



(10) 授权公告号 CN 112585135 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 02

(21) 申请号 201980054880.1

(22) 申请日 2019.06.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112585135 A

(43) 申请公布日 2021.03.30

(30) 优先权数据
1810245.9 2018.06.22 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2019/051778 2019.06.24

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/243850 EN 2019.12.26

(73) 专利权人 奈克斯拉制药英国有限公司
地址 英国剑桥郡剑桥

(72) 发明人 盖尔斯·艾伯特·布朗
巴里·约翰·泰奥巴尔德
本杰明·杰拉尔德·特汉

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 高瑜 郑霞

(51) Int.Cl.
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 451/14 (2006.01)
C07D 453/06 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103221046 A, 2013.07.24
CN 104640851 A, 2015.05.20

审查员 郝小燕

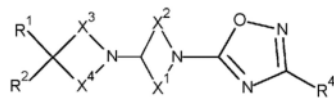
权利要求书11页 说明书71页

(54) 发明名称

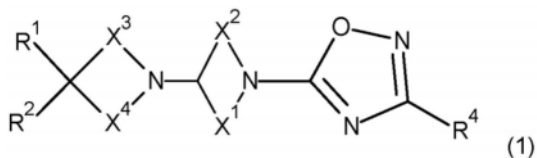
作为毒蕈碱M₁和/或M₄受体的激动剂的噁二唑

(57) 摘要

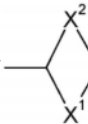
本发明涉及作为毒蕈碱M₁和/或M₄受体的激动剂并且可用于治疗由毒蕈碱M₁和M₄受体介导的疾病的化合物。还提供了包含该化合物的药物组合物以及该化合物的治疗用途。所提供的化合物具有式 (1)

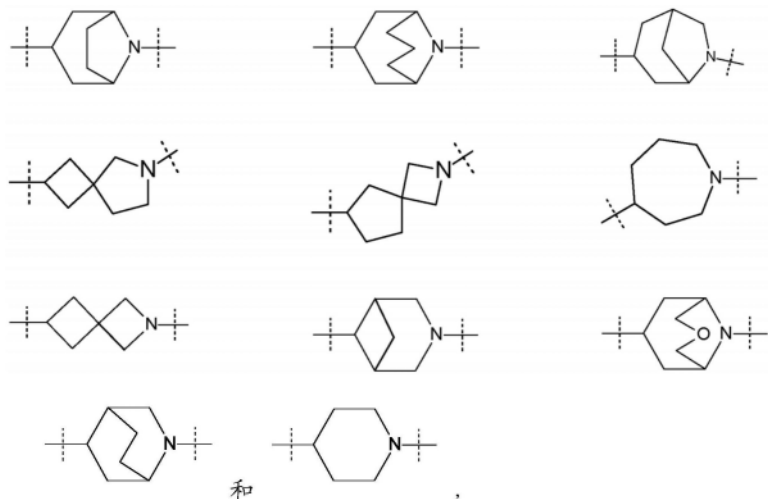

其中X¹;X²;X³;X⁴;R¹;R²和R⁴是根据本文所定义的。

1. 一种式 (1) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

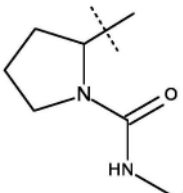
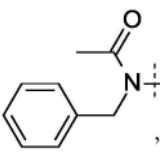
其中由部分  形成的环体系选自:



X^3 和 X^4 是饱和烃基团, 所述饱和烃基团一起含有总共三个至六个碳原子并且连接在一起使得部分:

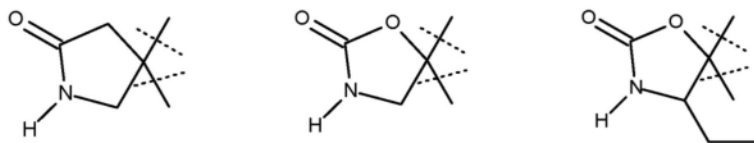
形成单环或双环体系;

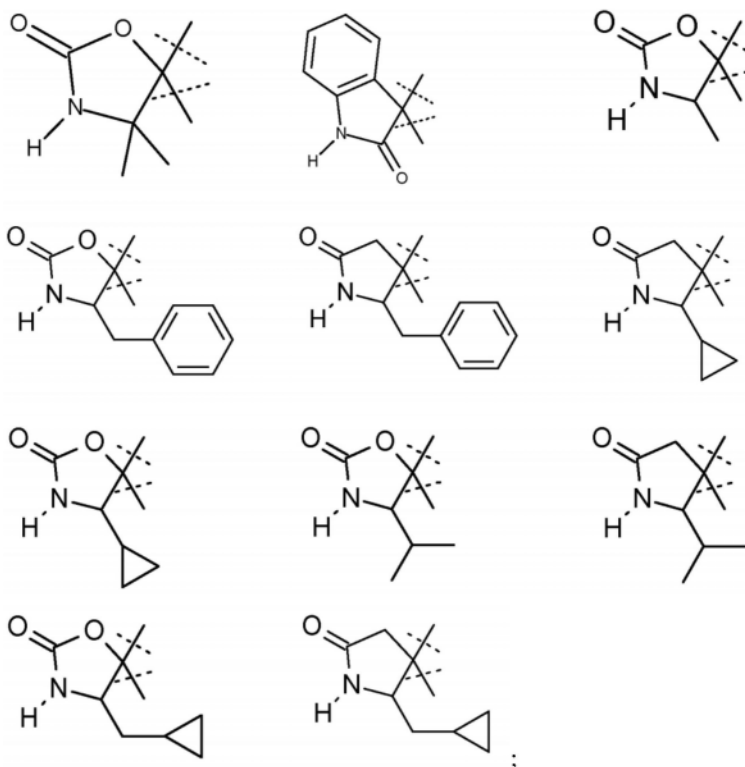


R^1 选自 NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, $COOR^7$, ,  及含有 0 个、1 个、2 个或 3 个选自

O、N 和 S 的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的 5 元或 6 元环, 其中任选的取代基选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、氰基、氧代、羟基或氨基;

或者 R^1 与 R^2 连接以形成选自如下的部分:



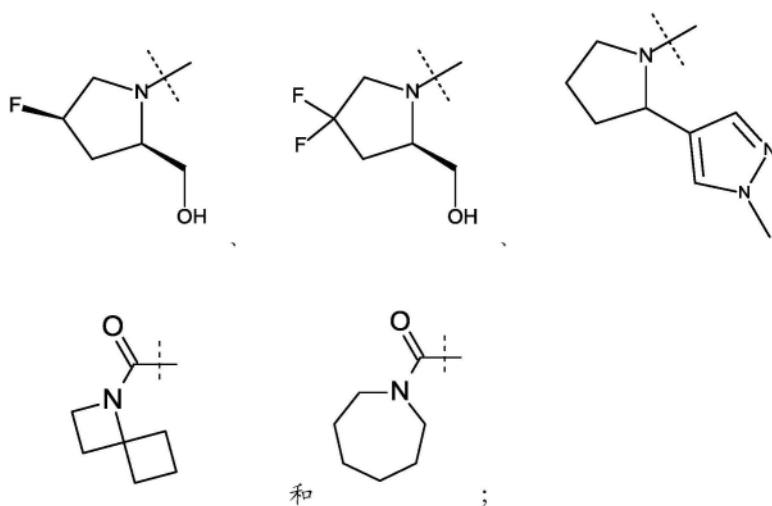


R^2 为氢或氰基；

R^4 是 C_{3-6} 环烷基基团或任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基基团；

R^5 选自氢； $COCH_3$ ；以及任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-10} 烃基团，其中所述 C_{1-10} 烃基团的任何一个原子能够任选地被选自O、N和S的杂原子替代；

或者 R^5 能够与 R^6 接合在一起以形成选自如下的部分：



R^6 选自氢；和任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-10} 烃基团，其中所述 C_{1-10} 烃基团的任何一个原子能够任选地被选自O、N和S的杂原子替代；

并且

R^7 是任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-6} 烃基团。

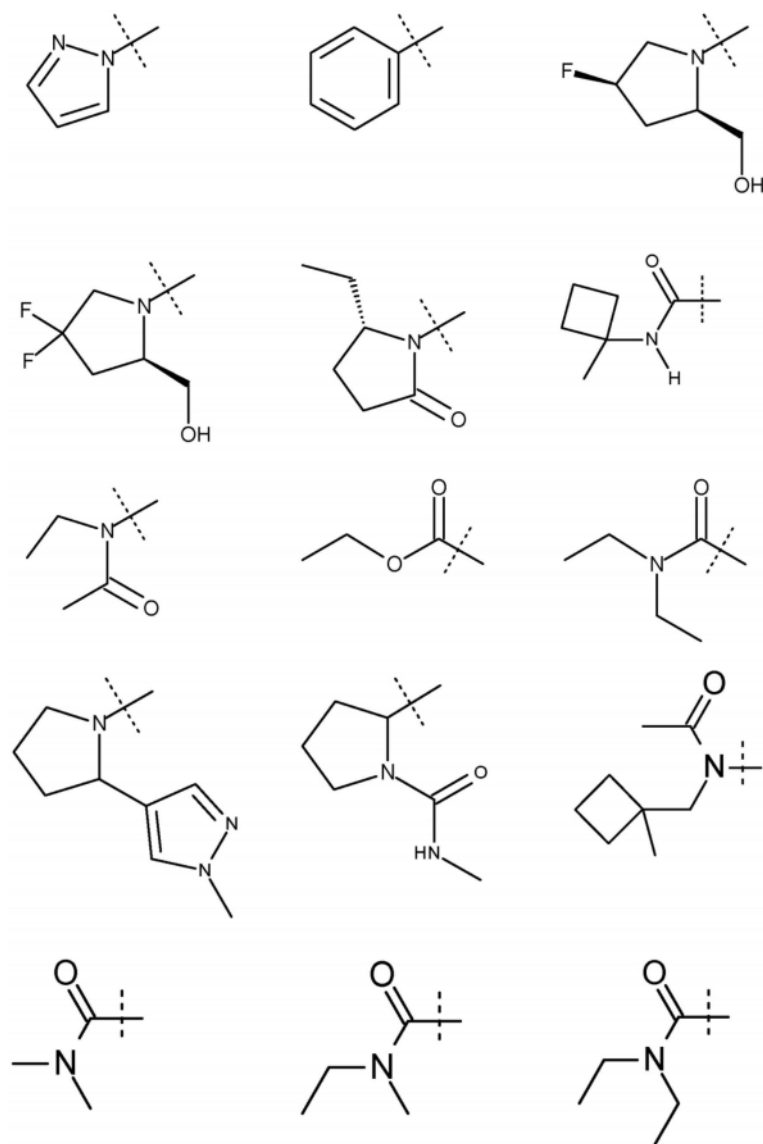
2. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是 $CONR^5R^6$ 。

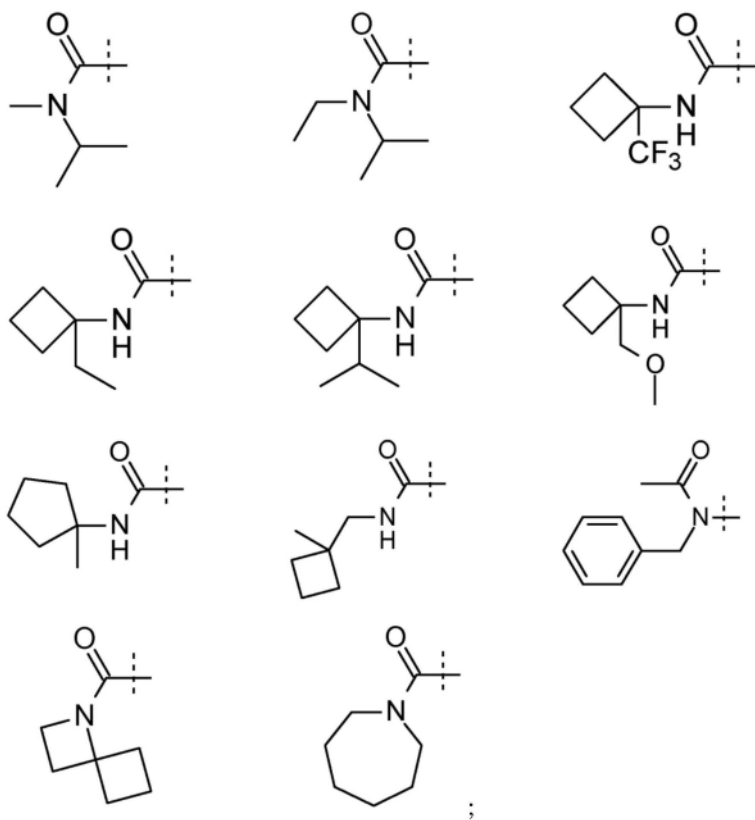
3. 根据权利要求1或2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^2 是H或氰基。

4. 根据权利要求2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是非芳香族 C_{1-6} 烃基

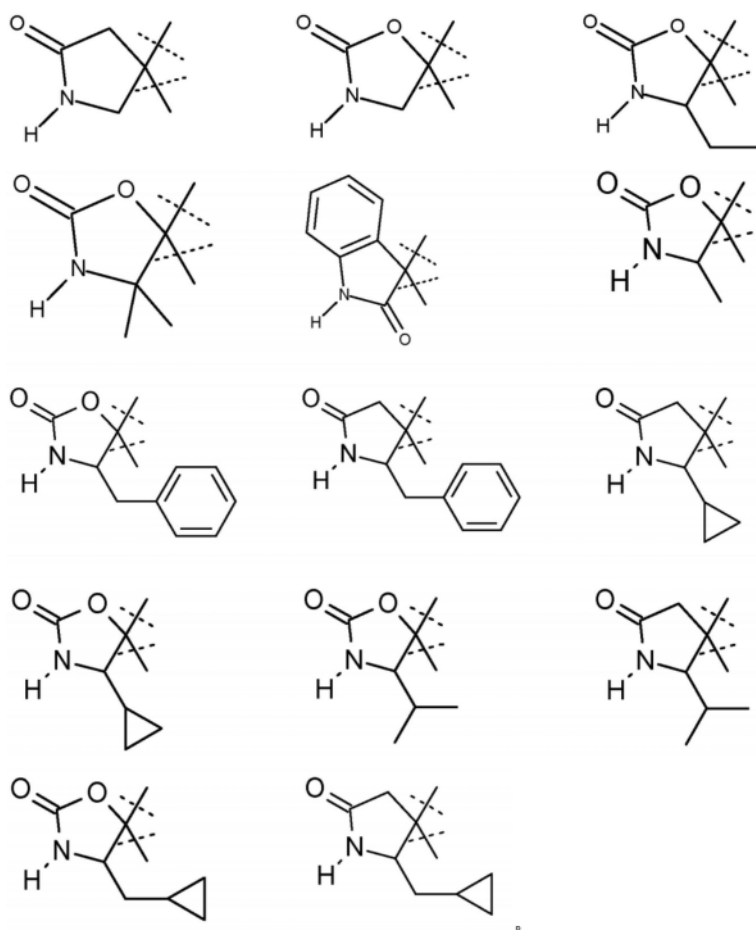
团,并且R⁶是氢。

5. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹选自:





或者其中 R^1 与 R^2 连接以形成选自以下的部分：

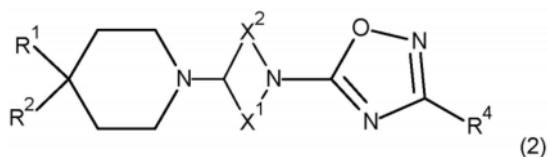


6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是甲基、

三氟甲基、乙基、异丙基或环丙基。

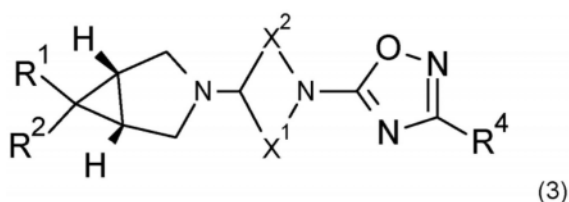
7. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁴是三氟甲基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(2):



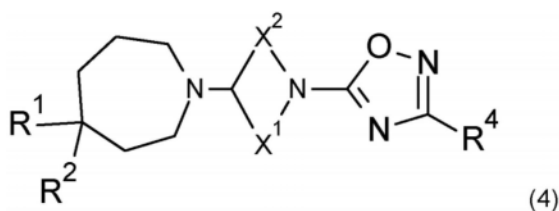
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(3):



或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(4):



或其药学上可接受的盐。

11. 一种化合物,所述化合物选自:

2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-6-氮杂螺[3.4]辛烷;

1-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]-4-苯基哌啶-4-甲腈;

(1R,5S,6r)-3-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯;

2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷;

1'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(1H-吡唑-1-基)-1,4'-联哌啶;

3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷;

8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷;

8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-[8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

N-(1-甲基环丁基)-1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酰胺;

2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷;

9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷;

8-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

N-(1-甲基环丁基)-1-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]哌啶-4-甲酰胺;

9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]氮杂环庚烷;

8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

4-乙基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

4,4-二甲基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

1'-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2(1H)-酮;

[(2R,4R)-4-氟-1-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-基]甲醇;

[(2R)-4,4-二氟-1-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-基]甲醇;

(5S)-5-乙基-1-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-酮;

1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷;

N-乙基-N-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

(2S)-N-甲基-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酰胺;

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷;

8-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

(1R,5S,6r)-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)哌啶-4-甲酰胺;

N-(1-乙基环丁基)-1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺;

N-(1-异丙基环丁基)-1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺;

1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环戊基)哌啶-4-甲酰胺;

1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

N-(1-甲基环丁基)-1-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺;

1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-N-(1-甲基环丁基)哌啶-4-甲酰胺;

1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲酰胺;

N-(1-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

N-(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-N-

((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

N-(1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

N-苄基-N-(1-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)哌啶-4-基)乙酰胺;

((1R,5S,6r)-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)甲酮;

(1R,5S,6r)-N-异丙基-N-甲基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(9-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

N,N-二乙基-1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)哌啶-4-甲酰胺;

8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

8-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

8-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

((1R,5S,6r)-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)甲酮;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-乙基-N-异丙基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-异丙基-N-甲基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

8-(8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

8-(6-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

4-甲基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

(1R,5S,6r)-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

N-(1-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

(1R,5S,6r)-N,N-二甲基-3-(9-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-异丙基-N-甲基-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

(1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

8-(8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-(8-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

4-苄基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

1-异丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

4-异丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

1-环丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

8-(8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

8-(8-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

N-苄基-N-(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)乙酰胺;

(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

((1R,5S,6r)-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)甲酮;

氮杂环庚-1-基(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)甲酮;

1-(环丙基甲基)-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

4-(环丙基甲基)-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

4-环丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

1-苄基-8-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

4-苄基-8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

1-苄基-8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

1-苄基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

(1R,5S,6r)-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;及

(1R,5S,6r)-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-N-

(1-(三氟甲基)环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
或其药学上可接受的盐。

12. 一种化合物, 其为N-(1-甲基环丁基)-1-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺, 或其药学上可接受的盐。

13. 一种化合物, 其为(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(9-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺, 或其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物, 包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备具有毒蕈碱M₁和/或M₄受体激动剂活性的药物的用途。

16. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗认知障碍或精神病性障碍, 或者用于治疗急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛或炎性疼痛或减轻急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛或炎性疼痛的严重程度的药物的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述认知障碍是阿尔茨海默病。

18. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述认知障碍是路易体痴呆。

19. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗精神分裂症的药物的用途。

20. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗双相障碍的药物的用途。

作为毒蕈碱M1和/或M4受体的激动剂的噁二唑

[0001] 本发明涉及一类新颖的杂环化合物、它们的盐、包含它们的药物组合物以及它们在人体的疗法中的用途。特别地,本发明涉及一类化合物,所述化合物是毒蕈碱M₁受体和/或M₄受体的激动剂,并且因此可用于治疗阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍和由毒蕈碱M₁受体/M₄受体介导的其他疾病,以及治疗或缓解疼痛。

[0002] 发明背景

[0003] 毒蕈碱乙酰胆碱受体 (mAChR) 是介导神经递质乙酰胆碱在中枢神经系统和外周神经系统两者中的作用的G蛋白偶联受体超家族的成员。已经有五种mAChR亚型 (M₁至M₅) 被克隆。M₁ mAChR主要在皮层、海马体、纹状体和丘脑中突触后 (post-synaptically) 表达;M₂ mAChR主要位于脑干和丘脑中,但是也位于皮层、海马体和纹状体中,在所述皮层、海马体和纹状体中M₂ mAChR存在于胆碱能突触末端上 (Langmead等人,2008 Br J Pharmacol)。然而,M₂ mAChR还在心脏组织上外周表达 (在心脏组织中M₂ mAChR介导心脏的迷走神经的神经支配) 并且在平滑肌和外分泌腺中外周表达。M₃ mAChR以相对低的水平在CNS中表达,但在平滑肌和腺组织诸如汗腺和唾液腺中广泛表达 (Langmead等人,2008Br J Pharmacol)。

[0004] 中枢神经系统中的毒蕈碱受体,特别是M₁ mAChR在介导较高级的认知加工 (cognitive processing) 中起关键作用。与认知损害相关的疾病,诸如阿尔茨海默病伴有基底前脑中的胆碱能神经元的损失 (Whitehouse等人,1982 Science)。在同样以认知损害为特征的精神分裂症中,mAChR密度在精神分裂症受试者的前额皮层、海马体和尾状壳核中降低 (Dean等人,2002 Mol Psychiatry)。此外,在动物模型中,中枢胆碱能通路的阻断或损伤导致显著的认知缺陷,并且非选择性mAChR拮抗剂已经示出在精神病患者中诱导拟精神病作用 (psychotomimetic effect)。胆碱能替代疗法在很大程度上是基于使用乙酰胆碱酯酶抑制剂来防止内源性乙酰胆碱的分解。这些化合物已经在临床中示出相对于有症状的认知减退的效力,但产生由外周M₂mAChR和M₃ mAChR的刺激而引起的剂量限制性副作用,所述副作用包括胃肠运动干扰、心动过缓、恶心和呕吐 (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>;<http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>)。

[0005] 另外的发现工作致力于鉴定以认知功能的增加为目标的直接M₁mAChR激动剂。这样的工作导致一系列激动剂的鉴定,由诸如咕诺美林 (xanomeline)、AF267B、沙可美林 (sabcomeline)、米拉美林 (milameline) 和西维美林 (cevimeline) 的化合物例示。这些化合物中的许多已经示出在啮齿动物和/或非人灵长类动物两者的临床前认知模型中是高度有效的。米拉美林已经示出在啮齿动物中在运转 (working) 和空间记忆方面相对于东莨菪碱诱导的缺陷的效力;沙可美林展现了在狨猴中在视觉物体辨别任务中的效力,并且咕诺美林逆转了在被动回避范式中mAChR拮抗剂诱导的认知性能缺陷。

[0006] 阿尔茨海默病 (AD) 是影响老年人、导致严重的记忆损失和认知功能障碍的最常见的神经退行性紊乱 (在2006年在全世界有2660万人)。该疾病的病因学是复杂的,但特征在于两种标志性脑后遗症:主要包含淀粉样-β肽 (Aβ) 的淀粉样斑的聚集体以及通过过度磷酸化的τ蛋白形成的神经原纤维缠结。Aβ的积聚被认为是AD进展中的主要特征,并且因此,用于治疗AD的许多推定疗法当前以抑制Aβ产生为目标。Aβ来源于膜结合的淀粉样前体蛋白

(APP)的蛋白水解裂解。APP通过非促淀粉样蛋白生成(non-amyloidogenic)和促淀粉样蛋白生成的两种路线来加工。通过 γ -分泌酶裂解APP为这两种途径所共有,但在前者中,APP通过 α -分泌酶来裂解以产生可溶性APP α 。裂解位点在A β 序列内,从而阻止其形成。然而,在促淀粉样蛋白生成路线中,APP通过 β -分泌酶来裂解以产生可溶性APP β 以及还有A β 。体外研究已经示出mAChR激动剂可以促进APP朝向可溶性、非促淀粉样蛋白生成途径加工。体内研究示出mAChR激动剂AF267B在阿尔茨海默病的不同阶段(component)的模型3xTgAD转基因小鼠中改变疾病样病理学(Caccamo等人,2006Neuron)。最后,mAChR激动剂西维美林已经示出在阿尔茨海默病患者中给出A β 脑脊液水平的小但显著的降低,因此证实了潜在的疾病改善效力(Nitsch等人,2000Neurol)。

[0007] 此外,临床前研究已经表明mAChR激动剂在一系列临床前范式中展现出非典型的抗精神病样特征(profile)。mAChR激动剂咕诺美林使多种多巴胺驱动的行为逆转,所述行为包括大鼠中的安非他明诱导的运动、小鼠中的阿扑吗啡诱导的攀爬、单侧6-OH-DA损伤的大鼠中的多巴胺激动剂驱动的翻转以及猴(不具有EPS易感性)中的安非他明诱导的运动不安定。mAChR激动剂还已经示出抑制A10而非A9的多巴胺细胞放电和条件性回避,并且诱导大鼠的前额皮层和伏核中而不是纹状体中的c-fos表达。这些数据都表明非典型的抗精神病样特征(Mirza等人,1999CNS Drug Rev)。毒蕈碱受体也已经涉及成瘾的神经生物学。可卡因和其他成瘾物质的增强作用由中脑边缘多巴胺系统介导,其中行为和神经化学研究已经示出,胆碱能毒蕈碱受体亚型在多巴胺能神经传递的调控中起重要作用。例如M(4) (-/-)小鼠展示出由于暴露于可卡因所导致的显著增强的奖励驱动的行为(Schmidt等人Psychopharmacology (2011) 年8月;216(3):367-78)。此外,咕诺美林已经展示出在这些模型中阻断可卡因的作用。

[0008] 毒蕈碱受体还涉及运动的控制,并且可能代表用于运动障碍诸如帕金森病、ADHD、亨廷顿病、图雷特综合征以及作为驱动疾病的潜在致病因素的多巴胺功能障碍相关的其他综合征的新颖的治疗。

[0009] 咕诺美林、沙可美林、米拉美林以及西维美林都已经进展到用于治疗阿尔茨海默病和/或精神分裂症的临床开发的不同阶段。使用咕诺美林进行的II期临床研究证实了咕诺美林相对于多种认知症状领域(cognitive symptom domain)的效力,包括与阿尔茨海默病相关的行为干扰和幻觉(Bodick等人,1997Arch Neurol)。这种化合物还在精神分裂症患者的小II期研究中进行了评估,并且当与安慰剂对照相比时给出阳性症状和阴性症状的显著减少(Shekhar等人,2008Am J Psych)。然而,在所有临床研究中,咕诺美林和其他相关的mAChR激动剂已经关于胆碱能副作用展现出不可接受的安全限度,所述胆碱能副作用包括恶心、胃肠疼痛、腹泻、发汗(出汗过多)、多涎(唾液分泌过多)、晕厥以及心动过缓。

[0010] 毒蕈碱受体涉及中枢疼痛和外周疼痛。疼痛可以被分为三种不同的类型:急性、炎性和神经性。急性疼痛在保持生物体安全而免受可能产生组织损伤的刺激方面发挥重要的保护功能,然而需要手术后疼痛的管理。炎性疼痛可以出于包括组织损伤、自身免疫应答和病原体侵入的许多原因而发生,并且通过导致神经元炎症和疼痛的炎性介质诸如神经肽和前列腺素的作用触发。神经性疼痛与对非疼痛刺激的异常疼痛感觉相关。神经性疼痛与许多不同的疾病/创伤相关,所述疾病/创伤诸如脊髓损伤、多发性硬化、糖尿病(糖尿病性神经病变)、病毒感染(诸如HIV或疱疹)。由于疾病或化学疗法的副作用,神经性疼痛在癌症中

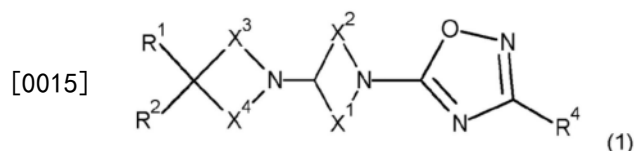
也是常见的。毒蕈碱受体的活化已经示出通过活化脊髓中和脑中的较高级疼痛中心中的受体而在许多疼痛状态中是镇痛的。通过乙酰胆碱酯酶抑制剂增加内源性乙酰胆碱水平、用激动剂或变构调节剂直接活化毒蕈碱受体已经示出具有镇痛活性。相比之下,用拮抗剂阻断毒蕈碱受体或使用敲除小鼠增加疼痛敏感性。 M_1 受体在疼痛中的作用的证据由D.F.Fiorino和M.Garcia-Guzman,2012综述。

[0011] 最近,已经鉴定出少量的化合物,这些化合物展现了相对于外周表达的mAChR亚型对 M_1 mAChR亚型改善的选择性(Bridges等人,2008 Bioorg Med Chem Lett;Johnson等人,2010Bioorg Med Chem Lett;Budzik等人,2010ACS Med Chem Lett)。尽管有相对于 M_3 mAChR亚型的增加的选择性水平,但是这些化合物中的一些在这种亚型和 M_2 mAChR亚型两者方面均保持显著的激动剂活性。在本文中,我们描述了一系列化合物,所述化合物出人意料地展现出相对于 M_2 和 M_3 受体亚型对 M_1 和/或 M_4 mAChR的高选择性水平。

[0012] 发明

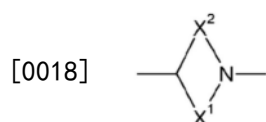
[0013] 本发明提供具有作为毒蕈碱 M_1 和/或 M_4 受体激动剂的活性的化合物。更特别地,本发明提供呈现出相对于 M_2 和 M_3 受体亚型对 M_1 和/或 M_4 受体的选择性的化合物。

[0014] 因此,在第一实施方案(实施方案1.1)中,本发明提供一种式(1)的化合物:



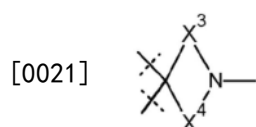
[0016] 或其盐,其中:

[0017] X^1 和 X^2 是饱和烃基团,所述饱和烃基团一起含有总共五个至九个碳原子以及零个或一个氧原子并且连接在一起使得部分:



[0019] 形成单环或双环体系;

[0020] X^3 和 X^4 是饱和烃基团,所述饱和烃基团一起含有总共三个至六个碳原子并且连接在一起使得部分:



[0022] 形成单环或双环体系;

[0023] R^1 选自 NR^5R^6 ; $CONR^5R^6$; $COOR^7$; 含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的5元或6元环;或者 R^1 与 R^2 连接以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;

[0024] R^2 选自氢;氟;氰基;羟基;氨基;以及任选地被一个至六个氟原子取代的 C_{1-3} 烃基团,并且其中烃基团的碳原子中的一个可以任选地被选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式替代;或者 R^2 与 R^1 连接以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;

[0025] R^4 是H、卤素、OH、CN、 C_{1-6} 烷基基团或 C_{3-6} 环烷基基团,其中烷基基团和环烷基基团

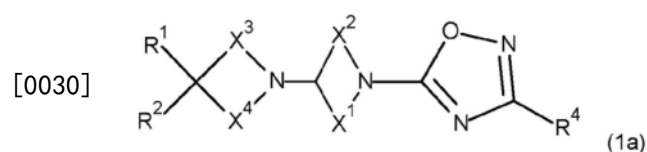
任选地被一个或多个氟原子取代,并且其中烷基基团或环烷基基团的任何一个原子可以任选地被O杂原子替代;

[0026] R^5 选自氢; COCH_3 ;任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-10} 烃基团,其中 C_{1-10} 烃基团的任何一个原子可以任选地被选自O、N和S的杂原子替代;基团 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基,其中n是0-3;或者 R^5 可以与 R^6 接合在一起以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;

[0027] R^6 选自氢;任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-10} 烃基团,其中 C_{1-10} 烃基团的任何一个原子可以任选地被选自O、N和S的杂原子替代;基团 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基,其中n是0-3;或者 R^6 可以与 R^5 接合在一起以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;并且

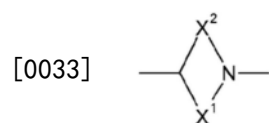
[0028] R^7 是任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-6} 烃基团。

[0029] 在另外的实施方案(实施方案1.2)中,本发明提供一种式(1a)的化合物:



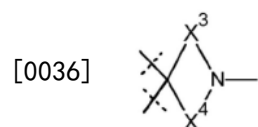
[0031] 或其盐,其中:

[0032] X^1 和 X^2 是饱和烃基团,所述饱和烃基团一起含有总共五个至九个碳原子以及零个或一个氧原子并且连接在一起使得部分:



[0034] 形成单环或双环体系;

[0035] X^3 和 X^4 是饱和烃基团,所述饱和烃基团一起含有总共三个至五个碳原子并且连接在一起使得部分:



[0037] 形成单环或双环体系;

[0038] R^1 选自 NR^5R^6 ; CONR^5R^6 ; COOR^7 ; 含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的5元或6元环;或者 R^1 与 R^2 连接以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;

[0039] R^2 选自氢;氟;氰基;羟基;氨基;以及任选地被一个至六个氟原子取代的 C_{1-3} 烃基团,并且其中烃基团的碳原子中的一个可以任选地被选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式替代;或者 R^2 与 R^1 连接以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;

[0040] R^4 是H或 C_{1-3} 烷基基团;

[0041] R^5 选自氢; COCH_3 ;任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-6} 烃基团,或者 R^5 可以与 R^6 接合在一起以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;

[0042] R^6 选自氢、任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-6} 烷基团,或者 R^6 可以与 R^5 接合在一起以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环;并且

[0043] R^7 是任选地被一个或多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-6} 烷基团。

[0044] 式(1)的特定且优选的化合物是根据以下实施方案1.3至1.42中所定义的:

[0045] 1.3根据实施方案1.1或1.2所述的化合物,其中 R^1 是含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的5元或6元环。

[0046] 1.4根据实施方案1.3所述的化合物,其中任选地被取代的环是苯基、吡唑基、吡咯烷基或吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)。

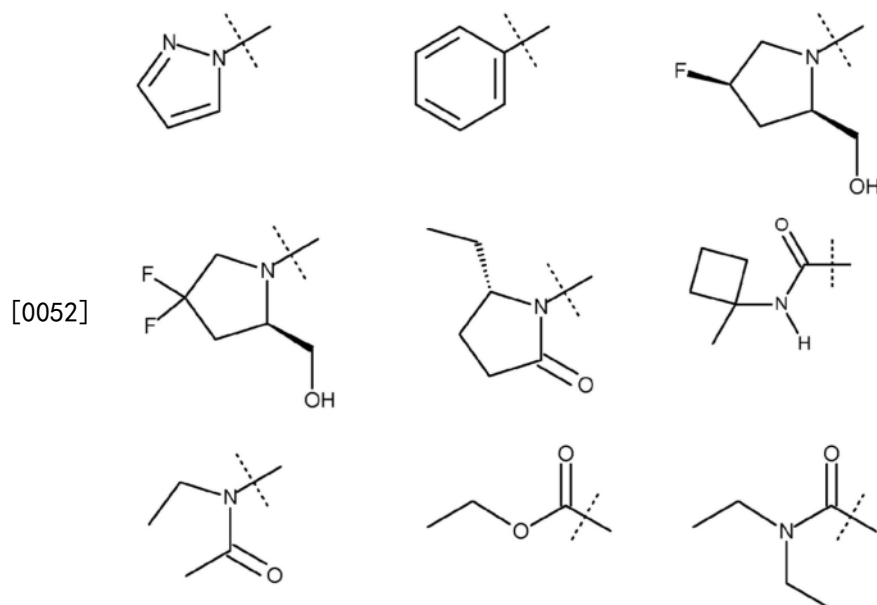
[0047] 1.5根据实施方案1.3或1.4所述的化合物,其中5元或6元环的任选的取代基选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 $CONR^5R^6$ 、卤素、氰基、氧代、羟基、氨基或含有1个或2个选自O或N的杂原子的任选地被取代的杂环。

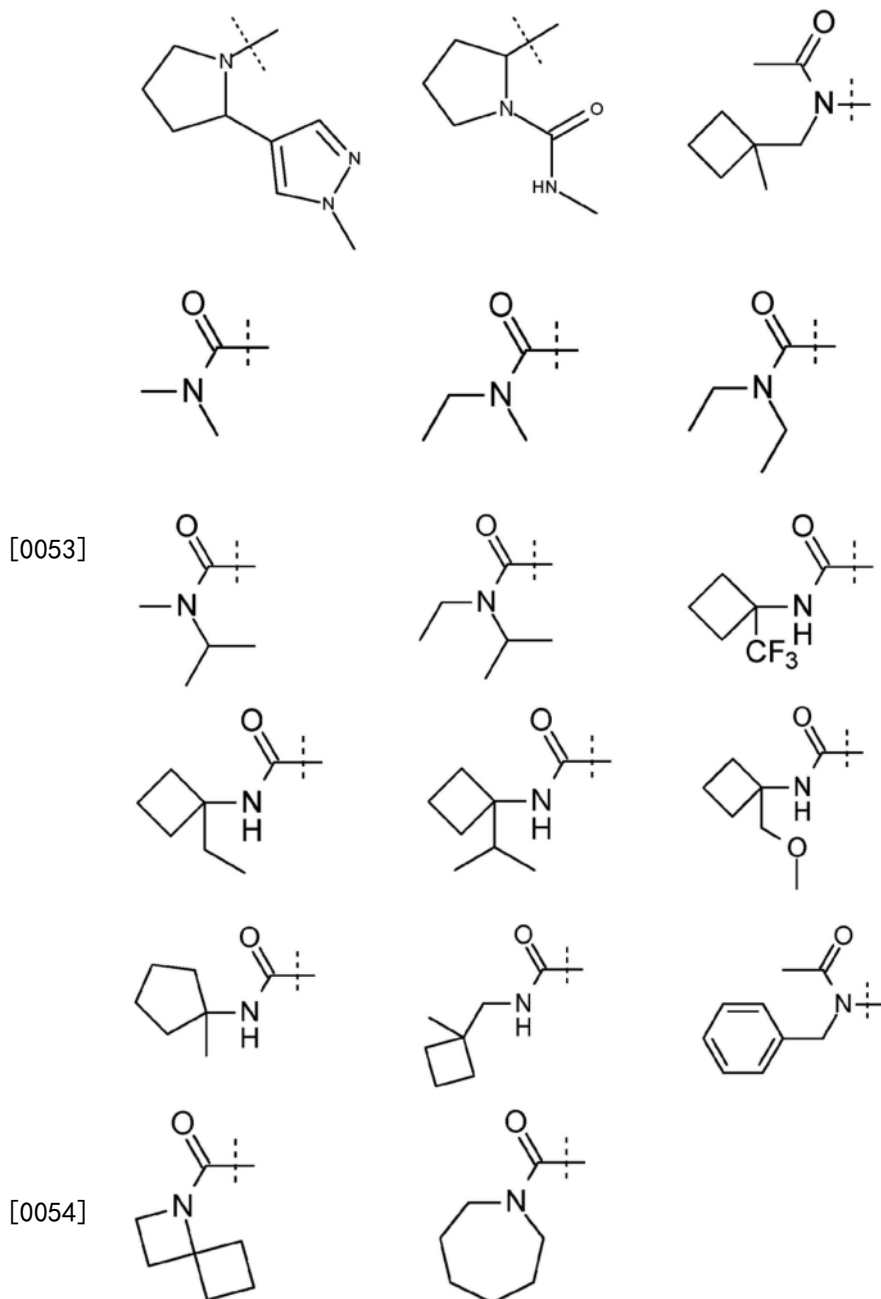
[0048] 1.6根据实施方案1.3或1.4所述的化合物,其中5元或6元环的任选的取代基是任选地被取代的吡唑环。

[0049] 1.7根据实施方案1.6所述的化合物,其中吡唑环的任选的取代基是 C_1-C_3 烷基。

[0050] 1.8根据实施方案1.1或1.2所述的化合物,其中 R^1 选自 NR^5R^6 ; $CONR^5R^6$; $COOR^7$ 。

[0051] 1.9根据实施方案1.1或1.2所述的化合物,其中 R^1 选自:



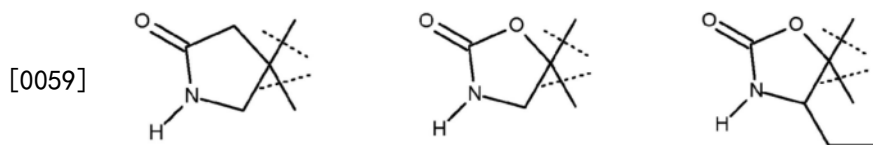


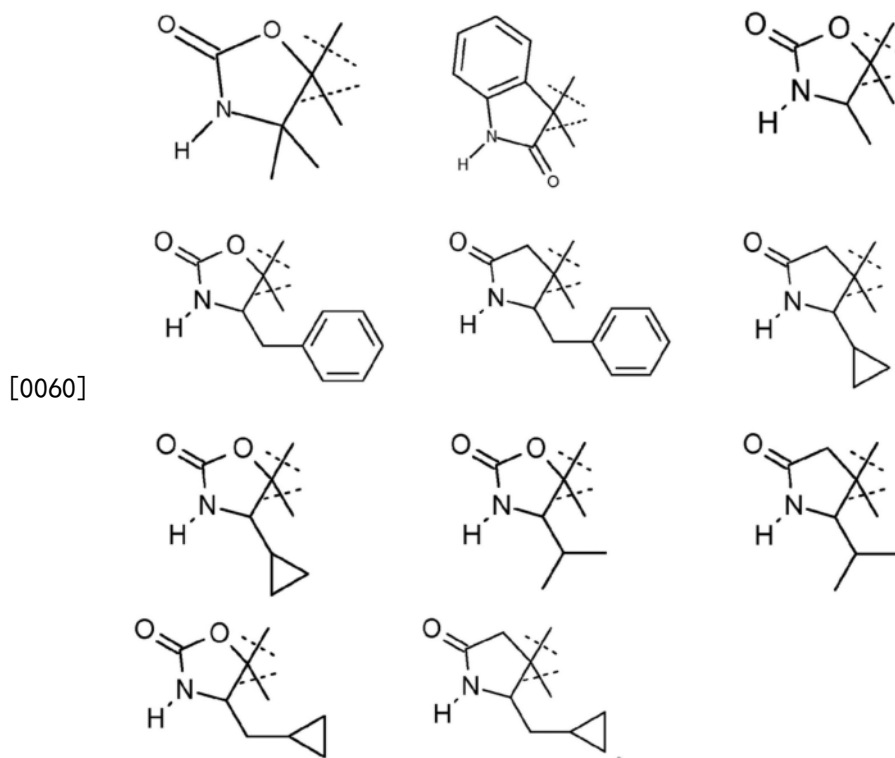
[0055] 1.10根据实施方案1.1或1.2所述的化合物,其中 R^1 与 R^2 连接以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环。

[0056] 1.11根据实施方案1.10所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 被连接以形成选自吡咯烷酮基和噁唑烷酮基的任选地被取代的单环。

[0057] 1.12根据实施方案1.10所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 被连接以形成任选地被取代的吡啶酮基环。

[0058] 1.13根据实施方案1.10所述的化合物,其中单环或双环选自:





[0061] 1.14根据实施方案1.10至1.13中任一项所述的化合物,其中单环或双环的任选的取代基选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、氰基、氧代、羟基、氨基或基团- $(CH_2)_n$ -芳基,其中 n 是0-3。

[0062] 1.15根据实施方案1.10至1.14中任一项所述的化合物,其中单环或双环的任选的取代基是甲基或乙基。

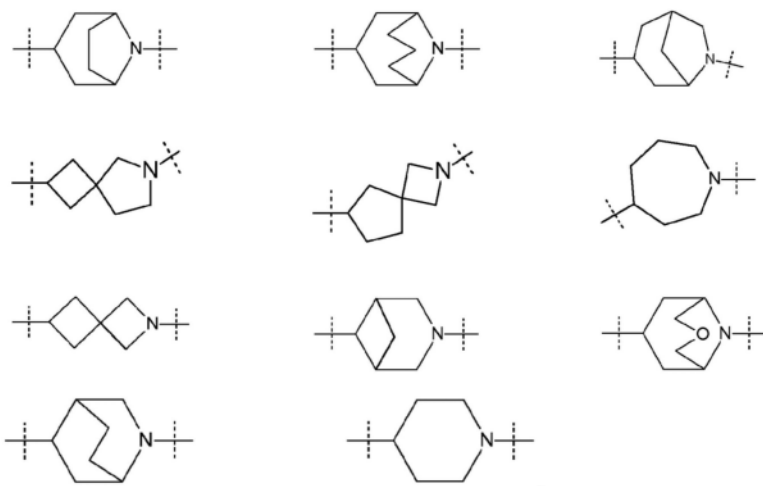
[0063] 1.16根据实施方案1.5或1.8所述的化合物,其中 R^5 选自氢; $COCH_3$;任选地被一个或更多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-10} 烃基团,其中 C_{1-10} 烃基团的任何一个原子可以任选地被选自O、N和S的杂原子替代;基团- $(CH_2)_n$ -芳基,其中 n 是0-3;或者 R^5 可以与 R^6 接合在一起以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环,其中任选的取代基选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、氰基、氧代、羟基或氨基,其中 C_1 - C_3 烷基基团或 C_1 - C_3 烷氧基基团可以具有选自卤素、氰基、氧代、羟基或氨基的任选的取代基。

[0064] 1.17根据实施方案1.5或1.8所述的化合物,其中 R^6 选自氢;任选地被一个或更多个氟原子取代的非芳香族 C_{1-10} 烃基团,其中 C_{1-10} 烃基团的任何一个原子可以任选地被选自O、N和S的杂原子替代;基团- $(CH_2)_n$ -芳基,其中 n 是0-3;或者 R^6 可以与 R^5 接合在一起以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环,其中任选的取代基选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、氰基、氧代、羟基或氨基,其中 C_1 - C_3 烷基基团或 C_1 - C_3 烷氧基基团可以具有选自卤素、氰基、氧代、羟基或氨基的任选的取代基。

[0065] 1.18根据实施方案1.1至1.17中任一项所述的化合物,其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢、 $COCH_3$ 和 C_{1-6} 烷基。

[0066] 1.19根据实施方案1.18所述的化合物,其中 R^5 和 R^6 独立地选自甲基、乙基或甲基环丁基。

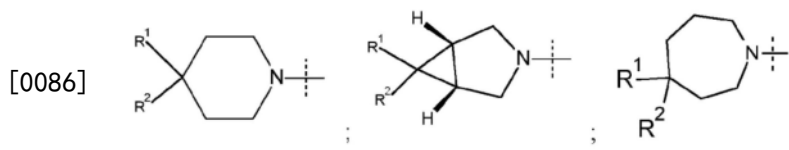
- [0067] 1.20根据实施方案1.1至1.17中任一项所述的化合物,其中 R^5 是 COCH_3 。
- [0068] 1.21根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^7 是 C_1 - C_3 烷基。
- [0069] 1.22根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^7 是乙基。
- [0070] 1.23根据实施方案1.1至1.22中任一项所述的化合物,其中 R^2 选自氢;氟;氰基;羟基;氨基;以及任选地被一个至六个氟原子取代的 C_{1-3} 烃基团,并且其中烃基团的碳原子中的一个可以任选地被选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式替代;或者 R^2 与 R^1 连接以形成含有0个、1个、2个或3个选自O、N和S的杂原子以及它们的氧化形式的任选地被取代的单环或双环。
- [0071] 1.24根据实施方案1.1至1.23中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢或氰基。
- [0072] 1.25根据实施方案1.1至1.24中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢。
- [0073] 1.26根据实施方案1.1至1.24中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氰基。
- [0074] 1.27根据实施方案1.1至1.23中任一项所述的化合物,其中 R^2 与 R^1 连接以形成任选地被取代的螺环基团。
- [0075] 1.28根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基基团或 C_{3-6} 环烷基基团,其中烷基基团和环烷基基团任选地被一个或多个氟原子取代,并且其中烷基基团或环烷基基团的任何一个原子可以任选地被O杂原子替代。
- [0076] 1.29根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^4 是氢。
- [0077] 1.30根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^4 是甲基。
- [0078] 1.31根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^4 是乙基。
- [0079] 1.32根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^4 是卤素、OH或CN。
- [0080] 1.33根据实施方案1.1所述的化合物,其中 R^4 是甲基、三氟甲基、乙基、异丙基或环丙基。
- [0081] 1.34根据实施方案1.1至1.33中任一项所述的化合物,其中由 X^1 和 X^2 形成的环体系选自8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷、7-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氮杂螺[3.3]庚烷、3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、哌啶和氮杂环庚烷。
- [0082] 1.35根据实施方案1.1至1.33中任一项所述的化合物,其中由 X^1 和 X^2 形成的环体系选自:



[0083]

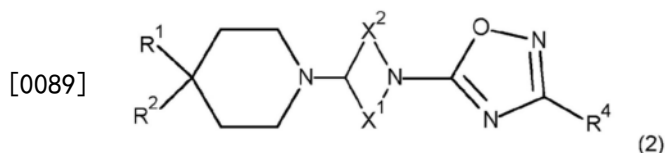
[0084] 1.36根据实施方案1.1所述的化合物,其中由 X^3 和 X^4 形成的环体系选自哌啶、氮杂环庚烷和3-氮杂双环[3.1.0]己烷。

[0085] 1.37根据实施方案1.1所述的化合物,其中由 X^3 和 X^4 形成的环体系选自:



[0087] 1.38根据实施方案1.36所述的化合物,其中由 X^3 和 X^4 形成的环体系是哌啶。

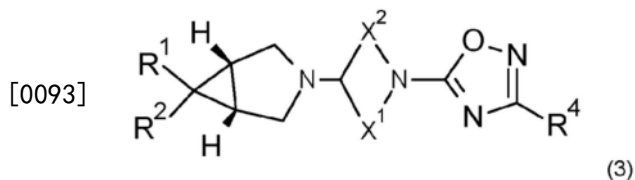
[0088] 1.39根据实施方案1.1至1.38中任一项所述的化合物,具有式(2):



[0090] 或其盐,其中:

[0091] X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 和 R^4 是根据实施方案1.1至1.38中任一项所定义的。

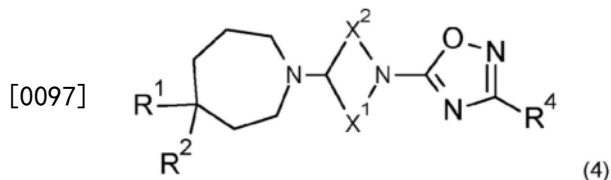
[0092] 1.40根据实施方案1.1至1.38中任一项所述的化合物,具有式(3):



[0094] 或其盐,其中:

[0095] X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 和 R^4 是根据实施方案1.1至1.38中任一项所定义的。

[0096] 1.41根据实施方案1.1至1.38中任一项所述的化合物,具有式(4):



[0098] 或其盐,其中:

[0099] X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 和 R^4 是根据实施方案1.1至1.38中任一项所定义的。

[0100] 1.42根据实施方案1.1至1.41中任一项所述的化合物,选自:

[0101] 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷;

[0102] 6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-6-氮杂螺[3.4]辛烷;

[0103] 1-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]-4-苯基哌啶-4-甲腈;

[0104] (1R,5S,6r)-3-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯;

[0105] 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氮杂螺[3.4]辛烷;

- [0106] 1'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(1H-吡唑-1-基)-1,4'-联哌啶;
- [0107] 3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷;
- [0108] 8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷;
- [0109] 8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0110] 8-[8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0111] 8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0112] N-(1-甲基环丁基)-1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酰胺;
- [0113] 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷;
- [0114] 9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷;
- [0115] 8-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0116] 8-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0117] N-(1-甲基环丁基)-1-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]哌啶-4-甲酰胺;
- [0118] 9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷;
- [0119] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0120] 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]氮杂环庚烷;
- [0121] 8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0122] 8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0123] 4-乙基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0124] 4,4-二甲基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0125] 1'-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]螺[吡啶-3,4'-哌啶]-2(1H)-酮;
- [0126] [(2R,4R)-4-氟-1-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-

基}吡咯烷-2-基]甲醇;

[0127] [(2R)-4,4-二氟-1-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-基]甲醇;

[0128] (5S)-5-乙基-1-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-酮;

[0129] 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷;

[0130] N-乙基-N-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

[0131] (2S)-N-甲基-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酰胺;

[0132] 6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷;

[0133] 8-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0134] 8-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0135] 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0136] 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0137] 8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0138] 8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0139] (1R,5S,6r)-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0140] 1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)哌啶-4-甲酰胺;

[0141] N-(1-乙基环丁基)-1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺;

[0142] N-(1-异丙基环丁基)-1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺;

[0143] 1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环戊基)哌啶-4-甲酰胺;

[0144] 1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲酰胺;

[0145] (1R,5S,6r)-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

- [0146] N-(1-甲基环丁基)-1-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺;
- [0147] 1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-N-(1-甲基环丁基)哌啶-4-甲酰胺;
- [0148] 1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲酰胺;
- [0149] N-(1-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;
- [0150] N-(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;
- [0151] N-(1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;
- [0152] N-苄基-N-(1-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)哌啶-4-基)乙酰胺;
- [0153] ((1R,5S,6r)-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)甲酮;
- [0154] (1R,5S,6r)-N-异丙基-N-甲基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0155] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(9-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0156] (1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0157] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0158] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0159] (1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0160] N,N-二乙基-1-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)哌啶-4-甲酰胺;
- [0161] 8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;
- [0162] 8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;
- [0163] 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;
- [0164] 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;
- [0165] 8-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂

螺[4.6]十一-3-酮;

[0166] 8-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

[0167] ((1R,5S,6r)-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)甲酮;

[0168] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0169] (1R,5S,6r)-N-乙基-N-异丙基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0170] (1R,5S,6r)-N-异丙基-N-甲基-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0171] (1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0172] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0173] 8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0174] 8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

[0175] 8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

[0176] 8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0177] 8-(8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0178] 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0179] 8-(6-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0180] 4-甲基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0181] (1R,5S,6r)-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0182] N-(1-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

[0183] N-(1-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

[0184] N-(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-N-((1-甲基环丁基)甲基)乙酰胺;

- [0185] (1R,5S,6r)-N-异丙基-N-甲基-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0186] (1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0187] (1R,5S,6r)-N-乙基-N-甲基-3-(9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0188] 8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0189] 8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0190] 8-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0191] 8-(8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0192] 8-(8-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0193] 8-(8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0194] 4-苄基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0195] 1-异丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0196] 4-异丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0197] 1-环丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;
- [0198] 8-(8-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0199] 8-(8-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;
- [0200] N-苄基-N-(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)乙酰胺;
- [0201] (1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;
- [0202] ((1R,5S,6r)-3-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)(1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)甲酮;
- [0203] 氮杂环庚-1-基(1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)甲酮;
- [0204] 1-(环丙基甲基)-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-

基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0205] 4-(环丙基甲基)-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0206] 4-环丙基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0207] 1-苄基-8-(6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0208] 4-苄基-8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮;

[0209] 1-苄基-8-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0210] 8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.6]十一-3-酮;

[0211] 1-苄基-8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮;

[0212] 8-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一-2-酮;

[0213] (1R,5S,6r)-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0214] (1R,5S,6r)-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺;

[0215] 或其盐。

[0216] 1.43根据实施方案1.1所述的化合物,所述化合物是根据实施例1-1至18-2中任一项所定义的。

[0217] 1.44根据实施方案1.1至1.43中任一项所述的化合物,具有小于550,例如小于500或小于450的分子量。

[0218] 1.45根据实施方案1.1至1.44中任一项所述的化合物,所述化合物呈盐的形式。

[0219] 1.46根据实施方案1.45所述的化合物,其中所述盐是酸加成盐。

[0220] 1.47根据实施方案1.45或实施方案1.46所述的化合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

[0221] 定义

[0222] 在本申请中,除非另外指示,否则适用以下定义。

[0223] 关于式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物的用途,术语“治疗”用于描述任何形式的干预,其中化合物被施用至患有所讨论的疾病或紊乱或处于患有所讨论的疾病或紊乱的风险或潜在处于患有所讨论的疾病或紊乱的风险的受试者。因此,术语“治疗”涵盖预防性(防治性)治疗和疾病或紊乱的可测量或可检测的症状正被展现的情况下的治疗两者。

[0224] 如本文使用的术语“有效治疗量”(例如,关于疾病或状况的治疗方法)指的是有效地产生期望的治疗作用的化合物的量。例如,如果状况是疼痛,则有效治疗量是足以提供期

望水平的疼痛缓解的量。期望水平的疼痛缓解可以是例如完全消除疼痛或降低疼痛的严重程度。

[0225] 除非另外指示,否则术语“烷基”、“杂环”和“醚”以其常规意义(例如,根据IUPAC Gold Book中所定义的)使用。

[0226] 如本文使用的术语“单环”指的是以形成单环结构的方式排列的原子排列。如本文使用的术语“双环”指的是以形成两个接合的环的方式排列的原子排列。双环化合物可以是碳环的或杂环的。此外,两个环可以均是脂肪族的,或者可以是芳香族的,或者是脂肪族和芳香族的组合。

[0227] 在上文 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 或 R^7 的定义中,在陈述的情况下,非芳香族烃基团或烷基基团或环烷基基团的一个或两个但非全部碳原子可以任选地被选自O和N的杂原子替代。在基团是单碳(C_1)基团的情况下,碳不能被替代。应理解,当碳原子被杂原子替代时,与碳相比杂原子的化合价更低意味着将被键合至杂原子的原子比将被键合至已经被替代的碳原子的原子更少。因此,例如,通过氧(化合价为2)替代 CH_2 基团中的碳原子(化合价为4)将意味着所得到的分子将少含两个氢原子,并且通过氮(化合价为3)替代 CH_2 基团中的碳原子(化合价为4)将意味着所得到的分子将少含一个氢原子。

[0228] 杂原子替代碳原子的实例包括用氧或硫替代 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 链中的碳原子以给出醚 $-CH_2-O-CH_2-$ 或硫醚 $-CH_2-S-CH_2-$,用氮替代基团 $CH_2-C\equiv C-H$ 中的碳原子以给出腈(氰基)基团 $CH_2-C\equiv N$,用 $C=O$ 替代基团 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 中的碳原子以给出酮 $-CH_2-C(O)-CH_2-$,用 $S=O$ 或 SO_2 替代基团 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 中的碳原子以给出亚砷 $-CH_2-S(O)-CH_2-$ 或砷 $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$,用 $C(O)NH$ 替代 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 链中的碳原子以给出酰胺 $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$,用氮替代 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 链中的碳原子以给出胺 $-CH_2-NH-CH_2-$,以及用 $C(O)O$ 替代 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 链中的碳原子以给出酯(或羧酸) $-CH_2-CH_2-C(O)-O-$ 。在每个这样的替代中,必须保留烃基团中的至少一个碳原子。

[0229] 盐

[0230] 式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的许多化合物可以以盐的形式存在,例如酸加成盐或者在某些情况下有机碱和无机碱的盐诸如羧酸盐、磺酸盐以及磷酸盐。所有这样的盐都在本发明的范围内,并且提及式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物包括根据实施方案1.40至1.47中所定义的化合物的盐形式。

[0231] 盐通常是酸加成盐。

[0232] 本发明的盐可以通过常规化学方法诸如在Pharmaceutical Salts:Properties, Selection,and Use,P.Heinrich Stahl(编辑),Camille G.Wermuth(编辑),ISBN:3-90639-026-8,Hardcover,第388页,2002年8月中描述的方法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这样的盐可以通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与水中或有机溶剂中或两者的混合物中的适当的碱或酸反应来制备;通常使用非含水介质诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0233] 酸加成盐(根据实施方案1.46中所定义的)可以用多种多样的酸(无机的和有机的两者)形成。落在实施方案1.46内的酸加成盐的实例包括用选自以下组成的组的酸形成的单盐或二盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸(例如,L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑-磺酸、(+)-(1S)-樟脑-

10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(例如D-葡萄糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、 α -酮戊二酸(α -oxoglutaric acid)、乙醇酸、马尿酸、氢卤酸(例如氢溴酸、盐酸、氢碘酸)、羟乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、马来酸、苹果酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟碱酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙酸、丙酮酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸,以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0234] 在式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物包含胺官能团的情况下,这些可以通过根据技术人员熟知的方法与烷化剂反应来形成季铵盐。这样的季铵化合物在式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的范围内。

[0235] 本发明的化合物可以取决于形成盐的酸的pKa而作为单盐或二盐存在。

[0236] 本发明的化合物的盐形式通常是药学上可接受的盐,并且药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts,”J.Pharm.Sci.,第66卷,第1-19页中论述。然而,并非药学上可接受的盐也可以作为中间体形式被制备,该中间体形式然后可以被转化为药学上可接受的盐。可以例如在本发明的化合物的纯化或分离中有用的这样的非药学上可接受的盐形式也形成本发明的一部分。

[0237] 立体异构体

[0238] 立体异构体是具有相同的分子式和键合原子顺序,但仅在其原子在空间中的三维取向方面不同的异构体分子。立体异构体可以是例如几何异构体或光学异构体。

[0239] 几何异构体

[0240] 在几何异构体的情况下,异构性是由于原子或基团围绕双键的不同取向,如围绕碳-碳双键的顺式和反式(Z和E)异构性,或围绕酰胺键的顺式和反式异构体,或围绕碳氮双键的顺和反异构性(例如在脒中),或围绕其中存在受限旋转的键的旋转异构性,或围绕环诸如环烷烃环的顺式和反式异构性。

[0241] 因此,在另一种实施方案(实施方案1.48)中,本发明提供根据实施方案1.1至1.47中任一项所述的化合物的几何异构体。

[0242] 光学异构体

[0243] 在所述式的化合物包含一个或更多个手性中心并且可以以两种或更多种光学异构体的形式存在的情况下,提及所述化合物包括其所有光学异构体形式(例如,对映异构体、差向异构体和非对映异构体),作为单独光学异构体或混合物(例如外消旋混合物)或者两种或更多种光学异构体,除非上下文另外要求。

[0244] 因此,在另一种实施方案(实施方案1.49)中,本发明提供包含手性中心的根据实施方案1.1至1.48中任一项所述的化合物。

[0245] 光学异构体可以通过其光学活性来表征和鉴定(即作为+异构体和-异构体,或d异构体和l异构体)或者它们可以根据其绝对立体化学使用由Cahn,Ingold和Prelog开发的“R和S”命名法来表征,参见Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第4版,John Wiley&Sons,New York,1992,第109-114页,并且还参见Cahn,Ingold&Prelog,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.,1966,5,385-415。光学异构体可以通过包括手性色谱法(在手

性载体上的色谱法)的许多技术来分离,并且这样的技术是本领域技术人员熟知的。作为手性色谱法的选择方案,光学异构体可以通过以下来分离:与手性酸诸如(+)-酒石酸、(-)-焦谷氨酸、(-)-二-甲苯酰基-L-酒石酸、(+)-扁桃酸、(-)-苹果酸和(-)-樟脑磺酸形成非对映异构体盐,通过优先结晶使非对映异构体分离并且然后将所述盐解离以给出游离碱的单独的对映异构体。

[0246] 在本发明的化合物作为两种或更多种光学异构体形式存在的情况下,一对对映异构体中的一种对映异构体可以例如就生物学活性而言呈现出相对于另一种对映异构体的优势。因此,在某些情况下,可以合意的是将一对对映异构体中的仅一种或者多于一种非对映异构体中的仅一种用作治疗剂。

[0247] 因此,在另一种实施方案(实施方案1.50)中,本发明提供包含具有一个或多个手性中心的根据实施方案1.49所述的化合物的组合物,其中实施方案1.44的化合物的至少55%(例如,至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%)作为单一光学异构体(例如,对映异构体或非对映异构体)存在。

[0248] 在一种一般实施方案(实施方案1.51)中,实施方案1.49的化合物(或实施方案1.49的用于使用的化合物)的总量的99%或更多(例如大体上全部)作为单一光学异构体存在。

[0249] 例如,在一种实施方案(实施方案1.52)中,所述化合物作为单一对映异构体存在。

[0250] 在另一种实施方案(实施方案1.53)中,所述化合物作为单一非对映异构体存在。

[0251] 本发明还提供可以是外消旋或非外消旋的光学异构体的混合物。因此,本发明提供:

[0252] 1.54根据实施方案1.49所述的化合物,所述化合物呈光学异构体的外消旋混合物的形式。

[0253] 1.55根据实施方案1.49所述的化合物,所述化合物呈光学异构体的非外消旋混合物的形式。

[0254] 同位素

[0255] 根据实施方案1.1至1.55中任一项所定义的本发明的化合物可以包含一个或多个同位素取代,并且提及特定元素将该元素的所有同位素包括在其范围内。例如,提及氢将 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T)包括在其范围内。类似地,提及碳和氧分别将 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 以及 ^{16}O 和 ^{18}O 包括在它们的范围内。

[0256] 以类似的方式,提及特定官能团还将同位素变型包括在其范围内,除非上下文另外指示。例如,提及烷基基团诸如乙基基团还涵盖其中基团中的一个或多个氢原子呈氘或氚同位素的形式变型,例如,如在其中所有五个氢原子呈氘同位素形式的乙基基团(全氘化乙基基团)中。

[0257] 同位素可以是放射性的或非放射性的。在本发明的一种实施方案(实施方案1.56)中,实施方案1.1至1.53中任一项所述的化合物不包含放射性同位素。这样的化合物优选地用于治疗用途。然而,在另一种实施方案(实施方案1.57)中,实施方案1.1至1.55中任一项所述的化合物可以含有一个或多个放射性同位素。含有这样的放射性同位素的化合物在诊断背景(diagnostic context)中可以是有益的。

[0258] 溶剂化物

[0259] 根据实施方案1.1至1.57中任一项所定义的式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物可以形成溶剂化物。优选的溶剂化物是通过将无毒的药学上可接受的溶剂(下文被称为溶剂化溶剂)的分子并入本发明的化合物的固态结构(例如,晶体结构)中而形成的溶剂化物。这样的溶剂的实例包括水、醇(诸如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲基亚砜。溶剂化物可以通过用溶剂或含有溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明的化合物来制备。在任何给定情况下是否已经形成溶剂化物可以通过使用熟知和标准的技术诸如热重分析(TGE)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学使化合物的晶体经受分析来确定。溶剂化物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂化物。特别优选的溶剂化物是水合物,并且水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。

[0260] 因此,在另外的实施方案1.58和1.59中,本发明提供:

[0261] 1.58根据实施方案1.1至1.57中任一项所述的化合物,呈溶剂化物的形式。

[0262] 1.59根据实施方案1.58所述的化合物,其中溶剂化物是水合物。

[0263] 对于溶剂化物以及用于制备和表征它们的方法的更详细的论述,参见Bryn等人, *Solid-State Chemistry of Drugs*, 第二版, 由SSCI出版, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3。

[0264] 可选择地,本发明的化合物可以是无水的,而不是作为水合物存在。因此,在另一种实施方案(实施方案1.60)中,本发明提供呈无水形式(例如无水结晶形式)的根据实施方案1.1至1.58中任一项所定义的化合物。

[0265] 结晶形式和无定形形式

[0266] 实施方案1.1至1.60中任一项所述的化合物可以以结晶或非结晶(例如,无定形)状态存在。化合物是否以结晶状态存在可以容易地通过标准技术诸如X-射线粉末衍射(XRPD)来确定。晶体以及其晶体结构可以使用许多技术表征,所述技术包括单晶X-射线晶体学、X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)和红外光谱法例如傅里叶变换红外光谱法(FTIR)。晶体在不同湿度条件下的行为可以通过重量蒸气吸附研究并且还通过XRPD进行分析。化合物的晶体结构的确定可以通过可以根据常规方法进行的X-射线晶体学来进行,所述常规方法诸如本文描述的以及如在 *Fundamentals of Crystallography*, C.Giacovazzo, H.L.Monaco, D.Viterbo, F.Scordari, G.Gilli, G.Zanotti和M.Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)) 中描述的那些。这种技术涉及单晶的X-射线衍射的分析和解释。在无定形固体中,不存在通常以结晶形式存在的三维结构,并且在无定形形式中分子相对于彼此的位置基本上是随机的,参见例如Hancock等人 *J.Pharm.Sci.* (1997), 86, 1)。

[0267] 因此,在另外的实施方案中,本发明提供:

[0268] 1.61根据实施方案1.1至1.60中任一项所述的化合物,呈结晶形式。

[0269] 1.62根据实施方案1.1至1.61中任一项所述的化合物,所述化合物是:

[0270] (a) 从50%至100%结晶的,并且更特别地是至少50%结晶的、或至少60%结晶的、或至少70%结晶的、或至少80%结晶的、或至少90%结晶的、或至少95%结晶的、或至少98%结晶的、或至少99%结晶的、或至少99.5%结晶的、或至少99.9%结晶的,例如100%结晶的。

[0271] 1.63根据实施方案1.1至1.62中任一项所述的化合物,所述化合物呈无定形形式。

[0272] 前药

[0273] 根据实施方案1.1至1.60中任一项所定义的式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物可以以前药的形式呈现。“前药”意指例如在体内被转化为生物学活性的根据实施方案1.1至1.60中任一项所定义的式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物的任何化合物。

[0274] 例如,一些前药是活性化合物的酯(例如,生理学上可接受的代谢不稳定的酯)。在代谢期间,酯基团($-C(=O)OR$)被裂解,以产生活性药物。这样的酯可以通过例如母体化合物中存在的任何羟基基团的酯化而形成,其中在适当的情况下,母体化合物中存在的任何其他反应性基团预先保护,随后根据需要脱保护。

[0275] 此外,一些前药被酶促地活化以产生活性化合物,或化合物在进一步的化学反应后产生活性化合物(例如,如在ADEPT、GDEPT、LIDEPT等中)。例如,前药可以是糖衍生物或其他糖苷缀合物,或者可以是氨基酸的酯衍生物。

[0276] 因此,在另一种实施方案(实施方案1.64)中,本发明提供根据实施方案1.1至1.60中任一项所定义的化合物的前药,其中所述化合物含有在生理学条件下可转化以形成羟基基团或氨基基团的官能团。

[0277] 络合物和包合物

[0278] 在实施方案1.1至1.64中的式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)还涵盖实施方案1.1至1.64的化合物的络合物(例如,具有诸如环糊精的化合物的包合络合物(inclusion complexe)或包合物,或者具有金属的络合物)。

[0279] 因此,在另一种实施方案(实施方案1.65)中,本发明提供呈络合物或包合物的形式的根据实施方案1.1至1.64中任一项所述的化合物。

[0280] 生物学活性和治疗用途

[0281] 本发明的化合物具有作为毒蕈碱 M_1 和/或 M_4 受体激动剂的活性。化合物的毒蕈碱活性可以使用下文实施例A中描述的磷酸-ERK1/2测定来确定。

[0282] 本发明的化合物的显著优点在于它们相对于 M_2 和 M_3 受体亚型对 M_1 和/或 M_4 受体具有高度选择性。本发明的化合物既不是 M_2 和 M_3 受体亚型的激动剂也不是 M_2 和 M_3 受体亚型的拮抗剂。例如,鉴于本发明的化合物通常在实施例A中描述的功能测定中针对 M_1 受体具有至少6(优选地至少6.5)的 pEC_{50} 值和大于80(优选地大于95)的 E_{max} 值,当在实施例A的功能测定中针对 M_2 和 M_3 亚型测试时,本发明的化合物可以具有小于5的 pEC_{50} 值和小于20%的 E_{max} 值。

[0283] 本发明的一些化合物对 M_1 受体和 M_4 受体两者均具有活性。

[0284] 因此,在实施方案2.1至2.17中,本发明提供:

[0285] 2.1根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,用于药物。

[0286] 2.2根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,用作毒蕈碱 M_1 和/或 M_4 受体激动剂。

[0287] 2.3根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,所述化合物是在本文实施例A的测定或与其大体上类似的测定中针对 M_1 受体具有大于6.9的 pEC_{50} 和至少80的 E_{max} 的毒蕈碱 M_1 受体激动剂。

[0288] 2.4根据实施方案2.3所述的化合物,所述化合物是具有大于7.0的 pEC_{50} 的毒蕈碱

M₁受体激动剂。

[0289] 2.5根据实施方案2.3或实施方案2.4所述的化合物,针对M₁受体具有至少90的E_{max}。

[0290] 2.6根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,所述化合物是在本文实施例A的测定或与其大体上类似的测定中针对M₄受体具有在从6.0至8.7的范围内的pEC₅₀和至少60的E_{max}的毒蕈碱M₁和/或M₄受体激动剂。

[0291] 2.7根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,所述化合物是在本文实施例A的测定或与其大体上类似的测定中针对M₄受体具有在从6.0至8.1的范围内的pEC₅₀和至少90的E_{max}的毒蕈碱M₁和/或M₄受体激动剂。

[0292] 2.8根据实施方案2.6所述的化合物,所述化合物是具有在从7.5至8.7的范围内的pEC₅₀的毒蕈碱M₄受体激动剂。

[0293] 2.9根据实施方案2.7所述的化合物,所述化合物是具有在从6.5至7.5的范围内的pEC₅₀的毒蕈碱M₄受体激动剂。

[0294] 2.10根据实施方案2.6或实施方案2.8所述的化合物,针对M₄受体具有至少75的E_{max}。

[0295] 2.11根据实施方案2.7或实施方案2.9所述的化合物,针对M₄受体具有至少95的E_{max}。

[0296] 2.12根据实施方案2.3至2.11中任一项所述的化合物,与毒蕈碱M₂和M₃受体相比,所述化合物对M₁和M₄受体具有选择性。

[0297] 2.13根据实施方案2.12所述的化合物,与毒蕈碱M₂和M₃受体相比,所述化合物对M₁受体具有选择性。

[0298] 2.14根据实施方案2.3至2.5中任一项所述的化合物,与毒蕈碱M₂、M₃和M₄受体相比,所述化合物对M₁受体具有选择性。

[0299] 2.15根据实施方案2.3至2.14中任一项所述的化合物,所述化合物针对毒蕈碱M₂和M₃受体亚型具有小于5的pEC₅₀和小于50的E_{max}。

[0300] 2.16根据实施方案2.15所述的化合物,所述化合物针对毒蕈碱M₂和M₃受体亚型具有小于4.5的pEC₅₀和/或小于30的E_{max}。

[0301] 2.17根据实施方案1.1至1.65和实施方案2.3至2.16中任一项所述的化合物,用于治疗由毒蕈碱M₁受体介导的疾病或状况。

[0302] 由于本发明的化合物的毒蕈碱M₁和/或M₄受体激动剂活性,本发明的化合物可以用于治疗阿尔茨海默病、精神分裂症和其他精神病性障碍、认知障碍以及由毒蕈碱M₁和/或M₄受体介导的其他疾病,并且还可以用于治疗多种类型的疼痛。

[0303] 因此,在实施方案2.18至2.39中,本发明提供:

[0304] 2.18根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,用于治疗认知障碍或精神病性障碍。

[0305] 2.19根据实施方案2.18所述的用于使用的化合物,其中认知障碍或精神病性障碍包括选自以下的状况或由选自以下的状况引起或与选自以下的状况相关:认知损害,轻度认知损害(包括由于阿尔茨海默病和/或前驱阿尔茨海默病导致的轻度认知损害),额颞叶痴呆,血管性痴呆,路易体痴呆,早老性痴呆,老年性痴呆,弗里德赖希氏共济失调

(Friederich's ataxia), 唐氏综合征, 亨廷顿舞蹈病, 运动过度, 躁狂症, 图雷特综合征, 阿尔茨海默病 (包括根据由美国食品和药物管理局的在 fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf 处可获得的 "Early Alzheimer's disease: Developing Drugs for Treatment" 所定义的前驱阿尔茨海默病以及1期、2期和3期早期阿尔茨海默病), 进行性核上性麻痹, 包括注意力、定向、学习障碍、记忆 (即记忆障碍、失忆症、遗忘症 (amnesic disorder)、短暂性全面性遗忘综合征和年龄相关的记忆损害) 和语言功能的认知功能的损害; 由于中风引起的认知损害, 亨廷顿病, 皮克病, AIDS 相关的痴呆或其他痴呆状态诸如多发梗塞性痴呆、酒精性痴呆、甲状腺功能减退相关的痴呆, 以及与其他退行性紊乱诸如小脑萎缩和肌萎缩性侧索硬化症相关的痴呆; 可以导致认知减退的其他急性或亚急性状况诸如谵妄或抑郁 (假性痴呆状态) 创伤, 头部创伤, 年龄相关的认知减退, 中风, 神经变性, 药物诱导的状态, 神经毒性剂, 年龄相关的认知损害, 孤独症相关的认知损害, 唐氏综合征, 与精神病相关的认知缺陷, 以及电休克治疗后相关的认知障碍; 由于包括尼古丁、大麻、安非他明、可卡因的药物滥用或药物戒断引起的认知障碍, 注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 和运动障碍性紊乱诸如帕金森病、精神安定药物诱导的帕金森病和迟发性运动障碍, 精神分裂症, 精神分裂症样疾病, 精神病性抑郁症, 躁狂症, 急性躁狂症, 偏执性、致幻性和妄想性障碍, 人格障碍, 强迫症, 分裂型障碍, 妄想性障碍, 由于恶性肿瘤引起的精神病, 代谢紊乱, 内分泌疾病或嗜睡症, 由于药物滥用或药物戒断引起的精神病, 双相障碍, 以及分裂情感性障碍。

[0306] 2.20 根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物, 用于治疗阿尔茨海默病。

[0307] 2.21 根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物, 用于治疗精神分裂症。

[0308] 2.22 一种治疗受试者 (例如哺乳动物患者诸如人类, 例如需要这样的治疗的人类) 的认知障碍的方法, 所述方法包括施用治疗有效剂量的根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物。

[0309] 2.23 根据实施方案2.22所述的方法, 其中认知障碍包括根据实施方案2.17中所定义的状况、由所述状况引起或与所述状况相关。

[0310] 2.24 根据实施方案2.23所述的方法, 其中认知障碍由阿尔茨海默病引起或与阿尔茨海默病相关。

[0311] 2.25 根据实施方案2.23所述的方法, 其中认知障碍是精神分裂症。

[0312] 2.26 根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于制造用于治疗认知障碍的药物的用途。

[0313] 2.27 根据实施方案2.26所述的用途, 其中认知障碍包括根据实施方案2.19中所定义的状况、由所述状况引起或与所述状况相关。

[0314] 2.28 根据实施方案2.27所述的用途, 其中认知障碍由阿尔茨海默病引起或与阿尔茨海默病相关。

[0315] 2.29 根据实施方案2.28所述的用途, 其中认知障碍是精神分裂症。

[0316] 2.30 根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物, 用于治疗以下或减轻以下的严重程度: 急性、慢性、神经性或炎性疼痛, 关节炎, 偏头痛, 丛集性头痛, 三叉神经痛, 疱疹性神经痛, 一般神经痛, 内脏痛, 骨关节炎疼痛, 疱疹后神经痛, 糖尿病性神经病变, 神经根性痛, 坐骨神经痛, 背痛, 头部或颈部疼痛, 严重或顽固性疼痛, 伤害性疼痛, 爆发性疼痛,

手术后疼痛或癌症疼痛。

[0317] 2.31一种治疗以下或减轻以下的严重程度的方法:急性、慢性、神经性或炎性疼痛,关节炎,偏头痛,丛集性头痛,三叉神经痛,疱疹性神经痛,一般神经痛,内脏痛,骨关节炎疼痛,疱疹后神经痛,糖尿病性神经病变,神经根性痛,坐骨神经痛,背痛,头部或颈部疼痛,严重或顽固性疼痛,伤害性疼痛,爆发性疼痛,手术后疼痛或癌症疼痛,所述方法包括施用治疗有效剂量的根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物。

[0318] 2.32根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物,用于治疗外周紊乱诸如降低青光眼的眼内压以及治疗干眼症和口干,包括干燥综合征。

[0319] 2.33一种治疗外周紊乱诸如降低青光眼的眼内压以及治疗干眼症和口干,包括干燥综合征的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物。

[0320] 2.34根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于制造用于治疗以下或减轻以下的严重程度的药物的用途:急性、慢性、神经性或炎性疼痛,关节炎,偏头痛,丛集性头痛,三叉神经痛,疱疹性神经痛,一般神经痛,内脏痛,骨关节炎疼痛,疱疹后神经痛,糖尿病性神经病变,神经根性痛,坐骨神经痛,背痛,头部或颈部疼痛,严重或顽固性疼痛,伤害性疼痛,爆发性疼痛,手术后疼痛或癌症疼痛,或者用于制造用于治疗外周紊乱诸如降低青光眼的眼内压以及治疗干眼症和口干,包括干燥综合征的药物的用途。

[0321] 2.35根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于治疗例如由于寻常型天疱疮、疱疹样皮炎、类天疱疮和其他皮肤发泡状况引起的皮肤病变的用途。

[0322] 2.36根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于治疗、预防、改善或逆转与改变的胃肠功能和运动相关的状况,诸如功能性消化不良、肠易激综合征、胃食管酸反流(GER)和食管运动障碍、胃轻瘫和慢性腹泻的症状的用途。

[0323] 2.37根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于治疗嗅觉功能障碍诸如Bosma-Henkin-Christiansen综合征、化学中毒(例如硒和银)、垂体机能减退症、卡尔曼综合征、颅骨骨折、肿瘤疗法和甲状腺活性不足的用途。

[0324] 2.38根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于治疗成瘾的用途。

[0325] 2.39根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于治疗运动障碍诸如帕金森病、ADHD、亨廷顿病、图雷特综合征以及与作为驱动疾病的潜在致病因素的多巴胺能功能障碍相关的其他综合征的用途。

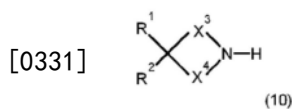
[0326] 2.40根据实施方案1.1至1.65中任一项所述的化合物用于治疗痴呆的行为和心理症状(BPSD;包括激越、言语攻击性、身体攻击性、抑郁、焦虑、异常运动行为、情绪高昂、烦躁不安、冷漠、去抑制、冲动、妄想、幻觉、睡眠变化和食欲变化)的用途。

[0327] 用于制备式(1)或式(2)的化合物的方法

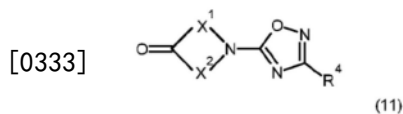
[0328] 式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物可以根据技术人员熟知的以及如本文描述的合成方法来制备。

[0329] 因此,在另一种实施方案(实施方案3.1)中,本发明提供用于制备根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的化合物的工艺,该工艺包括:

[0330] (A)使式(10)的化合物:



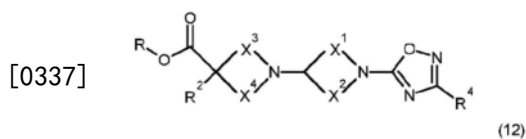
[0332] 与式 (11) 的化合物:



[0334] 在还原胺化条件下反应;其中R¹、R²、R⁴、X¹、X²、X³和X⁴是根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的;或

[0335] (B) 当需要制备其中R¹包括CONR⁵R⁶的式 (1) 的化合物时:

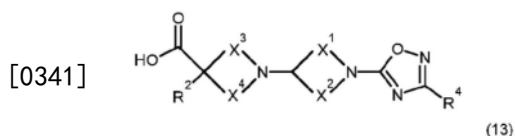
[0336] 使式 (12) 的化合物:



[0338] 与式R⁵R⁶NH的胺反应;其中R代表合适的基团诸如甲基或乙基,并且R²、R⁴、R⁵、R⁶、X¹、X²、X³和X⁴是根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的;或

[0339] (C) 当需要制备其中R¹包括CONR⁵R⁶的式 (1) 的化合物时:

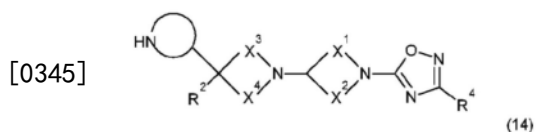
[0340] 使式 (13) 的化合物:



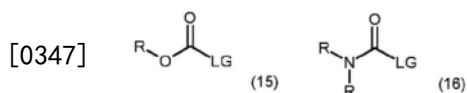
[0342] 与式R⁵R⁶NH的胺反应;其中R代表合适的基团诸如甲基或乙基,并且R²、R⁴、R⁵、R⁶、X¹、X²、X³和X⁴是根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的;或

[0343] (D) 当需要制备其中R¹包括含有N(C=O)OR或N(C=O)NR₂基团的5元或6元环的式 (1) 的化合物时:

[0344] 使式 (14) 的胺:



[0346] 与式 (15) 或式 (16) 的化合物反应:



[0348] 其中R²、R⁴、X¹、X²、X³和X⁴是根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的,并且LG代表合适的离去基团诸如C1、1-咪唑或4-硝基苯酚;或

[0349] 以及任选地:

[0350] (E) 将式 (1) 的一种化合物转化为式 (1) 的另一种化合物。

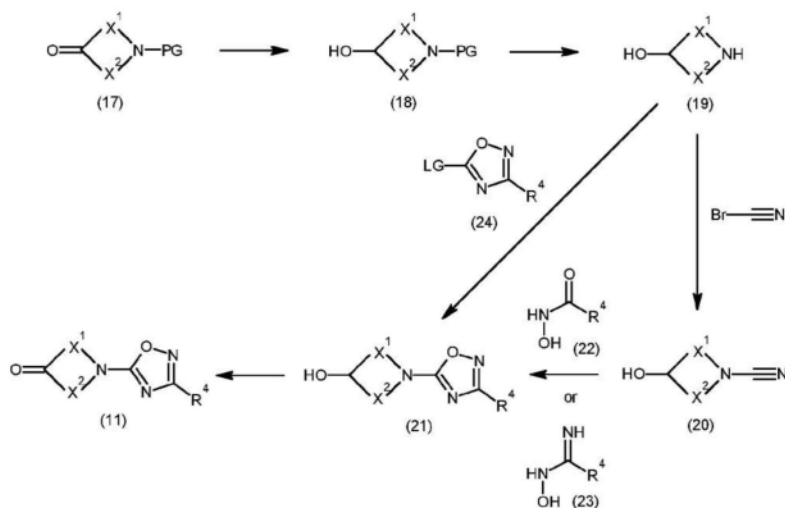
[0351] 在工艺变体(A)中,酮(11)与胺(10)在还原胺化条件下反应。还原胺化反应通常这样进行:在环境温度至温和加热(例如,在约20℃至约70℃的温度),使用硼氢化物还原剂诸如在含有酸诸如乙酸(AcOH)或三氟乙酸(TFA)的溶剂诸如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、

N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或甲醇 (MeOH) 中的三乙酰氧基硼氢化钠 (STAB), 或在溶剂诸如 MeOH 中的与氯化锌 (ZnCl_2) 组合的氰基硼氢化钠 (NaCNBH_3), 或在含有酸诸如 AcOH 或 TFA 的溶剂诸如 DCM 或 DCE 中的与四异丙醇钛 ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) 组合的 STAB。任选地, 胺 (10) 可以任选地在叔碱诸如三乙胺 (TEA) 或 N,N-二异丙基胺 (DIPEA) 的存在下, 作为酸式盐诸如氯化氢 (HCl) 盐、溴化氢 (HBr) 盐或 TFA 盐存在于反应中。

[0352] 式 (10) 的胺可以是商业来源的, 或者可以通过本领域中存在的并且技术人员熟知的多种不同方法来制备。

[0353] 式 (11) 的酮可以通过下文方案 1 中示出的反应顺序来制备。因此, 其中保护基团 PG 代表合适的保护基团诸如 BOC 或 CBZ 的 N-保护的氨基酮 (17) 可以在适于实现 N-保护的氨基醇 (18) 的形成的还原条件下反应。通常, 这样的条件可以是在约 -20°C 至约 50°C 的温度在诸如 MeOH 的溶剂中与硼氢化物还原剂诸如硼氢化钠 (NaBH_4) 反应, 或在诸如 Et_2O 或 THF 的溶剂中与硼氢化锂 (LiBH_4) 反应, 或在诸如 Et_2O 或 THF 的溶剂中与氢化铝试剂诸如氢化铝锂 (LAH) 反应。在形成后, N-保护的氨基醇 (18) 可以被脱保护以给出氨基醇 (19)。例如, 当保护基团 PG 是 BOC 时, 那么实现其去除的合适条件可以是在诸如 1,4-二氧六环或 Et_2O 的溶剂中与酸诸如 HCl 反应, 或在诸如 DCM 的溶剂中与 TFA 反应。可选择地, 当保护基团 PG 是 CBZ 时, 那么实现其去除的合适条件可以是在钯碳 (Pd/C) 催化剂的存在下在诸如 EtOH 的溶剂中在约 20°C 至约 80°C 的温度与 H_2 反应。在形成后, 氨基醇 (19) 可以在合适的溶剂诸如 DCM、MeCN、 Et_2O 或 EtOH 中在合适的碱诸如 Et_3N 、 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 的存在下, 任选地在水的存在下在约 0°C 至约 50°C 的温度与溴化氰反应, 以形成氰胺 (20)。在形成后, 氰胺 (20) 可以在合适的溶剂诸如 EtOAc 、 Et_2O 、THF、1,4-二氧六环或 EtOH 或前面提及的溶剂的混合物中在路易斯酸诸如氯化锌或溴化锌的存在下在约 0°C 至约 25°C 的温度与合适的 N-羟基试剂诸如其中 R^4 根据实施方案 1.1 至 1.65 中任一项所定义的 N-羟基酰胺 (22) 或相应的 N-羟基脒 (23) 反应, 并且然后稍后在合适的溶剂诸如 EtOH 中含水酸例如含水 HCl 的存在下在约 50°C 至约 100°C 的温度加热, 以形成醇 (21)。可选择地, 氨基醇 (19) 可以任选地在合适的溶剂诸如 THF、1,4-二氧六环、MeCN、EtOH、DMSO、DMF 或 NMP 的存在下, 任选地在合适的碱诸如 Et_3N 、DIPEA、 K_2CO_3 或 DBU 的存在下, 在适于促进反应的温度例如在约 20°C 至约 200°C 的温度, 任选地使用密封的容器在大于大气压的反应压力下, 任选地使用常规加热或微波加热, 与其中 R^4 根据实施方案 1.1 至 1.65 中任一项所定义并且 LG 代表合适的离去基团诸如卤素 (例如氟、氯或溴) 或磺酸酯 (例如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯) 的噁二唑 (24) 直接反应。在形成后, 醇 (21) 可以使用本领域中存在的并且技术人员熟知的多种试剂和条件, 例如通过使用铬试剂诸如氯铬酸吡啶鎓盐在合适的溶剂诸如 DCM 中在约 0°C 至约 25°C 的温度被氧化成酮 (11)。

[0354]



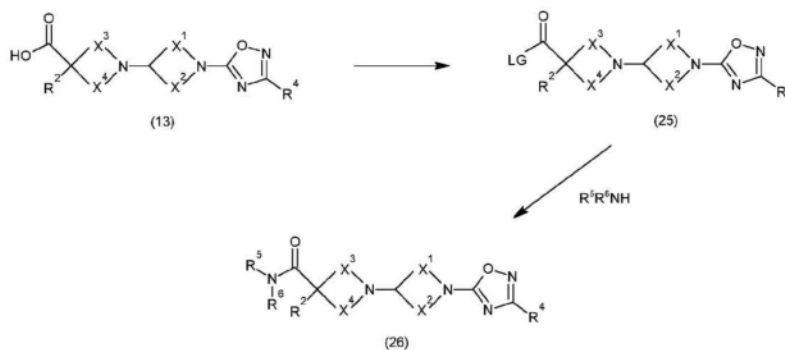
[0355] 方案1

[0356] 在工艺变体 (B) 中, 酯 (12) 与胺 R⁵R⁶NH 在适于实现酰胺的形成的条件下反应。通常, 这样的条件是在约 0°C 至约 110°C 之间的温度, 在与试剂诸如三甲基铝 (Me₃Al) 组合的溶剂诸如甲苯中, 任选地在叔碱诸如 TEA 或 DIPEA 的存在下反应。技术人员将熟知的是, 存在用于实现由酯 (12) 和胺 R⁵R⁶NH 形成酰胺的其他合适的条件, 诸如在异丙基氯化镁 (ⁱPrMgCl) 的存在下在合适的溶剂中的反应, 或者通过任选地在合适的溶剂的存在下, 任选地在合适的碱诸如 TEA 或 DIPEA 的存在下将酯 (12) 和胺 R⁵R⁶NH 一起直接加热的反应。

[0357] 在工艺变体 (C) 中, 羧酸 (13) 与胺 R⁵R⁶NH 在适于实现酰胺的形成的条件下反应。技术人员将熟知的是, 本领域中存在用于实现由羧酸 (13) 和胺 R⁵R⁶NH 形成酰胺的许多合适的条件, 例如与酰胺偶联试剂诸如二异丙基碳二亚胺 (DIC)、乙基- (N', N' - 二甲基氨基) 丙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC)、(苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基磷六氟磷酸盐 (PyBOP)、O- (7-氮杂苯并三唑-1-基) -N,N,N', N' - 四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基) 二甲基氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐 (COMU) 或 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸-2,4,6-三氧化物 (T3P), 任选地在叔碱诸如 TEA 或 DIPEA 的存在下, 任选地在 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 的存在下, 在溶剂诸如 DCM、THF 或 DMF 中, 在约 0°C 至约 100°C 之间的温度的反应。

[0358] 可选择地, 其中 R¹ 包括 CONR⁵R⁶ 的式 (1) 的化合物可以由羧酸 (13) 和胺 R⁵R⁶NH 通过下文方案 2 中示出的反应顺序来制备:

[0359]



[0360] 方案2

[0361] 因此, 羧酸 (13) 可以在适于实现中间体 (25) 的形成的条件下反应, 其中 R²、R⁴、X¹、

X^2 、 X^3 和 X^4 是根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的并且LG代表合适的离去基团诸如氯(C1)、1-咪唑或 $RO(C=O)O$ (其中R代表基团诸如乙基或异丁基)。通常,这样的条件是任选地在叔碱诸如TEA或DIPEA的存在下,任选地在催化剂诸如DMF的存在下,在合适的溶剂诸如DCM、THF或DMF中,与试剂诸如草酰氯或亚硫酰氯($LG=C1$)、1,1'-羰基二咪唑(CDI) ($LG=1$ -咪唑)或氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯($LG=RO(C=O)O$)的反应。在形成后,中间体(25)与胺 R^5R^6NH 在适于实现酰胺(26)的形成的条件下反应,其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的。通常,这样的条件是在约 $0^{\circ}C$ 至约 $100^{\circ}C$ 之间的温度在溶剂诸如DCM、THF或DMF中,任选地在叔碱诸如TEA或DIPEA的存在下的反应。

[0362] 在工艺变体(D)中,式(14)的胺与式(15)的化合物或式(16)的化合物在合适的条件下反应,以形成其中 R^1 包括含有 $N(C=O)OR$ 或 $N(C=O)NR_2$ 基团的5元或6元环的式(1)的化合物。通常,这样的条件是在约 $0^{\circ}C$ 至约 $100^{\circ}C$ 之间的温度在溶剂诸如DCM、THF或DMF中,任选地在合适的碱诸如TEA、DIPEA或 K_2CO_3 的存在下的反应。

[0363] 在工艺变体(E)中,式(1)的一种化合物可以通过技术人员熟知的方法转化为式(1)的另一种化合物。用于将一种官能团转化为另一种官能团的合成程序的实例在标准文本中阐述,所述标准文本诸如March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure,第7版,Michael B.Smith, John Wiley, 2013, (ISBN:978-0-470-46259-1), Organic Syntheses, 网上版本, www.orgsyn.org, (ISSN 2333-3553) 和 Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷, John Wiley, 由Mary Fieser编辑 (ISBN:0-471-58283-2)。

[0364] 在上文描述的许多反应中,可能必需保护一个或更多个基团来防止在分子的不合意的位点处发生反应。保护基团的实例以及保护和脱保护官能团的方法的实例可以在Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第五版, 编辑:Peter G.M.Wuts, John Wiley, 2014, (ISBN:9781118057483) 中找到。

[0365] 通过前述方法制备的化合物可以通过本领域技术人员熟知的多种方法中的任一种来分离和纯化,并且这样的方法的实例包括重结晶技术和色谱技术,诸如柱色谱法(例如快速色谱法)、HPLC和SFC。

[0366] 药物制剂

[0367] 虽然可以单独地施用活性化合物,但是优选的是将其作为药物组合物(例如,制剂)呈现。

[0368] 因此,在本发明的另一种实施方案(实施方案4.1)中,提供包含至少一种根据实施方案1.1至1.65中任一项所定义的式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物连同至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0369] 在一种实施方案(实施方案4.2)中,组合物是片剂组合物。

[0370] 在另一种实施方案(实施方案4.3)中,组合物是胶囊组合物。

[0371] 药学上可接受的赋形剂可以选自例如,载体(例如固体载体、液体载体或半固体载体)、佐剂、稀释剂(例如固体稀释剂,诸如填充剂或膨胀剂(bulking agent));以及液体稀释剂,诸如溶剂和助溶剂)、成粒剂、粘结剂(binder)、助流剂、包衣剂、释放控制剂(例如减缓或延迟释放的聚合物或蜡)、粘合剂(binding agent)、崩解剂、缓冲剂、润滑剂、防腐剂、抗真菌剂和抗细菌剂、抗氧化剂、张力调节剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、颜料、增塑剂、掩味剂、

稳定剂或常规地用于药物组合物中的任何其他赋形剂。

[0372] 如本文使用的术语“药学上可接受的”意指在合理医学判断的范围内适用于与受试者(例如,人类受试者)的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。每种赋形剂在与制剂的其他成分相容的意义上也必须是“可接受的”。

[0373] 包含式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物的药物组合物可以根据已知技术来配制,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA。

[0374] 药物组合物可以呈适用于口服、肠胃外、局部、鼻内、支气管内、舌下、眼部、耳部、直肠、阴道内或透皮施用的任何形式。

[0375] 适用于口服施用的药物剂型包括片剂(包衣的或未包衣的)、胶囊(硬壳或软壳)、囊片、丸剂、锭剂、糖浆剂、溶液、粉剂、颗粒剂、酏剂和悬浮液、舌下片剂、糯米纸囊剂(wafer)或贴剂诸如口腔贴剂(buccal patch)。

[0376] 片剂组合物可以包含单位剂量的活性化合物连同惰性稀释剂或载体,诸如糖或糖醇,例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇或甘露糖醇;和/或非糖衍生的稀释剂,诸如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙;或纤维素或其衍生物诸如微晶纤维素(MCC)、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,以及淀粉诸如玉米淀粉。片剂还可以含有诸如以下的标准成分:粘合剂和成粒剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂(例如,可溶胀的交联聚合物诸如交联羧甲基纤维素);润滑剂(例如硬脂酸盐);防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯);抗氧化剂(例如,BHT);缓冲剂(例如磷酸盐或柠檬酸盐缓冲剂);以及泡腾剂诸如柠檬酸盐/碳酸氢盐混合物。这样的赋形剂是熟知的并且不需要在此详细地论述。

[0377] 片剂可以被设计成在与胃液接触时释放药物(立即释放片剂),或在延长的时间段内或在GI道的特定区域内以受控的方式释放药物(控制释放片剂)。

[0378] 药物组合物通常包含从约1%(w/w)至约95%(优选地%(w/w))的活性成分,以及从99%(w/w)至5%(w/w)的药学上可接受的赋形剂(例如根据上文所定义的)或这样的赋形剂的组合。优选地,组合物包含从约20%(w/w)至约90%(w/w)的活性成分以及从80%(w/w)至10%的药学上可接受的赋形剂或赋形剂的组合。药物组合物包含从约1%至约95%、优选地从约20%至约90%的活性成分。根据本发明的药物组合物可以例如呈单位剂量形式,诸如呈安瓿、小瓶、栓剂、预填充注射器、糖衣丸、粉剂、片剂或胶囊的形式。

[0379] 片剂和胶囊可以包含例如,0%-20%的崩解剂、0%-5%的润滑剂、0%-5%的助流剂和/或0%-99%(w/w)的填充剂或膨胀剂(取决于药物剂量)。它们还可以包含0%-10%(w/w)的聚合物粘结剂、0%-5%(w/w)的抗氧化剂、0%-5%(w/w)的颜料。此外,缓慢释放片剂通常将包含0%-99%(w/w)的控制(例如延迟)释放的聚合物(取决于剂量)。片剂或胶囊的膜包衣通常包含0%-10%(w/w)的聚合物、0%-3%(w/w)的颜料和/或0%-2%(w/w)的增塑剂。

[0380] 肠胃外制剂通常包含0%-20%(w/w)的缓冲剂、0%-50%(w/w)的助溶剂和/或0%-99%(w/w)的注射用水(WFI)(取决于剂量以及是否冷冻干燥)。用于肌肉内储库的制剂还可以含有0%-99%(w/w)的油。

[0381] 药物制剂可以在单个包装(通常是泡罩包装)内以含有整个疗程的“患者包”提供

给患者。

[0382] 式(1)、式(1a)、式(2)、式(3)或式(4)的化合物通常将以单位剂型呈现,并且因此通常将包含足够的化合物以提供期望水平的生物学活性。例如,制剂可以包含从1纳克至2克的活性成分,例如从1纳克至2毫克的活性成分。在这些范围内,化合物的特定子范围是0.1毫克至2克的活性成分(更通常从10毫克至1克,例如50毫克至500毫克),或1微克至20毫克(例如1微克至10毫克,例如0.1毫克至2毫克的活性成分)。

[0383] 对于口服组合物,单位剂型可以包含从1毫克至2克,更典型地10毫克至1克,例如50毫克至1克,例如100毫克至1克的活性化合物。

[0384] 活性化合物将以足以实现期望的治疗作用的量(有效量)施用至有相应需要的患者(例如人类或动物患者)。所施用的化合物的精确量可以由监督医师(supervising physician)根据标准程序来确定。

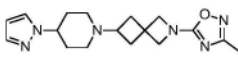
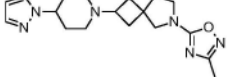
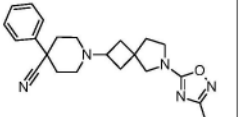
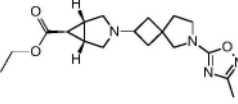
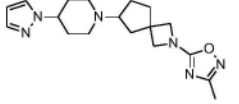
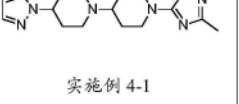
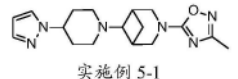
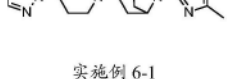
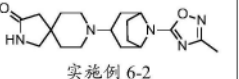
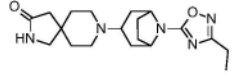
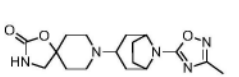
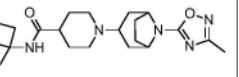
实施例

[0385] 现在将通过参考在以下实施例中描述的具体实施方案来说明本发明但不限制本发明。

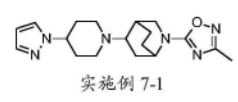
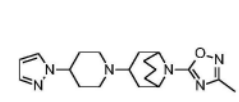
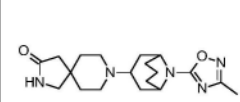
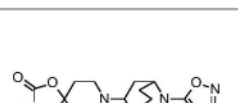
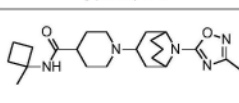
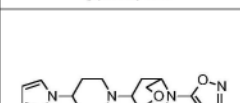
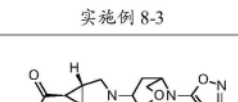
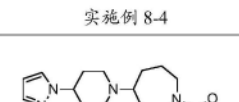
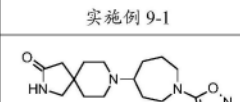
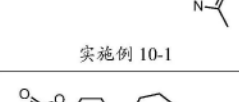
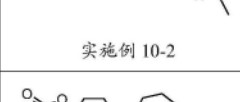
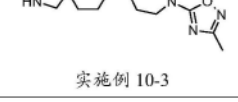
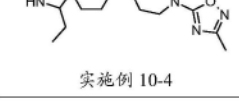
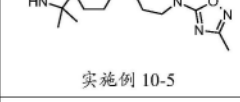
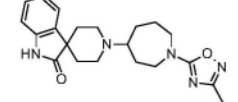
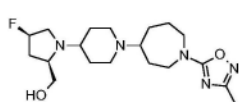
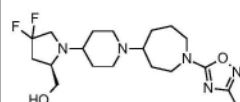
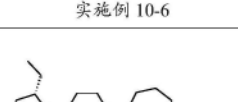
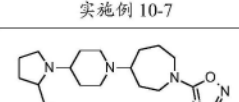
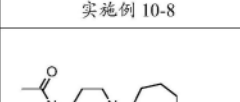
[0386] 实施例1-1至实施例18-2

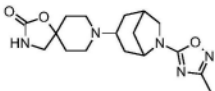
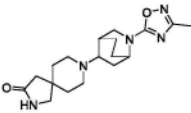
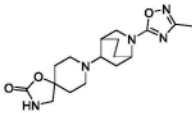
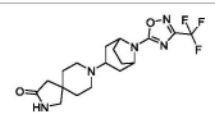
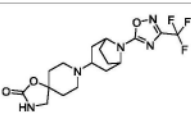
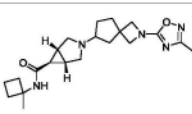
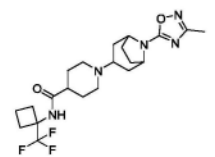
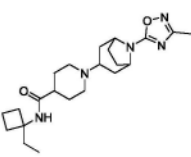
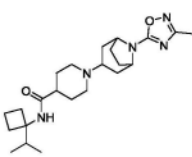
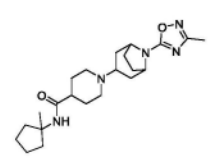
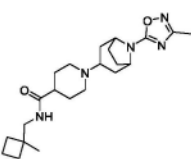
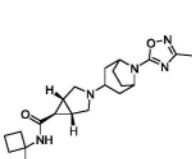
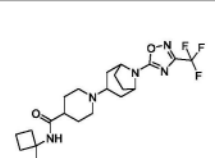
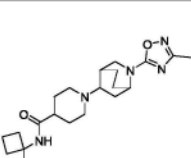
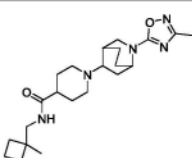
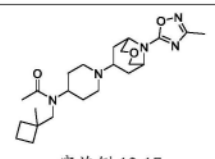
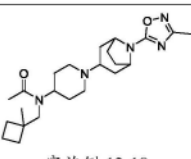
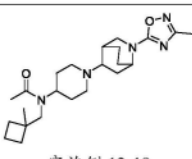
[0387] 已经制备了在下表1中示出的实施例1-1至实施例18-2的化合物。所述化合物的NMR和LCMS性质中的一些以及用于制备它们的方法在表3中阐述。用于实施例中的一些的起始材料和中间体在表2中列出。

[0388]

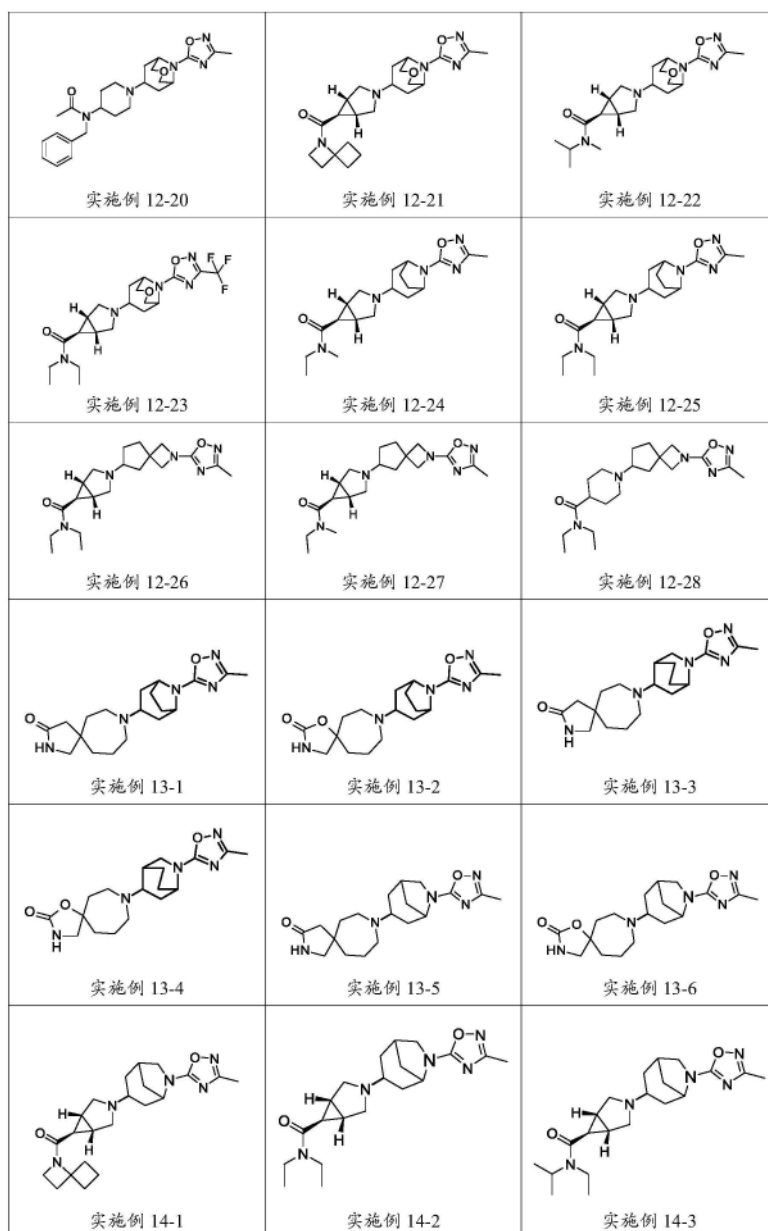
表 1		
		
实施例 1-1	实施例 2-1	实施例 2-2
		
实施例 2-3	实施例 3-1	实施例 4-1
		
实施例 5-1	实施例 6-1	实施例 6-2
		
实施例 6-3	实施例 6-4	实施例 6-5

[0389]

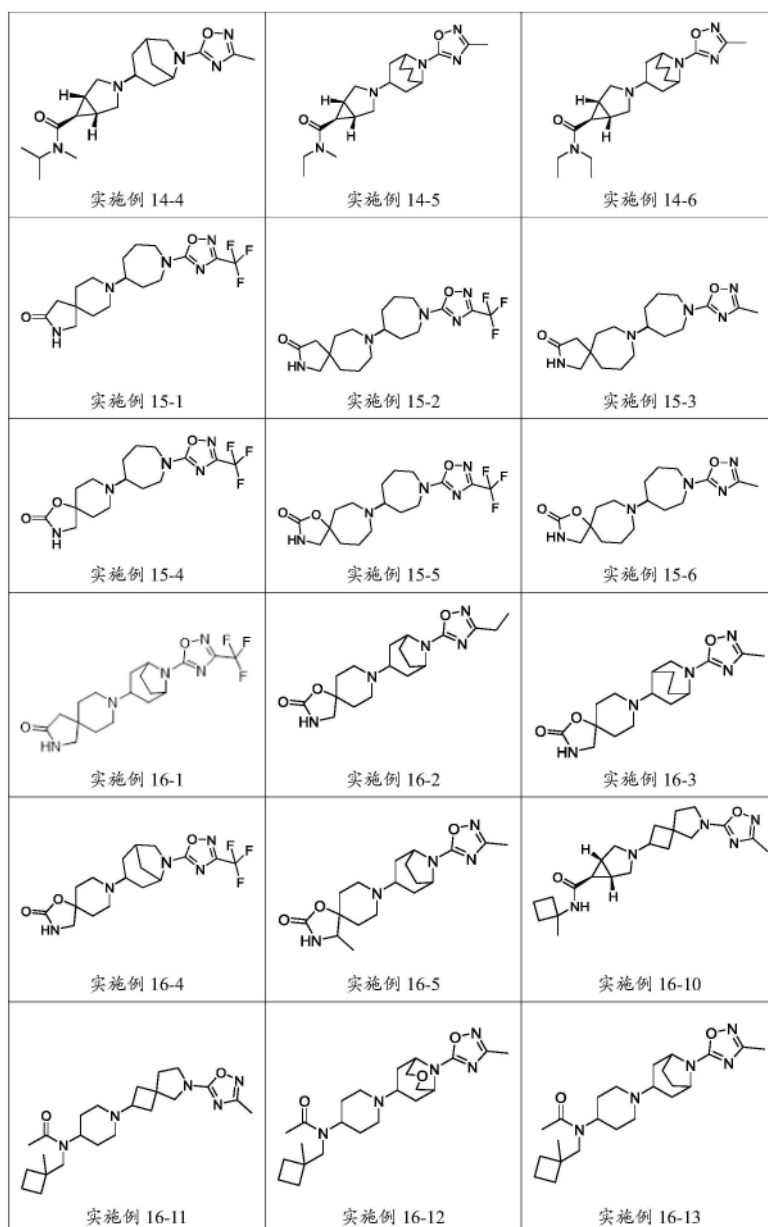
 实施例 7-1	 实施例 8-1	 实施例 8-2
 实施例 8-3	 实施例 8-4	 实施例 9-1
 实施例 9-2	 实施例 10-1	 实施例 10-2
 实施例 10-3	 实施例 10-4	 实施例 10-5
 实施例 10-6	 实施例 10-7	 实施例 10-8
 实施例 10-9	 实施例 10-10	 实施例 10-11
 实施例 10-12	 实施例 11-1	 实施例 11-2

 实施例 11-3	 实施例 12-1	 实施例 12-2
 实施例 12-3	 实施例 12-4	 实施例 12-6
 实施例 12-7	 实施例 12-8	 实施例 12-9
 实施例 12-11	 实施例 12-12	 实施例 12-13
 实施例 12-14	 实施例 12-15	 实施例 12-16
 实施例 12-17	 实施例 12-18	 实施例 12-19

[0390]

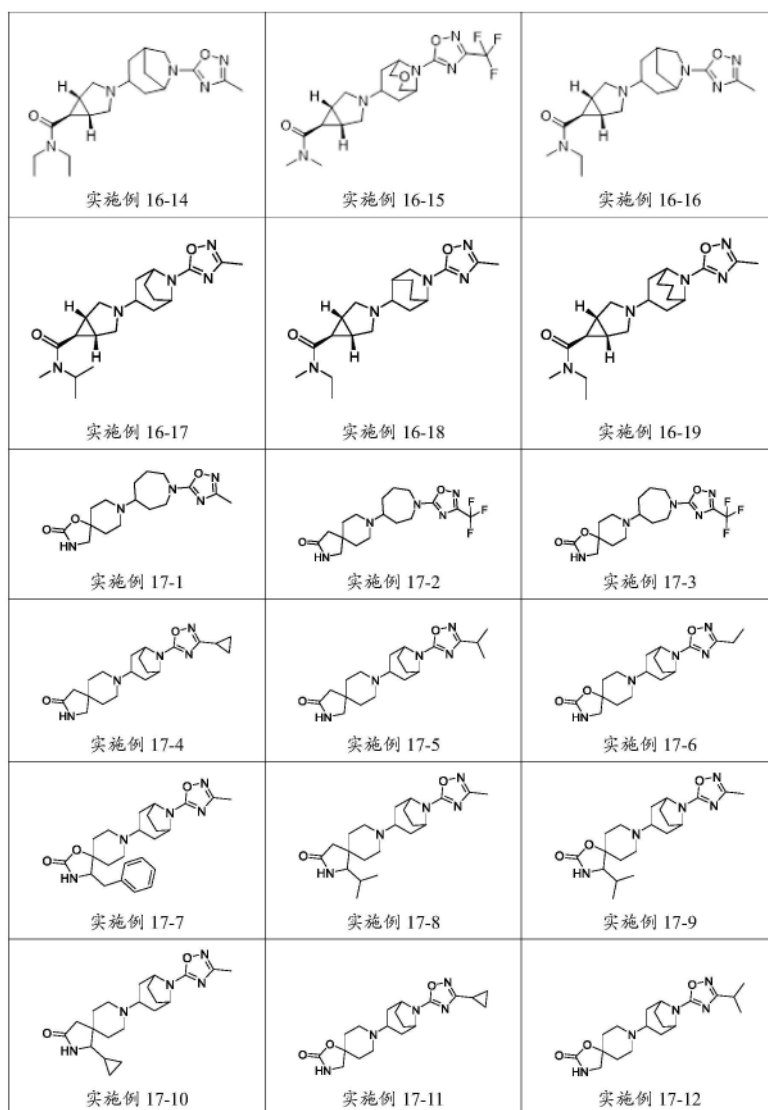


[0391]

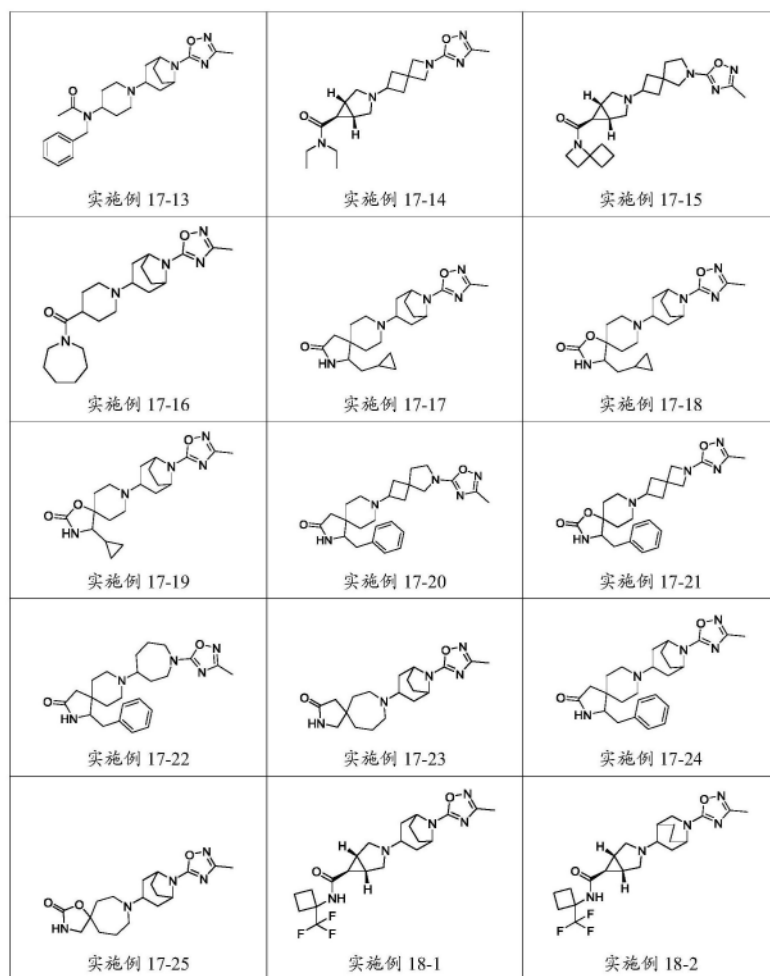


[0392]

[0393]



[0394]



[0395] 一般程序

[0396] 在不包括制备路线的情况下,相关中间体是可商购的。商业试剂在没有进一步纯化的情况下使用。室温 (rt) 指的是约 20°C - 27°C。在 Bruker 或 Jeol 仪器上在 400MHz 记录 ^1H NMR 光谱。化学位移值以百万分率 (ppm), 即 (δ) - 值表示。以下缩写用于 NMR 信号的多重性: s = 单峰, br = 宽峰, d = 双重峰, t = 三重峰, q = 四重峰, quint = 五重峰, td = 双重峰的三重峰, tt = 三重峰的三重峰, qd = 双重峰的四重峰, ddd = 双重峰的双重峰的双重峰, ddt = 三重峰的双重峰的双重峰, m = 多重峰。耦合常数作为以 Hz 测量的 J 值列出。对 NMR 和质谱结果进行校正,以考虑背景峰。色谱法指的是使用 60-120 目硅胶进行的且在氮气压力 (快速色谱法) 条件下执行的柱色谱法。用于监测反应的 TLC 指的是使用指定的流动相和来自 Merck 的硅胶 F254 作为固定相的 TLC 运行。微波介导的反应在 Biotage Initiator 或 CEM Discover 微波反应器中进行。

[0397] LCMS 分析

[0398] 使用下表中给出的仪器和方法在电喷雾条件下进行化合物的 LCMS 分析:

[0399]

系统	仪器名称	LC 检测器	质量检测器
1	Waters 2695	光电二极管阵列	ZQ-2000 检测器
2	Waters Acquity H Class	光电二极管阵列	SQ 检测器
3	Shimadzu Nexera	光电二极管阵列	LCMS-2020
4	Agilent 1290 RRLC	光电二极管阵列	Agilent 6120

[0400]

5		Hewlett Packard HP 1100		G1315A DAD		Micromass ZQ	
方法名称	溶剂体系	所使用的柱	梯度	UV 范围	质量范围	柱温度℃	流量 ml/min
A	(A)在水中的 2 mM 乙酸铵 + 0.1%甲酸	BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm 或等同物	在 0.01 min 直至 0.30 min 98:2, 在 0.60 min 50:50, 在 1.10 min 25:75, 在 2.00 min 直至 2.70 min 0:100, 在 2.71 min 直至 3.00 min 98:2	200-400 nm	100-1200 amu	环境温度	0.55
	(B)在乙腈中的 0.1%甲酸						
B	(A)在水中的 20 mM 乙酸铵	X-Bridge C18 4.6 × 150 mm, 5 μm 或等同物	在 0.01 min 90:10, 在 5.00 min 10:90, 在 7.00 min 直至 11.00 min 0:100, 在 11.01 min 直至 12.00 min 90:10	200-400 nm	60-1000 amu	环境温度	1.00
	(B)甲醇						
C	(A)在水中的 10 mM 乙酸铵	YMC Triart C18 4.6 × 150 mm, 5 μm 或等同物	在 0.01 min 100:0, 在 7.00 min 50:50, 在 9.00 min 直至 11.00 min 0:100, 在 11.01 min 直至 12.00 min 100:0	200-400 nm	60-1000 amu	环境温度	1.00
	(B)乙腈						
D	(A)在水中的 0.1%氨	X-Bridge C18 4.6 × 50 mm, 3.5 μm 或等同物	在 0.01 min 95:5, 在 5.00 min 10:90, 在 5.80 min 直至 7.20 min 5:95, 在 7.21 min 直至 10.00 min 95:5	200-400 nm	60-1000 amu	环境温度	0.55
	(B)在乙腈中的 0.1%氨						
E	(A)在水中的 5 mM 乙酸铵 + 0.1%甲酸	BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm 或等同物	在 0.01 min 直至 0.40 min 95:5, 在 0.60 min 60:40, 在 1.20 min 40:60, 在 2.30 min 直至 3.00 min 0:100, 在 3.01 min 直至 3.50 min 95:5	200-400 nm	100-1200 amu	环境温度	0.55
	(B)在乙腈中的 0.1%甲酸						
F	(A)在水中的 5 mM 碳酸氢铵	X-Bridge C18 4.6 × 50 mm, 3.5 μm 或等同物	在 0.01 min 95:5, 在 5.00 min 10:90, 在 5.80 min 直至 7.20 min 5:95, 在 7.21 min 直至 10.00 min 95:5	200-400 nm	60-1000 amu	环境温度	1.00
	(B)乙腈						
G	(A) 2.5 L 水+2.5 mL 在水中的 28%氨溶液	Gemini-NX C-18, 2.0 × 30 mm, 3 μm	在 0.00 min 直至 0.10 min 98:2, 在 8.40 min 直至 10.00 min 5:95	230 - 400 nm	130 - 800 amu	45	1.50

[0401]

方法名称	溶剂体系	所使用的柱	梯度	UV 范围	质量范围	柱温度℃	流量 ml/min
H	(B) 2.5 L 乙腈 +135 mL 水+2.5 mL 在水中的 28%氨溶液	BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm 或等同物	在 0.01 min 直至 0.30 min 98:2 (流量 0.55), 在 0.60 min 50:50 (流量 0.55), 在 1.10 min 25:75 (流量 0.55), 在 2.00 min 直至 2.70 min 0:100 (流量 0.60), 在 2.71 min 直至 3.00 min 98:2 (流量 0.55)	200 -400 nm	100-1200 amu	环境温度	0.55 - 0.60
	(A) 在水中的 2 mM 乙酸铵 + 0.1%甲酸 (B) 在乙腈中的 0.1%甲酸						

[0402] 实验部分以及表2和表3中的LCMS数据以以下格式给出: (仪器系统, 方法): 质量离子, 保留时间, UV检测波长。

[0403] 化合物纯化

[0404] 化合物的最终纯化通过制备型反相HPLC、手性HPLC或手性SFC使用下文详述的仪器和方法进行, 其中数据以以下格式给出: 纯化技术: [相(柱描述, 柱长×内径, 粒度), 溶剂流量, 梯度—以流动相B在流动相A中的% (随时间) 给出, 流动相(A), 流动相(B)]。

[0405] 制备型HPLC纯化:

[0406] 具有SPD-20A UV检测器的Shimadzu LC-20AP二元系统

[0407] 手性HPLC纯化:

[0408] 具有SPD-20A UV检测器的Shimadzu LC-20AP二元系统

[0409] 手性SFC纯化:

[0410] Waters SFC 200

[0411] Sepiatec 100

[0412] Berger Multigram 2

[0413] 纯化方法A

[0414] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度10%-40%(在23min内),100%(在2min内),100%-10%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0415] 纯化方法B

[0416] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度10%-33%(在25min内),100%(在2min内),10%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0417] 纯化方法C

[0418] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度37%-40%(在23min内),100%(在2min内),37%(在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0419] 纯化方法D

[0420] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度30%-40%(在20min内),100%(在2min内),100%-30%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0421] 纯化方法E

[0422] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-40%(在20min内),40%(在3min内),100%(在2min内),100%-5%(在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0423] 纯化方法F

[0424] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),5mL/min,梯度15%-47%(在15min内),100%(在1min内),10%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0425] 纯化方法G

[0426] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-50%(在17min内),50%-70%(在2min内),100%(在3min内),100%-5%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0427] 纯化方法H

[0428] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),16mL/min,梯度15%-42%(在20min内),100%(在2min内),100%-15%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0429] 纯化方法I

[0430] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),16mL/min,梯度5%-30%(在19min内),100%(在3min内),100%-5%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0431] 纯化方法J

[0432] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),10mL/min,梯度0%-30%(在45min内),30%-30%(在48min内),100%(在2min内),100%-0%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0433] 纯化方法K

[0434] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-38%(在25min内),100%(在2min内),100%-5%(在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0435] 纯化方法L

[0436] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),16mL/min,梯度20%-30%(在25min内),30%-30%(在5min内),100%(在3min内),100%-20%(在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0437] 纯化方法M

[0438] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度15%-30%(在30min内),30%-30%(在6min内),100%(在2min内),100%-15%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0439] 纯化方法N

[0440] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度25%-35%(在23min内),100%(在1min内),100%-25%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0441] 纯化方法O

[0442] 手性HPLC:[正相(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),18mL/min,等度(A:B)45:55(在45min内),流动相(A):在己烷中的0.1%二乙胺,(B):在异丙醇:甲醇(30:70)中的0.1%二乙胺]。

[0443] 纯化方法P

[0444] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度15%-20%(在30min内),20%-20%(在6min内),100%(在1min内),100%-15%(在6min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0445] 纯化方法Q

[0446] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-17%(在32min内),17%-17%(在58min内),100%(在3min内),100%-5%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0447] 纯化方法R

[0448] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度20%-35%(在25min内),35%-35%(在3min内),100%(在2min内),100%-20%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0449] 纯化方法S

[0450] SFC:[(CHIRALCEL OX-H,250×21mm,5μm),70mL/min,等度(A:B)70:30(在8.5min内),流动相(A):100%液态CO₂, (B):在异丙醇:甲醇(50:50)中的0.1%二乙胺]。

[0451] 纯化方法T

[0452] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度18%-30%(在18min内),100%(在2min内),100%-18%(在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0453] 纯化方法U

[0454] 手性HPLC:[正相(CHIRALCEL OX-H,250×21mm,5μm),18mL/min,等度(A:B)90:10(在32min内),流动相(A):在己烷中的0.1%二乙胺,(B):在异丙醇:乙腈(70:30)中的0.1%二乙胺]。

[0455] 纯化方法V

[0456] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度10%-25%(在25min内),25%-25%(在7min内),100%(在2min内),100%-10%(在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0457] 纯化方法W

[0458] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度25%-40%(在15min内),100%(在3min内),100%-25%(在5min内),流动相(A):在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0459] 纯化方法X

[0460] SFC:[(LUX A1,250×21.2mm,5μm),50mL/min,等度(A:B)65:35,流动相(A):100%液态CO₂, (B):在甲醇中的0.1%氨]。

[0461] 纯化方法Y

[0462] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度8%-20%(在23min内),20%-20%(在2min内),100%(在2min内),100%-8%(在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0463] 纯化方法Z

[0464] SFC:[(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),75mL/min,等度(A:B)82:18(在20min内),流动相(A):100%液态CO₂, (B):在甲醇中的0.1%二乙胺]。

[0465] 纯化方法AA

[0466] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度8%-23%(在17min内),23%-23%(在2min内),100%(在2min内),100%-8%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0467] 纯化方法AB

[0468] 制备型HPLC:[反相(YMC ACTUS TRIART C-18,250×20mm,5μm),15mL/min,梯度15%-30%(在28min内),100%(在2min内),100%-15%(在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0469] 纯化方法AC

[0470] SFC:[(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),75mL/min,等度(A:B)75:25(在18min内),流动相(A):100%液态CO₂, (B):在甲醇中的0.1%二乙胺]。

[0471] 纯化方法AD

[0472] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×50mm,5μm),90mL/min,梯度5%-35%(在20min内),100%(在2min内),100%-5%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0473] 纯化方法AE

[0474] 手性HPLC:[正相(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),18mL/min,等度(A:B)70:30

(在35min内),流动相(A):在己烷中的0.1%二乙胺,(B):在异丙醇:甲醇(50:50)中的0.1%二乙胺]。

[0475] 纯化方法AF

[0476] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度15%-30%(在30min内),30%-30%(在10min内),100%(在2min内),100%-15%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0477] 纯化方法AG

[0478] SFC:[(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),80mL/min,等度(A:B)75:25(在13min内),流动相(A):100%液态CO₂,(B):在异丙醇:甲醇(50:50)中的0.1%二乙胺]。

[0479] 纯化方法AH

[0480] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×50mm,5μm),80mL/min,梯度5%-18%(在50min内),18%-18%(在10min内),100%(在3min内),100%-5%(在7min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0481] 纯化方法AI

[0482] SFC:[(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),80mL/min,等度(A:B)70:30(在20min内),流动相(A):100%液态CO₂,(B):在甲醇中的0.1%二乙胺]。

[0483] 纯化方法AJ

[0484] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-27%(在28min内),27%-27%(在6min内),100%(在4min内),100%-0%(在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0485] 纯化方法AK

[0486] 手性HPLC:[正相(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),18mL/min,等度(A:B)90:10(在27min内),流动相(A):在己烷中的0.1%二乙胺,(B):在异丙醇中的0.1%二乙胺]。

[0487] 纯化方法AL

[0488] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度15%-35%(在20min内),35%-35%(在3min内),100%(在2min内),100%-15%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0489] 纯化方法AM

[0490] SFC:[(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),80mL/min,等度(A:B)65:35(在16.5min内),流动相(A):100%液态CO₂,(B):在甲醇中的0.1%二乙胺]。

[0491] 纯化方法AN

[0492] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度10%-30%(在20min内),30%-30%(在5min内),100%(在2min内),100%-10%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0493] 纯化方法AO

[0494] 手性HPLC:[正相(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),18mL/min,等度(A:B)85:15(在30min内),流动相(A):在己烷中的0.1%二乙胺,(B):在异丙醇中的0.1%二乙胺]。

[0495] 纯化方法AP

[0496] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),16mL/min,梯度10%-32%

(在18min内),100% (在2min内),100%-10% (在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0497] 纯化方法AQ

[0498] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度20%-25% (在17min内),25%-25% (在3min内),100% (在2min内),100%-20% (在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0499] 纯化方法AR

[0500] 手性HPLC:[正相(CHIRALCEL OX-H,250×21mm,5μm),18mL/min,等度(A:B)78:22 (在37min内),流动相(A):在己烷中的0.1%二乙胺,(B):在异丙醇:甲醇(50:50)中的0.1%二乙胺]。

[0501] 纯化方法AS

[0502] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度25%-38% (在16min内),100% (在2min内),100%-25% (在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0503] 纯化方法AT

[0504] 制备型HPLC:[反相(X SELECT PHENYL HEXYL,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-35% (在20min内),100% (在4min内),100%-5% (在4min内),流动相(A):在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0505] 纯化方法AU

[0506] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-28% (在18min内),28%-28% (在2min内),100% (在2min内),100%-5% (在2min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0507] 纯化方法AV

[0508] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度10%-20% (在25min内),20%-20% (在8min内),100% (在2min内),100%-10% (在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0509] 纯化方法AW

[0510] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度15%-20% (在22min内),20%-20% (在5min内),100% (在2min内),100%-15% (在6min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0511] 纯化方法AX

[0512] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),10mL/min,梯度5%-55% (在18min内),55%-55% (在6min内),100% (在2min内),100%-5% (在6min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0513] 纯化方法AY

[0514] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度20%-45% (在22min内),100% (在2min内),100%-20% (在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0515] 纯化方法AZ

[0516] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),16mL/min,梯度30%-39%(在14min内),100%(在2min内),100%-30%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0517] 纯化方法BA

[0518] SFC:[(CHIRALPAK AD-H,250×21mm,5μm),80mL/min,等度(A:B)85:15(在7min内),流动相(A):100%液态CO₂, (B):在甲醇中的0.1%二乙胺]。

[0519] 纯化方法BB

[0520] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度25%-35%(在28min内),35%-35%(在2min内),100%(在2min内),100%-25%(在5min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0521] 纯化方法BC

[0522] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度25%-40%(在30min内),40%-40%(在2min内),100%(在2min内),100%-25%(在6min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0523] 纯化方法BD

[0524] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),14mL/min,梯度20%-50%(在20min内),50%-50%(在5min内),100%(在2min内),100%-20%(在6min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0525] 纯化方法BE

[0526] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),12mL/min,梯度5%-50%(在23min内),50%-50%(在5min内),100%(在2min内),100%-5%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0527] 纯化方法BF

[0528] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-8,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度5%-55%(在22min内),55%-55%(在6min内),100%(在2min内),100%-5%(在3min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0529] 纯化方法BG

[0530] 制备型HPLC:[反相(X-BRIDGE C-18,250×19mm,5μm),14mL/min,梯度25%-52%(在25min内),52%-52%(在9min内),100%(在2min内),100%-25%(在4min内),流动相(A):在水中的5mM碳酸氢铵+在水中的0.1%氨,(B):100%乙腈]。

[0531] 缩写

[0532] AcOH=乙酸

[0533] aq.=含水的

[0534] DCM=二氯甲烷

[0535] DIPEA=二异丙基乙胺

[0536] DMF=二甲基甲酰胺

[0537] DMSO=二甲基亚砷

[0538] ES(I)=电喷雾电离

[0539] Et₂O=二乙醚

[0540] EtOAc=乙酸乙酯

[0541] EtOH=乙醇

[0542] h=小时

[0543] H₂O=水

[0544] 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

[0545] HCl=氯化氢,盐酸

[0546] HPLC=高效液相色谱法

[0547] LC=液相色谱法

[0548] MeCN=乙腈

[0549] MeOH=甲醇

[0550] min(s)=分钟

[0551] MS=质谱法

[0552] nm=纳米

[0553] NMR=核磁共振

[0554] sat.=饱和的

[0555] SFC=超临界流体色谱法

[0556] STAB=三乙酰氧基硼氢化钠

[0557] TFA=三氟乙酸

[0558] THF=四氢呋喃

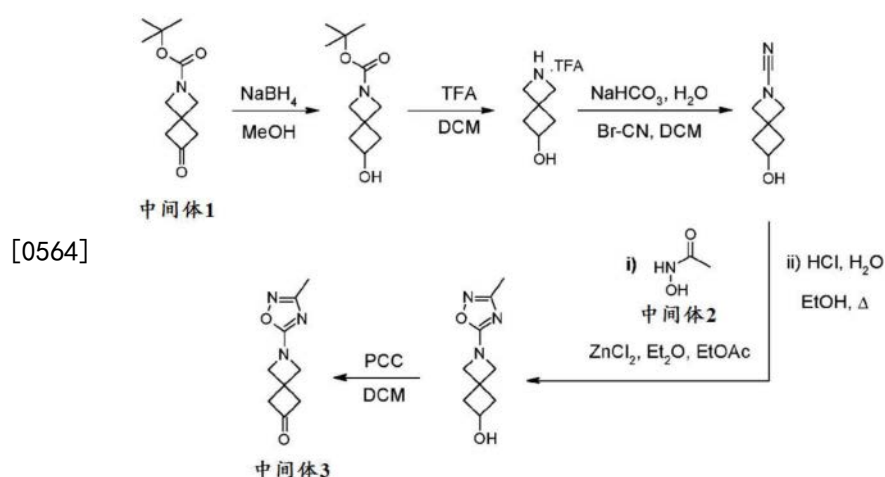
[0559] TLC=薄层色谱法

[0560] 前缀n-、s-、i-、t-和tert-具有其通常的含义:正、仲、异和叔。

[0561] 中间体的合成:

[0562] 路线1

[0563] 用于制备酮的典型程序,如通过中间体3-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-酮的制备所例示的



[0565] 将6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间体1)(500mg,2.37mmol)溶解在MeOH(10mL)中,并且将所得到的溶液冷却至0℃。分批添加硼氢化钠(270mg,7.10mmol),并且将所得到的反应混合物在25℃搅拌持续2h。将溶剂在真空中去除,并且使残余物在H₂O

(80mL) 和 EtOAc (60mL) 之间分配。将水层用 EtOAc (2×60mL) 进一步萃取, 并且将有机层合并, 干燥 (Na₂SO₄), 并且将溶剂在真空中去除。将残余物用戊烷磨碎以给出作为固体的 6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (500mg, 99%)。

[0566] LCMS (系统2, 方法E) : m/z 214 (M+H)⁺ (ESI+ve), 在 1.54min 处, 202nm。

[0567] 将 6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (500mg, 2.34mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中, 并且将所得到的溶液冷却至 0℃。逐滴添加三氟乙酸 (1mL), 并且将所得到的反应混合物在 25℃ 搅拌持续 6h。将溶剂在真空中去除, 并且将残余物用戊烷 (3×1mL) 磨碎以给出作为胶状物的 2-氮杂螺[3.3]庚-6-醇三氟乙酸盐 (260mg, 98%)。

[0568] LCMS (系统2, 方法E) : m/z 114 (M+H)⁺ (ESI+ve), 在 0.22min 处, 202nm。

[0569] 将 2-氮杂螺[3.3]庚-6-醇三氟乙酸盐 (250mg, 2.21mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中, 用饱和的含水 NaHCO₃ (1mL) 处理, 并且冷却至 0℃ 持续 10min。分批添加溴化氰 (255mg, 2.43mmol), 并且将所得到的反应混合物在 25℃ 搅拌持续 5h。将溶剂在真空中去除, 并且将残余物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液碱化。通过过滤去除沉淀的固体, 并且用 DCM 洗涤 5 次至 6 次。然后将合并的滤液和洗涤液干燥 (Na₂SO₄), 将溶剂在真空中去除, 并且粗制产物通过用戊烷磨碎来纯化, 以给出作为胶状物的 6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲腈 (230mg, 75%)。

[0570] LCMS (系统2, 方法E) : m/z 139 (M+H)⁺ (ESI+ve), 在 0.76min 处, 202nm。

[0571] 将 6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲腈 (180mg, 1.30mmol) 溶解在 EtOAc:Et₂O (5:1) (5mL) 的混合物中, 并且添加 N-羟基乙酰胺 (中间体 2) (125mg, 1.69mmol)。将所得到的混合物在 25℃ 搅拌持续 5min, 然后逐滴添加 ZnCl₂ 在二乙醚中的溶液 (1M, 1mL, 1mmol)。将反应混合物在 25℃ 搅拌持续 20min, 在此期间形成白色沉淀物。将反应混合物用 Et₂O (3×10mL) 稀释, 并且每次倾析出溶剂。将剩余的固体溶解在 EtOH (3mL) 中, 用含水 HCl (4M, 2mL) 处理, 并且回流加热持续 6h。将溶剂在真空中去除, 并且将残余物用含水 NaHCO₃ 碱化, 并且然后在 H₂O (80mL) 和 DCM (60mL) 之间分配。将水层用 DCM (2×60mL) 进一步萃取, 并且将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 并且将溶剂在真空中去除。残余物通过用戊烷磨碎来纯化, 以给出作为胶状物的 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-醇 (60mg, 24%)。

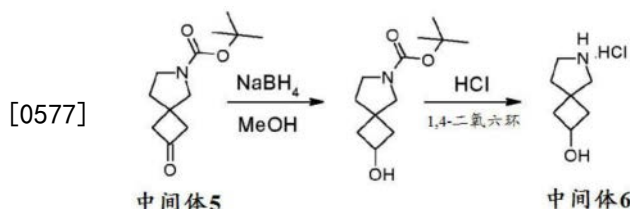
[0572] LCMS (系统2, 方法E) : m/z 196 (M+H)⁺ (ESI+ve), 在 1.34min 处, 202nm。

[0573] 将 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-醇 (80mg, 0.41mmol) 溶解在 DCM (5mL) 中, 并且将溶液冷却至 0℃。分批添加氯铬酸吡啶鎓盐 (132mg, 0.62mmol), 并且将所得到的反应混合物在 25℃ 搅拌持续 3h。然后将溶剂在真空中去除, 并且将残余物用 NaHCO₃ 溶液碱化, 并且在 H₂O (60mL) 和 EtOAc (45mL) 之间分配。将水层用 EtOAc (2×45mL) 进一步萃取, 并且将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 并且将溶剂在真空中去除。将残余物用戊烷磨碎, 以给出作为胶状物的 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-酮 (中间体 3) (60mg, 76%)。

[0574] 中间体 3 的数据在表 2 中。

[0575] 路线 2

[0576] 用于制备醇的典型程序, 如通过中间体 6-6-氮杂螺[3.4]辛-2-醇盐酸盐的制备所例示的



[0578] 将2-氧代-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(中间体5) (10g, 44.3mmol) 溶解在MeOH(1000mL)中,并且将所得到的溶液冷却至0℃。分批添加硼氢化钠(2.0g, 53.2mmol),并且将所得到的反应混合物在25℃搅拌持续1h。将溶剂在真空中去除,并且使残余物在H₂O (250mL)和EtOAc (250mL)之间分配。将水层用EtOAc (2×150mL)进一步萃取,并且将有机层合并,干燥(na₂SO₄),并且将溶剂在真空中去除,以给出作为胶状物的2-羟基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(9.2g, 91%)。

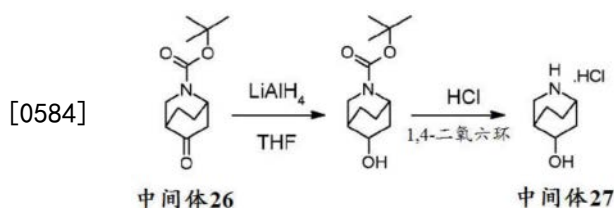
[0579] LCMS(系统3,方法F):m/z 228(M+H)⁺(ESI+ve),在3.09min处,202nm。

[0580] 将2-羟基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(9g, 39.6mmol)缓慢溶解在HCl的1,4-二氧六环溶液(4M, 90mL)中,并且将所得到的反应混合物在25℃搅拌持续16h。将溶剂在真空中去除,并且残余物通过用二乙醚(3×50mL)磨碎来纯化,以给出作为胶状物的6-氮杂螺[3.4]辛-2-醇盐酸盐(中间体6) (7g, 90%)。

[0581] 中间体6的数据在表2中。

[0582] 路线3

[0583] 用于制备醇的典型程序,如通过中间体27-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-醇盐酸盐的制备所例示的



[0585] 将5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体26) (500mg, 2.2mmol) 溶解在THF (10mL)中,并且将溶液在氮气气氛下冷却至-20℃。在-20℃添加在THF中的氢化铝锂溶液(1M, 3.3mL, 3.3mmol),并且将所得到的混合物在0℃搅拌持续2h。使反应混合物在冷H₂O (25mL)和EtOAc (15mL)之间分配,并且将水层用EtOAc (2×15mL)进一步萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且将溶剂在真空中去除,以给出作为胶状物的5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(500mg, 99%)。

[0586] LCMS(系统2,方法E):m/z 172(M+H-56)⁺(ESI+ve),在1.60min处,202nm。

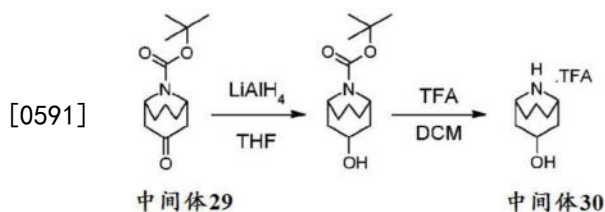
[0587] 在0℃,将5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(500mg, 2.2mmol)溶解在HCl的1,4-二氧六环溶液(4M, 10mL)中,并且然后在室温搅拌持续2h。将溶剂在真空中去除,并且将残余物用正戊烷(2×10mL)磨碎,以给出作为固体的2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-醇盐酸盐(中间体27) (280mg, 100%)。

[0588] 中间体27的数据在表2中。

[0589] 路线4

[0590] 用于制备醇的典型程序,如通过中间体30-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-醇三氟乙酸

盐的制备所例示的



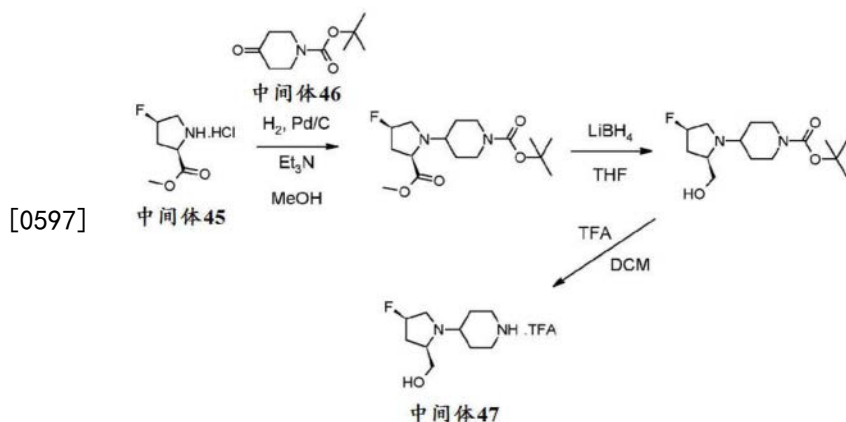
[0592] 将在THF中的氢化铝锂溶液(1M, 37.6mL, 37.6mmol)在0℃逐滴添加至3-氧代-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(中间体29)(6g, 25.1mmol)在THF(60mL)中的溶液,并且将反应混合物在0℃搅拌持续4h。然后通过添加冰冷的水(20mL)来猝灭反应,并且将混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层合并,干燥(Na_2SO_4),并且将溶剂在真空中去除,以给出作为固体的3-羟基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(6g, 99%)。产物在没有进一步纯化或表征的情况下以粗品用于下一步骤。

[0593] 将3-羟基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(6g, 24.1mmol)溶解在DCM(30mL)中,并且将所得到的溶液冷却至0℃。添加TFA(15mL),并且将混合物在室温搅拌持续4h。将溶剂在真空中去除,并且将残余物用甲苯(2×15mL)磨碎,以给出作为胶状物的9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-醇三氟乙酸盐(中间体30)(8.5g, 100%)。

[0594] 中间体30的数据在表2中。

[0595] 路线5

[0596] 用于制备胺的典型程序,如通过中间体47-[(2R, 4R) -4-氟-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲醇三氟乙酸盐的制备所例示的



[0598] 将(2R, 4R) -4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(中间体45)(11.3g, 61.7mmol)溶解在甲醇(280mL)中,并且添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体46)(12.2g, 61.7mmol)、三乙胺(13mL, 92.6mmol)和10%钨碳催化剂(~50%用 H_2O 润湿, 6g)。将反应混合物在氢气下在一个大气压在25℃搅拌持续18h,然后通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将所得到的粗制产物用戊烷磨碎,以给出作为固体的4-[(2R, 4R) -4-氟-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(18g, 89%)。

[0599] LCMS(系统1, 方法D): m/z 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI+ve), 在4.23min处, 210nm。

[0600] 将4-[(2R, 4R) -4-氟-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(18g, 54.5mmol)溶解在THF(200mL)中,并且将所得到的溶液冷却至0℃。然后逐滴添加在THF中的硼氢化锂溶液(3M, 54mL, 164mmol),并且将混合物在25℃搅拌持续17h。将溶剂在真空中去

除,并且将残余物用饱和的 NaHCO_3 溶液碱化并且在 H_2O (600mL) 和DCM (400mL) 之间分配。将水层用EtOAc ($2 \times 400\text{mL}$) 进一步萃取,然后将所有的有机层合并,干燥 (Na_2SO_4),并且将溶剂在真空中去除。残余物通过用戊烷 ($3 \times 10\text{mL}$) 磨碎来纯化,以给出作为胶状物的4-[(2R,4R)-4-氟-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (14.5g, 88%)。

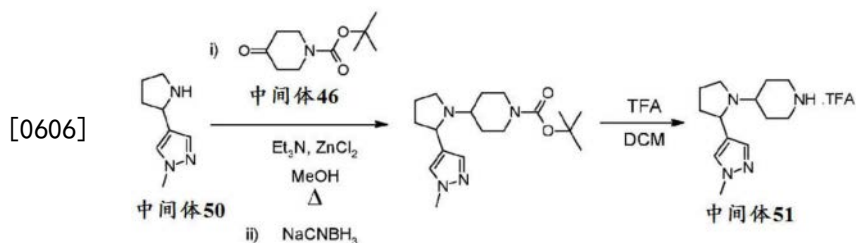
[0601] LCMS (系统1, 方法D) : m/z 303 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI+ve), 在3.57min处, 210nm。

[0602] 将4-[(2R,4R)-4-氟-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (14.5g, 0.42mmol) 溶解在DCM (100mL) 中, 并且将所得到的溶液冷却至0℃。逐滴添加三氟乙酸 (30mL), 并且将反应混合物在25℃搅拌持续8h。将溶剂在真空中去除, 并且残余物通过用戊烷 ($3 \times 10\text{mL}$) 磨碎来纯化, 以给出作为无色胶状物的[(2R,4R)-4-氟-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲醇三氟乙酸盐 (中间体47) (9.60g, 100%)。

[0603] 中间体47的数据在表2中。

[0604] 路线6

[0605] 用于制备胺的典型程序, 如通过中间体51-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶三氟乙酸盐的制备所例示的



[0607] 将1-甲基-4-(吡咯烷-2-基)-1H-吡唑 (中间体50) (0.25g, 1.66mmol)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体46) (0.32g, 1.66mmol)、二乙醚中的 ZnCl_2 溶液 (1M, 0.083mL, 0.083mmol) 和三乙胺 (0.72mL, 4.97mmol) 溶解在MeOH (10mL) 中, 并且将所得到的混合物在70℃搅拌持续4h。然后将混合物冷却至0℃, 并且分批添加 NaBH_3CN (0.21g, 3.31mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续16h, 并且然后将溶剂在真空中去除。使残余物在 H_2O (50mL) 和EtOAc (100mL) 之间分配, 并且将水层用EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 并且将溶剂在真空中去除, 以给出粗制产物, 该粗制产物通过使用氧化铝和作为溶剂的MeOH/DCM的柱色谱法来纯化, 以给出作为胶状物的4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.33g, 59%)。

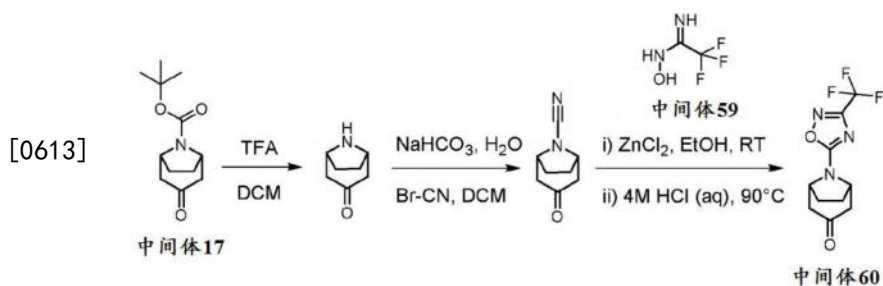
[0608] LCMS (系统3, 方法F) : m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI+ve), 在3.23min处, 215nm。

[0609] 在0℃, 向4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.30g, 0.90mmol) 在DCM (3mL) 中的搅拌的溶液逐滴添加TFA (3mL), 并且将所得到的混合物在室温搅拌持续3h。将溶剂在真空中蒸发, 并且将残余物从甲苯 ($3 \times 5\text{mL}$) 中共蒸发, 以给出作为胶状物的4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶三氟乙酸盐 (中间体51) (0.20g, 95%)。

[0610] 中间体51的数据在表2中。

[0611] 路线7

[0612] 用于制备酮的典型程序, 如通过中间体60-8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮的制备所例示的



[0614] 在0℃将三氟乙酸(25mL)逐滴添加至3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体17)(10g,44.4mmol)在DCM(100mL)中的溶液。将所得到的混合物在室温搅拌持续2h,然后在减压下蒸发溶剂,并且将残余物用甲苯(3×15mL)磨碎,以给出粗制的8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮三氟乙酸盐(16g,100%),其在没有进一步纯化的情况下向前进行至下一反应。

[0615] LCMS(系统4,方法B):m/z 126(M+H)⁺(ESI+ve),在2.20min处,214nm。

[0616] 在剧烈搅拌的情况下,将8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮三氟乙酸盐(16g,0.067mol)在DCM(150mL)中的溶液逐滴添加至碳酸氢钠(26g,0.32mol)在水(100mL)中的溶液。然后在0℃添加溴化氰(16.3g,0.153mol)在DCM(25mL)中的溶液,去除冰浴,并且将所得到的反应混合物在室温搅拌持续16h。添加固体碳酸钠,直到pH被调节至7,然后将混合物用DCM(3×25mL)萃取。将有机相经无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法(正相,硅胶60-120目,在DCM中的0%至3%MeOH)来纯化以提供3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(6.5g,65%)。

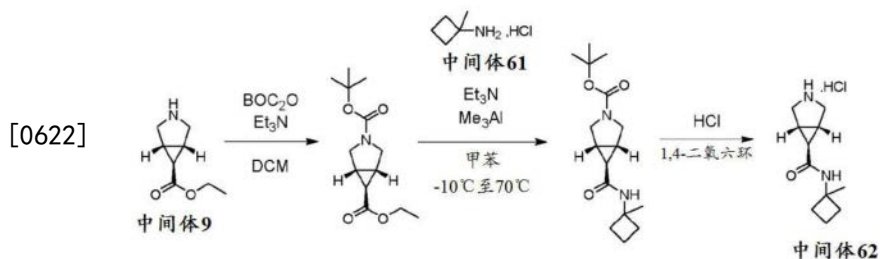
[0617] LCMS(系统4,方法B):m/z 151(M+H)⁺(ESI+ve),在4.13min处,202nm。

[0618] 将3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(1g,6.65mmol)和2,2,2-三氟-N-羟基乙脒(2,2,2-trifluoro-N-hydroxyacetimidamide)(中间体59)(1g,7.99mmol)溶解在乙醇(50mL)中,添加在二乙醚中的ZnCl₂溶液(1M,7.99mL,7.99mmol),并且将所得到的混合物在室温搅拌持续16h。然后添加含水HCl(4M,6mL),并且将混合物在90℃回流加热过夜。添加饱和的碳酸氢钠溶液(50mL),并且将混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩,并且残余物通过柱色谱法(正相,硅胶60-120目,在己烷中的0%至7%EtOAc)来纯化,以给出8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮(中间体60)(517mg,30%)。

[0619] 中间体60的数据在表2中。

[0620] 路线8

[0621] 用于制备胺的典型程序,如通过中间体62-(1R,5S,6r)-N-(-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺盐酸盐的制备所例示的



[0623] 将(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(中间体9)(2.0g,8.16mmol)

溶解在DCM(25mL)中,并且添加三乙胺(3.45mL,24.5mmol)。将混合物冷却至0℃,搅拌持续20min,并且添加二碳酸二叔丁酯(2.65g,12.2mmol)。然后将所得到的反应混合物在25℃搅拌持续18h。将溶剂在真空中去除,并且使残余物在H₂O(80mL)和乙酸乙酯(60mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(2×60mL)进一步萃取,将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且将溶剂在真空中去除。残余物通过柱色谱法(正相活化的Al₂O₃,在己烷中的0%至40%乙酸乙酯)来纯化,以给出作为液体的3-(叔丁基)6-乙基(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,6-二甲酸酯(1.70g,82%)。

[0624] LCMS(系统3,方法F):m/z 241(M-15+H)⁺(ESI+ve),在4.06min处,202nm。

[0625] 将1-甲基环丁-1-胺盐酸盐(中间体61)(948mg,7.84mmol)悬浮在甲苯(10mL)中,并且添加三乙胺(1.70mL,11.8mmol)。将混合物冷却至-10℃,逐滴添加在甲苯中的三甲基铝溶液(2M,5.9mL,11.8mmol),并且继续搅拌持续20min。在-10℃添加3-(叔丁基)6-乙基(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,6-二甲酸酯(1.0g,3.92mmol),然后将反应混合物在70℃搅拌持续40h。将溶剂在真空中去除,并且使残余物在H₂O(80mL)和乙酸乙酯(60mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(2×80mL)进一步萃取,并且将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并且将溶剂在真空中去除。残余物通过柱色谱法(正相活化的Al₂O₃,在己烷中的0%至60%乙酸乙酯)来纯化,以给出作为固体的(1R,5S,6r)-6-((1-甲基环丁基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(560mg,49%)。

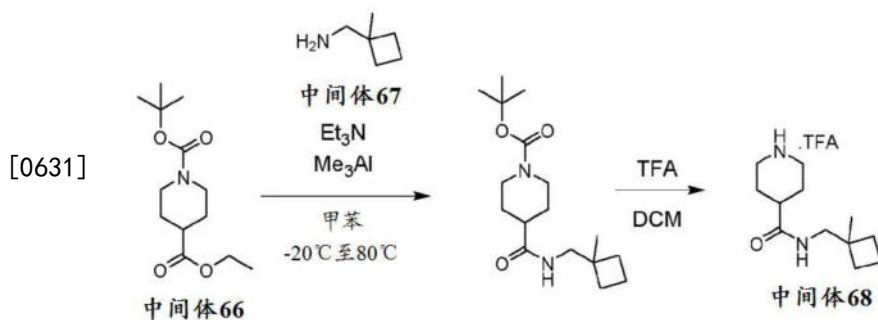
[0626] LCMS(系统3,方法F):m/z 293(M-H)⁻(ESI-ve),在3.80min处,202nm。

[0627] 将(1R,5S,6r)-6-((1-甲基环丁基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(550mg,1.87mmol)溶解在1,4-二氧六环(6mL)中,并且将溶液冷却至0℃。添加1,4-二氧六环中的HCl溶液(4M,10mL),并且将反应混合物在25℃搅拌持续5h。将溶剂在真空中去除,并且残余物通过用戊烷(3×3mL)磨碎来纯化,以给出作为固体的(1R,5S,6r)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺盐酸盐(中间体62)(408mg,95%)。

[0628] 中间体62的数据在表2中。

[0629] 路线9

[0630] 用于制备胺的典型程序,如通过中间体68-N-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲酰胺三氟乙酸盐的制备所例示的



[0632] 将1-(叔丁基)4-乙基哌啶-1,4-二-甲酸酯(中间体64)(700mg,0.0027摩尔)和(1-甲基环丁基)甲胺(中间体65)(434mg,0.0032摩尔)溶解在甲苯(3.0mL)中,并且添加三乙胺(1.13mL,0.008摩尔),随后在-20℃逐滴添加在甲苯中的三甲基铝溶液(2M,5.44mL,0.0108摩尔)。将混合物在-20℃搅拌持续30min,并且然后在80℃加热持续48小时。将反应混合物在减压下浓缩,并且使残余物在冷的H₂O(200mL)和DCM(100mL)之间分配。将水层用

DCM (2×100mL) 进一步萃取, 并且将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 并且将溶剂在真空中去除。粗制产物通过柱色谱法 (正相, 100-120目硅胶, 在己烷中的0%至39%乙酸乙酯) 来纯化, 以给出作为固体的4-(((1-甲基环丁基) 甲基) 氨基甲酰基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (320mg, 38%)。

[0633] LCMS (系统2, 方法H) : m/z 311 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI+ve), 在1.71min处, 202nm。

[0634] 将4-(((1-甲基环丁基) 甲基) 氨基甲酰基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (320mg, 0.00103mol) 在DCM (2mL) 中的溶液冷却至0℃, 并且逐滴添加TFA (1mL), 然后将所得到的反应混合物在RT搅拌持续2h。将溶剂在真空中去除, 并且残余物通过用甲苯 (3×5mL) 磨碎来纯化, 以给出粗制的N-((1-甲基环丁基) 甲基) 哌啶-4-甲酰胺三氟乙酸盐 (中间体66) (410mg, 100%), 其在没有进一步纯化的情况下使用。

[0635] 中间体66的数据在表2中。

[0636] 一般合成程序:

[0637] 路线A

[0638] 用于制备胺的典型程序, 如通过实施例1-1-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷的制备所例示的

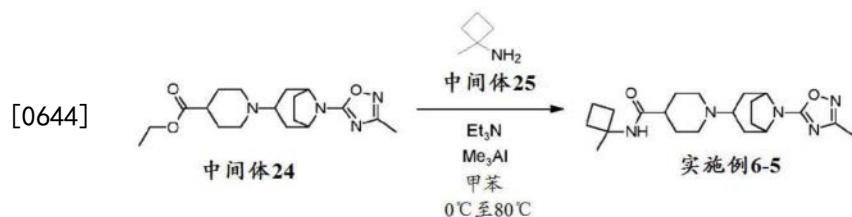


[0640] 将4-(1H-吡唑-1-基) 哌啶 (中间体4) (47mg, 0.31mmol)、2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-酮 (中间体3) (60mg, 0.31mmol)、三乙胺 (0.1mL, 0.93mmol) 和 ZnCl_2 (4mg, 0.03mmol) 溶解在MeOH (10mL) 中, 并且将所得到的混合物在65℃搅拌持续8h。然后将混合物冷却至0℃, 并且分批添加 NaBH_3CN (58mg, 0.93mmol), 并且将所得到的反应混合物在25℃搅拌持续16h。将溶剂在真空中去除, 使残余物在 H_2O (50mL) 和EtOAc (40mL) 之间分配, 并且将水层用EtOAc (2×40mL) 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 将溶剂在真空中去除, 并且残余物使用纯化方法A纯化, 以给出作为固体的2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (实施例1-1) (17mg, 17%)。

[0641] 实施例1-1的数据在表3中。

[0642] 路线B

[0643] 用于制备胺的典型程序, 如通过实施例6-5-N-(1-甲基环丁基)-1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酰胺的制备所例示的

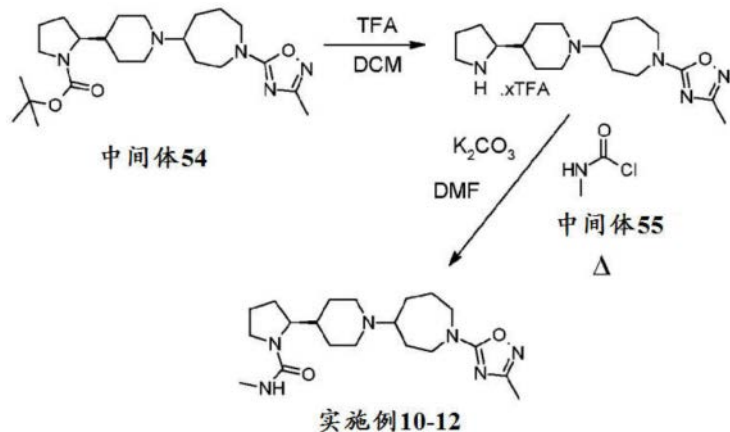


[0645] 将三乙胺 (0.12mL, 0.86mmol) 逐滴添加至1-甲基环丁-1-胺 (中间体25) (27mg, 0.3mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液, 并且将混合物在室温搅拌持续15min。添加1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯 (中间体24) (100mg, 0.29mmol), 并且将反应混合物在室温搅拌持续15min, 并且然后冷却至0℃。在0℃添加在甲苯中的三甲基铝溶液 (2M, 0.43mL, 0.86mmol), 并且然后将反应混合物在80℃搅拌持续16h。使混合物在H₂O (10mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 之间分配, 并且将水层用乙酸乙酯 (2×20mL) 进一步萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 并且将溶剂在真空中去除, 以给出粗制产物, 该粗制产物通过纯化方法L纯化, 以给出作为胶状物的N-(1-甲基环丁基)-1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酰胺, 实施例6-5异构体1 (40mg, 24%) 和作为固体的N-(1-甲基环丁基)-1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酰胺, 实施例6-5异构体2 (5mg, 3%)。

[0646] 实施例6-5异构体2的数据在表3中。

[0647] 路线C

[0648] 用于制备胺的典型程序, 如通过实施例10-12-(2S)-N-甲基-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酰胺的制备所例示的



[0649]

[0650] 在0℃, 向(2S)-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (中间体54) (260mg, 0.60mmol) 在DCM (3mL) 中的搅拌的溶液逐滴添加TFA (3mL)。将反应混合物在室温搅拌持续3h, 然后将溶剂在真空中蒸发, 并且将残余物从甲苯 (3×5mL) 中共蒸发, 以给出作为胶状物的1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[(2S)-吡咯烷-2-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷三氟乙酸盐 (190mg, 95%)。

[0651] LCMS (系统3, 方法F): m/z 334 (M+H)⁺ (ESI+ve), 在1.95min处, 225nm。

[0652] 向1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[(2S)-吡咯烷-2-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷三氟乙酸盐 (300mg, 1.29mmol) 在DMF (3mL) 中的搅拌的溶液添加K₂CO₃ (533mg, 3.86mmol), 并且将所得到的混合物在室温搅拌持续1h。添加甲基氨基甲酰氯 (中间体55) (240mg, 2.58mmol), 并且将反应混合物在80℃搅拌持续16h。然后将反应混合物用冰冷的水 (10mL) 稀释, 并且用EtOAc (20mL) 萃取。将水层用EtOAc (2×10mL) 进一步萃取, 然后将所有的有机层合并, 干燥 (Na₂SO₄) 并且在减压下蒸发以给出粗制产物, 该粗制产物通过纯化方法AQ随后是纯化方法AR纯化, 以给出作为胶状物的(2S)-N-甲基-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酰胺, 实施例10-12异构体1 (11mg,

2%)和作为胶状物的(2S)-N-甲基-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酰胺,实施例10-12异构体2(10mg,2%)。

[0653] 实施例10-12异构体1和实施例10-12异构体2的数据在表3中。

[0654] 表2-起始材料和中间体

表 2				
中间体编号	名称	合成路线	所使用的中间体	数据
1	6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 1181816-12-5
2	N-羧基乙酰胺	-	-	可商购的, CAS: 546-88-3
3	2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-酮	1	1 和 2	LCMS (系统 2, 方法 E): m/z 194 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.36 min 处, 226 nm
4	4-(1H-吡唑-1-基)哌啶	-	-	可商购的, CAS: 762240-09-5
5	2-氧代-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 203661-71-6
6	6-氮杂螺[3.4]辛-2-醇盐酸盐	2	5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (br. s, 1H), 9.31 (br. s, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 4H). 未观察到一个可交换的质子。
7	6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-酮	1 (来自步骤 3)	6 和 2	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.25 min 处, 202 nm
8	4-苯基哌啶-4-甲醇	-	-	可商购的, CAS: 40481-13-8
9	(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯	-	-	可商购的, CAS: 174456-77-0
10	6-氧代-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 1363382-39-1
11	2-氮杂螺[3.4]辛-6-醇盐酸盐	2	10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (br. s, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.93 – 3.65 (m, 4H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.64 – 1.40 (m, 2H).

[0655]

[0656]

12	2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-酮	1 (来自步骤 3)	11 和 2	LCMS (系统 2, 方法 E): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.39 min 处, 230 nm
13	哌啶-4-醇	-	-	可商购的, CAS: 5382-16-1
14	1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-4-酮	1 (来自步骤 3)	13 和 2	LCMS (系统 2, 方法 E): m/z 182 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.31 min 处, 228 nm
15	6-氧代-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 1251013-26-9
16	3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚-6-酮	1	15 和 2	LCMS (系统 4, 方法 B): m/z 194 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.91 min 处, 202 nm
17	3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 185099-67-6
18	8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮	1	17 和 2	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.33 min 处, 202 nm
19	2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	-	-	可商购的, CAS: 561314-57-6
20	N-羧基丙酰胺	-	-	可商购的, CAS: 2580-63-4
21	8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮	1	17 和 20	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.67 min 处, 202 nm
22	1-氮杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	-	-	可商购的, CAS: 5052-95-9
23	哌啶-4-甲酸乙酯	-	-	可商购的, CAS: 1126-09-6
24	1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯	A	23 和 18	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.21 min 处, 202 nm
25	1-甲基环丁-1-胺	-	-	可商购的, CAS: 40571-47-9
26	5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 617714-22-4
27	2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-醇盐酸盐	3	26	LCMS (系统 4, 方法 C): m/z 128 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.56 min 和 3.66 min 处, 在 202 nm 处无 UV 吸收

[0657]

28	2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-酮	1 (来自步骤 3)	27 和 2	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.27 min 处, 202 nm
29	3-氧代-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 512822-27-4
30	9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-醇三氟乙酸盐	4	29	LCMS (系统 4, 方法 B): m/z 142 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.82 min 处, 202 nm
31	9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-酮	1 (来自步骤 3)	30 和 2	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.46 min 处, 202 nm
32	1-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯	A	23 和 31	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.08 min 处, 202 nm
33	7-氧代-3-氮杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 280761-97-9
34	3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-醇盐酸盐	3	33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (br. s, 1H), 9.08 (br. s, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 5H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H).
35	9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-酮	1 (来自步骤 3)	34 和 2	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 224 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.84 min 处, 202 nm
36	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲酯	-	-	可商购的, CAS: 1024038-72-9
37	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲酯	A	36 和 35	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.90 min 处, 202 nm
38	<i>N</i> -乙基乙胺	-	-	可商购的, CAS: 109-89-7
39	4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 188975-88-4
40	氮杂环庚-4-醇盐酸盐	2	39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 – 8.88 (m, 2H), 3.90 – 3.57 (m, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.87 (m, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 3H), 1.68 – 1.53 (m, 2H).

[0658]

41	1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-酮	1 (来自步骤 3)	40 和 2	LCMS (系统 4, 方法 B): m/z 196 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.34 min 处, 202 nm
42	4-乙基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	-	-	参见 WO2016147011
43	4,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	-	-	参见 WO2016147011
44	螺[咪唑-3,4'-哌啶]-2(1H)-酮	-	-	可商购的, CAS: 252882-61-4
45	(2R,4R)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐	-	-	可商购的, CAS: 1445948-46-8
46	4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 79099-07-3
47	[(2R,4R)-4-氟-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲醇三氟乙酸盐	5	45 和 46	LCMS (系统 4, 方法 B): m/z 203 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.10 min 处, 202 nm
48	[(2R)-4,4-二氟-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-基]甲醇	-	-	参见 WO2017021728
49	(5S)-5-乙基-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮	-	-	参见 WO2017021728
50	1-甲基-4-(吡咯烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	可商购的, CAS: 1170640-87-5
51	4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶	6	50 和 46	LCMS (系统 2, 方法 A): m/z 235 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 0.27 min 处, 202 nm
52	N-乙基-N-(哌啶-4-基)乙酰胺	-	-	可商购的, CAS: 139062-99-0 还参见 WO2017021730
53	(2S)-2-(哌啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 1449131-15-0
54	(2S)-2-{1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	A	54 和 41	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 434 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.69 min 处, 202 nm
55	甲基氨基甲酰氯	-	-	可商购的, CAS: 6452-47-7
56	3-氧代-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯	-	-	可商购的, CAS: 359779-74-1
57	6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇三氟乙酸盐	4	56	LCMS (系统 4, 方法 B): m/z 128 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.46 min 处, 202 nm

[0659]

58	6-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮	1 (来自步骤 3)	56 和 2	LCMS (系统 4, 方法 B): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.88 min 处, 202 nm
59	2,2,2-三氟-N-羟基乙脒	-	-	可商购的, CAS: 4314-35-6
60	8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮	7	17 和 59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 4.72 – 4.62 (m, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H).
61	1-甲基环丁-1-胺盐酸盐	-	-	可商购的, CAS: 174886-05-6
62	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)- <i>N</i> -(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺盐酸盐	8	9 和 61	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 193 (M-H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.92 min 处, 202 nm
63	1-(三氟甲基)环丁-1-胺盐酸盐	-	-	可商购的, CAS: 1260768-75-9
64	1-乙基环丁-1-胺盐酸盐	-	-	可商购的, CAS: 279215-56-4
65	1-甲基环戊-1-胺盐酸盐	-	-	可商购的, CAS: 102014-58-4
66	1-(叔丁基) 4-乙基哌啶-1,4-二甲酸酯	-	-	可商购的, CAS: 142851-03-4
67	(1-甲基环丁基)甲胺	-	-	可商购的, CAS: 933722-69-1
68	<i>N</i> -((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲酰胺三氟乙酸盐	9	66 和 67	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 211 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.39 min 处, 202 nm
69	1-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯	A	23 和 60	LCMS (系统 3, 方法 F): m/z 403 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 4.06 min 处, 239 nm

[0660]

表 3-NMR 和 LCMS 性质以及用于制备和纯化由实施例 1-1-实施例 12-14 表示的化合物的方法

实施例号	名称	所使用的合成方法和中间体	纯化方法	¹ H NMR	LCMS 系统和方法	LCMS 数据
1-1	2-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-[4-(1 <i>H</i> -吡啶-1-基)吡啶-1-基]-2-氯杂螺[3.3]庚烷	A 3 和 4	A	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.67 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21 – 1.94 (m, 8H).	系统 3 方法 F	<i>m/z</i> 329 (M+H) ⁺ , 在 2.76 min 处, 202 nm
2-1	异构体 2: 6-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-[4-(1 <i>H</i> -吡啶-1-基)吡啶-1-基]-6-氯杂螺[3.4]辛烷	A 4 和 7	B	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 1H), 3.59 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 4H), 2.06 – 1.96 (m, 6H).	系统 3 方法 F	<i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ , 在 2.82 min 处, 202 nm
2-2	异构体 2: 1-[6-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-氯杂螺[3.4]辛-2-基]-4-苯基吡啶-4-甲醇	A 7 和 8	C	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.19 – 2.06 (m, 6H), 2.06 – 1.97 (m, 2H).	系统 3 方法 F	<i>m/z</i> 378 (M+H) ⁺ , 在 3.84 min 处, 202 nm
2-3	异构体 2: 1-[6-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-氯杂螺[3.4]辛-2-基]-3-氯杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯	A 7 和 9	D	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.10 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 6H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	系统 3 方法 F	<i>m/z</i> 347 (M+H) ⁺ , 在 3.52 min 处, 202 nm
3-1	异构体 2: 2-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-[4-(1 <i>H</i> -吡啶-1-基)吡啶-1-基]-2-氯杂螺[3.4]辛烷	A 4 和 12	E	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 3H), 3.15 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.15 – 1.91 (m, 8H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 1H).	系统 3 方法 F	<i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ , 在 2.72 min 处, 202 nm

[0661]

4-1	1'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-1,4'-联吡啶	A 4和14	F	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 3H), 3.22 – 3.08 (m, 4H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 4H), 1.68 – 1.55 (m, 2H).	系统 3 方法 F	m/z 317 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.60 min 处, 202 nm
5-1	异构体 1: 3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-[4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)咪唑-1-基]-3-氟杂双环[3.1.1]庚烷	A 4和16	G	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.70 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 3.38 – 3.21 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 4H), 2.04 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 1H).	系统 3 方法 F	m/z 329 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.88 min 处, 202 nm
6-1	异构体 1: 8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)咪唑-1-基]-8-氟杂双环[3.2.1]辛烷	A 4和18	H	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.27 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 3.08 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 4H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H).	系统 3 方法 F	m/z 343 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.75 min 处, 202 nm
6-2	异构体 1: 8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氟杂螺[4.5]癸-3-酮	A 18和19	I	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.47 – 4.35 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.66 – 2.34 (m, 4H), 2.24 – 2.15 (m, 6H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.53 (m, 5H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.14 min 处, 202 nm
6-2	异构体 2: 8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氟杂螺[4.5]癸-3-酮	A 18和19	I	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.40 – 4.27 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.74 – 2.41 (m, 4H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 7H), 2.11 – 1.98 (m, 4H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 4H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.25 min 处, 202 nm
6-3	异构体 2: 8-[8-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氟杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19和21	J	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.38 – 4.31 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.56 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.39 (m, 4H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 5H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.88 (dd, <i>J</i> = 14.5, 5.6 Hz, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 5H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.56 min 处, 202 nm

[0662]

6-4	异构体 1: 8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氟杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 18 和 22	K	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.48 – 4.37 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.56 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 6H), 1.82 – 1.62 (m, 4H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 348 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ₂ 在 2.28 min 处, 202 nm
6-4	异构体 2: 8-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氟杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 18 和 22	K	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.41 – 4.26 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.79 – 2.44 (m, 4H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 4H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 4H), 1.89 – 1.79 (m, 2H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 348 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ₂ 在 2.40 min 处, 202 nm
6-5	异构体 2: N-(1-甲基环丁基)-1-[8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基]哌啶-4-甲醛胺	B 24 和 25	L	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.37 – 4.29 (m, 2H), 3.21 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 1.93 (m, 10H), 2.18 (s, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 6H), 1.78 – 1.63 (m, 4H), 1.41 (s, 3H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ₂ 在 3.06 min 处, 202 nm
7-1	异构体 1: 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氟杂双环[2.2.2]辛烷	A 4 和 28	M	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.68 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.38 – 3.15 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 – 1.99 (m, 7H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H).	系统 3 方法 F	m/z 343 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ₂ 在 2.87 min 处, 202 nm
7-1	异构体 2: 2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氟杂双环[2.2.2]辛烷	A 4 和 28	M	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.67 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 – 1.98 (m, 7H), 1.97 – 1.74 (m, 3H), 1.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H).	系统 3 方法 F	m/z 343 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ₂ 在 2.99 min 处, 202 nm
8-1	异构体 2: 9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-9-氟杂双环[3.3.1]壬烷	A 4 和 31	N 然后 O	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.20 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 4H), 1.89 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.40 – 1.19 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 0.3H), 0.95 – 0.82 (m, 0.7H).	系统 3 方法 F	m/z 357 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ₂ 在 3.01 min 处, 215 nm

[0663]

8-2	异构体 1：8-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]-2,8-二氮杂蒽[4,5]癸-3-酮	A 19 和 31	P	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.45 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.19 – 1.99 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 6H), 1.62 – 1.49 (m, 4H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.45 min 处, 202 nm
8-3	异构体 1：8-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂蒽[4,5]癸-2-酮	A 22 和 31	Q	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.46 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 4H), 2.48 – 2.31 (m, 3H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.87 – 1.67 (m, 4H), 1.64 – 1.49 (m, 5H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 362 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.43 min 处, 202 nm
8-4	异构体 1：N-(1-甲基环丁基)-1-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基]哌啶-4-甲酰胺	B 32 和 25	R 然后 S	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.58 – 4.36 (m, 2H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.49 – 2.20 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 3H), 1.88 – 1.67 (m, 8H), 1.65 – 1.48 (m, 5H), 1.41 (s, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.16 min 处, 202 nm
9-1	异构体 1：9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-3-氮杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷	A 4 和 35	T 然后 U	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 3H), 3.95 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.87 – 3.72 (m, 3H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H).	系统 3 方法 F	m/z 359 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.43 min 处, 220 nm
9-2	异构体 2：(1R,5S,6r)-N,N-二乙基-3-[9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氮杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺	B 37 和 38	V	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.58 – 2.32 (m, 3H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 – 1.01 (m, 3H).	系统 3 方法 F	m/z 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.75 min 处, 202 nm
10-1	异构体 1：1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]氮杂环庚烷	A 4 和 41	W 然后 X	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d ₃) δ 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 6.26 – 6.22 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 2H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 2H), 2.21 (t, J = 0.5 Hz, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.88 (m, 5H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 1H).	系统 5 方法 G	m/z 331 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.94 min 处, 254 nm

[0664]

10-1	异构体 2: 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(1 <i>H</i> -吡啶-1-基)哌啶-1-基]氮杂环庚烷	A 4 和 41	W 然后 X	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.25 – 6.23 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.87 (m, 5H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 1H).	系统 5 方法 G	m/z 331 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.95 min 处, 254 nm
10-2	异构体 1: 8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19 和 41	Y 然后 Z	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i>) δ 3.82 – 3.63 (m, 2H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.62 – 2.44 (m, 6H), 2.20 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 5H), 1.58 – 1.45 (m, 1H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.98 min 处, 202 nm
10-2	异构体 2: 8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 19 和 41	Y 然后 Z	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i>) δ 3.82 – 3.64 (m, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 6H), 2.20 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 5H), 1.59 – 1.47 (m, 1H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 1.99 min 处, 202 nm
10-3	外消旋混合物: 8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 22 和 41	AA	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i>) δ 7.46 (s, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 6H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H).	系统 3 方法 F	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.13 min 处, 202 nm
10-4	异构体 1: 4-乙基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 42 和 41	AB 然后 AC	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i>) δ 3.83 – 3.66 (m, 2H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.89 – 2.59 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.76 (m, 5H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.42 min 处, 228 nm
10-4	异构体 2: 4-乙基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 42 和 41	AB 然后 AC	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i>) δ 3.81 – 3.67 (m, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 2.83 – 2.58 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.73 (m, 5H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.42 min 处, 230 nm

[0665]

10-4	异构体3: 4-乙基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氮杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 42 和 41	AB 然后 AC	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 3.82 – 3.63 (m, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 2.77 – 2.52 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.71 (m, 5H), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.40 min 处, 202 nm
10-4	异构体4: 4-乙基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 42 和 41	AB 然后 AC	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 2.77 – 2.52 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.71 (m, 5H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.40 min 处, 228 nm
10-5	异构体 1: 4,4-二甲基-8-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]-1-氮杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 43 和 41	AD 然后 AE	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.78 (m, 5H), 1.77 – 1.50 (m, 4H), 1.20 (s, 6H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.32 min 处, 202 nm
10-6	异构体 1: 1'-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]螺[呋咪-3,4'-呋]-2(1 <i>H</i>)-酮	A 44 和 41	AF 然后 AG	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.58 (m, 2H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.03 min 处, 202 nm
10-7	异构体 1: [(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1-[[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]呋啉-4-基]吡咯烷-2-基]甲醇	A 47 和 41	AH 然后 AI	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 5.12 (dt, J = 54.2, 4.4 Hz, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 3H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.91 – 1.72 (m, 3H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.37 min 处, 220 nm

[0666]

10-7	异构体 2：[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1- <i>l</i> -(1- <i>l</i> -(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)咪唑-4-基]吡咯烷-2-基]甲醇	A 47 和 41	AH 然后 AI	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.12 (dt, <i>J</i> = 54.1, 4.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 1.91 (m, 5H), 1.91 – 1.72 (m, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.37 min 处, 220 nm
10-8	异构体 1：[(2 <i>R</i>)-4,4-二氟-1- <i>l</i> -(1- <i>l</i> -(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)咪唑-4-基]吡咯烷-2-基]甲醇	A 48 和 41	AJ 然后 AK	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 3.81 – 3.64 (m, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 4H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.59 – 1.41 (m, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 4 方法 D	m/z 400 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.48 min 处, 228 nm
10-8	异构体 2：[(2 <i>R</i>)-4,4-二氟-1- <i>l</i> -(1- <i>l</i> -(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)咪唑-4-基]吡咯烷-2-基]甲醇	A 48 和 41	AJ 然后 AK	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 4H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.44 (m, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 4 方法 D	m/z 400 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.47 min 处, 202 nm
10-9	异构体 2：(5 <i>S</i>)-5-乙基-1- <i>l</i> -(1- <i>l</i> -(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氮杂环庚-4-基)咪唑-4-基]吡咯烷-2-酮	A 49 和 41	AL 然后 AM	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 3.79 – 3.66 (m, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 – 1.92 (m, 5H), 1.91 – 1.74 (m, 5H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	系统 3 方法 F	m/z 376 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.77 min 处, 202 nm

[0667]

10-10	异构体1b: 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷	A 51 和 41	AN 以给出 异构体 1 和 异构体 2, 然后 AO 以 给出来自异 构体 1 的异 构体 1a 和 异构体 1b	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 – 1.82 (m, 6H), 1.81 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.41 (m, 3H).	系统 3 方法 F	m/z 414 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.36 min 处, 225 nm
10-10	异构体2a: 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷	A 51 和 41	AN 以给出 异构体 1 和 异构体 2, 然后 AO 以 给出来自异 构体 2 的异 构体 2a 和 异构体 2b	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.89 – 2.71 (m, 3H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.10 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 – 1.84 (m, 6H), 1.83 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.41 (m, 4H).	系统 3 方法 F	m/z 414 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.34 min 处, 226 nm
10-10	异构体2b: 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{4-[2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基}氮杂环庚烷	A 51 和 41	AN 以给出 异构体 1 和 异构体 2, 然后 AO 以 给出来自异 构体 2 的异 构体 2a 和 异构体 2b	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 – 1.81 (m, 6H), 1.82 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H).	系统 3 方法 F	m/z 414 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.34 min 处, 226 nm
10-11	外消旋混合物: <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -[1-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]哌啶-4-基]乙酰胺	A 52 和 41	AP	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 4.17 – 4.01 (m, 1H), 3.75 – 3.52 (m, 2H), 3.52 – 3.34 (m, 2H), 3.27 – 3.09 (m, 4H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.36 (m, 5H), 1.03 (dt, <i>J</i> = 40.8, 6.9 Hz, 3H).	系统 3 方法 F	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.37 min 处, 202 nm

[0668]

10-12	异构体 1：(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -甲基-2-([1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]吡啶-4-基)吡啶-1-甲醇胺	C 54 和 55	AQ 然后 AR	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 3H), 3.60 – 3.43 (m, 3H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 6H), 1.68 – 1.45 (m, 4H), 1.43 – 1.31 (m, 2H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.10 min 处, 225 nm
10-12	异构体 2：(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -甲基-2-([1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氮杂环庚-4-基]吡啶-4-基)吡啶-1-甲醇胺	C 54 和 55	AQ 然后 AR	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 3.90 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 3H), 3.59 – 3.44 (m, 3H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.46 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 4H), 1.71 – 1.49 (m, 4H), 1.48 – 1.32 (m, 2H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.08 min 处, 225 nm
11-1	异构体 2：6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-[4-(1 <i>H</i> -吡啶-1-基)吡啶-1-基]-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷	A 4 和 58	AS	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.61 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.28 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 – 1.80 (m, 11H), 1.63 – 1.49 (m, 1H).	系统 3 方法 F	m/z 343 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.89 min 处, 202 nm
11-2	异构体 2：8-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19 和 58	AT	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 4H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.10 min 处, 202 nm
11-3	异构体 2：8-[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-1-氮杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 22 和 58	AU	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 2.77 – 2.31 (m, 6H), 2.30 – 2.13 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 5H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 1H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 348 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 在 2.32 min 处, 210 nm

[0669]

12-1	异构体 1: 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氟杂双环[2.2.2]辛-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19 和 28	AV	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.73 – 2.22 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.63 – 1.49 (m, 2H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.17 min 处, 229 nm
12-1	异构体 2: 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氟杂双环[2.2.2]辛-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19 和 28	AV	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.70 – 2.26 (m, 4H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 7H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.25 min 处, 229 nm
12-2	异构体 2: 8-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氟杂双环[2.2.2]辛-5-基)-1-氟杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 22 和 28	AW	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 7H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 348 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 2.29 min 处, 230 nm
12-3	异构体 1: 8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19 和 60	AX	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.56 – 4.48 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.67 – 2.39 (m, 4H), 2.20 (s, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 6H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 400 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.07 min 处, 239 nm
12-3	异构体 2: 8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮	A 19 和 60	AX	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.68 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.71 – 2.38 (m, 4H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 4H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 400 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.40 min 处, 239 nm
12-4	异构体 1: 8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氟杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氟杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 22 和 60	AY	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.60 – 4.44 (m, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.77 – 2.47 (m, 4H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.84 (m, 6H), 1.83 – 1.61 (m, 4H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.24 min 处, 238 nm

[0670]

12-4	异构体 2: 8-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-氮杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	A 22 和 60	AY	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.50 – 4.37 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.83 – 2.46 (m, 4H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.25 – 1.91 (m, 10H), 1.91 – 1.76 (m, 2H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.58 min 处, 239 nm
12-6	异构体 1: (1R,5S,6r)-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺	A 62 和 12	AZ 然后 BA	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.16 – 3.97 (m, 4H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 – 1.90 (m, 6H), 1.88 – 1.76 (m, 6H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.41 (s, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.12 min 处, 227 nm
12-6	异构体 2: (1R,5S,6r)-3-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺	A 62 和 12	AZ 然后 BA	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.14 – 3.97 (m, 4H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 6H), 1.88 – 1.74 (m, 6H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.41 (s, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.11 min 处, 225 nm
12-7	异构体 2: 1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-(三氟甲基)环丁基)哌啶-4-甲酰胺	B 24 和 63	BB	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.37 – 4.28 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.56 – 2.39 (m, 4H), 2.29 – 2.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 6H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.82 – 1.64 (m, 4H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 442 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.30 min 处, 202 nm
12-8	异构体 2: N-(1-乙基环丁基)-1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺	B 24 和 64	BC	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.36 – 4.29 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 5H), 2.09 – 1.97 (m, 6H), 1.93 – 1.79 (m, 8H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.23 min 处, 202 nm
12-II	异构体 2: 1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环戊基)哌啶-4-甲酰胺	B 24 和 65	BD	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.33 (s, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 – 1.94 (m, 9H), 1.93 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.54 (m, 10H), 1.36 (s, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.61 min 处, 202 nm

[0671]

12-12	异构体 2：1-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环丁基)甲基哌啶-4-甲酰胺	A 68 和 18	BE	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.36 – 4.29 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 6H), 1.95 – 1.81 (m, 8H), 1.81 – 1.72 (m, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.10 (s, 3H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 400 (M-H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.33 min 处, 202 nm
12-13	异构体 2： (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i>)-3-(8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(1-甲基环丁基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺	A 62 和 18	BF	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.29 – 4.20 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 7H), 2.18 (s, 3H), 2.07 – 1.79 (m, 14H), 1.41 (s, 3H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 384 (M-H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.77 min 处, 230 nm
12-14	异构体 1：N-(1-甲基环丁基)-1-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺	B 69 和 25	BG	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.56 – 4.48 (m, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 5H), 2.03 – 1.94 (m, 4H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 6H), 1.40 (s, 3H). 未观察到一个可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 442 (M-H) ⁺ (ES ⁺), 在 3.89 min 处, 202 nm
12-14	异构体 2：N-(1-甲基环丁基)-1-(8-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-甲酰胺	B 69 和 25	BG	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 4.46 – 4.39 (m, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 5H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.79 – 1.64 (m, 4H), 1.41 (s, 3H). 未观察到可交换的质子。	系统 3 方法 F	m/z 442 (M-H) ⁺ (ES ⁺), 在 4.27 min 处, 202 nm

[0672] 生物学活性

[0673] 实施例A

[0674] 磷酸-ERK1/2测定

[0675] 功能测定使用Alphascreen Surefire磷酸-ERK1/2测定 (Crouch&Osmond, Comb.Chem.High Throughput Screen,2008) 进行。ERK1/2磷酸化是Gq/11和Gi/o蛋白偶联受体两者活化的下游结果,使得其高度适用于评估M₁、M₃受体 (Gq/11偶联) 和M₂、M₄受体 (Gi/o偶联),而不是针对不同的受体亚型使用不同的测定形式。将稳定地表达人毒蕈碱M₁、M₂、M₃或M₄受体的CHO细胞平板接种 (25K/孔) 到96孔组织培养板上的MEM-α+10%经透析的FBS中。在粘附后,将细胞血清饥饿过夜。激动剂刺激通过将5μL激动剂添加至细胞持续5min (37℃) 来进行。移除培养基,并且添加50μL的溶胞缓冲液。在15min之后,将4μL样品转移至384孔板,并且添加7μL的检测混合物。将板在黑暗中和温和搅动的情况下孵育持续2h,并且然后在PHERAstar读板器上读取。由对于每种受体亚型所得到的数据计算pEC₅₀和E_{max}数值,并且结果在下表4中阐述。

[0676] 对于绝大多数实施例,存在至少两个非对映异构体,并且除非另外陈述,否则这些

非对映异构体已经使用反相HPLC、手性HPLC或手性SFC的技术分离。异构体分配(异构体1、异构体2等)基于使用在最终纯化步骤中进行的分离技术的化合物的保留时间。暗示地,这可以是反相HPLC保留时间、手性HPLC保留时间或手性SFC保留时间,并且该保留时间将因化合物而变化。

[0677] 活性异构体的分析数据在表3中报告。若干种弱活性化合物的数据被包括在表4中以突出绝对立体化学的偏好。

[0678]

表 4				
实施例编号	毒草碱活性			
	pEC ₅₀ M1	pEC ₅₀ M2	pEC ₅₀ M3	pEC ₅₀ M4
	(% Emax cf. ACh)	(% Emax cf. ACh)	(% Emax cf. ACh)	(% Emax cf. ACh)
ACh	8.33(102)	7.82 (105)	8.12 (115)	8.09 (110)
1-1	4.99 (48)	NT	NT	6.29 (77)

[0679]

2-1 异构体 2	< 4.70 (56)	< 4.70 (2)	< 4.70 (3)	6.52 (41)
2-2 异构体 2	6.13 (40)	< 4.70 (2)	< 4.70 (3)	6.93 (51)
2-3 异构体 2	< 4.70 (9)	NT	NT	6.29 (32)
3-1 异构体 2	5.08 (58)	NT	NT	5.91 (68)
4-1	4.70 (50)	NT	NT	6.00 (85)
5-1 异构体 1	< 4.70 (9)	NT	NT	5.90 (55)
6-1 异构体 1	< 4.70 (23)	< 4.70 (2)	< 4.70 (2)	6.53 (51)
6-2 异构体 1	6.80 (34)	NT	NT	< 4.70 (9)
6-2 异构体 2	7.20 (81)	NT	NT	6.77 (39)
6-3 异构体 2	7.49 (33)	< 4.70 (3)	< 4.70 (1)	< 4.70 (7)
6-4 异构体 1	6.62 (49)	NT	NT	< 4.70 (15)
6-4 异构体 2	6.59 (87)	< 4.70 (5)	< 4.70 (32)	6.28 (39)
6-5 异构体 2	6.83 (100)	< 4.70 (31)	< 4.70 (11)	6.71 (79)
7-1 异构体 1	< 4.70 (18)	< 4.70 (11)	< 4.70 (7)	6.82 (85)
7-1 异构体 2	5.64 (33)	< 4.70 (15)	< 4.70 (6)	7.07 (99)
8-1 异构体 2	< 4.70 (24)	NT	NT	5.90 (38)
8-2 异构体 1	6.67 (30)	NT	NT	< 4.70 (9)
8-3 异构体 1	6.53 (39)	< 4.70 (4)	< 4.70 (1)	< 4.70 (67)
8-4 异构体 1	6.24 (98)	NT	NT	6.19 (76)
9-1 异构体 1	< 4.70 (15)	< 4.70 (21)	< 4.70 (1)	6.98 (77)
9-2 异构体 2	6.66 (109)	< 4.70 (27)	5.20 (42)	6.13 (74)
10-1 异构体 1	5.87 (32)	NT	NT	6.89 (73)
10-1 异构体 2	5.18 (43)	NT	NT	6.28 (72)
10-2 异构体 1	7.03 (66)	< 4.70 (3)	< 4.70 (5)	< 4.70 (10)
10-2 异构体 2	6.31 (53)	NT	NT	< 4.70 (15)
10-3 外消旋混合物	6.43 (97)	NT	NT	< 4.70 (10)
10-4 异构体 1	6.17 (123)	NT	NT	7.00 (85)
10-4 异构体 2	7.26 (58)	NT	NT	7.63 (64)
10-4 异构体 3	5.03 (81)	NT	NT	5.66 (71)
10-4 异构体 4	< 4.70 (18)	NT	NT	6.06 (36)
10-5 异构体 1	< 4.70 (21)	NT	NT	6.66 (33)
10-6 异构体 1	6.18 (76)	< 4.70 (60)	< 4.70 (4)	7.11 (77)
10-7 异构体 1	5.43 (44)	< 4.70 (15)	< 4.70 (2)	6.98 (89)
10-7 异构体 2	5.37 (70)	NT	NT	6.40 (76)
10-8 异构体 1	6.17 (37)	NT	NT	7.03 (91)
10-8 异构体 2	5.81 (35)	NT	NT	6.53 (73)
10-9 异构体 2	5.88 (53)	NT	NT	6.32 (56)

[0680]

10-10 异构体 1b	< 4.70 (6)	NT	NT	6.29 (56)
10-10 异构体 2a	< 4.70 (3)	NT	NT	5.84 (52)
10-10 异构体 2b	< 4.70 (14)	NT	NT	6.50 (72)
10-11 外消旋混合物	5.40 (56)	NT	NT	6.66 (101)
10-12 异构体 1	< 4.70 (22)	NT	NT	6.51 (100)
10-12 异构体 2	< 4.70 (24)	NT	NT	7.26 (119)
11-1 异构体 2	5.50 (48)	NT	NT	5.98 (69)
11-2 异构体 2	8.02 (67)	< 4.70 (8)	< 4.70 (5)	< 4.70 (15)
11-3 异构体 2	7.15 (65)	< 4.70 (21)	< 4.70 (22)	< 4.70 (11)
12-1 异构体 1	6.22 (58)	NT	NT	< 4.70 (5)
12-1 异构体 2	7.49 (106)	< 4.70 (6)	< 4.70 (2)	6.93 (30)
12-2 异构体 2	6.40 (80)	< 4.70 (14)	< 4.70 (1)	< 4.70 (18)
12-3 异构体 1	7.50 (67)	< 4.70 (19)	< 4.70 (31)	< 4.70 (14)
12-3 异构体 2	8.30 (103)	< 4.70 (14)	< 4.70 (70)	6.70 (23)
12-7 异构体 2	6.27 (109)	NT	NT	5.70 (109)
12-8 异构体 2	6.87 (104)	5.61 (33)	< 4.70 (3)	6.03 (109)
12-11 异构体 2	6.18 (103)	NT	NT	5.57 (83)
12-12 异构体 2	8.43 (80)	NT	NT	6.68 (107)
12-13 异构体 2	6.48 (102)	NT	NT	6.09 (69)
12-14 异构体 1	6.04 (47)	NT	NT	< 4.70 (6)
12-14 异构体 2	7.73 (115)	< 4.70 (25)	< 4.70 (9)	6.48 (40)
12-15 异构体 2	6.60 (113)	< 4.70 (18)	< 4.70 (6)	5.33 (75)
12-16 异构体 1	7.49 (108)	6.36 (62)	< 4.70 (13)	7.41 (104)
12-16 异构体 2	7.28 (118)	< 4.70 (10)	< 4.70 (4)	6.25 (62)
12-18 异构体 1	7.00 (87)	5.23 (27)	< 4.70 (15)	6.68 (62)
12-18 异构体 2	8.63 (92)	6.59 (90)	5.72 (48)	7.83 (92)
12-22 异构体 2	8.06 (102)	5.68 (81)	4.90 (52)	6.23 (108)
12-23 异构体 2	7.59 (132)	< 4.70 (13)	< 4.70 (25)	6.92 (30)
12-24 异构体 1	6.08 (74)	NT	NT	< 4.70 (16)
12-24 异构体 2	7.58 (102)	5.33 (60)	< 4.70 (25)	6.02 (83)
12-25 异构体 1	6.70 (102)	< 4.70 (31)	< 4.70 (50)	< 4.70 (22)
12-25 异构体 2	8.55 (91)	6.15 (84)	5.29 (57)	6.82 (119)
12-27 异构体 2	6.92 (76)	< 4.70 (14)	< 4.70 (15)	< 4.70 (21)

[0681] 等效方案

[0682] 前述实施例是出于说明本发明的目的而呈现,并且不应被解释为对本发明的范围施加任何限制。将容易地明显的是,可以对上文描述的和实施例中说明的本发明的具体实施方案做出许多修改和改变,而不偏离作为本发明的基础的原理。所有这样的修改和改变意图由本申请包含。