯胺被用作起始原料。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7. 94 (s, 1H), 7. 86 (d, 1H), 7. 42 (m, 1H), 7. 33 (m, 1H), 7. 23 (m, 1H), 7. 13 (m, 1H), 7. 11 (br, d, 1H), 6. 49 (d, 1H), 3. 99 (m, 1H), 3. 20 (m, 1H), 2. 75 (m, 4H), 2. 53 (m, 1H), 2. 37 (s, 3H), 1. 89 (m, 1H), 1. 63 (m, 3H), 1. 33 (m, 1H)。

[0370] 实施例 78 : 合成 N-[(3R)-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-1-[2-(甲硫基) 苯基]-6-氧代 -3- 吡啶甲酰胺

[0371]

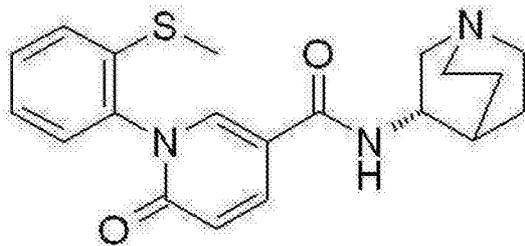


[0372] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代 -1-(2-(甲硫基) 苯基)-1, 6-二氢 -3- 吡啶甲酸, 不同之处在于 :2-(甲硫基) 苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式, 由合成的 6-氧代 -1-(2-(甲硫基) 苯基)-1, 6-二氢 -3- 吡啶甲酸和 3R-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7. 94 (s, 1H), 7. 86 (d, 1H), 7. 42 (m, 1H), 7. 33 (m, 1H), 7. 23 (m, 1H), 7. 13 (m, 1H), 7. 11 (br, d, 1H), 6. 49 (d, 1H), 3. 99 (m, 1H), 3. 20 (m, 1H), 2. 75 (m, 4H), 2. 53 (m, 1H), 2. 37 (s, 3H), 1. 89 (m, 1H), 1. 63 (m, 3H), 1. 33 (m, 1H)。

[0374] 实施例 79 : 合成 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-1-[2-(甲硫基) 苯基]-6-氧代 -3- 吡啶甲酰胺

[0375]



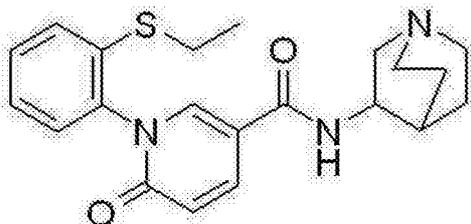
[0376] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代 -1-(2-(甲硫基) 苯基)-1, 6-二氢 -3- 吡啶甲酸, 不同之处在于 :2-(甲硫基) 苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式, 由合成的 6-氧代 -1-(2-(甲硫基) 苯基)-1, 6-二氢 -3- 吡啶甲酸和 3S-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸,不同之处在于:2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式,由合成的 6-氧代-1-(2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3S-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

[0377] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.11 (br, d, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.33 (m, 1H)。

[0378] 实施例 80:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(乙硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0379]

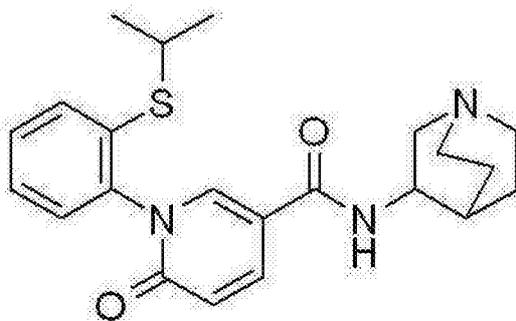


[0380] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(乙硫基)苯胺被用作起始原料。

[0381] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.87 (m, 5H), 2.67 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.29 (t, 3H)。

[0382] 实施例 81:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(丙-2-基硫代)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0383]

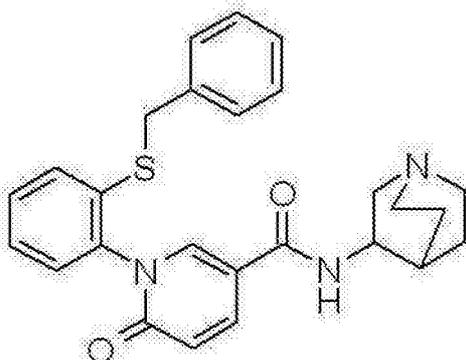


[0384] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(丙-2-基硫代)苯胺被用作起始原料。

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.72 (br, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.23 (m, 6H)。

[0386] 实施例 82:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(苯基甲硫基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0387]

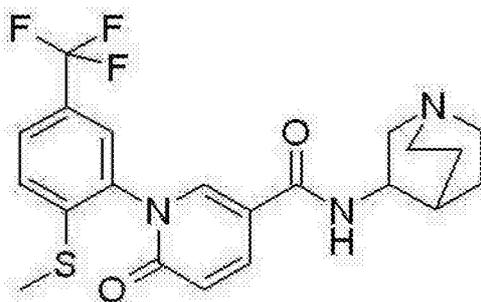


[0388] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(苯基甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0389] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.79 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.23 (m, 4H), 6.66 (d, 1H), 6.32 (br, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.56 (m, 1H)。

[0390] 实施例 83:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0391]

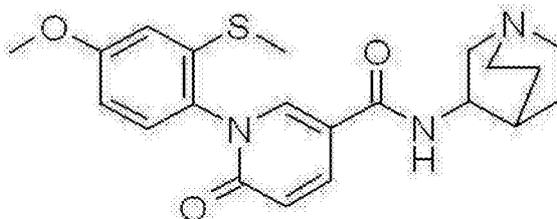


[0392] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)苯胺被用作起始原料。

[0393] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.15 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.54 (m, 1H)。

[0394] 实施例 84:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-甲氧基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0395]



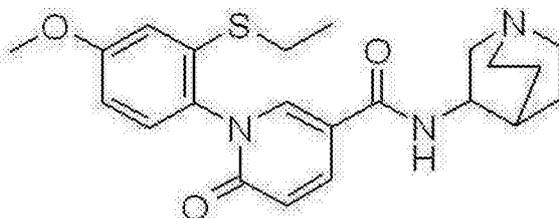
[0396] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-甲氧基-2-(甲硫基)苯基苯胺被用作起始原料。

[0397] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.79

(m, 1H), 6.69(d, 1H), 6.10(br, 1H), 4.05(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.42(m, 1H), 2.87(m, 4H), 2.65(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.73(m, 3H), 1.58(m, 1H)。

[0398] 实施例 85:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(乙硫基)-4-甲氧基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0399]

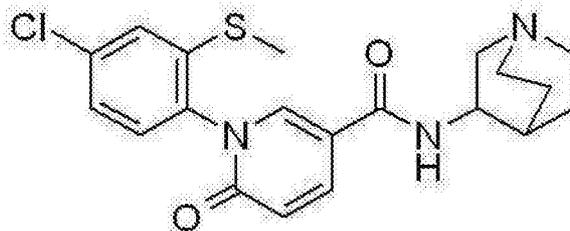


[0400] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(乙硫基)-4-甲氧基苯胺被用作起始原料。

[0401] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.01(s, 1H), 6.87(d, 1H), 6.69(d, 1H), 6.03(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.49(m, 1H), 2.92(m, 4H), 2.83(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.73(m, 3H), 1.56(m, 1H), 1.33(t, 3H)。

[0402] 实施例 86:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0403]

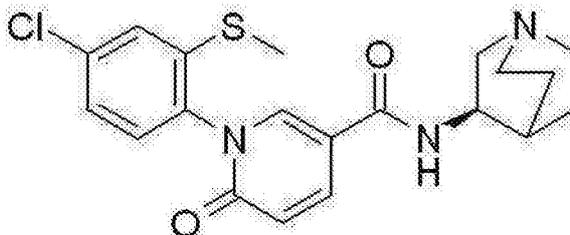


[0404] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0405] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.94(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.88(br, d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.05(m, 1H), 3.28(m, 1H), 2.79(m, 4H), 2.62(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.68(m, 3H), 1.42(m, 1H)。

[0406] 实施例 87:合成 N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0407]



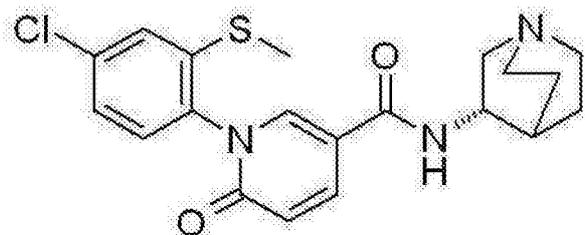
[0408] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(4-氯-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸,不同之处在于:4-氯-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。以

与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(4-氯-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3R-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

[0409] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.88 (br, d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.42 (m, 1H)。

[0410] 实施例 88 : 合成 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-氯-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0411]

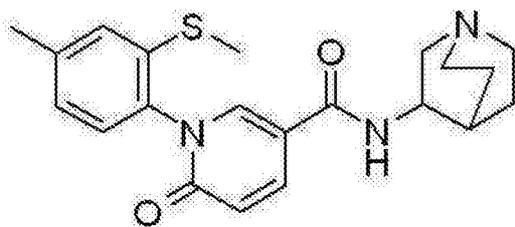


[0412] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(4-氯-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸, 不同之处在于: 4-氯-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(4-氯-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3S-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.88 (br, d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.42 (m, 1H)。

[0414] 实施例 89 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0415]

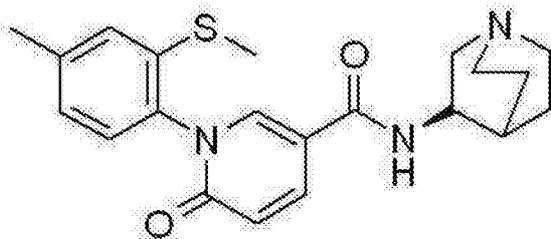


[0416] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-甲基-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0417] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.58 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.53 (m, 1H)

[0418] 实施例 90 : 合成 N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0419]

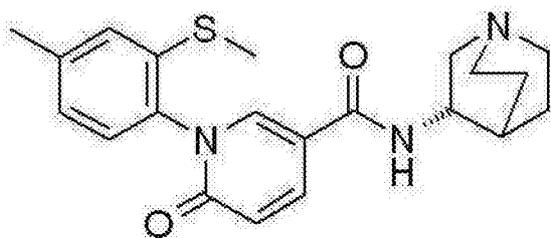


[0420] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(4-甲基-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸,不同之处在于:4-甲基-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(4-甲基-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3R-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.58 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.53 (m, 1H)。

[0422] 实施例 91:合成 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-[4-甲基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0423]

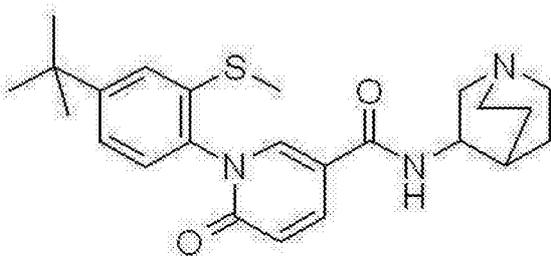


[0424] 以与实施例 1-2 和实施例 1-3 相同的方式合成 6-氧代-1-(4-甲基-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸,不同之处在于:4-氯-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。以与实施例 1-4 和方法 1 相同的方式由合成的 6-氧代-1-(4-甲基-2-(甲硫基)苯基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸和 3S-氨基奎宁环二盐酸盐获得目标化合物。

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.58 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.53 (m, 1H)。

[0426] 实施例 92:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-叔丁基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0427]

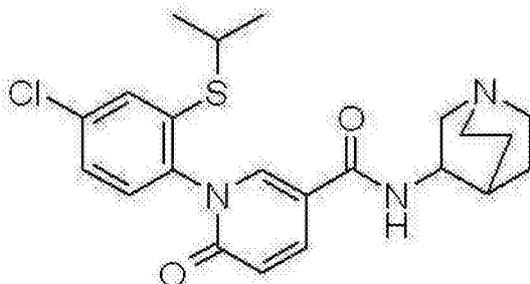


[0428] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-叔丁基-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0429] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.90 (br, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。

[0430] 实施例 93 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(丙-2-基硫代)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0431]

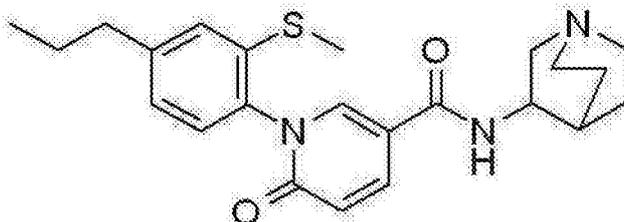


[0432] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-氯-2-(丙-2-基硫代)苯胺被用作起始原料。

[0433] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (br, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.28 (m, 6H)。

[0434] 实施例 94 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-4-丙基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0435]

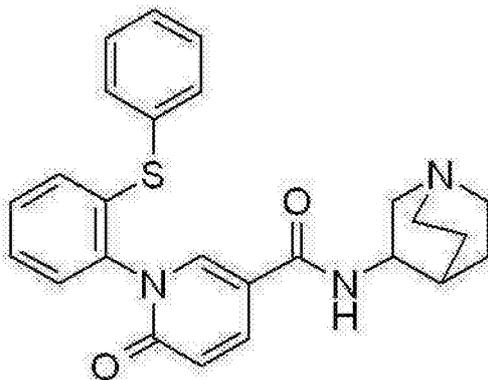


[0436] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 2-(甲硫基)-4-丙基苯胺被用作起始原料。

[0437] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.57 (br, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 0.99 (t, 3H)。

[0438] 实施例 95 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(苯硫基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0439]

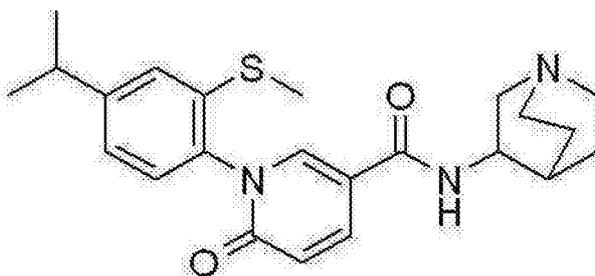


[0440] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(苯硫基)苯胺被用作起始原料。

[0441] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.92 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.30 (m, 9H), 6.75 (br, s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.44 (m, 1H)。

[0442] 实施例 96:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(甲硫基)-4-丙-2-基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0443]

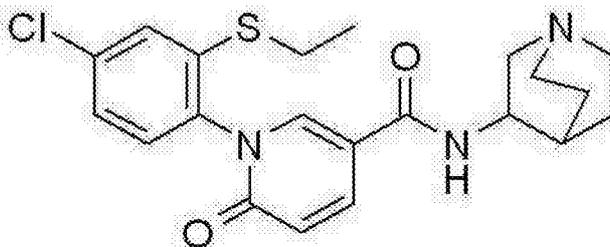


[0444] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(甲硫基)-4-丙-2-基苯胺被用作起始原料。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (m, 2H), 7.32 (br, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.29 (m, 6H)。

[0446] 实施例 97:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(乙硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0447]



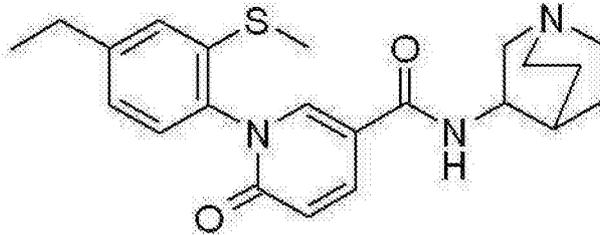
[0448] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-2-(乙硫基)苯胺被用作起始原料。

[0449] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.20

(br, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.98 (m, 5H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.29 (t, 3H)。

[0450] 实施例 98 :合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-乙基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0451]

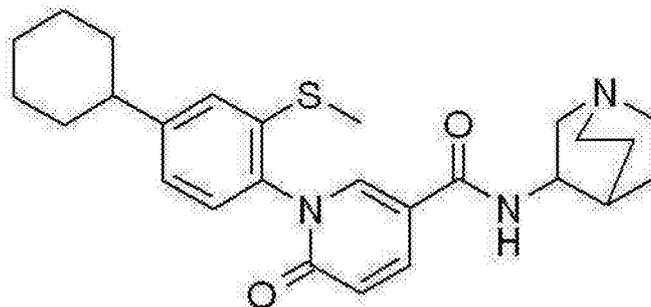


[0452] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-乙基-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0453] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.10 (br, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.73 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.23 (t, 3H)。

[0454] 实施例 99 :合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-环己基-2-(甲硫基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0455]

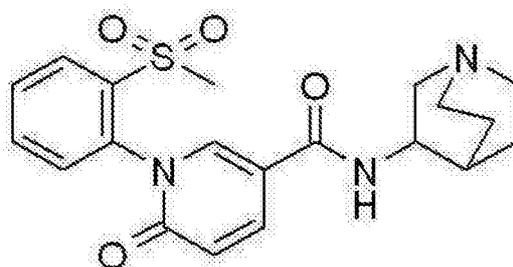


[0456] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-环己基-2-(甲硫基)苯胺被用作起始原料。

[0457] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.18 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.52 (m, 5H), 1.28 (m, 1H)。

[0458] 实施例 100 :合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-甲磺酰基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0459]

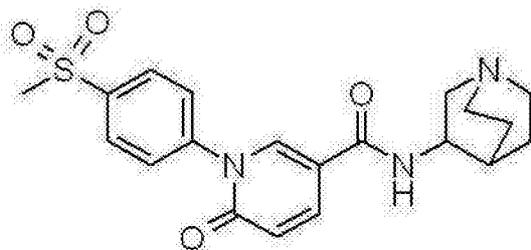


[0460] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-甲磺酰基苯胺被用作起始原料。

[0461] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.10 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.67 (br, d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 1.36 (m, 1H)。

[0462] 实施例 101:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-甲磺酰基苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0463]

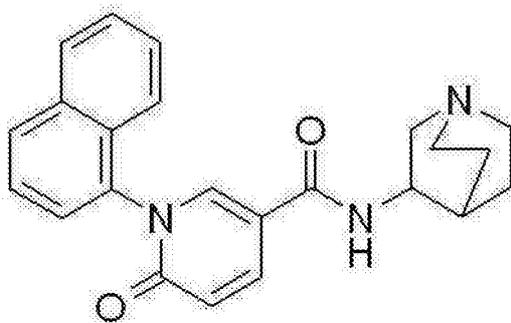


[0464] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-甲磺酰基苯胺被用作起始原料。

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.35 (br, d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.34 (m, 1H)。

[0466] 实施例 102:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(1-萘基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0467]

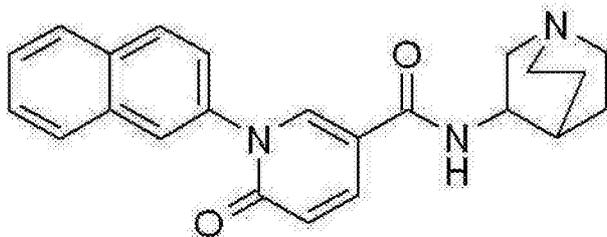


[0468] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:1-氨基萘被用作起始原料。

[0469] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.01 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.28 (br, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.46 (m, 1H)。

[0470] 实施例 103:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2-萘基)-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0471]

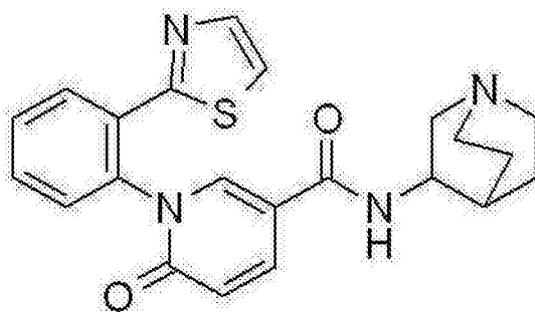


[0472] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-氨基萘被用作起始原料。

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.87 (m, 5H), 7.56 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.69 (m, 1H) 2.02 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.47 (m, 1H)。

[0474] 实施例 104:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-[2-(2-噻唑基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0475]

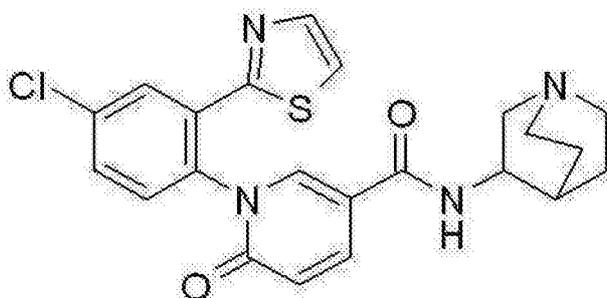


[0476] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2-(2-噻唑基)苯胺被用作起始原料。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.03 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (br, d, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.25 (m, 1H)。

[0478] 实施例 105:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-氯-2-(2-噻唑基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0479]



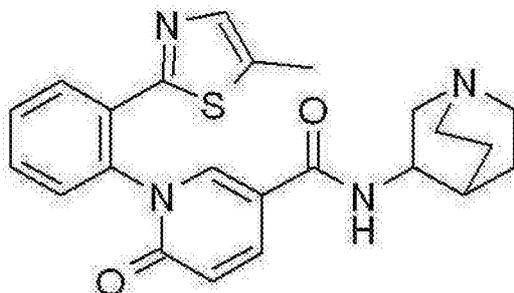
[0480] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-氯-2-(2-噻唑基)苯胺被用作起始原料。

[0481] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.56 (br, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.5

7 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.47 (m, 1H)。

[0482] 实施例 106 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(5-甲基-2-噻唑基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0483]

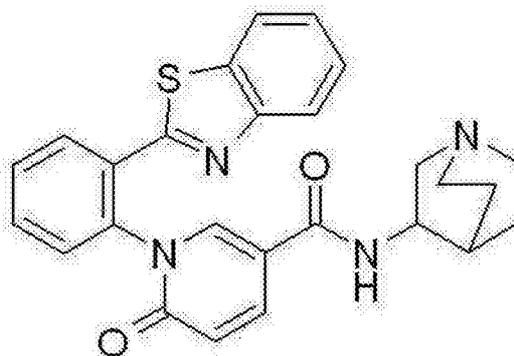


[0484] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2-(5-甲基-2-噻唑基)苯胺被用作起始原料。

[0485] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.02 (s, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.61 (br, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.45 (m, 1H)。

[0486] 实施例 107 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0487]

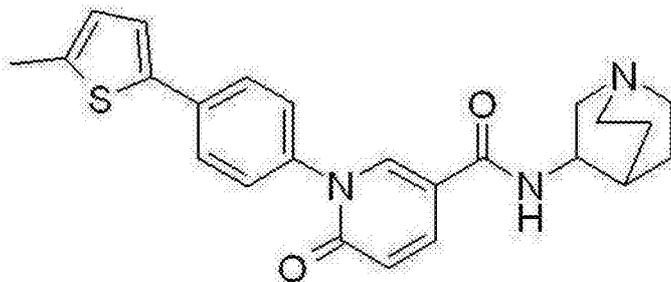


[0488] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于 :2-(1,3-苯并噻唑-2-基)苯胺被用作起始原料。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.14 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.55 (m, 1H)。

[0490] 实施例 108 : 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-(5-甲基-2-硫代苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0491]

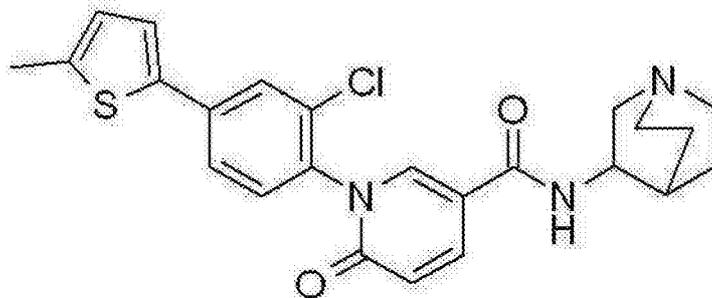


[0492] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-(5-甲基-2-硫代苯基)苯胺被用作起始原料。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.17 (br, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.58 (m, 1H)。

[0494] 实施例 109: 合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-[2-氯-4-(5-甲基-2-硫代苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0495]

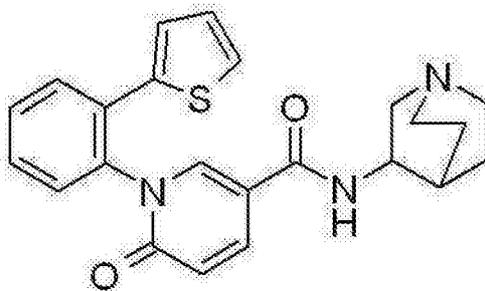


[0496] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 2-氯-4-(5-甲基-2-硫代苯基)苯胺被用作起始原料。

[0497] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.58 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.58 (m, 1H)。

[0498] 实施例 110: 合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-6-氧代-1-(2-硫代苯-2-基苯基)-3-吡啶甲酰胺

[0499]



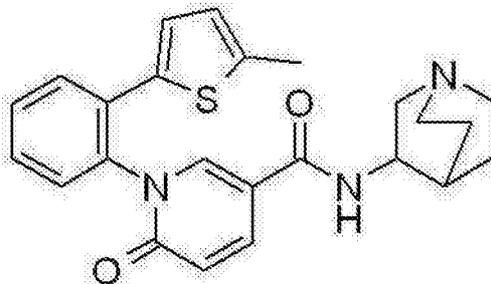
[0500] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 2-(硫代苯-2-基)苯胺被用作起始原料。

[0501] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.46

(m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.52 (br, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.62 (m, 1H)。

[0502] 实施例 111 :合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[2-(5-甲基-2-硫代苯基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0503]

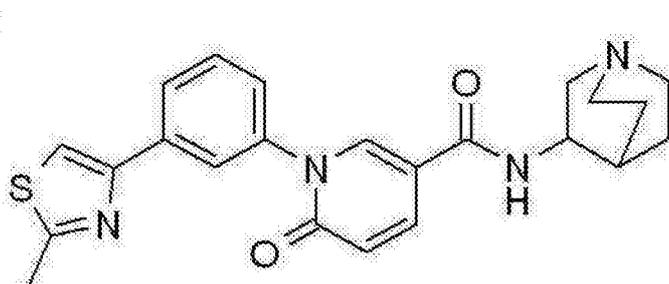


[0504] 按照与实施例 1 和方法 1 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于 :2-(5-甲基-2-硫代苯基)苯胺被用作起始原料。

[0505] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.54 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.76 (m, 1H)。

[0506] 实施例 112 :合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[3-(2-甲基-4-噻唑基)苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0507]

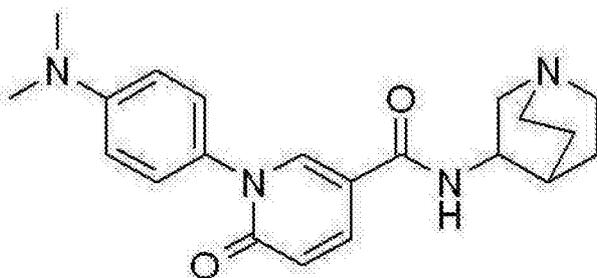


[0508] 按照与实施例 1 和方法 2 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于 :3-(2-甲基-4-噻唑基)苯胺被用作起始原料。

[0509] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.15 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.54 (m, 1H)。

[0510] 实施例 113 :合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-[4-二甲基氨基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0511]



[0512] 实施例 113-1 :合成 1-(4-二甲基氨基苯基)-1,6-二氢-6-氧代-3-吡啶甲酸甲酯

[0513] 将 1.24g (6.1mmol) 实施例 1-1 中获得的 4-(甲氧基亚甲基)-2-戊二酸二甲酯溶解于 10mL DMF 以后,再将 830g (6.1mmol) 4-二甲基氨基苯胺加入至所述溶液。然后,将所得反应溶液于约 50°C 在回流下搅拌约 3h。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除所述溶剂,然后用盐水洗涤,再用硫酸镁干燥,过滤。在减压下蒸馏后,所得产物用柱层析(己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,从而获得目标化合物(实际产量:357mg,产率:21%)。

[0514] 实施例 113-2 :合成 1-(4-二甲基氨基苯基)-1,6-二氢-6-氧代-3-吡啶甲酸

[0515] 将 357mg (1.31mmol) 1-(4-二甲基氨基苯基)-1,6-二氢-6-氧代-3-吡啶甲酸甲酯溶解于 12mL 甲醇和 4mL 水以后,将 94mg (3.93mmol) 氢氧化锂加入至所述溶液。然后,所得反应溶液于约 50°C 搅拌约 5h。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除所述溶剂,并将 HCl 水溶液加入至该反应溶液中以滴定,直至获得中性溶液。将所得固体化合物过滤,并不经另外的纯化工序而用于实施例 113-3。

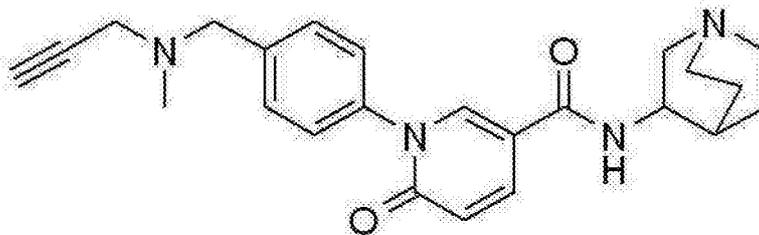
[0516] 实施例 113-3 :合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-[4-二甲基氨基苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0517] 将 300mg (1.18mmol) 1-(4-二甲基氨基苯基)-1,6-二氢-6-氧代-3-吡啶甲酸溶解于 20mL 四氢呋喃和 2mL DMF 以后,再将 391mg (1.96mmol) 3-氨基奎宁环二盐酸盐和 460mg (3.54mmol) 二乙基异丙基酰胺加入至所述溶液。将该反应溶液在室温下搅拌约 30min 以后,将 600g (1.57mmol) 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)加入至该反应溶液。将该反应溶液在室温下搅拌约 20h。通过液相层析来确定所述反应结束后,在真空下去除所述溶剂,然后用氯仿和 NaOH 水溶液 (pH12) 提取 3 次,并用液相层析(氯仿:甲醇:氨水=10:1:0.1)纯化,从而获得目标化合物(实际产量:158mg,百分产率:31%)。

[0518] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.84 (br, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 3.16 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.46 (m, 1H)。

[0519] 实施例 114 :合成 N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)-1-[4-[(甲基-丙-2-炔基-氨基)-甲基]-苯基]-6-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0520]

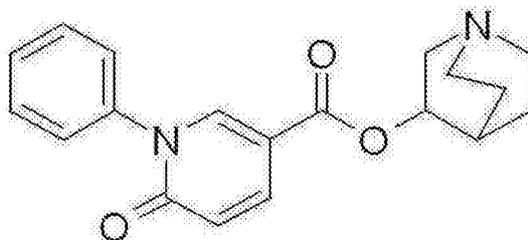


[0521] 按照与实施例 1 和方法 113 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 1-{4-[(甲基-丙-2-炔基-氨基)-甲基]-苯基}苯胺被用作起始原料。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 6.75 (br, d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.84 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.45 (m, 1H)。

[0523] 实施例 115: 合成 (1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酸酯

[0524]



[0525] 实施例 115-1: 合成 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-吡啶-3-甲酰氯

[0526] 将 197mg (0.91mmol) 由实施例 1-3 中获得的 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-吡啶-3-甲酸溶解于 10mL 甲苯以后, 再将 217mg (1.82mmol) 亚硫酸氯加入至所述溶液。然后, 所得反应溶液于约 100°C 在回流下搅拌 2h。通过液相层析来确定所述反应结束后, 在真空下去除所述溶剂, 然后不经另外的纯化工序而用于实施例 115-2 中。

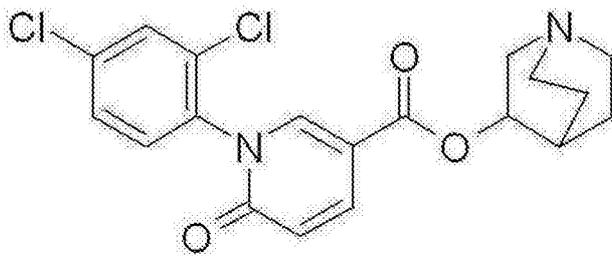
[0527] 实施例 115-2: 合成 (1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-6-氧代-1-苯基-3-吡啶甲酸酯

[0528] 将实施例 115-1 中获得的 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢-吡啶-3-甲酰氯溶解于 5mL 吡啶为混合溶液以后, 向其中加入 231mg (1.82mmol) 3-羟基奎宁环。然后, 所得反应溶液在室温下搅拌约 3d (天)。通过液相层析来确定所述反应结束后, 在真空下去除所述溶剂。不经另外的纯化工序, 所得化合物用水和氯仿提取 3 次, 该有机相用液相层析 (氯仿: 甲醇: 氨水 = 10: 1: 0.1) 进行纯化, 从而获得目标化合物 (实际产量: 65mg, 百分产率: 20%)。

[0529] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.83 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.48 (m, 1H)。

[0530] 实施例 116: 合成 (1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(2,4-二氯苯基)-6-氧代-3-吡啶甲酸酯

[0531]

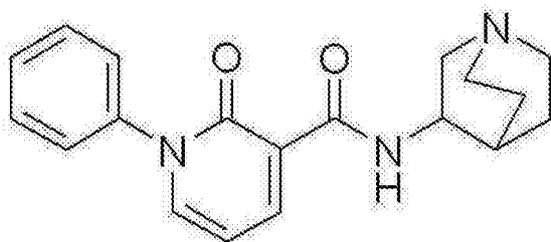


[0532] 按照与实施例 115 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:2,4-二氯苯胺被用作起始原料。

[0533] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.78 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。

[0534] 实施例 117:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-2-氧代 -1-苯基 -3-吡啶甲酰胺

[0535]



[0536] 实施例 117:合成 2-羟基烟酸

[0537] 将 1.5g (10.6mmol) 2-氟烟酸溶解于 42mL 6N HCl, 然后于回流下搅拌约 1h。然后, 所得反应产物冷却至室温, 过滤, 从而获得固体化合物。所得固体化合物不经另外的纯化工序而用于实施例 117-2 中。

[0538] 实施例 117-2:合成 2-羟基烟酸甲酯

[0539] 将 1g (7.19mmol) 2-羟基烟酸溶解于 20mL 二氯甲烷中以后, 向其中加入 3.4g (28.8mmol) 亚硫酸氯。然后, 于约 75°C 搅拌所得反应溶液 3h。通过液相层析来确定所述反应结束后, 在真空下去除所述溶剂。将该化合物溶解于甲醇中, 然后在室温下搅拌约 2h。所得化合物用水和二氯甲烷提取 3 次, 用柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 =1:1) 纯化有机溶剂相, 从而获得目标化合物 (实际产量: 480mg, 百分产率: 53%)。

[0540] 实施例 117-3:合成 2-氧代 -1-苯基 -1,2-二氢吡啶 -3-甲酸甲酯

[0541] 将 480mg (3.8mmol) 2-羟基烟酸甲酯、0.56mL (7.6mmol) 吡啶和 634mg (4.1mmol) 醋酸盐混合在一起以后, 向其中加入 10mL 二氯甲烷。将 775mg (7.6mmol) 苯基硼酸加入至所述混合溶液中, 然后在室温下搅拌约 12h。通过液相层析来确定所述反应结束后, 在真空下去除所述溶剂。所得混合溶液用氯化铵水溶液和二氯甲烷提取 3 次, 用柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 =1:2) 纯化有机溶剂相, 从而获得目标化合物 (实际产量: 430mg, 百分产率: 49%)。

[0542] 实施例 117-4:合成 2-氧代 -1-苯基 -1,2-二氢吡啶 -3-甲酸

[0543] 以与实施例 1-3 相同的方式、使用 2-氧代 -1-苯基 -1,2-二氢吡啶 -3-甲酸甲酯来获得目标化合物。

[0544] 实施例 117-5:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基)-2-氧代 -1-苯基 -3-吡

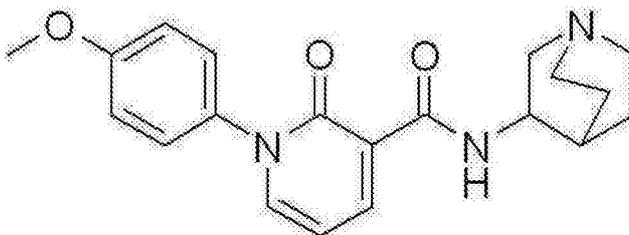
啶甲酰胺

[0545] 以与实施例 1-4 和方法 2 相同的方式、使用 2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酸来获得目标化合物。

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 10.01 (br, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.47 (m, 6H), 6.50 (t, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.41 (m, 1H)。

[0547] 实施例 118: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0548]

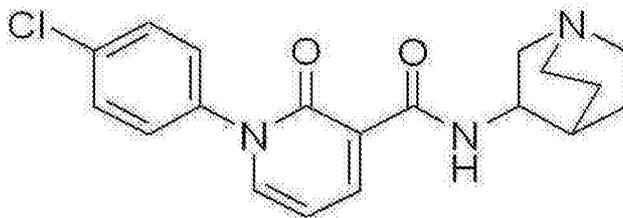


[0549] 按照与实施例 117 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-甲氧基苯基硼酸被用作起始原料。

[0550] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 10.00 (br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.47 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.40 (m, 1H)。

[0551] 实施例 119: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0552]

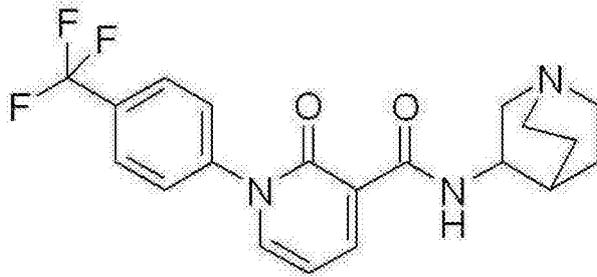


[0553] 按照与实施例 117 相同的方式获得目标化合物, 不同之处在于: 4-氯苯基硼酸被用作起始原料。

[0554] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 9.80 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 6.41 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.27 (m, 1H)。

[0555] 实施例 120: 合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-2-氧代-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶甲酰胺

[0556]

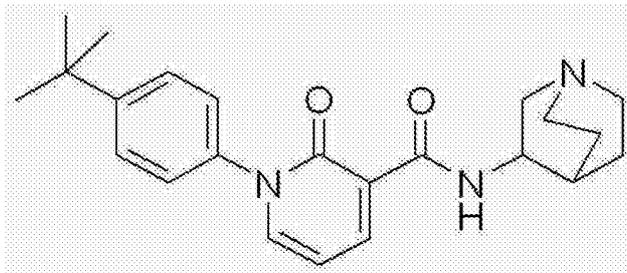


[0557] 按照与实施例 117 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-三氟甲基苯基硼酸被用作起始原料。

[0558] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 9.90 (br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.56 (t, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.42 (m, 1H)。

[0559] 实施例 121:合成 N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基)-1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代-3-吡啶甲酰胺

[0560]



[0561] 按照与实施例 117 相同的方式获得目标化合物,不同之处在于:4-叔丁基苯基硼酸被用作起始原料。

[0562] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 10.01 (br, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.43 (m, 1H)。

[0563] 实施例 122:测量人的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 的活性

[0564] 通过 FlexStation- Ca^{2+} 流入检测来测量异聚体 $\alpha 7$ nAChR 的活性。在本实施例中,考虑到 $\alpha 7$ nAChR 为 Ca^{2+} -可透过的非选择性阳离子通道,用荧光染料钙-3 (Molecular Devices 公司提供) 和 FlexStation II 检测仪 (Molecular Devices 公司提供) 来测量细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化。

[0565] 将人 CHRNA7 (NM_000746) cDNA ORF 克隆 (C/N RC221382; Origene) 和人的 RIC (NM_024557) cDNA ORF 克隆 (C/N RC205179; Origene) 亚克隆到 pcDNA2.1/Zeo(+) 载体 (可从 Invitrogen 公司获得), 以构建用人 $\alpha 7$ nAChR 转染的 HEK293T/17 细胞 (ATCC, CRL-11268)。然后,将这些细胞悬浮于生长培养基 (其组成如下:杜尔伯克氏改良伊格尔培养基 (DMEM, 可从 Invitrogen 获得), 10% 热灭活胎牛血清 (FBS, 可从 Invitrogen 公司获得), 300 $\mu\text{g/ml}$ 遗传霉素 (Geneticin) (可从 Invitrogen 获得), 250 $\mu\text{g/ml}$ 博莱霉素 (Zeocin) (可从 Invitrogen 获得), 以及 1x 青霉素/链霉素 (可从 Invitrogen 获得)), 然后接种到 $\Phi 150\text{mm}$ 的平板。开始该检测 24h 以前,收集生长于所述悬浮液中的细胞,进行离

心,然后再次以 5×10^5 个细胞 /mL 的浓度悬浮于生长培养基中。将该细胞悬浮液分配至具有由聚-D-赖氨酸包被的透明底(可从 Biocoat, BD 获得)的 96-孔黑色平板(5×10^4 个细胞 /孔)的每个孔内。将具有所述细胞的平板于约 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 下孵育约 24h。

[0566] 在进行检测的当天,将生长培养基去除后,用检测缓冲液(7mM Tris-Cl, 20mM HEPES, 20mM NaCl, 5mM KCl, 0.8mM MgSO_4 , 4mM CaCl_2 , 120mM NMDG, 5mM D-葡萄糖, pH7.4)将洗涤所述细胞一次,再向每个孔内加入约 100 μl 用检测缓冲液稀释的钙-3 染料,并在室温下贮存约 1h。将测试化合物(100% 二甲基亚砜(DMSO)中的 10mM 储备液)用检测缓冲液稀释为各种浓度,从最高约 $40 \mu\text{M}$ 至低于 $1/3$,并将用于放大 Ca^{2+} 渗透性信号转导的 PNU-120596(可从 Sigma 获得)用检测缓冲液稀释至约 $30 \mu\text{M}$ 。将终浓度为约 $1 \mu\text{M}$ 的地棘蛙素(Epipibatidine)(可从 Sigma 获得)用作阳性对照组。

[0567] 为测量细胞内的 Ca^{2+} 浓度变化,将该平板于室温储存约 1h 后,将测试化合物稀释平板放入 FlexStation II 设备,在加入药物(所述化合物)前,测量细胞的荧光约 30s(秒),然后加入 PNU-120596 并测量荧光变化约 120s。将细胞暴露于测试化合物以后,测量荧光变化约 90s(于 485nm 激发 / 于 525nm 发射)。记录每个浓度的最大荧光值,使用非线性回归分析,以相对于阳性对照组的相对荧光值来确定测试化合物的 EC_{50} 。

[0568] 结果以 EC_{50} 值表示。在测量的化合物中,对于缺少浓度依赖关系的那些化合物,读取在测试的化合物具有最高荧光值的浓度下的相对荧光值。该测试进行一次或多次。用与上述同样的方法测量一些实施例中合成的所述化合物的功效,结果如下述表 1 和表 2 所示。在表 1 中 + 表示 1000nM 以上的 EC_{50} , ++ 表示 500nM 至 1000nM 的 EC_{50} , +++ 表示 100nM 至约 500nM 的 EC_{50} , 以及 ++++ 表示 100nM 以下的 EC_{50} 。

[0569] 【表 1】

[0570]

实施例	人 $\alpha 7\text{nAChR}$ 的 EC_{50} (nM)
1	+
2	++++
4	+
5	+
6	+
7	++
11	+
12	++
14	++

15	++
17	++
18	++
20	++
25	++
26	+++

[0571]

27	+
29	+
32	+
33	+++
36	+++
38	+++
46	+++
49	+++
56	++
57	+++
60	++
63	+
65	+++
67	++
69	+++
70	+++
71	+++

72	+++
73	++
74	+++
76	+++
77	++++
78	++++
79	+++
80	++++
81	+++
82	+++

[0572]

83	++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	+++
89	++++
90	++++
91	+++
93	+++
94	++++
95	++++
96	++++

97	++++
98	++++
99	+++
101	+++
102	+++
104	+++
105	++
106	++
107	++++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
113	++

[0573]

115	+
-----	---

[0574] +, 1000nM 以上 ; ++, 500nm 至 1000nm ; +++, 100mM 至 500nm ; +++++, 100nM 以下。

[0575] 实施例 123 : 对施用含有吡啶酮衍生物的组合物的小鼠进行新物体认知测试 (NORT)

[0576] NORT 是首先由 Ennaceu 和 Delacour 引入的一种认知记忆测试, 用于基于大鼠的本性测量大鼠是否能够记住之前经历过的物体, 即倾向于探索新物体 [Ennaceur A and Delacour J(1988)A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1; Behavioral data. Behavioral Brain Res. 31; 47-59]。该 NOR 测试是一种通用实验方法, 用于测试施用健忘症诱导药物或其他常规药物的啮齿类动物对物体记忆的变化, 通过该测试, 探查测试药物对于施用健忘症诱导药物的啮齿类动物的记忆恢复功效。在本实施例中, 按照 Bevins 和 Besheer 的描述来进行测试 [Bevins, R. A. & Besheer, J. Object recognition in rats and mice; a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. Nat Protoc. 2006; 1(3); 1306-11. (2006)]。以 0.03 ~ 3mg/kg 和 10ml/kg 体重的剂量, 给重量约 20g 至约 32g 的雄性 ICR 小鼠 (Orient Bio Inc. 公司提供, 韩国) 口服施用溶解于 30%PEG 中的测试化合物。施用 30min 后, 将溶于生理盐

水的 MK-801 (可从 Sigma 获得) 以 0.1mg/kg 和 10ml/kg 体重的剂量皮下施用以诱导健忘症。施用 MK-801 约 30min 后, 让小鼠探索之前放置于盒子中约 5min 的方形不锈钢柱或圆形塑料柱。探索后约 24h, 将之前出现过的两个物体之一替换为新物体 (即, 包括一个方形不锈钢柱和一个圆形塑料柱), 测量其试图探索的次数约 5min。认知指数 (RI) 定义为:

[0577]
$$\left[\frac{(\text{测试化合物组中对新物体的探索时间} / \text{测试化合物组中对所有物体的探索时间})}{(\text{MK801 组中对新物体的探索时间} / \text{MK801 组中对所有物体的探索时间})} \times 100 \right]$$

[0578] 下述表 2 所示为所述化合物在产生半数最大激活 (EC_{50}) 的最小剂量时的相对 RI 值。

[0579] 【表 2】

[0580]

实施例	NORT 相对 RI (%)@MED
4	116.2% \pm 3po
5	115.8% \pm 0.1ip
25	115.6% \pm 3po
26	116.4% \pm 1po
27	114.1% \pm 1po
33	112.1% \pm 1po
65	110.7% \pm 1ip
77	122.1% \pm 0.1ip
84	119.7% \pm 0.3po
86	115.2% \pm 0.3po
89	113.8% \pm 0.03po
91	118.2% \pm 3po
104	114.8% \pm 3po
105	116.2% \pm 0.3po
109	112.6% \pm 3po