(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119112895 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202411263115.X
(22)申请日 2019.09.03
(30)优先权数据
62/726,915 2018.09.04 US
(62)分案原申请数据
201980057628.6 2019.09.03
(71)申请人 康蒂内乌姆医疗公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 T·施拉德尔 Y·熊 J·巴切伊 J·罗坡 A·陈
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 林晓红
(51)Int.Cl.
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/5383(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)

权利要求书13页 说明书85页

(54)发明名称

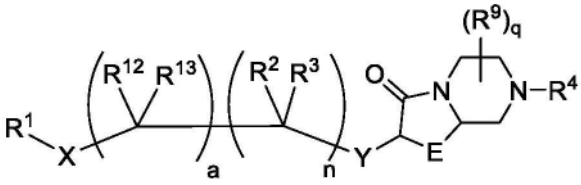
毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体拮抗剂

(57)摘要

本文提供用作毒蕈碱性乙酰胆碱受体M1(mAChR M1)的拮抗剂的化合物;制备所述化合物的合成方法;包含所述化合物的药物组合物;以及使用所述化合物和组合物来治疗与毒蕈碱性乙酰胆碱受体功能障碍相关的神经和精神障碍的方法。

CN 119112895 A

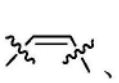
1.如下式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：



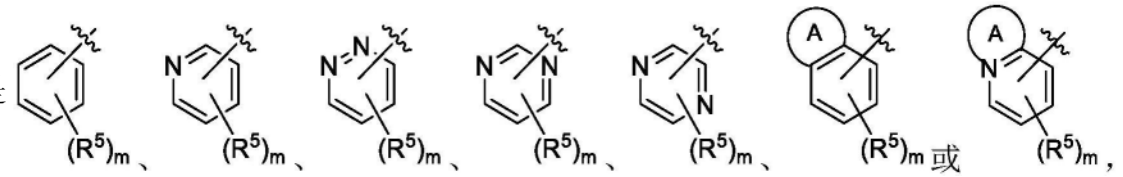
式（IA）；

其中：

E是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-O-CH_2-；

X是键、、或-$CH_2N(R^7)$-；

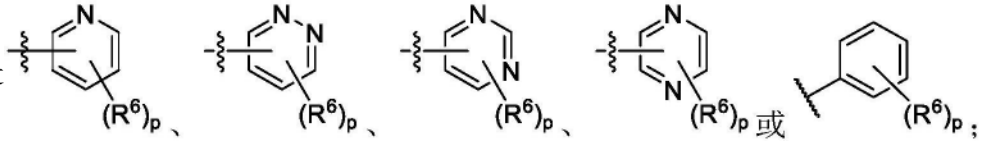
Y是键；

R^1是或，

其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

R^4是；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自氘、卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、-$(C(R^{10})_2)_q$-O-(C_{1-6}烷基)和-$S(O)_2R^{11}$；

R^7是氢或C_{1-6}烷基；

每个R^9独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R^{11}是C_{1-6}烷基；

每个R^{12}独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^{13}独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

a是1或2；

m是0、1、2或3；

n是1或2；

p是0、1、2或3；以及

每个q独立地是0、1、2、3或4；

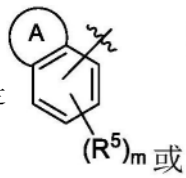
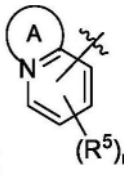
其中每个杂环烷基环和杂芳基环独立地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。

2.根据权利要求1所述的用途，其中：

E是-CH_2-；

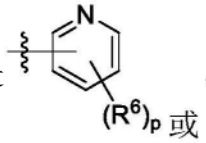
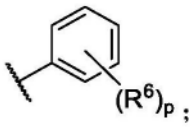
X是键或-$CH_2N(R^7)$-；

Y是键；

R^1是或，其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基；

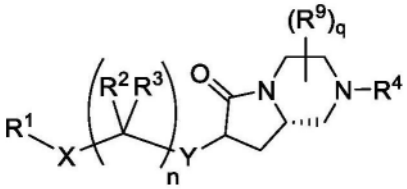
R^4是或；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$；以及

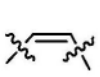
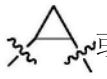
R^9是C_{1-6}烷基。

3.如下式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：

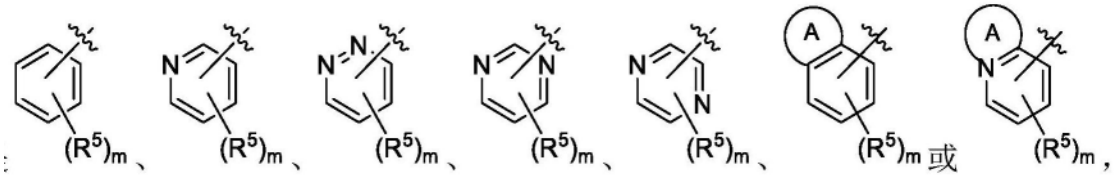


式（Ia）

其中：

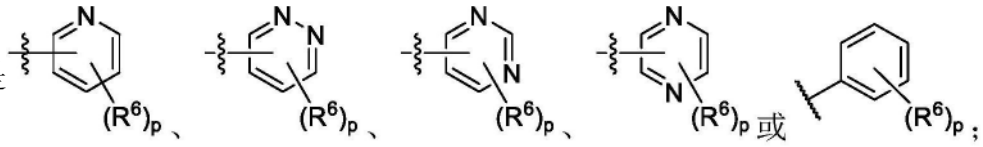
X是键、、或-$CH_2N(R^7)$-；

Y是键；

R^1是，其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

R^4是；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自氘、卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-C(=O)(C_{1-6}$烷基)、$-(C(R^{10})_2)_q-O-(C_{1-6}$烷基)和$-S(O)_2R^{11}$；

R^7是氢或C_{1-6}烷基；

每个R^9独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R^{11}是C_{1-6}烷基；

m是0、1、2或3；

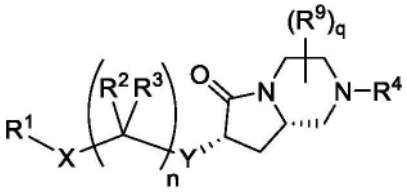
n是1或2；

p是0、1、2或3；以及

每个q独立地是0、1、2、3或4；

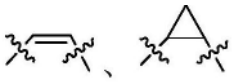
其中每个杂环烷基环和杂芳基环独立地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。

4.如下式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：

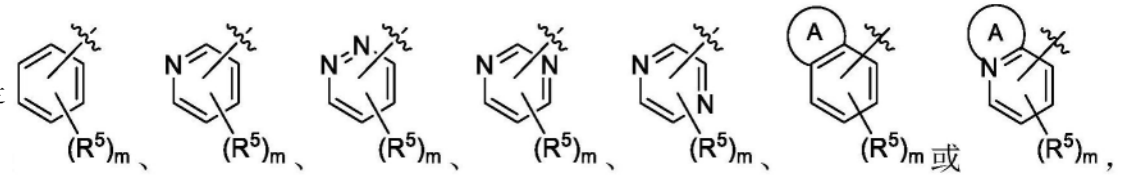


式（Ib）

其中：

X是键、或$-CH_2N(R^7)-$；

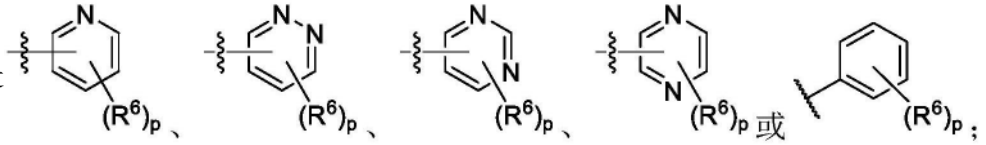
Y是键；

R^1是，

其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

R^4是；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自氘、卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-C(=O)(C_{1-6}烷基)$、$-(C(R^{10})_2)_q-O-(C_{1-6}烷基)$和$-S(O)_2R^{11}$；

R^7是氢或C_{1-6}烷基；

每个R^9独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R^{11}是C_{1-6}烷基；

m是0、1、2或3；

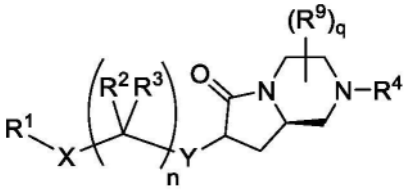
n是1或2；

p是0、1、2或3；以及

每个q独立地是0、1、2、3或4；

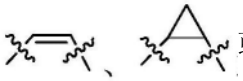
其中每个杂环烷基环和杂芳基环独立地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。

5.如下式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：

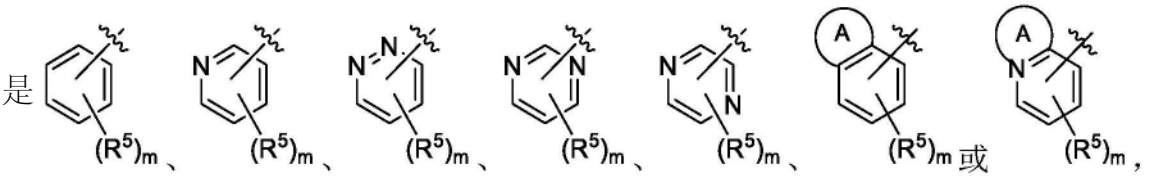


式（Ic）

其中：

X是键、或$-CH_2N(R^7)-$；

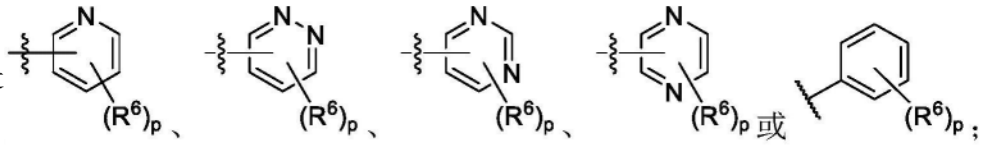
Y是键；

R^1是，

其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

R^4是；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自氘、卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-C(=O)(C_{1-6}烷基)$、$-(C(R^{10})_2)_q-O-(C_{1-6}烷基)$和$-S(O)_2R^{11}$；

R^7是氢或C_{1-6}烷基；

每个R^9独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R^{11}是C_{1-6}烷基；

m是0、1、2或3；

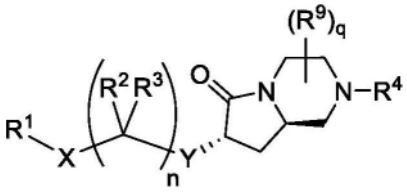
n是1或2；

p是0、1、2或3；以及

每个q独立地是0、1、2、3或4；

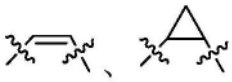
其中每个杂环烷基环和杂芳基环独立地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。

6.如下式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：

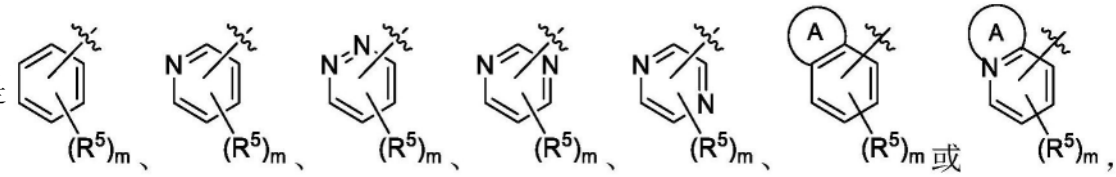


式（Id）

其中：

X是键、或$-CH_2N(R^7)-$；

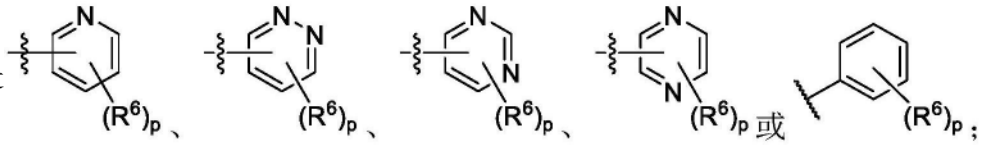
Y是键；

R^1是，

其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

R^4是；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自氘、卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-C(=O)(C_{1-6}烷基)$、$-(C(R^{10})_2)_q-O-(C_{1-6}烷基)$和$-S(O)_2R^{11}$；

R^7是氢或C_{1-6}烷基；

每个R^9独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R^{11}是C_{1-6}烷基；

m是0、1、2或3；

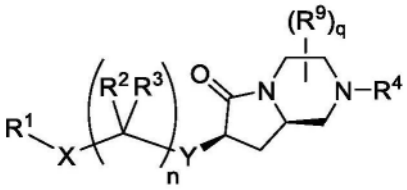
n是1或2；

p是0、1、2或3；以及

每个q独立地是0、1、2、3或4；

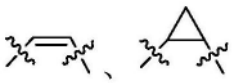
其中每个杂环烷基环和杂芳基环独立地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。

7.如下式(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：

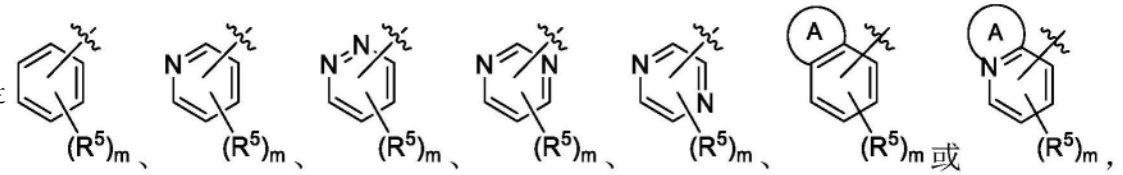


式（Ie）

其中：

X是键、或$-CH_2N(R^7)-$；

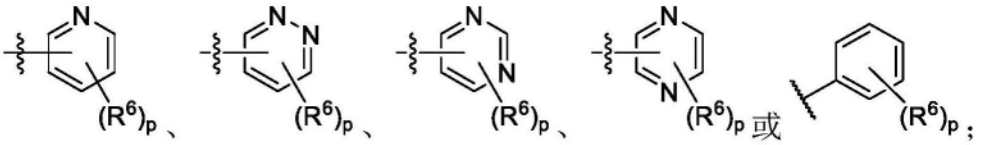
Y是键；

R^1是，

其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基；

R^4是；

每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^6独立地选自氘、卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-C(=O)(C_{1-6}烷基)$、$-(C(R^{10})_2)_q-O-(C_{1-6}烷基)$和$-S(O)_2R^{11}$；

R^7是氢或C_{1-6}烷基；

每个R^9独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R^{11}是C_{1-6}烷基；

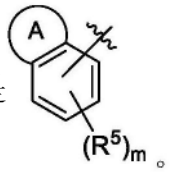
m是0、1、2或3；

n是1或2；

p是0、1、2或3；以及

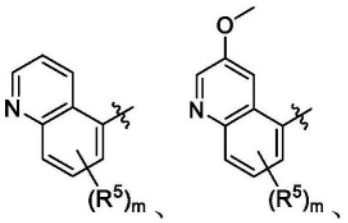
每个q独立地是0、1、2、3或4；

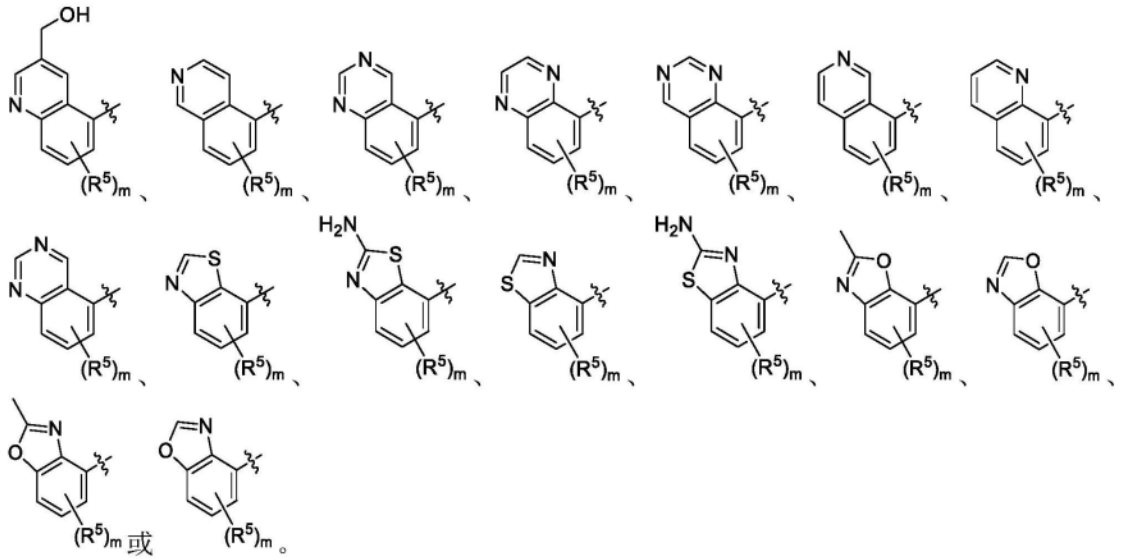
其中每个杂环烷基环和杂芳基环独立地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子。

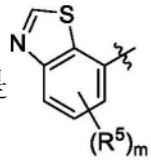
8.根据权利要求1至7中任一项所述的用途，其中R^1是。

9.根据权利要求1至7中任一项所述的用途，其中环A是任选地被卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的4元、5元或6元环烷基环。

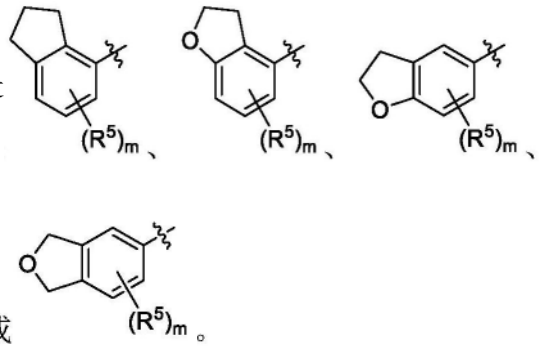
10.根据权利要求1至7中任一项所述的用途，其中环A是任选地被卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元或6元杂芳基环。

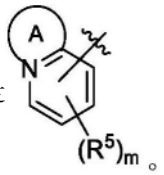
11.根据权利要求1至7中任一项所述的用途，其中R^1是。

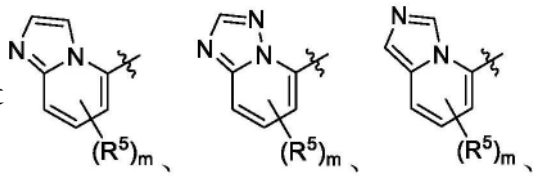


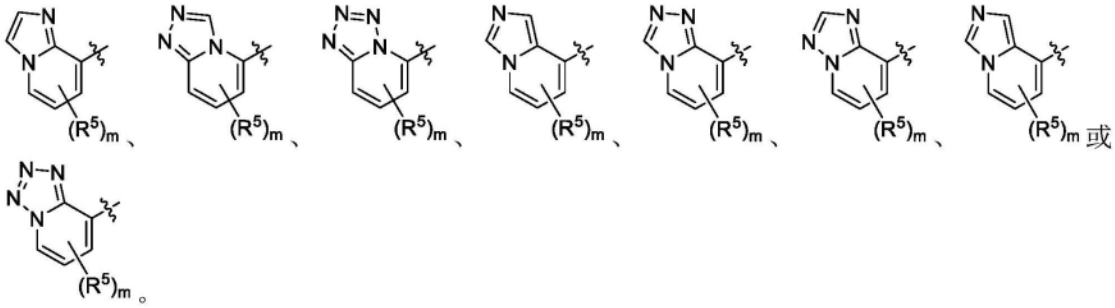
12.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中R^1是。

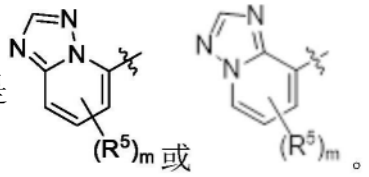
13.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元或6元杂环烷基环或4元、5元或6元环烷基环。

14.根据权利要求13所述的用途,其中R^1是

15.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中R^1是。

16.根据权利要求15所述的用途,其中R^1是



17.根据权利要求15所述的用途,其中R^1是。

18.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中m是0。

19.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中q是0。

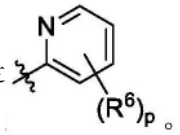
20.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中X是键并且Y是键。

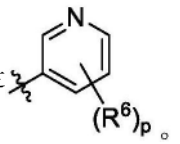
21.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中X是-$CH_2N(H)$-并且Y是键。

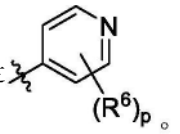
22.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中每个R^2和每个R^3是H。

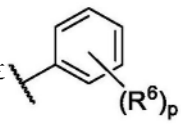
23.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中n是2。

24.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中n是1。

25.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中R^4是。

26.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中R^4是。

27.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中R^4是。

28.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中R^4是。

29.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中每个R^6独立地选自卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$和$-S(O)_2R^{11}$。

30.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中每个R^6独立地选自卤素和-CN。

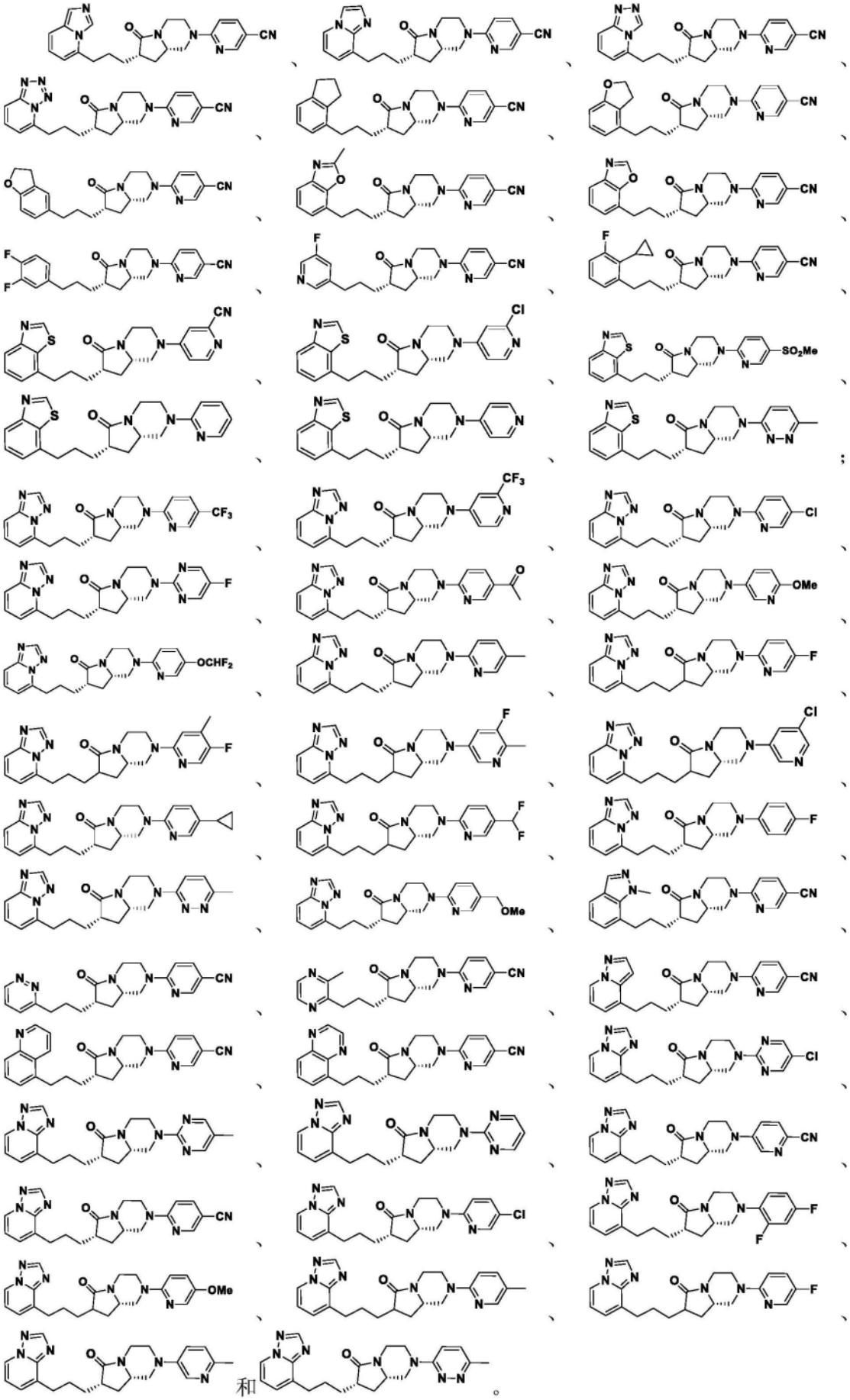
31.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中p是1或2。

32.根据权利要求31所述的用途,其中p是2。

33.根据权利要求31所述的用途,其中p是1。

34.根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中p是0。

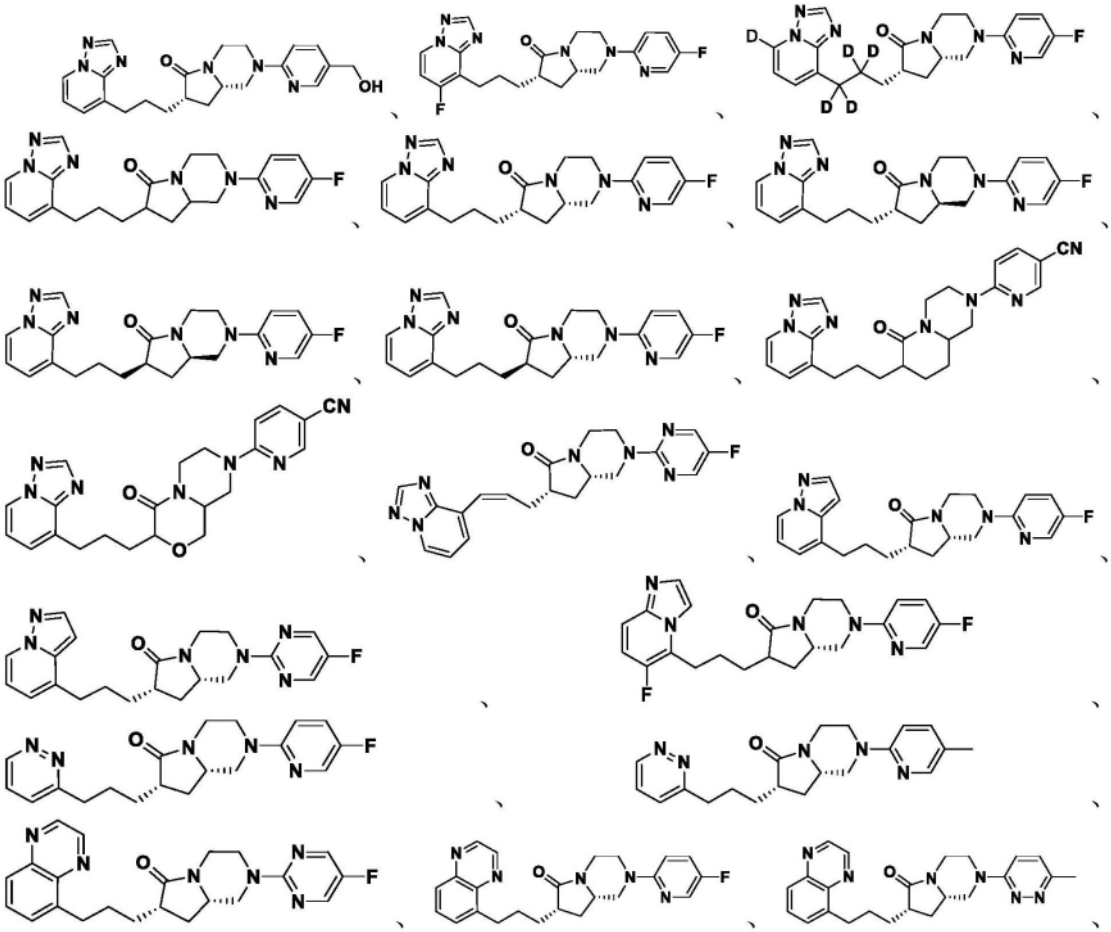
35.根据权利要求1所述的用途,其中所述式(IA)的化合物选自:

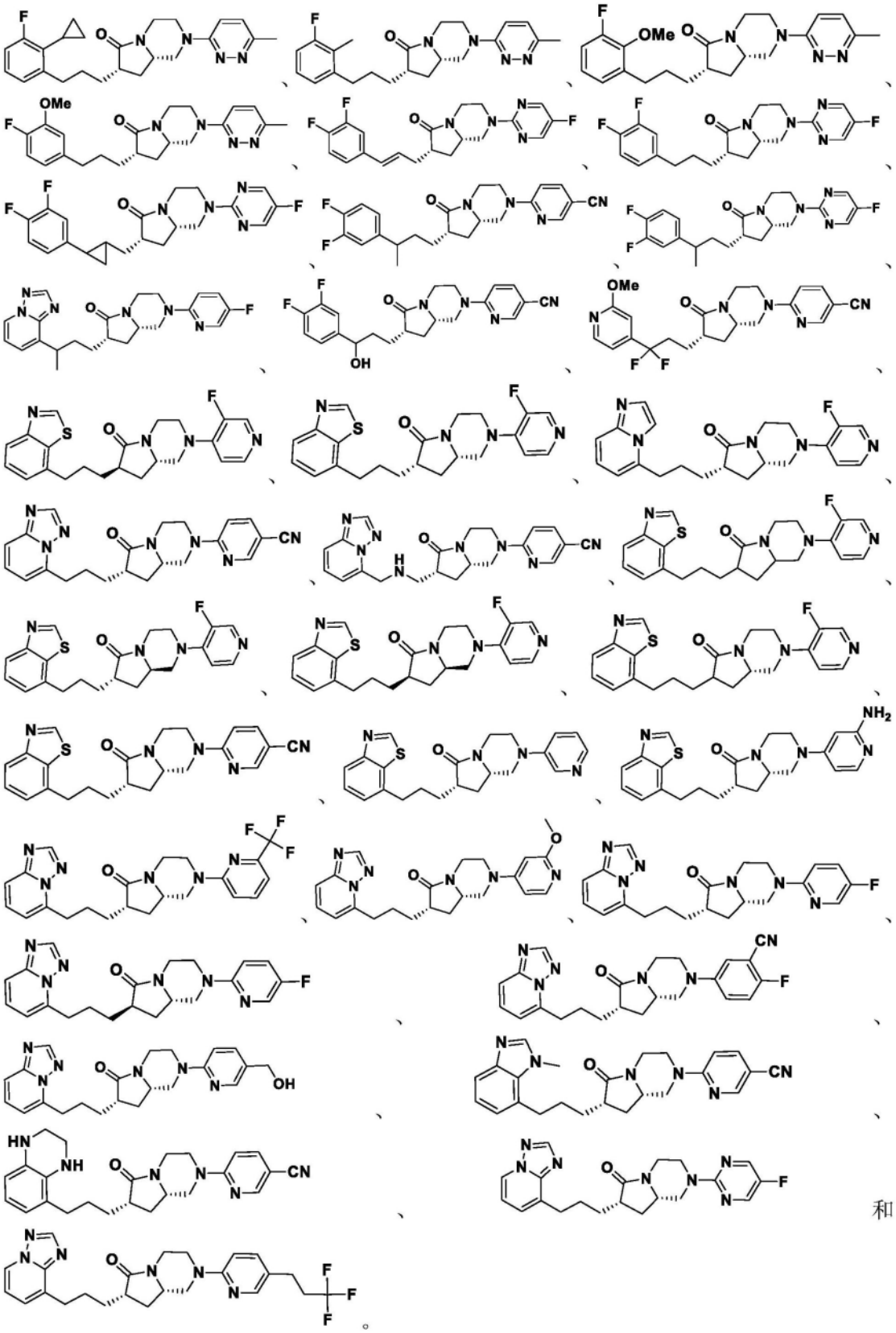


和

。

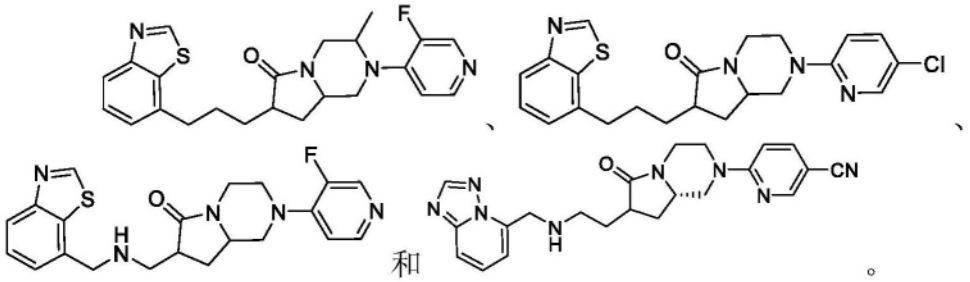
36.选自如下的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：





和

37.选自如下的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的神经退行性疾病、脱髓鞘疾病、或神经病变性疾病的药物中的用途：



和 。

38.根据权利要求1-7、35、36和37中任一项所述的用途,其中所述药物还包含一种或多种免疫调节剂。

39.根据权利要求38所述的用途,其中所述一种或多种免疫调节剂选自:IFN-β1分子;皮质类固醇;谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸和酪氨酸的聚合物或格拉默(glatiramer);针对α-4整联蛋白的抗体或其片段或那他珠单抗(natalizumab);蒽二酮分子或米托蒽醌;芬戈莫德(fingolimod)或FTY720或其它SIP1功能调节剂;富马酸二甲酯;针对T细胞的IL-2受体的α亚基(CD25)的抗体或达克珠单抗(daclizumab);针对CD52的抗体或阿仑单抗(alemtuzumab);针对CD20的抗体;和二氢乳清酸脱氢酶抑制剂或特立氟胺。

40.根据权利要求1-7、35、36和37中任一项所述的用途,其中所述脱髓鞘疾病是中枢神经系统的脱髓鞘疾病。

41.根据权利要求40所述的用途,其中所述疾病是多发性硬化。

42.根据权利要求1-7、35、36和37任一项所述的用途,其中所述脱髓鞘疾病是周围神经系统的脱髓鞘疾病。

43.根据权利要求1-7、35、36和37中任一项所述的用途,其中所述神经病变性疾病为周围神经病变。

44.根据权利要求1-7、35、36和37中任一项所述的用途,其中所述神经病变性疾病是糖尿病性神经病变。

毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体拮抗剂

[0001] 本申请是申请号为201980057628.6,发明名称为“毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体拮抗剂”的中国发明专利申请的分案申请。

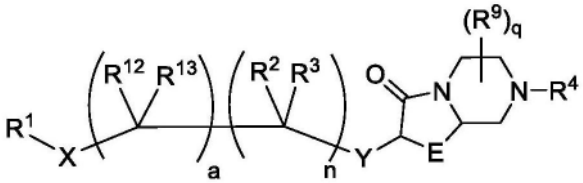
背景技术

[0002] 人类毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_1(mAChR M_1)是由CHRM1基因编码的479个氨基酸的蛋白质。mAChR M_1是毒蕈碱性乙酰胆碱受体家族的五个成员(M_1-M_5)中的一个,其在整个身体中被广泛表达,其中它们在认知、感觉、运动和自主功能中具有不同的作用。M_1 mAChR存在于中枢和周围神经系统中,特别是在大脑皮质和交感神经节中。基于mAChR M_1在癫痫发作活动和运动控制中的潜在作用,高选择性mAChR M_1拮抗剂可在治疗一些癫痫性紊乱以及某些运动障碍(包括帕金森病、张力障碍和脆性X综合征)中具有潜在效用。

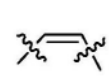
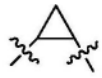
发明内容

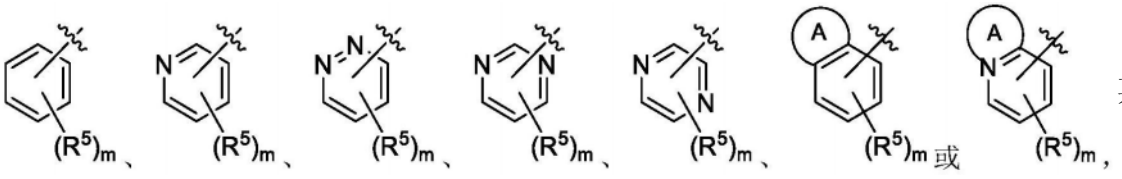
[0003] 本公开提供例如为毒蕈碱性乙酰胆碱M_1受体(mAChR M_1)的拮抗剂的化合物和组合物,以及它们作为药剂的用途,它们的制备方法,以及包括所公开的化合物作为至少一种活性成分的药物组合物。本公开还提供所公开的化合物作为用于在患者中抑制毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体活性的药物和/或在制备用于在患者中抑制毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体活性的药物中的用途。

[0004] 在一个方面,提供了一种式(IA)的化合物:

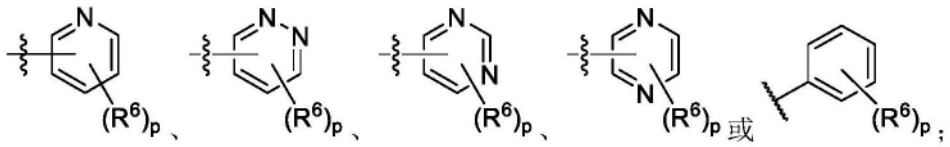
[0005] 

式(IA);

[0006] 其中:E是-CH_2-、-CH_2CH_2-、-O-CH_2-或-CH_2-O-;X是键、、、、-C≡C-、-C(=O)--CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-CH_2N(R^7)-或-CH_2CH_2N(R^7)-;Y是键、-O-或-N(R^8)-;R^1是

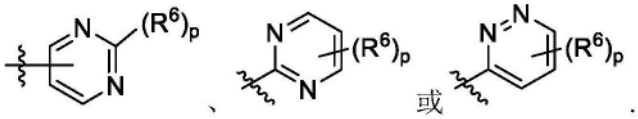


其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基;每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基;R^4是

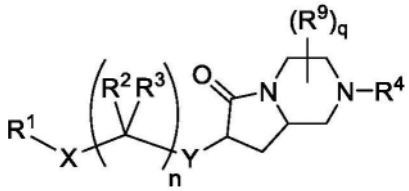


每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;每个R^6独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、-$(C(R^{10})_2)_q$-O-(C_{1-6}烷基)和-$S(O)_2R^{11}$;R^7是氢或C_{1-6}烷基;R^8是氢或C_{1-6}烷基;R^9是氢或C_{1-6}烷基;每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基;R^{11}是C_{1-6}烷基;每个R^{12}独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基;每个R^{13}独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基;a是1、2、3、4或5;m是0、1、2或3;n是1、2、3、4或5;p是0、1、2或3;并且每个q独立地是0、1、2、3或4;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0007] 在一些实施例中是式(IA)的化合物,其中R^4是



[0008] 在一个方面,提供了一种式(I)的化合物:

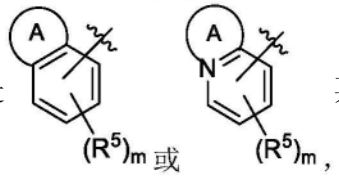
[0009] 

式(I);

[0010] 其中:

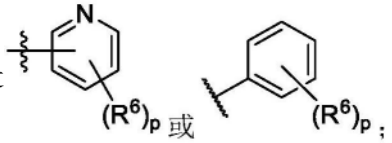
[0011] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-$N(R^7)$-、-$S(O)_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-;

[0012] Y是键、-O-或-$N(R^8)$-;

[0013] R^1是  其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;

[0014] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0015] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0016] R^4是 

[0017] 每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0018] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$;

[0019] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0020] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0021] R^9是C_{1-6}烷基；

[0022] 每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0023] R^{11}是C_{1-6}烷基；

[0024] m是0、1、2或3；

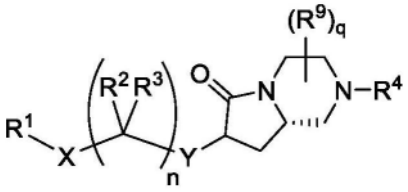
[0025] n是1、2、3、4或5；

[0026] p是0、1、2或3；以及

[0027] q是0、1、2、3或4；

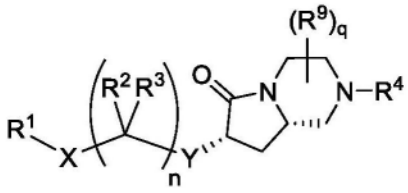
[0028] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0029] 在一些实施例中是式(I)的化合物，其药学上可接受的盐或溶剂化物，具有式(Ia)的结构的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

[0030] 

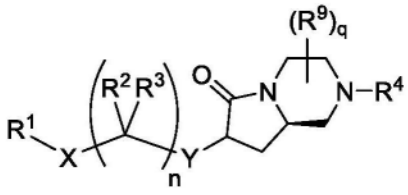
式（Ia）。

[0031] 在一些实施例中是式(I)的化合物，其药学上可接受的盐或溶剂化物，具有式(Ib)的结构的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

[0032] 

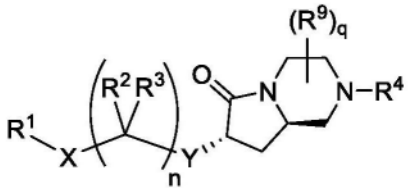
式（Ib）。

[0033] 在一些实施例中是式(I)的化合物，其药学上可接受的盐或溶剂化物，具有式(Ic)的结构的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

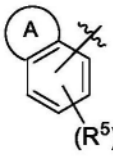
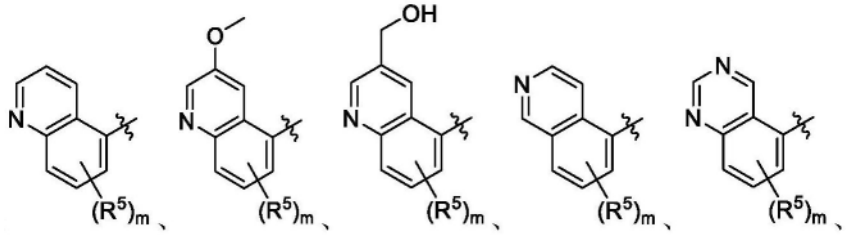
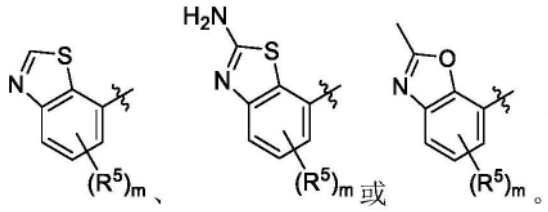
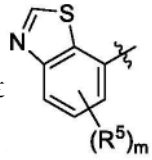
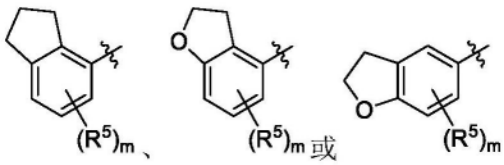
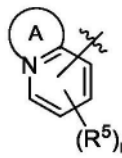
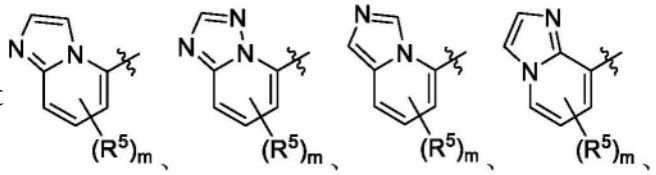
[0034] 

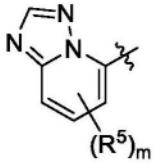
式（Ic）。

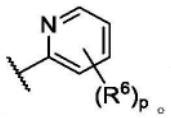
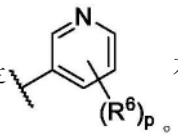
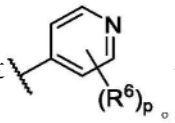
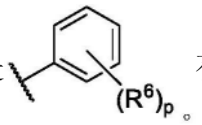
[0035] 在一些实施例中是式(I)的化合物，其药学上可接受的盐或溶剂化物，具有式(Id)的结构的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

[0036] 

式（Id）。

[0037] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A为5或6元杂芳基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的

盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,m是0。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,q是0。

[0038] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键且Y是键。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键且Y是-O-。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键且Y是-N(H)-。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是-CH_2N(H)-且Y是键。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是-S(O)$_2$-且Y是键。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^2和每个R^3都是H。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,n是1、2或3。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,n是3。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,n是2。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,n是1。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$和-S(O)$_2$$R^{11}$。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6独立地选自卤素和-CN。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,p是1或2。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,p是2。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,p是1。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,p是0。

[0039] 本文涵盖上文或下文针对各种变量描述的基团的任何组合。在整个说明书中,本领域技术人员选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0040] 另一方面是包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0041] 另一方面是在有需要的受试者中治疗神经退行性疾病的方法,其包含向受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0042] 另一方面是在有需要的受试者中治疗神经病变的方法,其包含向受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的神经病变的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述神经病变是周围神经病变。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的神经病变的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述神经病变是糖尿病性神经病变。

[0043] 另一方面是治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述脱髓鞘疾病是中枢神经系统的脱髓鞘疾病。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述脱髓鞘疾病是多发性硬化。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述脱髓鞘疾病是周围神经系统的脱髓鞘疾病。

[0044] 在本文所述方法的一些实施例中,所述方法还包含服用一种或多种免疫调节剂。在一些实施例中,一种或多种免疫调节剂选自:IFN-β1分子;皮质类固醇;谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸和酪氨酸的聚合物或格拉默(glatiramer);针对α-4整联蛋白的抗体或其片段或那他珠单抗(natalizumab);蒽二酮分子或米托蒽醌;芬戈莫德(fingolimod)或FTY720或其它SIP1功能调节剂;富马酸二甲酯;针对T细胞的IL-2受体的α亚基(CD25)的抗体或达克珠单抗(daclizumab);针对CD52的抗体或阿仑单抗(alemtuzumab);针对CD20的抗体;和二氢乳清酸脱氢酶抑制剂或特立氟胺。

[0045] 另一方面是调节受试者的毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_1活性的方法,其包含向所述受试者给予式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,充当选择性M1拮抗剂。

具体实施方式

[0046] 本公开至少部分涉及能够抑制毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体的化合物。

[0047] 如本文和所附权利要求书中所用,单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数指示

物,除非上下文另外清楚地指示。因此,例如,提及“药剂”包括多种此类药剂,提及“细胞”包括提及一种或多种细胞(或提及多种细胞)及其等效果表达。当本文针对物理性质(例如分子量)或化学性质(例如化学式)使用范围时,意图包括其中的范围和具体实施例的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时,术语“约”意指所提及的数字或数值范围是在实验可变性内(或在统计实验误差内)的近似值,并且因此数字或数值范围在所述数字或数值范围的1%与15%之间变化。术语“包含”(和相关术语,例如“具有”或“包括”)不意欲排除在其它某些实施例中,例如本文所述的任何物质组合物、组合物、方法或过程等的实施例可“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0048] 定义

[0049] 如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非有相反的说明,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0050] 如本文所用,C_1-C_x包括C_1-C_2`C_1-C_3...C_1-C_x。C_1-C_x是指构成其指定部分(不包括任选的取代基)的碳原子数。

[0051] “氨基”是指-NH_2基团。

[0052] “氰基”是指-CN基团。

[0053] “硝基”是指-NO_2基团。

[0054] “氧杂”是指-O-基团。

[0055] “氧代”是指=O基团。

[0056] “硫代”是指=S基团。

[0057] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0058] “肟代”是指=N-OH基团。

[0059] “烷基”或“亚烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,不包含不饱和度,具有一至十五个碳原子(例如,C_1-C_{15}烷基)。在某些实施例中,烷基包含一至十三个碳原子(例如,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施例中,烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其它实施例中,烷基包含一至六个碳原子(例如,C_1-C_6烷基)。在其它实施例中,烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5烷基)。在其它实施例中,烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4烷基)。在其它实施例中,烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3烷基)。在其它实施例中,烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2烷基)。在其它实施例中,烷基包含一个碳原子(例如,C_1烷基)。在其它实施例中,烷基包含五至十五个碳原子(例如,C_5-C_{15}烷基)。在其它实施例中,烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8烷基)。在其它实施例中,烷基包含两至五个碳原子(例如,C_2-C_5烷基)。在其它实施例中,烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5烷基)。在其它实施例中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和1-戊基(正戊基)。烷基通过单键与分子的其余部分连接。除非在说明书中另有具体说明,否则烷基任选地被以下取代基中的一种或多种取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-N(R^a)$_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)$_2$、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)$_t$$R^f$(其中t是1或2),-S(O)$_tOR^a$(其中t是1或2),S(O)$_t$$R^f$(其中t是1或2)和-S(O)$_t$N($R^a$)$_2$(其中t是1或2),其中每个$R^a$独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个R^f独立地是烷基、氟烷基、环烷基、芳

基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0060] “烷氧基”是指式-O-烷基的通过氧原子键合的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0061] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成,含有至少一个碳-碳双键且具有两至十二个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施例中,烯基包含两至八个碳原子。在其它实施例中,烯基包含两至四个碳原子。烯基通过单键与分子的其余部分连接,例如乙烯基(即,ethenyl或vinyl),丙-1-烯基(即烯丙基),丁-1-烯基,戊-1-烯基,戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有具体说明,否则烯基任选地被以下取代基中的一种或多种取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^f$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$(其中t是1或2),$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2),$-S(O)_tR^f$(其中t是1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个R^f独立地是烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0062] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成,含有至少一个碳-碳三键,具有两至十二个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施例中,炔基包含两至八个碳原子。在其它实施例中,炔基具有两至四个碳原子。炔基通过单键与分子的其余部分连接,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有具体说明,否则炔基任选地被以下取代基中的一种或多种取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^f$、$-OC(O)-NR^aR^f$、$-N(R^a)C(O)R^f$、$-N(R^a)S(O)_tR^f$(其中t是1或2),$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2),$S(O)_tR^f$(其中t是1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个R^f独立地是烷基、氟烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0063] “芳基”是指通过从环碳原子除去氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环系的基团。芳族单环或多环烃环系仅含有氢和六个至十八个碳原子的碳,其中环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据Hückel理论,其含有环状的,离域的$(4n+2)\pi$-电子系。从其中衍生芳基的环系包括但不限于诸如苯、芴、茚满、茚、萘满和萘之类的基团。除非在说明书中另有具体说明,否则术语“芳基”或前缀“芳”(如在“芳烷基”中)意在包括任选地被以下取代基中的一种或多种取代的芳基,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^A$(其中t是1或2),$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2),$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一种或多种卤代基团取代),芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地是直接键或直链或支链的亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链或支链的亚烷基或亚烯基链。

[0064] “芳氧基”是指式-O-芳基的通过氧原子键合的基团,其中芳基如上所定义。

[0065] “芳烷基”是指式-R^c-芳基的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚

乙基等。芳烷基的亚烷基链部分如上文对于亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基的芳基部分如上文对于芳基所述任选地被取代。

[0066] “芳烷氧基”是指式-O-芳烷基的通过氧原子键合的基团,其中芳烷基如上所定义。

[0067] “芳烯基”是指式-R^d-芳基的基团,其中R^d是如上文所定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分如上文对于芳基所述任选地被取代。芳烯基的亚烯基链部分如上文对于亚烯基定义的那样任选地被取代。

[0068] “芳炔基”是指式-R^e-芳基的基团,其中R^e是如上文所定义的亚炔基链。芳炔基团的芳基部分如上文对于芳基所述任选地被取代。芳炔基的亚炔基链部分如上文对亚炔基链所定义的那样任选地被取代。

[0069] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基,其包括稠环或桥环系,具有三至十五个碳原子。在某些实施例中,环烷基包含三至十个碳原子。在其它实施例中,环烷基包含五至七个碳原子。环烷基通过单键与分子的其余部分连接。环烷基是饱和的(即,仅含有单个C-C键)或部分不饱和的(即,含有一个或多个双键或三键)。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施例中,环烷基包含三至八个碳原子(例如,C_3-C_8环烷基)。在其它实施例中,环烷基包含三至七个碳原子(例如,C_3-C_7环烷基)。在其它实施例中,环烷基包含三至六个碳原子(例如,C_3-C_6环烷基)。在其它实施例中,环烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5环烷基)。在其它实施例中,环烷基包含三至四个碳原子(例如,C_3-C_4环烷基)。部分不饱和环烷基也称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。除非在说明书中另有具体说明,否则术语“环烷基”意在包括任选地被以下取代基中的一种或多种取代的环烷基,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、-R^b-OR^a、-R^b-$OC(O)$-R^a、-R^b-$OC(O)$-OR^a、-R^b-$OC(O)$-$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)_2$、-R^b-$C(O)R^a$、-R^b-$C(O)OR^a$、-R^b-$C(O)N(R^a)_2$、-R^b-O-R^c-$C(O)N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)C(O)OR^a$、-R^b-$N(R^a)C(O)R^a$、-R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2),-R^b-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2),-R^b-$S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和-R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一种或多种卤代基团取代),芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地是直接键或直链或支链的亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链或支链的亚烷基或亚烯基链。

[0070] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0071] “卤代烷基”是指如上定义的被一种或多种如上定义的卤代基团取代的烷基。

[0072] “氟烷基”是指如上定义的被一种或多种氟基团取代的如上定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。氟烷基的烷基部分如上文对于烷基所定义的那样任选地被取代。

[0073] “卤代烷氧基”是指如上定义的被一种或多种卤代基团取代的如上定义的烷氧基。

[0074] “杂环烷基”是指包含两至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3至18元非芳族环基团。除非说明书中另有特定说明,否则杂环烷基为单环、双环、三环或四环系,其包括稠环、螺环或桥环系。杂环烷基中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在)任选地被季铵化。杂环烷基是部分或完全饱和的。在一些实施例中,杂环烷

基通过环的任何原子连接至分子的其余部分。此类杂环烷基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂环烷基”意在包括任选地被一种或多种选自以下取代基取代的如上定义的杂环烷基:烷基、烯基、炔基、卤代,氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0075] “杂芳基”是指衍生自包含一至十七个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的5至18元芳族环基团的基团。如本文所用,杂芳基是单环、双环、三环或四环环系,其中环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据Hückel理论,其含有环状的,离域的$(4n+2)\pi$-电子系。杂芳基包括稠环或桥环系。杂芳基中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在)任选地被季铵化。杂芳基通过环的任何原子连接至分子的其余部分。除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选地被一种或多种选自以下取代基取代的如上定义的杂芳基:烷基、烯基、炔基、卤代、卤代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2),$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2),$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0076] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮原子的如上定义的杂芳基,其中杂芳基与分子的其余部分的连接点是通过杂芳基中的氮原子。N-杂芳基如上文对于杂芳基所述任选地被取代。

[0077] “C-杂芳基”是指如上定义的杂芳基,其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过杂芳基中的碳原子。C-杂芳基如上文对于杂芳基所述任选地被取代。

[0078] “杂芳氧基”是指式-O-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中杂芳基如上所定义。

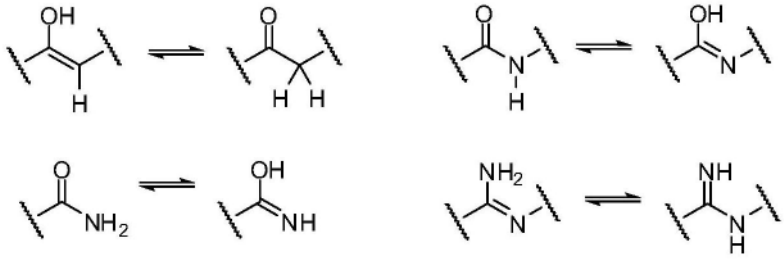
[0079] “杂芳基烷基”是指式-R^c-杂芳基的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处连接至烷基。杂芳基烷基的亚烷基链任选地如上文对亚烷基链所定义的那样被取代。杂芳基烷基的杂芳基部分如上文对于杂芳基所定义的任选地被取代。

[0080] “杂芳基烷氧基”是指式-O-R^c-杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中R^c是如上定

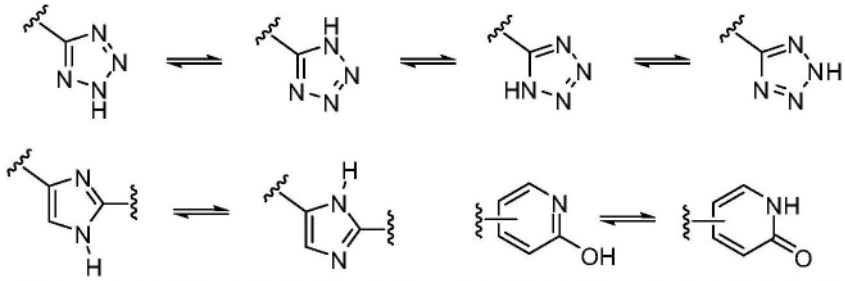
义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处连接至烷基。杂芳基烷氧基的亚烷基链如上文对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷氧基的杂芳基部分如上文对于杂芳基所定义的任选地被取代。

[0081] “任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括事件或情况发生的情况和不发生的情况。例如,“任选地取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代,并且该描述包括取代的芳基和无取代的芳基。

[0082] “互变异构体”是指这样的分子:其中质子从分子的一个原子转移至同一分子的另一个原子是可能的。在某些实施例中,本文提供的化合物作为互变异构体存在。在可能互变异构化的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH值。互变异构平衡的一些实例包括:



[0083]



[0084] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述的任一种吡唑化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述的化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0085] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,这在生物学上或其它方面不是不希望的,并且其与无机酸,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成。还包括与有机酸,如脂族一元和二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等形成的盐。因此,示范性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、一磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑氨基酸的盐,例如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,《药用盐(Pharmaceutical Salts)》《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)》,66:1-19(1997)。通过使

游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备碱性化合物的酸加成盐。

[0086] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其它方面不是不希望的。这些盐通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备。在一些实施例中,药学上可接受的碱加成盐与金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝的盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺,包括天然存在的取代的胺,环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、羟胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0087] “前药”是指在一些实施例中在生理条件下或通过溶剂分解转化为本文所述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药在给予受试者时通常是无活性的,但在体内例如通过水解转化为活性化合物。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供可溶性、组织相容性或延迟释放的优点(参见例如Bundgard,H.,《前药的设计(Design of Prodrugs)》(1985),pp.7-9,21-24(Elsevier,Amsterdam))。

[0088] 对前药的讨论提供于Higuchi,T.等人,《作为新型给药系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)》《美国化学学会学术讨论会丛刊(A.C.S.Symposium Series)》,第14卷,以及《药物设计中的生物可逆转载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,ed.Edward B.Roche,美国药学会(American Pharmaceutical Association)和培格曼出版公司(Pergamon Press),1987。

[0089] 术语“前药”还意在包括任何共价键合的载体,当将此类前药给予哺乳动物受试者时,其在体内释放活性化合物。如本文所述的活性化合物的前药通过修饰活性化合物中存在的官能团来制备,其方式使得修饰在常规操作中或在体内被裂解成父代活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与任何基团键合的化合物,当将活性化合物的前药给予哺乳动物受试者时,所述基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中的醇或胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物等。

[0090] “药学上可接受的溶剂化物”是指呈溶剂加成形式的物质组合物。在一些实施例中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)制备的过程中形成。当溶剂是水时形成“水化物”,或当溶剂是乙醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的方法中方便地制备或形成。本文提供的化合物任选地以非溶剂化以及溶剂化形式存在。

[0091] 术语“变构位点”和变构结合位点指拓扑学上不同于正性结合位点的配体结合位点。

[0092] 术语“配体”是指能够与受体结合或缔合以形成复合物并介导、预防或改变生物效应的天然或合成分子。术语“配体”意在涵盖变构调节剂、抑制剂、活化剂、激动剂、拮抗剂、天然底物和天然底物的类似物。

[0093] 术语“天然配体”和“内源配体”指结合受体的天然存在的配体。

[0094] 术语“正性位点”和“正性结合位点”是指受体上被该受体的内源性配体或激动剂识别的主要结合位点。例如,毒蕈碱性乙酰胆碱M1受体上的正性位点是乙酰胆碱结合的位点。

[0095] 术语“mAChR M_1受体拮抗剂”是指能够部分或完全抑制或逆转激动剂(例如乙酰胆碱)对mAChR M_1受体的作用的任何外源性给予的化合物或药剂。该术语包括以拮抗剂、部分拮抗剂和负性变构调节剂为特征(或被描述为前述的特征)的化合物或药剂。例如,mAChR M_1受体拮抗剂可以通过与正性位点或变构位点结合来介导其作用,或者它们可以在通常不涉及受体的活性的生物调节的独特结合位点相互作用。因此,在动物,特别是哺乳动物(例如人类)中,在存在或不存在乙酰胆碱或另一种激动剂的情况下,mAChR M_1受体拮抗剂直接或间接抑制mAChR M_1受体的活性。在各个方面,mAChR M_1受体拮抗剂在细胞外乙酰胆碱存在的情况下降低细胞中mAChR M_1受体的活性。在一些实施例中,作为“mAChR M_1受体拮抗剂”的化合物包括作为“mAChR M_1受体竞争性拮抗剂”,“mAChR M_1受体非竞争性拮抗剂”,“mAChR M_1受体部分拮抗剂”或“mAChR M_1受体负性变构调节剂”的化合物。

[0096] 术语“mAChR M_1受体竞争性拮抗剂”是指能够结合mAChR M_1受体的正性位点而不激活该受体的任何外源给予的化合物或药剂。因此,竞争性拮抗剂可与mAChR M_1受体相互作用并与内源性配体乙酰胆碱竞争结合受体并降低受体响应内源性配体结合而转导细胞内信号的能力。

[0097] 术语“mAChR M_1受体非竞争性拮抗剂”是指与不是mAChR M_1受体的正性结合位点的位点结合并且能够部分或完全抑制或逆转激动剂(例如乙酰胆碱)对mAChR M_1受体的作用的任何外源给予的化合物或药剂。因此,非竞争性拮抗剂可与mAChR M_1受体相互作用并降低内源性配体乙酰胆碱与受体的结合和/或降低受体响应内源性配体结合而转导细胞内信号的能力。

[0098] 术语“mAChR M_1部分拮抗剂”是指可与正性或变构位点结合,但结合作用仅部分阻断mAChR M_1受体对激动剂(例如乙酰胆碱)的反应的作用的任何外源给予的化合物或药剂。因此,部分拮抗剂可与mAChR M_1受体相互作用,但不能完全抑制mAChR M_1受体对激动剂(如乙酰胆碱)的反应。

[0099] 术语“mAChR M_1负性变构调节剂”是指在动物(特别是哺乳动物,例如人类)中在乙酰胆碱或另一种激动剂存在的情况下结合直接或间接抑制mAChR M_1受体活性的变构位点的任何外源给予的化合物或药剂。例如,虽然无意限制本公开,但选择性毒蕈碱M_1负性变构调节剂可优先结合毒蕈碱M_1受体并通过充当非竞争性拮抗剂来减少毒蕈碱M_1信号传导。在一个方面,mAChR M1受体负性变构调节剂在细胞外乙酰胆碱存在下降低细胞中mAChR M1受体的活性。

[0100] 术语“受试者”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人类、非人灵长类如黑猩猩和其它猿类和猴类;耕畜如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜如兔、狗和猫;实验室动物包括啮齿动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面,受试者是人类。

[0101] 如本文所用,“治疗”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益或期望结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。“治疗益处”是指根除或改善所治疗的基础疾病。此外,治疗益处通过根除或改善与基础疾病相关联的一种或多种生

理症状来实现,使得在患者中观察到改善,尽管患者仍患有基础病症。对于预防益处,将组合物给予处于发展特定疾病的风险的患者,或给予报告疾病的一种或多种生理症状的患者,即使尚未作出该疾病的诊断。

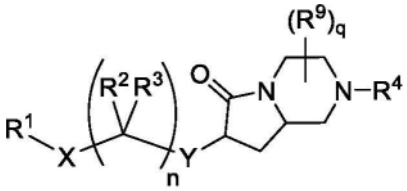
[0102] 如本文所用,“EC_{50}”旨在指生物过程或过程的组分(包括蛋白质、亚基、细胞器、核糖核蛋白等)的50%活化或增强所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。例如,EC_{50}可指在体外试验中引起基线和最大反应之间一半反应的激动剂浓度。在一些实施例中,体外测定系统利用内源性表达目标靶或已经用指导重组形式的靶表达的合适表达载体转染的细胞系。

[0103] 如本文所用,“IC_{50}”旨在指生物过程或过程的组分(包括蛋白质、亚基、细胞器、核糖核蛋白等)的50%抑制所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。例如,IC_{50}是指在合适的试验中测定的物质的半数最大(50%)抑制浓度(IC)。例如,mAChR M_1受体的IC_{50}可以在体外试验系统中测定。

[0104] 化合物

[0105] 本公开提供了作为毒蕈碱性乙酰胆碱M_1受体(mAChR M_1)的拮抗剂的化合物。这些化合物和包含这些化合物的组合物可用于治疗或预防神经障碍。在一些实施例中,本文所述的化合物可用于治疗帕金森病。

[0106] 在一些实施例中,本文提供了具有式(I)的结构的化合物:

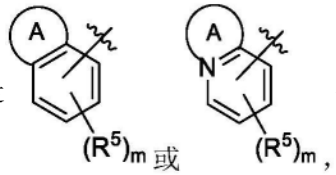
[0107] 

式(I);

[0108] 其中:

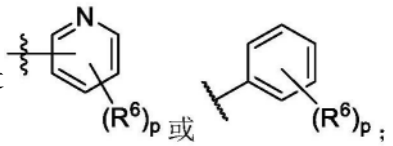
[0109] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-;

[0110] Y是键、-O-或-N(R^8)-;

[0111] R^1是  其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;

[0112] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0113] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0114] R^4是 ;

[0115] 每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0116] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$；

[0117] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0118] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0119] R^9是C_{1-6}烷基；

[0120] 每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0121] R^{11}是C_{1-6}烷基；

[0122] m是0、1、2或3；

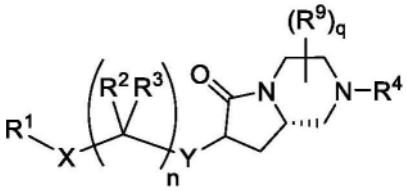
[0123] n是1、2、3、4或5；

[0124] p是0、1、2或3；以及

[0125] q是0、1、2、3或4；

[0126] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0127] 在一些实施例中，本文提供了具有式(Ia)的结构的化合物：

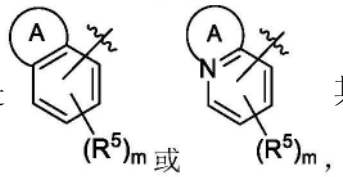
[0128] 

式（Ia）；

[0129] 其中：

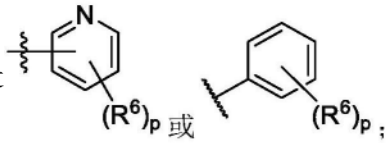
[0130] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-；

[0131] Y是键、-O-或-N(R^8)-；

[0132] R^1是  其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

[0133] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0134] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0135] R^4是  ；

[0136] 每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0137] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$；

[0138] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0139] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0140] R^9是C_{1-6}烷基;

[0141] 每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0142] R^{11}是C_{1-6}烷基;

[0143] m是0、1、2或3;

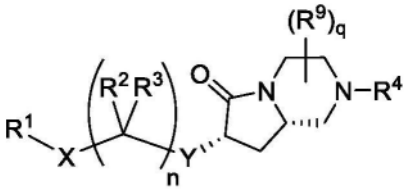
[0144] n是1、2、3、4或5;

[0145] p是0、1、2或3;以及

[0146] q是0、1、2、3或4;

[0147] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0148] 在一些实施例中,本文提供了具有式(Ib)的结构的化合物:

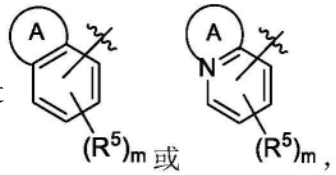
[0149] 

式(Ib);

[0150] 其中:

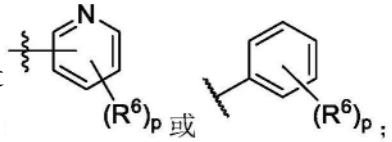
[0151] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-;

[0152] Y是键、-O-或-N(R^8)-;

[0153] R^1是  其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;

[0154] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0155] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0156] R^4是 ;

[0157] 每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0158] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$;

[0159] R^7是氢或C_{1-6}烷基;

[0160] R^8是氢或C_{1-6}烷基;

[0161] R^9是C_{1-6}烷基;

[0162] 每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0163] R^{11}是C_{1-6}烷基;

[0164] m是0、1、2或3;

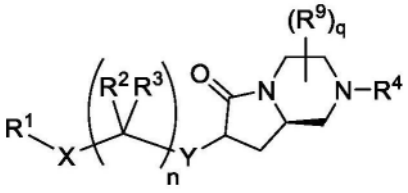
[0165] n是1、2、3、4或5；

[0166] p是0、1、2或3；以及

[0167] q是0、1、2、3或4；

[0168] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0169] 在一些实施例中，本文提供了具有式(Ic)的结构的化合物：

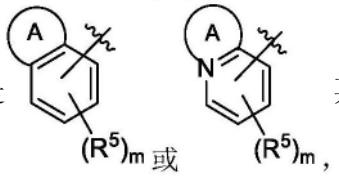
[0170] 

式（Ic）；

[0171] 其中：

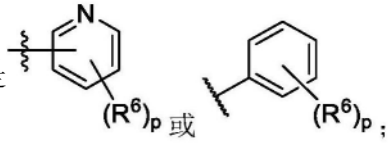
[0172] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-$N(R^7)$-、-$S(O)_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-；

[0173] Y是键、-O-或-$N(R^8)$-；

[0174] R^1是  其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环，其中环A任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代；

[0175] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0176] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0177] R^4是 

[0178] 每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基；

[0179] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$；

[0180] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0181] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0182] R^9是C_{1-6}烷基；

[0183] 每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0184] R^{11}是C_{1-6}烷基；

[0185] m是0、1、2或3；

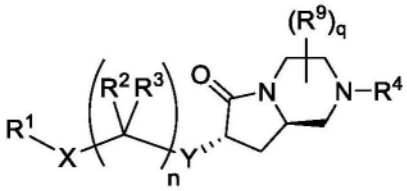
[0186] n是1、2、3、4或5；

[0187] p是0、1、2或3；以及

[0188] q是0、1、2、3或4；

[0189] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0190] 在一些实施例中,本文提供了具有式(Id)的结构的化合物:

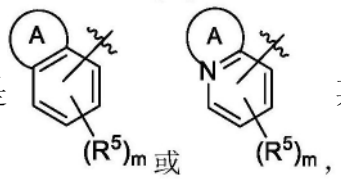
[0191] 

式(Id);

[0192] 其中:

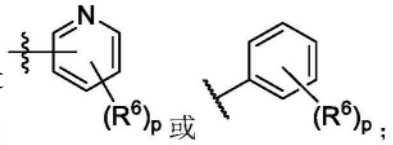
[0193] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-;

[0194] Y是键、-O-或-N(R^8)-;

[0195] R^1是  其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;

[0196] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0197] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0198] R^4是 ;

[0199] 每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;

[0200] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$;

[0201] R^7是氢或C_{1-6}烷基;

[0202] R^8是氢或C_{1-6}烷基;

[0203] R^9是C_{1-6}烷基;

[0204] 每个R^{10}独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0205] R^{11}是C_{1-6}烷基;

[0206] m是0、1、2或3;

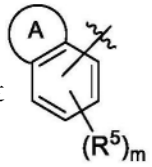
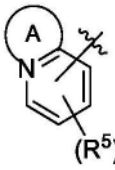
[0207] n是1、2、3、4或5;

[0208] p是0、1、2或3;以及

[0209] q是0、1、2、3或4;

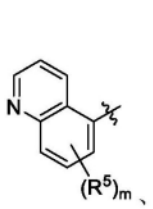
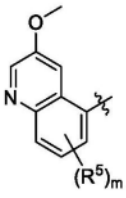
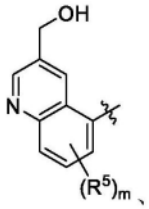
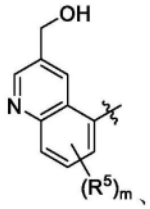
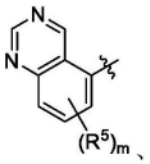
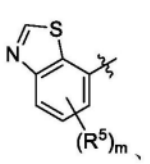
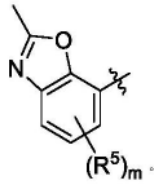
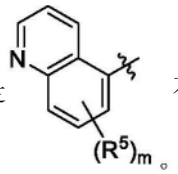
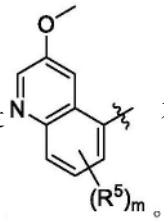
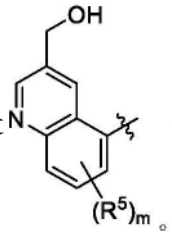
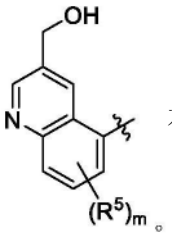
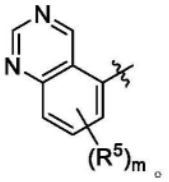
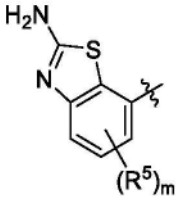
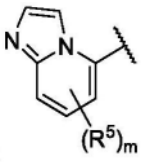
[0210] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

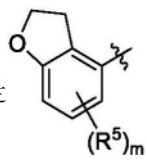
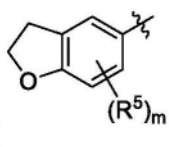
[0211] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的

一些实施例中,R^1是。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是。

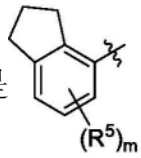
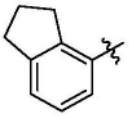
[0212] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元或6元杂芳基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元杂芳基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的杂芳基环,其中所述杂芳基环选自由以下组成的组:吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的杂芳基环,其中所述杂芳基环选自由以下组成的组:吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的杂芳基环,其中所述杂芳基环选自由以下组成的组:咪唑基、噁唑基和噻唑基。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的咪唑基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的噁唑基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的噻唑基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的杂芳基环,其中所述杂芳基环选自由以下组成的组:吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的杂芳基环,其中所述杂芳基环选自由以下组成的组:吡啶基和嘧啶基。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的吡啶基环。在一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的嘧啶基环。在一些实施例中,环A任选地被-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH或C_{1-6}烷氧基取代。在一些实施例中,环A任选地被-NH_2、甲基、-CH_2OH或甲氧基取代。在一些实施例中,环A是未取代的。

[0213] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是


、
、
、
、
、
、
或
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是

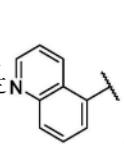
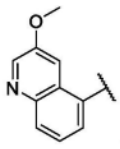
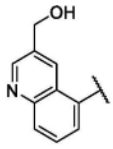
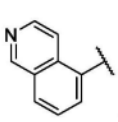
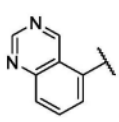
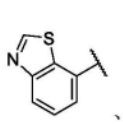
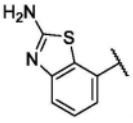
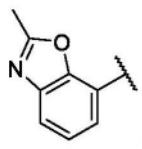
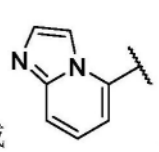
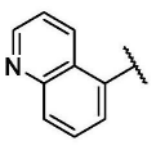
[0214] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N$(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元或6元杂环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N$(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元杂环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N$(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的6元杂环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是
或
在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是未取代的5或6元杂环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是未取代的5元杂环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、

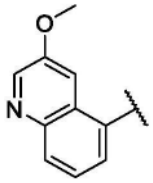
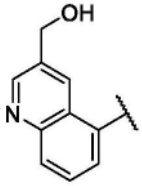
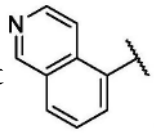
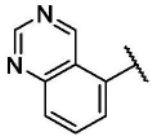
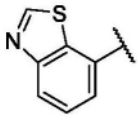
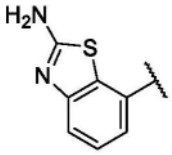
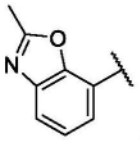
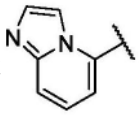
(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是未取代的6元杂环烷基环。

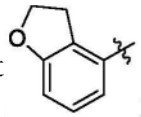
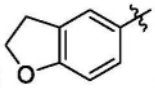
[0215] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的4元、5元或6元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的4元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的6元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是未取代的4、5或6元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是未取代的4、5或6元环烷基环。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是。

[0216] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基。在一些实施例中,每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基。

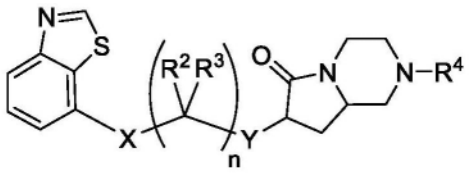
[0217] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,m是0、1、2或3。在一些实施例中,m是0至1、0至2、0至3、1至2、1至3或2至3。在一些实施例中,m是0。在一些实施例中,m是1。在一些实施例中,m是2。在一些实施例中,m是3。

[0218] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^1是、、、、、、、或。在一些实施例中,R^1是。在一些实施例中,R^1是


在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是
在一些实施例中,R^1是

[0219] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,环A是或。

[0220] 在一些实施例中,是式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0221] 

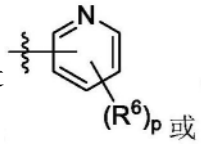
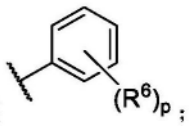
式(II);

[0222] X是键、$-CH_2O-$、$-CH_2CH_2O-$、-O-、$-N(R^7)-$、$-S(O)_2-$、$-CH_2N(R^7)-$或$-CH_2CH_2N(R^7)-$;

[0223] Y是键、-O-或$-N(R^8)-$;

[0224] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0225] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基;

[0226] R^4是或;

[0227] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和$-S(O)_2R^{11}$;

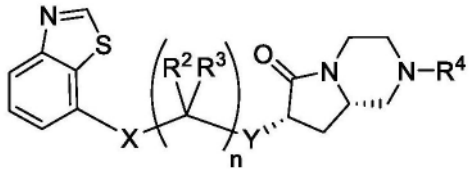
[0228] R^7是氢或C_{1-6}烷基;

[0229] R^8是氢或C_{1-6}烷基;

[0230] n是1、2、3、4或5;以及

[0231] p是0、1、2或3。

[0232] 在一些实施例中,是式(IIa)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0233] 

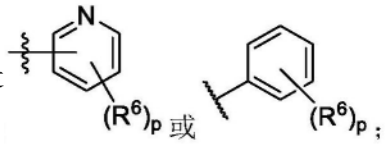
式（IIa）；

[0234] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-$N(R^7)$-、-$S(O)_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-；

[0235] Y是键、-O-或-$N(R^8)$-；

[0236] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0237] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0238] R^4是；

[0239] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$；

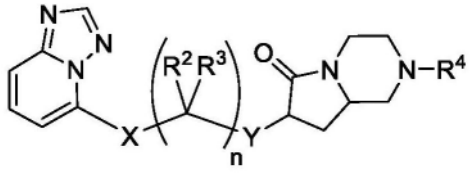
[0240] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0241] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0242] n是1、2、3、4或5；以及

[0243] p是0、1、2或3。

[0244] 在一些实施例中，是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0245] 

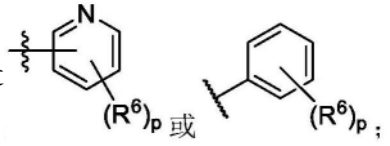
式（III）；

[0246] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-$N(R^7)$-、-$S(O)_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-；

[0247] Y是键、-O-或-$N(R^8)$-；

[0248] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0249] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0250] R^4是；

[0251] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$；

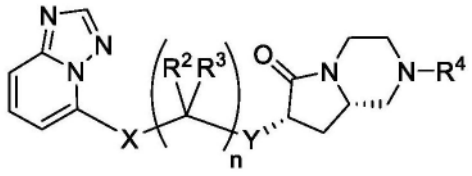
[0252] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0253] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0254] n是1、2、3、4或5；以及

[0255] p是0、1、2或3。

[0256] 在一些实施例中，是式(IIIa)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0257] 

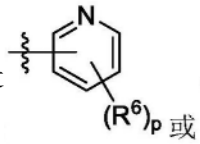
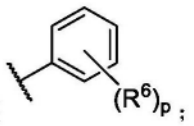
式（IIIa）；

[0258] X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-$N(R^7)$-、-$S(O)_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-；

[0259] Y是键、-O-或-$N(R^8)$-；

[0260] 每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0261] 每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基；

[0262] R^4是或；

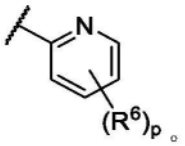
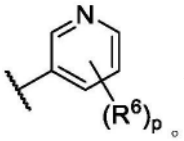
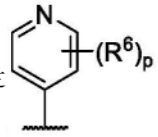
[0263] 每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$；

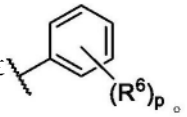
[0264] R^7是氢或C_{1-6}烷基；

[0265] R^8是氢或C_{1-6}烷基；

[0266] n是1、2、3、4或5；以及

[0267] p是0、1、2或3。

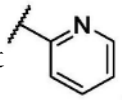
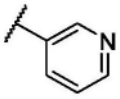
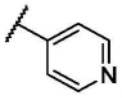
[0268] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中，R^4是。在一些实施例中，R^4是。在一些实施例中，R^4是。

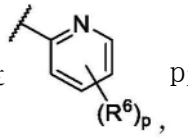
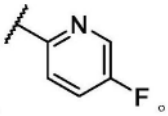
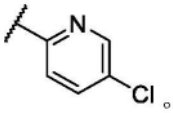
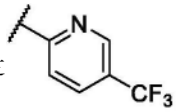
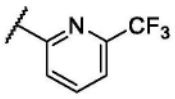
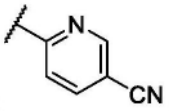
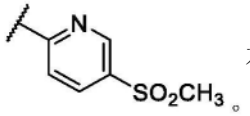
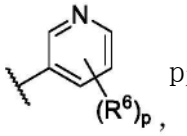
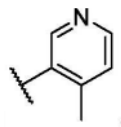
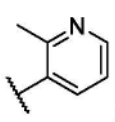
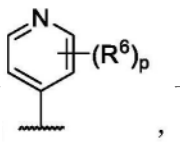
[0269] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中，R^4是。

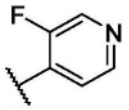
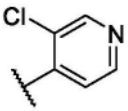
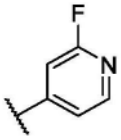
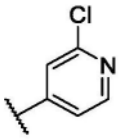
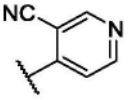
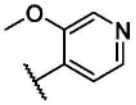
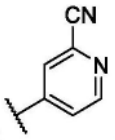
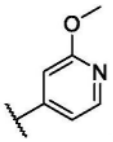
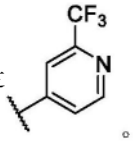
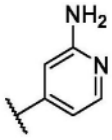
[0270] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中，每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-$S(O)_2R^{11}$。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中，每个R^6独立地选自卤素、-CN、-$N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中，每个R^6独立地选自-F、-Cl、-Br、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中，每个R^6独立地选自-F、-Cl、-CN、甲基、

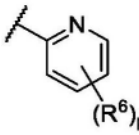
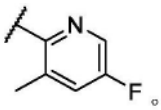
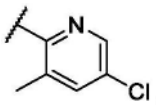
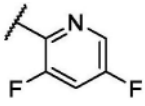
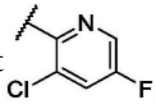
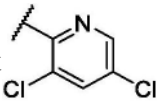
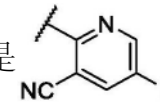
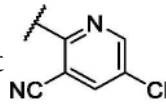
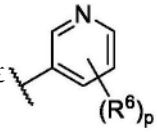
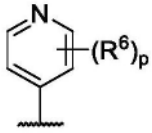
甲氧基和三氟甲基。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6是卤素。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6是-F。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6是-Cl。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6是$-NH_2$。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^6是$-S(O)_2CH_3$。

[0271] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,p是0、1、2或3。在一些实施例中,p是0至1、0至2、0至3、1至2、1至3或2至3。在一些实施例中,p是0。在一些实施例中,p是1。在一些实施例中,p是2。在一些实施例中,p是3。

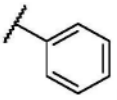
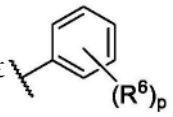
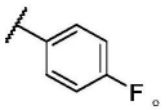
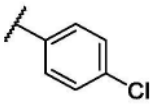
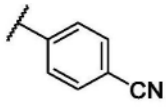
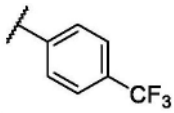
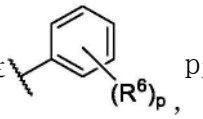
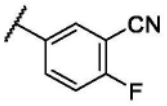
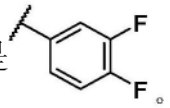
[0272] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。

[0273] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是,p是1,并且R^6选自卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和$-S(O)_2R^{11}$。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是,p是1,且R^6选自卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和$-S(O)_2R^{11}$。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是,且每个R^6独立地选自卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和$-S(O)_2R^{11}$。

在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。

[0274] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是,p是2,并且每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是,p是2,并且每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是,p是2,并且每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$。

[0275] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学

上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是,p是1,并且R^6选自卤素、-CN、-N(R^{10})2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,R^4是,p是2,并且R^6选自卤素、-CN、-N(R^{10})2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$。在一些实施例中,R^4是。在一些实施例中,R^4是。

[0276] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^2独立地选自H和C_{1-4}烷基。在一些实施例中,每个R^2独立地选自H和甲基。在一些实施例中,每个R^2是H。在一些实施例中,每个R^2是C_{1-4}烷基。在一些实施例中,每个R^2是甲基。

[0277] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^3独立地选自H和C_{1-4}烷基。在一些实施例中,每个R^3独立地选自H和甲基。在一些实施例中,每个R^3是H。在一些实施例中,每个R^3是C_{1-4}烷基。在一些实施例中,每个R^3是甲基。

[0278] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,每个R^2和R^3是H。

[0279] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键。在一些实施例中,X是-CH_2O-。在一些实施例中,X是-CH_2CH_2O-。在一些实施例中,X是-O-。在一些实施例中,X是-N(R^7)-。在一些实施例中,X是S(O)$_2$。在一些实施例中,X是-$CH_2N(R^7)$-。在一些实施例中,X是-$CH_2CH_2N(R^7)$-。在一些实施例中,X是-NH-。在一些实施例中,X是-CH_2NH-。在一些实施例中,X是-CH_2CH_2NH-。在一些实施例中,X是-N(CH_3)-。在一些实施例中,X是-$CH_2N(CH_3)$-。在一些实施例中,X是-$CH_2CH_2N(CH_3)$-。

[0280] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,Y是键。在一些实施例中,Y是-N(R^8)-。在一些实施例中,Y是或-NH-。在一些实施例中,Y是或-N(CH_3)-。

[0281] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,n是1、2、3、4或5。在一些实施例中,n是1至2、1至3、1至4、1至5、2至3、2至4、2至5、3至4、3至5或4至5。在一些实施例中,n是1。在一些实施例中,n是2。在一些实施例中,n是3。在一些实施例中,n是4。在一些实施例中,n是5。

[0282] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键且Y是键。

[0283] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键且Y是-O-。

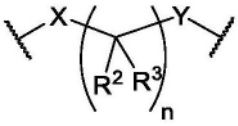
[0284] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是键且Y是-N(H)-。

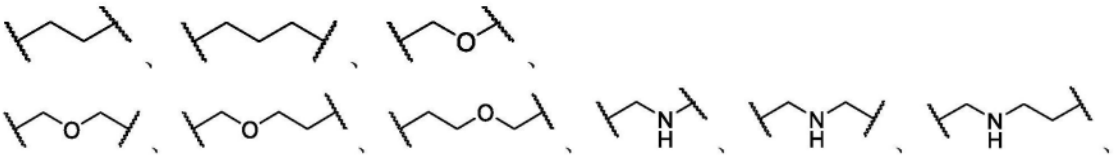
[0285] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是$-CH_2O-$且Y是键。

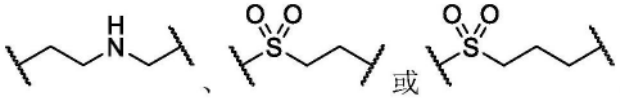
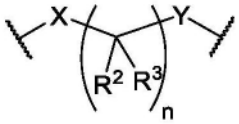
[0286] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是$-CH_2CH_2N(H)-$且Y是键。

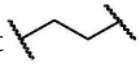
[0287] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是$-CH_2N(H)-$且Y是键。

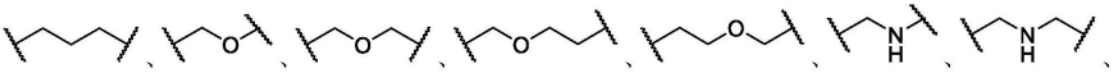
[0288] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,X是$S(O)_2$并且Y是键。

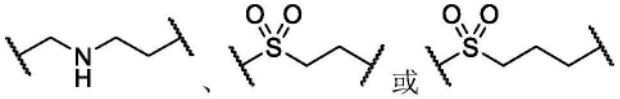
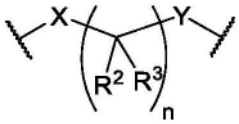
[0289] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的一些实施例中,其中  是

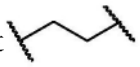


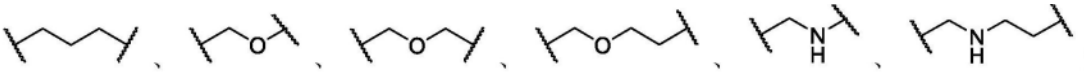
[0290]  在一些实施例中, 

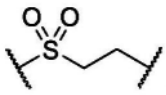
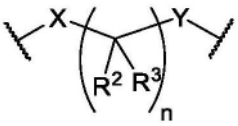
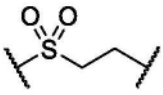
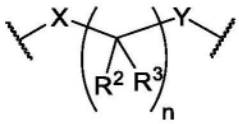
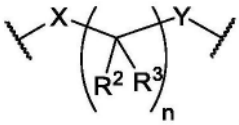
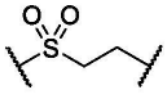
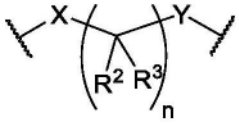
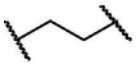
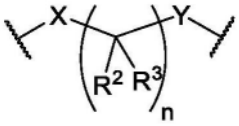
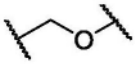
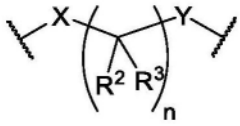
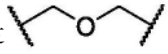
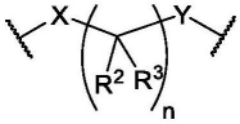
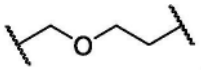
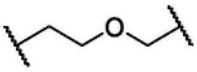
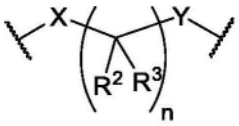
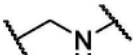
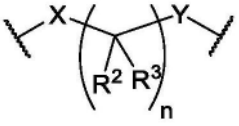
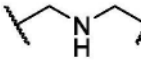
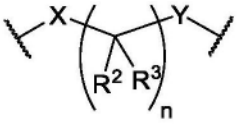
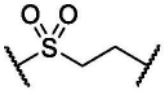
是 



[0291]  在一些实施例中, 

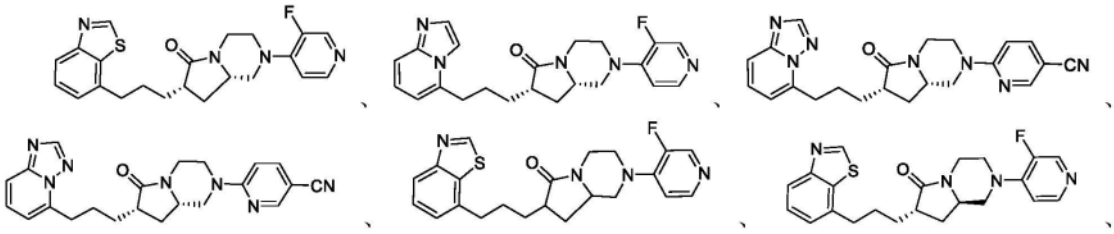
是 

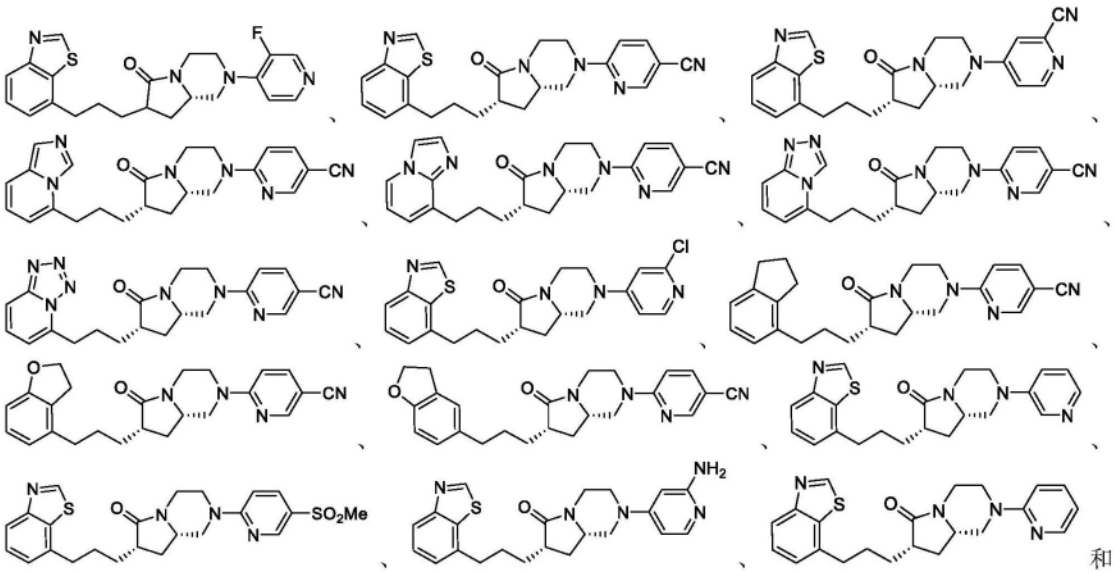


[0292]  。在一些实施例中， 是 或 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。在一些实施例中， 是 。

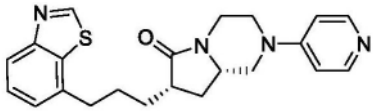
[0293] 本文涵盖上文针对各种变量描述的基团的任何组合。在整个说明书中，可以选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0294] 在一些实施例中是选自以下的化合物：

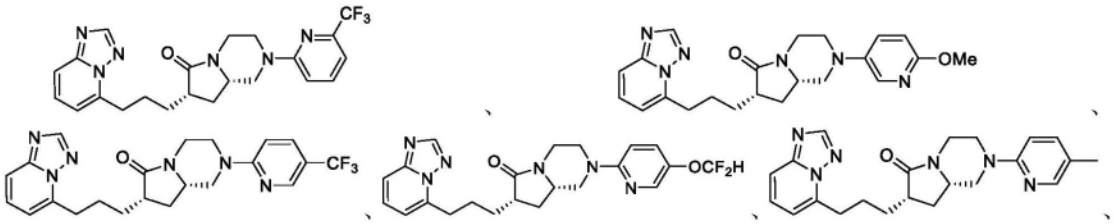
[0295] 

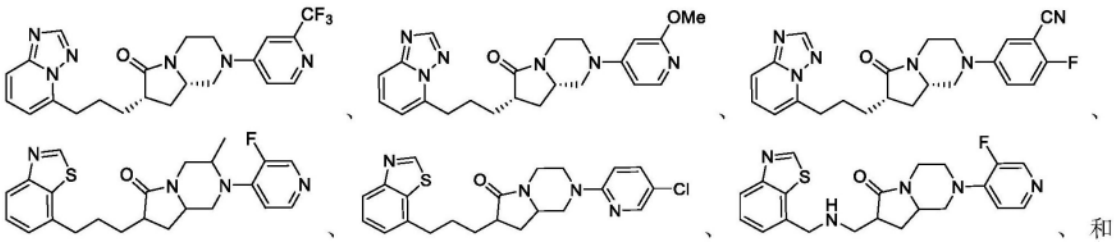
[0296] 

和

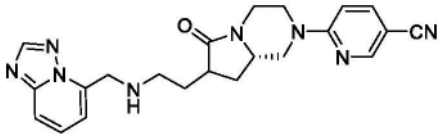
[0297] 
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

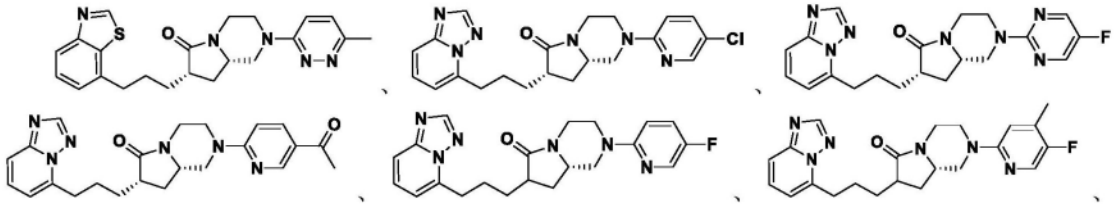
[0298] 在一些实施例中是选自以下的化合物：

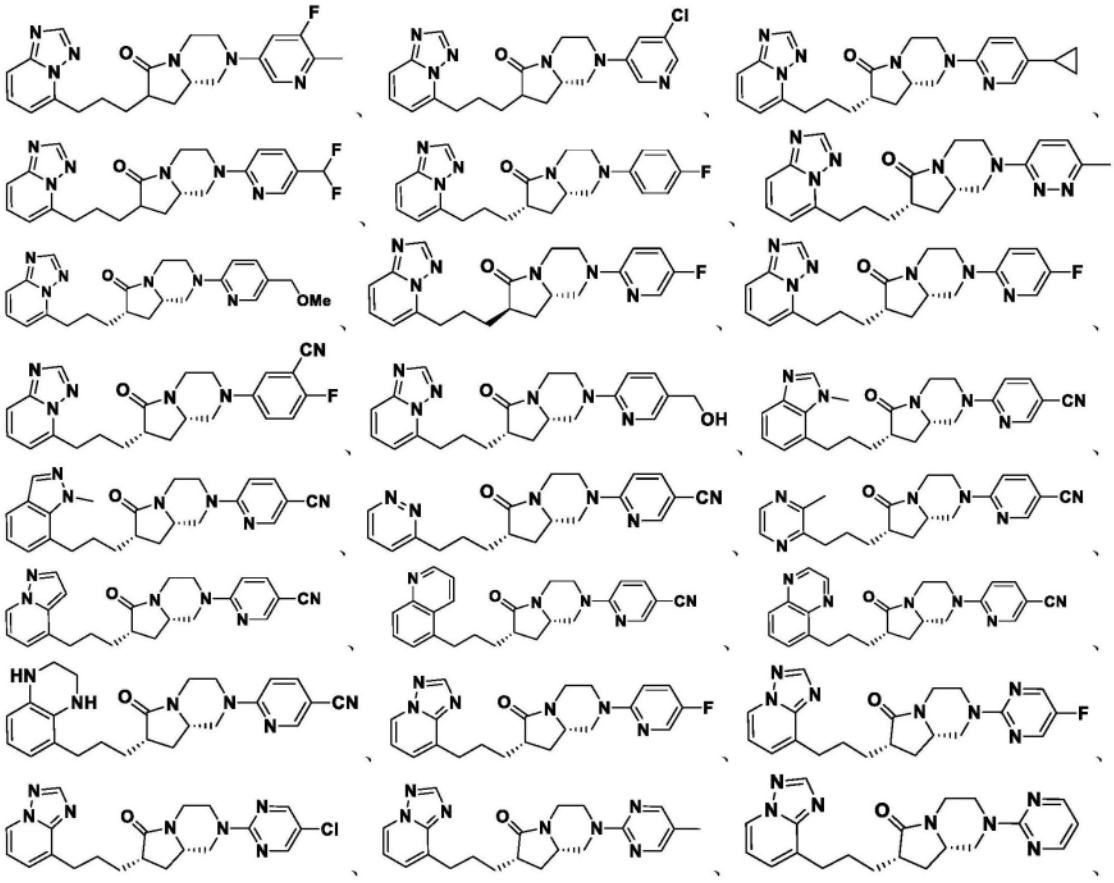
[0299] 

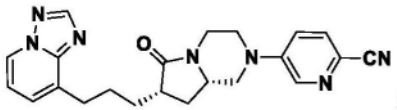
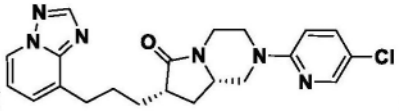


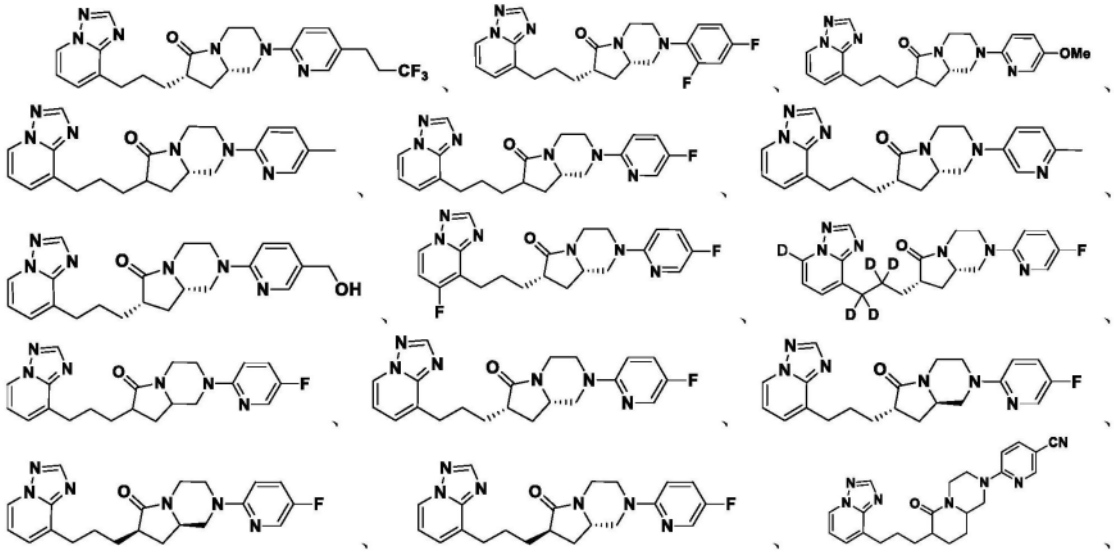
和

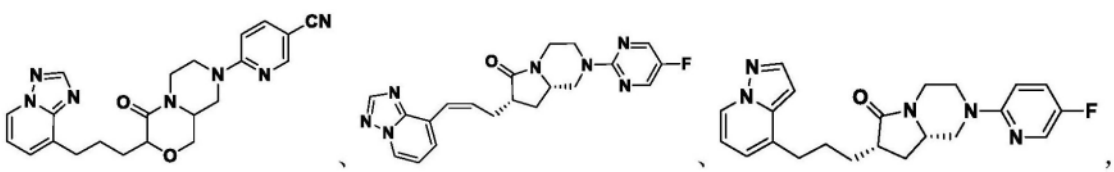
[0300] 
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中是选自以下的化合物：

[0301] 

[0302] 

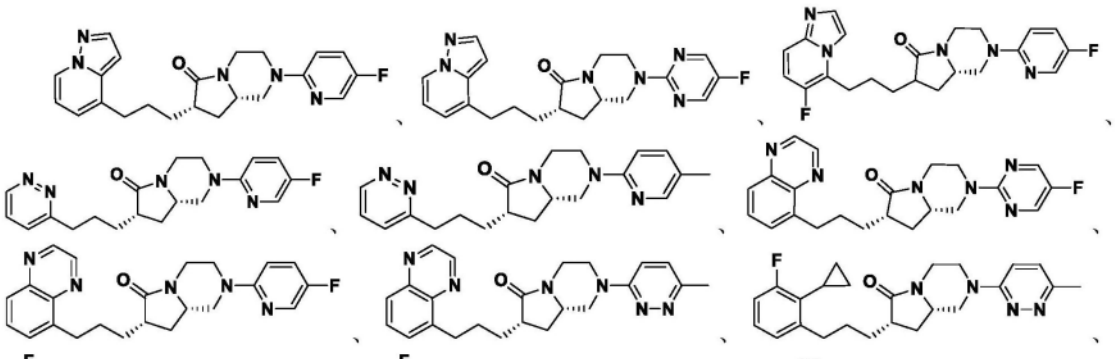
[0303]  和  或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中是选自以下的化合物：

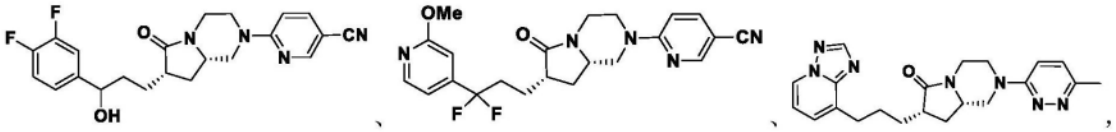
[0304] 

[0305] 

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0306] 在一些实施例中是选自以下的化合物：

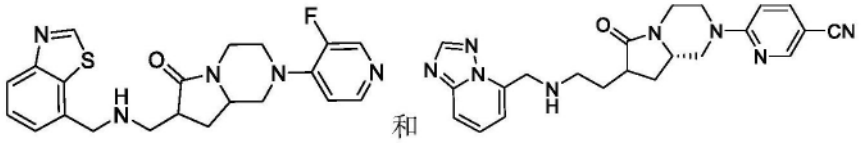
[0307] 

[0308] 

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0309] 在一些实施例中是选自以下的化合物：

[0310] 

[0311] 

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0312] 化合物的制备

[0313] 本文所述的反应中使用的化合物根据已知的有机合成技术,从可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始制备。“市售化学品”来自于标准商业来源,包括Acros rganics(比利时海尔市)、Aldrich Chemical(威斯康星州密尔沃基,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(MiltonPark,英国)、Ark Pharm,Inc.(伊利诺伊州利伯蒂维尔),Avocado Research(英国兰开夏郡)、BDH Inc.(加拿大多伦多)、Bionet(英国康沃尔)、Chemservice Inc.(宾州西威彻斯特)、Combi-blocks(加州圣地牙哥)、Crescent Chemical Co.(纽约州霍波格市)、eMolecules(加州圣地牙哥)、Fisher Scientific Co.(宾州匹兹堡市)、Fisons Chemicals(英国莱斯特郡)、Frontier Scientific(犹他州洛根市)、ICN Biomedicals,Inc.(加州科斯塔梅萨市)、Key Organics(英国康沃尔)、Lancaster Synthesis(Windham,新罕布什尔州)、Matrix Scientific(南卡

罗莱纳州哥伦比亚县)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(英国康沃尔)、Parish Chemical Co.(犹他州奥瑞姆市)、Pfaltz&Bauer,Inc.(康涅狄格州沃特伯里市)、Polyorganix(得克萨斯州休斯顿市)、Pierce Chemical Co.(伊利诺伊州罗克福德市)、Riedel de Haen AG(德国汉诺威市)、Ryan Scientific,Inc.(Mount Pleasant,南卡罗莱纳州)、Spectrum Chemicals(加州加迪纳市)、Sundia Meditech(中国上海)、TCI America(奥勒冈州波特兰市),Trans World Chemicals,Inc.(马里兰州罗克维尔市)和WuXi(中国上海)。

[0314] 详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参考的合适参考书和论文包括例如《合成有机化学(Synthetic Organic Chemistry)》,John Wiley&Sons,Inc.,纽约;S.R.Sandler等人,《有机官能团制备(Organic Functional Group Preparations)》,第二版,学术出版社(Academic Press),纽约,1983年;H.O.House,《现代合成反应Modern Synthetic Reactions)》,第二版,W.A.Benjamin,Inc.加州门洛帕克市1972;T.L.Gilchrist,《杂环化学(Heterocyclic Chemistry)》,第二版,John Wiley&Sons,纽约,1992;J.March,《高级有机化学:反应、机理和结构(Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure)》,第四版,Wiley-Interscience,纽约,1992。详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述所述制备的文章的参考的其它合适参考书和论文包括例如Fuhrhop,J.和Penzlin G.《有机合成:概念、方法、起始材料(Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials)》,第二修订扩大版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V.《有机化学,中间文本(Organic Chemistry,An Intermediate Text)》(1996)牛津大学出版社(Oxford University Press),ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C.《全面的有机转变:官能团制备指南(Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations)》第二版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J.《高级有机化学:反应、机制和结构(Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure)》第四版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)《现代羰基化学(Modern Carbonyl Chemistry)》(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S.《帕泰1992年官能团化学指南(Patai's 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups)》(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G.《有机化学(Organic Chemistry)》第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,《中级有机化学(Intermediate Organic Chemistry)》第二版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;《工业有机化学品:起始原料和中间体:乌尔曼百科全书(Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia)》(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,共8卷;《有机反应(Organic Reactions)》(1942-2000)John Wiley&Sons,共超过55卷;和《官能团化学(Chemistry of Functional Groups)》John Wiley&Sons,共73卷。

[0315] 具体的和类似的反应物还通过由美国化学学会的化学文摘服务社(Chemical Abstract Service of the American Chemical Society)制作的已知化学品的索引以及通过在线数据库(美国化学学会,华盛顿特区,可联系以获得更多细节)来了解。目录中已知但不可商购的化学品任选地由定制化学合成公司制备,其中许多标准化学品供应公司(例如上文列出的那些)提供定制合成服务。制备和选择本文所述化合物的药用盐的参考文献

是P.H.Stahl&C.G.Wermuth《药用盐手册(Handbook of Pharmaceutical Salts)》,Verlag Helvetica Chimica Acta,苏黎世,2002。

[0316] 化合物的其它形式

[0317] 异构体

[0318] 本文所述的化合物包括本文所述的式内的所有可能的互变异构体。

[0319] 此外,在一些实施例中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施例中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、entgegen(E,异侧,反式)和zusammen(Z,同一侧,顺式)异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。

[0320] 在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心并且每个中心以(R)-构型或(S)-构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外的实施例中,由单个制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施例中,本文所述的化合物通过外消旋混合物的手性色谱拆分制备为光学纯对映异构体。在一些实施例中,本文所述的化合物通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体来制备为其单个立体异构体。在一些实施例中,优选可解离的复合物(例如结晶非对映异构体盐)。在一些实施例中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且通过利用这些差异来分离。在一些实施例中,通过手性色谱法或优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映体。在一些实施例中,然后通过不会导致外消旋化的任何实用手段来回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

[0321] 术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,例如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0322] 标记化合物

[0323] 在一些实施例中,本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如,富集^{2}H、^{3}H、^{11}C,^{13}C和/或^{14}C的含量。在一个具体实施例中,所述化合物在至少一个位置被氘化。此类氘化形式可以通过美国专利5,846,514和6,334,997中描述的方法制备。如美国专利5,846,514和6,334,997中所述,氘化可改善代谢稳定性和/或功效,从而延长药物作用的持续时间。

[0324] 除非另有说明,本文描述的结构旨在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,具有本公开结构但氢被氘或氚替代或碳被^{13}C或^{14}C富集的碳替代的化合物在本公开的范围内。

[0325] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用同位素,例如氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C),来标记。I用^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{17}O、^{18}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I的同位素取代。本公开的化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,都涵盖在本公开的范围内。

[0326] 在某些实施例中,本文公开的化合物的一些或全部^{1}H原子被^{2}H原子替代。含氘化合物的合成方法是本领域已知的。在一些实施例中,氘取代的化合物使用以下文献中所描述

的各种方法来合成:Dean,Dennis C.;(编辑)《用于药物发现和开发的放射性标记化合物的合成和应用的最新进展(Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development)》[In:Curr.,Pharm.Des,2000;6(10)]2000,110pp;George W.;Varma,Rajender S.《通过有机金属中间体合成放射性标记的化合物(The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates)》,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,E.Anthony.《放射性标记化合物的合成(Synthesis of radiolabeled compounds)》,《放射分析化学杂志(J.Radioanal.Chem.)》,1981,64(1-2),9-32。

[0327] 在一些实施例中,本文所述的化合物通过其它方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分,生物发光标记或化学发光标记。

[0328] 药学上可接受的盐

[0329] 在一些实施例中,本文所述的化合物以其药学上可接受的盐的形式存在。在一些实施例中,本文公开的方法包括通过给予此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施例中,本文公开的方法包括通过给予作为药物组合物的此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0330] 在一些实施例中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一种发生反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施例中,这些盐在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使呈其游离形式的纯化化合物与合适的酸或碱单独发生反应并分离由此形成的盐来制备。

[0331] 溶剂化物

[0332] 在一些实施例中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本发明提供通过给予此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明还提供了通过给予作为药物组合物的此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0333] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施例中,在与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水化物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的方法中方便地制备或形成。仅作为实例,使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,通过从水/有机溶剂混合物中重结晶方便地制备本文所述的化合物的水化物。此外,本文提供的化合物以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。通常,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0334] 前药

[0335] 在一些实施例中,本文所述的化合物以前药形式存在。本发明提供通过给予此类前药来治疗疾病的方法。本发明还提供了通过给予作为药物组合物的此类前药来治疗疾病的方法。

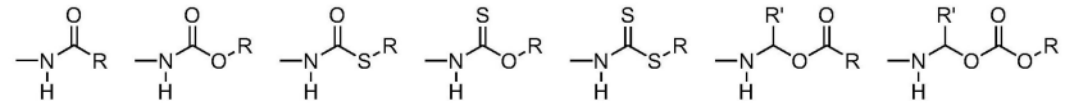
[0336] 在一些实施例中,前药包括其中氨基酸残基或两种或更多种(例如,两种、三种或四种)氨基酸残基的多肽链,通过酰胺或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,还包括4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。在其它实施例中,前药包括其中核酸

残基或两种或更多种(例如两种、三种或四种)核酸残基的寡核苷酸共价连接至本发明化合物的化合物。

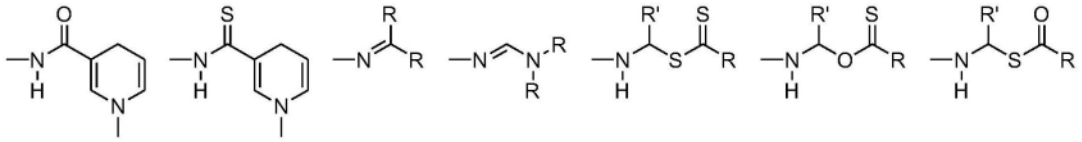
[0337] 本文所述的化合物的药学上可接受的前药还包括但不限于酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。在一些实施例中,具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的化合物被转化为前药。例如,游离羧基被衍生为酰胺或烷基酯。在某些情况下,所有这些前药部分并入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

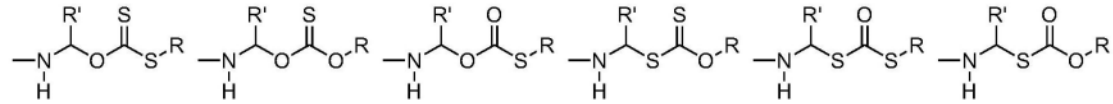
[0338] 羟基前药包括酯,例如但不限于酰氧基烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基)酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯和含二硫化物的酯;醚、酰胺、氨基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲氧基羰基,如《高级给药审查(Advanced Drug Delivery Reviews)》,1996,19,115中所述。

[0339] 胺衍生的前药包括但不限于以下基团和基团的组合:



[0340]





[0341] 以及磺酰胺和膦酰胺。

[0342] 在某些情况下,任何芳环部分上的位点对各种代谢反应敏感,因此在芳环结构上引入适当的取代基,减少、最小化或消除该代谢途径。

[0343] 药物组合物

[0344] 在某些实施例中,如本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物作为纯化学品给予。在一些实例中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂,生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,所述药学上合适的或可接受的载体基于所选择的给药途径和如例如《Remington:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,宾夕法尼亚州伊斯顿(2005))。

[0345] 因此,本文提供了包含至少一种本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。如果载体与组合物的其它成分相容并且对组合物的接受者(即,受试者)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0346] 一个实施例提供包含药学上可接受的赋形剂和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0347] 一个实施例提供包含药学上可接受的赋形剂和式(Ia)的化合物或其药学上可接

受的盐的药物组合物。

[0348] 一个实施例提供包含药学上可接受的赋形剂和式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0349] 一个实施例提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0350] 一个实施例提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0351] 一个实施例提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0352] 一个实施例提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0353] 一个实施例提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(III)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0354] 一个实施例提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0355] 在某些实例中,如本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物是基本上纯的,因为其含有小于约5%,或小于约1%,或小于约0.1%的其它有机小分子,例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的污染性中间体或副产物。

[0356] 这些药物组合物包括适于口服、直肠、局部、口腔、肠胃外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)、阴道、眼部或气雾剂给予的那些。

[0357] 示范性的药物组合物以药物制剂的形式使用,例如固体、半固体或液体形式,其包括一种或多种公开的化合物作为活性成分,与适合于外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。在一些实例中,活性成分与例如用于片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、溶液剂、乳剂、混悬剂和适合使用的任何其它形式的通常无毒的药学上可接受的载体混合。活性目标化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需效果的量包括在药物组合物中。

[0358] 在用于制备固体组合物(如片剂)的一些实施例中,将主要活性成分与药物载体,例如,常规制片成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶和其它药物稀释剂(例如水)混合,以形成含有所公开的化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制组合物。当提及这些预制组合物为均匀时,是指活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得组合物容易再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。

[0359] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等)中,主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,来进行混合,和/或与以下各项中的任一种进行混合:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如交聚维酮、交联羧甲纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季铵化合物;(7)润湿剂,诸如例如多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,例如高岭土和

膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施例中,组合物包含缓冲剂。在一些实施例中,相似类型的固体组合物也用作填充剂,用于使用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

[0360] 在一些实施例中,片剂通过任选地与一种或多种辅助成分一起压缩或模制来制备。在一些实例中,使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压制片剂。在一些实施例中,模制片剂通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物来制备。在一些实施例中,片剂和其它固体剂型如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂被刻痕或制备有包衣和壳,如肠溶衣和其它包衣。

[0361] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了主题组合物之外,在一些实例中,液体剂型含有惰性稀释剂,诸如例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,环糊精及其混合物。

[0362] 在一些实例中,除了主题组合物之外,悬浮液还含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0363] 在一些实例中,用于直肠或阴道给药的制剂呈现为栓剂形式,其通过将主题组合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,并且其在室温下为固体,但在体温下为液体,并且因此将在体腔中熔化并释放活性剂。

[0364] 用于经皮给药的主题组合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。在一些实施例中,活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体混合,并且根据需要与任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0365] 在一些实施例中,除了主题组合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0366] 在一些实施例中,除主题组合物之外,散剂和喷雾剂还含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。在一些实施例中,喷雾剂另外含有常规推进剂,例如氯氟烃和挥发性未取代烃,例如丁烷和丙烷。

[0367] 在一些实施例中,本文所述的化合物配制为用于眼部给药的滴眼剂。

[0368] 本文公开的组合物和化合物可选地通过气雾剂给予。这通过制备含有所述化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体粉末来实现。在一些实施例中,使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。在一些实施例中,使用声波喷雾器,因为它们最大程度地减少了将药物暴露于剪切,剪切会导致包含在主题组合物中的化合物降解。通常,水性气雾剂通过将主题组合物的水溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备。载体和

稳定剂随具体主题组合物的需要而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温、普卢兰尼克或聚乙二醇)、无害蛋白质(如血清白蛋白)、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸(如甘氨酸)、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气雾剂通常由等渗溶液制备。

[0369] 适合于肠胃外给药的药物组合物包含主题组合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,或在临用前重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末的组合,其在一些实施例中含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂,使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0370] 用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物,植物油(如橄榄油),和可注射的有机酯,如油酸乙酯和环糊精。例如,通过使用包衣材料(如卵磷脂),在分散体的情况下,通过维持所需的粒度和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0371] 还涵盖了包含公开的化合物和肠溶材料的肠内药物制剂;及其药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶材料是指在胃的酸性环境中基本上不溶,并且在特定pH值下主要溶于肠液的聚合物。小肠是胃和大肠之间的胃肠道(肠)的一部分,包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH值是约5.5,空肠的pH值是约6.5,远端回肠的pH值是约7.5。因此,肠溶材料,直到例如以下pH值之前是不溶解的:约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0。示范性肠溶材料包括邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯(PVAP)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、偏苯三酸乙酸纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸纤维素、六氢邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸丙酸纤维素、马来酸乙酸纤维素、丁酸乙酸纤维素、丙酸乙酸纤维素、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸氯三甲基铵乙酯共聚物、天然树脂,如玉米醇溶蛋白,虫胶和柯巴脂(copal collophorium)以及几种市售肠溶分散系统(例如Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。上述材料中的每一种的溶解度是已知的或易于在体外测定。

[0372] 包含至少一种如本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物的组合物的剂量不同,这取决于患者(例如人)的状况,即疾病的阶段,一般健康状况,年龄和其它因素。

[0373] 药物组合物以适于待治疗(或预防)的疾病的方式给予。合适的剂量和合适的给药持续时间和频率将由诸如患者的状况,患者的疾病的类型和严重程度,活性成分的特定形式和给药方法等因素决定。通常,合适的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总体存活,或减轻症状严重性)的量提供组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。在一些实施例中,最佳剂量取决于患者的体质量、体重或血液体积。

[0374] 口服剂量通常为每天约1.0mg至约1000mg,一至四次或更多次。

[0375] 以将提供最佳药物功效的剂量向需要此类治疗的受试者或患者(动物和人)给予

所公开的化合物。应当理解,用于任何特定应用所需的剂量将因患者而异,不仅取决于所选择的特定化合物或组合物,而且取决于给药途径,所治疗病症的性质,患者的年龄和状况,患者随后遵循的并行药物或特殊饮食,以及其它因素,其中适当的剂量最终由主治医师决定。为了治疗上述临床病症和疾病,本文公开的预期化合物以含有常规无毒药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位制剂口服、皮下、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或直肠给予。肠胃外给药包括皮下注射、静脉内或肌内注射或输注技术。

[0376] 使用化合物和组合物的方法

[0377] MAChR M1的拮抗剂

[0378] 毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_1(mAChR M_1)存在于中枢和周围神经系统中,特别是在大脑皮质和交感神经节中。值得注意的是,M1在中枢神经系统中的少突胶质祖细胞(OPC)上表达。随着时间的推移,OPC将分化成产生髓鞘的少突胶质细胞。髓鞘对于沿着轴突的动作电位传导是不可缺少的,并且其损失已经归因于神经退行性疾病,特别是多发性硬化。在一些实施例中,非选择性mAChR拮抗剂加速OPC分化成少突胶质细胞。在一些实施例中,选择性mAChR M_1拮抗剂可用于治疗脱髓鞘病症,诸如多发性硬化。在一些实施例中,M1拮抗剂可用于治疗癫痫性紊乱和某些运动障碍,包括帕金森病、张力障碍和脆性X综合征。在一个方面,本文公开的化合物是毒蕈碱性乙酰胆碱M_1受体(mAChR M_1)的拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物是毒蕈碱性乙酰胆碱M_2受体(mAChR M_2)的拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物是毒蕈碱性乙酰胆碱M_3受体(mAChR M_3)的拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物是毒蕈碱性乙酰胆碱M_4受体(mAChR M_4)的拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物是毒蕈碱性乙酰胆碱M_5受体(mAChR M_5)的拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物是mAChR M_1、mAChR M_2、mAChR M_3、mAChR M_4或mAChR M_5中的一种或多种的拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物是毒蕈碱性乙酰胆碱M_1受体(mAChR M_1)相对于mAChR M_2、M_3、M_4或M_5受体中的一种或多种优先的选择性拮抗剂。在一些实施例中,本文公开的化合物表现出对mAChR M_1响应的IC_{50}比对mAChR M_2的IC_{50}低约5倍、低约10倍、低约20倍、低约30倍、低约50倍、低约100倍或低>100倍。在一些实施例中,本文公开的化合物表现出对mAChR M_1响应的IC_{50}比对mAChR M_3的IC_{50}低约5倍、低约10倍、低约20倍、低约30倍、低约50倍、低约100倍或低>100倍。在一些实施例中,本文公开的化合物表现出对mAChR M_1响应的IC_{50}比对mAChR M_4的IC_{50}低约5倍、低约10倍、低约20倍、低约30倍、低约50倍、低约100倍或低>100倍。在一些实施例中,本文公开的化合物表现出对mAChR M_1响应的IC_{50}比对mAChR M_5的IC_{50}低约5倍、低约10倍、低约20倍、低约30倍、低约50倍、低约100倍或低>100倍。在一些实施例中,本文公开的化合物表现出对mAChR M_1响应的IC_{50}比对mAChR M_2、M_3、M_4或M_5或其组合的IC_{50}低约5倍、低约10倍、低约20倍、低约30倍、低约50倍、低约100倍或低>100倍。

[0379] 治疗方法

[0380] 本文公开的化合物可用于治疗、预防、改善、控制多种病症或降低多种病症的风险,其中患者或受试者将受益于毒蕈碱性乙酰胆碱M_1受体的拮抗作用。

[0381] 在一个方面,治疗可包括选择性M_1受体拮抗作用至有效影响胆碱能活性的程度。因此,本文公开的化合物可用于的病症可与胆碱能活性相关联,例如胆碱能功能亢进。在一些实施例中,本文提供了治疗或预防受试者的病症的方法,其包含以有效治疗受试者的病症的剂量和量向受试者给予本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或本文

描述的药物组合物的步骤。

[0382] 本文提供了用于治疗受试者的一种或多种病症的方法,对于所述病症,毒蕈碱性乙酰胆碱受体抑制被预测是有益的,所述方法包含以下步骤:以有效治疗所述受试者的病症的剂量和量向所述受试者给予本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或本文描述的药物组合物。

[0383] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的受试者的神经退行性疾病的方法,其包含向受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0384] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的受试者的神经病变的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的神经病变的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述神经病变是周围神经病变。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的神经病变的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述神经病变是糖尿病性神经病变。

[0385] 在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述脱髓鞘疾病是中枢神经系统的脱髓鞘疾病。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述脱髓鞘疾病是多发性硬化。在一些实施例中是一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述脱髓鞘疾病是周围神经系统的脱髓鞘疾病。

[0386] 在一些实施例中是一种调节受试者的毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_1活性的方法,其包含向所述受试者给予式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施例中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,充当选择性M1拮抗剂。

[0387] 组合治疗

[0388] 本文还涵盖组合治疗,例如共同给予所公开的化合物和另外的活性剂,作为旨在由这些治疗剂的共同作用提供有益效果的特定治疗方案的一部分。在一些实施例中,本文所述的化合物与一种或多种免疫调节剂组合给予。在一些实施例中,本文所述的化合物与一种或多种免疫调节剂组合给予,其中所述免疫调节剂选自IFN-β1分子;皮质类固醇;谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸和酪氨酸的聚合物或格拉默;针对α-4整联蛋白的抗体或其片段或那他珠单抗;蒽二酮分子或米托蒽醌;芬戈莫德(fingolimod)或FTY720或其它SIP1功能调节剂;

富马酸二甲酯;针对T细胞的IL-2受体的α亚基(CD25)的抗体或达克珠单抗(daclizumab);针对CD52的抗体或阿仑单抗(alemtuzumab);针对CD20的抗体;和二氢乳清酸脱氢酶抑制剂或特立氟胺。在一些实施例中,免疫调节剂是IFN-β1分子。在一些实施例中,免疫调节剂是皮质类固醇。在一些实施例中,免疫调节剂是谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸和酪氨酸的聚合物或格拉默。在一些实施例中,免疫调节剂是针对α-4整联蛋白的抗体或其片段或那他珠单抗。在一些实施例中,免疫调节剂是蒽二酮分子或米托蒽醌。在一些实施例中,免疫调节剂是芬戈莫德或FTY720或其它SIP1功能调节剂。在一些实施例中,免疫调节剂是富马酸二甲酯。在一些实施例中,免疫调节剂是T细胞IL-2受体α亚基(CD25)的抗体或达珠单抗。在一些实施例中,免疫调节剂是针对CD52的抗体或阿仑单抗。在一些实施例中,免疫调节剂是针对CD20的抗体。在一些实施例中,免疫调节剂是二氢乳清酸脱氢酶或特立氟胺的抑制剂。

[0389] 组合的有益效果包括但不限于由治疗剂的组合产生的药代动力学或药效学协同作用。这些治疗剂的组合给药通常在限定的时间段(通常为几周,几个月或几年,取决于所选择的组合)内进行。组合治疗旨在包括以顺序方式给予多种治疗剂,即,其中每种治疗剂在不同时间给予,以及以基本上同时的方式给予这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0390] 基本上同时给药例如通过向受试者给予单一制剂或组合物(例如具有固定比率的每一治疗剂的片剂或胶囊)或每一种治疗剂的多个单一制剂(例如胶囊)来实现。通过任何合适的途径,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过粘膜组织直接吸收,实现每种治疗剂的依次或基本上同时给药。治疗剂通过相同途径或不同途径给予。例如,所选组合的第一治疗剂通过静脉内注射给予,而组合的其它治疗剂口服给予。或者,例如,口服给予所有治疗剂或通过静脉内注射给予所有治疗剂。

[0391] 组合治疗还包括将如上所述的治疗剂与其它生物活性成分和非药物疗法进一步组合给予。当组合治疗进一步包含非药物治疗时,非药物治疗在任何合适的时间进行,只要实现治疗剂和非药物治疗的组合的共同作用的有益效果。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时(可能数天或甚至数周内)被去除而不参与治疗剂的给予时,仍实现有益效果。

[0392] 组合的组分同时或依次给予患者。应了解,所述组分存在于同一药学上可接受的载体中,且因此同时给予。或者,活性成分存在于分开的药物载体中,例如同时或依次给予的常规口服剂型。

[0393] 以下实例仅作为各种实例的说明而提供,并且不应解释为以任何方式限制本发明。

[0394] 实例

[0395] 缩写词列表

[0396] 如上文和本发明的整个描述中所用,除非另外指明,否则以下缩写词应理解为具有以下含义:

[0397] ACN或MeCN 乙腈

[0398] Bn 苄基

[0399] BOC或Boc 氨基甲酸叔丁酯

[0400] CDI 1,1'-羰基二咪唑

[0401] Cy 环己基

[0402] DCE 二氯乙烷($ClCH_2CH_2Cl$)

[0403] DCM 二氯甲烷(CH_2Cl_2)

[0404] DIPEA或DIEA 二异丙基乙胺

[0405] DMAP 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶

[0406] DMF 二甲基甲酰胺

[0407] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0408] DMSO 二甲亚砜

[0409] equiv 当量

[0410] Et 乙基

[0411] EtOH 乙醇

[0412] EtOAc 乙酸乙酯

[0413] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0415] HFIP 1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[0416] HPLC 高效液相色谱

[0417] LAH 氢化铝锂

[0418] LCMS 液相色谱-质谱

[0419] Me 甲基

[0420] MeOH 甲醇

[0421] MS 质谱分析

[0422] NMM N-甲基吗啉

[0423] NMR 核磁共振

[0424] PMB 对甲氧基苄基

[0425] rt 室温

[0426] TEA 三乙胺

[0427] TFA 三氟乙酸

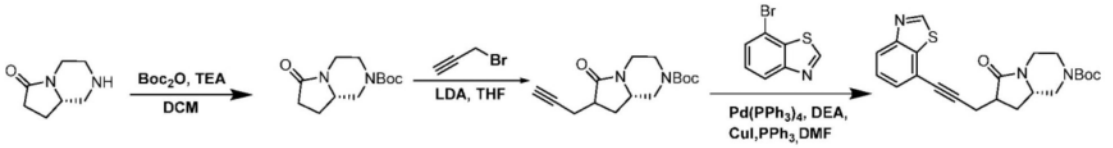
[0428] THF 四氢呋喃

[0429] TLC 薄层色谱法

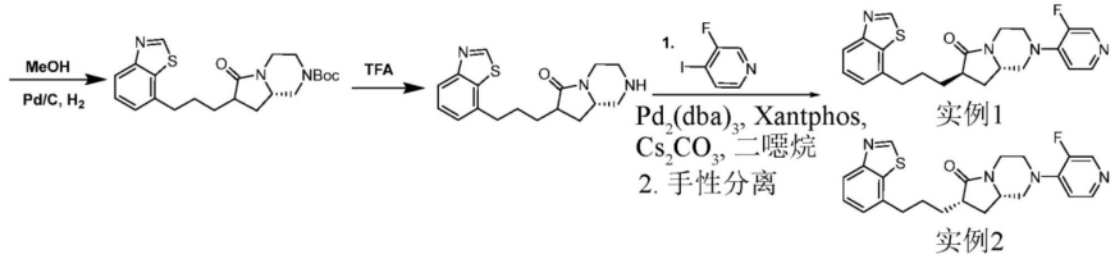
[0430] I.化学合成

[0431] 除非另有说明,否则使用的试剂和溶剂来自商业供应商。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧气敏感的合成转化。产率未优化。反应时间是近似的,且未优化。除非另有说明,柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行。

[0432] 实例1和2:(7R,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(实例1)和(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(实例2)的合成



[0433]



[0434] 步骤1:在25mL圆底烧瓶中放入(8aS)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮盐酸盐(1000mg,5.66mmol,1当量),DCM(10mL)。在室温下搅拌所得溶液。然后在0℃在3分钟内滴加Boc_2O(2471mg,11.32mmol,2当量),并且边滴加边不断搅拌。在0℃在3分钟内向其中滴加TEA(1718mg,16.98mmol,3当量),并且边滴加边不断搅拌。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物浓缩。所得溶液用2x350 mL乙酸乙酯萃取,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥。滤出固体。将所得混合物浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(8aS)-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(850mg,62%),为黄色半固体。

[0435] 步骤2:将250mL三颈圆底烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入THF(40mL)。将溶液在液氮浴中在-70℃下搅拌5分钟。接着在-70℃下滴加LDA(568mg,5.30mmol,1.5当量),边滴加边不断搅拌。将所得溶液在-70℃下在氮气氛下在液氮浴中搅拌10分钟。在-70℃在15分钟内向其中滴加(8aS)-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯溶液(850mg,3.53mmol,1当量)于THF(10mL)中的溶液,边滴加边不断搅拌。将所得溶液在液氮浴中在氮气氛下在-70℃搅拌1小时。在-70℃在25分钟内向混合物中滴加3-溴丙-1-炔(547mg,4.6mmol,1.3当量),边滴加边不断搅拌。将所得溶液在-40℃在氮气气氛下在液氮浴中搅拌1小时。然后通过加入NH_4Cl溶液淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯萃取,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥。滤出固体。将所得混合物浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(650mg,66%),为黄色半固体。

[0436] 步骤3:在20mL密封管中放入(8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(320mg,1.15mmol,1当量)、7-溴--1,3-苯并噻唑(295.3mg,1.38mmol,1.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(66.4mg,0.057mmol,0.05当量)、DEA(857.8mg,5.74mmol,5当量)、CuI(11mg,0.057mmol,0.05当量)、PPh_3(60.3mg,0.230mmol,0.2当量)、N,N--二甲基甲酰胺(5mL)。将所得溶液在80℃下搅拌2小时。滤出固体并浓缩滤液。所得溶液用乙酸乙酯萃取,并且合并有机层,并且经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙-2-炔-1-基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(380mg,80%),为黄色半固体。

[0437] 步骤4:将25mL圆底烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入(8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙-2-炔-1-基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(380mg,0.92mmol,1当量)、Pd/C(500mg,4.7mmol,5.09当量)、MeOH(8mL)。将所得溶液在氢

气下在室温下搅拌3小时。滤出固体。将所得混合物浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(7R,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(300mg,78%),为棕色半固体。

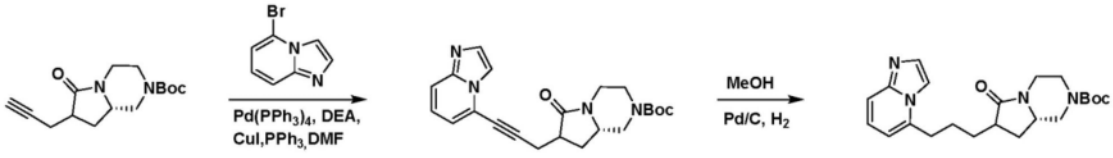
[0438] 步骤5:在25mL圆底烧瓶中放入(7R,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(300mg,0.72mmol,1当量)、DCM(5mL)。在室温下搅拌所得溶液。然后在0℃滴加TFA(4mL),边滴加边不断搅拌。将所得溶液在室温下搅拌40分钟。将所得混合物浓缩。用NH_3-MeOH(7M)将溶液的pH值调节至8-9。将所得溶液在室温下搅拌60分钟。将所得混合物浓缩。将残余物通过HPLC纯化,得到(8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(135mg,59%),为黄色半固体。

[0439] 步骤6:将20mL密封管用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入(8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(135mg,0.43mmol,1当量)、3-氟-4-碘吡啶(115mg,0.52mmol,1.21当量)、$Pd_2(dba)_3$(176mg,0.19mmol,0.45当量)、Xantphos(198mg,0.34mmol,0.80当量)、Cs_2CO_3(404mg,1.24mmol,2.90当量)、二噁烷(4mL)。将所得溶液在110℃油浴中搅拌2小时。滤出固体。将所得混合物浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品。得到80mg外消旋物,为白色固体。通过手性制备型HPLC来分离外消旋物。这得到32.8mg实例1和19.4mg实例2。

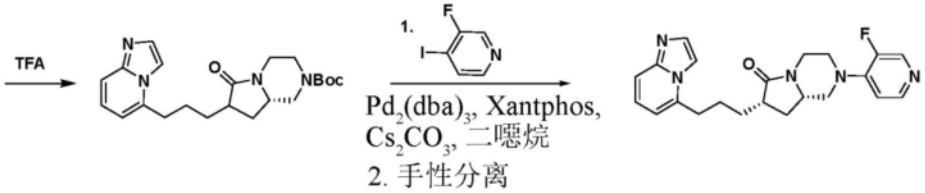
[0440] 实例1:LCMS:m/z=410.8[M+1]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ9.25(s,1H),8.18(d,J=3.0Hz,1H),8.10(d,J=2.85Hz,1H),7.92(d,J=3.75Hz,1H),7.51(t,J=8.2,7.3Hz,1H),7.35(d,J=7.3Hz,1H),7.02(m,J=8.2,5.7Hz,1H),4.03(d,J=6.0Hz 1H),3.92-3.75(m,3H),3.20-2.80(m,4H),2.79-2.50(m,2H),2.02-1.72(m,5H),1.60-1.40(m,1H)。

[0441] 实例2:LCMS:m/z=410.8[M+1]+,^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ9.25(s,1H),8.18(d,J=3.0Hz,1H),8.10(d,J=2.85Hz,1H),7.92(d,J=3.75Hz,1H),7.51(t,J=8.2,7.3Hz,1H),7.35(d,J=7.3Hz,1H),7.02(m,J=8.2,5.7Hz,1H),4.03(d,J=6.0Hz,2H),3.84(d,J=6.15Hz,1H),3.72(d,J=4.35Hz,1H),3.03-2.80(m,4H),2.79-2.40(m,3H),2.15-1.75(m,3H),1.60-1.20(m,2H)。

[0442] 实例3:(7S,8aS)-2-(3-氟吡啶-4-基)-7-(3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成



[0443]



[0444] 步骤1:在30mL密封管中放入(8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(340mg,1.22mmol,1当量)、DMF(5mL)、5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(288mg,1.47mmol,1.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(70.6mg,0.06mmol,0.05当量)、DEA(911.4mg,

6.11mmol,5当量)、CuI(11.6mg,0.06mmol,0.05当量)、PPh_3(64.1mg,0.24mmol,0.2当量)。将所得溶液在80℃油浴中搅拌2小时。滤出固体。所得溶液用乙氧基乙烷萃取。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(8aS)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙-2-炔-1-基)-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(300mg,62%),为黄色油状物。LCMS:m/z=395.2[M+H]$^+$。

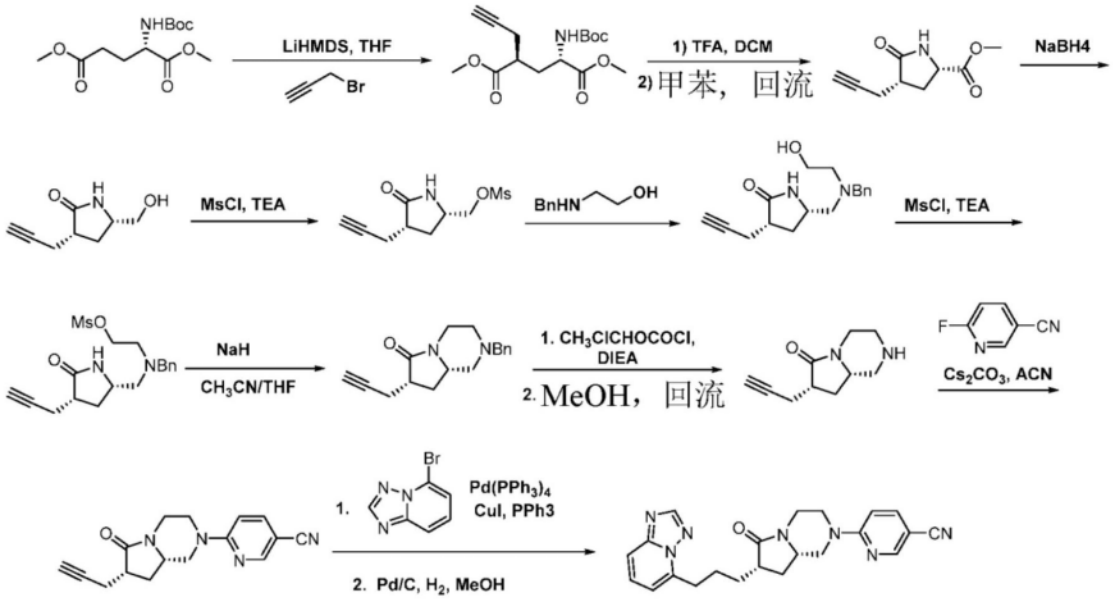
[0445] 步骤2:在25mL圆底烧瓶中放入(8aS)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙-2-炔-1-基)-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(280mg,0.71mmol,1当量)、MeOH(4mL)、Pd/C(280mg,2.63mmol,3.71当量)。将所得溶液在H_2下在室温下搅拌3小时。滤出固体。将所得混合物浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(7R,8aS)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙基)-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(230mg,81%),为黄色油状物。LCMS:m/z=399.2[M+H]$^+$。

[0446] 步骤3:在25mL圆底烧瓶中放入(7R,8aS)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙基)-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(220mg,0.55mmol,1当量)、DCM(6mL)、TFA(3mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物浓缩。将残余物通过快速制备型HPLC纯化,得到(8aS)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(150mg,92%),为黄色油状物。LCMS:m/z=299.1[M+H]$^+$。

[0447] 步骤4:将10mL密封管用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入(8aS)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(70mg,0.235mmol,1当量)、二噁烷(2mL)、3-氟-4-碘吡啶(62.77mg,0.282mmol,1.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(43mg,0.047mmol,0.2当量)、Xantphos(54.3mg,0.094mmol,0.4当量)、Cs_2CO_3(229mg,0.704mmol,3当量)。将所得溶液在110℃油浴中搅拌2小时。滤出固体。将所得混合物浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到(8aS)-2-(3-氟吡啶-4-基)-7-(3-[咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(36mg,21%),为白色固体。通过手性制备型HPLC纯化产物,得到标题化合物(实例3)(6mg)。LCMS:m/z=394.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.52(d,J=8.7Hz,1H),8.37(d,J=2.2Hz,1H),8.22(d,J=7.0Hz,1H),8.14(d,J=2.3Hz,1H),7.98(m,J=9.0,7.2Hz,1H),7.86(d,J=9.0Hz,1H),7.44(m,J=6.2Hz,2H),4.50(d,J=13.0Hz,1H),4.38(d,J=13.6Hz,1H),4.08(d,J=13.2Hz,1H),3.81(d,J=7.5Hz,1H),3.35(s,1H),3.32-3.15(m,3H),3.13(s,1H),3.07(d,J=12.0Hz,1H),2.67(d,J=9.6Hz,1H),2.55(m,J=12.1,7.4Hz,1H),2.07-1.96(m,2H),1.63(s,1H),1.55-1.38(m,1H)。

[0448] 实例4;6-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成

[0449]



[0450] 步骤1:将100mL三颈圆底烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入于THF(10mL)。接着在-78℃下添加LiHMDS(2N)(5.5mL,11mmol,1.5当量)。在-78℃下在10分钟内向其中加入溶于干THF(30mL)中的(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊二酸二甲酯(2g,7.3mmol,1当量)。将所得溶液在-78℃下搅拌1小时。在10分钟内向混合物中加入3-溴丙-1-炔(1.3g,11mmol,1.5当量)。将所得溶液再搅拌2小时,同时将温度保持在-65℃。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应。将所得混合物浓缩。所得溶液用二氯甲烷(100mL)萃取。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(2S,4S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(丙-2-炔基)戊二酸二甲酯(1.2g,53%),为黄色固体。LCMS(m/z)314.1$[M+H]^+$。

[0451] 步骤2:向(2S,4S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(丙-2-炔基)戊二酸二甲酯(1.2g,3.8mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液中加入TFA(5mL),并将溶液在室温下搅拌直到没有任何原材料残留。在真空浓缩溶液后,将所得油状物溶于甲苯(20mL)中并在回流下加热1.5小时。真空浓缩溶液,得到1.1g相应的粗内酰胺。将粗制品在硅胶柱上色谱分离,得到(2S,4S)-5-氧代-4-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(0.7g,100%),为黄色油状物。LCMS(m/z)182.3$[M+H]^+$。

[0452] 步骤3:向(2S,4S)-5-氧代-4-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(0.7g,3.8mmol)于15mL无水乙醇中的溶液中加入$NaBH_4$(289mg,7.6mmol)。在室温下20小时后,缓慢加入乙酸(2mL)并将混合物搅拌30分钟。加入水(1.5mL),并将混合物在室温下搅拌10分钟。通过加入2N NaOH,将pH值调节至7,并减压蒸发溶剂。将残余物用热乙酸乙酯(5x 30mL)萃取,并且在蒸发后得到无色固体,将其在硅胶柱上色谱分离,得到(3S,5S)-5-(羟基甲基)-3-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-酮(0.42g,72%),为无色固体。LCMS(m/z)154.5$[M+H]^+$。

[0453] 步骤4:在0℃下向(3S,5S)-5-(羟基甲基)-3-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-酮(0.42g,2.73mmol,1当量)于CH_2Cl_2(15mL)中的溶液中滴加TEA(0.55g,5.46mmol,2当量)和MsCl(0.47g,4.1mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌2小时,然后将其用DCM(60mL)稀释,并用饱和$NaHCO_3$(3×30mL)水溶液洗涤。干燥(Na_2SO_4)后,在减压状态下除去溶剂,并且将残余物通过反相用NH_4HCO_3(水/CH_3CN溶液(40%))纯化,得到((2S,4S)-5-氧代-4-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-基)甲基磺酸甲酯,为黄色油状物(0.43g,68%产率)。LCMS(m/z)232.5$[M+H]^+$。

[0454] 步骤5:将((2S,4S)-5-氧代-4-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-基)甲基磺酸甲酯(430mg,1.85mmol,1当量)和2-(苄基氨基)乙醇(1.12g,7.4mmol,4当量)的混合物在微波炉(Personal Chemistry Emrys®Optimizer)中在130℃加热40分钟。将残余物在水和DCM之间分配,将有机相用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到(3S,5S)-5-((苄基(2-羟基乙基)氨基)甲基)-3-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-酮(320mg,60%产率),为黄色油状。LCMS(m/z)287$[M+H]^+$。

[0455] 步骤6:在0℃下向(3S,5S)-5-((苄基(2-羟基乙基)氨基)甲基)-3-(丙-2-炔基)吡咯烷-2-酮(0.32g,1.1mmol,1当量)于DCM(15mL)中的溶液中添加TEA(222mg,2.2mmol,2当量)和MsCl(190mg,1.65mmol,1.5当量)。将混合物温热至室温并搅拌20小时,然后将其用DCM(60mL)稀释,并用饱和$NaHCO_3$(3×30mL)水溶液洗涤。干燥(Na_2SO_4)并除去溶剂后,将粗制品(0.31g)直接用于下一步骤。LCMS(m/z)365$[M+H]^+$。

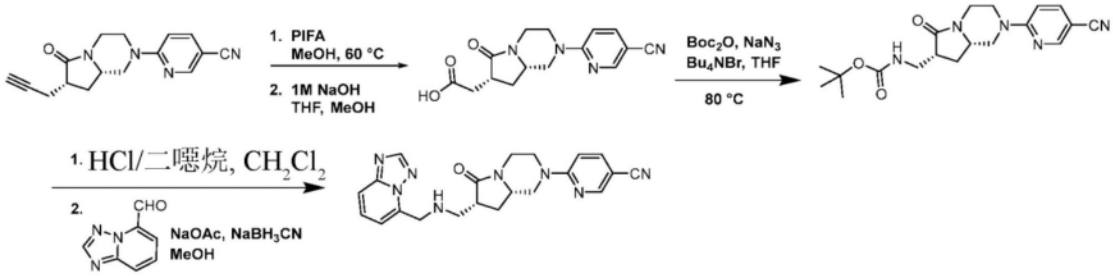
[0456] 步骤7:将步骤6的粗制品(0.31g)溶解在CH_3CN/THF(1/1,10mL)的混合物中,然后在室温下在氮气气氛下分批加入60% NaH(66mg,1.65mmol,1.5当量)。搅拌16小时后,在真空状态下除去溶剂,并且将残余物用水吸收,用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过反相用NH_4HCO_3(水/CH_3CN溶液(45%))纯化残余物,得到(7S,8aS)-2-苄基-7-(丙-2-炔基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(7H)-酮(90mg,30%产率),为无色固体。LCMS(m/z)269$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,MeOD):δ7.36-7.28(m,5H),3.90-3.86(m,1H),3.61-3.53(m,3H),3.06-3.03(m,1H),2.90-2.87(m,2H),2.71-2.69(m,1H),2.51-2.48(m,2H),2.34-2.30(m,1H),2.28.-2.26(m,1H),1.98-1.96(m,1H),1.82-1.77(m,1H),1.59-1.56(m,1H)。

[0457] 步骤8:将氯甲酸1-氯乙酯(6.4mL,59.6mmol,8当量)加入到(7S,8aS)-2-苄基-7-(丙-2-炔基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(7H)-酮(2g,7.45mmol,1当量)、DIEA(10.4mL,59.6mmol,8当量)于甲苯(40mL)中的溶液中。将反应混合物在100℃搅拌2小时。减压浓缩反应溶液。将所得残余物溶解于甲醇(40mL)中,并加热至65℃,持续30分钟。将反应溶液冷却至室温,然后减压浓缩。将所得残余物溶于乙腈(40mL)中。加入6-氟烟腈(910mg,7.45mmol,1当量)和碳酸铯(7.3g,22.4mmol,3当量)。将反应混合物在80℃搅拌8小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机相用饱和NaCl洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,得到6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(1.3g)。LCMS(m/z)281$[M+H]^+$。

[0458] 步骤9:将DIEA(0.27mL,1.52mmol,5当量)、CuI(3mg,0.015mmol,5mol%)和PPh_3(16mg,0.061mmol,0.2当量)加入含有6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(85mg,0.304mmol,1当量)和5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(72mg,0.365mmol,1.2当量)于DMF(1mL)中的溶液的密封管中。将所得混合物用氮气鼓泡。加入$Pd(PPh_3)_4$(18mg,0.015mmol,5mol%)。将容器加盖并加热至80℃,持续23小时。将反应混合物直接装载到制备型HPLC柱上,用0.1%甲酸/水/乙腈(5-100%梯度)洗脱。合并含产物的级分并浓缩,得到6-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(67mg)。将该物质溶于MeOH,加入Pd/C(5wt%,50mg)。将反应物在H_2气氛下搅拌2小时。将反应物通过硅藻土过滤,浓缩,并通过制备型HPLC纯化,得到6-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-6-

氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(35mg)。LCMS(m/z)402[M+H]$^+$。

[0459] 实例5:6-((7R,8aS)-7-(((([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)氨基)甲基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成

[0460] 

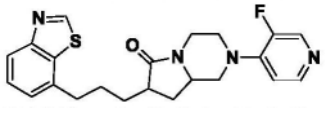
[0461] 步骤1:向含有6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(819mg,2.92mmol,1.0当量)于MeOH(10mL)中的溶液的密封管中加入二(三氟乙酸)苯基碘(PIFA,4.4g,10.2mmol,3.5当量)。将容器加盖并加热至60℃,持续56小时。将反应混合物浓缩,然后在硅胶上纯化,得到2-((7R,8aS)-2-(5-氰基吡啶-2-基)-6-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)乙酸甲酯(173mg,19%产率)。将该物质溶于MeOH(2mL)和THF(2mL)中,加入1M NaOH(1.7mL,1.65mmol,3.0当量),并且将该反应物在环境温度下搅拌1.5小时。将反应物用1M HCl(1.8mL)酸化,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到2-((7R,8aS)-2-(5-氰基吡啶-2-基)-6-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)乙酸(135mg,82%产率)。LCMS(m/z)301[M+H]$^+$。

[0462] 步骤2:向含有2-((7R,8aS)-2-(5-氰基吡啶-2-基)-6-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)乙酸(135mg,0.450mmol,1.0当量)于THF(4.5mL)中的溶液的密封管中加入NaN_3(102mg,1.57mmol,3.5当量)、Bu_4NBr(22mg,0.067mmol,15mol%)和Boc_2O(108mg,0.494mmol,1.1当量)。将容器加盖并加热至80℃,持续45小时。将反应物用10% $Na_2S_2O_3$淬灭,然后在乙酸乙酯和NH_4Cl水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。在硅胶上纯化粗残余物,得到(((7R,8aS)-2-(5-氰基吡啶-2-基)-6-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(22mg,13%产率)。LCMS(m/z)272[M-Boc+H]$^+$。

[0463] 步骤3:向(((7R,8aS)-2-(5-氰基吡啶-2-基)-6-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(22mg,0.06mmol,1.0当量)于CH_2Cl_2(1mL)中的溶液中加入含4M HCl的二噁烷(150μL,0.60mmol,10当量)。将反应物搅拌30分钟,然后浓缩。向所得残余物中加入MeOH(2mL),NaOAc(10mg,0.12mmol,2.0当量),[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醛(11mg,0.072mmol,1.2当量)和$NaBH_3CN$(6mg,0.09mmol,1.5当量)。将反应物在环境温度下搅拌16小时,然后浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈甲酸盐形式的6-((7R,8aS)-7-(((([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)氨基)甲基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(15mg,54%产率)。LCMS(m/z)403[M+H]$^+$。

[0464] 以与实例1-5中所述类似的方式制备实例6-9。

[0465] 实例6:7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0466] 

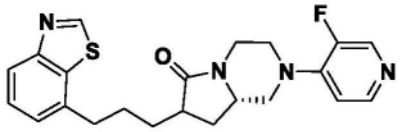
[0467] 以与实例1和2所述类似的方式由外消旋6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯获得呈非对映异构体外消旋混合物形式的标题化合物。LCMS:m/z＝411.1[M+H]$^+$

[0468] 实例7和8:(7S,8aR)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(实例7)和(7R,8aR)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(实例8)的合成

[0469] 

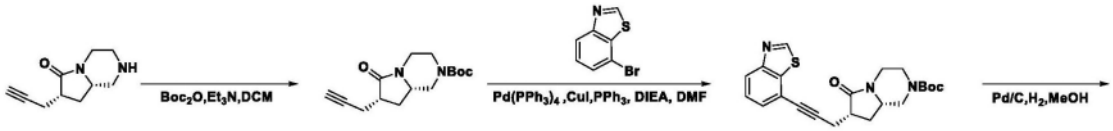
[0470] 以与实例1和2所述类似的方式由(R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯制备标题化合物。LCMS实例7:m/z＝410.8[M+H]+;LCMS实例8:m/z＝410.8[M+H]+。

[0471] 实例9:(8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0472] 

[0473] 在实例1和2步骤6中进行的手性HPLC分离之前,将标题化合物分离为非对映异构体的混合物。

[0474] 实例10:6-((7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成

[0475] 

[0476] 步骤1:向(7S,8aS)-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(100mg,0.56mmol,1.0当量)于DCM(10mL)中的溶液中加入Boc_2O(610mg,2.8mmol,5.0当量)和Et_3N(283mg,2.8mmol,5.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物减压浓缩。将所得残余物通过反相HPLC用NH_4HCO_3(水/CH_3CN溶液(45%))纯化,得到(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为白色固体。LCMS:m/z＝279.1[M+H]$^+$。

[0477] 步骤2:将30mL密封管用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中加入(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(110mg,0.395mmol,1.0当量)、DMF(3mL)、7-溴-1,3-苯并噻唑(101mg,0.474mmol,1.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(23mg,0.020mmol,0.05当量)、CuI(3.8mg,0.020mmol,0.05当量)、PPh_3(21mg,0.079mmol,0.2当量)、DIEA(294mg,1.98mmol,5.0当量)。将所得溶液在80℃油浴中搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙-2-炔-1-基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯,为浅黄色油状物。

LCMS:m/z＝412.1[M+H]$^+$。

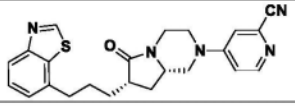
[0478] 步骤3:向100mL圆底烧瓶中放入(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙-2-炔-1-基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(140mg,0.341mmol,1.0当量),MeOH(5mL)和10% Pd/C(73mg)。将混合物在室温下在H_2气氛下搅拌3小时。将混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯,为浅黄色油状物。LCMS:m/z＝416.1[M+H]$^+$。

[0479] 步骤4:向25mL圆底烧瓶中放入(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(130mg,0.313mmol,1.0当量)、DCM(3mL)和TFA(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为浅黄色油状物。LCMS:m/z＝316.1[M+H]$^+$。

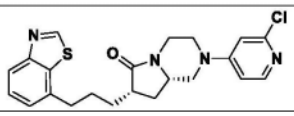
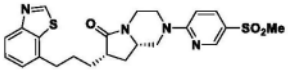
[0480] 步骤5:向30mL密封管中放入(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(90mg,0.29mmol,1.0当量)、ACN(3mL)、6-氟吡啶-3-甲腈(62mg,0.34mmol,1.2当量)和Cs_2CO_3(280mg,0.858mmol,3.0当量)。将所得溶液在80℃油浴中搅拌2小时。将混合物冷却至室温,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,然后通过反相HPLC进一步纯化,得到标题化合物6-[(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈,为灰白色固体。LCMS:m/z＝418.1[M+H]$^+$。

[0481] 以下实例由(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和适当的相应杂芳基卤化物,使用与针对实例10步骤5所述相同的过程来制备。

[0482]

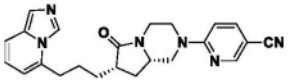
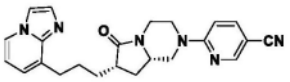
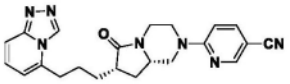
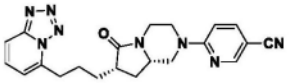
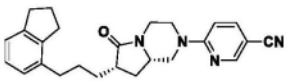
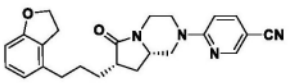
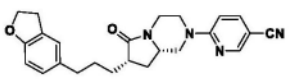
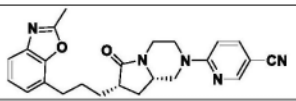
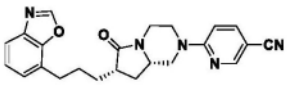
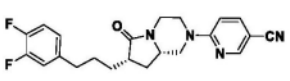
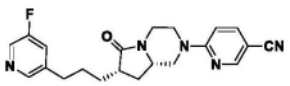
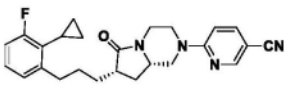
实例	结构	名称	LCMS (m/z) [M+H]+
11		4-((7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶甲腈	418.0

[0483]

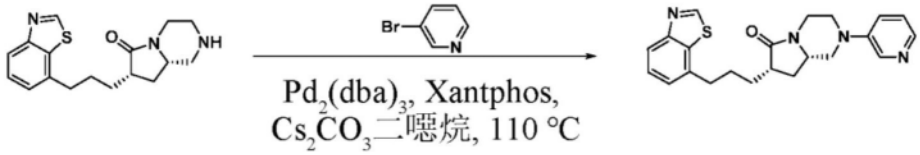
12		(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(2-氯吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	427.2
13		(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	470.9

[0484] 以下实例由6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈和适当的相应芳基溴化物,使用与针对实例4步骤9所述相同的过程来制备。

[0485]

实例	结构	名称	LCMS （m/z）[M+H]+
14		6-((7S,8aS)-7-(3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	401.1
15		6-((7S,8aS)-7-(3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	401.2
16		6-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	402.2
17		6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(3-(四唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	403.2
18		6-((7S,8aS)-7-(3-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	401.2
19		6-((7S,8aS)-7-(3-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	403.2
20		6-((7S,8aS)-7-(3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	403.2
21		6-((7S,8aS)-7-(3-(2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	416.2
22		6-((7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噁唑-7-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	402.2
23		6-((7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	397.1
24		6-((7S,8aS)-7-(3-(5-氟吡啶-3-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	380.1
25		6-((7S,8aS)-7-(3-(2-环丙基-3-氟苯基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	419.3

[0486] 实例26：(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(吡啶-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成。

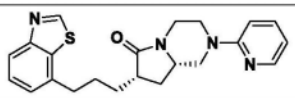
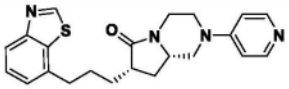
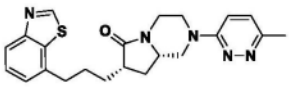
[0487] 

[0488] 将30mL密封管用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(40mg,0.13mmol,1.0当量)、二噁烷(2mL)、3-溴吡啶(30mg,0.190mmol,1.5当量)、$Pd_2(dba)_3$(23mg,0.025mmol,0.2当量)、Xantphos(29mg,0.051mmol,0.4当量)、Cs_2CO_3(124mg,0.380mmol,3.0当量)。将所得混合物在110℃油浴中搅拌3小时。将混合物冷却至室温,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化,然后通过反相HPLC进一步纯化,得到标题化合物(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-2-(吡啶-3-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为白色固体。LCMS:m/z＝393.1[M+H]$^+$。

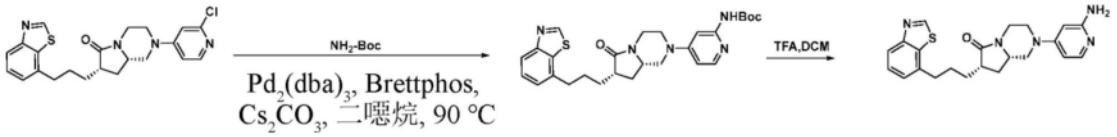
[0489] 以下实例由(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-

6(2H)-酮和适当的相应杂芳基溴化物,使用与针对实例26所述相同的过程来制备。

[0490]

实例	结构	名称	LCMS (m/z) [M+H]+
27		(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	393.0
28		(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	392.9
29		(7S,8aS)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	408.1

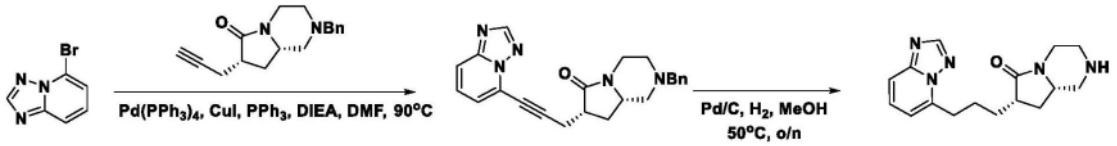
[0491] 实例30:(7S,8aS)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成。

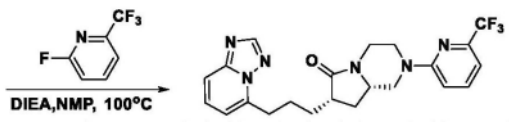
[0492] 

[0493] 步骤1:将10mL密封管用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-2-(2-氯吡啶-4-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(30mg,0.070mmol,1.0当量)、二噁烷(2mL)、氨基甲酸叔丁酯(247mg,2.11mmol,3.0当量)、$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.014mmol,0.2当量)、Brettphos(15mg,0.028mmol,0.4当量)和Cs_2CO_3(69mg,0.21mmol,3.0当量)。将混合物在90℃油浴中搅拌3小时。滤出固体并浓缩滤液。将粗制品通过快速制备型HPLC纯化,得到N-[4-[(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。LCMS:m/z=508.1$[M+H]^+$。

[0494] 步骤2:向8mL小瓶中放入N-[4-[(7S,8aS)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-6-氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.020mmol,1.0当量),DCM(1mL)和TFA(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物浓缩并通过反相HPLC纯化,得到标题化合物(7S,8aS)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-7-[3-(1,3-苯并噻唑-7-基)丙基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为白色固体。LCMS:m/z=408.1$[M+H]^+$。

[0495] 实例31:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0496] 



[0497] 步骤1:将30mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.00g,5.05mmol,1.0当量)、DMF(10mL)、(7S,8aS)-2-苄基-7-(丙-2-炔-1-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(1.36g,5.05mmol,1.0当量)、$Pd(PPh_3)_4$(292mg,0.252mmol,

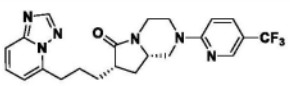
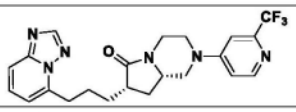
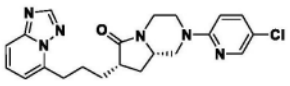
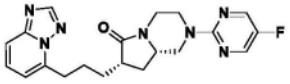
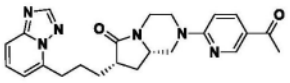
0.05当量)、CuI(48mg,0.25mmol,0.05当量)、PPh_3(265mg,1.01mmol,0.2当量)、DEA(3.77g,25.3mmol,5.0当量)。将混合物在90℃油浴中搅拌2小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-2-苄基-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙-2-炔-1-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为黄色油状物。LCMS:m/z=386.1[M+H]$^+$

[0498] 步骤2:向100mL圆底烧瓶中放入(7S,8aS)-2-苄基-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙-2-炔-1-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(700mg,1.82mmol,1.0当量)、MeOH(10mL)和10% Pd/C(193mg)。将混合物在50℃油浴中在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为黄色油状物。LCMS:m/z=300.1[M+H]$^+$

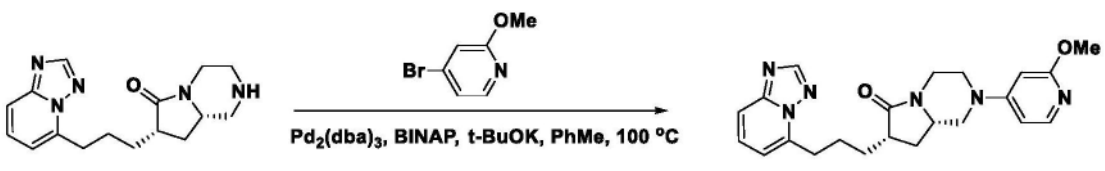
[0499] 步骤3:向10mL密封管中放入(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(40mg,0.13mmol,1.0当量)、NMP(0.5mL)、2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(33mg,0.20mmol,1.5当量)和DIEA(0.5mL)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌2小时。通过反相HPLC纯化粗制品,得到标题化合物(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为白色固体。LCMS:m/z=445.1[M+H]$^+$。

[0500] 以下实例由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和适当的相应杂芳基卤化物,使用与针对实例31,步骤3所述相同的过程来制备。

[0501]

实例	结构	名称	LCMS (m/z) [M+H]+
32		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	445.0
33		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	445.1
34		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氯吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	411.1
35		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	396.1
36		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-乙酰基吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	419.1

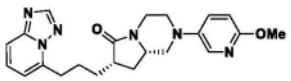
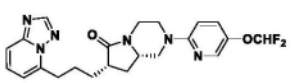
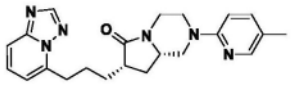
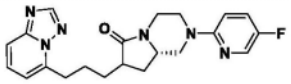
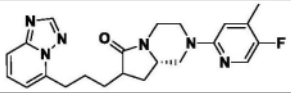
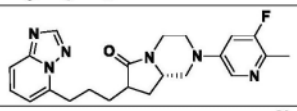
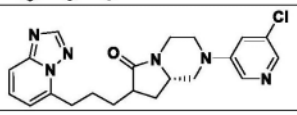
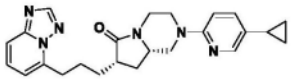
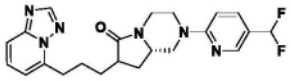
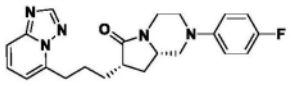
[0502] 实例37:(7S,8aS)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-(3-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮的合成

[0503] 

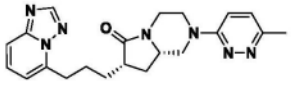
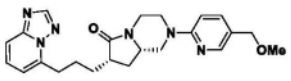
[0504] 将10mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(40mg,0.13mmol,1.0当量)、PhMe(2mL)、4-溴-2-甲氧基吡啶(28mg,0.15mmol,1.1当量)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.016mmol,0.12当量)、BINAP(100mg,0.16mmol,1.2当量)、t-BuOK(45mg,0.40mmol,3.0当量)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌2小时。滤出固体并浓缩滤液。通过硅胶色谱法纯化,得到标题化合物(7S,8aS)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为黄色固体。LCMS:m/z=407.2$[M+H]^+$。

[0505] 以下实例由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和适当的相应芳基或杂芳基溴化物,使用与针对实例37所述相同的过程来制备。实例41、42、43、44和46作为非对映异构体的混合物获得。

[0506]

实例	结构	名称	LCMS (m/z) [M+H]+
38		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	407.2
39		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	443.2
40		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	391.2
41		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	395.1
42		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	409.1
43		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	409.2
44		(8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氯吡啶-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	411.1
45		(8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-环丙基吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	417.2
46		(8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	427.2
47		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(4-氟苯基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	394.1

[0507]

48		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	392.2
49		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	421.2

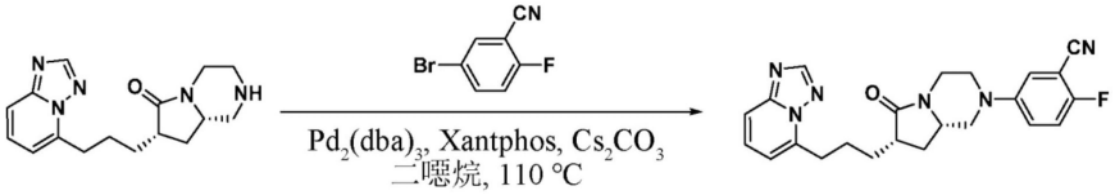
[0508] 实例50和51:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和(7R,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成。

[0509] 

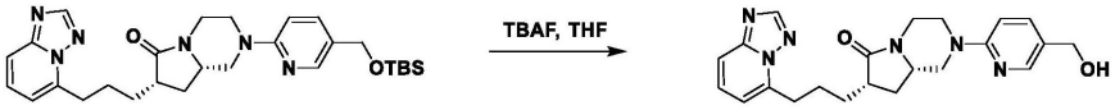
[0510] 通过手性色谱法(chiralpak IF-3)纯化实例41,得到实例51,LCMS:m/z=417.4[M+Na]$^+$;随后50,LCMS:m/z=395.1[M+H]$^+$。

[0511] 实例52:5-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-氟苄腈的合成

[0512] 

[0513] 将10mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(30mg,0.100mmol,1.0当量)、二噁烷(2mL)、5-溴-2-氟苯甲腈(24mg,0.12mmol,1.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol,0.2当量)、Xantphos(23mg,0.04mmol,0.4当量)、Cs_2CO_3(98mg,0.30mmol,3.0当量)。将所得溶液在110℃油浴中搅拌2小时。将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化。通过反相HPLC进一步纯化,得到标题化合物5-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-氟苄腈,为白色固体。LCMS:m/z=419.1[M+H]$^+$。

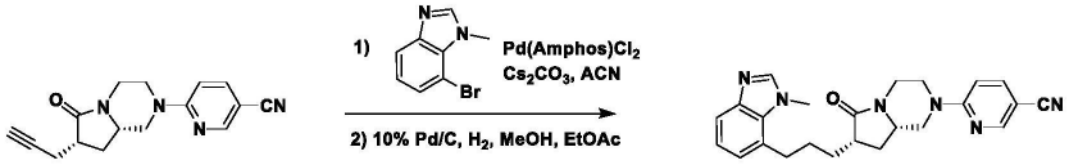
[0514] 实例53:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-(羟甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0515] 

[0516] 步骤1:如实例37的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(99mg,0.33mmol,1.0当量)和2-溴-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶制备(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=521.2[M+H]$^+$。

[0517] 步骤2:向25mL圆底烧瓶中放入(7S,8aS)-2-(5-[[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]吡啶-2-基)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(70mg,0.13mmol,1.0当量)、THF(3mL)、TBAF(53mg,0.20mmol,1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时并真空浓缩。将粗制品通过硅胶色谱法纯化,然后通过反相HPLC纯化,得到(7S,8aS)-2-[5-(羟基甲基)吡啶-2-基]-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]丙基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为白色固体。LCMS:m/z=407.2[M+H]$^+$。

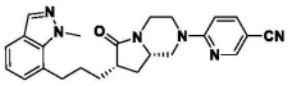
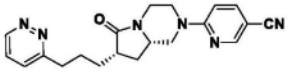
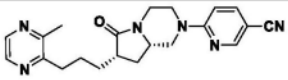
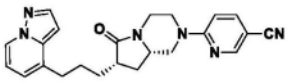
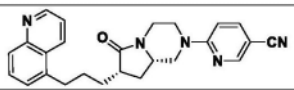
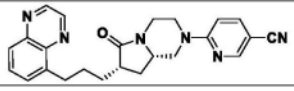
[0518] 实例54:6-((7S,8aS)-7-(3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成。

[0519] 

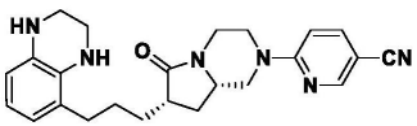
[0520] 将6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈(132mg,0.47mmol,1当量)、7-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(100mg,0.47mmol,1当量)、Cs_2CO_3(307mg,0.942mmol,2当量)和Pd(Amphos)Cl_2(4.0mg,0.047mmol,0.1当量)于ACN(1.0mL)中的混合物在用N_2吹扫的密封小瓶中加热至80℃,并持续6小时。将混合物冷却至室温并在EtOAc和水之间分配。分离各层。有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将该物质溶于MeOH(1.0ml)和EtOAc(1.0mL)中。加入10% Pd/C(50mg)。将反应物在H_2气氛下搅拌23小时。将反应物通过硅藻土过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(0%的MeOH的DCM溶液至10%的MeOH的DCM溶液的梯度)纯化,得到标题化合物。LCMS:m/z=415.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,d_6-DSMO):δ8.50(dd,J=2.0,0.4Hz,1H),8.07(s,1H),7.88(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.46(dd,J=6.4,1.2Hz,1H),7.08(appt,J=5.6Hz,1H),7.03-7.00(m,2H),4.67(m,1H),4.51(m,1H),4.03(s,3H),3.83(dd,J=10.4,1.6Hz,1H),3.43(m,1H),3.06-3.02(m,2H),2.91(td,J=10.0,2.8Hz,1H),2.78(td,J=9.6,2.0Hz,1H),2.65(dd,J=10.4,8.8Hz,1H),2.42(m,1H),2.34(m,1H),1.89(m,1H),1.73-1.67(m,2H),1.41(m,1H),1.26(m,1H)。

[0521] 以下实例由6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈和适当的相应芳基或杂芳基溴化物,使用与针对实例54所述相同的过程来制备。

[0522]

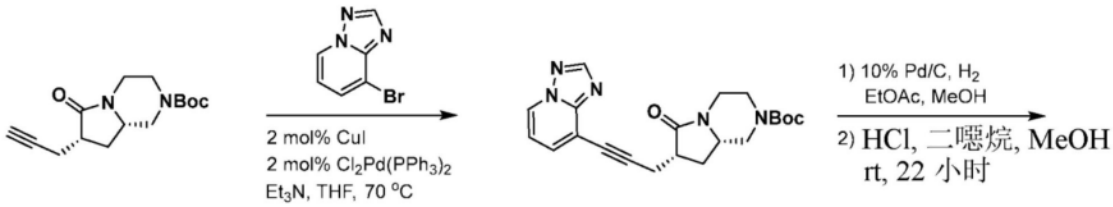
实例	结构	名称	LCMS (m/z) [M+H]+
55		6-((7S,8aS)-7-(3-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	415.2
56		6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(3-(哒嗪-3-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	363.2
57		6-((7S,8aS)-7-(3-(3-甲基吡嗪-2-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	377.2
58		6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	401.2
59		6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(3-(喹啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	412.2
60		6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	413.2

[0523] 实例61:6-((7S,8aS)-6-氧代-7-(3-(1,2,3,4-四氢喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成。

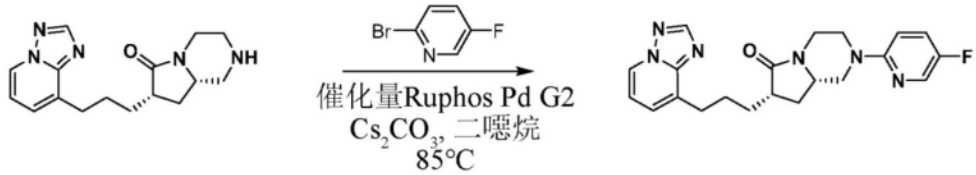
[0524] 

[0525] 标题化合物作为次要产物从实例60的合成中分离。LCMS:m/z=417.2[M+H]$^+$。

[0526] 实例62:(7S,8aS)-2-(5-氟吡啶-2-基)-7-(3-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}丙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮的合成



[0527]



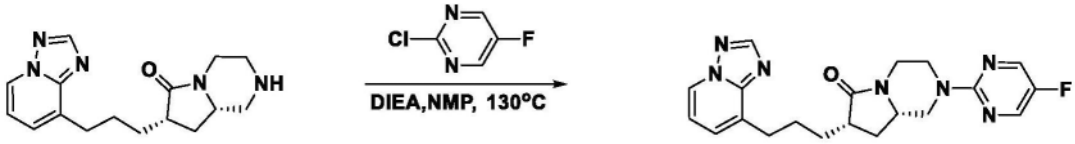
[0528] 步骤1:向装配有机械搅拌器,JKem热电偶和回流冷凝器的3000mL 3颈RBF中装入(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(129.0g,95重量%纯度和90%非对映体过量,439mmol,1.0当量)和8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(86.8g,439mmol,1.0当量)。将固体溶解在三乙胺/THF的1:1体积/体积混合物(1200mL)中。加入碘化铜(2.78g,8.77mmol,0.02当量),然后加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(6.16g,8.77mmol,0.02当量)。将混合物加热(利用加热套)至70℃并机械搅拌5分钟,此时关闭加热套。当反应冷却时,出现褐色沉淀。当继续冷却时,沉淀物变得更大,最终使混合物变成固体褐色沉渣。用水(1L)稀释沉渣并用搅拌棒轻轻搅拌。倒出液体并过滤。用另外500mL水重复该过程。将剩余的固体放在一边。将滤液浓缩以除去挥发物(三乙胺和THF)。将所得含水棕色沉渣用盐水稀释并用EtOAc(2×)萃取。将含有沉淀物的反应烧瓶在EtOAc和盐水之间分配。分离各层,合并所有EtOAc萃取物,依次用饱和NH4Cl(2×)水溶液和盐水洗涤。有机物经MgSO4干燥,过滤并浓缩。将浓缩物用MTBE/MeOH(10:1,750mL)处理,并用热风枪温和加热以促进杂质的溶剂化。将深棕色液体通过粗过滤器过滤并将所有剩余固体用MTBE(2×)洗涤。将剩余的固体真空烘箱干燥过夜,得到(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-炔-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为浅棕色固体。LCMS:m/z=396.2[M+H]$^+$。

[0529] 步骤2:向(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-炔-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(163g,95重量%纯度材料,390mmol)于MeOH/EtOAc(4:1,800mL)中的溶液中添加10% Pd/C(50重量%H2O,30g)与MeOH/EtOAc(2:1,500mL)的浆液。通过气球将氢气鼓泡通过反应混合物,并且根据需要再填充气球。在26小时时,加入另外的10% Pd/C(50重量%H2O,25g),并继续氢气鼓泡过程。在74小时(25g)和126小时(10g)分别加入另外的10% Pd/C(50重量%H2O),直至通过LCMS在168小时测定反应完成。将氮气鼓泡通过反应混合物20分钟,并将混合物用DCM(500mL)稀释。通过硅藻土过滤混合物并用DCM冲洗滤饼。将滤液真空浓缩,得到(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为棕色粘性油状物。LCMS:m/z=400.2[M+H]$^+$。将浓缩的油状物溶解在MeOH/二噁烷(1:1,500mL)中并转移至2000mL RBF。将烧瓶置于冰浴中并在2小时内通过加料漏斗添加4N HCl/二噁烷(300mL)。加

入完成后,除去冷却浴,并且将混合物搅拌总共22小时。过滤含有灰白色沉淀的混合物。将滤液用EtOAc洗涤并将所有滤液放在一边。将固体置于盘中并在真空下烘干,得到115.4g灰白色粉末。将干燥的固体溶解/悬浮在600mL水和600mL DCM中。加入3N NaOH水溶液(400mL)(pH>11),然后加入盐水(200mL)。分离各层,并用另外的DCM(5×500mL)萃取水相。将合并的有机物经MgSO4干燥,过滤并浓缩,得到((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮,为浅橙色油状物。

[0530] 步骤3:将含有含(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(3.27g,10.9mmol,1.0当量)、2-溴-5-氟吡啶(2.88g,16.4mmol,1.5当量)、Ruphos Pd G2(505mg,0.65mmol,0.06当量)和碳酸铯(7.11g,21.8mmol,2.0当量)的二噁烷(25mL)的混合物在厚壁密封容器中在80℃搅拌24小时。将混合物冷却至室温,过滤并真空浓缩。将浓缩物在饱和NH_4Cl和EtOAc之间分配。将有机物用另外的饱和NH_4Cl洗涤,经MgSO4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(0%的MeOH的EtOAc溶液至10%的MeOH的EtOAc溶液的梯度),得到(7S,8aS)-2-(5-氟吡啶-2-基)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为白色固体。LCMS:m/z=395.1$[M+H]^+$.^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.66(dd,J=6.9,1.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.02(d,J=3.1Hz,1H),7.54(dd,J=7.1,1.1Hz,1H),7.46-7.38(m,1H),7.17(t,J=7.0Hz,1H),6.91(dd,J=9.2,3.4Hz,1H),4.54-4.43(m,1H),4.34-4.24(m,1H),4.01-3.90(m,1H),3.63(m,1H),3.07(t,J=7.2Hz,3H),3.01-2.89(m,1H),2.87-2.75(m,2H),2.63-2.40(m,2H),2.05-1.82(m,3H),1.56-1.30(m,1H)。

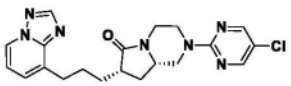
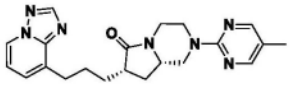
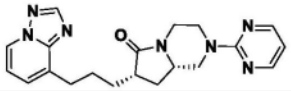
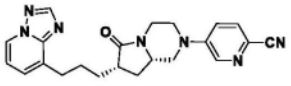
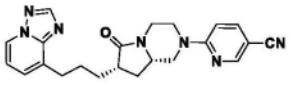
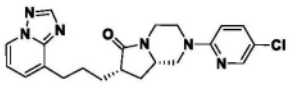
[0531] 实例63:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0532] 

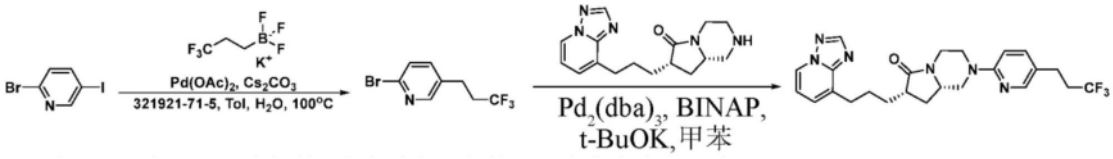
[0533] 将10mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(60mg,0.20mmol,1.0当量)、NMP(1mL)、2-氯-5-氟嘧啶(32mg,0.24mmol,1.2当量)、DIEA(1mL)。将所得溶液在130℃油浴中搅拌2小时。将混合物冷却至室温并通过硅胶色谱法纯化,然后通过反相HPLC进一步纯化,得到(7S,8aS)-2-(5-氟嘧啶-2-基)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为灰白色固体。LCMS:m/z=396.1$[M+H]^+$.^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.66(m,1H),8.41(s,1H),8.32(s,2H),7.54(dd,J=7.2,0.9Hz,1H),7.17(t,J=7.2Hz,1H),4.92(m,1H),4.87(m,1H),3.96(m,1H),3.56(m,1H),3.10-3.05(m,2H),2.90-2.84(m,2H),2.66-2.44(m,3H),1.96-1.89(m,3H),1.43-1.36(m,2H)。

[0534] 以下实例由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和适当的相应杂芳基卤化物,使用与针对实例63所述相同的过程来制备。

[0535]

实例	结构	名称	LCMS （m/z）[M+H]+
64		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氯嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	412.4
65		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	392.4
66		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	378.4
67		5-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶甲腈	402.2
68		6-((7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈	402.2
69		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氯吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	411.1

[0536] 实例70:(7S,8aS)-7-(3-{7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮的合成

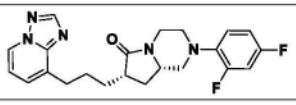
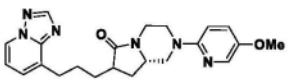
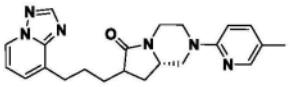
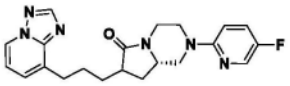
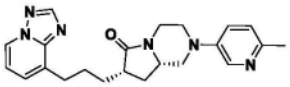
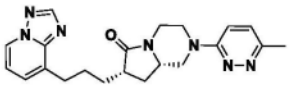
[0537] 

[0538] 步骤1:将10mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入2-溴-5-碘吡啶(180mg,0.634mmol,1当量)、甲苯(3.00mL)、三氟(3,3,3-三氟丙基)硼烷(126mg,0.761mmol,1.2当量)、$Pd(OAc)_2$(29mg,0.12mmol,0.2当量)、Cs_2CO_3(517mg,1.56mmol,2.5当量)、H_2O(1.5mL)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌2小时。将混合物冷却至室温,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到2-溴-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶,为黄色油状物。LCMS:m/z＝254.1[M+H]$^+$.

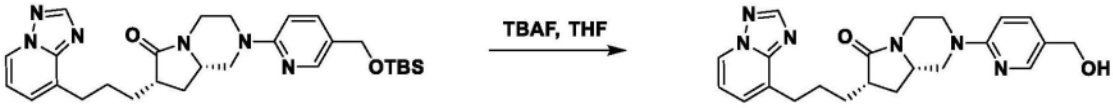
[0539] 步骤2:将10mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(20mg,0.067mmol,1.0当量)、PhMe(1mL)、2-溴-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶(21mg,0.08mmol,1.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(12mg,0.013mmol,0.2当量)、BINAP(17mg,0.027mmol,0.4当量)、t-BuOK(23mg,0.20mmol,3.0当量)。将混合物在100℃油浴中搅拌2小时。将混合物冷却至室温,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-(3-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-2-[5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2-基]-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为灰白色固体。LCMS:m/z＝473.1[M+H]$^+$.

[0540] 以下实例由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和适当的相应芳基或杂芳基溴化物,使用与针对实例70,步骤2所述相同的过程来制备。实例72、73和74作为非对映异构体的混合物获得。

[0541]

实例	结构	名称	LCMS （m/z）[M+H]+
71		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(2,4-二氟苯基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	412.4
72		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	407.2
73		(8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	391.2
74		(8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	395.1
75		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	391.2
76		(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮	392.1

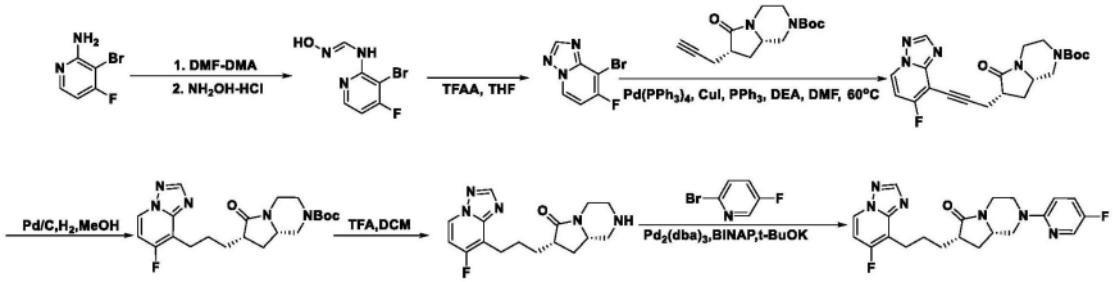
[0542] 实例77:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-(羟甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0543] 

[0544] 步骤1:如实例37的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(90mg,0.30mmol,1.0当量)和2-溴-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶制备(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z＝521.1[M+H]$^+$。

[0545] 步骤2:标题化合物制备自:如针对实例53步骤2的合成所述的,(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z＝407.2[M+H]$^+$。

[0546] 实例78:(7S,8aS)-7-(3-{7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮的合成

[0547] 

[0548] 步骤1:将100mL圆底烧瓶用氮气吹扫并保持,并在其中放入3-溴-4-氟吡啶-2-胺(900mg,4.71mmol,1.0当量)、IPA(15mL)、N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(730mg,6.13mmol,1.3当量)。将所得溶液在85℃油浴中搅拌2小时,此时将混合物冷却至50℃且添加$NH_2OH.HCl$(426mg,6.13mmol,1.3当量)。将所得溶液在50℃油浴中再搅拌2小时。将混合物

冷却至室温并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化所得残余物,得到(E)-N-(3-溴-4-氟吡啶-2-基)-N-羟基甲脒,为灰白色固体。LCMS:m/z=234.1[M+H]$^+$

[0549] 步骤2:向100mL圆底烧瓶中放入(E)-N-(3-溴-4-氟吡啶-2-基)-N-羟基甲脒(1.00g,4.27mmol,1.0当量)和THF(15mL)。将溶液冷却至0℃并加入TFAA(2.69g,13mmol,3.0当量)。将混合物缓慢升温至室温并搅拌5小时。通过加入氢氧化钠水溶液,将溶液的pH值调节至pH~7,并用二氯甲烷萃取混合物。将萃取物浓缩并通过硅胶色谱法纯化,得到8-溴-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,为黄色油状物。LCMS:m/z=216.1[M+H]$^+$。

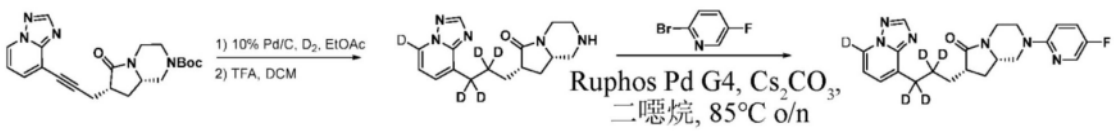
[0550] 步骤3:将30mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入8-溴-7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(200mg,0.926mmol,1.0当量)、DMF(4mL)、(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(258mg,0.926mmol,1.0当量)、Pd(PPh_3)$_4$(54mg,0.046mmol,0.05当量)、CuI(9mg,0.046mmol,0.05当量)、PPh_3(49mg,0.19mmol,0.2当量)和DIEA(691mg,4.63mmol,5.0当量)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌2小时。将所得溶液在水和乙酸乙酯之间分配。分离各层,浓缩有机物,通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙-2-炔-1-基)-6-氧代-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物。LCMS:m/z=414.1[M+H]$^+$.

[0551] 步骤4:向25mL圆底烧瓶中放入(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙-2-炔-1-基)-6-氧代-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(180mg,0.435mmol,1.0当量),MeOH(5mL)和10% Pd/C(93mg)。将混合物在室温在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-6-氧代-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯,为黄色油状物。LCMS:m/z=418.2[M+H]$^+$

[0552] 步骤5:向25mL圆底烧瓶中放入(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-6-氧代-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯(150mg,0.359mmol,1.0当量),DCM(3mL)和TFA(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将溶液的pH值调节至7。将粗制品通过硅胶色谱法纯化,得到(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为黄色油状物。LCMS:m/z=318.2[M+H]$^+$。

[0553] 步骤6:将10mL密封管用氮气吹扫并保持,并在其中放入(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(50mg,0.16mmol,1.0当量)、PhMe(3mL)、2-溴-5-氟吡啶(33mg,0.19mmol,1.2当量)、Pd_2(dba)$_3$(29mg,0.032mmol,0.2当量)、BINAP(39mg,0.063mmol,0.4当量)和t-BuOK(53mg,0.47mmol,3.0当量)。将混合物在100℃油浴中搅拌2小时。过滤固体并浓缩所得混合物。将残余物通过硅胶色谱法纯化,然后通过反相HPLC进一步纯化,得到标题化合物(7S,8aS)-7-(3-[7-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮,为白色固体。LCMS:m/z=413.2[M+H]$^+$。

[0554] 实例79:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-5-d)丙基-2,2,3,3-d4)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

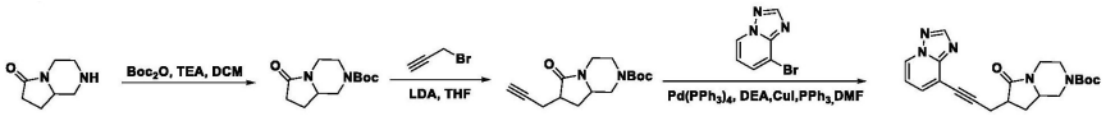
[0555] 

[0556] 步骤1:以与针对实例78步骤4和5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-炔-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(180mg,0.455mmol,1.0当量)制备(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基-5-d)丙基-2,2,3,3-d4)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮,不同之处在于在步骤4中用D_2气体代替H_2气体。LCMS:m/z=305[M+H]$^+$。

[0557] 步骤2:以与针对实例62,步骤3的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基-5-d)丙基-2,2,3,3-d4)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(40mg,0.13mmol,1.0当量)制备标题化合物,不同之处在于使用Ruphos Pd G4作为催化剂。LCMS:m/z=399.2[M]$^+$。

[0558] 实例80:7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0559]

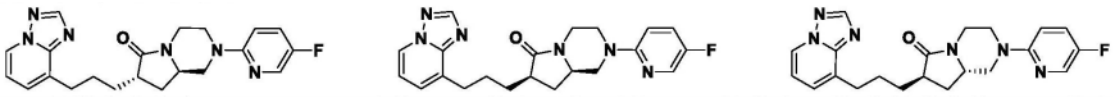


[0560] 步骤1:6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯由六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(1.59g,11.3mmol,1.0当量)以与实例1和2步骤1和2中合成(8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯所述类似的方式分两步制备。

[0561] 步骤2:如实例31,步骤1-2的合成所述,由6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(330mg,1.19mmol,1.0当量)和8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶制备7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=300.1[M+H]$^+$。

[0562] 步骤3:如实例78,步骤6的合成所述,由7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮羧酸酯(158mg,0.53mmol,1.0当量)和2-溴-5-氟吡啶,作为立体异构体混合物,获得7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=395.2[M+H]$^+$。

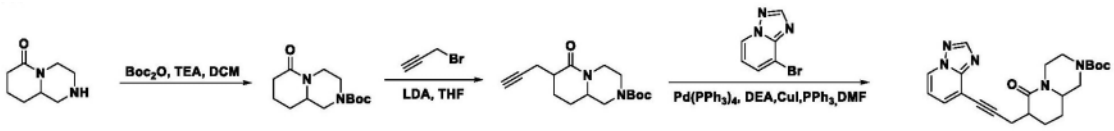
[0563] 实例81,82和83:(7S,8aR)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮,(7R,8aR)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮和(7R,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成。

[0564] 

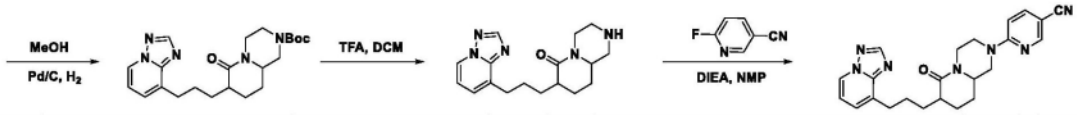
[0565] 标题化合物由7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(实例80)经由手性色谱法(chiralpak IF-3)制备为

纯立体异构体。LCMS:m/z＝395.2;395.2;395.2[M+H]$^+$。

[0566] 实例84:6-(7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-6-氧代八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)烟腈的合成。



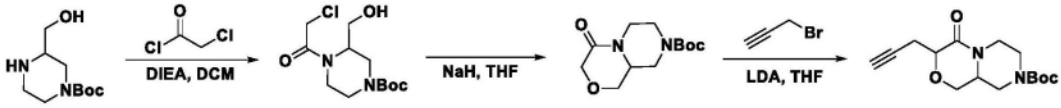
[0567]



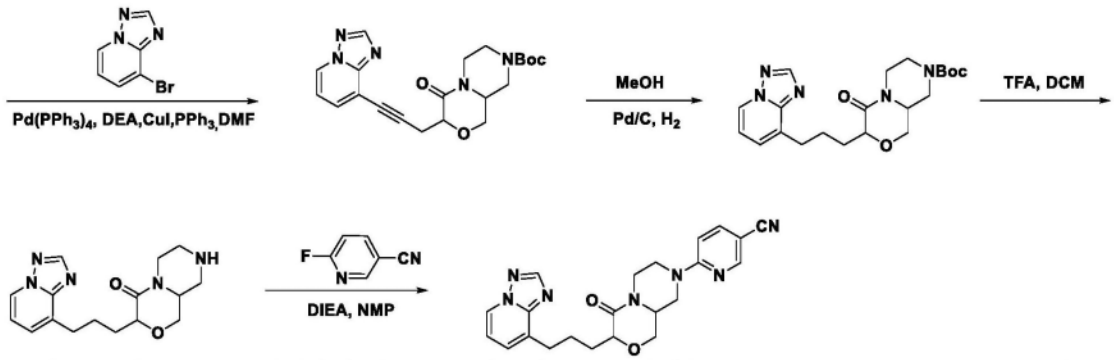
[0568] 步骤1:7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)八氢-6H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮以与针对实例80步骤1和2的合成所述的类似方式由八氢-6H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮(404mg,2.62mmol,1.0当量)在5个步骤中作为立体异构体的混合物获得。LCMS:m/z＝312.4[M+H]$^+$。

[0569] 步骤2:标题化合物以与针对实例63的合成所述类似的方式由7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)八氢-6H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮(60mg,0.19mmol,1.0当量)和6-氟烟腈制备为立体异构体的混合物。LCMS:m/z＝416.2[M+H]$^+$。

[0570] 实例85:6-(3-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)-4-氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)烟腈的合成。



[0571]



[0572] 步骤1:向250mL圆底烧瓶中放入3-(羟基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.00g mg,23.1mmol,1.0当量)、DCM(50mL)。然后加入DIEA(7.47g,57.8mmol,2.5当量)。将烧瓶冷却至0℃并滴加氯乙酰氯(3.14g,27.7mmol,1.2当量)于DCM(10mL)中的溶液。搅拌所得溶液,同时在1小时内温热至室温。将混合物用DCM稀释并用水(3×)洗涤。将有机相经MgSO4干燥,过滤并浓缩,得到4-(2-氯乙酰基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,为棕色油状物。LCMS:m/z＝293.1[M+H]$^+$。

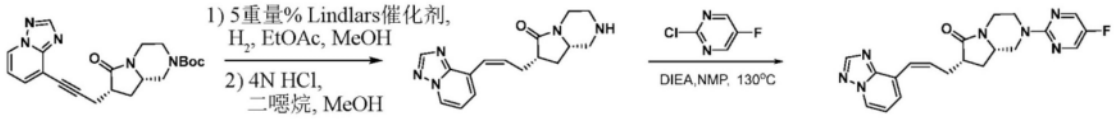
[0573] 步骤2:将250mL 3颈圆底烧瓶用氮气惰性气氛吹扫并保持,并在其中加入4-(2-氯乙酰基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6.00g,20.47mmol,1.0当量)的THF(60mL)溶

液。将混合物冷却至0℃并加入NaH(1.48g,61.5mmol,3.0当量)。移除冰浴并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。用水淬灭反应。所得溶液用500mL DCM萃取。将有机物用水(2X)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(15% MeOH的DCM溶液)纯化,得到4-氧代-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羧酸叔丁酯,为黄色固体。LCMS:m/z=257.1[M+H]+

[0574] 步骤3:3-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮,作为立体异构体的混合物,由4-氧代-3-(丙-2-炔-1-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-羧酸叔丁酯(280mg,0.951mmol,1.0当量)和8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶以与针对实例80步骤2的合成所述的类似方式获得。LCMS:m/z=316.1[M+H]$^+$。

[0575] 步骤4:以与针对实例63的合成所述类似的方式,由3-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮(60mg,0.19mmol,1.0当量)和6-氟烟腈制备作为立体异构体混合物的标题化合物。LCMS:m/z=418.1[M+H]$^+$。

[0576] 实例86:(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)烯丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

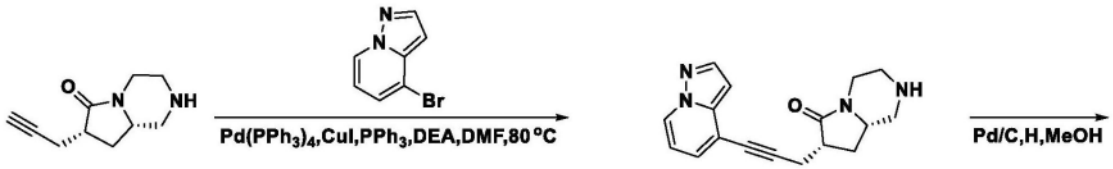
[0577] 

[0578] 步骤1:向(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丙-2-炔-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(250mg,0.632mmol,1.0当量)和喹啉(12mg,0.095mmol,0.15当量)于EtOAc/MeOH(3:1,6mL)中的溶液中加入5重量%Lindlar催化剂(50mg)。将混合物在H_2气氛下搅拌16小时并通过硅藻土过滤。通过反相HPLC纯化,得到(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)烯丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯。LCMS:m/z=398.2[M+H]$^+$。

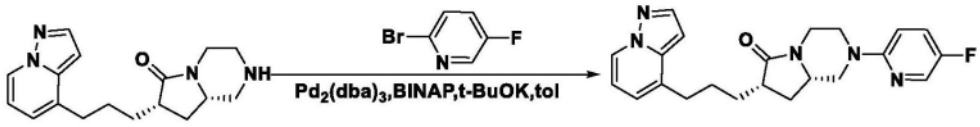
[0579] 步骤2:向(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)烯丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(37mg,0.093mmol,1.0当量)于MeOH(1.0mL)中的溶液中加入含4N HCl的二噁烷(2.0mL)的溶液。将混合物在室温下搅拌3小时并真空浓缩,得到胺(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)烯丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮,为HCl盐。LCMS:m/z=298.2[M+H]$^+$。

[0580] 步骤3:将(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)烯丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮HCl盐(来自上文),2-氯-5-氟嘧啶(19mg,0.15mmol,1.5当量)和DIEA(24mg,0.19mmol,2.0当量)于NMP(1.5mL)中的混合物通过微波辐射加热至130℃,持续1小时。将混合物冷却至室温,并在EtOAc和水之间分配。分离各层,水相用EtOAc反萃取。有机物经MgSO4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(0%的MeOH的EtOAc溶液至10%的MeOH的EtOAc溶液的梯度)、得到标题化合物,为白色固体。LCMS:m/z=395.1[M+H]$^+$。

[0581] 实例87:(7S,8aS)-2-(5-氟吡啶-2-基)-7-(3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成



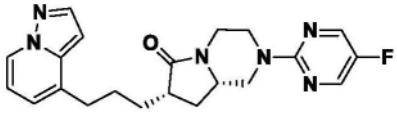
[0582]



[0583] 步骤1:如实例31,步骤1-2的合成所述,由(7S,8aS)-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(99mg,0.56mmol,1.0当量)和4-溴吡唑并[1,5-a]吡啶制备(7S,8aS)-7-(3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=299.1[M+H]$^+$。

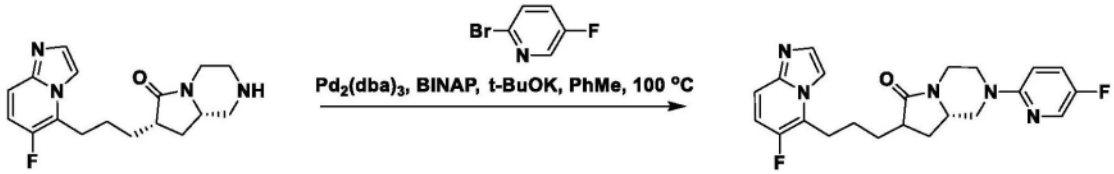
[0584] 步骤2:如实例78,步骤6的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(30mg,0.10mmol,1.0当量)和2-溴-5-氟吡啶制备标题化合物。LCMS:m/z=394.1[M+H]$^+$。

[0585] 实例88:(7S,8aS)-2-(5-氟嘧啶-2-基)-7-(3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮

[0586] 

[0587] 以与针对实例63所述类似的方式由(7S,8aS)-7-(3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(70mg,0.24mmol,1.0当量)和2-氯-5-氟嘧啶制备标题化合物。LCMS:m/z=395.4[M+H]$^+$。

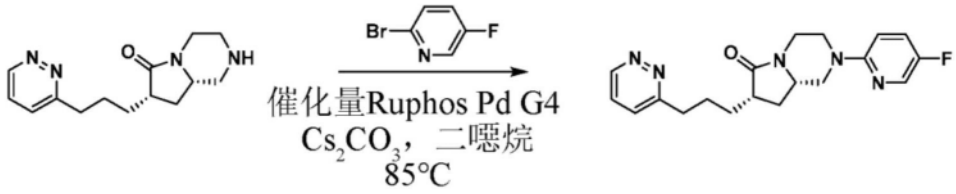
[0588] 实例89:(8aS)-7-(3-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)丙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0589] 

[0590] 步骤1:以与针对实例78,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(136mg,0.488mmol,1.0当量)和5-溴-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶制备(7S,8aS)-7-(3-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=317.2[M+H]$^+$。

[0591] 步骤2:如实例78,步骤6的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(38mg,0.12mmol,1.0当量)和2-溴-5-氟吡啶制备标题化合物。LCMS:m/z=412.1[M+H]$^+$。

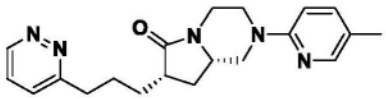
[0592] 实例90:(7S,8aS)-2-(5-氟吡啶-2-基)-7-(3-(哒嗪-3-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0593] 

[0594] 步骤1:以与针对实例78,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(335mg,1.20mmol,1.0当量)和3,6-二溴哒嗪制备(7S,8aS)-7-(3-(哒嗪-3-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z＝317.2[M+H]$^+$。

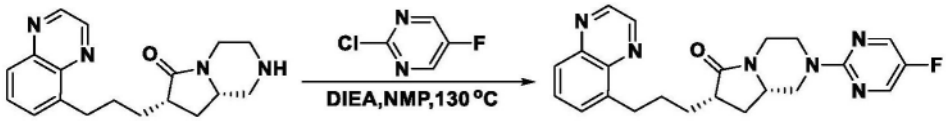
[0595] 步骤2:如实例62,步骤3的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-(哒嗪-3-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(50mg,0.19mmol,1.0当量)和2-溴-5-氟吡啶制备标题化合物,不同之处在于使用RuPhos Pd G4作为催化剂。LCMS:m/z＝356.1[M+H]$^+$。

[0596] 实例91:(7S,8aS)-2-(5-甲基吡啶-2-基)-7-(3-(哒嗪-3-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0597] 

[0598] 如实例90的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-(哒嗪-3-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(50mg,0.19mmol,1.0当量)和2-溴-5-甲基吡啶制备标题化合物。LCMS:m/z＝352.2[M+H]$^+$。

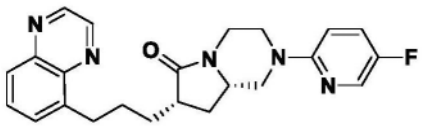
[0599] 实例92:(7S,8aS)-2-(5-氟嘧啶-2-基)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0600] 

[0601] 步骤1:以与针对实例77,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(250mg,0.898mmol,1.0当量)和5-溴喹喔啉制备(7S,8aS)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z＝311.1[M+H]$^+$。

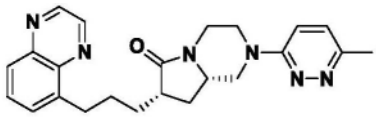
[0602] 步骤2:以与针对实例63所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(60mg,0.193mmol,1.0当量)和2-氯-5-氟嘧啶制备标题化合物。LCMS:m/z＝407.1[M+H]$^+$。

[0603] 实例93:(7S,8aS)-2-(5-氟吡啶-2-基)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0604] 

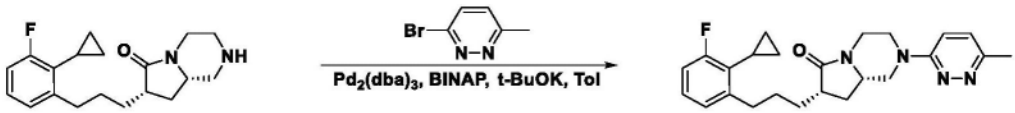
[0605] 如实例78,步骤6的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(38mg,0.122mmol,1.0当量)和2-溴-5-氟吡啶制备标题化合物。LCMS:m/z＝406.1[M+H]$^+$。

[0606] 实例94:(7S,8aS)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0607] 

[0608] 如实例78,步骤6的合成所述,由(7S,8aS)-7-(3-(喹喔啉-5-基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(60mg,0.19mmol,1.0当量)和3-溴-6-甲基哒嗪制备标题化合物。LCMS:m/z=403.1[M+H]$^+$。

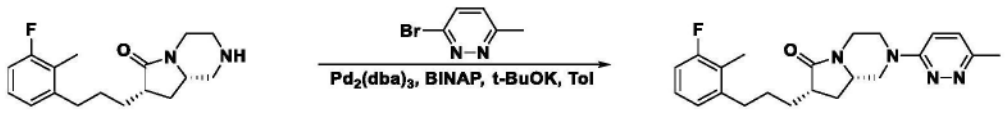
[0609] 实例95:(7S,8aS)-7-(3-(2-环丙基-3-氟苯基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0610] 

[0611] 步骤1:以与针对实例78,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(582mg,2.09mmol,1.0当量)和1-溴-2-环丙基-3-氟苯制备(7S,8aS)-7-(3-(2-环丙基-3-氟苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=317.1[M+H]$^+$。

[0612] 步骤2:以与针对实例78,步骤6所描述的类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-(2-环丙基-3-氟苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(60mg,0.19mmol,1.0当量)和3-溴-6-甲基哒嗪制备标题化合物。LCMS:m/z=409.1[M+H]$^+$。

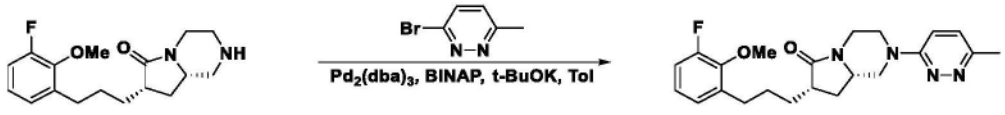
[0613] 实例96:(7S,8aS)-7-(3-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0614] 

[0615] 步骤1:以与针对实例78,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(300mg,1.08mmol,1.0当量)和1-溴-3-氟-2-甲基苯制备(7S,8aS)-7-(3-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=307.1[M+H]$^+$。

[0616] 步骤2:以与针对实例78,步骤6所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(60mg,0.21mmol,1.0当量)和3-溴-6-甲基哒嗪制备标题化合物。LCMS:m/z=383.1[M+H]$^+$。

[0617] 实例97:(7S,8aS)-7-(3-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

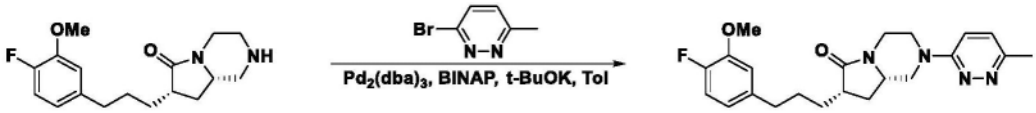
[0618] 

[0619] 步骤1:以与针对实例78,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(300mg,1.08mmol,1.0当量)和1-溴-3-氟-2-甲氧基苯制备(7S,8aS)-7-(3-(3-氟-2-甲氧基苯基)丙基)六氢吡咯并[1,

2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z＝307.1[M+H]$^+$。

[0620] 步骤2:以与针对实例78,步骤6所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-(3-氟-2-甲氧基苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(60mg,0.19mmol,1.0当量)和3-溴-6-甲基哒嗪制备标题化合物。LCMS:m/z＝399.1[M+H]$^+$。

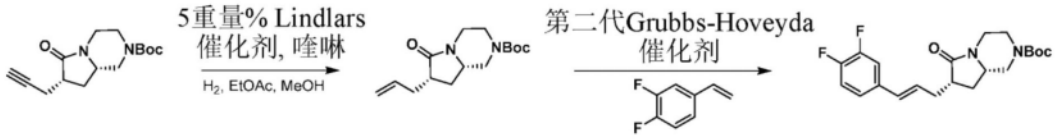
[0621] 实例98:(7S,8aS)-7-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙基)-2-(6-甲基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

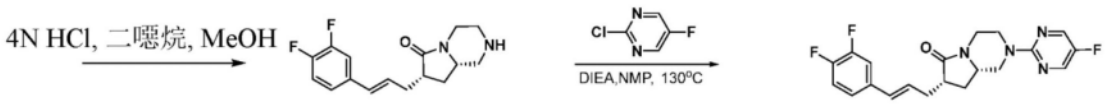
[0622] 

[0623] 步骤1:以与针对实例78,步骤3-5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(300mg,1.08mmol,1.0当量)和4-溴-1-氟-2-甲氧基苯制备(7S,8aS)-7-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z＝307.1[M+H]$^+$。

[0624] 步骤2:以与针对实例78,步骤6所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮60mg,0.19mmol,1.0当量)和3-溴-6-甲基哒嗪制备标题化合物。LCMS:m/z＝399.1[M+H]$^+$。

[0625] 实例99:(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0626] 



[0627] 步骤1:向含有喹啉(186mg,1.44mmol,0.2当量)的(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(2.00g,7.19mmol,1当量)于EtOAc/MeOH(1:1,20mL)中的溶液中添加5重量%的Lindlar催化剂。将混合物置于H2气氛下并在室温下搅拌2.5小时。将混合物通过硅藻土过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(30% EtOAc的己烷溶液至85% EtOAc的己烷溶液的梯度),得到(7S,8aS)-7-烯丙基-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为黄色固体。LCMS:m/z＝281.2[M+H]$^+$。

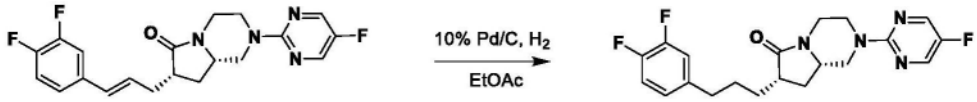
[0628] 步骤2:将(7S,8aS)-7-烯丙基-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(150mg,0.54mmol,1.0当量),1,2-二氟-4-乙烯基苯(150mg,1.07mmol,2.0当量)和第二代Grubbs-Hoveyda催化剂(16.8mg,0.027mmol,0.05当量)于DCE(2.5mL)中的混合物在密封小瓶中在70℃下搅拌4小时,此时添加更多的催化剂(16.8mg,0.027mmol,0.05当量)。再继续搅拌14小时,并且将混合物温热至室温并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(30% EtOAc的己烷溶液至90% EtOAc的己烷溶液的梯度),得到(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为深红色油状物。LCMS:m/z＝393.1[M+H]$^+$。

[0629] 步骤3:向(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-

a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(125mg,0.319mmol,2.0当量)于MeOH(1.0mL)中的溶液中加入含4N HCl的二噁烷(2.0mL)的溶液。将混合物在室温下搅拌3小时并真空浓缩。将所得固体溶解在MeOH中并装入含有强阳离子交换树脂的柱中。用MeOH(2倍柱体积)洗脱柱,弃去洗脱液。用2N NH3的MeOH溶液洗脱,浓缩后得到游离碱形式的产物(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=293.0[M+H]$^+$。

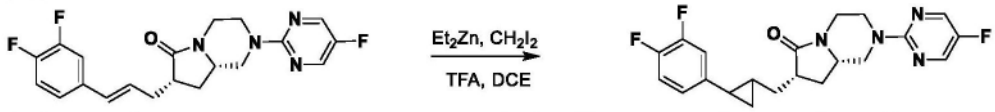
[0630] 步骤4:以与针对实例63所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(67mg,0.23mmol,1.0当量)和2-氯-5-氟嘧啶制备标题化合物。LCMS:m/z=389.1[M+H]$^+$。

[0631] 实例100:(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0632] 

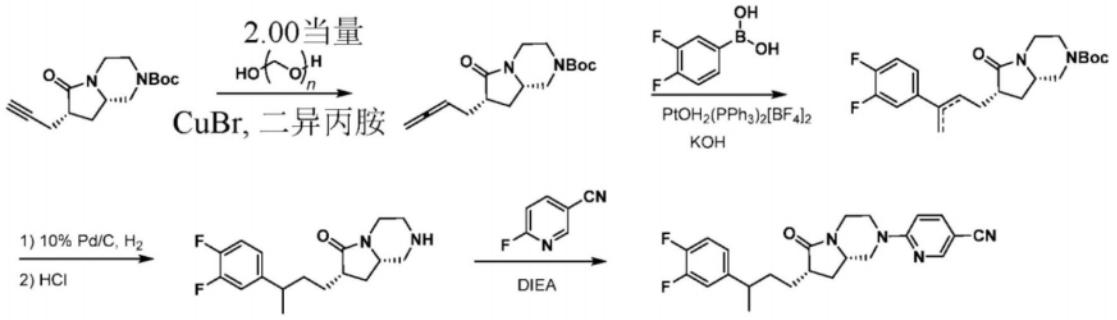
[0633] 向(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(20mg,0.052mmol,1.0当量)于EtOAc(1.5mL)中的溶液中加入10%Pd/C(10mg)。将混合物在H2气氛下在室温下搅拌1.5小时并真空浓缩。通过硅胶色谱(30%EtOAc的己烷溶液至75% EtOAc的己烷溶液的梯度)纯化呈白色固体状的标题化合物。LCMS:m/z=391.1[M+H]$^+$。

[0634] 实例101:(7S,8aS)-7-((2-(3,4-二氟苯基)环丙基)甲基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

[0635] 

[0636] 向在N_2气氛下用DCE(0.75mL)进一步稀释的Et_2Zn溶液(15重量%的PhMe溶液,417uL,0.46mmol,5.0当量)的冰/盐冷却溶液中滴加TFA(35uL,0.46mmol,5.0当量)于DCE(0.75mL)中的溶液。搅拌20分钟后,加入CH_2I_2(37uL,0.46mmol,5.0当量)的DCE(0.75mL)溶液。再过20分钟后,向混合物中加入(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)烯丙基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(36mg,0.093mmol,1.0当量)的DCE(1.0mL)溶液。将混合物升温至室温并搅拌72小时,此时用1N HCl水溶液(1.0mL)淬灭反应。搅拌20分钟后,将混合物在DCM和饱和$NaHCO_3$溶液之间分配。分离各相并将有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO4),过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(30% EtOAc的己烷溶液至80% EtOAc的己烷溶液的梯度),然后用反相HPLC纯化,得到(7S,8aS)-7-((2-(3,4-二氟苯基)环丙基)甲基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮,为立体异构体的混合物。LCMS:m/z=403.1[M+H]$^+$。

[0637] 实例102:6-((7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成

[0638] 

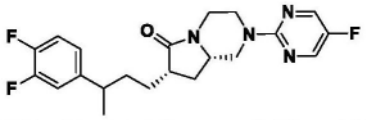
[0639] 步骤1:将(7S,8aS)-6-氧代-7-(丙-2-炔-1-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(500mg,1.80mmol,1.0当量),二异丙胺(365mg,3.60mmol,2.0当量),溴化铜(I)(90mg,0.63mmol,0.35当量)和多聚甲醛(108mg,2.0当量,相对于单体)于二噁烷(2.5mL)中的溶液在密封管中在100℃下加热18小时。将混合物冷却至室温并在EtOAc和1NHCl水溶液之间分配。分离各层,有机层依次用1NHCl水溶液和盐水洗涤。有机物经MgSO4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(45% EtOAc的己烷溶液至85%EtOAc的己烷溶液的梯度),得到(7S,8aS)-7-(3λ^5-丁-2,3-二烯-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为黄色固体。LCMS:m/z=293.1[M+1]$^+$.

[0640] 步骤2:将丙二烯(85mg,0.29mmol,1.0当量),(3,4-二氟苯基)硼酸(92mg,0.58mmol,2.0当量),$PtOH_2(PPh_3)_2[BF_4]_2$(24mg,0.15mmol,0.05当量),KOH(82mg,1.45mmol,5.0当量)于含有H_2O(0.125mL)的二噁烷(2.5mL)中的混合物在密封小瓶中在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,混合物用EtOAc稀释,并且加入$MgSO_4$。将混合物过滤并浓缩。通过硅胶色谱(30% EtOAc的己烷溶液至75% EtOAc的己烷溶液的梯度)纯化,得到(7S,8aS)-7-((E)-3-(3,4-二氟苯基)丁-2-烯-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯和(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯的混合物。LCMS:m/z=407.2[M+1]$^+$。

[0641] 步骤3:向来自步骤2的烯烃异构体于EtOAc/MeOH(2:1,4mL)中的溶液中加入10%Pd/C(25mg)。将多相混合物在H_2气氛下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩。将浓缩物溶解在MeOH(0.5mL)中,并用含4N HCl的二噁烷(1.0mL)处理。将混合物在室温搅拌1小时并浓缩,得到所得胺(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮盐酸盐,为白色固体。LCMS:m/z=309.2[M+1]$^+$。

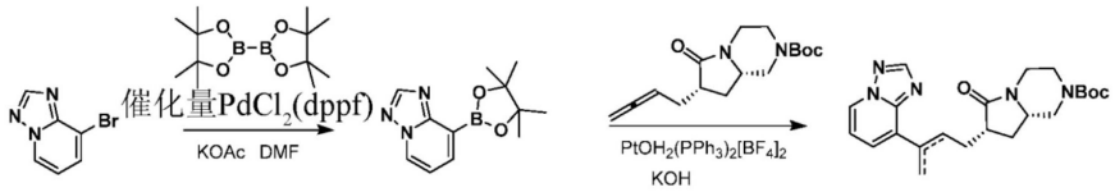
[0642] 步骤4:将(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮盐酸盐(17mg,0.05mmol,1.0当量),6-氟烟腈(18mg,0.15mmol,3.0当量)、DIEA(25mg,0.20mmol,4.0当量)于NMP(1.0mL)中的混合物在密封小瓶中在120℃下搅拌72小时。通过反相HPLC纯化混合物。通过硅胶色谱法(40%EtOAc的己烷溶液至85% EtOAc的己烷溶液的梯度)进一步纯化,得到6-((7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈,为白色固体。LCMS:m/z=411.1[M+1]$^+$。

[0643] 实例103:(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁基)-2-(5-氟嘧啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成

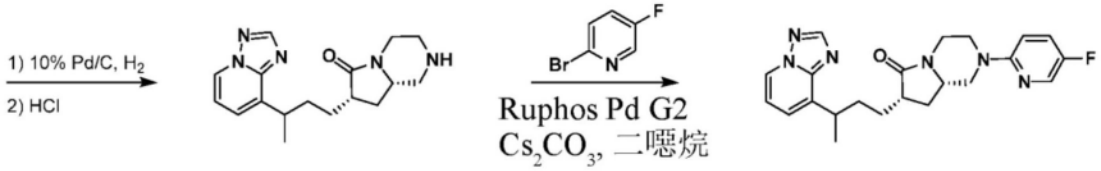
[0644] 

[0645] 以与针对实例102,步骤4所描述的类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)丁基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(15mg,0.049mmol,1.0当量)和2-氯-5-氟嘧啶制备标题化合物。LCMS:m/z=405.1[M+H]$^+$。

[0646] 实例104:(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丁基)-2-(5-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮的合成



[0647]



[0648] 步骤1:将8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.00g,5.05mmol,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5",5"-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.60g,6.31mmol,1.25当量)、乙酸钾(991mg,10.1mmol,2.0当量)和$PdCl_2$(dppf)DCM(206mg,0.252mmol,0.05当量)于DMF(8.0ml)中的混合物加热至100℃,持续20小时。混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤,浓缩后得到8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,为黑色沉渣。LCMS:m/z=164.1[M+H-86]$^+$。

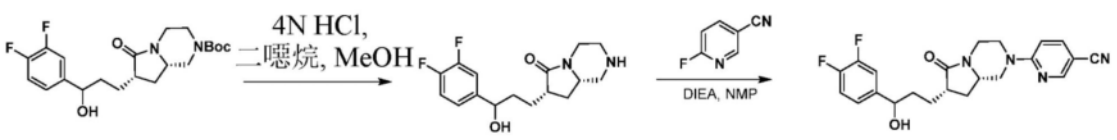
[0649] 步骤2:以与针对实例102步骤2和3的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(315-丁-2,3-二烯-1-基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(130mg,0.444mmol,1.0当量)和8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(153mg异构体混合物,0.623mmol,1.40当量)制备(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丁基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮。LCMS:m/z=314.2[M+H]$^+$。

[0650] 步骤3:以与针对实例62,步骤3的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)丁基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(1.7mg,0.0054mmol,1.0当量)和2-溴-5-氟吡啶制备标题化合物。LCMS:m/z=409.1[M+H]$^+$。

[0651] 实例105:6-((7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成



[0652]



[0653] 步骤1:向(7S,8aS)-7-烯丙基-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁

酯(1.87g,6.68mmol,1.0当量)于THF(3.5mL)中的溶液加入9-BBN溶液(0.5M的THF溶液,20.0mL,10.0mmol,1.5当量),在N_2气氛下进行。将混合物在室温下搅拌20小时,冷却至0℃,并加入1NNaOH水溶液(1.5mL),然后滴加30%H_2O_2水溶液(1.5mL)。继续搅拌1小时,同时将混合物缓慢温热至室温。将混合物用盐水稀释并依次用EtOAc和DCM萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(0%MeOH的EtOAc的溶液至15% MeOH的EtOAc的溶液的梯度)得到(7S,8aS)-7-(3-羟基丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为澄清油状物。LCMS:m/z=299.2[M+H]$^+$。

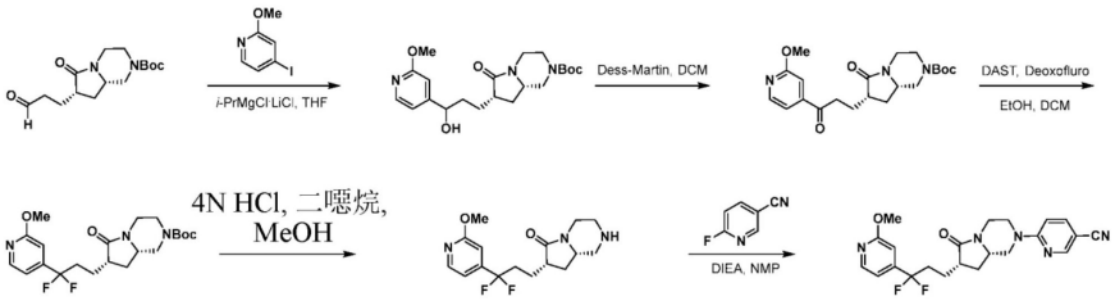
[0654] 步骤2:将得到的(7S,8aS)-7-(3-羟基丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(400mg,1.34mmol,1.0当量)和Dess-Martin高碘烷(682mg,1.61mol,1.2当量)于DCM(3.5mL)中的混合物在室温搅拌3.5小时并真空浓缩。通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化,得到(7S,8aS)-6-氧代-7-(3-氧代丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为澄清油状物。LCMS:m/z=297.1[M+H]$^+$。

[0655] 步骤3:在N_2下向冷却至-78℃的4-溴-1,2-二氟苯(111mg,0.574mmol,2.0当量)于THF(2.0mL)中的溶液中添加正丁基锂溶液(1.6M的己烷溶液,0.359mL,0.574mmol,2.0当量)。将混合物搅拌20分钟,此时缓慢加入(7S,8aS)-6-氧代-7-(3-氧代丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(85mg,0.287mmol,1.0当量)于THF(2.0mL)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌1小时,通过加入饱和NH_4Cl淬灭,并用EtOAc萃取。通过硅胶色谱法纯化(30% EtOAc的己烷溶液至80% EtOAc的己烷溶液的梯度),得到(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为非对映异构体的混合物。LCMS:m/z=411.2[M+H]$^+$。

[0656] 步骤4:向(7S,8aS)-7-(3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(18mg,0.044mmol,1.0当量)于MeOH(0.5mL)中的溶液中加入含4N HCl的二噁烷(1.5mL)。将混合物在室温下搅拌2小时并真空浓缩。将浓缩物溶于NMP(1.0mL)中。添加DIEA(28mg,0.22mmol,5.0当量)和6-氟烟腈(19mg,0.15mmol,3.5当量),并且将混合物在密封小瓶中在120℃下搅拌72小时。通过反相HPLC纯化,得到标题化合物,为非对映异构体的混合物。LCMS:m/z=457.3[M+H]$^+$。

[0657] 实例106:6-((7S,8aS)-7-(3,3-二氟-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈的合成

[0658]



[0659] 步骤1:在冷却至-15℃的N_2下向4-碘-2-甲氧基吡啶(174mg,0.739mmol,1.1当量)于THF(2.0mL)中的溶液中加入i-PrMgCl-LiCl溶液(1.3M THF的溶液,0.568mL,0.739mmol,1.1当量)。搅拌20分钟后,加入(7S,8aS)-6-氧代-7-(3-氧代丙基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(199mg,0.671mmol,1.0当量)的THF(2.0mL)溶液。将混合物搅拌1小

时,同时温热至室温,通过加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(2×)萃取。有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(0% MeOH的EtOAc溶液至5% MeOH的EtOAc溶液的梯度)、得到(7S,8aS)-7-(3-羟基-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为澄清油状物。LCMS:m/z=406.2[M+H]$^+$。

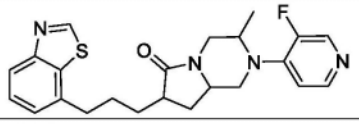
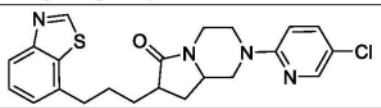
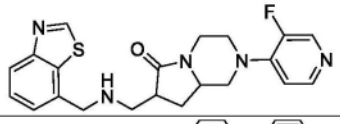
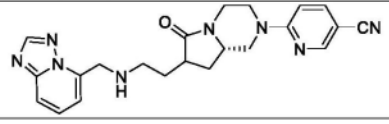
[0660] 步骤2:向(7S,8aS)-7-(3-羟基-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(105mg,0.258mmol,1.0当量)于DCM(3mL)中的溶液中加入Dess-Martin高碘烷(164mg,0.387mmol,1.5当量)。将混合物在室温下搅拌3小时并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化(60% EtOAc的己烷溶液至100% EtOAc的己烷溶液的梯度),得到(7S,8aS)-7-(3-羟基-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯,为白色固体。LCMS:m/z=404.2[M+H]$^+$。

[0661] 步骤3:向(7S,8aS)-7-(3-羟基-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(90mg,0.22mmol,1.0当量)于DCM(2.0ml)中的溶液中加入DAST(90mg,0.56mmol,2.5当量)。添加EtOH(5.1mg,0.11mmol,0.5当量)并且将混合物在室温下搅拌26小时,此时添加DeoxoFluor(2.7M的PhMe溶液,0.16mL,0.44mmol,2.0当量)的溶液并且继续搅拌96小时。添加DeoxoFluor(2.7M的PhMe溶液,0.20mL,0.55mmol,2.5当量)。将混合物搅拌加热至60℃并搅拌24小时。将混合物冷却至室温并用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(0% MeOH的己烷溶液至5% MeOH的己烷溶液的梯度),得到(7S,8aS)-7-(3,3-二氟-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯。LCMS:m/z=426.1[M+H]$^+$。

[0662] 步骤4:以与针对实例10,步骤5的合成所述类似的方式,由(7S,8aS)-7-(3,3-二氟-3-(2-甲氧基吡啶-4-基)丙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(3mg,0.007mmol,1.0当量)和6-氟烟腈制备标题化合物。LCMS:m/z=428.1[M+H]$^+$.

[0663] 实例107-110:以与实例1-5中所述类似的方式制备实例107-110。

[0664]

实例	结构	名称
107		7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮
108		7-(3-(苯并[d]噻唑-7-基)丙基)-2-(5-氯吡啶-2-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮
109		7-(((苯并[d]噻唑-7-基甲基)氨基)甲基)-2-(3-氟吡啶-4-基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮
110		6-((8aS)-7-(2-(([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)氨基)乙基)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)烟腈

[0665] II.生物学评价

[0666] 实例111:毒蕈碱性乙酰胆碱受体活性的体外功能测定

[0667] 将用水母发光蛋白(Perkin Elmer)稳定表达人M_1受体的CHO-K1细胞在F12培养基,含有0.4mg/mL遗传霉素和0.25mg/mL,10% FBS中生长。使细胞生长至汇合并冷冻以在以后进行测定。在实验当天,将细胞在37℃水浴中解冻,再悬浮于具有HEPES(Invitrogen)+

0.1％无蛋白酶BSA(测定缓冲液)的DMEM/HAM的F12中,并且离心以去除冷冻培养基。离心后,除去上清液并加入12mL测定缓冲液。将腔肠素h(Promega)以5μM的终浓度加入到细胞中并在室温下避光孵育4小时。将化合物靠模样板-96深孔(Corning)在含有0.2％ DMSO的测定缓冲液中的8点DRC中格式化,起始浓度为60uM(2x)。孵育4小时后,将细胞以5×10^5个细胞/孔的浓度接种在96孔白壁组织培养处理的透明底板(VWR)中。将化合物加入子板中,并将细胞与化合物在室温下在黑暗中孵育30分钟。

[0668] 使用FlexStation 3(MolecularDevices)测量钙通量。为了测量拮抗剂剂量-反应,使用Flex Station的自动化化合物转移功能将乙酰胆碱的EC80注射至子板,并测量发光随时间的增加。拮抗剂活性被分析为EC80乙酰胆碱反应的浓度依赖性降低。使用Prism(GraphPad Software)生成剂量反应曲线。由剂量反应曲线计算化合物的IC_{50}。结果示于表1中。

[0669] 表1

[0670]

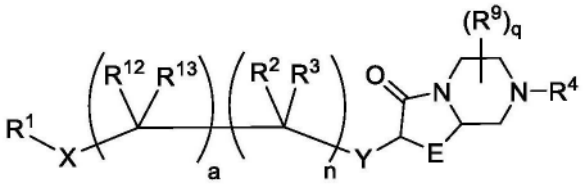
实例#	M1 IC_{50}	M2 IC_{50}	M3 IC_{50}	实例#	M1 IC_{50}	M2 IC_{50}	M3 IC_{50}
1	D	D	D	40	A	D	D
2	A	C	C	41	A	C	C
3	B	D	C	42	D	C	D
4	A	B	B	43	C	C	C
5	B	C	D	44	C	C	D
6	B	C	D	45	A	A	B
7	C	C	D	46	A	C	C
8	D	D	D	47	B	D	D
9	B	C	D	48	A	C	C
10	A	B	C	49	A	C	C
11	A	B	B	50	B	D	D
12	B	C	C	52	B	B	C
13	A	B	B	53	A	C	D
14	B	C	C	54	A	B	C
15	B	D	C	55	B	C	C
16	B	B	B	56	A	B	B
17	A	C	C	57	C	C	D
18	C	C	D	58	A	B	B
19	A	B	C	59	A	B	C
20	B	C	C	60	A	A	B
21	A	C	C	61	B	C	D
22	A	B	C	62	A	C	C
25	A	C	B	63	A	D	C
26	B	D	C	64	A	B	C
27	B	D	C	65	B	C	D
28	A	B	B	66	B	D	D

30	A	C	C	67	A	B	A
31	C	D	D	68	A	B	A
32	A	B	C	71	C	C	D
33	B	C	C	72	A	C	C
34	A	C	C	78	A	C	C
35	A	D	D	87	B	C	C
37	A	C	C	88	A	C	C
38	C	D	D	89	A	C	C
39	B	D	C	93	A	D	C

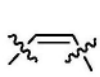
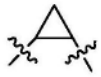
[0671] A＝小于100nM的IC_{50};B＝IC_{50}小于1μM(1000nM)但大于或等于100nM;C＝IC_{50}小于10μM(10000nM)但大于或等于1μM(1000nM);D＝IC_{50}大于10μM(10000nM);NT＝未测试。

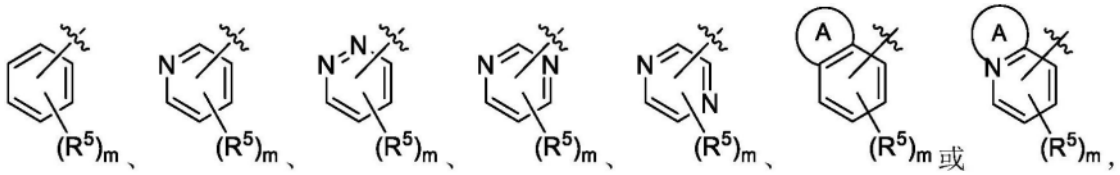
[0672] 示范性化合物,药物组合物和方法

[0673] 化合物1:式(IA)的化合物:

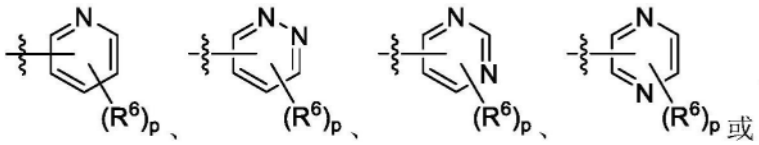
[0674] 

式(IA);

[0675] 其中:E是-CH_2-、-CH_2CH_2-、-O-CH_2-或-CH_2-O-;X是键、、、、-C≡C-、-C(＝O)--CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-CH_2N(R^7)-或-CH_2CH_2N(R^7)-;Y是键、-O-或-N(R^8)-;R^1是

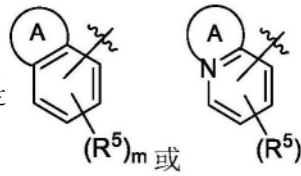
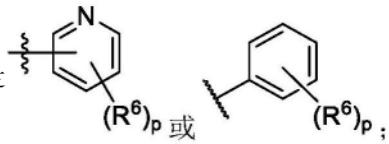


其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;每个R^2独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基;每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、-OH和C_{1-6}烷基;R^4是

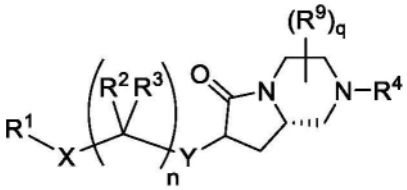


每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;每个R^6独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}环烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-C(＝O)(C_{1-6}烷基)、-(C(R^{10})$_2$)$_q$-O-(C_{1-6}烷基)和-S(O)$_2$$R^{11}$;$R^7$是氢或$C_{1-6}$烷基;$R^8$是氢或$C_{1-6}$烷基;$R^9$是氢或$C_{1-6}$烷基;每个$R^{10}$独立地选自H和$C_{1-6}$烷基;$R^{11}$是$C_{1-6}$烷基;每个$R^{12}$独立地选自氢、氘、卤素、-OH和$C_{1-6}$烷基;每个$R^{13}$独立地选自氢、氘、卤素、-OH和$C_{1-6}$烷基;a是1、2、3、4或5;m是0、1、2或3;n是1、2、3、4或5;p是0、1、2或3;并且每个q独立地是0、1、2、3或4;

[0676] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

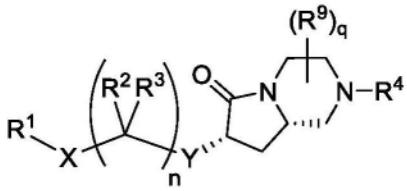
[0677] 化合物2:化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:E是-CH_2-;X是键、-CH_2O-、-CH_2CH_2O-、-O-、-N(R^7)-、-S(O)$_2$-、-$CH_2N(R^7)$-或-$CH_2CH_2N(R^7)$-;Y是键、-O-或-N(R^8)-;R^1是其中环A是5或6元杂芳基环、5或6元杂环烷基环或4、5或6元环烷基环,其中环A任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代;每个R^2独立地选自H和C_{1-6}烷基;每个R^3独立地选自H和C_{1-6}烷基;R^4是每个R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}卤代烷氧基;每个R^6独立地选自卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基和-S(O)$_2R^{11}$;且R^9是C_{1-6}烷基。

[0678] 化合物2:具有式(Ia)的结构的化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0679] 

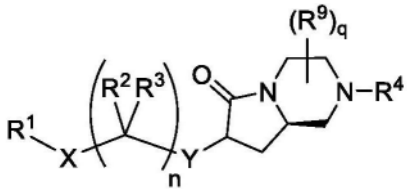
式(Ia)。

[0680] 化合物4:具有式(Ib)的结构的化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0681] 

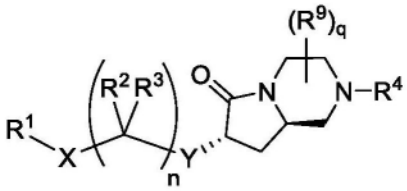
式(Ib)。

[0682] 化合物5:具有式(Ic)的结构的化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0683] 

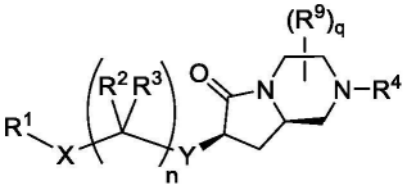
式(Ic)。

[0684] 化合物6:具有式(Id)的结构的化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0685] 

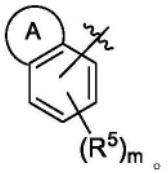
式（Id）。

[0686] 化合物7：具有式(Ie)的结构的化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0687] 

式（Ie）。

[0688] 化合物8：化合物1至7中的任一种，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1是

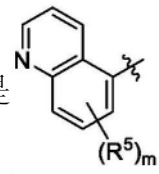


。

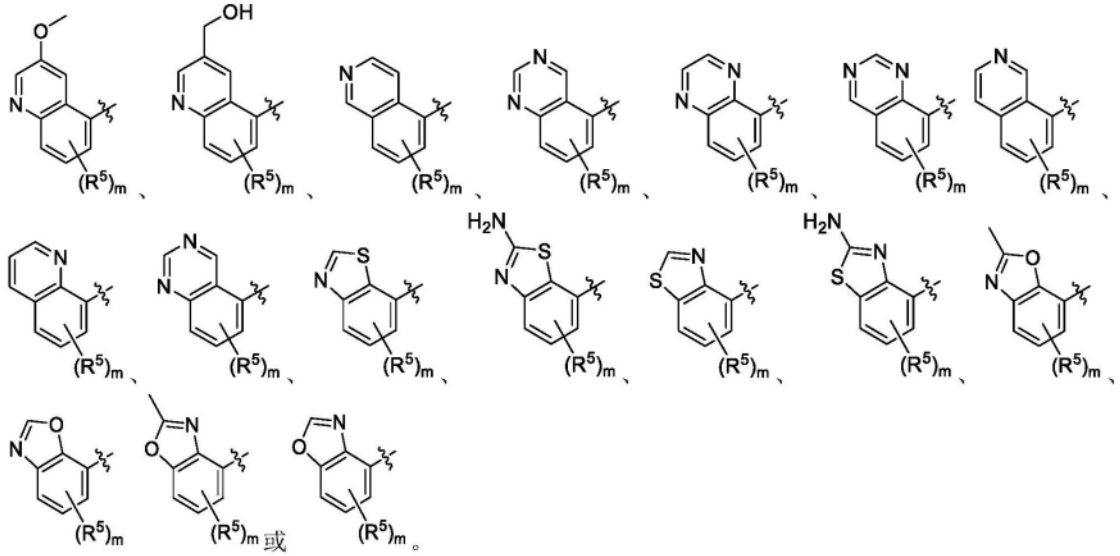
[0689] 化合物9：化合物1至8中的任一种，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中环A是任选地被卤素、-CN、-N$(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的4元、5元或6元环烷基环。

[0690] 化合物10：化合物1至8中的任一种，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中环A是任选地被卤素、-CN、-N$(R^{10})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元或6元杂芳基环。

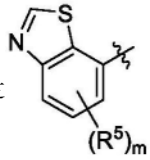
[0691] 化合物11：化合物1至8或10中的任一种，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

R^1是 

、

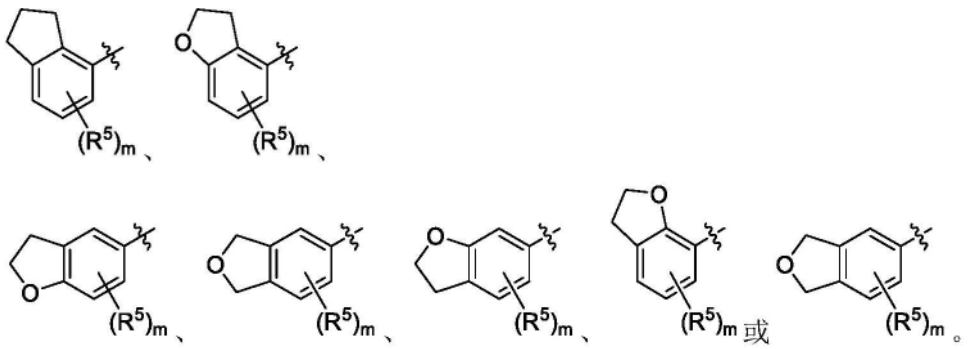


[0692] 化合物12:化合物1至8或10中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是

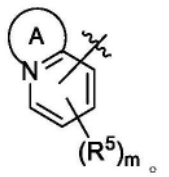


[0693] 化合物13:化合物1至8中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环A是任选地被卤素、-CN、-N(R^{10})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基取代的5元或6元杂环烷基环或4元、5元或6元环烷基环。

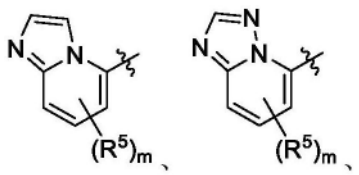
[0694] 化合物14:化合物13,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是

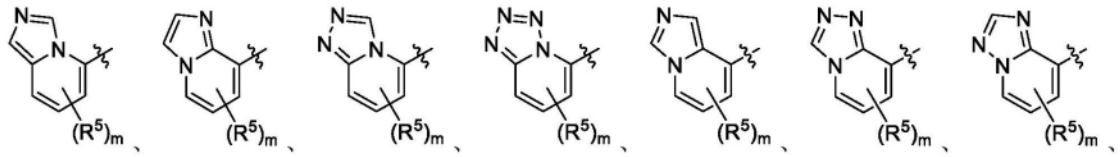


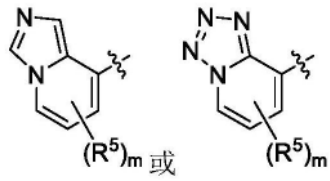
[0695] 化合物15:化合物1至7中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是



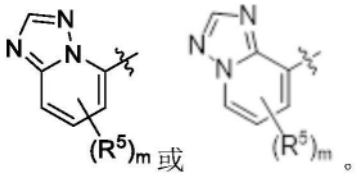
[0696] 化合物16:化合物15,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是





[0697] 

[0698] 化合物17:化合物15,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是



[0699] 化合物18:化合物1至17中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m是0。

[0700] 化合物19:化合物1至18中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q是0。

[0701] 化合物20:化合物1至19中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X是键并且Y是键。

[0702] 化合物21:化合物1至19中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X是键且Y是-O-。

[0703] 化合物22:化合物1至16中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X是键且Y是-N(H)-。

[0704] 化合物23:化合物1至20中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X是-CH_2N(H)-并且Y是键。

[0705] 化合物24:化合物1至20中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X是-S(O)$_2$-并且Y是键。

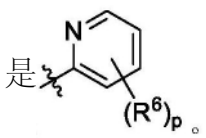
[0706] 化合物25:化合物1至24中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R_2和每个R_3是H。

[0707] 化合物26:化合物1至25中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是1、2或3。

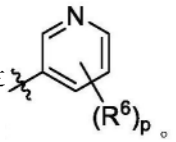
[0708] 化合物27:化合物26,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是3。

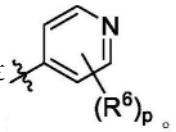
[0709] 化合物28:化合物26,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是2。

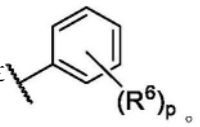
[0710] 化合物29:化合物26,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是1。

[0711] 化合物30:化合物1至29中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4是。

[0712] 化合物31:化合物1至29中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4

是。

[0713] 化合物32:化合物1至29中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4是。

[0714] 化合物33:化合物1至29中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4是。

[0715] 化合物34:化合物1至33中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R^6独立地选自卤素、-CN、$-N(R^{10})_2$和$-S(O)_2R^{11}$。

[0716] 化合物35:化合物1至34中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R^6独立地选自卤素和-CN。

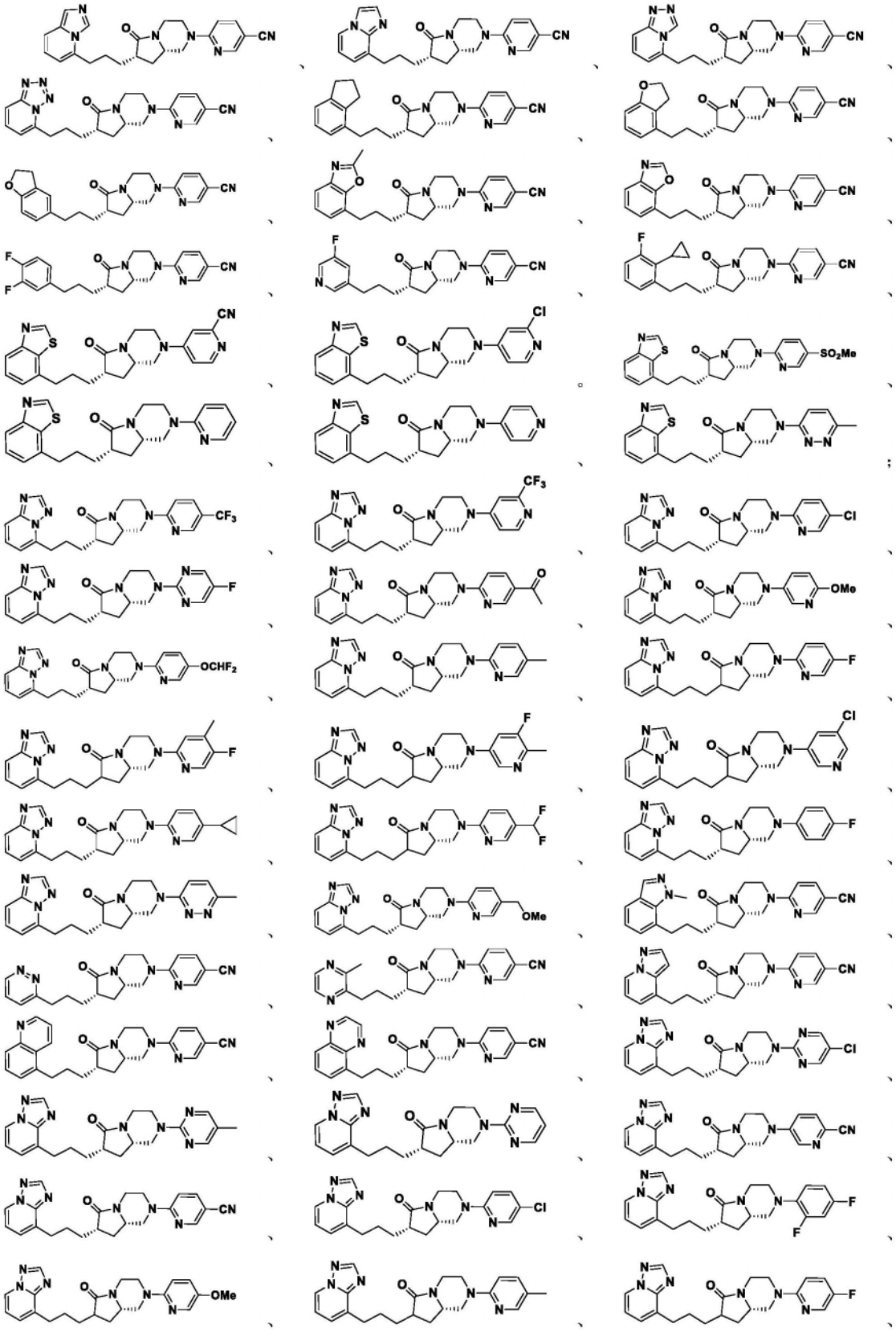
[0717] 化合物36:化合物1至35中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是1或2。

[0718] 化合物37:化合物36,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是2。

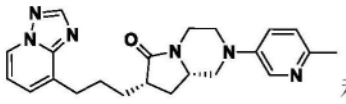
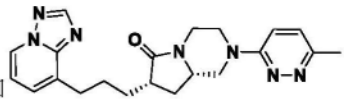
[0719] 化合物38:化合物36,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是1。

[0720] 化合物39:化合物1至33中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p是0。

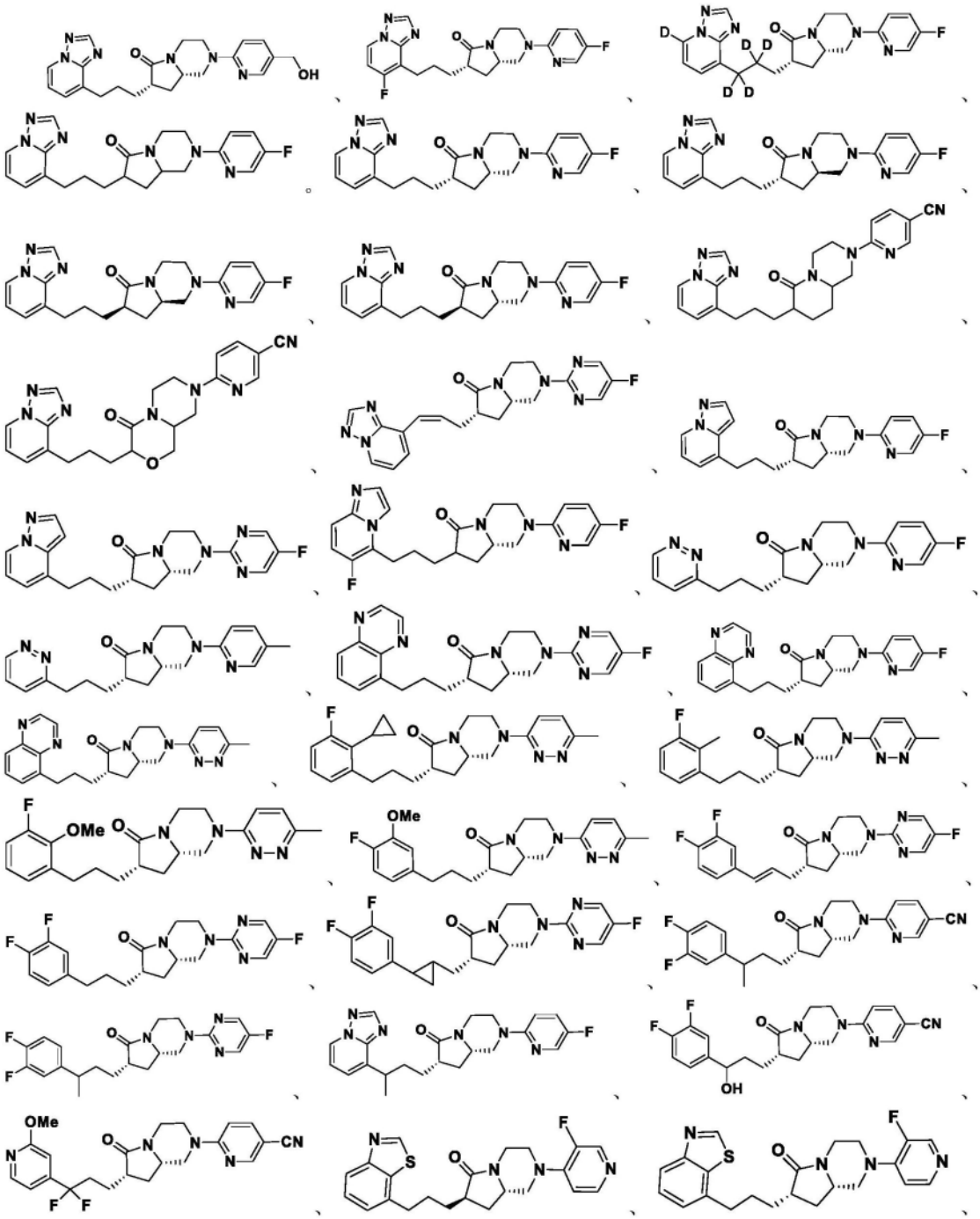
[0721] 化合物40:选自下式的化合物1:

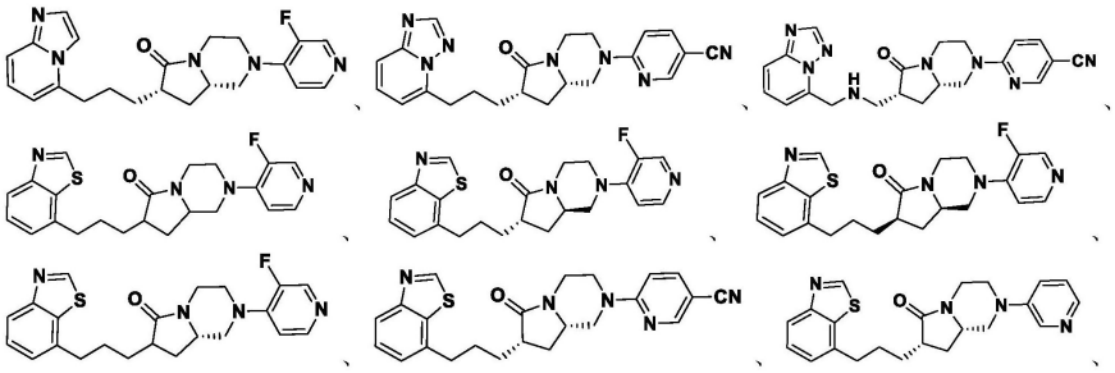
[0722] 

[0723]

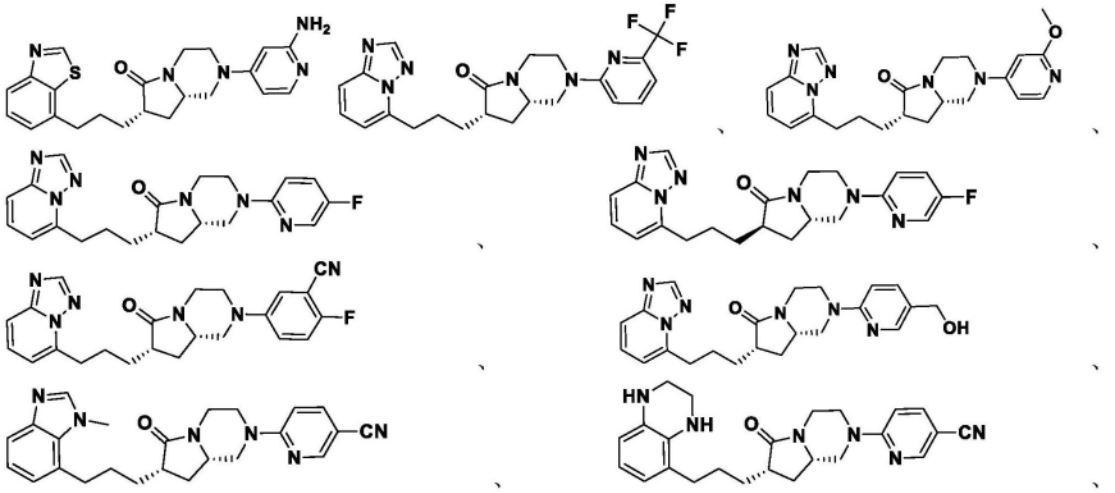
[0724] 和或其药学上可接受的盐或溶剂化物。化合物41:选自下式的化合物1:

[0725]

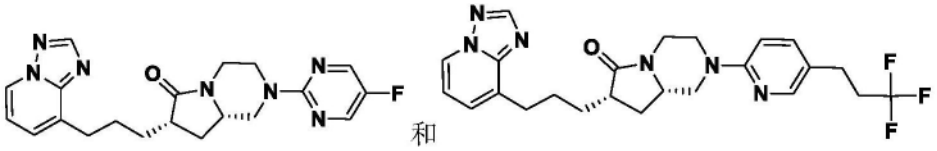




[0726]



[0727]



和

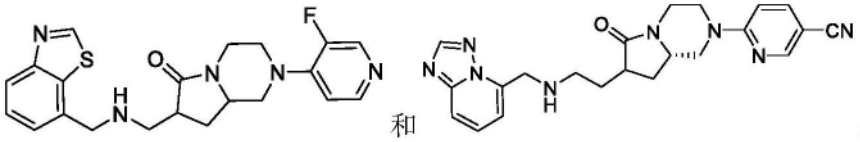
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0728] 化合物42:选自下式的化合物1:

[0729]



[0730]



和

或其药学上可接受的盐。

[0731] 药物组合物43:药物组合物,其包含化合物1至42中的任一种或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0732] 方法44:一种治疗有需要的受试者的神经退行性疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的化合物1至42中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0733] 方法45:一种治疗有需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的化合物1至42中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0734] 方法46:方法45,其中脱髓鞘疾病是中枢神经系统的脱髓鞘疾病。

[0735] 方法47:方法46,其中所述疾病是多发性硬化。

[0736] 方法48:方法45,其中脱髓鞘疾病是周围神经系统的脱髓鞘疾病。

[0737] 方法49:一种治疗有需要的受试者的神经病变性疾病,任选地周围神经病变的方法,其包含向所述受试者给予治疗有效量的化合物1至41中的任一种,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0738] 方法50:方法49,其中所述神经病变性疾病是糖尿病性神经病变。

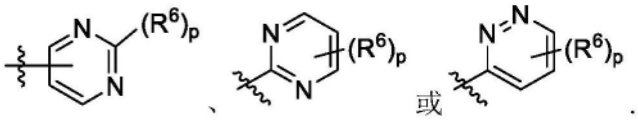
[0739] 方法51:方法44至50的任一项,进一步包含给予一种或多种免疫调节剂。

[0740] 方法52:方法51,其中一种或多种免疫调节剂选自:IFN-β1分子;皮质类固醇;谷氨酸、赖氨酸、丙氨酸和酪氨酸的聚合物或格拉默;针对α-4整联蛋白的抗体或其片段或那他珠单抗;蒽二酮分子或米托蒽醌;芬戈莫德(fingolimod)或FTY720或其它SIP1功能调节剂;富马酸二甲酯;针对T细胞的IL-2受体的α亚基(CD25)的抗体或达克珠单抗(daclizumab);针对CD52的抗体或阿仑单抗(alemtuzumab);针对CD20的抗体;和二氢乳清酸脱氢酶抑制剂或特立氟胺。

[0741] 方法53:一种调节受试者的毒蕈碱性乙酰胆碱受体M_1活性的方法,其包含向所述受试者给予化合物1至41中的任一种或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0742] 方法54:方法53,其中所述化合物充当选择性M1拮抗剂。

[0743] 化合物55:化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4是



[0744] 任何示范性化合物,药物组合物或方法的任何特征适用于本文所述的任何或所有其它化合物,药物组合物或方法。此外,示范性化合物,药物组合物或方法的任何特征可部分或全部独立地与本文所述的其它化合物,药物组合物或方法以任何方式组合,例如一种、两种或三种或更多种示范性化合物,药物组合物或方法的特征可全部或部分组合。此外,示范性化合物,药物组合物或方法的任何特征可以是任选的。本文所述的任何方法可使用本文所述的任何化合物或组合物执行,并且本文所述的任何化合物或药物组合物可用于执行本文所述的方法。