



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102724875 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 27

(21) 申请号 201080047262. 3

(22) 申请日 2010. 09. 23

(30) 优先权数据

61/245, 147 2009. 09. 23 US

61/245, 260 2009. 09. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/050080 2010. 09. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/038163 EN 2011. 03. 31

(73) 专利权人 梅迪维新技术公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·P·贾殷 S·查克拉瓦蒂

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20050101623 A1, 2005. 05. 12, 全文.

WO 9634865 A1, 1996. 11. 07, 全文.

CN 1282743 A, 2001. 02. 07, 全文.

审查员 秦雪

权利要求书16页 说明书163页

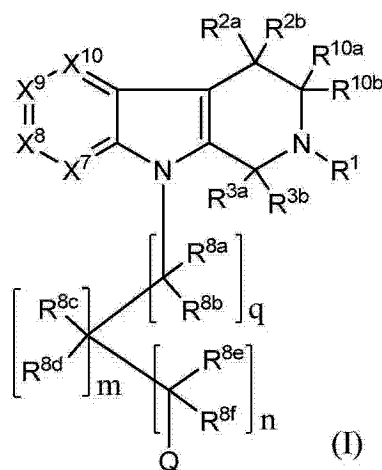
(54) 发明名称

吡啶并 [3,4-b] 吡啶化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及可以在个体中调节组胺受体的新的杂环化合物。在本文中描述了吡啶并 [3,4-b] 吡啶化合物,含有所述化合物的药用组合物和在各种治疗应用(包括治疗认知疾病、精神疾病、神经递质介导的疾病和/或神经疾病)中使用所述化合物的方法。

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐：



其中：

R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

R^{2b} 为 H 或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H 或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

每个 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H；

每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 CR^4 ；

每个 R^4 独立为 H、卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷基；

m 为 1, q 为 0；

n 为 1；

每个 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基或者未取代的 C_1 - C_8 烷基, 或者与季位 $R^{8(c-f)}$ 一起形成亚甲基, 或者, 与季位 $R^{8(c-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成羰基, 或者与季位 $R^{8(c-f)}$ 一起形成键, 前提是当 $R^{8(c-f)}$ 为与季位 $R^{8(c-f)}$ 一起形成键时, 季位 $R^{8(c-f)}$ 不是羟基；

Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基；其中

所述每个“未取代的芳基”是指苯基或萘基，

所述每个“取代的芳基”是指具有 1 至 5 个独立选自下列取代基的苯基： C_1 - C_8 烷氧基、卤素和 C_1 - C_8 烷基，

所述每个“取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个独立选自下列取代基的杂芳基：苯基、卤素和取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基，

所述每个“取代的 C_1 - C_8 烷基”是指具有 1 至 5 个选自卤素的取代基的 C_1 - C_8 烷基，

所述每个“取代的杂环基”是指被 1 至 3 个独立选自下列取代基所取代的杂环基团： C_1 - C_8 烷基，

所述每个“取代的或未取代的氨基”独立是指 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 (a) R_a 和 R_b 基团各自独立地选自： H 和 C_1 - C_8 烷基；或 (b) R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环或被 C_1 - C_8 烷基取代的杂环，

所述杂芳基是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团, 所述杂原子选自氮、氧和硫的杂原子, 并且其具有单个环；

所述杂环基是指具有单个环且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个选自氮、硫或氧的环

杂原子的饱和的非芳族基团。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 , 其中 R^4 为 H。

3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; X^9 为 CR^4 且 R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H。

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H。

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中至少 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 之一为 CR^4 , 其中 R^4 不为 H。

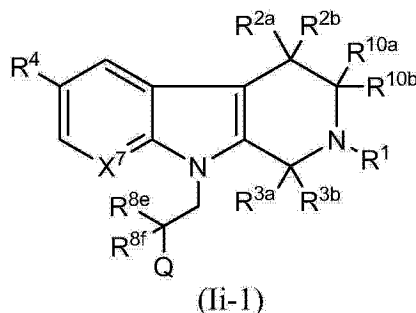
6. 权利要求 5 的化合物或其可药用盐, 其中 X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H, X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。

7. 权利要求 6 的化合物或其可药用盐, 其中至少 R^{8c} - R^{8f} 之一不为 H。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其可药用盐, 其中 Q 为取代的或未取代的芳基, 或者取代的或未取代的杂芳基。

9. 权利要求 8 的化合物或其可药用盐, 其中 Q 为取代的或未取代的苯基, 或者取代的或未取代的吡啶基。

10. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物为式 (Ii-1) 化合物:



其中 R^4 为未取代的 C_1 - C_8 烷基;

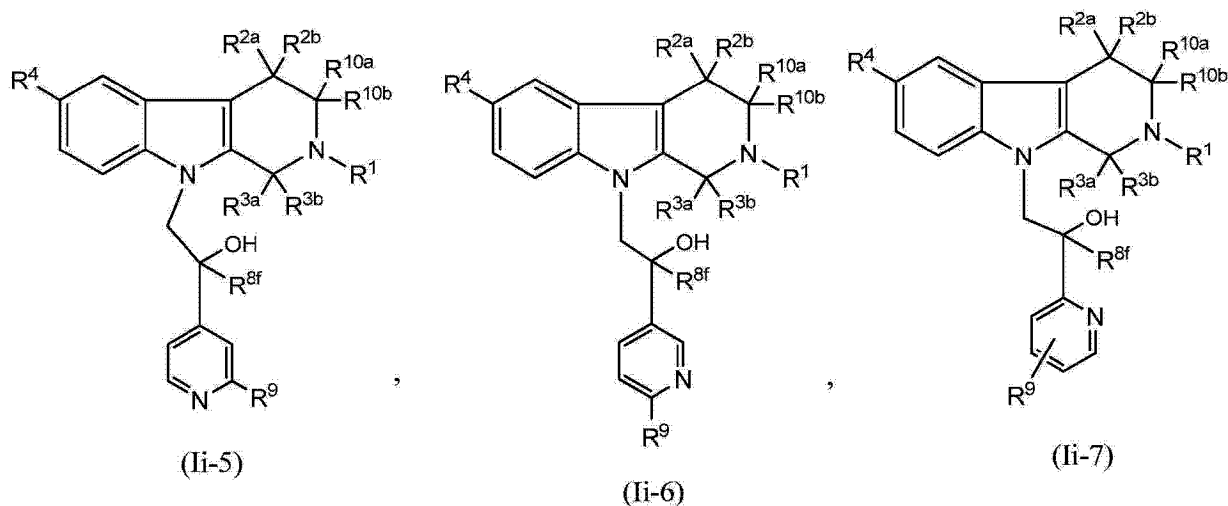
R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、OH 或 CH_3 ; 并且

Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基;

前提是: 当 X^7 为 CR^4 , 其中 R^4 为 H 时, R^{8e} 为 OH 并且 R^{8f} 为 H 或 CH_3 。

11. 权利要求 10 的化合物或其可药用盐, 其中 Q 为取代的或未取代的吡啶基。

12. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物为式 (Ii-5)、(Ii-6) 或 (Ii-7) 的化合物:

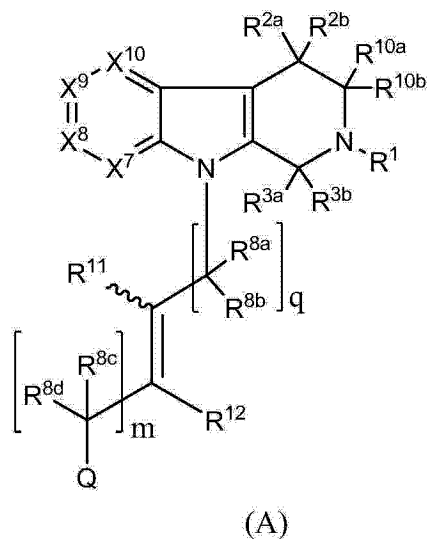


其中 R^4 为未取代的 C_1-C_8 烷基；

R^9 为 H 或 CH_3 ；并且

R^{8f} 为 H 或 CH_3 。

13. 式 (A) 的化合物或其可药用盐：



其中：

R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)；

R^{2b} 为 H；

每个 R^{3a} 和 R^{3b} 为 H；

每个 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H；

每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 CR^4 ；

每个 R^4 独立为 H、卤素或者未取代的 C_1-C_8 烷基；

m 和 q 为 0；

每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H 或者未取代的 C_1-C_8 烷基且 $\sim$ 键代表存在 E 或 Z 双键构型，或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键；

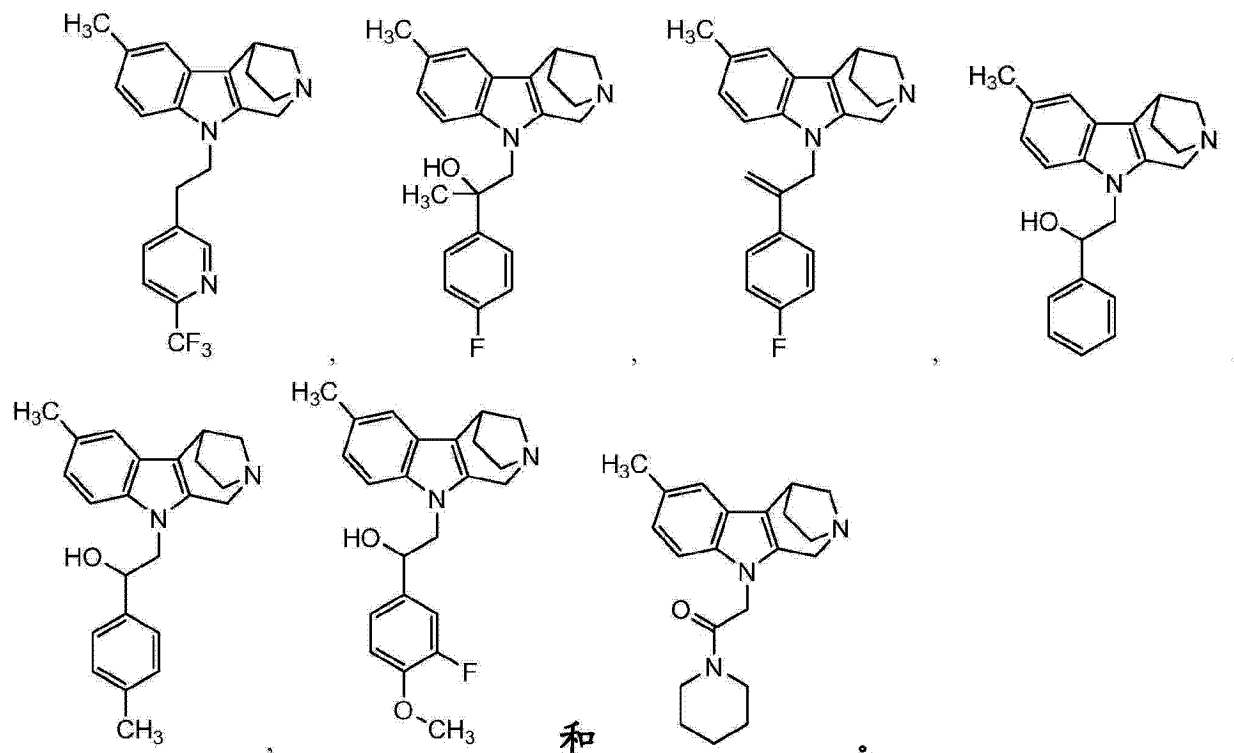
Q 为取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；其中所述每个“未取代的芳基”是指苯基或萘基，

所述每个“取代的芳基”是指具有 1 至 5 个独立选自下列取代基的苯基： C_1 - C_8 烷氧基、卤素和 C_1 - C_8 烷基，

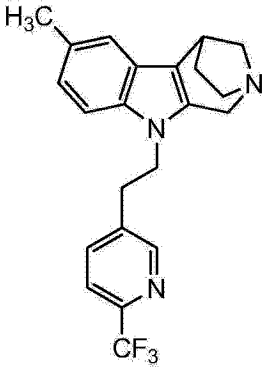
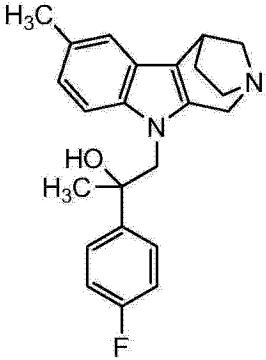
所述每个“取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个独立选自下列取代基的杂芳基：苯基、卤素和 C_1 - C_8 烷基，

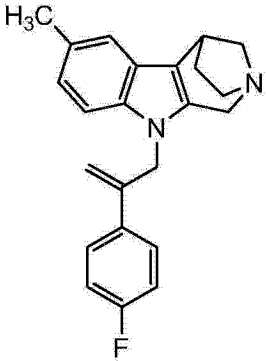
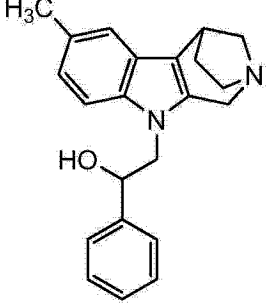
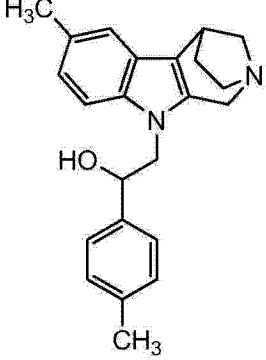
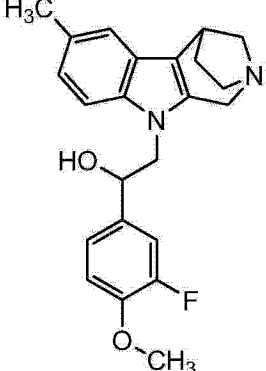
所述杂芳基是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团，所述杂原子选自氮、氧和硫的杂原子，并且其具有单个环。

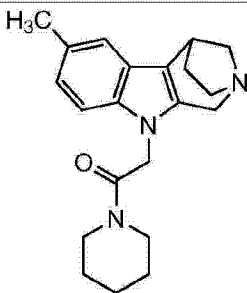
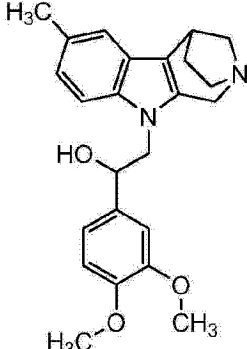
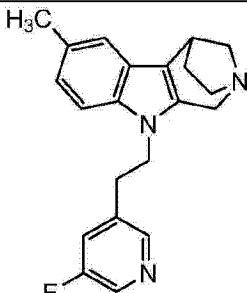
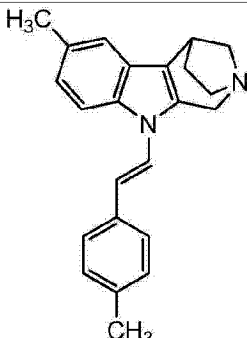
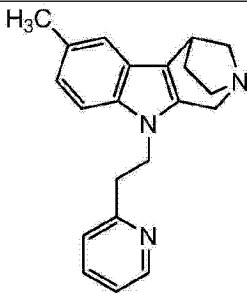
14. 化合物或其可药用盐，所述化合物选自下列化合物：

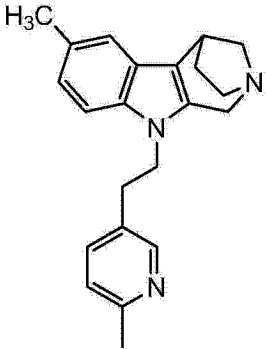
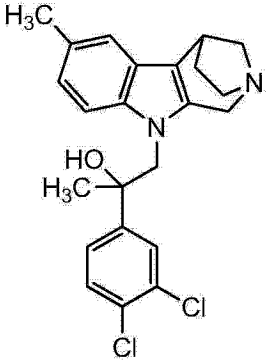
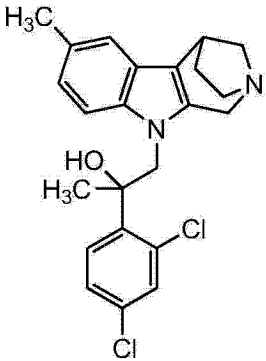
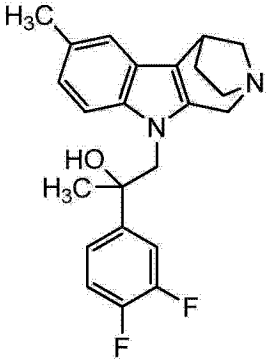


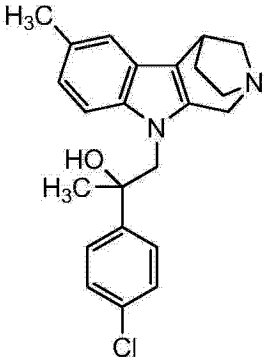
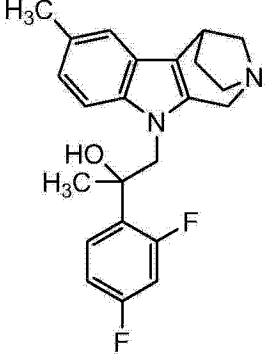
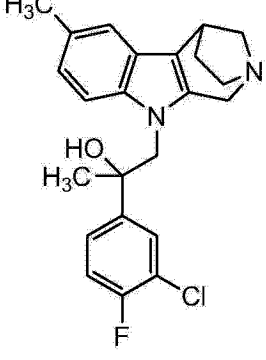
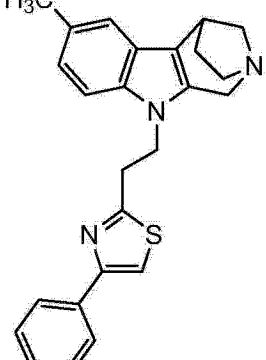
15. 化合物或其可药用盐，所述化合物选自下列化合物：

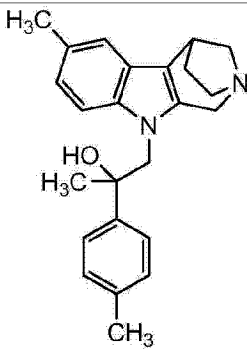
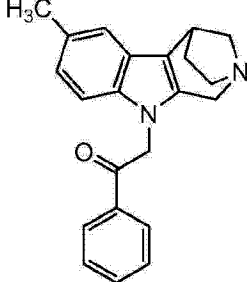
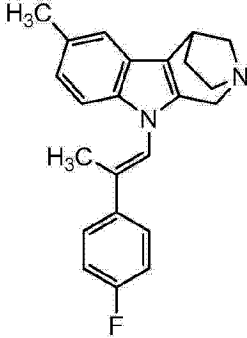
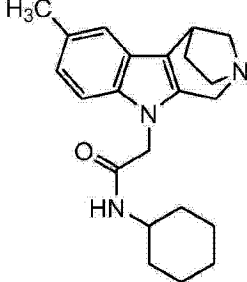
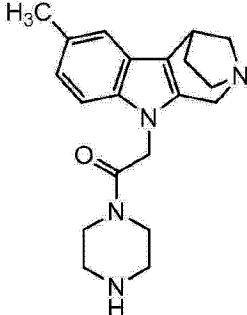
化合物编号	结构
1	
2	

化合物编号	结构
3	
4	
5	
6	

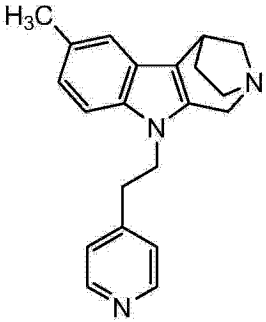
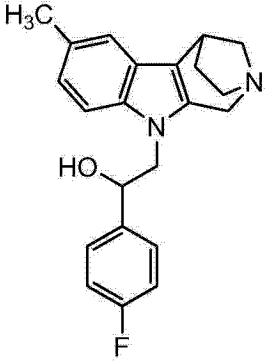
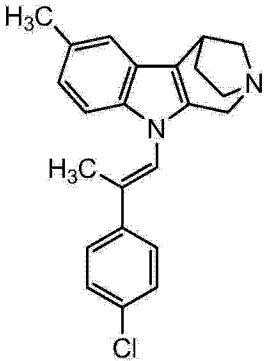
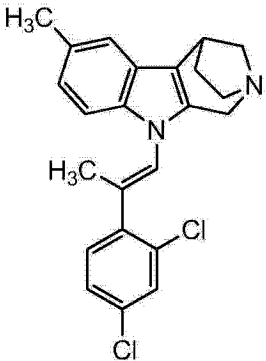
化合物编号	结构
7	
8	
9	
10	
11	

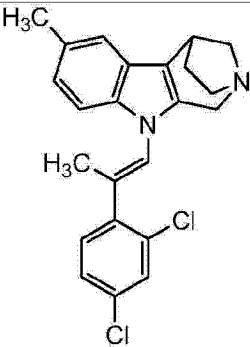
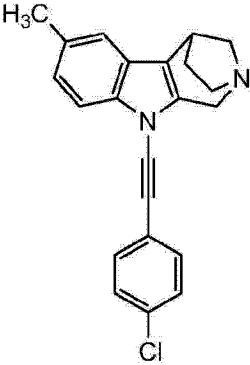
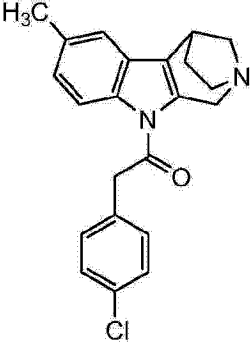
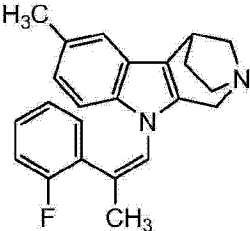
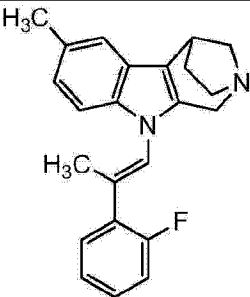
化合物编号	结构
12	
13	
14	
15	

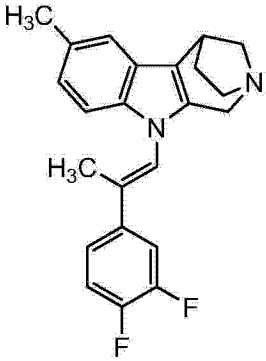
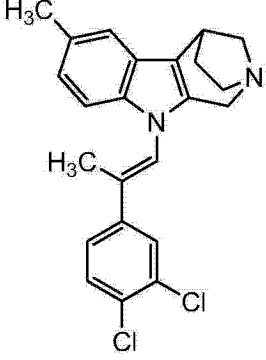
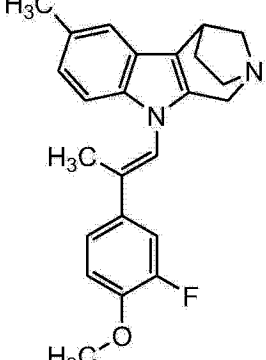
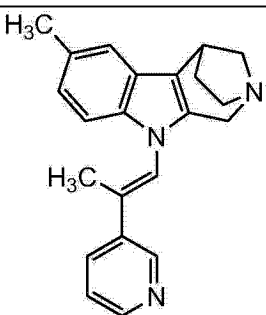
化合物编号	结构
16	
17	
18	
19	

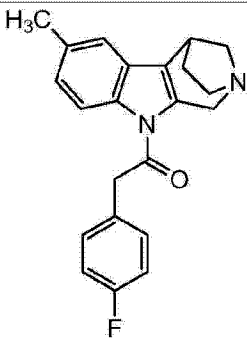
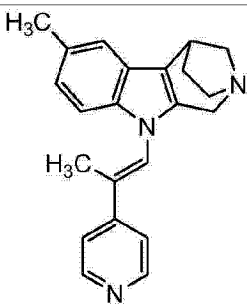
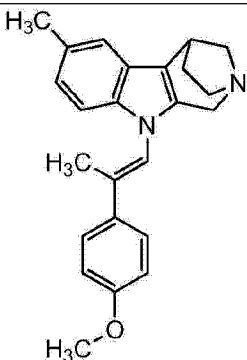
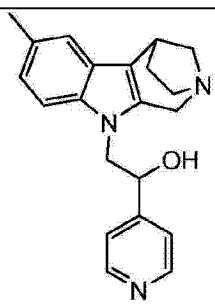
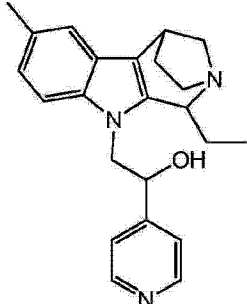
化合物编号	结构
20	
21	
22	
23	
24	

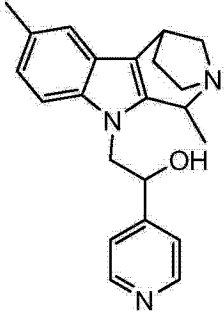
化合物编号	结构
25	 <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N2C6=CC=CC=C6C</chem>
26	 <chem>CC1CCOCN1CC(=O)CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N2C6=CC=CC=C6C</chem>
27	 <chem>CCN(C)CC(=O)CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N2C6=CC=CC=C6C</chem>
28	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N2C6=CC=CC=C6C</chem>
29	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)CN2C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N2C6=CC=CC=C6C</chem>

化合物编号	结构
30	
31	
32	
33	

化合物编号	结构
34	
35	
36	
37	
38	

化合物编号	结构
39	
40	
41	
42	

化合物编号	结构
43	
44	
45	
71	
72	

化合物编号	结构
73	

16. 药用组合物, 该药用组合物含有权利要求 1 — 15 中任一项的化合物或其可药用盐和 (b) 药学上可接受的载体。

17. 权利要求 1 — 15 中任一项的化合物或其可药用盐在制备治疗个体认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病或神经元疾病的药物中的用途。

18. 药盒, 该药盒含有权利要求 1 — 15 中任一项的化合物或其可药用盐和用于治疗认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病或神经元疾病的说明书。

吡啶并 [3,4-b] 吡啶化合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 9 月 23 日提交的 U. S. 临时专利申请 61/245,147 和 2009 年 9 月 23 日提交的 U. S. 临时专利申请 61/245,260 的优先权,其各自公开的内容被全部引入本文作为参考。

[0003] 受联邦政府资助的研究项目中所做出的发明的权利的声明

[0004] 不适用。

背景技术

[0005] 神经递质诸如组胺、血清素、多巴胺和去甲肾上腺素在中枢神经系统 (CNS) 之中以及 CNS 之外介导大量生理过程。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关,这些疾病和病症包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知功能损害、精神分裂症 (例如与精神分裂症有关的认知损害 (CIAS), 阳性症状, 解构症 (DISORGANIZED SYMPTOMS) 和精神分裂症的阴性症状)、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁症、注意力缺失 (ADD), 注意缺陷与多动障碍 (ATTENTION-DEFICITHYPERACTIVITY DISORDER) (ADHD)、抑郁症和多种过敏性疾病。调节这些神经递质的化合物可以是有用的治疗剂。

[0006] 组胺受体属于 G 蛋白偶联七跨膜蛋白的超家族。G 蛋白偶联受体构成真核细胞中主要的信号转导系统之一。在被认为参与激动剂-拮抗剂结合位点的那些区域中的这些受体的编码序列在哺乳动物物种中是高度保守的。在大多数外周组织中及中枢神经系统中发现了组胺受体。能调节组胺受体的化合物可用于治疗中,例如用作抗组胺药。

[0007] Dimebon 是一种已知的抗组胺药,还被鉴定为一种神经保护剂,可用于治疗尤其是神经变性疾病。在阿尔茨海默病和亨廷顿病的临床前模型中 Dimebon 已显示出能够抑制脑细胞 (神经元) 的死亡,这使得它成为这些和其它的神经变性疾病的新的潜在的治疗方法。此外,在细胞应激情况下,显示 Dimebon 可高效地改善细胞的线粒体功能。例如,用细胞毒素离子霉素处理后,用 Dimebon 治疗可以剂量依赖性方式改善线粒体功能并增加存活细胞的数目。还显示, Dimebon 能够促进神经突触生长和神经发生,这些过程在形成新的和 / 或增强的神经元细胞连接中是重要的,也为 Dimebon 具有用于另外的疾病或病症的潜能提供了证据。参见例如, U. S. 专利 6,187,785 和 7,071,206 和 PCT 专利申请 PCT/US2004/041081、PCT/US2007/020483、PCT/US2006/039077、PCT/US2008/077090、PCT/US2007/020516、PCT/US2007/022645、PCT/US2007/002117、PCT/US2008/006667、PCT/US2007/024626、PCT/US2008/009357、PCT/US2007/024623 和 PCT/US2008/008121。氢化的吡啶并 [4,3-b] 吡啶化合物及其用途还公开于 PCT 专利申请 PCT/US2008/081390、PCT/US2009/032065 和 PCT/US2009/038142。氢化的吡啶并 [3,4-b] 吡啶化合物及其用途还公开于 PCT/US2009/038138。本文所公开的所有的参考文献诸如出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的全部内容被引入本文作为参考。

[0008] 尽管 Dimebon 很有希望作为药物用于治疗神经变性疾病和 / 或其中在治疗中可能

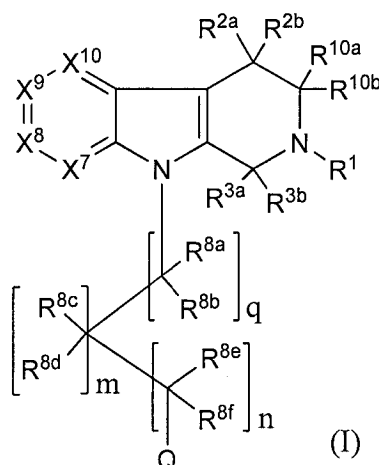
牵涉神经突触生长和 / 或神经发生的疾病, 但人们仍然需要用于治疗此类疾病或病症的新的可选择的治疗剂。此外, 人们仍然需要新的可选择抗组胺药, 优选没有副作用 (诸如嗜睡) 或副作用减少的抗组胺药。相比于 Dimebon 显示出增强的和 / 或更期望性质 (例如, 更好的安全性和有效性) 的化合物可特别用于治疗至少是那些 Dimebon 被认为对其有益的适应症。而且, 通过例如体外和 / 或体内试验测定显示出不同于 Dimebon 的治疗特性的化合物可用于另外的疾病和病症。

发明内容

[0009] 本发明提供氢化的吡啶并 [3,4-b] 咪唑化合物, 本发明还提供含有所述化合物的组合物和药盒, 使用所述化合物以及制备所述化合物的方法。本发明提供的化合物可以用于治疗神经退行性疾病。本发明的化合物还可以用于治疗其中胺能 G 蛋白 - 偶联受体和 / 或神经突触生长的调节与治疗有关的疾病和 / 或病症。本文中公开的化合物可以用于本文所公开的方法中, 包括在需要此类治疗的个体中用于治疗、预防、延迟认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经元疾病的发作和 / 或延迟其发展。

[0010] 一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用的盐:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基, 或者 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0014] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硝基, 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{2a} 和 R^1 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0015] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{3a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{3a} 和 R^{2a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0016] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{10a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{10a} 和 R^{2a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{10a} 和 R^{3a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0017] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0018] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0019] m 和 q 独立为 0 或 1;

[0020] n 为 1;

[0021] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基或式 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 的基团, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键, 前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时, 孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不为羟基;

[0022] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基;

[0023] 前提是所述化合物符合下列条件 (i)-(vi) 之一: (i) R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$); (ii) R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$); (iii) R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$); (iv) R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); (v) R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 和 (vi) R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0024] 并且前提是:

[0025] (A) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 时, 条件 (a)-(d) 适用: (a) 当每

个 X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、 X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 H 或甲氧基)、每个 q 和 m 为 0、 n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为苯基, (B) 当每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、每个 q 、 m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为二甲基氨基, (c) 当每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、 q 为 0、每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为吡咯烷-1-基, 和 (d) 当每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、每个 q 和 m 为 0、 n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基;

[0026] (B) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 且每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时, 条件 (f)-(k) 适用: (f) 当每个 q 、 m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、未取代的杂环基、不为取代的氮杂环丁基的取代的杂环基、烷氧基、羰基烷氧基或氨基羰基烷氧基, (g) 当每个 q 、 m 和 n 为 1、每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为式 $-NHR$ 的取代的氨基, 其中 R 为取代的烷基, (h) 当 q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为羧基和式 $-C(O)NHR$ 的酰基氨基, 其中 R 为取代的烷基, (i) q 为 0, 每个 m 和 n 为 1, 每个 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为甲氧基和环戊基氨基, (j) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为苯基、甲氧基、羧基、羰基甲氧基和环戊基取代的酰基氨基 $[-C(O)NH-$ 环戊基], 和 (k) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基;

[0027] (C) 当 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 且每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时, $R^{8(a-f)}$ 、 m 、 n 、 q 和 Q 不一起形成叔-丁氧基羰基。

[0028] 在另一个变通方案中, 式 (I) 化合物如上所述, 前提是适用上面的条件 (A)-(C) 和 / 或一或多个 (在一个变通方案中, 所有的) 条件 (D)、(E)、(F) 和 (G):

[0029] (D) 当 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 并且每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 时, 那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基、烷基或烷氧基, 和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基;

[0030] (E) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 并且每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时, 那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基、烷基或烷氧基, 和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基;

[0031] (F) 当 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-CH_2-$) 或亚乙基 ($-CH_2CH_2-$), X^7 - X^{10} 为 CR^4 并且每个 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时, 那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基、烷基或烷氧基, 和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基; 和

[0032] (G) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 和当 q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为氰基,

[0033] 或其可药用的盐。

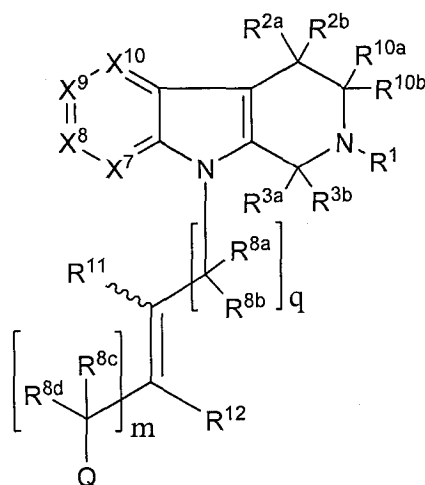
[0034] 在式 (I) 的一种变通方案中, 适用条件 (A)-(C)、(D)、(F) 和 (G)。在一种变通方案中, 当化合物为式 (I) 化合物时, 适用条件 (D)、(E) 和 (F)。在一种变通方案中, 当化合物为式 (I) 化合物时, 适用条件 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) 和 (G)。

[0035] 在一种变通方案中, 式 (I) 化合物具有一或多个下列结构特征: (1) X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个为 N; (2) 存在的 R^8 基团中至少一个不为 H (例如, 当 q 、 m 和 n 均为 1 时, 至少一

个 R^{8a} - R^{8f} 不为 H, 例如至少一个 R^8 基团为烷基、烷氧基或羟基); (3) Q 不为取代的杂芳基; 和 (4) R^1 为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基) 或酰基。

[0036] 另一方面, 本发明提供了式 (A) 化合物或其可药用的盐:

[0037]



(A)

[0038] 其中:

[0039] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基, 或者 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0040] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硝基, 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{2a} 和 R^1 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0041] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{3a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{3a} 和 R^{2a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0042] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{10a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{10a} 和 R^{2a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{10a} 和 R^{3a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0043] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0044] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0045] m 和 q 独立为 0 或 1；

[0046] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基；

[0047] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H、卤素、烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1-C_8 全卤代烷基， 键表示存在 E 或 Z 双键构型，或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键或者与它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或取代的或未取代的杂环基；

[0048] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；

[0049] 前提是所述化合物符合下列条件 (i)-(vi) 之一：(i) R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ 或亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ ；(ii) R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 或亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ ；(iii) R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 或亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ ；(iv) R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 $(-CH_2-)$ 或亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ ；(v) R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 或亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ ；和 (vi) R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ 或亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 。

[0050] 在一个变通方案中，提供了式 (A) 化合物，适用下面其中任何一或多个（在一个变通方案中，所有的）条件 (A)-(C)：

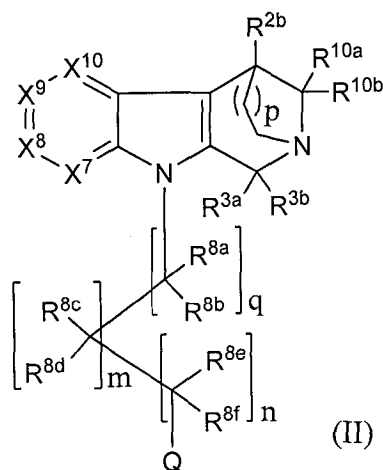
[0051] (A) 当 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ 或亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ ， X^7-X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 时，那么：(i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基，和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基；

[0052] (B) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 或亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ ， X^7-X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时，那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) 不为取代的杂芳基，和 / 或 (ii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基；和

[0053] (C) 当 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 $(-CH_2-)$ 或亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ ， X^7-X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时，那么：(i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基，和 / 或 (ii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基。

[0054] 本发明还提供了式 (II) 化合物或其可药用的盐：

[0055]



[0056] 其中：

[0057] R^{2b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；[0058] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；[0059] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；[0060] p 为 1 或 2；[0061] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ；

[0062] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

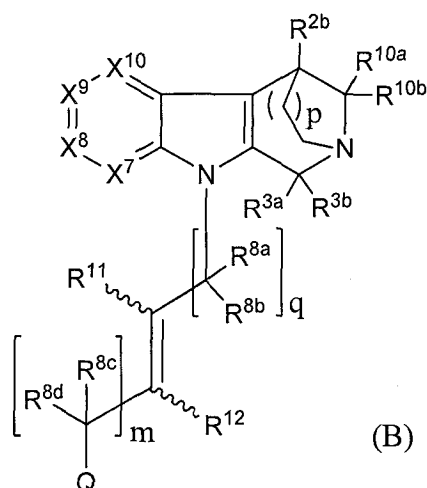
[0063] m 、和 q 独立为 0 或 1；[0064] n 为 1；

[0065] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；并且

[0066] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

[0067] 还提供了式 (B) 化合物或其可药用的盐；

[0068]



[0069] 其中：

[0070] R^{2b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基；

[0071] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基；

[0072] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基；

[0073] p 为 1 或 2；

[0074] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ；

[0075] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0076] m 和 q 独立为 0 或 1；

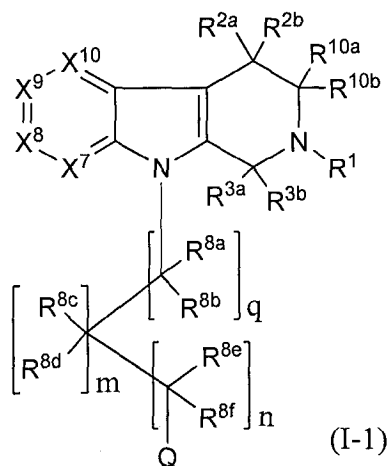
[0077] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基；

[0078] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H、卤素、烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1-C_8 全卤代烷基， $\sim$ 键表示存在 E 或 Z 双键构型，或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键或者与它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3-C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基；并且

[0079] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

[0080] 另一方面，本发明提供了在个体中治疗认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病或神经元疾病的方法，该方法包括给予需要此治疗的个体有效量的式 (I-1) 化合物或其可药用的盐：

[0081]



[0082] 其中：

[0083] R^1 为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基，或者 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0084] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基，或者 R^{2a} 和 R^1 一起形成亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基($-\text{CH}_2-$)或亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0085] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基，或者 R^{3a} 和 R^1 一起形成亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{3a} 和 R^{2a} 一起形成亚甲基($-\text{CH}_2-$)或亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0086] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基，或者 R^{10a} 和 R^1 一起形成亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{10a} 和 R^{2a} 一起形成亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{10a} 和 R^{3a} 一起形成亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0087] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为N或 CR^4 ；

[0088] 每个 R^4 独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代

的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0089] m 和 q 独立为 0 或 1；

[0090] n 为 1；

[0091] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1 - C_8 烷基，或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时，孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0092] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；

[0093] 前提是所述化合物符合下列条件 (i)-(vi) 之一：(i) R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)；(ii) R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)；(iii) R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)；(iv) R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-CH_2-$) 或亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)；(v) R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)；并且 (vi) R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)。

[0094] 应当理解，本文中对于一个结构式所描述的但也可以适用于另一个结构式的变通方案和方面同样可以适用于其它结构式，如同每个和所有变通方案和方面均被具体和单独列出一样。例如，当一个结构式中具体地描述了 Q 时，如果适用的话（例如，当其它结构式也存在此类 Q 部分时），应当理解为相同描述的 Q 可以适用于本文中所提供的其它结构式。另外，如果适用的话，本文中对于一个结构式所述的任何前提或条件也可以适用于其它结构式。例如，如果可行的话，一方面中的式 (I) 的条件 (A)-(G) 同样适用于式 (I-1) 或本文中描述的任何其它结构式，如同每个和所有条件均被具体和单独列出一样。

[0095] 本发明还包括本文所涉及化合物的所有的盐，例如可药用盐。本发明还包括所述化合物的任何或者全部的立体化学形式以及任何互变异构体等形式，包括任何对映异构体或非对映异构体形式。除非在化学结构或命名中明确指出立体化学形式，否则该结构或者命名包括所述化合物全部可能的立体异构体。另外，当说明具体的立体化学形式时，应当理解本发明也包括其它立体化学形式。本发明还包括所述化合物的全部形式，例如所述化合物的结晶或非结晶形式。本发明还涉及包含本发明化合物的组合物，诸如基本上纯的化合物的组合物，所述化合物包括其特定的立体化学形式。包含本发明化合物的任何比例的混合物的组合物也包括在本发明中，其包括本发明化合物的两种或多种立体化学形式的任何比例的混合物，因此也包括所述化合物的外消旋混合物、非外消旋混合物、对映体富集 (enantioenriched) 混合物和呈比例的 (scalemic) 混合物。

[0096] 本发明还涉及包含本发明化合物和可药用载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明化合物以及使用说明书的药盒也包含于本发明。本文详述的化合物或其可药用盐还用于生产用于治疗认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病或神经元疾病的药物。

[0097] 在一方面,本发明化合物用于在有需要的个体诸如人中治疗、预防以下各项中的任何一项或多项,延缓其发作和/或延缓其发展:认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和/或神经元疾病。在一个变通方案中,本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和/或延缓其发展,其中所述疾病或病症被认为调节胺能 G 蛋白偶联受体对其有益。在一个变通方案中,本发明化合物用于治疗、预防任何一种或多种疾病或病症、延缓其发作和/或延缓其发展,其中所述疾病或病症被认为神经突触生长和/或神经发生和/或神经营养作用对其有益。在另一个变通方案中,本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和/或延缓其发展,其中所述疾病或病症被认为调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突触生长和/或神经发生和/或神经营养作用对其有益。在一个变通方案中,所述疾病或病症是认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和/或神经元疾病。

[0098] 在另一个方面,本发明化合物用于在个体中改善认知功能和/或降低精神病效应,其包括向有需要的个体施用对改善认知功能和/或降低精神病效应有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。

[0099] 在另一个方面,本发明化合物用于在个体中刺激神经突触生长和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用,其包括向有需要的个体施用对刺激神经突触生长和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。突触损失与多种神经变性疾病和病症相关,所述疾病和病症包括阿尔茨海默病、精神分裂症、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、中风、头部损伤和脊髓损伤。刺激神经突触生长的本发明的化合物可对这些情况有益。

[0100] 在另一个方面,本文所述的化合物用于调节胺能 G 蛋白偶联受体,其包括向有需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。在一个变通方案中,本发明化合物调节以下受体中的至少一种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和/或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和/或 H_3)。在另一个变通方案中,调节以下受体中的至少两种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和/或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和/或 H_3)。在另一个变通方案中,调节以下受体中的至少三种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和/或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和/或 H_3)。在另一个变通方案中,调节每种以下受体:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和/或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和/或 H_3)。在另一个变通方案中,调节以下受体中的至少一种: α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ 、 D_{2L} 、 H_1 、 H_2 和 H_3 。在另一个变通方案中,调节以下受体中的至少二、三、四、五、六、七、八、九、十或十一种: α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ 、 D_{2L} 、 H_1 、 H_2 和 H_3 。在一个具体变通方案中,至少调节多巴胺受体 D_{2L} 。在另一具体变通方案中,至少调节多巴胺受体 D_{2L} 和血清素受体 $5-HT_{2A}$ 。在又一个具体变通方案中,至少肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和血清素受体 $5-HT_6$ 被调节。在另一个具体变通方案中,至少肾

上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 5-HT₆和一种或多种血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}和组胺受体 H₁和 H₂被调节。在又一个具体变通方案中,调节组胺受体 H₁。在另一个变通方案中,本发明化合物对本文详述的任何受体显示调节活性,并且还刺激神经突触生长和/或神经发生和/或增强神经营养作用。

[0101] 本发明还涉及包含本发明化合物和可药用的载体或赋形剂的药用组合物。本发明还包括包含本发明化合物和使用说明书的套盒。

[0102] 本发明详述

[0103] 定义

[0104] 除非另外清楚说明,否则本文所用的术语“一个”、“一种”等指一个/一种或多个/多种。

[0105] 涉及“约”某一数值或参数时包括(并描述了)涉及该数值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约 X”的描述包含“X”自身。

[0106] 本文使用的术语“胺能 G 蛋白偶联受体”是指参与细胞通讯的跨膜蛋白家族。胺能 G 蛋白偶联受体通过生物胺类活化,并代表 G 蛋白偶联受体超家族的一个亚类,其结构特征在于 7 个跨膜螺旋。胺能 G 蛋白偶联受体包括但不限于肾上腺素能受体、血清素受体、多巴胺受体、组胺受体和咪唑啉受体。

[0107] 本文使用的术语“肾上腺素能受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于肾上腺素能受体或者降低或消除或者增加或增强或模拟肾上腺素能受体活性的化合物。因此,“肾上腺素能受体调节剂”包括肾上腺素能受体拮抗剂和肾上腺素能受体激动剂。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于 α_1 -肾上腺素能受体(例如, α_{1A} 、 α_{1B} 和/或 α_{1D})和/或 α_2 -肾上腺素能受体(例如, α_{2A} 、 α_{2B} 和/或 α_{2C})和/或降低或消除或者增加或增强或者模拟 α_1 -肾上腺素能受体(例如, α_{1A} 、 α_{1B} 和/或 α_{1D})和/或 α_2 -肾上腺素能受体(例如, α_{2A} 、 α_{2B} 和/或 α_{2C})的活性。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 100%,如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂降低肾上腺素能受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 100%。在一些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂增强肾上腺素能受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 100%或 200%或 300%或 400%或 500%或更多。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的别构位点。

[0108] 本文使用的术语“多巴胺受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于多巴胺受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺受体活性的化合物。因此,“多巴胺受体调节剂”包括多巴胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂。在一些方面,多巴胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于多巴胺 -1(D₁)和/或多巴胺 -2(D₂)受体

或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺-1 (D_1) 和 / 或多巴胺-2 (D_2) 受体的活性。多巴胺 D_2 受体分为两类 : D_{2L} 和 D_{2S} , 这是由单个基因通过不同的剪接而形成的。 D_{2L} 受体的胞内域比 D_{2S} 长。在一些实施方案中, 多巴胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%, 如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中, 与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比, 或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比, 多巴胺受体调节剂降低多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%。在一些实施方案中, 与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比, 或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比, 多巴胺受体调节剂增强多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多。在一些实施方案中, 多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的活性位点 (例如, 配体的结合位点)。在一些实施方案中, 多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的别构位点。

[0109] 本文使用的术语“血清素受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于血清素受体或者降低或消除或增加或增强或模拟血清素受体活性的化合物。因此“血清素受体调节剂”包括血清素受体拮抗剂和血清素受体激动剂。在一些实施方案中, 血清素受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于 $5-HT_{1A}$ 和 / 或 $5-HT_{1B}$ 和 / 或 $5-HT_{2A}$ 和 / 或 $5-HT_{2B}$ 和 / 或 $5-HT_{2C}$ 和 / 或 $5-HT_3$ 和 / 或 $5-HT_4$ 和 / 或 $5-HT_6$ 和 / 或 $5-HT_7$ 受体或者降低或消除或增加或增强或模拟 $5-HT_{1A}$ 和 / 或 $5-HT_{1B}$ 和 / 或 $5-HT_{2A}$ 和 / 或 $5-HT_{2B}$ 和 / 或 $5-HT_{2C}$ 和 / 或 $5-HT_3$ 和 / 或 $5-HT_4$ 和 / 或 $5-HT_6$ 和 / 或 $5-HT_7$ 受体的活性。在一些实施方案中, 血清素受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%, 如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中, 与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比, 或与在没有接受血清素受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比, 血清素受体调节剂降低血清素受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%。在一些实施方案中, 与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比, 或与在没有接受血清素受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比, 血清素受体调节剂增强血清素受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多。在一些实施方案中, 血清素受体调节剂能够结合于血清素受体的活性位点 (例如, 配体的结合位点)。在一些实施方案中, 血清素受体调节剂能够结合于血清素受体的别构位点。

[0110] 本文使用的术语“组胺受体调节剂”是指结合于或抑制配体结合于组胺受体或者降低或消除或增加或增强或者模拟组胺受体活性的化合物。因此“组胺受体调节剂”包括组胺受体拮抗剂和组胺受体激动剂。在一些实施方案中, 组胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于组胺 H_1 和或 H_2 和 / 或 H_3 受体降低或消除或增加或增强或者模拟组胺 H_1 和或 H_2 和 / 或 H_3 受体的活性。在一些实施方案中, 组胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个 : 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、

90%、95%或100%，如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中，与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受组胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，组胺受体调节剂降低组胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中，与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受组胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，组胺受体调节剂增强组胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中，组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的活性位点（例如，配体的结合位点）。在一些实施方案中，组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的别构位点。

[0111] 除非另外清楚地说明，否则本文使用的术语“个体”是指哺乳动物，包括但不限于人类、牛类动物 (bovine)、灵长类动物、马类动物 (equine)、犬科动物 (canine)、猫科动物 (feline)、猪类动物 (porcine) 和绵羊类动物 (ovine)。因而，本发明可用于人类药物及兽医范畴，其包括用于农业动物和家庭宠物。所述个体可以是已被诊断为或疑似患有认知障碍、精神病性障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症的人类。所述个体可以是表现出与认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经元疾病有关的一种或多种症状的人类。所述个体可以是具有与认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经元疾病有关的突变基因或异常基因的人类。所述个体可以是由于遗传学或其他原因而易于罹患认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经元疾病的人类。

[0112] 本文使用的“治疗”是指一种获得有利结果或期望的结果包括临床结果的方法。在本发明中，有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与疾病或病症相关的症状和 / 或减轻与疾病或病症相关的症状程度和 / 或预防与疾病或病症相关的症状恶化。在一个变通方案中，有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经元疾病相关的症状和 / 或减轻所述症状程度和 / 或预防所述症状恶化。优选使用本发明化合物或其可药用盐治疗疾病或病症没有副作用或副作用少于与目前可用于所述疾病或病症的疗法相关的副作用，和 / 或改善个体的生活质量。

[0113] 本文使用的“延缓”疾病或病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和 / 或推迟所述疾病或病症的发展。这种延缓可以是改变时间长度，其取决于病史和 / 或接受治疗的个体。对本领域技术人员而言显而易见的是，在未发展为所述疾病或病症的个体中充分的或显著的延缓实际上可以包括预防。例如，“延缓”阿尔茨海默病发展的方法是指与不使用该方法相比，降低在给定时限内疾病发展可能性的方法和 / 或降低在给定时限内疾病的程度的方法。这种比较通常基于临床研究，使用统计学上具有显著意义的数目的研究对象。例如，使用标准的临床技术诸如常规神经学检查、患者诊视、神经成像、检测血清中或脑脊液中特定蛋白（例如淀粉样肽和 Tau）的水平变化、计算机断层摄影术 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 可检测阿尔茨海默病的发展。本领域已知针对其他疾病和病症的类似的技术。发展还指开始时可能检测不到的疾病进展，且包括出现、复发和发作。

[0114] 本文使用的“有风险”的个体是指有发展为能用本发明化合物治疗的认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经元疾病的风险的个体。“有风险”的个体在本文所述治疗方法之前可能罹患或可能未罹患可检测到的疾病或病症，可能表现出或可能未

表现出可检测到的疾病。“有风险”是指个体具有一种或多种所谓的风险因素,这些风险因素是与疾病或病症的发展具有相关性的可测量参数,且为本领域所知。具有一种或多种这些风险因素的个体与不具有这些风险因素的个体相比,发展为所述疾病或病症的可能性更高。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、既往病史、前体疾病的存在、基因(即遗传)因素和环境暴露。例如有罹患阿尔茨海默病风险的患者包括例如其亲属有罹患该病的人和通过基因标记或生化标记分析被确定为有风险的人。患阿尔茨海默病的风险的基因标记包括 APP 基因的突变,特别是分别被称为哈迪(Hardy)突变和瑞典(Swedish)突变的 717 位突变以及 670 和 671 位突变(Hardy, Trends Neurosci., 20:154-9, 1997)。其它风险指标有早老素基因(例如 PS1 或 PS2)突变、ApoE4 等位基因、阿尔茨海默病家族史、高胆固醇血症和 / 或动脉粥样硬化。关于其他疾病和病症的其他的此类因素也是本领域所知的。

[0115] 本文使用的术语“促认知(pro-cognitive)”包括但不限于一种或多种心理过程(诸如记忆、注意力、感知和 / 或思维)的改善,其可通过本领域已知的方法评价。

[0116] 本文使用的术语“神经营养”效应包括但不限于增强神经元功能如生长、存活和 / 或神经递质合成的效应。

[0117] 本文使用的术语“认知性疾病”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经元结构和 / 或功能的进行性损失(包括神经元死亡)或与上述有关的疾病和病症,且其中所述障碍的关键特征是认知(例如,记忆、注意力、感知和 / 或思维)的损害。这些障碍包括病原体诱导的认知功能障碍,例如 HIV 相关的认知功能障碍和莱姆病相关的认知功能障碍。认知障碍的实例包括阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、孤独症、ADHD、轻度认知损害(MCI)、中风、创伤性脑损伤(TBI)和与年龄相关的记忆损害(AAMI)。

[0118] 本文使用的术语“精神性疾病”涉及且是指被认为或确实引起异常思维和感知的精神疾病或病症。精神性疾病以脱离现实为特征,可伴随有妄想、幻觉(是指缺乏外界刺激作用的情况下在有意识和清醒状态的感知,其具有真实的感知的特性,在这种情况下这些感知生动、明显,且位于外部客观空间)、人格改变和 / 或思维混乱。其他的常见症状包括反常或古怪的行为,以及社会交往困难和进行日常活动的能力损害。示例性的精神性疾病为精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑和抑郁。

[0119] 本文使用的术语“神经递质介导的疾病”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经递质诸如组胺、血清素、多巴胺、去甲肾上腺素水平异常或胺能 G 蛋白偶联受体功能受损或与上述有关的疾病或病症。示例性的神经递质介导的疾病包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、过敏性疾病和牵涉于老化保护(geroprotective)活性的疾病,诸如年龄相关的脱发(脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍(白内障)。异常的神经递质水平与众多疾病和病症相关,其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知损害、精神分裂症、ADHD、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和多种过敏性疾病。

[0120] 本文使用的术语“神经元疾病”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经元细胞死亡和 / 或神经元功能损伤或神经元功能降低或与上述有关的疾病或病症。示例性的神经元疾病包括神经变性疾病和障碍诸如阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、帕金森

病、犬认知功能障碍综合征 (CCDS)、路易小体病 (Lewy body disease)、门克斯病、威尔逊病、克雅氏病、法尔病 (Fahr disease)、与脑循环有关的急性或慢性病症诸如缺血性或出血性中风或其它的脑出血性损伤、年龄相关的记忆损害 (AAMI)、轻度认知损害 (MCI)、与创伤有关的轻度认知损害 (MCI)、脑震荡后综合征、创伤后应激障碍、辅助化学疗法、创伤性脑损伤 (TBI)、神经元死亡介导的眼部疾病、黄斑变性、年龄有关的黄斑变性、孤独症 (包括孤独症谱系障碍)、阿斯珀格综合征和雷特综合征、撕脱损伤、脊髓损伤、重症肌无力、吉兰巴雷综合征、多发性硬化、糖尿病性神经病、纤维肌痛、与脊髓损伤相关的神经病、精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、ADHD、焦虑或抑郁。

[0121] 本文使用的术语“神经元”表示具有外胚层胚胎起源的细胞,其来源于动物神经系统的任何部分。神经元表达很具有特征性的神经元特异性标记物,包括神经丝蛋白、NeuN(神经元核标记物)、MAP2 和 III 类微管蛋白。作为神经元包括的是例如海马神经元、皮质神经元、中脑多巴胺能神经元、脊髓运动神经元、感觉神经元、交感神经元、中隔胆碱能神经元和小脑神经元。

[0122] 本文使用的术语“神经突触生长”或“神经突活化”是指已存在的神经元突起(例如,轴突和树突)的延伸和新的神经元突起(例如,轴突和树突)的生长或萌发。神经突触生长或神经突活化可改变神经连接性,导致建立新的突触或重塑已存在的突触。

[0123] 本文使用的术语“神经发生”是指从未分化的神经元祖细胞产生新的神经细胞,所述神经祖细胞也称为多能神经元干细胞。神经发生有效地产生新的神经元、星形细胞、神经胶质、神经膜细胞、少突胶质细胞和 / 或其他神经细胞系。虽然神经发生持续至生命后期,但其大量出现在人类发育的早期,特别是在成人脑中的某些局限的区域。

[0124] 本文使用的术语“神经连接性”是指有机体中神经元之间的连接(“突触”)的数目、类型和性质。突触在神经元之间、在神经元和肌肉之间(“神经肌肉连接头”)以及神经元和其他生物结构(包括内部器官、内分泌腺等)之间形成。突触具有特化的结构,神经元通过突触向彼此和非神经元细胞、肌肉、组织和器官传递化学或电信号。影响神经连接性的化合物可通过建立新的突触(例如,通过神经突触生长或神经突活化)或通过改变或重塑已存在的突触来起作用。突触的重塑是指在特定突触处传递的信号的性质、强度或类型的改变。

[0125] 本文使用的术语“神经病”是指特征为神经系统的运动、感觉和自主神经元的功能和 / 或结构改变的病症,其由神经系统的原发病灶或其他功能障碍引发或导致。周围神经病的类型包括多神经病、单神经病、多发性单神经炎和自主神经病。最常见的形式是(对称的)多发性周围神经病,其主要影响脚和腿。神经根病牵涉脊神经根,但是如果还牵涉周围神经,则使用术语神经根神经病。神经病的形式可通过病因或牵涉的主要纤维的大小而进一步细分,例如大纤维或小纤维周围神经病。中枢神经病性疼痛可出现于脊髓损伤、多发性硬化和某些中风以及纤维肌痛。神经病可伴随虚弱、自主性改变和感觉改变的不同组合。也可看到肌肉块的丧失或肌束自发性收缩,一种特定的细微的肌肉颤搐。感觉性症状包括感觉的丧失和“正性”现象(包括疼痛)。神经病与多种病症相关,包括糖尿病(例如,糖尿病性神经病)、纤维肌痛、多发性硬化和带状疱疹感染以及脊髓损伤和其他类型的神经损伤。

[0126] 本文使用的术语“阿尔茨海默病”是指变性的脑部疾病,其临床特征是进行性记忆缺失、意识错乱、行为问题、不能自理、逐步的体质恶化并最终死亡。该疾病在组织学上

的特征是神经炎性斑块,其主要发现在联络皮质、边缘系统和基底神经节。这些斑块的主要组成是淀粉样 β 肽 ($A\beta$),其是 β 淀粉样前体蛋白 (β APP 或 APP) 的裂解产物。APP 是 I 型跨膜糖蛋白,其包含一个大的异位 N- 末端结构域、一个跨膜结构域和一个小的细胞质 C- 末端尾部。染色体 21 上的单 APP 基因的转录物的选择性剪接产生若干氨基酸数目不同的同工型。 $A\beta$ 显示在阿尔茨海默病的神经病理学中具有主要的作用。已证明该疾病的家族型与 APP 和早老素基因中的突变的联系 (Tanzi 等,1996, *Neurobiol. Dis.*, 3 : 159-168 ;Hardy,1996, *Ann. Med.*, 28 :255-258)。在这些基因中的与疾病相关的突变导致 $A\beta$ 的 42- 氨基酸形式的产生增加,其是在淀粉样斑块中发现的主要形式。还已报道线粒体功能障碍是阿尔茨海默病的重要成分 (Bubber 等, *Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain :Mechanistic Implications*(在阿尔茨海默脑中的线粒体异常:机理推断), *Ann Neurol*,2005,57(5),695-703 ;Wang 等, *Insights into amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease*(对在阿尔茨海默病中淀粉样蛋白 β 诱导的线粒体功能障碍的研究), *Free Radical Biology & Medicine*,2007,43,1569-1573 ; Swerdlow 等, *Mitochondria in Alzheimer's disease*(阿尔茨海默病中的线粒体), *Int. Rev. Neurobiol.*,2002,53,341-385 ; 和 Reddy 等, *Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?* (线粒体在阿尔茨海默病中是关键性的吗?), *Brain Res Rev.* 2005,49(3),618-32)。已提出线粒体功能障碍具有与神经元功能(包括神经递质合成和分泌)和活力的病因关系。因此,稳定线粒体的化合物可对阿尔茨海默病患者具有有益的作用。

[0127] 本文使用的术语“亨廷顿病”是指致命的神经病学疾病,其临床特性是诸如不由自主的运动、认知损伤或丧失认知功能和广谱的行为障碍的症状。亨廷顿病伴随的常见运动症状包括舞蹈症(非自主的扭动和痉挛)、笨拙和走路、说话(例如,表现出言语不清)和吞咽能力的进行性丧失。其他亨廷顿病症状可包括认知症状诸如用脑速度、注意力和短期记忆丧失和 / 或行为症状,所述行为症状可包括人格改变、抑郁、易激惹、情感爆发和情感淡漠症。临床症状通常出现在生命的第四或第五个十年。亨廷顿病是破坏性的且通常长期的疾病,通常在症状出现后约 10-20 年死亡。亨廷顿病通过编码称为突变亨廷顿蛋白 (mutant Huntingtin protein) 的异常蛋白的突变的或异常的基因而遗传;突变亨廷顿蛋白造成许多不同的脑区域中神经元变性。所述变性集中在位于基底神经节的神经元、在脑的深部控制许多重要功能(包括协调活动)的结构、以及在脑或皮质外表面上的神经元,其控制思维、感知和记忆。

[0128] 本文所用的“肌萎缩侧索硬化”或“ALS”表示进行性神经变性疾病,其侵袭上运动神经元(脑中的运动神经元)和 / 或下运动神经元(脊髓中的运动神经元)并导致运动神经元死亡。本文所用的术语“ALS”包括本领域中已知的 ALS 的所有分类,其包括但不限于典型的 ALS(通常侵袭下位和上运动神经元)、原发性侧索硬化 (PLS,通常仅侵袭上运动神经元)、进行性延髓麻痹 (PBP 或延髓发作,其是 ALS 的一种形式,其通常始于吞咽、咀嚼和说话困难)、进行性肌萎缩 (PMA,通常仅侵袭下运动神经元)和家族性 ALS(一种遗传性的 ALS 形式)。

[0129] 本文使用的术语“帕金森病”是指其中个体经历一种或多种与帕金森病相关的症状的任何医学病症,诸如(但不限于)以下一种或多种症状:休息性震颤、齿轮样强直、运动

迟缓、姿势反射损伤、对 L-多巴治疗具有良好响应的症状、没有显著的动眼神经麻痹、小脑或锥体束征、肌萎缩、运动障碍和 / 或言语障碍。在一个特定的实施方案中,本发明用于治疗多巴胺能功能障碍相关的病症。在一个特定的实施方案中,患有帕金森病的个体在突触核蛋白、parkin 或 NURR1 核酸(其与帕金森病相关)中具有突变或多态性。在一个实施方案中,患有帕金森病的个体的核酸表达有缺陷或降低或核酸发生突变,所述核酸调节多巴胺能神经元的发育和 / 或存活。

[0130] 本文使用的术语“犬认知功能障碍综合征”或“CCDS”是指年龄相关的精神功能恶化,其特征是影响患病的犬科动物正常发挥功能的能力的多重认知损害。与 CCDS 相关的认知能力的降低不能完全归因于通常的医学病症诸如瘤形成、感染、感觉损害或器官衰竭。犬科动物诸如狗中 CCDS 的诊断通常是排除的诊断,其基于彻底的行为和医疗史以及与其他疾病过程无关的 CCDS 临床症状的存在。主人对在行为上与年龄相关的变化的观察是用于发现年长的家养狗中可能的 CCDS 发作的实用方法。可使用许多实验室的认知任务来帮助诊断 CCDS,同时可以使用血细胞计数、化学仪器和尿液分析来排除其他可能与 CCDS 的临床症状相似的潜在疾病。CCDS 的症状包括记忆丧失(在家养狗中其可由定向障碍和 / 或意识错乱而证明)、与家庭成员之间的互动和 / 或问候行为减少或改变、睡眠-醒来循环改变、活动水平降低和家庭训练丧失或频繁的、不适当的排泄。患 CCDS 的犬科动物可显示出一种或多种以下的临床或行为症状:食欲降低、对环境的察觉降低、识别熟悉位置、人或其他动物的能力降低、听力减退、上下楼梯的能力降低、对孤独的耐受性降低、强迫行为或重复行为或习惯的发展、转圈、震颤或摇动、定向障碍、活动水平降低、睡-醒循环异常、家庭训练丧失、对家庭成员的反应性降低或改变、以及问候行为的降低或改变。CCDS 可显著影响患病的犬科动物的健康和快乐。而且,当 CCDS 加重和其症状变得更加严重时,由患该疾病的宠物带来的伙伴关系的益处会变得更少。

[0131] 本文使用的术语“年龄相关的记忆损害”或“AAMI”是指可鉴定为整体衰退量表(GDS)上的 GDS 2 期的病症(Reisberg 等(1982)Am. J. Psychiatry 139:1136-1139), GDS 将衰老过程和进行性变性痴呆分为七个主要的阶段。GDS 的第一期是其中在任何年龄的个体既没有认知损害的主诉也没有损害的客观证据的阶段。认为这些 GDS 1 期患者是正常的。GDS 的第二期适用于那些通常年龄较大的人,其抱怨记忆和认知功能的困难,诸如想不起名字,而其在五或十年前可以做到,或者想不起他们把东西放在何处,而其在五或十年前可以做到。这些主诉在其他正常的老人中显得非常常见。AAMI 是指 GDS 2 期的人,其在神经生理学上可不同于正常且没有主诉的老人(即 GDS 1 期)。例如,已发现,AAMI 个体在计算机分析的 EEG 上相比 GDS 1 期老人在电生理上更慢(Pritchep, John, Ferris, Reisberg 等.(1994)Neurobiol. Aging 15:85-90)。

[0132] 本文使用的术语“轻度认知损害”或“MCI”是指一种类型的认知性疾病,其特征是认知功能比对正常的与年龄相关的衰退而言通常所显示的那样更加显著的恶化。因此,患 MCI 的老人或年龄大的人在进行复杂的日常工作和学习时比正常情况有更大的困难,但不存在阿尔茨海默病患者中典型的不能进行正常的日常社交和 / 或专业职能,或最终导致痴呆的其他相似的神经变性病症。MCI 的特征是轻微的、临床上明显的在认知、记忆和发挥功能中的缺陷等损害,其级别不足以符合阿尔茨海默病或其他痴呆的诊断标准。MCI 还包括损伤相关的 MCI,所述损伤相关的 MCI 在本文定义为由某些类型的损伤导致的认知损害,诸如

神经损伤（例如战场损伤，包括脑震荡后综合征等）、神经毒性的治疗（即，导致“化疗脑”的辅助化学疗法等）和由于物理性损伤或其他神经变性引起的组织损伤，其独立于且不同于由中风、缺血、出血性损伤、钝性力量创伤等导致的轻度认知损害。

[0133] 本文使用的术语“创伤性脑损伤”或“TBI”是指由突发性创伤导致的脑损伤，诸如击打或震摇或穿通性头部外伤，其破坏脑功能或破坏大脑。TBI 的症状的范围可以从轻度、中度至重度，且可显著影响许多认知的（语言和交流、信息加工、记忆和感知技能缺陷）、身体的（离床活动、平衡、协调、精细运动、力量和忍耐性）和心理学的技能。

[0134] “神经元死亡介导的眼部疾病”是指眼部疾病，其中在整体上或部分牵涉神经元的死亡。所述疾病可涉及光感受器的死亡。所述疾病可涉及视网膜细胞的死亡。所述疾病可涉及眼神经通过细胞凋亡而死亡。具体的神经元死亡介导的眼部疾病包括但不限于黄斑变性、青光眼、色素性视网膜炎、先天性静止性夜盲症（小口氏病）、儿童期发作的严重视网膜营养性萎缩、莱伯先天性黑朦、巴-比综合征、厄舍尔综合征、视神经病变导致的失明、莱伯遗传性视神经病、色盲和 Hansen-Larson-Berg 综合征。

[0135] 本文使用的术语“黄斑变性”包括本领域已知的所有形式和分类的黄斑变性，其包括但不限于特征为与布鲁赫膜、脉络膜、神经视网膜和 / 或视网膜色素上皮异常有关的进行性中心视力丧失的疾病。因此该术语包括诸如年龄相关性黄斑变性（ARMD）以及罕见的较早发病的营养不良（在一些情况下其可在生命的首个十年中被检测到）的病症。其他黄斑病变包括北卡罗莱纳黄斑营养不良、索斯比眼底营养不良、施塔加病、图形样营养不良（pattern dystrophy）、贝斯特病和 Malattia Leventinese。

[0136] 本文使用的术语“孤独症”是指一种脑发育障碍，其损害社会交往和沟通并导致有限的和重复的行为，通常出现在婴儿期或童年早期。认为该认知和行为缺陷部分是由神经连接性改变而导致的。孤独症包括有时称为“孤独症谱系障碍”的相关的障碍以及阿斯珀格综合征和雷特综合征。

[0137] 本文使用的术语“神经损伤”是指对神经的物理性损伤，诸如撕脱损伤（即，神经已被撕裂或拉开之处）或脊髓损伤（即，白质或向脑传送感觉和运动信号和从脑传出感觉和运动信号的有髓鞘神经纤维束的损伤）。许多原因可导致脊髓损伤的出现，包括物理性创伤（即，车祸、运动损伤等）、侵犯脊柱的肿瘤、发育障碍，诸如脊柱裂等。

[0138] 本文使用的术语“重症肌无力”或“MG”是指非认知性的神经肌肉障碍，其是由免疫介导的骨骼肌的神经肌肉接头的乙酰胆碱受体的损失导致的。临床上，在约三分之二的患者中 MG 通常首先以偶然的肌无力出现，在眼外肌中最常见。这些最初的症状最终恶化，造成眼睑下垂（上睑下垂症）和 / 或复视，常常使得患者去寻求医疗帮助。最后，许多患者发展成全身性肌无力，其可能每周、每日或甚至更频繁地波动。全身性的 MG 常常影响控制面部表情、咀嚼、说话、吞咽和呼吸的肌肉；在近期的治疗进展之前，呼吸衰竭是最常见的死因。

[0139] 本文使用的术语“吉兰巴雷综合征”是指非认知性疾病，其中身体的免疫系统攻击部分周围神经系统。该病症首先的症状包括腿部不同程度的无力或刺痛感。在许多情况下所述无力和刺痛感扩散至胳膊和上身。这些症状可在强度上增加，直至某些肌肉完全不能使用，且当严重时，患者几乎完全瘫痪。在这些情况下所述病症是威胁生命的——潜在地干扰呼吸且有时干扰血压或心率，并且认为所述疾病在医学上是紧急的。然而大部分患者从

甚至最严重的吉兰巴雷综合征中得到恢复,但有些继续具有某种程度的无力。

[0140] 本文使用的术语“多发性硬化”或“MS”是指自身免疫病症,其中免疫系统攻击中枢神经系统(CNS),导致神经元脱髓鞘。其可导致多种症状,其中许多是非认知性的,且常常发展为身体残疾。MS侵袭称为白质的脑和脊髓的区域。当完成加工处理时,白质细胞在灰质区域和身体的其余部分之间传送信号。更具体而言,MS破坏少突胶质细胞,其是承担创建和维持脂肪层(称为髓鞘)作用的细胞,髓鞘帮助神经元携带电信号。MS导致髓磷脂变薄或完全丧失,并且偶尔切断(横断)神经元的延长部分或轴突。当丢失髓磷脂时,神经元不再能有效地传导其电信号。所述疾病可伴随几乎任何神经病学症状。MS呈现若干种形式,其中新的症状以不连续的发作(复发的形式)出现或随时间慢慢累积(进行性的形式)而出现。大部分人首先被诊断具有复发-缓解型MS,但在数年后发展为继发进行性MS(SPMS)。在各次发作之间,症状可能完全消失,但是持久的神经病学问题常常持续存在,尤其当疾病进展时。

[0141] 本文使用的术语“精神分裂症”是指慢性的精神障碍,其特征是一种或多种阳性症状(例如,妄想和幻觉)和/或阴性症状(例如,情感迟滞和缺乏兴趣)和/或混乱症状(例如,思维和语言瓦解或感知和行为混乱)。本文所使用的精神分裂症包括本领域中已知的精神分裂症的所有形式和分类,其包括但不限于紧张型、青春型、混乱型、偏执型、残余型或未定型精神分裂症和缺陷综合征和/或在美国精神病协会:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神障碍的诊断和统计手册),第四版,华盛顿,2000或在International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(疾病和相关健康问题的国际统计分类)中所描述的那些,或其他本领域技术人员已知的那些。

[0142] “精神分裂症相关的认知损害”或“CIAS”包括在注意力、工作记忆、语言学习和问题解决中的神经心理学缺陷。这些缺陷被认为与功能状态(例如社会行为、工作表现和日常生活活动)的损害相关联。

[0143] 本文使用的术语“老化保护活性”或“老化保护剂”表示通过降低并不威胁生命但与老化过程有关且对老人而言是典型的病理或状况的量和/或强度的水平,来减慢老化和/或延长生命和/或提高或改善生活质量的生物活性。并不威胁生命但与老化过程有关的病理或状况包括这样的病理或状况,如失明(白内障)、有皮肤毛发的皮肤(dermatohairy integument)的退化(脱发)和由于肌肉和/或脂肪细胞的死亡导致的年龄相关的体重降低。

[0144] 如本文所使用的,注意缺陷多动障碍(ADHD)是表现在学龄儿童中最常见的儿童神经心理学病症,影响着该群体中约5-8%的儿童。ADHD是指最初在儿童期表现,且通过活动过度、冲动性和/或注意力不集中来表征的慢性病症。ADHD的特征是通过对相同发育水平或阶段的个体进行观察相比更加极端的注意力不集中和/或冲动性-活动过度的持续模式。相当重要的证据来自家族和双胞胎研究,即ADHD具有显著的遗传组分。认为该病症是缘于环境的相互作用以及遗传因素。ADHD包括全部已知的ADHD类型。例如,Diagnostic & Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)鉴定了三种ADHD亚型:(1)ADHD,结合型,其特征在于同时具有注意力不集中和活动过度-冲动性症状;(2)ADHD,主要注意力不集中型,其特征在于注意力不集中,但没有活动过度-冲动性症状;以及(3)ADHD,主要

活动过度－搏动性型，其特征在于活动过度－搏动性，但没有注意力不集中症状。

[0145] 如本文所用的，注意缺陷障碍 (ADD) 是指处理神经刺激的障碍，其特征在于注意涣散和搏动性，其可以导致行为的不能控制，且可以损害个体的社交、学术或职业功能和发展。ADD 可以通过已知方法诊断，其可以包括观察行为和诊断性访谈技术。

[0146] 本文使用的术语“过敏性疾病”是指免疫系统的病症，其特征是过度活化的肥大细胞和嗜碱性细胞和产生 IgE 免疫球蛋白，导致强烈的免疫应答。其代表了对称为过敏原的环境物质的超敏反应的一种形式，且是获得性疾病。常见的过敏性反应包括湿疹、荨麻疹、枯草热、哮喘、食物过敏、对蜇刺昆虫诸如黄蜂和蜜蜂的毒液的反应。过敏性反应伴随着组胺的过度释放，且因此可用抗组胺剂来治疗。

[0147] 用于本文的术语“联合治疗”是指包括两种或更多种不同的化合物的治疗。因而，一方面提供了包含本文详述的化合物和另一种化合物的联合治疗。在一些实施方案中，联合治疗任选地包括一种或多种可药用载体或赋形剂、非药物活性化合物和 / 或惰性物质。在多个实施方案中，与施用单独的本发明化合物相比采用联合治疗的治疗方案可产生累加的或甚至是协同的（例如，大于累加）效果。在一些实施方案中，与各化合物单独治疗通常使用的量相比，每一种化合物作为联合治疗的一部分而使用的量较少。优选地，使用联合治疗与单独使用单个的化合物中的任何一种相比获得相同的或更大的治疗益处。在一些实施方案中，与单独的化合物或单独治疗通常使用的量相比，在联合治疗中使用较少的量（例如，较低的剂量或较低频率的给药方案）的化合物会达到相同的或更大治疗益处。优选地，较少剂量的化合物的使用导致减少该化合物伴随的一种或多种副作用的数量、严重性、频率和 / 或持续时间。

[0148] 本文使用的术语“有效量”是指结合其功效和毒性参数并且根据执业人员的知识判断在给定的治疗形式中应该是有效的本发明化合物的量。根据现有技术的理解，有效量可以是一个或多个剂量，例如获得期望的治疗终点可能需要单剂量或多个剂量。有效量可以放在施用一种或多种治疗剂的情况中考虑，而且如果与一种或多种其它治疗剂组合可能获得或获得期望结果或有利结果，则可认为单个治疗剂是给出了有效量的。由于各化合物之间产生联合的作用（例如累加作用或协同作用），共同施用的任一化合物的合适剂量可任选地减少。

[0149] 用于本文的“单位剂型”是指适合作为单位剂量的物理上分离的单位，每个单位包含计算出的用来产生所需治疗作用的预定量的活性成分以及所需的药用载体。单位剂型可包含单一或联合治疗。

[0150] 本文使用的术语“控释”是指其中药物不被立即释放的含药制剂或它的一部分，即，“控释”制剂的施用不会导致药物立即释放至吸收池中。该术语包括设计用来在延长的时间段内逐步释放药物化合物的储库制剂。控释制剂可包括多种药物递送系统，通常包括将药物化合物与具有所需释放特性（例如，pH- 依赖的或非-pH- 依赖的溶解度、水溶性的不同程度等）的载体、聚合物或其他化合物混合，并依据所需递送途径配制该混合物（例如，包衣胶囊、可植入贮库、含注射溶液的生物可降解胶囊等）。

[0151] 用于本文的“可药用”或“药理学可接受”是指在生物学或在其它方面不属于不期望的材料，例如所述材料可以掺入施用于患者的药物组合物中而不会引起任何显著的不期望的生物学后果或与该组合物中包含的任何其它组分发生有害相互作用。可药用载体或赋

形剂优选已满足毒理学检测和制药检测的和 / 或收录于美国 FDA 编撰的《惰性成分指南》中的必需标准。

[0152] “可药用盐”是那些保留了游离（非盐）化合物的至少一些生物活性且能作为药物或药物制剂施用于个体的盐。可药用盐应当为离子间的相互作用，不是共价键。因此，N-氧化物不被认为是盐。这些盐例如包括：(1) 酸加成盐，与无机酸形成，所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与有机酸形成，所述有机酸诸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等；(2) 本发明化合物中的酸性质子被金属离子代替所形成的盐，所述金属离子例如，碱金属离子、碱土金属离子或铝离子；或与有机碱配位所形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。可药用盐进一步的实例包括在 Berge 等, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 1977 年 1 月 ;66(1) :1-19 中所列出的那些。可药用盐能在制备过程中在原位制备，或通过单独地分别将纯化的游离酸或游离碱形式的本发明化合物分别与适合的有机或无机碱或酸反应，并在接着的纯化步骤中将由此形成的盐分离。应当理解，提及的可药用盐包括溶剂加成形式或其结晶形式，特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂，且其经常在结晶过程中形成。当溶剂为水时形成水合物，或当溶剂是醇是形成醇化物。多晶型物包括一个化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的 X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学或电学性质、稳定性和溶解度。多种因素诸如重结晶溶剂、结晶速度和贮存温度可引起单个晶形占优势。

[0153] 用于本文的术语“赋形剂”是指可用于生产药物或药剂（诸如包含作为活性成分的本发明化合物的片剂）的惰性或无活性物质。术语赋形剂可包括多种物质，其非限制性地包括用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩 / 包囊助剂、霜剂或洗剂、润滑剂、用于胃肠外施用的溶液、用于咀嚼片的物质、甜味剂或矫味剂、助悬剂 / 胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等；包衣包括例如，醋酸纤维素、乙基纤维素、胶凝糖胶、麦芽糖糊精、肠溶衣等；压缩 / 包囊助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖 dc (dc = “可直接压缩的”)、蜂蜜 dc、乳糖（无水或一水合物；任选地与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素组合）、淀粉 dc、蔗糖等；崩解剂包括例如，交联羧甲基纤维素钠、胶凝糖胶、淀粉羟乙酸钠等；霜剂或洗剂包括例如，麦芽糖糊精、角叉菜胶等；润滑剂包括例如，硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等；用于咀嚼片的物质包括例如，右旋糖、果糖 dc、乳糖（一水合物、任选地与阿司帕坦或纤维素组合）等；助悬剂 / 胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等；甜味剂包括例如阿司帕坦、右旋糖、果糖 dc、山梨醇、蔗糖 dc 等；且湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0154] “烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合。具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子（“C₁-C₂₀烷基”）的那些烷基。更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子（“C₁-C₈烷基”）的那些烷基。当提及具有特定数目的碳的烷基时，意在包括和描述所有具有该数目碳的几何异构体；因而，例如，“丁基”意在包括正 - 丁基、仲 - 丁基、异 - 丁基、叔 - 丁基和环丁基；“丙基”包括正 - 丙基、异 - 丙基和环丙基。该术语通过以下基团举例说明：诸如甲基、叔 - 丁基、正 - 庚基、辛基、环己基甲基、环丙基等。环烷基是烷基的一个亚组且能形成一个环如环己基或多个环如金刚烷基。包含超过一个环的环烷基可以是稠合的、

螺环的或桥接的或是其组合。优选的环烷基是具有 3 至 13 个环碳原子的饱和环烃。更优选的环烷基是具有 3 至 8 个环碳原子的饱和环烃 (“C₃-C₈环烷基”)。环烷基的实例包括金刚烷基、十氢萘基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0155] “亚烷基”是指与烷基相同但具有二价的基团。亚烷基的实例包括亚甲基 (-CH₂-)、亚乙基 (-CH₂CH₂-)、亚丙基 (-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 等。

[0156] “烯基”是指具有至少一个烯属不饱和位点 (即, 具有至少一个式 C = C 基团) 且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 2 至 8 个碳原子的不饱和烃基团。烯基的实例包括但不限于 -CH₂-CH = CH-CH₃ 和 -CH₂-CH₂- 环己烯基, 其中后者的乙基可在环上任何可用的位置上连接于环己烯基。

[0157] 环烯基是烯基的亚组, 且可以包含一个环, 例如环己基, 或者多个环, 例如降冰片烯基。更加优选的环烯基是具有 3-8 个环碳原子 (“C₃-C₈环烯基”) 的不饱和环烃。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0158] “炔基”是指具有至少一个炔属不饱和位点 (即, 具有至少一个式 C ≡ C 基团) 且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 3 至 8 个碳原子的不饱和的烃基团。

[0159] “取代的烷基”是指具有 1 至 5 个取代基的烷基, 所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷硫基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0160] “取代的烯基”是指具有 1 至 5 个取代基的烯基, 所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷硫基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0161] “取代的炔基”是指具有 1 至 5 个取代基的炔基, 所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷硫基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0162] “酰基”是指 H-C(O)-、烷基 -C(O)-、取代的烷基 -C(O)-、烯基 -C(O)-、取代的烯基 -C(O)-、炔基 -C(O)-、取代的炔基 -C(O)-、芳基 -C(O)-、取代的芳基 -C(O)-、杂芳基 -C(O)-、取代的杂芳基 -C(O)-、杂环 -C(O)- 和取代的杂环 -C(O)-, 其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0163] “酰氧基”是指 H-C(O)O-、烷基 -C(O)O-、取代的烷基 -C(O)O-、烯基 -C(O)O-、取代的烯基 -C(O)O-、炔基 -C(O)O-、取代的炔基 -C(O)O-、芳基 -C(O)O-、取代的芳基 -C(O)O-、杂

芳基-C(0)0-、取代的杂芳基-C(0)0-、杂环-C(0)0-和取代的杂环-C(0)0-，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0164] “杂环”、“杂环的”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合的环且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个环杂原子诸如氮、硫或氧的饱和的或不饱和的非芳族基团。包含超过一个环的杂环可以是稠合的、螺环的或桥联的或是其任何组合。在稠合环系统中，一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有超过一个环且其中至少一个环是芳环的杂环可在非芳环位置或在芳环位置上连接于母体结构。在一个变通方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是芳环的杂环在非芳环位置上连接于母体结构。

[0165] “取代的杂环”或“取代的杂环基”是指被 1 至 3 个取代基所取代的杂环基团，所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷硫基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。在一个变通方案中，取代的杂环是被另外的环取代的杂环，其中所述另外的环可以是芳族的或非芳族的。

[0166] “芳基”或“Ar”是指具有单个环（例如，苯基）或多个稠合的环（例如，萘基或蒽基）的不饱和的芳族碳环基团，其中稠合的环可能是或可能不是芳族的。在一个变通方案中，芳基包含 6 至 14 个环碳原子。具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的芳基可在芳环位置或在非芳环位置上连接于母体结构。在一个变通方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的芳基在芳环位置上连接于母体结构。

[0167] “杂芳基”或“HetAr”是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团，所述杂原子包括但不限于诸如氮、氧和硫的杂原子。杂芳基可具有单个环（例如，吡啶基、呋喃基）或多个稠合的环（例如，吲哚基（indoliziny1）、苯并噻吩基），其中稠合的环可能是或可能不是芳族的。具有超过一个环且其中至少一个是非芳环的杂芳基可在芳环位置或在非芳环位置上连接于母体结构。在一个变通方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的杂芳基在芳环位置上连接于母体结构。

[0168] “取代的芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的芳基，所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷硫基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0169] “取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的杂芳基，所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷硫基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0170] “芳烷基”是指其中芳基部分连接于烷基上的基团,且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。优选地,芳烷基经烷基连接于母体结构。“取代的芳烷基”是指其中芳基部分连接于取代的烷基上的基团,且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。当芳烷基经烷基连接于母体结构时,其也称为“烷芳基”。更具体的烷芳基基团是烷基部分具有 1-3 个碳原子的那些芳烷基 (“C₁-C₃烷芳基”)。

[0171] “烷氧基”是指烷基-O-,其包括,例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、叔-丁氧基、仲-丁氧基、正-戊氧基、正-己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。相似地,烯基氧基是指“烯基-O-”且炔基氧基是指“炔基-O-”。“取代的烷氧基”是指取代的烷基-O-。

[0172] “未取代的氨基”是指-NH₂。

[0173] “取代的氨基”是指-NR_aR_b,其中 (a) R_a和 R_b基团各自独立地选自:H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环,条件是 R_a和 R_b基团不都是 H;或 (B) R_a和 R_b与氮原子一起形成杂环或取代的杂环。

[0174] “酰基氨基”是指-C(O)NR_aR_b,其中 R_a和 R_b独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环,或 R_a和 R_b基团能与氮原子一起形成杂环或取代的杂环。

[0175] “氨基羰基烷氧基”是指-NR_aC(O)OR_b,其中 R_a和 R_b各自独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环。

[0176] “氨基酰基”是指-NR_aC(O)R_b,其中 R_a和 R_b基团各自独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环。优选 R_a是 H 或烷基。

[0177] “氨基磺酰基”是指-NRSO₂-烷基、-NRSO₂-取代的烷基、-NRSO₂-烯基、-NRSO₂-取代的烯基、-NRSO₂-炔基、-NRSO₂-取代的炔基、-NRSO₂-芳基、-NRSO₂-取代的芳基、-NRSO₂-杂芳基、-NRSO₂-取代的杂芳基、-NRSO₂-杂环和-NRSO₂-取代的杂环,其中 R 是 H 或烷基,且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0178] “磺酰基氨基”是指-SO₂NH₂、-SO₂NR-烷基、-SO₂NR-取代的烷基、-SO₂NR-烯基、-SO₂NR-取代的烯基、-SO₂NR-炔基、-SO₂NR-取代的炔基、-SO₂NR-芳基、-SO₂NR-取代的芳基、-SO₂NR-杂芳基、-SO₂NR-取代的杂芳基、-SO₂NR-杂环和-SO₂NR-取代的杂环,其中 R 是 H 或烷基,或-SO₂NR₂,其中两个 R 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环或取代的杂环。

[0179] “磺酰基”是指-SO₂-烷基、-SO₂-取代的烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-取代的烯基、-SO₂-炔基、-SO₂-取代的炔基、-SO₂-芳基、-SO₂-取代的芳基、-SO₂-杂芳基、-SO₂-取代的杂芳基、-SO₂-杂环和-SO₂-取代的杂环。

[0180] “羰基亚烷基烷氧基”是指-C(=O)-(CH₂)_n-OR,其中 R 是取代的或未取代的烷基,且 n 是 1 至 100 的整数,更优选地 n 是 1 至 10 或 1 至 5 的整数。

[0181] “卤代”或“卤素”是指原子序数为 9 至 85 的第 17 族的元素。优选的卤素基团包括

氟、氯、溴和碘基团。当基团被超过一个卤素取代,可使用相应于所连接的卤素数目的前缀来描述所述基团,例如,二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等,是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团取代的芳基和烷基,其可以是但并非必须是相同的卤素;因而 4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。其中每个 H 均被卤素替代的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的全卤代烷基是三氟烷基($-\text{CF}_3$)。相似地,“全卤代烷氧基”是指其中构成烷氧基的烷基部分的烃中的每个 H 均被卤素取代的烷氧基。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基($-\text{OCF}_3$)。

[0182] “羰基”是指 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0183] “氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

[0184] “氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0185] “硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

[0186] “烷硫基”是指 $-\text{S}-$ 烷基。

[0187] “烷基磺酰基氨基”是指 $-\text{R}^1\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, 其中 R_a 和 R_b 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环,或 R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环或取代的杂环,且 R^1 是烷基。

[0188] “羰基烷氧基”用于本文是指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的杂环。

[0189] “孪位”是指连接于同一原子的两个基团的关系,例如,在基团 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 中, R^1 和 R^2 是孪位的且 R^1 可被称为 R^2 的孪位 R 基团。

[0190] “连位”是指连接于相邻的原子上的两个基团之间的关系。例如,在基团 $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$ 中, R^1 和 R^2 是连位的且 R^1 可被称为 R^2 的连位 R 基团。

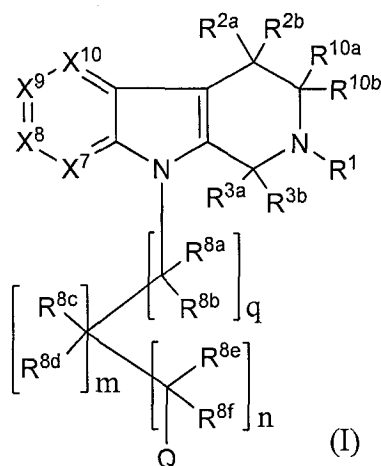
[0191] “基本上纯的”化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或优选不超过 10% 或更优选不超过 5% 或甚至更优选不超过 3% 和最优选不超过 1% 的杂质,所述杂质可能是不同立体化学形式的该化合物。例如,基本上纯的 S 型的化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或不超过 10% 或不超过 5% 或不超过 3% 或不超过 1% 的 R 型的该化合物。

[0192] 本发明的化合物

[0193] 本发明化合物在本文中有详述,包括在发明内容、概述以及权利要求中。本发明包括本文中所述所有化合物的用途,包括作为组胺受体调节剂的所述化合物的任何和所有立体异构体、盐和溶剂化物。

[0194] 本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物:

[0195]



[0196] 其中：

[0197] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基，或者 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0198] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硝基，或 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基，或者 R^{2a} 和 R^1 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0199] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基，或者 R^{3a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{3a} 和 R^{2a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0200] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基，或 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基，或者 R^{10a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{10a} 和 R^{2a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，或者 R^{10a} 和 R^{3a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；

[0201] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ；

[0202] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代

的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0203] m 和 q 独立为 0 或 1；

[0204] n 为 1；

[0205] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1 - C_8 烷基，或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时，孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0206] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；

[0207] 前提是所述化合物符合下列条件 (i)-(vi) 之一：(i) R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)；(ii) R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)；(iii) R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)；(iv) R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-CH_2-$) 或亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)；(v) R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)；和 (vi) R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)；

[0208] 并且前提是：

[0209] (A) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 时，条件 (a)-(d) 适用：(a) 当每个 X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、 X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 H 或甲氧基)、每个 q 和 m 为 0、n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时，Q 不为苯基，(b) 当每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、每个 q、m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时，Q 不为二甲基氨基，(c) 当每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、q 为 0、每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时，Q 不为吡咯烷-1-基，和 (d) 当每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H)、每个 q 和 m 为 0、n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时，Q 不为烷氧基；

[0210] (B) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 且每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时，条件 (f)-(k) 适用：(f) 当每个 q、m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时，Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、未取代的杂环基、不为取代的氮杂环丁基的取代的杂环基、烷氧基、羰基烷氧基或氨基羰基烷氧基，(g) 当每个 q、m 和 n 为 1，每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时，Q 不为式 $-NHR$ 的取代的氨基，其中 R 为取代的烷基，(h) 当 q 为 0，每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时，Q 不为羧基和式 $-C(O)NHR$ 的酰基氨基，其中 R 为取代的烷基，(i) q 为 0，每个 m 和 n 为 1，每个 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时，Q 不为甲氧基和环戊基氨基，(j) 当每个 q 和

m 为 0, n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为苯基、甲氧基、羧基、羰基甲氧基和被环戊基取代的酰基氨基 $[-C(O)NH-$ 环戊基], 和 (k) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基;

[0211] (C) 当 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 且每个 X^7-X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时, $R^{8(a-f)}$ 、m、n、q 和 Q 不一起形成叔-丁氧基羰基。

[0212] 在另一个变通方案中, 式 (I) 化合物如上所述, 前提是除了条件 (A)-(C) 外, 条件 (D)、(E)、(F) 和 (G) 也适用:

[0213] (D) 当 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ 或亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$, X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 时, 那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基、烷基或烷氧基, 和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基;

[0214] (E) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 或亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$, X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时, 那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基、烷基或烷氧基, 和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基; 和

[0215] (F) 当 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 $(-CH_2-)$ 或亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$, X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时, 那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基、烷基或烷氧基, 和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基; 和

[0216] (G) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$, q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为氰基。

[0217] 在一个变通方案中, 式 (I) 化合物具有一或多个下列结构特征: (1) X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个为 N; (2) 存在的 R^8 中至少一个不为 H (例如, 当 q、m 和 n 均为 1 时, 至少一个 $R^{8a}-R^{8f}$ 不为 H, 例如至少一个 R^8 部分为烷基、烷氧基或羟基); (3) Q 不为取代的杂芳基; 和 (4) R^1 为取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基) 或酰基。在式 (I) 的特定变通方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个为 N, 存在的 R^8 部分中至少一个不为 H (例如, 羟基或甲基)。在式 (I) 的另一个变通方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个为 N, 存在的每个 R^8 部分为 H。在式 (I) 的一个变通方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 N, Q 不为取代的杂芳基, 存在的 R^8 部分均为 H, 或至少一个存在的 R^8 部分不为 H。

[0218] 在一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为取代的 C_1-C_8 烷基, 其中 C_1-C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0219] 在式 (I) 的另一个变通方案中, 至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 为芳基。在式 (I) 的一个具体变通方案中, 至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 为苯基。

[0220] 在另一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中条件 (ii) 和 (iii) 不适用, 适用条件 (i) 和 (iv)-(vi) 之一。在另一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中条件 (ii) 不适用, 适用条件 (i) 和 (iii)-(vi) 之一。在另一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中条件 (iii) 不适用, 适用条件 (i)、(ii) 和 (iv)-(vi) 之一。

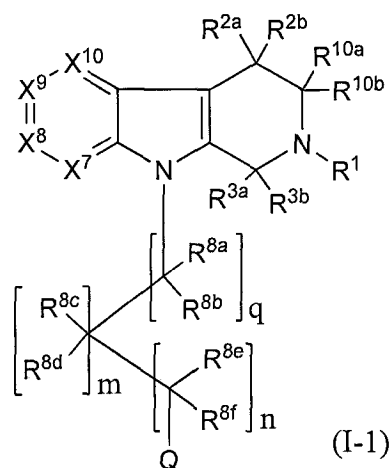
[0221] 在一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中适用条件 (i) 从而使得 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 $(-CH_2CH_2-)$ 或亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 。在另一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中 m 为 0 并且 q 为 1; X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H); X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为取代的或未取代的烷基或卤素, 适用条件 (ii) 从而使得 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 或亚丁基 $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 。在另一个变通方案中, 提供了式 (I) 化合物, 其中 m 为 0 并且 q 为

1; X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为H); X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为取代的或未取代的烷基或卤素,适用条件(iii)从而使得 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)或亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。在另一个变通方案中,提供了式(I)化合物,其中适用条件(iv)从而使得 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基($-CH_2-$)或亚乙基($-CH_2CH_2-$)。在一个变通方案中,提供了式(I)化合物,其中适用条件(v)从而使得 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)或亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。在另一个变通方案中,提供了式(I)化合物,其中适用条件(vi)从而使得 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基($-CH_2CH_2-$)或亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)。在任何条件(i)-(v)中,在一个变通方案中通过所述条件提供了5元环,例如在条件(i)中当 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基($-CH_2CH_2-$)时。在一个变通方案中通过所述条件提供了5元环,例如在条件(i)中当 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)时。

[0222] 提供了式(I)化合物,其中至少一个m和q为1并且至少一个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 ,其中 R^4 不为H,例如 R^4 为甲基或卤素。在一方面,提供了式(I)化合物,其中至少一个m和q为1,至少一个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 不为H)并且 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基。本文中的化合物也可以为式(I)化合物,其中 X^9 为 CR^4 ,其中 R^4 为取代的或未取代的烷基或卤素。在一个此类变通方案中, X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为取代的或未取代的烷基或卤素,m和q均为0并且Q为取代的或未取代的芳基,如苯基。在另一个此类变通方案中, X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为取代的或未取代的烷基或卤素)并且 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基。在另一个此类变通方案中, X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为取代的或未取代的烷基或卤素)并且 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基。还提供了式(I)化合物,其中至少一个m和q为0。一方面,提供了式(I)化合物,其中m、q和n均为1并且Q为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羧基烷氧基、氰基、炔基、氨基羧基烷氧基或酰基氨基。

[0223] 还提供了在各种治疗应用中使用本文中所述化合物例如式(I)化合物的方法。还提供了使用式(I-1)化合物或其盐或溶剂化物的方法:

[0224]



[0225] 其中:

[0226] R^1 为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羧基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳

烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基,或者 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0227] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硝基, 或 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{2a} 和 R^1 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0228] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基, 或 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{3a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{3a} 和 R^{2a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0229] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基, 或 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳原子一起形成羰基或环烷基, 或者 R^{10a} 和 R^1 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{10a} 和 R^{2a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 或者 R^{10a} 和 R^{3a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$);

[0230] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0231] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0232] m 和 q 独立为 0 或 1;

[0233] n 为 1;

[0234] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 的基团, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键, 前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时, 孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基; 并且

[0235] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨

基；

[0236] 前提是所述化合物符合下列条件 (i)-(vi) 之一：(i) R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(ii) R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(iii) R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(iv) R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(v) R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；和 (vi) R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。

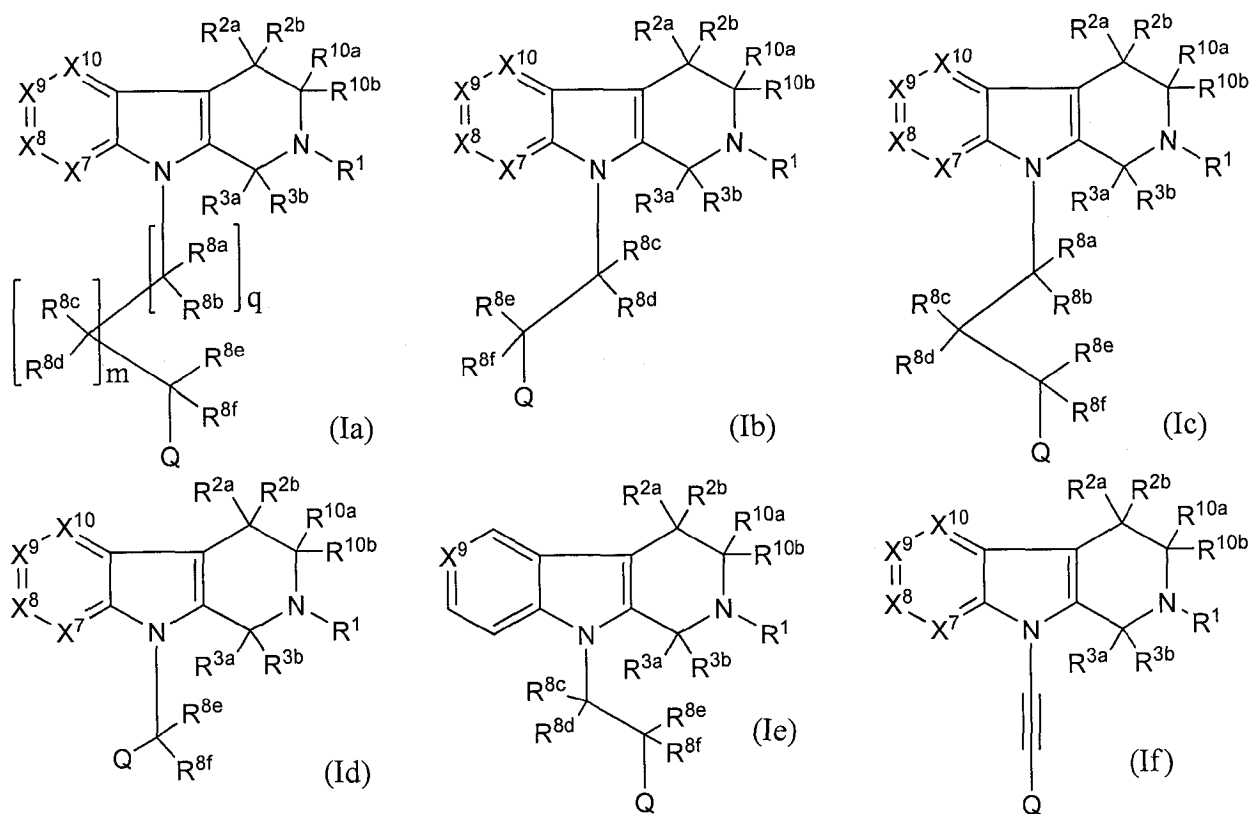
[0237] 本文中详述的化合物，例如式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4 化合物可以作为新的组胺受体调节剂。本发明化合物也可以用于治疗神经变性疾病。

[0238] 在另一个变通方案中，本发明包括本文中所述的化合物，例如式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4 化合物或其任何变通形式或其盐或溶剂化物。在一个特定变通方案中，本发明包括本文中所述化合物的使用方法，例如本文中详述的式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4 化合物或本文中的任何变通形式或本文中的盐或溶剂化物。

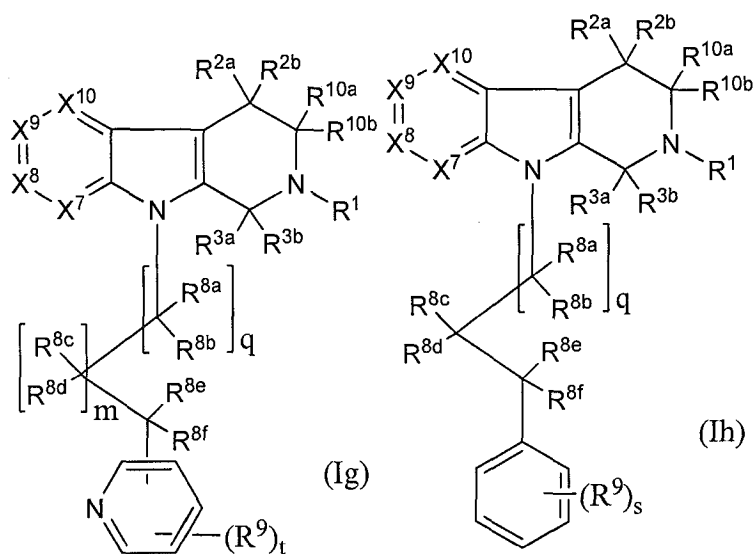
[0239] 在一个变通方案中，本发明包括本文中所述的化合物，例如式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4 化合物或本文中的任何变通形式或本文中的盐或溶剂化物。在另一个变通方案中，本发明包括本文中所述的化合物的使用和给药的方法，例如本文中详述的式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4 化合物或本文中的任何变通形式或本文中的盐或溶剂化物。

[0240] 在一个变通方案中，本发明包括式 (Ia)-(Ih) 化合物：

[0241]



[0242]



[0243] 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 Q 、 p 、 m 和 q 如果存在的话, 如式 (I) 所定义;

[0244] 每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基、烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基部分;

[0245] s 为 0-5 的整数; 并且

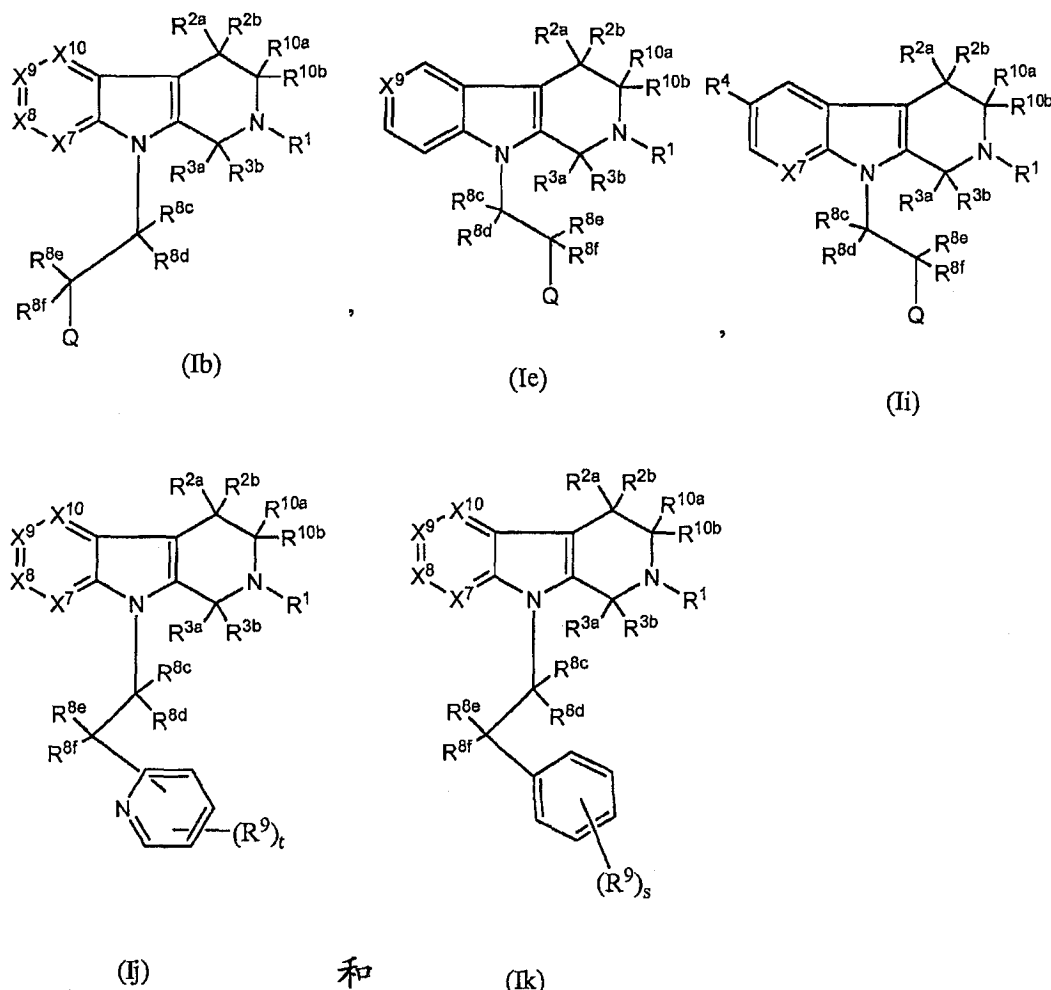
[0246] t 为 0-4 的整数。

[0247] 在一个变通方案中, 提供了式 (Ia)-(Ih) 化合物, 其中对于每一个结构式而言:

(A) 至少一个 X^7-X^{10} 为 N; 和 / 或 (B) 如果存在的话, 至少一个 R^8 部分 (至少一个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f}) 为羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基。在一个此类变通方案中, 提供了式 (Ia)-(Ie) 和 (Ig)-(Ih) 化合物, 其中对于每个结构式而言, 至少一个 X^7-X^{10} 为 N 并且每个存在的 R^8 部分均为 H。在另一个变通方案中, 提供了式 (Ia)-(Ie) 和 (Ig)-(Ih) 化合物, 其中对于每个结构式而言, 至少一个存在的 R^8 部分 (R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f}) 为羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基。在一个特定变通方案中, 提供了式 (Ia)-(Ie) 和 (Ig)-(Ih) 化合物, 其中至少一个 R^{8e} 和 R^{8f} 为羟基或甲基。一方面, 当至少一个 R^{8e} 和 R^{8f} 为羟基或甲基时, 每个 X^7-X^{10} 为 CR^4 。在另一个变通方案中, 提供了式 (Ia)-(Ie) 和 (Ig)-(Ih) 化合物, 其中 R^{8e} 为羟基并且 R^{8f} 为甲基。

[0248] 在一个变通方案中, 本发明包括式 (Ib)、(Ie)、(Ii)、(Ij) 和 (Ik) 化合物中的任何一或多个:

[0249]



[0250] 其中: Q 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^4 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 如果存在的话, 如式 (I) 所定义; 并且

[0251] 其中每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代

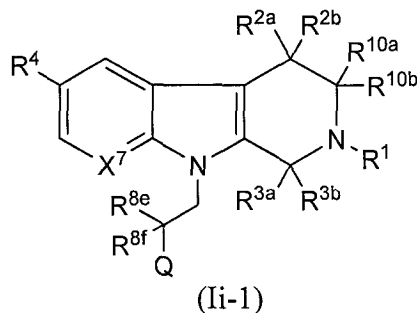
的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基；

[0252] s 为 0-5 的整数；并且

[0253] t 为 0-4 的整数。

[0254] 在一个变通方案中，本发明包括式 (Ii-1) 化合物：

[0255]



[0256] 其中 X^7 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 如式 (I) 所定义；

[0257] R^4 为卤素（例如，氯）或烷基（例如，甲基）、乙基、异-丙基或叔-丁基；

[0258] R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、OH 或 CH_3 ；并且

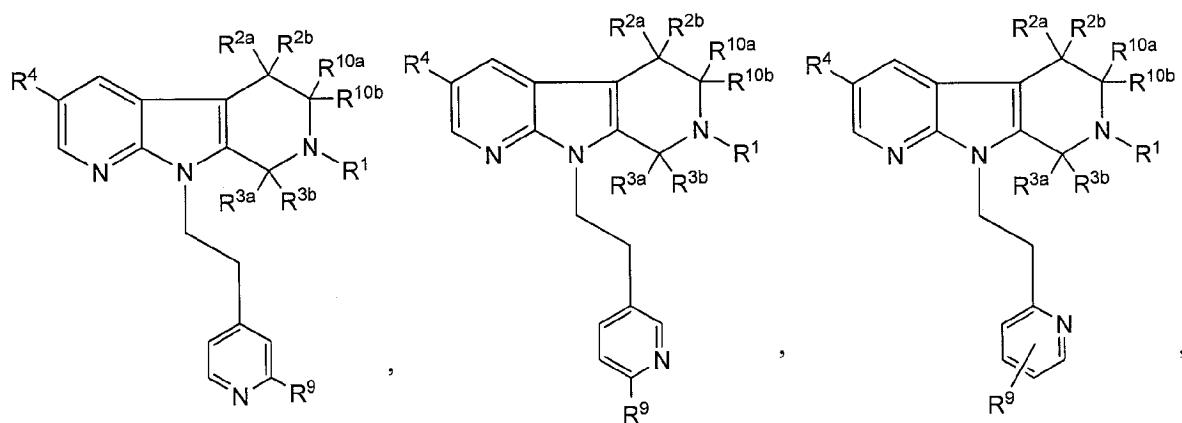
[0259] Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基；

[0260] 前提是：(i) 当 X^7 为 N 时， R^{8e} 和 R^{8f} 为 H；和 (ii) 当 X^7 为 CR^4 （其中 R^4 为 H）时， R^{8e} 为 OH 并且 R^{8f} 为 H 或 CH_3 。在式 (Ii-1) 的实施方案中，Q 为取代的或未取代的吡啶基。

[0261] 在式 (Ii-1) 的一个变通方案中， R^4 为卤素。一方面，当 R^4 为卤素时，它为氯。在式 (Ii-1) 的另一个变通方案中， R^4 为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、丙基或丁基。在式 (Ii-1) 的另一个变通方案中， R^1 为 H 或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基（例如甲基）。

[0262] 在一个变通方案中，本发明包括式 (Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6) 和 (Ii-7) 化合物中的任何一或多个：

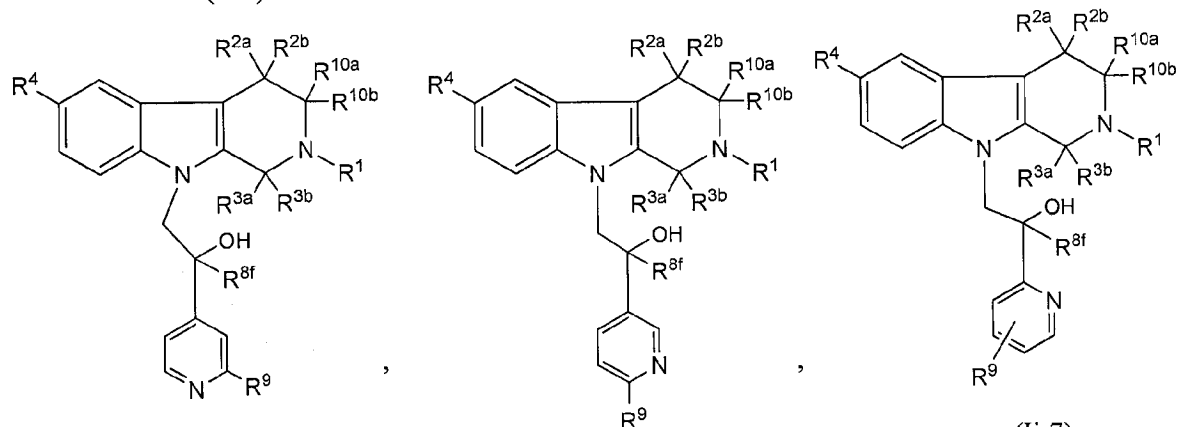
[0263]



(Ii-2)

(Ii-3)

(Ii-4)



(Ii-5)

(Ii-6)

(Ii-7)

[0264] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 如式 (I) 所定义；

[0265] R^4 为卤素（例如，氯）或烷基（例如， CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基）；

[0266] R^9 为 H 或 CH_3 ；并且

[0267] R^{8f} 为 H 或 CH_3 。

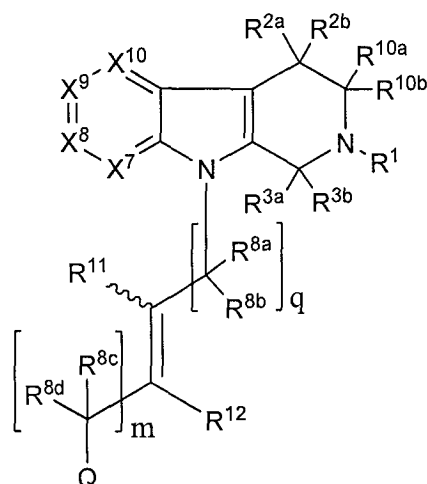
[0268] 在式 (Ii-2)–(Ii-7) 的一个变通方案中， R^4 为卤素。一方面，当 R^4 为卤素时，它为氯。在式 (Ii-2)–(Ii-7) 的另一个变通方案中， R^4 为 C_1 – C_4 烷基，例如甲基、乙基、丙基或丁基。在式 (Ii-2)–(Ii-7) 的一个变通方案中， R^1 为 H 或取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基。

[0269] 在一个变通方案中，描述了式 (Ii-3) 化合物，前提是，一方面， R^{2a} 和 R^{3a} 不一起形成亚甲基 ($-CH_2-$) 或亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)，前提是 R^{3a} 和 R^{10a} 不一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)。

[0270] 尽管式 (Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-5) 和 (Ii-6) 的 R^9 与吡啶基的特定位置相连，在其它实施方案中，提供了类似的结构，其中 R^9 在任何可利用碳原子处与吡啶基环连接。同样，尽管式 (Ii-4) 和 (Ii-7) 的 R^9 可以在吡啶基环的任何可用位置连接，在其它实施方案中，提供了类似的独立结构，其中 R^9 可以单独地与每一个此类可用位置连接。

[0271] 本发明也包括式 (A) 化合物或其盐或溶剂化物；

[0272]



(A)

[0273] 其中：

[0274] R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 m 和 q 如式 (I) 所定义；

[0275] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基；和

[0276] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H、卤素、烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1 - C_8 全卤代烷基， $\sim$ 键表示存在 E 或 Z 双键构型，或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键或者与它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基部分；

[0277] 前提是所述化合物符合下列条件 (i)-(vi) 之一：(i) R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(ii) R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(iii) R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(iv) R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；(v) R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)；和 (vi) R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。

[0278] 或其可药用盐。

[0279] 在一个变通方案中，提供了式 (A) 化合物，其中适用下面的条件 (A)-(C)：

[0280] (A) 当 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)， X^7 - X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 时，那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基，和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基；

[0281] (B) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)， X^7 - X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时，那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基，和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基；和

[0282] (C) 当 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)， X^7 - X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时，那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不

为取代的杂芳基,和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基;

[0283] 或其可药用盐。

[0284] 在一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为取代的 C_1-C_8 烷基,其中所述 C_1-C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0285] 在式 (A) 的另一个变通方案中,至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 为芳基。在式 (A) 的一个特定变通方案中,至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 为苯基。

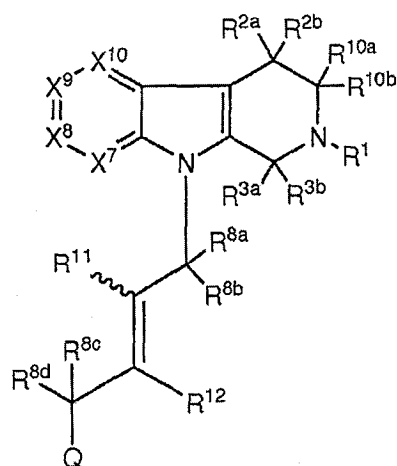
[0286] 在式 (A) 的另一个变通方案中,每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H、卤素、烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1-C_8 全卤代烷基,  键表示存在 E 或 Z 双键构型,或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键。

[0287] 在一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中适用条件 (i) 从而使得 R^1 和 R^{2a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)。在另一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中适用条件 (ii) 从而使得 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。在另一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中适用条件 (iii) 从而使得 R^1 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。在另一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中适用条件 (iv) 从而使得 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-CH_2-$) 或亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)。在一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中适用条件 (v) 从而使得 R^{2a} 和 R^{10a} 一起形成亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 或亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。在另一个变通方案中,提供了式 (A) 化合物,其中适用条件 (vi) 从而使得 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-CH_2CH_2-$) 或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)。在本文中详述的式 (A) 的任何变通形式中,当适用时,在一个方面,所述结构式还可以通过一或多个下列结构特征所定义: X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素; q 为 0 并且 m 为 1;每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 如果存在的话,均为 H;至少一个 R^{11} 和 R^{12} 为取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。

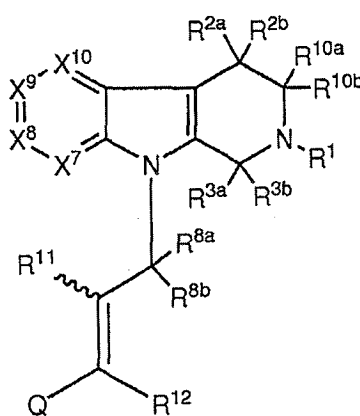
[0288] 在式 (A) 的一个变通方案中, R^{11} 为 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代的或未取代的 C_1-C_8 全卤代烷基, R^{12} 为 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代的或未取代的 C_1-C_8 全卤代烷基,或者与 R^{11} 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3-C_8 环烯基部分。

[0289] 本发明还包括式 (A1)、(A2)、(A3) 和 (A4) 化合物:

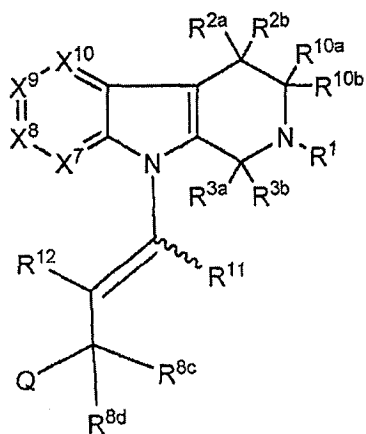
[0290]



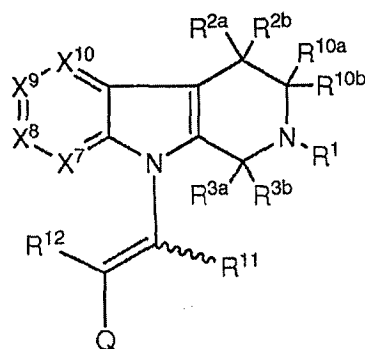
(A1)



(A2)



(A3)



(A4)

[0291] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 Q 、 m 和 q 如式 (A) 所定义。

[0292] 在一个变通方案中,提供了式 (A1)、(A2)、(A3) 和 (A4) 化合物,其中适用下面一或多个 (在一个变通方案中,所有的) 条件 (A)-(C) :

[0293] (A) 当 R^{3a} 和 R^{10a} 一起形成亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 时,那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基,和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基,和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基 ;

[0294] (B) 当 R^1 和 R^{3a} 一起形成亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时,那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基,和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基,和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基 ;和

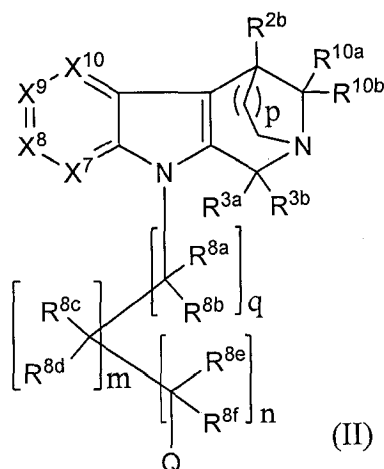
[0295] (C) 当 R^{2a} 和 R^{3a} 一起形成亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 或亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 为 H 时,那么 (i) 至少一个 $R^{8(a-d)}$ 为羟基、烷基或烷氧基,和 / 或 (ii) Q 不为取代的杂芳基,和 / 或 (iii) 至少一个 R^{11} 或 R^{12} 为烷氧基。

[0296] 如果合适的话,与式 (I) 和 (A) 有关的所有变量同样可以适用于本文所提供的任何结构式,例如任何式 (I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(II)-(VII)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4)、(III-1)、(IV-1)、

(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4, 同样好似每个和所有变量具体和单独列出。

[0297] 在另一个变通方案中, 本发明包括式 (II) 化合物或其盐或溶剂化物:

[0298]



[0299] 其中:

[0300] R^{2b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0301] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0302] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0303] m 和 q 独立为 0 或 1;

[0304] n 为 1;

[0305] p 为 1 或 2;

[0306] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0307] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键, 前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时, 孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0308] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基; 和

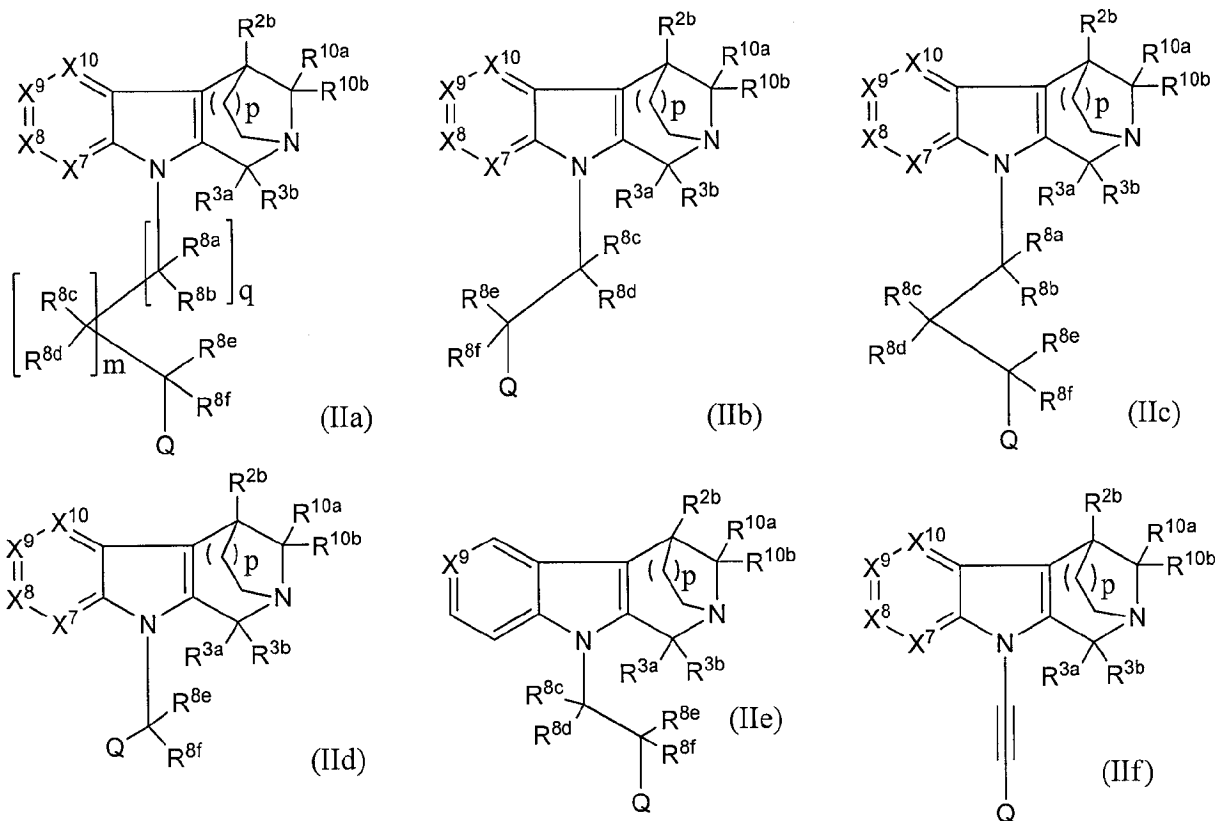
[0309] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

[0310] 在一个变通方案中, 每个 R^4 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

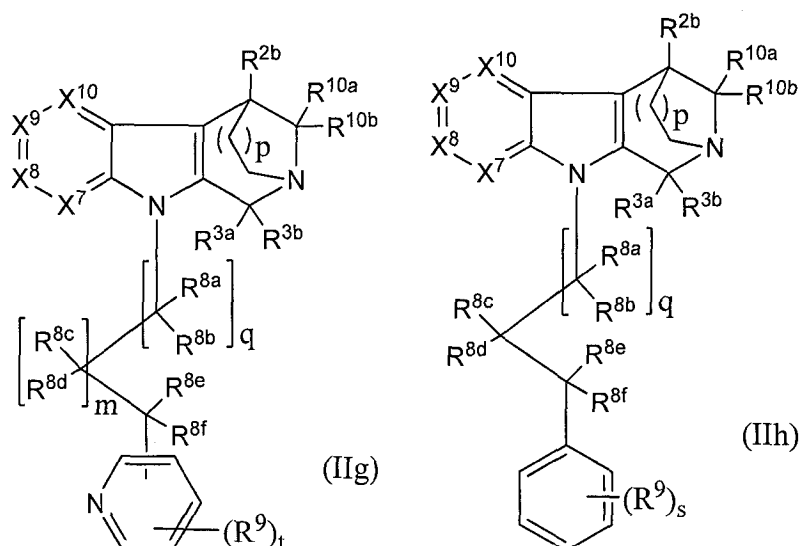
[0311] 在一个变通方案中,提供了式 (II) 化合物,其中至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为取代的 C_1-C_8 烷基,其中所述 C_1-C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。在式 (II) 的一个方面, p 为 1。在式 (II) 的一个特定方面中, p 为 1 并且 X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 , 其中 R^4 为 H。在式 (II) 的一个这样的方面中, p 为 1; X^7 、 X^8 和 X^1 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 并且 X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为未取代的 C_1-C_8 烷基,例如甲基或卤素,如氯)。在式 (II) 的另一个变通方案中, p 为 1; X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为未取代的 C_1-C_8 烷基; q 为 0。在式 (II) 的另一个变通方案中, p 为 1; q 为 0; m 为 1 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H。在式 (II) 的另一个变通方案中, p 为 1; q 为 0; m 为 1; R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、未取代的 C_1-C_8 烷基,或与它们所连接的碳一起形成未取代的亚甲基或羰基部分。在式 (II) 的一个变通方案中, p 为 1; q 为 0; m 为 1; R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 独立为 H、羟基、未取代的 C_1-C_8 烷基,或与它们所连接的碳一起形成未取代的亚甲基或羰基。在式 (II) 的另一个变通方案中, p 为 1; q 为 0; m 为 1; R^{8c} 与 R^{8d} 一起形成键并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、未取代的 C_1-C_8 烷基,或一起形成键,从而获得乙炔部分。在式 (II) 的另一方面中, p 为 2。在本文详述的任何变通方案中,如果适用的话,所述化合物可以通过一或两种下列结构特征进一步定义: X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 并且 X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为未取代的 C_1-C_8 烷基)。

[0312] 在一个变通方案中,本发明包括式 (IIa)-(IIh) 化合物:

[0313]



[0314]



[0315] 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 Q 、 m 、 p 和如式 (II) 所定义；

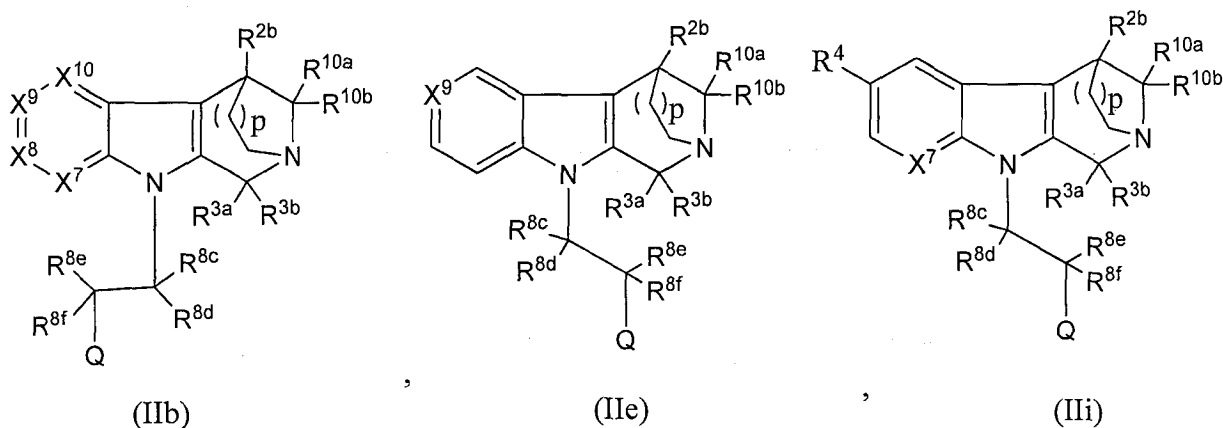
[0316] 每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基、烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基部分；

[0317] s 为 0-5 的整数；和

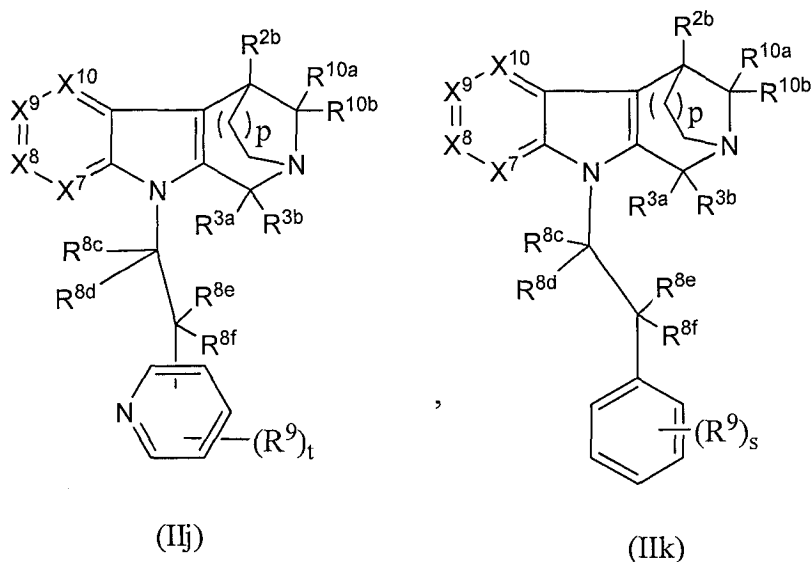
[0318] t 为 0-4 的整数。

[0319] 在一个变通方案中，本发明包括任何一或多个式 (IIb)、(IIe)、(IIIi)、(IIj) 和 (IIk) 化合物：

[0320]



[0321]



[0322] 其中 Q 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^4 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 和 p 如果存在的话, 如所定义式 (II) ;

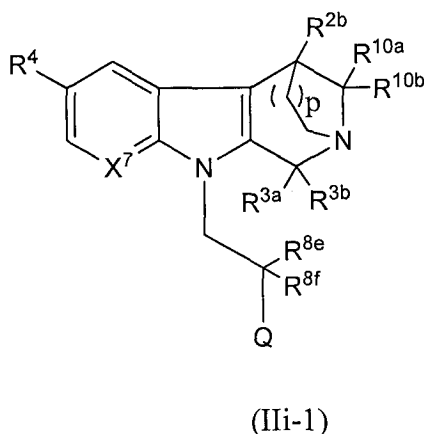
[0323] 每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基部分 ;

[0324] s 为 0-5 的整数 ; 和

[0325] t 为 0-4 的整数。

[0326] 在一个变通方案中, 本发明包括式 (IIi-1) 化合物 :

[0327]



[0328] 其中 X^7 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 如式 (I) 所定义 ;

[0329] R^4 为卤素 (例如, 氯) 或烷基 (例如, CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基) ;

[0330] R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、OH 或 CH_3 ; 和

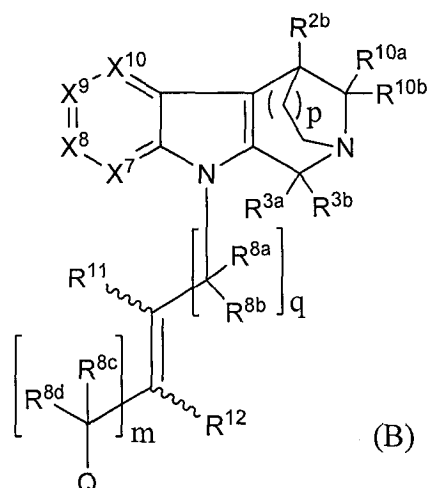
[0331] Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基 ;

[0332] 前提是 : (i) 当 X^7 为 N 时, R^{8e} 和 R^{8f} 为 H ; (ii) 当 X^7 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时, R^{8e} 为 OH 并且 R^{8f} 为 H 或 CH_3 。在式 (IIi-1) 的一个实施方案中, Q 为取代的或未取代的吡啶基。

[0333] 在式 (IIi-1) 的一个变通方案中, R^4 为卤素。在式 (IIi-1) 的另一个变通方案中, R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

[0334] 本发明还包括式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物：

[0335]



[0336] 其中：

[0337] R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 m 、 p 和 q 如式 (II) 所定义；

[0338] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代的 C_1 - C_8 烷基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基；

[0339] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H、卤素、烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1 - C_8 全卤代烷基， $\sim$ 键表示存在 E 或 Z 双键构型，或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键或者与它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基。

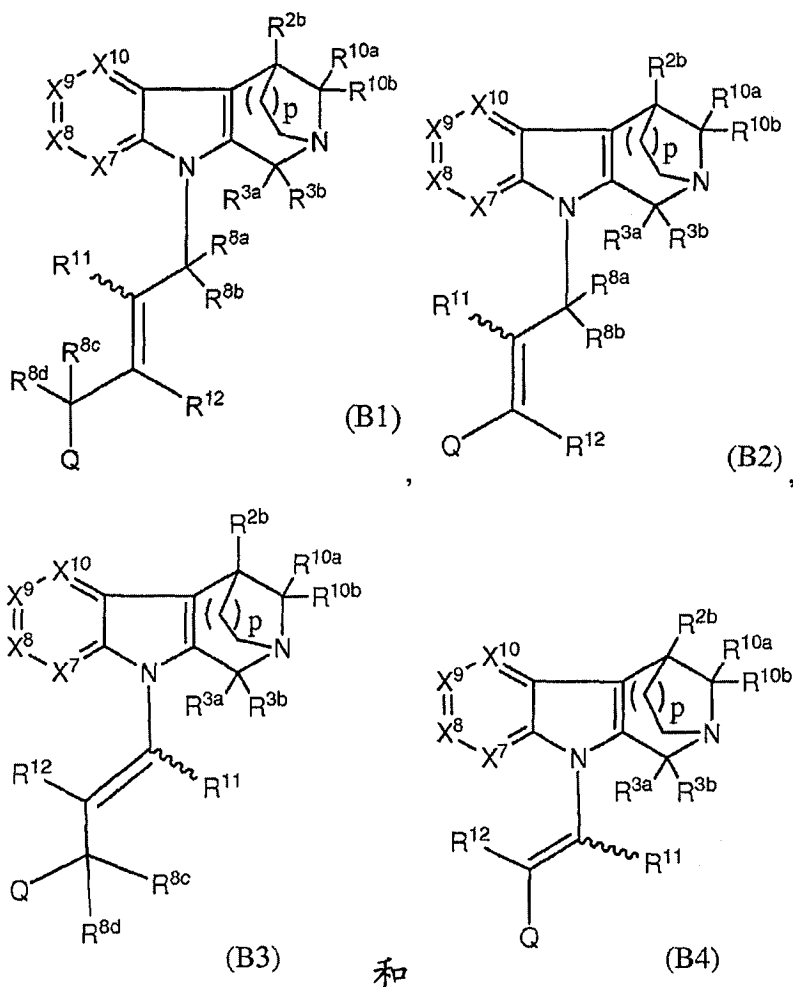
[0340] 在一个变通方案中，提供了式 (B) 化合物，其中至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为取代的 C_1 - C_8 烷基，其中所述 C_1 - C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代。

[0341] 在式 (B) 的另一个变通方案中，每个 R^{11} 和 R^{12} 独立为 H、卤素、烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1 - C_8 全卤代烷基， $\sim$ 键表示存在 E 或 Z 双键构型，或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成键。

[0342] 在式 (B) 的另一个变通方案中， R^{11} 为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代的或未取代的 C_1 - C_8 全卤代烷基， R^{12} 为 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代的或未取代的 C_1 - C_8 全卤代烷基，或者与 R^{11} 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基部分。

[0343] 本发明还包括式 (B1)、(B2)、(B3) 和 (B4) 化合物：

[0344]



[0345] 其中 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 Q 和 p 如式 (B) 所定义。

[0346] 在式 (B) 的一个变通方案中, m 为 0 并且 q 为 1。在式 (B) 的另一个变通方案中, m 为 0, q 为 1 并且至少一个 R^{11} 和 R^{12} 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (B) 的另一个变通方案中, m 为 0, q 为 1, R^{11} 为 H 并且 R^{12} 为 H。在式 (B) 的一个方面, m 为 0, q 为 1, 至少一个 R^{11} 和 R^{12} 为未取代的 C_1 - C_8 烷基并且 X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 (其中 R^4 为 H)。在式 (B) 的一个方面, m 为 0, q 为 1, 每个 R^{11} 和 R^{12} 为 H 并且 X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H。在式 (B) 另一方面, m 为 0, q 为 1, 至少一个 R^{11} 和 R^{12} 为未取代的 C_1 - C_8 烷基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 并且 X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为未取代的 C_1 - C_8 烷基)。在式 (B) 的另一方面, m 为 0, q 为 1, R^{11} 为 H, R^{12} 为 H, X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 并且 X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为未取代的 C_1 - C_8 烷基)。在本文详述的式 (B) 的任何变通方案中, 当适用的话, 一方面, Q 为取代的或未取代的芳基, 例如苯基或单-或二-卤代苯基或取代的或未取代的杂芳基, 例如吡啶基或甲基-取代的吡啶基。当 Q 为吡啶基时, 它可以与携有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳在任何可用的环位置处连接 (例如 Q 可以为 4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基等)。一方面, 取代的芳基 (例如取代的苯基) 或取代的杂芳基 (例如取代的吡啶基) 被 1-5 个独立选自下列的取代基所取代: 卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺

酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基部分。在一个这样的变通方案中, Q 为苯基或吡啶基, 它被至少一个取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基) 或卤素 (例如氟) 取代。Q 也可以被单一部分取代, 例如 4- 氟苯基或 6- 甲基 -3- 吡啶基。

[0347] 在一个实施方案中, 所述化合物为本文详述的式 (II) 或 (B) 化合物或其任何变通形式, 其中 p 为 1, 每个 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基, 或 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基部分或羰基部分, 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个实施方案中, 所述化合物为本文详述的式 (II) 或 (B) 化合物或其任何变通形式, 其中 p 为 1, 每个 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基, 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0348] 在一个实施方案中, 所述化合物为本文详述的式 (II) 或 (B) 化合物或其任何变通形式, 其中 p 为 2, 每个 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基, 或 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基部分或羰基部分, 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个实施方案中, 所述化合物为本文详述的式 (II) 或 (B) 化合物或其任何变通形式, 其中 p 为 2, 每个 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基, 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0349] 在一个变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0; m 和 n 均为 1; X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 (其中 R^4 为 H); X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基)。在一个此类变通方案中, 所述化合物进一步通过下列特征定义: Q 为取代的芳基或取代的杂芳基, R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H。在另一个此类变通方案中, Q 为取代的苯基或取代的吡啶基。当 Q 为吡啶基时, 它可以与携有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳在任何可用的环位置处连接 (例如 Q 可以为 4- 吡啶基、3- 吡啶基、2- 吡啶基等)。一方面, 取代的芳基 (例如取代的苯基) 或取代的杂芳基 (例如取代的吡啶基) 被 1-5 个独立选自下列的取代基所取代: 卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基部分。在一个此类变通方案中, Q 为苯基或吡啶基, 它被至少一个取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基) 或卤素 (例如氟) 取代。Q 也可以被单一部分取代, 例如 4- 氟苯基或 6- 甲基 -3- 吡啶基。在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0; m 和 n 均为 1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H; X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 (其中 R^4 为 H); X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 H、Cl 或 Me); Q 为苯基或吡啶基, 它取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素取代。

[0350] 在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0; m 和 n 均为 1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H; X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 Cl); R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H 或取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类变通方案中, 所述化合物通过下列特征进一步定义: Q 为取代的芳基或取代的杂芳基。当 Q 为取代的芳基或取代的杂芳基时, 它可以如上一段中所定义, 包括苯基或吡啶基, 它取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氟) 取代。在一个此类变通方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 之一为取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如, C_1-C_4 烷基, 如甲基或乙基), 另一个为 H。在另一个此类变通方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H。一方面, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0; m 和 n 均为 1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H; X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H 或未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0351] 在另一个变通方案中,所述化合物为式 (II) 化合物,其中 q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H ; R^{8e} 和 R^{8f} 之一为 OH、 C_1-C_8 烷基, R^{8e} 和 R^{8f} 中另一个为 H、 C_1-C_8 烷基, 或者 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成环丙基部分、亚甲基部分或羰基部分。在一个特定变通方案中,所述 C_1-C_8 烷基为甲基。在另一个变通方案中, R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。

[0352] 在式 (II) 的另一个变通方案中, q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H ; R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基部分 ; Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的氨基。在一个特定的变通方案中, Q 为苯基。在另一个特定的变通方案中, Q 为哌嗪 -4- 基、哌啶 -4- 基、环己基氨基、吗啉代或二甲基氨基。

[0353] 在式 (II) 的另一个变通方案中, q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基部分 ; R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H ; Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的氨基。在一个特定的变通方案中, Q 为苯基。在另一个特定的变通方案中, Q 为哌嗪 -4- 基、哌啶 -4- 基、环己基氨基、吗啉代或二甲基氨基。

[0354] 在另一个变通方案中,提供了式 (II) 化合物,其中 q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H。在一个变通方案中,所述化合物通过下列一或多个 (i)-(iv) 进一步定义:(i) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为卤素 (例如, 氯)、 C_1-C_8 全卤代烷基 (例如 CF_3) 或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如, 甲基); (ii) R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基部分; (iii) R^{8e} 和 R^{8f} 之一为羟基, 另一个为 H 或甲基; (iv) Q 为取代的或未取代的苯基。在一个此类变通方案中,适用 (i) 和 (ii)。在另一个变通方案中,适用 (i) 和 (ii) 和 (iv)。在另一个变通方案中,适用 (i) 和 (iii)。在另一个变通方案中,适用 (i)、(iii) 和 (iv)。

[0355] 在另一个变通方案中,所述化合物为式 (II) 化合物,其中 q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H, Q 包括苯基或吡啶基部分。在一个此类变通方案中, Q 为苯基或取代的苯基。在另一个此类变通方案中, Q 为苯基,它被一个卤素或一个取代的或未取代的烷基部分所取代。所述苯基可以被一个卤素部分 (例如氟) 取代,或者可以被一个取代的或未取代的烷基部分 (例如, C_1-C_4 烷基, 如甲基) 所取代。例如,在一个变通方案中, Q 可以为苯基、2- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 甲基苯基或 4- 甲基苯基。另一个变通方案中, Q 为二取代的苯基,其中所述苯基被至少两个选自卤素和烷氧基的部分取代。例如,在该变通方案中, Q 可以为 3,4- 二氟苯基、3,4- 二氯代苯基、3- 氟 -4- 甲氧基苯基。在另一个变通方案中, Q 为取代的吡啶基部分,例如 6- 甲基 -3- 吡啶基。在一个特定变通方案中,所述化合物为式 (II) 化合物,其中 q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H 并且 Q 为苯基,被一个卤素部分或一个烷基部分取代的苯基或取代的吡啶基。在一个更特定的变通方案中,任何这些变通方案中的化合物通过下列特征进一步定义: R^{8c} 和 R^{8d} 中的一个与 R^{8e} 和 R^{8f} 中的一个一起形成键,不一起形成键的 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 或甲基 (因此形成烯烃部分)。在一个特定的此类变通方案中, R^{8c} 和 R^{8d} 与 R^{8e} 和 R^{8f} 中的一个一起形成键,不一起形成键的 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 或甲基。一方面,所述化合物为式 (II) 化合物,其中 q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H ; R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键,不一起形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 为 H, 不一起形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 为甲基。在另一个此类变通方案中,所述化合物为式 (II) 化合物,其中 q 为 0 ; m 和 n 均为 1 ; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H ; Q 包括苯基或吡啶基部分 ; R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键,

不一起形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 为 H, 不一起形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 为甲基。

[0356] 在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0, m 和 n 均为 1, R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基。在一个此类变通方案中, 所述化合物通过任何一或多个 (i)-(iv) 所定义: (i) R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H; (ii) Q 为取代的苯基; (iii) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素; (iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、苯基或 H, 另一个为 H。当适用一个以上的 (i)-(iv) 时, 它们可以以任何方式组合, 例如, (i) 和 (ii); (i) 和 (iv); (ii)、(iii) 和 (iv), (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 等。在一个变通方案中, Q 为被卤素取代的苯基, 例如 2-氟苯基和 2-氯苯基。在一个变通方案中, X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为甲基或氯。在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0, m 和 n 均为 1, R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基; X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为甲基或氯; Q 为取代的苯基。

[0357] 在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0, m 和 n 均为 1, R^{8e} 和 R^{8f} 之一为羟基。在一个此类变通方案中, 所述化合物通过任何一或多个 (i)-(vi) 所定义: (i) R^{8e} 和 R^{8f} 之一为羟基, 不为羟基的 R^{8e} 或 R^{8f} 为甲基或 H; (ii) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯); (iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (iv) R^{2b} 为 H; (v) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H; (vi) Q 为取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的吡啶基。在一个此类变通方案中, 适用 (vi), Q 为未取代的苯基或为被卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基取代的苯基。当适用一个以上的 (i)-(vi) 时, 它们可以以任何方式和 / 或数值组合。例如, 在一个变通方案中, 适用所有的 (i)-(vi), 在另一个变通方案中, 适用 (i)-(iv) 中的 1 或 2 或 3 个。在一个变通方案中, 适用 (ii), X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为甲基或氯。在另一个变通方案中, 适用 (ii) 和 (vi), 在另一个特殊方面, X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为甲基或氯并且 Q 为苯基或 2- 或 4- 取代的苯基, 其中所述取代基为甲基或氟。在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 q 为 0, m 和 n 均为 1, R^{8e} 和 R^{8f} 之一为羟基, 另一个为 H 或甲基, Q 为苯基或为被卤素或取代的或未取代的烷基部分取代的苯基。

[0358] 在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 m 和 n 均为 1 并且 Q 为取代的苯基。在一个此类变通方案中, q 也为 1。在另一个此类变通方案中, q 为 0。当 Q 为取代的苯基时, 取代基可以位于任何可用的苯基环位置。例如, 单一 (singly)- 或单 - 取代的苯基可以在苯基的邻位、间位或对位取代。任何可用的苯基环取代模式适合于二 - 或三 - 取代的苯基 (例如, 位于邻位和对位; 位于两个邻位; 位于两个间位; 位于间位和对位; 位于邻、间和对位; 位于两个邻位和对位; 位于两个邻位和间位; 或者位于两个间位和对或邻位)。一方面, Q 为单 - 取代的苯基, 其中取代基为卤素或取代的或未取代的烷基。另一方面, Q 为二 - 取代的苯基, 其中两个取代基均为卤素。另一方面, Q 为二 - 取代的苯基, 其中一个取代基为卤素, 另一个取代基为烷氧基。在一个变通方案中 Q 为被 1-5 个基团取代的苯基, 其中每个取代基独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基部分。在另一个变通方案中, Q 为被至少一个下列基团取代的苯基: 取代的或未取代的烷基 (例如, 甲基)、烷氧基 (例如, 甲氧基) 或卤素 (例如, 氯或氟)。在另一个变通方案中, Q 为被至少两个卤素取代的苯基, 所述卤素可以是相同或不同的。在另一个此类变通方案中, Q 为被一个卤素和一个烷氧基

取代的苯基。在一个变通方案中 Q 为 2- 氟苯基、4- 氟苯基、4- 氯代苯基、4- 甲基苯基、2, 4- 二氯代苯基、3, 4- 二氟苯基、3, 4- 二氯代苯基或 3- 氟-4- 甲氧基苯基。另一方面, 所述化合物为前面所述的变通方案, 其中所述化合物被任一或多个 (i)-(v) 所定义: (i) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (ii) R^{8c} 和 R^{8f} 之一为羟基, 另一个为 H 或甲基; (iii) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 没有一起形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 为 H, 没有一起形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基); (iv) q 为 0; 和 (v) R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、甲基、乙基或苯基。当适用一个以上的 (i)-(v) 时, 它们可以以任何方式和 / 或数值组合, 前提是条件 (ii) 和 (iii) 不组合。例如, 在一个变通方案中, 适用所有 (i)-(ii)、(iv) 和 (v), 在另一个变通方案中, 适用任何 1 或 2 或 3 或 4 或 5 个 (i)-(v), 前提是 (ii) 和 (iii) 不组合。

[0359] 在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (II) 化合物, 其中 Q 为取代的 3- 吡啶基 (例如, 6- 甲基-3- 吡啶基); m 和 n 均为 1 并且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 均为 H; R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。在一个此类变通方案中, 所述化合物被下列任一或多个条件定义: (i) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯); (ii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (iii) R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H; 和 (iv) q 为 0。

[0360] 在另一个此类变通方案中, 所述化合物为式 (IIh) 化合物, 该化合物通过任一或多个 (i)-(viii) 定义, 前提是只适用 (ii)、(iii) 和 (iv) 之一: (i) q 为 0; (ii) R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基或甲基; (iii) R^{8c} 与 R^{8e} 一起形成键并且 R^{8d} 与 R^{8f} 一起形成键, 从而使得携有此类 R^8 基团的碳之间形成三键; (iv) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 没有一起形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 为 H, 没有一起形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 为 H 或甲基; (v) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为卤素 (例如, 氯) 或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基); (vi) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (vii) R^{2b} 为 H; 和 (viii) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。当适用一个以上的 (i)-(viii) 时, 它们可以以任何方式和 / 或数值组合, 前提是只适用 (ii)、(iii) 和 (iv) 之一。在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (IIh) 化合物或其变通方案, 其中适用任一或多个 (i)-(viii) (前提是只适用 (ii), (iii) 和 (iv) 之一), 其中 R^9 为卤素、全卤代烷基、烷氧基或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基并且 s 为 1-2 的整数。

[0361] 在一个此类变通方案中, 所述化合物为式 (IIg) 化合物, 它通过任一或多个 (i)-(vi) 进一步定义: (i) q 为 0; (ii) m 和 q 均为 1 并且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 均为 H; (iii) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为卤素 (例如, 氯) 或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基); (iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (v) R^{2b} 为 H; 和 (vi) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。当适用一个以上的 (i)-(vi) 时, 它们可以以任何方式和 / 或数值组合。吡啶基环可以在任何可用的位置与母结构相连, 例如, 吡啶基可以是 2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基。另外, 当 t 大于 0 时, R^9 可以在任何环位置与吡啶环相连。在一个实例中, t 为 1 并且吡啶基为 3- 吡啶基, 其中 R^9 部分在任何可用的环位置上连接。在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (IIg) 化合物或其变通方案, 包括其中适用任一或多个 (i)-(vi), 其中 R^9 为取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基, t 为 1-2 的整数。在一个特定的此类变通方案中, R^9 为甲基并且 t 为 1, 例如形成 6- 甲基-3- 吡啶基。

[0362] 在一个变通方案中, 所述化合物为式 (A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 中任何一个, 其中 q 为 0,  表示 E 双键构型, R^{11} 为 H 并且 R^{12} 为 C_1 - C_8 烷基。在一个变通方案中,

所述化合物为式 (A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 中的任何一个, 其中 q 为 0,  表示 Z 双键构型, R^{11} 为 H 并且 R^{12} 为 C_1-C_8 烷基。

[0363] 在一个变通方案中, 所述化合物为式 (B) 化合物, 其中 Q 为苯基或取代的苯基。当 Q 为取代的苯基时, 一方面, 它被 1-5 个取代基取代。当 Q 为取代的苯基时, 取代基可以位于任何可用的苯基环位置。例如, 例如, 单一 (singly)- 或单 - 取代的苯基可以在苯基的邻位、间位或对位取代。任何可用的苯基环取代模式适合于二 - 或三 - 取代的苯基 (例如, 位于邻位和对位; 位于两个邻位; 位于两个间位; 位于间位和对位; 位于邻、间和对位; 位于两个邻位和对位; 位于两个邻位和间位; 或者位于两个间位和对或邻位)。一方面, Q 为单 - 取代的苯基, 其中取代基为卤素 (例如, 2- 氯代苯基、2- 氟苯基、4- 氯代苯基和 4- 氟苯基)。另一方面, Q 为二 - 取代的苯基, 其中两个取代基为卤素 (例如, 3, 4- 二氟苯基、3, 4- 二氯代苯基和 2, 4- 二氯代苯基)。另一方面, Q 为二 - 取代的苯基, 其中一个取代基为卤素, 另一个取代基为烷氧基 (例如, 3- 氟 -4- 甲氧基苯基)。在一个变通方案中, Q 为未取代的苯基。另一方面, 所述化合物为前面所述变通方案, 它通过任一或多个 (i)-(x) 进一步定义, 前提是 (iv) 和 (v) 不组合、(ii) 和 (vi) 不组合并且 (iii) 和 (vi) 不组合: (i) q 和 m 均为 0; (ii) R^{11} 为 H; (iii) R^{12} 为未取代的烷基 (例如, C_1-C_8 烷基, 例如甲基); (iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一为甲基、乙基或苯基, 另一个为 H; (v) R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H; (vi) R^{11} 和 R^{12} 一起形成键, 从而形成乙炔基部分; (vii) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为未取代的的烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯); (viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (ix) R^{2b} 为 H; (x) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。当适用一个以上的 (i)-(x) 时, 它们可以以任何方式和 / 或数值组合, 前提是条件 (iv) 和 (v) 不组合、条件 (ii) 和 (vi) 不组合并且条件 (iii) 和 (vi) 不组合。在一个特定变通方案中, 适用条件 (iii) (R^{12} 为未取代的烷基) 并且化合物 (B) 中的双键为“E”构型。在另一个变通方案中, 适用条件 (iii) (R^{12} 为未取代的烷基) 并且化合物 (B) 中的双键为“Z”构型。

[0364] 在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (B) 化合物, 其中 Q 为未取代的苯基并且 R^{11} 和 R^{12} 均为 H。在一个更具体的变通方案中, 所述化合物通过每一个条件 (i)-(vi) 进一步定义: (i) q 和 m 均为 0; (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H; (iii) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为未取代的的烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯); (iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (v) R^{2b} 为 H; 和 (vi) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。

[0365] 在一个特定变通方案中, 所述化合物为式 (B) 化合物, 其中 Q 为取代的苯基并且 R^{12} 为甲基。在一个更具体的变通方案中, 所述化合物通过每一个条件 (i)、(ii)、(vii)-(x) 进一步定义: (i) q 和 m 均为 0; (ii) R^{11} 为 H; (vii) X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为未取代的的烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯); (viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 , 其中 R^4 为 H; (ix) R^{2b} 为 H; 和 (x) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。在一个甚至更具体的变通方案中, 所述化合物为式 (B) 化合物, 其中 Q 为取代的苯基, R^{12} 为甲基, 适用每个条件 (i)、(ii) 和 (vii)-(x) 并且适用条件 (iv): (iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一为甲基、乙基或苯基, 另一个为 H。在另一个具体的变通方案中, 所述化合物为式 (IIIi) 化合物, 其中 Q 为取代的苯基, R^{12} 为甲基, 适用每个条件 (i)、(ii) 和 (vii)-(x) 并且也适用 (v): (v) R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H。

[0366] 在一个变通方案中, 所述化合物为式 (B4) 化合物, 其中  表示 E 双键构型, R^{11} 为 H 并且 R^{12} 为 C_1-C_8 烷基。在一个变通方案中, 所述化合物为式 (IIIi) 化合物, 其中  表示 Z 双键构型, R^{11} 为 H 并且 R^{12} 为 C_1-C_8 烷基。

[0367] 在一个变通方案中,所述化合物为式 (B4) 化合物,其中 Q 为取代的苯基,例如上面式 (B) 中所述那些,包括但不限于:单-取代的苯基,其中取代基为卤素(例如,2-氯代苯基、2-氟苯基、4-氯代苯基和 4-氟苯基);二-取代的苯基,其中两个取代基均为卤素(例如,3,4-二氟苯基、3,4-二氯代苯基和 2,4-二氯代苯基),或者当一个取代基为卤素时,另一个为烷氧基(例如,3-氟-4-甲氧基苯基)。其中 Q 为取代的苯基的式 (B4) 化合物可以通过任何一或多个 (i)-(vi) 进一步定义:(i) R^{11} 为 H;(ii) R^{12} 为未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基,例如甲基);(iii) X^9 为 CR^4 ,其中 R^4 为卤素(例如,氯)或烷基(例如,甲基);(iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 ,其中 R^4 为 H;(v) R^{2b} 为 H;和 (vi) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。当适用一个以上的 (i)-(vi) 时,它们可以以任何方式和/或数值组合。在一个变通方案中,所述化合物为式 (B4) 化合物,其中 Q 为取代的苯基并适用所有的条件 (i)-(vi)。

[0368] 在式 (B4) 的一个特定变通方案中, R^{11} 为 H 并且 Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基,例如,取代的或未取代的苯基或吡啶基。在式 (B4) 一个更具体的变通方案中, R^{11} 为 H, R^{12} 为 H 或甲基并且 Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基。取代的或未取代的苯基或吡啶基 Q 的实例包括但不限于 3-吡啶基、4-吡啶基、4-甲氧基苯基、4-氯代苯基、4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3,4-二氯代苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基-3-吡啶基、4-氟苯基和 2-甲基-5-噁啶基。

[0369] 在 (IIIf) 的一个变通方案中,Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基或取代的或未取代的杂环基。

[0370] 在 (IIIf) 的一个特定变通方案中,Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基,例如取代的或未取代的苯基或吡啶基。Q 的实例包括但不限于 4-甲氧基苯基、4-氯代苯基、4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3,4-二氯代苯基、3,4-二氟苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基-3-吡啶基和 4-甲基-3-吡啶基。

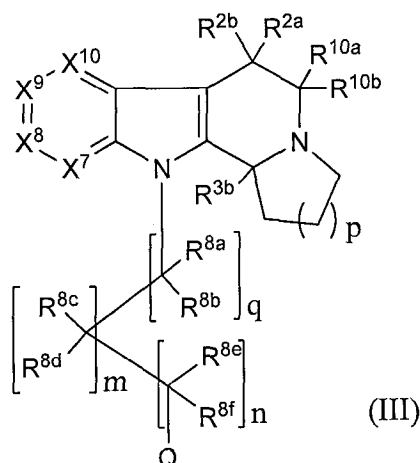
[0371] 在 (IIIf) 的另一个特定变通方案中,Q 为取代的苯基。一方面,其中 Q 为取代的苯基的式 (IIIf) 化合物包括但不限于:单-取代的苯基,其中取代基为卤素(例如,2-氯代苯基、2-氟苯基、4-氯代苯基和 4-氟苯基);二-取代的苯基,其中两个取代基均为卤素(例如,3,4-二氟苯基、3,4-二氯代苯基和 2,4-二氯代苯基),或当一个取代基为卤素时,另一个为烷氧基(例如,3-氟-4-甲氧基苯基)。其中 Q 为取代的苯基的式 (IIIf) 化合物可以通过一或多个 (i)-(v) 进一步定义:(i) R^{3a} 和 R^{3b} 之一为甲基、乙基或苯基,另一个为 H;(ii) X^9 为 CR^4 ,其中 R^4 为卤素(例如,氯)或烷基(例如,甲基);(iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 均为 CR^4 ,其中 R^4 为 H;(iv) R^{2b} 为 H;和 (v) R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H。当适用一个以上的 (i)-(v) 时,它们可以以任何方式和/或数值组合。在一个变通方案中,所述化合物为式 (IIIf) 化合物,其中 Q 为取代的苯基并且适用条件 (i)-(v)。

[0372] 如果适用的话,在一个变通方案中的本文详述的任何结构式均具有 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} ,它们独立选自 H、羟基、烷氧基或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。应当理解,如果结构式包含此类结构时,“如果适用的话”是指该 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 部分为变通方案。

[0373] 如果适用的话,与式 (II) 有关的所有变通方案同样可以适用于任何式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)、(Ii-2)、(Ii-3)、(Ii-4)、(Ii-5)、(Ii-6)、(Ii-7)、(IIa)-(IIk)、(IIi-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B)、(B1)-(B4) (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、G-1、G-2、G-3 和 G-4,如同每个和所有变通方案均被具体和单独列出一样。

[0374] 本发明包括式 (III) 化合物或其盐或溶剂化物；

[0375]



[0376] 其中：

[0377] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0378] R^{3b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0379] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ；

[0380] m 和 q 独立为 0 或 1；

[0381] n 为 1；

[0382] p 为 1 或 2；

[0383] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0384] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0385] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；和

[0386] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

[0387] 在一个变通方案中，每个 R^4 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0388] 在一个变通方案中，提供了式 (III) 化合物，当适用条件 (A) 和 (B) 时：

[0389] (A) 当 p 为 1 时, 条件 (a)–(d) 适用: (a) 当每个 X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 H 或甲氧基), 每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为苯基, (B) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), 每个 q 、 m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为二甲基氨基, (c) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为吡咯烷-1-基, 和 (d) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), 每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基;

[0390] (B) 当 p 为 2 并且每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时, 条件 (f)–(l) 适用: (f) 当每个 q 、 m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 – C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 – C_8 环烯基、未取代的杂环基、不为取代的氮杂环丁基的取代的杂环基、烷氧基、羰基烷氧基或氨基羰基烷氧基部分, (g) 当每个 q 、 m 和 n 为 1, 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为式 $-NHR$ 的取代的氨基, 其中 R 为取代的烷基, (h) 当 q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为羧基和式 $-C(O)NHR$ 的酰基氨基, 其中 R 为取代的烷基, (i) q 为 0, 每个 m 和 n 为 1, 每个 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为甲氧基和环戊基氨基, (j) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为苯基、甲氧基、羧基、羰基甲氧基和被环戊基取代的酰基氨基 $[-C(O)NH-$ 环戊基], 和 (k) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基; (l) 当 q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为氰基。

[0391] 在另一个变通方案中, 一方面提供了式 (III), 其中当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 并且每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H 时, 至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基或烷氧基。

[0392] 在一个变通方案中, 提供了式 (III) 化合物, 其中至少一个 R^{8a} – R^{8f} 为取代的烷基, 其中所述 C_1 – C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代。

[0393] 在某些变通方案中, 所述化合物为式 (III) 化合物, 其中 p 为 1, 至少一个 X^7 – X^{10} 不为 CH 并且 Q 不为苯基。在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (III) 化合物, 其中 p 为 1 并且 Q 为取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 – C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 – C_8 环烯基、取代的杂环基、未取代的氨基、氨基羰基、酰氧基、羧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在某些变通方案中, 所述化合物为式 (III) 化合物, 其中 p 为 2 并且至少一个 X^7 – X^{10} 不为 CH。在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (III) 化合物, 其中 p 为 2 并且 Q 为取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 – C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 – C_8 环烯基、未取代的杂环基、酰氧基或氨基羰基烷氧基。

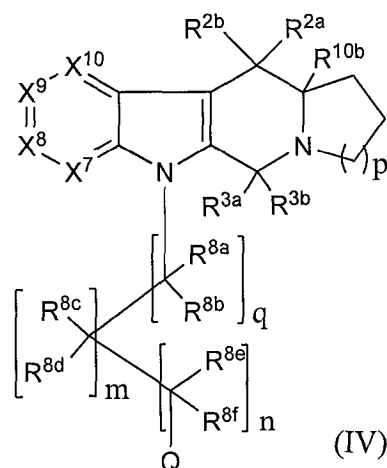
[0394] 在某些变通方案中, 所述化合物为式 (III) 化合物, 其中 p 为 1 时, 条件 (a)–(e) 适用: (a) 当每个 X^7 、 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), X^9 为 CR^4 (其中 R^4 为 H 或甲氧基), 每个 q 和 m 为 0、 n 为 1 时, 每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 并且 Q 不为苯基; (B) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), 每个 q 、 m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为二甲基氨基; (c) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为吡咯烷-1-基; (d) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), 每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基; 和 (e) 当每个 X^7 – X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 并且每个 q 、 m 和 n 为 0 时, Q 不为羰基烷氧基。在某些变通方案中, 所述化合物为式 (III)

化合物,其中 p 为 2 并且每个 X^7-X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时,条件 (f)-(k) 适用:(f) 当每个 q 、 m 和 n 为 1 且每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、未取代的杂环基、不为取代的氮杂环丁基的取代的杂环基、烷氧基、羰基烷氧基或氨基羰基烷氧基, (g) 当每个 q 、 m 和 n 为 1, 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为式 $-NHR$ 的取代的氨基,其中 R 为取代的烷基, (h) 当 q 为 0, 每个 m 和 n 为 1 且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为羧基和式 $-C(O)NHR$ 的酰基氨基,其中 R 为取代的烷基, (i) q 为 0, 每个 m 和 n 为 1, 每个 R^{8c} 和 R^{8d} 为 H 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为甲氧基和环戊基氨基, (j) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H 时, Q 不为苯基、甲氧基、羧基、羰基甲氧基和被环戊基取代的酰基氨基 $[-C(O)NH-$ 环戊基], 和 (k) 当每个 q 和 m 为 0, n 为 1 且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基时, Q 不为烷氧基。

[0395] 在某些变通方案中,所述化合物为式 (III) 化合物,其中每个 X^7-X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 并且至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基或烷氧基。

[0396] 本发明包括式 (IV) 或其盐或溶剂化物:

[0397]



[0398] 其中:

[0399] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0400] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0401] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0402] m 和 q 独立为 0 或 1;

[0403] n 为 1;

[0404] p 为 1 或 2;

[0405] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0406] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键, 前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时, 邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0407] R^{10b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基; 和

[0408] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

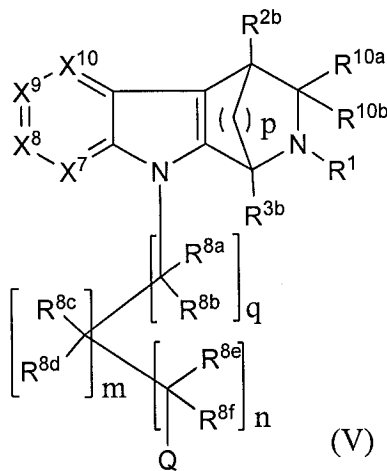
[0409] 在一个变通方案中, 每个 R^4 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0410] 在一个变通方案中, 提供了式 (IV) 化合物, 其中至少一个 R^{8a} - R^{8f} 为取代的烷基, 其中所述 C_1 - C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代。

[0411] 在某些实施方案中, 所述化合物为式 (IV) 化合物, 其中 p 为 1 并且每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 (其中 R^4 为 H), $R^{8(a-f)}$ 、m、n、q 和 Q 一起形成不为叔-丁氧基羰基的部分。

[0412] 本发明包括式 (V) 化合物或其盐或溶剂化物;

[0413]



[0414] 其中:

[0415] R^1 为 H 或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0416] R^{2b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0417] R^{3b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0418] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0419] m 和 q 独立为 0 或 1;

[0420] n 为 1;

[0421] p 为 1 或 2;

[0422] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的

芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0423] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0424] 每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；并且

[0425] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

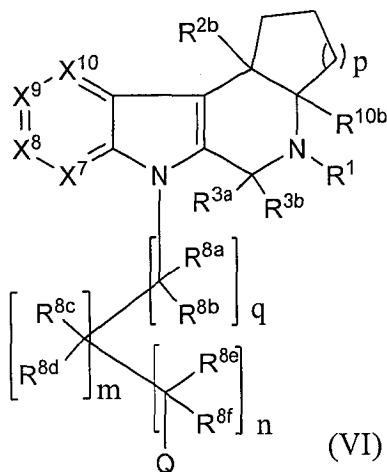
[0426] 在一个变通方案中，每个 R^4 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0427] 在一个变通方案中，提供了式 (V) 化合物，其中至少一个 R^{8a} - R^{8f} 为取代的烷基，其中 C_1 - C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代。

[0428] 在另一个变通方案中，提供了式 (V) 化合物，其中 X^7 - X^{10} 为 CR^4 ，每个 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 均为 H 并且至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基或烷氧基。

[0429] 本发明包括式 (VI) 化合物或其盐或溶剂化物；

[0430]



[0431] 其中：

[0432] R^1 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0433] R^{2b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0434] 每个 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0435] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ；

[0436] m 和 q 独立为 0 或 1；

[0437] n 为 1；

[0438] p 为 1 或 2；

[0439] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0440] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基，或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0441] R^{10b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；并且

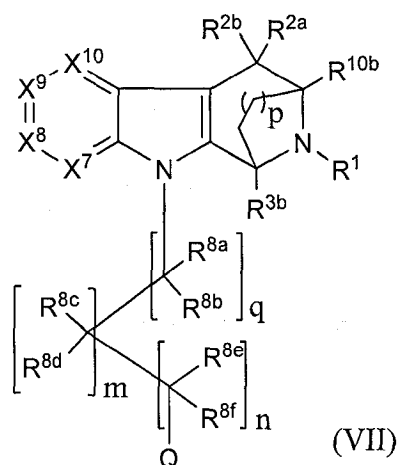
[0442] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

[0443] 在一个变通方案中，每个 R^4 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0444] 在一个变通方案中，提供了式 (VI) 化合物，其中至少一个 R^{8a} - R^{8f} 为取代的烷基，其中 C_1 - C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代。

[0445] 本发明包括式 (VII) 化合物或其盐或溶剂化物：

[0446]



[0447] 其中：

[0448] R^1 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0449] 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0450] R^{3b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0451] 每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CR^4 ;

[0452] m 和 q 独立为 0 或 1;

[0453] n 为 1;

[0454] p 为 1 或 2;

[0455] 每个 R^4 独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0456] 每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成取代的或未取代的亚甲基部分或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 以及它们所连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基或取代的或未取代的杂环基, 或者与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键, 前提是当 $R^{8(a-f)}$ 与连位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时, 孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0457] R^{10b} 为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基; 并且

[0458] Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。

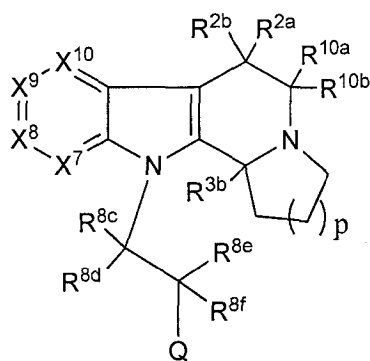
[0459] 在一个变通方案中, 每个 R^4 独立为 H、卤素或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0460] 在一个变通方案中, 提供了式 (VII) 化合物, 其中至少一个 R^{8a} - R^{8f} 为取代的烷基, 其中 C_1 - C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基部分取代。

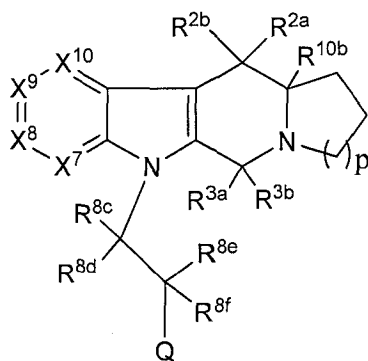
[0461] 在另一个变通方案中, 所述化合物为式 (VII) 化合物, 其中每个 X^7 - X^{10} 为 CR^4 , 每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 为 H 并且至少一个 $R^{8(a-f)}$ 为羟基或烷氧基。

[0462] 本发明还包括任何一或多个式 (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物:

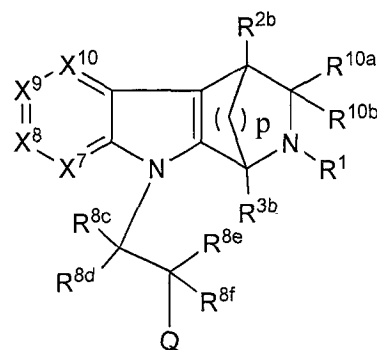
[0463]



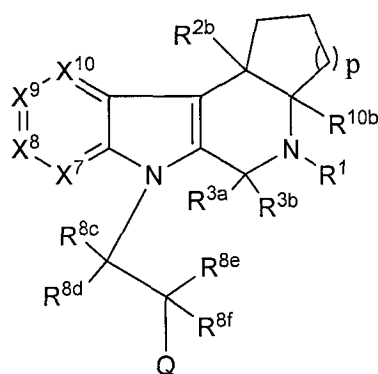
(III-1)



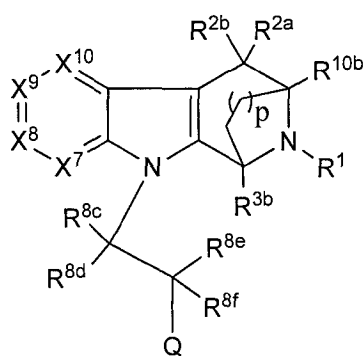
(IV-1)



(V-1)



(VI-1)



(VII-1)

[0464] 其中 Q、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{8f}、和 p 如果存在的话,分别如式 (III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 所定义。例如,对于式 (III-1) 而言, Q、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、R^{2a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{8f}、和 p 如式 (III) 所定义。

[0465] 一方面,本发明包括式 (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物,其中 X⁷、X⁸和 X¹⁰为 CR⁴,其中 R⁴为 H。另一方面,本发明包括式 (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物,其中每个 X⁷、X⁸和 X¹⁰为 CR⁴(其中 R⁴为 H),X⁹为 CR⁴(其中 R⁴分别如式 (III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 所定义, Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基。另一方面,本发明包括式 (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物,其中每个 X⁷、X⁸和 X¹⁰为 CR⁴,其中 R⁴为 H;X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为卤素(例如,氯)或烷基(例如,CH₃、乙基、异丙基或叔丁基);R^{8c}为 OH;R^{8d}为 H 或 CH₃;每个 R^{8e}和 R^{8f}为 H 并且 Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基。

[0466] 另一方面,本发明包括式 (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物,其中每个 X⁷、X⁸和 X¹⁰为 CR⁴,其中 R⁴为 H;X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为卤素(例如,氯)或烷基(例如,CH₃、乙基、异丙基或叔丁基);R^{8c}为 OH;R^{8d}为 H 或 CH₃;每个 R^{8e}和 R^{8f}为 H 并且 Q 为取代的或未取代的吡啶基。在式 (V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 的一个变通方案, R¹为 H 或取代的或未取代的 C₁-C₈烷基。

[0467] 另一方面,本发明包括式 (III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物,其中每个 X⁸和 X¹⁰为 CR⁴,其中 R⁴为 H;X⁹为 CR⁴,其中 R⁴分别如式 (III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 所定义;Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基。另一方面,本发明包括式 (III-1)、(IV-1)、

(V-1)、(VI-1) 和 (VII-1) 化合物,其中 X^7 分别如式 (III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 所定义;每个 X^8 和 X^{10} 为 CR^4 ,其中 R^4 为 H; X^9 为 CR^4 ,其中 R^4 为卤素(例如,氯)或烷基(例如, CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基); R^{8c} 和 R^{8c} 独立为 H、OH 或 CH_3 ;每个 R^{8e} 和 R^{8f} 为 H; Q 为取代的或未取代的芳基或杂芳基,前提是:(i) 当 X^7 为 N 时, R^{8c} 和 R^{8d} 为 H;和(ii) 当 X^7 为 CR^4 (其中 R^4 为 H) 时, R^{8c} 为 OH 并且 R^{8d} 为 H 或 CH_3 。在一个此类实施方案中, Q 为取代的或未取代的吡啶基。

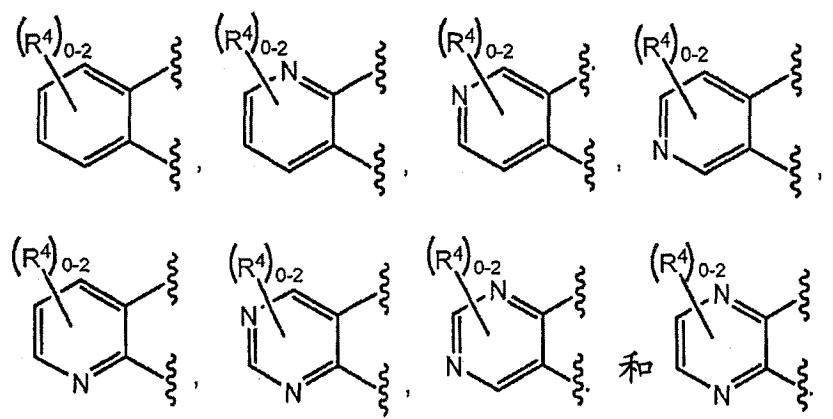
[0468] 应当理解,适用于一个结构式的本文中详述的变通方案同样也可以适用于其它结构式,如果适用的话,如同每个和所有变通方案均被具体和单独列出一样。因此,如果适用的话,在全文中详述的变通方案中,包括下面所提供的变通方案,所述变通方案适用于所有的结构式。在应用时,应当理解,如果指定的结构式允许存在此类变通方案时,例如在类结构(genus structure)中包含特定基团或者其结构中允许存在元素(element)的特定组合时,所述变通方案适用。

[0469] 在一个变通方案中,所述化合物为任何前述结构式,例如任何式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)-(Ii-7)、(IIa-IIk)、(IIi-1)、(III-1)-(VII-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4),其中,如果适用的话, R^1 为 H、羟基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个变通方案中,所述化合物为任何前述结构式的化合物,其中 R^1 为取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在另一个变通方案中,所述化合物为任何前述结构式的化合物,其中 R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基。如果适用的话,本文中详述的结构式的任何变通方案可以通过该段落的 R^1 部分进行定义。

[0470] 在一个具体的实施方案中,所述化合物为本文中详述的结构式的化合物,例如任何式 (I)-(VII)、(I-1)、(Ia)-(Ik)、(Ii-1)-(Ii-7)、(IIa-IIk)、(IIi-1)、(III-1)-(VII-1)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 。在另一个实施方案中,所述化合物为本文中详述的结构式的化合物,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4),其中至少一个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 N。另一个变通方案提供了本文中的结构式化合物,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物,其中至少两个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 N。另一个变通方案提供了本文中的结构式化合物,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物,其中两个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 N 并且两个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 。本发明还包括本文中详述的结构式化合物,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 之一为 N 并且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个为 CR^4 。

[0471] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起形成选自下列结构的芳族部分:

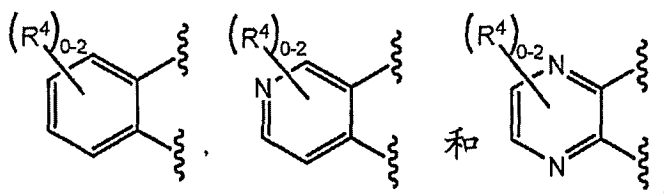
[0472]



[0473] 其中每个 R^4 如式 (I) 或 (A) 所定义 ; 或在一个特定变通方案中, 其中每个 R^4 独立为羟基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基 ; 或者在另一个变通方案中, 其中 R^4 独立为卤素、未取代的 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 全卤代烷基。在另一个变通方案中, 每个 R^4 独立为卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在一个实施方案中, 芳族部分被单个 R^4 基团取代, 它在一个变通方案中为卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在一个此类变通方案中, 前述环包含 $(R^4)_0$ 取代基, 从而使得芳族部分为未取代的并且不包含 R^4 基团。

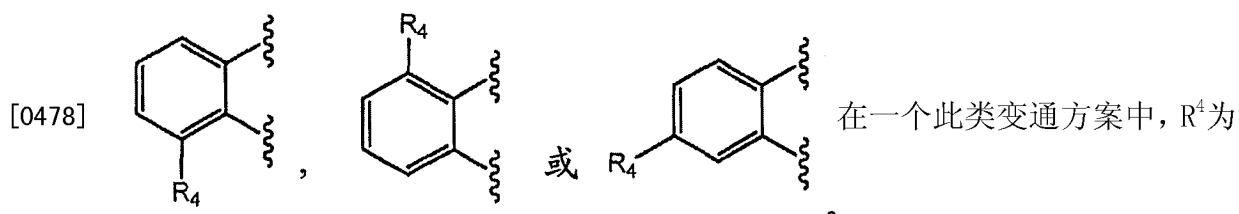
[0474] 在另一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起形成选自下列结构的芳族部分 :

[0475]



[0476] 其中每个 R^4 如式 (I) 所定义 ; 或在一个特定变通方案中, 其中每个 R^4 独立为烷基、全卤代烷基或卤素 ; 或在一个甚至更具体的变通方案中, 其中每个 R^4 独立为甲基、三氟甲基、氯或氟。在一个实施方案中, 所述芳族部分被单一 R^4 基团取代, 它在一个变通方案中为卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在一个此类变通方案中, 前述环包含 $(R^4)_0$ 取代基, 从而使得芳族部分为未取代的并且不包含 R^4 基团。

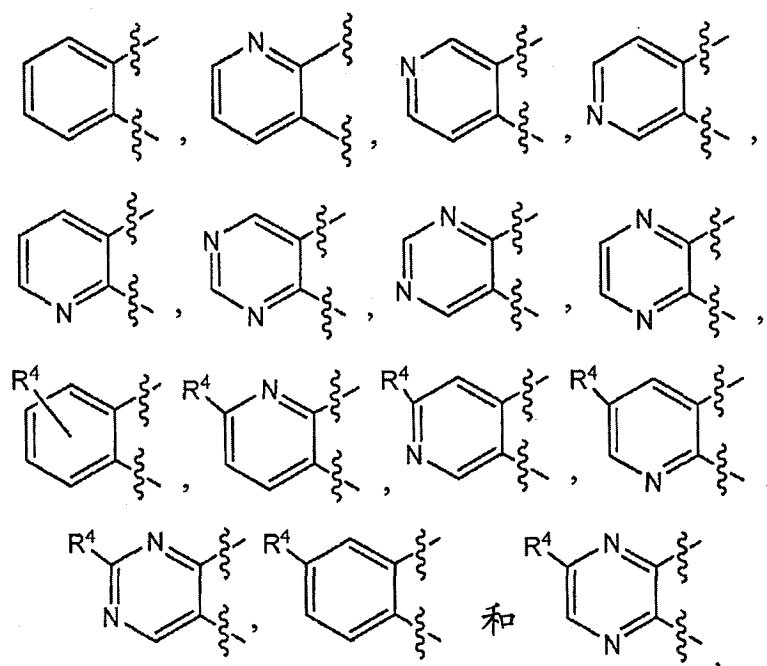
[0477] 在另一个变通方案中, 所述化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起形成下列结构式, 其中 R^4 可以如本文上面任何变通方案中所定义 :



卤素或未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0479] 在另一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起形成选自下列结构的芳族部分:

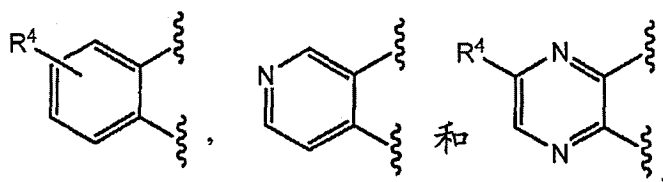
[0480]



[0481] 其中 R^4 如式 (I) 所定义, 或在一个特定变通方案中, 其中 R^4 为羟基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫烷基、取代的或未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基; 或在一个特定变通方案中, 其中每个 R^4 独立为卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 全卤代烷基。在另一个变通方案中, R^4 为卤素或未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0482] 在另一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物, 一起形成选自下列结构的芳族部分:

[0483]

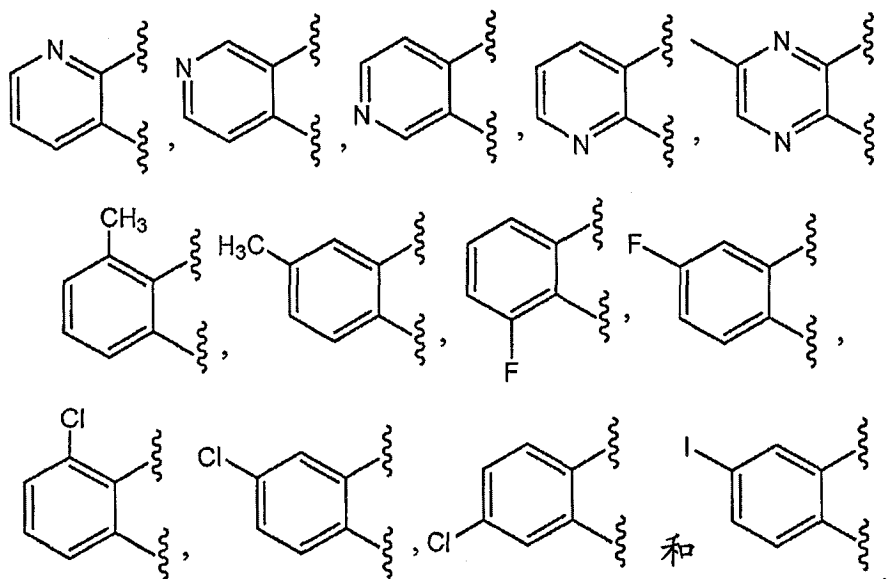


[0484] 其中 R^4 如式 (I) 或本文任何特定变通方案所定义, 例如当每个 R^4 独立为烷基或卤素; 或在一个甚至更具体的变通方案中, 其中每个 R^4 独立为甲基、氯、碘或氟。

[0485] 在另一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、

(A)、(A1)–(A4)、(B) 和 (B1)–(B4) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起形成选自下列结构的芳族部分:

[0486]

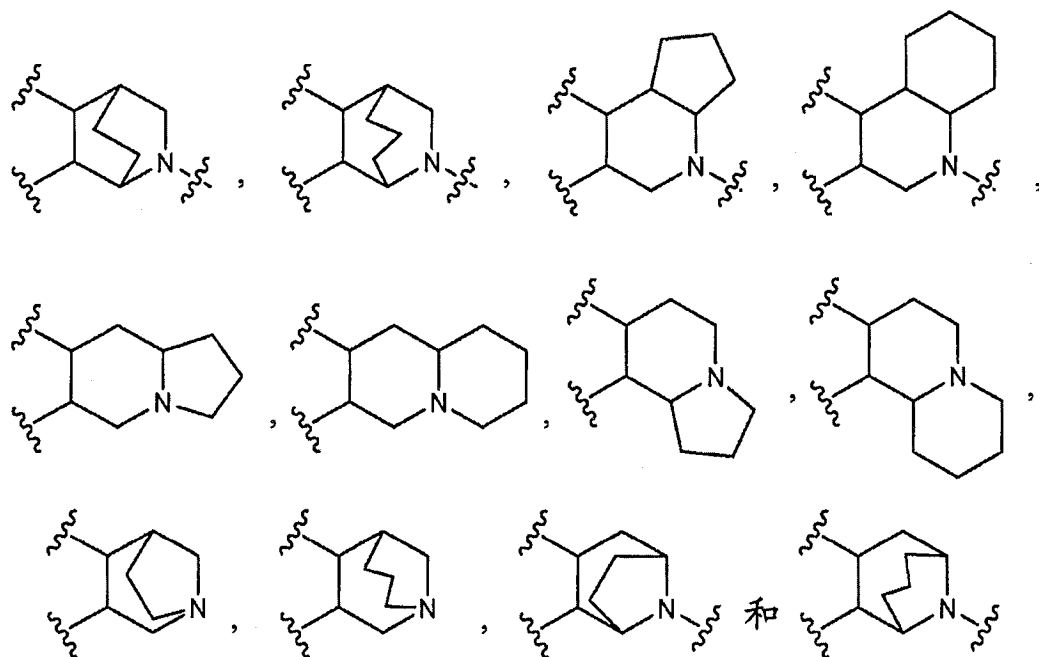


[0487] 本文中详述的任何结构式, 如果适用的话, 在一个变通方案中, 可以包含 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} , 它们一起形成本文上面详述的芳族部分。应当理解, “如果适用的话”应当是指: 在一个变通方案中, 如果结构式包含此类结构, 则此类 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起形成本文上面所述部分。例如, 如果指定的结构式不包含其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起形成吡啶基部分的结构时, 则本文上面详述的吡啶基部分不适用于该具体的结构式, 但是其余部分适用于不包含其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起形成吡啶基部分的结构的结构式。

[0488] 在另一个实施方案中, 本发明化合物为式 (I) 的化合物, 其中 X^7 – X^{10} 如式 (I) 所定义或如本文中任何变通方案中所详述, 其中如果适用的话, R^1 为 H、取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基。在另一个实施方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)、(V)–(VII)、(A) 和 (A1)–(A4) 化合物, 其中 X^7 – X^{10} 如式 (I) 所定义或如本文中任何变通方案中所详述, 其中如果适用的话, R^1 为取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基。在一个特定变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)、(V)–(VII)、(A) 和 (A1)–(A4) 化合物, 其中 X^7 – X^{10} 如式 (I) 所定义或如本文中任何变通方案中所详述, 其中如果适用的话, R^1 为甲基、乙基、环丙基、丙基化物 (propylate)、三氟甲基、异丙基、叔-丁基、仲-丁基、2-甲基丁基、丙醛、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

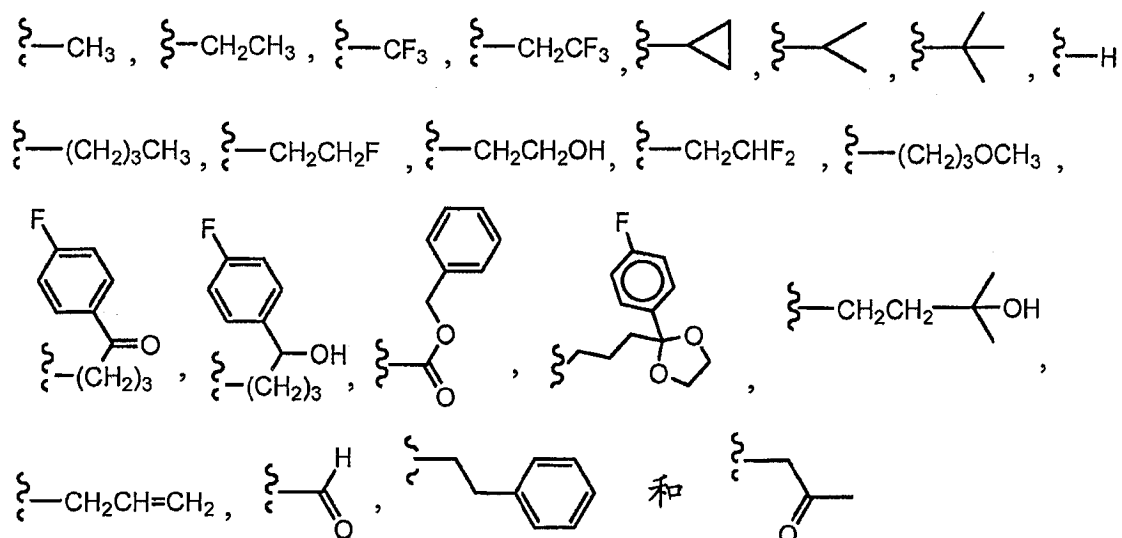
[0489] 本发明包括本文中详述的结构式的化合物, 例如式 (I)–(VII)、(A)、(A1)–(A4)、(B) 和 (B1)–(B4) 化合物, 或本文中详述的其任何变通方案, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 p 一起形成选自下列结构的部分:

[0490]



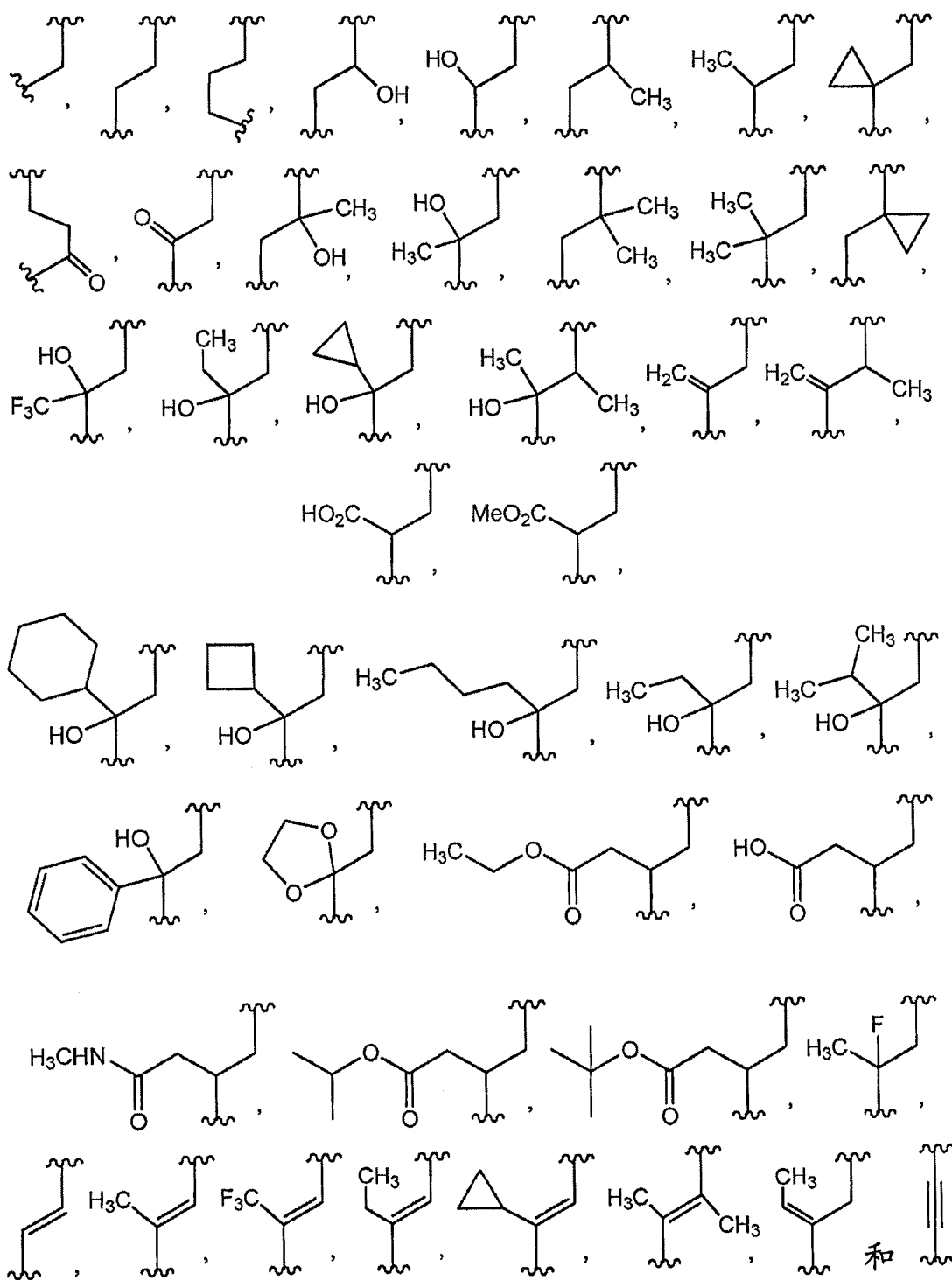
[0491] 在某些实施方案中,提供了本文中详述的结构式化合物,其中 R^1 选自下列部分:

[0492]



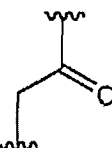
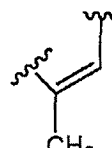
[0493] 本发明还包括本文中详述的化合物,例如式 (I)-(VII) 化合物,或本文中详述的其任何变通方案,其中 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自下列结构的部分:

[0494]



[0495] 应当理解,一方面,本文中详述的任何结构式,其中适用的话,包含其 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} (其中如果存在的话),它们一起形成该段落中详述的部分。

[0496] 在另一个变通方案中,如果适用的话,提供了本文中详述的化合物,其中 q 、 m 、 n 、

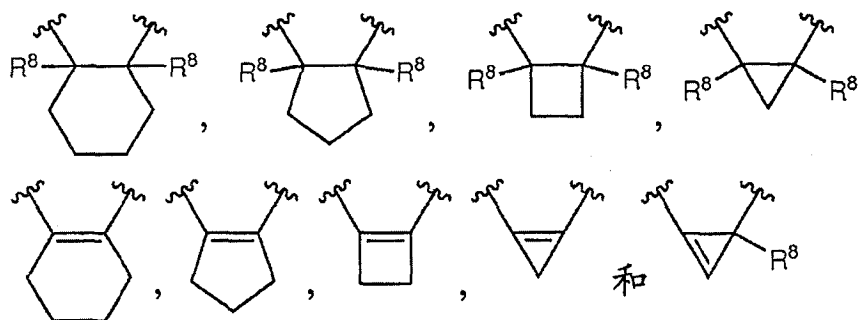
R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成结构式  或  部分。当上述结构适用

于本文中详述的结构式时,例如式 (I)-(VII) 化合物或其任何变通方案,应当理解, q 、 m 、 n 、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} (如果适用的话)可以一起形成前述部分,包括但不限于该段落中的结构。同样,如果适用的话,本文中详述的任何结构式可以在一个变通方案中包含 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} (如果存在的话),它们一起形成本文上面详述的部分,包括但不限于该段落中的结构。应当理解,“如果适用的话”是指:在一个变通方案中,如果结构式包含此类结构时,所述 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 基团(如果存在的话)一起形成本文上面所述部分。例如,如果指定的结构式不包含其中 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 基团(如果存在的话)一起形成的 CH_2CH_2 -部分的结构时,则本文上面详述的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 部分不适用于该具体的结构式,但是其余部分适用于不包含其中 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 基团(如果存在的话)一起形成的 CH_2CH_2 -部分的结构式。

[0497] 本发明还包括本文中详述的化合物,例如式(I)-(VII)化合物或本文中详述的其任何变通方案,其中 R^{8c} 、 R^{8d} 以及它们所连接的碳与 R^{8e} 、 R^{8f} 以及它们所连接的碳或 R^{8a} 、 R^{8b} 以及它们所连接的碳一起形成选自下列结构的部分,它们每一个可以任选被取代,其中每个 R^8 独立为H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基:

[0498]



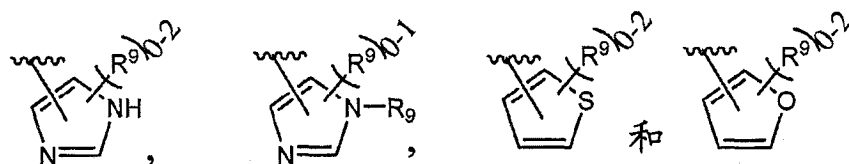
[0499] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中每个 R^4 独立为H、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的芳基。在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中每个 R^4 独立为H或取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中每个 R^4 为H。本发明还包括本文中详述的结构式化合物,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中每个 R^4 独立为H、卤素、未取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 全卤代烷基或取代的或未取代的芳基。本发明还包括本文中详述的结构式化合物,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中每个 R_4 独立为H、卤素、甲基、全氟甲基或环丙基。

[0500] 本发明还包括本文中详述的结构式化合物,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中Q为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基,它可以是但不限于是取代的或未取代的吡啶基、苯基、噻啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前

面详述的其任何变通方案,其中 Q 为取代的或未取代的苯基或吡啶基。在一个特定变通方案中, Q 为被至少一个甲基取代的苯基或吡啶基。在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基,其被至少一个取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或全卤代烷基部分取代。在另一个变通方案中,本文中详述的结构式化合物,例如本发明化合物,为式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为取代的或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代的或未取代的杂环基。在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式化合物 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为取代的或未取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫代吗啉基。在一个特定变通方案中, Q 为吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫代吗啉基,被至少一个甲基或卤代基团取代。在一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为未取代的 C_3-C_8 环烷基或未取代的杂环基。在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式化合物 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为取代的或未取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、环戊基或吡咯烷基部分。在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、环戊基或吡咯烷基部分,其被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基取代。

[0501] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

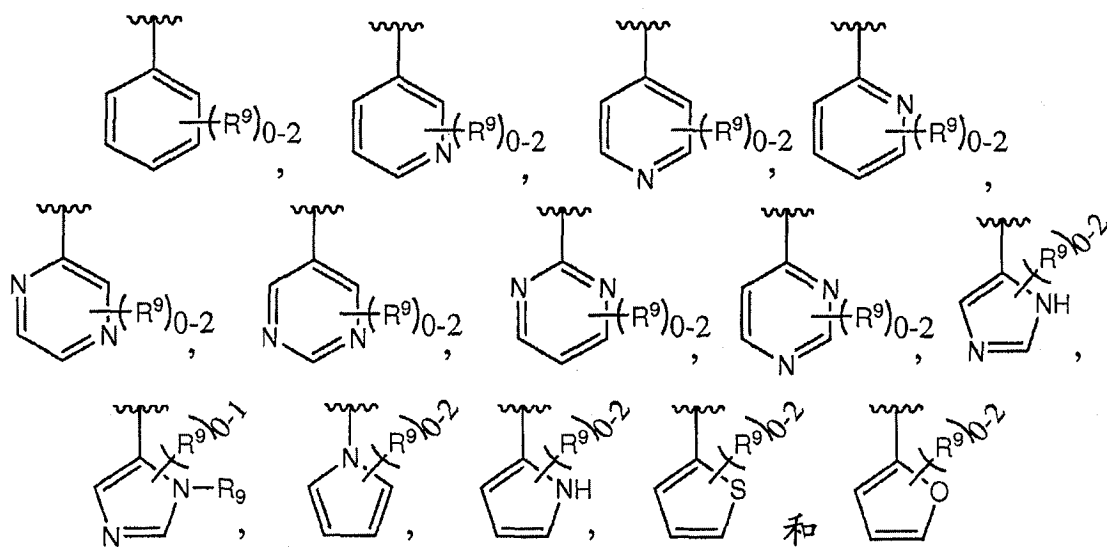
[0502]



[0503] 其中每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个变通方案中, Q 被不多于一个的 R^9 基团取代。在另一个变通方案中, Q 仅被一个 R^9 基团取代。在一个变通方案中, Q 被两个 R^9 基团取代。在另一个变通方案中, Q 选自详述的芳族结构,其中其余部分包含 (R^9)。部分,从而使得 Q 不包含 R^9 官能团或式 $N-R^9$ 部分。

[0504] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

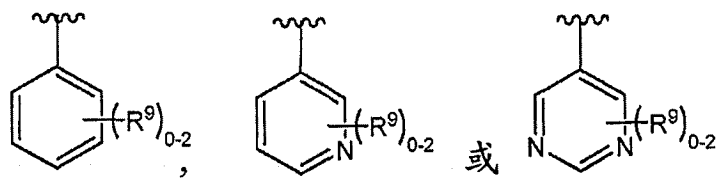
[0505]



[0506] 其中每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个变通方案中，Q 被不多于一个的 R^9 基团取代。在另一个变通方案中，Q 仅被一个 R^9 基团取代。在一个变通方案中，Q 被两个 R^9 基团取代。在另一个变通方案中，Q 选自详述的芳族结构，其中其余部分包含 (R^9) 部分，从而使得 Q 不包含 R^9 官能团或式 $N-R^9$ 部分。

[0507] 在另一个变通方案中，本发明化合物为本文中详述的结构式，例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案，其中 Q 为选自下列结构的部分：

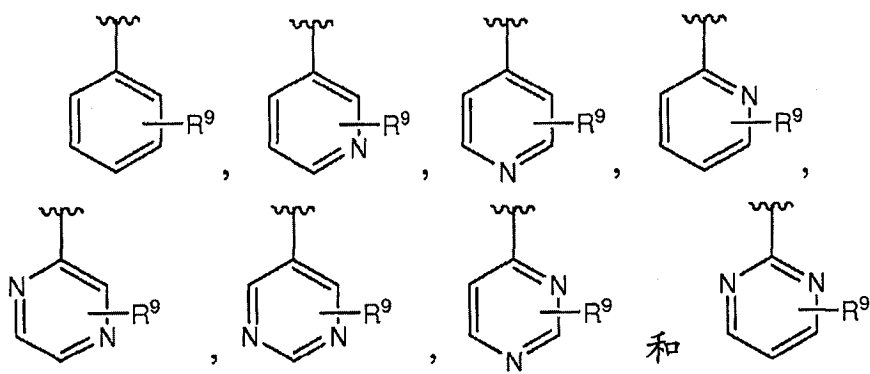
[0508]



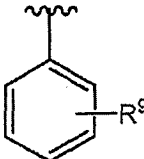
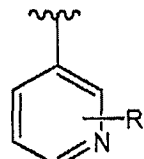
[0509] 其中每个 R^9 独立为烷基、全卤代烷基或卤素。

[0510] 在另一个变通方案中，本发明化合物为本文中详述的结构式，例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案，其中 Q 为选自下列结构的部分：

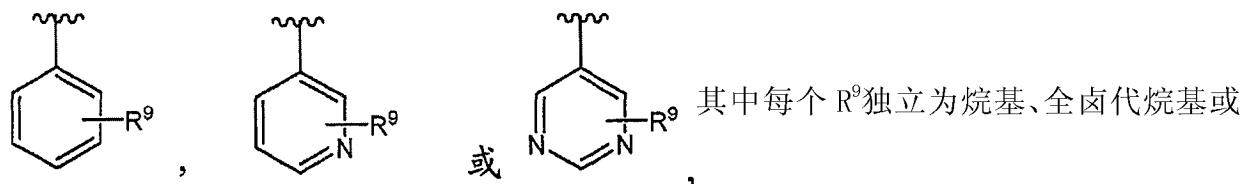
[0511]



[0512] 其中 R^9 与邻位或对位的 Q 连接, 在该位置上 Q 与携有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接。在

一个特定变通方案中, Q 为下式结构:  R^9 与对位的 Q 连接, 或  ,

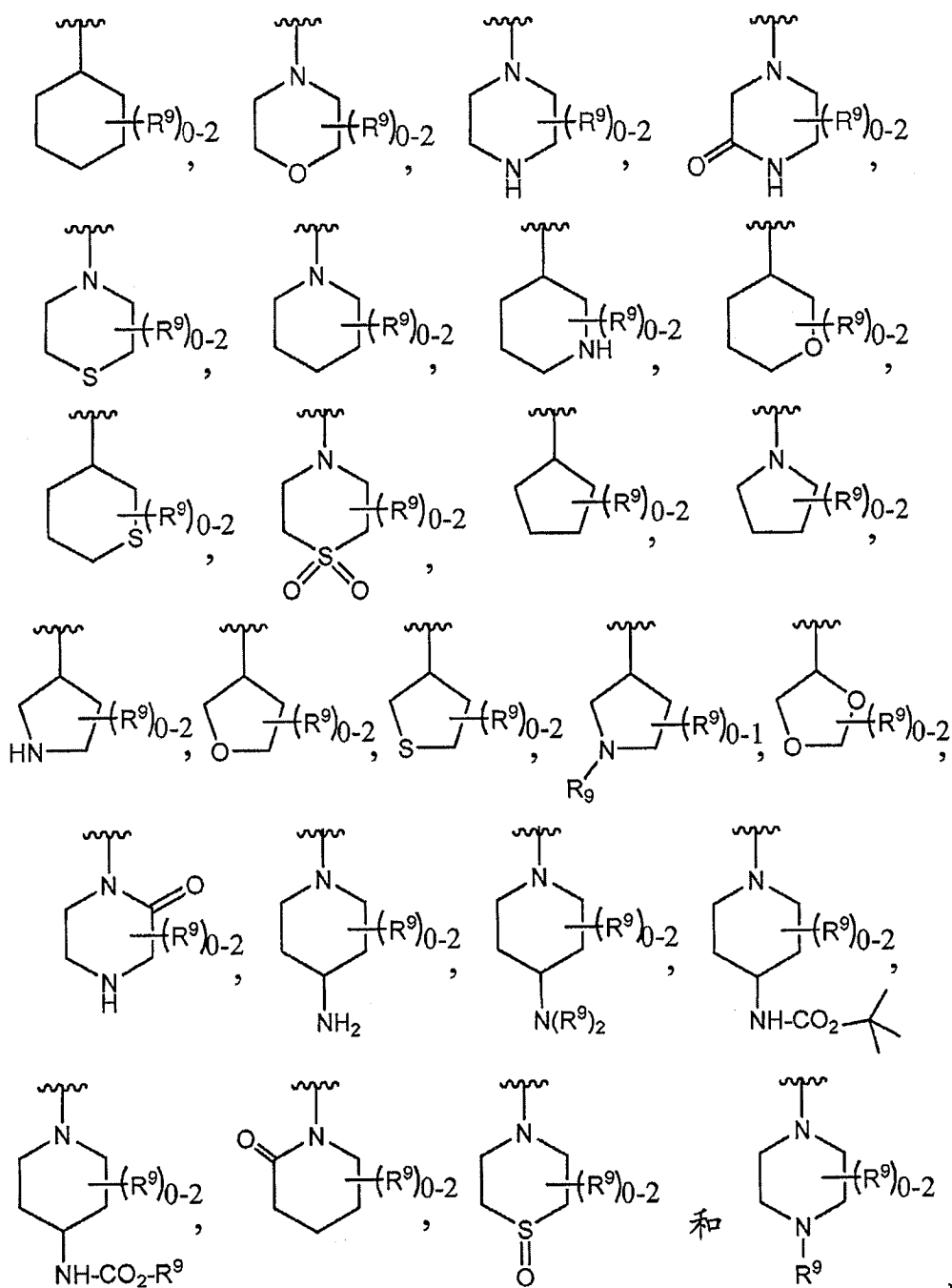
在该位置上 Q 与携有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接。在另一个特定的变通方案中, Q 为下式结构:



卤素。

[0513] 在另一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)–(VII)、(A)、(A1)–(A4)、(B) 和 (B1)–(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案, 其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0514]

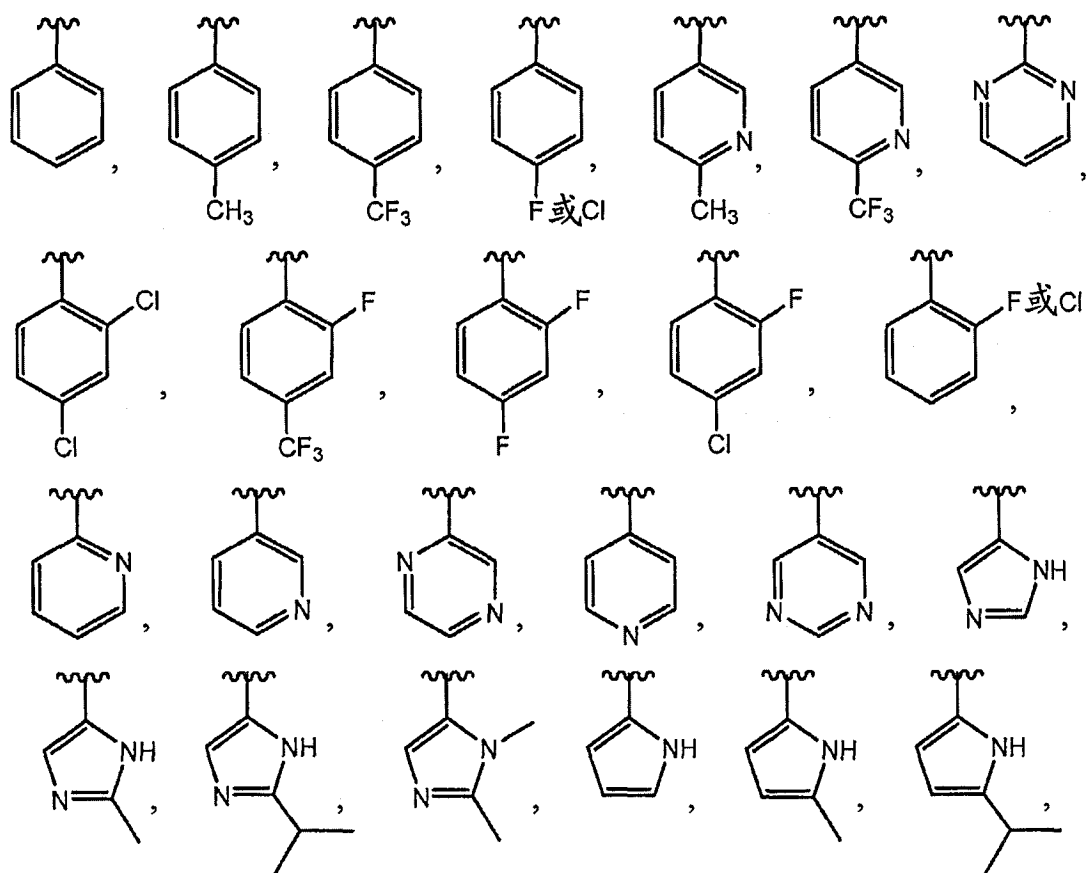


[0515] 其中每个 R^9 独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、硫烷基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个变通方案中，Q 被不多于一个的 R^9 基团取代。在另一个变通方案中，Q 仅被一个 R^9 基团取代。在一个变通方案中，Q 被两个 R^9 基团取代。在另一个变通方案中，Q 选自详述的碳环和杂环结构，其中其余部分包含 $(R^9)_0$ 部分，从而使得 Q 不包含 R^9 官能团或式 $N-R^9$ 部分。

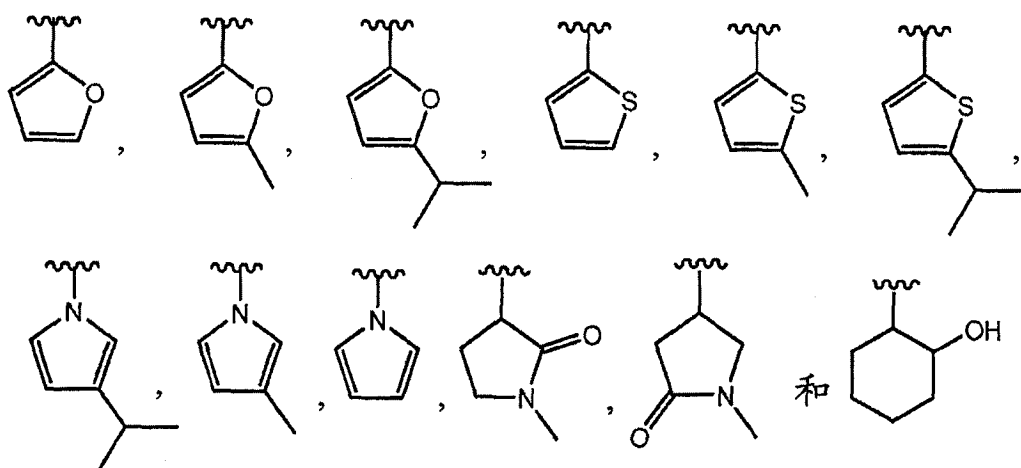
[0516] 在包含 R^9 基团的本文详述的任何结构或变通方案中，在一个变通方案中，每个 R^9 独立为取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、三氟甲基或羟基。在另一个变通方案中，每个 R^9 独立为甲基、 $-CH_2OH$ 、异丙基、卤素、三氟甲基或羟基。

[0517] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0518]

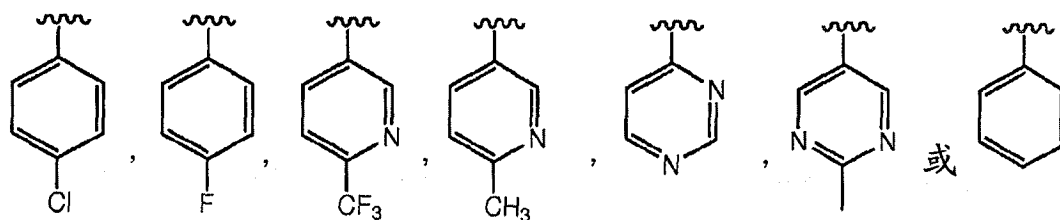


[0519]



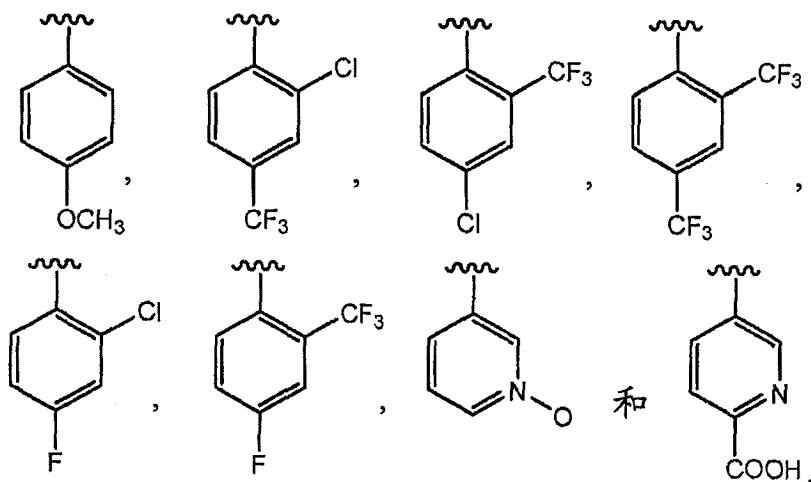
[0520] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0521]



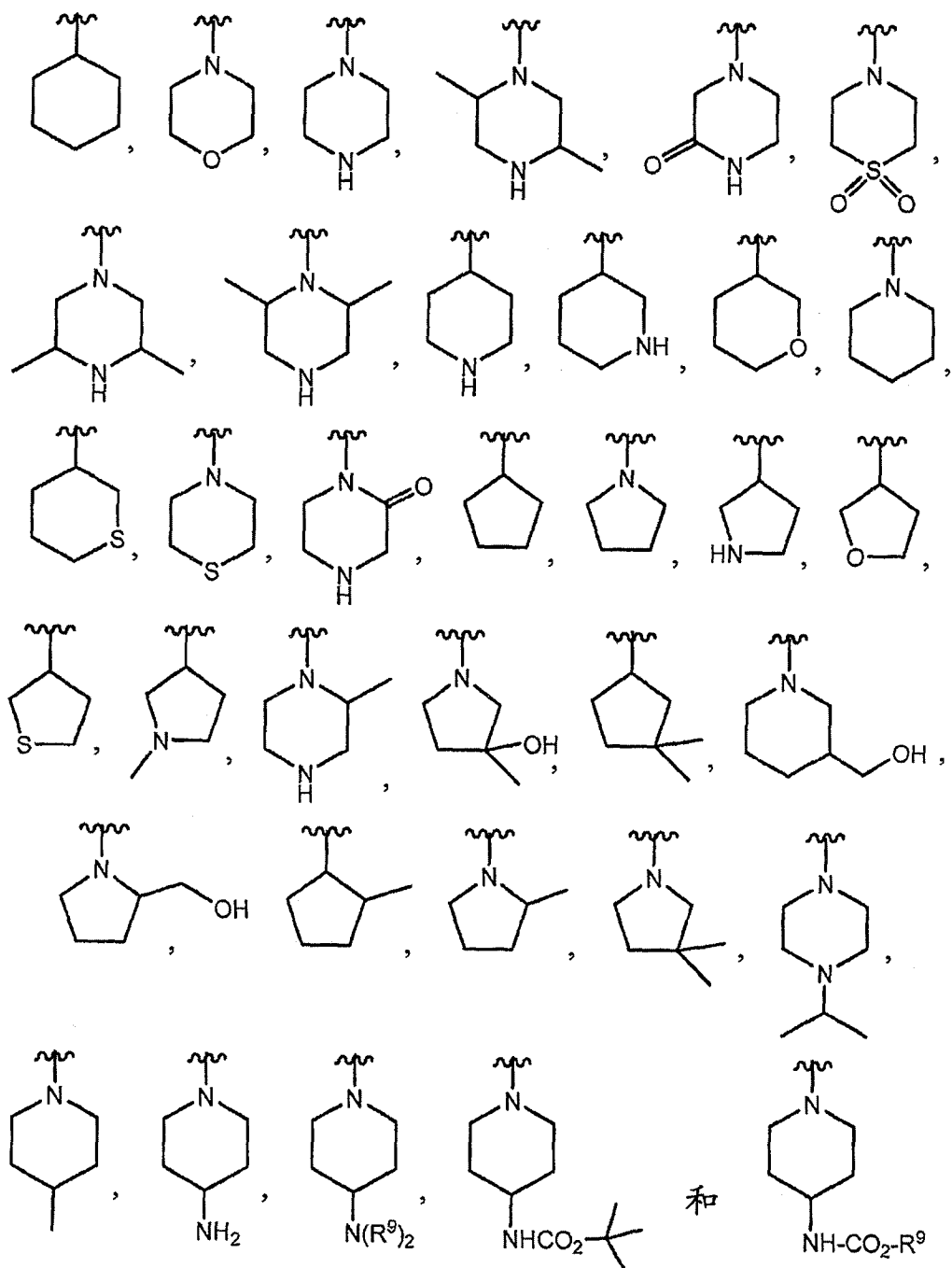
[0522] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0523]



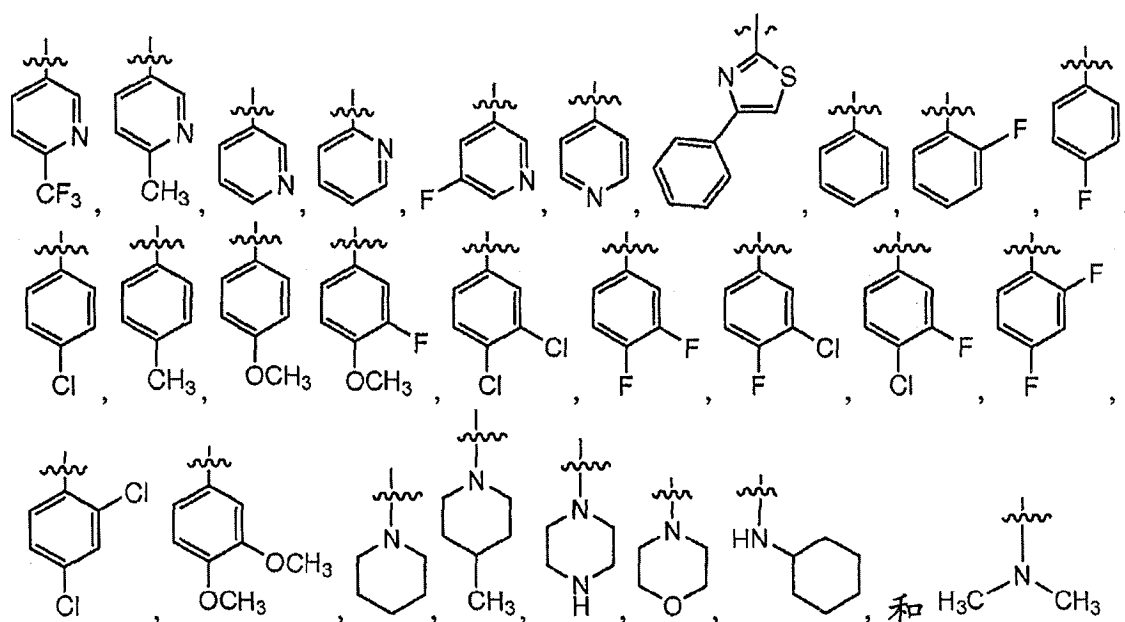
[0524] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0525]

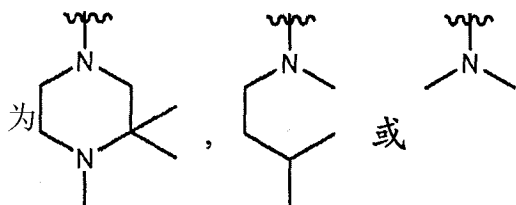


[0526] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0527]

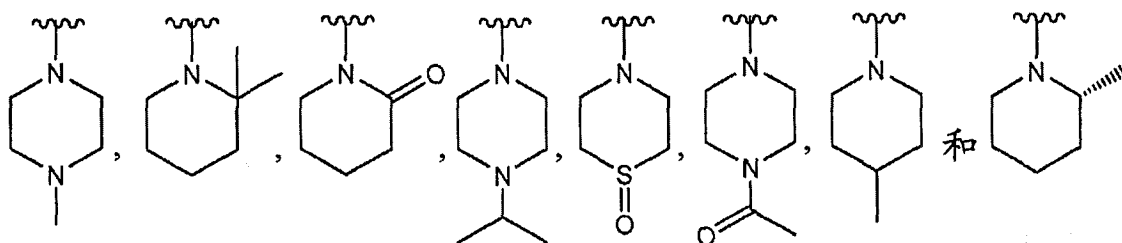


[0528] 在另一个变通方案中,所述化合物为本文中所述的任何结构式,其中适用的话, Q



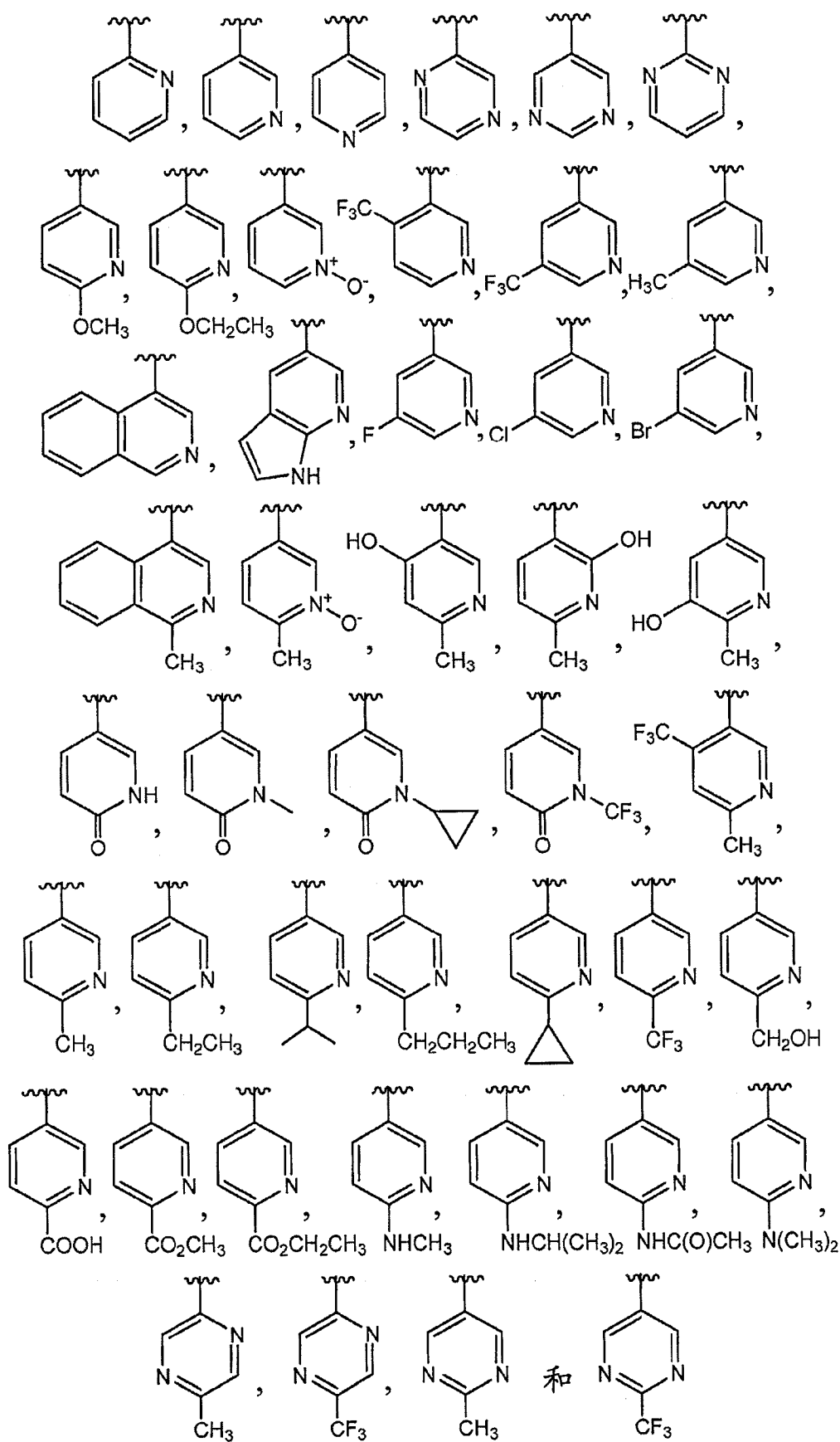
[0529] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的部分:

[0530]

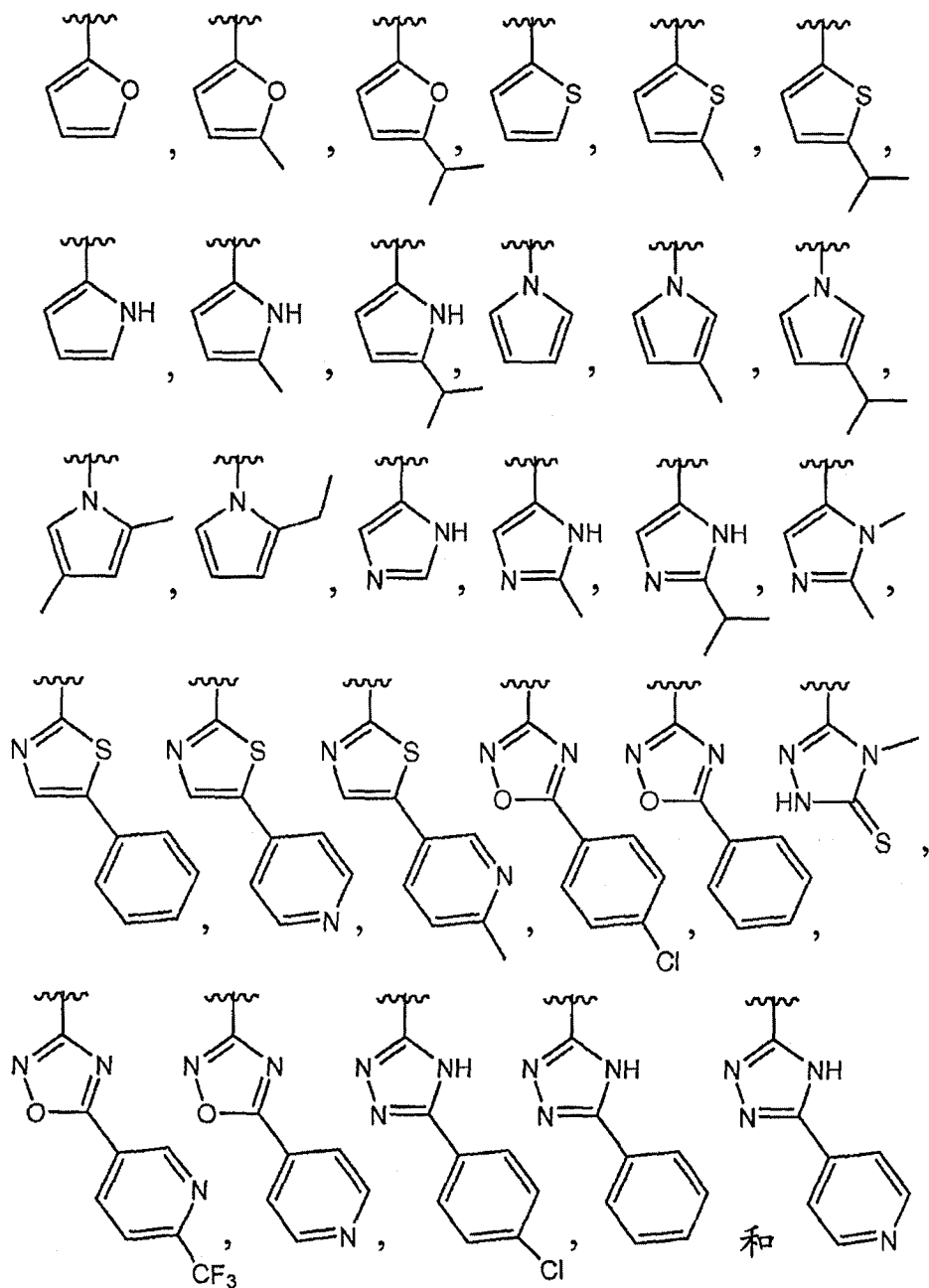


[0531] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的 6-元环杂芳基或取代的杂芳基:

[0532]

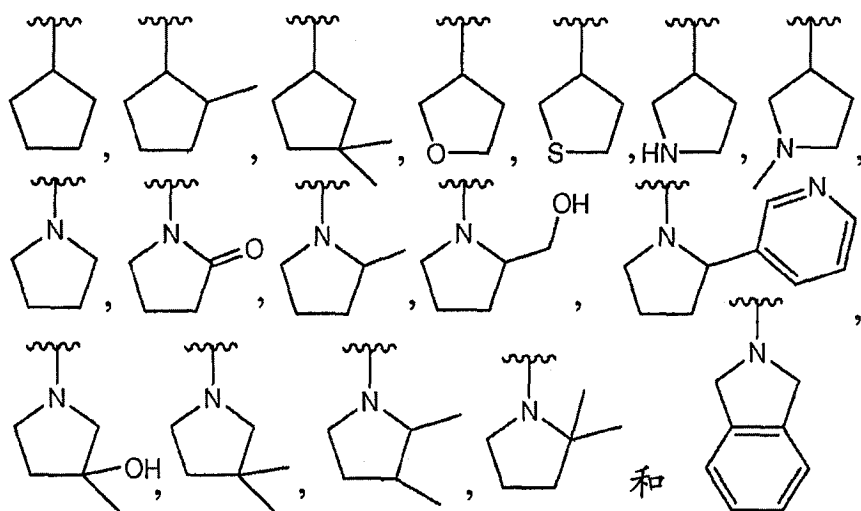


[0533] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为



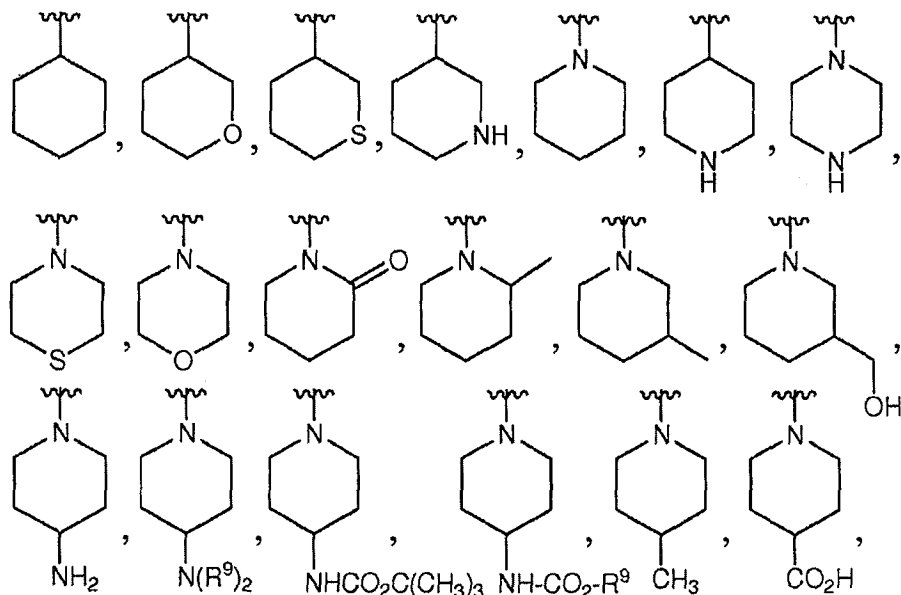
[0537] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的 5-元环取代的或未取代的环烷基或杂环基:

[0538]

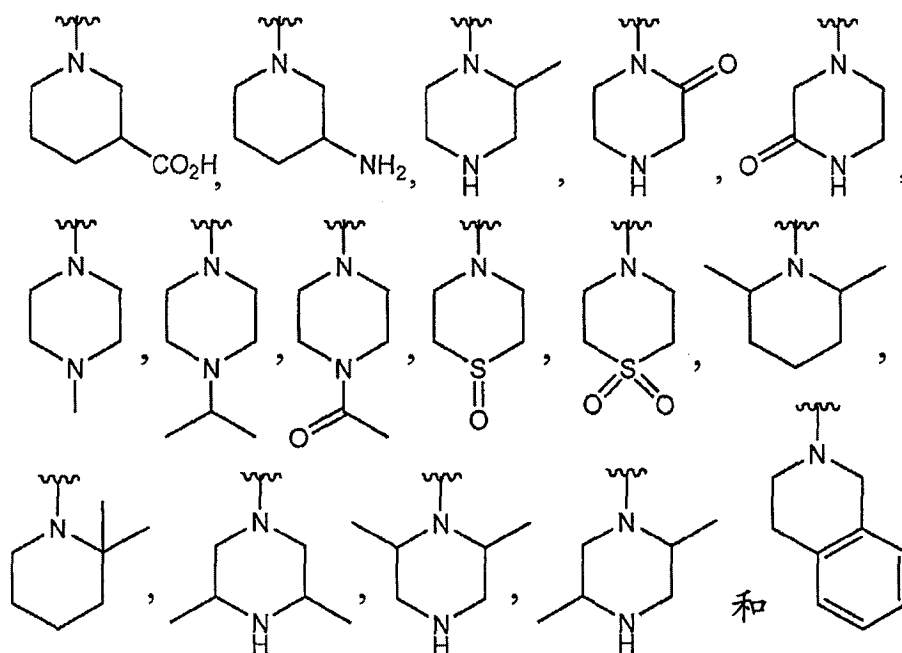


[0539] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 Q 为选自下列结构的 6-元环取代的或未取代的环烷基或杂环基:

[0540]

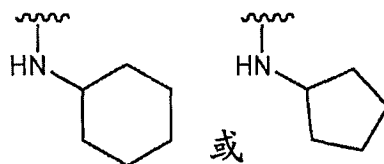


[0541]



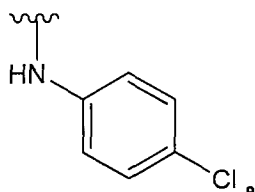
[0542] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式(I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B)和(B1)-(B4)化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中Q为取代的或未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基部分。在一个特定变通方案中,Q为未取代的氨基。在另一个变通方案中,Q为式 $-N(C_1-C_8 \text{ 烷基})_2$ 的取代的氨基,例如 $-N(\text{Me})_2$ 、 $-N(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 部分。在另一个变通方案中,Q为式 $-N(\text{H})(\text{环烷基或取代的环烷基})$ 的取代的氨基,例如下式部分:

[0543]



[0544] 在另一个变通方案中, Q 为式 -N(H) (芳基或取代的芳基) 的取代的氨基, 例如下式部分:

[0545]



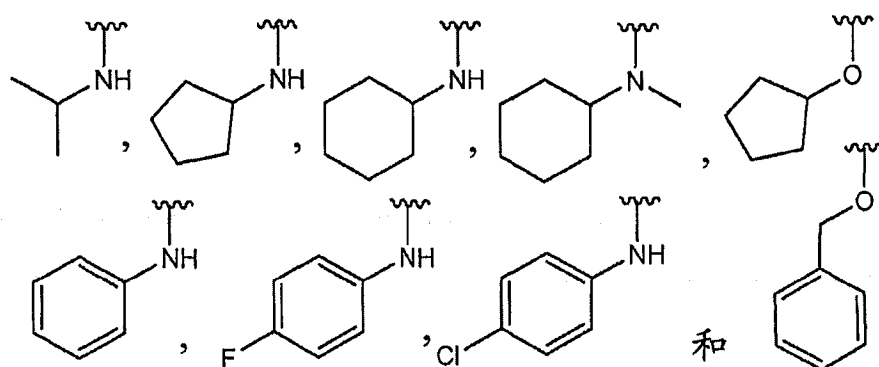
[0546] 在一个特定变通方案中, Q 为氨基或取代的氨基并且 R^{8e}和 R^{8f}一起形成羰基部分。在另一个变通方案中, Q 为酰基氨基部分。在另一个变通方案中, Q 为酰基氨基部分并且 R^{8e}和 R^{8f}均为氢。

[0547] 在另一个变通方案中, Q 为式 $-O-C_1-C_8$ 烷基的烷氧基, 例如 $-O-CH_2CH_3$ 部分。在另一个变通方案中, Q 为烷氧基并且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基部分。在另一个变通方案中, Q 为羰基烷氧基部分。在另一个变通方案中, Q 为羰基烷氧基部分并且 R^{8e} 和 R^{8f} 均为氢。

[0548] 在另一个变通方案中, Q 为酰氧基、氨基羧基烷氧基或酰基氨基部分。在一个变通方案中, Q 为酰氧基、氨基羧基烷氧基或酰基氨基部分并且 R^{8e}和 R^{8f}均为氢。

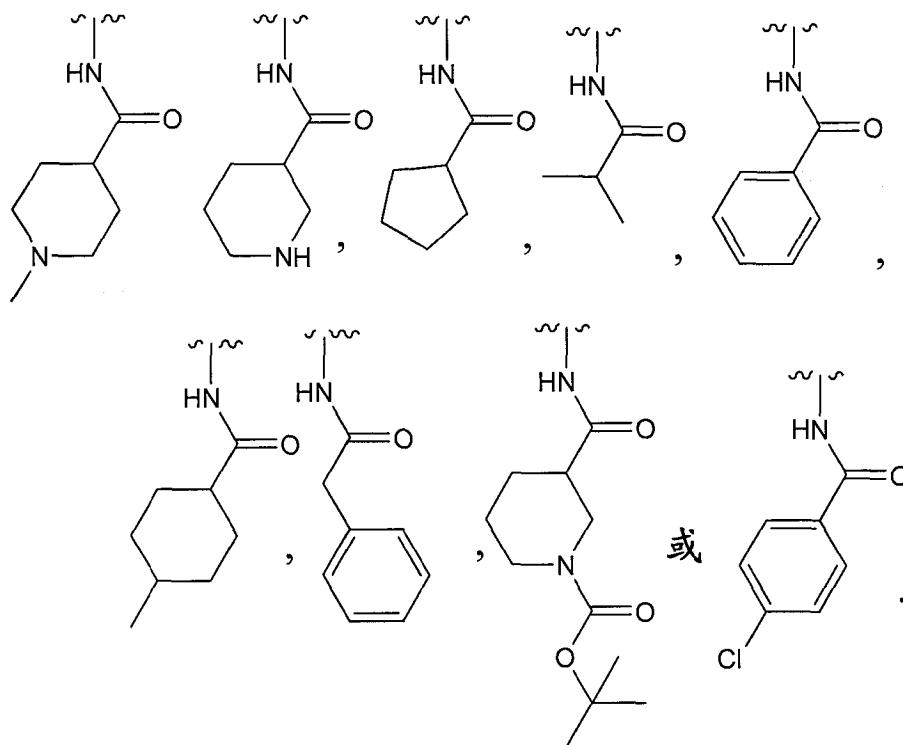
[0549] 在一个变通方案中, Q 为选自下列结构的部分:

[0550]



[0551] 本发明还包括本文中详述的结构式化合物, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案, 其中 Q 为氨基酰基部分。在一个变通方案中, Q 为氨基酰基, 其中至少一个 R_a 和 R_b 为 H, 例如当 Q 为式 $-NHC(O)R_b$ 时。在一个变通方案中, Q 为选自下列基团的氨基酰基部分: $-NHC(O)$ -杂环基、 $-NHC(O)$ -取代的杂环基、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -环烷基、 $-NHC(O)$ -烷芳基和 $-NHC(O)$ -取代的芳基。在另一个变通方案中, Q 为选自下列基团的氨基酰基部分: $-NHC(O)$ - C_5 - C_7 杂环基、 $-NHC(O)$ - C_1 - C_6 烷基、 $-NHC(O)$ - C_3 - C_7 环烷基、 $-NHC(O)$ - C_1 - C_3 烷芳基和 $-NHC(O)$ -取代的苯基。在一个特定变通方案中, Q 为下式部分:

[0552]

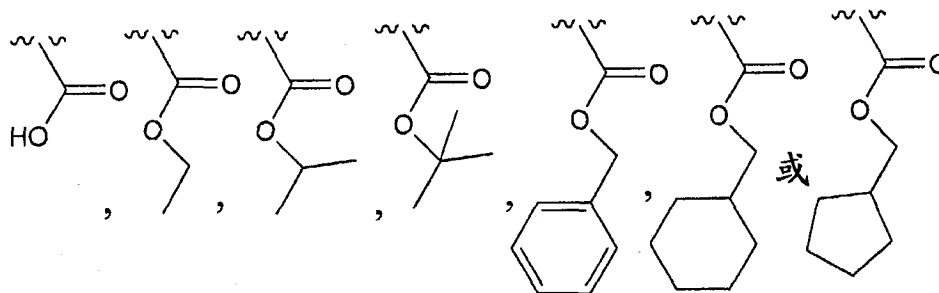


[0553] 在一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案, 其中 Q 为酰氧基。

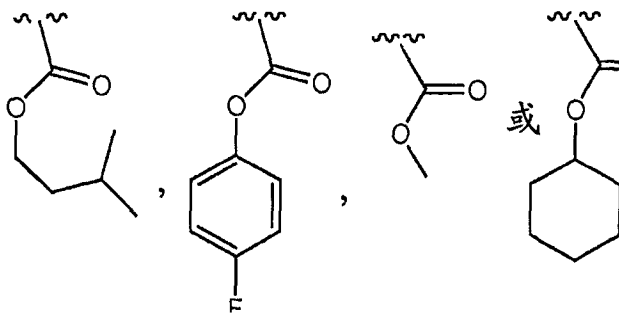
[0554] 在一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案, 其中 Q 为羧

基烷氧基部分。在一个变通方案中, Q 为式 $-C(O)-O-R$ 的羰基烷氧基部分, 其中 R 为 H、烷基、取代的烷基或烷芳基。在一个变通方案中, Q 为式 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基的羰基烷氧基部分。在一个特定变通方案中, Q 为式 $-C(O)-O-C_2H_5$ 的羰基烷氧基部分。在一个变通方案中, Q 为选自下列基团的羰基烷氧基部分: $-C(O)-O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_1-C_3$ 烷芳基、 $-C(O)-O-C_1-C_3$ 取代的烷基和 $-C(O)-OH$ 。在另一个变通方案中, Q 为 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基。在一个特定变通方案中, Q 为下式部分:

[0555]



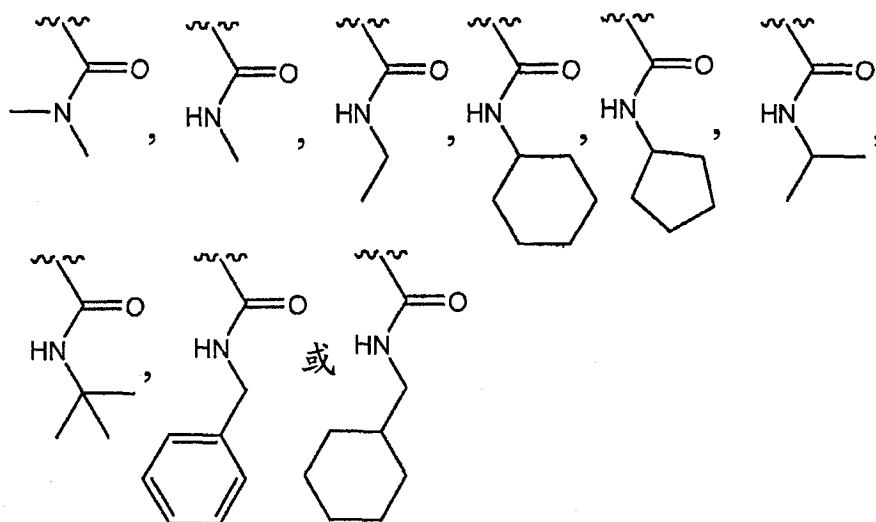
[0556] 在另一个变通方案中, 化合物为本文中所述的任何结构式, 其中适用的话, Q 为



[0557] 在另一个变通方案中, 本发明化合物为本文中详述的结构式, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案, 其中 Q 为氨基羰基烷氧基部分。在一个变通方案中, Q 为式 $-NHC(O)-O-R_b$ 的氨基羰基烷氧基部分。在另一个变通方案中, Q 为式 $-NHC(O)-O-R_b$ 的氨基羰基烷氧基部分, 其中 R_b 为取代的烷基。在一个特定变通方案中, Q 为式 $-NH-C(O)-O-CH_2-C(Cl)_3$ 部分。

[0558] 本发明还包括本文中详述的结构式化合物, 例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案, 其中 Q 为酰基氨基部分。在一个变通方案中, Q 为酰基氨基, 其中至少一个 R_a 和 R_b 为 H, 例如当 Q 为式 $-C(O)N(H)(R_b)$ 时。在另一个变通方案中, Q 为酰基氨基, 其中 R_a 和 R_b 均为烷基。在一个变通方案中, Q 为选自下列基团的酰基氨基部分: $-C(O)N(H)$ (烷基)、 $-C(O)N$ (烷基)₂、 $-C(O)N(H)$ (烷芳基) 和 $-C(O)N(H)$ (芳基)。在另一个变通方案中, Q 为选自下列基团的酰基氨基部分: $-C(O)N(H)_2$ 、 $-C(O)-N(H)(C_1-C_8$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂ 和 $-C(O)N(H)(C_1-C_3$ 烷芳基)。在一个特定变通方案中, Q 为下式部分:

[0559]

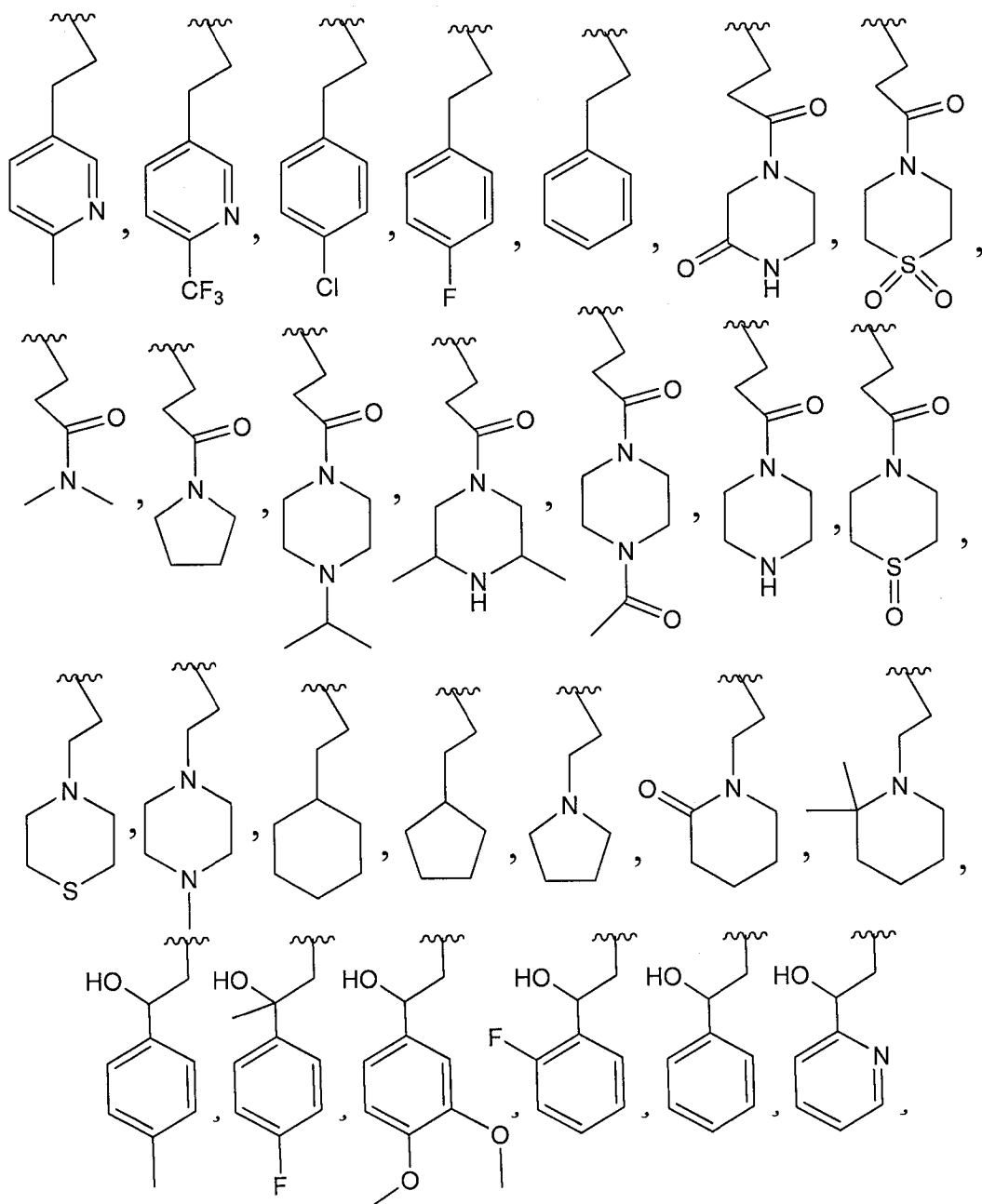


[0560] 其中适用的话,本文中所述的任何结构式可以在一个变通方案中包含本文上面详述的 Q 部分。应当理解,“如果适用的话”是指:如果结构式包含此类结构的话,则该 Q 部分为变通方案。例如,如果指定的结构式不包含其中 Q 为苯基的部分的结构时,则苯基部分不适用于该具体的结构式,但是其余部分适用于不包含其中 Q 为苯基的部分的结构的结构式。

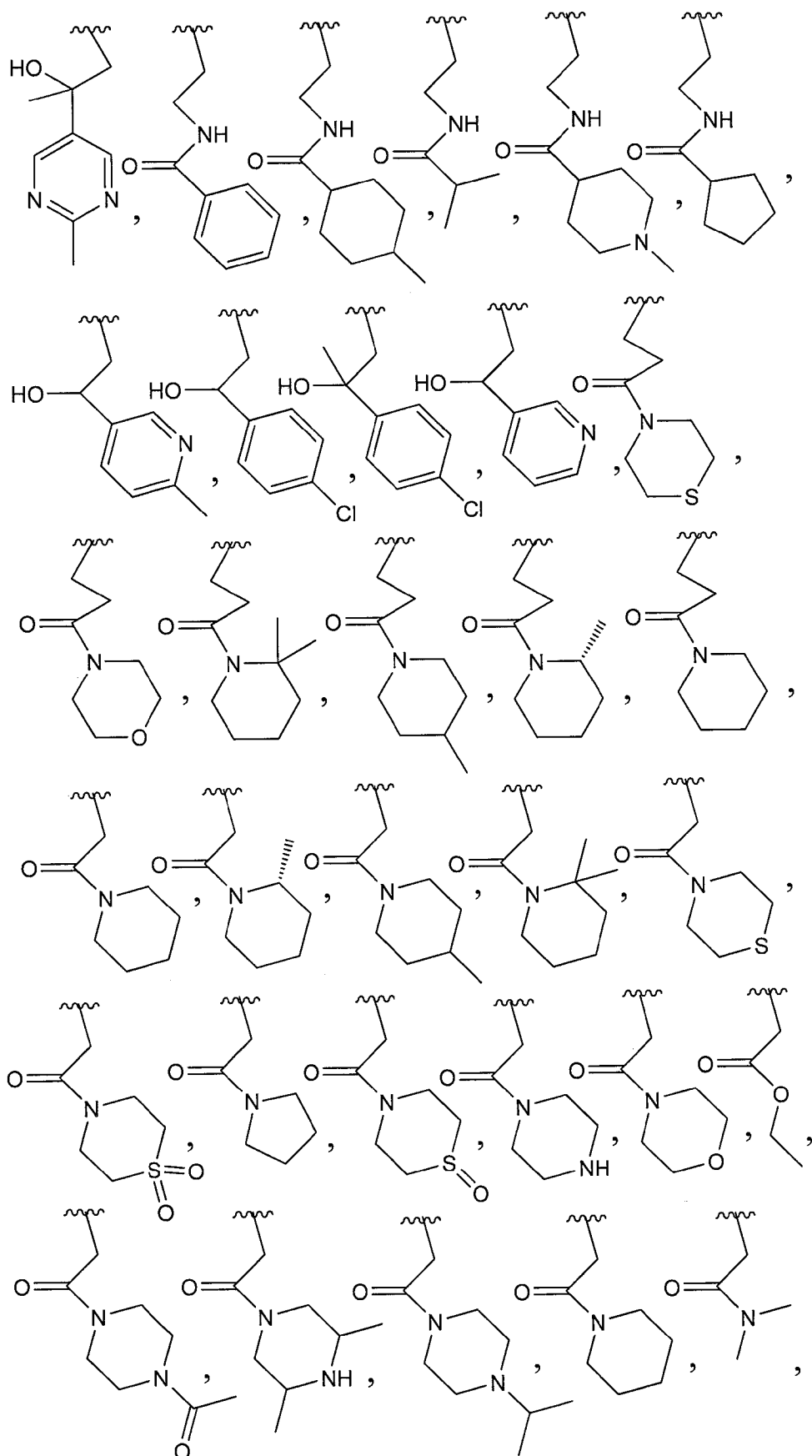
[0561] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII)、(A)、(A1)-(A4)、(B) 和 (B1)-(B4) 化合物,其中每个 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 独立为 N 或 CH,每个 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H 或羟基, Q 为取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基,包括但不限于取代的或未取代的苯基或吡啶基。在一个变通方案中,当 Q 为取代的苯基或吡啶基时,它被至少一个甲基取代。

[0562] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII) 化合物或本文中前面详述的其任何变通方案,其中 q、m、n、Q 和 R^{8a} - R^{8f} 一起形成下列结构的部分:

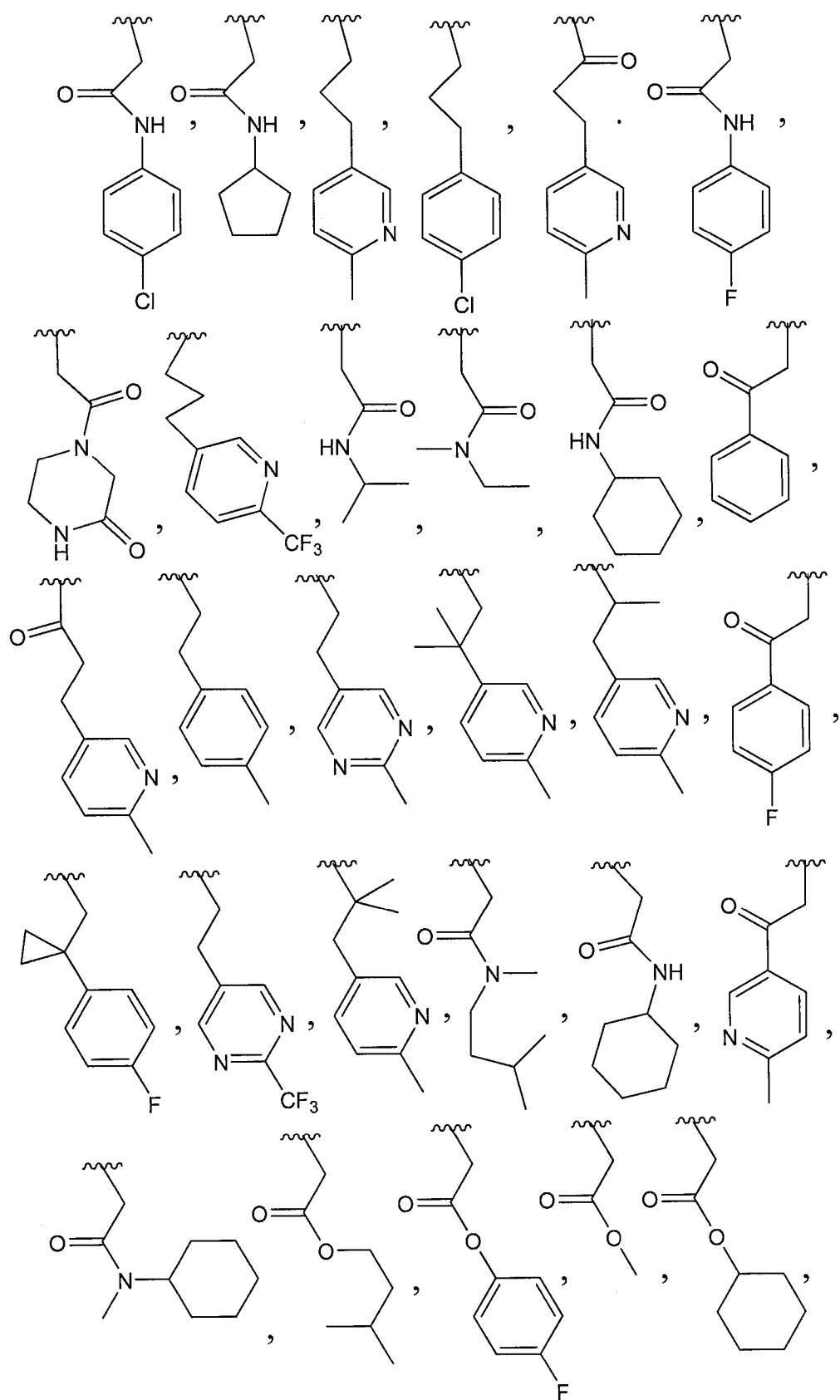
[0563]



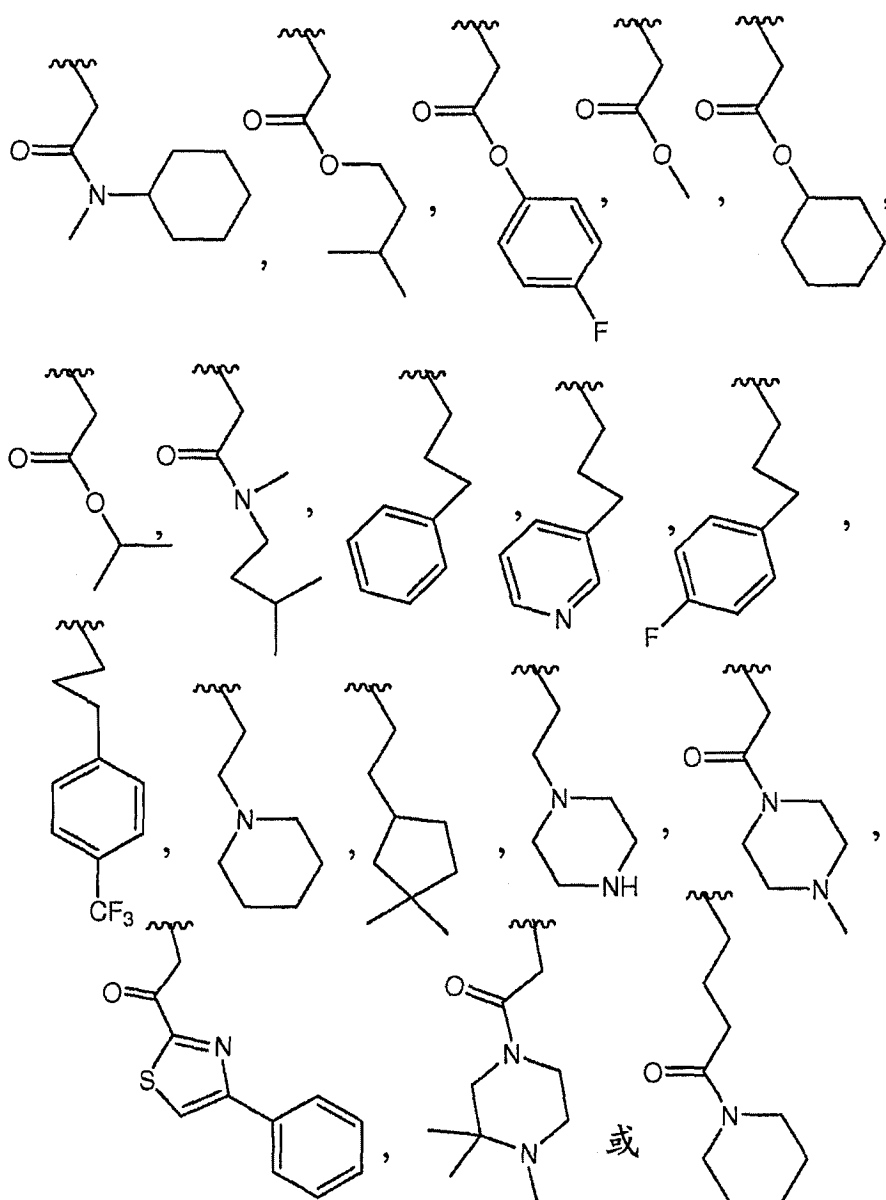
[0564]



[0565]

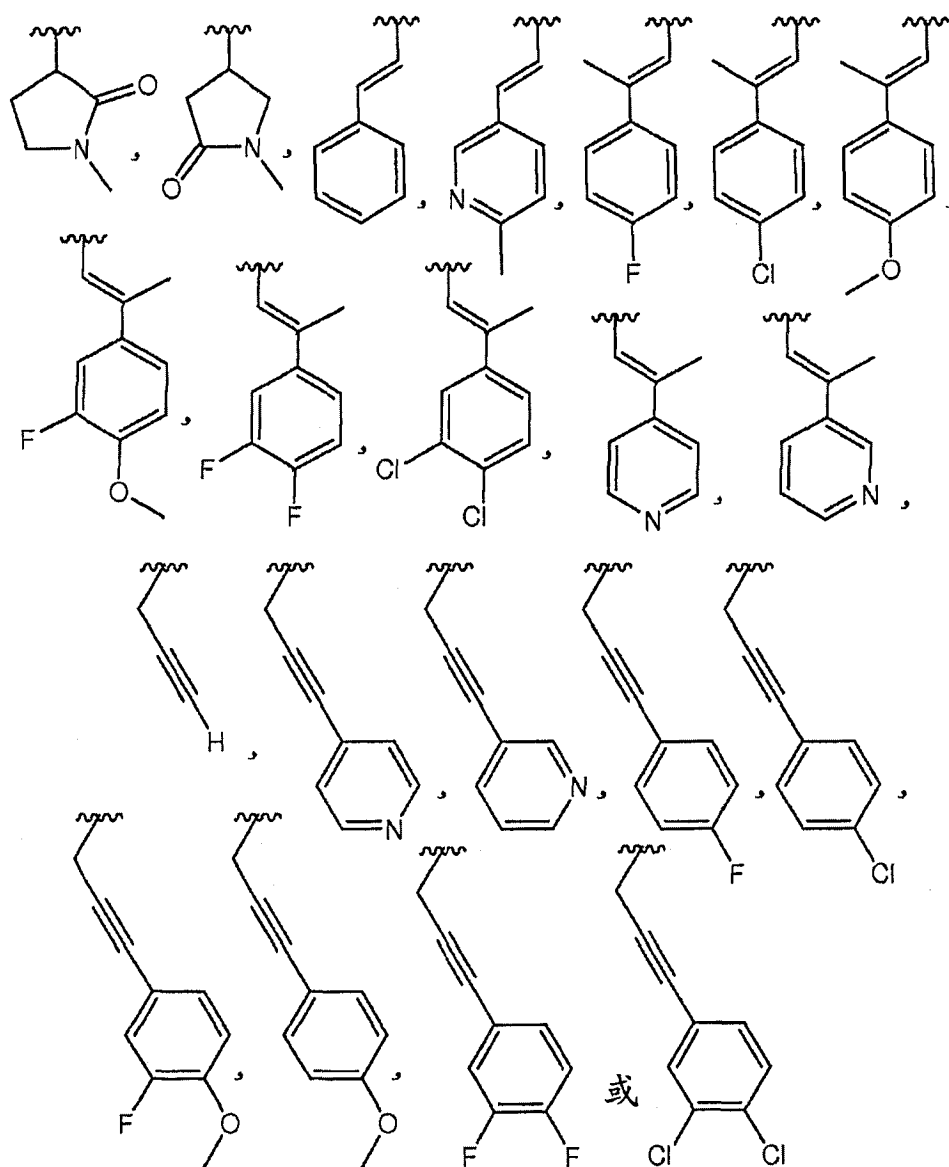


[0566]



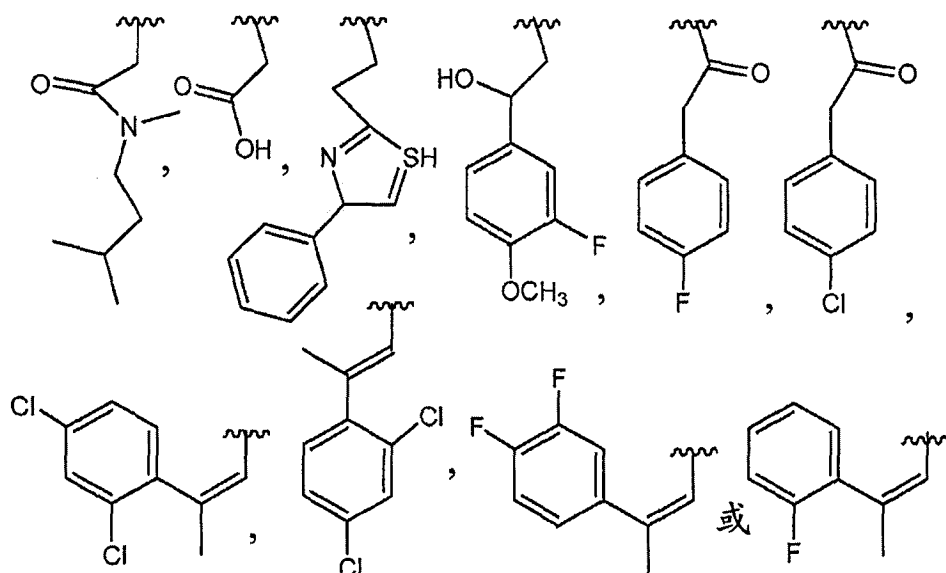
[0567] 在另一个变通方案中,本发明化合物为本文中详述的结构式,例如式 (I)-(VII) 化合物或本文上面详述的任何适用的变通方案,其中 q 、 m 和 n 、 Q 、 R^{8a} - R^{8f} 、 R^{11} 和 R^{12} (如果适用的话) 一起形成下列结构的部分:

[0568]



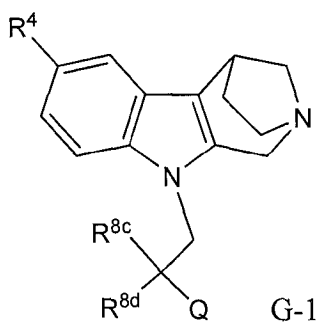
[0569] 在另一个变通方案中,其中适用的话,本文中所述的任何结构式可以在一个变通方案中包含 q、m 和 n、Q、R^{8a}-R^{8f}、R¹¹和 R¹²,如果适用的话,它们一起形成具有下列结构的部分:

[0570]



[0571] 在一个实施方案中,本发明还包括式 G-1 化合物:

[0572]



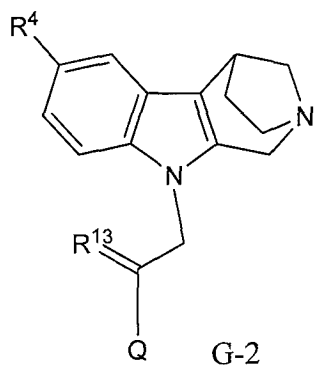
[0573] 其中:

[0574] R^4 为甲基; R^{8c} 为 H、羟基或甲基; 或 R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成亚甲基部分或氧代部分; R^{8d} 为 H 或甲基; 并且

[0575] Q 为取代的或未取代的吡啶基; 取代的或未取代的苯基; 取代的或未取代的苯基噻唑; 取代的或未取代的哌啶基; 取代的或未取代的哌嗪基; 取代的或未取代的吗啉基或取代的氨基。

[0576] 在另一个实施方案中,本发明还包括式 G-2 化合物:

[0577]



[0578] 其中:

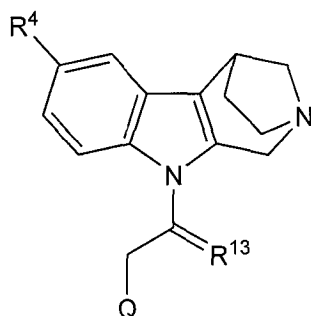
[0579] R^4 为甲基; R^{13} 为 CH_2 或氧代; 并且

[0580] Q 为取代的或未取代的吡啶基; 取代的或未取代的苯基; 取代的或未取代的苯基

噻唑；取代的或未取代的哌啶基；取代的或未取代的哌嗪基；取代的或未取代的吗啉基或取代的氨基。

[0581] 在另一个实施方案中，本发明还包括式 G-3 化合物：

[0582]



G-3

[0583] 其中：

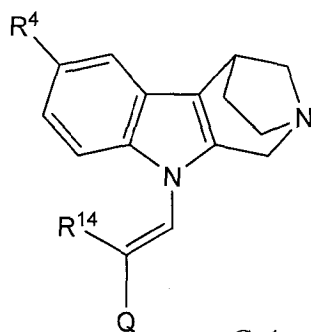
[0584] R^4 为甲基； R^{13} 为 CH_2 或氧代；并且

[0585] Q 为取代的或未取代的吡啶基；取代的或未取代的苯基；取代的或未取代的苯基噻唑；取代的或未取代的哌啶基；取代的或未取代的哌嗪基；取代的或未取代的吗啉基或取代的氨基。

[0586] 在另一个实施方案中，本发明包括式 G-2 或 G-3 化合物（如上所示），其中 R^4 为甲基； R^{13} 为 CR_xR_y ，其中 R_x 和 R_y 独立为 H 或烷基；Q 为取代的或未取代的吡啶基、取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的苯基噻唑、取代的或未取代的哌啶基、取代的或未取代的哌嗪基、取代的或未取代的吗啉基或取代的氨基。

[0587] 在另一个实施方案中，本发明还包括式 G-4 化合物：

[0588]



G-4

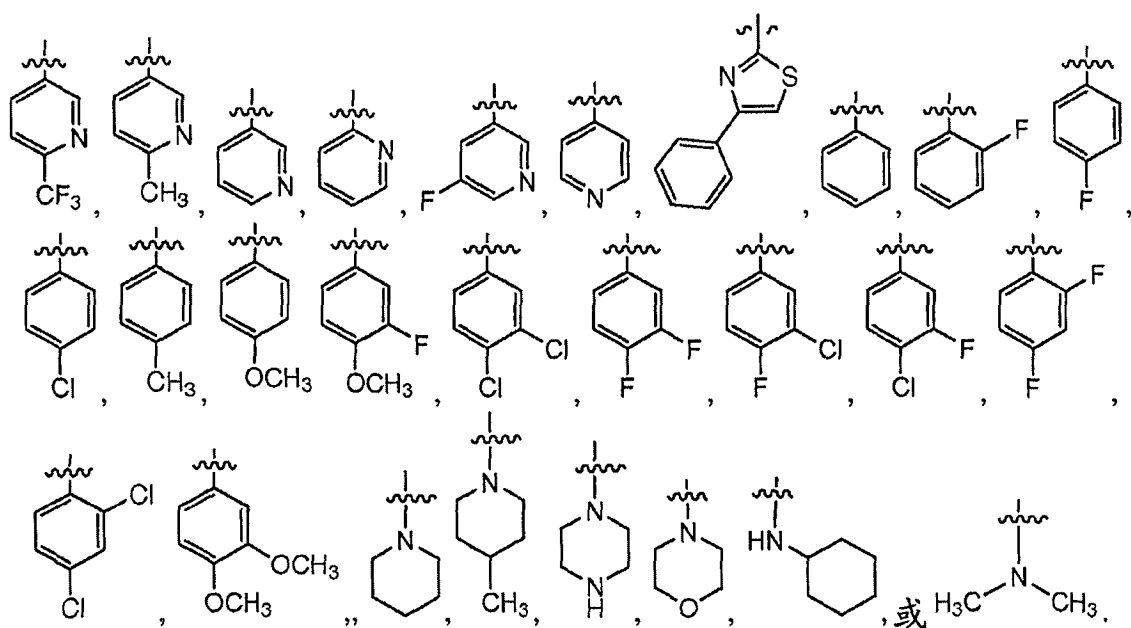
[0589] 其中：

[0590] R^4 为甲基； R^{14} 为 H 或甲基；并且

[0591] Q 为取代的或未取代的吡啶基；取代的或未取代的苯基；取代的或未取代的苯基噻唑；取代的或未取代的哌啶基；取代的或未取代的哌嗪基；取代的或未取代的吗啉基或取代的氨基。

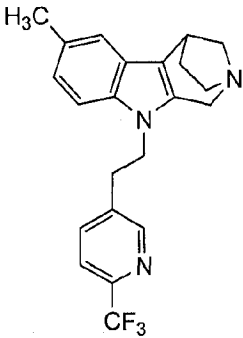
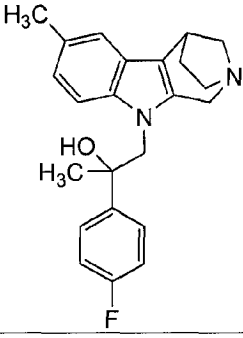
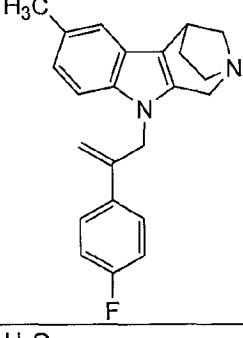
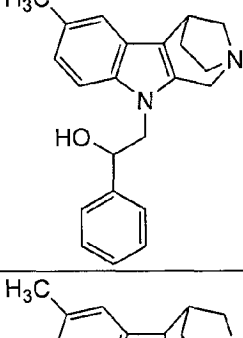
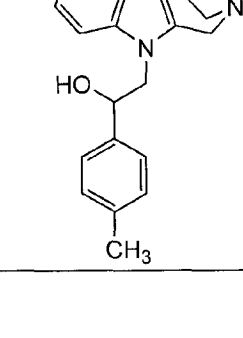
[0592] 在一个实施方案中，本发明包括式 (G-1)、(G-2)、(G-3) 和 (G-4) 化合物，其中 Q 为：

[0593]



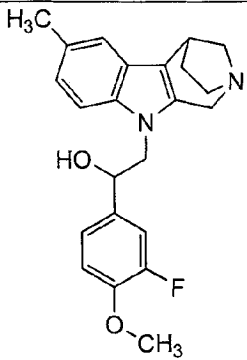
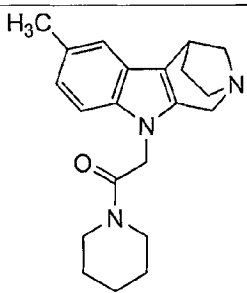
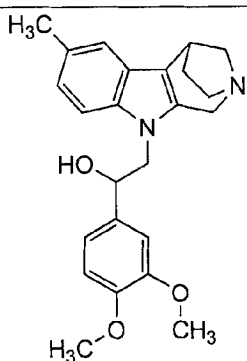
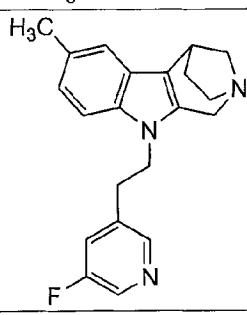
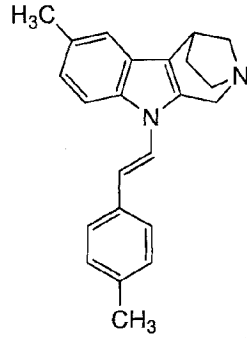
[0594] 本发明化合物的实例在表 1 中描述。所描述的化合物可以以盐的形式存在,即使未描述盐形式,并且应当理解本发明包含本文所述化合物的全部盐及溶剂化物,以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所充分理解的那样。

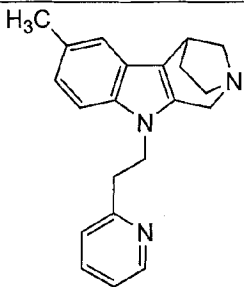
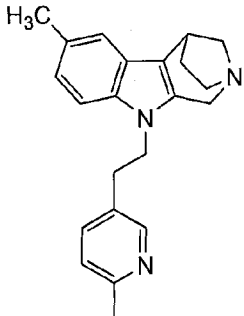
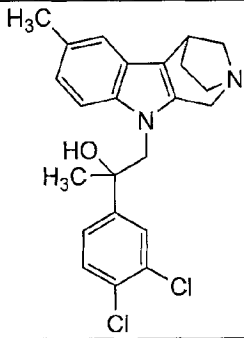
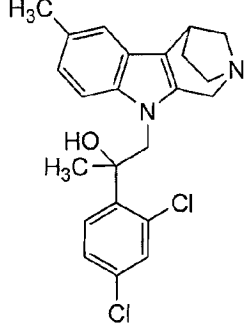
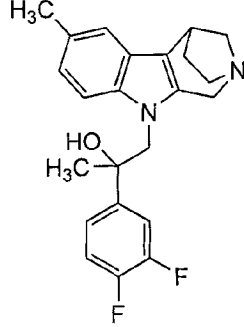
[0595] 表 1. 本发明的代表性化合物

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	

[0596]

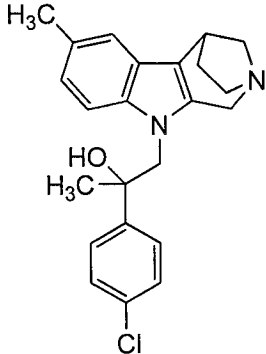
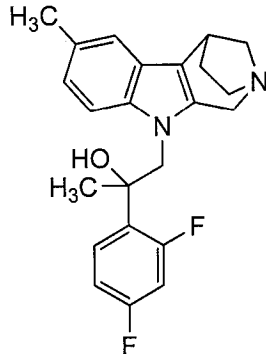
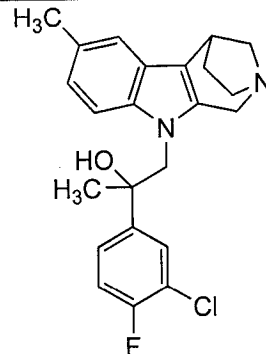
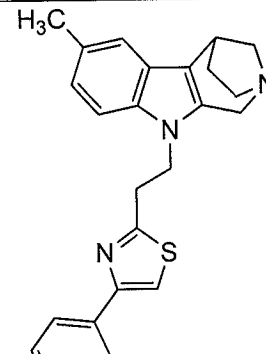
[0597]

化合物编号	结构
6	
7	
8	
9	
10	

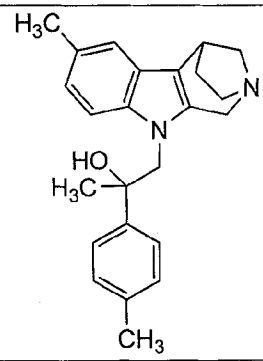
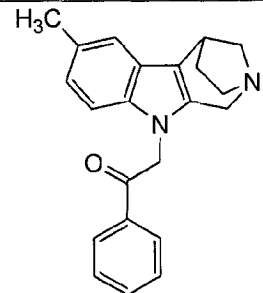
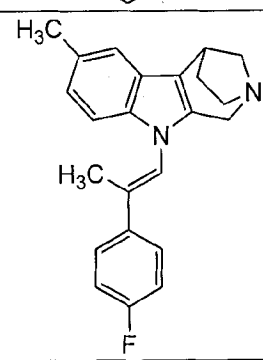
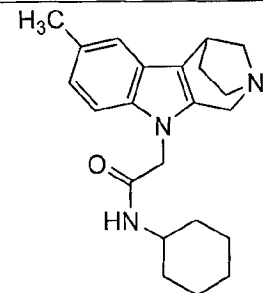
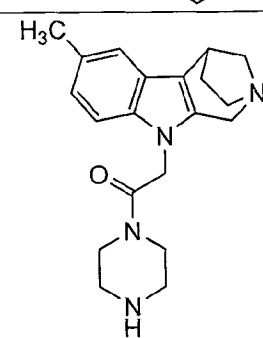
化合物编号	结构
11	
12	
13	
14	
15	

[0598]

[0599]

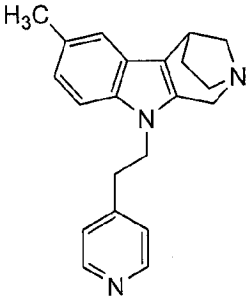
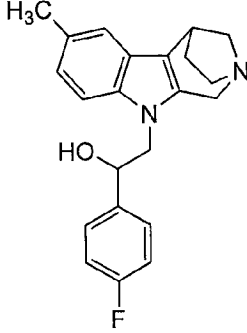
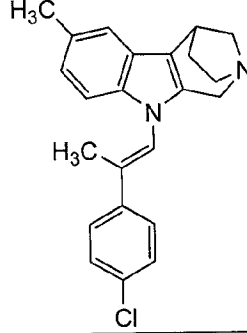
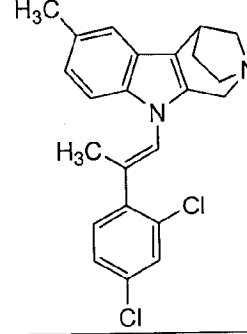
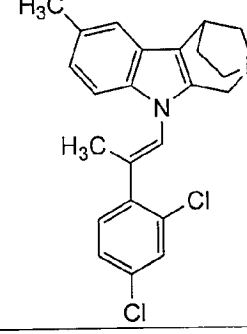
化合物编号	结构
16	
17	
18	
19	

[0600]

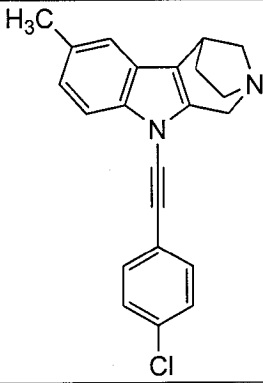
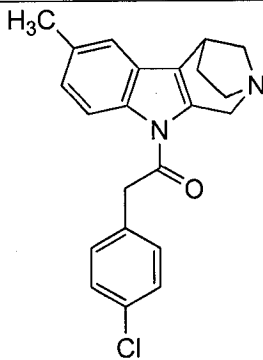
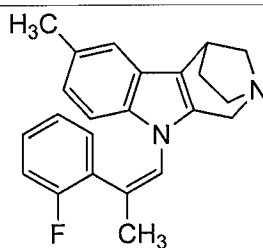
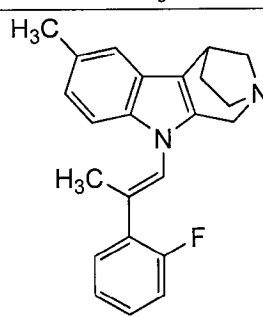
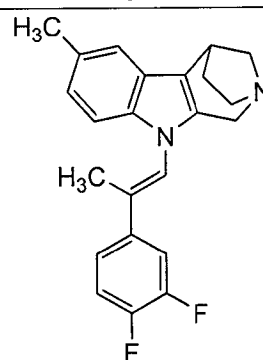
化合物编号	结构
20	
21	
22	
23	
24	

化合物编号	结构
25	 <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)Nc2c3c(cnc23)C=C4C=CC(=C4)C</chem>
26	 <chem>CC1CCOCN1CC(=O)Nc2c3c(cnc23)C=C4C=CC(=C4)C</chem>
[0601] 27	 <chem>CCN(C)CC(=O)Nc2c3c(cnc23)C=C4C=CC(=C4)C</chem>
28	 <chem>Fc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2c3c(cnc23)C=C4C=CC(=C4)C</chem>
29	 <chem>Clc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2c3c(cnc23)C=C4C=CC(=C4)C</chem>

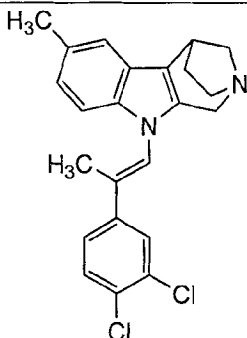
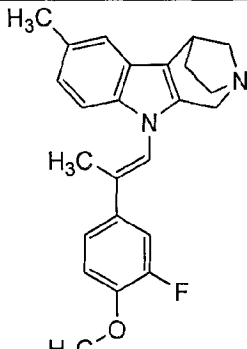
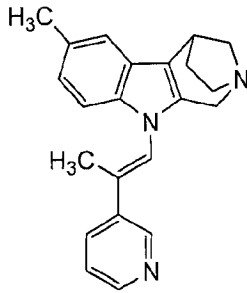
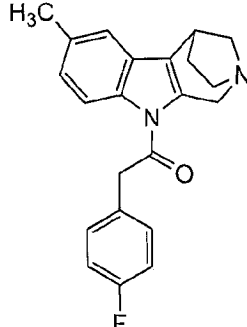
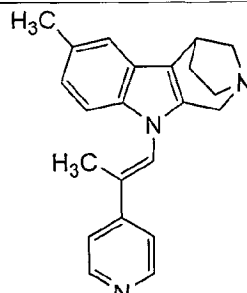
[0602]

化合物编号	结构
30	
31	
32	
33	
34	

[0603]

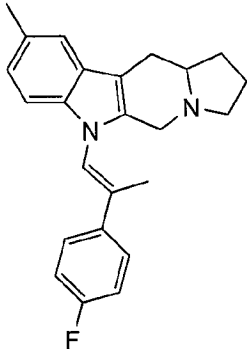
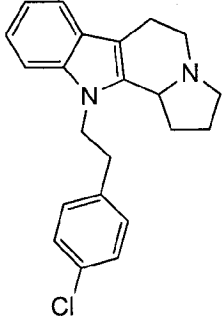
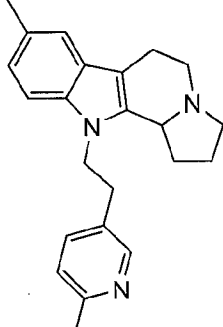
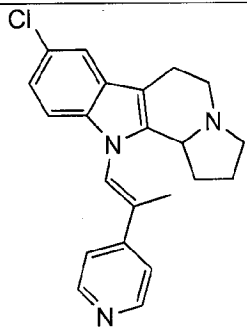
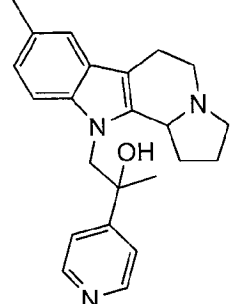
化合物编号	结构
35	
36	
37	
38	
39	

[0604]

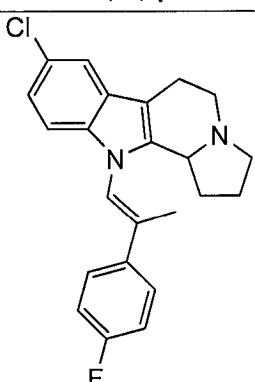
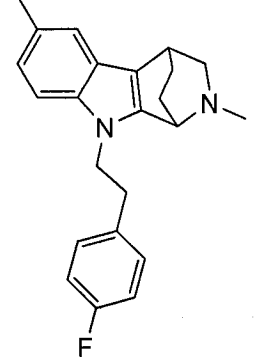
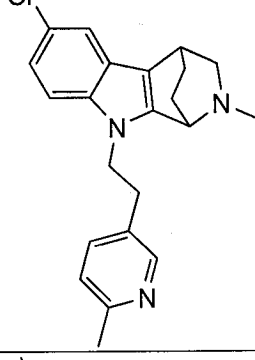
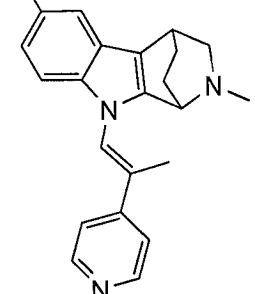
化合物编号	结构
40	
41	
42	
43	
44	

化合物编号	结构
45	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C=C(C)c4ccc(OC)cc4</chem>
46	 <chem>C1CCN(C1)c2c3ccccc3n2CCc4ccc(F)cc4</chem>
[0605] 47	 <chem>C1CCN(C1)c2c3ccccc3n2CCc4ccncc4C</chem>
48	 <chem>CC(C)=C1C=CC=CC=C1N2C3CCN(C3)CC2c4ccccc4</chem>
49	 <chem>CC(C)(O)Cc1c2c(c3cc(Cl)cc3n2)ccccc1Cc4ccc(F)cc4</chem>

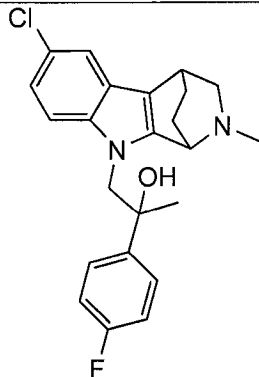
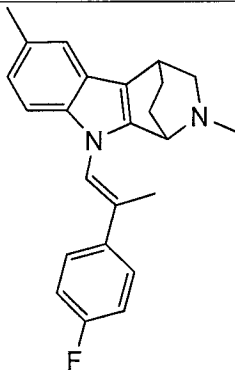
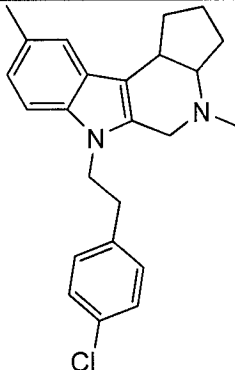
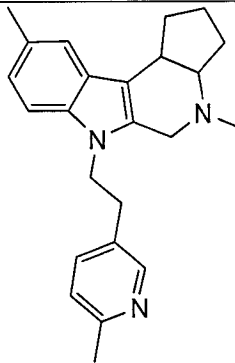
[0606]

化合物编号	结构
50	
51	
52	
53	
54	

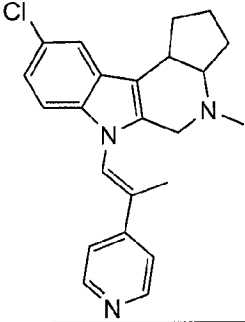
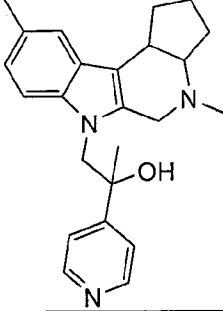
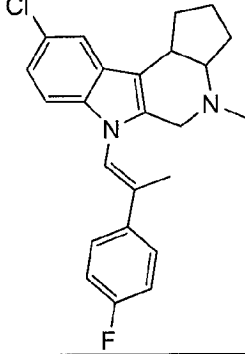
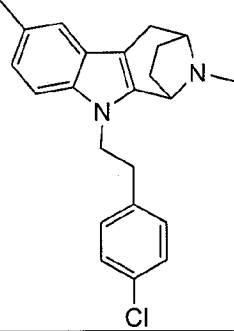
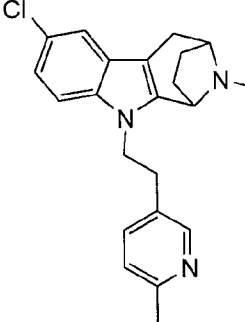
[0607]

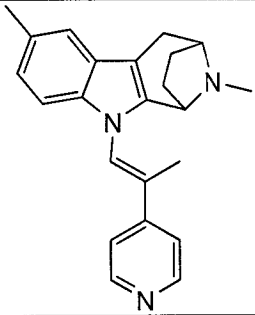
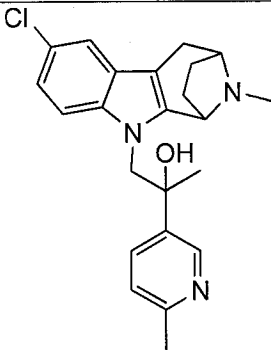
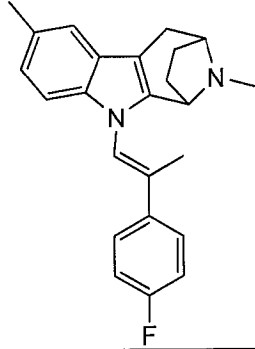
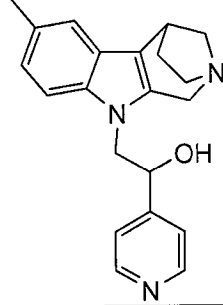
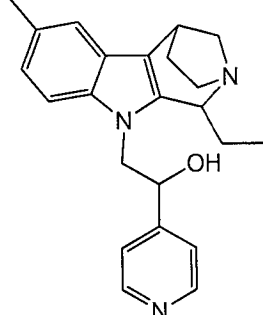
化合物编号	结构
55	
56	
57	
58	

[0608]

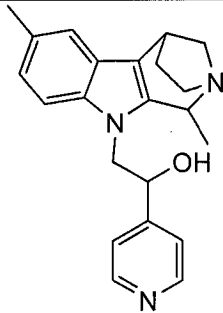
化合物编号	结构
59	
60	
61	
62	

[0609]

化合物编号	结构
63	
64	
65	
66	
67	

化合物编号	结构
68	
69	
70	
71	
72	

[0610]

化合物编号	结构
[0611] 73	

[0612] 本发明包括本发明详细描述的任何化合物的药物组合物。因此,本发明包括包含本发明化合物或其可药用盐和可药用载体或赋形剂的药物组合物。一方面,可药用盐是酸加成盐,例如与无机或有机酸形成的盐。本发明的药物组合物可以是适合口服、含服、胃肠外、经鼻、局部或直肠给药的形式,或者是适合吸入给药的形式。

[0613] 本发明化合物,例如式(I)化合物,可以在调节组胺受体的方法中使用。

[0614] 一方面,在本文中详细描述了纯的形式的如本文详述的化合物和包含纯的形式的化合物的组合物。提供了包含本文详述的化合物及其盐的组合物,例如基本上纯的化合物的组合物。在某些实施方案中,包含本文详述的化合物或其盐的组合物是基本上纯的形式。除非另外指出,“基本上纯的”是指包含不超过 35% 杂质的组合物,其中杂质是指所述组合物所含的主要化合物或其盐之外的化合物。以化合物 1 为例,基本上纯的化合物 1 的组合物是指包含不超过 35% 杂质的组合物,其中所述杂质是指化合物 1 或其盐之外的化合物。在一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 25% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 20% 的杂质。而且在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 10% 的杂质。在另外一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 5% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 3% 的杂质。而且在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 1% 的杂质。在另外一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 0.5% 的杂质。

[0615] 在一个实施方案中,本文化合物是制备的用于向个体施用的合成化合物。在另一个实施方案中,提供了包含基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个实施方案中,本发明包括了包含本文详述的化合物和可药用载体的药物组合物。在另一个实施方案中,提供了化合物的给药方法。所述化合物的纯化形式、药物组合物和给药方法适用于本文详述的任何化合物或其任何形式。

[0616] 生物学实验的通用描述

[0617] 可以测定本文公开的化合物与一组胺能 G 蛋白偶联受体的结合特性,所述胺能 G 蛋白偶联受体包括肾上腺素能受体、多巴胺受体、血清素受体、组胺受体和咪唑啉受体。结合特性可通过本领域已知的方法评价,诸如竞争性结合试验。在一个实施方案中,化合物通过本文详述的结合试验评价。还可在基于细胞的试验或在体内模型中测定本文公开的化合物,来进一步表征。在一方面,本文公开的化合物是本文详述的任何式的化合物,且还显示

其一种或多种以下的特性：对配体结合于肾上腺素能受体（例如， α_{1D} 、 α_{2A} 和 α_{2B} ）的抑制、对配体结合于血清素受体（例如，5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆和5-HT₇）的抑制、对配体结合于多巴胺受体（例如，D_{2L}）的抑制以及对配体结合于组胺受体（例如，H₁、H₂和H₃）的抑制；对血清素受体（例如，5-HT_{2A}、5-HT₆）的激动剂/拮抗剂活性；对多巴胺受体（例如，D_{2L}、D_{2S}）的激动剂/拮抗剂活性；对组胺受体（例如，H₁）的激动剂/拮抗剂活性；在神经突触生长试验中的活性；在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效；在注意/冲动和执行功能的临床前模型中的功效；在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0618] 在一个实施方案中，在本文所述的试验中测定对配体结合于受体的抑制。在另一个实施方案中，在本领域已知的试验中测定对配体结合于受体的抑制。在一个实施方案中，配体与受体的结合被抑制至少约80%，如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中，配体与受体的结合被抑制超过约80%、85%、90%、95%、100%中的任何一个或约85%至约95%或约90%至约100%，如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中，配体与受体的结合被抑制至少约80% ± 20%，如在本领域已知的试验中所测定的那样。

[0619] 在一个实施方案中，本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达11个本文详述的受体（例如， α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂、H₃）。在一个实施方案中，本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达11个本文详述的受体（例如， α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D₂、H₁、H₂、H₃）。在一个实施方案中，本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达11个如本文详述的受体，还显示其对一种或多种本文详述的受体（例如，血清素受体5-HT_{2A}、血清素受体5-HT₆、多巴胺受体D_{2L}和多巴胺受体D_{2S}、组胺受体H₁）的激动剂或拮抗剂活性，如通过本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中，本发明化合物抑制血清素受体5-HT_{2A}的激动剂响应的至少约50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%中的任何一个，如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定。

[0620] 在一个实施方案中，本发明化合物表现出上述神经递质受体结合性质，即，抑制配体结合于至少一个和多达11个如本文详述的受体，并进一步刺激神经突触生长，例如，如通过本文所述的试验中所测定的那样。在一个变通方案中，本发明化合物在使用原代培养神经元的神经突触生长试验中显示活性。在另一个变通方案中，本发明化合物具有与天然存在的原型的神经营养蛋白诸如脑源性神经营养因子（BDNF）和神经生长因子（NGF）强度相当的活性。值得注意的是，神经突触生长起到新的突触发生的关键作用，这对神经性疾病的治疗是有益的。在一个实施方案中，神经性疾病包括ADHD。在一个实施方案中，在约1 μ M的效价强度观察到神经突触生长，如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在另一个实施方案中，观察到神经突触生长，效价强度为约500nM。在又一个实施方案中，观察到神经突触生长，效价强度为约50nM。在另一个实施方案中，观察到神经突触生长，效价强度为约5nM。

[0621] 在另一个实施方案中，本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达11个如本文详述的受体，还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性，且还刺激神经突触生长。

[0622] 在又一个实施方案中，本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达11个本文

详述的受体和 / 或显示上述神经递质受体结合性质, 并显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 冲动性和执行功能的临床前模型中的功效, 例如显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促认知作用。在一个变通方案中, 本发明化合物在与胆碱能功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中是有效的。由于 H1 拮抗作用可引起镇静、体重增加和认知降低, 对该受体的低亲和力 (在本文所述的试验中, 在 $1 \mu\text{M}$ 抑制美吡拉敏的结合小于约 80%) 可与促 - 认知作用和更加需要的副作用特性相关。此外, 具有增强的作为 5-HT₆ 拮抗剂的效力的本发明化合物可具有认知增强作用, 因为血清素通过该受体所起的作用可损害记忆。

[0623] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个本文详述的受体, 且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 即显示在记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 冲动性和执行功能的临床前模型中的促认知作用, 并进一步显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0624] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 即显示在记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 冲动和执行功能的临床前模型中的促认知作用, 并进一步刺激神经突触生长。

[0625] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个本文详述的受体, 且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 即显示在记忆功能障碍的临床前模型中以及在注意 / 冲动和执行功能的临床前模型中的促认知作用, 并进一步显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性, 并进一步刺激神经突触生长。

[0626] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还具有抗精神病效应, 如在精神分裂症的临床前模型中所测定的那样, 即显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0627] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0628] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 并进一步刺激神经突触生长。

[0629] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间且降低记忆损害, 以及在注意 / 冲动和执行功能的临床前模型中的功效, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0630] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性, 还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间且降低记忆损害, 以及在注意 /

冲动和执行功能的临床前模型中的功效。

[0631] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,并进一步刺激神经突触生长,还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意 / 冲动和执行功能的临床前模型中的功效。

[0632] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,并进一步刺激神经突触生长,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0633] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,并进一步刺激神经突触生长,还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意 / 冲动和执行功能的临床前模型中的功效。

[0634] 在另一个实施方案中,本发明化合物刺激神经突触生长。在另一个实施方案中,本发明化合物显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效并进一步刺激神经突触生长。在另一个实施方案中,本发明化合物刺激神经突触生长并进一步显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意 / 冲动性和执行功能的临床前模型中的功效。在另一个实施方案中,本发明化合物显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效并进一步刺激神经突触生长,还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意 / 冲动和执行功能的临床前模型中的功效。

[0635] 在一方面,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} , 并抑制配体结合于血清素受体 5-HT₆。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} , 抑制配体结合于血清素受体 5-HT₆, 并抑制配体结合于以下受体中的一种或多种:血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C}。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} , 抑制配体结合于血清素受体 5-HT₆, 并抑制配体结合于以下受体中的一种或多种:血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C}, 且还显示微弱地抑制配体结合于组胺受体 H₁ 和 / 或 H₂。在一个实施方案中,还显示强抑制配体结合于血清素受体 5-HT₇ 的本发明化合物是特别需要的。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} , 抑制配体结合于血清素受体 5-HT₆, 且还显示微弱地抑制配体结合于组胺受体 H₁ 和 / 或 H₂。微弱地抑制配体结合于组胺受体 H₁ 是允许的, 因为该受体的激动剂可参与刺激记忆和体重增加。在一个实施方案中,与组胺受体 H₁ 结合被抑制低于约 80%。在另一个实施方案中,配体与组胺受体 H₁ 结合被抑制低于约 75%、70%、65%、60%、55% 或 50% 中的任何一个,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。

[0636] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D₂。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D_{2L}。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D₂, 并抑制配体结合于血清素受体 5-HT_{2A}。在另一个实施方

案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D_{2L} ,并抑制配体结合于血清素受体 $5-HT_{2A}$ 。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于组胺受体 H_1 。在某些方面,本发明的化合物还显示一种或多种下列性质:强抑制配体结合于血清素受体 $5-HT_7$,强抑制配体结合于血清素受体 $5-HT_{2A}$,强抑制配体结合于血清素受体 $5-HT_{2C}$,微弱地抑制配体结合于组胺受体 H_1 ,微弱地抑制配体结合于组胺受体 H_2 ,以及对血清素受体 $5-HT_{2A}$ 具有拮抗活性。

[0637] 在一个实施方案中,本发明化合物显示对本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其对以下受体中的一种或多种的激动剂/拮抗剂活性:血清素受体 $5-HT_{2A}$ 、血清素受体 $5-HT_6$ 、多巴胺受体 D_{2L} 、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H_1 。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,并且还刺激神经突触生长。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意/波动性和执行功能的临床前模型中的功效。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其在任何的一种或多种激动剂/拮抗剂试验(例如,对血清素受体 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ 、多巴胺受体 D_{2L} 、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H_1 的激动剂/拮抗剂功效)、神经突触生长、与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型和精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0638] 在某些方面,本发明的化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 $5-HT_6$ 和多巴胺受体 D_2 至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,结合被抑制至少约 80%,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在某些方面,本发明的化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 $5-HT_6$ 和多巴胺受体 D_{2L} 至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,结合被抑制至少约 80%,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制超过约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个,或者在约 85% 至约 95% 或约 90% 至约 100%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。

[0639] 在某些方面,本发明的化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,且还显示抗精神病效应。在一个变通方案中,本发明化合物具有类似于有抗精神病活性的化合物的结合性质。在另一个变通方案中,本发明化合物在精神分裂症的临床前模型中有效。此外,本发明的化合物可具有 Dimebon 的认知增强特性,且因而加入这些抗精神病的分子的有益的药理学特性。在一个实施方案中,本发明的化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,且还显示其在记忆功能障碍的临床前模型中的促-认知作用。在另一个实施方案中,本发明的化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,且不显示其在记忆功能障碍、学习和记忆的临床前模型中的促认知作用。

[0640] 在一个实施方案中,本发明的化合物证明其在记忆功能障碍、学习和记忆的临床前模型中的促认知作用。在另一个实施方案中,本发明的化合物具有在精神分裂症的临床前模型中的抗精神病效应。在另一个实施方案中,本发明的化合物显示其在记忆功能障碍、学习和记忆的临床前模型中的促认知作用,并具有在精神分裂症的临床前模型中的抗精神病效应。

[0641] 方法概述

[0642] 本文所述的化合物可用于在个体诸如人中治疗、预防下列各种疾病、延缓其发作和 / 或延缓其发展 : 认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病。在一方面, 本文所述的化合物可用于治疗、预防认知性疾病, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中, 如本文所用的认知性疾病包括且涉及包含认知组分的病症, 例如包含认知组分 (例如 CIAS) 的精神病 (例如精神分裂症)。在一个实施方案中, 认知性疾病包括 ADHD。另一个方面, 本文所述的化合物可用于治疗、预防精神性疾病, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中, 如本文所用的精神性疾病包括且涉及包含精神病组分的病症, 例如包含精神病组分 (例如阿尔茨海默病或痴呆的精神病) 的认知性疾病 (例如阿尔茨海默病)。在一个实施方案中, 提供了改善与精神分裂症相关的至少一种认知和 / 或精神症状的方法。一方面, 提供了改善已经或者怀疑患有 CIAS 的个体的认知能力的方法。在特定的方面, 提供了治疗精神分裂症的方法, 其中该治疗改善了精神分裂症的一个或多个阴性症状和 / 或一个或多个阳性症状和 / 或一个或多个紊乱症状。在又一个方面, 本文所述的化合物可用于治疗、预防神经递质介导的疾病, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。一方面, 神经递质介导的病症包括 ADHD。在一个实施方案中, 神经递质介导的疾病包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、过敏性疾病 (其包括食物过敏症) 和牵涉于老化保护活性的疾病, 诸如年龄相关的掉发 (脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍 (白内障)。在另一个实施方案中, 神经递质介导的疾病包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛和过敏性疾病 (其包括食物过敏症)。在又一个实施方案中, 神经递质介导的疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知损害、多发性硬化、中风和创伤性脑损伤。在又一个实施方案中, 神经递质介导的疾病包括精神分裂症、焦虑、双相性精神障碍、精神病、抑郁和 ADHD。在一种实施方案中, 本文所用的抑郁包括且意指对治疗抵抗的抑郁, 涉及精神性疾病的抑郁或者涉及双向情感障碍的抑郁。在另一个方面, 本文所述的化合物可用于治疗、预防神经性疾病, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一方面, 本文所述的化合物还可用于治疗、预防下列疾病、延缓其发作和 / 或延缓其发展 : 认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病, 其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的。

[0643] 本发明还提供了改善认知功能和 / 或降低精神病效应的方法, 其包括向有需要的个体施用对改善认知功能和 / 或降低精神病效应有效的量的发明化合物或其可药用盐。在特定的实施方案中, 提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述治疗改善了至少一种认知功能, 例如改善了患有或者怀疑患有 CIAS 的个体认知功能。在其它实施方案中, 提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述方法降低了与精神分裂症相关的精神病效应。在一个实施方案中, 提供了治疗精神分裂症的方法, 其中该方法改善了需要该治疗的个体的精神分裂症的阴性症状。在一个实施方案中, 提供了治疗精神分裂症的方法, 其中该方法改善了需要该治疗的个体的精神分裂症的阳性症状。在其它实施方案中, 提供了治疗精神分裂症的方法, 其中该方法改善了需要该治疗的个体的认知功能, 且降低了精神病效应。还提供了改善精神分裂症的一种或多种阴性、阳性和紊乱症状的方法, 其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物或其可药用盐的方法。在一个实施方案中, 提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状的方法, 其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物或其可药用盐的方法。在另一个实施方案中, 提供了改

善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种阳性症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物或其可药用盐的方法。在另一个实施方案中,还提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物或其可药用盐的方法。而在另一个实施方案中,还提供了改善精神分裂症的至少一种阳性症状和至少一种紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物或其可药用盐的方法。而在其它实施方案中,提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状、至少一种阳性症状和至少一种紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物或其可药用盐的方法。

[0644] 本发明还提供了在个体中刺激神经突触生长和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法,其包括向有需要的个体施用对刺激神经突触生长和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0645] 本发明还包括调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法,其包括向有需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0646] 应当理解,本文所述的方法还包括施用包含本发明化合物的组合物的方法。

[0647] 用于治疗、预防认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病,延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法

[0648] 在一方面,本发明提供了用于治疗、预防认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病,延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法,其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的,所述方法包括向有需要的个体施用本发明化合物。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、5HT₇、组胺受体 H₁和 / 或 H₂被预期有益于或是有益于认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和血清素受体 5-HT₆受体被预期有益于或是有益于认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和血清素受体 5-HT₆受体和调节一种或多种以下的受体:血清素 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}和组胺 H₁和 H₂被预期有益于或是有益于认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病。在某些实施方案中,对多巴胺受体 D₂的调节被预期有益于或是有益于认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的病症和 / 或神经性疾病。在一些实施方案中,调节多巴胺受体 D_{2L}被预期有益于或是有益于认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病。在某些实施方案中,调节多巴胺 D_{2L}受体和血清素受体 5-HT_{2A}被预期有益于或是有益于认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病。在一些实施方案中,通过施用本发明的化合物治疗、预防认知性疾病、精神性疾病、神经递质介导的疾病和 / 或神经性疾病,延缓其发作和 / 或延缓其发展。

[0649] 改善认知功能和 / 或降低精神病效应的方法

[0650] 本发明提供了通过向有需要的个体施用本发明化合物来改善认知功能的方法。在一些实施方案中,需要或预期需要调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、5HT₇、组胺受体 H₁和 / 或 H₂中的一种或多种以改善认知功能。在一些实施方案中,需要或预期需要调节 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素 5-HT₆受体以改善认知功能。在

一些实施方案中,需要或预期需要调节 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素受体 5-HT₆ 以及调节一种或多种以下的受体:血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和组胺受体 H₁ 和 H₂, 以改善认知功能。在另一个方面,本发明包括通过向有需要的个体施用本发明化合物以降低精神病效应的方法。在某些实施方案中,多巴胺 D₂ 受体的调节期望是或者是需要来降低精神病效应。在某些实施方案中,多巴胺 D₂ 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体的调节期望是或者是需要来降低精神病效应。在一些实施方案中,需要或预期需要调节多巴胺 D_{2L} 受体以降低精神病效应。在一些实施方案中,需要或预期需要调节多巴胺 D_{2L} 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体以降低精神病效应。在一些实施方案中,将本发明化合物施用给需要的个体。

[0651] 刺激神经突触生长、促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法

[0652] 在另一个方面,本发明提供了刺激神经突触生长和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法,其包括在足以刺激神经突触生长和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的条件下向有需要的个体施用本发明化合物或其可药用盐。在一些实施方案中,本发明化合物以约 1 μ M 的效价强度刺激神经突触生长,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明化合物以约 500nM 的效价强度刺激神经突触生长,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明化合物以约 50nM 的效价强度刺激神经突触生长,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明化合物以约 5nM 的效价强度刺激神经突触生长,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。

[0653] 调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法

[0654] 本发明还涉及用于调节胺能 G 蛋白偶联受体活性的方法,其包括在足以调节胺能 G 蛋白偶联受体的活性的条件下施用本发明化合物或其可药用盐。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素 5-HT₆ 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素 5-HT₆ 和 5-HT₇ 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体、血清素 5-HT₆ 和一种或多种以下的受体:血清素 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 和组胺 H₁ 和 H₂ 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D₂ 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D_{2L} 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D₂ 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D_{2L} 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是组胺 H₁ 受体。

[0655] 通用合成方法

[0656] 可用许多方法制备本发明化合物,这些方法在下文中进行概述并在下文的实施例中更具体地描述。除非另有指明,在以下的方法描述中,当用于所述的结构式中时,各符号应理解为表示与式 (I)–(VII)、(A)、(A1)–(A4)、(B) 和 (B1)–(B4) 或其变通方案有关的上文所述的那些基团。

[0657] 当需要得到化合物的特定的对映体时,可使用任何适合的常规的用于分离或拆分对映体的方法,从相应的对映体的混合物中获得。因此,例如,可通过对映体的混合物例如外消旋物和适合的手性化合物的反应制备非对映异构衍生物。然后可通过任何方便的方法例如通过结晶分离非对映体,并回收需要的对映体。在另一个拆分方法中,外消旋物可使用手性高效液相色谱法分离。或者,如果需要,则可通过在所述方法之一中使用适合的手性中

间体而得到特定的对映体。

[0658] 当需要得到化合物的特定的异构体或纯化反应产物时,还可以对中间体或最终产物使用色谱法、重结晶及其他常规的分离方法。

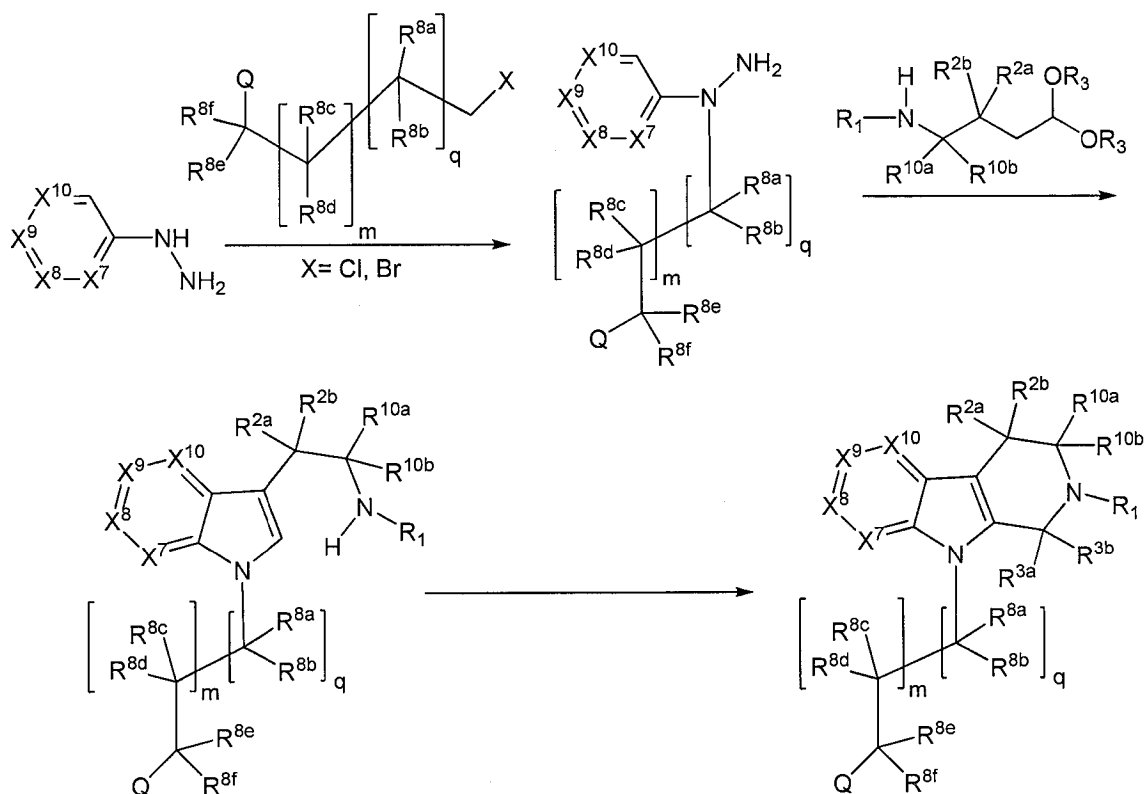
[0659] 本文使用以下的缩略语:薄层色谱法(TLC);小时(h);分钟(min);秒(sec);乙醇(EtOH);二甲基亚砜(DMSO);N,N-二甲基甲酰胺(DMF);三氟乙酸(TFA);四氢呋喃(THF);当量浓度(N);含水的(aq.);甲醇(MeOH);二氯甲烷(DCM);乙酸乙酯(EtOAc);室温(RT);保留因子(Rf)。

[0660] 本发明化合物的通用制备方法在下文的举例说明的方法中描述。其它本发明化合物可以通过类似的方法制备。例如,流程 Ib 举例说明了流程 Ia 中详述的合成方法,但是其它本发明化合物也可以通过卤素的方法制备。

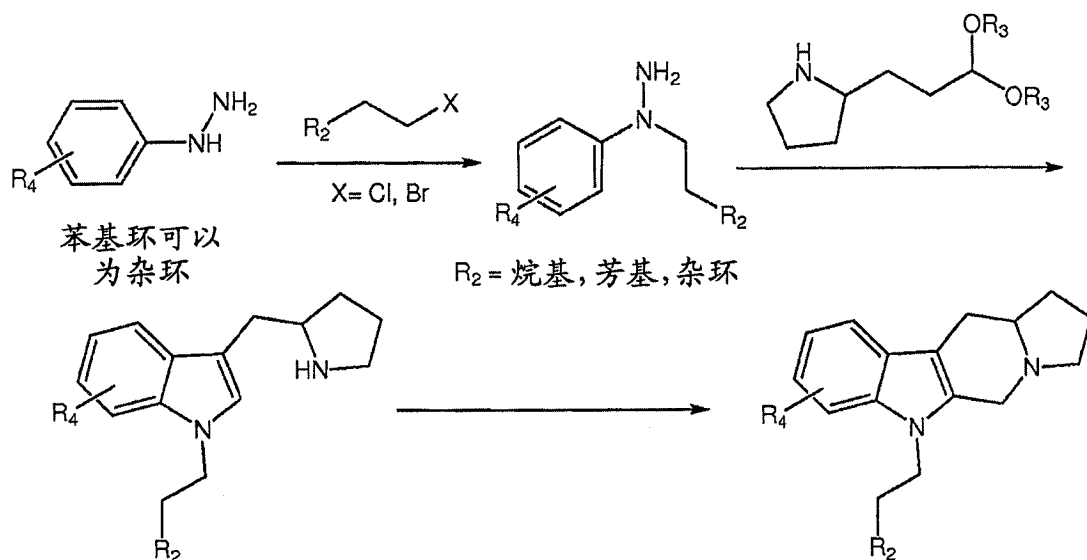
[0661] 本发明化合物的合成方法如通用方法 1-19 所示。

[0662] 流程 Ia

[0663]



流程 Ib



[0664] 流程 1-6 和通用方法 1-18 举例说明了式 (II)、(IV) 和 (VI) 化合物的合成方法，该方法采用 ‘Pictet-Spengler’ 环形成条件进行。

[0665] 通用方法 1

[0666] 将芳基胍盐酸盐 (1equiv) 与三乙胺 (3equiv) 和烷基卤化物 (1equiv) 于 25℃ 混合。将反应混合物于室温下搅拌 1h, 随后于 90℃ 加热直到 TLC 和 LC-MS 确定反应完成 (约 16h)。将反应混合物减压浓缩, 用水稀释, 用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 获得粗品产物, 它通过柱色谱纯化 (硅胶, 100-200 目, 洗脱液: EtOAc- 己烷梯度洗脱)。

[0667] 通用方法 2

[0668] 将芳基胍盐酸盐 (1equiv) 加至剧烈搅拌的四 - 正丁基氯化铵 (0.05equiv) 的 50% 氢氧化钠水溶液 (1mL/mmol 芳基胍盐酸盐) 中, 随后加入烷基卤化物 (1.1equiv)。将混合物于 60℃ (油浴温度) 加热 6h。冷却至室温后, 加入水, 混合物用氯仿萃取。将全部萃取物干燥 (硫酸钠) 并真空蒸发, 获得粗品产物, 将其通过柱色谱纯化 (硅胶, 100-200 目, 洗脱液: EtOAc- 己烷梯度洗脱或 DCM)。

[0669] 通用方法 3

[0670] 将胍衍生物 (1equiv) 转化为其相应的 HCl 盐并溶于水中。加入适当的缩醛 (1equiv), 将混合物于 0-90℃ 加热 3-6h。将反应混合物冷却至 RT, 加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液。将产物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层真空浓缩, 获得粗品产物, 将其通过硅胶色谱纯化, 获得产物。

[0671] 通用方法 4

[0672] 将适当的色胺衍生物 (1equiv)、甲醛 (1equiv) 的含有 5% TFA 的乙腈溶液 (8-10mL/mmol) 于回流下搅拌 15min-2h。将反应混合物冷却至 25℃, 减压浓缩并在 EtOAc 和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层经硫酸钠干燥, 减压蒸发, 残留物经硅胶色谱纯化, 获得产物。

[0673] 通用方法 5

[0674] 将具有侧链羧酸酯的适当的咪唑衍生物 (1equiv) 和 NaOH (3N, 5 倍 w/v) 在乙醇 (5 倍 w/v) 中的混合物于 50℃ 搅拌 3h, 然后将其冷却至室温, 采用 conc. HCl 中和。减压除去溶剂获得相应的粗品羧酸。获得的粗品产物经硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目) 采用 MeOH-DCM 梯度洗脱、通过中性氧化物柱采用 EtOAc- 己烷梯度洗脱和 / 或通过反相色谱纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 的 TFA 水溶液, B = 0.05% 的 TFA 乙腈溶液, 梯度洗脱: 10% B-80% B 30min., 注射体积 5mL)。

[0675] 通用方法 6

[0676] 将具有侧链羧酸的适当的咪唑衍生物 (1equiv) 的混合物与适当的醇 (1equiv)、EDCI-HCl (1equiv) 和三乙胺 (1equiv) 在 DCM 中搅拌 12-16h。将反应混合物真空蒸发, 获得粗品酯, 将其经硅胶色谱纯化 (100-200 目或 230-400 目) 采用 MeOH-DCM 梯度洗脱、通过中性氧化物柱采用 EtOAc- 己烷梯度洗脱和 / 或通过反相色谱纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 的 TFA 水溶液, B = 0.05% 的 TFA 乙腈溶液, 梯度洗脱: 10% B-80% B 30min., 注射体积 5mL)。

[0677] 通用方法 7

[0678] 将具有侧链羧酸的适当的咪唑衍生物 (1equiv) 的混合物与适当的胺 (1equiv)、EDCI-HCl (1equiv) 和三乙胺 (1equiv) 在 DCM 中搅拌 12-16h。将反应混合物真空蒸发, 获得粗品酰胺, 将其经硅胶色谱纯化 (100-200 目或 230-400 目) 采用 MeOH-DCM 梯度洗脱、通过中性氧化物柱采用 EtOAc- 己烷梯度洗脱和 / 或通过反相色谱纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 的 TFA 水溶液, B = 0.05% 的 TFA 乙腈溶液, 梯度洗脱: 10% B-80% B 30min., 注射体积 5mL)。

[0679] 通用方法 8

[0680] 将咪唑衍生物 (1equiv)、环氧化物衍生物 (4-7.5equiv) 和 NaH (3equiv) 在 DMF (3mL/mmol) 中于 120℃ 加热 16h。将内容物通过 MeOH 骤冷, 蒸发至干。获得的粗品产

物经硅胶色谱纯化(100-200 目或 230-400 目)采用 MeOH-DCM 梯度洗脱、通过中性氧化物柱采用 EtOAc-己烷梯度洗脱和/或通过反相色谱纯化(C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05%的 TFA 水溶液, B = 0.05%的 TFA 乙腈溶液, 梯度洗脱:10% B-80% B 30min., 注射体积 5mL)。

[0681] 通用方法 9

[0682] 将适当的咪啉(1equiv)溶于 NMP(0.6mL/mmol)。向该溶液中加入粉末 KOH(3.5equiv), 将反应混合物于 25℃搅拌 10min。加入适当的乙烯基吡啶衍生物(1.1equiv), 将反应混合物在密封的试管中于 45℃加热 30min。通过 LCMS 监测反应。该阶段完成后, 将反应混合物冷却至 25℃, 采用饱和的 NaCl 水溶液(5mL)稀释。产物通过 EtOAc 萃取。将合并的有机层通过无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。获得的粗品产物经硅胶色谱纯化(100-200 目或 230-400 目)采用 MeOH-DCM 梯度洗脱、通过中性氧化物柱采用 EtOAc-己烷梯度洗脱和/或通过反相色谱纯化(C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05%的 TFA 水溶液, B = 0.05%的 TFA 乙腈溶液, 梯度洗脱:10% B-80% B 30min., 注射体积 5mL)。

[0683] 通用方法 10

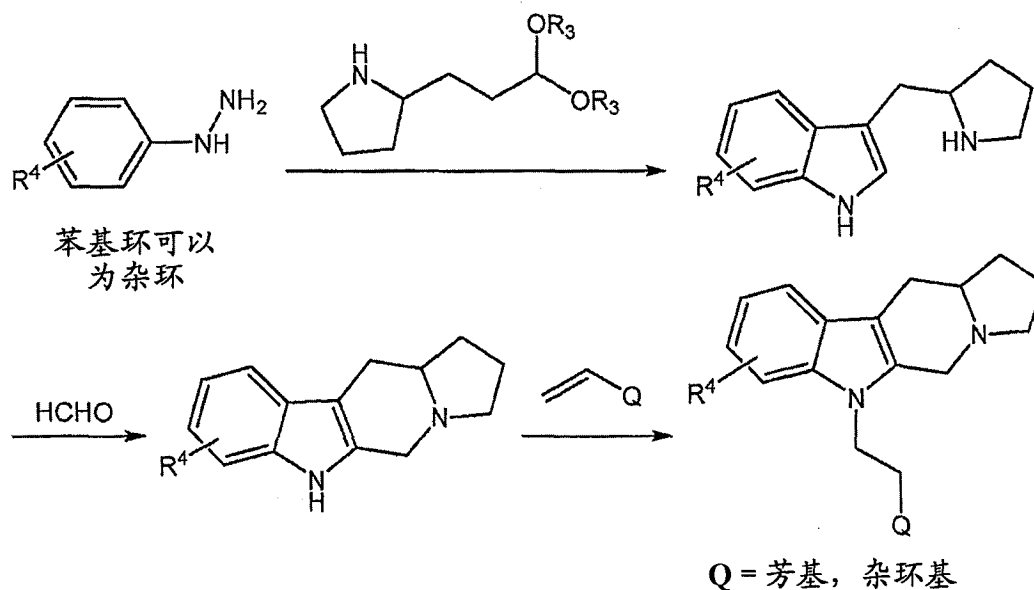
[0684] 将 4%硫酸水溶液(5mL)于 50℃加热超过 30-60min。当将其加热以排除溶解的空气时, 向溶液中充入氮。将胍衍生物(1mmol)加至该加热的混合物中, 使固体溶解。然后在 30 分钟内以流动的方式加入适当的缩醛(1.2mmol), 将该混合物回流加热 2h。将反应混合物冷却至 RT, 滴加 30%的氢氧化铵水溶液(0.5mL), 同时保持温度在 25-30℃。产物通过 EtOAc 萃取。将合并的有机层真空浓缩, 获得粗品产物, 将其通过硅胶色谱纯化, 采用 EtOAc : 乙醇 : NH₄OH 7 : 3 : 1 洗脱。

[0685] 通用方法 11

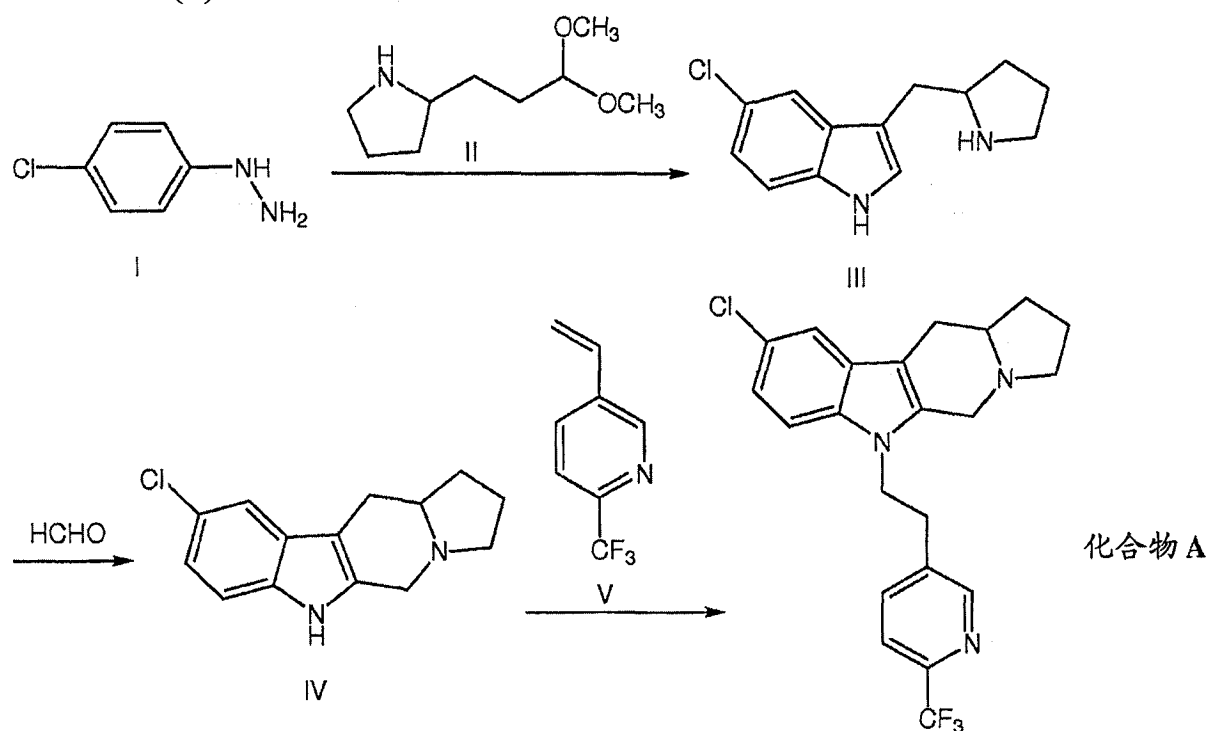
[0686] 将适当的色胺衍生物(1.0mmol)、甲醛(1.0mmol)和 TFA(0.15mL)在乙腈(3mL)中的混合物于 25℃加热 20h。溶液通过饱和的碳酸氢钠水溶液骤冷。分离有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。减压除去溶剂。采用快速色谱(10% CH₃OH/DCM)分离产物, 为粘稠的油状物。

[0687] 流程 II

[0688]



流程 II(a)

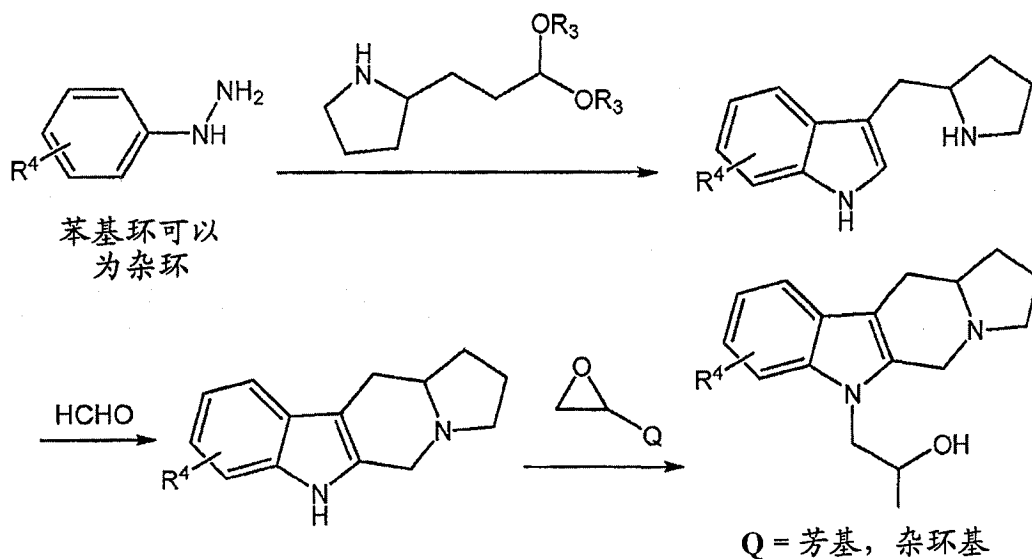


[0689] 通用方法 12

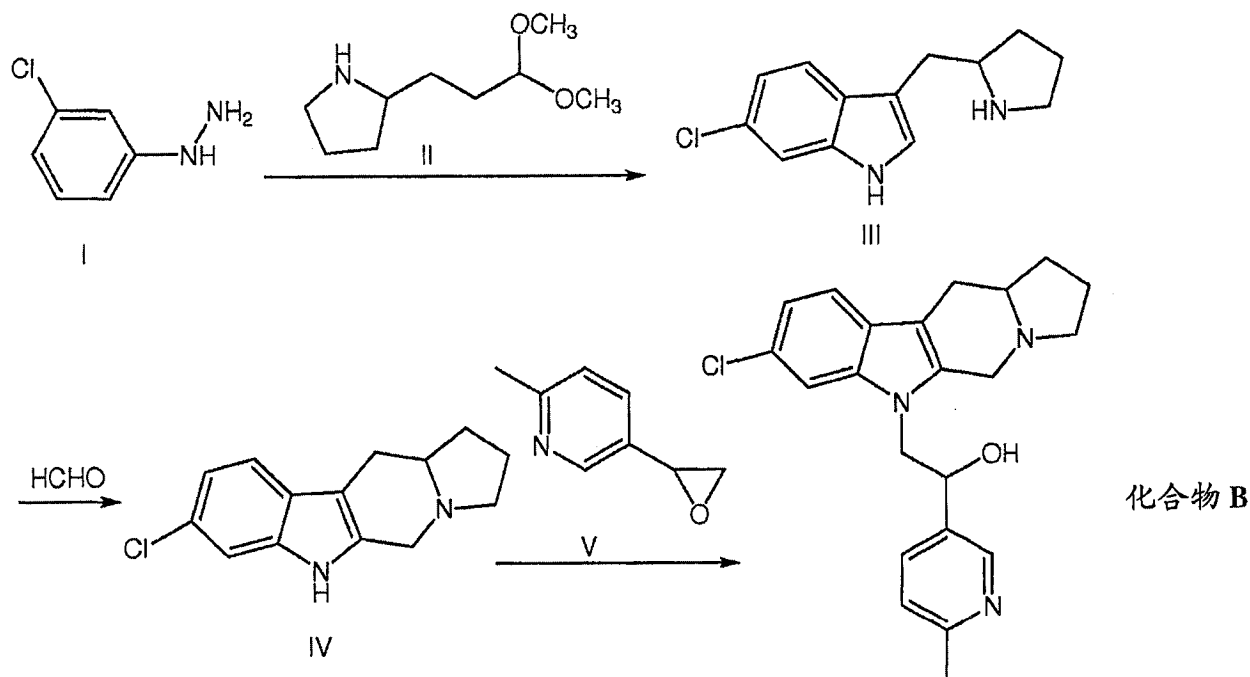
[0690] 采用流程 II 制备化合物的通用方法如化合物 A 的合成所示例。使得适当的取代的苯基肼与 4 碳保护的氨基缩醛或醛（美国专利申请号 2642438）反应，产生取代的 3-(2-氨基乙基)吲哚。然后，使得该 3-(吡咯烷-2-基)甲基吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 [Org. Lett. (2003), 5(1):43-46] 反应，获得 N-未取代的 β -咔啉。然后，使得该 β -咔啉与携有乙烯基取代基的芳基和 / 或杂芳基反应，从而引入在合成流程 II 中标示为 Q 的侧链。

[0691]

流程 III



流程 III(a)

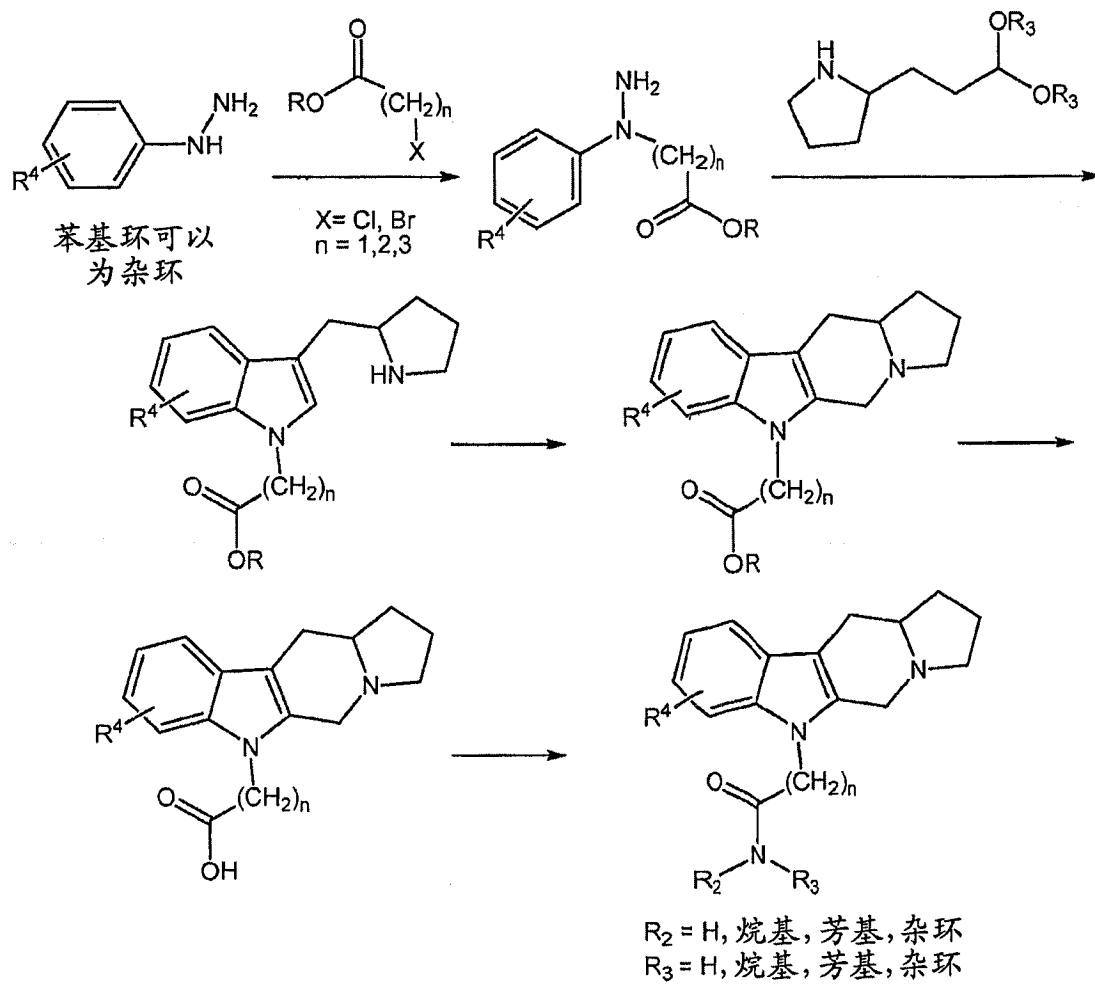


[0692] 通用方法 13

[0693] 采用流程 III 制备化合物的通用方法如化合物 B 的合成所示例。使得适当的取代的苯基肼与 4 碳保护的氨基缩醛或醛 (美国专利申请号 2642438) 反应, 产生取代的 3-(2-氨基乙基) 吲哚。然后, 使得该 3-(2-氨基乙基) 吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 (美国专利申请号 2642438) 反应, 获得 N-未取代的 β -咔琳。然后, 使得该 β -咔琳与芳基和 / 或杂芳基苯乙炔氧化物 (咔琳、芳基 / 杂芳基氧化物、NaH, DMF, 120°C) 反应, 从而引入在合成流程 III 中标示为 Q 的侧链。

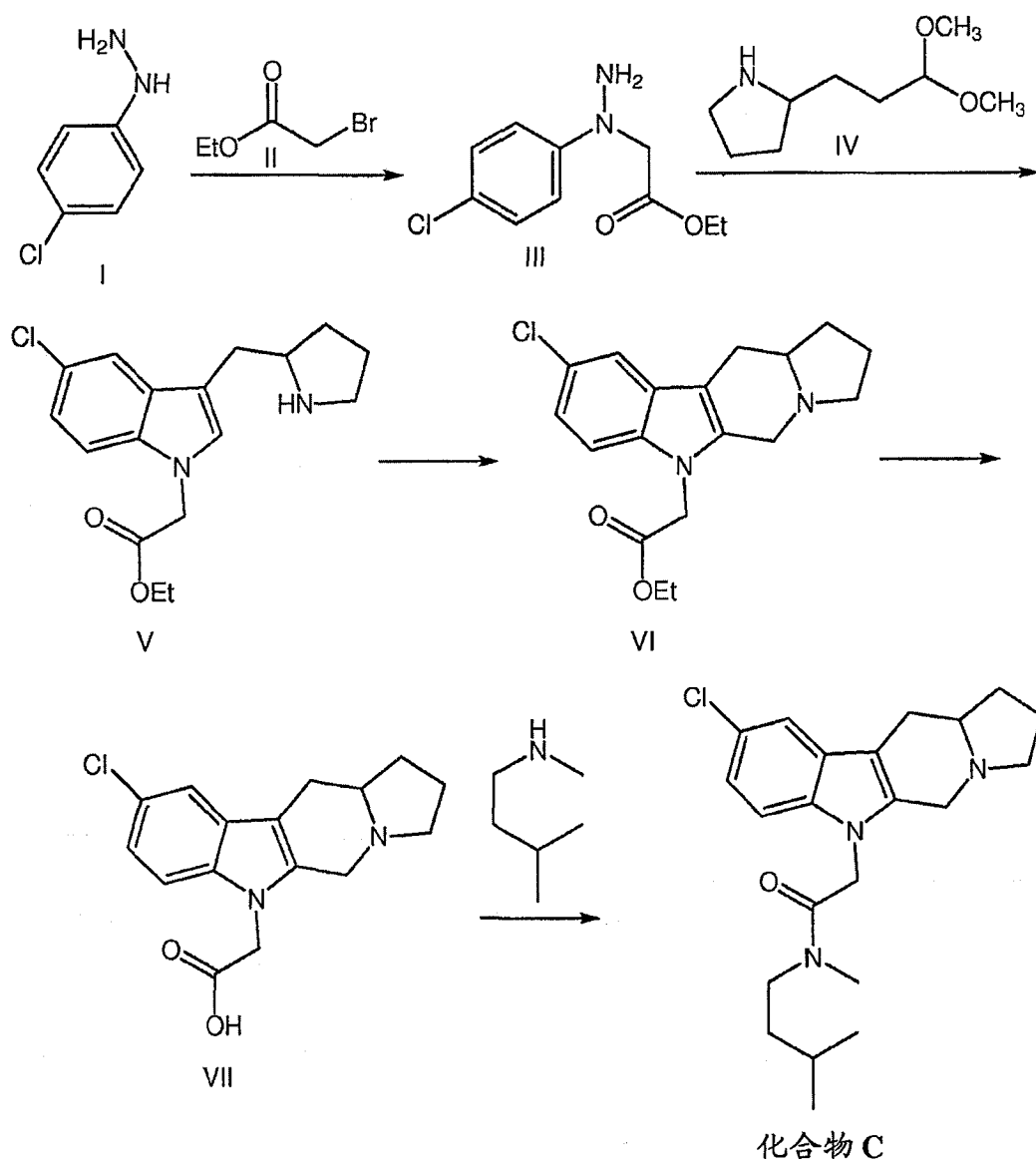
[0694]

流程 IV



流程 IV(a)

[0695]

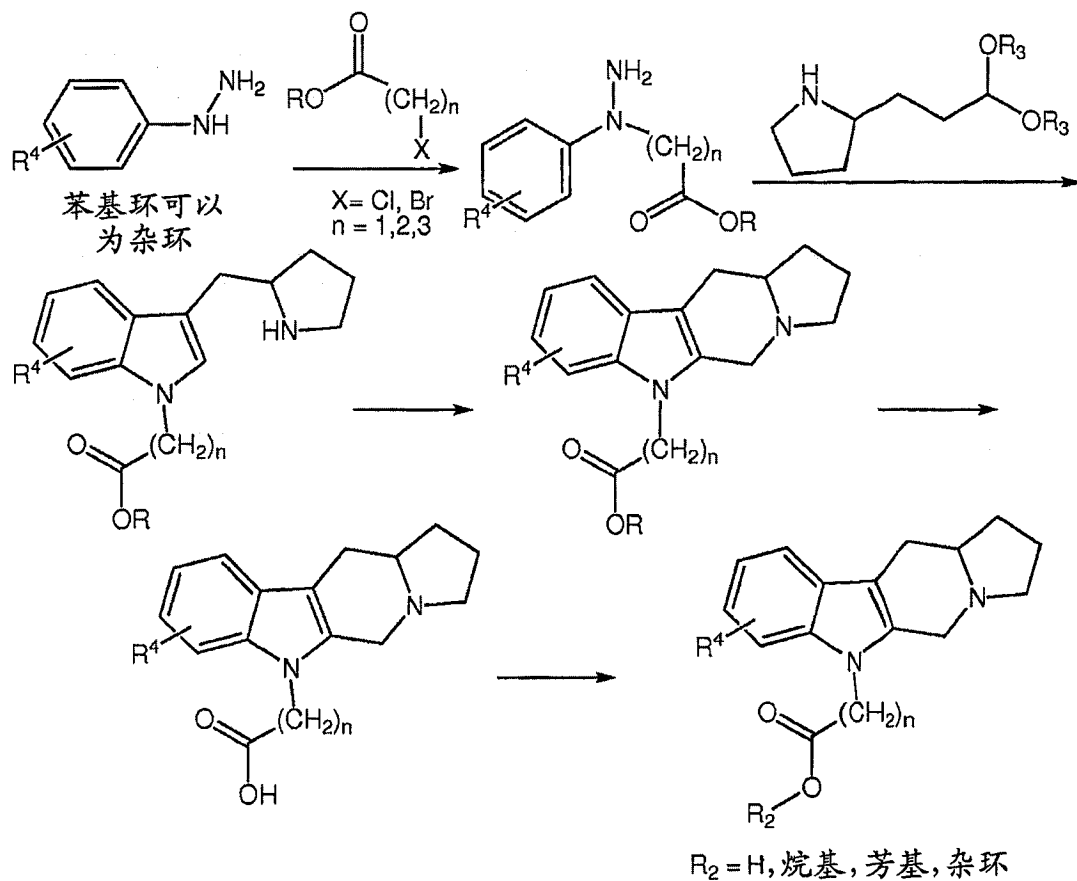


[0696] 通用方法 14

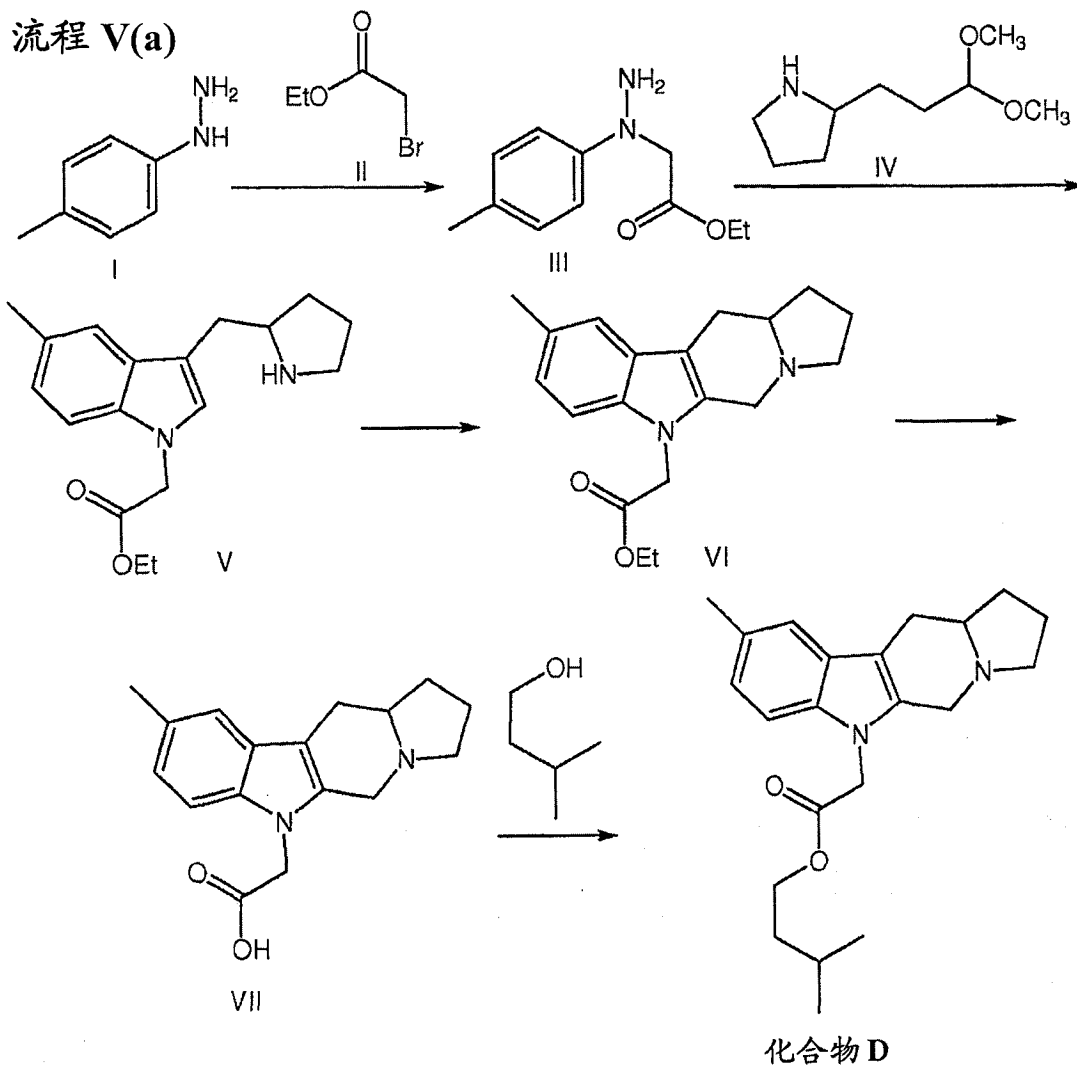
[0697] 采用流程 IV 制备化合物的通用方法如化合物 C 的合成所示例：使得适当的取代的苯基肼与携有酯官能团的烷基卤化物反应，随后与 4 碳保护的氨基缩醛或醛（美国专利申请号 2642438）反应，产生取代的 3-(2-氨基乙基)吲哚。然后，使得该 3-(2-氨基乙基)吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下（美国专利申请号 2642438）反应，获得 N-取代的 β -咔啉。然后，使得该 β -咔啉与碱反应，从而进行该酯官能团的水解，导致游离酸的形成。然后使得该酸与烷基、芳基和 / 或杂芳基伯或仲胺反应（携有侧链羧酸的咔啉衍生物、适当的伯或仲胺、EDCI 和三乙胺在 DCM 中反应 12-16h），从而引入在合成流程 IV 中标示为 R_2 和 R_3 的侧链。

[0698]

流程 V



[0699]



[0700] 通用方法 15

[0701] 采用流程 V 制备化合物的通用方法如化合物 D 的合成所示例：使得适当的取代的苯基肼与携有酯官能团的烷基卤化物反应，随后与 4 碳保护的氨基缩醛或醛（美国专利申请号 2642438）反应，产生取代的 3-(2-氨基乙基)吡啶。然后，可以使得该 3-(2-氨基乙基)吡啶与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下（美国专利申请号 2642438）反应，获得 N-取代的 β -吡啶。然后，该 β -吡啶采用碱处理，进行该酯官能团的水解，从而导致游离酸的形成。然后使得该酸与烷基、芳基和 / 或杂芳基伯醇（携有侧链羧酸的吡啶衍生物、适当的伯醇、EDCI 和三乙胺在 DCM 中反应 12-16h），从而引入在合成流程 V 中标示为 R_2 的侧链。

[0702] 通用方法 16

[0703] 将适当的吡啶 (1equiv, 84mg, 0.34mmol) 溶于 DMF (15mL/mmol)。向该溶液中加入 CuI (10mol%, 6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (20mol%, 8mg, 0.068mmol)、 K_3PO_4 (2equiv)。将反应混合物于室温下搅拌 10min，随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (1.2equiv)。将反应混合物于 80°C 加热 18h。减压除去溶剂，残留物用盐水稀释，用 EtOAc 萃取。有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。粗品产物经硅胶色谱纯化。

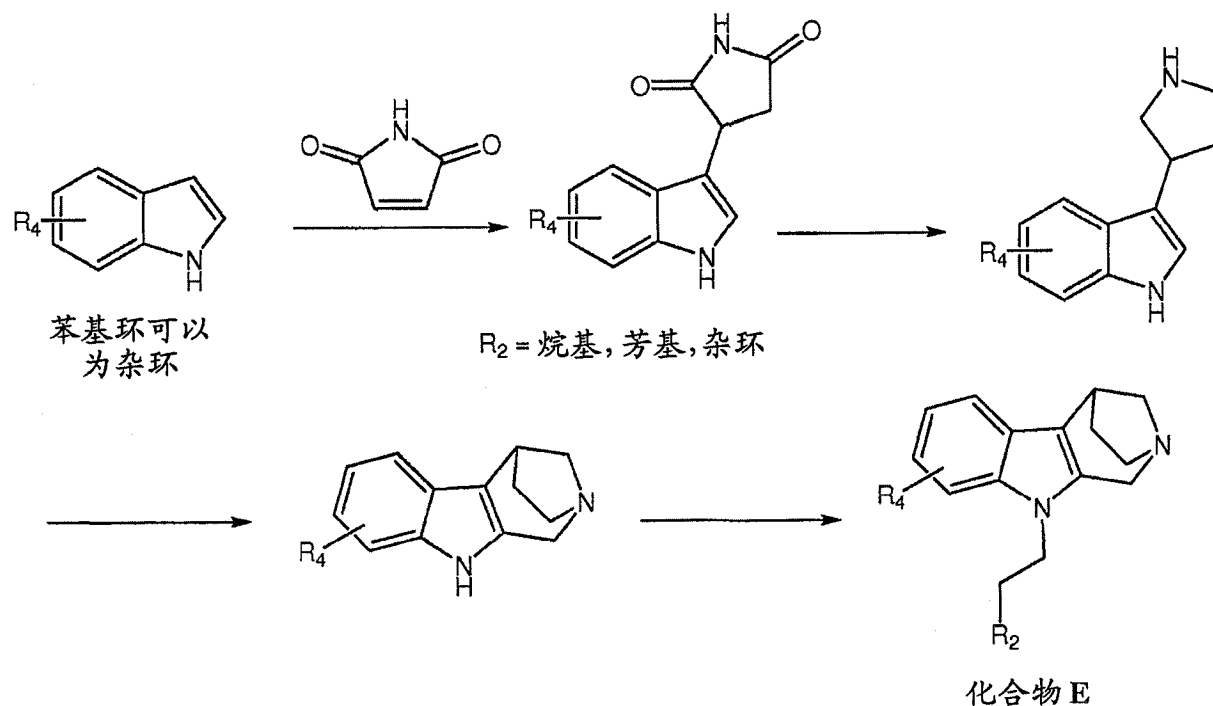
[0704] 通用方法 17

[0705] 将适当的 β -吡啶 (1equiv) 与 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (20mol%)、1,10-邻二氮杂菲

(0.4equiv)、 K_3PO_4 (2equiv) 和适当的乙烯溴 (1.1equiv) 在甲苯 (5mL) 中混合。向反应混合物中充氮, 于 $80^{\circ}C$ 加热 16h。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤床用 DCM 洗涤。合并的有机层减压浓缩, 残留物经硅胶色谱纯化 (100-200 目) 采用 60-80% 的 EtOAc 己烷溶液洗脱, 获得产物。

[0706]

流程 VI

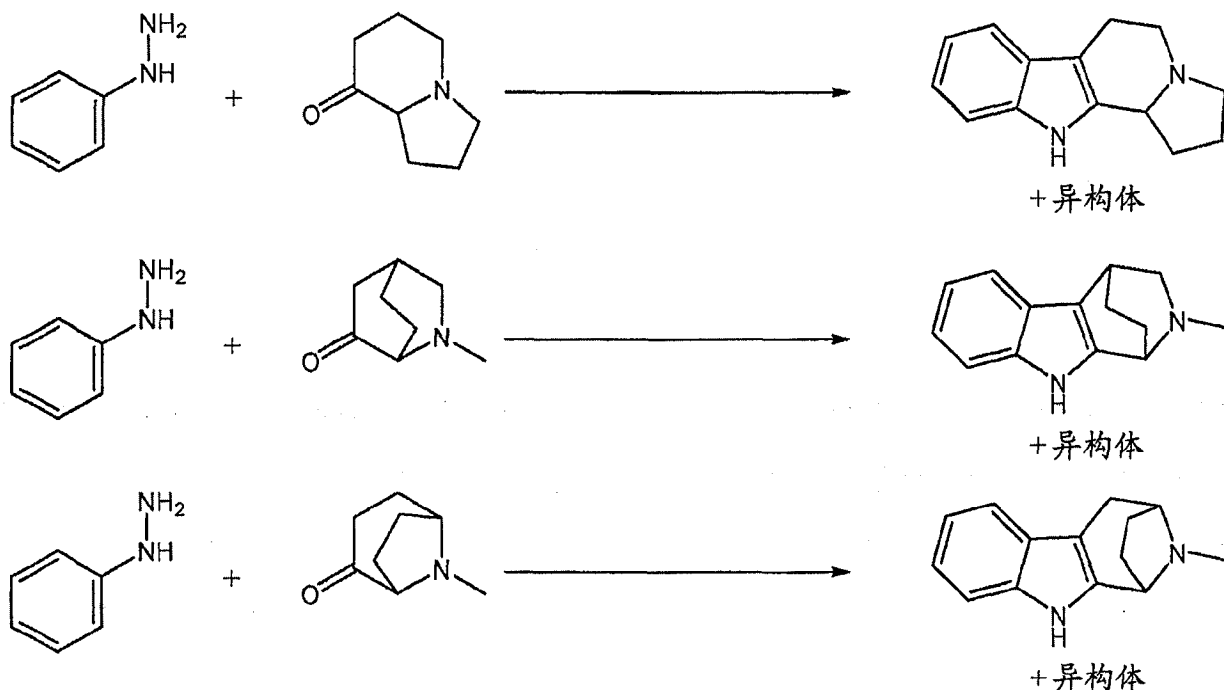


[0707] 通用方法 18

[0708] 采用流程 VI 制备化合物的通用方法如化合物 E 的合成所示例: 使得适当的取代的吲哚与马来酰亚胺反应, 随后采用适当的还原剂还原, 产生取代的 3-(3-吡咯烷基) 吲哚。然后, 可以使得该 3-(3-吡咯烷基) 吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 (美国专利申请号 2642438) 反应, 获得双环- β -咔啉。然后, 该 β -咔啉可以根据与那些上述其它通用方法中所提供的步骤相似的方法和下面特别阐述的实施例中的方法进行官能团化, 从而引入在合成流程 VI 中标示为 R_2 的侧链。

[0709]

流程 VII



[0710] 通用方法 19

[0711] 流程 7 表明了式 (III)、(V) 和 (VII) 化合物的吡啶部分的合成，它采用本领域技术人员熟知的费舍尔-吡啶条件进行。通常，使得适当的取代的芳基肼与酮缩合形成芳基腙，将其在稀酸中加热完成环化，获得吡啶产物。如果需要，可以在该步骤或者下一个步骤后分离任何异构体。然后，该吡啶可以采用上面通用方法中所述条件在 NH 位取代。双环酮中间体的合成根据 Bastable 等 [J. Chem. Soc. Perkin I (1981), 1346-1351]、King 等 [J. Med. Chem. (1993), 36 :683-689] 和 Mewshaw 等 [J. Med. Chem. (1993), 36 :343-352] 所述方法进行，其中详述的实验方法可以引入本文作为参考。

[0712] HPLC 分析的通用方法

[0713] (1) 柱: Phenomenex Gemini C18, 50mm×4.6mm; (2) 流动相 A: 乙腈, B: 10mM 乙酸铵的水溶液; (3) 柱温: 40℃; (4) 流速: 1mL/min.; (5) 梯度洗脱: 20% A 保持 0.3min, 20% A-90% A 保持 0.3-4.0min., 90% A 保持 1min, 5.03-7.00min. 20% A。

[0714] 本领域技术人员可以改变上述方法。每个通用方法的具体实例如下面实施例中所示。

[0715] 下列实施例用于阐明本发明而非对其加以限定。

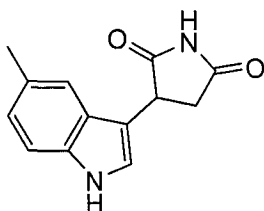
[0716] 本文所公开的所有参考文献的全部内容被引入本文作为参考。

实施例

[0717] 实施例 1: 吡啶 1 的制备

[0718] (A) 3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮的制备

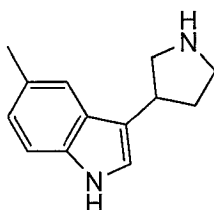
[0719]



[0720] 将 5-甲基吲哚 (10g, 76mmol) 和马来酰亚胺 (7.4g, 76mmol) 在 77mL 冰乙酸中于 90℃ 加热 24h。将反应混合物冷却至室温, 将乙酸减压蒸发。残留物悬浮于乙醚, 过滤获得固体产物 (7g)。

[0721] (B) 5-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备

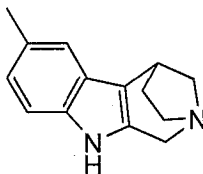
[0722]



[0723] 于室温下、氮气环境中, 将氢化铝锂 (7.9g, 200mmol) 在无水 THF (380mL) 中搅拌 20min。滴加 3-(5-甲基-1H-吲哚-3-基) 吡咯烷-2,5-二酮 (9.5g, 41mmol), 将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 采用硫酸钠水溶液骤冷并过滤。固体用 THF 洗涤, THF 层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (25% MeOH/DCM/氨), 获得目标化合物。收率: 4.2g, 49.2%。

[0724] (C) 咪啉 1 的制备

[0725]



[0726] 将 5-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚 (8.4g, 42mmol)、甲醛 (5.04g, 168mmol) 和 TFA (4.78g, 42mmol) 在 252mL 乙醇中混合, 加热至回流 3h。将甲氧基胺盐酸盐 (14.03g, 168mmol) 和水 (420mL) 加至反应混合物中, 将反应混合物再加热至回流 2h。将溶剂蒸发至最小体积。残留物冷却至 0℃, 用 NaOH 水溶液碱化, 产物用 EtOAc 萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残留物在乙腈中搅拌, 过滤获得的固体产物。收率: 6.4g。

[0727] 实施例 2: 化合物编号 1 的制备

[0728] 将四丁基溴化铵溶于 50% 氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 10min。加入咪啉 1 (0.1g, 0.47mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min, 随后加入 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶。将反应混合物于 110℃ 搅拌过夜, 反应通过 TLC、LCMS 监测。完成后, 反应混合物冷却至室温, 化合物用 EtOAc 萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗品产物, 将其经柱色谱纯化, 获得 95mg 游离碱。通过采用草酸 (1equiv) 的 THF (30mg) 溶液处理, 将 50mg 游离碱转化为草酸盐。

[0729] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% - 95% B 8min., 保持 1.5min., 95% - 5% B 0.01min.; 保留

时间 (min.) :6.50 ;纯度 :93.08% ;流速 :1.4mL/min.。

[0730] ^1H NMR(DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 8.10-8.00 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.30-7.25 (s, 1H), 7.15-7.10 (d, 1H), 6.95-6.85 (d, 1H), 4.55-4.45 (d, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.55-3.25 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 5H), 2.10-1.90 (m, 2H)。

[0731] 实施例 3 :化合物编号 2 的制备

[0732] 将氢化钠 (33mg, 1.4mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (5mL) 并搅拌 10min。将咪唑 1 (0.1g, 0.47mmol) 加至其中, 将反应混合物于室温下搅拌 10min, 随后加入 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷。反应混合物于室温下搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 混合物通过加入冰水骤冷。产物在 EtOAc 中萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗品产物。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 100mg 目标化合物, 将其转化为 TFA 盐。

[0733] 分析 HPLC :YMC ODS A, 4.6 $\times$ 150mm, 5 μ m ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :0.05% 的 TFA 乙腈溶液 ;梯度洗脱 :5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min. ;保留时间 (min.) :6.15 ;纯度 :98.60% ;流速 :1.4mL/min.。

[0734] ^1H NMR(DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.8-10.65 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.0-6.80 (m, 2H), 5.8-5.5 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.35-2.25 (d, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.50-1.35 (d, 3H)。

[0735] 实施例 4 :化合物编号 3 的制备

[0736] 将化合物编号 2 (80mg, 0.21mmol) 溶于 5.6mL 的 25% 硫酸水溶液中, 于 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3h。将反应混合物冷却至室温, 采用氢氧化钠水溶液碱化, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。残留物采用反相色谱纯化。收率 15mg, 为 TFA 盐。

[0737] 分析 HPLC :YMC ODS A, 4.6 $\times$ 150mm, 5 μ m ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :0.05% 的 TFA 乙腈溶液 ;梯度洗脱 :5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min. ;保留时间 (min.) :9.85 ;纯度 :90.99% ;流速 :1.4mL/min.。

[0738] ^1H NMR(DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.9-10.85 (m, 1H), 7.7-7.55 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.25-7.15 (t, 2H), 7.05-6.95 (d, 1H), 5.25-5.05, (m, 1H), 4.8-4.4 (m, 1H), 4.38-4.35 (s, 2H), 3.9-3.75 (m, 2H), 3.65-3.5 (m, 3H), 3.25-3.1 (m, 2H), 2.4-2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H)。

[0739] 实施例 5 :化合物编号 4 的制备

[0740] 将氢化钠 (50%) (50mg, 2.1mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (7.5mL) 并搅拌 10min。加入咪唑 1 (150mg, 0.70mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min, 随后加入 2-苯基环氧乙烷 (120mg, 1.0mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 混合物用冰水骤冷, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 60mg 为 TFA 盐的纯产物。

[0741] 分析 HPLC :YMC ODS A, 4.6 $\times$ 150mm, 5 μ m ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :0.05% 的 TFA 乙腈溶液 ;梯度洗脱 :5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min. ;保留时间 (min.) :5.81 ;纯度 :97.11% ;流速 :1.4mL/min.。

[0742] ^1H NMR(DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.7-10.6 (m, 1H), 7.5-7.25 (m, 7H), 7.05-6.90 (m,

1H), 4.9-4.7 (m, 2H), 4.5-4.45 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 2H), 3.8-3.7 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 3H), 2.45-2.40 (s, 3H), 2.15-2.0 (m, 2H)。

[0743] 实施例 6: 化合物编号 5 的制备

[0744] 将氢化钠 (50%) (50mg, 2.1mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (7.5mL) 并搅拌 10min。加入咪唑 1 (150mg, 0.70mmol), 将反应混合物搅拌 10min。加入 2-对-甲苯基环氧乙烷 (134mg, 1.0mmol), 将混合物于室温下搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 混合物用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 68mg 为 TFA 盐的纯产物。

[0745] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min.; 保留时间 (min.): 6.11; 纯度: 95.70%; 流速: 1.4mL/min。

[0746] ¹H NMR (DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.75-10.7 (m, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.25-7.1 (m, 4H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.25-2.95 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.15-2.0 (m, 2H)。

[0747] 实施例 7: 化合物编号 6 的制备

[0748] 将氢化钠 (50%) (50mg, 2.1mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (7.5mL) 并搅拌 10min。加入咪唑 1 (150mg, 0.70mmol), 将反应混合物搅拌 10min。加入 2-(3-氟-4-甲氧基苯基) 环氧乙烷 (168mg, 1.0mmol), 混合物于室温下搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应混合物用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 30mg 为 TFA 盐的纯产物。

[0749] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min.; 保留时间 (min.): 5.93; 纯度: 92.15%; 流速: 1.4mL/min。

[0750] ¹H NMR (DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.75-10.65 (m, 1H), 7.45-7.3 (m, 2H), 7.25-6.9 (m, 4H), 5.8-5.7 (m, 1H), 4.85-4.7 (m, 2H), 4.60-4.35 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.25-3.1 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.0 (m, 2H)。

[0751] 实施例 8: 化合物编号 7 的制备

[0752] 将氢化钠 (27mg, 1.2mmol) 用己烷洗涤以除去油并真空干燥。将其悬浮于 THF。于 0℃ 向该混合物中滴加咪唑 1 (100mg, 0.47mmol) 的 THF 溶液。将反应混合物于室温下搅拌 0.5h。向反应混合物中滴加 2-氯代-1-(哌啶-1-基) 乙酮 (91mg, 0.56mmol) 的 THF 溶液, 然后将其于室温下搅拌 2h。反应通过 TLC 监测。反应完成后, 反应混合物用冰水骤冷。蒸发除去 THF, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发获得粗品化合物。粗品化合物通过柱色谱纯化, 获得 17mg 纯产物, 将其与乙醇制 HCl 一起搅拌, 得到为盐酸盐的产物。

[0753] 分析 HPLC: YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈, 梯度洗脱: 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 8.05; 纯度: 93.33%; 流速: 1mL/min。

[0754] ¹H NMR (CD₃OD, 游离碱) δ (ppm) 7.39 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.03 (s,

2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.82-3.95 (m, 2H), 3.40-3.72 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 4H)。

[0755] 实施例 9: 化合物编号 8 的制备

[0756] 将氢化钠 (50%) (50mg, 2.1mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (7.5mL) 并搅拌 10min。加入咪唑 1 (150mg, 0.70mmol), 将反应混合物搅拌 10min。加入 2-(3,4-二甲氧基苯基) 环氧乙烷 (181mg, 1.0mmol) 并于室温下搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 混合物用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 40mg 为 TFA 盐的纯产物。

[0757] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min.; 保留时间 (min.): 5.52; 纯度: 98.70%; 流速: 1.4mL/min。

[0758] ¹H NMR (DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.75-10.65 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.10-6.70 (m, 4H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 6H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.95 (m, 2H)。

[0759] 实施例 10: 化合物编号 9 的制备

[0760] 于室温下, 将四丁基溴化铵 (7mg, 0.023mmol) 溶于 50% 氢氧化钠水溶液并搅拌 10min。将咪唑 1 (0.1g, 0.47mmol) 加至反应混合物, 于室温下搅拌 10min。加入 3-氟-5-乙烯基吡啶 (69mg, 0.56mmol), 反应混合物于 100℃ 搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 将混合物冷却至室温, 化合物用 EtOAc 萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗品产物, 将其通过反相色谱纯化, 获得 15mg 为 TFA 盐的产物。

[0761] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min.; 保留时间 (min.): 5.51; 纯度: 95.02%; 流速: 1.4mL/min。

[0762] ¹H NMR (DMSO, TFA 盐) δ (ppm) 10.9-10.8 (m, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.95-3.40 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 2H)。

[0763] 实施例 11: 化合物编号 10 的制备

[0764] 向化合物 5 (60mg, 0.17mmol) 的 DCM (2mL) 溶液中加入三乙胺 (0.036mL, 0.26mmol) 并搅拌 10min。于 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.016mL, 0.19mmol), 将混合物于室温下搅拌 1.5h。反应混合物用水稀释, 用 DCM 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发获得粗品产物。将该粗品产物溶于 NMP (1.0mL), 随后于室温下向其中加入 KOH 粉末 (48mg, 0.86mmol)。将混合物于 80℃ 加热过夜。反应通过 LCMS 监测。过滤除去无机物, 粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 4mg 为 TFA 盐的产物。

[0765] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min.; 保留时间 (min.): 7.08; 纯度: 91.89%; 流速: 1.4mL/min。

[0766] ¹H NMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) 7.5-7.6 (m, 2H), 7.4-7.48 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 5.2 (d, 2H), 4.7 (d, 1H), 3.85-4.09 (m, 2H), 3.62-3.75 (m, 2H),

3.42-3.5(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.26(s, 3H)。

[0767] 实施例 12: 化合物编号 11 的制备

[0768] 向咪啉 1(0.1g, 0.47mmol) 的 50% 氢氧化钠溶液 (5mL) 中加入四丁基溴化铵 (8mg, 0.024mmol), 随后加入 2-乙炔基吡啶 (0.062mL, 0.57mmol)。将反应混合物于搅拌 90℃ 过夜。反应完成后 (通过 TLC 和 LCMS 监测), 加入 EtOAc, 溶液用水洗涤。水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发, 获得粗品产物, 将其经柱色谱纯化。获得的纯产物溶于乙醇制 HCl 中并浓缩, 获得 28mg 的 HCl 盐。

[0769] 分析 HPLC: YMC ODS A, 4.6×150mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 0.05% 的 TFA 乙腈溶液; 梯度洗脱: 5% -95% B 8min., 保持 1.5min., 95% -5% B 0.01min.; 保留时间 (min.): 4.32; 纯度: 95.02%; 流速: 1.4mL/min。

[0770] ¹H NMR (CD₃OD, HCl 盐) δ (ppm) 8.64(d, 1H), 8.43(t, 1H), 7.84-7.95(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.0(d, 1H), 6.92(d, 1H), 5.10(d, 2H), 4.70(d, 1H), 4.42-4.69(m, 1H), 3.90-4.00(m, 1H), 3.8-3.85(m, 1H), 3.70(d, 1H), 3.40-3.65(m, 3H), 2.42-2.55(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.20-2.35(m, 1H)。

[0771] 实施例 13: 化合物编号 12 的制备

[0772] 将四丁基溴化铵 (38mg, 0.012mmol) 溶于 50% 氢氧化钠水溶液 (10mL), 将混合物于室温下搅拌 10min。加入咪啉 1 (500mg, 2.4mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min, 随后加入 2-(6-甲基吡啶-3-基) 乙基甲磺酸酯 (608mg, 2.8mmol)。反应混合物于 110℃ 搅拌过夜。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 将混合物冷却至室温, 化合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗品产物。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 TFA 盐, 将其转化为游离碱, 获得 55mg 的目标化合物。

[0773] ¹H NMR (CDCl₃, 草酸盐) δ (ppm) 7.57(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.25-7.10(m, 4H), 4.05-4.00(m, 4H), 3.88-3.82(m, 1H), 3.73-3.68(m, 1H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.24-3.19(m, 1H), 3.10-2.95(m, 2H), 2.69-2.63(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.37-2.26(m, 2H)。

[0774] 实施例 14: 化合物编号 13 的制备

[0775] 将二甲基甲酰胺 (7.6mL) 和氢化钠 (60%) (62mg, 1.55mmol) 的悬浮液于室温下搅拌 1h。向该悬浮液中加入咪啉 1 (109mg, 0.51mmol), 将混合物搅拌 10min。向该相同悬浮液中加入 2-(3,4-二氯代-苯基)-2-甲基环氧乙烷 (150mg, 0.73mmol), 将混合物于室温下搅拌过夜。反应混合物逐次用 10mL 的 MeOH 骤冷。真空蒸发溶剂, 粗品产物经硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 MeOH 的 DCM 溶液作为溶剂系统洗脱。将纯产物转化为草酸盐。

[0776] 分析 HPLC: YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 9.57, 9.83; 纯度: 95.38%; 流速: 1mL/min。

[0777] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.70(m, 1H), 7.58-7.40(m, 2H), 7.30(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.80(d, 1H), 4.70(m, 2H), 4.42(m, 2H), 4.10(bs, 2H), 3.80(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.60(s, 3H)。

[0778] 实施例 15: 化合物编号 14 的制备

[0779] 将二甲基甲酰胺 (7.6mL) 和氢化钠 (60%) (62mg, 1.55mmol) 的悬浮液于室温下搅拌 1h。向该悬浮液中加入咪啉 1 (109mg, 0.51mmol) 并搅拌 10min。向该相同悬浮液中加入

2-(2,4-二氯代-苯基)-2-甲基环氧乙烷 (150mg, 0.73mmol), 将其于室温下搅拌过夜。反应通过 TLC 监测。反应物逐次采用 10mL 的 MeOH 骤冷。真空蒸发溶剂, 粗品产物通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 MeOH:DCM 作为溶剂系统洗脱。将纯产物转化为草酸盐。

[0780] 分析 HPLC: YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 10.52, 10.78; 纯度: 92.34%; 流速: 1mL/min。

[0781] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.80 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.60 (s, 3H)。

[0782] 实施例 16: 化合物编号 15 的制备

[0783] 将氢化钠 (62mg, 1.68mmol) 加入二甲基甲酰胺中并搅拌 10min。加入咪唑 1 (131mg, 0.617mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 30min。随后加入 2-(3,4-二氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (150mg, 0.881mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 2h。反应物采用 MeOH 骤冷, 蒸发除去溶剂。向残留物中加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤 (3×), 经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液作为洗脱液。将纯产物转化为草酸盐。

[0784] 分析 HPLC: YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B in 15min., 保持 3min., 90% -10% B in 1min.; 保留时间 (min.): 8.06, 8.28; 纯度: 89.35%; 流速: 1mL/min。

[0785] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.60 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)。

[0786] 实施例 17: 化合物编号 16 的制备

[0787] 将氢化钠 (67.4mg, 1.68mmol) 加入二甲基甲酰胺中并搅拌 10min。加入咪唑 1 (119mg, 0.6mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 30min。随后加入 2-(4-氯代苯基)-2-甲基环氧乙烷 (150mg, 0.8mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 2h。反应物采用 MeOH 骤冷, 蒸发溶剂。向残留物中加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤 (3×), 经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液作为洗脱液。将纯产物转化为草酸盐。

[0788] 分析 HPLC: YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 9.11, 9.34; 纯度: 99.85%; 流速: 1mL/min。

[0789] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.60 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)。

[0790] 实施例 18: 化合物编号 17 的制备

[0791] 将氢化钠 (74mg, 1.85mmol) 加至二甲基甲酰胺中并搅拌 10min。向其中加入咪唑 1 (130.9mg, 0.88mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 30min。随后加入 2-(2,4-二氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (150mg, 0.617mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 2h。通过 TLC 和

NMR 监测反应。完成后,反应物采用 MeOH 骤冷,减压蒸发溶剂。向残留物中加入水,产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤 (3×),经硫酸钠干燥并减压浓缩,通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化,采用 0-10% 的 MeOH DCM 溶液作为洗脱液。将纯产物转化为 HCl 盐。

[0792] 分析 HPLC:YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A:0.05% TFA, 流动相 B:乙腈;梯度洗脱:10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 8.87, 9.06; 纯度:84.26%; 流速:1mL/min。

[0793] ¹H NMR (DMSO, HCl 盐) δ (ppm) 7.40-7.20 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.80 (s, 3H)。

[0794] 实施例 19:化合物编号 18 的制备

[0795] 将氢化钠 (674mg, 1.68mmol) 加至二甲基甲酰胺中并搅拌 10min。加入咪唑 1 (119mg, 0.6mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 30min, 随后加入 2-(3-氯代-4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (150mg, 0.8mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 2h。反应混合物采用 MeOH 骤冷, 然后蒸发溶剂。向残留物中加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤 (3×) 经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 0-10% 的 MeOH DCM 溶液作为洗脱液。将纯产物转化为其草酸盐。

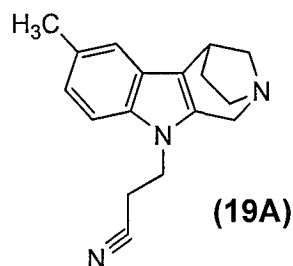
[0796] 分析 HPLC:Sunfire C18, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A:10mM 乙酸铵, 流动相 B:乙腈;梯度洗脱:10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 13.65, 13.81; 纯度:84.30%; 流速:1mL/min。

[0797] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.60-7.40 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

[0798] 实施例 20:化合物编号 19 的制备

[0799] 实施例 20a:腈 19A 的制备

[0800]



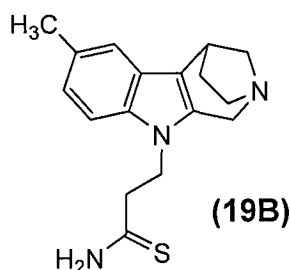
[0801] 将咪唑 1 (1g, 4.7mmol) 在苯 (15mL) 和甲苯 (20mL) 进行搅拌。向该溶液中加入丙烯腈 (1mL, 2.25mmol)。将反应混合物于 0℃ 搅拌 10min。向该冰冷的溶液中加入 1mL 的 Triton-B。将反应混合物于室温下搅拌 4h。通过 TLC 监测反应进行 (10% 的 MeOH 的 DCM 溶液)。产物在己烷和乙醚中重结晶。将纯产物转化为其草酸盐。

[0802] 分析 HPLC:YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A:0.05% TFA, 流动相 B:乙腈;梯度洗脱:10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 5.49; 纯度:98.33%; 流速:1mL/min。

[0803] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。

[0804] 实施例 20b :硫代酰胺 19B 的制备

[0805]



[0806] 将腈 19A (1.2g, 4.5mmol) 的吡啶 (60mL) 和三乙胺 (5mL) 溶液采用 H_2S 饱和 25min。于室温下 72 小时后真空浓缩反应混合物。将反应混合物与甲苯一起共沸 (3×)。将产物在己烷和乙醚中重结晶。将纯产物转化为其 HCl 盐。

[0807] 分析 HPLC :Sunfire C18, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :10mM 乙酸铵, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) : 9.98 ;纯度 :93.53% ;流速 :1mL/min。

[0808] ^1H NMR (DMSO, HCl 盐) δ (ppm) 7.30 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。

[0809] 实施例 20c :化合物编号 19 的制备

[0810] 将硫代酰胺 19B (100mg, 33mmol) 加至 2-溴苯乙酮 (72mg, 36mmol) 中, 随后加入 2mL 乙醇制 HCl。将反应混合物在密封试管中于 80℃ 加热 20min。混合物采用 1M NaOH 溶液碱化, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗品产物, 将其经柱色谱纯化 (100-200 目), 采用 0-8% 的 MeOH:EtOAc 作为洗脱液。将纯产物转化为其 HCl 盐。

[0811] 分析 HPLC :YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) : 9.73 ;纯度 :92.78% ;流速 :1mL/min。

[0812] ^1H NMR (CD_3OD , HCl 盐) δ (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.60 (bs, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (m, 1H)

[0813] 实施例 21 :化合物编号 20 的制备

[0814] 于室温下, 将氢化钠 (56mg, 1.41mmol) 加至二甲基甲酰胺 (7mL) 并搅拌 10min。向其中加入咪唑 1 (100mg, 0.47mmol), 反应混合物于室温下搅拌 30min。加入 2-(对-甲苯基)甲基环氧乙烷 (100mg, 0.67mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 12h。反应混合物采用 MeOH 骤冷, 然后真空蒸发溶剂。向残留物中加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤 (3×), 经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 0-10% 的 MeOH DCM 溶液作为洗脱液。将纯产物转化为草酸盐。

[0815] 分析 HPLC :Sunfire C18, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :10mM 乙酸铵, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) : 12.85, 13.06 ;纯度 :92.88% ;流速 :1mL/min。

[0816] ^1H NMR (CD_3OD , 草酸盐) δ (ppm) 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (m,

1H), 5.10 (d, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.60 (bs, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。

[0817] 实施例 22: 化合物编号 21 的制备

[0818] 将氢化钠 (84mg, 60%, 2.1mmol) 悬浮于 5mL 的二甲基甲酰胺中。于室温下向其中加入咪唑 1 (212mg, 1mmol), 随后加入 2-溴苯乙酮 (218mg, 1.1mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 4h。反应物通过加入冰水骤冷, 产物用 EtOAc 萃取。有机层经无水硫酸盐干燥, 减压浓缩。粗品产物通过硅胶色谱纯化 (100-200 目, 洗脱液: 0-4% 的 MeOH DCM 溶液梯度洗脱)。纯产物转化为其 HCl 盐。

[0819] 分析 HPLC: YMC 聚合物 C18, 4.6×150mm, 6 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 15min., 保持 3min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 8.15, 8.40; 纯度: 78.46%; 流速: 1mL/min。

[0820] ¹H NMR (DMSO, HCl 盐) δ (ppm) 8.20 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

[0821] 实施例 23: 化合物编号 22 的制备

[0822] 将伯醇化合物编号 2 (118mg, 3.2mmol) 溶于 9.7mL 的 25% 硫酸水溶液中, 于 90℃ 搅拌 2.5h。将反应混合物冷却, 采用 NaOH 水溶液碱化, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物采用反相色谱纯化, 获得 10mg 的目标产物, 为游离碱。通过草酸 (1equiv) 的 THF 溶液处理将该游离碱转化为其草酸盐。

[0823] 分析 HPLC: YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 流速: 1mL/min.; 保留时间: 10.335min; HPLC 纯度: 99.34%。

[0824] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 10.88-10.85 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.02-6.95 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.25-5.05 (m, 2H), 4.80-4.70 (d, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.15-2.05 (m, 2H)。

[0825] 实施例 24: 化合物编号 23 的制备

[0826] 将氢化钠 (50%) (50mg, 2.1mmol) 溶于 THF (5mL) 并搅拌 10min。加入咪唑 1 (150mg, 0.7mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。加入 2-氯代-N-环己基乙酰胺 (171mg, 1.06mmol), 将混合物于室温下搅拌 2h。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 反应物用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。获得的粗品产物通过柱色谱纯化, 获得纯产物 (45mg)。将纯产物转化为其草酸盐。

[0827] 分析 HPLC: YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 8min., 保持 3min., 90% -10% B 0.5min.; 保留时间 (min.): 6.29; 纯度: 95.37%; 流速: 1mL/min。

[0828] ¹H NMR (CDCl₃, 草酸盐) δ (ppm) 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

[0829] 实施例 25: 化合物编号 24 的制备

[0830] 将氢化钠 (50 %) (33mg, 1.4mmol) 溶于 THF (5mL) 并搅拌 10min。加入 咪啉 1 (100mg, 0.47mmol), 将反应混合物将于室温下搅拌 10min。加入 4-(2-氯代乙酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (148mg, 0.56mmol), 将混合物于室温下搅拌 90min。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应物用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过柱色谱纯化获得 Boc 保护的产物。采用乙醇制 HCl (5mL) 于室温下过夜完成 Boc 去保护, 获得 74mg 的目标化合物。将纯产物转化为草酸盐。

[0831] 分析 HPLC :Sunfire C18, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :10mM 乙酸铵, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) :4.34 ;纯度 :97.13% ;流速 :1mL/min。

[0832] ¹H NMR (CDCl₃, 草酸盐) δ (ppm) 7.38-7.35 (s, 1H), 7.1-6.95 (m, 2H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.55-4.50 (d, 1H), 3.85-3.82 (d, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.05 (m, 6H)。

[0833] 实施例 26 :化合物编号 25 的制备

[0834] 将氢化钠 (50 %) (50mg, 2.1mmol) 溶于 THF (5mL) 并搅拌 10min。加入 咪啉 1 (150mg, 0.7mmol), 将反应混合物将于室温下搅拌 10min。加入 2-氯代-1-(4-甲基哌啶-1-基) 乙酮 (186mg, 1.06mmol), 于室温下搅拌 2h。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应物用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过柱色谱纯化, 获得纯产物 (50mg)。将纯产物转化为草酸盐。

[0835] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) :9.14 ;纯度 :99.19% ;流速 :1mL/min。

[0836] ¹H NMR (CDCl₃, 草酸盐) δ (ppm) 7.35 (s, 1H), 7.08-7.02 (d, 1H), 6.98-6.95 (d, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.95-0.92 (d, 3H)。

[0837] 实施例 27 :化合物编号 26 的制备

[0838] 将氢化钠 (50 %) (50mg, 2.1mmol) 溶于 THF (5mL) 并搅拌 10min。加入 咪啉 1 (150mg, 0.7mmol), 将反应混合物将于室温下搅拌 10min。加入 2-氯代-1-吗啉代乙酮 (173mg, 1.06mmol), 于室温下搅拌 2h。反应通过 TLC 和 LCMS 监测。反应混合物采用冰水骤冷, 用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。粗品产物通过柱色谱纯化, 获得纯产物 (70mg)。将纯产物转化为草酸盐。

[0839] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 5min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) :7.42 ;纯度 :91.26% ;流速 :1mL/min。

[0840] ¹H NMR (CDCl₃, 草酸盐) δ (ppm) 7.22-7.20 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.88-4.70 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 2H)。

[0841] 实施例 28 :化合物编号 27 的制备

[0842] 将氢化钠 (113mg, 4.7mmol) 采用己烷洗涤, 真空干燥, 于 THF (5mL) 中搅拌。于

0℃向反应混合物中滴加哌啶 1 (200mg, 0.94mmol) 的 THF (3mL) 溶液。将反应物于 0℃搅拌 30min。滴加 N, N- 二甲基氯代乙酰胺 (148mg, 1.2mmol) 的 THF (3mL 溶液), 将反应混合物将于室温下搅拌 3h。反应完成后, 反应混合物用冰冷的水骤冷, 产物用 EtOAc 萃取。有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩, 获得粗品产物, 将其采用乙醚和己烷洗涤以除去有色杂质, 获得 125mg 的目标产物, 为游离碱。

[0843] 分析 HPLC :Sunfire C18, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) :6.42 ;纯度 :94.21% ;流速 :1mL/min。

[0844] ¹H NMR (CDCl₃, 游离碱) δ (ppm) 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 2H)。

[0845] 实施例 29 :化合物编号 28 的制备

[0846] 将哌啶 1 (212mg, 1mmol) 溶于 2mL NMP, 随后加入氢氧化钾 (560mg, 10mmol)。向反应混合物中加入 4- 氟 -2- 溴苯乙酮 (217mg, 1mmol), 将其于室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 0-4% 的 MeOH:DCM 作为洗脱液。将纯产物转化为 TFA 盐。

[0847] ¹H NMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) 8.20 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H)。

[0848] 实施例 30 :化合物编号 29 的制备

[0849] 将哌啶 1 (212mg, 1mmol) 溶于 2mL NMP 中, 随后加入氢氧化钾 (560mg, 10mmol)。向反应混合物中加入 2- 溴 -1-(4- 氯代苯基) - 乙酮 (233mg, 1mmol), 将其于室温下搅拌过夜。向反应混合物加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化, 采用 0-4% MeOH:DCM 作为洗脱液。将纯产物转化为 TFA 盐。

[0850] ¹H NMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) 8.0 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H)。

[0851] 实施例 31 :化合物编号 30 的制备

[0852] 将四丁基溴化铵 (8mg, 0.024mmol) 溶于 50% 的氢氧化钠水溶液 (5mL) 中, 搅拌 10min。向其中加入哌啶 1 (100mg, 0.47mmol), 将反应混合物搅拌 10min。向反应混合物中加入 4- 乙烯基吡啶 (61mg, 0.57mmol), 将其于 110℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物通过反相色谱纯化, 获得 50mg 的目标化合物, 为游离碱。将纯产物转化为 TFA 盐。

[0853] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;保留时间 (min.) :6.75 ;纯度 :95.52% ;流速 :1mL/min。

[0854] ¹H NMR (CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) 8.45 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, 1H),

7.00 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 4.22-4.05 (m, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.25 (d, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H)。

[0855] 实施例 32: 化合物编号 31 的制备

[0856] 将咪唑 1 (2.5g, 11mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (25mL), 将反应混合物搅拌 5min。在氮气环境中, 向反应混合物中滴加氢化钠 (1.3g, 33mmol)。加入 2-(4-氟苯基) 环氧乙烷 (2.1g, 15mmol), 于室温下继续搅拌过夜。反应完成后, 将反应混合物倾入冰水中。过滤获得的沉淀物, 用水洗涤, 用乙醚结晶。将醚层减压浓缩, 残留物在己烷中搅拌, 过滤。将纯化化合物转化为草酸盐。

[0857] 分析 HPLC: Sunfire C18, 4.6×250mm, 5μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.): 7.11; 纯度: 92.45%; 流速: 1mL/min。

[0858] ¹H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

[0859] 实施例 33: 化合物编号 32 的制备

[0860] 将咪唑 1 (77mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。加入碘化铜 (I) (6mg, 0.0362mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.072mmol) 和磷酸钾 (154mg, 0.724mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯 (100mg, 0.434mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 80℃ 加热过夜 (某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释, 过滤固体。固体产物经硅胶色谱纯化 (100-200 目)。收率: 17mg。

[0861] 分析 HPLC: Sunfire C18, 4.6×250mm, 5μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 流速: 1.0mL/min; 保留时间: 9.055min; HPLC 纯度: 99.78%。

[0862] ¹H NMR (CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) 7.48-7.46 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 1H), 7.06-7.0 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.9-3.7 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.0 (s, 3H)。

[0863] 实施例 34: 化合物编号 33 的制备

[0864] 将咪唑 1 (212mg, 1mmol) 溶于 DMF。加入碘化铜 (I) (19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol) 和磷酸钾 (424mg, 2mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1.2mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 85℃ 加热过夜 (某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释, 过滤固体。固体产物经硅胶色谱纯化 (100-200 目), 采用 0-5% MeOH-DCM 洗脱。产物经反相 HPLC 进一步纯化。收率: 20mg, 为 TFA 盐。

[0865] 分析 HPLC: YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5μm; 流动相 A: 0.05% TFA, 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱: 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 流速: 1mL/min; 保留时间: 10.302min; HPLC 纯度: 99.39%。

[0866] ¹H NMR (CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H)。

[0867] 实施例 35 :化合物编号 34 的制备

[0868] 将哌啶 1 (212mg, 1mmol) 溶于 DMF, 加入碘化铜 (I) (19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol) 和磷酸钾 (424mg, 2mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1.2mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 85℃ 加热过夜 (某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释, 过滤固体。固体产物经硅胶色谱纯化 (100-200 目), 采用 0-5% MeOH-DCM 洗脱。产物经反相 HPLC 进一步纯化。收率: 17mg, 为 TFA 盐。

[0869] 分析 HPLC : YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A : 0.05% TFA, 流动相 B : 乙腈; 梯度洗脱 : 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 流速 : 1mL/min; 保留时间 : 10.826min; HPLC 纯度 : 95.04%。

[0870] ¹H NMR (CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) 7.50-7.20 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (s, 3H)。

[0871] 实施例 36 :化合物编号 35 的制备

[0872] 将哌啶 1 (212mg, 1mmol) 与 CuSO₄·5H₂O (50mg, 0.2mmol)、1,10-邻二氮杂菲 (72mg, 0.4mmol) 和磷酸钾 (425mg, 2mmol) 一起溶于 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 的甲苯 (8-10mL) 溶液, 充氮。将反应混合物于 80℃ 加热过夜 (16h)。产物通过 LCMS 监测。反应混合物通过硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤, 经硫酸钠干燥。减压浓缩合并的有机相, 无需处理, 通过柱色谱纯化 (硅胶 -60-80% EtOAc 的己烷溶液), 获得为褐色半固体的产物 (23mg)。

[0873] 分析 HPLC : Sunfire C18, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A : 0.05% TFA, 流动相 B : 乙腈; 梯度洗脱 : 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.) : 8.42; 纯度 : 93.30%; 流速 : 1mL/min。

[0874] ¹H NMR (CDCl₃, 游离碱) δ (ppm) 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (m, 2H)。

[0875] 实施例 37 :化合物编号 36 的制备

[0876] 将炔化合物编号 35 在乙腈 (0.5mL) 和水 (0.5mL) 中搅拌。加入 TFA (5-6 滴)。将反应混合物于 55℃ 加热 1h。然后减压蒸发溶剂, 残留物通过反相 HPLC 纯化。

[0877] 分析 HPLC : YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm; 流动相 A : 0.05% TFA, 流动相 B : 乙腈; 梯度洗脱 : 10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min.; 保留时间 (min.) : 9.75; 纯度 : 98.72%; 流速 : 1mL/min。

[0878] ¹H NMR (CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) 7.64 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 5.15 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (m, 2H)。

[0879] 实施例 38 :化合物编号 37 的制备

[0880] 将哌啶 1 (212.29mg, 1mmol) 溶于 DMF。加入碘化铜 (I) (19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol) 和磷酸钾 (424mg, 2mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg, 1.2mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 85℃ 加热过夜 (某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释,

过滤获得的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100-200目),采用0-5% MeOH-DCM洗脱。产物经反相HPLC进一步纯化。收率:14mg,为TFA盐。

[0881] 分析HPLC:YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm;流动相A:0.05% TFA,流动相B:乙腈;梯度洗脱:10%-90% B 10min.,保持10min.,90%-10% B 1min.;流速:1mL/min;保留时间:10.016min;HPLC纯度:99.46%。

[0882] ¹H NMR(CDCl₃, TFA盐) δ (ppm) 7.20(m, 3H), 7.10(d, 1H), 6.90(m, 3H), 6.72(s, 1H), 4.22(d, 1H), 3.95(d, 1H), 3.90(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.35(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.20(m, 1H)。

[0883] 实施例39:化合物编号38的制备

[0884] 将咪唑1(212.29mg, 1mmol)溶于DMF。加入碘化铜(I)(19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸(23mg, 0.2mmol)和磷酸钾(424mg, 2mmol),将反应混合物于室温下搅拌10min。滴加1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯(260mg, 1.2mmol),向反应混合物中充氮。将反应混合物于85℃加热过夜(某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发DMF,残留物用水稀释,过滤获得的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100-200目),采用0-5% MeOH-DCM洗脱。产物经反相HPLC进一步纯化。收率:20mg,为TFA盐。

[0885] 分析HPLC:YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm;流动相A:0.05% TFA,流动相B:乙腈;梯度洗脱:10%-90% B 10min.,保持10min.,90%-10% B 1min.;流速:1mL/min;保留时间:10.462min;HPLC纯度:95.23%。

[0886] ¹H NMR(CDCl₃, TFA盐) δ (ppm) 7.40(m, 3H), 7.20(m, 4H), 6.70(s, 1H), 4.90(d, 1H), 4.40(d, 1H), 4.10(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.60(d, 1H), 3.30(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.42(m, 2H), 2.0(s, 3H)。

[0887] 实施例40:化合物编号39的制备

[0888] 将咪唑1(76mg, 0.36mmol)溶于DMF(6mL)。加入碘化铜(I)(8mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸(9mg, 0.086mmol)和磷酸钾(183mg, 0.86mmol),将反应混合物于室温下搅拌10min。滴加4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯(100mg, 0.43mmol),向反应混合物中充氮。将反应混合物于80℃加热过夜(某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发DMF,残留物用水稀释,过滤获得的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100-200目)。收率:43mg。

[0889] 分析HPLC:YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm;流动相A:0.05% TFA,流动相B:乙腈;梯度洗脱:10%-90% B 10min.,保持10min.,90%-10% B 1min.;流速:1.0mL/min;保留时间:10.478min;HPLC纯度:98.90%。

[0890] ¹H NMR(CD₃OD, 草酸盐) δ (ppm) 7.58(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.10(m, 2H), 6.98(s, 1H), 4.42(d, 1H), 3.95(m, 3H), 3.70(m, 2H), 3.45(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.30(m, 1H), 1.95(s, 3H)。

[0891] 实施例41:化合物编号40的制备

[0892] 将咪唑1(67mg, 0.31mmol)溶于DMF(5mL)。加入碘化铜(I)(6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸(7mg, 0.063mmol)和磷酸钾(134mg, 0.63mmol),将反应混合物于室温下搅拌10min。滴加4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯代苯(100mg, 0.378mmol),向反应混合物中充氮。将反应混合物于80℃加热过夜(某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发DMF,残留物用水稀释,过滤获得的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100-200目)。收率:48mg。

[0893] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;流速 :1.0mL/min ;保留时间 :11.241min ;HPLC 纯度 :96.35%。

[0894] ¹H NMR(DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.90(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.0(d, 1H), 4.75(m, 1H), 4.42(m, 1H), 3.80(m, 2H), 3.20(m, 3H), 2.40(s, 3H), 2.30(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.90(s, 3H)。

[0895] 实施例 42 :化合物编号 41 的制备

[0896] 将哌啶 1(72mg, 0.34mmol) 溶于 DMF(6mL)。加入碘化铜(I)(6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸(8mg, 0.068mmol) 和磷酸钾(145mg, 0.68mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯(100mg, 0.34mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 80℃ 加热过夜(某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释, 过滤获得的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100-200 目)。收率 :17mg。

[0897] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;流速 :1.0mL/min ;保留时间 :10.369min ;HPLC 纯度 :84.98%。

[0898] ¹H NMR(CD₃OD, 草酸盐) δ (ppm) 7.40(m, 3H), 7.18(t, 1H), 7.10(d, 2H), 6.92(s, 1H), 4.50(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.82(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.30(m, 2H), 1.90(s, 3H)。

[0899] 实施例 43 :化合物编号 42 的制备

[0900] 将哌啶 1(200mg, 0.943mmol) 溶于 DMF(6mL)。加入碘化铜(I)(17mg, 0.089mmol)、L-脯氨酸(21mg, 0.18mmol) 和磷酸钾(401mg, 1.88mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶(224mg, 1.13mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 90℃ 加热过夜(某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释, 过滤获得的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100-200 目)。收率 :80mg。

[0901] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;梯度洗脱 :10% -90% B 10min., 保持 10min., 90% -10% B 1min. ;流速 :1.0mL/min ;保留时间 :7.223min ;HPLC 纯度 :98.63%。

[0902] ¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) 8.95(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.42(d, 1H), 7.80(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.10(m, 2H), 4.95(m, 1H), 4.55(d, 1H), 3.90(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.36(m, 1H), 2.05(s, 3H)。

[0903] 实施例 44 :化合物编号 43 的制备

[0904] 将哌啶 1(212mg, 1mmol) 与硫酸铜(50mg, 0.2mmol)、1,10-邻二氮杂菲(72mg, 0.4mmol)、磷酸钾(425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氟苯(220mg, 1.1mmol) 在甲苯(8-10mL) 中混合, 向该悬浮液中充氮。将反应混合物于 80℃ 加热过夜(16h)。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 滤床用 DCM 洗涤。浓缩合并的有机层, 残留物通过硅胶色谱纯化(60-80% EtOAc 的己烷溶液), 获得褐色半固体(23mg)。将该固体在乙腈和水(1 : 1) 中搅拌, 加入 TFA(5-6 滴)。将溶液于 55℃ 搅拌 1h。减压蒸发溶剂, 残留物通过反相 HPLC 纯化。

[0905] 分析 HPLC :YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A :0.05% TFA, 流动相 B :乙腈 ;

梯度洗脱:10%–90% B 10min.,保持10min.,90%–10% B 1min.;保留时间(min.):9.46;纯度:99.27%;流速:1mL/min。

[0906] ^1H NMR(CD_3OD , TFA 盐) δ (ppm) 7.82(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.35(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.08(t, 2H), 4.50(s, 2H), 3.90(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.50(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.30(m, 2H)。

[0907] 实施例 45:化合物编号 44 的制备

[0908] 将咪唑 1(106mg, 0.5mmol) 和磷酸钾(212mg, 1mmol) 溶于 DMF, 向该悬浮液中充入氮。将该悬浮液于 90℃ 加热 5min。在另一圆底烧瓶中, 将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶(107.83mg, 0.55mmol)、L-脯氨酸(11.5mg, 0.1mmol) 和碘化铜(I)(9.5mg, 0.05mmol) 溶于 DMF, 向该悬浮液中充入氮, 于 90℃ 加热 5min, 此时悬浮液变为澄清的溶液。将两个反应烧瓶中的内容物混合, 将反应混合物于 90℃ 加热过夜。将内容物冷却至室温, 倾入水中。过滤获得的沉淀物, 干燥并通过硅胶色谱纯化(100–200 目, 用氨水中和), 采用 0–2% MeOH-DCM 作为洗脱液。产物通过反相 HPLC 进一步纯化。

[0909] 分析 HPLC:YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A:0.05% TFA, 流动相 B:乙腈;梯度洗脱:10%–90% B 10min.,保持10min.,90%–10% B 1min.;流速:1.0mL/min;保留时间:7.109min;HPLC 纯度:99.05%。

[0910] ^1H NMR(CD_3OD , TFA 盐) δ (ppm) 8.78(d, 2H), 8.10(d, 2H), 7.60(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.10(s, 2H), 4.95(d, 1H), 4.55(d, 1H), 3.95(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.50(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.36(m, 1H), 2.10(s, 3H)。

[0911] 实施例 46:化合物编号 45 的制备

[0912] 将咪唑 1(78mg, 0.36mmol) 溶于 DMF(5mL)。加入碘化铜(I)(7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸(8mg, 0.073mmol) 和磷酸钾(156mg, 0.734mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯(100mg, 0.44mmol), 向反应混合物中充氮。将反应混合物于 80℃ 加热过夜(某些情况下需要更长的加热时间)。减压蒸发 DMF, 残留物用水稀释, 过滤需要的固体。固体产物经硅胶色谱纯化(100–200 目)。收率:18mg。

[0913] 分析 HPLC:YMC ODS AQ, 4.6×250mm, 5 μm ;流动相 A:0.05% TFA, 流动相 B:乙腈;梯度洗脱:10%–90% B 10min.,保持10min.,90%–10% B 1min.;流速:1.0mL/min;保留时间:10.409min;HPLC 纯度:83.30%。

[0914] ^1H NMR(DMSO, 草酸盐) δ (ppm) 7.50(d, 2H), 7.42(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.98(m, 4H), 4.80(m, 1H), 4.42(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.70–3.50(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.18(m, 2H), 1.90(s, 3H), 1.75(m, 1H)。

[0915] 实施例 47:化合物编号 71 的制备

[0916] 向 7-甲基-3,4,5,10-四氢-1H-2,5-甲基桥氮杂环庚烷并(methanoazepino)[3,4-b]吡啶(1.0g, 4.7mmol) 的 DMF 溶液中加入氢化钠(564mg, 14.1mmol)。于室温下、氮气环境中搅拌 5min 后, 向反应混合物中加入 4-环氧乙烷基吡啶(856mg, 7.0mmol) 的 DMF(5mL) 溶液, 于室温下继续搅拌。反应进程通过 TLC 和 LCMS 监测。完成后, 将反应混合物倾入冰水中, 用 EtOAc 萃取(3×30mL)。合并的有机层用水洗涤(5×30mL), 经硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物在乙醚-己烷中重结晶, 得到目标化合物(1.0g)。

[0917] ^1H NMR(CDCl_3 , 游离碱) δ (ppm) 8.58(t, 2H), 7.32(s, 1H), 7.2(t, 2H), 7.18(d, 1H),

6.9 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.62 (d, 1H), 3.1-3.3 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.0 (m, 3H)。

[0918] 实施例 48: 化合物编号 72 的制备

[0919] 向 1-乙基-7-甲基-3,4,5,10-四氢-1H-2,5-甲基桥氮杂环庚烷并[3,4-b]吡啶 (1000mg, 4.17mmol) 的 DMF (10mL) 溶液分次中加入氢化钠 (500mg, 12.498mmol)。于室温下搅拌 5min 后, 向反应混合物中滴加 4-(环氧乙烷基)-吡啶 (630mg, 5.00mmol), 将其于室温下搅拌过夜。反应混合物采用冰水骤冷, 过滤固体产物。残留物用水 (2×10mL)、己烷 (2×50mL) 洗涤, 经反相 HPLC 纯化, 得到目标化合物。

[0920] 实施例 49: 化合物编号 73 的制备

[0921] 在氮气环境中, 向 1,7-二甲基-3,4,5,10-四氢-1H-2,5-甲基桥氮杂环庚烷并[3,4-b]吡啶 (1g, 4.42mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中分次加入氢化钠 (530mg, 13.24mmol)。于 0℃ 搅拌 10min 后, 于 0℃ 向反应混合物中滴加 4-环氧乙烷基-吡啶 (1.07g, 8.84mmol), 于室温下继续搅拌 12h。完成后, 将反应混合物倾入冰水中, 用 EtOAc 萃取 (2×100mL)。合并的有机层用水洗涤 (5×50mL), 经硫酸钠干燥并浓缩, 获得 1.2g 产物。

[0922] ¹H NMR (CD₃OD, 甲酸盐) δ (ppm) 8.42 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.78 (t, 2H), 5.67 (q, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.4 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.6 (d, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (d, 3H)。

[0923] 实施例 B1: 本发明化合物与组胺受体结合能力的测定

[0924] 组胺 H₁

[0925] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 2mM MgCl₂, 100mM NaCl, 250mM 蔗糖) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中所表达的人类重组组胺 H₁ 受体 (De Backer MD 等 Biochem. Biophys. Res. Comm. (1993), 197 (3): 1601)。将本发明化合物与 1.2nM [³H] 美吡拉敏在 25℃ 孵育 180 分钟。在 1 μM 美吡拉敏存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H] 美吡拉敏。以 1 μM 或更小的浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 2 中。

[0926] 组胺 H₂

[0927] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO) K1 细胞中所表达的人类重组组胺 H₂ 受体 (Ruat M. Proc Natl Acad Sci USA. (1990), 87 (5): 1658, 1990)。将本发明化合物与 0.1nM [¹²⁵I] Aminopotentidine 在 25℃ 孵育 120 分钟。在 3 μM 硫替丁存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [¹²⁵I] Aminopotentidine。以 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 2 中。

[0928] 组胺 H₃

[0929] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 5mM MgCl₂, 0.04% BSA) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中所表达的人类重组组胺 H₃ 受体 (Yanai K 等. Jpn J Pharmacol. (1994), 65 (2): 107; Zhu Y 等, Mol Pharmacol. (2001), 59 (3): 434)。将本发明化合物与 3nM [³H] R(-)-α-甲基组胺

在 25℃ 孵育 90 分钟。在 1 μ M R(-)- α -甲基组胺存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H]R(-)- α -甲基组胺。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0930] 实施例 B2:本发明化合物与咪唑啉 I₂受体结合能力的测定

[0931] 中枢咪唑啉 I₂

[0932] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中的得自威斯塔大鼠大脑皮质的大鼠中枢咪唑啉 I₂受体 (Brown, CM. 等, Br. J. Pharmacol. (1990), 99:803)。将本发明化合物与 2nM [3 H] 咪唑克生在 25℃ 孵育 30 分钟。在 1 μ M 咪唑克生存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] 咪唑克生。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0933] 表 2 结合数据 (%抑制率)

[0934]

化合物编号	组胺结合(1 μ M)	
	H ₁	H ₂
1	32	0
2	21	8
3	59, 60	25
4	67	5
5	48	4
6	86	-5
7	17	-4
8	33	2
9	89	6
10	70	6
11	77	-2
12	59	4
13	24	8
14	37	24
15	82	13
16	20	10
17	16	4
18	21	16
19	82	-9
20	21	2
21	40	-6
22	52, 58	15
23	13	-3

[0935]

化合物编号	组胺结合(1 μ M)	
	H ₁	H ₂
24	5	-3
25	30	-4
26	17	-1
27	10	-3
28	64	18
29	56	19
30	76	18
31	42	5
32	85	82
33	76	35
34	34	40
35	0	19
36	45	20
37	78	22
38	38	7
39	26	20
40	57	39
41	21	24
42	20	1
43	16	7
44	23	-3
45	26	21

[0936] 实施例 B3 :本发明化合物与肾上腺素能受体结合能力的测定。

[0937] 肾上腺素能 α_{1A}

[0938] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自威斯塔大鼠颌下腺的大鼠肾上腺素能 α_{1A} 受体 (Michel, A. D. 等, Br. J. Pharmacol. (1989), 98 :883)。将本发明化合物与 0.25nM [³H] 哌唑嗪 (Prozosin) 在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H] 哌唑嗪。在 1 μ M 或更低浓度筛选本发明化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验

中测试了本发明化合物。代表性的化合物的生物化学试验结果表示为表 3 中的特异性结合的抑制百分比。

[0939] 肾上腺素能 α_{1B}

[0940] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自威斯塔大鼠肝的大鼠肾上腺素能 α_{1B} 受体 (Garcia-S'ainz, J. A. 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. (1992), 186 : 760 ; Michel A. D. 等, Br. J. Pharmacol. (1989), 98 : 883)。将本发明化合物与 0.25nM [3 H] 哌唑嗪在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] 哌唑嗪。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物。代表性的化合物的生物化学试验结果表示为表 3 中的特异性结合的抑制百分比。

[0941] 肾上腺素能 α_{1D}

[0942] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的人胚胎肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组肾上腺素能 α_{1D} 受体 (Kenny, B. A. 等 Br. J. Pharmacol. (1995), 115 (6) : 981)。将本发明化合物与 0.6nM [3 H] 哌唑嗪在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] 哌唑嗪。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物。代表性的化合物的生物化学试验结果表示为表 3 中的特异性结合的抑制百分比。

[0943] 肾上腺素能 α_{2A}

[0944] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl₂, 2mM EDTA) 中的昆虫 Sf9 细胞中所表达的人类重组肾上腺素能 α_{2A} 受体 (Uhlen S 等 J Pharmacol Exp Ther. (1994), 271 : 1558)。将本发明化合物与 1nM [3 H] MK-912 在 25℃ 孵育 60 分钟。MK912 是 (2S- 反式)-1,3,4,5',6,6',7,12b- 八氢 -1',3' - 二甲基 - 螺 [2H- 苯并呋喃并 [2,3-a] 喹啉 -2,4' (1' H)- 嘧啶]-2' (3' H)- 酮盐酸盐。在 10 μ M WB-4101 (2-(2,6- 二甲氧基苯氧基乙基) 氨基甲基 -1,4- 苯并二噁烷盐酸盐) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] MK-912。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物。代表性的化合物的生物化学试验结果表示为表 3 中的特异性结合的抑制百分比。

[0945] 肾上腺素能 α_{2B}

[0946] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 0.2% BSA) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中所表达的人类重组肾上腺素能 α_{2B} 受体 (Uhlen S 等 Eur J Pharmacol. (1998), 343 (1) : 93)。将本发明化合物与 2.5nM [3 H] 罗莫辛在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 哌唑嗪存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] 罗莫辛。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物。代表性的化合物的生物化学试验结果表示为表 3 中的特异性结合的抑制百分比。

[0947] 肾上腺素能 α_{2C}

[0948] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM $MgCl_2$, 2mM EDTA) 中的昆虫 Sf9 细胞中所表达的人类重组肾上腺素能 α_{2C} 受体 (Uhlen S 等 J Pharmacol Exp Ther. (1994), 271:1558)。将本发明化合物与 1nM [3H]MK-912 在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M WB-4101 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3H]MK-912。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物。代表性的化合物的生物化学试验结果表示为表 3 中的特异性结合的抑制百分比。

[0949] 实施例 B4:本发明化合物与多巴胺受体结合能力的测定。

[0950] 多巴胺 D_{2L}

[0951] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 1.4mM 抗坏血酸, 0.001% BSA, 150mM NaCl) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中所表达的人类重组多巴胺 D_{2L} 受体 (Grandy, D. K. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1989), 86:9762; Hayes, G. 等, Mol. Endocrinol. (1992), 6:920)。将本发明化合物与 0.16nM [3H] 螺哌隆在 25℃ 孵育 120 分钟。在 10 μ M 氟哌啶醇存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3H] 螺哌隆。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[0952] 表 3 本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制百分比:

[0953]

化合物编号	肾上腺素能的 (1 μ M 配体浓度)			多巴胺的 (1 μ M 配体浓度)
	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	D_{2L}
1	51	25	7	8
2	15	54	84	7
3	93	93	93	12, 21
4	54	54	89	3
5	34	44	78	6
6	28	23	73	-1
7	-7	9	0	-3
8	20	1	34	-16
9	24	2	45	9
10	73	38	66	18
11	26	-15	48	-6

[0954]

化合物编号	肾上腺素能的 (1 μ M 配体浓度)			多巴胺的 (1 μ M 配体浓度)
	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	D _{2L}
12	25	-4	16	0
13	14	39	99	-2
14	-5	18	68	11
15	28	21	106	0
16	24	28	103	5
17	19	4	90	5
18	1	30	107	-1
19	34	-10	61	-2
20	29	28	97	9
21	-4	5	20	-2
22	81	93	95	21, 25
23	18	-13	-6	5
24	2	4	-4	-8
25	-1	-7	-17	9
26	6	-4	7	10
27	9	5	-15	11
28	49	86	45	1
29	42	89	58	0
30	40	84	76	10
31	34	41	79	2
32	80	96	98	-12
33	28	66	73	-6
34	11	48	55	0
35				-6
36				3
37				5
38				1
39				0

[0955]

化合物编号	肾上腺素能的 (1 μ M 配体浓度)			多巴胺的 (1 μ M 配体浓度)
	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	D _{2L}
40				6
41				17
42				-10
43				11
44				9
45				-2

化合物编号	肾上腺素能的(0.1 μ M 配体浓度)					
	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
32	36	67	9	45	56	39
33	3	28	-6	13	9	16
36	-18	4	-2	24	13	24
38	14	29	-3	3	25	13
44	-7	4	8	-5	9	7
45	24	20	-1	4	15	3

[0956] 实施例 B5 :本发明化合物与血清素受体结合能力的测定。

[0957] 血清素 (5- 羟色胺)5-HT_{1A}

[0958] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1% 抗坏血酸, 0.5mM EDTA, 10mM MgSO₄) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5- 羟色胺)5-HT_{1A} 受体 (Martin GR 等 Neuropharmacol. (1994), 33 :261 ;May JA, 等 J Pharmacol Exp Ther. (2003), 306(1) : 301)。将本发明化合物与 1.5nM [³H]8-OH-DPAT 在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 甲麦角林存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H]8-OH-DPAT。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0959] 血清素 (5- 羟色胺)5-HT_{1B}

[0960] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 154mM NaCl, 10 μ M 帕吉林, 30 μ M 异丙肾上腺素) 中的来自威斯塔大鼠大脑皮质的血清素 (5- 羟色胺)5-HT_{1B} 受体 (Hoyer 等 Eur J Pharmacol. (1985), 118 :1 ;Pazos 等 Eur J Pharmacol. (1985), 106 :531)。将本发明化合物与

10pM [125 I] 氰基咪唑洛尔 (Cyanopindolol) 在 37℃ 孵育 90 分钟。在 10 μ M 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [125 I] 氰基咪唑洛尔。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0961] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A}

[0962] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A} 受体 (Bonhaus, D. W. 等 Br. J. Pharmacol. (1995), 115 :622 ;Saucier, C. 等 Neurochem. (1997), 68 :1998)。将本发明化合物与 0.5nM [3 H] 酮色林在 25℃ 孵育 60 分钟。在 1 μ M 米安色林存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] 酮色林。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0963] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2B}

[0964] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 4mM CaCl₂, 0.1% 抗坏血酸) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2B} 受体 (Bonhaus, D. W. 等, Br. J. Pharmacol. (1995), 115 :622)。将本发明化合物与 1.2nM [3 H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 37℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] LSD。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示。

[0965] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2C}

[0966] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1% 抗坏血酸, 10 μ M 帕吉林) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2C} 受体 (Wolf, W. A. 等, J. S., J. Neurochem. (1997), 69 :1449)。将本发明化合物与 1nM [3 H] 美舒麦角在 25℃ 孵育 60 分钟。在 1 μ M 米安色林存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] 美舒麦角。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0967] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₃

[0968] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 1mM EDTA, 5mM MgCl₂) 中的人胚肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₃ 受体 (Miller K 等 Synapse. (1992), 11 :58 ;Boess F 等 Neuropharmacology. (1997), 36 :637)。将本发明化合物与 0.69nM [3 H] GR-65630 在 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M MDL-72222 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [3 H] GR-65630。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0969] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₄

[0970] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中的来源于 Duncan Hartley 豚鼠纹状体的血清素 (5-羟色胺) 5-HT₄ 受体 (Grossman CJ 等 Br J Pharmacol. (1993), 109 :618)。将本发明化合物与 0.7nM [³H]GR-113808 在 25℃ 孵育 30 分钟。在 30 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H]GR-113808。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0971] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{5A}

[0972] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.5mM EDTA) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{5A} 受体 (Rees, S. 等, FEBS Lett. (1994), 355 : 242)。将本发明化合物与 1.7nM [³H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 37℃ 孵育 60 分钟。在 100 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0973] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆

[0974] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 150mM NaCl, 2mM 抗坏血酸, 0.001% BSA) 中的人海拉 (HeLa) 细胞中所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆ 受体 (Monsma, F.J. Jr. 等, Mol. Pharmacol. (1993), 43 :320)。将本发明化合物与 1.5nM [³H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 37℃ 孵育 120 分钟。在 5 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0975] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₇

[0976] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.5mM EDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₇ 受体 (Roth, B. L. 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1994), 268 :1403 ;Shen, Y. 等, J. Biol. Chem. (1993), 268 :18200)。将本发明化合物与 5.5nM [³H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 25℃ 孵育 2 小时。在 10 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [³H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0977] 表 4 :本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制百分比 :

[0978]

化合物编号	5-羟色胺(1 μ M 配体浓度)			
	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₆	5-HT ₇
1	18	10	10	
2	76	57	58	
3	94	97	105	
4	49	31	56	
5	81	53	14	
6	45	43	22	
7	-3	2	0	
8	25	12	11	
9	-6	4	40	
10	20	9	-4	
11	10	17	20	
12	17	5	2	
13	82	83	17	
14	61	87	1	
15	82	87	59	
16	92	92	29	
17	81	92	9	
18	81	87	49	
19	0	23	9	

[0979]

化合物编号	5-羟色胺(1 μ M 配体浓度)			
	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₆	5-HT ₇
20	102	94	13	
21	16	-4	29	
22	97	96	102	
23	-4	11	4	
24	3	5	5	
25	2	15	-2	
26	5	20	4	
27	-4	-1	5	
28	61	83	15	82
29	56	74	32	81
30	71	85	33	95
31	58	46	46	73
32	86	92	97	96
33	78	95	35	96
34	94	99	21	86
35	87	94	12	35
36	89	89	38	75
37	96	94	70	93
38	90	93	58	95
39	94	94	81	96
40	94	89	12	95
41	92	97	48	90
42	47	64	26	92
43	48	66	7	41
44	67	58	97	80
45	98	98	80	93

[0980] 实施例 B6 : 本发明化合物的血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A} 激动剂 / 拮抗剂活性的测定

[0981] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 使用人胚肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组血清素 5-HT_{2A} 受体 ([Jerman, J. 等, Eur. J. Pharmacol.

(2001), 414 :23-30])。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中,并分配于微孔板中。将胞浆钙荧光指示剂(随游离胞质 Ca^{2+} 离子浓度成比例变化)与在补充有 20mM HEPES 的 HBSS 缓冲液(pH 7.4)中的丙磺舒(probenicid)混合,将其加入每个孔中,并在 37℃与细胞平衡 30 分钟,随后在 22℃平衡 30 分钟。

[0982] 为测定激动剂效应,将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液(基础对照)加入细胞中,并使用微量板读板仪测定荧光强度的变化。对刺激对照的测定而言,将 100nM 5-HT 加入单独的试验孔中。

[0983] 各结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线可以计算其 EC_{50} 值。

[0984] 为测定拮抗剂效应,在萤光测定之前,加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 3nM 5-HT 或 HBSS 缓冲液(基础对照)。各结果以对 3nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线可以计算其 IC_{50} 值。在 3 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 DMSO 作为溶媒。

[0985] 实施例 B7:本发明化合物的血清素(5-羟色胺)5-HT₆激动剂/拮抗剂活性的测定

[0986] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,将人类重组 5-HT₆ 受体转染于 CHO 细胞[Kohen, R., J. Neurochem. (1996), 66 :47],并通过使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定方法测定本发明化合物在 cAMP 产生中的作用以测定其活性。将细胞混悬于补充有 20mM HEPES(pH 7.4)和 500 μM IBMX 的 HBSS 缓冲液中,然后在本发明化合物或参比激动剂或拮抗剂不存在(对照)或存在下,分配于微孔板中,并在 37℃孵育 45 分钟。

[0987] 对于激动剂测定,在刺激对照的测定中,单独的试验测试孔中含有 10 μM 5-HT。孵育后,将细胞裂解,并加入萤光受体(D2-标记的 cAMP)和萤光供体(钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。在室温 60 分钟后,使用微量板读板仪在 $\lambda_{\text{ex}} = 337\text{nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 620$ 和 665nm 测定荧光转移。通过用在 665nm 测定的信号除以在 620nm 测定的信号(比率)测定 cAMP 浓度。

[0988] 各结果以对 10 μM 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准的参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线可以计算其 EC_{50} 值。

[0989] 对于拮抗剂测定,以 100nM 的最终浓度加入参比激动剂 5-HT。对于基础对照测定,单独的试验孔中不包含 5-HT。在 37℃孵育 45 分钟后,将细胞裂解,并加入萤光受体(D2-标记的 cAMP)和萤光供体(钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。

[0990] 在室温 60 分钟后,如以上所述测定荧光转移。各结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是甲硫替平。

[0991] 实施例 B8:化合物的多巴胺 D_{2L}拮抗剂活性的测定

[0992] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,使用在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 D_{2L}受体(Senogles SE等 J Biol Chem. (1990), 265(8):4507)。将本发明化合物与膜(0.1mg/ml)和 10mM GDP 在改良的 HEPES 缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM EDTA)中预孵育 20 分钟,并加入闪烁

亲近试验 (SPA) 小珠在 30℃再孵育 60 分钟。通过 0.3nM [³⁵S]GTP γ S 启动反应,再孵育 15 分钟。相对于 1mM 多巴胺的响应,本发明化合物增加 50%或更多 (350%) 的 [³⁵S]GTP γ S 结合,表明其具有多巴胺 D_{2L}受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 10 μ M 多巴胺 - 诱导的 [³⁵S]GTP γ S 结合响应的增加的抑制达 50%或更多 (350%),表明了其具有受体拮抗剂活性。在 3 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 0.4% DMSO 作为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[0993] 实施例 B9 :化合物的多巴胺 D_{2S}拮抗剂活性

[0994] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 D_{2S}受体 (Gilliland SL 等, Naunyn-Schmiedeberg' s Archives of Pharmacology. (2000), 361 :498)。将试验化合物与膜 (0.05mg/ml) 和 3 μ M GDP 在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM EDTA) 中预孵育 20 分钟,然后加入闪烁亲近试验 (SPA) 小珠在 30℃再孵育 60 分钟。通过 0.3nM [³⁵S]GTP γ S 启动反应,再孵育 30 分钟。相对于 100 μ M 多巴胺的响应,本发明化合物增加 50%或更多 (350%) 的 [³⁵S]GTP γ S 结合,表明其具有多巴胺 D_{2S}受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 3 μ M 多巴胺 - 诱导的 [³⁵S]GTP γ S 结合响应的增加的抑制达 50%或更多 (350%),表明了其具有受体拮抗剂活性。在 3 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 0.4% DMSO 为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[0995] 实施例 B10 :在组胺 H₁功能性试验中对本发明化合物激动剂或拮抗剂活性的测定

[0996] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,使用人胚肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组组胺 H₁受体 (Miller, T. R. 等, J. Biomol. Screen. , (1999), 4 :249-258)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中,然后分配于微孔板中。将胞浆钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca²⁺离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes (pH 7.4) 的 HBSS 缓冲液中的丙磺舒 (probenicid) 混合,然后将其加入每个孔中,并在 37℃与细胞平衡 30 分钟,随后在 22℃再平衡 30 分钟。为测定激动剂效应,将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基础对照) 加入细胞中,并使用微量板读板仪测定荧光强度的变化。对刺激对照的测定而言,将 10 μ M 组胺加入单独的试验孔中。

[0997] 各结果以对 10 μ M 组胺的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是组胺,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度 - 响应曲线,从该曲线可以计算其 EC₅₀ 值。

[0998] 为测定拮抗剂效应,在萤光测定之前,加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 300nM 组胺或 HBSS 缓冲液 (基础对照)。各结果以对 300nM 组胺的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度 - 响应曲线,从该曲线可以计算其 IC₅₀值。在 3 μ M 或更低浓度筛选化合物,使用 DMSO 作为溶媒。

[0999] 实施例 B11 :增加神经突触生长

[1000] 皮质神经元中的神经突触生长

[1001] 测试化合物以测定其刺激皮质神经元神经突触生长的能力。使用标准方法分离皮质神经元。为分离原代大鼠皮质神经元,在 Leibovitz 培养基 (L15 ;Gibco) 中制备来自怀孕期第 17 天的怀孕大鼠的胚胎大脑。解剖出皮质,并去除脑脊膜。使用胰蛋白酶 (Gibco)

离解皮质 C, 并使用 DNA 酶 I。用吸管在含有 10% 胎牛血清 (“FBS”) (Gibco) 的达尔伯克改良伊格尔培养基 (“DMEM”; Gibco) 中吹打分离细胞 30 分钟, 并在室温以 $350 \times g$ 离心 10 分钟。将细胞混悬于补充有 2% B27 (Gibco) 和 0.5mM L-谷氨酰胺 (Gibco) 的 Neurobasal 培养基中。在 37°C 、5% CO_2 -95% 空气的气氛下将细胞以 30,000 个细胞/孔在包被有聚-L-赖氨酸的板上保存。贴壁后, 向培养基中加入溶媒对照和在不同浓度的本发明化合物。将 BDNF (50ng/mL) 用作神经突生长的阳性对照。处理后, 将培养物在磷酸盐缓冲盐水 (“PBS”; Gibco) 中洗涤, 并将其在 2.5% 在 PBS 中的戊二醛中固定。生长 3 天后细胞被固定。用照相机拍摄每种情况的带有神经突的细胞的一些图片 (约 80)。使用来自 Image-Pro Plus (法国) 的软件分析所述图片以测定长度。结果以平均值表示 (s. e. m.)。使用单因素方差分析法 (ANOVA) 进行数据的统计分析。

[1002] 在大鼠混合皮质培养物中的神经突触生长

[1003] 由 E18 威斯塔大鼠胚胎制备皮质混合培养物。解剖出皮质, 并将组织切分为小份。用 DNA 酶和木瓜蛋白酶通过 15 分钟的孵育将细胞分离。通过离心 (1500rpm, 5 分钟) 收集细胞。用吸管吹打分离该组织, 并使用微团 (micro-islet) 方法 (在 $25 \mu\text{l}$ 介质中的 20000 个细胞) 将细胞铺于聚-L-赖氨酸包被的 48 孔, 其在补充有 2mM 谷氨酰胺、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 庆大霉素、10% 热灭活的胎牛血清 (FBS-HI) 和 10% 热灭活的马血清 (HS-HI) 的 MEM 中。细胞附着于孔后, 向各孔中加入 $250 \mu\text{l}$ 培养基。铺细胞 4 小时后, 将培养基换为包含 0.5、5 和 50nM 浓度测试化合物的新鲜培养基 (含有补充物和 5% HS-HI 的 MEM)。使用 BDNF (50、100 和 / 或 150ng/ml) 和 / 或 NGF (50ng/ml 和 / 或 100ng/ml) 作为阳性对照。体外研究 2 天后, 在细胞固定前从板中收集细胞的条件培养基。将培养基样品在 13000rpm 离心 3 分钟以除去细胞碎片。将样本在 -20°C 储存以用于之后的分析。用甲醛固定细胞, 并为免疫细胞化学分析进行处理。使用制造商 (Promega, BDNF Emax[®] ImmunoAssay System, 目录号: G7610) 说明书用 BDNF ELISA 测定条件培养基中的 BDNF 水平。

[1004] 将培养物用 0.01M PBS 中的 4% 甲醛固定 30 分钟, 并用 PBS 洗涤一次。首先使固定的细胞透化, 并使用含在 PBS 中的 1% 牛血清白蛋白和 0.3% Triton X-100 的封闭缓冲液通过 30 分钟的孵育阻断非特异结合。将兔抗 -MAP-2 (稀释 1 : 1000, AB5622, Chemicon, 在封闭缓冲液中) 用作第一抗体。将细胞与第一抗体在 $+4^{\circ}\text{C}$ 孵育 48 小时, 用 PBS 洗涤, 并与第二抗体, 即, 偶联了 Alexa Fluor568 的山羊抗 -兔 IgG (1 : 200, A11036, 分子探针) 在室温孵育 2 小时。通过配有适合的滤板系统的荧光显微镜目测检验免疫阳性细胞, 并通过高分辨率图像捕获来记录。对每个区域的细胞 (每孔 4 个区域) 计数, 并使用 Image Pro Plus 软件定量测定神经突触生长。

[1005] 每个浓度的化合物所使用的孔的数目是 6 ($n = 6$)。所有数据以平均值 $\pm$ 标准差 (SD) 或均值标准误 (SEM) 表示, 且在 $p < 0.05$ 的水平的差异被认为是统计学上显著的。使用 StatsDirect 统计软件进行统计分析。通过使用单因素 ANOVA、随后使用 Dunnet 检验 (与溶媒处理组对比) 分析各组平均值之间的差异。

[1006] 实施例 B12: 使用体内模型在东莨菪碱处理的大鼠中评价化合物增强认知、学习和记忆的能力

[1007] 使用 Ennaceur 与 Delacour 开发的在大鼠中的双试验物体识别模型作为情景 / 短期记忆的模型 [Ennaceur, A. 等, Behav. Brain Res. (1988), 31 : 47-59]。该模型基于啮齿

类自发的探究活动,且不涉及规则学习或强化。该新的物体识别模型对老化和胆碱能功能障碍的效应敏感 [Scali, C. 等, Neurosci. Letts. (1994), 170 :117-120 ;Bartolini, L. 等, Biochem. Behav. (1996), 53 :277-283]。

[1008] 6至7周龄、重220-300克之间的雄性斯普拉格-道利大鼠来自 Centre d'Elevage 公司 (Rue Janvier, B.P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940, 法国)。将动物分为2-4组在以下标准条件下置于聚丙烯笼(地面面积1032cm²)中:在室温(22±2℃),在12小时亮/12小时暗的循环中,不限制食物和水。在实验开始前允许动物适应环境条件至少5天,并在尾部用长久标记编号。

[1009] 试验场地是一个染为深蓝色的方形的木箱(60cm×60cm×40cm),在透明的有机玻璃地面下有一个15cm×15cm的黑色方形部分。每次试验之间用水清洁所述场地和放置在场内的物体以除去任何大鼠留下的嗅迹。将场地置于一个暗室中,只用卤素灯泡朝向天花板照明,以在箱内获得均匀的大约60勒克司的暗光。测试前一天,在两个物体的存在下让动物自由探究试验场地3分钟(习惯化)。测试前将待测试动物放置于实验的房间中至少30分钟。

[1010] 新的物体认知试验包括两次试验,间隔时间为120分钟或24小时。当使用打断记忆的如胆碱能拮抗剂东莨菪碱时,试验之间的间隔优选为120分钟。或者,当研究新物体认知任务的自然遗忘效果时,使用24小时的试验之间的间隔。在第一次或获知试验(T₁)期间,将大鼠置于预先放有两个相同的物体的所述场地。测定每个动物完成15秒物体探究所需要的时间,停止时间为4分钟。鼻子距离物体的距离小于2厘米("cm")或接触物体被认为是探究。在第二次试验或测试试验(T₂)期间,将第一次试验中存在的物体中的一个替换为未知的或新的物体,而第二个熟悉的物体放在原地。将大鼠放回场地3分钟,并测定对两个物体的探究。T₁和T₂期间对大鼠的运动行为(在透明的有机玻璃地面之下观察到的大鼠穿格次数)评分。试验最后,通过腹膜内施用过量的戊巴比妥处死大鼠。

[1011] 作为新的物体认知任务的一部分,测定以下参数(1)T₁期间完成15秒物体探究的时间;(2)T₁期间的运动行为(穿格次数);(3)T₂期间积极探究熟悉的物体所花费的时间(T_{熟悉});(4)T₂期间积极探究新物体所花费的时间(T_新);和(5)T₂期间的运动行为(穿格次数)。评价T₂期间积极探究新物体所花费的时间与T₂期间积极探究熟悉的物体所花费的时间的差别(ΔT_新-T_{熟悉})。还得出每个组中T_新-T_{熟悉}大于或等于5秒的动物的%;以优秀学习者的%来描述。

[1012] 没有达到物体探究最低水平的动物由于其具有天然低的自发探究水平而被排除在研究之外。因而,该研究只包括对物体探究了至少5秒(T_新+T_{熟悉}>5秒)的大鼠。

[1013] 将动物随机分配至14个组。将本发明化合物和对照品如下所述施用于动物组:每天使用纯化水或盐水作为溶媒以0.25mg/ml的浓度新鲜配制化合物的溶液。将多奈哌齐用作阳性对照,并同时施用每天新鲜配制的东莨菪碱的单一的盐水溶液(5mL/kg)。将购自Sigma化学公司(目录号S-1875;St. Quentin Fallavier, 法国)的东莨菪碱以0.06mg/mL的浓度溶于盐水中。

[1014] 在获知试验(T₁)之前40分钟经腹膜内施用多奈哌齐或其溶媒和东莨菪碱。获知试验(T₁)之前25分钟通过管饲法施用化合物或其溶媒,即施用东莨菪碱5分钟后。就经腹膜内施用的化合物而言,施用的体积是5ml/kg体重,就口服施用而言是10ml/kg。测定了

使用化合物的识别得分和优秀学习者的百分比。

[1015] 实施例 B13 :使用体内模型在 PCP 处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1016] 精神分裂症的体内模型可以被用于测定本文所述的化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力。

[1017] 用于测试本文所述的一种或多种化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力的一种实例性的模型使用苯环利定 (PCP), 将其施用于动物 (例如, 非灵长类动物 (大鼠) 或灵长类动物 (猴子)), 导致类似于在那些在患有精神分裂症的人中所发现的功能障碍 [Jentsch 等, Science(1997), 277 :953-955 ;Piercey 等, Life Sci. (1988), 43(4) :375-385]。在这种或其它的动物模型中可使用标准的实验方案。一种方案涉及 PCP- 诱导的活动过度。

[1018] 使用来自合适供应商例如 Jackson Laboratories (Bar Harbor, 缅因州) 的雄性小鼠 (不同品种, 例如 C57Bl/6J)。所获得的是 6 周龄的小鼠。收到后, 将小鼠标记唯一的识别号码 (尾部标记), 并且在每个 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组。在剩余研究期间所有的动物保持分组。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周, 接下来测试时其平均年龄为 8 周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23°C, 相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[1019] 旷场 (OF) 测试评价运动行为, 例如测定小鼠的基线运动行为和响应于药理学试剂的运动行为。旷场箱是有机玻璃的方形的空间 (27.3×27.3×20.3cm ;Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束 (16×16×16) 以测定水平和垂直活动。该分析的配置是将旷场分为中心和外围区域, 以使红外线能够测量在区域中心和外围的活动。当小鼠移动破坏水平光束时测定行进路程, 而当垂直光束破坏时测定站立活动。

[1020] 在测试前将小鼠 (每个治疗组 10 至 12 只动物) 置于活性试验房间中适应至少 1 小时。在每次测试时, 测试 8 只动物。向小鼠施用溶媒 (10% DMSO 或 5% PEG200 和 1% 吐温 80)、本发明化合物、氯氮平 (阳性对照, 1mg/kg 腹腔内), 并放入 OF 箱中 30 分钟, 然后注射水或 PCP, 并放回 OF 箱中 60 分钟。在每次 OF 测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。

[1021] 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

[1022] 将预期剂量的试验化合物溶于适当的溶媒, 例如 5% PEG200、1% 吐温 80, 并在 PCP 注射之前 30 分钟口服给药。将氯氮平 (1mg/kg) 溶于 10% DMSO, 在 PCP 注射之前 30 分钟腹腔内给药。将 PCP (5mg/kg) 溶于无菌的可注射盐水溶液, 并进行腹腔内给药。

[1023] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在 PCP 注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活动。在 PCP 注射之后的 60 分钟期间测定 PCP- 诱导的活动。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$, 则认为效应显著。PCP 给药后将使用化合物治疗的组与使用溶媒和阳性对照氯氮平的组之间进行总行进路程和总站立的对比。

[1024] 实施例 B14 :使用体内模型在苯丙胺处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1025] 使用来自适合的供应商 (例如, Jackson Laboratories, Bar Harbor, 缅因州) 的

雄性小鼠（不同品种，例如 C57B1/6J）。通常获得 6 周龄的小鼠。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周。在适应期间，有规律地检查小鼠，对其进行处理并称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23℃，相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中，动物在治疗组之间随机分配。

[1026] 旷场 (OF) 测试评价运动活性。旷场箱是有机玻璃的方形箱（例如，27.3×27.3×20.3cm；Med Associates Inc., St Albans, VT），环绕有红外光束源（16×16×16）。配置围栏以将旷场分为中心和周围区域，并设置光电池光束以测定在 OF 箱的中心和周围的活动。由连贯的光束破坏来测定水平活动（行进的路程）和垂直活动（站立）。

[1027] 在测试当天，在治疗前将动物置于试验房间中适应至少 1 小时。对动物施用溶媒、氟哌啶醇（阳性对照，0.1mg/kg 腹腔内）、测试化合物，并放置于 OF 中。记录将待测化合物施用于每只动物的时间。记录基线活动 30 分钟，之后小鼠接受苯丙胺（4mg/kg）或水，放回 OF 箱中达 60 分钟。在每次旷场测试期的最后，将 OF 箱彻底清洁。通常每组中测试 10 至 12 只小鼠。测试化合物剂量范围通常为 0.01mg/kg 至 60mg/kg。

[1028] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据，随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在苯丙胺注射前的试验最初 30 分钟期间测定基线活动。在苯丙胺注射后的 60 分钟期间测定苯丙胺诱导的活动。从最终分析中排除高于或低于平均值达 2 个标准偏差的统计离群值。如果 $p < 0.05$ ，则认为效应显著。在用化合物处理和用溶媒和阳性对照氟哌啶醇处理的组之间比较苯丙胺给药后的总的移动距离和总的站立。

[1029] 实施例 B15：应用体内条件回避反应 (CAR) 模型测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1030] 已知所有目前批准的抗精神病剂（典型的和非典型的）具有选择性抑制大鼠条件回避反应 (CAR) 行为的能力。该现象使得 CAR 成为一个基本试验，用于评价新化合物的抗精神病活性。

[1031] 大鼠（多种品种，2 个月龄）是在计算机辅助、双向活动回避装置（穿梭箱）中饲养并且测试的。该箱包括两个相同大小的隔间，由包含一个 7×7cm 开口的不锈钢隔板分开。每个隔间装有由 1cm 间隔的不锈钢杆制成的电气化网格地板。将受训能回避足电击的大鼠每天在穿梭箱中放置 4 分钟使其习惯，随后进行 30 个试验，每次试验间隔随机为 20 至 30 秒。每次试验包括 10 秒刺激光（条件刺激，CS），随后在大鼠所处的隔间中在光存在下进行 10 秒足电击（非条件刺激，US）。如果动物在进行足电击之前离开隔间，该响应被认为回避反应。如果大鼠在 10 秒光刺激期间和在 10 秒电击 + 光刺激期间不改变隔间，记录逃跑失败。该测试需要动物受训 5 天 / 周。在每个受训日，将大鼠进行 30 个试验的一次训练期间。仅当大鼠在至少两次连续训练期间达到至少 80% 的回避表现时，开始测试化合物处理。将测试化合物以不同剂量和不同预处理时间（取决于具体药物动力学性质）进行口服施用。

[1032] 具有抗精神病特性的化合物抑制条件回避反应，增加或不增加逃跑失败。应用 Friedman 双向方差分析 (ANOVA) 进行统计分析，随后用 Wilcoxon 配对符号秩检验，分析每个剂量的所施用的测试化合物与溶媒对照处理的大鼠。评价多个浓度的本发明化合物与本文中上述受体的结合能力。

[1033] 实施例 B16. 采用五项选择连续反应任务 (5-choice serial reaction task) 测定化合物提高注意力 / 警觉性和降低冲动性的能力

[1034] 注意力和冲动性是多种疾病状态的特征。在人类中使用的连续性表现试验 (continuous performance test) (CPT) 能够检测多种疾病中的注意力缺陷, 包括注意力缺陷多动症 [Riccio 等, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2001), 13(3) :326-335]、精神分裂症 [Lee, 等, *Schizophr. Res.* (2006), 81(2-3) :191-197] 和轻度认知障碍 [Levinoff 等, *Neuropsychology* (2006), 20(1) :123-132]。CPT 的临床前模拟 (analogue) 为五项选择连续反应时间任务 [“5-CSRTT”; Robbins, T., *Psychopharmacology* (2002), 3-4 :362-380]。在该操作性试验中, 要求大鼠注意力集中并保持响应, 它们注视 5 个孔, 5 个孔中的一个会出现短暂的刺激光。在 5-CSRTT 中刺激光的短暂照明类似于人类 CPT 中的“正确”字母的呈现。当观察刺激光时, 大鼠必须用鼻子戳响应的孔从而得到食物奖励。5-CSRTT 使得作为 CPT 的类似行为响应的测量成为可能, 包括准确性、响应速度以及强制性响应。在本研究中, 在试验参数变更的情况下进行药物试验, 所述参数变更导致早期响应有所提高的。该早期响应假定能够预示冲动性, 即无法克制不适当的响应, 显示其对托莫西汀 (atomoxetine) 敏感 [Navarra, 等 *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2008), 32(1) :34-41]。

[1035] 最少 12 只雄性 Long-Evans 大鼠 (275-300g) 获自 Harlan Laboratories, Indianapolis, IN。在试验开始时, 大鼠约 16-18 月大, 大鼠到达后, 给大鼠指定唯一的识别号码 (尾巴标记)。将大鼠在 OptiRAT 笼中单独饲养, 在开始限食方案之前使其有 7 天的时间适应环境, 限食方案为: 给予大鼠 85% 的与鼠龄相应的自由喂饲饲料从而控制体重, 每天给予约 10-20g 大鼠饲料。除试验期间外, 随意饮水。动物保持在 12/12H 光亮 / 黑暗循环环境 (于 0700EST 开灯), 室温保持在 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度保持在约 50%。在开始试验之前对所有动物进行检查、处理并称重, 保证充分健康和适宜性, 从而尽可能减少与试验有关的非特异性紧张。5-CSRTT 项目在动物的光亮期阶段进行。所有的实验和程序均通过 the Institutional Animal Care and Use Committee of PsychoGenics, Inc 批准。

[1036] 设备: 设备由带有网格地板的铝和树脂玻璃室组成 (宽 31.5cm, 深 25.0m, 高 33.0cm), 封装在减音柜中。每个柜子配备低噪音抽风扇, 它也可以有助于掩蔽外部噪音。每个室的左壁呈凹面弯曲, 均匀分布有 5 个孔, 位于距地板约 2.5cm 处。每个孔配有标准 3W LED 灯用于发射刺激光。对面的壁配有食物盒, 位于距地板约 3.0cm 处。每个室采用 3W 室内光照明, 位于天花板的中央位置。每个试验期后, 设备采用 70% 乙醇清洁。

[1037] 试验步骤: 训练: 动物被训练注视发射刺激光照明的 5 个孔。每个试验期通过室内光照明开始, 食物奖励传递到盒中。当大鼠打开食物盒获得食物块时第一次试验开始。刺激间隔 (inter-trial interval) (ITI) 后, 刺激光之一照明 500msec。大鼠在刺激光照明的 5sec. 内必须用鼻子戳照明孔。这样的响应被定义为正确的响应, 采用食物块作为奖赏。收集食物块后开始下一个试验。对非照明孔的鼻子戳响应 (错误响应) 或 5sec 限制后用鼻子戳 (错过的试验) 导致试验的终止, 室内光消失并强制进入超时期。试验: 获得高精度 (每个试验期中至少有 75% 的正确, 至少 50 次试验完成) 的 5-CSRTT 后, 药物试验开始。动物采用实验化合物 (不同剂量, 适当的溶媒)、溶媒和阳性对照 (托莫西汀 1mg/kg ip) 处理。药物试验期间, ITI 在 10、7、5 或 4sec. 的持续时间之间改变, 分为 4 个试验组 (它们每一个均以随机方式在每个 ITI 持续时间内包括 1 个试验)。60 分钟过去后试验期结束。

根据随机方式的组内设计,所有的大鼠均接受药物处理。只有当大鼠在前一个试验期内在最少 50 次试验中已经完成了至少 75% 的正确试验时,药物试验在每周的星期三和星期五进行。

[1038] 试验期内获得的测量结果为:(1) 正确百分率,定义为正确试验的次数 $\times 100$,除以正确和错误试验的总次数,(2) 错过的试验,定义为超过 5sec. 限制保持的响应或没有响应,(3) 正确等待时间,定义为刺激照明后作出正确响应所需要的时间,(4) 食物盒等待时间,定义为作出正确响应后进入食物盒取食物块所需要的时间,(5) 早期响应,定义为 ITI 期间用鼻子戳响应的总次数,和 (6) 持续响应,定义为最初鼻子戳后作出的额外响应的总次数。

[1039] 统计分析

[1040] 数据表达为正确百分率;错过的试验次数、初步响应和持续响应的次数;和作出正确响应以及正确响应后取食物块所需要的等待时间(sec.)。通过方差分析(ANOVA)对数据进行分析。在使用的情况下, $p < 0.05$ 的值被认为具有显著意义。如果适当的话,采用 Fisher LSD 事后分析进行事后比较。

[1041] 实施例 B17:精神分裂症的阴性症状的动物模型:亚慢性的 PCP 诱导的社交缺陷

[1042] 施用于人和实验动物的苯环利定(PCP)诱导大范围的精神分裂症症状,包括阴性症状和认知缺陷。作为一系列的阴性症状的一部分,精神分裂症的主要症状被认为是社会隔离/社交回避。用 PCP 对大鼠的亚慢性处理导致社交回避的明显征兆出现,这是通过与闯入笼子的大鼠的交往时间缺乏来测定的。在该研究中使用雄性的斯普拉格-道利大鼠(约 150g,来自不同的供应商,例如 Harlan,印地安那州)。在收到大鼠后,将其分组圈养在 OPTI 大鼠通风笼中。在研究的其余时间内大鼠以每笼 2-3 只分组圈养。在适应期间,对大鼠有规律地进行检查、管理和称重,以确保足够的健康和适合性。将大鼠维持在 12/12 的光/暗周期下,在早晨 7:00 开灯。室温维持在 20-23°C,相对湿度维持 30-70%。在研究期间提供随意进食和饮水。动物被随机指定到治疗组中,并用年龄进行平衡。

[1043] 在测试前的五天中,每天两次对大鼠注射 PCP (2mg/kg;皮下注射)或盐水(皮下注射)。在第 6 天,在使用溶媒、作为阳性对照的氯氮平 (2.5mg/kg,腹腔内注射,其溶于 5% PEG : 5%吐温 80) 和预期剂量的溶于适宜溶媒的试验化合物进行预处理 30 分钟后,将接受了相同处理的彼此不熟悉的一对大鼠放置到白色树脂玻璃的开放区域 (24" $\times$ 17" $\times$ 8") 中,使其彼此交往 6 分钟。社会交往('SI')包括:嗅另一只大鼠;对另一只大鼠理毛;爬到另一只大鼠上面或下面或围绕它;跟随另一只大鼠;或探索另一只大鼠的会阴部。被动接触和挑衅性的接触不认为是社会交往的量度。在 6 分钟的测试中,由受过训练的观察者记录大鼠在彼此交往中花费的时间。在不同的大鼠测试之间,将社会交往箱彻底清洁。数据通过方差分析(ANOVA)进行分析,随后酌情进行事后分析(post-hoc analysis)(例如 Fischer、Dunnett)。如果 $p < 0.05$,则认为效应显著。

[1044] 实施例 B18:锥体外系综合征(EPS)的动物模型:在小鼠钢棒测试中测量僵住症

[1045] 已知抗精神病药物在动物和人中诱导锥体外系综合征(EPS)。被认为用于预测 EPS 的动物模型是小鼠钢棒测试,其测量对药理学活性剂的僵住反应。使用来自适宜供应商(例如 Jackson Laboratories(Bar Harbor, Maine))的雄性小鼠(不同株系)。收到 6 周龄的小鼠。在收到后,将小鼠指定唯一的身份号码(尾部标记),并以每笼 4 只分组圈养

在 OPTI 小鼠通风笼中。在研究的其余时间内小鼠保持以每组 4 只圈养。所有小鼠在测试前适应新房间至少两周,随后在平均年龄为 8 周时进行测试。在适应期间,对小鼠进行有规律地进行检查、管理和称重,以确保足够的健康和适合性。将小鼠维持在 12/12 的光 / 暗周期下。室温维持在 20-23℃,相对湿度维持 30-70%。在研究期间提供随意进食和饮水。在每个测试中,动物被随机指定到治疗组中。

[1046] 在小鼠钢棒试验中,将小鼠的前爪放置在树脂玻璃平台上的抬起 2” 的水平棒上,每次测试记录最多 30 秒的时间。当动物的前爪返回平台时或者 30 秒后试验终止。该测试重复 3 次,将 3 次试验的平均值记录作为僵住症的指标。在这些研究中,典型的抗精神病药物氟哌啶醇 (2mg/kg, 腹腔内,溶于 10% DMSO 中) 用作阳性对照,诱导僵化和僵住症,通过在棒上保持的时间来测量。在试验前 30 分钟,将所需剂量的待测化合物溶于适宜的溶媒中,经口服给药,对另外组的小鼠施用溶媒和阳性对照氟哌啶醇 (2mg/kg, 腹腔内)。在处理 30 分钟、1 小时和 3 小时测量僵住症反应。在 30 秒的试验期间,经过训练的观察者测量在棒上保持的时间。数据通过方差分析 (ANOVA) 进行分析,随后酌情进行事后分析 (例如 Fischer、Dunnett)。如果 $p < 0.05$,则认为效应显著。

[1047] 实施例 B19 :用于使用高架十字迷宫 (EPM) 试验检验化合物的抗焦虑作用的动物模型

[1048] 该研究可用于检验本文详述的化合物在 C57Bl/6J 小鼠中使用高架十字迷宫 (EPM) 试验的抗焦虑性质。

[1049] 使用来自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 的雄性 C57Bl/6J 小鼠进行旷场研究。收到 6 周龄的小鼠。在收到后,将小鼠指定唯一的身份号码 (尾部标记),并以每笼 4 只分组圈养在 OPTI 小鼠通风笼中。在研究的其余时间内小鼠保持以每组 4 只圈养。所有小鼠在测试前适应新房间约两周,随后在平均年龄为 8 周时进行测试。在适应期间,对小鼠有规律地进行检查、管理和称重,以确保足够的健康和适合性。将动物维持在 12h/12h 的光 / 暗周期下。室温维持在 20-23℃,相对湿度维持 30-70%。在研究期间提供随意进食和饮水。在每个测试中,动物被随机指定到治疗组中。在研究结束后安乐死所有动物。

[1050] 化合物可溶于 5% PEG200/H₂O 中,以剂量体积 10mL/kg 在试验前 30 分钟口服给药;2) 地西洋 (2.5mg/kg) 溶于 45% 羟丙基-β-环糊精中,以剂量体积 10mL/kg 在试验前 30 分钟口服给药。

[1051] 高架十字迷宫试验评价焦虑。该迷宫 (Hamilton Kinder) 包括两个封闭臂 (14.5cm 高 × 5cm 宽 × 35cm 长) 和两个开放臂 (6cm 宽 × 35cm 长),形成交叉,具有正方形中心平台 (6×6cm)。所有可见的表面均由黑色丙烯酸树脂制成。迷宫的每个臂放置在高于地板 56cm 的支撑柱上。抗静电的黑色乙烯树脂帘 (7' 高) 围绕着 EPM,形成 5' × 5" 的围墙。在测试前,动物被带到试验房间中适应至少 1 小时。将动物放在高架十字迷宫的中心,面朝封闭臂,进行 5 分钟的循环 (run)。所有动物测试一次。通过电脑自动记录所花费的时间、经过的距离和对每个臂的进入次数。在每个小鼠之后都将 EPM 彻底清洁。

[1052] 数据通过方差分析 (ANOVA) 进行分析,随后酌情进行 Fisher 的 LSD 事后分析。如果 $p < 0.05$,则认为效应显著。

[1053] 本文所有引用的文献,例如出版物、专利、专利申请和公开的专利申请都以其整体引入本文作为参考。

[1054] 尽管为了清楚理解的目的,对上述发明在某种程度上详细地通过说明和实施例的方式进行了描述,但本领域的技术人员显然可以进行某些小的变化和改进。因此,所提供的描述和实例不应当被认为是对本发明范围的限制。