

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580020856.4

[51] Int. Cl.

C07D 451/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 451/14 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 26 日

[11] 公开号 CN 101044140A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/529 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.22

[21] 申请号 200580020856.4

[30] 优先权

[32] 2004.4.22 [33] US [31] 60/564,239

[32] 2004.10.19 [33] US [31] 60/619,767

[86] 国际申请 PCT/US2005/013938 2005.4.22

[87] 国际公布 WO2006/001894 英 2006.1.5

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.22

[71] 申请人 记忆药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 布赖恩·赫伯特

卡拉·玛丽亚·高斯 谢文阁

竹·明·阮 马建国

理查德·舒马赫 阿肖克·泰希姆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 67 页 说明书 163 页

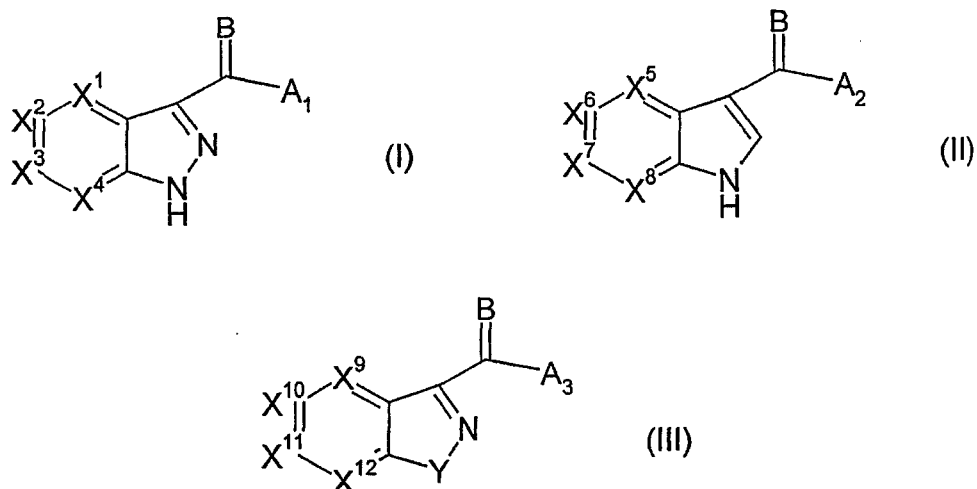
[54] 发明名称

吲哚、1H-吲唑、1,2-苯并异噻唑和 1,2-
苯并异噻唑以及它们的制备和用途

[57] 摘要

一般而言,本发明涉及以下领域:烟碱乙酰胆碱受体(nACh受体)的配体、nACh受体的激活以及与特别是脑的烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍有关的病症的治疗。另外,本发明涉及作为 $\alpha 7$ nACh受体亚型的配体的新化合物(吲哚和苯并噻唑)、这些化合物的制备方法、含有这些化合物的组合物以及它们的使用方法。

1. 根据式 I、II 或 III 的化合物及其药学可接受的盐:



其中

X^1 至 X^4 各自独立地是 CH、 CR^1 或 N, 其中 X^1 至 X^4 中至多一个是 N;

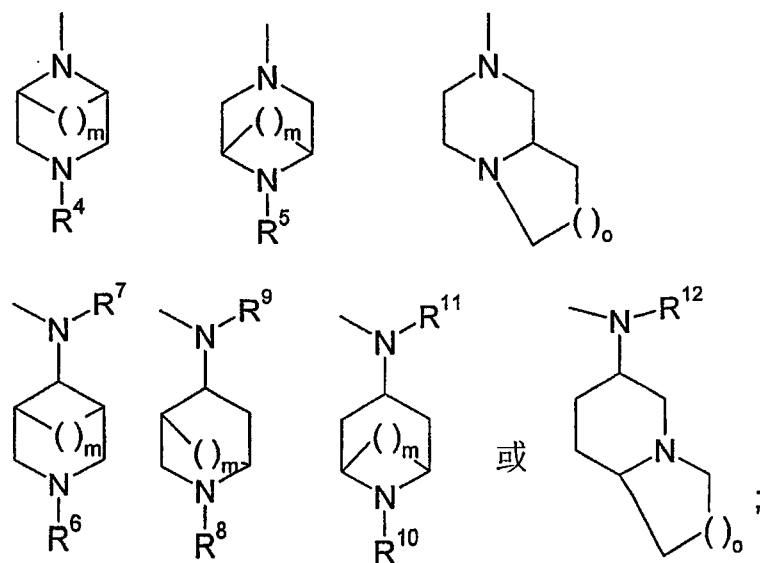
X^5 至 X^8 各自独立地是 CH、 CR^2 或 N, 其中 X^5 至 X^8 中至多一个是 N;

X^9 至 X^{12} 各自独立地是 CH、 CR^3 或 N, 其中 X^9 至 X^{12} 中至多一个是 N;

B 是 O、S 或 H_2 ;

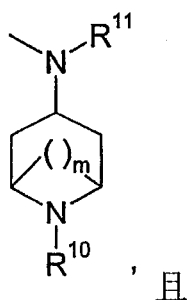
Y 是 O 或 S;

A_1 是

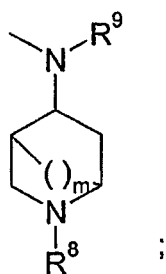


其中当 A_1 为下式, m 是 2 或 3, 且 B 是 O 时, 则 R^1 不是 H、 CH_3 或卤素,

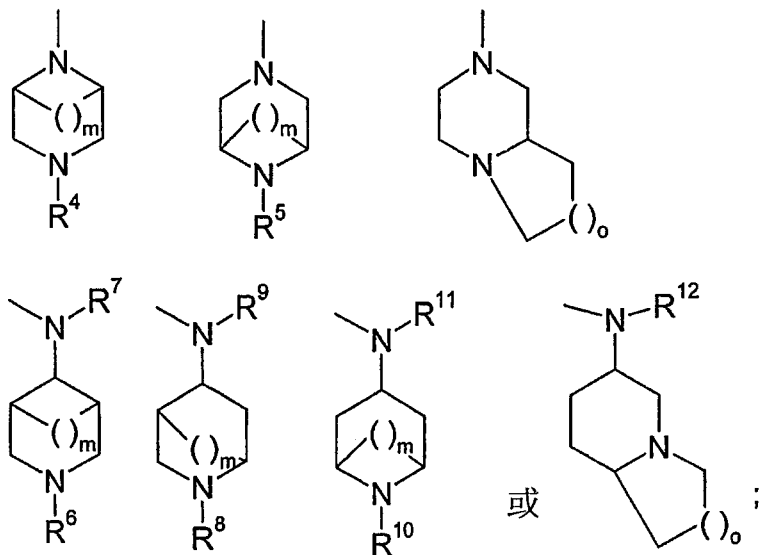
或者 R^{10} 不是 H、 CH_3 或 C_2H_5



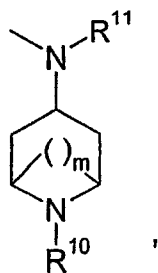
其中当 A_1 为下式, m 是 1 或 2, 且 B 是 O 时, 则 R^1 不是 H 或 CH_3 , 或者 R^8 不是 H、 CH_3 或 C_2H_5



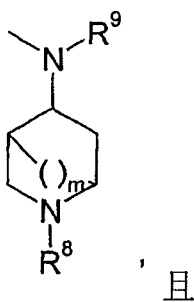
A_2 是



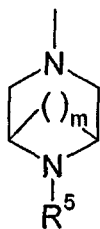
其中当 A_2 为下式, m 是 2 或 3, 且 B 是 O 时, 则 R^2 不是 H、 CH_3 或卤素, 或者 R^{10} 不是 H、 CH_3 或 C_2H_5



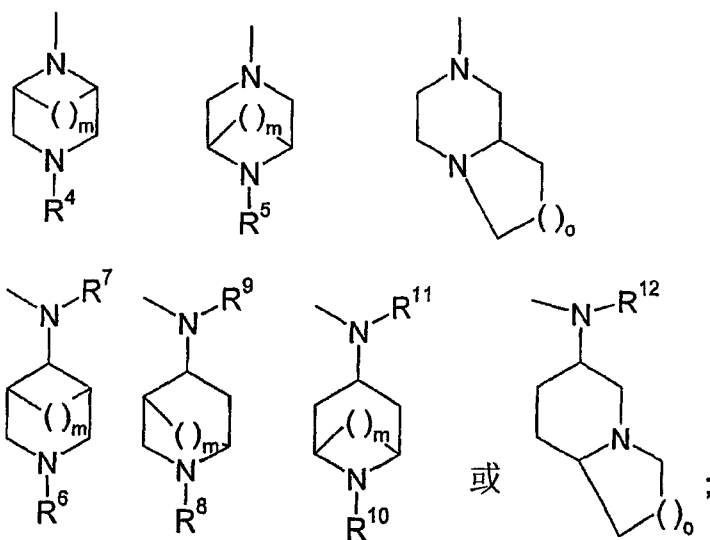
其中当 A_2 为下式, m 是 2, 且 B 是 O 时, 则 R^2 不是 H 或 CH_3 , 或者 R^8 不是 H 、 CH_3 或 C_2H_5



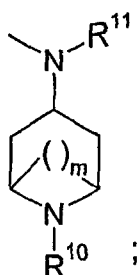
其中当 A_2 为下式, m 是 2 或 3, 且 B 是 O 时, 则 R^2 不是 H 或 CH_3 , 或者 R^5 不是 H 、 CH_3 或 C_2H_5



A_3 是



其中当 A_3 为下式, m 是 2 或 3, Y 是 O, 且 B 是 O 时, 则 R^3 不是 H、 CH_3 、卤素、 NO_2 或 NH_2 , 或者 R^{10} 不是 H、 CH_3 或 C_2H_5



R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是

H,

C_{1-6} -烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

卤素,

CN、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$,

Ar,

Het, 或

$R^{16}O-$;

R^4 至 R^{12} 各自独立地是

H,

C_{1-4} -烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合,

C_{3-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合,

C_{3-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合,

具有 3-10 个碳原子的环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素、羟基、氧代、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或它们的组合,

具有 4-16 个碳原子的环烷基烷基, 其未被取代或者在环烷基部分和/或烷基部分被卤素、氧代、氰基、羟基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基或它们的组合取代,

Ar-烷基, 或

Het-烷基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是

H,

Ar,

Ar-烷基,

Het,

C_{1-4} -烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、一烷基氨基、二烷基氨基、 C_{3-8} -环烷基或它们的组合,

具有 3-10 个碳原子的环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素、羟基、氧代、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或它们的组合,

C_{3-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、

I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合，或

C₃₋₆-炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、

I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合；

R¹⁵ 是 C₁₋₆-烷基；

R¹⁶ 是 H，

C₁₋₆-烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、

I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、

C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₆-烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、

I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、

C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₆-炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、

I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、

C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₈-环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、

Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、

未取代的 C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₄₋₈-环烷基烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、

Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、

SOR¹³、未取代的 C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的

组合，

Ar，或

Het；

m 是 1、2 或 3；

o 是 1 或 2；

Ar 是含有 6-10 个碳原子的芳基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

卤素,

氨基,

氰基,

羟基,

硝基,

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基,

具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基,

具有 1-8 个碳原子的羟烷基,

具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基,

具有 3-8 个碳原子的烯氧基,

具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基,

其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基,

羧基,

烷氧羰基,

烷基氨基羰基,

酰氨基,

酰氧基,

具有 1-8 个碳原子的烷硫基,

具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基,

具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基,

磺基,

磺酰氨基,

Het,

环烷基氨基, 其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代,

芳氧基, 其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个

碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，或

它们的组合；

Ar-烷基是芳基-亚烷基，其中亚烷基部分含有 1-4 个碳原子且未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，而芳基部分是以上定义的 Ar；且

Het 是完全饱和、部分饱和或完全不饱和的具有 5-10 个环原子的杂环基，其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

卤素，

氨基，

氰基，

羟基,

硝基,

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基,

具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基,

具有 1-8 个碳原子的羟烷基,

具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基,

具有 3-8 个碳原子的烯氧基,

具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基,

其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基,

羧基,

烷氧羰基,

烷氧羰基甲基,

烷基氨基羰基,

酰氨基,

酰氧基,

具有 1-8 个碳原子的烷硫基,

具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基,

具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基,

磺基,

氧代,

磺酰氨基,

环烷基氨基, 其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代,

芳基, 其含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个

碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基-亚烷基基团，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子，且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子并且未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

芳氧基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

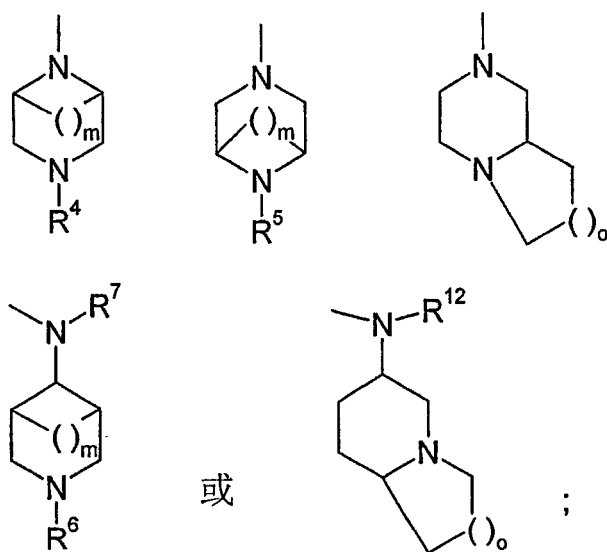
杂环-烷基基团, 其中杂环部分为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的, 具有 5-10 个环原子, 其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子, 并且烷基部分是含有 1-4 个碳原子的亚烷基, 其中所述杂环-烷基基团未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代(例如, 或它们的组合。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是式 I 的化合物且选自:

(a) 化合物及其药学可接受的盐, 其中

X^1 至 X^4 和 B 如权利要求 1 中定义;

A_1 是

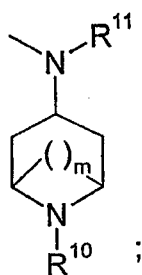


且 R^4 - R^7 、 R^{12} 、m 和 o 如权利要求 1 中定义;

(b) 化合物及其药学可接受的盐, 其中

X^1 至 X^4 和 B 如权利要求 1 中定义;

A_1 是



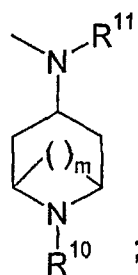
R^{10} 和 R^{11} 如权利要求 1 中定义；且

m 是 1；

(c) 化合物及其药学可接受的盐，其中

X^1 至 X^4 和 B 如权利要求 1 中定义；

A_1 是



R^{10} 、 R^{11} 和 m 如权利要求 1 中定义；且

R^1 是

C_{2-6} -烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{3-8} -环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、

未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

CN 、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、
 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、
 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、
 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$,

Ar,

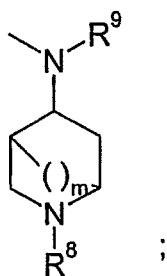
Het, 或

$R^{16}O-$;

(d) 化合物及其药学可接受的盐, 其中

X^1 至 X^4 和 B 如权利要求 1 中定义,

A_1 是



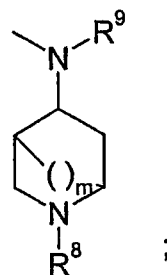
R^8 和 R^9 如权利要求 1 中定义; 且

m 是 3;

(e) 化合物及其药学可接受的盐, 其中

X^1 至 X^4 和 B 如权利要求 1 中定义;

A_1 是



R^8 和 R^9 如权利要求 1 中定义; 且

R^1 是

C₂₋₆-烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₂₋₆-烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₂₋₆-炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Si(R¹⁵)₃、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₈-环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、未取代的 C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，
卤素，

CN、NO₂、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、CONR¹³R¹⁴、CSNR¹³R¹⁴、COOR¹³、NR¹³COR¹⁴、NR¹³CSR¹⁴、NR¹³CONR¹³R¹⁴、NR¹³CSNR¹³R¹⁴、NR¹³COOR¹⁴、NR¹³CSOR¹⁴、OCONR¹³R¹⁴、OCSNR¹³R¹⁴，

Ar，

Het，或

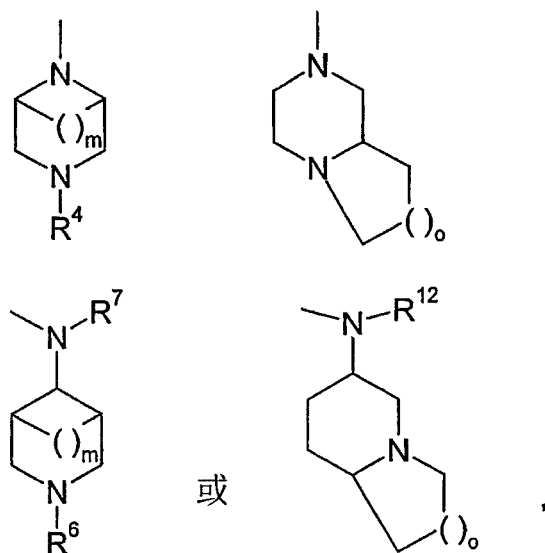
R¹⁶O-；

(f) 化合物及其药学可接受的盐，其中
X¹ 至 X⁴ 和 A₁ 如权利要求 1 中定义，且
B₁ 是 S；和

(g) 化合物及其药学可接受的盐，其中
X¹ 至 X⁴ 和 A₁ 如权利要求 1 中定义；且
B 是 H₂。

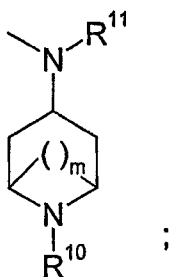
3. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是式 II 的化合物且选自：

(a) 化合物及其药学可接受的盐，其中
 X^5 至 X^8 和 B 如权利要求 1 中定义；且
 A_2 是



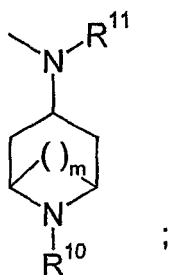
R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^{12} 、m 和 o 如权利要求 1 中定义；

(b) 化合物及其药学可接受的盐，其中
 X^5 至 X^8 和 B 如权利要求 1 中定义；
 A_2 是



R^{10} 和 R^{11} 如权利要求 1 中定义；且
m 是 1；

(c) 化合物及其药学可接受的盐，其中
 X^5 至 X^8 和 B 如权利要求 1 中定义；
 A_2 是



R^{10} 、 R^{11} 和 m 如权利要求 1 中定义；且

R^2 是

C_{2-6} -烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{3-8} -环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

CN、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$ ，

Ar，

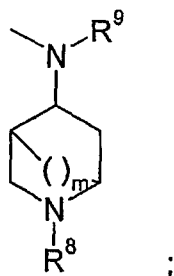
Het，或

$R^{16}O-$ ；

(d) 化合物及其药学可接受的盐，其中

X^5 至 X^8 和 B 如权利要求 1 中定义；

A₂ 是



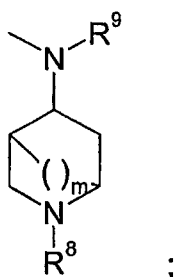
R⁸ 和 R⁹ 如权利要求 1 中定义；且

m 是 1 或 3；

(e) 化合物及其药学可接受的盐，其中

X⁵ 至 X⁸ 和 B 如权利要求 1 中定义；

A₂ 是



R⁸、R⁹ 和 m 如权利要求 1 中定义；且

R¹ 是

C₂₋₆-烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₂₋₆-烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₂₋₆-炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Si(R¹⁵)₃、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₈-环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、

Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，
卤素，

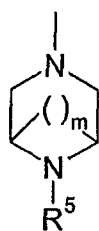
CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 COOR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSOR}^{14}$ 、 $\text{OCONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{OCSNR}^{13}\text{R}^{14}$ ，

Ar，

Het，或

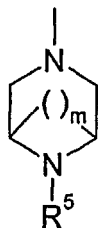
$\text{R}^{16}\text{O}-$ ；

(f) 化合物及其药学可接受的盐，其中
 X^5 至 X^8 和 B 如权利要求 1 中定义；
 A_2 是



R^5 如权利要求 1 中定义；且
m 是 1；

(g) 化合物及其药学可接受的盐，其中
 X^5 至 X^8 和 B 如权利要求 1 中定义；
 A_2 是



R^5 和 m 如权利要求 1 中定义；且

R^1 是

C_{2-6} -烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

卤素,

CN、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$,

Ar,

Het, 或

$R^{16}O-$;

(h) 化合物及其药学可接受的盐, 其中

X^5 至 X^8 和 A_2 如权利要求 1 中定义; 且

B 是 S; 和

(i) 化合物及其药学可接受的盐, 其中

X^5 至 X^8 和 A_2 如权利要求 1 中定义; 且

B 是 H_2 。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是式 III 的化合物且选

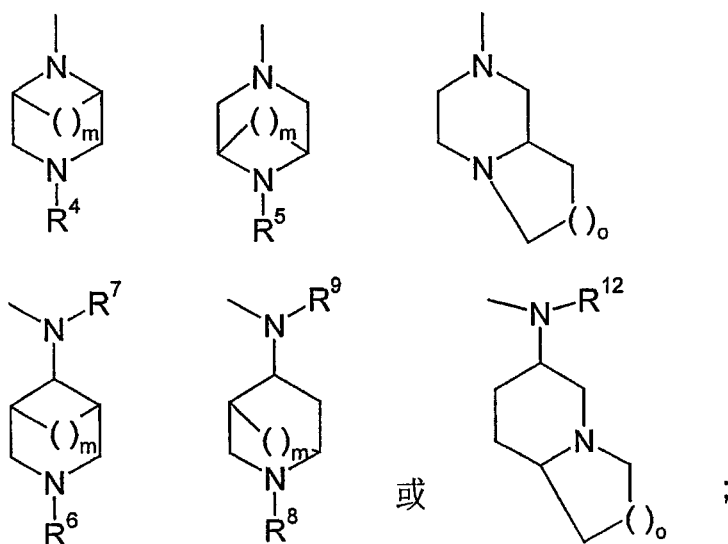
自:

(a) 化合物及其药学可接受的盐, 其中
 X^9 至 X^{12} 、B 和 A_3 如权利要求 1 中定义; 且

Y 是 S;

(b) 化合物及其药学可接受的盐, 其中
 X^9 至 X^{12} 、Y 和 A_3 如权利要求 1 中定义; 且
 B 是 S 或 H_2 ;

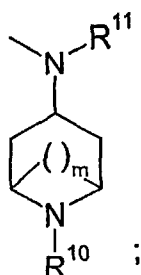
(c) 化合物及其药学可接受的盐, 其中
 X^9 至 X^{12} 、B 和 Y 如权利要求 1 中定义;
 A_3 是



且 R^4 - R^9 、 R^{12} 、m 和 o 如权利要求 1 中定义;

(d) 化合物及其药学可接受的盐, 其中
 X^9 至 X^{12} 、B 和 Y 如权利要求 1 中定义;

A_3 是

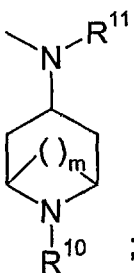


R^{10} 和 R^{11} 如权利要求 1 中定义；且

m 是 1；

(e) 化合物及其药学可接受的盐，其中
 X^9 至 X^{12} 、 B 和 Y 如权利要求 1 中定义；

A_3 是



R^{10} 、 R^{11} 和 m 如权利要求 1 中定义；且

R^3 是

C_{2-6} -烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{3-8} -环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、

未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

CN、 $NR^{13}R^{14}$ (其中 R^{13} 和 R^{14} 中至少一个不是 H)、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$ ，

Ar，

Het，或

$R^{16}O-$ 。

5. 根据权利要求 1-4 之任一项的化合物，其中

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是

H，

Ar，

Het，

C_{1-4} -烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、一烷基氨基、二烷基氨基、 C_{3-8} -环烷基或它们的组合，

具有 3-10 个碳原子的环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、羟基、氧代、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或它们的组合，

C_{3-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合，或

C_{3-6} -炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合；且

Het 是完全饱和、部分饱和或完全不饱和的具有 5-10 个环原子的杂环基，其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

卤素，
氨基，
氰基，
羟基，
硝基，
具有 1-8 个碳原子的卤代烷基，
具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的羟烷基，
具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基，
具有 3-8 个碳原子的烯氧基，
具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基，
其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基，
羧基，
烷氧羰基，
烷氧羰基甲基，
烷基氨基羰基，
酰氨基，
酰氧基，
具有 1-8 个碳原子的烷硫基，
具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基，
具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基，
磺基，
磺酰氨基，

环烷基氨基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基，其含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基-亚烷基基团，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子，且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子并且未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

芳氧基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具

有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

杂环-烷基基团，其中杂环部分为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，并且烷基部分是含有 1-4 个碳原子的亚烷基，其中所述杂环-烷基基团未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

或它们的组合。

6. 根据权利要求 5 的化合物，其中 Het 是完全饱和、部分饱和或完全不饱和的具有 5-10 个环原子的杂环基，其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

卤素，

氨基，

氰基，

羟基，

硝基，

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基，

具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基，

具有 1-8 个碳原子的羟烷基，

具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基，

具有 3-8 个碳原子的烯氧基，

具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基，

其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基，

羧基，

烷氧羰基,

烷基氨基羰基,

酰氨基,

酰氧基,

具有 1-8 个碳原子的烷硫基,

具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基,

具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基,

磺基,

磺酰氨基,

环烷基氨基, 其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代,

芳基, 其含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代,

芳基-亚烷基基团, 其中芳基部分含有 6-10 个碳原子, 且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子并且未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代,

芳氧基, 其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、

氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，或

它们的组合。

7. 根据权利要求 1-6 之任一项的化合物，其中在每种情况下 R^1 、 R^2 和 R^3 是 H、烷基、卤代烷基、 OR^{16} 、卤素、Ar 或 Het。

8. 根据权利要求 7 的化合物，其中在每种情况下 Het 是取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的咪唑基或者取代或未取代的异噁唑基。

9. 根据权利要求 7 的化合物，其中在每种情况下 Het 是 2-噻吩基、3-噻吩基、2-(4-甲基)噻吩基、2-(5-甲基)噻吩基、2-噁唑基、(三氟甲基苯基)噻吩基、2-(4-甲基)噻唑基、(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)、(1-苄基-1H-1,2,3-

三唑-4-基)、2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)、二甲基异噻唑基、1-苄基-1*H*-吡唑-4-基、2-呋喃基、3-呋喃基或 2-(5-甲基)呋喃基。

10. 根据权利要求 1-9 之任一项的化合物, 其中

- (a) 当所述化合物为式 I 的化合物时, 在每种情况下 X^1 至 X^4 为 CH 或 CR^1 ;
- (b) 当所述化合物为式 II 的化合物时, 在每种情况下 X^5 至 X^8 为 CH 或 CR^2 ;
- 且
- (c) 当所述化合物为式 III 的化合物时, 在每种情况下 X^9 至 X^{12} 为 CH 或 CR^3 。

11. 根据权利要求 1-10 之任一项的化合物, 其中

- (a) 当所述化合物为式 I 的化合物时, X^1 是 CH;
- (b) 当所述化合物为式 II 的化合物时, X^5 是 CH; 且
- (c) 当所述化合物为式 III 的化合物时, X^9 是 CH。

12. 根据权利要求 1-10 之任一项的化合物, 其中

- (a) 当所述化合物为式 I 的化合物时, X^4 是 CH 或 CR^1 ;
- (b) 当所述化合物为式 II 的化合物时, X^8 是 CH 或 CR^2 ; 且
- (c) 当所述化合物为式 III 的化合物时, X^{12} 是 CH 或 CR^3 ;

其中在每种情况下 R^1 、 R^2 和 R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。

13. 根据权利要求 1-10 之任一项的化合物, 其中

- (a) 当所述化合物为式 I 的化合物时, 在每种情况下 X^2 和 X^3 是 CH 或 CR^1 ;
- (b) 当所述化合物为式 II 的化合物时, 在每种情况下 X^6 和 X^7 是 CH 或 CR^1 ;
- 且
- (c) 当所述化合物为式 III 的化合物时, 在每种情况下 X^{10} 和 X^{11} 是 CH 或 CR^1 ;

其中在每种情况下 R^1 、 R^2 和 R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、炔基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、Ar 或 Het。

14. 根据权利要求 1-13 之任一项的化合物, 其中在每种情况下 R^7 、

R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 是 H 或烷基。

15. 根据权利要求 1-14 之任一项的化合物，其中在每种情况下 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^{10} 是 H、烷基、环烷基烷基或 Ar-烷基。

16. 根据权利要求 1-13 之任一项的化合物，其中所述化合物是式 I 的化合物，且 A_1 是 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基、8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氨基(内和/或外)、2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基、(*rel* 6*R*,8*aS*)-八氢吲哚-6-氨基、(*rel* 6*S*,8*aS*)-八氢吲哚-6-氨基、2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-氨基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基。

17. 根据权利要求 1-13 之任一项的化合物，其中所述化合物是式 II 的化合物，且 A_2 是 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)。

18. 根据权利要求 1 至 13 之任一项的化合物，其中所述化合物是式 III 的化合物，且 A_3 是 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)、8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基、2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基或 9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氨基(内和/或外)。

19. 根据权利要求 1 至 13 之任一项的化合物，其中所述化合物是式 I 的化合物，

A_1 是 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)、9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氨基或 9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-氨基(内和/或外)，

B 是 O；

R^{11} 是 H 或 CH_3 ；且

R^1 是 CF_3 、 CH_3O 、 CF_3O 、环丙基、氰基、取代或未取代的乙炔基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的联噻吩基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的

吗啉基或者取代或未取代的硫代吗啉基。

20. 根据权利要求 1-13 之任一项的化合物, 其中所述化合物是式 I 的化合物,

A₁ 是 2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-氨基、2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-氨基、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基或 2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基,

B 是 O; 且

R¹¹ 是 H 或 CH₃。

21. 根据权利要求 1 至 13 之任一项的化合物, 其中所述化合物是式 I 的化合物,

A₁ 是 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基、3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基或 8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基; 且

B 是 O。

22. 根据权利要求 1、5 或 6 之任一项的化合物, 其中所述化合物是式 I 的化合物且选自:

- (a) 化合物, 其中 X¹、X² 和 X³ 是 CH, X⁴ 是 CR¹, 且 B 是 O,
- (b) 化合物, 其中 X¹、X² 和 X⁴ 是 CH, X³ 是 CR¹, 且 B 是 O, 和
- (c) 化合物, 其中 X¹、X³ 和 X⁴ 是 CH, X² 是 CR¹, 且 B 是 O。

23. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 R¹ 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。

24. 根据权利要求 1、5 或 6 之任一项的化合物, 其中所述化合物是式 II 的化合物且选自:

- (a) 化合物, 其中 X⁵、X⁶ 和 X⁷ 是 CH, X⁸ 是 CR², 且 B 是 O,
- (b) 化合物, 其中 X⁵、X⁶ 和 X⁸ 是 CH, X⁷ 是 CR², 且 B 是 O, 和
- (c) 化合物, 其中 X⁵、X⁷ 和 X⁸ 是 CH, X⁶ 是 CR², 且 B 是 O。

25. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 R² 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。

26. 根据权利要求 1、5 或 6 之任一项的化合物，其中所述化合物是式 III 的化合物且选自：

- (a) 化合物，其中 X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 是 CH， X^{12} 是 CR^3 ，且 B 是 O，
- (b) 化合物，其中 X^9 、 X^{10} 和 X^{12} 是 CH， X^{11} 是 CR^3 ，且 B 是 O，和
- (c) 化合物，其中 X^9 、 X^{11} 和 X^{12} 是 CH， X^{10} 是 CR^3 ，且 B 是 O。

27. 根据权利要求 26 的化合物，其中 R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。

28. 根据权利要求 1-27 之任一项的化合物，其中在每种情况下烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

29. 根据权利要求 1-28 之任一项的化合物，其中在每种情况下烷氧基是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基和仲丁氧基。

30. 根据权利要求 1-29 之任一项的化合物，其中在每种情况下环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

31. 根据权利要求 1-30 之任一项的化合物，其中在每种情况下 Ar 是苯基、萘基或联苯基，所述苯基、萘基或联苯基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯氧基或酰氧基。

32. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：

- (8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- (8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吡啶甲酸盐，
- 3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吡啶，
- 3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐，
- 3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡啶，
- 3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐，

- 3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶，
- 3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶甲酸盐，
- 3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶，
- 5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- 5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
- 5-乙炔基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,
5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑甲酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,

6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐
酸盐,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲
酸盐,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺
甲酸盐,
8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,
N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺二盐酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吲嗪-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吲嗪-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吲嗪-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吲嗪-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰

胺盐酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺二甲酸盐,

N-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,

5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

3-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吲唑甲酸盐，
3-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吲唑，
2-(1*H*-吲唑-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪甲酸盐，
2-(1*H*-吲唑-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺，
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐，
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸
盐，
5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐，
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺，
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺甲酸盐，
5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡啶
-3-甲酰胺，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
及其药学可接受的盐。

33. 根据权利要求1的化合物，其中所述化合物选自：

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-
吡啶-3-甲酰胺，
5-氨基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-氨基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
5-氨基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-氨基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
6-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-
吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐，
6-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-
吡啶-3-甲酰胺，
6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐，
6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶
-3-甲酰胺，
6-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
6-甲氧基-N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

盐,

[4-(3-{{(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基}羰基}-1*H*-吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯二甲酸盐,

[4-(3-{{(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基}羰基}-1*H*-吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺三甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺，
及其药学可接受的盐。

34. 根据权利要求1的化合物，其中所述化合物选自：

2-[(6-甲氧基-1*H*-吲唑-3-基)羰基]八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐，
7-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-二氟甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲

酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

6-氨基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
唑-3-甲酰胺二甲酸盐,
6-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-
唑-3-甲酰胺甲酸盐,
5-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-
基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-
基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,
5-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-
基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-
基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1*H*-
唑-3-甲酰胺甲酸盐,
及其药学可接受的盐。

35. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自:

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-
唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰
胺,
6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺

甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氨基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3-呋喃基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺三甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

6-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑

-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐，
5-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-
基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-
基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸
盐，
5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
盐酸盐，
5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
盐酸盐，
6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸
盐，
6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
盐酸盐，

6-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
盐酸盐, 和
6-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,
及其药学可接受的盐。

36. 药物组合物, 其包含权利要求 1-35 之任一项的化合物和药学可接受的载体。

37. 选择性激活/刺激患者中的 α -7 烟碱受体的方法, 其中这种激活/刺激具有治疗作用, 所述方法包括给予有此需要的患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

38. 治疗患有精神病、与胆碱能系统功能障碍有关的神经变性疾病和/或记忆和/或认知障碍病症的患者的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

39. 根据权利要求 38 的方法, 其中所述患者患有精神分裂症、焦虑症、躁狂症、抑郁症、躁狂抑郁症、图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、卢伊体痴呆、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、记忆丧失、认知缺陷、注意缺陷和/或注意缺陷多动症。

40. 治疗患有痴呆和/或其他有记忆丧失的病症的患者的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

41. 治疗患有由以下病症导致的记忆障碍的患者的方法: 由变老导致的轻度认知障碍、阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克-雅病、抑郁症、变老、头部创伤、中风、中枢神经系统缺氧、大脑衰老、多发性脑梗塞痴呆、HIV 和/或心血管疾病, 所述方法包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

42. 治疗和/或预防阿尔茨海默病患者中的痴呆的方法, 其包括给予所述患者治疗有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物来抑制淀粉样 β 肽与 nACh 受体的结合。

43. 治疗患者酒精戒断或用抗中毒疗法治疗患者的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

44. 治疗患者以提供针对与中风和缺血有关的损伤和谷氨酸诱导的兴奋毒性的神经保护的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

45. 治疗患有烟碱成瘾、疼痛、飞行时差反应、肥胖和/或糖尿病的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

46. 诱导患者戒烟的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

47. 治疗患有轻度认知障碍(MCI)、血管性痴呆(VaD)、年龄相关的认知下降(AACD)、与开心手术相关的遗忘症、心脏停搏、全身麻醉、接触麻醉药引起的记忆缺陷、睡眠剥夺引起的认知障碍、慢性疲劳综合征、发作性睡病、AIDS 相关痴呆、癫痫相关认知障碍、唐氏综合征、酒精中毒相关痴呆、药物/物质引起的记忆障碍、拳击员痴呆(拳击手综合征)或动物痴呆的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

48. 治疗记忆丧失的方法, 其包括给予有此需要的患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

49. 治疗患有记忆障碍的方法, 其包括给予所述患者权利要求 1-35 之任一项的化合物。

50. 根据权利要求 49 的方法, 其中所述记忆障碍由烟碱乙酰胆碱受体活性下降引起。

51. 治疗或预防患者中由烟碱乙酰胆碱受体传递功能障碍引起的疾病或病症的方法, 其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

52. 治疗或预防患者中由烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍引起的疾病或病症的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

53. 治疗或预防患者中由烟碱乙酰胆碱受体传递抑制引起的疾病或病症的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

54. 治疗或预防患者中由胆碱能突触丧失引起的疾病或病症的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

55. 保护患者中神经元免于由 $\alpha 7$ nACh 受体激活引起的神经毒性的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

56. 通过抑制患者中 A β 肽与 $\alpha 7$ nACh 受体的结合来治疗或预防神经变性病症的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

57. 治疗患有炎症疾病的患者的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求 1-35 之任一项的化合物。

58. 根据权利要求 57 的方法,其中所述炎症疾病是类风湿性关节炎、糖尿病或脓毒病。

59. 选择性激活/刺激患者中的 α -7 烟碱受体的方法,其中这种激活/刺激具有治疗作用,所述方法包括给予有此需要的患者有效量的选自以下的化合物:

(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吡啶甲酸盐,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吡啶,

3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,

3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡啶,

3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,

3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶，
3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶甲
酸盐，
3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶，
5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺甲酸盐，
5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺，
5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰
胺甲酸盐，
5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰
胺，
5-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐，
5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺，
5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酰
盐，
5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酰
盐，
5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酰
盐，
5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-溴-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

5-乙炔基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,
5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲
酸盐,
6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲
酸盐,
6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-溴-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-溴-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
6-溴-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺
酸盐,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺
酸盐,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑甲

酸盐,

6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,
6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐
酸盐,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲
酸盐,

7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺
甲酸盐,

8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,
N-(2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐,
N-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吲
唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺
甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲
酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲
酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩
基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩
基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺二盐酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡
啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡

唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(3-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐，
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺二甲酸盐,

N-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,

5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶甲酸盐,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶,

2-(1*H*-吡啶-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐,

2-(1*H*-吡啶-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
及其药学可接受的盐。

60. 选择性激活/刺激患者中的 α -7 烟碱受体的方法, 其中这种激活/刺激具有治疗作用, 所述方法包括给予有此需要的患者有效量的选自以下的化合物:

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

- 5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- 5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
- 5-氨基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- 5-氨基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
- 6-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,
- 6-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
- 6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- 6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
- 6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- 6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
- 6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- 6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [4-(3-{[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基}-1*H*-吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯二甲酸盐,
- [4-(3-{[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基}-1*H*-吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯,
- N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
- N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
- N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-

甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-

甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-

甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰

胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰

胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰

胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[[丙基氨基)羰基]氨基]-1*H*-吡

啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[[丙基氨基)羰基]氨基]-1*H*-吡

啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶

-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶

-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶

-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶

-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺三甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺, 及其药学可接受的盐。

61. 根据权利要求 37-60 之任一项的方法, 其中所述患者是人。

吲哚、1H-吲唑、1,2-苯并异噁唑和 1,2-苯并异噻唑以及它们的制备和用途

本申请要求 2004 年 4 月 22 日提交的美国临时申请 60/564,239 和 2004 年 10 月 19 日提交的美国临时申请 60/619,767 的优先权, 本文引入其全部公开内容作为参考。

本申请还与 2004 年 11 月 22 日提交的美国申请 11/018,429 有关, 其要求 2003 年 12 月 22 日提交的美国临时申请 60/530,891 和 2004 年 9 月 3 日提交的美国临时申请 60/606,897 的优先权, 本文引入其全部公开内容作为参考。

技术领域

一般而言, 本发明涉及以下领域: 烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)的配体、nAChR 的激活以及与特别是脑的烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍有关的病症的治疗。另外, 本发明涉及作为 $\alpha 7$ nAChR 亚型的配体的新化合物、这些化合物的制备方法、含有这些化合物的组合物以及它们的使用方法。

背景技术

神经递质乙酰胆碱的受体有两类: 基于对蕈毒碱和烟碱作用的选择性, 分别称为蕈毒碱受体和烟碱受体。蕈毒碱受体是 G 蛋白偶联受体。烟碱受体是配体门控离子通道家族的成员。当被激活时, 离子通过烟碱离子通道的传导增加。

烟碱 $\alpha 7$ 受体蛋白在体外形成对各种阳离子(例如 Ca^{++})具有高度通透性的同源五聚体(homo-pentameric)通道。每种烟碱 $\alpha 7$ 受体均具有四个跨膜结构域, 命名为 M1、M2、M3 和 M4。已提出 M2 结构域形成通道的壁衬。序列排比表明, 烟碱 $\alpha 7$ 在进化过程中高度保守。形成通道衬的 M2 结构域的蛋白序列从鸡到人是相同的。有关 $\alpha 7$ 受体的讨论, 参见例如

Revah 等人(1991), *Nature*, 353, 846-849; Galzi 等人(1992), *Nature* 359, 500-505; Fucile 等人(2000), *PNAS* 97(7), 3643-3648; Briggs 等人(1999), *Eur. J. Pharmacol.* 366(2-3), 301-308; 和 Gopalakrishnan 等人(1995), *Eur. J. Pharmacol.* 290(3), 237-246。

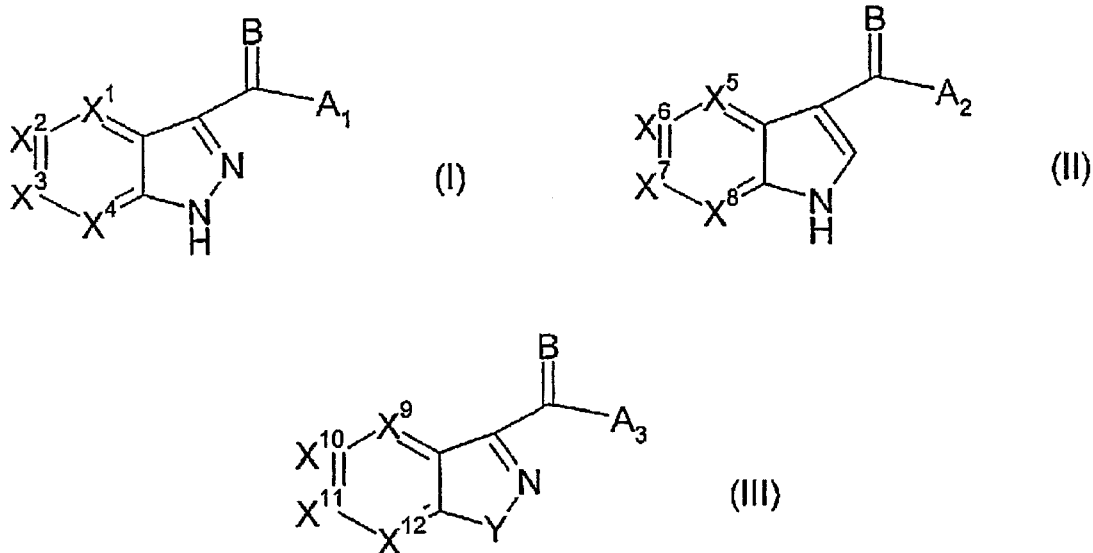
烟碱 α -7 受体通道在各个脑区域中表达, 并且认为其与中枢神经系统 (CNS) 中的多种重要生物过程包括学习和记忆有关。烟碱 α -7 受体位于突触前和突触后末端, 已提出其与突触传递的调节有关。因此, 开发作为 α 7 nAChR 亚型的配体, 用于治疗与烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍有关的病症的新化合物是有意义的。

发明内容

本发明涉及作为 α 7 nAChR 亚型的配体的新化合物、这些化合物的制备方法、含有这些化合物的组合物以及它们的使用方法。

具体实施方式

本发明包括式 I、II 或 III 的化合物及其药学可接受的盐:



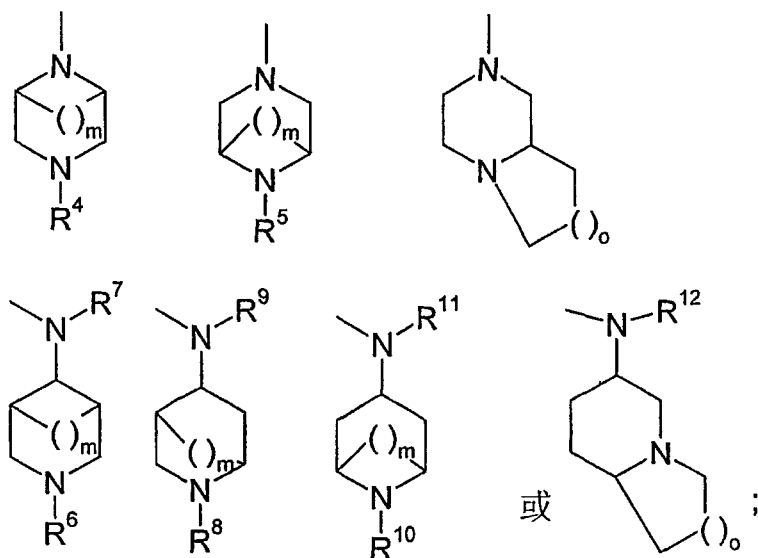
其中

X¹ 至 X⁴ 各自独立地是 CH、CR¹ 或 N, 其中 X¹ 至 X⁴ 中至多一个是 N;
 X⁵ 至 X⁸ 各自独立地是 CH、CR² 或 N, 其中 X⁵ 至 X⁸ 中至多一个是 N;
 X⁹ 至 X¹² 各自独立地是 CH、CR³ 或 N, 其中 X⁹ 至 X¹² 中至多一个是 N;

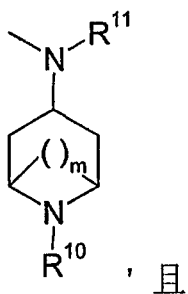
B 是 O、S 或 H₂;

Y 是 O 或 S;

A₁ 是

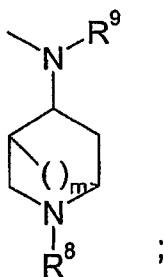


其中当 A₁ 为下式, m 是 2 或 3, 且 B 是 O 时, 则 R¹ 不是 H、CH₃ 或卤素, 或者 R¹⁰ 不是 H、CH₃ 或 C₂H₅



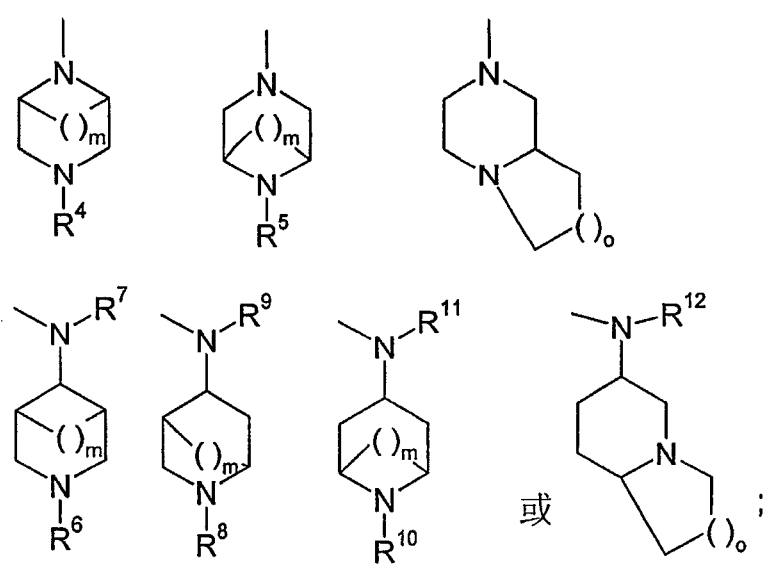
, 且

其中当 A₁ 为下式, m 是 1 或 2, 且 B 是 O 时, 则 R¹ 不是 H 或 CH₃, 或者 R⁸ 不是 H、CH₃ 或 C₂H₅

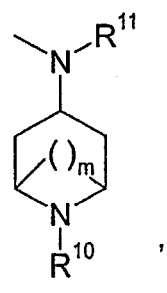


;

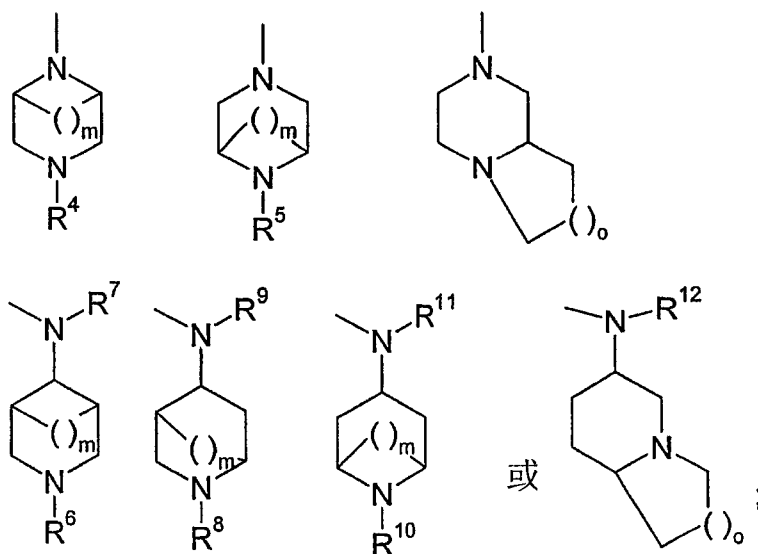
A₂ 是



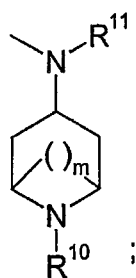
其中当 A_2 为下式， m 是 2 或 3，且 B 是 O 时，则 R^2 不是 H 、 CH_3 或卤素，或者 R^{10} 不是 H 、 CH_3 或 C_2H_5



公布时遗漏



其中当 A_3 为下式, m 是 2 或 3, Y 是 O, 且 B 是 O 时, 则 R^3 不是 H、 CH_3 、卤素、 NO_2 或 NH_2 , 或者 R^{10} 不是 H、 CH_3 或 C_2H_5



R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是

H,

C_{1-6} -烷基(例如 CH_3), 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、

SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

卤素(例如 F、Cl、Br、I),

CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 COOR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSOR}^{14}$ 、 $\text{OCONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{OCSNR}^{13}\text{R}^{14}$,

Ar,

Het, 或

$\text{R}^{16}\text{O}-$;

R^4 至 R^{12} 各自独立地是

H,

C_{1-4} -烷基(例如甲基), 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、Ar (例如苯基)或它们的组合,

C_{3-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、Ar (例如苯基)或它们的组合,

C_{3-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、Ar (例如苯基)或它们的组合,

具有 3-10, 优选 3-8 个碳原子的环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素、羟基、氧代、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或它们的组合(例如环戊基),

具有 4-16, 优选 4-12 个碳原子的环烷基烷基, 其未被取代或者在环

烷基部分和/或烷基部分被以下基团取代一次或多次：卤素、氧代、氰基、羟基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基或它们的组合(例如环戊基甲基、环丙基甲基等)，

Ar-烷基(例如苄基)，或

Het-烷基(例如噻吩基甲基)；

R¹³ 和 R¹⁴ 各自独立地是

H，

Ar，

Ar-烷基(例如苄基、氟苄基、甲氧基苄基、苯乙基、苯丙基)，

Het，

C₁₋₄-烷基(例如 CH₃)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH₃)、一烷基氨基、二烷基氨基(例如二乙基氨基)、C₃₋₈-环烷基或它们的组合，

具有 3-10，优选 3-8 个碳原子的环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素、羟基、氧代、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或它们的组合(例如环戊基)，

C₃₋₆-烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH₃)、Ar (例如苯基)或它们的组合，或

C₃₋₆-炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH₃)、Ar (例如苯基)或它们的组合；

R¹⁵ 是 C₁₋₆-烷基(例如 CH₃)；

R¹⁶ 是 H，

C₁₋₆-烷基(例如 CH₃)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH₃)、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₆-烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、

I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{4-8} -环烷基烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

Ar, 或

Het;

m 是 1、2 或 3;

o 是 1 或 2;

Ar 是含有 6-10 个碳原子的芳基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次:

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 1-8 个碳原子的烷氧基,

卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl),

氨基,

氰基,

羟基,

硝基,

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基,

具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基,

具有 1-8 个碳原子的羟烷基,

具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基，
具有 3-8 个碳原子的烯氧基，
具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基，
其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基，
羧基，
烷氧羰基，
烷基氨基羰基，
酰氨基(例如乙酰氨基)，
酰氧基(例如乙酰氧基)，
具有 1-8 个碳原子的烷硫基，
具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基，
具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基，
磺基，
磺酰氨基，
Het,

环烷基氨基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳氧基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 COR^{16} 、 CSR^{16} 、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中

烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，或

它们的组合；

Ar-烷基是芳基-亚烷基基团(例如苄基、苯乙基、苯丙基)，其中亚烷基部分含有 1-4 个碳原子且未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，而芳基部分是以上定义的 Ar；且

Het 是完全饱和、部分饱和或完全不饱和的具有 5-10 个环原子的杂环基，其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)，

氨基，

氰基，

羟基，

硝基，

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基，

具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基，

具有 1-8 个碳原子的羟烷基，

具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基，
具有 3-8 个碳原子的烯氧基，
具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基，
其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基，
羧基，
烷氧羰基，
烷氧羰基甲基，
烷基氨基羰基，
酰氨基(例如乙酰氨基)，
酰氧基(例如乙酰氧基)，
具有 1-8 个碳原子的烷硫基，
具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基，
具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基，
氧代，
磺基，
磺酰氨基，

环烷基氨基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基，其含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基-亚烷基基团(例如苄基、苯乙基、苯丙基)，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子，且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子并且未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子

的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

芳氧基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代(例如呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基、联噻吩基(bithienyl)、苄基吡唑基、噻唑基、咪唑基、甲基咪唑基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗

啉基),

杂环-烷基基团,其中杂环部分是完全饱和、部分饱和或完全不饱和的,具有 5-10 个环原子,其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子,并且烷基部分是含有 1-4 个碳原子的亚烷基,其中所述杂环-烷基未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代(例如哌啶基乙基), 或

它们的组合。

根据本发明的另一方面,在式 I、II 或 III 的化合物中, R¹³ 和 R¹⁴ 各自独立地是

H,

Ar,

Het,

C₁₋₄-烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、一烷基氨基、二烷基氨基、C₃₋₈-环烷基或它们的组合,

具有 3-10 个碳原子的环烷基,其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: 卤素、羟基、氧代、氰基、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或它们的组合,

C₃₋₆-烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合, 或

C₃₋₆-炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、Ar 或它们的组合。

根据本发明的另一方面,在式 I、II 或 III 的化合物中, Het 是

是杂环基,其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的,具有 5-10 个环原子,其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子,所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次:

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 1-8 个碳原子的烷氧基，
卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)，
氨基，
氰基，
羟基，
硝基，
具有 1-8 个碳原子的卤代烷基，
具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的羟烷基，
具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基，
具有 3-8 个碳原子的烯氧基，
具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基，
其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基，
羧基，
烷氧羰基，
烷氧羰基甲基，
烷基氨基羰基，
酰氨基(例如乙酰氨基)，
酰氧基(例如乙酰氧基)，
具有 1-8 个碳原子的烷硫基，
具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基，
具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基，
磺基，
磺酰氨基，

环烷基氨基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、

COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基，其含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基-亚烷基基团(例如苄基、苯乙基、苯丙基)，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子，且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子并且未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

芳氧基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、

CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代(例如呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基、联噻吩基、苕基吡唑基、噻唑基、咪唑基、甲基咪唑基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基)，

杂环-烷基基团，其中杂环部分为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，且烷基部分是含有 1-4 个碳原子的亚烷基，其中所述杂环-烷基基团未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代(例如哌啶基乙基)，或

它们的组合。

根据本发明的另一方面，在式 I、II 或 III 的化合物中，Het 是：

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)，

氨基，

氰基，

羟基，

硝基，

具有 1-8 个碳原子的卤代烷基，
具有 1-8 个碳原子的卤代烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的羟烷基，
具有 2-8 个碳原子的羟基烷氧基，
具有 3-8 个碳原子的烯氧基，
具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基，
其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基，
羧基，
烷氧羰基，
烷基氨基羰基，
酰氨基(例如乙酰氨基)，
酰氧基(例如乙酰氧基)，
具有 1-8 个碳原子的烷硫基，
具有 1-8 个碳原子的烷基亚磺酰基，
具有 1-8 个碳原子的烷基磺酰基，
磺基，
磺酰氨基，

环烷基氨基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基，其含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

芳基-亚烷基(例如苄基、苯乙基、苯丙基)，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子，且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子的并且未被取代或者被以下基

团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代，

芳氧基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苄基、苯乙基、苯丙基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

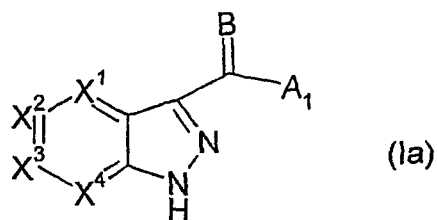
芳硫基，其中芳基部分含有 6-10 个碳原子(例如苯基、萘基、联苯基)且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

环烷氧基，其中环烷基具有 3-7 个碳原子且任选被卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代取代，

杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或者被以下基团取代一次或多次：卤素(F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的卤代烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、氨基、其中烷基部分具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中烷基部分各自具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、COR¹⁶、CSR¹⁶、氰基、羟基、硝基、氧代或硫代(例如呋喃基、噻吩基、甲基噻吩基、联噻吩基、苄基吡唑

基、噻唑基、咪唑基、甲基咪唑基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基)，或它们的组合。

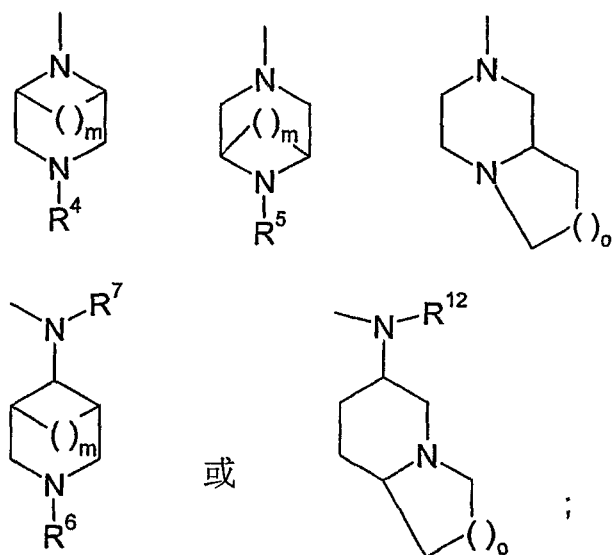
根据另一方面，本发明包括式 I(a) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

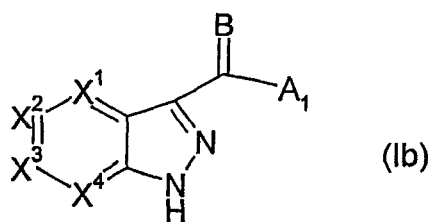
X^1 至 X^4 和 B 如前定义，

A_1 是



且 R^4 - R^7 、 R^{12} 、m 和 o 如前定义。

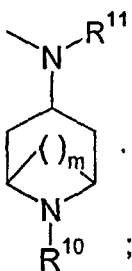
根据另一方面，本发明包括式 I(b) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^1 至 X^4 和 B 如前定义，

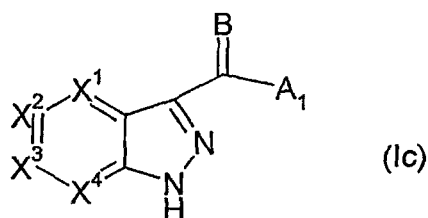
A_1 是



R^{10} 和 R^{11} 如前定义；且

m 是 1。

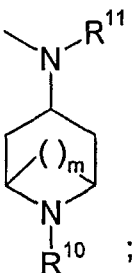
根据另一方面，本发明包括式 I(c) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^1 至 X^4 和 B 如前定义，

A_1 是



R^{10} 、 R^{11} 和 m 如前定义；且

R^1 是

C_{2-6} -烷基(例如 C_2H_5)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：
F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、
SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的
组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、

I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

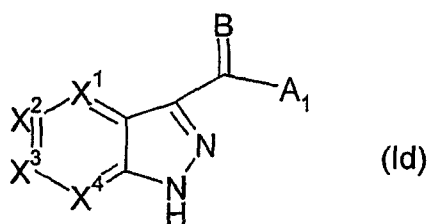
CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 COOR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSOR}^{14}$ 、 $\text{OCONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{OCSNR}^{13}\text{R}^{14}$,

Ar,

Het, 或

$\text{R}^{16}\text{O}-$ 。

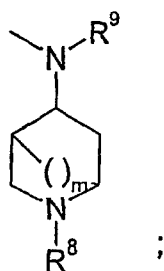
根据另一方面, 本发明包括式 I(d)的化合物及其药学可接受的盐:



其中

X^1 至 X^4 和 B 如前定义,

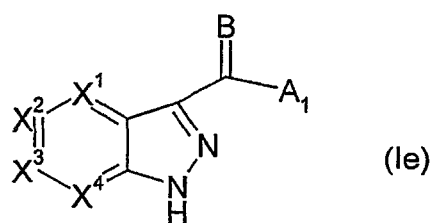
A_1 是



R^8 和 R^9 如前定义；且

m 是 3。

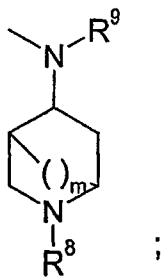
根据另一方面，本发明包括式 I(e) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^1 至 X^4 和 B 如前定义；

A_1 是



R^8 和 R^9 如前定义；且

R^1 是

C_{2-6} -烷基(例如 C_2H_5)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：
F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、
SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的
组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、
I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、

SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{Si}(\text{R}^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

卤素(例如 F、Cl、Br、I),

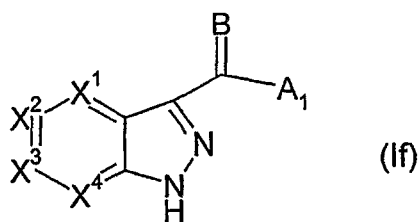
CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 COOR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSNR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CSOR}^{14}$ 、 $\text{OCONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{OCSNR}^{13}\text{R}^{14}$,

Ar,

Het, 或

$\text{R}^{16}\text{O}-$ 。

根据另一方面, 本发明包括式 I(f)的化合物及其药学可接受的盐:

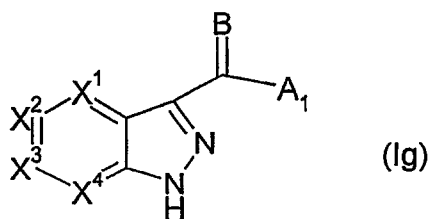


其中

X^1 至 X^4 和 A_1 如前定义; 且

B 是 S。

根据另一方面, 本发明包括式 I(g)的化合物及其药学可接受的盐:

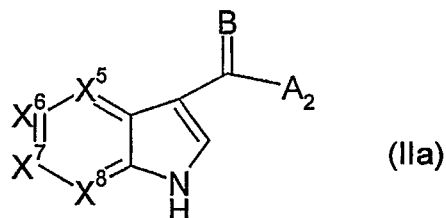


其中

X^1 至 X^4 和 A_1 如前定义；且

B 是 H_2 。

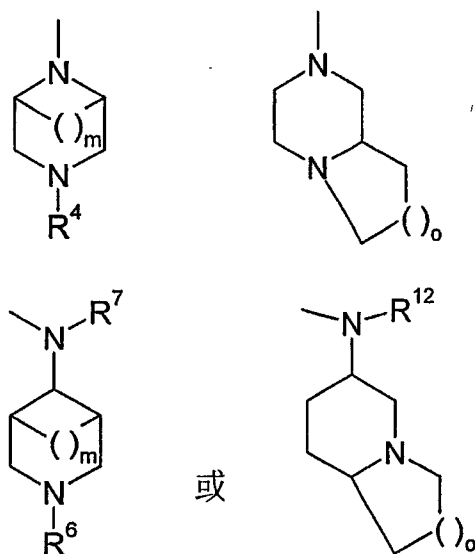
根据另一方面，本发明包括式 II(a)的化合物及其药学可接受的盐：



其中

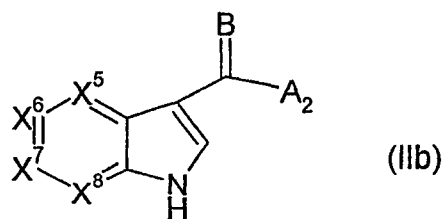
X^5 至 X^8 和 B 如前定义；且

A_2 是



且 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^{12} 、 m 和 o 如前定义。

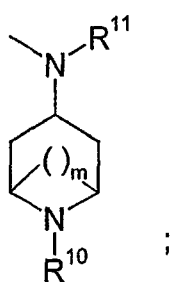
根据另一方面，本发明包括式 II(b)的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^5 至 X^8 和 B 如前定义；

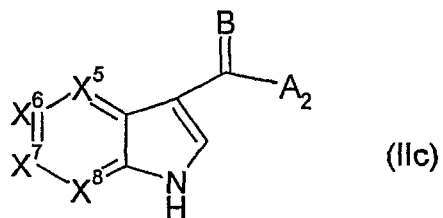
A_2 是



R^{10} 和 R^{11} 如前定义；且

m 是 1。

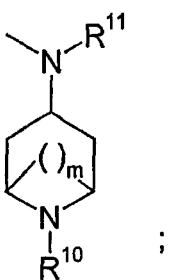
根据另一方面，本发明包括式 II(c)的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^5 至 X^8 和 B 如前定义；

A_2 是



R^{10} 、 R^{11} 和 m 如前定义；且

R^2 是

C_{2-6} -烷基(例如 C_2H_5)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：
F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、
SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的
组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、
I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、
 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、
I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、
 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组
合，

C_{3-8} -环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、
Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、
 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它
们的组合，

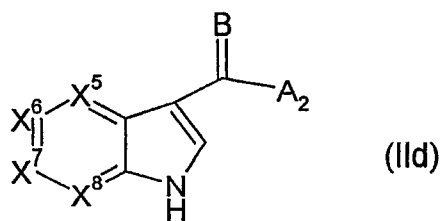
CN、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、
 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、
 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、
 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$ ，

Ar，

Het，或

$R^{16}O-$ 。

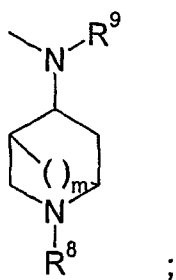
根据另一方面，本发明包括式 II(d)的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^5 至 X^8 和 B 如前定义；

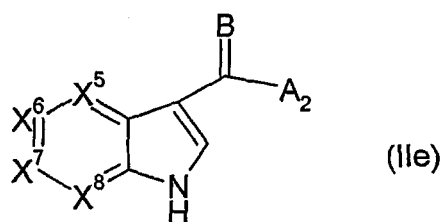
A_2 是



R^8 和 R^9 如前定义；且

m 是 1 或 3。

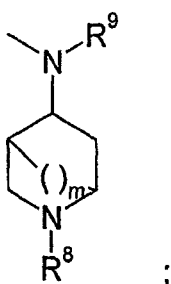
根据另一方面，本发明包括式 II(e) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^5 至 X^8 和 B 如前定义；

A_2 是



R^8 、 R^9 和 m 如前定义；且

R^1 是

C_{2-6} -烷基(例如 C_2H_5)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：
F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{2-6} -炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合，

C_{3-8} -环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合，

卤素(例如 F、Cl、Br、I)，

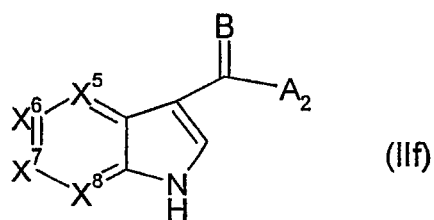
CN、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$ ，

Ar，

Het，或

$R^{16}O-$ 。

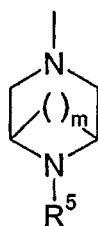
根据另一方面，本发明包括式 II(f)的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^5 至 X^8 和 B 如前定义；

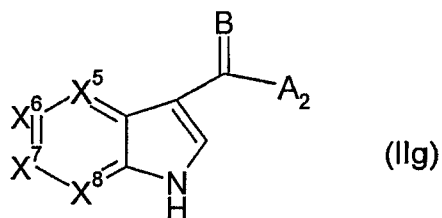
A_2 是



R^5 如前定义；且

m 是 1。

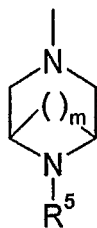
根据另一方面，本发明包括式 II(g) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^5 至 X^8 和 B 如前定义；

A_2 是



R^5 和 m 如前定义；且

R^1 是

C_{2-6} -烷基(例如 C_2H_5), 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次:
F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -烯基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{2-6} -炔基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $Si(R^{15})_3$ 、Ar、Het 或它们的组合,

C_{3-8} -环烷基, 其未被取代或者被以下基团取代一次或多次: F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、未取代的 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的组合,

卤素(例如 F、Cl、Br、I),

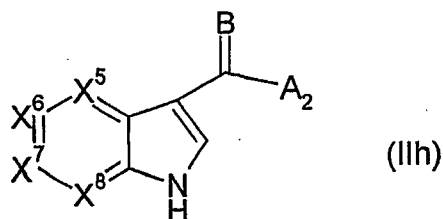
CN、 NO_2 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SH 、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $CSNR^{13}R^{14}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $NR^{13}COR^{14}$ 、 $NR^{13}CSR^{14}$ 、 $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}CSNR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COOR^{14}$ 、 $NR^{13}CSOR^{14}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $OCSNR^{13}R^{14}$,

Ar,

Het, 或

$R^{16}O-$ 。

根据另一方面, 本发明包括式 II(h)的化合物及其药学可接受的盐:

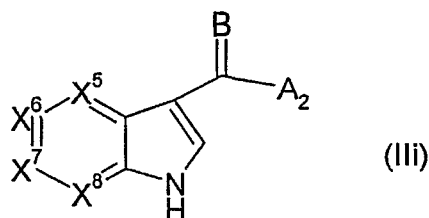


其中

X^5 至 X^8 和 A_2 如前定义；且

B 是 S 。

根据另一方面，本发明包括式 II(i) 的化合物及其药学可接受的盐：

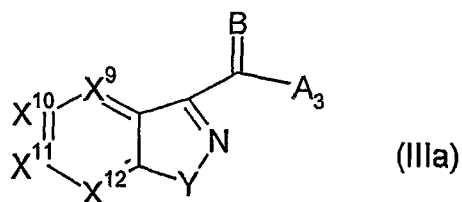


其中

X^5 至 X^8 和 A_2 如前定义；且

B 是 H_2 。

根据另一方面，本发明包括式 III(a) 的化合物及其药学可接受的盐：

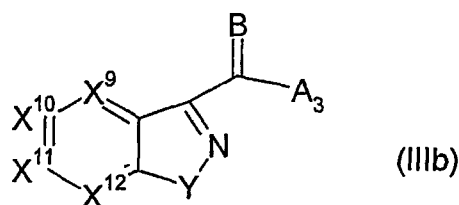


其中

X^9 至 X^{12} 、 B 和 A_3 如前定义；且

Y 是 S 。

根据另一方面，本发明包括式 III(b) 的化合物及其药学可接受的盐：

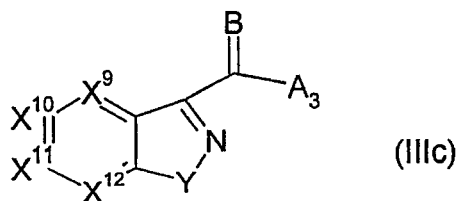


其中

X^9 至 X^{12} 、 Y 和 A_3 如前定义；且

B 是 S 或 H_2 。

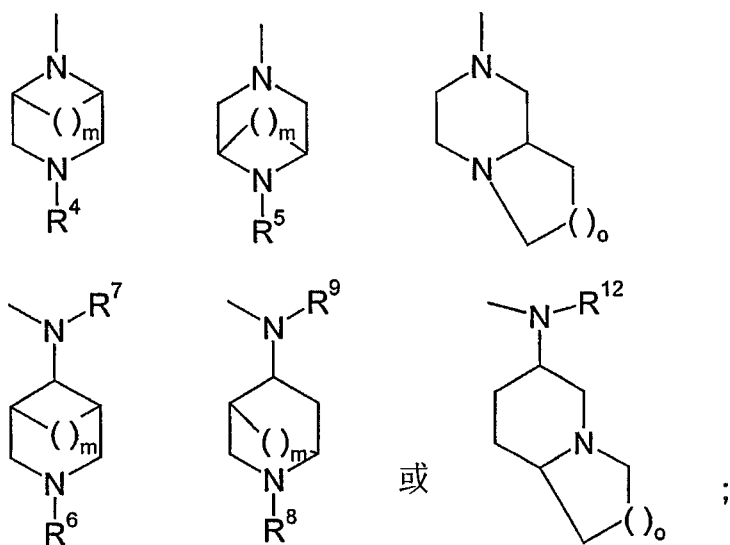
根据另一方面，本发明包括式 III(c) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

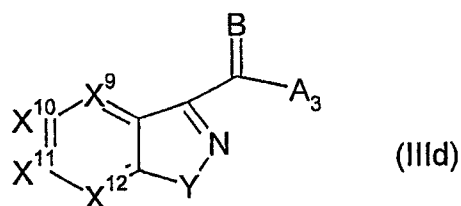
X^9 至 X^{12} 、B 和 Y 如前定义；且

A_3 是



且 R^4 - R^9 、 R^{12} 、m 和 o 如前定义。

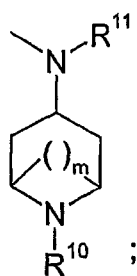
根据另一方面，本发明包括式 III(d)的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^9 至 X^{12} 、B 和 Y 如前定义；且

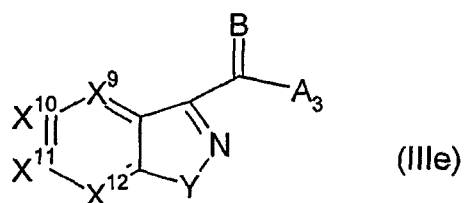
A_3 是



R^{10} 和 R^{11} 如前定义；且

m 是 1。

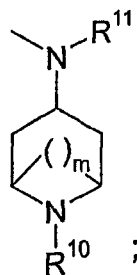
根据另一方面，本发明包括式 III(e) 的化合物及其药学可接受的盐：



其中

X^9 至 X^{12} 、 B 和 Y 如前定义；且

A_3 是



R^{10} 、 R^{11} 和 m 如前定义；且

R^3 是

C_{2-6} -烷基(例如 C_2H_5)，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：
F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、
SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -环烷基、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Het 或它们的
组合，

C_{2-6} -烯基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、
I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、

SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

C₂₋₆-炔基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH₃)、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Si(R¹⁵)₃、Ar、Het 或它们的组合，

C₃₋₈-环烷基，其未被取代或者被以下基团取代一次或多次：F、Cl、Br、I、CN、OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH₃)、NR¹³R¹⁴、SH、SR¹³、SOR¹³、未取代的 C₃₋₈-环烷基、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、Ar、Het 或它们的组合，

CN、NR¹³R¹⁴ (其中 R¹³ 和 R¹⁴ 中至少一个不是 H)、SH、SR¹³、SOR¹³、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、CONR¹³R¹⁴、CSNR¹³R¹⁴、COOR¹³、NR¹³COR¹⁴、NR¹³CSR¹⁴、NR¹³CONR¹³R¹⁴、NR¹³CSNR¹³R¹⁴、NR¹³COOR¹⁴、NR¹³CSOR¹⁴、OCONR¹³R¹⁴、OCSNR¹³R¹⁴，

Ar，

Het，或

R¹⁶O-。

在全文中，烷基指优选具有 1-4 个碳原子的直链或支链脂族烃基。合适的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

烷氧基指烷基-O-基团，其中烷基部分优选具有 1-4 个碳原子。合适的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基和仲丁氧基。

环烷基指具有 3-8 个碳原子的环状、二环或三环饱和烃基。合适的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。其它合适的环烷基包括螺戊基、二环[2.1.0]戊基和二环[3.1.0]己基。

环烷基可以被 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、羟基、氨基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基和/或其中每个烷基具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基取代。

环烷基烷基指其中环烷基和烷基部分与前述讨论一致的环境基-烷基基团。合适的实例包括但不限于环丙基甲基和环戊基甲基。

除非另外说明，芳基，本身作为基团或取代基，或者作为基团或取代基的一部分，指含有 6-10 个碳原子的芳族碳环基团。合适的芳基包括但不限于苯基、萘基和联苯基。合适的芳基包括被以下基团取代一次或多次的上述芳基：卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰氧基(例如乙酰氧基)。

芳基烷基指其中芳基和烷基部分与前述内容一致的芳基-烷基基团。合适的实例包括但不限于苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基和萘基甲基。

杂环基指具有一个、两个或三个环且环原子总数为 5-10 的饱和、部分饱和及完全不饱和的杂环基团，其中至少一个环原子为 N、O 或 S 原子。优选地，所述杂环基含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂环原子。合适的饱和及部分饱和的杂环基包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、异噁唑啉基等。合适的杂芳基包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并吡喃基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、蔡啶基、噁唑基、三唑基等。合适的杂环基的其它非限制性实例包括 2-喹啉基、1,3-苯并二噁烷基(1,3-benzodioxyl)、2-噻吩基、2-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-噻吩基、2,3-二氢-5-苯并呋喃基、4-吲哚基、4-吡啶基、3-喹啉基、4-喹啉基、1,4-苯并二噁烷-6-基、3-吲哚基、2-吡咯基、苯并吡喃-6-基、5-吲哚基、1,5-苯并噁庚-8-基(1,5-benzoxepin-8-yl)、3-吡啶基、6-香豆素基(6-coumarinyl)、5-苯并呋喃基、2-异咪唑-4-基、3-吡啶基和 3-呋唑基。

取代的杂环基指在一个或多个位置被例如卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代、氨基、烷基氨基和二烷基氨基取代的上述杂环基。

被取代一次或多次的基团优选具有例示的取代基中的 1-3 个取代基，特别是 1 或 2 个取代基。卤代基团如卤代烷基优选是氟代的，且包括全卤代基团如三氟甲基。

在式 I-III 的化合物中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自优选是 H、烷基、卤代烷基(例如 CF_3)、 OR^{16} (如烷氧基(例如 OCH_3)和卤代烷氧基(例如 OCF_3 、 $OCHF_2$))、卤素(如 Br)、Ar 例如但不限于取代或未取代的苯基(例如氟苯基、甲氧基苯基和三氟苯基)或 Het, 例如但不限于取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的咪唑基和取代或未取代的异噁唑基。合适的 Het 实例包括但不限于 2-噻吩基、3-噻吩基、2-(4-甲基)噻吩基、2-(5-甲基)噻吩基)、2-噁唑基、(三氟甲苯基)噻吩基、2-(4-甲基)噻唑基、(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)、(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)、2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基、二甲基异噁唑基、1-苄基-1H-吡唑-4-基、2-呋喃基、3-呋喃基和 2-(5-甲基)呋喃基)。

X^1 至 X^4 各自优选是 CH 或 CR^1 。 X^5 至 X^8 各自优选是 CH 或 CR^2 。 X^9 至 X^{12} 各自优选是 CH 或 CR^3 。 X^1 、 X^5 和 X^9 各自优选是 CH。 X^4 优选是 CH 或 CR^1 , 其中 R^1 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。 X^8 优选是 CH 或 CR^2 , 其中 R^2 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。 X^{12} 优选是 CH 或 CR^3 , 其中 R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。 X^2 和 X^3 各自优选是 CH 或 CR^1 , 其中 R^1 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、炔基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、Ar 或 Het。 X^6 和 X^7 各自优选是 CH 或 CR^2 , 其中 R^2 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、炔基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、Ar 或 Het。 X^{10} 和 X^{11} 各自优选是 CH 或 CR^3 , 其中 R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、炔基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、Ar 或 Het。

R^7 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 各自优选是 H 或烷基(例如 CH_3)。

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^{10} 各自优选是 H、烷基(例如 CH_3 或 C_2H_5)、环烷基烷基(例如环丙基甲基)或 Ar-烷基(例如苄基)。

在式 I 的化合物中, A_1 优选选自 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基、8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基、9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]

壬烷-3-氨基(内和/或外)、2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基、(*rel* 6*R*,8*aS*)-八氢吲哚-6-氨基、(*rel* 6*S*,8*aS*)-八氢吲哚-6-氨基、2-氮杂[2.2.1]庚烷-5-氨基和 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基。

在式 II 的化合物中, A₂ 优选是 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)。

在式 III 的化合物中, A₃ 优选选自 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)、8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基、2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基、9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氨基(内和/或外)。

根据本发明的另一方面, 所述化合物是式 I 的化合物, 其中 A₁ 是 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基、8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-氨基(内和/或外)、9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氨基或 9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-氨基(内和/或外); B 是 O; R¹¹ 是 H 或 CH₃; 且 R¹ 是 CF₃、CH₃O、CF₃O、环丙基、氰基、取代或未取代的乙炔基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的联噻吩基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吗啉基或者取代或未取代的硫代吗啉基。

根据本发明的另一方面, 所述化合物是式 I 的化合物, 其中 A₁ 是 2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-氨基、2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-氨基、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基和 2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-氨基; B 是 O; 且 R¹¹ 是 H 或 CH₃。

根据本发明的另一方面, 所述化合物是式 I 的化合物, 其中 A₁ 是 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基、3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基或 8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-氨基; 且 B 是 O。

根据另一方面, 其中 R¹-R³ 为 Br 的式 I、II 或 III 的化合物(无条件项)特别地用作制备式 I、II 或 III 的其它化合物的中间体。参见例如实施例 10、19 和 21 的化合物。

另外, 根据本发明优选的抑制剂是子式 I'a-I'f、II'a-II'f 和 III'a-III'f 描述的化合物, 它们分别对应于式 I、II 或 III, 但具有以下优选基团:

- I'a X^1 、 X^2 和 X^3 各自是 CH;
 X^4 是 CR^1 ; 且
B 是 O。
- I'b X^1 、 X^2 和 X^4 各自是 CH;
 X^3 是 CR^1 ; 且
B 是 O。
- I'c X^1 、 X^3 和 X^4 各自是 CH;
 X^2 是 CR^1 ; 且
B 是 O。
- I'd X^1 、 X^2 和 X^3 各自是 CH;
 X^4 是 CR^1 ;
B 是 O; 且
 R^1 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。
- I'e X^1 、 X^2 和 X^4 各自是 CH;
 X^3 是 CR^1 ;
B 是 O; 且
 R^1 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。
- I'f X^1 、 X^3 和 X^4 各自是 CH;
 X^2 是 CR^1 ;
B 是 O; 且
 R^1 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。
- II'a X^5 、 X^6 和 X^7 各自是 CH;
 X^8 是 CR^2 ; 且
B 是 O。
- II'b X^5 、 X^6 和 X^8 各自是 CH;
 X^7 是 CR^2 ; 且
B 是 O。
- II'c X^5 、 X^7 和 X^8 各自是 CH;
 X^6 是 CR^2 ; 且

B 是 O。

II'd X^5 、 X^6 和 X^7 各自是 CH;

X^8 是 CR^2 ;

B 是 O; 且

R^2 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。

II'e X^5 、 X^6 和 X^8 各自是 CH;

X^7 是 CR^2 ;

B 是 O; 且

R^2 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。

II'f X^5 、 X^7 和 X^8 各自是 CH;

X^6 是 CR^2 ;

B 是 O; 且

R^2 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。

III'a X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 各自是 CH;

X^{12} 是 CR^3 ; 且

B 是 O。

III'b X^9 、 X^{10} 和 X^{12} 各自是 CH;

X^{11} 是 CR^3 ; 且

B 是 O。

III'c X^9 、 X^{11} 和 X^{12} 各自是 CH;

X^{10} 是 CR^3 ; 且

B 是 O。

III'd X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 各自是 CH;

X^{12} 是 CR^3 ;

B 是 O; 且

R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或卤素。

III'e X^9 、 X^{10} 和 X^{12} 各自是 CH;

X^{11} 是 CR^3 ;

B 是 O; 且

R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。

III'f X^9 、 X^{11} 和 X^{12} 各自是 CH;

X^{10} 是 CR^3 ;

B 是 O; 且

R^3 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、Ar 或 Het。

根据本发明的化合物和/或方法方面, 所述化合物选自:

(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吡啶甲酸盐,
3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吡啶,
3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡啶,
3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,
3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶甲
酸盐,
3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶,
5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺甲酸盐,
5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺,
5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰
胺甲酸盐,
5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰
胺,
5-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐,
5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶

-3-甲酰胺,

5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-溴-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-乙炔基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,

5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,

5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
6-溴-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
6-溴-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-溴-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲
酸盐,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲
酸盐,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑甲
酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吲唑甲酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吲唑,
6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐
酸盐,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲
酸盐,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺
甲酸盐,

8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,
N-(2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐,

N-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-
甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡
啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-硫代甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-硫代甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩

基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吡啶-6-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吡啶-6-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吡啶-6-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吡啶-6-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰

胺,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(1*H*-吲唑-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺二甲酸盐,

N-(1*H*-吲唑-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,

5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吲唑甲酸盐,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吲唑,

2-(1*H*-吲唑-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐,
2-(1*H*-吲唑-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐,
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺,
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐,
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐,
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
及其药学可接受的盐。

根据本发明的另一化合物和/或方法方面,式 I、II 和 III 的化合物选自:

(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吲唑甲酸盐,

3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吲唑,

3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吲唑甲酸盐,

3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吲唑,

3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吲唑甲酸盐,

3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吲唑,

3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑甲
酸盐,

3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑,

5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,

5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺,

5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐,

5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺,

5-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺,

5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3-呋喃基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-乙炔基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吲唑甲酸盐,

5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吲唑,

5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-(2-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-乙氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑甲酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯并异噻唑,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐,
6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶,
6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
7-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺甲酸盐,
8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,
N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吲
唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺
甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰
胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸
盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺二盐酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-

甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*R*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-6*S*,8*aS*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

7-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺二甲酸盐,
N-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺,
5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
5-氟-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶甲酸盐,
3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶,
2-(1*H*-吡啶-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐,
2-(1*H*-吡啶-3-基羰基)八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺, 及其药学可接受的盐。

根据本发明的另一化合物和/或方法方面, 所述化合物选自:

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

5-氨基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-氨基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吲唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

6-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吲唑-3-甲酰胺,

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺甲酸盐,

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑
-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
盐,

[4-(3-{[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基}-1*H*-吲唑-6-
基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯二甲酸盐,

[4-(3-{[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基}-1*H*-吲唑-6-
基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,
盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-

甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-([(丙基氨基)羰基]氨基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-([(丙基氨基)羰基]氨基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺三甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
及其药学可接受的盐。

根据本发明的另一化合物和/或方法方面，式 I、II 和 III 的化合物选自：
5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺，

5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

5-氨基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

5-氨基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

6-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐，

6-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺，

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐，

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺，

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，

6-甲氧基-*N*-(9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，

[4-(3-{[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基}-1*H*-吡啶-6-
基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯二甲酸盐，

[4-(3-{[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基}-1*H*-吡啶-6-
基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯，

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-([(丙基氨基)羰基]氨基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-([(丙基氨基)羰基]氨基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺三甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑

-3-甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺,
及其药学可接受的盐。

根据本发明的另一化合物和/或方法方面,式 I、II 和 III 的化合物选自:

2-[(6-甲氧基-1*H*-吲唑-3-基)羰基]八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐,

7-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

盐,

6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,

6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲
酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺,

N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲
唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲
唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,

6-二氟甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲
酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-
甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲
酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲
唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲
酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺
甲酸盐,

5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

6-氨基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺,

5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

6-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

5-({[(4-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-

基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
及其药学可接受的盐。

根据本发明的另一化合物和/或方法方面，式 I、II 和 III 的化合物选自：
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺，
6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-氨基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-

甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-(3-呋喃基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑
-4-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺三甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑
-4-基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺,

5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡
啶-3-甲酰胺二甲酸盐,

5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,

5-{{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐,

5-{{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺,

6-{{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐,

N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-{{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡啶
-3-甲酰胺甲酸盐,

5-({[(4-氟苯基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

6-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-
吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

5-({[(3-甲氧基苯基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-

基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
6-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐，
5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐，
5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐，
6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺，
6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐，
6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐，
6-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐，和
6-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
及其药学可接受的盐。

优选的方面包括药物组合物，其包含本发明的化合物和药学可接受的载体以及任选的另一种以下讨论的活性剂；刺激或激活抑制 α -7 烟碱受体的方法，其例如由常规测定法或本文所述的测定法在体外或体内(在动物

中,例如在动物模型中,或在哺乳动物中或在人中)测定;治疗神经综合征,例如记忆丧失,特别是长期记忆丧失、认知障碍或下降、记忆障碍等的方法;治疗哺乳动物,例如人中由烟碱 α -7 活性调节的病症,例如本文提及的病症的方法。

本发明的化合物可以常规制备。以下描述了一些可以使用的已知方法。所有原料都是已知的或者可以由已知原料常规制备。

2004 年 12 月 22 日提交的共同在审申请 11/018,429 公开了类似化合物的合成,本文引入该申请的全部公开内容作为参考。

用于制备二环碱酰胺的酸可商购或者经文献中描述的已知方法或如以下描述制备。例如吡啶-3-羧酸可商购。许多简单取代的吡啶-3-酸,如溴吡啶酸从相应的二氢吡啶二酮经碱水解、重氮化和还原来制备(Snyder, H.R. 等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2009)。

一些取代的吡啶-3-酸通过修饰已有吡啶酸或酯来制备。例如,通过硝化吡啶-3-酸来制备 5-硝基吡啶-3-酸(Kamm, O.; Segur J.B. *Org. Syn. Coll. Vol 1.* **1941**, 372)。使用氰化铜(I),接着水解,从 3-碘-6-硝基吡啶制备 6-硝基吡啶-3-酸。一些非芳香性杂环衍生物通过金属-卤素交换、用酮捕获吡啶芳基锂、接着进行还原或酸介导消除而从溴化物制备。芳香性取代的吡啶-3-酸经钯介导的与硼酸或芳基锌试剂交叉偶联而从溴化物制备(Reeder, M.R. 等人, *Org. Proc. Res. Devel.* **2003**, 7, 696)。

一些取代的吡啶-3-酸从简单的苯衍生物制备。例如,通过与二氟乙酸乙酯反应、与丙二酸二乙酯反应、脱羧皂化、酯化、还原硝基和重氮化而从 3-溴-4-硝基苯酚制备 5-二氟甲氧基吡啶-3-酸。以相似方式从 2-溴-5-二氟甲氧基硝基苯制备 6-二氟甲氧基吡啶-3-酸。通过醚形成、伴有酰胺形式保护的硝基还原、硝化、酰胺水解和用溴化铜(I)进行 Sandmeyer 反应而从 4-硝基苯酚制备在那一制备中所用的 2-溴-5-二氟甲氧基硝基苯。

苯并异噁唑-和苯并异噁唑羧酸采用与关于吡啶酸所述类似的方法来制备。例如,通过与丙二酸二乙酯反应、皂化脱羧、与亚硝酸异戊酯反应而从 2,5-二溴硝基苯制备 6-溴苯并异噁唑-3-羧酸乙酯。苯并异噁唑-3-羧酸乙酯由 6-溴衍生物的氢解获得。通过与草酰氯和氯化铝反应,然后用羟胺、

过氧化氢和氢氧化钠处理而从苯硫酚制备 3-苯并异噻唑羧酸。

可用于制备二环碱酰胺的二环胺可商购、可通过文献中描述的已知方法或如以下描述制备。例如, 通过还原 2-Boc-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-胺获得 2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-5-胺(*J. Med. Chem.* **1973**, 16, 853; *Synthesis* **1979**, 50; WO97/40016)。根据文献方法制备 2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-胺(*Tetrahedron* **1998**, 54, 8047-8054; *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2184-2191)、八氢吲哚-6-胺(US4213983)、2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-胺(*J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1924)、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺(WO38680A1; *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3707; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1815)和 9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-胺(WO38680A1; *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3707; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1815)。8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺从商品来源获得, 其为内-和外-异构体的可变混合物, 而纯的外-和纯的内-异构体根据文献(*J. Med. Chem.* **1998**, 41, 988)制备。通过接触二乙酸二叔丁酯, 接着进行氢化铝锂还原而从 3-氨基莨菪烷制备 3,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺。内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-胺通过格拉司琼的酸水解获得。外-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-胺以及内-和外-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-胺的混合物可根据欧洲专利申请 0 013 138 A1 中所述的方法获得。分别通过氢化铝锂还原和烷基化还原, 接着脱保护而从可商购的 8-Boc 保护的碱制备 8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷和 3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。

二环碱酰胺可以通过酸与二环胺和 HBTU 或 HOBt 和 EDCI 在 DMF 中的偶联反应来制备, 或者通过将所述酸转化为相应的酰氯, 然后与所述二环胺反应来制备(Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; 和 J. E. Macor 等人, "The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 9, 319-321)。偶联通常在室温下进行 18-24 小时。可以通过与 Lawesson 试剂反应从酰胺制备硫代酰胺类似物(Wipf P.; Kim, Y.; Goldstein, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11106)。可以通过例如以下所述的标准还原方法从二环碱酰胺制备二环碱亚甲胺(methylenamine)类似物。可以通过本领域技术

人员使用的标准技术如色谱法或重结晶法而将所得加合物分离并纯化。

或者，烟碱配体可以通过修饰其它烟碱配体来制备。例如，5-(3-噻吩)配体通过钯催化的交叉偶联反应而从相应的溴化物配体制备。其它卤素取代的配体在适当情况下用作修饰的配体的前体。作为最后的实例，从苯胺取代的类似物制备脲类似物。

本领域技术普通技术人员会认识到，式 I、II 或 III 的化合物可以以不同的互变异构体和几何异构体形式存在。例如，含有 8-甲基-8-氮杂[3.2.1]辛烷-3-氨基或 9-甲基-9-氮杂[3.3.1]壬-3-氨基结构的化合物可以是内异构体、外异构体或它们的混合物的形式。所有这些化合物，包括顺式异构体、反式异构体、非对映体混合物、外消旋物、对映体的非外消旋混合物、基本上纯和纯的对映体都在本发明的范围内。基本上纯的对映体含有不超过 5% w/w 的相应的相反对映体，优选不超过 2%，最优选不超过 1%。

可以根据常规方法，例如通过使用旋光酸或碱形成非对映异构盐或者形成共价非对映体拆分外消旋混合物而获得旋光异构体。合适的酸的实例为酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。非对映体混合物可以根据其物理和/或化学差异通过本领域技术人员已知的方法，例如通过色谱法或分级结晶而分离为它们的单个非对映体。然后从分离的非对映体盐中释放旋光碱或酸。用于分离旋光异构体的另外方法包括使用手性色谱法(例如手性 HPLC 柱)，进行或不进行常规衍生化，并最优选以使对映体的分离最大化。合适的手性 HPLC 柱由 Diacel 制造，例如全部可常规选择的 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 等等。进行或不进行衍生化的酶分离也是有用的。式 I、II 或 III 的旋光化合物同样可以通过使用旋光原料，在不导致消旋化的反应条件下进行手性合成而得到。

此外，本领域技术人员会认识到，所述化合物可以以不同的同位素富集形式，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 含量富集的形式使用。在一个特定的实施方案中，所述化合物是氘化的。这些氘化形式可以依照美国专利 5,846,514 和 6,334,997 中描述的方法制备。如美国专利 5,846,514 和 6,334,997 所描述，氘化可以改善药物功效并增加药物作用的持续时间。

氘取代的化合物可以使用诸如以下文献中所述的各种方法合成：

Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., **2000**; 6(10)] (**2000**), 110 pp. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (**1989**), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112: 20527 AN 1990:20527 CAPLUS; 以及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.* (**1981**), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95: 76229 AN 1981: 476229 CAPLUS.

当适用时, 本发明还涉及本文公开的化合物的有用形式, 如所有可以制备其盐或前药的本发明的化合物的药学可接受的盐或前药。药学可接受的盐包括通过作为碱的主要化合物与无机或有机酸反应形成盐而获得的盐, 例如盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、扁桃酸和碳酸的盐。药学可接受的盐还包括这样的盐, 其中主要化合物作为酸并与适宜的碱反应, 形成例如钠、钾、钙、镁、铵和胆碱盐。本领域技术人员还会认识到, 所要求保护的化合物的酸加成盐可以通过所述化合物与适宜的无机或有机酸经由许多已知方法中的任何方法反应而制备。或者, 可以通过使本发明的化合物与适宜的碱经由多种已知方法反应而制备碱和碱土金属盐。

以下是可以通过与无机或有机酸反应而得到的酸盐的进一步实例: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一酸盐。

优选地, 形成的盐为对于哺乳动物给药而言是药学可接受的。但是,

所述化合物的药学不可接受的盐适宜作为中间体,例如用于分离盐形式的化合物,然后通过用碱试剂处理而将所述盐转化回至游离碱化合物。如果期望,然后将所述游离碱转化成药学可接受的酸加成盐。

本发明的化合物可以单独或作为制剂的活性成分给药。因此,本发明还包括式 I-III 的化合物的药物组合物,其含有例如一种或多种药学可接受的载体。

已有许多描述用于制备适于给予本发明的化合物的多种制剂的标准参考资料。例如,可能制剂的实例包括在以下文献中: the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (当前版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman 和 Schwartz 编著)当前版,由 Marcel Dekker, Inc.出版,以及 Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol 编著), 1553-1593 (当前版)。

由于它们的 α -7 刺激活性及优选它们的高度选择性,可以将本发明的化合物给予需要刺激 α -7 受体的任何个体。可以根据患者需要进行给药,例如口服、经鼻、肠胃外(皮下、静脉内、肌内、胸骨内和输注)、吸入、直肠、阴道、局部和眼给药。

可以将各种固体口服剂型用于本发明的化合物的给药,包括如下固体剂型:片剂、凝胶帽(gelcap)、胶囊剂、囊片剂、颗粒剂、锭剂和散剂。本发明的化合物可以单独或与本领域中已知的各种药学可接受的载体、稀释剂(如蔗糖、甘露糖醇、乳糖、淀粉)和赋形剂,包括但不限于助悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等一起给予。定时释放胶囊剂、片剂和凝胶剂在本发明的化合物的给药中也是有利的。

还可将各种液体口服剂型用于本发明的化合物的给药,包括水溶液剂和非水溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这些剂型还可以含有本领域中已知的适宜的惰性稀释剂,如水,以及本领域中已知的适宜的赋形剂,如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂以及用于乳化和/或悬浮本发明的化合物的试剂。例如,本发明的化合物可以以等渗无菌溶液的形式静脉内注射。其它制剂也是可能的。

用于本发明的化合物的直肠给药的栓剂可以通过将所述化合物与适宜的赋形剂如可可油、水杨酸酯和聚乙二醇混合而制备。用于阴道给药的制剂可以是含有活性成分和本领域中已知的适宜载体的子宫套、棉塞、乳膏、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式。

对于局部给药,所述药物组合物可以是适于给予皮肤、眼、耳或鼻的乳膏、软膏、搽剂、洗剂、乳剂、混悬剂、凝胶剂、溶液剂、糊剂、散剂、喷雾剂和滴剂的形式。局部给药还可以包括通过装置如经皮药贴进行经皮给药。

还可以制备适于通过吸入给药的气雾剂制剂。例如,对于呼吸道疾病的治疗,可以通过以粉末(例如微粉化)形式或雾化溶液或悬浮液形式吸入来给予本发明的化合物。可以将气雾剂制剂置于可加压的抛射剂中。

所述化合物可以作为单独的活性剂给予或与其它药学活性剂(pharmaceutical agent)如用于治疗认知障碍和/或记忆丧失的其它活性剂,例如其它 α -7 激动剂、PDE4 抑制剂、钙通道阻滞剂、蕈毒碱 m1 和 m2 调节剂、腺苷受体调节剂、amphakines NMDA-R 调节剂、mGluR 调节剂、多巴胺调节剂、5-羟色胺调节剂、cannabinoid 调节剂和胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、利伐斯的明(rivastigimine)和 glanthanamine)组合给予。在这些组合中,每种活性成分可以按照它们的常规剂量范围或低于其常规剂量范围的剂量给予。

本发明的化合物可以与“正性调节剂”联合使用,所述“正性调节剂”提高烟碱受体激动剂的效力。参见例如 WO 99/56745、WO 01/32619 和 WO 01/32622 中公开的正性调节剂。这些联合治疗可用于治疗与烟碱传递减少有关的病症/疾病。

此外,所述化合物可以与结合 A β 肽的化合物联合使用,从而抑制所述肽与 α 7 nACh 受体亚型结合。参见例如 WO 99/62505。

本发明还包括涉及 α -7 烟碱受体激活的治疗方法。因此,本发明包括选择性激活/刺激患者(例如哺乳动物如人)中的 α -7 烟碱受体的方法,其中这种激活/刺激具有治疗作用,例如这种激活可以缓解涉及神经综合征的病症,如记忆丧失,特别是长期记忆丧失。这些方法包括将有效量的本文公

开的式 I、II 或 III 的化合物单独或作为制剂的一部分给予患者(例如哺乳动物如人)。

根据本发明的方法方面, 提供治疗患有病症(例如记忆障碍)的患者(例如哺乳动物如人)的方法, 其包括给予所述患者式 I、II 或 III 的化合物。优选地, 所述病症与烟碱乙酰胆碱受体活性下降有关。

根据本发明的方法方面, 提供治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中由烟碱乙酰胆碱受体传递功能障碍引起的疾病或病症的方法, 其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的方法方面, 提供治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中由烟碱乙酰胆碱受体, 特别是 $\alpha 7$ nACh 受体缺陷或功能障碍引起的疾病或病症的方法, 其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的方法方面, 提供治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中由烟碱乙酰胆碱受体传递抑制引起的疾病或病症的方法, 其包括给予有效激活 $\alpha 7$ nACh 受体的量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面, 提供治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中的精神病症、认知障碍(例如记忆障碍)或神经变性疾病的方法, 其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面, 提供治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中由胆碱能突触丧失引起的疾病或病症的方法, 其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面, 提供治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中由 $\alpha 7$ nACh 受体激活引起的神经变性病症的方法, 其方法包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面, 提供保护患者(例如哺乳动物例如人)中的神经元免于由 $\alpha 7$ nACh 受体激活引起的神经毒性的方法, 其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面, 提供通过抑制 A β 肽与 $\alpha 7$ nACh 受体结合而治疗或预防患者(例如哺乳动物例如人)中的神经变性病症的方法, 其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面，提供保护患者(例如哺乳动物例如人)中的神经元免于由 $A\beta$ 肽引起的神经毒性的方法，其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

根据本发明的另一方法方面，提供缓解患者(例如哺乳动物例如人)中由 $A\beta$ 肽引起的胆碱能功能抑制的方法，其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

其中给予治疗化合物是对疾病或病症有效的治疗方案的个体或患者优选为人，但可以是任何动物，包括临床试验或筛选或活性实验中的实验动物。因此，如本领域普通技术人员可以容易地理解的，本发明的方法、化合物和组合物特别适于给予任何动物，特别是哺乳动物，包括但在任何情况下都不限于人，家畜如猫科动物或犬科动物个体，农场动物，例如但不限于牛、马、山羊、绵羊和猪个体，野生动物(野生的或动物园中的)，研究动物如小鼠、大鼠、兔、山羊、绵羊、猪、狗、猫等，鸟类如鸡、火鸡、鸣禽等，即用于兽医用途。

本发明的化合物是 α -7 烟碱乙酰胆碱受体的烟碱 α -7 配体，优选是激动剂，特别是部分激动剂。测定烟碱乙酰胆碱活性的方法在本领域中是已知的。参见例如 Davies, A.R. 等人, Characterisation of the binding of [3H]methyllcaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 1999. 38(5): p. 679-90。作为 α 7 nACh 受体激动剂，所述化合物在预防和治疗各种与中枢神经系统有关的疾病和病症中 useful。烟碱乙酰胆碱受体是由五个亚基蛋白组成的配体门控(ligand-gated)离子通道受体，所述五个亚基蛋白形成中心离子传导孔。目前已知有十一种神经元 nACh 受体亚基(α 2 - α 9 和 β 2 - β 4)。还有五种在外周神经系统中表达的其它亚基(α 1、 β 1、 γ 、 δ 、 ϵ)。

nAChR 受体亚型可以是同源五聚体或异源五聚体。受到相当大关注的是亚型是由五个 α 7 亚基形成的同源五聚体 α 7 受体亚型。 α 7 nACh 受体对烟碱(激动剂)和 α 银环蛇毒素(拮抗剂)表现高亲和力。研究表明， α 7nACh 受体激动剂可能在治疗精神疾病、神经变性疾病和认知障碍等中有用。尽管烟碱是已知的激动剂，但仍需要开发其它 α 7nACh 受体激动剂，特别是

毒性比烟碱小、副作用比烟碱低的选择性激动剂。

化合物 anabaseine, 即 2-(3-吡啶基)-3,4,5,6-四氢吡啶, 是在某些海生蠕虫(纽形蠕虫)和蚂蚁中天然存在的毒素。参见例如 Kem 等人, *Toxicon*, 9: 23, **1971**。anabaseine 是潜在的哺乳动物烟碱受体激活剂。参见例如 Kem, *Amer. Zoologist*, 25, 99, **1985**。某些 anabaseine 类似物如假木贼碱和 DMAB (3-[4-(二甲氨基)亚苄基]-3,4,5,6-四氢-2',3'-二吡啶)也是已知的烟碱受体激动剂。参见例如 US 5,602,257 和 WO 92/15306。一种特别的 anabaseine 类似物(E-3-[2,4-二甲氧基亚苄基]-anabaseine, 也称为 GTS-21 和 DMXB (参见例如 US 5,741,802), 是被广泛研究的选择性 $\alpha 7$ nACh 受体部分激动剂。例如, 异常感觉抑制是精神分裂症中的感觉处理缺陷, 并已发现 GTS-21 通过与 $\alpha 7$ nACh 受体相互作用而增强感觉抑制。参见例如 Stevens 等人, *Psychopharmacology*, 136: 320-27 (**1998**)。

另一种已知为选择性 $\alpha 7$ nACh 受体激动剂的化合物是托烷司琼, 即 1 α H,5 α H-莨菪烷-3 α -基吲哚-3-羧酸酯。参见 J. E. Macor 等人, The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 319-321)。

已表明与烟碱乙酰胆碱受体结合的活性剂可用于治疗和/或预防各种疾病和病症, 特别是精神疾病、涉及胆碱能系统功能障碍的神经变性疾病以及记忆和/或认知障碍病症, 包括例如精神分裂症、焦虑症、躁狂症、抑郁症、躁狂抑郁症[精神病症的实例]、图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病[神经变性疾病的实例]、认知病症(例如阿尔茨海默病、路易体痴呆、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、记忆丧失、认知缺陷、注意缺陷、注意缺陷多动症)以及其它用途如治疗烟碱成瘾、诱导戒烟、治疗疼痛(即镇痛用途)、提供神经保护、治疗飞行时差反应。参见例如 WO 97/30998; WO 99/03850; WO 00/42044; WO 01/36417; Holladay 等人, *J. Med. Chem.*, 40: 26, 4169-94 (**1997**); Schmitt 等人, *Annual Reports Med. Chem.*, Chapter 5, 41-51 (**2000**); Stevens 等人, *Psychopharmacology*, (**1998**) 136: 320-27 (**1998**); 以及 Shytle 等人, *Molecular Psychiatry*, (**2002**), 7, pp. 525-535。

因此, 根据本发明, 提供治疗患有精神疾病、涉及胆碱能系统功能障

碍的神经变性疾病以及记忆和/或认知障碍病症,包括例如精神分裂症、焦虑症、躁狂症、抑郁症、躁狂抑郁症[精神病症的实例]、图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病[神经变性疾病的实例]和/或认知病症(如阿尔茨海默病、路易体痴呆、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、记忆丧失、认知缺陷、注意缺陷、注意缺陷多动症)的患者特别是人的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

本发明的方法中包括的神经变性病症包括但不限于治疗和/或预防阿尔茨海默病、皮克病、弥散性路易体病、进行性核上性麻痹(基底神经节病变综合征)、多系统变性(夏-德综合征)、运动神经元疾病,包括肌萎缩侧索硬化、退行性共济失调、皮层基底变性、关岛 ALS-帕金森病-痴呆综合征、亚急性硬化性脑炎、亨廷顿病、帕金森病、共核蛋白病(synucleinopathies)、原发性进行性失语症、纹状体黑质变性、马-约病/3 型脊髓小脑性共济失调、橄榄体脑桥小脑变性、图雷特病、延髓性麻痹、假性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、脊髓延髓性肌萎缩(肯尼迪病)、原发性侧索硬化、家族性痉挛性下肢轻瘫、韦-霍病、库格尔贝格-韦兰德病、家族黑矇性白痴、桑德霍夫病、家族性痉挛病、Wohlfart-Kugelberg-Welander 病、痉挛性下肢轻瘫、进行性多灶性脑白质病、朊病毒病(例如克-雅病、格-施-沙病、库鲁病和致命性家族性失眠症)、由脑缺血或梗塞包括栓塞和血栓形成以及任何类型的颅内出血(包括但不限于硬膜外出血、硬膜下出血、蛛网膜下出血和脑内出血)引起的神经变性病症以及颅内和脊椎内损伤(包括但不限于挫伤、穿透伤、切伤、压伤和裂伤)。

此外, $\alpha 7nACh$ 受体激动剂如本发明的化合物可用于治疗年龄相关痴呆和其它痴呆以及有记忆丧失的病症,包括年龄相关记忆丧失、衰老、血管性痴呆、弥散性白质病(宾斯旺格病)、内分泌源或代谢源痴呆、头部创伤性痴呆和弥散性脑损伤性痴呆、拳击员痴呆和额叶痴呆。参见例如 WO 99/62505。因此,根据本发明,提供治疗患有年龄相关痴呆和其它痴呆以及有记忆丧失的病症的患者特别是人的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

因此,根据另一个实施方案,本发明包括治疗患有由以下病症导致的

记忆障碍的患者的方法：例如由变老导致的轻度认知障碍、阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克-雅病、抑郁症、变老、头部创伤、中风、中枢神经系统缺氧、大脑衰老、多发性脑梗塞痴呆和其它神经病症以及 HIV 和心血管疾病，其包括给予有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

已知淀粉样前体蛋白(APP)和衍生自其的 A β 肽，例如 A β_{1-40} 、A β_{1-42} 和其它片段与阿尔茨海默病的病理有关。A β_{1-42} 肽不仅与神经毒性有关，而且已知其抑制胆碱能递质功能。此外，已确定 A β 肽与 $\alpha 7$ nACh 受体结合。因此，阻断 A β 肽与 $\alpha 7$ nAChR 结合的活性剂对于治疗神经变性疾病是有用的。参见例如 WO 99/62505。此外，刺激 $\alpha 7$ nACh 受体可以保护神经元免于与 A β 肽相关的细胞毒性。参见例如 Kihara, T.等人, Ann. Neurol., 1997, 42, 159。

因此，根据本发明的实施方案，提供治疗和/或预防阿尔茨海默病患者中的痴呆的方法，其包括给予所述个体治疗有效量的式 I、II 或 III 的化合物以抑制淀粉样 β 肽(优选 A β_{1-42})与 nACh 受体，优选 $\alpha 7$ nACh 受体，最优选人 $\alpha 7$ nACh 受体的结合(以及治疗和/或预防阿尔茨海默病的其它临床表现，包括但不限于认知和语言缺陷、失用、抑郁、妄想和其它神经精神症状和病征以及运动和步态异常的方法)。

本发明还提供治疗其它淀粉样变疾病，例如遗传性脑血管病、非神经性遗传性淀粉样变、唐氏综合征、巨球蛋白血症、继发性家族性地中海热、穆-韦综合征、多发性骨髓瘤、胰腺和心脏相关淀粉样变、慢性血液透析关节病(amyloidosis)以及芬兰和衣阿华淀粉样变的方法。

此外，已指出烟碱受体在机体对酒精摄入的反应中起作用。因此， $\alpha 7$ nACh 受体激动剂可以用于治疗酒精戒断和用于抗中毒(anti-intoxication)治疗。因此，根据本发明的实施方案，提供治疗患者酒精戒断或用抗中毒疗法治疗患者的方法，其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

$\alpha 7$ nACh 受体亚型的激动剂还可用于针对与中风和缺血有关的损伤和谷氨酸诱导的兴奋毒性进行神经保护。因此，根据本发明的实施方案，提

供治疗患者以提供针对与中风和缺血有关的损伤和谷氨酸诱导的兴奋毒性的神经保护的方法，其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

如上所述， $\alpha 7$ nACh 受体亚型的激动剂还可用于治疗烟碱成瘾、诱导戒烟、治疗疼痛、治疗飞行时差反应、肥胖、糖尿病和炎症。因此，根据本发明的实施方案，提供治疗患有烟碱成瘾、疼痛、飞行时差反应、肥胖和/或糖尿病的患者方法，或诱导患者戒烟的方法，其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

炎症反射是植物性神经系统对炎性信号的反应。当感知炎性刺激时，所述植物性神经系统经迷走神经通过释放乙酰胆碱并激活巨噬细胞上的烟碱 $\alpha 7$ 受体而反应。这些巨噬细胞而后释放细胞因子。这一途径的功能障碍与包括类风湿性关节炎、糖尿病和脓毒病在内的人炎性疾病有关。巨噬细胞表达烟碱 $\alpha 7$ 受体，并且可能是这种受体介导胆碱能抗炎反应。因此，与巨噬细胞上的 $\alpha 7$ nACh 受体有亲和力的化合物可能对包括类风湿性关节炎、糖尿病和脓毒病在内的人炎性疾病有用。例如参见 Czura, C J 等人, *J. Intern. Med.*, **2005**, 257(2), 156-66。

因此，根据本发明的实施方案，提供了治疗患有炎性疾病，例如但不限于类风湿性关节炎、糖尿病或脓毒病的患者(例如哺乳动物如人)的方法，其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

此外，由于式 I、II 或 III 的化合物的标记衍生物(例如 C^{11} 或 F^{18} 标记衍生物)对 $\alpha 7$ nACh 受体的亲和力，可以将它们用于例如脑内该受体的神经成像。因此，可以使用例如 PET 成像进行使用这些标记活性剂对所述受体的体内成像。

记忆障碍的症状表现为获知新信息的能力障碍和/或不能回忆以前获知的信息。记忆障碍是痴呆的主要症状，还可以是与疾病如阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克-雅病、HIV、心血管疾病和头部创伤以及与年龄有关的认知下降相关的症状。

因此，根据本发明的实施方案，提供治疗患有轻度认知障碍(MCI)、血管性痴呆(VaD)、年龄相关的认知下降(AACD)、与开心手术相关的遗忘

症、心脏停搏和/或全身麻醉、早期接触麻醉药引起的记忆缺陷、睡眠剥夺引起的认知障碍、慢性疲劳综合征、发作性睡病、AIDS 相关痴呆、癫痫相关认知障碍、唐氏综合征、酒精中毒相关痴呆、药物/物质引起的记忆障碍、拳击员痴呆(拳击手综合征)和动物(例如狗、猫、马等)痴呆的患者的方法，其包括给予所述患者有效量的式 I、II 或 III 的化合物。

本发明的化合物的剂量取决于多种因素，包括要治疗的具体症状、症状的严重程度、给药途径、给药间隔的频率、所用的具体化合物、所述化合物的效力、毒理学特征、药代动力学特征和任何有害副作用的存在等考虑因素。

可以将本发明的化合物以 α -7 烟碱受体激动剂如以上提及的已知 α -7 烟碱受体激动剂化合物的一般常规剂量水平给予患者，例如哺乳动物特别是人。例如，可以将所述化合物以单剂量或多剂量给予，口服给药的剂量水平例如为 0.0001-10 mg/kg/日，例如 0.01-10 mg/kg/日。单元剂型可以含有例如 1-200 mg 活性化合物。对于静脉内给药，可以将所述化合物以单剂量或多剂量给予。

在实施本发明的方法中，当然可以理解，所提到的具体缓冲剂、介质、试剂、细胞、培养条件等无意于限制，而应理解为包括所有本领域普通技术人员会认为在所讨论的具体内容中 useful 或有价值的相关物质。例如，通常可以用一种缓冲系统或培养基代替另一种缓冲系统或培养基，而仍然实现如果不相同也是类似的结果。本领域技术人员有这些系统和方法的充分知识，因而能够在不进行过度实验的情况下作出这种替代，从而在使用本文公开的方法和步骤中最佳地服务于它们的目的。

现在将通过以下非限制性实施例进一步描述本发明。在实施这些实施例的内容时，应该清楚地认识到，它们毫无疑义提示本领域技术人员关于根据本发明公开的方法的其它和不同的实施方案。

在前述和以下实施例中，所有温度均未校正地以摄氏度给出；且除非另外指出，所有的份和百分比均按重量计。

以上和以下引用的所有申请、专利和出版物的全部内容均引入本文作为参考。

采用以下方法和下面描述的另外方法，制备下面实施例 1-191 中的化合物。

实施例

除非另外说明，所有波谱均在 Bruker Instruments NMR 上在 300 MHz 下记录。偶联常数(J)以赫兹(Hz)表示，并且峰相对于 TMS (δ 0.00 ppm)给出。使用 Personal Chemistry Optimizer™微波反应器在 2.5 mL 或 5 mL Personal Chemistry 微波反应器小瓶中进行微波反应。除非另外说明，所有反应均在 200℃下进行 600 秒，并具有固定的维持时间 ON。磺酸离子交换树脂(SCX)购于 Varian Technologies。使用 6 分钟内 20/80 至 80/20 水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸)的梯度，在 4.6 mm $\times$ 100 mm Xterra RP₁₈ 3.5 μ 柱上进行分析 HPLC。使用 95/5 至 20/80 水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸)的 8 分钟梯度，在 30 mm $\times$ 100 mm Xterra RP₁₈ 5 μ 柱上进行制备 HPLC。通过向二环酰胺的甲醇溶液中加入盐酸的醚溶液，接着分离所得沉淀而制备所述二环酰胺的盐酸盐。

酸制备

以下方法(1-9)详细说明不可商购的吡唑和苯并异噻唑酸的制备。

方法 1:

方法 1 提供制备 6-硝基吡唑-3-酸及与二环碱偶联形成硝基取代的衍生物的方法。

将 3-碘-6-硝基吡唑(1 mmol)、氰化铜(I) (2 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)加入 5 mL 微波反应容器中。将所述容器密封，并在 185℃下微波辐射 600 秒。将反应混合物在乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)之间分配，并将混合物过滤通过硅藻土(Celite)。收集有机层，用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)并浓缩，得到 122 mg 3-氰基-6 硝基吡唑和 6-硝基吡唑的 10/1 混合物，其为黄色固体。将所述 3-氰基-6 硝基吡唑和 6-硝基吡唑的 10/1 混合物溶于 10 N 氢氧化钠中，并将亮橙色溶液在 100℃下加热 1 小时。将混合物冷却

至室温，并用 3 N 盐酸小心酸化(pH = 1)。分离出固体，并用 EtOAc 研磨，得到 51 mg 6-硝基吲唑-3-羧酸，其为棕色固体。根据方法 A 将该酸与二环碱偶联。

使用 Collot, C.等人, *Tetrahedron*, 55, 6917 (1999)的方法，从 6-硝基吲唑制备 3-碘-6-硝基吲唑。

使用该方法制备以下酸：

6-硝基-1*H*-吲唑-3-羧酸。

方法 2:

方法 2 提供硝化吲唑酸及与二环碱偶联形成硝基取代的衍生物的方法。

将吲唑-3-羧酸乙酯(73.7 mmol)溶于 20 mL 浓硫酸中，并将反应混合物冷却至 0°C。在 1 小时内滴加浓硫酸(12 mL)和 70%硝酸(12 mL)的混合物。将混合物在 0°C 下再搅拌 1 小时，并倾至碎冰(200 g)上。真空过滤收集固体，用几部分水洗涤，并真空干燥。将干燥固体悬浮于 250 mL 乙腈中，并将混合物加热回流 2 小时。将混合物冷却至室温，收集固体并真空干燥，得到 5-硝基吲唑-3-羧基乙酯(53%)，其为无色固体。根据方法 A 将通过碱水解得到的酸与二环碱偶联。

参考文献: Org. Synthesis, Coll. Vol.1, page 372。

使用该方法制备以下酸：

5-硝基-1*H*-吲唑-3-羧酸。

方法 3:

方法 3 提供从苯胺制备二氢吲哚二酮及将所述二氢吲哚二酮转化成相应的吲唑-3-羧酸的方法。

向 2,2,2-三氯-1-乙氧基乙醇(678 mL)和硫酸钠(3.15 mol)于水(1.4 L)中的悬浮液中加入取代的苯胺(565 mL)于 6 N 盐酸(106 mL)中的溶液，并将反应混合物剧烈搅拌 1 小时。一次性加入盐酸羟胺(2.08 mol)于水(650 mL)中的溶液，并将反应混合物在 80°C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却至

10℃，过滤收集沉淀的固体，用水洗涤，并干燥，得到所述酰胺，收率为 91%。

向硫酸(1.9 L)中加入所述酰胺，并将反应混合物在 60℃下加热 6 小时。将反应混合物冷却至室温，并小心倾至冰(7 kg)上。过滤收集沉淀的固体，用水洗涤，并干燥，得到所述二氢吡啶二酮，收率为 61%。

将取代的二氢吡啶二酮转化为相应的吡啶-3-羧酸与关于吡啶-3-羧酸所述的方法：Snyder, H.R.等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2009 基本上相同。用 1 N 氢氧化钠(24 mL)稀释所述取代的二氢吡啶二酮(22.1 mmol)，并在 50℃下加热 30 分钟。将暗红色溶液冷却至室温，并放置 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃，并用亚硝酸钠(22.0 mmol)在水(5.5 mL)中的 0℃溶液处理之。在 0℃下，用浸没于硫酸(2.3 mL)在水(45 mL)中的剧烈搅拌的溶液的液面以下的移液管加入该溶液。所述加入用时 15 分钟，将反应物再放置 30 分钟。在 10 分钟内将氯化锡(II)二水合物(52.7 mmol)在浓盐酸(20 mL)中的冷(0℃)溶液加入反应混合物中，并将反应混合物放置 60 分钟。过滤分离沉淀的固体，用水洗涤，并干燥，得到定量的余量物料(mass balance)。该物质的纯度(¹H NMR 和 LC/MS)足以不进行纯化而用于下一步骤中。或者，将该酸在乙酸中重结晶，得到纯物质。

使用该方法制备以下酸：

5-氟-1*H*-吡啶-3-酸，

5-溴-1*H*-吡啶-3-酸，

6-溴-1*H*-吡啶-3-酸，

5-三氟甲氧基-1*H*-吡啶-3-酸，

5-甲氧基-1*H*-吡啶-3-酸。

方法 4：

方法 4 提供从相应的苯硫酚制备取代的苯并异噻唑-3-羧酸。

向 3-甲氧基苯硫酚(26.7 mmol)在乙醚(20 mL)中的溶液中滴加草酰氯(43 mmol)。将混合物加热回流 1.5 小时，冷却至室温，并真空浓缩。将所得黄色油状物溶于二氯甲烷(50 mL)中，冷却至 0℃，并用氯化铝(32.0 mmol)

分批处理。将混合物加热回流 30 分钟，冷却至室温，并在搅拌下倾入冰水中。分离有机层，依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，过滤并真空浓缩。通过色谱法(4/1 乙酸乙酯/己烷)纯化残余物，得到 6-甲氧基-1-苯并噻吩-2,3-二酮，其为橙色固体，收率为 47%。

向该二酮(0.44 mmol)在 30%氢氧化铵水溶液(2.0 mL)中的混合物中加入 35%过氧化氢水溶液(0.2 mL)，并将反应混合物放置 12 小时。过滤分离沉淀的粉色固体，用水洗涤，并在高度真空下干燥，得到酰胺，收率为 42%。

向该酰胺(5.46 mmol)在甲醇(100 mL)中的溶液中加入 10 N 氢氧化钠(12 mL)。将混合物加热回流 12 小时，冷却至室温，并通过缓慢加入浓盐酸将其酸化至 $\text{pH} < 2$ 。用二氯甲烷(2×)萃取有机层，并用硫酸钠干燥。通过色谱法(300/50/1 二氯甲烷/甲醇/甲酸)纯化粗产物，得到酸，其为粉色固体，收率为 89%。

使用该方法制备以下酸：

苯并异噻唑-3-羧酸，

6-溴苯并异噻唑-3-羧酸，

5-溴苯并异噻唑-3-羧酸，

6-甲氧基苯并异噻唑-3-羧酸，

7-甲氧基苯并异噻唑-3-羧酸，

6-乙氧基苯并异噻唑-3-酸。

方法 5：

方法 5 提供溴化苯并异噻唑-3-羧酸酯和溴化吡啶-3-羧酸酯与格氏试剂之间偶联形成烷基取代和杂环取代的酸的方法。

在室温下，用四氢呋喃(60 mL)稀释格氏试剂(25.0 mmol, 3.7 eq)在四氢呋喃中的 0.5 M 溶液，并用氯化锌(25.0 mmol, 3.7eq)在四氢呋喃中的 0.5 M 溶液处理。10 分钟后，将溴化苯并异噻唑-3-羧酸乙酯(0.30 mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.95 mmol, 0.1 eq)加入该悬浮液中。将反应混合物在室温下放置 1 小时，然后在 65°C 下放置 1 小时。用饱和氯化铵终止反应物的反应，并用二氯甲烷(3×)萃取之。用硫酸钠干燥萃取液，并浓缩至干。

使用 100/0 至 90/10 二氯甲烷/甲醇的梯度, 通过色谱法纯化残余物, 得到环丙基取代的酰胺。将该酰胺溶于甲醇/四氢呋喃/水(90/10/20 mL)的混合物中, 并用氢氧化钠(5.8 g)处理之。将混合物加热回流 12 小时, 冷却至室温, 过滤, 并通过缓慢加入浓盐酸酸化至 $\text{pH} < 2$ 。用乙酸乙酯(2×)萃取水层, 并用硫酸钠干燥。浓缩萃取液, 得到酸, 收率为 38%。根据方法 A 将该酸与二环碱偶联。

将该方法稍微改动用于用各种格氏试剂将溴化吡啶-3-羧酸酯和甲酰胺衍生化。噻唑的格氏试剂可商购。或者, 可以根据 Reeder, M.R.等人, *Org. Proc. Res. Devel.* **2003**, 7, 696 中所述的方法生成芳基锂和相应的芳基锌试剂。根据该方法制备噁唑、4-甲基噻唑和 5-甲基噻唑的锌试剂。

使用该方法制备以下酸:

- 6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸,
- 6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸。

方法 6:

方法 6 详细说明从 2,5-二溴硝基苯制备苯并异噁唑-3-羧酸。

在 30 分钟内将丙二酸二乙酯(12.6 g, 79 mmol)加入氢化钠(3.16 g, 132 mmol)在二甲亚砜(60 mL)中的悬浮液中。反应温度升至 60°C, 并且混合物变得澄清。加入 1,4-二溴-2-硝基苯(10 g, 36.0 mmol), 并将溶液在 100°C 下放置 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并倾入冰(300 g-400 g)中。过滤分离沉淀的固体, 并干燥, 得到 11.0 g 产物(89%)。

用 2 N 氢氧化钠溶液(32 mL, 63 mmol)稀释该酯(11.0 g, 32.0 mmol), 并将反应混合物在室温下放置 16 小时。用二氯甲烷(20 mL)萃取水层, 并酸

化。过滤分离沉淀的固体，并干燥，得到 7.00 g 酸(89%)。

将硫酸(1 mL)加入该酸(7.00 g, 27.0 mmol)在乙醇(60 ml)中的溶液中。将反应混合物加热至回流，放置 2 小时，并减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯(250 mL)和饱和碳酸钠(50 mL)之间分配，并用饱和碳酸钠(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤有机层。将有机层干燥(硫酸钠)并浓缩，得到 8.00 g (98%)酯，其为液体。

将亚硝酸异戊酯(225 mL)加入在 10 L 三颈圆底烧瓶中的该酯(420 g, 1.46 mol)在乙醇(3 L)中的溶液中，并将混合物加热至 60°C。滴加从在乙醇(1 L)中的金属钠(33.5 g, 1.46 mmol)制备的乙醇钠溶液，并将反应混合物放置 2 小时。将反应混合物冷却至室温，并用 2 N 盐酸中和。用乙酸乙酯(4 × 2 L)萃取反应混合物，用水(2 × 1 L)和盐水(2 × 1 L)洗涤合并的有机层，并干燥(硫酸钠)。通过色谱法(1/1 至 0/1 己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到 110 g 产物(28%)。

在 0°C 和氮气氛下，将 10%钯炭(1.5 g)和三乙胺(7.5 g, 82.4 mmol)加入 6-溴苯并异噁唑-3-羧酸乙酯(20 g, 0.081 mol)在乙醇(300 ml)中的溶液中。抽空除去氮气氛，用氢气代替，并将反应混合物放置 1 小时。抽空除去氢气氛，用氮气代替，并过滤通过硅藻土除去钯。用乙醇(3 × 50 mL)洗涤滤饼，并浓缩滤液。将残余物溶于二氯甲烷(200 mL)中，用水(4 × 50 mL)洗涤溶液，干燥(硫酸钠)并蒸发，得到 13.0 g 产物，其为黄色固体(96%)。用氢氧化钠将该酯皂化，得到酸。根据方法 A 将该酸与二环碱偶联。

参考文献：Angell, R. M.; Baldwin, I.R.; Bamborough, P.; Deboeck, N. M.; Longstaff, T.; Swanson, S. WO 04/010995 A1

使用该方法制备以下酸：

1,2-苯并异噁唑-3-羧酸。

方法 7:

方法 7 提供从 3-溴-4-硝基苯酚制备 5-二氟甲氧基吡啶-3-酸的方法。

将 3-溴-4-硝基苯酚(10.0 mmol)加入氢氧化钠(29.0 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中的悬浮液中，并将悬浮液在室温下放置 15 分钟。将反

应混合物冷却至 0℃，并用氯二氟乙酸乙酯(20.0 mmol)处理之。将反应混合物在 70℃下加热 16 小时，并浓缩。用冰水(200 mL)稀释残余物，并用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩，得到二氟甲醚，其为黄色油状物，收率为 75%。

在 0℃下，将丙二酸二乙酯(328 mmol)滴加入氢化钠(328 mmol)在二甲亚砆(40 mL)中的悬浮液中。将反应混合物加热至 60℃，并放置 0.5 小时。滴加该二氟甲醚(149 mmol)在二甲亚砆(80 mL)中的溶液，并将反应混合物在 100℃下加热 5 小时。将冷却的溶液倾入冰水中，并用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取水层。干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩，得到粗品二酯，其为油状物，收率为 112%。将该二酯(167 mmol)、氢氧化钠(500 mmol)和水(335 mL)合并，并在 60℃下加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温，并用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取水层。用浓盐酸将水层的 pH 小心调节至 1，并将反应混合物在 60℃下加热 1 小时。将悬浮液冷却至 5℃，过滤收集固体，并干燥，得到酸，收率为 61%。

在 0℃下，将乙酰氯(203 mmol)滴加入乙醇(300 mL)中。0.5 小时后，加入该酸(101 mmol)，并将反应混合物加热回流 15 小时。浓缩反应混合物，并将残余物在二氯甲烷(200 mL)和饱和碳酸氢钠(100 mL)之间分配。用二氯甲烷(2 × 200 mL)进一步萃取水层，干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩，得到酯，其为棕色油状物，收率为 60%。

将该酯(60.4 mmol)溶于乙醇(103 mL)中，用水(71 mL)稀释，用氯化铵(243 mmol)和铁粉(301 mmol)处理。将反应混合物加热回流 10 分钟，将悬浮液过滤通过硅藻土，并用乙醇洗涤滤饼三次。浓缩滤液，将残余物悬浮于 2 N 盐酸中，并剧烈搅拌 0.5 小时。用乙酸乙酯(3 × 50 mL)洗涤水层，并用 5 M 氢氧化钠将 pH 调节至 9-10。用氯仿(3 × 100 mL)萃取水层，并干燥(硫酸镁)合并的有机层。将乙酸酐(392 mmol)、亚硝酸异戊酯(291 mmol)和乙酸钾(51.0 mmol)加入有机层中，并将悬浮液加热回流 16 小时。蒸发溶液，并将残余物在饱和碳酸氢钠(50 mL)和二氯甲烷(100 mL)之间分配。用二氯甲烷(2 × 100 mL)进一步萃取水层，干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩，得到 *N*-乙酰基吡啶酯，其为棕色油状物，收率为 79%。

将该酯(63.8 mmol)、氢氧化钠(193 mmol)和水(65 mL)合并, 并将反应物在 60℃下放置 24 小时。冷却至室温后, 用二氯甲烷(3 × 50 mL)洗涤水层。用浓盐酸将水层调节至 pH 1。过滤收集沉淀的固体, 用水和二氯甲烷洗涤, 并干燥, 得到酸, 收率为 27%。

使用该方法制备以下酸:

5-(二氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-羧酸。

方法 8:

方法 8 提供从 4-硝基苯酚制备 6-二氟甲氧基吡唑-3-酸的方法。

将 4-硝基苯酚(162 mmol)加入氢氧化钠(485 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(150 mL)中的悬浮液中, 并将该悬浮液在室温下放置 15 分钟。将反应混合物冷却至 0℃, 并用氯二氟乙酸乙酯(329 mmol)处理之。将反应混合物在 70℃下加热 16 小时, 并浓缩。用冰水(200 mL)稀释残余物, 并用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩, 得到二氟甲醚, 其为黄色油状物, 收率为 59%。

将该硝基醚(149 mmol)溶于乙醇(37.5 mL)中, 用水(25 mL)稀释, 并用氯化铵(84.7 mmol)和铁粉(105 mmol)处理。将反应混合物加热回流 30 分钟, 并将悬浮液过滤通过硅藻土。用乙醇洗涤滤饼三次, 并浓缩合并的滤液。将残余物溶于水中, 并用 5 M 氢氧化钠将 pH 调节至 9-10。用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取水层, 干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩, 得到黄色油状物。将该油状物溶于乙酸酐(23.5 mmol)中, 并将反应混合物在室温下放置 16 小时。用水(50 mL)稀释反应混合物, 并用碳酸氢钠固体中和之。过滤分离沉淀的固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到乙酰胺, 其为淡黄色固体, 收率为 62%。

将乙酸酐(19.6 mmol)加入该乙酰胺(13.2 mmol)在氯仿(20 mL)中的溶液中, 并将反应混合物加热至回流。滴加发烟硝酸(16.0 mmol), 并将反应混合物在回流下放置 30 分钟。用水(20 mL)稀释冷却的溶液, 并用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取水层。干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩, 得到硝基酰胺, 收率为 83%。

将该酰胺(11.0 mmol)、氢氧化钠(43.8 mmol)和水(10 mL)合并,并将反应混合物在 60℃下放置 1.5 小时。将反应物冷却至室温,过滤分离沉淀的固体,用水洗涤,并干燥,得到苯胺,其为淡黄色固体,收率为 98%。

将苯胺(15.7 mmol)与 40%氢溴酸(14.3 g)和水(10 mL)混合,并将反应混合物加热至 80-90℃以使所述苯胺完全溶解。将反应混合物冷却至 0℃,并在 15 分钟内加入亚硝酸钠(23.2 mmol)在水(5.3 mL)中的溶液。将溶液在 0-5℃下放置 40 分钟,并过滤。将溴化铜(I) (18.8 mmol)溶于 40%氢溴酸(21 mL)中,并冷却至 0℃。将重氮盐溶液缓慢加入该铜溶液中,并将混合物在 0-10℃下放置 30 分钟。将反应混合物在 60℃下加热 30 分钟,然后在 100℃下加热 10 分钟以确保反应充分。将反应混合物冷却至室温,并用二氯甲烷(3 × 40 mL)萃取之。用 1 M 氢氧化钠、水、1 N 盐酸和水洗涤合并的有机层。干燥(硫酸镁)有机层并浓缩,得到硝基溴化物,其为淡黄色固体,收率为 76%。

在 0℃下,将丙二酸二乙酯(25.7 mmol)滴加入氢化钠(25.8 mmol)在二甲亚砜(5 mL)中的悬浮液中。将反应混合物加热至 60℃,并放置 30 分钟。滴加硝基溴化物(11.7 mmol)在二甲亚砜(7 mL)中的溶液,并将反应混合物在 100℃下加热 5 小时。将冷却的溶液倾入冰水中,并用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取水层。干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩,得到粗品二酯,其为油状物。将该二酯(11.7 mmol)、氢氧化钠(35 mmol)和水(20 mL)合并,并在 60℃下加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温,并用二氯甲烷(3 × 100 mL)洗涤水层。用浓盐酸将水层的 pH 小心调节至 1,并将反应混合物在 60℃下加热 1 小时。将悬浮液冷却至 0℃,过滤收集固体,并干燥,得到酸,收率为 64%。

在 0℃下,将乙酰氯(15.3 mmol)滴加入乙醇(50 mL)中。30 分钟后,加入该酸(7.69 mmol),并将反应混合物加热回流 15 小时。浓缩反应混合物,并将残余物在二氯甲烷(20 mL)和饱和碳酸氢钠(10 mL)之间分配。用二氯甲烷(2 × 20 mL)进一步萃取水层,干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩,得到酯,其为棕色油状物,收率为 94%。

在 0℃下,将乙酸酐(6.0 mL)加入该酯(3.64 mmol)和乙酸(7.0 mL)的悬

浮液中。在 15 分钟内分批加入锌粉(14.6 mmol)，并将反应混合物在 0℃下放置 30 分钟，然后在室温下放置 1.5 小时。再加入锌粉(6.15 mmol)，并将反应物放置 3 小时。将悬浮液过滤通过硅藻土，并浓缩滤液。将残余物在饱和碳酸氢钠(10 mL)和乙酸乙酯(20 mL)之间分配。用乙酸乙酯(3 × 20 mL)进一步萃取水层，干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩，得到乙酰胺，其为棕色油状物，收率为 92%。

将乙酸酐(13.7 mmol)、亚硝酸异戊酯(13.7 mmol)和乙酸钾(2.04 mmol)加入该乙酰胺(3.92 mmol)在氯仿(20 mL)中的溶液中，并将悬浮液加热回流 16 小时。蒸发溶液，并将残余物在饱和碳酸氢钠(10 mL)和二氯甲烷(20 mL)之间分配。用二氯甲烷(2 × 20 mL)进一步萃取水层，干燥(硫酸镁)合并的有机层并浓缩，得到粗品 *N*-乙酰基吲唑酯，其为棕色油状物。

将该酯(3.36 mmol)、氢氧化钠(10 mmol)和水(5 mL)合并，并将反应物在 60℃下放置 24 小时。冷却至室温后，用二氯甲烷(3 × 30 mL)洗涤水层。用浓盐酸将水层调节至 pH 1，过滤收集沉淀的固体，用水和二氯甲烷洗涤，并干燥，得到酸，收率为 26%。

使用该方法制备以下酸：

6-(二氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-羧酸。

方法 9:

方法 9 提供用酮捕获吲唑芳基锂及与 3-氨基奎宁环偶联形成杂环衍生物的方法。

通过与 2 倍过量的二碳酸二叔丁酯(di-*tert*-butyldicarbonate)反应，然后用氢氧化钠处理而从酸制备 6-溴吲唑-3-羧酸叔丁酯。在 0℃下，向氢化钠(60%矿物油分散体) (4.8 mmol)在四氢呋喃(40 mL)中的悬浮液中缓慢加入 6-溴吲唑-3-羧酸叔丁酯(4.0 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中的溶液。在 0℃下搅拌 0.5 小时后，将混合物冷却至 -78℃，并加入叔丁基锂在戊烷(5.1 mmol)中的 1.7 M 溶液。在 -78℃下 0.5 小时后，滴加四氢吡喃-4-酮(5 mmol)在四氢呋喃(1 mL)中的溶液。将混合物在 -78℃下搅拌 1 小时，并升温至 0℃。用饱和氯化铵水溶液终止反应混合物的反应，并将混合物在乙酸乙酯(100

mL)和水(100 mL)之间分配。分离有机层，用盐水(50 mL)洗涤，干燥(硫酸镁)并浓缩。通过色谱法(70/30 乙酸乙酯/己烷)纯化残余物，得到 6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸叔丁酯(68%)，其为无色固体。

将 6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸叔丁酯(0.86 mmol)溶于三氟乙酸(3 mL)中，并将混合物在室温下放置 16 小时。真空除去溶剂，并用乙酸乙酯研磨残余物，得到 6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸(76%)。根据方法 A 将该酸与二环碱偶联。

使用该方法制备以下酸：

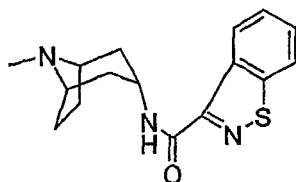
5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸，

6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡啶-3-羧酸。

代表方法 A

方法 A 提供二环碱与羧酸偶联形成甲酰胺(carboxamide)衍生物的方法。

实施例 1: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

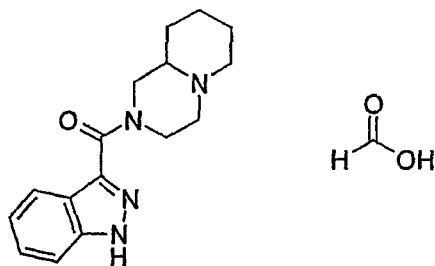


向苯并异噻唑-3-羧酸(0.93 mmol)在四氢呋喃(10 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中的溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2.87 mmol)和 8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺二盐酸盐(0.99 mmol)。将反应混合物在室温和氮气氛围下放置 30 分钟，然后加入 HATU (1.00 mmol)。18 小时后，将反应混合物在饱和碳酸钾水溶液和 95/5 二氯甲烷/甲醇之间分配。用 95/5 二氯甲烷/甲醇(2 ×)萃取水层，用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。使用[90/10/1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵]作为洗脱剂，通过硅胶闪蒸柱色谱法纯化残余物，得到产物，收率为 20%。或者，通过制备 HPLC 纯化残余物。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.79 (dd, *J* = 8.3, 1.0, 1H), 8.10-8.06 (m,

1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 0.5H), 4.17-4.15 (m, 0.5H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.35 (s, 1.5H), 2.34 (s, 1.5H), 2.31-1.75 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 3.76 min, m/z 302 (M^+ +1)。

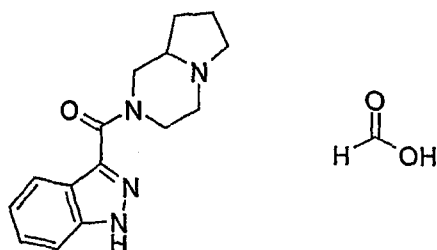
使用该一般方法制备以下化合物：

实施例 2：2-(1*H*-吲唑-3-基羰基)八氢-2*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐



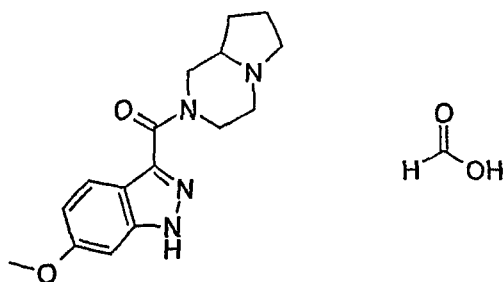
通过方法 A 制备，收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 3.2 min, m/z 285 (M^+ +1)。

实施例 3：3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-1*H*-吲唑甲酸盐



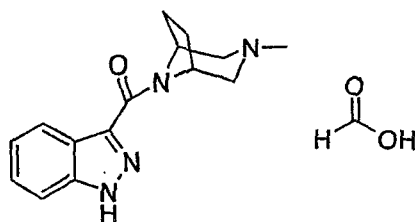
通过方法 A 制备，收率为 17%。LC/MS (EI) t_R 2.60 min, m/z 271 (M^+ +1)。

实施例 4：3-(六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吲唑甲酸盐



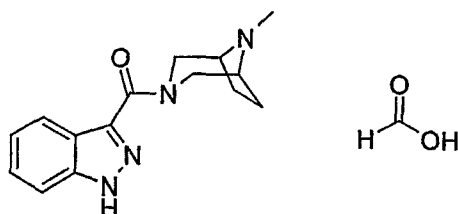
通过方法 A 制备，收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 3.1 min, m/z 301 (M^+ +1)。

实施例 5: 3-[(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)羰基]-1*H*-吡唑甲酸盐



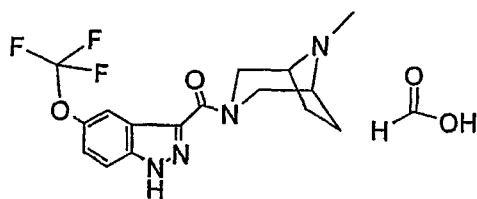
通过方法 A 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 2.60 min, m/z 271 (M^+ +1)。

实施例 6: 3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡唑甲酸盐



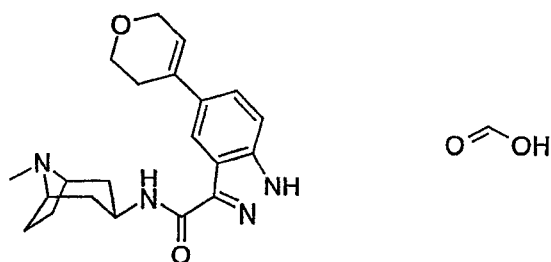
通过方法 A 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 2.60 min, m/z 271 (M^+ +1)。

实施例 7: 3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑甲酸盐



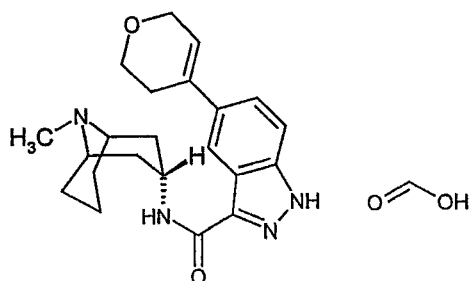
通过方法 A 制备, 收率为 65%。LC/MS (EI) t_R 4.90 min, m/z 355 (M^+ +1)。

实施例 8: 5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



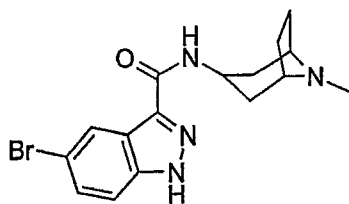
通过方法 A 制备, 收率为 9%。LC/MS (EI) t_R 3.44 min, m/z 367 ($M^+ + 1$)。

实施例 9: 5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



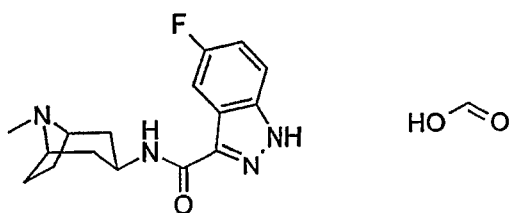
通过方法 A 制备, 收率为 21%。LC/MS (EI) t_R 4.71 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

实施例 10: 5-溴-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



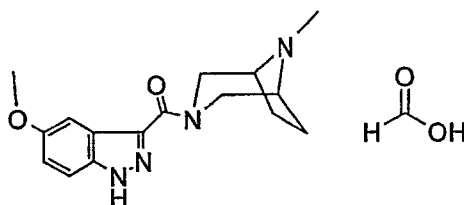
通过方法 A 制备, 收率为 29%。LC/MS (EI) t_R 5.40 min, m/z 363/365 ($M^+ / M^+ + 2$)。

实施例 11: 5-氟-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



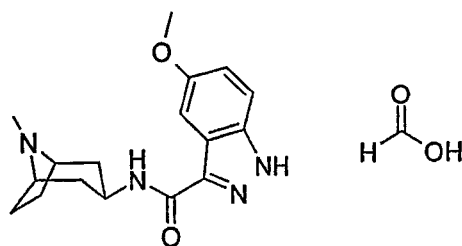
通过方法 A 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 3.03 min, m/z 303 ($M^+ + 1$)。

实施例 12: 5-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1H-吡唑甲酸盐



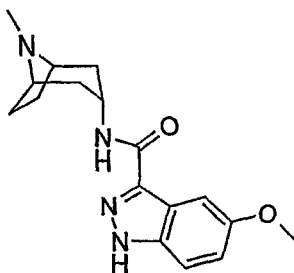
通过方法 A 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 2.60 min, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

实施例 13: 5-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



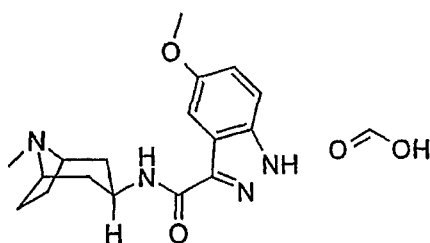
通过方法 A 制备, 收率为 69%。LC/MS (EI) t_R 2.85 min, m/z 315。

实施例 14: 5-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



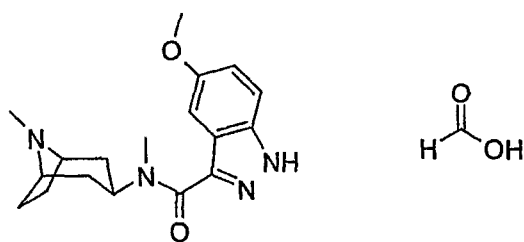
通过方法 A 制备, 收率为 33%。LC/MS (EI) t_R 2.47 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

实施例 15: 5-甲氧基-N-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



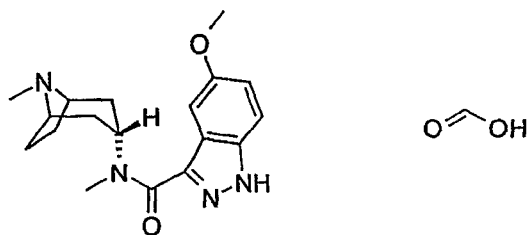
通过方法 A 制备, 收率为 21%。LC/MS (EI) t_R 2.12 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

实施例 16: 5-甲氧基-N-甲基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



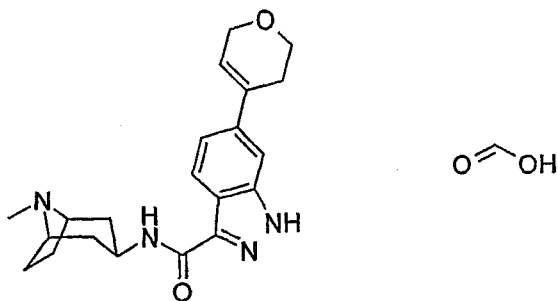
通过方法 A 制备, 收率为 6%。LC/MS (EI) t_R 2.55 min, m/z 329 ($M^+ + 1$)。

实施例 17: 5-甲氧基-N-甲基-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



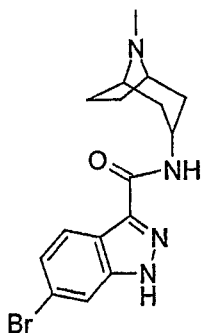
通过方法 A 制备, 收率为 33%。LC/MS (EI) t_R 2.47 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

实施例 18: 6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



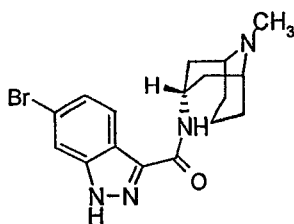
通过方法 A 制备, 收率为 9%。LC/MS (EI) t_R 4.34 min, m/z 367 ($M^+ + 1$)。

实施例 19: 6-溴-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺



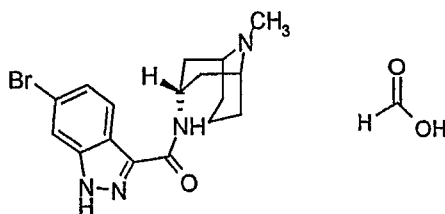
通过方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 4.28 min, m/z 363/365 ($M^+ / M^+ + 2$)。

实施例 20: 6-溴-N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺



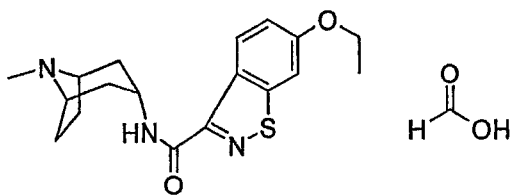
通过方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 2.26 min, m/z 377 (M^+)。

实施例 21: 6-溴-N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
甲酸盐



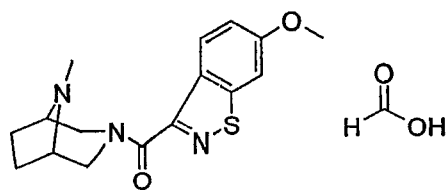
通过方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 2.37 min, m/z 377/379 ($M^+ + 1$)。

实施例 22: 6-乙氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑
-3-甲酰胺甲酸盐



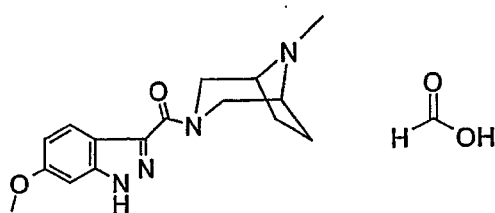
通过方法 A 制备, 收率为 16%。LC/MS (EI) t_R 3.96 min, m/z 346 ($M^+ + 1$)。

实施例 23: 6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1,2-苯
并异噻唑甲酸盐



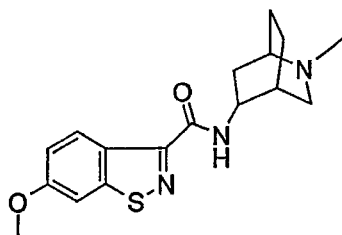
通过方法 A 制备, 收率为 22%。LC/MS (EI) t_R 1.69 min, m/z 318 ($M^+ + 1$)。

实施例 24: 6-甲氧基-3-[(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)羰基]-1*H*-吡啶甲酸盐



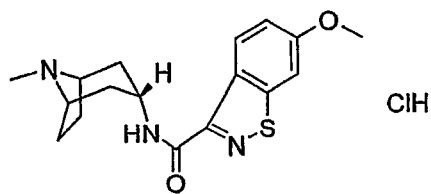
通过方法 A 制备，收率为 55%。LC/MS (EI) t_R 2.40 min, m/z 301 (M^++1)。

实施例 25: 6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺



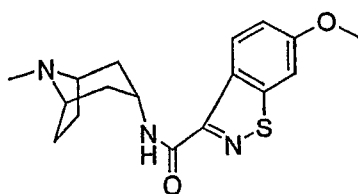
通过方法 A 制备，收率为 33%。LC/MS (EI) t_R 4.10 min, m/z 332 (M^++1)。

实施例 26: 6-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐酸盐



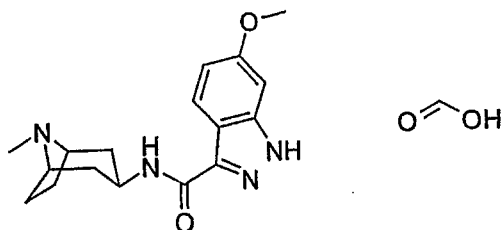
通过方法 A 制备, 收率为 66%。LC/MS (EI) t_R 2.56 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 27: 6-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺



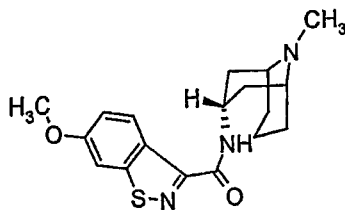
通过方法 A 制备, 收率为 61%。LC/MS (EI) t_R 4.96 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 28: 6-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



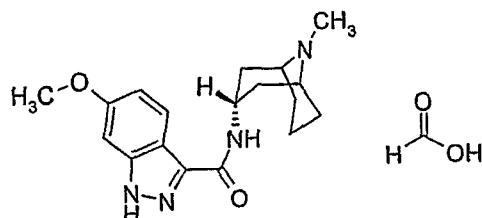
通过方法 A 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 2.52 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

实施例 29: 6-甲氧基-N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺



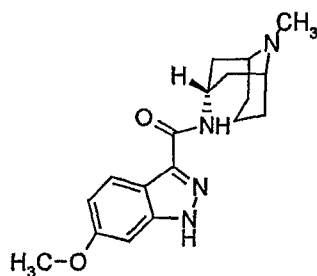
通过方法 A 制备, 收率为 58%。LC/MS (EI) t_R 4.09 min, m/z 346 ($M^+ + 1$)。

实施例 30: 6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



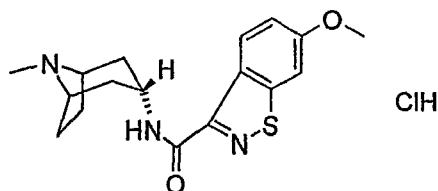
通过方法 A 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 2.68 min, m/z 329 ($M^+ + 1$)。

实施例 31: 6-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



通过方法 A 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 2.68 min, m/z 329 ($M^+ + 1$)。

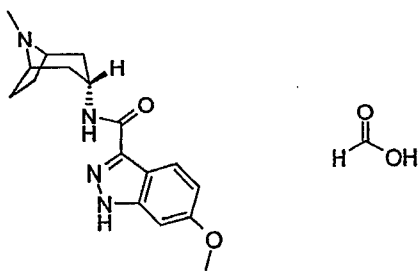
实施例 32: 6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺盐酸盐



通过方法 A 制备, 收率为 66%。LC/MS (EI) t_R 2.56 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

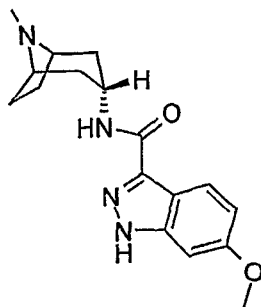
实施例 33: 6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-

甲酰胺甲酸盐



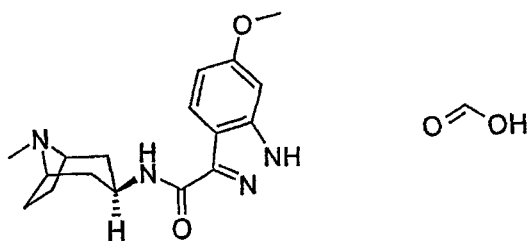
通过方法 A 制备, 收率为 41%。LC/MS (EI) t_R 2.51 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

实施例 34: 6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



通过方法 A 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 2.52 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

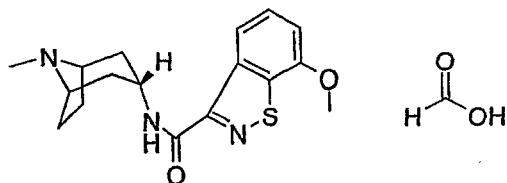
实施例 35: 6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 A 制备, 收率为 36%。LC/MS (EI) t_R 2.57 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

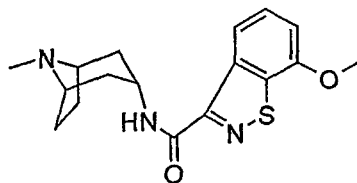
实施例 36: 7-甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑

-3-甲酰胺甲酸盐



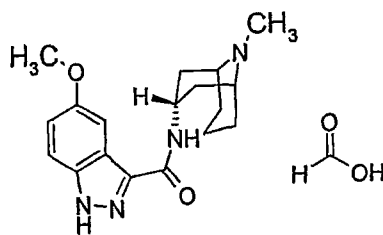
通过方法 A 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 3.96 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 37: 7-甲氧基-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺



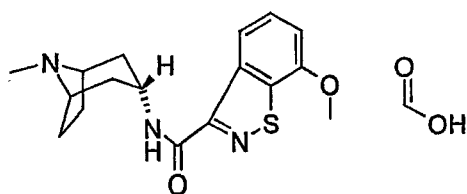
通过方法 A 制备, 收率为 3%。LC/MS (EI) t_R 3.81 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 38: 5-甲氧基-N-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



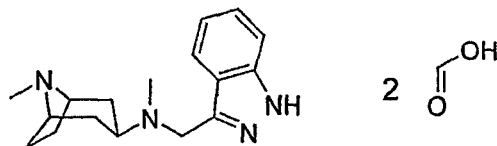
通过方法 A 制备, 收率为 44%。LC/MS (EI) t_R 2.56 min, m/z 329 ($M^+ + 1$)。

实施例 39: 7-甲氧基-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐



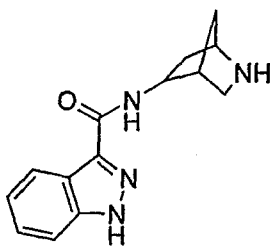
通过方法 A 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 3.96 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 40: *N*-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-*N*,8-二甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬烷-3-胺二甲酸盐



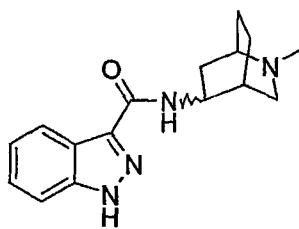
通过方法 A 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 1.34 min, m/z 285 ($M^+ + 1$)。

实施例 41: *N*-(2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺



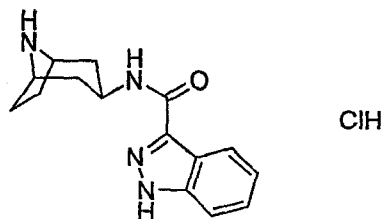
通过方法 A 制备, 收率为 37%。LC/MS (EI) t_R 2.73, m/z 257 ($M^+ + 1$)。

实施例 42: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.2]辛-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺



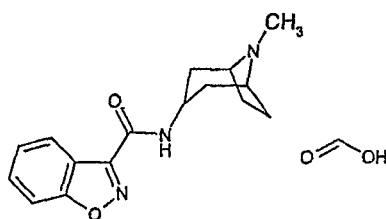
通过方法 A 制备, 收率为 65%。LC/MS (EI) t_R 2.92 min, m/z 285 ($M^+ + 1$)。

实施例 43: *N*-(8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐



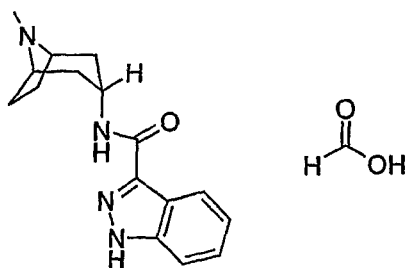
通过方法 A 制备, 收率为 91%。LC/MS (EI) t_R 2.70 min, m/z 271 ($M^+ + 1$)。

实施例 44: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噁唑-3-甲酰胺甲酸盐



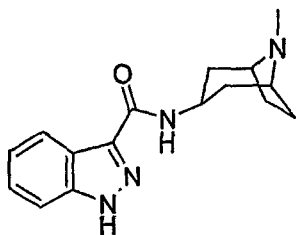
通过方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 3.53 min, m/z 286 ($M^+ + 1$)。

实施例 45: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



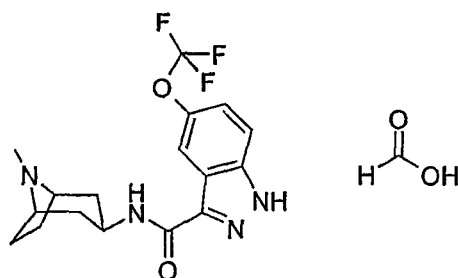
通过方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 2.55 min, m/z 285 ($M^+ + 1$)。

实施例 46: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



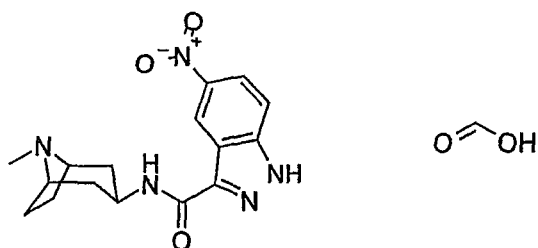
通过方法 A 制备, 收率为 64%。LC/MS (EI) t_R 2.85 min, m/z 285 ($M^+ + 1$)。

实施例 47: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



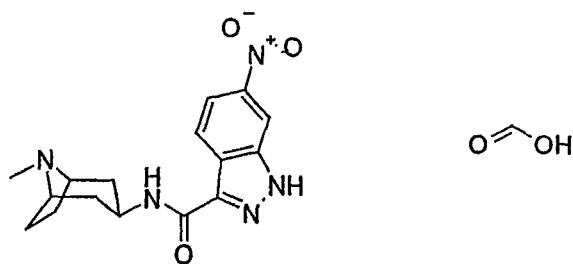
通过方法 A 制备, 收率为 15%。LC/MS (EI) t_R 5.19 min, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

实施例 48: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-硝基-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



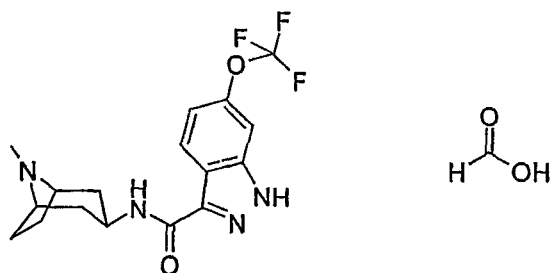
通过方法 A 制备, 收率为 1%。LC/MS (EI) t_R 2.89 min, m/z 330 ($M^+ + 1$)。

实施例 49: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



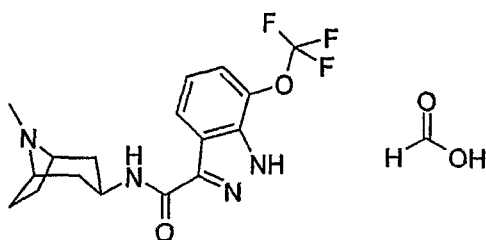
通过方法 A 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 4 min, m/z 330 ($M^+ + 1$)。

实施例 50: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



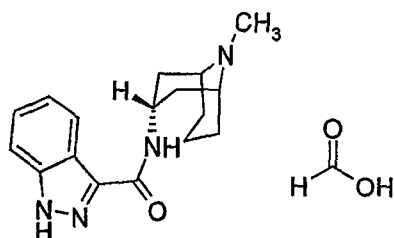
通过方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 4.93 min, m/z 369 (M^+ +1)。

实施例 51: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-7-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



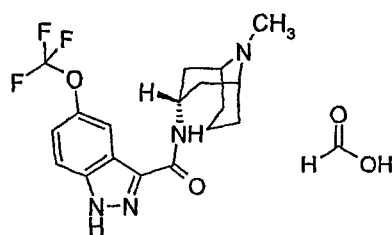
通过方法 A 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 4.73 min, m/z 369 (M^+ +1)。

实施例 52: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



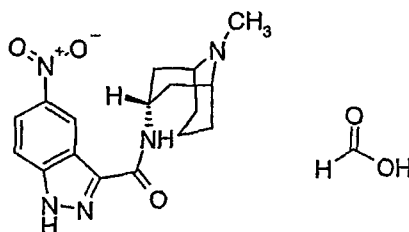
通过方法 A 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 2.95 min, m/z 299 (M^+ +1)。

实施例 53: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



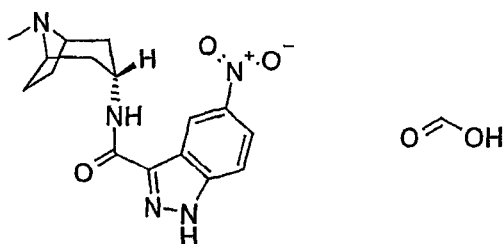
通过方法 A 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 5.29 min, m/z 383 ($M^+ + 1$)。

实施例 54: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-硝基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



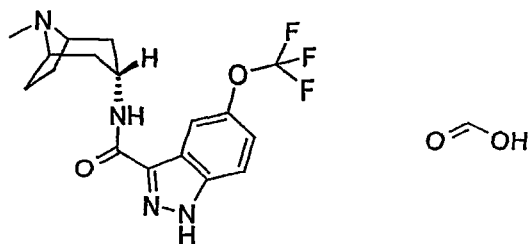
通过方法 A 制备, 收率为 1%。LC/MS (EI) t_R 3.89 min, m/z 343 ($M^+ + 1$)。

实施例 55: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



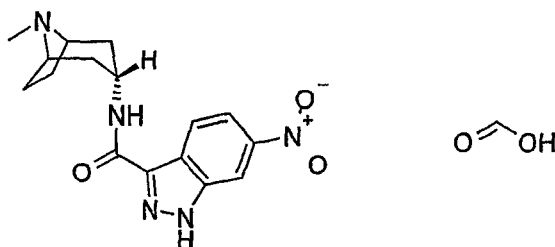
通过方法 A 制备, 收率为 2%。LC/MS (EI) t_R 3.87 min, m/z 330 ($M^+ + 1$)。

实施例 56: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



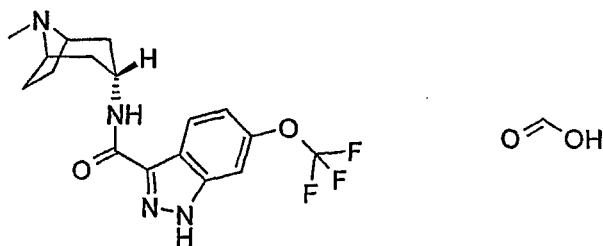
通过方法 A 制备, 收率为 21%。LC/MS (EI) t_R 4.73 min, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

实施例 57: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



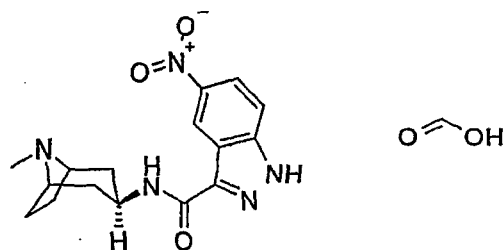
通过方法 A 制备, 收率为 7%。LC/MS (EI) t_R 3.96 min, m/z 330 ($M^+ + 1$)。

实施例 58: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



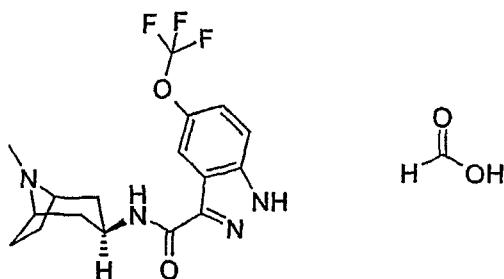
通过方法 A 制备, 收率为 28%。LC/MS (EI) t_R 5.01 min, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

实施例 59: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硝基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



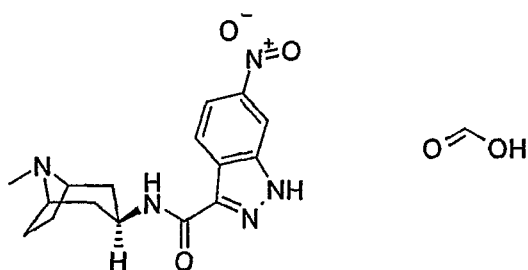
通过方法 A 制备, 收率为 2%。LC/MS (EI) t_R 3.69 min, m/z 330 ($M^+ + 1$)。

实施例 60: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-咪唑-3-甲酰胺甲酸盐



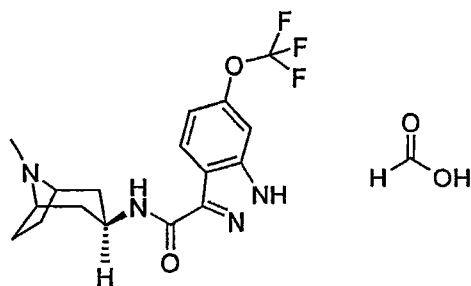
通过方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 5.09 min, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

实施例 61: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(硝基)-1*H*-咪唑-3-甲酰胺甲酸盐



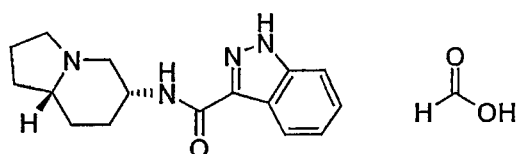
通过方法 A 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 4 min, m/z 330 ($M^+ + 1$)。

实施例 62: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-咪唑-3-甲酰胺甲酸盐



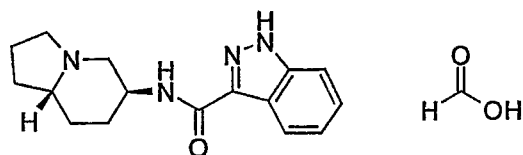
通过方法A制备,收率为10%。LC/MS (EI) t_R 4.89 min, m/z 369 (M^+ +1)。

实施例 63: *N*-[(*rel*-6*R*,8*as*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



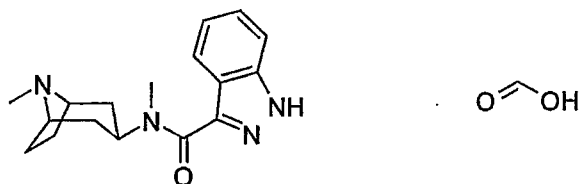
通过方法A制备,收率为21%。LC/MS (EI) t_R 2.93 min, m/z 285 (M^+ +1)。

实施例 64: *N*-[(*rel*-6*S*,8*as*)-八氢吲哚-6-基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



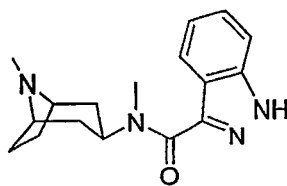
通过方法A制备,收率为45%。LC/MS (EI) t_R 2.94 min, m/z 285 (M^+ +1)。

实施例 65: *N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



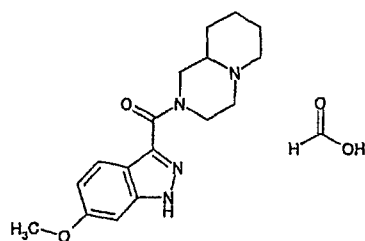
通过方法A制备,收率为12%。LC/MS (EI) t_R 2.56 min, m/z 299 (M^+ +1)。

实施例 66: *N*-甲基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺



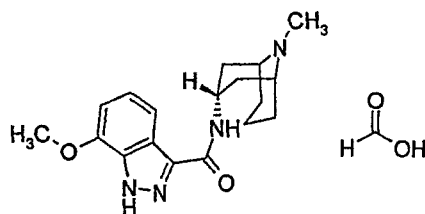
通过方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 2.52 min, m/z 299 ($M^+ + 1$)。

实施例 67: 2-[(6-甲氧基-1*H*-吡唑-3-基)羰基]八氢-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪甲酸盐



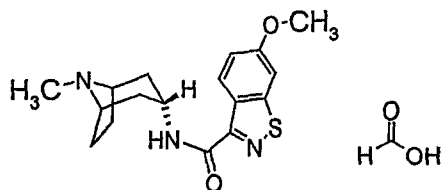
通过方法 A 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 2.65 min, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

实施例 68: 7-甲氧基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



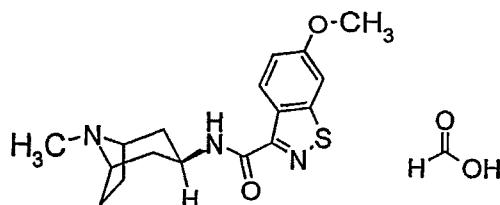
通过方法 A 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 2.56 min, m/z 329 ($M^+ + 1$)。

实施例 69: 6-甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐



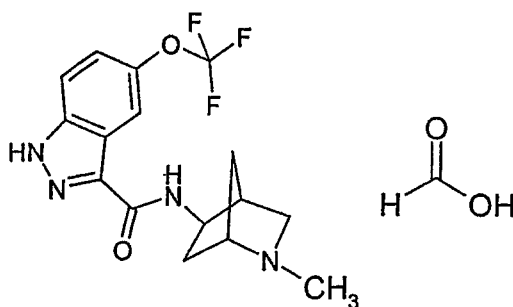
通过方法 A 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 3.58 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 70: 6-甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐



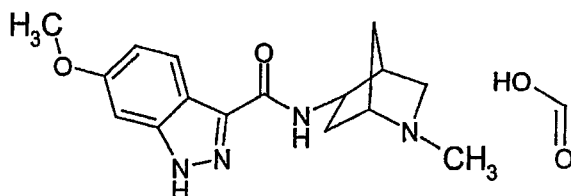
通过方法 A 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 3.54 min, m/z 332 ($M^+ + 1$)。

实施例 71: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



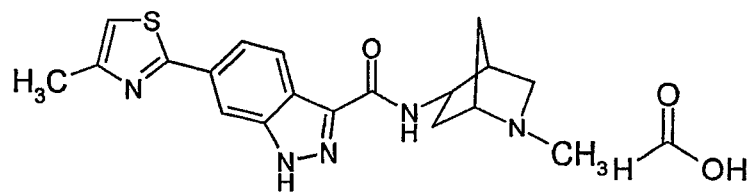
通过方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 4.15 min, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

实施例 72: 6-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



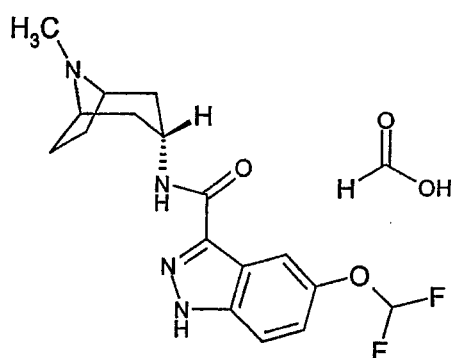
通过方法 A 制备, 收率为 50%。LC/MS (EI) t_R 1.7 min, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

实施例 73: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



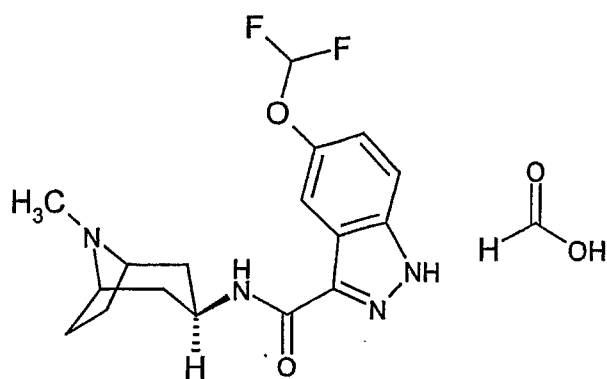
通过方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 4.78 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 74: 5-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



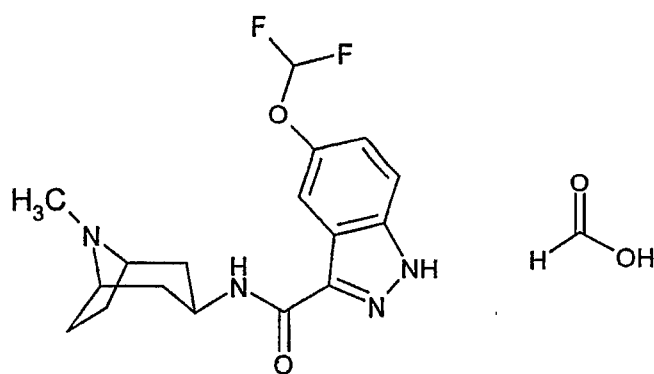
通过方法 A 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 4.27 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

实施例 75: 5-二氟甲氧基-*N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



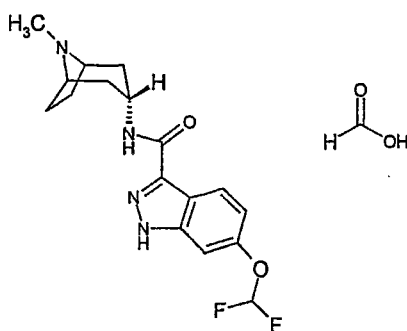
通过方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 4.25 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

实施例 76: 5-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



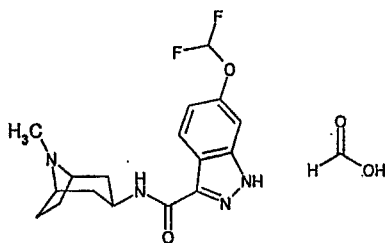
通过方法 A 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 4.33 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

实施例 77: 6-二氟甲氧基-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 A 制备, 收率为 61%。LC/MS (EI) t_R 4.15 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

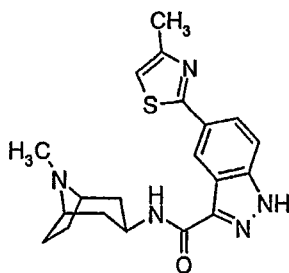
实施例 78: 6-二氟甲氧基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 A 制备, 收率为 50%。LC/MS (EI) t_R 4.18 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

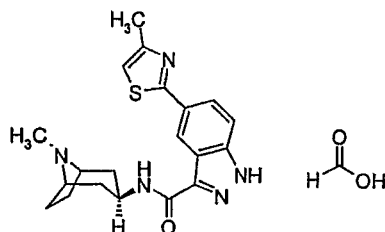
实施例 79: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-

基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺



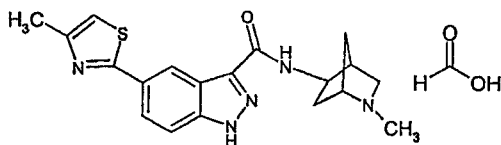
通过方法 A 制备, 收率为 29%。LC/MS (EI) t_R 4.27 min, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

实施例 80: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



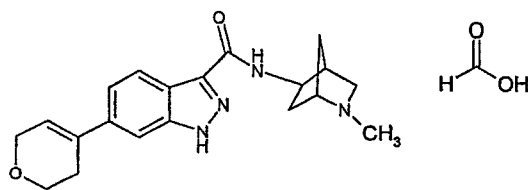
通过方法 A 制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 4.32 min, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

实施例 81: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



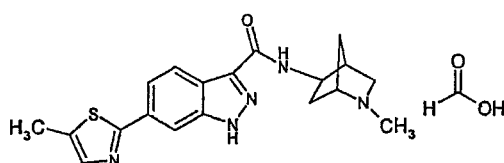
通过方法 A 制备, 收率为 46%。LC/MS (EI) t_R 4.02 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 82: 6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



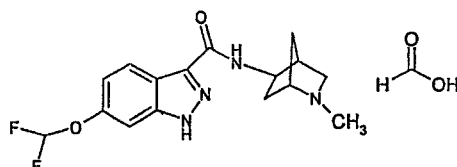
通过方法 A 制备, 收率为 48%。LC/MS (EI) t_R 2.79 min, m/z 353 ($M^+ + 1$)。

实施例 83: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



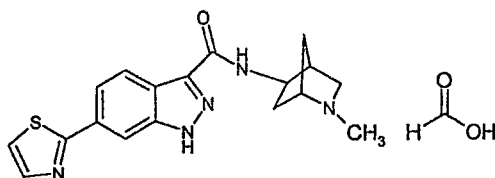
通过方法 A 制备, 收率为 56%。LC/MS (EI) t_R 4.31 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 84: 6-二氟甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



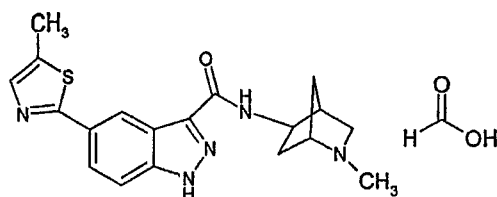
通过方法 A 制备, 收率为 56%。LC/MS (EI) t_R 2.97 min, m/z 337 ($M^+ + 1$)。

实施例 85: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



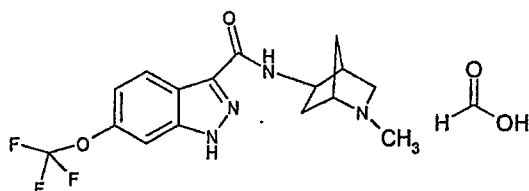
通过方法 A 制备, 收率为 58%。LC/MS (EI) t_R 3.13 min, m/z 354 ($M^+ + 1$)。

实施例 86: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



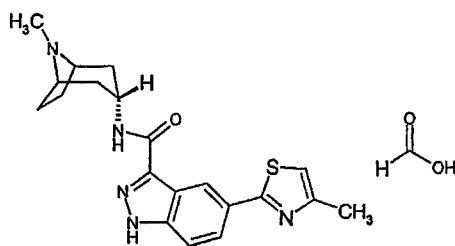
通过方法 A 制备, 收率为 46%。LC/MS (EI) t_R 3.66 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 87: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



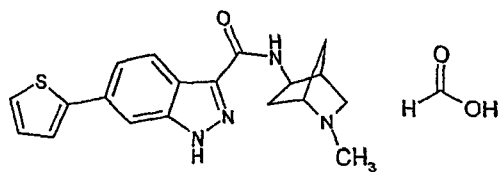
通过方法 A 制备, 收率为 48%。LC/MS (EI) t_R 4.64 min, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

实施例 88: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



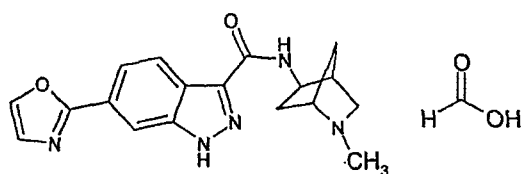
通过方法 A 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 4.23 min, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

实施例 89: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



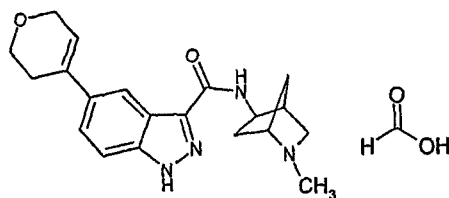
通过方法 A 制备, 收率为 54%。LC/MS (EI) t_R 4.85 min, m/z 353 (M^+ +1)。

实施例 90: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



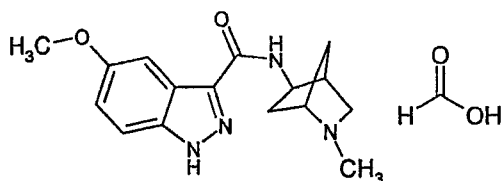
通过方法 A 制备, 收率为 42%。LC/MS (EI) t_R 2.46 min, m/z 338 (M^+ +1)。

实施例 91: 5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-基)-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-咪唑-3-甲酰胺甲酸盐



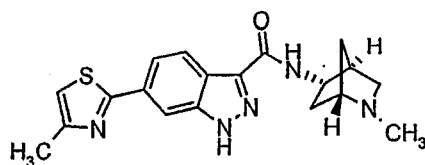
通过方法 A 制备, 收率为 46%。LC/MS (EI) t_R 2.83 min, m/z 353 (M^+ +1)。

实施例 92: 5-甲氧基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]辛-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



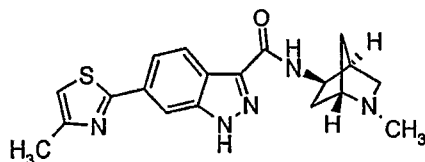
通过方法 A 制备, 收率为 61%。LC/MS (EI) t_R 2.41 min, m/z 301 (M^+ +1)。

实施例 93: *N*-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



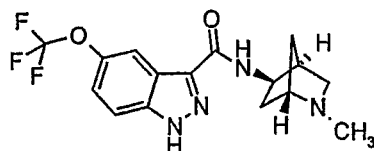
通过方法 A 制备, 收率为 23%。LC/MS (EI) t_R 4.04 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 94: *N*-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



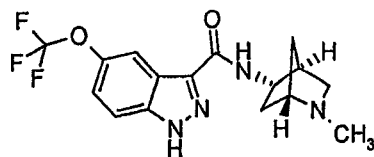
通过方法 A 制备, 收率为 32%。LC/MS (EI) t_R 4.04 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 95: *N*-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*R*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



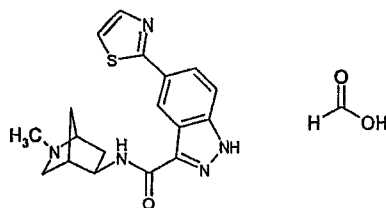
通过方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 4.68 min, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

实施例 96: *N*-[(*rel*-1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



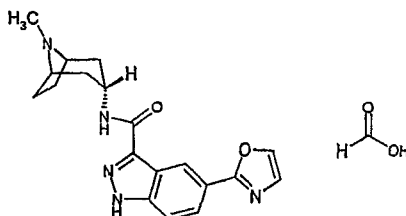
通过方法 A 制备, 收率为 27%。LC/MS (EI) t_R 4.68 min, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

实施例 97: *N*-[2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



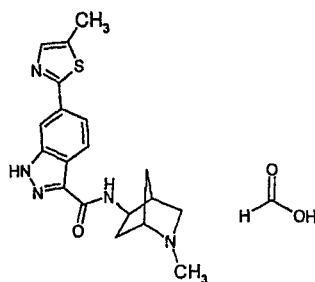
通过方法 A 制备, 收率为 50%。LC/MS (EI) t_R 4.47 min, m/z 354 ($M^+ + 1$)。

实施例 98: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



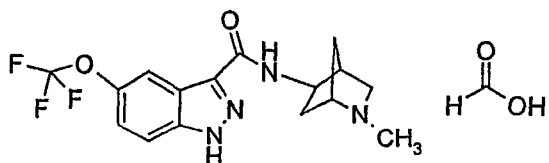
通过方法 A 制备, 收率为 9%。LC/MS (EI) t_R 2.98 min, m/z 352 ($M^+ + 1$)。

实施例 99: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



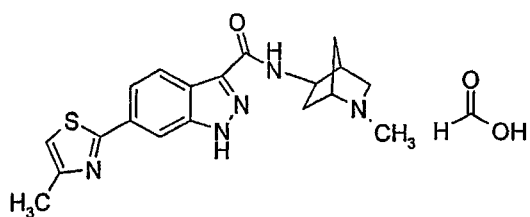
通过方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 4.37 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 100: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 A 制备, 收率为 54%。LC/MS (EI) t_R 4.68 min, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

实施例 101: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

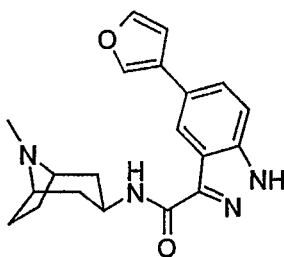


通过方法 A 制备, 收率为 55%。LC/MS (EI) t_R 4.04 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

代表方法 B

方法 B 提供溴化二环碱甲酰胺与硼酸之间偶联形成芳基取代的衍生物的方法。

实施例 102: 5-(3-呋喃基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

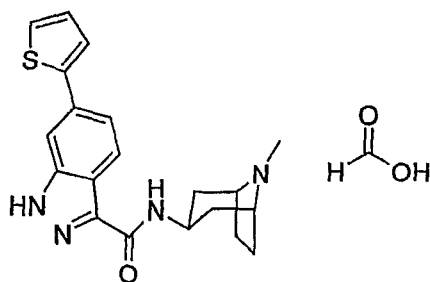


在 5 mL 微波反应容器中加入 *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-溴-1*H*-吲唑-3-甲酰胺(0.286 mmol)、呋喃-3-硼酸(0.588 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.0289 mmol)、三叔丁基膦四氟硼酸盐(0.0579 mmol)和碳酸钾(0.810 mmol)。将所述容器抽空, 回充入氩气, 并用 *N,N*-二甲基甲酰胺(5.0 mL)稀释内容物。将所述容器密封, 并在 200℃ 下微波辐射 600 秒。

将反应内容物过滤通过硅藻土(甲醇洗涤),并装载于5 g SCX柱上。用甲醇(50 mL)洗涤该柱,用在甲醇中的2 M氨洗脱产物,并浓缩。通过色谱法[1/1至0/1 乙酸乙酯/(70/30/1 乙酸乙酯/甲醇/氢氧化铵)]纯化残余物,然后进行制备 HPLC,得到产物,收率为4%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.56-4.52 (m, 0.5H), 4.28-4.26 (m, 0.5H), 3.97-3.93 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.49-2.12 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 4.20 min, m/z 351 (M^+ +1)。

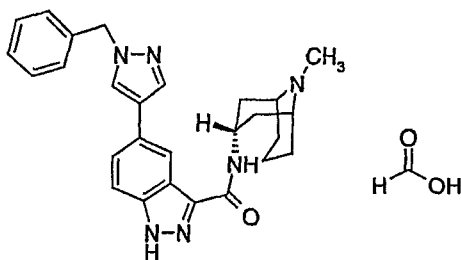
使用该一般方法制备以下化合物:

实施例 103: (8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



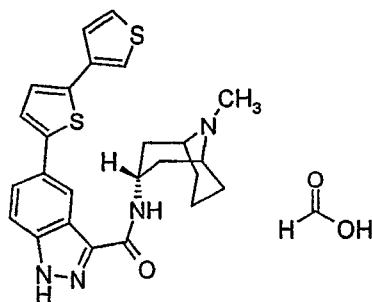
通过方法 B 制备,收率为26%。LC/MS (EI) t_R 4.50 min, m/z 367 (M^+ +1)。

实施例 104: 5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



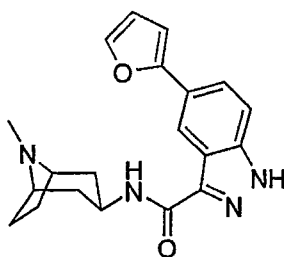
通过方法 B 制备,收率为10%。LC/MS (EI) t_R 5.39 min, m/z 455 (M^+ +1)。

实施例 105: 5-(2,3'-联噻吩-5-基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



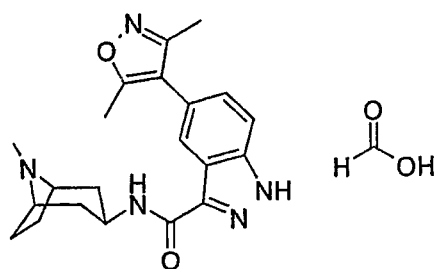
通过方法 B 制备, 收率为 8%。LC/MS (EI) t_R 5.43 min, m/z 463 (M^++1)。

实施例 106: 5-(2-呋喃基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺



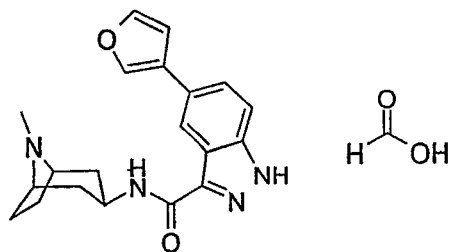
通过方法 B 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 4.30 min, m/z 351 (M^++1)。

实施例 107: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



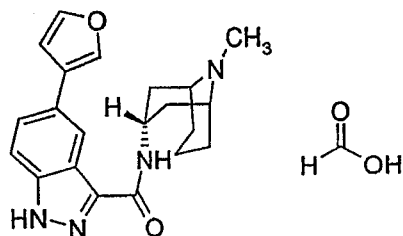
通过方法 B 制备, 收率为 3%。LC/MS (EI) t_R 4.49 min, m/z 380 (M^++1)。

实施例 108: 5-(3-呋喃基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



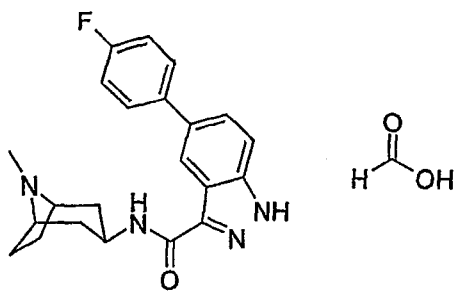
通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 4.12 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

实施例 109: 5-(3-呋喃基)-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



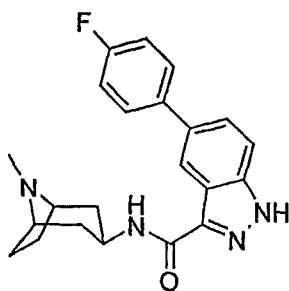
通过方法 B 制备, 收率为 13%。LC/MS (EI) t_R 4.40 min, m/z 365 ($M^+ + 1$)。

实施例 110: 5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



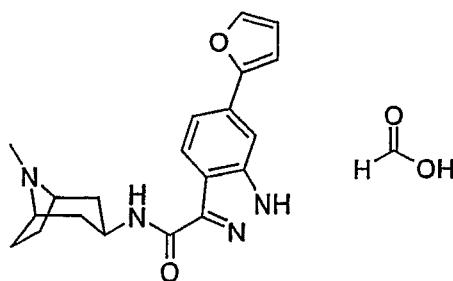
通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 4.60 min, m/z 379 ($M^+ + 1$)。

实施例 111: 5-(4-氟苯基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



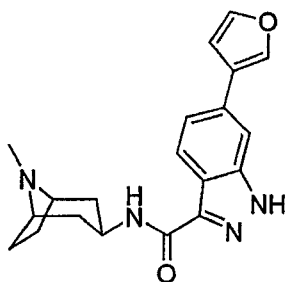
通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 4.60 min, m/z 379 ($M^+ + 1$)。

实施例 112: 6-(2-呋喃基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



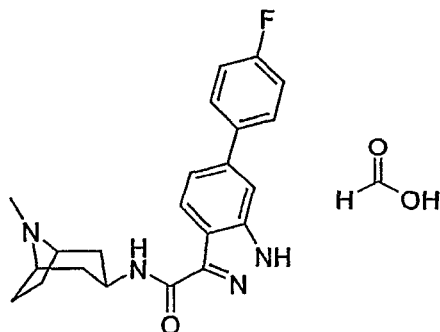
通过方法 B 制备, 收率为 28%。LC/MS (EI) t_R 5.18 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

实施例 113: 6-(3-呋喃基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺



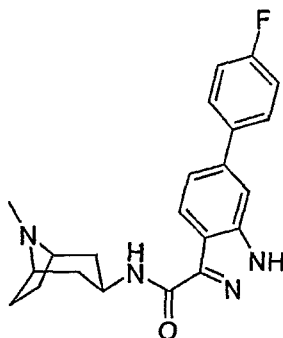
通过方法 B 制备, 收率为 32%。LC/MS (EI) t_R 5.00 min, m/z 351 ($M^+ + 1$)。

实施例 114: 6-(4-氟苯基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



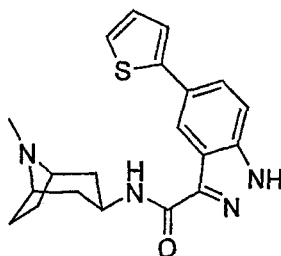
通过方法 B 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 4.68 min, m/z 379 (M^+ +1)。

实施例 115: 6-(4-氟苯基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺



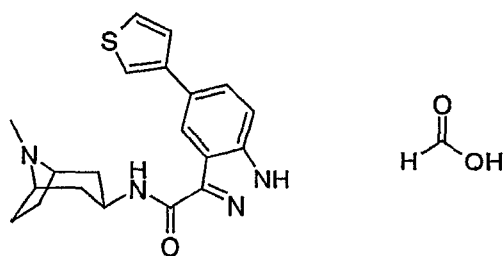
通过方法 B 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 4.70 min, m/z 379 (M^+ +1)。

实施例 116: N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-噻吩基)-1H-吲唑-3-甲酰胺



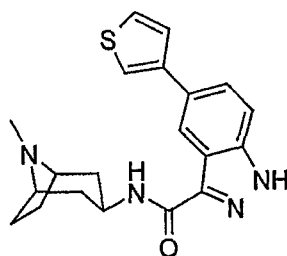
通过方法 B 制备, 收率为 28%。LC/MS (EI) t_R 5.30 min, m/z 367 (M^+ +1)。

实施例 117: N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



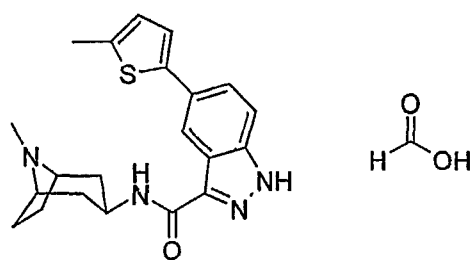
通过方法 B 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 4.39 min, m/z 367 ($M^+ + 1$)。

实施例 118: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺



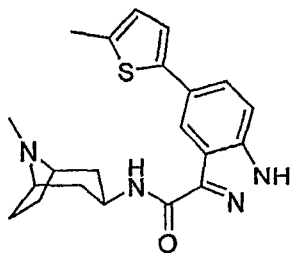
通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 4.40 min, m/z 367 ($M^+ + 1$)。

实施例 119: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



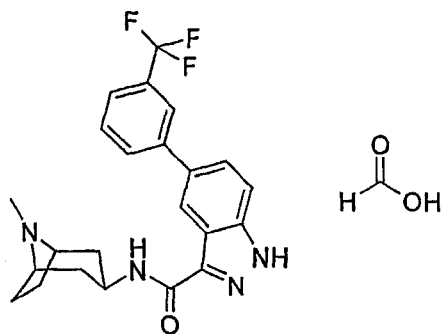
通过方法 B 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 4.74 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

实施例 120: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺



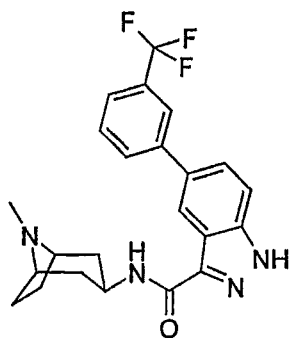
通过方法 B 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 4.70 min, m/z 381 (M^+ +1)。

实施例 121: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



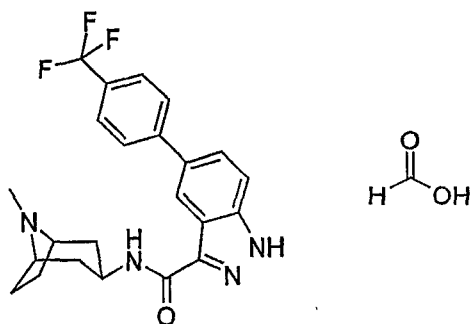
通过方法 B 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 5.01 min, m/z 429 (M^+ +1)。

实施例 122: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺



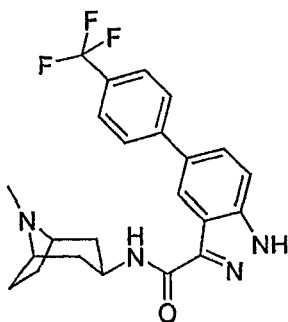
通过方法 B 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 5.00 min, m/z 429 (M^+ +1)。

实施例 123: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



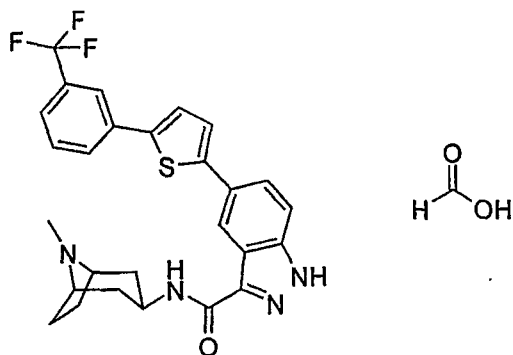
通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 5.06 min, m/z 429 ($M^+ + 1$)。

实施例 124: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-3-甲酰胺



通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 5.00 min, m/z 429 ($M^+ + 1$)。

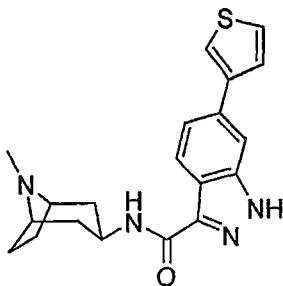
实施例 125: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 B 制备, 收率为 17%。LC/MS (EI) t_R 5.34 min, m/z 512 ($M^+ + 1$)。

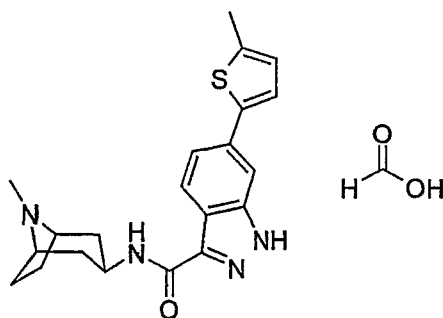
实施例 126: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(3-噻吩基)-1*H*-吡啶-3-

甲酰胺



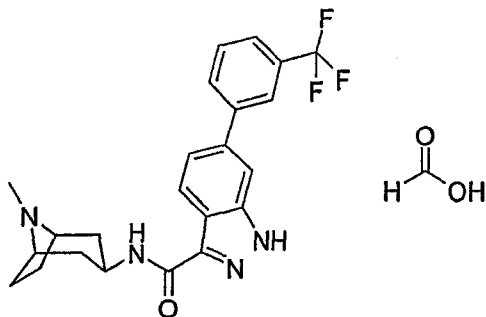
通过方法 B 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 4.50 min, m/z 367 ($M^+ + 1$)。

实施例 127: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 5.54 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

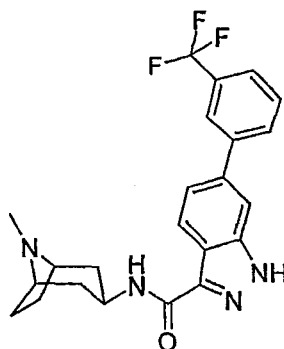
实施例 128: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 5.10 min, m/z 429 ($M^+ + 1$)。

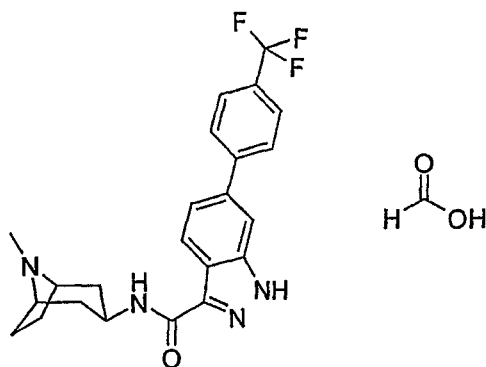
实施例 129: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(3-三氟甲基)苯基]-1*H*-

吡唑-3-甲酰胺



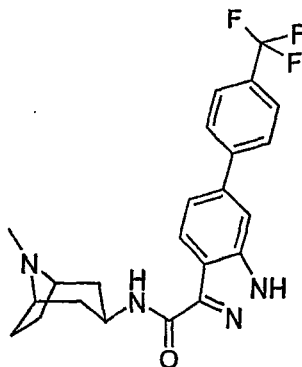
通过方法 B 制备, 收率为 4%。LC/MS (EI) t_R 5.00 min, m/z 429 ($M^+ + 1$)。

实施例 130: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



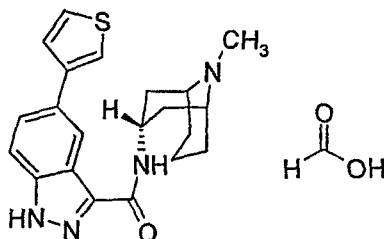
通过方法 B 制备, 收率为 3%。LC/MS (EI) t_R 5.08 min, m/z 429 ($M^+ + 1$)。

实施例 131: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



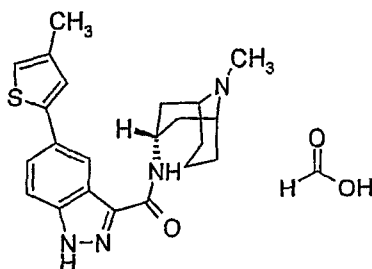
通过方法 B 制备, 收率为 3%。LC/MS (EI) t_R 5.10 min, m/z 429 ($M^+ + 1$)。

实施例 132: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(3-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



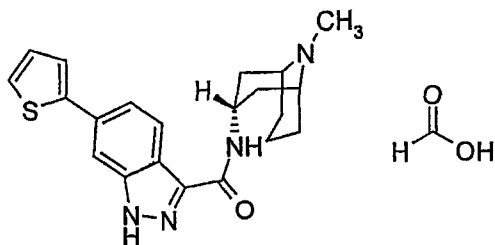
通过方法 B 制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 4.60 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

实施例 133: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 B 制备, 收率为 18%。LC/MS (EI) t_R 5.62 min, m/z 395 ($M^+ + 1$)。

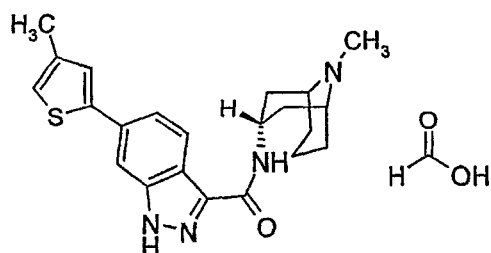
实施例 134: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(2-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 B 制备, 收率为 9%。LC/MS (EI) t_R 4.02 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

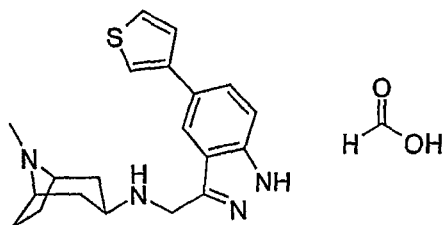
实施例 135: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(4-甲基-2-噻吩基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



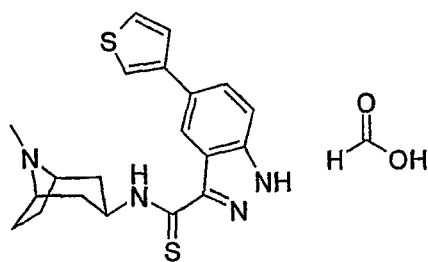
通过方法 B 制备, 收率为 6%。LC/MS (EI) t_R 5.66 min, m/z 395 (M^+ +1)。

实施例 136: 8-甲基-*N*-{[5-(3-噻吩基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基}-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-胺甲酸盐



通过方法 B, 接着进行氢化铝锂还原而制备, 收率为 8%。LC/MS (EI) t_R 2.55 min, m/z 353 (M^+ +1)。

实施例 137: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(噻吩基)-1*H*-吲唑-3-硫代甲酰胺甲酸盐



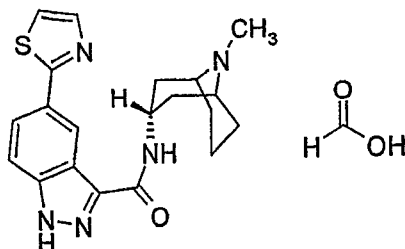
通过方法 B, 接着与 Lawesson 试剂反应而制备, 收率为 6%。LC/MS (EI) t_R 5.75 min, m/z 383 (M^+ +1)。

代表方法 C

方法 C 提供溴化二环碱甲酰胺与锌试剂之间偶联形成芳基取代的衍

生物的方法。

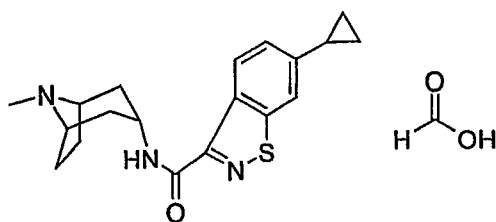
实施例 138: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-
 吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



在 10 mL 微波反应容器中加入 5-溴-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺 (0.8 mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (palladium tetrakis(triphenylphosphine)) (0.16 mmol)。将所述容器抽空, 回充入氩气, 并用 2-噻唑溴化锌的 0.5 M 四氢呋喃溶液 (6.4 mL) 稀释内容物。将所述容器密封, 并在 100°C 下微波辐射 3600 秒。用乙酸 (1 mL) 终止反应物的反应, 并将反应物装载于 10 g SCX 柱上。用甲醇 (50 mL) 洗涤该柱, 用在甲醇中的 2 M 氨 (50 mL) 洗脱产物并浓缩。通过色谱法 [1/1 至 0/1 乙酸乙酯/(70/30/1 乙酸乙酯/甲醇/三乙胺)] 纯化残余物, 然后进行制备 HPLC, 得到产物, 收率为 6%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (d, *J* = 8.9, 1H), 7.9 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.7 (d, *J* = 8.7, 1H), 7.6 (d, *J* = 2.8, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.68 (app d, *J* = 8.7, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.0 (app t, *J* = 24.8, 2H), 1.7-1.6 (m, 2H); LC/MS (EI) *t_R* 4.82 min, *m/z* 382 (*M*⁺+1)。

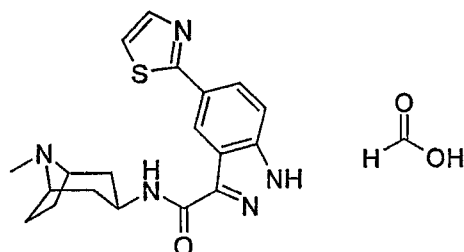
使用该一般方法制备以下化合物:

实施例 139: 6-环丙基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐



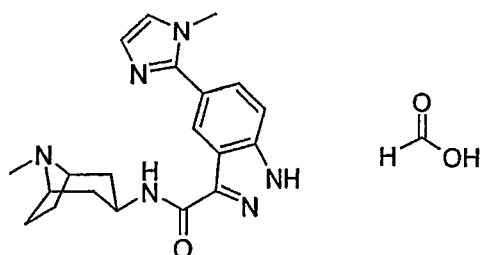
通过方法 C 制备, 收率为 42%。LC/MS (EI) t_R 4.18 min, m/z 342 ($M^+ + 1$)。

实施例 140: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



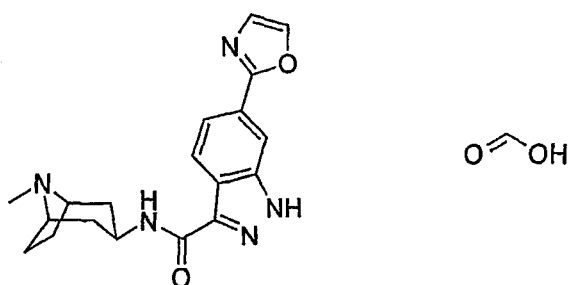
通过方法 C 制备, 收率为 2%。LC/MS (EI) t_R 4.05 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 141: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



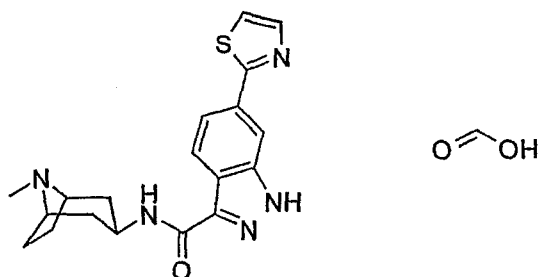
通过方法 C 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 1.19 min, m/z 365 ($M^+ + 1$)。

实施例 142: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



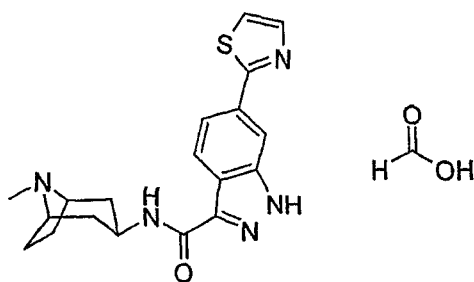
通过方法 C 制备, 收率为 1%。LC/MS (EI) t_R 3 min, m/z 352 ($M^+ + 1$)。

实施例 143: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺



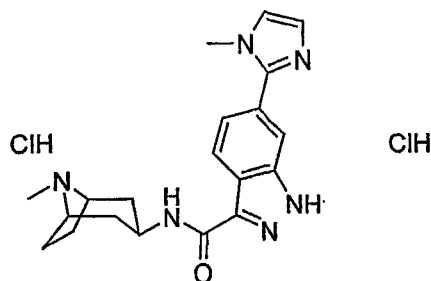
通过方法 C 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 3.76 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 144: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 C 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 3.67 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

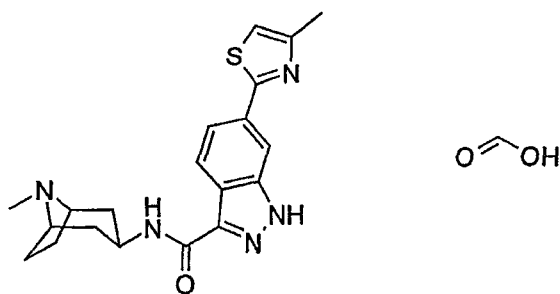
实施例 145: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐



通过方法 C 制备, 收率为 53%。LC/MS (EI) t_R 1.41 min, m/z 365 ($M^+ + 1$)。

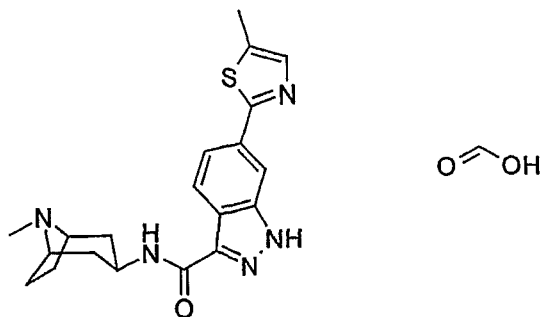
实施例 146: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-

基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



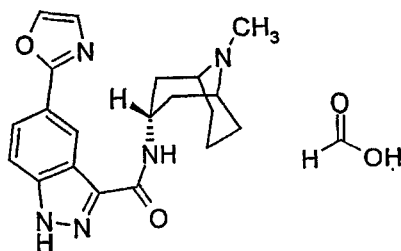
通过方法 C 制备, 收率为 1%。LC/MS (EI) t_R 4.74 min, m/z 382 (M^+ +1)。

实施例 147: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



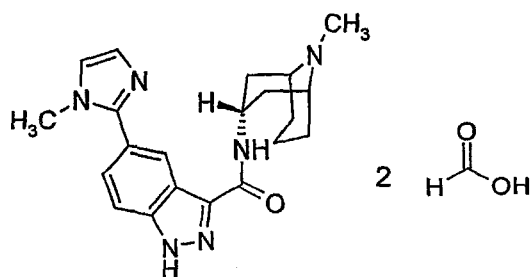
通过方法 C 制备, 收率为 7%。LC/MS (EI) t_R 4.48 min, m/z 382 (M^+ +1)。

实施例 148: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



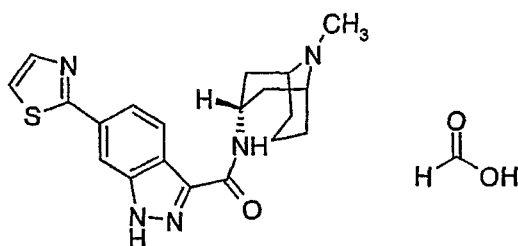
通过方法 C 制备, 收率为 29%。LC/MS (EI) t_R 4.21 min, m/z 366 (M^+ +1)。

实施例 149: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐



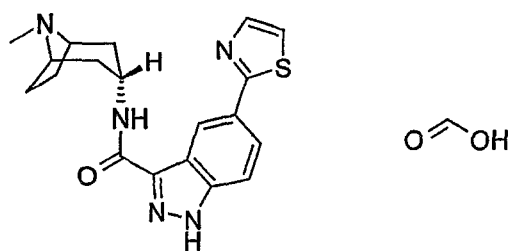
通过方法 C 制备, 收率为 64%。LC/MS (EI) t_R 1.18 min, m/z 379 ($M^+ + 1$)。

实施例 150: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-
吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



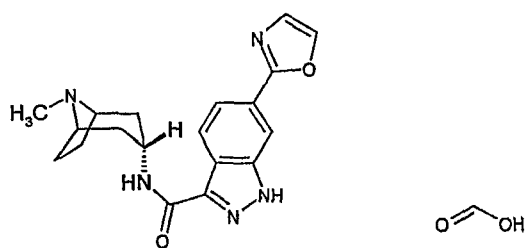
通过方法 C 制备, 收率为 3%。LC/MS (EI) t_R 4.86 min, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

实施例 151: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-
吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



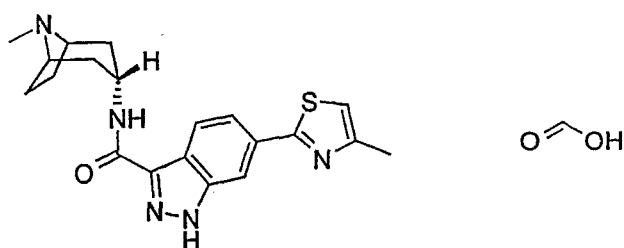
通过方法 C 制备, 收率为 8%。LC/MS (EI) t_R 4.39 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 152: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-
吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



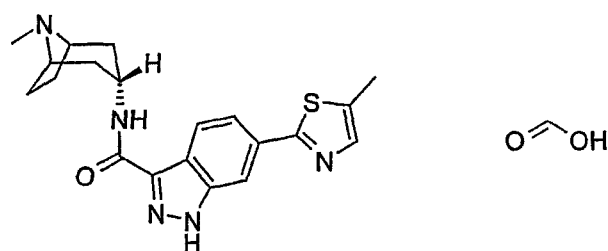
通过方法 C 制备, 收率为 5%。LC/MS (EI) t_R 2.54 min, m/z 352 (M^++1)。

实施例 153: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



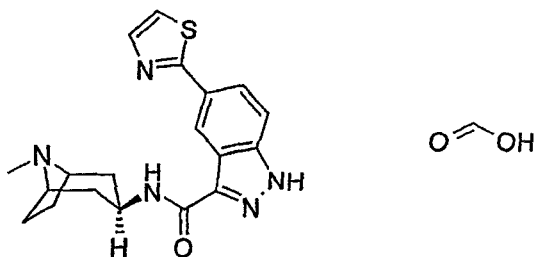
通过方法 C 制备, 收率为 8%。LC/MS (EI) t_R 5.03 min, m/z 382 (M^++1)。

实施例 154: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



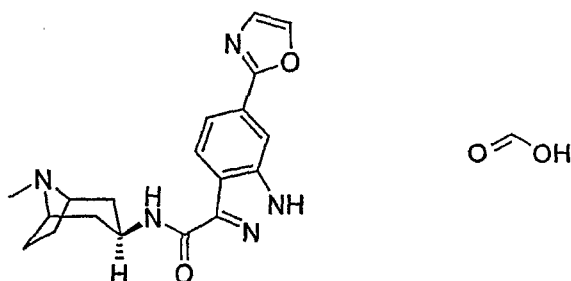
通过方法 C 制备, 收率为 7%。LC/MS (EI) t_R 4.66 min, m/z 382 (M^++1)。

实施例 155: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



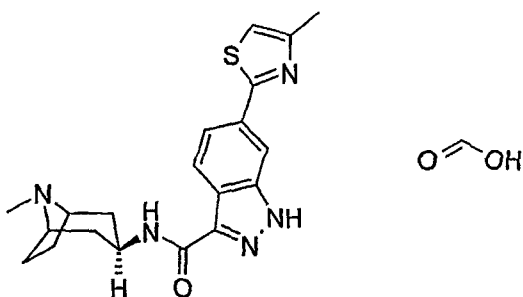
通过方法 C 制备, 收率为 1%。LC/MS (EI) t_R 4.26 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 156: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



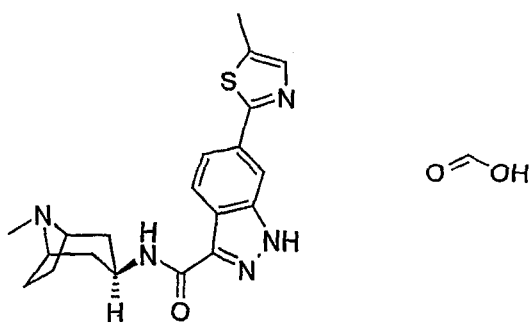
通过方法 C 制备, 收率为 1%。LC/MS (EI) t_R 2.9 min, m/z 352 ($M^+ + 1$)。

实施例 157: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 C 制备, 收率为 8%。LC/MS (EI) t_R 5.05 min, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

实施例 158: *N*-(外-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

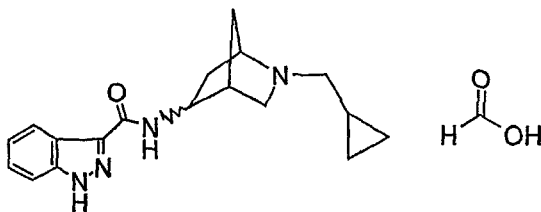


通过方法 C 制备, 收率为 2%。LC/MS (EI) t_R 4.54 min, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

代表方法 D

方法 D 提供二环碱甲酰胺和甲醛(carboxaldehyde)之间偶联形成叔胺衍生物的方法。

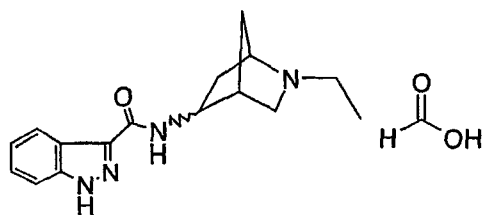
实施例 159: *N*-(2-环丙基甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



向 *N*-(2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐(0.36 mmol)、环丙基甲醛(0.9 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(1.08 mmol)、乙酸(0.43 mmol)的悬浮液中加入三乙氧基硼氢化钠(0.61 mmol)。将反应混合物在室温下放置 2 小时, 倾入水中, 用 95/5 二氯甲烷/甲醇(2×30 mL)萃取, 并浓缩合并的萃取液。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 50%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.21 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.02 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 0.48 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2.72 min, m/z 311 ($M^+ + 1$)。

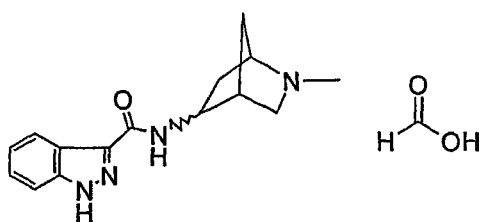
使用该一般方法制备以下化合物:

实施例 160: *N*-(2-乙基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法D制备,收率为60%。LC/MS (EI) t_R 2.76 min, m/z 285 (M^+ +1)。

实施例 161: *N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

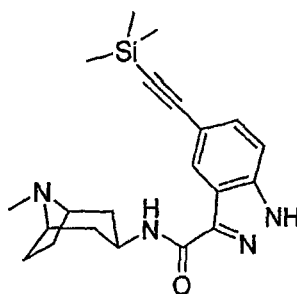


通过方法D制备,收率为62%。LC/MS (EI) t_R 2.67 min, m/z 271 (M^+ +1)。

代表方法 E

方法E提供溴化二环碱甲酰胺和乙炔之间偶联形成炔基取代的衍生物的方法。

实施例 162: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺

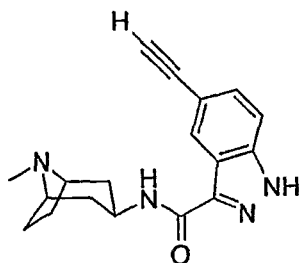


在 5 mL 微波反应容器中加入二(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.0597 mmol)、碘化铜(I) (0.0719mmol)、三苯基膦(0.124 mmol)和该溴化物(0.578 mmol)。将所述容器抽空,并回充入氩气。加入该炔(0.71 mmol)、二乙胺(3.5 mL)和 *N,N*-二甲酰胺(1.5 mL),将所述容器密封,并在 120℃下微波辐

射 1500 秒。将反应物在真空下减至~1.5 mL, 并转移至 SCX 柱上。用甲醇 (50 mL) 洗涤该柱, 用在甲醇中的 2 M 氨洗脱产物, 并浓缩。通过色谱法[1/1 至 0/1 乙酸乙酯/(70/30/1 乙酸乙酯/甲醇/氢氧化铵)]纯化残余物, 得到甲硅烷基乙炔, 收率为 24%。LC/MS (EI) t_R 5.46 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

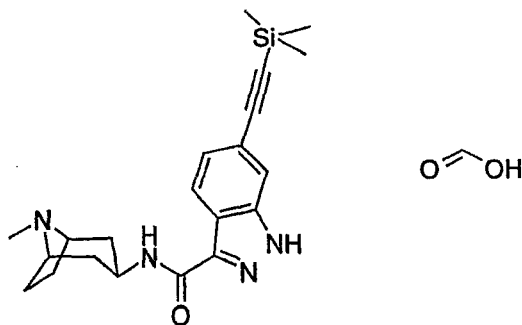
使用该一般方法制备以下化合物:

实施例 163: 5-乙炔基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺



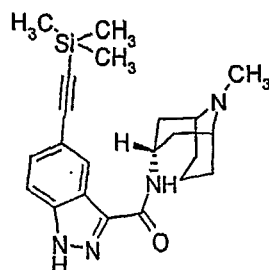
将硅烷(参见实施例 163)溶解于四氢呋喃(2.5 mL)中, 并用四丁基氟化铵(0.6 mL 于四氢呋喃中的 1 M 溶液)处理之。将反应混合物放置 11 小时, 并转移至 SCX 柱上。用甲醇(50 mL)洗涤改柱, 用在甲醇(50 mL)中的 2 M 氨洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 4%。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7, 1.5$, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 1\text{H}$), 4.21 (m, 1H), 3.47 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.01 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 3.51 min, m/z 309 ($M^+ + 1$)。

实施例 164: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 E 制备, 收率为 49%。LC/MS (EI) t_R 5.45 min, m/z 381 ($M^+ + 1$)。

实施例 165: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

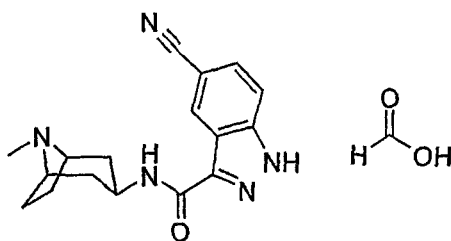


通过方法 E 制备, 收率为 6%。LC/MS (EI) t_R 5.53 min, m/z 395 ($M^+ + 1$)。

代表方法 F

方法 F 提供溴化二环碱甲酰胺和氰化镍(II)之间偶联形成氰基取代的衍生物的方法。

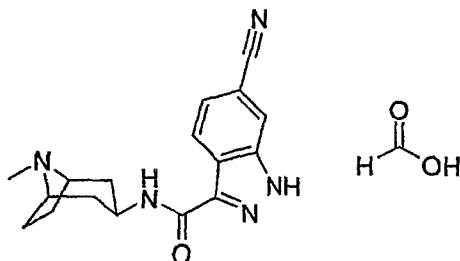
实施例 166: 5-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



在 5 mL 微波反应容器中加入氰化镍(II) (3.11 mmol) 和该溴化物 (0.578 mmol)。将所述容器抽空, 回充入氩气, 并用 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 稀释。将所述容器密封, 并在 200℃ 下微波辐射 2400 秒。将反应物转移至 SCX 柱上, 并用甲醇 (50 mL) 洗涤该柱, 用在甲醇 (50 mL) 中的 2 M 氨洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 4%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.43-2.02 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 2.65 min, m/z 310 ($M^+ + 1$)。

使用该一般方法制备以下化合物：

实施例 167：6-氰基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

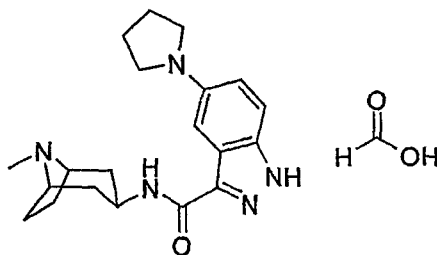


通过方法 F 制备，收率为 16%。LC/MS (EI) t_R 2.63 min, m/z 310 ($M^+ + 1$)。

代表方法 G

方法 G 提供溴化二环碱甲酰胺与环状仲胺之间偶联形成氨基取代的衍生物的方法。

实施例 168：*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

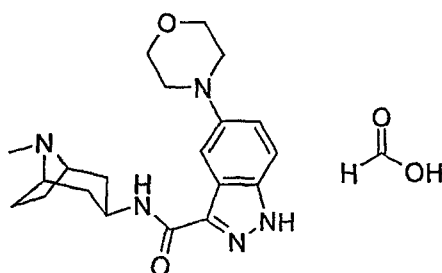


在 2.5 mL 微波反应容器中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.060 mmol)、[2'-(二甲氨基)联苯-2-基]二环己基膦(0.060 mmol)和该溴化物(0.550 mmol)。将所述容器抽空，并回充入氩气。加入该胺(0.66 mmol)和六甲基二硅基氨基锂(lithium hexamethyldisilazide)于四氢呋喃(1.7 mmol)中的 1 M 溶液，将所述容器密封，并在 65℃ 下加热 15 小时。将反应物转移至 SCX 柱上，并用甲醇(50 mL)洗涤该柱。用在甲醇中(50 mL)中的 2 M 氨洗脱产物，并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物，得到产物，收率为 35%。 ^1H NMR

(CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.0, 1H), 7.18 (d, J = 1.8, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.4, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 8H), 2.08-2.04 (m, 4H); LC/MS (EI) t_R 2.42 min, m/z 354 (M^+ +1)。

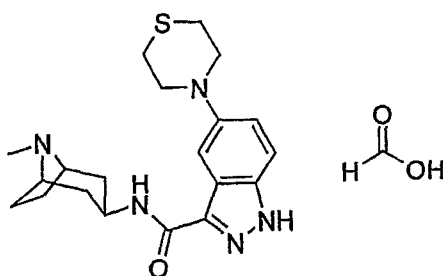
使用该一般方法制备以下化合物：

实施例 169: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



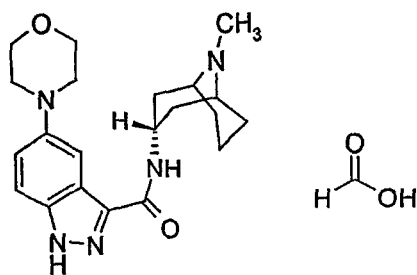
通过方法 G 制备，收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 2.39 min, 370 (M^+ +1)。

实施例 170: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



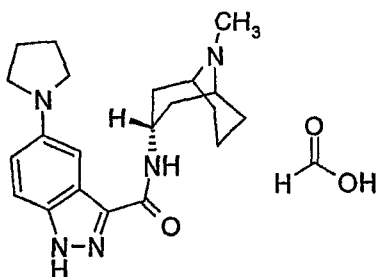
通过方法 G 制备，收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 2.40 min, m/z 386 (M^+ +1)。

实施例 171: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吗啉-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



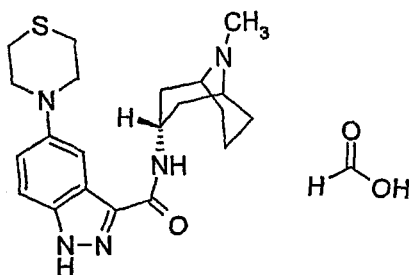
通过方法 G 制备, 收率为 15%。LC/MS (EI) t_R 2.36 min, m/z 384 ($M^+ + 1$)。

实施例 172: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(吡咯烷-1-基)-1*H*-*l*唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 G 制备, 收率为 32%。LC/MS (EI) t_R 2.40 min, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

实施例 173: *N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1*H*-*l*唑-3-甲酰胺甲酸盐

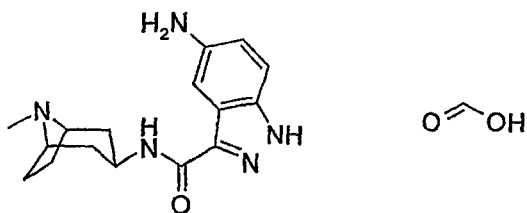


通过方法 G 制备, 收率为 13%。LC/MS (EI) t_R 2.37 min, m/z 400 ($M^+ + 1$)。

代表方法 H

方法 H 提供还原硝基二环碱甲酰胺形成苯胺衍生物的方法。

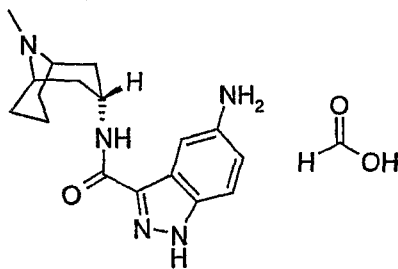
实施例 174: 5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



用甲醇(300 mL)稀释 5-硝基化合物(11 mg, 0.03 mmol)和 10%钯炭(11 mg)的混合物。将反应容器抽空, 并将反应混合物在氢气氛下放置 12 小时。过滤通过硅藻土除去催化剂, 并浓缩有机层。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 23%。该苯胺不经纯化而常规用于随后的反应。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.52-7.31 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53-1.85 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 1.44 min, m/z 300(M^+ +1)。

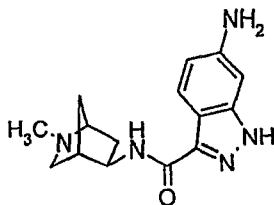
使用该一般方法制备以下化合物:

实施例 175: 5-氨基-*N*-(内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 H 制备, 收率为 25%。LC/MS (EI) t_R 1.45 min, m/z 314 (M^+ +1)。

实施例 176: 6-氨基-*N*-(2-甲基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-1*H*-吲唑-3-甲酰胺

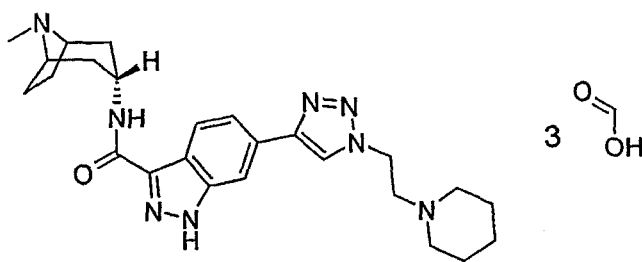


通过方法 H 制备, 收率为 95%。LC/MS (EI) t_R 1.55 min, m/z 286 ($M^+ + 1$)。

代表方法 I

方法 I 提供炔基二环碱甲酰胺和叠氮化物反应形成三唑衍生物的方法。

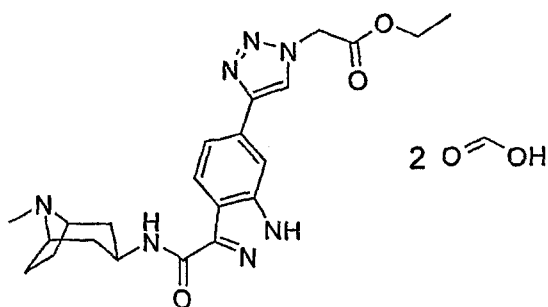
实施例 177: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]-1*H*-吡唑-3-甲酰胺三甲酸盐



将 3-[(5-乙炔基-1*H*-吡唑-3-基)羰基]氨基-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷甲酸盐 (50 mg, 0.10 mmol) 和 2-(1-哌啶基)重氮乙烷 (2-(1-piperidinyl)ethylazide) (20 mg, 0.10 mmol) 悬浮在水 (0.3 mL) 和叔丁醇 (0.3 mL) 中。加入抗坏血酸钠 (10 mg, 0.070 mmol), 接着加入硫酸铜(II)五水合物 (4 mg, 0.01 mmol) 在水 (10 mL) 中的溶液。将反应混合物剧烈搅拌 12 小时, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 9%。¹H NMR (CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.96 (app d, $J = 8.7$, 1H), 7.70 (app d, $J = 8.7$, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.85 (t, $J = 11.2$, 1H), 3.48 (br s, 4H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.66-1.62 (m, 13H); LC/MS (EI) t_R 4.15 min, m/z 485 ($M^+ + Na$)。

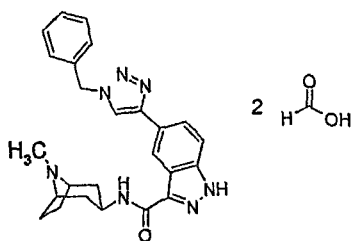
采用该一般方法制备以下化合物:

实施例 178: [4-(3-[(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)氨基]羰基)-1*H*-吡唑-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯二甲酸盐



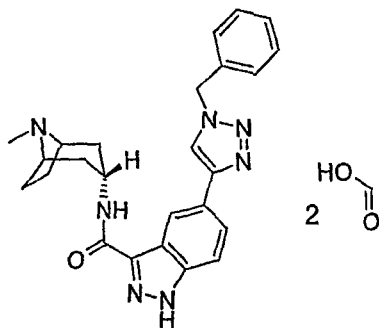
通过方法 I 制备, 收率为 70%。LC/MS (EI) t_R 3.57 min, m/z 438 (M^+ +1)。

实施例 179: 5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐



通过方法 I 制备, 收率为 17%。LC/MS (EI) t_R 5.76 min, m/z 442 (M^+ +1)。

实施例 180: 5-(1-苄基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

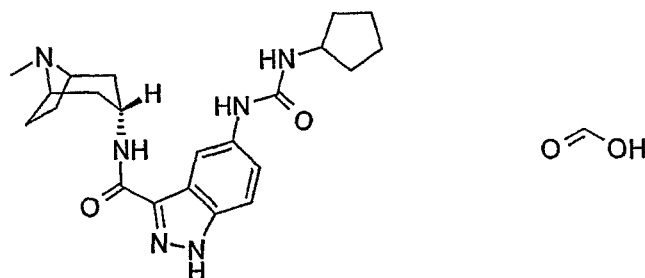


通过方法 I 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 5.76 min, m/z 442 (M^+ +1)。

代表方法 J

方法 J 提供氨基二环碱甲酰胺和异氰酸酯之间偶联形成脲衍生物的方法。

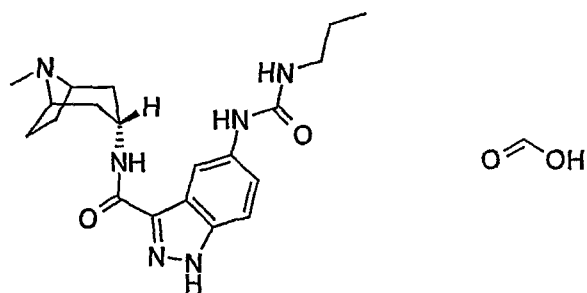
实施例 181: 5-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



向 5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺(100 mg, 0.30 mmol)在吡啶(3 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中的溶液中加入异氰酸环戊酯(48 mg, 0.43 mmol)。将反应混合物放置 16 小时, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 30%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 4.62 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.07 (qt, $J = 13.2, 6.5, 1\text{H}$), 3.92 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.49-2.36 (m, 8H), 2.01-1.45 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 4.53 min, m/z 411 ($M^+ + 1$)。

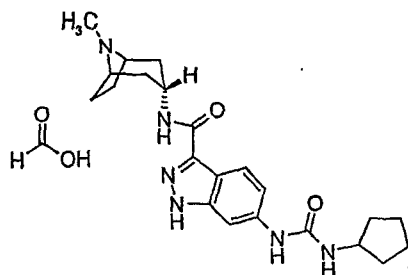
使用该一般方法制备以下化合物:

实施例 182: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



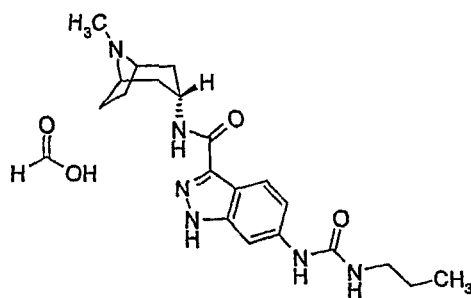
通过方法 J 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 2.54 min, m/z 385 ($M^+ + 1$)。

实施例 183: 6-{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



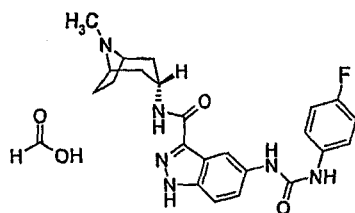
通过方法 J 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 4.84 min, m/z 411 ($M^+ + 1$)。

实施例 184: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



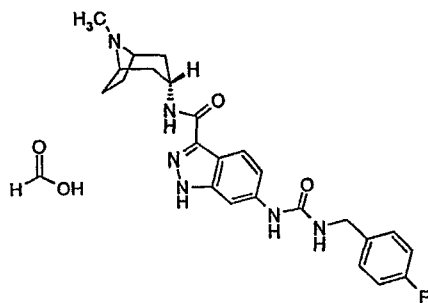
通过方法 J 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 2.81 min, m/z 385 ($M^+ + 1$)。

实施例 185: 5-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



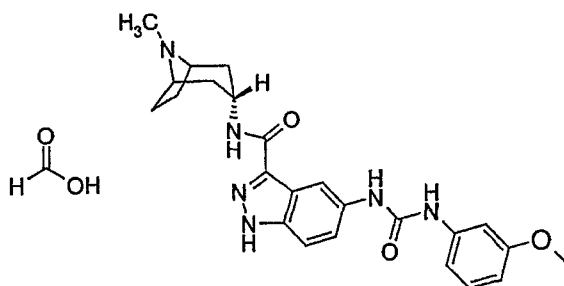
通过方法 J 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 4.07 min, m/z 437 ($M^+ + 1$)。

实施例 186: 6-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-*N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



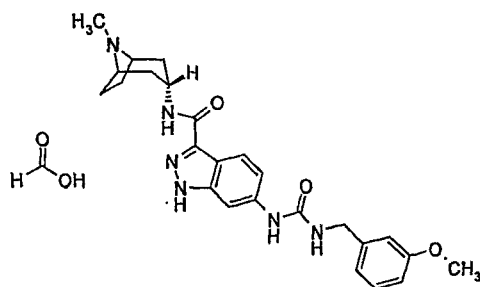
通过方法 J 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 4.8 min, m/z 451 ($M^+ + 1$)。

实施例 187: 5-((3-((3-甲氧基苄基)氨基)羰基)氨基)-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



通过方法 J 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 4.25 min, m/z 449 ($M^+ + 1$)。

实施例 188: 6-((3-((3-甲氧基苄基)氨基)羰基)氨基)-N-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

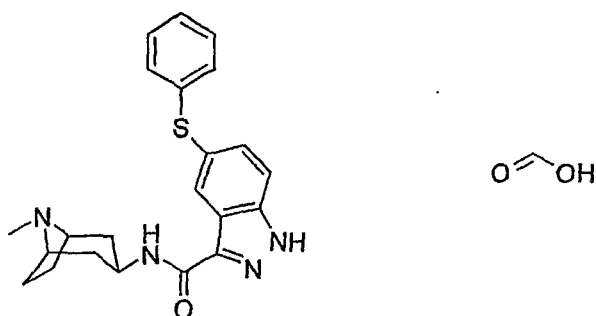


通过方法 J 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 4.7 min, m/z 463 ($M^+ + 1$)。

代表方法 K

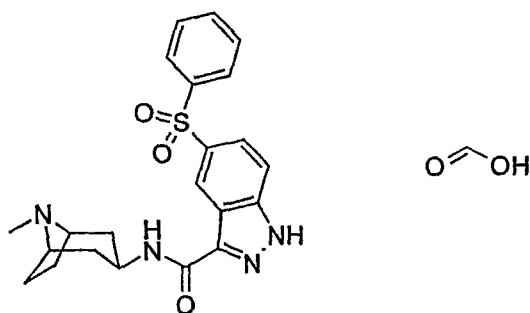
方法 K 提供溴代二环碱甲酰胺和硫醇盐之间偶联并随后氧化硫醚形成砜衍生物的方法。

实施例 189: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯硫基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



将苯基硫醇钠(145 mg, 1.1 mmol)加入该溴化物(200 mg, 0.55 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.7 mL)中的溶液中。将反应混合物在 200℃ 下微波辐射 1 小时, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到苯硫醚, 收率为 1%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.37 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (app d, $J = 8.7$, 1H), 7.46 (app dd, $J = 8.8, 1.6$, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 4.23 (br s, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 8H); LC/MS (EI) t_R 4.53 min, m/z 393 ($M^+ + 1$)。

实施例 190: *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐



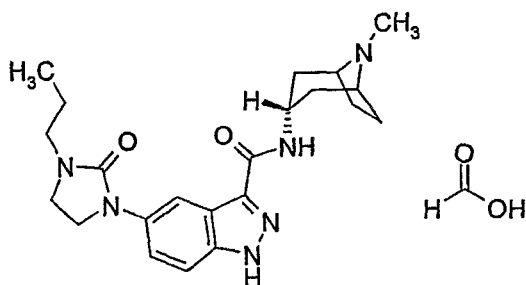
在 0℃ 下, 用过硫酸氢钾制剂(40 mg, 0.07 mmol)在 1/1 甲醇/水(200 mL)中的溶液稀释 8-甲基-3-([5-(苯硫基)-1*H*-吡啶-3-基]羰基氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷甲酸盐(实施例 151, 10 mg, 0.02 mmol)。将反应混合物升温至室温并放置 12 小时。过滤反应混合物并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 10%, 并得到 *N*-氧化物, 收率为 5%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.92 (app dd, $J = 8.8, 1.8$, 1H), 7.8 (app d, $J = 8.9$, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 4.62 (br s, 1H), 4.24 (br s, 1H),

3.65-3.63 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.43-2.18 (m, 6H); LC/MS (EI) t_R 4.81 min, m/z 425 (M^+ +1)。

代表方法 L

方法 L 提供氨基二环碱甲酰胺和异氰酸酯之间偶联形成环状脲衍生物的方法。

实施例 191: *N*-(内-8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐



向 5-氨基-*N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺 (0.120 mmol) 在甲醇 (2 mL) 中的溶液中加入 (2-氧代乙基) 丙基氨基甲酸叔丁酯 (0.140 mmol)、乙酸 (0.1 mL) 和氰基硼氢化钠 (0.200 mmol)，并将反应混合物在室温下放置 16 小时。用 6 M 盐酸 (8 mL) 终止反应物的反应，将反应混合物剧烈搅拌 2 小时，并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物，得到胺，其为红色固体，收率为 65%。

向 *N*-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-5-{[2-(丙基氨基)乙基]氨基}-1*H*-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐 (0.100 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的溶液中加入 *N,N*-羰基二咪唑 (0.170 mmol)，并将反应混合物在 100°C 下加热 2 小时。浓缩反应混合物，通过制备 HPLC 纯化残余物，得到环状脲，其为红色固体，收率为 60%。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.50-7.45 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.17 (s, 1.7H), 4.04 (s, 0.3H), 3.93 (br s, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.66-3.35 (m, 4H), 3.12 (s, 0.3H), 3.02-2.94 (m, 3H), 2.97 (s, 2.7H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 3H); LC/MS (EI) t_R 1.43 min, m/z 411 (M^+ +1)。

实施例 192: [³H] MLA 结合

材料:

大鼠脑: Pel-Freez Biologicals, CAT No. 56004-2

蛋白酶抑制剂混合片: Roche, CAT No. 1697498

膜制备物

将在 20 体积(w/v)含蛋白酶抑制剂(每 50 ml 一片)的 0.32 M 冰冷蔗糖中的大鼠脑用 polytron 在设定 11 下匀浆 10 秒, 然后在 1000 g、4℃下离心 10 分钟。将上清液在 20000 g、4℃下再次离心 20 分钟。将沉淀再悬浮于结合缓冲液(200 mM TRIS-HCl, 20 mM HEPES, pH 7.5, 144 mM NaCl, 1.5 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 2 mM CaCl₂, 0.1% (w/v) BSA)中, 并将膜制备物贮存于-80℃下。

对于饱和测定, 200 μl 于结合缓冲液中的测定混合物含有 200 μg 膜蛋白、0.2-44 nM [³H] MLA。用 1 μM MLA 定义非特异性结合。用 2 nM [³H] MLA 和期望的一系列化合物进行竞争测定。将测定混合物在 22℃下温育 2 小时, 然后使用 Tomtec 收集器用在结合缓冲液中的 0.3% PEI 预浸泡的 GF/B 滤纸收集。用结合缓冲液将滤纸洗涤三次, 并用 Trilux 计数放射性。

本发明的优选化合物的结合亲和力为 292 μM 至 34 nM, 特别是 2.5 μM 至 34 nM。

可以通过用本发明的一般或具体描述的反应物和/或操作条件代替前述实施例中所用的反应物和/或操作条件来重复前面的实施例并取得类似的成功。

虽然例示了本发明的特定化合物和制备, 但是显然可以在不背离本发明的构思或范围的情况下改变和修饰本发明。