



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102316732 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 200980153432. 3

(22) 申请日 2009. 10. 30

(30) 优先权数据

61/110, 527 2008. 10. 31 US

61/173, 965 2009. 04. 29 US

61/245, 257 2009. 09. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/062872 2009. 10. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/051503 EN 2010. 05. 06

(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 戴维 . T. 亨格 安德鲁 . A. 普罗特

拉詹德拉 . P. 贾因

萨瓦吉特 . 查克拉瓦蒂

马科 . 乔吉蒂

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/55(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2002/0077318 A1, 2002. 06. 20,

US 2007/0015745 A1, 2007. 01. 18, 全文 .

审查员 宋增锋

权利要求书17页 说明书256页

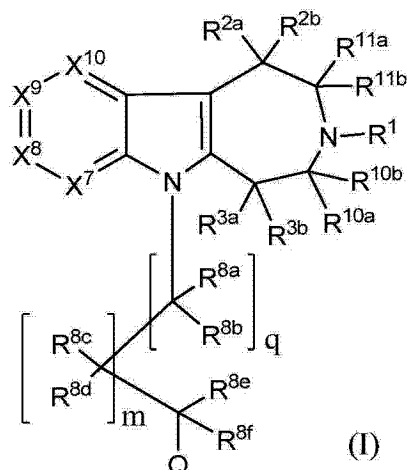
(54) 发明名称

氮杂萆并 [4, 5-b] 吡啶以及使用方法

(57) 摘要

本公开涉及新的氮杂萆并 [4, 5-b] 吡啶化合物, 其可用于调节个体中的组胺受体。本公开描述了新的化合物, 包括新的 1, 2, 3, 4, 5, 6- 四氢氮杂萆并 [4, 5-b] 吡啶。本公开也提供了药物组合物。

1. 式 (I) 的化合物或者其盐:



其中：

R¹为H、取代或者未取代的C₁-C₈烷基、取代或者未取代的C₂-C₈烯基、取代或者未取代的C₂-C₈炔基、C₁-C₈全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、C₁-C₈全卤代烷氧基、C₁-C₈烷氧基、芳基氧基、羧基、酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基氨基；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为H、羟基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、烷基磺酰基氨基,或者 R^{2a} 或 R^{2b} 与其所连接的碳和邻位的 R^2 一起形成环烷基部分;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、羟基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 烷氧基、酰基氨基,或者 R^{3a} 或 R^{3b} 与其所连接的碳和邻位的 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分;

R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}和 R^{11b}各自独立为 H、羟基、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、烷氧基或烷基磺酰基氨基；

X^7, X^8, X^9 和 X^{10} 各自独立为N或者CR⁴:

R⁴各自独立为H、卤素、C₁-C₈全卤代烷基、取代或者未取代的C₁-C₈烷基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、C₁-C₈全卤代烷氧基、C₁-C₈烷氧基、羧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、烷基磺酰基氨基或者酰基；

m 为 1；

q 为 0 ;

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1-C_8 烷氧基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基、烷氧基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基，或者与其所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环烷基部分，或者与邻位的 R^8 一起形成化学键，条件是当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时，季位的 R^8 不为羟基；以及

Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或取代或者未取代的杂环基；

条件是 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个不是 H；

其中烷基是指饱和的直链、支链或者环状一价烃结构及其组合,

烯基是指具有至少一个烯属不饱和位点的不饱和烃基团且包括环烯基作为其亚组；

取代的烷基、取代的烯基和取代的炔基分别是指具有 1 至 5 个取代基的烷基、烯基或炔基,所述取代基独立选自烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代有 1 至 5 个卤素取代基的芳基、杂芳基、芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基硫基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代和羰基亚烷基烷氧基;

取代的杂环基是指被 1 至 3 个取代基所取代的杂环基团,所述取代基独立选自烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、杂芳基、芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基硫基、烷基、烯基、炔基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代和羰基亚烷基烷氧基;

取代的芳基和取代的杂芳基分别是指具有 1 至 5 个取代基的芳基或杂芳基,所述取代基独立选自烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、杂芳基、芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基硫基、烷基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代和羰基亚烷基烷氧基;

取代的环烷基和取代的环烯基分别是指具有 1 至 5 个取代基的环烷基或环烯基,所述取代基独立选自烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、杂芳基、芳基氧基、氰基、卤素、羟基、羧基、巯基、烷基硫基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代和羰基亚烷基烷氧基;

取代的氨基是指基团 $-NR_aR_b$, 其中 (a) R_a 和 R_b 基团各自独立选自: 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、杂环基、取代的杂环基, 条件是 R_a 和 R_b 基团不都是 H; 或者 (b) R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环基或者取代的杂环基;

杂环基是指具有单个环或者多个稠合的环且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个独立选自氮、硫或者氧的环杂原子的饱和的或者不饱和的非芳族基团;

芳基是指具有单个环或者多个稠合的环的不饱和的芳族碳环基团, 其中稠合的环可能是或者可能不是芳族的, 且芳基包含 6 至 14 个环碳原子;

杂芳基是指具有 1 至 10 个环碳原子和至少一个独立选自氮、硫或者氧的环杂原子的不饱和的芳族杂环基团;

环烷基是具有 3 至 13 个环碳原子的饱和环烃; 以及

环烯基为具有 3 至 8 个环碳原子的不饱和环状烃。

2. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基。

3. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 。

4. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少一个为 N。

5. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少两个为 N。

6. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个为 CR^4 。

7. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的一个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个为 CR^4 。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^4 各自独立为 H、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基。

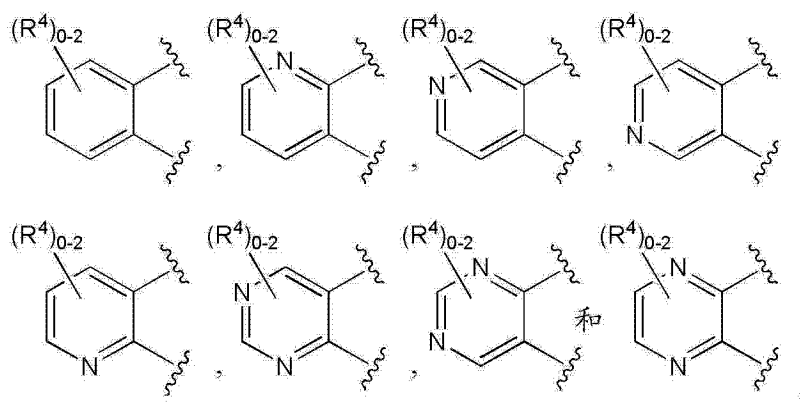
9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^4 各自独立为 H 或者取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基。

10. 权利要求 9 的化合物或者其盐, 其中 R^4 各自为 H。

11. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^4 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 全卤代烷基或者取代或者未取代的芳基。

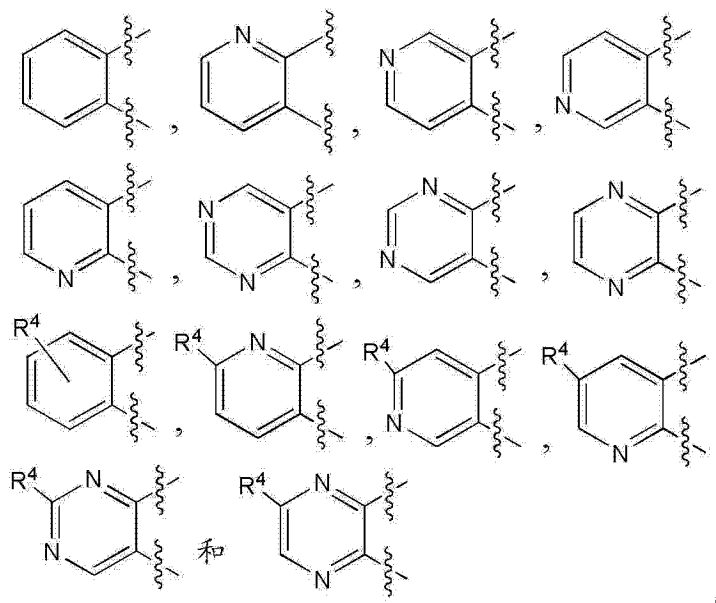
12. 权利要求 11 的化合物或者其盐, 其中 R^4 各自独立为 H、卤素、甲基、三氟甲基或者环丙基。

13. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述的芳族部分:



其中 R^4 各自独立为卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或者酰基。

14. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述的芳族部分:



其中 R^4 为卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或者酰基。

15. 权利要求 13 或者 14 的化合物或者其盐, 其中 R^4 各自独立为卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基或者 C_1-C_4 全卤代烷基。

16. 权利要求 1-15 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、或取代或者未取代的芳烷基。

17. 权利要求 1-15 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基。

18. 权利要求 1-15 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^1 为甲基、乙基、环丙基、丙醇基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛基、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛基、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-基或者 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

19. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中:

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H 或取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基; 且

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。

20. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中:

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H 或未取代的 C_1-C_8 烷基; 且

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成羰基部分。

21. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中:

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H 或甲基; 且

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、甲基或卤素, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成羰基部分。

22. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为 H。

23. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中 (i) R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基; 或 (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素, 或者 R^{3a} 或 R^{3b} 与其所连接的碳和邻位的 R^3 一起形成羰基部分。

24. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少两个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基。

25. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中 (i) R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为甲基; 或 (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为氟、甲基或者与其所连接的碳和邻位的 R^3 一起形成羰基部分。

26. 权利要求 1-18 中任一项的化合物或者其盐, 其中 (i) R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基, 或者 (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自为甲基、氟或者与其所连接的碳和邻位的 R^3 一起形成羰基部分。

27. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、未取代的 C_1-C_8 烷基或羟基。

28. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基或羟基。

29. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、甲基或羟基。

30. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 中的至少一个为未取代的 C_1 - C_8 烷基或羟基。

31. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 中的至少一个为甲基或羟基。

32. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 均为甲基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 均为甲基。

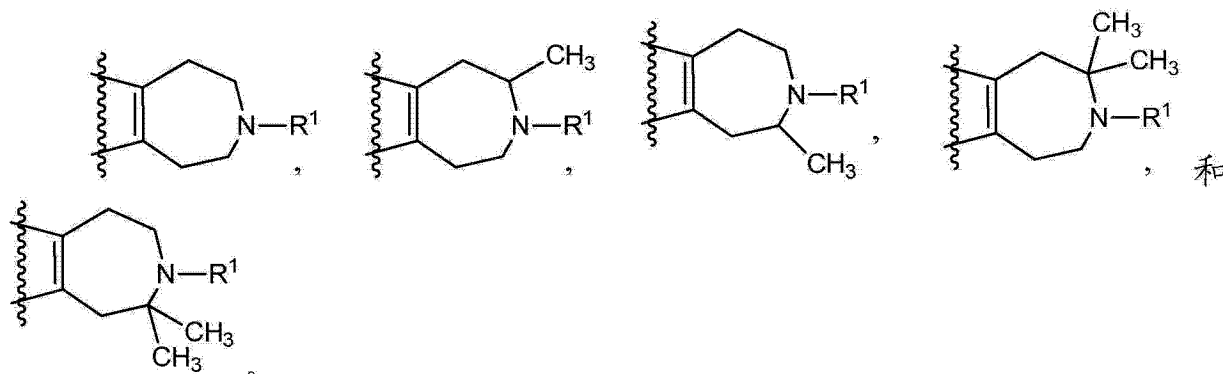
33. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{10a} 为 H 且 R^{10b} 为甲基。

34. 一种组合物, 其包含基本纯的权利要求 33 的化合物或者其盐, 其中带有 R^{10a} 和 R^{10b} 的碳为 R 构型或者 S 构型。

35. 权利要求 1-26 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{11a} 为 H 且 R^{11b} 为甲基。

36. 一种组合物, 其包含基本纯的权利要求 35 的化合物或者其盐, 其中带有 R^{11a} 和 R^{11b} 的碳为 R 构型或者 S 构型。

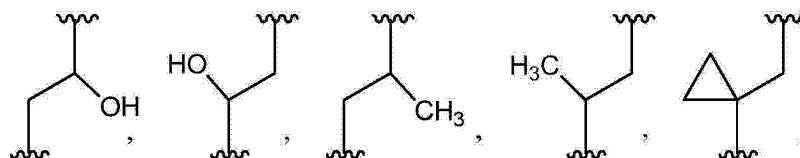
37. 权利要求 1-31 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成选自下述的环:

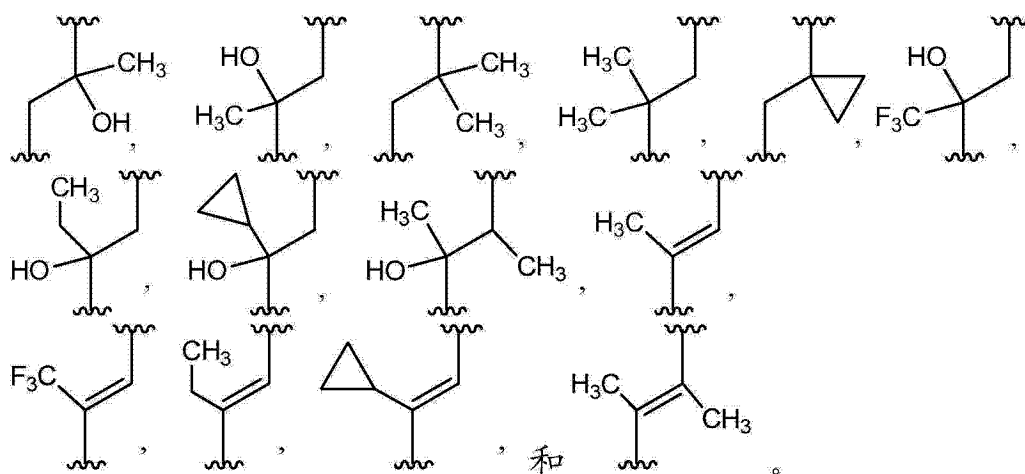


38. 权利要求 1-37 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、未取代的 C_1 - C_4 烷基或者与其所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环烷基部分。

39. 权利要求 1-37 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 一起形成化学键。

40. 权利要求 1-37 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 与其所连接的碳一起形成选自下述的部分:





41. 权利要求 1-37 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成选自下述基团的部分: $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 。

42. 权利要求 41 的化合物或者其盐, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成选自下述基团的部分: $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ 。

43. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中:

R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基;

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H 或甲基;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H 或者氟;

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为 H 或者甲基; 且

R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H 或者甲基。

44. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代或者未取代的芳基。

45. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代或者未取代的杂芳基。

46. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代或者未取代的以下基团: 吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。

47. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代或者未取代的以下基团: 苯基或者吡啶基。

48. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代有至少一个甲基的以下基团: 苯基或者吡啶基。

49. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代有至少一个取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或者全卤代烷基部分的以下基团: 吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。

50. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为吡啶-3-基或吡啶-4-基, 其各自取代有一个、两个或三个选自以下的部分: C_1-C_4 烷基、卤素、全卤代烷基和全卤代烷氧基。

51. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 为吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基或吡啶-4-基。

52. 权利要求 46 或 47 的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代有一个、两个或三个选自以下

的部分的苯基： C_1-C_4 烷基、卤素、全卤代烷基和全卤代烷氧基。

53. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 为取代或者未取代的环烷基或者取代或者未取代的杂环基。

54. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 为取代或者未取代的以下基团：吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基。

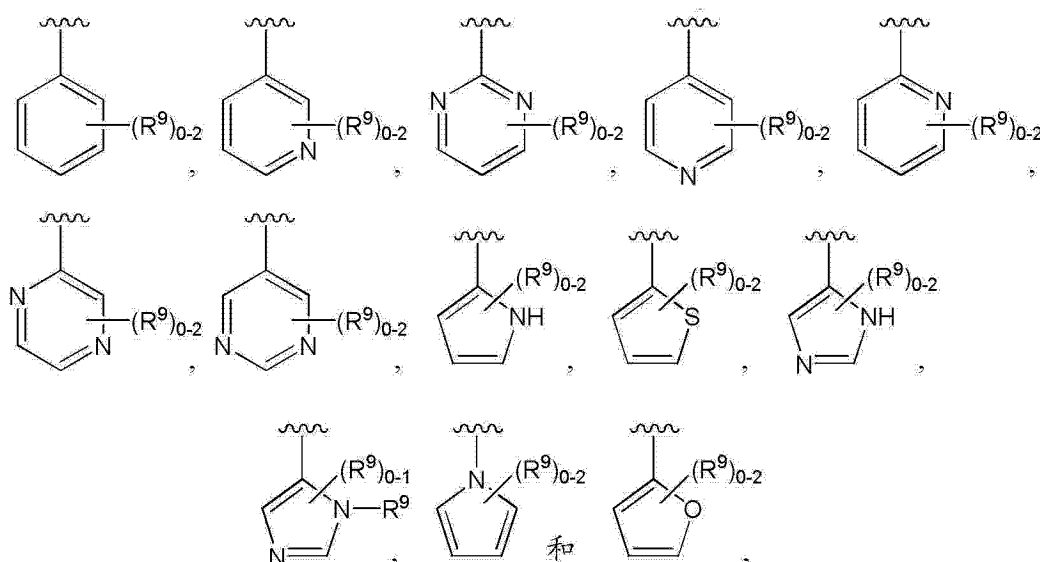
55. 权利要求 54 的化合物或者其盐，其中 Q 为取代有至少一个甲基或者卤素的以下基团：吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基。

56. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 为未取代的环烷基或者未取代的杂环基。

57. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 为取代或者未取代的以下基团：环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分。

58. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 为取代有至少一个羰基、羟基甲基、甲基或者羟基的取代的以下基团：环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分。

59. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 选自：

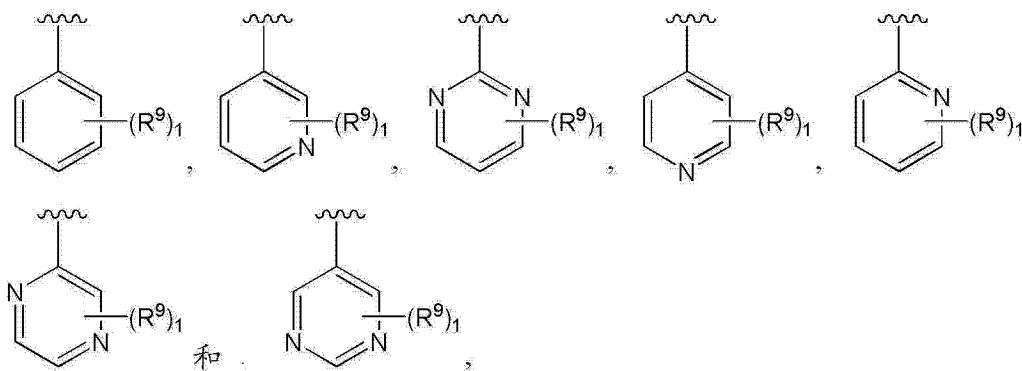


其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、取代或者未取代的杂环基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基。

60. 权利要求 59 的化合物或者其盐，其中 Q 取代有不多于一个 R^9 基团。

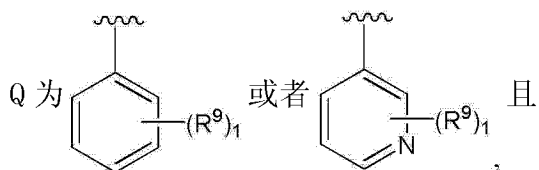
61. 权利要求 59 的化合物或者其盐，其中 Q 只取代有一个 R^9 基团。

62. 权利要求 61 的化合物或者其盐，其中 Q 选自：



且其中 R^9 在 Q 与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的邻位或对位与 Q 连接。

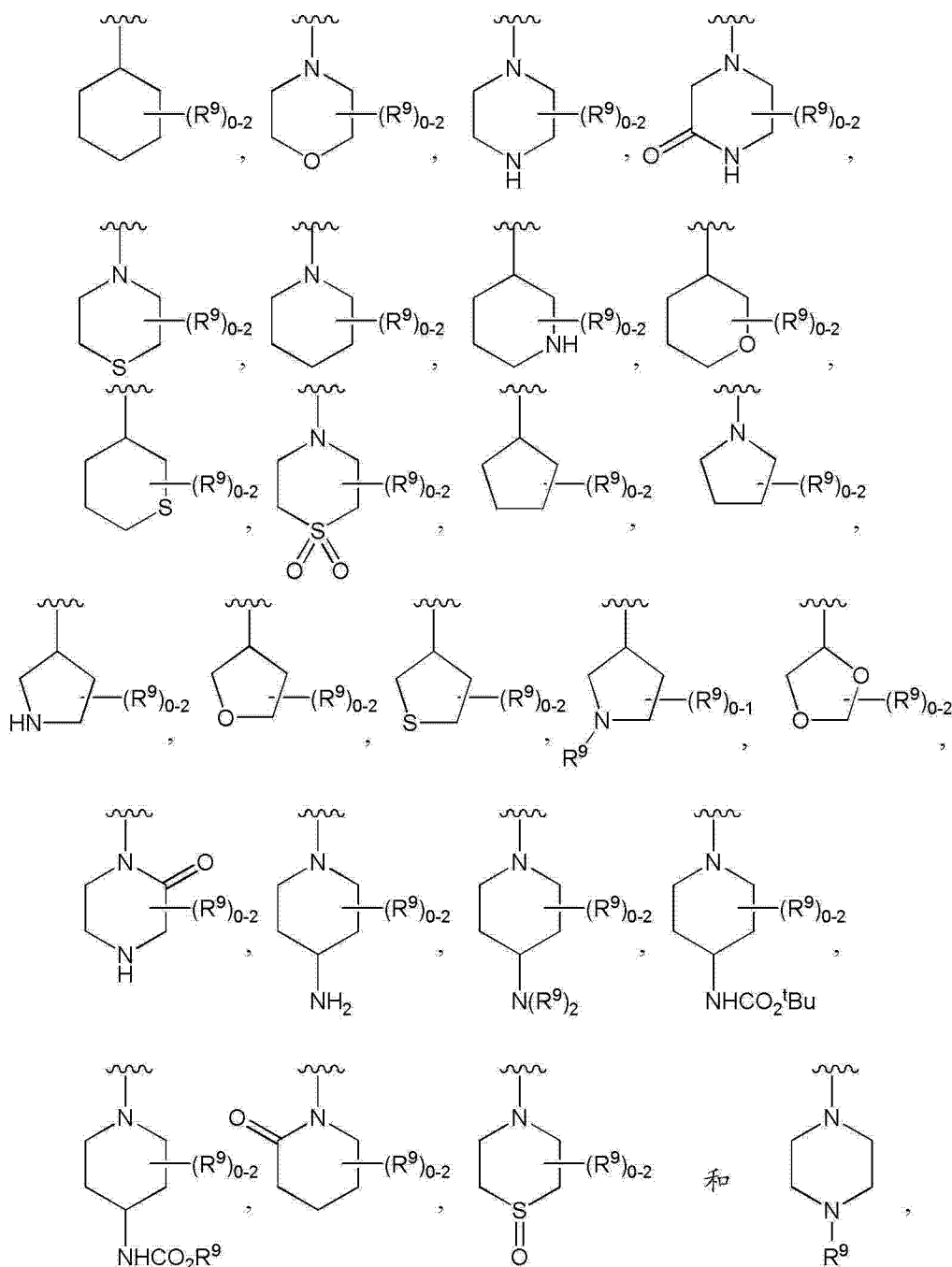
63. 权利要求 62 的化合物或者其盐, 其中:



R^9 在 Q 与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的对位与 Q 连接。

64. 权利要求 59 的化合物或者其盐, 其中 Q 取代有两个 R^9 基团。

65. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 选自:



其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基。

66. 权利要求 65 的化合物或者其盐, 其中 Q 取代有不多于一个 R^9 基团。

67. 权利要求 65 的化合物或者其盐, 其中 Q 只取代有一个 R^9 基团。

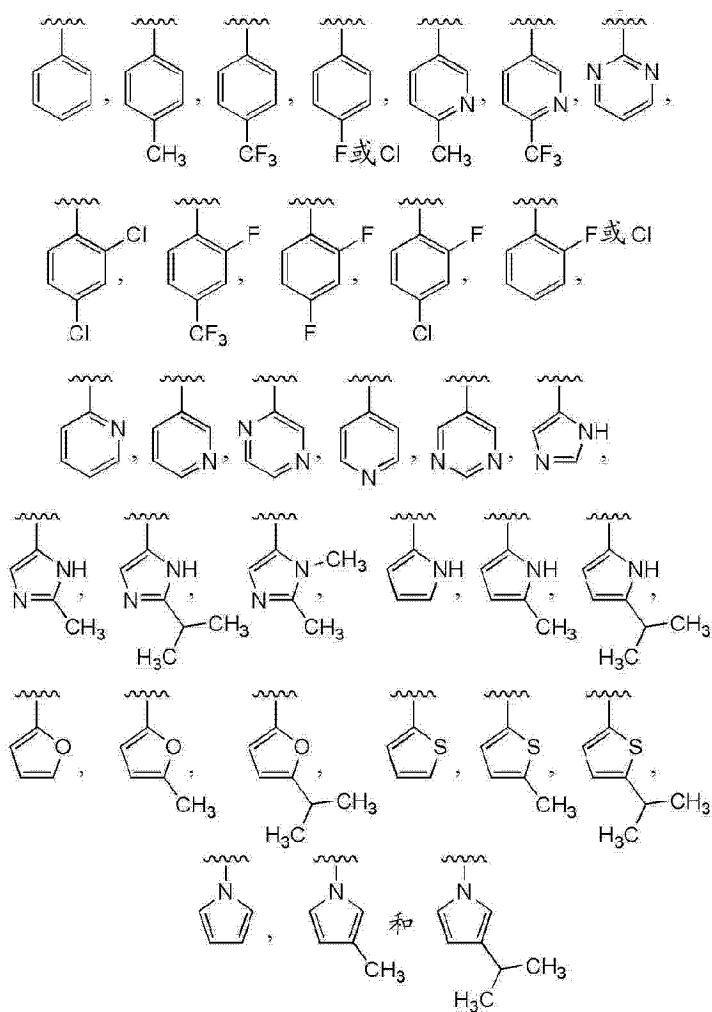
68. 权利要求 65 的化合物或者其盐, 其中 Q 取代有两个 R^9 基团。

69. 权利要求 59-68 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^9 各自独立为取代或者未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、三氟甲基或者羟基。

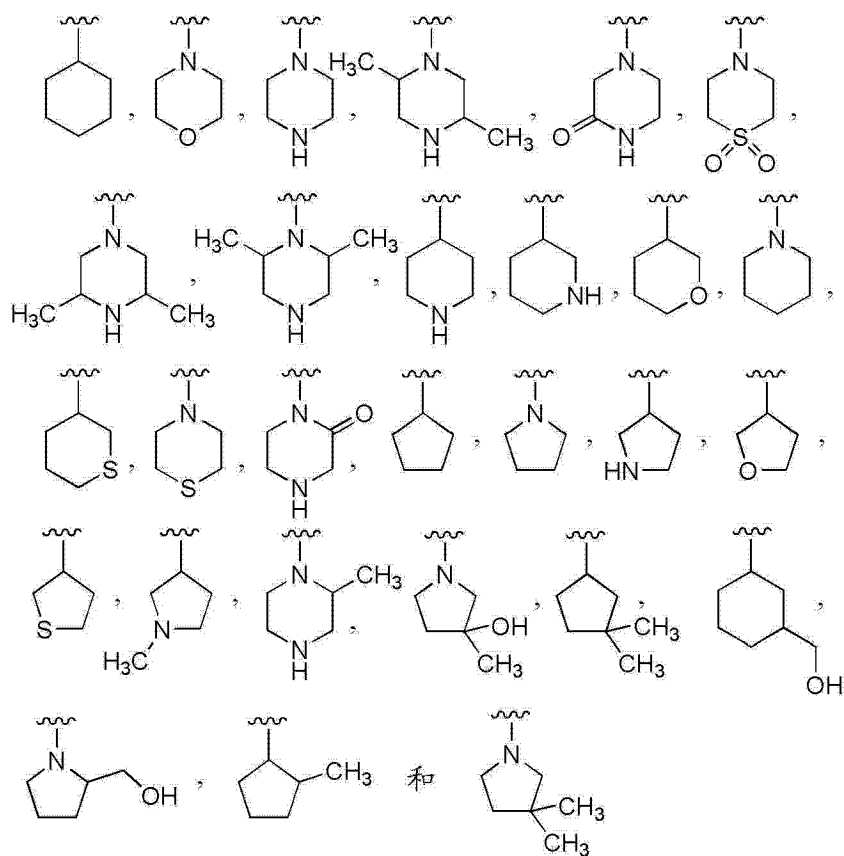
70. 权利要求 59-68 中任一项的化合物或者其盐, 其中 R^9 各自独立为甲基、 $-CH_2OH$ 、异

丙基、卤素、三氟甲基或者羟基。

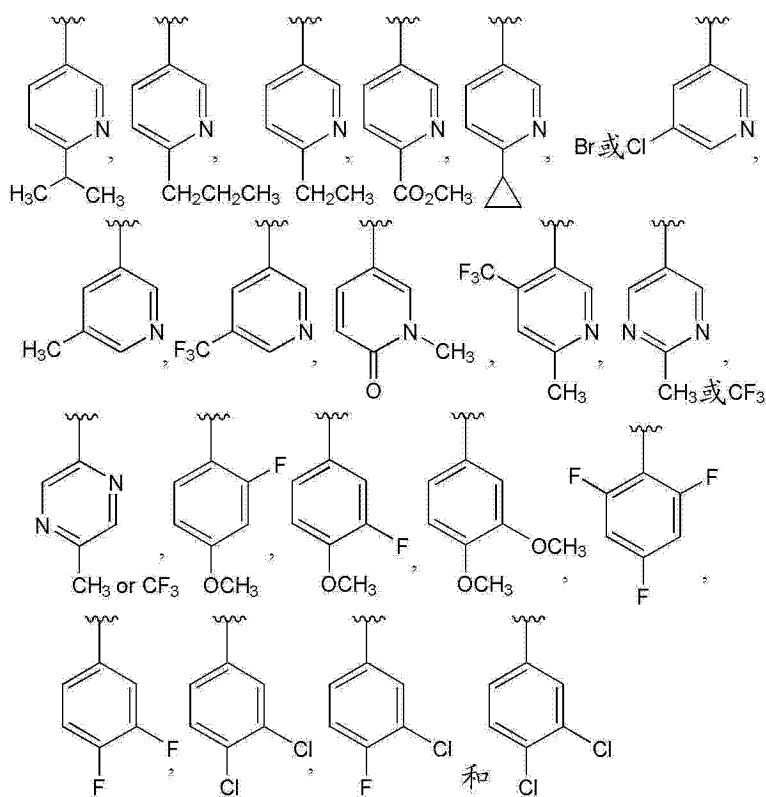
71. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 选自:



72. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 选自:



73. 权利要求 1-43 中任一项的化合物或者其盐, 其中 Q 选自:



74. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中:

R^1 为未取代的烷基;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H;

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CH；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、 C_1 - C_4 烷基或者羟基；且

Q 为取代或者未取代的芳基或取代或者未取代的杂芳基。

75. 权利要求 1 的化合物或者其盐，其中：

R^1 为未取代的烷基；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CH；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H 或者 C_1 - C_4 烷基；且

Q 为取代或者未取代的芳基或取代或者未取代的杂芳基。

76. 权利要求 1 的化合物或者其盐，其中：

R^1 为未取代的烷基；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CH；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H 或者 C_1 - C_4 烷基或者与邻位的 R^8 一起形成化学键；且

Q 为取代或者未取代的芳基或取代或者未取代的杂芳基。

77. 权利要求 76 的化合物或者其盐，其中 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 一起形成化学键。

78. 权利要求 74、75 或 76 的化合物或者其盐，其中 Q 为取代的或未取代的芳基。

79. 权利要求 74-77 中任一项的化合物或者其盐，其中 Q 为取代或者未取代的以下基团：苯基或者吡啶基。

80. 权利要求 1 的化合物或者其盐，其中 Q 为取代有至少一个甲基的以下基团：苯基或者吡啶基。

81. 权利要求 1 的化合物或者其盐，其中：

R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、或取代或者未取代的芳基；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H 或者卤素；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自为 CR^4 ；

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H 或者甲基；且

Q 为取代或者未取代的芳基或取代或者未取代的杂芳基。

82. 权利要求 81 的化合物或者其盐，其中 Q 为取代的或未取代的芳基。

83. 权利要求 81 的化合物或者其盐，其中 Q 为取代或者未取代的以下基团：吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。

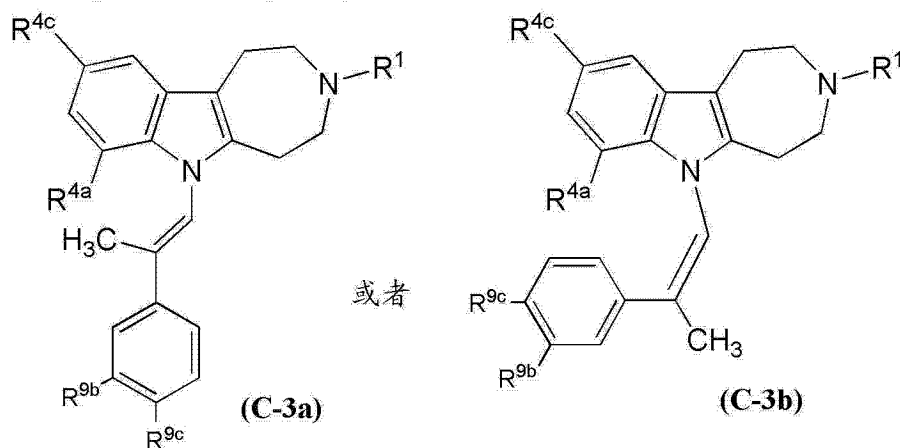
84. 权利要求 83 的化合物或者其盐，其中 Q 为取代有至少一个取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或者全卤代烷基部分的以下基团：吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。

85. 权利要求 81-84 中任一项的化合物或者其盐，其中 R^4 为 H、卤素、吡啶基、甲基或者三氟甲基。

86. 权利要求 81-85 中任一项的化合物或者其盐，其中 R^1 为丙醇基、甲基、乙基、环丙

基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛基、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛基、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-基或者1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

87. 式 (C-3a) 或者 (C-3b) 的化合物或者其盐：



其中：

R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；

R^{4a} 为 H 或者 F；

R^{4c} 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ ；

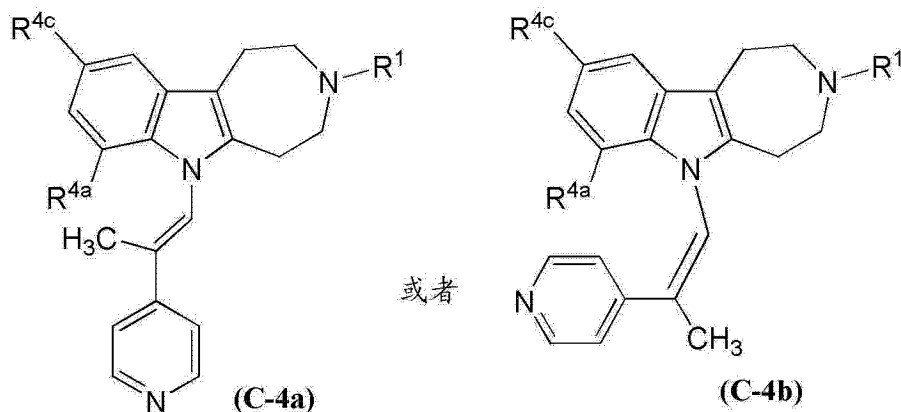
R^{9b} 为 H 或者 F；且

R^{9c} 为 F、 CF_3 、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。

88. 权利要求 87 的化合物或者其盐，其中 R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-\text{NHCH}_3$ ； R^{9b} 为 H 或者 F，且 R^{9c} 为 F、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。

89. 权利要求 87 的化合物或者其盐，其中 R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-\text{NHCH}_3$ ； R^{9b} 为 H，且 R^{9c} 为 F 或者 OCH_3 。

90. 式 (C-4a) 或者 (C-4b) 的化合物或者其盐：



其中：

R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；

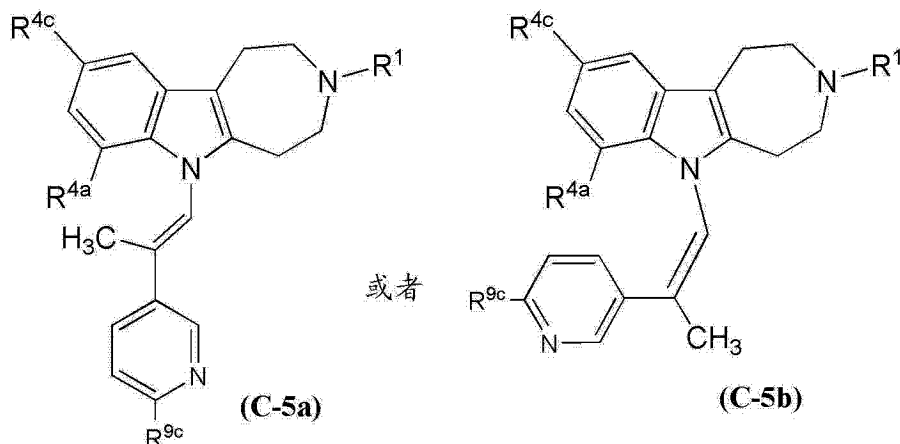
R^{4a} 为 H 或者 F；且

R^{4c} 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F 或者 $-\text{NHCH}_3$ 。

91. 权利要求 90 的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; 且 R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-NHCH_3$ 。

92. 权利要求 90 的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; 且 R^{4c} 为 CH_3 、Cl、或 F。

93. 式 (C-5a) 或者 (C-5b) 的化合物或者其盐:



其中:

R^1 为 CH_3 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$;

R^{4a} 为 H 或者 F;

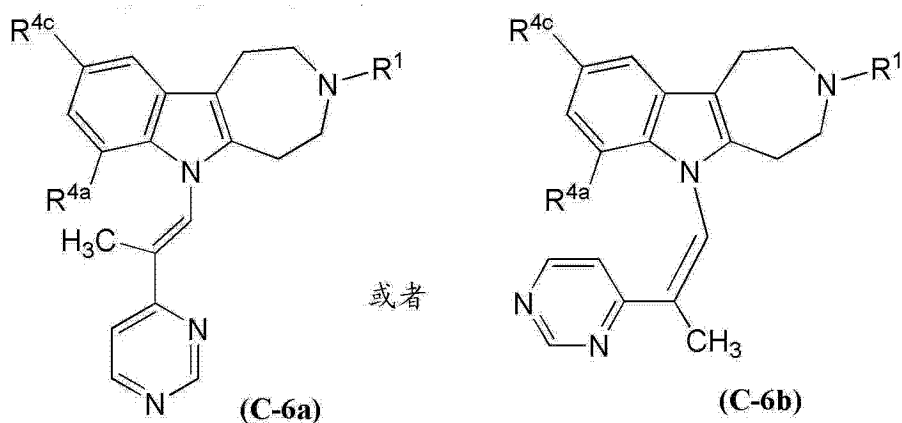
R^{4c} 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F 或者 $-NHCH_3$;

R^{9c} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-CONH(CH_3)$ 或者 $-CON(CH_3)_2$ 。

94. 权利要求 93 的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-NHCH_3$; 且 R^{9c} 为 H、F 或者 CH_3 。

95. 权利要求 93 的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; R^{4c} 为 CH_3 、Cl、或 F; 且 R^{9c} 为 H 或者 CH_3 。

96. 式 (C-6a) 或者 (C-6b) 的化合物或者其盐:



其中:

R^1 为 CH_3 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$;

R^{4a} 为 H 或者 F;

R^{4c} 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F 或者 $-NHCH_3$ 。

97. 权利要求 96 的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; 且 R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-NHCH_3$ 。

98. 权利要求 96 的化合物或者其盐, 其中 R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; 且 R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F。

99. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中

R^1 为 CH_3 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H;

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自为 CR^4 ;

R^4 各自独立为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F 或 $-NHCH_3$;

m 为 1;

q 为 0;

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、未取代的 C_1 - C_4 烷基或者与它们所连接的碳和邻位的 R_8 一起形成环烷基部分; 以及

Q 为取代的或未取代的吡啶基, 或取代的或未取代的苯基。

100. 权利要求 78 的化合物或者其盐, 其中

R^1 为 CH_3 ;

R^{8c} 和 R^{8d} 均为 H;

R^{8e} 和 R^{8f} 独立为 H、OH 或 CH_3 ;

X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自为 CR^4 , 其中 R^4 为 H;

X^9 为 CR^4 , 其中 R^4 为卤素或 CH_3 ; 以及

Q 为取代的或未取代的吡啶基, 或取代的或未取代的苯基。

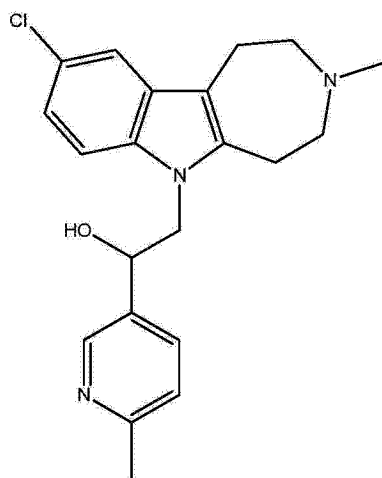
101. 权利要求 52 或 78 的化合物或者其盐, 其中 Q 为吡啶 -3- 基或吡啶 -4- 基, 其各自取代有一个、两个或三个选自以下的部分: C_1 - C_4 烷基、卤素、全卤代烷基和全卤代烷氧基。

102. 权利要求 99 的化合物或者其盐, 其中 Q 为吡啶 -3- 基、6- 甲基吡啶 -3- 基或吡啶 -4- 基。

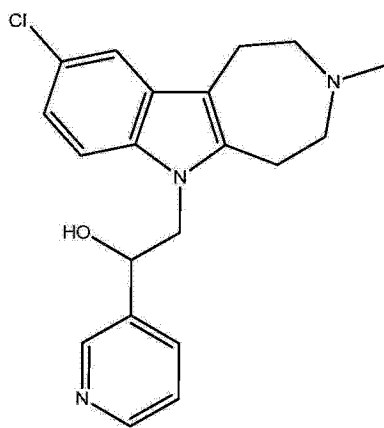
103. 权利要求 52 或 78 的化合物或者其盐, 其中 Q 为取代有一个、两个或三个选自以下的部分的苯基: C_1 - C_4 烷基、卤素、全卤代烷基和全卤代烷氧基。

104. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中所述化合物选自化合物 1-285。

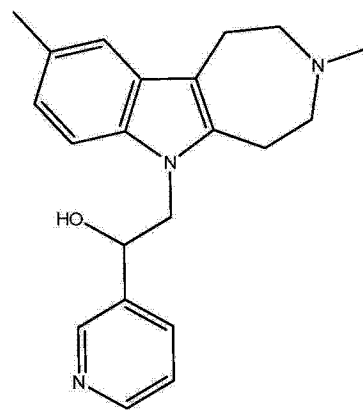
105. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中所述化合物选自:



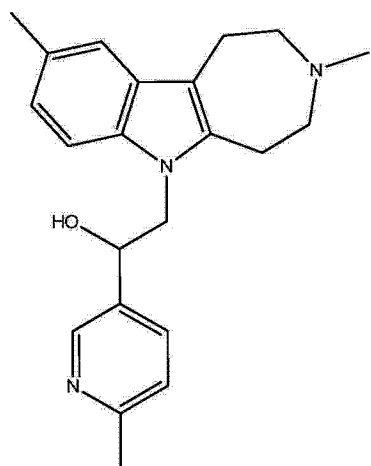
7



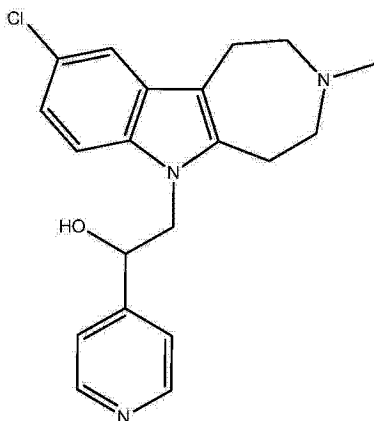
18



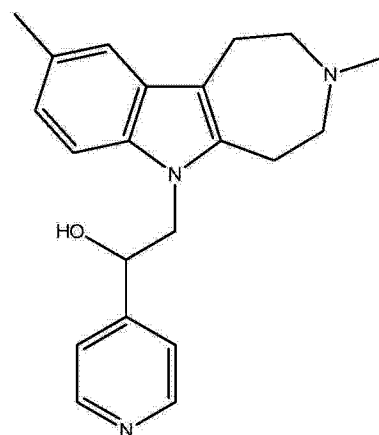
19



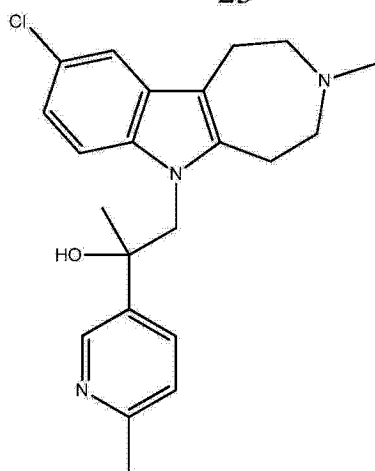
23



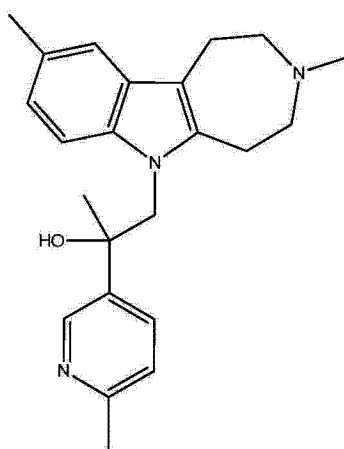
42



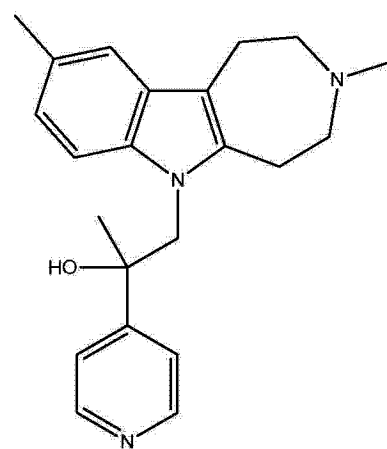
43



129

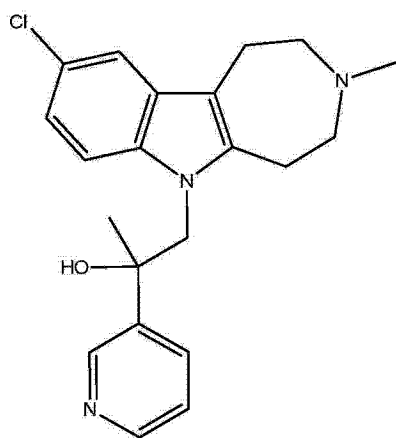


147



K-52

和



K-54

106. 权利要求 1-105 中任一项的化合物或其盐在制备用于在个体中调节组胺受体的药物中的用途。

107. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-105 中任一项的化合物或其盐以及药用载体。

108. 一种试剂盒, 其包含权利要求 1-105 中任一项的化合物或其盐以及使用说明书。

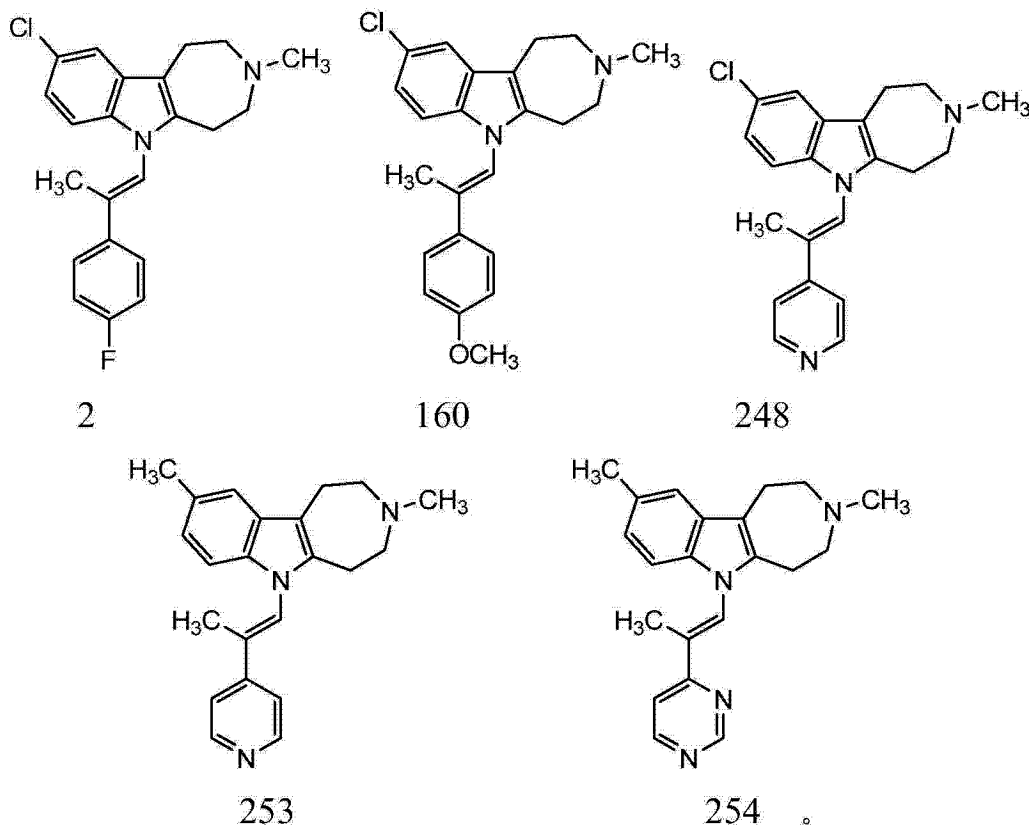
109. 低剂量的权利要求 1-105 中任一项的化合物或者其药用盐在制备用于治疗认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的药物中的用途。

110. 高剂量的权利要求 1-105 中任一项的化合物或者其药用盐在制备用于治疗 (i) 精神障碍、(ii) 在也需要改善认知的个体中的精神障碍或者 (iii) 特征在于引起至少一种精神病性症状和至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的药物中的用途。

111. 一种试剂盒, 其包含低剂量的权利要求 1-105 中任一项的化合物或者其药用盐, 以及用于实现治疗认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的促认知作用的说明书。

112. 一种试剂盒, 其包含高剂量的权利要求 1-105 中任一项的化合物或者其药用盐, 以及用于实现以下作用的说明书: (i) 在治疗认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍中的促认知作用, 和 (ii) 在治疗精神障碍、在也需要改善认知的个体中的精神障碍或者特征在于引起至少一种精神病性症状和至少一种与认知损伤相关的症状的障碍中的抗精神病作用。

113. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自以下化合物或者其盐:



114. 权利要求 1 的化合物或者其盐, 其中所述化合物选自化合物 1-231。

氮杂草并 [4,5-b] 吡啶以及使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2008 年 10 月 31 日提交的美国临时专利申请 61/110,527、2009 年 4 月 29 日提交的美国临时专利申请 61/173,965 和 2009 年 9 月 23 日提交的美国临时专利申请 61/245,257 的优先权,其各自的公开内容被全部引入本申请作为参考。

[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、5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素介导在中枢神经系统 (CNS) 中以及 CNS 之外的大量进程。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关,其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、ADD、ADHD、吉兰巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome)、轻度认知缺损 (mild cognitive impairment)、精神分裂症 (诸如与精神分裂症 (CIAS) 相关的认知缺损、精神分裂症的阳性症状、错乱症状 (disorganized symptom) 和阴性症状)、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、注意力缺陷障碍 (ADD)、注意力缺陷障碍伴多动 (ADHD) 和多种过敏性疾病。调节这些神经递质的化合物可以有用的治疗剂。

[0006] 组胺受体属于 G 蛋白偶联的七个跨膜蛋白的超家族。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,例如组胺拮抗剂可用作抗组胺药。

[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 Dimebon 显示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 (ionomycin) 处理后 Dimebon 治疗可剂量依赖性地改善线粒体功能并增加存活细胞的数量。Dimebon 还显示出促进神经突向外生长和神经发生、在形成新的和 / 或增强的神经元细胞连接中重要的进程,以及 Dimebon 在用于另外的疾病或者病症的潜能的证据。参见例如,美国专利 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、PCT/US2008/008121 和 PCT/US2009/032065。氢化吡啶并 [4,3-b] 吡啶及其用途已经在 PCT 专利申请 PCT/US2008/081390、PCT/US2009/032065 和 PCT/US2009/038142 中披露。氢化吡啶并 [3,4-b] 吡啶及其用途已经在 PCT/US2009/038138 中描述。本申请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申请作为参考。

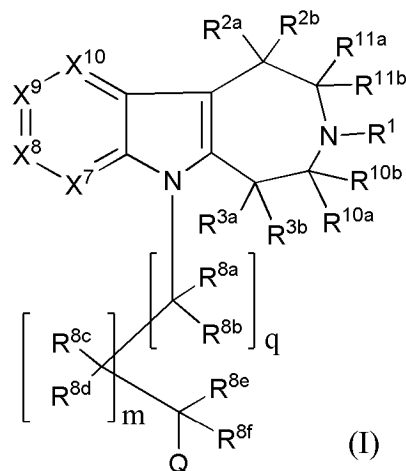
[0008] 尽管 Dimebon 很有希望作为药物用于治疗神经变性疾病和 / 或其中在治疗中可能牵涉神经突向外生长和 / 或神经发生的疾病, 但人们仍然需要用于治疗此类疾病或者病症的新的和可选择的治疗剂。此外, 人们仍然需要新的和可选择的抗组胺药, 优选副作用 (诸如困倦) 减少或者消除的抗组胺药。相比于 Dimebon, 显示出增强的和 / 或更期望性质 (例如, 更好的安全性和有效性) 的化合物可特别用于治疗至少是那些 Dimebon 被认为对其有益的适应症。而且, 通过例如体外和 / 或体内测定确定的显示出不同于 Dimebon 的治疗特性的化合物可用于另外的疾病和病症。

发明内容

[0009] 本发明描述了通式 (I) 的氮杂草并 [4,5-b] 吡啶化合物作为新的组胺受体调节剂。本申请也详述了其它化合物。本发明也提供了包含所述化合物的组合物、包含所述化合物的试剂盒, 以及使用和制备所述化合物的方法。本申请提供的化合物也可用于治疗神经变性疾病。本申请提供的化合物也可用于治疗在治疗中可能牵涉调节胺能 G 蛋白偶联受体和 / 或神经突向外生长的疾病和 / 或病症。本申请所公开的化合物可用于本申请所公开的方法中, 其包括用于在有需要的个体诸如人中治疗、预防认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症, 延缓其发作和 / 或延缓其发展的用途。

[0010] 本发明包括式 (I) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基 (thioalkyl)、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基;

[0014] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂

芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 (geminal) R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0015] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0016] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ；

[0017] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0018] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0019] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基，或者与孪位的 R^8 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基，与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键，条件是当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时，孪位的 R^8 不为羟基；

[0020] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基；

[0021] 条件是所述化合物不为表 1 中的化合物。

[0022] 在一个变化形式中，本发明的化合物、其药物组合物、其分离形式以及使用和给药本申请详述的化合物的方法涵盖任意的式 (I) 的化合物或者其盐，包括在表 1 中所列出的那些。

[0023] 表 1

[0024]

化合物 编号	化合物结构
1x	3-(二乙基氨基)-1-[1,4,5,6-四氢-6-(苯基甲基)氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基]-1-丙酮
2x	2,3,5,6-四氢-3,5,6-三(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
3x	2,3,5,6-四氢-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
4x	2,3,5,6-四氢-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
5x	2,3,5,6-四氢-5-(2-氧代-2-苯基乙基)-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
6x	2,3,5,6-四氢-5,5-二苯基-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
7x	2,3,5,6-四氢-5,5-二苯基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
8x	2,3,5,6-四氢-5,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
9x	2,3,5,6-四氢-5-苯基-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
10x	2,3,5,6-四氢-5-苯基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
11x	2,3,5,6-四氢-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-4(1H)-酮
12x	1,3,4,6-四氢-3-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5(2H)-酮
13x	1,2,3,4,5,6-六氢-6-(间甲氧基苄基)-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇
14x	1,2,3,4,5,6-六氢-8-甲氧基-6-(间甲氧基苄基)-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇
15x	6-苄基-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇
16x	6-苄基-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇乙酸盐(酯)
17x	6-苄基-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇
18x	6-苄基-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-8-甲氧基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇
19x	6-苄基-9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-醇
20x	1,2,3,4,5,6-六氢-3,5,6-三(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶

[0025]

21x	1,2,3,4,5,6-六氢-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
22x	1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(吡啶-2-基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
23x	1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(α -甲基苄基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
24x	1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶
25x	1,2,3,4,5,6-六氢-5,5-二苯基-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
26x	1,2,3,4,5,6-六氢-5,5-二苯基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
27x	1,2,3,4,5,6-六氢-5,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
28x	1,2,3,4,5,6-六氢-5-苯基-3,6-二(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
29x	1,2,3,4,5,6-六氢-5-苯基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
30x	1,2,3,4,5,6-六氢-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
31x	1,2,3,4,5,6-六氢-6-[(3-甲氧基苄基)甲基]-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶
32x	10-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
33x	10-氯-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
34x	3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-1,2,3,4,5,6-六氢-5-苯基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
35x	3-(3-氯-1-氧代丙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶(9Cl)
36x	3-(氯乙酰基)-1,2,3,4,5,6-六氢-5-苯基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
37x	3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-10-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
38x	3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-8-甲氧基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
39x	3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-8-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
40x	3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-9-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
41x	6-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-10-溴-1,2,3,4,5,6-六氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶
42x	6-[(2-氯苄基)甲基]-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶
43x	6-[(4-氯苄基)甲基]-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶
44x	6-苄基-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶
45x	6-苄基-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶

[0026]

46x	8,9-二氯-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(3-苯基丙基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
47x	8-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
48x	8-氯-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
49x	9,10-二氯-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(3-苯基丙基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
50x	9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
51x	9-氯-3-乙基-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶
52x	1,4,5,6-四氢-6-[2-(苯基氨基)乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
53x	1,4,5,6-四氢-6-[2-[(3-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
54x	1,4,5,6-四氢-6-[2-[(4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
55x	1,4,5,6-四氢-6-[2-[(苯基氨基)羰基]氨基]乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
56x	1,4,5,6-四氢-6-[2-氧代-2-(苯基氨基)乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
57x	1,4,5,6-四氢-6-[2-氧代-2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
58x	1,4,5,6-四氢-6-[3-[(4-甲氧基苯基)氨基]-3-氧代丙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
59x	10-溴-1,4,5,6-四氢-6-[2-[(4-甲基噻唑-2-基)氨基]-2-氧代乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
60x	6-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-10-溴-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
61x	6-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
62x	6-(2-氨基乙基)-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯

[0027]

65x	6-[2-(苯甲酰基氨基)乙基]-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
66x	6-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
67x	6-[2-[(2,3-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
68x	6-[2-[(2-氟-4-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
69x	7-溴-1,4,5,6-四氢-6-[2-[(4-甲基噻唑-2-基)氨基]-2-氧代乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
70x	8,9-二氯-1,4,5,6-四氢-6-(3-苯基丙基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
71x	8,9-二氯-1,4,5,6-四氢-6-[2-[(4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
72x	8,9-二氯-1,4,5,6-四氢-6-[2-氧代-2-(苯基氨基)乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
73x	8,9-二氯-6-[2-[(2,3-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
74x	9,10-二氯-1,4,5,6-四氢-6-(3-苯基丙基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
75x	9,10-二氯-1,4,5,6-四氢-6-[2-[(4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
76x	9,10-二氯-1,4,5,6-四氢-6-[2-氧代-2-(苯基氨基)乙基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
77x	9,10-二氯-6-[2-[(2,3-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-1,4,5,6-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯
78x	5-[3,3-二甲氧基-2-(甲氧基羰基)丙基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-3,6-二羧酸 3,6-二(1,1-二甲基乙基)酯

[0028]

80x	2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
81x	2,3,4,5-四氢-N,N-二甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
82x	2,3,4,5-四氢-N-(吡啶-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
83x	2,3,4,5-四氢-N-(吡啶-3-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
84x	2,3,4,5-四氢-N-苯基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
85x	10-溴-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
86x	2,3,4,5-四氢-N-(2,4,6-三甲基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
87x	2,3,4,5-四氢-N-(3-甲氧基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
88x	2,3,4,5-四氢-N-(3-甲基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
89x	2,3,4,5-四氢-N-(3-硝基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
90x	2,3,4,5-四氢-N-(4-甲氧基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
91x	2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
92x	2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
93x	2,3,4,5-四氢-N-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
94x	7,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
95x	7,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-苯基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
96x	7,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
97x	7,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
98x	7,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
99x	7,10-二氯-N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
100x	7,10-二氯-N-(3-乙基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
101x	7,10-二氯-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
102x	7,10-二氯-N-[4-(1,1-二甲基乙基)噻唑-2-基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶

[0029]

	-6(1H)-乙酰胺
103x	7,8-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
104x	7,8-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-苯基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
105x	7,8-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢茶-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
106x	7,8-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
107x	7,8-二氯-2,3,4,5-四氢-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
108x	7,8-二氯-N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
109x	7,8-二氯-N-(3-乙基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
110x	7,8-二氯-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
111x	7,8-二氯-N-[4-(1,1-二甲基乙基)噻唑-2-基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
112x	7,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
113x	7,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-苯基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
114x	7,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢茶-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
115x	7,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
116x	7,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
117x	7,9-二氯-N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
118x	7,9-二氯-N-(3-乙基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
119x	7,9-二氯-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
120x	7,9-二氯-N-[4-(1,1-二甲基乙基)噻唑-2-基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺

[0030]

121x	7-溴-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲氧基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
122x	7-溴-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
123x	8,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
124x	8,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-苯基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
125x	8,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
126x	8,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
127x	8,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
128x	8,10-二氯-N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
129x	8,10-二氯-N-(3-乙基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
130x	8,10-二氯-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
131x	8,10-二氯-N-[4-(1,1-二甲基乙基)噻唑-2-基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
132x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲氧基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
133x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
134x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-苯基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
135x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
136x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
137x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
138x	8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-N-苯基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
139x	8,9-二氯-N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
140x	8,9-二氯-N-(3-乙基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺

[0031]

141x	8,9-二氯-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
142x	8,9-二氯-N-[4-(1,1-二甲基乙基)噻唑-2-基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
143x	8-溴-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
144x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲氧基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
145x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
146x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(4-苯基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
147x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5,6,7,8-四氢茶-1-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
148x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-(5-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
149x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
150x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-N-苯基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
151x	9,10-二氯-N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
152x	9,10-二氯-N-(3-乙基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
153x	9,10-二氯-N-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
154x	9,10-二氯-N-[4-(1,1-二甲基乙基)噻唑-2-基]-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
155x	9-溴-2,3,4,5-四氢-N-(4-甲基噻唑-2-基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
156x	N-(1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
157x	N-(2,3-二甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
158x	N-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
159x	N-(2-氟-4-甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
160x	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺

[0032]

161x	N-(3-氯-2-甲基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺,
162x	N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
163x	N-(4-氰基苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
164x	N-(4-氟苯基)-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
165x	N-(苯并噻唑-2-基)-7,10-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
166x	N-(苯并噻唑-2-基)-7,8-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
167x	N-(苯并噻唑-2-基)-7,9-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
168x	N-(苯并噻唑-2-基)-8,10-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
169x	N-(苯并噻唑-2-基)-8,9-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
170x	N-(苯并噻唑-2-基)-9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酰胺
171x	10-溴-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酸 2-甲基丙酯
172x	9,10-二氯-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙酸乙酯
173x	2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙胺
174x	2,3,4,5-四氢-N-苯基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-乙胺
176x	2,3,4,5-四氢-N-(4-甲氧基苯基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-丙酰胺
177x	2,3,4,5-四氢-N,N,3,9-四甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-丙胺
178x	2,3,4,5-四氢-N,N,3-三甲基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-丙胺
179x	3-苯甲酰基-2,3,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-丙酸乙酯
180x	10-溴-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
181x	10-溴-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸 2-甲基丙酯
182x	3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
183x	3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-7-硝基-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
184x	7,10-二氯-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯

[0033]

185x	7,8-二氯-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
186x	7,9-二氯-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
187x	8,10-二氯-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
188x	8,9-二氯-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
189x	9,10-二氯-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,4,5-四氢-氮杂草并[4,5-b]吡啶-6-乙酸乙酯
190x	1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(苯基甲基)-氮杂草并[4,5-b]吡啶-9-羧酸乙酯
191x	N-[2-(2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙基]-苯甲酰胺
192x	2-(二乙基氨基)-1-[1,4,5,6-四氢-5-苯基-6-(苯基甲基)氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基]-乙酮
193x	2-[1,2,3,4,5,6-六氢-3,6-二(苯基甲基)氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-基]-1-苯基-乙酮
194x	2-[1,2,3,4,5,6-六氢-6-(苯基甲基)氮杂草并[4,5-b]吡啶-5-基]-1-苯基-乙酮

[0034] 本发明也包括式 (I) 的化合物, 其中 m 和 q 各自为 0 (式 (Ia))。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I), 其中 m 和 q 各自为 1 (式 (Ib))。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I), 其中 m = 1 且 q = 0 (式 (Ic))。在一个实施方案中, 所述化合物为式 (I), 其中 m = 1, q = 0 且 R^{8c}和 R^{8e}一起形成化学键 (式 (C))。

[0035] 在另一个变化形式中, 所述化合物为本申请详述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物, 其中 Q 为取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基。在一个变化形式中, 所述化合物为本申请详述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意变化形式, 其中 Q 为碳环, 诸如 5、6 或者 7 元碳环。在一个变化形式中, 所述化合物为本申请详述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意变化形式, 其中 Q 为杂环, 诸如 5、6 或者 7 元杂环。

[0036] 在另一个变化形式中, 所述化合物为本申请详述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物, 其中 Q 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基。在另一个变化形式中, 所述化合物为本申请详述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意变化形式, 其中 Q 为取代或者未取代的杂芳基, 诸如 5、6 或者 7 元杂芳基。在一个变化形式中, 所述化合物为本申请详述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物, 其中 Q 为取代或者未取代的芳基, 诸如

5、6 或者 7 元芳基。

[0037] 本发明还包括本申请所涉及化合物的所有的盐,诸如药用盐。本发明还包括所述化合物的任何或者所有的立体化学形式(其包括任何的对映异构或者非对映异构形式)。除非化学结构或者名称中明确表明立体化学,否则结构或者名称旨在包括所述化合物所有可能的立体异构体,包括几何异构体。除非明确指明烯烃几何学,否则取代的烯烃键可以顺式或反式或(Z)或(E)异构体形式或这些形式的混合物存在。此外,当描述一种特定的立体化学形式时,应理解本发明还包括其它的立体化学形式。例如,当仅特别列出化合物的Z形式时,应理解本发明也包括化合物的E形式。本发明还包括化合物的所有形式,诸如化合物的结晶或者非结晶形式。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。包含呈任何比例的本发明化合物的混合物的组合物也包括在本发明中,其包括呈任何比例的本发明化合物的两种或者多种立体化学形式的混合物,由此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)混合物也包括在内。

[0038] 本发明也涉及药物组合物,其包含本发明的化合物以及药用载体或者赋形剂。包含本发明化合物以及使用说明书的试剂盒也包括在本发明中。本申请详述的化合物或者其药用盐也提供用于制备用于治疗认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍或者神经元病症的药物。

[0039] 本发明还包括本申请所涉及化合物的所有的盐,诸如药用盐。本发明还包括所述化合物的任何或者所有的立体化学形式(其包括任何的对映异构或者非对映异构形式以及任何的互变异构体或者其它形式)。除非化学结构或者名称中明确表明立体化学,否则结构或者名称旨在包括所述化合物所有可能的立体异构体。此外,当描述一种特定的立体化学形式时,应理解本发明还包括其它的立体化学形式。本发明还包括化合物的所有形式,诸如化合物的结晶或者非结晶形式。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。包含呈任何比例的本发明化合物的混合物的组合物也包括在本发明中,其包括呈任何比例的本发明化合物的两种或者多种立体化学形式的混合物,由此化合物的外消旋混合物、非外消旋混合物、对映体富集混合物和呈比例的混合物也包括在内。

[0040] 一方面,本发明的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者多项,延缓其发作和/或延缓其发展:认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和/或神经元病症。在一个变化形式中,本发明的化合物用于治疗、预防其中认为调节胺能G蛋白偶联受体将会有益或是有益的疾病或者病症、延缓其发作和/或延缓其发展。在一个变化形式中,本发明的化合物用于治疗、预防任何一种或者多种其中认为神经突向外生长和/或神经发生和/或神经营养作用将会有益或是有益的疾病或者病症、延缓其发作和/或延缓其发展。在另一个变化形式中,本发明的化合物用于治疗、预防其中认为调节胺能G蛋白偶联受体和神经突向外生长和/或神经发生和/或神经营养作用将会有益或是有益的疾病或者病症、延缓其发作和/或延缓其发展。在一个变化形式中,所述疾病或者病症为认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和/或神经元病症。

[0041] 在另一方面,本发明的化合物用于在个体中改善认知功能和/或降低精神病影响,其包括向有需要的个体给药对改善认知功能和/或降低精神病影响有效的量的本申请

所述的化合物或者其药用盐。

[0042] 在另一方面,本发明的化合物用于在个体中刺激神经突向外生长和/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给药对刺激神经突向外生长和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用有效的量的本申请所述的化合物或者其药用盐。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。刺激神经突向外生长的本发明的化合物可对这些情况有益。

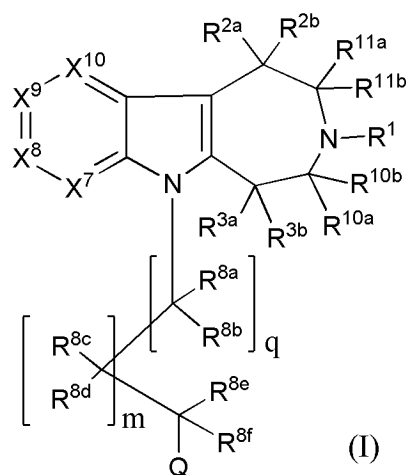
[0043] 在另一方面,本申请所述的化合物用于调节胺能 G 蛋白偶联受体,其包括向有需要的个体给药对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本申请所述的化合物或者其药用盐。在一个变化形式中,本发明化合物调节以下受体中的至少一种:肾上腺素能受体(例如 α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、5-羟色胺受体(例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 和/或 5-HT₇)、多巴胺受体(例如 D_{2L}) 和组胺受体(例如 H₁、H₂ 和/或 H₃)。在另一个变化形式中,调节以下受体中的至少两种:肾上腺素能受体(例如 α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、5-羟色胺受体(例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 和/或 5-HT₇)、多巴胺受体(例如 D_{2L}) 和组胺受体(例如 H₁、H₂ 和/或 H₃)。在另一个变化形式中,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})、5-羟色胺受体(例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 和/或 5-HT₇)、多巴胺受体(例如 D_{2L}) 和组胺受体(例如 H₁、H₂ 和/或 H₃)。在另一个变化形式中,调节以下受体中的每一种:肾上腺素能受体(例如 α_{1D} 、 α_{2A} 和/或 α_{2B})、5-羟色胺受体(例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 和/或 5-HT₇)、多巴胺受体(例如 D_{2L}) 和组胺受体(例如 H₁、H₂ 和/或 H₃)。在另一个变化形式中,调节以下受体中的至少一种:a1D、a2A、a2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D₂、H1、H2 和 H3。在另一个变化形式中,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-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂ 和 H₃。在另一个变化形式中,调节以下受体中的至少二或者三或者四或者五或者六或者七或者八或者九或者十或者十一种: α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D₂、H₁、H₂ 和 H₃。在另一个变化形式中,调节以下受体中的至少二或者三或者四或者五或者六或者七或者八或者九或者十或者十一种: α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂ 和 H₃。在另一个变化形式中,至少多巴胺受体 D₂ 被调节。在另一个特定的变化形式中,至少多巴胺受体 D₂ 和 5-羟色胺受体 5-HT_{2A} 被调节。在一个特定的变化形式中,至少多巴胺受体 D_{2L} 被调节。在另一个特定的变化形式中,至少多巴胺受体 D_{2L} 和 5-羟色胺受体 5-HT_{2A} 被调节。在另一个特定的变化形式中,至少肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和 5-羟色胺受体 5-HT₆ 被调节。在另一个特定的变化形式中,至少肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-羟色胺受体 5-HT₆, 以及 5-羟色胺受体 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和组胺受体 H₁ 和 H₂ 中的一种或者多种被调节。在另一个特定的变化形式中,组胺受体 H₁ 被调节。在另一个变化形式中,本发明的化合物显示本申请详述的任何受体调节活性,并且还刺激神经突向外生长和/或神经发生和/或增强神经营养作用。在一个变化形式中,经本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定确定,本申请详述的化合物将配体与组胺受体 H₁ 和/或 H₂ 的结合抑制了小于约 80%。在另一个变化形式中,经本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定确定,配体与组胺受体 H₁ 和/或 H₂ 的结合被抑制小于约 75%、70%、65%、60%、55% 或者 50% 中的任一数值。在另一个变化形式中,本申请详述的化合物:(a) 经本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定确定,将配体与组胺受体 H₁ 和/或 H₂ 的结合抑制了小于约 80% (其在不同的

变化形式中可为小于 75%、70%、65%、60%、55% 或者 50% 中的任一数值), 以及 (b) 经本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定确定, 将配体与多巴胺受体 D_{2L} 的结合抑制了大于约 80%、85%、90%、95%、100% 或者约 85% 和约 95% 之间或者约 90% 和约 100% 之间的任一数值。在另一个变化形式中, 本申请详述的化合物: (a) 经本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定确定, 将配体与组胺受体 H_1 和 / 或 H_2 的结合抑制了小于约 80% (其在不同的变化形式中可为小于约 75%、70%、65%、60%、55% 或者 50% 中的任一数值), 以及 (b) 经本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定确定, 将配体与多巴胺受体 D_2 的结合抑制了大于约 80%、85%、90%、95%、100% 或者约 85% 和约 95% 之间或者约 90% 和约 100% 之间的任一数值。

[0044] 本发明还涉及包含本发明化合物以及药用载体或者赋形剂的药物组合物。本发明还包括包含本发明化合物以及使用说明书的试剂盒。

[0045] 本方面提供了式 (I) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0046]



[0047] 其中:

[0048] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基;

[0049] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基, 或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分;

[0050] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基

氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0051] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ；

[0052] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

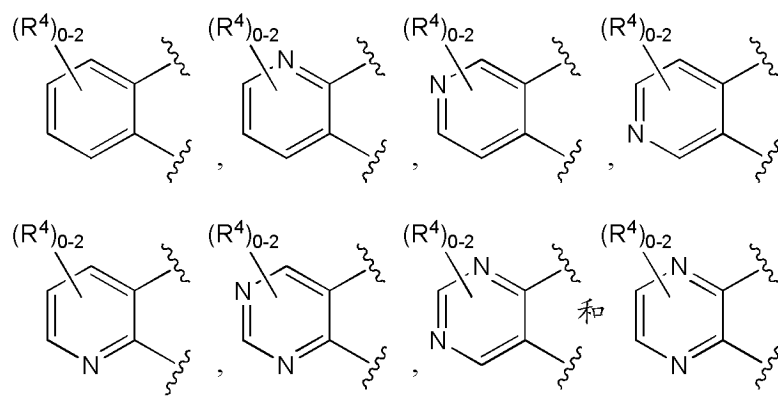
[0053] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0054] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基，或者与孪位的 R^8 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基，与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键，条件是当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时，孪位的 R^8 不为羟基；

[0055] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

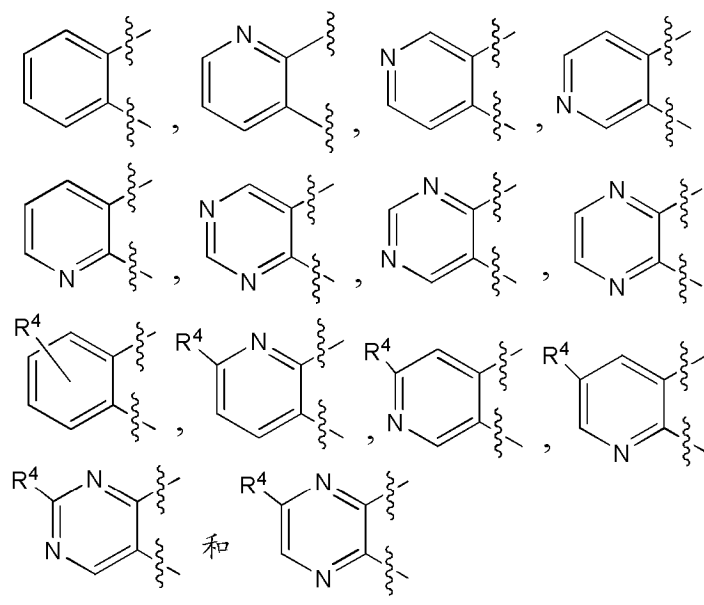
[0056] 在一个方面，化合物为式 (I)，其中当适用时，应用下述中的任意一项或者多项： X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 ； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少一个为 N； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少两个为 N； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个为 CR^4 ； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的一个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个为 CR^4 ；如果存在， R^4 各自独立为 H、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基；如果存在， R^4 各自独立为 H 或者取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基；如果存在， R^4 各自为 H；如果存在， R^4 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 全卤代烷基或者取代或者未取代的芳基；如果存在， R^4 各自独立为 H、卤素、甲基、三氟甲基或者环丙基； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述的芳族部分：

[0057]



[0058] 其中 R^4 各自独立为羟基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或者酰基； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述的芳族部分：

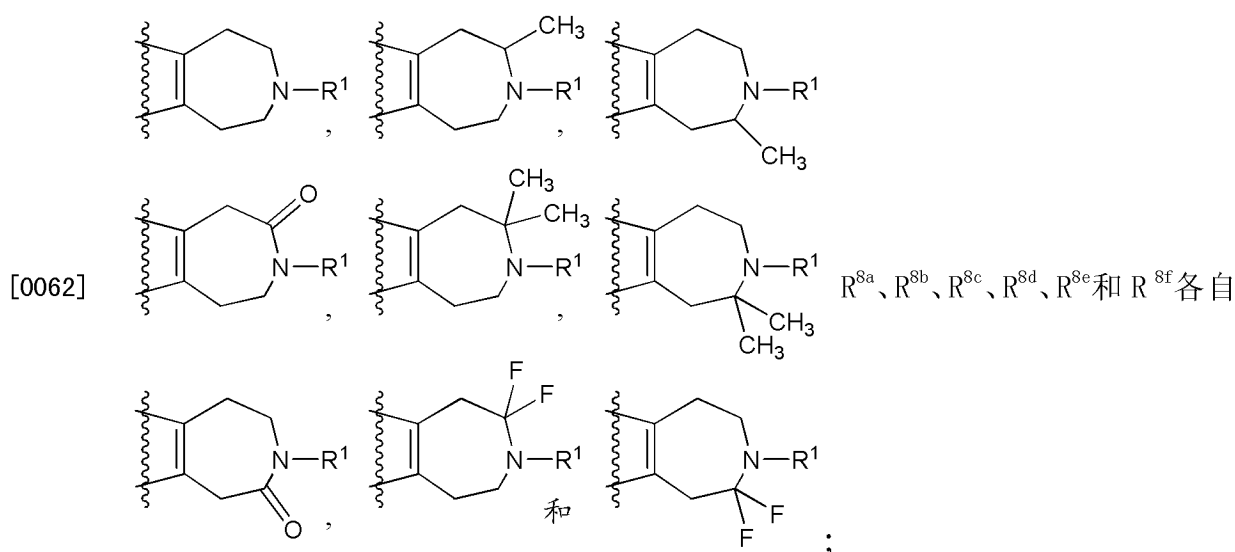
[0059]



[0060] 其中 R^4 为羟基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或者酰基；如果存在， R^4 各自独立为卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基或者 C_1-C_4 全卤代烷基； R^1 为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基； R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基； R^1 为甲基、乙基、环丙基、丙醇基 (propylate)、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛基、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛基、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-基或者 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基； R^{2a} 和

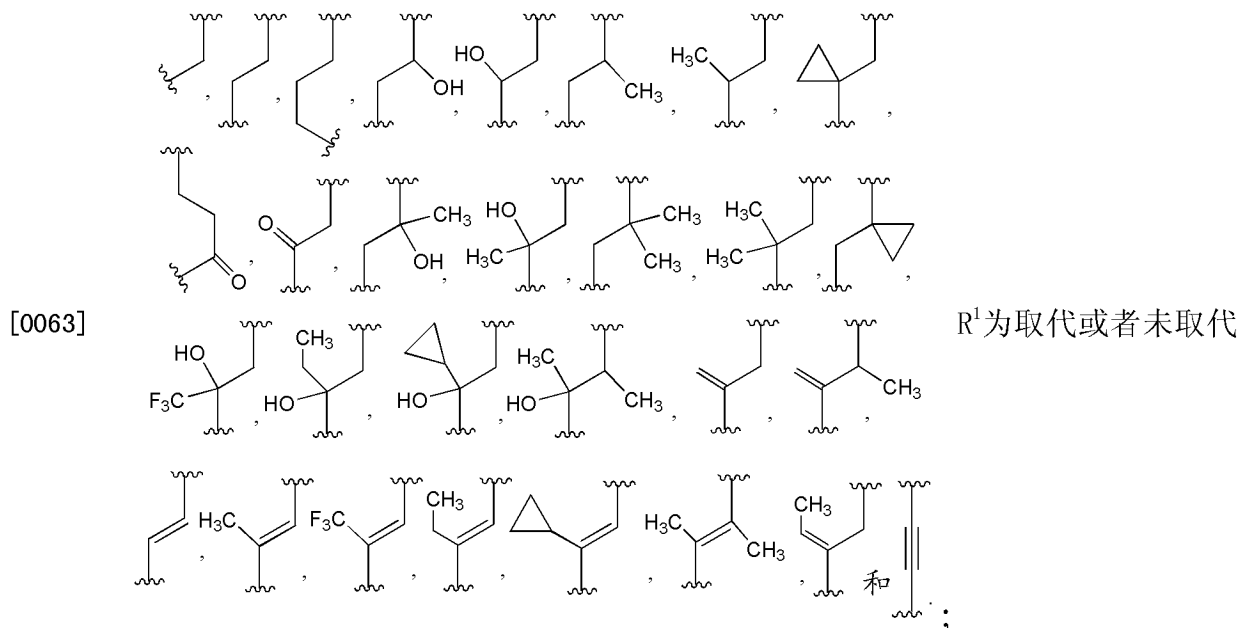
R^{2b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分；且

[0061] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基或者硝基； R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分； R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分； R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、甲基、卤素或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分； R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、甲基、卤素或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为 H； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少两个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为氟、甲基或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{2a} 和 R^{2b} 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为甲基、氟或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 与它们所连接的碳一起形成羰基； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 与它们所连接的碳一起形成羰基； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、溴、甲基、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 与它们所连接的碳一起形成羰基； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 中的至少一个为未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、卤素或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 与它们所连接的碳一起形成羰基； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 中的至少一个为甲基、溴、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 与它们所连接的碳一起形成羰基； R^{10a} 和 R^{10b} 均为甲基或 R^{11a} 和 R^{11b} 均为甲基； R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的碳一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 与它们所连接的碳一起形成羰基； R^{10a} 为 H 且 R^{10b} 为甲基或者溴；带有 R^{10a} 和 R^{10b} 的碳为 R 构型或者 S 构型； R^{11a} 为 H 且 R^{11b} 为甲基；带有 R^{11a} 和 R^{11b} 的碳为 R 构型或者 S 构型； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成选自下述的环：



独立为 H、羟基、未取代的 C_1-C_4 烷基或者与它们所连接的碳和季位的 R_8 一起形成环烷基部分； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、甲基或者与它们所连接的碳和季位的 R_8

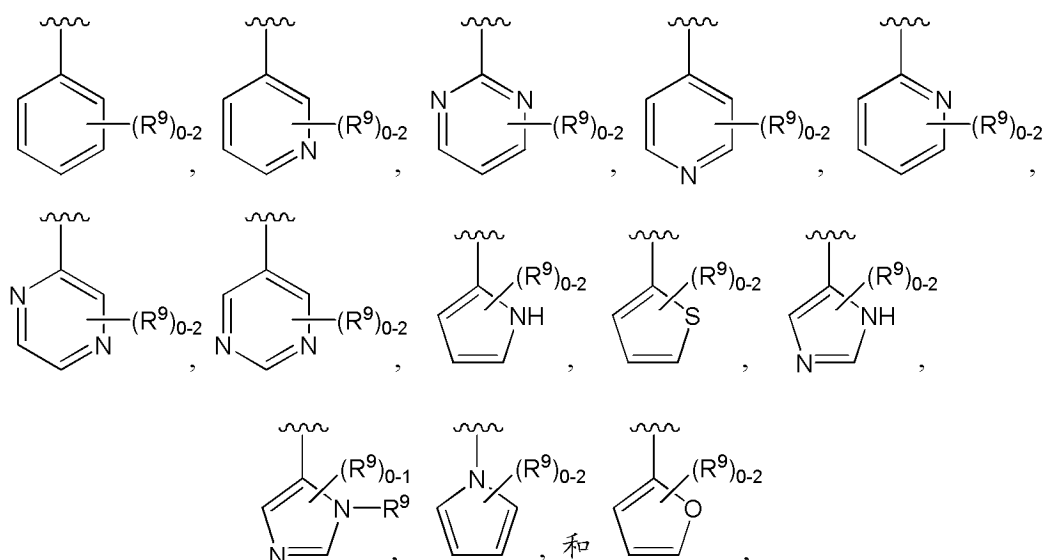
一起形成环丙基部分； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 一起形成化学键； q 为0且 m 为1； q 和 m 均为0； q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自下述的部分：



的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基； R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为H、甲基、氟或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分； R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H或者氟；

[0064] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为H、氟或者甲基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基； R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、氟或者甲基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基； Q 为取代或者未取代的芳基； Q 为取代或者未取代的以下基团：吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基； Q 为取代或者未取代的以下基团：苯基或者吡啶基； Q 为取代有至少一个甲基的以下基团：苯基或者吡啶基； Q 为取代有至少一个取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或者全卤代烷基部分的以下基团：吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基； Q 为取代或者未取代的环烷基或者取代或者未取代的杂环基； Q 为取代或者未取代的以下基团：吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基； Q 为取代有至少一个甲基或者卤素的以下基团：吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基； Q 为未取代的环烷基或者未取代的杂环基； Q 为取代或者未取代的以下基团：环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分；或 Q 为取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者取代有至少一个羰基、羟基甲基、甲基或者羟基的吡咯烷基部分； Q 选自：

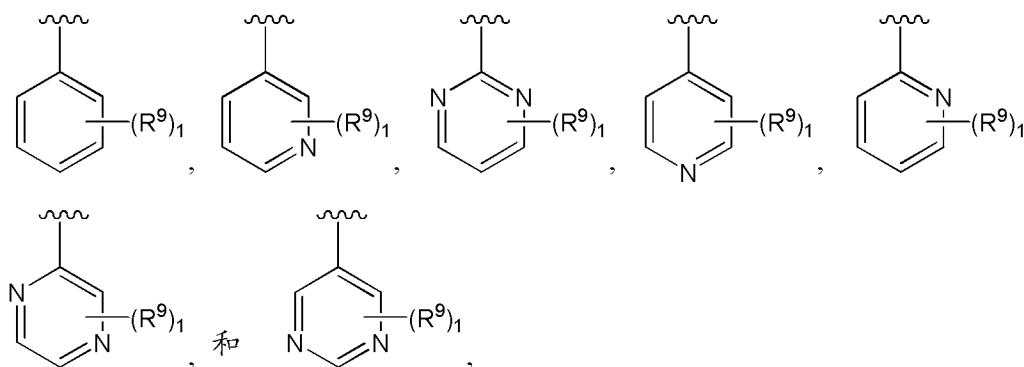
[0065]



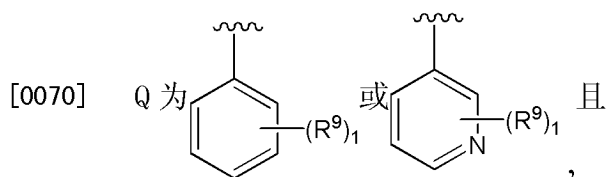
[0066] 其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、取代或者未取代的杂环基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基； Q 取代有不多于一个 R^9 基团； Q 只取代有一个 R^9 基团；

[0067] Q 选自：

[0068]

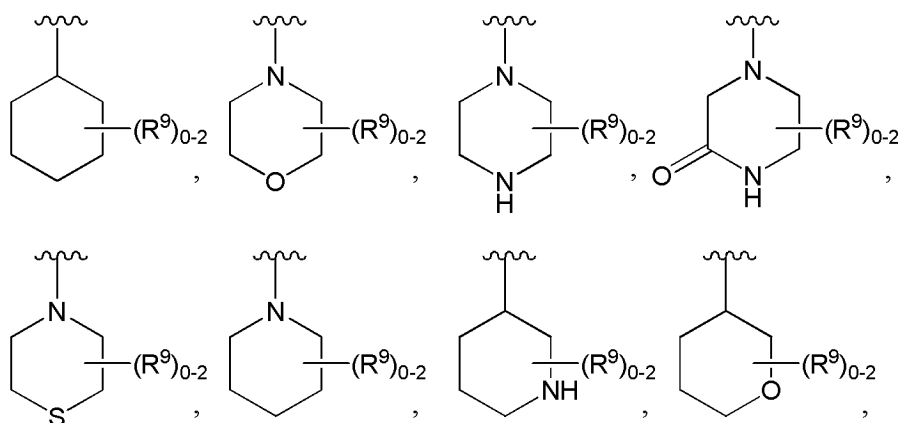


[0069] 且其中 R^9 在 Q 与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的邻位或对位与 Q 连接；

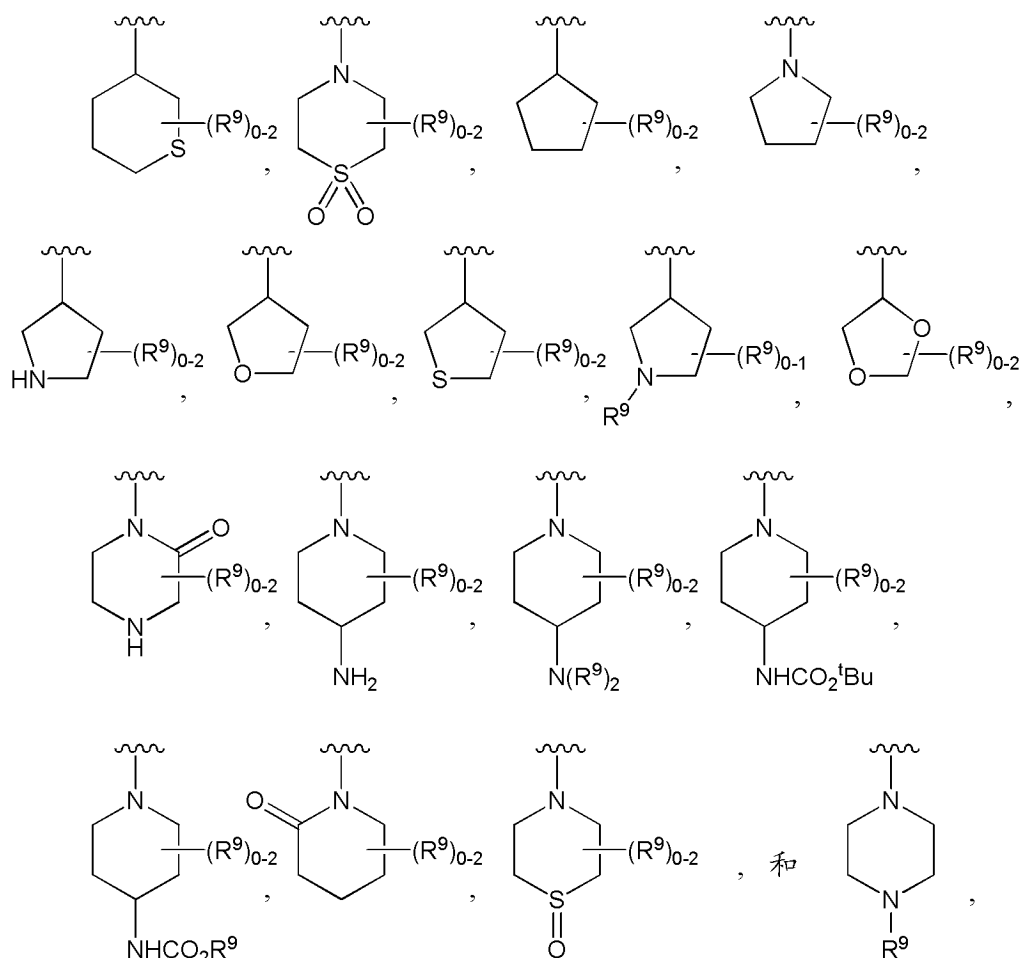


[0071] R^9 在 Q 与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的对位与 Q 连接； Q 取代有两个 R^9 基团； Q 选自：

[0072]



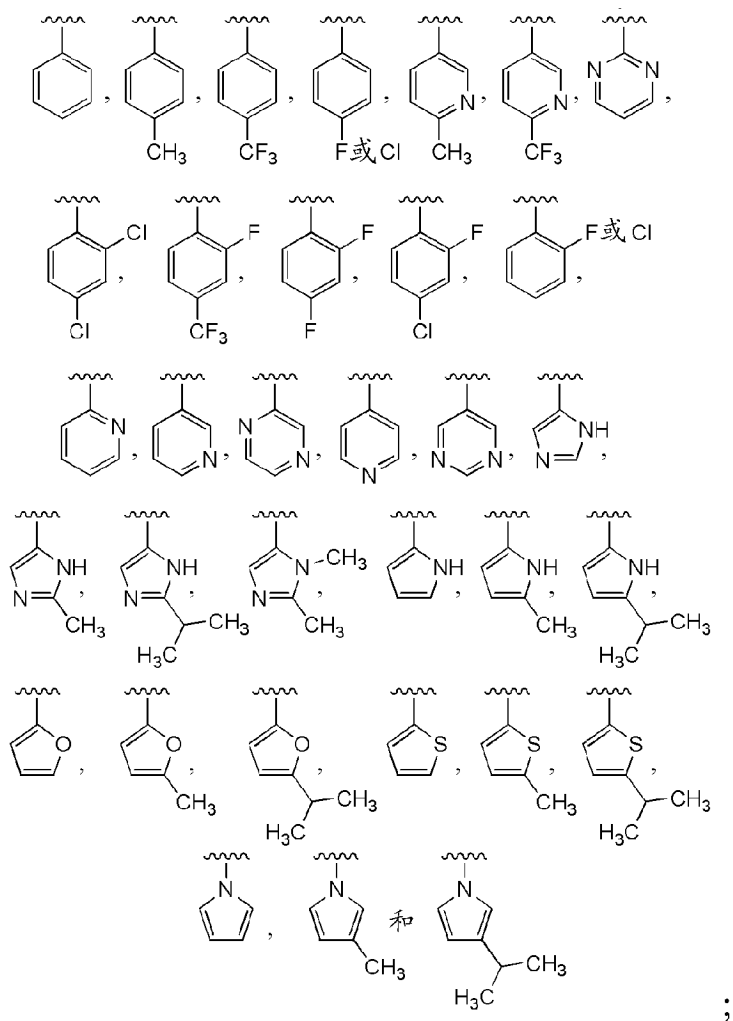
[0073]



[0074] 其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基；Q 取代有不多于一个 R^9 基团；Q 只取代有一个 R^9 基团；Q 取代有两个 R^9 基团； R^9 各自独立为取代或者未取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、三氟甲基或者羟基； R^9 各自独立为甲基、 $-CH_2OH$ 、异丙基、卤素、三氟甲基或者羟基；

[0075] Q 选自：

[0076]



[0077] Q 选自：

[0078]

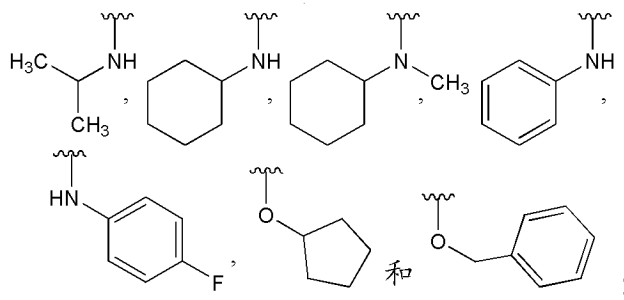


[0080]



42

[0082]

[0083] R^1 为未取代的烷基；[0084] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为H； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为N或者CH； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为H、 C_1 - C_4 烷基或者羟基；[0085] Q为取代或者未取代的芳基； R^1 为未取代的烷基； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为H； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为N或者CH； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为H或者 C_1 - C_4 烷基或者与邻位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基；Q为取代或者未取代的芳基； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为H； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为N或者CH； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为H或者 C_1 - C_4 烷基或者与邻位的 R^8 一起形成化学键；Q为取代或者未取代的芳基；[0086] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 一起形成化学键；[0087] Q为取代或者未取代的以下基团：苯基或者吡啶基；Q为取代有至少一个甲基的以下基团：苯基或者吡啶基； R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基；[0088] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素； R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H或者卤素； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自为 CR^4 ； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H或者甲基；Q为取代或者未取代的芳基；Q为取代或者未取代的以下基团：吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基；Q为取代有至少一个取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或者全卤代烷基部分的以下基团：吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基； R^4 为H、卤素、吡啶基、甲基或者三氟甲基； R^1 为丙醇基、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛基、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛基、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-基或者1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H或者卤素； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H或者甲基； R^4 各自独立为H、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自为H；[0089] Q为取代或者未取代的以下基团：环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分； R^1 为甲基； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少一个为 CR^4 且 R^4 各自独立为H、卤素、甲基或者三氟甲基；Q取代有至少一个羰基、羟基甲基、甲基或者羟基； R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分；[0090] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分； R^4 各自独立为H、卤素或者取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各

自为 H; R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为 H、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基 ($=O$); R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成羰基 ($=O$); Q 为取代或者未取代的以下基团: 吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基;

[0091] Q 为取代有至少一个甲基或者卤素的以下基团: 吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基基团; X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少一个为 CR^4 且 R^4 各自独立为 H、卤素或者甲基。

[0092] 本发明提供了在个体中调节组胺受体的方法, 其包括对需要治疗的个体给药本申请详述的化合物。

[0093] 本发明还提供了药物组合物, 其包含本申请详述的化合物以及药用载体。

[0094] 本发明还描述了试剂盒, 诸如包含本申请详述的化合物以及使用说明书的试剂盒。

[0095] 本发明还提供了治疗认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的方法, 其包括对需要治疗的个体给药低剂量的本申请详述的化合物或者其药用盐。本发明也提供了治疗 (i) 精神障碍、(ii) 在还需要改善认知的个体中的精神障碍或者 (iii) 特征在于引起至少一种精神病性症状和至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的方法, 其包括对需要治疗的个体给药高剂量的本申请详述的化合物或者其药用盐。本申请详述了低剂量的本申请提供的化合物或者其药用盐在制备用于治疗认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的药物中的用途。本发明也提供了高剂量的本申请详述的化合物或者其药用盐在制备用于治疗 (i) 精神障碍、(ii) 在还需要改善认知的个体中的精神障碍或者 (iii) 特征在于引起至少一种精神病性症状和至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的药物中的用途。在一个实例中, 本发明也提供了试剂盒, 其包含低剂量的化合物, 以及用于实现在认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的治疗中的促认知作用 (procognitive effect) 的说明书。在另一个实例中, 本发明也提供了试剂盒, 其包含高剂量的本申请详述的化合物或者其药用盐, 以及用于实现 (i) 在认知障碍或者特征在于引起至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的治疗中的促认知作用和 (ii) 在精神障碍、在还需要改善认知的个体中的精神障碍或者特征在于引起至少一种精神病性症状和至少一种与认知损伤相关的症状的障碍的治疗中的抗精神病作用的说明书。

具体实施方式

[0096] 定义

[0097] 除非另外清楚地说明, 本申请使用的术语“a”、“an”等是指一个或者多个。

[0098] 本申请提及“约”某一数值或者参数时包括 (并描述了) 涉及该数值或者参数本身的实施方案。例如, 涉及“约 X”的描述包括“X”的描述。

[0099] 除非另外清楚地说明, 本申请使用的术语“个体”是指哺乳动物, 包括但不限于人类。

[0100] 本申请使用的术语“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, 其结构通

过 7 个跨膜螺旋来表征。胺能 G 蛋白偶联受体包括但不限于肾上腺素能受体、5- 羟色胺受体、多巴胺受体、组胺受体和咪唑啉受体。

[0101] 本申请使用的术语“肾上腺素能受体调节剂”是指且包括结合于或者抑制配体结合于肾上腺素能受体或者降低或者消除或者增加或者增强或者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者不可逆的方式结合于或者抑制配体结合于 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 / 或降低或者消除或者增加或者增强或者模拟 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者约以下各值中的任何一个: 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者 100%, 如在本申请所述的试验中所测定的那样。在一些方面,与在相同受试者中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或者与没有接受肾上腺素能受体调节剂的其它受试者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者约以下各值中的任何一个: 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者 100%。在一些方面,与在相同受试者中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或者与没有接受肾上腺素能受体调节剂的其它受试者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者约以下各值中的任何一个: 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者 100% 或者 200% 或者 300% 或者 400% 或者 500% 或者更多。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变构位点。

[0102] 本申请使用的术语“多巴胺受体调节剂”是指且包括结合于或者抑制配体结合于多巴胺受体或者降低或者消除或者增加或者增强或者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者不可逆的方式结合于或者抑制配体结合于多巴胺 -1 (D_1) 和 / 或多巴胺 -2 (D_2) 受体或者降低或者消除或者增加或者增强或者模拟多巴胺 -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者约以下各值中的任何一个: 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者 100%, 如在本申请所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,与在相同受试者中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或者与在没有接受多巴胺受体调节剂的其它受试者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者约以下各值中的任何一个: 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者 100%。在一些实施方案中,与在相同受试者中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或者与在没有接受多巴胺受体调节剂的其它受试者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者约以下各值中的任何一个: 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或者 100% 或者 200% 或者 300% 或者 400% 或者 500% 或者更多。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变构位点。

[0103] 本申请使用的术语“5-羟色胺受体调节剂”是指且包括结合于或者抑制配体结合于5-羟色胺受体或者降低或者消除或者增加或者增强或者模拟5-羟色胺受体活性的化合物。因此，“5-羟色胺受体调节剂”包括5-羟色胺受体拮抗剂和5-羟色胺受体激动剂。在一些实施方案中，5-羟色胺受体调节剂以可逆的或者不可逆的方式结合于或者抑制配体结合于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-HT₃和/或5-HT₄和/或5-HT₆和/或5-HT₇受体或者降低或者消除或者增加或者增强或者模拟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-HT₃和/或5-HT₄和/或5-HT₆和/或5-HT₇受体的活性。在一些实施方案中，5-羟色胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或者约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或者100%，如在本申请所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中，与在相同受试者中用5-羟色胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或者与在没有接受5-羟色胺受体调节剂的其它受试者中的相应的活性相比，5-羟色胺受体调节剂降低5-羟色胺受体的活性的至少约或者约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或者100%。在一些实施方案中，与在相同受试者中用5-羟色胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或者与在没有接受5-羟色胺受体调节剂的其它受试者中的相应的活性相比，5-羟色胺受体调节剂增强5-羟色胺受体的活性的至少约或者约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或者100%或者200%或者300%或者400%或者500%或者更多。在一些实施方案中，5-羟色胺受体调节剂能够结合于5-羟色胺受体的活性位点（例如，配体的结合位点）。在一些实施方案中，5-羟色胺受体调节剂能够结合于5-羟色胺受体的变构位点。

[0104] 本申请使用的术语“组胺受体调节剂”是指且包括结合于或者抑制配体结合于组胺受体或者降低或者消除或者增加或者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者不可逆的方式结合于或者抑制配体结合于组胺H₁和/或H₂和/或H₃受体或者降低或者消除或者增加或者增强或者模拟组胺H₁和/或H₂和/或H₃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者约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或者100%，如在本申请所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中，与在相同受试者中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或者与在没有接受组胺受体调节剂的其它受试者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者约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或者100%。在一些实施方案中，与在相同受试者中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或者与在没有接受组胺受体调节剂的其它受试者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者约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或者100%或者200%或者300%或者400%或者500%或者更多。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变构位点。

[0105] 除非另外清楚地说明,否则本申请使用的术语“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养宠物。所述个体可以是已被诊断为或者疑似患有认知障碍、精神障碍、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障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症有关的一种或者多种症状的人类。所述个体可以是具有与认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症有关的突变基因或者异常基因的人类。所述个体可以是由于遗传学或者其它原因而易于罹患认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症的人类。

[0106] 本申请使用的“治疗”是指一种获得有利结果或者期望的结果、例如临床结果的方法。本发明中,有利的或者期望的临床结果包括但不限于缓解与疾病或者病症相关的症状和 / 或减轻与疾病或者病症相关的症状程度和 / 或预防与疾病或者病症相关的症状恶化。在一个实施方案中,有利的或者期望的临床结果包括但不限于缓解与认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症相关的症状和 / 或减轻所述症状程度和 / 或预防所述症状恶化。优选地,使用本发明化合物或者其药用盐治疗疾病或者病症没有伴随副作用或者副作用少于与目前可用于所述疾病或者病症的疗法相关的副作用,和 / 或改善个体的生活质量。

[0107] 本申请使用的“延缓”疾病或者病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和 / 或推迟所述疾病或者病症的发展。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,充分的或者显著的延缓实际上可以包括预防,即个体未发展所述疾病或者病症。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、检测血清中或者脑脊液中特定蛋白 (例如淀粉样肽和 τ) 的水平变化、计算机断层摄影术 (CT) 或者磁共振成像 (MRI) 可检测阿尔茨海默病的发展。本领域已知针对其它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。

[0108] 本申请使用的“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障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症的风险的个体。“有风险”的个体在本申请所述治疗方法之前可能罹患或者可能未罹患可检测到的疾病或者病症,可能表现出或者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者多种所谓的风险因素,这些风险因素是与疾病或者病症的发展具有相关性的可测量参数,且为本领域所知。具有一种或者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,发展为所述疾病或者病症的概率更高。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、既往病史、前兆疾病的存在、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罹患该病的人和通过基因标志或者生化标志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志包括 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 位突变和 670 和 671 位突变 (Hardy, Trends Neurosci., 20:154-9, 1997)。其它风险指标有早老蛋白基因 (例如 PS1 或者 PS2) 突变、ApoE4 等位基因、阿尔茨

海默病家族病史、高胆固醇血症和 / 或动脉粥样硬化。对于其它疾病和病症的其它的此类因素也是本领域所知的。

[0109] 本申请使用的术语“促认知 (pro-cognitive)”包括但不限于一种或者多种心理过程 (诸如记忆、注意、感知和 / 或思维) 的改善,其可通过本领域已知的方法评价。

[0110] 本申请使用的术语“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。

[0111] 本申请使用的术语“认知障碍”涉及且是指被认为或者确实牵涉到神经元结构和 / 或功能的进行性损失 (包括神经元死亡) 或者与上述有关的疾病和病症,且其中所述障碍的主要特征是认知 (例如,记忆、注意、感知和 / 或思维) 的损伤。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 (Lyme disease) 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、ADD、ADHD、轻度认知缺损 (MCI)、中风、创伤性脑损伤 (TBI) 和与年龄相关的记忆缺损 (AAMI)。

[0112] 本申请使用的术语“精神障碍”涉及且是指被认为或者确实引起异常思维和感知的精神疾病或者病症。精神障碍以脱离现实为特征,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、真实,且位于外部客观空间)、人格改变和 / 或思维错乱。其它的常见症状包括反常或者古怪的行为,以及社会交往困难和进行日常活动的能力损伤。示例性的精神障碍为精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑和抑郁。

[0113] 本申请使用的术语“神经递质介导的障碍”涉及且是指被认为或者确实牵涉到神经递质诸如组胺、5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素水平异常或者胺能 G 蛋白偶联受体功能损伤或者与上述有关的疾病或者病症。示例性的神经递质介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、过敏性疾病和牵涉到衰老保护 (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、ADD、ADHD、吉兰巴雷综合征、轻度认知缺损、精神分裂症、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。

[0114] 本申请使用的术语“神经元病症”涉及且是指被认为或者确实牵涉到神经元细胞死亡和 / 或神经元功能损伤或者神经元功能降低或者与上述有关的疾病或者病症。示例性的神经元病症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 (canine cognitive dysfunction syndrome, CCD S)、路易体病 (Lewy body disease)、门克斯病 (Menkes disease)、威尔逊病 (Wilson disease)、克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、法尔病 (Fahr disease)、与脑循环有关的急性或者慢性病症诸如缺血性或者出血性中风或者其它的脑出血性损伤、年龄相关的记忆缺损 (AAMI)、轻度认知缺损 (MCI)、与创伤有关的轻度认知缺损 (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 (包括孤独症谱群疾病)、阿斯伯格综合征 (Asperger syndrome) 和雷特综合征 (Rett syndrome)、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、焦虑或者抑郁。

[0115] 本申请使用的术语“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。神经元表达很充分表征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。

[0116] 本申请使用的术语“神经突向外生长”或者“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)的生长或者萌发。神经突向外生长或者神经突活化可改变神经连接性,导致建立新的突触或者重塑已存在的突触。

[0117] 本申请使用的术语“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干细胞。神经发生活跃地产生新的神经元、星形细胞、神经胶质、神经鞘细胞(Schwann cell)、少突胶质细胞和/或其它神经细胞系。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。

[0118] 本申请使用的术语“神经连接性”是指有机体中神经元之间的连接(“突触”)的数目、类型和质量。突触在神经元之间、在神经元和肌肉之间(“神经肌肉接头”)以及神经元和其它生物结构(包括器官、内分泌腺等)之间形成。突触具有特定的结构,神经元通过所述结构向彼此和非神经元细胞、肌肉、组织和器官传递化学或者电信号。影响神经连接性的化合物可通过建立新的突触(例如,通过神经突向外生长或者神经突活化)或者通过改变或者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质量、强度或者类型的改变。

[0119] 本申请使用的术语“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损害或者其它功能障碍引发或者导致。周围神经病的类型包括多神经病、单一神经病(mononeuropathy)、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者牵涉的主要纤维的大小而进一步细分,例如大纤维或者小纤维周围神经病(large fiber or small fiber peripheral neuropathy)。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。也可见肌肉块的丧失或者肌束自发性收缩,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“阳性”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它类型的神经损伤。

[0120] 本申请使用的术语“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斑块,其主要发现在皮质联合区、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 或者 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 和早老蛋白基因中的突变的联系 (Tanzi et al., 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 β 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。还报道线粒体功能障碍是阿尔茨海默病的重要组成部分 (Bubber et al., Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic Implications, Ann Neurol., 2005, 57(5), 695-703; Wang et al., Insights into amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease, Free Radical Biology & Medicine, 2007, 43, 1569-1573; Swerdlow et al., Mitochondria in Alzheimer's disease, Int. Rev. Neurobiol., 2002, 53, 341-385; and Reddy et al., Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?, Brain Res Rev. 2005, 49(3), 618-32)。已提出线粒体功能障碍与神经元功能(包括神经递质合成和分泌)和活力有因果关系。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。

[0121] 本申请使用的术语“亨廷顿病”是指致命的神经病学疾病,其临床特性是诸如不随意运动、认知损伤或者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(不随意的扭动和痉挛)、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。其它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者第五个十年。亨廷顿病是破坏性的且通常拖延的疾病,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者异常的基因而遗传;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、以及在脑或者皮质外表面上的神经元,其控制思维、感知和记忆。

[0122] 本申请所用的“肌萎缩侧索硬化”或者“ALS”表示进行性神经变性疾病,其侵袭上位运动神经元(脑中的运动神经元)和/或下位运动神经元(脊髓中的运动神经元)并导致运动神经元死亡。本申请所用的术语“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(通常侵袭下位和上位运动神经元)、原发性侧索硬化(PLS,通常仅侵袭上位运动神经元)、进行性延髓麻痹(PBP 或者延髓首发(Bulbar Onset),其是 ALS 的一种型式,其通常始于吞咽、咀嚼和说话困难)、进行性肌萎缩(PMA,通常仅侵袭下位运动神经元)和家族性 ALS(一种遗传性的 ALS 型式)。

[0123] 本申请使用的术语“帕金森病”是指其中个体经历一种或者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)以下一种或者多种症状: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、小脑或者锥体束征、肌萎缩、运用障碍和/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 或者 NURR1 核酸(其与帕金森病相关)中具有突变或者多态性。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者降低或者核酸发生突变,所述核酸调节多巴胺能神经元的发育和/或存活。

[0124] 本申请使用的术语“犬认知功能障碍综合征”或者“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伤。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、感觉损伤或者器官衰竭。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它疾病过程无关的 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老的家养狗中可能的 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它可能与 CCDS 的临床症状相似的潜在疾病。CCDS 的症状包括记忆损失(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/或问候行为减少或者改变、睡-醒循环改变、活动水平降低和家庭训练丧失或者频繁的、不适当的排泄。患 CCDS 的犬科动物可显示出一种或者多种以下的临床或者行为症状:食欲降低、对环境的察觉降低、识别熟悉位置、人或者其它动物的能力降低、听力减退、上下楼梯的能力降低、对孤独的耐受性降低、强迫行为或者重复行为或者习惯的发展、转圈、震颤或者摇动、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者改变、以及问候行为的降低或者改变。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回报会变得更少。

[0125] 本申请使用的术语“年龄相关的记忆缺损”或者“AAMI”是指可鉴定为整体衰退量表(global deterioration scale, GDS)上的 GDS2 期的病症(Reisberg, et al. (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缺损的主诉也没有损害的客观证据的阶段。认为这些 GDS1 期个体是正常的。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,诸如无法记起名字,而其在五或者十年前可以做到,或者无法记起他们把东西放在何处,而其在五或者十年前可以做到。这些主诉在其它正常的老年人中显得非常常见。AAMI 是指 GDS2 期的人,其在神经生理学上可不同于正常且没有主诉的老年人(即 GDS1 期)。例如,已发现,AAMI 受试者在计算机分析的 EEG 上相比 GDS1 期老年人在电生理上更慢(Prichep, John, Ferris, Reisberg, et al. (1994) Neurobiol. Aging 15: 85-90)。

[0126] 本申请使用的术语“轻度认知缺损”或者“MCI”是指一种类型的认知障碍,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 的老年人或者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,或者最终导致痴呆的其它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者其它痴呆的诊断标准。MCI 还包括损伤相关的 MCI,所述损伤相关的 MCI 在本申请定义为由某些类型的损伤导致的认知缺损,诸如神经损伤(即战场损伤,包括脑震荡后综合征等)、神经毒性的治疗(即,导致“化疗脑(chemo brain)”的辅助化学疗法等)和由于物理性损伤或者其它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、钝力伤(blunt force trauma)等导致的轻度认知缺损。

[0127] 本申请使用的术语“创伤性脑损伤”或者“TBI”是指由突发性创伤导致的脑损伤,诸如击打或者震摇或者穿透性头部外伤,其破坏脑功能或者破坏大脑。TBI 的症状的范围可

以是从轻度、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(移动、平衡、协调、精细运动机能、力量和忍耐性)和心理学的技能。

[0128] “神经元死亡介导的眼部疾病”是指眼部疾病,其中在整体上或者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(Oguchi disease))、儿童期发作的严重视网膜营养不良(childhood onset severe retinal dystrophy)、莱伯先天性黑朦(Leber congenital amaurosis)、巴-比综合征(Bardet-Biedle syndrome)、乌谢尔综合征(Usher syndrome)、视神经病变导致的失明、莱伯遗传性视神经病(Leber's hereditary optic neuropathy)、色盲和Hansen-Larson-Berg综合征(Hansen-Larson-Berg syndrome)。

[0129] 本申请使用的术语“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(Bruch's membrane)、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。其它黄斑病变包括北卡罗莱纳黄斑营养不良(North Carolina macular dystrophy)、索斯比眼底营养不良(Sorsby's fundus dystrophy)、斯塔加特病(Stargardt's disease)、图形样营养不良(pattern dystrophy)、贝斯特病(Best disease)和Malattia Leventinese。

[0130] 本申请使用的术语“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者童年早期。认为该认知和行为缺陷是部分由神经连接性改变而导致的。孤独症包括有时称为“孤独症谱群疾病”的相关的障碍以及阿斯伯格综合征和雷特综合征。

[0131] 本申请使用的术语“神经损伤”是指对神经的物理性损伤,诸如撕脱损伤(即,一条或多条神经已被撕裂或者拉开之处)或者脊髓损伤(即,白质或者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。

[0132] 本申请使用的术语“重症肌无力”或者“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(diplopia),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、每日或者甚至更频繁地波动。全身性的MG常常累及控制面部表情、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。

[0133] 本申请使用的术语“吉兰巴雷综合征”是指非认知障碍,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者刺痛感。在许多情况下所述无力和异常感觉扩散至胳膊和上身。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者心率,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,虽然有些继续具有一定程度的无力。

[0134] 本申请使用的术语“多发性硬化”或者“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导致薄的或者完全丧失的髓磷脂,并且偶尔切断(横断)神经元的延长部分或者轴突。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)出现或者随时间慢慢累积(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。

[0135] 本申请使用的术语“精神分裂症”是指慢性的精神障碍,其特征是一种或者多种阳性症状(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/或错乱症状(例如,思维和语言错乱或者感知和行为错乱)。本申请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、错乱型、偏执型、残余型或者混合型精神分裂症和缺陷综合征和/或在美国精神病学协会:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington D.C., 2000或者在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,或者其它本领域技术人员已知的那些。

[0136] “与精神分裂症相关的认知缺损”或者“CIAS”包括注意力、工作记忆、言语学习和问题解决的心理缺陷。认为这些缺陷与功能状态(例如社会行为、工作表现和日常生活活动)受损有关。

[0137] 本申请使用的术语“衰老保护活性”或者“衰老保护剂”表示通过降低并不威胁生命但与衰老过程有关且对老年人而言是典型的病理或者状况的量和/或强度的水平,来减慢衰老和/或延长生命和/或提高或者改善生命质量的生物活性。并不威胁生命但与衰老过程有关的病理或者状况包括这样的病理或者状况,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。

[0138] 本申请使用的注意缺陷障碍伴多动(ADHD)是出现在学龄儿童中的最常见儿童神经精神病症,影响约5-8%的该群体。ADHD是指这样的慢性障碍,其最初出现在儿童期,且特征在于活动过度、冲动行为和/或注意力不集中。ADHD的特征在于注意力不集中和/或冲动行为-活动过度的持久行为,其相比于在相同发展水平阶段的个体中所观察到的更加严重。来自家族和双生子研究的大量证据表明ADHD具有显著的遗传组分。认为该障碍是由于环境和遗传因素的相互作用。ADHD包括所有已知的ADHD类型。例如,Diagnostic & Statistical Manual for Mental Disorders(DSM-IV)鉴定了三种ADHD亚型:(1)ADHD,组合类型,其特征在于注意力不集中和活动过度-冲动行为的双重症状;2. ADHD,主要注意力

不集中类型,其特征在于注意力不集中而无活动过度-冲动行为症状;以及 3. ADHD,主要活动过度-冲动行为类型,其特征在于活动过度-冲动行为而无注意力不集中症状。

[0139] 本申请使用的注意力缺陷障碍(ADD)是指在处理神经刺激过程中的障碍,其特征在于注意力分散和冲动行为,其可导致不能控制行为且可损伤个体的社会、学术或者职业功能和发展。ADD 可通过已知方法诊断,其可包括观察行为和诊断检查技术。

[0140] 本申请使用的术语“过敏性疾病”是指免疫系统的病症,其特征是肥大细胞和嗜碱细胞过度活化和 IgE 免疫球蛋白产生,导致强烈的免疫应答。其代表了对称为过敏原的环境物质产生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。

[0141] 本申请使用的术语“联合治疗”是指包括两种或者更多种不同的化合物的治疗。因而,一方面提供了包含本申请详述的化合物和另一种化合物的联合治疗。在一些变化形式中,联合治疗任选地包括一种或者多种药用载体或者赋形剂、非药物活性化合物和/或惰性物质。在多个实施方案中,与给药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者甚至是协同的(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一的化合物中的任何一种相比获得相同的或者更大的治疗益处。在一些实施方案中,与单独的化合物或者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,较低的剂量或者较低频率的给药方案)的化合物会达到相同的或者更大治疗益处。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者多种副作用的数量、严重性、频率和/或持续时间。

[0142] 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者多个剂量,即获得期望的治疗终点可能需要单剂量或者多剂量。有效量可以在给药一种或者多种治疗剂的情况中考虑,而且如果与一种或者多种其它治疗剂组合可能获得或者获得期望结果或者有利结果,则可认为单一治疗剂是有效量的。由于各化合物之间产生联合的作用(例如累加作用或者协同作用),共同给药的任一化合物的合适剂量可任选地减少。

[0143] 用于本申请的“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者联合治疗。

[0144] 本申请使用的术语“控释”是指其中药物不被立即释放的含药制剂或者它的一部分,即“控释”制剂的给药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- 依赖的或者非-pH- 依赖的溶解度、不同程度的水溶性等)的载体、聚合物或者其它化合物混合,并依据所需递送途径(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)配制该混合物。

[0145] 用于本申请的“药用”或者“药理学可接受”是指在生物学或者在其它方面不属于不期望的物质,例如所述物质可以掺入给药于患者的药物组合中而不会引起任何显著的

不期望的生物学后果或者与含有其的组合物中任何其它组分发生有害相互作用。药用载体或者赋形剂优选已满足毒理学检测和制药检测的必需标准和 / 或收录于美国食品和药品监督管理局编撰的“惰性成分指南”中。

[0146] “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的且能作为药物或者药物制剂给药于个体的盐。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；或者与有机酸形成，所述有机酸诸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等；(2) 当母体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、碱土金属离子或者铝离子；或者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。药用盐进一步的实例包括在 Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 1977 Jan ;66(1) :1-19 中所列出的那些。药用盐能在制备过程中在原位制备，或者通过单独地将纯化的游离酸或者游离碱形式的本发明化合物分别与适合的有机或者无机碱或者酸反应，并在接着的纯化步骤中将由此形成的盐分离来制备。应当理解，提及的药用盐包括溶剂加成形式或者其结晶形式，特别是溶剂化物或者多晶型物。溶剂化物包含化学计量或者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，或者当溶剂是醇是形成醇化物。多晶型物包括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、光学或者电学性质、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一晶形占优势。

[0147] 用于本申请的术语“赋形剂”是指可用于生产药物或者药剂（诸如包含作为活性成分的本发明化合物的片剂）的惰性或者无活性物质。术语赋形剂可包括多种物质，其非限制性的包括用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩 / 包囊助剂、霜剂或者洗剂、润滑剂的任何物质、用于胃肠外给药的溶液、用于咀嚼片的物质、甜味剂或者矫味剂、助悬剂 / 胶凝剂或者湿法制粒剂。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、结冷胶 (gellan gum)、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 = “直接可压缩的”)、蜂蜜 dc、乳糖（无水或者一水合物；任选地与阿司帕坦、纤维素或者微晶纤维素组合）、淀粉 dc、蔗糖等；崩解剂包括例如，交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、淀粉羟乙酸钠等；霜剂或者洗剂包括例如，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者纤维素组合）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。

[0148] “烷基”是指且包括饱和的直链、支链或者环状一价烃结构及其组合。具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子的那些烷基（“C₁-C₂₀烷基”）。更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子的那些烷基（“C₁-C₈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包含一个环如环己基或者多个环如金刚烷基。包含超过一个环的环烷基可以是稠合的、螺环的或者桥

联的或者是其组合。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。

[0149] “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。

[0150] “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。环烯基是烯基的亚组，且可包括一个环诸如环己基，或者多个环诸如降冰片烯基。更优选的环烯基为具有 3 至 8 个环碳原子的不饱和环状烃（“C₃-C₈环烯基”）。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。

[0151] “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 2 至 8 个碳原子的不饱和的烃基团。

[0152] “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、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代或者未取代的氨基、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、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的烯基、取代或者未取代的炔基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0153] “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、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代或者未取代的氨基、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、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的烷基、取代或者未取代的炔基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0154] “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、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代或者未取代的氨基、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、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的烷基、取代或者未取代的烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0155] “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)-、环烷基 -C(O)-、取代的环烷基 -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)-，其中所述烷基、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、杂环基和取代的杂环基如本申请所定义。

[0156] “酰基氧基”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-、环烷基 -C(O)O-、取代的环烷基

基 -C(O)O-、芳基 -C(O)O-、取代的芳基 -C(O)O-、杂芳基 -C(O)O-、取代的杂芳基 -C(O)O-、杂环 -C(O)O- 和取代的杂环 -C(O)O-，其中所述烷基、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、杂环基和取代的杂环基如本申请所定义。

[0157] “杂环”、“杂环的”或者“杂环基”是指具有单个环或者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、硫或者氧的饱和的或者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、螺环的或者桥联的或者是其任何组合。在稠合环系统中，一个或者多个环可以是芳基或者杂芳基。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者在芳环位置上连接于母体结构。在一个变化形式中，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。

[0158] “取代的杂环”或者“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、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代或者未取代的氨基、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、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的烷基、取代或者未取代的烯基、取代或者未取代的炔基、取代或者未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。在一个变化形式中，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者非芳族的。

[0159] “芳基”或者“Ar”是指具有单个环（例如，苯基）或者多个稠合的环（例如，萘基或者蒽基）的不饱和的芳族碳环基团，其中稠合的环可能是或者可能不是芳族的。在一个变化形式中，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者在非芳环位置上连接于母体结构。在一个变化形式中，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。

[0160] “杂芳基”或者“HetAr”是指具有 1 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族杂环基团，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）或者多个稠合的环（例如，中氮茚基、苯并噻吩基），其中稠合的环可能是或者可能不是芳族的。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者在非芳环位置上连接于母体结构。在一个变化形式中，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。

[0161] “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、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代或者未取代的氨基、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、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的烷基、取代或者未取代的烯基、取代或者未取代的炔基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、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] “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、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代或者未取代的氨基、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、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代

的烷基、取代或者未取代的烯基、取代或者未取代的炔基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0163] “芳烷基”是指其中芳基部分连接于烷基残基的残基,且其中芳烷基可在芳基或者烷基残基上连接于母体结构。优选地,芳烷基经烷基部分连接于母体结构。在一个变化形式中,芳烷基为稠合环系,其中至少一个环烷基部分与至少一个芳基部分稠合。“取代的芳烷基”是指其中芳基部分连接于取代的烷基残基上的残基,且其中芳烷基可在芳基或者烷基残基上连接于母体结构。当芳烷基经烷基部分连接于母体结构时,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 (“C₁-C₃烷芳基”)。

[0164] “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-。

[0165] “未取代的氨基”是指基团 -NH₂。

[0166] “取代的氨基”是指基团 -NR_aR_b, 其中 (a) R_a和 R_b基团各自独立选自: 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、杂环基、取代的杂环基, 条件是 R_a和 R_b基团不都是 H; 或者 (b) R_a和 R_b与氮原子一起形成杂环基或者取代的杂环基。

[0167] “酰基氨基”是指基团 -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、杂环基、取代的杂环基, 或者 R_a和 R_b基团可与氮原子一起形成杂环基或者取代的杂环基。

[0168] “氨基羰基烷氧基”是指基团 -NR_aC(O)OR_b, 其中 R_a和 R_b基团各自独立选自 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、杂环基和取代的杂环基。

[0169] “氨基酰基”是指基团 -NR_aC(O)R_b, 其中 R_a和 R_b基团各自独立选自: 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、杂环基或者取代的杂环基。优选地, R_a 为 H 或者烷基。

[0170] “氨基磺酰基”是指基团 -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- 环烷基、-NRSO₂- 取代的环烷基、-NRSO₂- 芳基、-NRSO₂- 取代的芳基、-NRSO₂- 杂芳基、-NRSO₂- 取代的杂芳基、-NRSO₂- 杂环基和 -NRSO₂- 取代的杂环基, 其中 R 为 H 或者烷基且其中所述烷基、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、杂环基和取代的杂环基如本申请所定义。

[0171] “磺酰基氨基”是指基团 -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- 杂环基和 -SO₂NR- 取代的杂环基, 其中 R 为 H 或者烷基或者 -SO₂NR₂, 其中两个 R 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或者取代的杂环基。

[0172] “磺酰基”是指基团 -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- 杂环基和 -SO₂- 取代的杂环基。

[0173] “羰基亚烷基烷氧基”是指基团 $-C(=O)-(CH_2)_n-OR$, 其中 R 为取代或者未取代的烷基, 且 n 为 1 至 100 的整数, 更优选地 n 为 1 至 10 或者 1 至 5 的整数。

[0174] “卤代”或者“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, 就被两个 (“二”) 或者三个 (“三”) 卤素基团取代的芳基和烷基而言, 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甲基 ($-CF_3$)。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 ($-OCF_3$)。

[0175] “羰基”是指基团 $C=O$ 。

[0176] “氰基”是指基团 $-CN$ 。

[0177] “氧代”是指部分 $=O$ 。

[0178] “硝基”是指基团 $-NO_2$ 。

[0179] “烷基硫基”是指基团 $-S-$ 烷基。

[0180] “烷基磺酰基氨基”是指基团 $-R^1SO_2NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 独立选自 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、杂环基、取代的杂环基, 或者 R_a 和 R_b 基团与氮原子一起形成杂环基或者取代的杂环基, 且 R^1 为烷基。

[0181] “羰基烷氧基”用于本申请是指基团 $-C(O)O-$ 烷基、 $-C(O)O-$ 取代的烷基、 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C(O)O-$ 取代的芳基、 $-C(O)O-$ 烯基、 $-C(O)O-$ 取代的烯基、 $-C(O)O-$ 炔基、 $-C(O)O-$ 取代的炔基、 $-C(O)O-$ 杂芳基、 $-C(O)O-$ 取代的杂芳基、 $-C(O)O-$ 杂环基或者 $-C(O)O-$ 取代的杂环基。

[0182] “孪位”是指连接于同一原子的两个基团之间的关系, 例如, 在残基 $-CH_2-CHR^1R^2$ 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。

[0183] “邻位”是指连接于相邻的原子上的两个基团之间的关系。例如, 在残基 $-CHR^1-CH_2R^2$ 中, R^1 和 R^2 是邻位的且 R^1 可被称为 R^2 的邻位 R 基团。

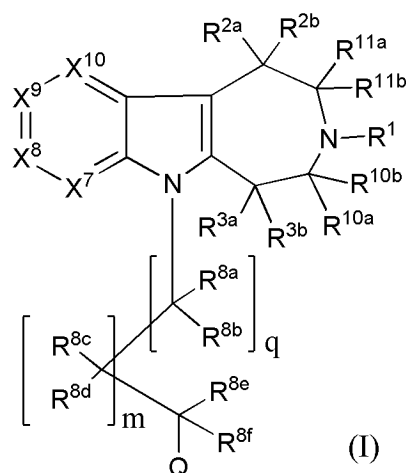
[0184] “基本上纯的”化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或者优选不超过 10% 或者更优选不超过 5% 或者甚至更优选不超过 3% 和最优选不超过 1% 的杂质, 所述杂质可能是不同立体化学形式的该化合物。例如, 基本上纯的 S 形式的化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或者不超过 10% 或者不超过 5% 或者不超过 3% 或者不超过 1% 的 R 形式的该化合物。

[0185] 本发明的化合物

[0186] 根据本发明的化合物在本申请 (包括“发明内容”和所附权利要求) 中进行详述。本发明包括本申请描述的所有化合物作为组胺受体调节剂的应用, 所述化合物包括本申请所述化合物的任何和所有的立体异构体包括几何异构体 (顺 / 反) 或者 E/Z 异构体、盐和溶剂化物, 以及制备所述化合物的方法。

[0187] 本发明包括式 (I) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0188]



[0189] 其中：

[0190] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0191] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0192] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和季位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0193] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ；

[0194] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0195] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0196] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为H、羟基、烷氧基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基,或者与孪位的 R^8 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分,与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分,与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基,与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键,条件是当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时,孪位的 R^8 不为羟基;

[0197] Q为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基;

[0198] 条件是所述化合物不为表1中的化合物。

[0199] 通式(I)的化合物描述为新的组胺受体调节剂。本发明的化合物也可用于治疗神经变性疾病。

[0200] 在一个变化形式中,本发明的化合物、其药物组合物、其分离形式以及使用和给药本申请详述的化合物的方法涵盖任意的式(I)的化合物或者其盐,包括在表1中所列出的那些。

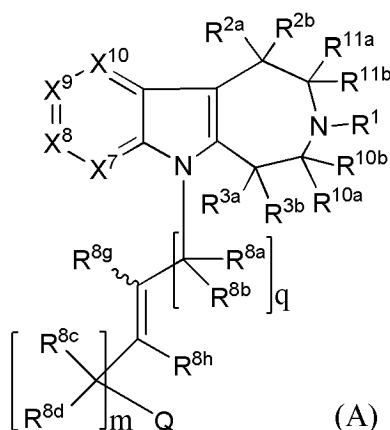
[0201] 在一个变化形式中,本发明提供式(I)的化合物或者其盐或者溶剂化物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、q和m各自如式(I)所定义; R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基,或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分,与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基,与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键,条件是:(i)至多一对邻位 R^8 基团一起形成化学键;和(ii)当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时,孪位的 R^8 不为羟基;Q为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基;条件是所述化合物不为表1中的化合物。在一个所述变化形式中,化合物、其药物组合物、其分离形式以及使用和给药本申请详述的化合物的方法涵盖任意的式(I)的化合物或者其盐,包括在表1中所列出的那些。

[0202] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I),其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和孪位的R基团一起形成羰基部分或者环烷基部分。在另一个变化形式

中,所述化合物为式(I),其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和孪位的R基团一起形成羰基部分或 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与它们所连接的碳和孪位的R基团一起形成羰基部分或者环烷基部分(例如环丙基)。在另一个变化形式中,所述化合物为式(I),其中Q为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0203] 本发明也包括式(A)的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0204]



(A)

[0205] 其中:

[0206] R^1 为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基;

[0207] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基,或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分;

[0208] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基,或者与它们所连接的碳和孪位的 R^{10}

或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0209] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ；

[0210] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0211] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0212] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，或者与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

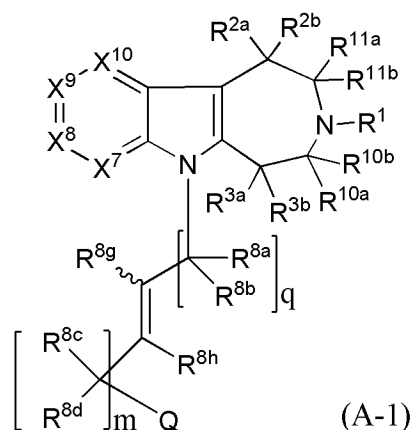
[0213] R^{8g} 和 R^{8h} 各自独立为 H、卤素、烷氧基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基或者羰基烷氧基，且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型，或者 R^{8g} 和 R^{8h} 一起形成化学键；且

[0214] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

[0215] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (A) 的化合物，其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q 和 m 各自如式 (A) 所定义； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立为 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基； R^{8g} 为 H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基或者与 R^{8h} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分，且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型； R^{8h} 为 H、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基或者与 R^{8g} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分；且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0216] 本发明还包括式 (A-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物；

[0217]



[0218] 其中：

[0219] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0220] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0221] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和季位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0222] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ；

[0223] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0224] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0225] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基，或者与孪位的 R^8 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基；

[0226] R^{8g} 为 H、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基或者与 R^{8h} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分，且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型；

[0227] R^{8h} 为 H、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基或者与 R^{8g} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分；且

[0228] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

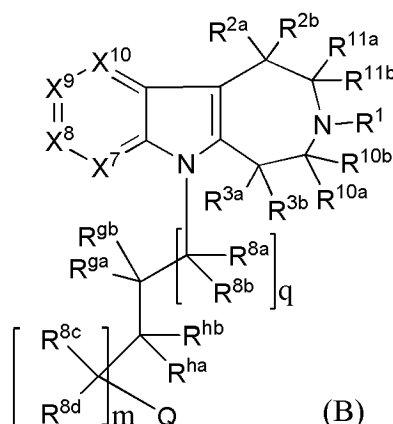
[0229] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (A-1) 的化合物，其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、q 和 m 各自如式 (A-1) 所定义； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立为 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基； R^{8g} 为 H、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基或者与 R^{8h} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分，且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型； R^{8h} 为 H、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、未取代的 C_1 - C_8 烷基，取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1 - C_8 烷基， C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基或者与 R^{8g} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分；且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0230] 本申请所述的适于式 (A) 的化合物的取代基 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8g} 、 R^{8h} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、m、q、Q、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 也适于式 (A-1) 的化合物。当适用时，全

篇详述的式 (A) 的变化形式同样地应用于式 (A-1), 就如同针对式 (A-1) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。

[0231] 本发明也包括式 (B) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0232]



[0233] 其中:

[0234] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基;

[0235] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基, 或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分;

[0236] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基, 或者与它们所连接的碳和季位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分;

[0237] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ;

[0238] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取

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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0239] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0240] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，或者与孪位的 R^8 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0241] R^{ga} 和 R^{ha} 各自独立为 H、羟基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基或者羰基烷氧基；或者 R^{ga} 和 R^{ha} 可一起表示化学键；

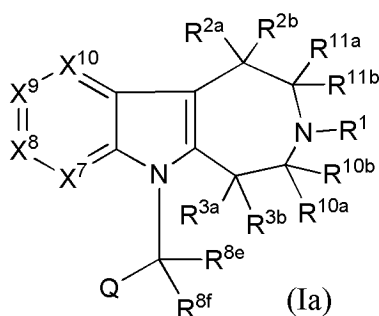
[0242] R^{gb} 和 R^{hb} 与它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分；且

[0243] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

[0244] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (B) 的化合物，其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q 和 m 各自如式 (B) 所定义； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立为 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基； R^{ga} 和 R^{ha} 各自独立为 H、羟基或者 C_1 - C_8 烷基；或者 R^{ga} 和 R^{ha} 可一起表示化学键； R^{gb} 和 R^{hb} 与它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分；且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0245] 本发明也包括式 (Ia) 的化合物或者其盐或者溶剂化物；

[0246]



[0247] 其中：

[0248] R^1 为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0249] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和邻位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0250] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和邻位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0251] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为N或者 CR^4 ；

[0252] R^4 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0253] R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为H、羟基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，或者 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分、亚甲基或者取代的亚甲基，或者 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成

环烷基部分或者羰基部分；

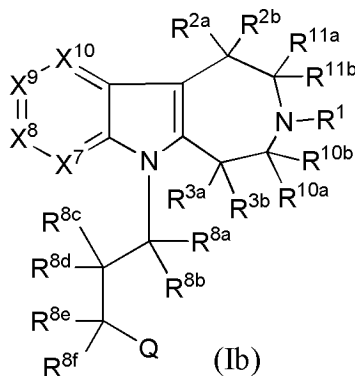
[0254] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

[0255] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (Ia) 的化合物或者其盐或者溶剂化物，其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q 和 m 各自如式 (Ia) 所定义； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与它们所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分或者与季位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基；且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0256] 在一个变化形式中，本发明的化合物为式 (Ia)，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分。在另一个变化形式中，所述化合物为式 (I)，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分且 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分（例如环丙基）。在另一个变化形式中，所述化合物为式 (Ia)，其中 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0257] 本发明也包括式 (Ib) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0258]



[0259] 其中：

[0260] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0261] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0262] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0263] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ；

[0264] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0265] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基，或者与孪位的 R^8 一起形成 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基，与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键，条件是当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时，孪位的 R^8 不为羟基；

[0266] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

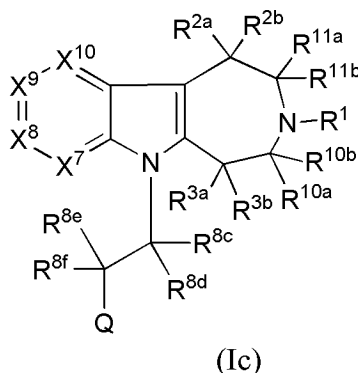
[0267] 在一个变化形式中，本方面提供了式 (Ib) 的化合物或者其盐或者溶剂化物，其中

X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q 和 m 各自如式 (Ib) 所定义； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和季位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与它们所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与季位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基，与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键，条件是：(i) 至多一对邻位 R^8 基团一起形成化学键；和 (ii) 当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时，季位的 R^8 不为羟基；且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0268] 在一个变化形式中，本发明的化合物为式 (Ib)，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分。在另一个变化形式中，所述化合物为式 (I)，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分且 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分（例如环丙基）。在另一个变化形式中，所述化合物为式 (Ib)，其中 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0269] 本发明也包括式 (Ic) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0270]



[0271] 其中：

[0272] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的

C₂-C₈烯基、取代或者未取代的 C₂-C₈炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、C₁-C₈全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0273] R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}和 R^{3b}各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、取代或者未取代的 C₂-C₈烯基、取代或者未取代的 C₂-C₈炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、C₁-C₈全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和邻位的 R²或者 R³一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0274] R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}和 R^{11b}各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、取代或者未取代的 C₂-C₈烯基、取代或者未取代的 C₂-C₈炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、C₁-C₈全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和邻位的 R¹⁰或者 R¹¹一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0275] X⁷、X⁸、X⁹和 X¹⁰各自独立为 N 或者 CR⁴；

[0276] R⁴各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、C₁-C₈全卤代烷基、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、取代或者未取代的 C₂-C₈烯基、取代或者未取代的 C₂-C₈炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、C₁-C₈全卤代烷氧基、C₁-C₈烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0277] R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}和 R^{8f}各自独立为 H、羟基、C₁-C₈全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、取代或者未取代的 C₃-C₆环烷基、取代或者未取代的 C₂-C₈烯基，或者与邻位的 R⁸一起形成式 -OCH₂CH₂O- 的部分，与它们所连接的碳和邻位的 R⁸一起形成环烷基部分或者羰基部分，与邻位的 R⁸一起形成亚甲基或者取代的亚甲基，与邻位的 R⁸和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或者未取代的 C₃-C₈环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R⁸一起形成化学键，条件是当 R⁸与邻位的 R⁸一起形成化学键时，邻位的 R⁸不为羟基；

[0278] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

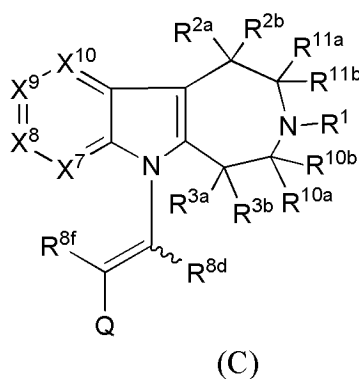
[0279] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (Ic) 的化合物或者其盐或者溶剂化物，其中 X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、R¹、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、R^{11b}、q 和 m 各自如式 (Ic) 所定义；R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}和 R^{3b}各自独立

为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基, 或者与它们所连接的碳和邻位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基, 与它们所连接的碳和邻位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分, 与邻位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基, 与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键, 条件是: (i) 至多一对邻位 R^8 基团一起形成化学键; 和 (ii) 当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时, 邻位的 R^8 不为羟基; 且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0280] 在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (Ic), 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和邻位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I), 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和邻位的 R 基团一起形成羰基部分且 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基或者与它们所连接的碳和邻位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分 (例如环丙基)。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (Ic), 其中 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (Ic), 条件是当 R^{8c} 和 R^{8d} 为氢且 R^{8e} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳一起形成羰基部分时, Q 不为 -NHR, 其中 R 选自取代或者未取代的芳基和取代或者未取代的杂芳基。

[0281] 在一个实施方案中, 所述化合物为式 (Ic), 其中 R^{8c} 和 R^{8e} 一起形成化学键, R^{8d} 和 R^{8f} 独立为 H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基, 或者 R^{8d} 和 R^{8f} 与它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分。在一个实施方案中, 所述化合物为式 (C), 且  化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型:

[0282]



[0283] 在一个变化形式中,所述化合物为式 (C) 或者其盐或者溶剂化物,其中:

[0284] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基;

[0285] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和季位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分;

[0286] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ;

[0287] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基;

[0288] R^{8d} 为 H、 C_1 - C_8 全卤代烷基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基,或者与 R^{8f} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分,且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型;

[0289] R^{8f} 为 H、 C_1 - C_8 全卤代烷基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基,或者与 R^{8d} 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分;

[0290] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

[0291] 在一个变化形式中,本发明提供了式 (C) 的化合物或者其盐或者溶剂化物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、q 和 m 各自如式 (C) 所定义; R^{8d} 为 H、

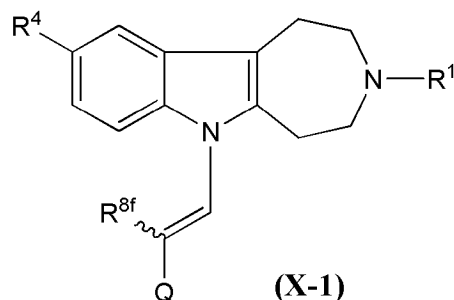
C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈全卤代烷基或者与 R^{8f}和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或者未取代的 C₃-C₈环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分,且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型;R^{8f}为 H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈全卤代烷基或者与 R^{8d}和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或者未取代的 C₃-C₈环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分;且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0292] 在一个变化形式中,所述化合物为式 (C),其中 X⁷、X⁸、X⁹和 X¹⁰中的至少一个为 CR⁴,其中 R⁴各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、C₁-C₈全卤代烷基、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、取代或者未取代的 C₂-C₈烯基、取代或者未取代的 C₂-C₈炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、C₁-C₈全卤代烷氧基、C₁-C₈烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸、X⁹和 X¹⁰各自为 CR⁴。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸、X⁹和 X¹⁰中的一个为 CR⁴且其它为 CH。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸、X⁹和 X¹⁰中的两个为 CR⁴且其它为 CH。在一个变化形式中, X⁷、X⁸、X⁹和 X¹⁰中的至少一个为 CR⁴,其中 R⁴为卤素、C₁-C₈全卤代烷基或者取代或者未取代的 C₁-C₈烷基。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸和 X¹⁰各自为 CH 且 X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为卤素、C₁-C₈全卤代烷基或者取代或者未取代的 C₁-C₈烷基。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸和 X¹⁰各自为 CH 且 X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为卤素,例如氯或者氟。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸和 X¹⁰各自为 CH 且 X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为未取代的 C₁-C₈烷基,例如甲基。在另一个变化形式中, X⁷、X⁸和 X¹⁰各自为 CH 且 X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为未取代的 C₁-C₈全卤代烷基,例如 CF₃。在一个变化形式中,所述化合物为式 (C),其中 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基。在另一个变化形式中, Q 为取代或者未取代的杂芳基,例如取代或者未取代的吡啶基。在另一个变化形式中, Q 为取代或者未取代的芳基,例如取代或者未取代的苯基。在另一个变化形式中, Q 为取代有一个或者多个选自下述的取代基的苯基:卤素、C₁-C₈烷基、C₁-C₈全卤代烷基和烷氧基,例如 4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基、3,4-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-甲氧基-2-氟苯基、4-甲氧基-3-氟苯基和 3-甲氧基-4-氟苯基。在一个变化形式中,所述化合物为式 (C),其中 R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}和 R^{11b}各自独立为 H、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基。在另一个变化形式中, R¹为取代或者未取代的 C₁-C₈烷基,例如甲基。在另一个变化形式中, R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}和 R^{11b}各自为 H。在另一个变化形式中, R¹为取代或者未取代的 C₁-C₈烷基,例如甲基,且 R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}和 R^{11b}各自为 H。在一个变化形式中,所述化合物为式 (C),其中 R^{8d}和 R^{8f}各自独立为 H、C₁-C₈全卤代烷基或者取代或者未取代的 C₁-C₈烷基。在另一个变化形式中, R^{8d}和 R^{8f}各自独立为 H 或者未取代的 C₁-C₈烷基,例如甲基、乙基和环丙基。在另一个变化形式中,所述化合物为式 (C),其中 X⁷、X⁸和 X¹⁰各自为 CH 且 X⁹为 CR⁴,其中 R⁴为卤素、C₁-C₈全卤代烷基或者取代或者未取代的 C₁-C₈烷基(例如甲基), R¹为取代或者未取代的 C₁-C₈烷基(例如甲基), R^{2a}、

R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H, R^{8d} 和 R^{8f} 各自独立为 H 或者未取代的 C_1 - C_8 烷基, 且 Q 为取代或者未取代的芳基, 例如取代或者未取代的苯基。

[0293] 在一个变化形式中, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0294]



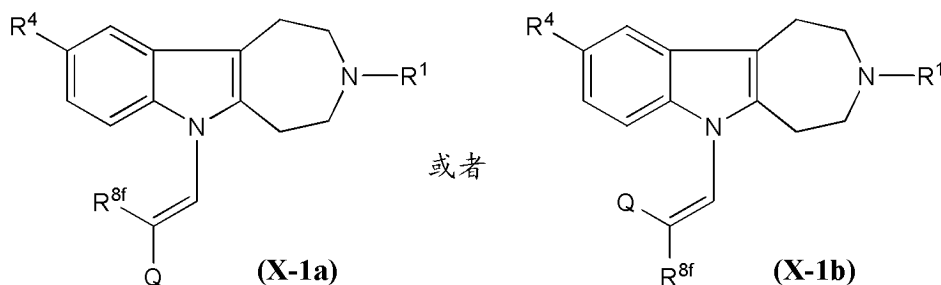
[0295] 其中 R^1 、 R^4 、 R^{8f} 和 Q 如式 (C) 和本申请详述的其任意变化形式 (当适用时) 所定义。也就是说, 当适用时, 全篇详述的式 (C) 的变化形式应用于全篇详述的式 (X-1), 就如同针对式 (X-1) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。

[0296] 在一个变化形式中, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物, 其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^4 为 H、卤素、三氟甲基、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者取代的氨基; R^{8f} 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的芳基、卤素和烷氧基; Q 为取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基, 且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型。在式 (X-1) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者取代有卤素或者羟基的 C_1 - C_8 烷基。在一个所述变化形式中, R^1 为甲基、2- 卤代乙基 (例如 2- 氟乙基)、2, 2, 2- 三氟乙基或者羟基取代的戊基。在式 (X-1) 的一个具体变化形式中, R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 。在式 (X-1) 的另一个变化形式中, R^4 为 H、卤素、甲基、三氟甲基或者式 $-N(H)$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的取代的氨基。当 R^4 为卤素 (例如氟或者氯) 时, 在一方面 R^4 为氯。在式 (X-1) 的一个变化形式中, R^4 为 H、甲基或者氯。在式 (X-1) 的一个变化形式中, R^4 为甲基或者氯。当 R^4 为式 $-N(H)$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的取代的氨基时, 在一方面未取代的 C_1 - C_8 烷基为直链未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基或者乙基。在式 (X-1) 的一个具体变化形式中, R^4 为 $-N(H)(CH_3)$ 。应该理解的是对于式 (X-1) 的任意 R^1 可与对于相同式 (X-1) 的任意 R^4 组合, 就如同单独且明确地列出每个和每种组合。例如, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, 且 R^4 为 H、氯、氟、甲基、三氟甲基或者 $-N(H)(CH_3)$ 。同样, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为 H、卤素、甲基或者式 $-N(H)$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的取代的氨基。在一个所述方面, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为 H、卤素或者甲基。在一个所述方面, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为卤素 (例如氟或者氯)、三氟甲基或者甲基。在式 (X-1) 的一个变化形式中, R^{8f} 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者取代有卤素、羟基、羧基或者酰基氨基的 C_1 - C_8 烷基。在一个所述变化形式中, R^{8f} 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素 (例如氟)、羧基取代的甲基或者酰基氨基取代的甲基。在一个具体的变化形式中, R^{8f} 为甲基。当式 (X-1) 的 Q 为取代的芳基时, 在一方面 Q 为取代的苯基。在一方面, Q 为单取代的苯基。在一个具体的方面, 式 (X-1) 的 Q 为卤素取代的苯基、烷氧基取代的苯基或者酰基氨基取代的苯基。因此, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中在一个变化形式中 Q 为单取代有以下基团的苯基: 氟、 C_1 - C_8 烷氧基 (例如甲氧基)、

式 $-C(O)NH$ (未取代的 C_1-C_8 烷基) 的酰基氨基部分或者式 $-C(O)N$ (未取代的 C_1-C_8 烷基)₂ 的酰基氨基部分, 诸如 2- 氟- 苯基、4- 氟- 苯基、4- 甲氧基- 苯基、4- $(C(O)NH(CH_3))$ - 苯基和 4- $(C(O)N(CH_3)_2)$ - 苯基。在一方面, Q 为二取代的苯基。在一方面, 式 (X-1) 的 Q 为二卤素取代的苯基诸如 3,4- 二氟- 苯基。在一个具体的方面, 式 (C-1) 的 Q 为取代有一个卤素和一个 C_1-C_8 烷氧基 (例如甲氧基) 的苯基。因此, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中在一个变化形式中 Q 为取代有氟和 C_1-C_8 烷氧基的苯基诸如 3- 氟-4- 甲氧基- 苯基。当式 (X-1) 的 Q 为取代或者未取代的杂芳基时, 在一个变化形式中所述取代或者未取代的杂芳基为吡啶基或嘧啶基部分。因此, 在式 (X-1) 的一方面, Q 为未取代的吡啶基或者嘧啶基诸如吡啶-3- 基、吡啶-4- 基和嘧啶-4- 基。在式 (X-1) 的另一方面, Q 为取代的吡啶基诸如 6- 甲基- 吡啶-3- 基。应该理解的是对于式 (X-1) 的任意 Q 可与对于相同式 (X-1) 的任意 R^1 和 / 或 R^4 组合, 就如同单独且明确地列出每个和每种组合。例如, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$; R^4 为 H、氯、氟、甲基、三氟甲基或者 $-N(H)(CH_3)$ 且 Q 为吡啶-4- 基、吡啶-3- 基、6- 甲基- 吡啶-3- 基、嘧啶-6- 基、4- 氟- 苯基、4- 甲氧基- 苯基、3- 氟-4- 甲氧基- 苯基或者 4- 二甲基氨基甲酰基- 苯基。同样, 本发明提供了式 (X-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基; R^4 为 H、卤素或者甲基且 Q 为未取代的吡啶基。在式 (X-1) 的任意变化形式中, 在一方面, 所述 $\sim$ 化学键表明存在 E 双键构型。在式 (X-1) 的任意变化形式中, 在一方面, 所述 $\sim$ 化学键表明存在 Z 双键构型。

[0297] 在具体的变化形式中, 式 (X-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物具有下式:

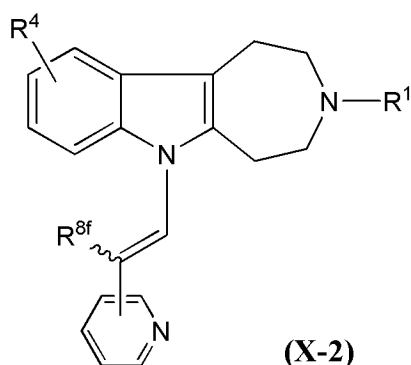
[0298]



[0299] 其中 R^1 、 R^4 、 R^{8f} 和 Q 如式 (X-1) 以及本申请详述的其任意变化形式 (当适用时) 所定义。也就是说, 当适用时, 全篇详述的式 (X-1) 的变化形式应用于全篇详述的式 (X-1a) 和 (X-1b), 就如同针对式 (X-1a) 和 (X-1b) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。在式 (X-1a) 的一个具体方面, R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$; R^4 为 H、氯、氟、甲基、三氟甲基或者 $-N(H)(CH_3)$, R^{8f} 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者取代有卤素、羟基、羧基或者酰基氨基的 C_1-C_8 烷基。在一个所述变化形式中, R^1 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素 (例如氟)、羧基取代的甲基或者酰氨基 (amido) 取代的甲基且 Q 为吡啶-4- 基、吡啶-3- 基、6- 甲基- 吡啶-3- 基、嘧啶-6- 基、4- 氟- 苯基、4- 甲氧基- 苯基、3- 氟-4- 甲氧基- 苯基或者 4- 二甲基氨基甲酰基- 苯基。在式 (X-1a) 的另一方面, R^1 为甲基, R^4 为 H、氯或者甲基, R^{8f} 为甲基且 Q 为取代或者未取代的吡啶基。在式 (X-1b) 的一个具体方面, R^1 为甲基, R^4 为甲基, R^{8f} 为甲基且 Q 为取代或者未取代的吡啶基。本发明也提供了式 (X-1)、(X-1a) 和 (X-1b) 的化合物的药用盐。

[0300] 在一个变化形式中, 本发明提供了式 (X-2) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

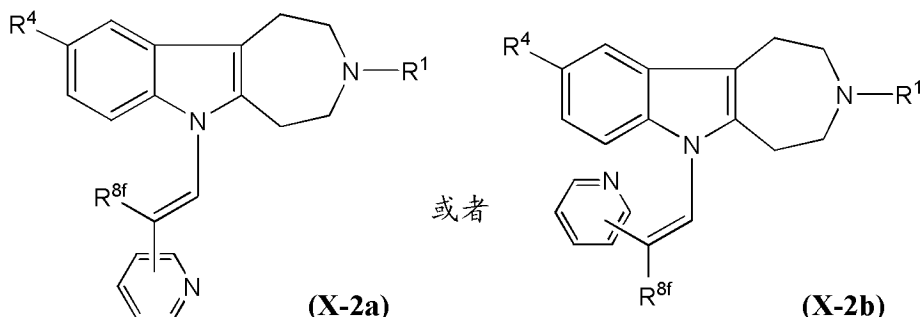
[0301]



[0302] 其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基； R^4 为 H、卤素或者未取代的 C_1-C_8 烷基， R^{8f} 为取代或者未取代的 C_1-8 烷基、取代或者未取代的芳基、卤素和烷氧基，且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型，且其中 R^4 和吡啶基部分可在任意可用位置与母体结构连接。在式 (X-2) 的一个变化形式中， R^1 为未取代的 C_1-8 烷基或者取代有卤素或者羟基的 C_1-C_8 烷基。在一个所述变化形式中， R^1 为甲基、2- 卤代乙基（例如 2- 氟乙基）、2,2,2- 三氟乙基或者羟基取代的戊基。在式 (X-2) 的一个具体变化形式中， R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 。在式 (X-2) 的另一个变化形式中， R^4 为 H、卤素、三氟甲基或者甲基。当 R^4 为卤素（例如氟或者氯）时，在一方面 R^4 为氯。在式 (X-2) 的一个变化形式中， R^4 为 H、甲基或者氯。在式 (X-2) 的一个变化形式中， R^4 为甲基或者氯。在的式 (X-1) 一个变化形式中， R^{8f} 为未取代的 C_1-8 烷基或者取代有卤素、羟基、羧基或者酰基氨基的 C_1-C_8 烷基。在一个所述变化形式中， R^1 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素（例如氟）、羧基取代的甲基或者酰氨基取代的甲基。在一个具体的变化形式中， R^{8f} 为甲基。应该理解的是对于式 (X-2) 的任意 R^1 可与对于相同式 (X-2) 的任意 R^4 组合，就如同单独且明确地列出每个和每种组合。例如，本发明提供了式 (X-2) 的化合物，其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 且 R^4 为 H、氯、氟、三氟甲基或者甲基。同样，本发明提供了式 (X-2) 的化合物，其中 R^1 为甲基且 R^4 为 H、卤素或者甲基。在一个所述方面，本发明提供了式 (X-2) 的化合物，其中 R^1 为甲基且 R^4 为卤素（例如氟或者氯）、三氟甲基或者甲基。在式 (X-2) 的任意变化形式中，在一方面， $\sim$ 化学键表明存在 E 双键构型。在式 (X-2) 的任意变化形式中，在一方面， $\sim$ 化学键表明存在 Z 双键构型。

[0303] 在具体的变化形式中，式 (X-2) 的化合物或者其盐或者溶剂化物具有下式：

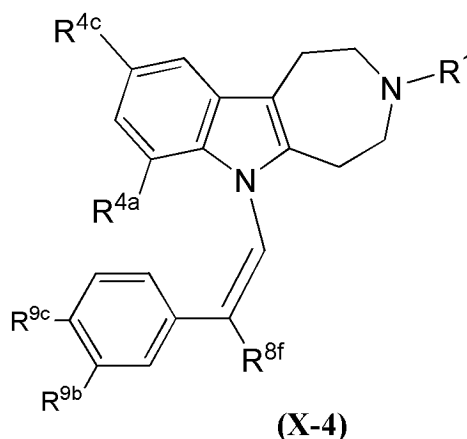
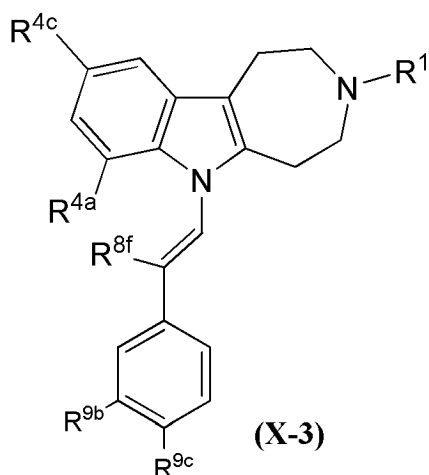
[0304]



[0305] 其中 R^1 、 R^4 和 R^{8f} 如式 (X-2) 所定义。也就是说，当适用时，全篇详述的式 (X-2) 的变化形式应用于全篇详述的式 (X-2a) 和 (X-2b)，就如同针对式 (X-2a) 和 (X-2b) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。本发明也提供了式 (X-2)、(X-2a) 和 (X-2b) 的化合物的药用盐。

[0306] 本发明也提供了式 (X-3) 和 (X-4) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

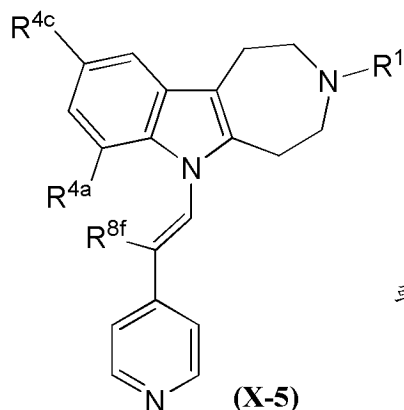
[0307]



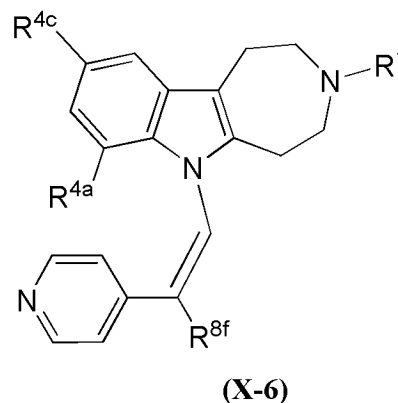
[0308] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ； R^{4a} 为 H 或者 F； R^{4c} 为 H、 CH_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ ； R^{9b} 为 H 或者 F； R^{9c} 为 F、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 且 R^{8f} 为未取代的 C_{1-8} 烷基或者取代有卤素、羟基、羧基或者酰氨基的 C_1-C_8 烷基。在式 (X-3) 和 (X-4) 的一个实施方案中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-\text{NHCH}_3$ ； R^{9b} 为 H 或者 F； R^{9c} 为 F、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ；且 R^{8f} 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素（例如氟）、羧基取代的甲基或者酰氨基取代的甲基。在另一个实施方案中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-\text{NHCH}_3$ ； R^{9b} 为 H； R^{9c} 为 F、 OCH_3 ；且 R^{8f} 为甲基。

[0309] 本发明也包括式 (X-5) 和 (X-6) 化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0310]



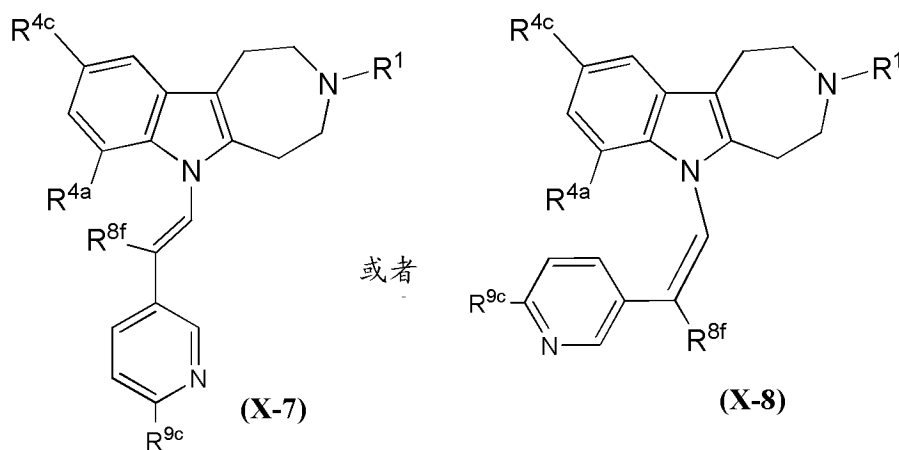
或者



[0311] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ； R^{4a} 为 H 或者 F； R^{4c} 为 H、 CH_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ ；且 R^{8f} 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素（例如氟）、羧基取代的甲基或者酰氨基取代的甲基。在式 (X-5) 和 (X-6) 的一个实施方案中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F 或者 $-\text{NHCH}_3$ ；且 R^{8f} 为 CH_3 。在另一个变化形式中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl 或者 F；且 R^{8f} 为 CH_3 。

[0312] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (X-7) 或者 (X-8) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

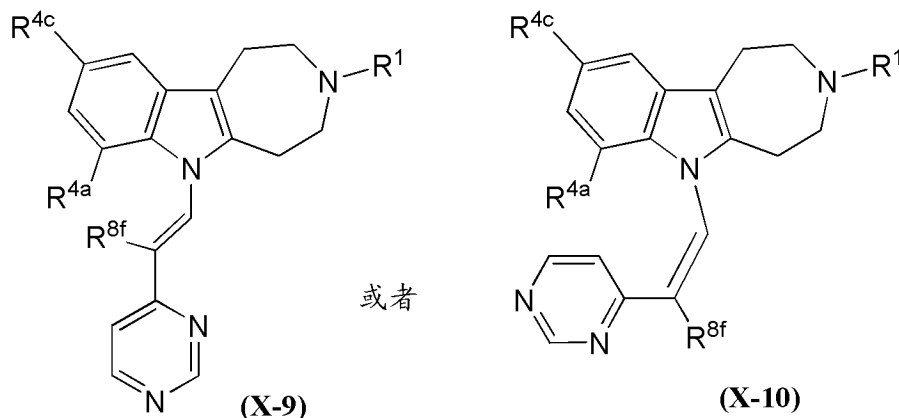
[0313]



[0314] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ； R^{4a} 为 H 或者 F； R^{4c} 为 H、 CH_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ ； R^{9c} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ；且 R^{8f} 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素（例如氟）、羧基取代的甲基或者酰氨基取代的甲基。在式 (X-7) 和 (X-8) 的一个变化形式中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ ；且 R^{9c} 为 H、F、 CF_3 或者 CH_3 ；且 R^{8f} 为甲基。在一个具体的变化形式中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、 CF_3 、Cl 或者 F；且 R^{9c} 为 H、 CF_3 或者 CH_3 。

[0315] 在另一个变化形式中，本发明提供了式 (X-9) 和 (X-10) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

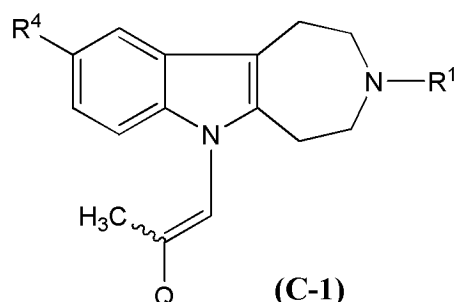
[0316]



[0317] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ； R^{4a} 为 H 或者 F；且 R^{4c} 为 H、 CH_3 、Cl、F、 $-\text{CF}_3$ 或者 $-\text{NHCH}_3$ 。 R^{8f} 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基、卤素（例如氟）、羧基取代的甲基或者酰氨基取代的甲基。在式 (X-9) 和 (X-10) 的一个实施方案中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H；且 R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ 。在一个实施方案中， R^1 为 CH_3 ； R^{4a} 为 H； R^{4c} 为 CH_3 、 CF_3 、Cl 或者 F；且 R^{8f} 为甲基。

[0318] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (C-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0319]



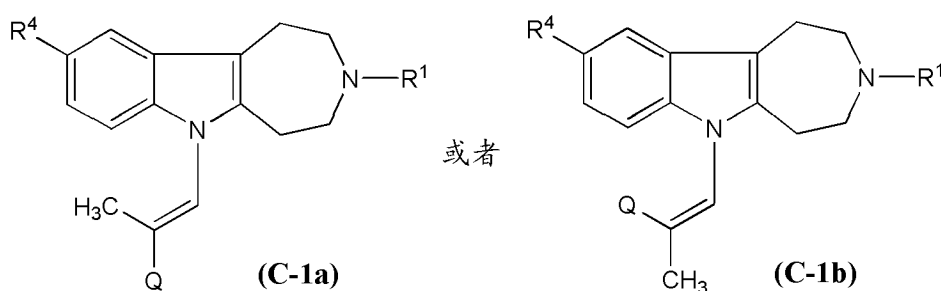
[0320] 其中 R^1 、 R^4 和 Q 如式 (C) 以及本申请详述的其任意变化形式 (当适用时) 所定义。也就是说, 当适用时, 全篇详述的式 (C) 的变化形式应用于全篇详述的式 (C-1), 就如同针对式 (C-1) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。

[0321] 在一个变化形式中, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物, 其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^4 为 H、卤素、三氟甲基、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者取代的氨基; Q 为取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基, 且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型。在式 (C-1) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_{1-8} 烷基或者取代有卤素或者羟基的 C_1 - C_8 烷基。在一个所述变化形式中, R^1 为甲基、2- 卤代乙基 (例如 2- 氟乙基)、2, 2, 2- 三氟乙基或者羟基取代的戊基。在式 (C-1) 的一个具体变化形式中, R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 。在式 (C-1) 的另一个变化形式中, R^4 为 H、卤素、甲基、三氟甲基或者式 $-N(H)$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的取代的氨基。当 R^4 为卤素 (例如氟或者氯) 时, 在一方面 R^4 为氯。在式 (C-1) 的一个变化形式中, R^4 为 H、甲基或者氯。在式 (C-1) 的一个变化形式中, R^4 为甲基或者氯。当 R^4 为式 $-N(H)$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的取代的氨基时, 在一方面所述未取代的 C_1 - C_8 烷基为直链未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基或者乙基。在式 (C-1) 的一个具体变化形式中, R^4 为 $-N(H)(CH_3)$ 。应该理解的是对于式 (C-1) 的任意 R^1 可与对于相同式 (C-1) 的任意 R^4 组合, 就如同明确且单独地列出每个和每种组合。例如, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 且 R^4 为 H、氯、氟、甲基、三氟甲基或者 $-N(H)(CH_3)$ 。同样, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为 H、卤素、甲基或者式 $-N(H)$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的取代的氨基。在一个所述方面, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为 H、卤素、三氟甲基或者甲基。在一个所述方面, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为卤素 (例如氟或者氯) 或者甲基。当式 (C-1) 的 Q 为取代的芳基时, 在一方面 Q 为取代的苯基。在一方面, Q 为单取代的苯基。在一个具体的方面, 式 (C-1) 的 Q 为卤素取代的苯基、烷氧基取代的苯基或者酰基氨基取代的苯基。因此, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中在一个变化形式中 Q 为单取代有以下基团的苯基: 氟、 C_1 - C_8 烷氧基 (例如甲氧基)、式 $-C(O)NH$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) 的酰基氨基部分或者式 $-C(O)N$ (未取代的 C_1 - C_8 烷基) $_2$ 的酰基氨基部分, 诸如 2- 氟- 苯基、4- 氟- 苯基、4- 甲氧基- 苯基、4- $(C(O)NH(CH_3))$ - 苯基和 4- $(C(O)N(CH_3)_2)$ - 苯基。在一方面, Q 为二取代的苯基。在一方面, 式 (C-1) 的 Q 为二卤素取代的苯基诸如 3, 4- 二氟- 苯基。在一个具体的方面, 式 (C-1) 的 Q 为取代有一个卤素和一个 C_1 - C_8 烷氧基 (例如甲氧基) 的苯基。因此, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中在一个变化形式中 Q 为取代有氟和 C_1 - C_8 烷氧基的苯基诸如 3- 氟- 4- 甲氧基- 苯基。当式 (C-1) 的 Q 为取代或者未取代的杂芳基时, 在一个变化形式中, 所述取代或者未取代的杂芳基为吡啶基或者嘧啶基部分。因此, 在式 (C-1) 的一方面, Q 为未取代的吡啶基或者嘧啶

基诸如吡啶-3-基、吡啶-4-基和嘧啶-4-基。在式 (C-1) 的另一面, Q 为取代的吡啶基诸如 6-甲基-吡啶-3-基。应该理解的是对于式 (C-1) 的任意 Q 可与对于相同式 (C-1) 的任意 R¹和 / 或 R⁴组合, 就如同明确且单独地列出每个和每种组合。例如, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中 R¹为 -CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃或者 -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH; R⁴为 H、氯、氟、三氟甲基、甲基或者 -N(H)(CH₃) 且 Q 为吡啶-4-基、吡啶-3-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、嘧啶-6-基、4-氟-苯基、4-甲氧基-苯基、3-氟-4-甲氧基-苯基或者 4-二甲基氨基甲酰基-苯基。同样, 本发明提供了式 (C-1) 的化合物, 其中 R¹为甲基; R⁴为 H、卤素或者甲基且 Q 为未取代的吡啶基。在式 (C-1) 的任意变化形式中, 在一方面, ~~~~化学键表明存在 E 双键构型。在式 (C-1) 的任意变化形式中, 在一方面, ~~~~化学键表明存在 Z 双键构型。

[0322] 在具体的变化形式中, 式 (C-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物具有下式:

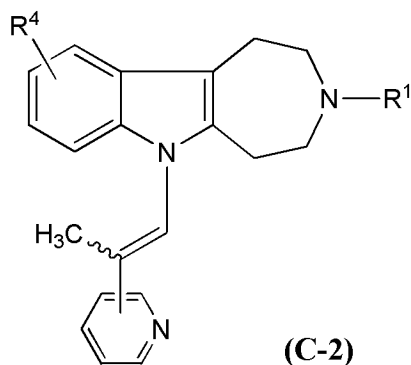
[0323]



[0324] 其中 R¹、R⁴和 Q 如式 (C-1) 以及本申请详述的其任意变化形式 (当适用时) 所定义。也就是说, 当适用时, 全篇详述的式 (C-1) 的变化形式应用于全篇详述的式 (C-1a) 和 (C-1b), 就如同针对式 (C-1a) 和 (C-1b) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。在式 (C-1a) 的一个具体方面, R¹为 -CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃或者 -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH; R⁴为 H、氯、氟、甲基、三氟甲基或者 -N(H)(CH₃) 且 Q 为吡啶-4-基、吡啶-3-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、嘧啶-6-基、4-氟-苯基、4-甲氧基-苯基、3-氟-4-甲氧基-苯基或者 4-二甲基氨基甲酰基-苯基。在式 (C-1a) 的另一面, R¹为甲基, R⁴为 H、氯或者甲基且 Q 为取代或者未取代的吡啶基。在式 (C-1b) 的一个具体方面, R¹为甲基, R⁴为甲基且 Q 为取代或者未取代的吡啶基。本发明也提供了式 (C-1)、(C-1a) 和 (C-1b) 的化合物的药用盐。

[0325] 在一个变化形式中, 本发明提供了式 (C-2) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0326]

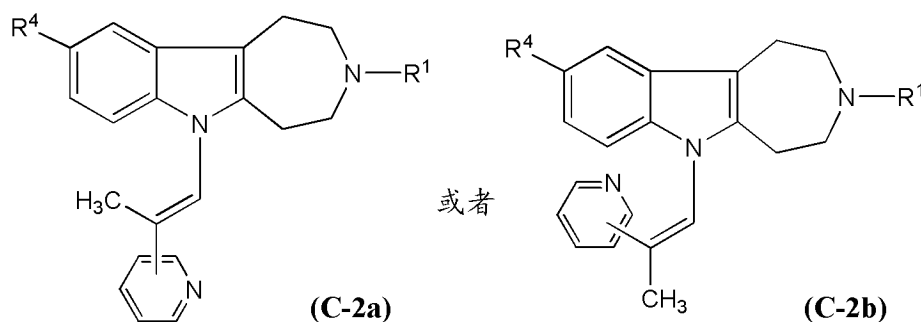


[0327] 其中 R¹为取代或者未取代的 C₁-C₈烷基; R⁴为 H、卤素或者未取代的 C₁-C₈烷基,

且 $\sim$ 化学键表明存在 E 或者 Z 双键构型, 且其中 R^4 和吡啶基部分可在任意可用位置与母体结构连接。在式 (C-2) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_{1-8} 烷基或者取代有卤素或者羟基的 C_1-C_8 烷基。在一个所述变化形式中, R^1 为甲基、2- 卤代乙基 (例如 2- 氟乙基)、2, 2, 2- 三氟乙基、或者羟基取代的戊基。在式 (C-2) 的一个具体变化形式中, R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 。在式 (C-2) 的另一个变化形式中, R^4 为 H、卤素、三氟甲基或者甲基。当 R^4 为卤素 (例如氟或者氯) 时, 在一方面 R^4 为氯。在式 (C-2) 的一个变化形式中, R^4 为 H、甲基或者氯。在式 (C-2) 的一个变化形式中, R^4 为甲基或者氯。应该理解的是对于式 (C-2) 的任意 R^1 可与对于相同式 (C-2) 的任意 R^4 组合, 就如同单独且明确地列出每个和每种组合。例如, 本发明提供了式 (C-2) 的化合物, 其中 R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 且 R^4 为 H、氯、氟、三氟甲基或者甲基。同样, 本发明提供了式 (C-2) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为 H、卤素或者甲基。在一个所述方面, 本发明提供了式 (C-2) 的化合物, 其中 R^1 为甲基且 R^4 为卤素 (例如氟或者氯) 或者甲基。在式 (C-2) 的任意变化形式中, 在一方面, $\sim$ 化学键表明存在 E 双键构型。在式 (C-2) 的任意变化形式中, 在一方面, $\sim$ 化学键表明存在 Z 双键构型。

[0328] 在具体的变化形式中, 式 (C-2) 的化合物或者其盐或者溶剂化物具有下式:

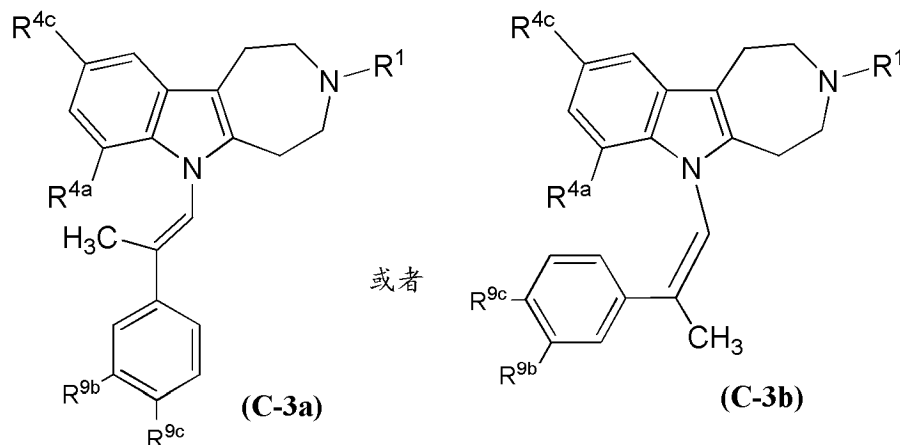
[0329]



[0330] 其中 R^1 和 R^4 如式 (C-2) 所定义。也就是说, 当适用时, 全篇详述的式 (C-2) 的变化形式应用于全篇详述的式 (C-2a) 和 (C-2b), 就如同针对式 (C-2a) 和 (C-2b) 明确且单独地列出每个和每种变化形式。本发明也提供了式 (C-2)、(C-2a) 和 (C-2b) 的化合物的药用盐。

[0331] 本发明也提供了式 (C-3a) 和 (C-3b) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0332]

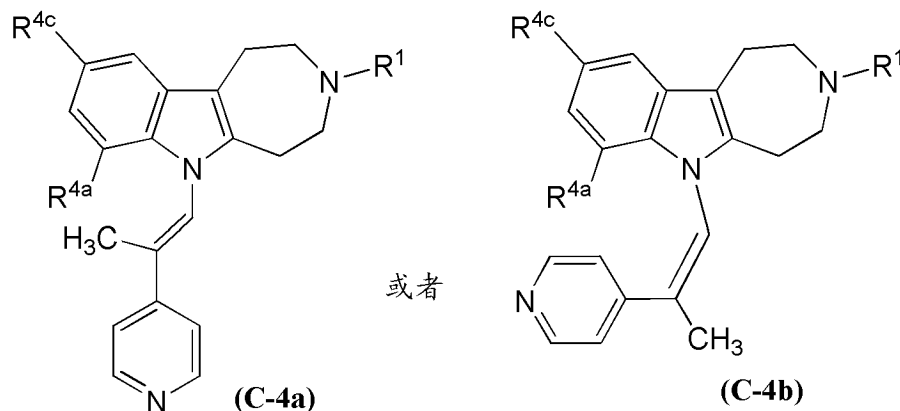


[0333] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2F$; R^{4a} 为 H 或者 F; R^{4c} 为 H、

CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 或者 $-\text{NHCH}_3$; R^{9b} 为 H 或者 F ; 且 R^{9c} 为 F 、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。在式 (C-3a) 和 (C-3b) 的一个实施方案中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H ; R^{4c} 为 CH_3 、 Cl 、 F 、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$; R^{9b} 为 H 或者 F ; 且 R^{9c} 为 F 、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。在另一个实施方案中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H ; R^{4c} 为 CH_3 、 Cl 、 F 或者 $-\text{NHCH}_3$; R^{9b} 为 H ; 且 R^{9c} 为 F 、 OCH_3 。

[0334] 本发明也包括式 (C-4a) 和 (C-4b) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

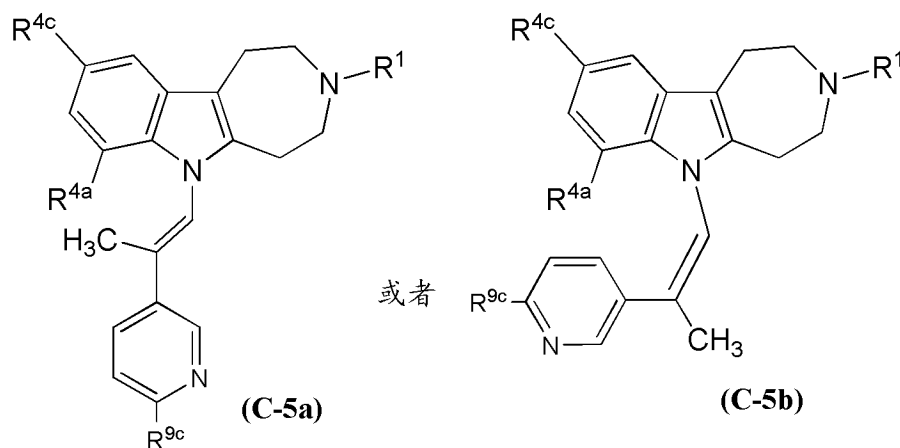
[0335]



[0336] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$; R^{4a} 为 H 或者 F ; 且 R^{4c} 为 H 、 CH_3 、 Cl 、 F 或者 $-\text{NHCH}_3$ 。在式 (C-4a) 和 (C-4b) 的一个实施方案中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H 且 R^{4c} 为 CH_3 、 Cl 、 F 、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$ 。在另一个变化形式中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H ; R^{4c} 为 CH_3 、 CF_3 、 Cl 或者 F 。

[0337] 在一个变化形式中, 本发明提供了式 (C-5a) 或者 (C-5b) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

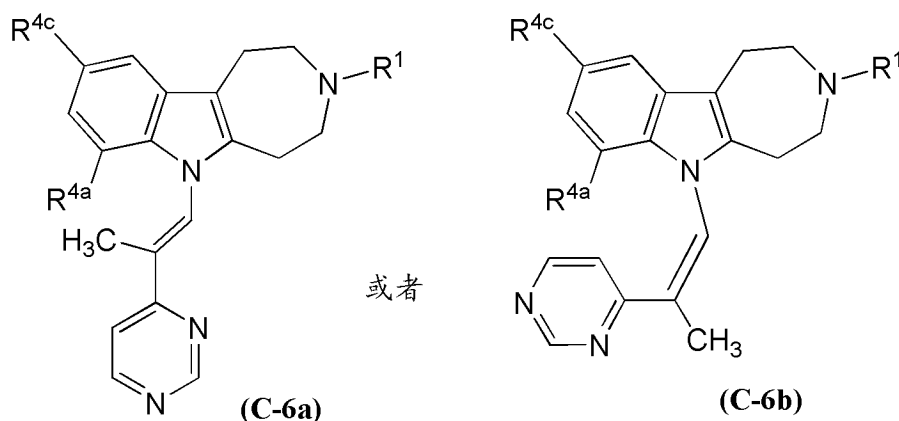
[0338]



[0339] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$; R^{4a} 为 H 或者 F ; R^{4c} 为 H 、 CH_3 、 Cl 、 F 、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$; 且 R^{9c} 为 H 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 或者 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。在式 (C-5a) 和 (C-5b) 的一个变化形式中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H ; R^{4c} 为 CH_3 、 Cl 、 F 、 CF_3 或者 $-\text{NHCH}_3$; 且 R^{9c} 为 H 、 F 、 CF_3 或者 CH_3 。在一个具体的变化形式中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H ; R^{4c} 为 CH_3 、 Cl 或者 F ; 且 R^{9c} 为 H 、 CF_3 或者 CH_3 。

[0340] 在另一个变化形式中, 本发明提供了式 (C-6a) 和 (C-6b) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

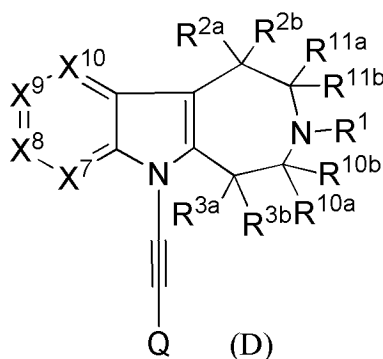
[0341]



[0342] 其中 R^1 为 CH_3 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 或者 $-CH_2CH_2F$; R^{4a} 为 H 或者 F; 且 R^{4c} 为 H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F 或者 $-NHCH_3$ 。在式 (C-6a) 和 (C-6b) 的一个实施方案中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; 且 R^{4c} 为 CH_3 、Cl、F、 CF_3 或者 $-NHCH_3$ 。在一个实施方案中, R^1 为 CH_3 ; R^{4a} 为 H; 且 R^{4c} 为 CH_3 、 CF_3 、Cl 或者 F。

[0343] 在一个实施方案中,所述化合物为式 (Ic),其中 R^{8c} 和 R^{8e} 一起形成化学键且 R^{8d} 和 R^{8f} 一起形成化学键。在一个实施方案中,所述化合物为式 (D) :

[0344]



[0345] 在一个变化形式中,所述化合物为式 (D) 或者其盐或者溶剂化物,其中:

[0346] R¹为H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的C₁-C₈烷基、取代或者未取代的C₂-C₈烯基、取代或者未取代的C₂-C₈炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、C₁-C₈全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0347] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和邻位的R基团一起形成羰基部分或者环烷基部分；

[0348] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CR^4 ;

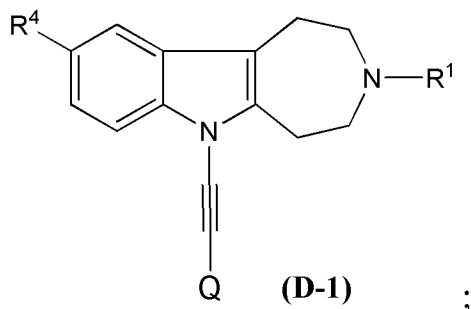
[0349] R^4 各自独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取

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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0350] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

[0351] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (D-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

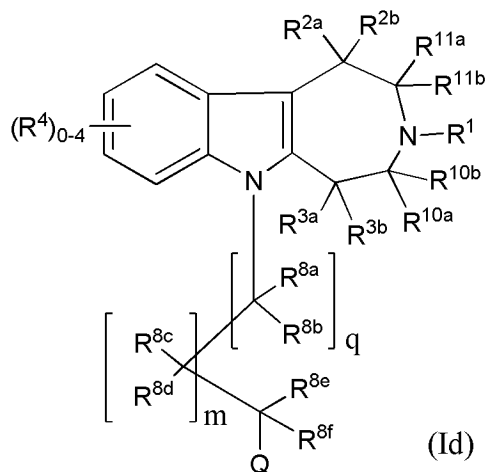
[0352]



[0353] 其中 R^1 、 R^4 和 Q 如式 (D) 所定义。在一个变化形式中，式 (D-1) 的 Q 为取代或者未取代的芳基诸如苯基。在一个变化形式中，式 (D-1) 的 R^4 为卤素诸如氯。在一方面，式 (D-1) 的 Q 为单取代的苯基，诸如单-卤素取代的苯基例如 4-氟-苯基。在另一方面，式 (D-1) 的 Q 为二取代的苯基，诸如 3,4-二取代的苯基，例如 3-氟-4-甲氧基苯基。在另一个变化形式中，式 (D-1) 的 Q 为二取代的苯基且 R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。在另一个变化形式中，式 (D-1) 的 Q 为取代的苯基且 R^4 为卤素诸如氯。在另一个变化形式中，式 (D-1) 的 Q 为二取代的苯基， R^4 为卤素诸如氯且 R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。

[0354] 本发明也包括式 (Id) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0355]



[0356] 其中：

[0357] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0358] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^2 或者 R^3 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0359] R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、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、烷基磺酰基氨基或者羰基亚烷基烷氧基，或者与它们所连接的碳和孪位的 R^{10} 或者 R^{11} 一起形成环烷基部分或者羰基部分；

[0360] R^4 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0361] m 和 q 各自独立为 0 或者 1；

[0362] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、烷氧基、卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基，或者与孪位的 R^8 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分，与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基，与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基，取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键，条件是：(i) 至多一对邻位 R^8 基团一起形成化学键；和 (ii) 当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时，孪位的 R^8 不为羟基；

[0363] Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或者炔基。

[0364] 在一个变化形式中，本发明提供了式 (Id) 的化合物或者其盐或者溶剂化物，其中 R^1 、 R^4 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q 和 m 各自如式 (Id) 所定义； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或

者羰基亚烷基烷氧基,或者与它们所连接的碳一起和孪位的 R^2 或者 R^3 形成羰基部分; R^{8c} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,与它们所连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分,与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基,与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键,条件是:(i) 至多一对邻位 R^8 基团一起形成化学键;和(ii) 当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时,孪位的 R^8 不为羟基;且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0365] 在一个变化形式中,本发明的化合物为式 (Id),其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和孪位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分。在另一个变化形式中,所述化合物为式 (I),其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和孪位的 R 基团一起形成羰基部分且 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基或者与它们所连接的碳和孪位的 R 基团一起形成羰基部分或者环烷基部分(例如环丙基)。在另一个变化形式中,所述化合物为式 (Id),其中 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3-C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或者酰基氨基。

[0366] 在另一个变化形式中,所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物,其中 Q 为取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基。在一个变化形式中,所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 Q 为碳环,诸如 5、6 或者 7 元碳环。在一个变化形式中,所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 Q 为杂环,诸如 5、6 或者 7 元碳环。

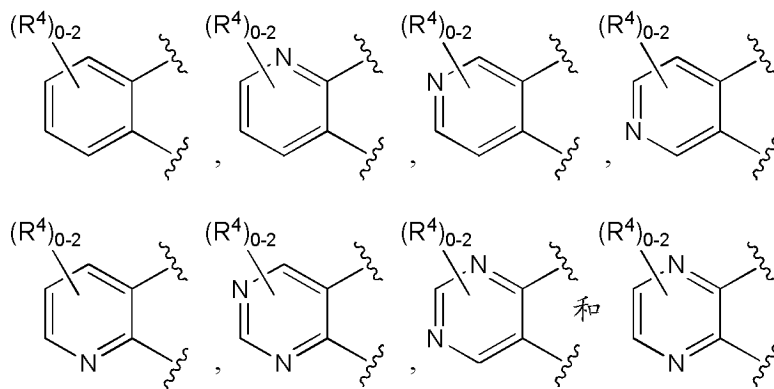
[0367] 在另一个变化形式中,所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物,其中 Q 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基。在另一个变化形式中,所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物,其中 Q 为取代或者未取代的杂芳基,诸如 5、6 或者 7 元杂芳基。在一个变化形式中,所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式或者其盐或者溶剂化物,其中 Q 为取代或者未取代的芳基,诸如 5、6 或者 7 元芳基。

[0368] 在一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(C) 或者 (Id) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中: R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基; R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、甲基、氟或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分; R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H 或者氟; R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为 H、卤素、羟基或者甲基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基,且 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为

H 或者甲基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成羰基。该变化形式称为式 “Ie”。当适用时,所有称为式 (I) 的变化形式可相同地应用于任意的式 (Ia)–(Ie), 就如同明确且单独地列出每个和每种变化形式。

[0369] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I) 或者 (Ie), 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述结构的芳族部分:

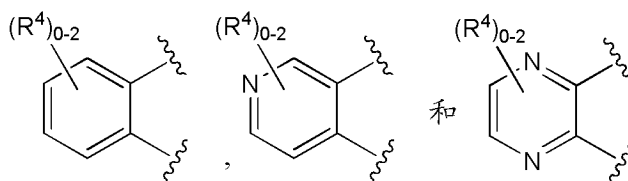
[0370]



[0371] 其中 R^4 各自如式 (I) 或者 (Ie) 所定义;或者在具体的变化形式中,其中 R^4 各自独立为羟基、卤素、 C_1 – C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 – C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 – C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 – C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1 – C_8 全卤代烷氧基、 C_1 – C_8 烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或者酰基;或者在另一个变化形式中,其中 R^4 独立为卤素、未取代的 C_1 – C_4 烷基或者 C_1 – C_4 全卤代烷基。在另一个变化形式中, R^4 各自独立为卤素或者未取代的 C_1 – C_8 烷基。在一个实施方案中,前述环取代有 $(R^4)_1$ 取代基,由此芳族部分取代有单个 R^4 基团,其在一个变化形式中为卤素或者未取代的 C_1 – C_8 烷基。在一个具体的变化形式中, R^4 不为 H。在一个所述变化形式中,前述环具有 $(R^4)_0$ 取代基,以至于芳族部分为未取代的且不含有 R^4 基团。

[0372] 在另一个变化形式中,本发明提供了任意的前述化学式的化合物,当适用时, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述结构的芳族部分:

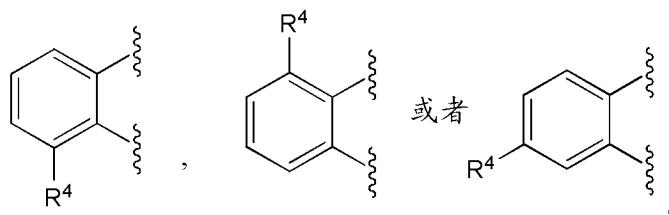
[0373]



[0374] 其中 R^4 各自如式所定义;或者在具体的变化形式中,其中 R^4 各自独立为烷基、全卤代烷基或者卤素或者在更具体的变化形式中,其中 R^4 各自独立为甲基、三氟甲基、氯或者氟。在一个实施方案中,前述环取代有 $(R^4)_1$ 取代基,由此芳族部分取代有单个 R^4 基团,其在一个变化形式中为卤素或者未取代的 C_1 – C_8 烷基。在一个具体的变化形式中, R^4 不为 H。在一个所述变化形式中,前述环具有 $(R^4)_0$ 取代基,由此芳族部分为未取代的且不含有 R^4 基团。

[0375] 在另一个变化形式中,本发明提供了任意的前述化学式的化合物,当适用时, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供下述化学式的结构,其中 R^4 可如在上述任意的变化形式中所定义:

[0376]

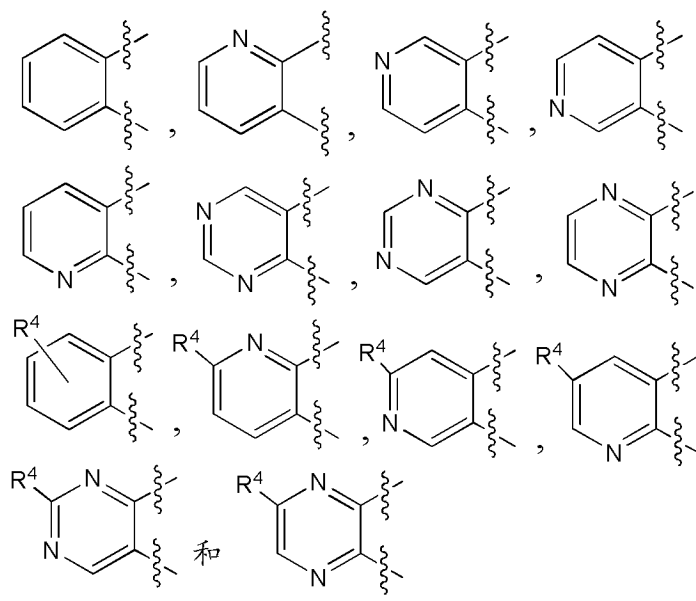


[0377] 在一个所述变化形式中, R^4 为卤素或者未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0378] 在具体的实施方案中, 所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 。在另一个实施方案中, 所述化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少一个为 N。另一个变化形式提供了式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 的化合物或者本申请详述的其任意变化形式, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少两个为 N。另一个变化形式提供了式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 的化合物或者本申请详述的其任意变化形式, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个为 CR^4 。本发明也包括式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 的化合物或者本申请详述的其任意变化形式, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的一个为 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个为 CR^4 。

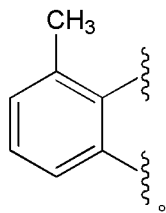
[0379] 在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述结构的芳族部分:

[0380]



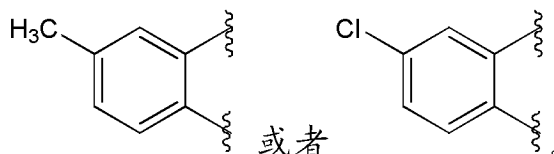
[0381] 其中 R^4 如在式 (I) 中定义; 或者在具体的变化形式中, 其中 R^4 为羟基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或者酰基; 或者在另一个变化形式中, 其中 R^4 各自独立为卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基或者 C_1-C_4 全卤代烷基。在另一个变化形式中, R^4 为卤素或者未取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个变化形式中, 本发明提供了任意前述化学式的化合物, 当适用时, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供下式的结构:

[0382]



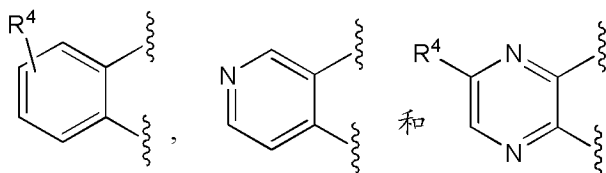
[0383] 在一个具体的变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供

[0384]



[0385] 在另一个变化形式中,本发明提供了前述化学式的化合物,当适用时, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述结构的芳族部分:

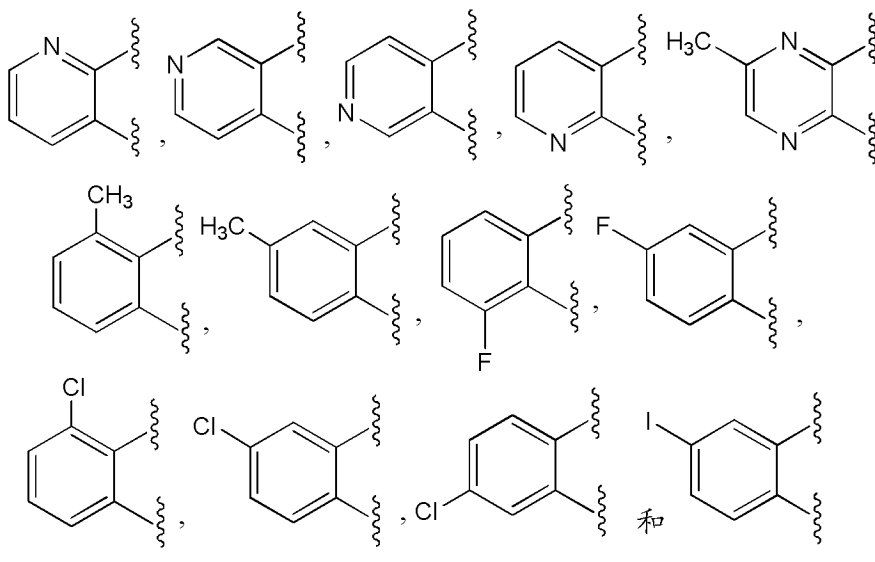
[0386]



[0387] 其中 R^4 如在本申请的化学式或者任意具体的变化形式中定义,诸如当 R^4 各自独立为烷基或者卤素时或者在更具体的变化形式中,其中 R^4 各自独立为甲基、氯、碘或者氟。

[0388] 在另一个变化形式中,本发明提供了任意前述化学式的化合物,当适用时, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自下述结构的芳族部分:

[0389]



[0390] 在另一个实施方案中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7 - X^{10} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义或者如在本申请任意的变化形式中详述,其中 R^1 为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代

或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基。在另一个实施方案中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 如在式(I)中定义或者如在本申请的任意变化形式中详述,其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基。在一个具体的变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^1 为甲基、乙基、环丙基、丙醇基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛基、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛基、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-基或者1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

[0391] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立为H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基或者硝基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分。本发明也包括本发明的式(I)的化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为H、甲基、卤素或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为H、甲基、卤素或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基部分。本发明还包括本发明的根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为H。在一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和邻位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少两个为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者与它们所连接的碳和邻位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为氟或者甲基或者与它们所连接的碳和邻位的 R^2 或者 R^3 一起形成羰基部分。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者

本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为甲基或者氟(例如 R^{2a} 和 R^{2b} 为甲基或者一个为氟且一个为甲基)或者一起形成羰基部分。在一个变化形式中, R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基部分。在另一个变化形式中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为羟基或者烷氧基。在一个具体的变化形式中, R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基。在另一个变化形式中,当 X^1 为 N 时, R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基。

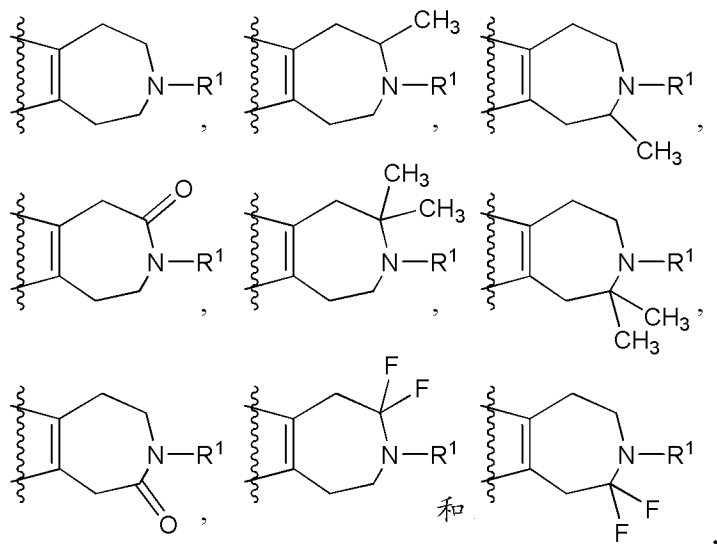
[0392] 本发明也包括根据式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成环烷基或者羰基。本发明也包括式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义或者如在本申请的任意变化形式中详述,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成环烷基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立为 H、溴、甲基、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成环丙基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 中的至少一个为未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、卤素或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成环烷基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 中的至少一个为甲基、溴、羟基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成环丙基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 均为甲基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 为 H 且 R^{10b} 为甲基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{10a} 为 H 且 R^{10b} 为溴。当带有 R^{10a} 和 R^{10b} 的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式的碳为旋光时,其可为 S 或者 R 构型且包含任意量的基本纯的 R 或者 S 化合物或者其混合物的组合物包括在本发明中。

[0393] 本发明也包括根据式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变

化形式的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成环烷基或者羰基。本发明也包括根据式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义或者如在本申请的任意变化形式中详述,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、羟基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成环烷基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、溴、甲基、羟基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成环丙基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的至少一个为未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、卤素或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成环烷基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的至少一个为甲基、溴、羟基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成环丙基或者羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 均为甲基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成羰基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 为 H 且 R^{11b} 为甲基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,其中 R^{11a} 为 H 且 R^{11b} 为溴。当带有 R^{11a} 和 R^{11b} 的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式的碳为旋光时,其可为 S 或者 R 构型且包含任意量的基本纯的 R 或者 S 化合物或者其混合物的组合物包括在本发明中。

[0394] 在一个具体的变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成选自下述结构的环:

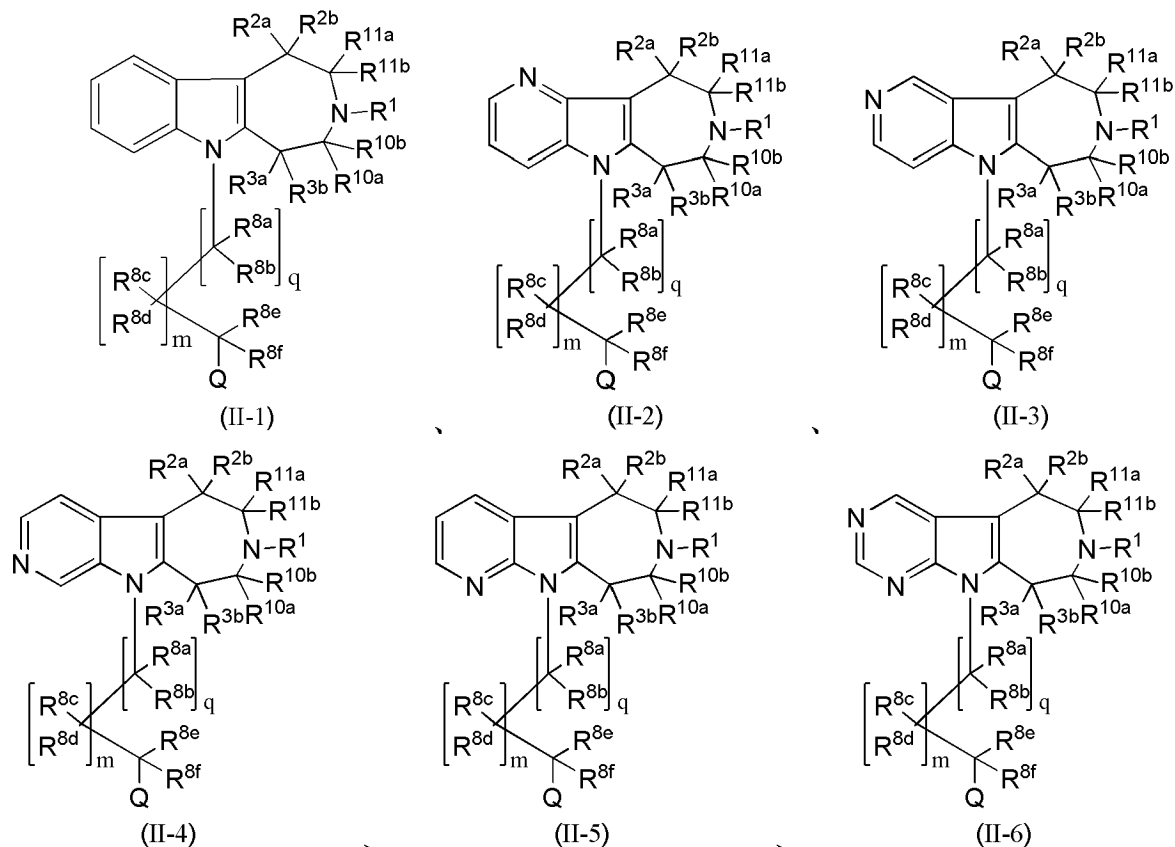
[0395]



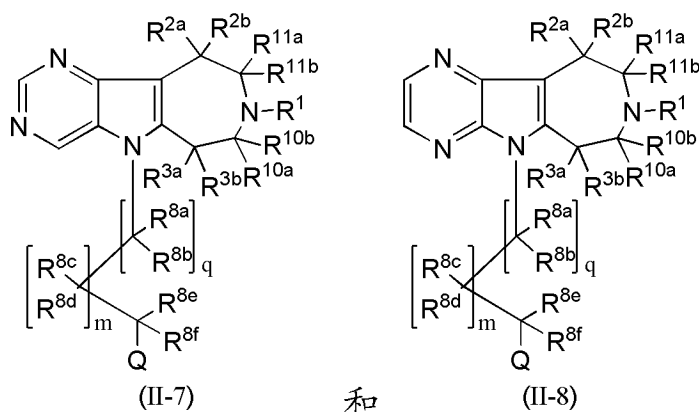
[0396] 其中在上述结构中的 R¹如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的任意具体变化形式所定义。

[0397] 本发明也包括式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7) 和 (II-8) 的化合物：

[0398]



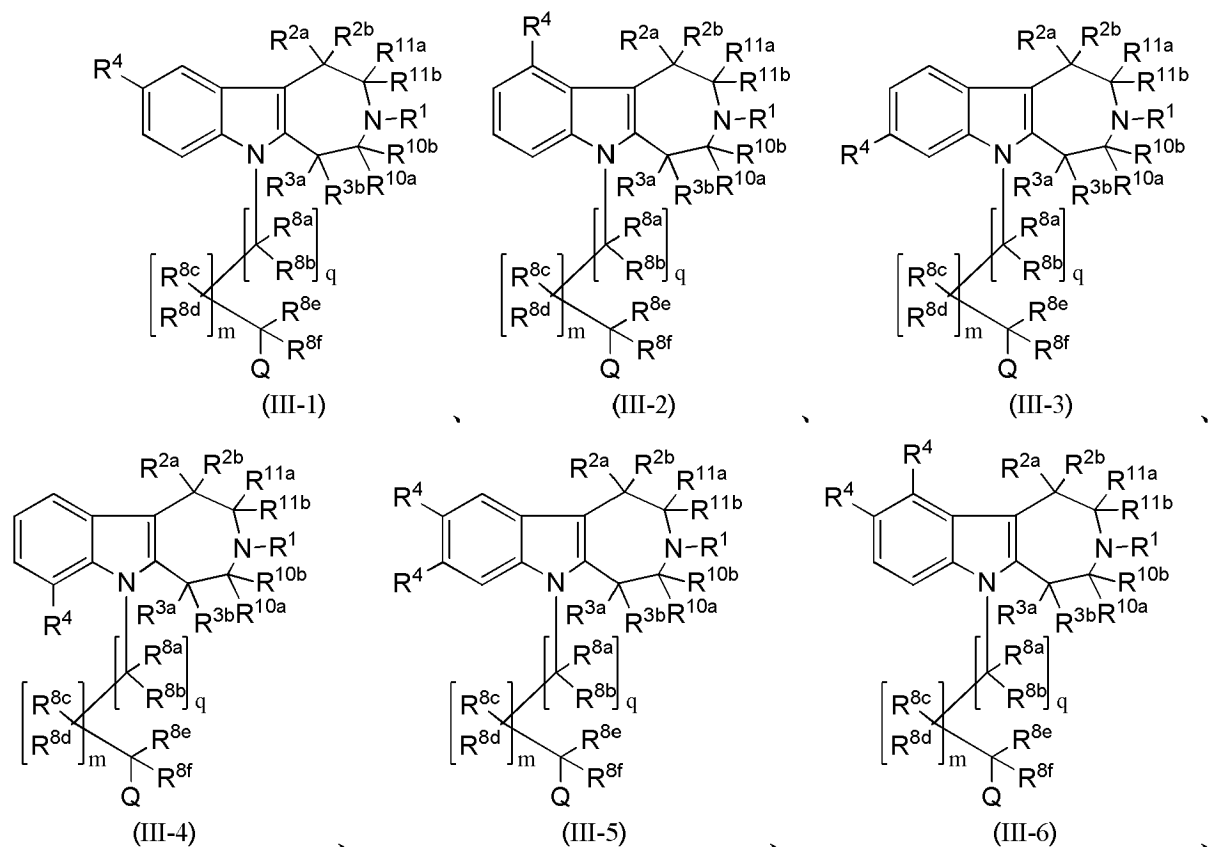
[0399]



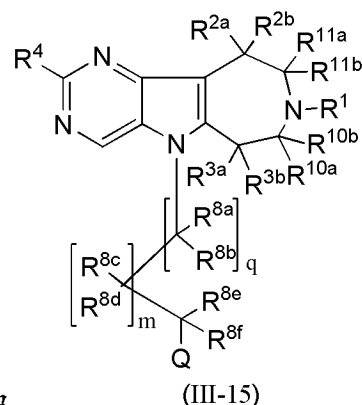
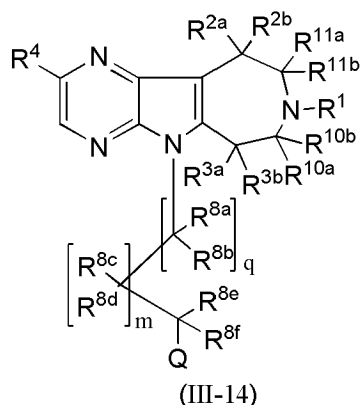
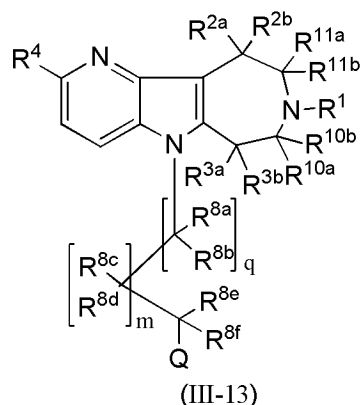
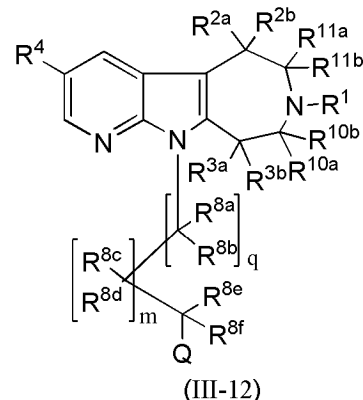
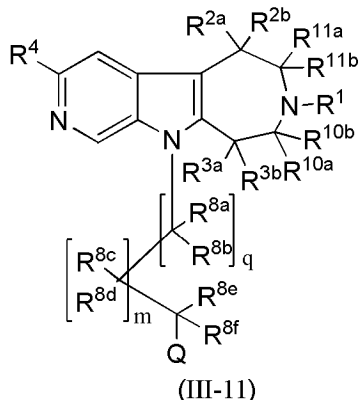
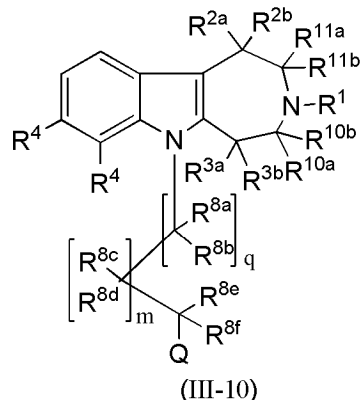
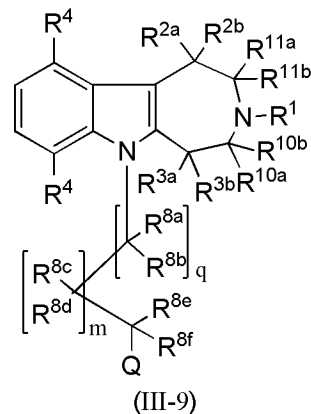
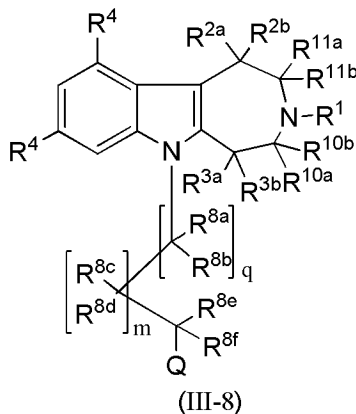
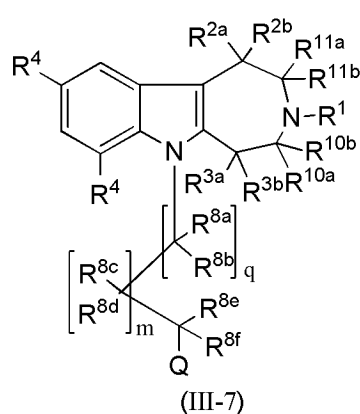
[0400] 其中在每个式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7) 和 (II-8)、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{8a} – R^{8f} 中, m 、 q 和 Q 各自如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意适用的变化形式所述。

[0401] 本发明还包括式 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)、(III-6)、(III-7)、(III-8)、(III-9)、(III-10)、(III-11)、(III-12)、(III-13)、(III-14) 和 (III-15) 的化合物:

[0402]



[0403]



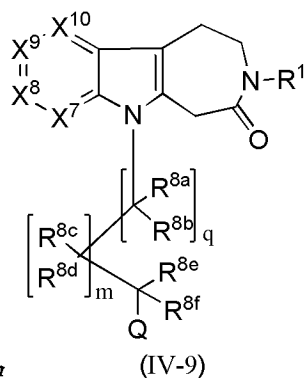
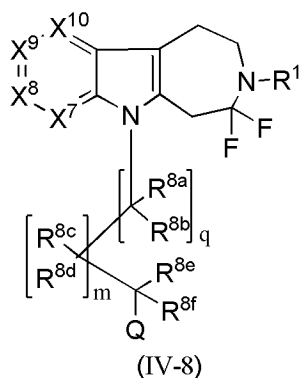
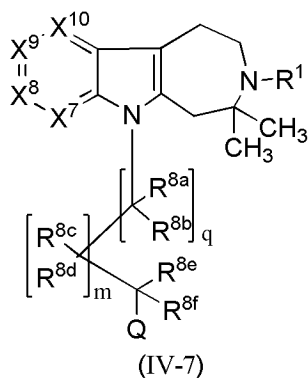
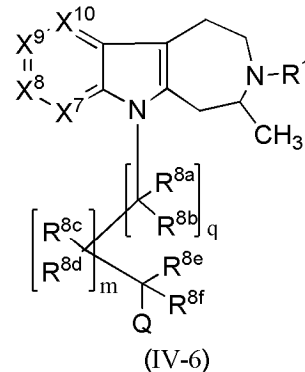
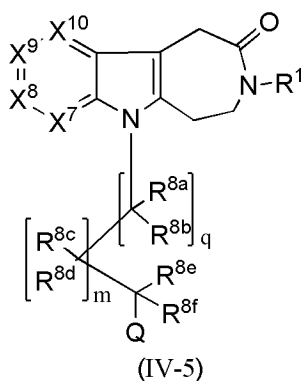
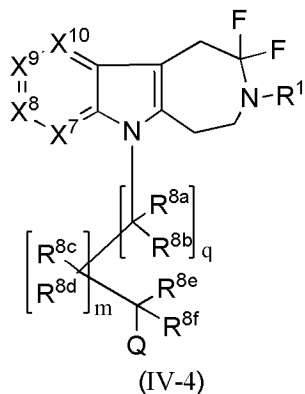
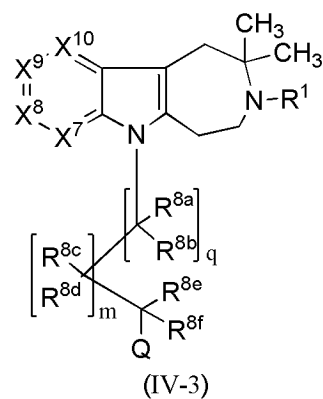
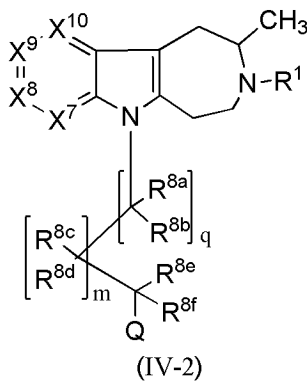
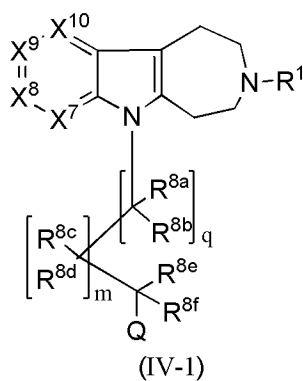
和

;

[0404] 其中在每个式 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)、(III-6)、(III-7)、(III-8)、(III-9)、(III-10)、(III-11)、(III-12)、(III-13)、(III-14) 和 (III-15)、R¹、R⁴、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{8a}-R^{8f}中, m、q 和 Q 各自如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意适用的变化形式所述。

[0405] 本发明还包括式 (IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-8) 和 (IV-9) 的化合物:

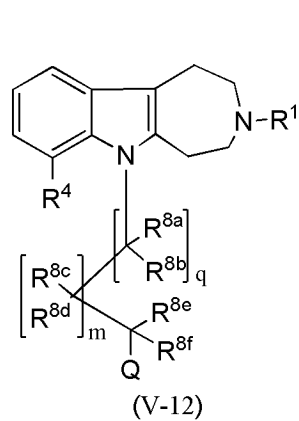
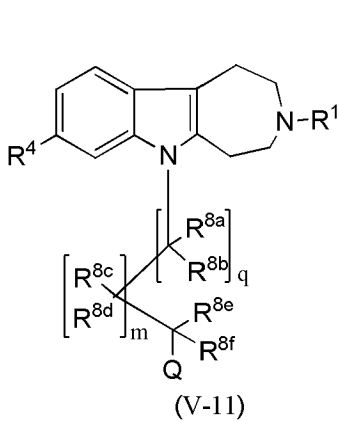
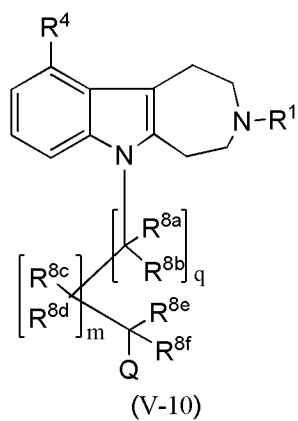
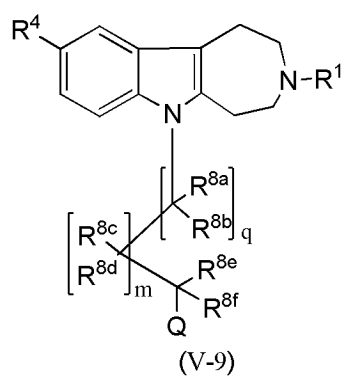
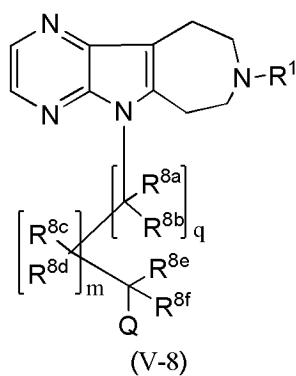
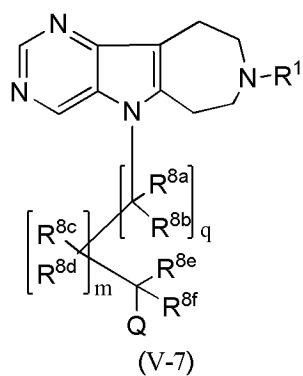
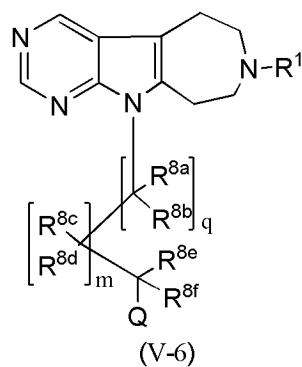
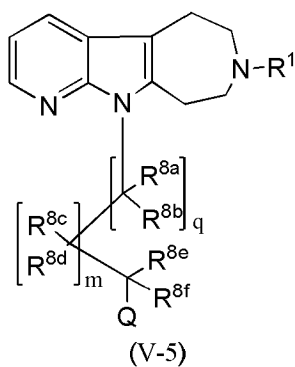
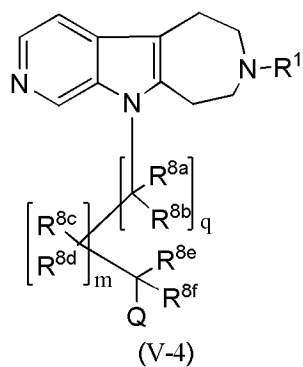
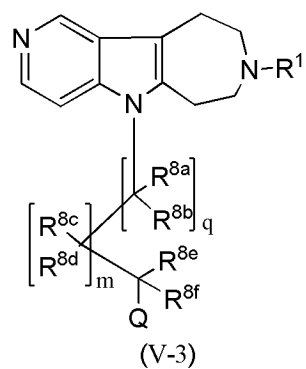
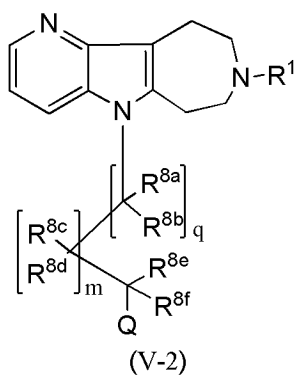
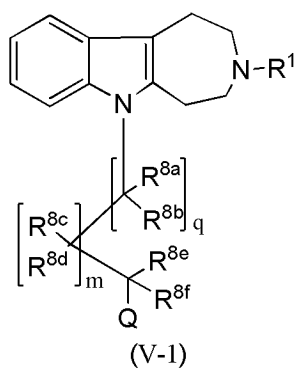
[0406]



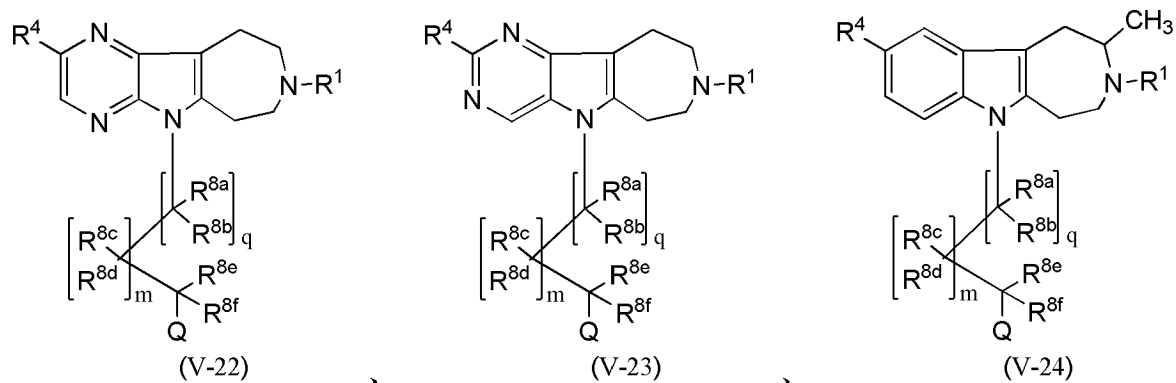
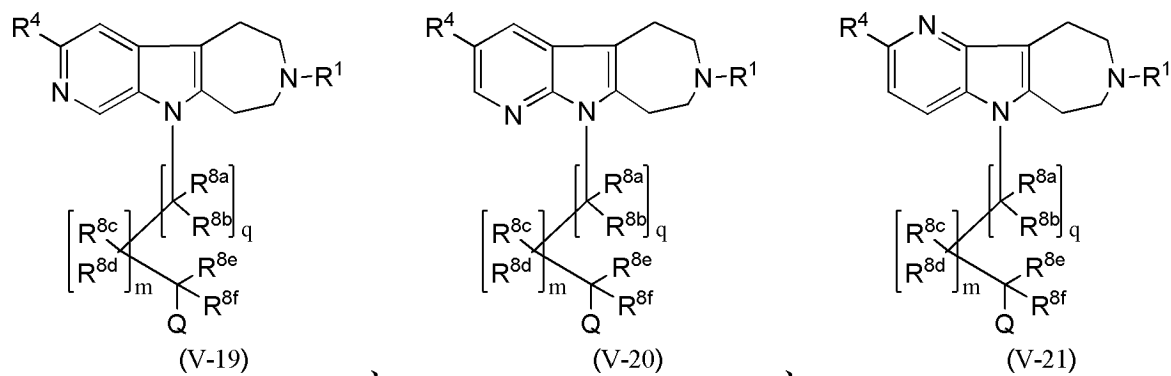
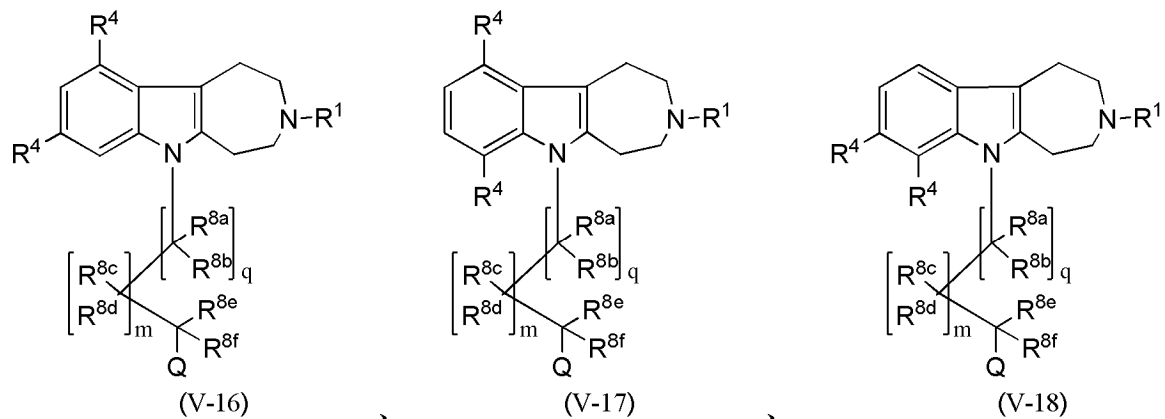
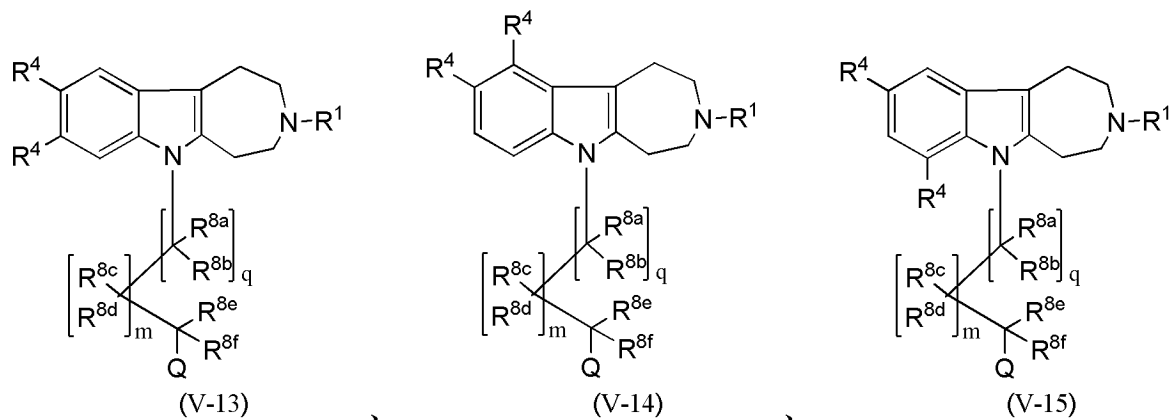
[0407] 其中在每个式 (IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-8) 和 (IV-9)、 R^1 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{8a} – R^{8f} 中, m 、 q 和 Q 各自如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意适用的变化形式所述。

[0408] 本发明也包括式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7)、(V-8)、(V-9)、(V-10)、(V-11)、(V-12)、(V-13)、(V-14)、(V-15)、(V-16)、(V-17)、(V-18)、(V-19)、(V-20)、(V-21)、(V-22)、(V-23)、(V-24)、(V-25)、(V-26) 和 (V-27) 的化合物：

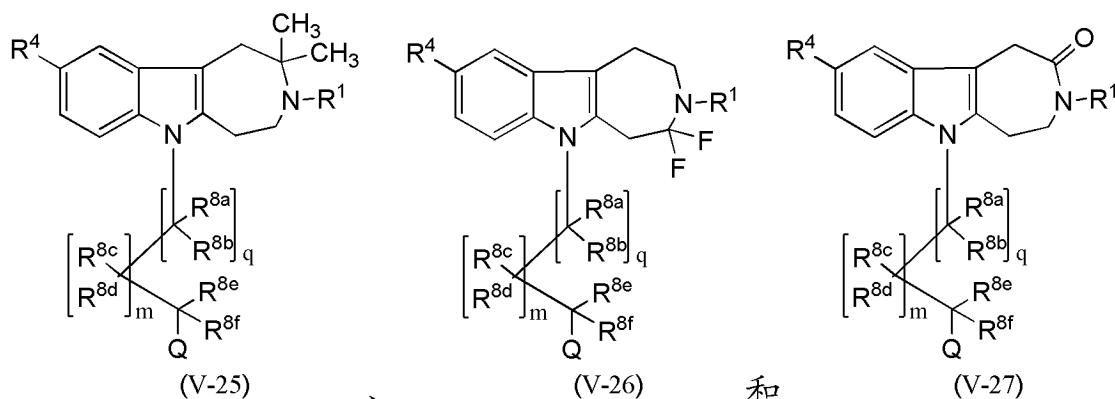
[0409]



[0410]



[0411]



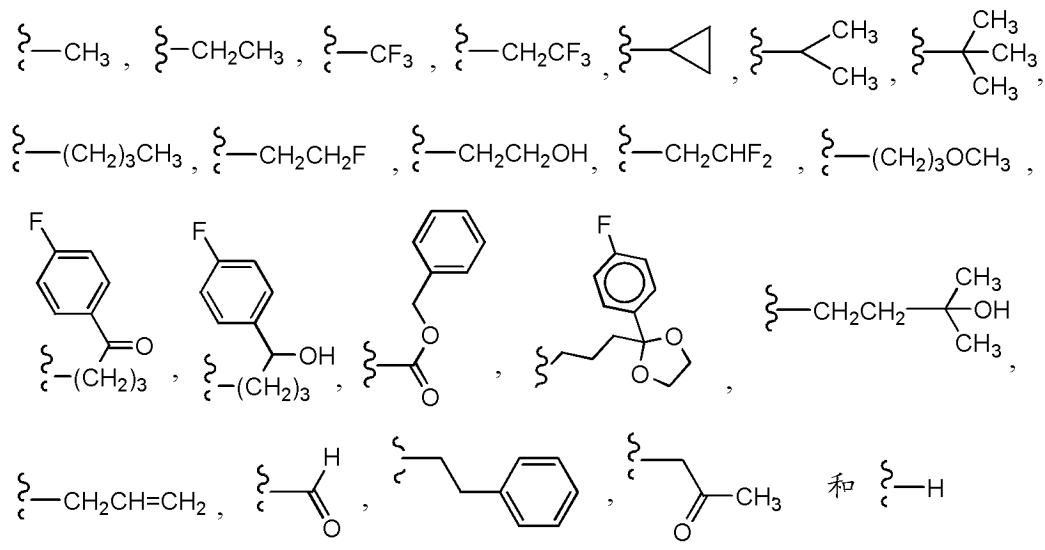
[0412] 其中在每个式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7)、(V-8)、(V-9)、(V-10)、(V-11)、(V-12)、(V-13)、(V-14)、(V-15)、(V-16)、(V-17)、(V-18)、(V-19)、(V-20)、(V-21)、(V-22)、(V-23)、(V-24)、(V-25)、(V-26) 和 (V-27)、 R^1 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{8a} – R^{8f} 中, m 、 q 和 Q 各自如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其任意适用的变化形式所述。

[0413] 本发明包括根据式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物, 或者根据 (II-1)–(II-8)、(III-1)–(III-15)、(IV-1)–(IV-9) 或者 (V-1)–(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、 C_1 – C_8 烷基、 C_1 – C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基, 与它们所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环烷基部分或者羰基部分, 与季位的 R^8 一起形成亚甲基或者取代的亚甲基, 与邻位的 R^8 和它们所连接的碳原子一起形成取代或者未取代的 C_3 – C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 – C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分或者与邻位的 R^8 一起形成化学键, 条件是: (i) 至多一对邻位 R^8 基团一起形成化学键; 和 (ii) 当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成化学键时, 季位的 R^8 不为羟基。在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)–(II-8)、(III-1)–(III-15)、(IV-1)–(IV-9) 或者 (V-1)–(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、未取代的 C_1 – C_4 烷基或者与它们所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环烷基部分。在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)–(II-8)、(III-1)–(III-15)、(IV-1)–(IV-9) 或者 (V-1)–(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与它们所连接的碳和季位的 R^8 一起形成羰基部分。在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)–(II-8)、(III-1)–(III-15)、(IV-1)–(IV-9) 或者 (V-1)–(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H、羟基、甲基或者与它们所连接的碳和季位的 R^8 一起形成环丙基部分。在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)–(II-8)、(III-1)–(III-15)、(IV-1)–(IV-9) 或者 (V-1)–(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与季位的 R^8 一起形成亚甲基 ($CH_2=$) 或者取代的亚甲基诸如 $CH_3CH=$ 等。在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)–(II-8)、(III-1)–(III-15)、(IV-1)–(IV-9) 或者 (V-1)–(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的

至少一个与邻位的 R^8 一起形成化学键, 其中所得的双键为 E- 或者 Z- 构型。在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一项与邻位的 R^8 和它们所连接的碳一起形成取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烯基或者取代或者未取代的杂环基部分。在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中的任一项的化合物, 其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中的至少一个与邻位的 R^8 和它们所连接的碳一起形成 C_3 - C_8 环烷基。在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 和它们所连接的碳与彼此邻位的两个其它 R^8 基团和它们所连接的碳一起形成 C_3 - C_8 环烯基。在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Id) 或者 (Ie) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者为式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中其中 q 为 0 且 m 为 1。本发明也包括根据式 (I)、(Id) 或者 (Ie) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物, 或者根据 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 q 和 m 均为 0。

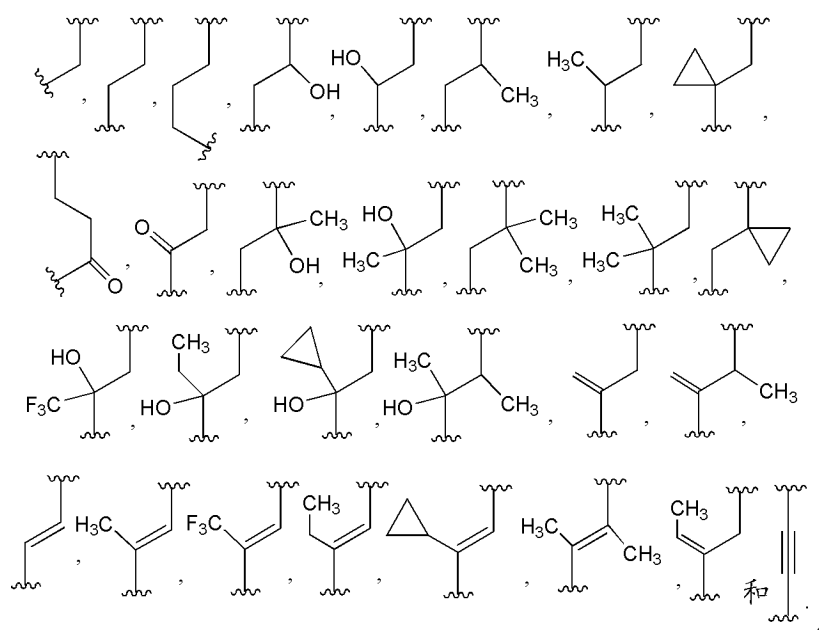
[0414] 在一些实施方案中, 本发明提供了本申请详述的化学式的化合物, 其中 R^1 选自下述部分:

[0415]



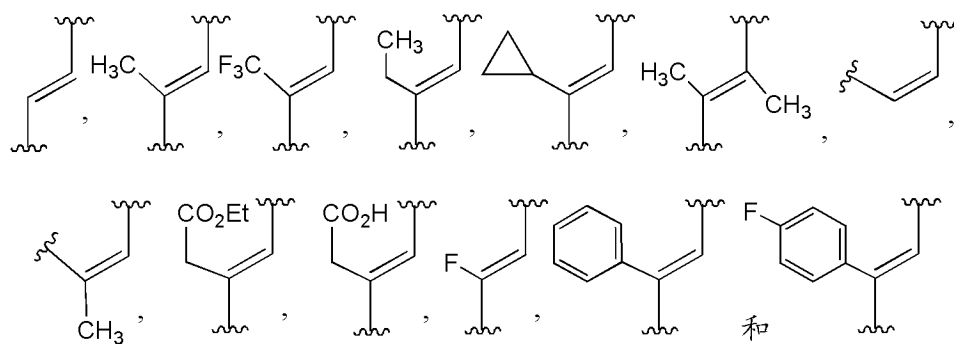
[0416] 本发明还包括根据式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物, 或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 q、m、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自下述结构的部分:

[0417]



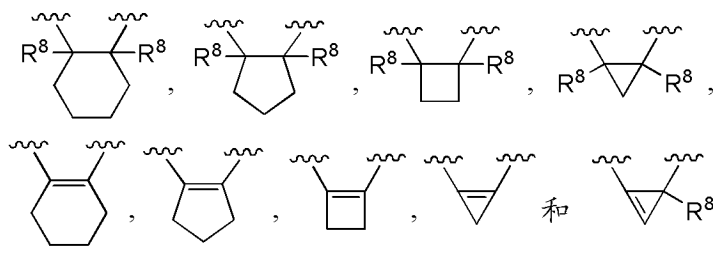
[0418] 本发明还包括根据式 (A) 或者 (A-1) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物, 其中 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8g} 和 R^{8h} 与它们所连接的碳一起形成选自下述结构的部分:

[0419]



[0420] 本发明还包括根据式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物, 或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 和它们所连接的碳与 R^{8e} 、 R^{8f} 和它们所连接的碳或者 R^{8a} 、 R^{8b} 和它们所连接的碳一起形成选自下述结构的部分, 其各自可任选被取代, 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、羧基或者羧基烷氧基:

[0421]



[0422] 在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者根据式 (III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 R^4 各自独立为 H、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的杂环基或者取代或者未取代的芳基。在另一个变

化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中 R^4 各自独立为H或者取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中 R^4 各自为H。本发明也包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,或者根据式(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中 R^4 各自独立为H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 全卤代烷基或者取代或者未取代的芳基。本发明还包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,或者根据式(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中 R^4 各自独立为H、卤素、甲基、三氟甲基或者环丙基。

[0423] 本发明也包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基,其可为但不限于取代或者未取代的以下基团:吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。在一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为取代或者未取代的以下基团:苯基或者吡啶基。在一个具体的变化形式中,Q为取代有至少一个甲基的以下基团:苯基或者吡啶基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为取代有至少一个取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素或者全卤代烷基部分的以下基团:吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为取代或者未取代的环烷基或者取代或者未取代的杂环基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为取代或者未取代的以下基团:吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯烷基或者硫吗啉基。在一个具体的变化形式中,Q为取代有至少一个甲基或者卤素的以下基团:吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯烷基或者硫吗啉基。在一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为未取代的环烷基或者未取代的杂环基。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为取代或者未取代的以下基团:环己基、吗啉基、嘧啶基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分。在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者

(C) 或者本申请详述的其任意变化形式或者 (Ie) 或者本申请之前详述的任意的变化形式, 或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 Q 为取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分, 所述基团取代有至少一个羰基、羟基甲基、甲基或者羟基。

[0424] 在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27), 其中 m 和 q 各自为 0。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27), 其中 m 和 q 各自为 1。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27), 其中 m = 1 且 q = 0。

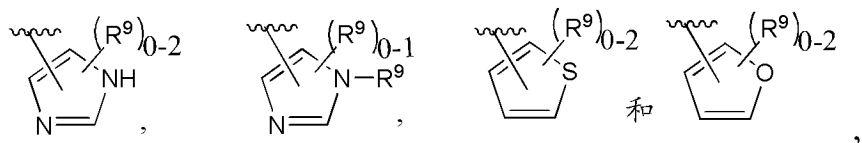
[0425] 在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 或者其任意适用的变化形式或者其盐或者溶剂化物, Q 为取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基。在一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 或者其任意适用的变化形式, Q 为碳环, 诸如 5、6 或者 7 元碳环。在一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 或者其任意适用的变化形式, Q 为杂环, 诸如 5、6 或者 7 元碳环。

[0426] 在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 或者其任意适用的变化形式或者其盐或者溶剂化物, Q 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基。在另一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 或者其任意适用的变化形式或者其盐或者溶剂化物, Q 为取代或者未取代的杂芳基, 诸如 5、6 或者 7 元杂芳基。在一个变化形式中, 所述化合物为式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 或者其任意适用的变化形式或者其盐或者溶剂化物, Q 为取代或者未取代的芳基, 诸如 5、6 或者 7 元芳基。

[0427] Q 基团可在 Q 部分的任意可用位置与母体结构连接。因此, 尽管对于一些 Q 部分的具体连接点在本申请中详述, 应该理解的是所述 Q 部分也可在任意可用位置与母体结构连接。例如, 如果本申请详述 2-氟-苯基, 则应该理解的是详述其它单氟-苯基, 例如 3-氟-苯基和 4-氟-苯基。应该理解的是当适用时, 本申请详述的任意的化学式可在一个变化形式中具有本申请详述的 Q 部分。

[0428] 在另一个变化形式中, 本发明的化合物为本申请之前详述的化学式或者任意的变化形式, 其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0429]

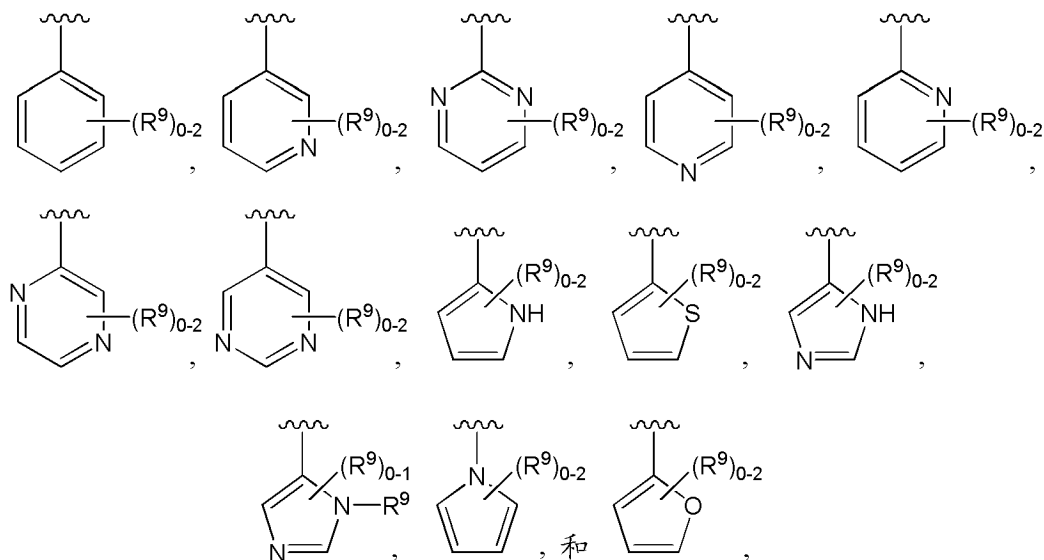


[0430] 其中 R⁹各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C₁-C₈烷基、取代或者未取代的 C₂-C₈烯基、取代或者未取代的 C₂-C₈炔基、酰基、酰基氧基、

羰基烷氧基、烷基硫基、取代或者未取代的杂环基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基。在一个变化形式中，Q 取代有不多于一个 R^9 基团。在另一个变化形式中，Q 只取代有一个 R^9 基团。在一个变化形式中，Q 取代有两个 R^9 基团。在另一个变化形式中，Q 选自详述的芳族结构，其中所述残基具有部分 $(R^9)_0$ ，由此 Q 不含有 R^9 官能团或者式 $N-R^9$ 的部分。

[0431] 在另一个变化形式中，本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式，或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物，其中 Q 为选自下述结构的部分：

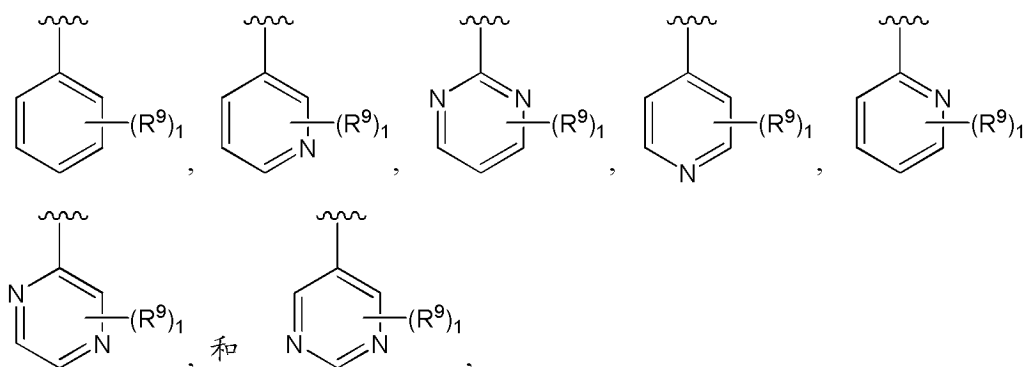
[0432]



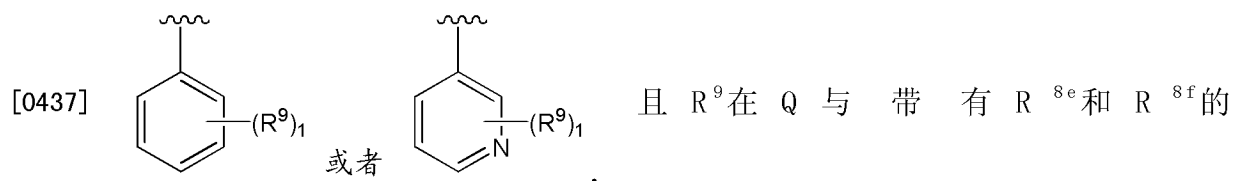
[0433] 其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_6 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、取代或者未取代的杂环基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基。在一个变化形式中，Q 取代有不多于一个 R^9 基团。在另一个变化形式中，Q 只取代有一个 R^9 基团。在一个变化形式中，Q 取代有两个 R^9 基团。另一个变化形式中，Q 选自详述的芳族结构，其中所述残基具有部分 $(R^9)_{0-2}$ ，由此 Q 不含有 R^9 官能团或者式 $N-R^9$ 的部分。

[0434] 在另一个变化形式中，本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式，或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物，其中 Q 为选自下述结构的部分：

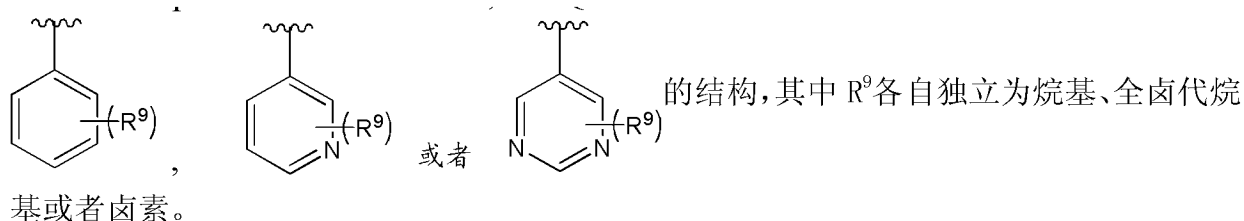
[0435]



[0436] 且其中 R^9 在 Q 与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的邻位或对位与 Q 连接。在一个具体的变化形式中, Q 为下式结构:

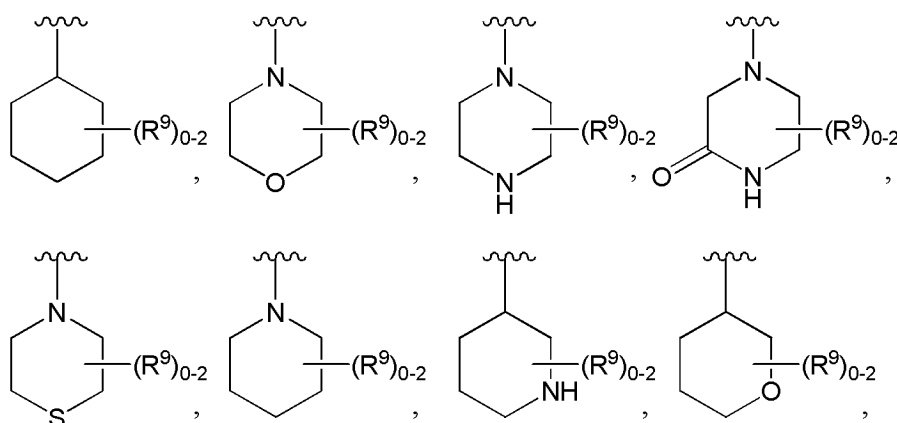


碳连接的位置的对位与 Q 连接。在另一个具体的变化形式中, Q 为式

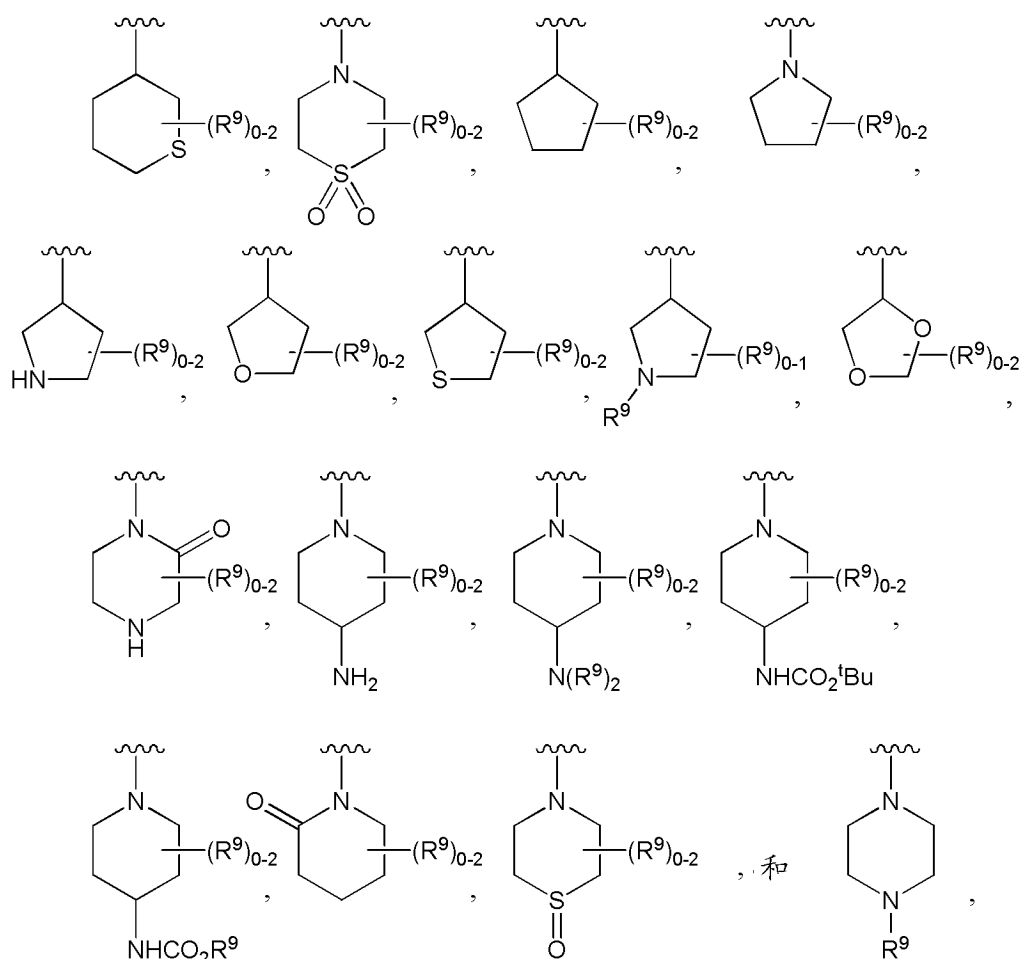


[0438] 在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0439]



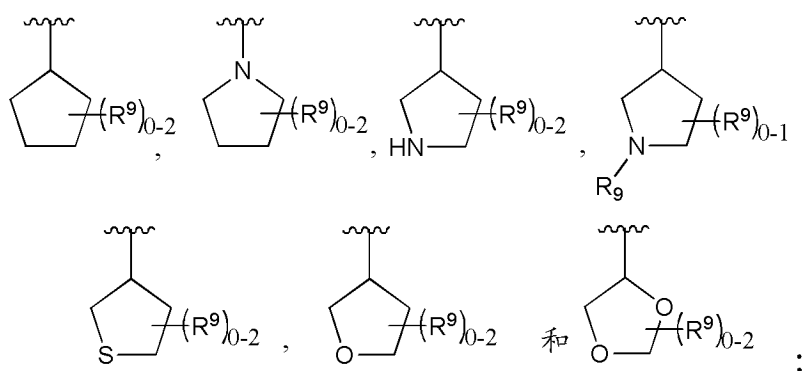
[0440]



[0441] 其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基。在一个变化形式中, Q 取代有不多于一个 R^9 基团。在另一个变化形式中, Q 只取代有一个 R^9 基团。在另一个变化形式中, Q 取代有两个 R^9 基团。在一个具体的变化形式中, Q 选自详述的碳环和杂环结构, 其中所述残基具有部分 $(R^9)_{0-2}$, 由此 Q 不含有 R^9 官能团或者式 $N-R^9$ 的部分。

[0442] 在另一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0443]

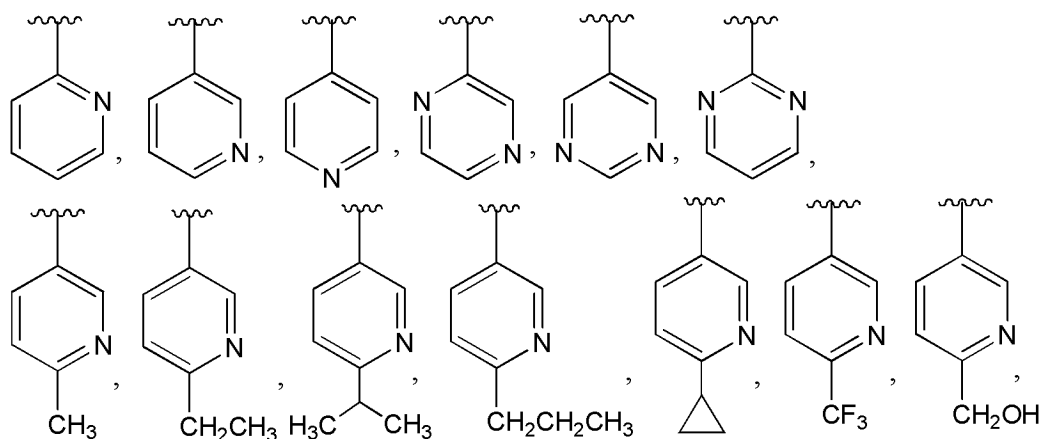


[0444] 其中 R^9 各自独立为卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2-C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、烷基硫基、烷氧基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或者氨基羰基氨基。在一个变化形式中, Q 取代有不多于一个 R^9 基团。在另一个变化形式中, Q 只取代有一个 R^9 基团。在另一个变化形式中, Q 取代有两个 R^9 基团。在一个具体的变化形式中, Q 选自详述的碳环和杂环结构, 其中所述残基具有部分 $(R^9)_{0-2}$, 由此 Q 不含有 R^9 官能团或者式 $N-R^9$ 的部分。

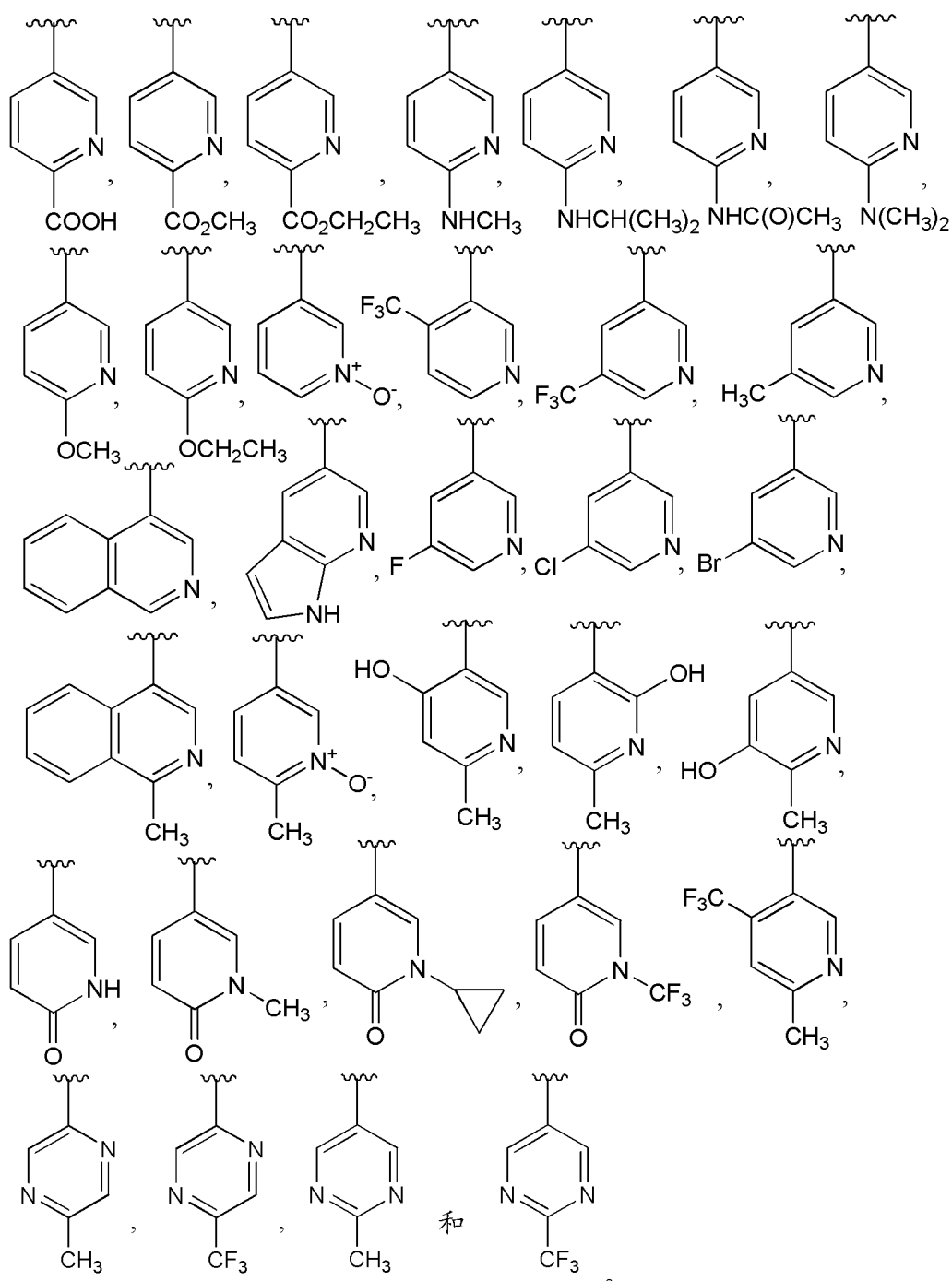
[0445] 在含有 R^9 基团的本申请详述的任意结构或者变化形式中, 在一个变化形式中, R^9 各自独立为取代或者未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、三氟甲基或者羟基。在另一个变化形式中, R^9 各自独立为甲基、 $-CH_2OH$ 、异丙基、卤素、三氟甲基或者羟基。

[0446] 在一个变化形式中, 本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式, 或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物, 其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0447]

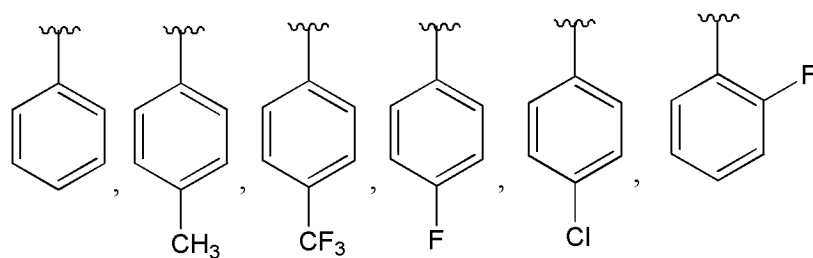


[0448]

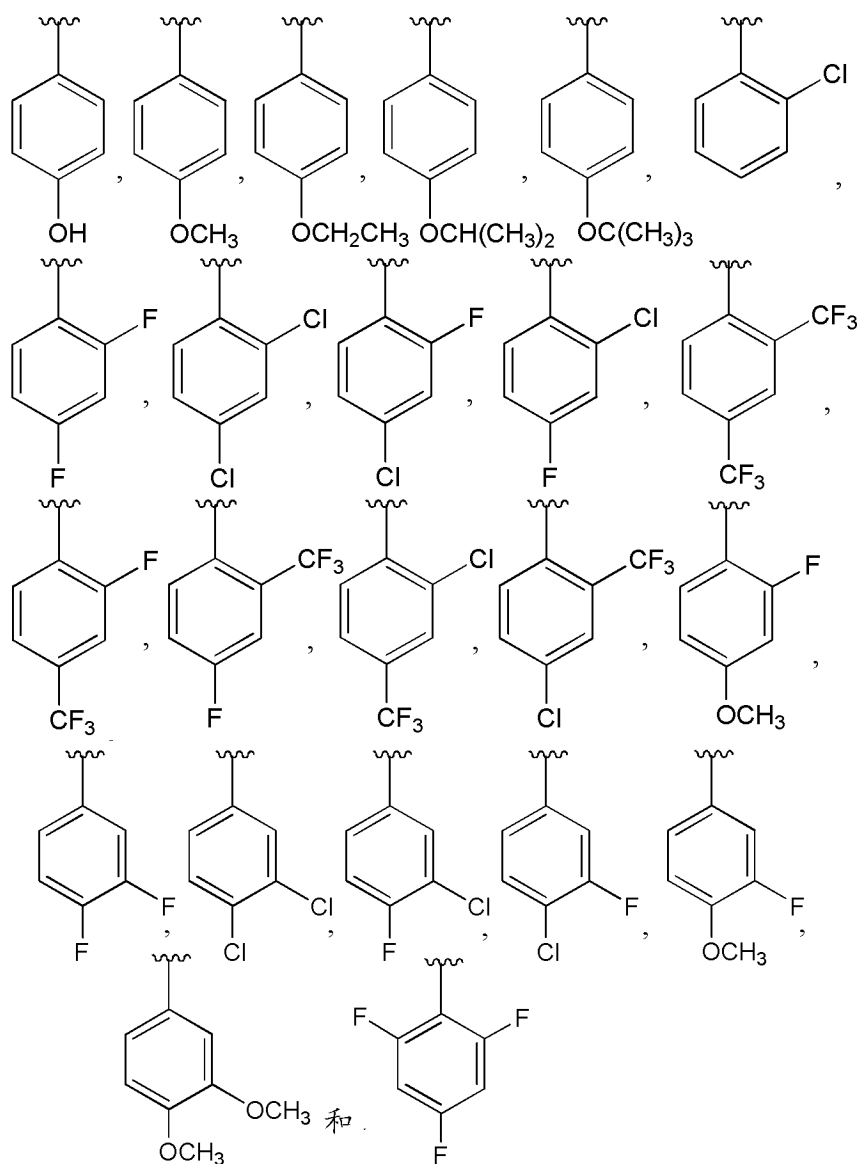


[0449] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为选自下述结构的部分:

[0450]

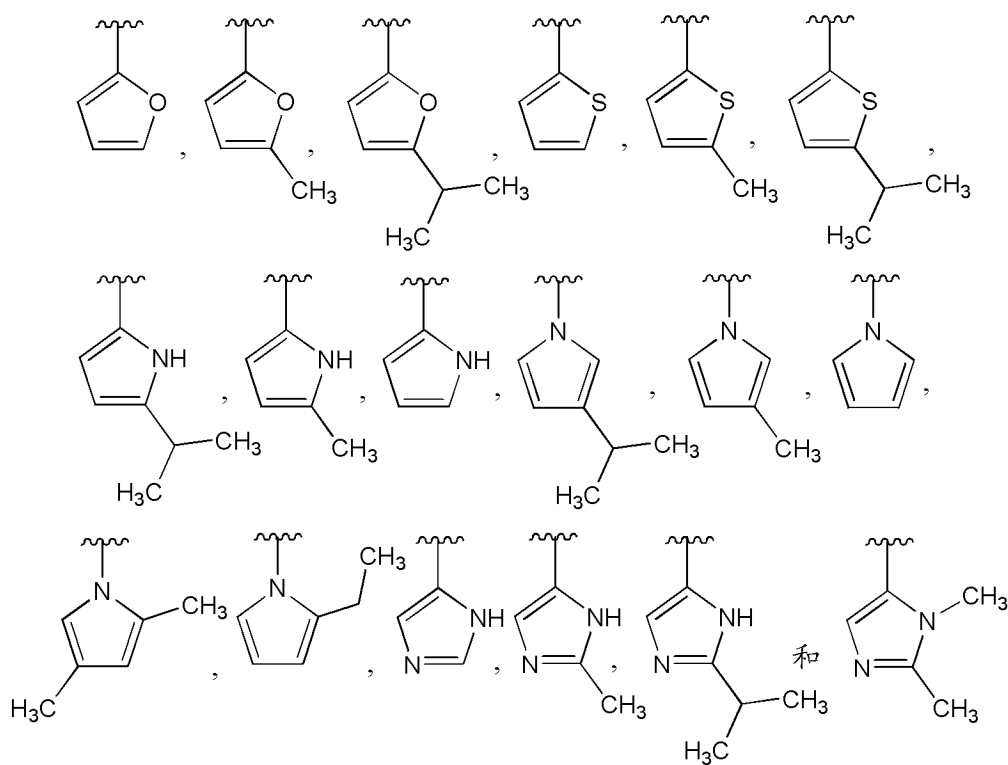


[0451]



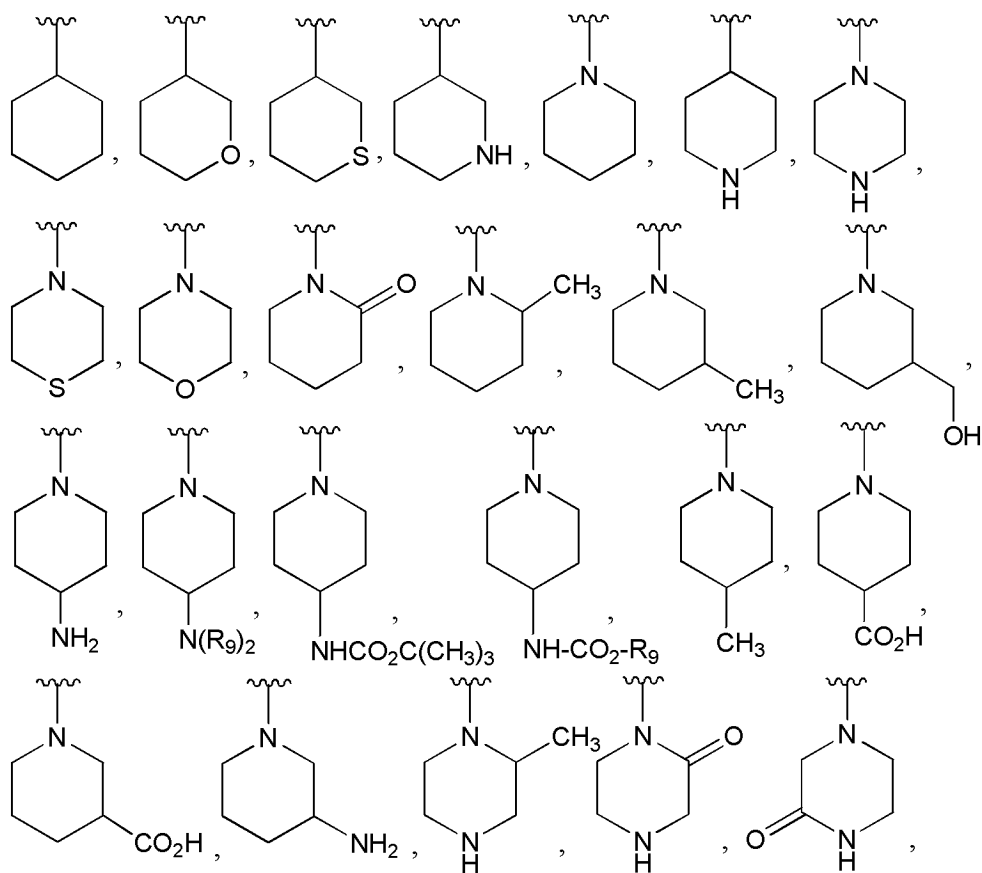
[0452] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式 (II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物,其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0453]

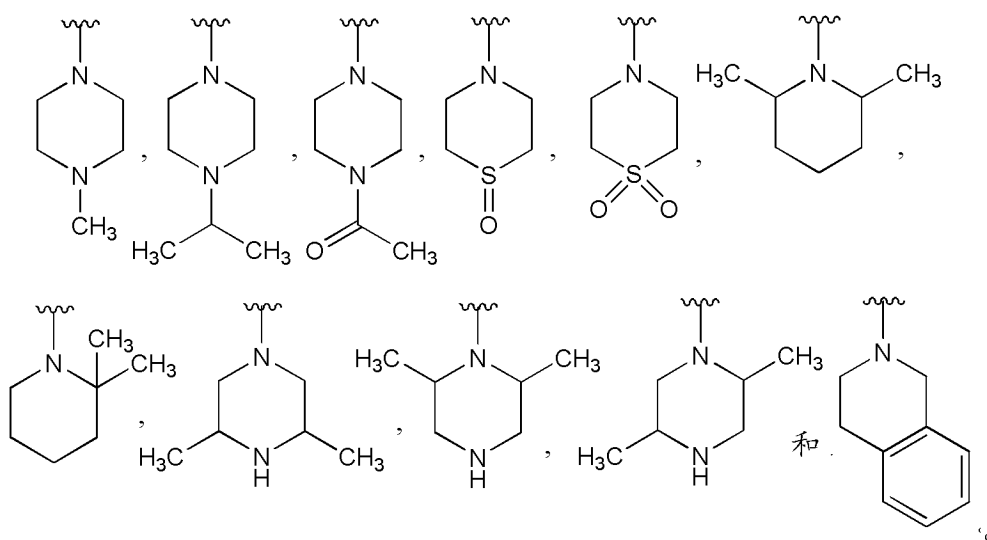


[0454] 在一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为选自下述结构的部分:

[0455]

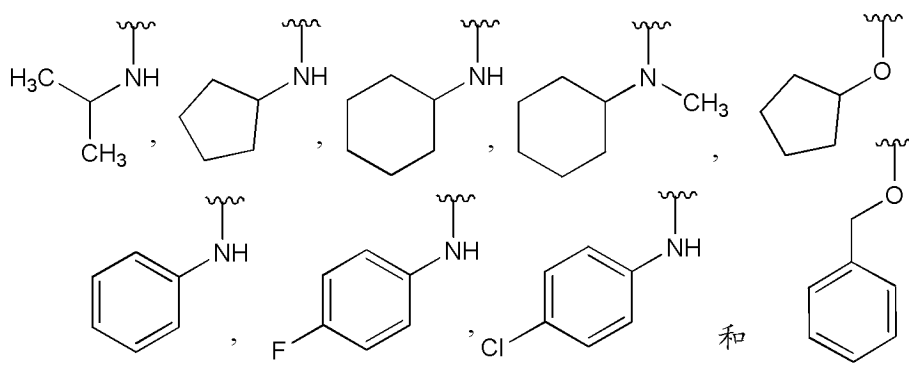


[0456]



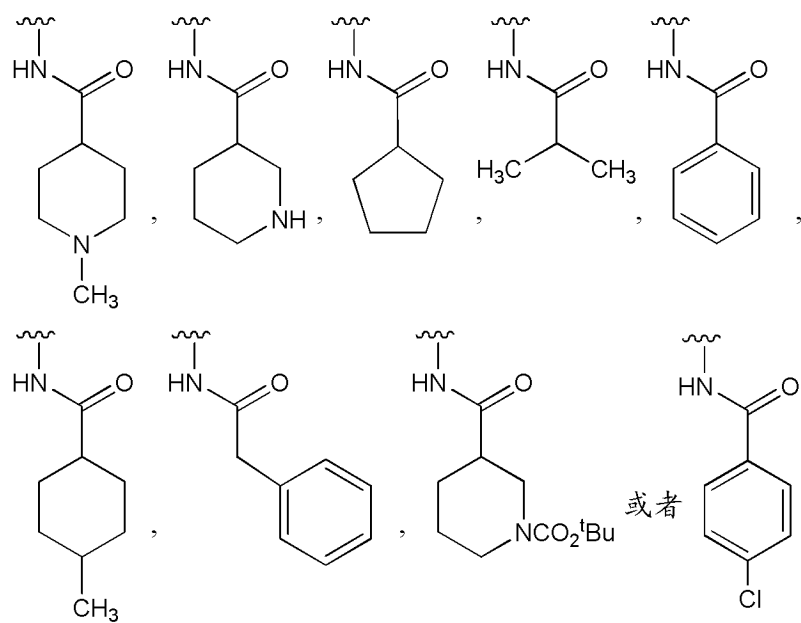
[0457] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为选自下述结构的部分:

[0458]



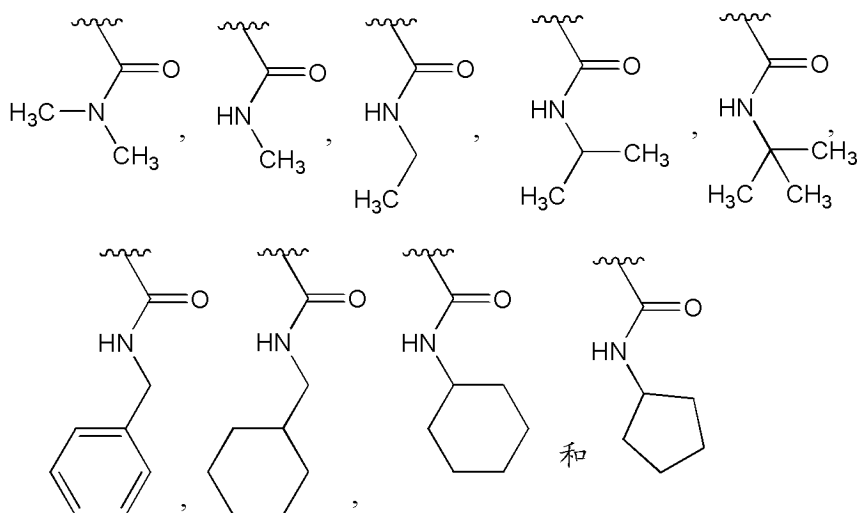
[0459] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式(I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9)或者(V-1)-(V-27)中任一项的化合物,其中Q为选自下述结构的部分:

[0460]



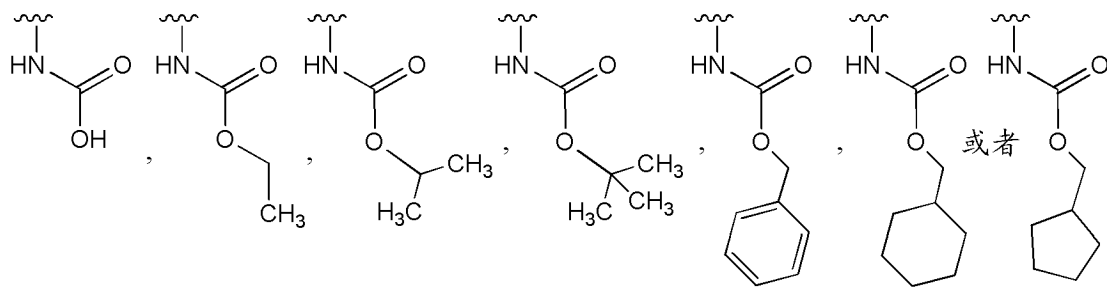
[0461] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物,其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0462]



[0463] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,或者根据式 (I)、(Id)、(II-1)-(II-8)、(III-1)-(III-15)、(IV-1)-(IV-9) 或者 (V-1)-(V-27) 中任一项的化合物,其中 Q 为选自下述结构的部分:

[0464]

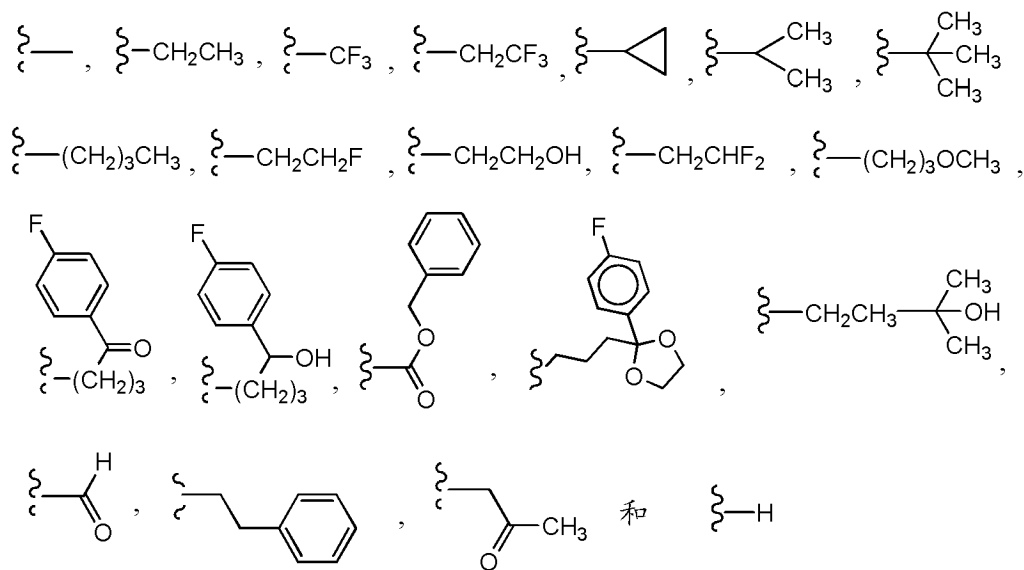


[0465] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请

详述的其任意变化形式,其中 R^1 为未取代的烷基, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立为 N 或者 CH, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立为 H 或者羟基,且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基,包括但不限于取代或者未取代的以下基团:苯基或者吡啶基。当 Q 为取代的苯基或者吡啶基时,在一个变化形式中,其取代有至少一个甲基。

[0466] 在一个变化形式中,本发明提供了本申请详述的化学式的化合物,诸如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式的化合物,其中 R^1 选自下述部分:

[0467]



[0468] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基; R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素; R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H 或者卤素; X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自为 CR^4 , 其中 R^4 如在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者本申请详述的其任意变化形式中定义,或者在一个具体的变化形式中, R^4 为 H、卤素、吡啶基、甲基或者三氟甲基; R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基,且 Q 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基,包括但不限于取代或者未取代的以下基团:吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。在一个具体的变化形式中, Q 为取代有至少一个取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或者全卤代烷基部分的以下基团:吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或者噻吩基。在一个变化形式中,本发明提供了本申请详述的变化形式的化合物,其中 R^1 为丙醇基、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛基、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛基、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。

[0469] 在另一个变化形式中,本发明的化合物为式 (I)、(Ia)、(Ib) 或者 (Ic) 或者本申请详述的其任意变化形式,其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立为 H 或者卤素; R^4 各自独立为 H、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基;

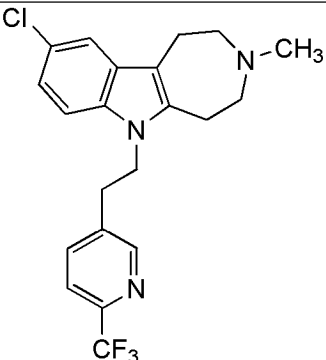
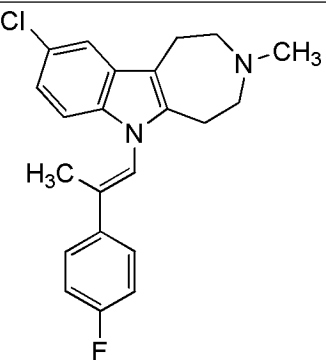
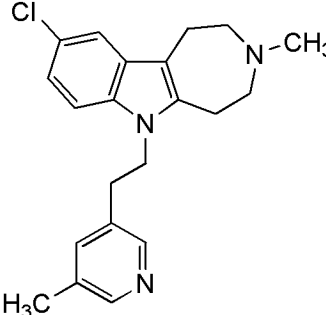
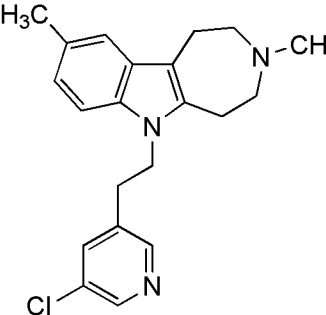
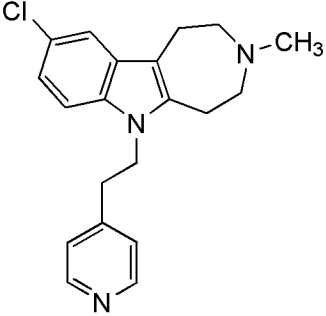
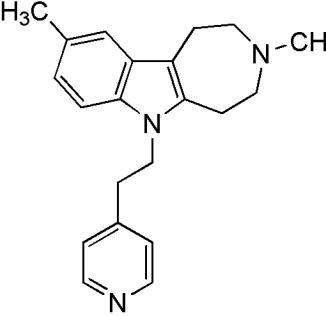
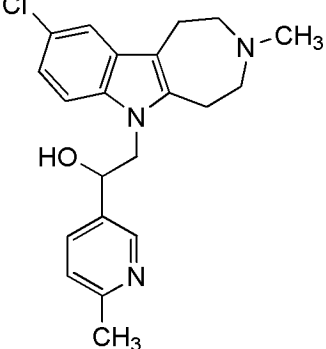
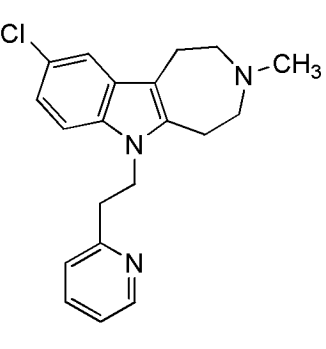
R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自为H；且Q为取代或者未取代的以下基团：环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或者吡咯烷基部分。本发明也包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或者(C)或者本申请详述的其任意变化形式的化合物，其中 R^1 为甲基； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的至少一个为 CR^4 ，且 R^4 各自独立为H、卤素、甲基或者三氟甲基。本发明包括化合物，其中Q在任意详述的变化形式中取代有至少一个羰基、羟基甲基、甲基或者羟基。

[0470] 在一个具体的变化形式中，所述化合物为式(I)、(Ia)、(Ib)或者(Ic)或者本申请详述的其任意变化形式，其中 R^1 为取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为H； R^4 各自独立为H、卤素或者取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自为H； R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立为H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、氟或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基或者 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成羰基。在该变化形式的一方面，Q可为取代或者未取代的以下基团：吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基。在该变化形式的另一方面，Q为取代有至少一个甲基或者卤素的以下基团：吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或者硫吗啉基。在该变化形式的另一方面，Q为取代的氨基、烷氧基或者取代的烷氧基。在该变化形式的另一方面， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 为 CR^4 且 R^4 各自独立为H、卤素或者甲基。

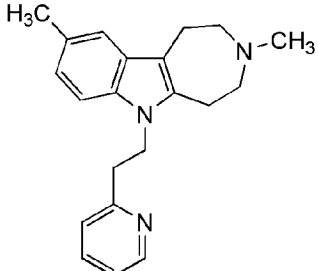
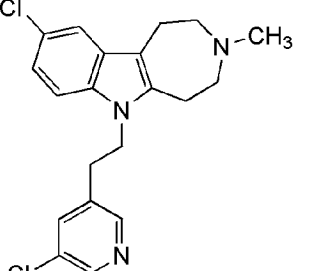
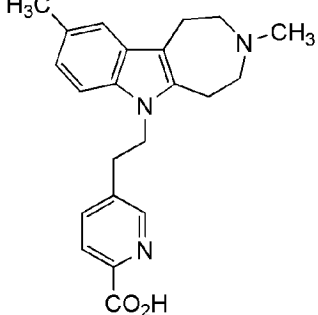
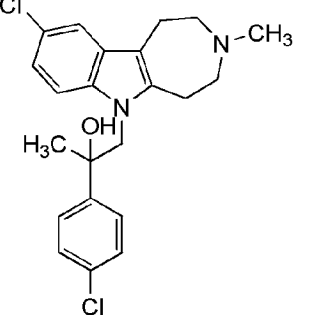
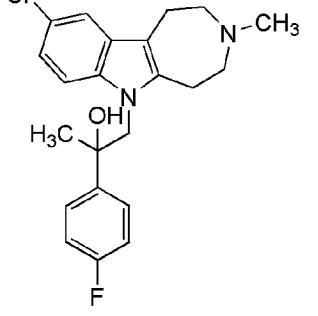
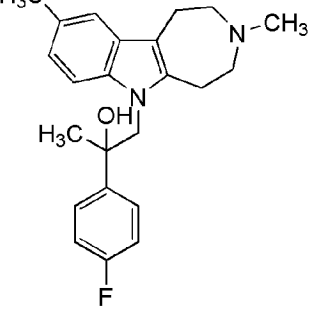
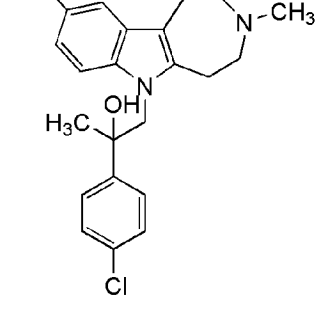
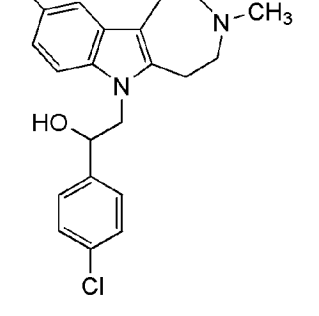
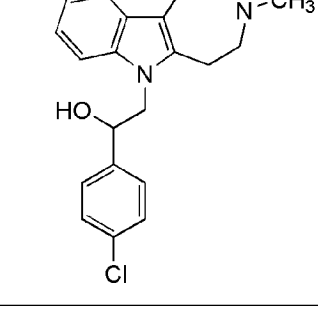
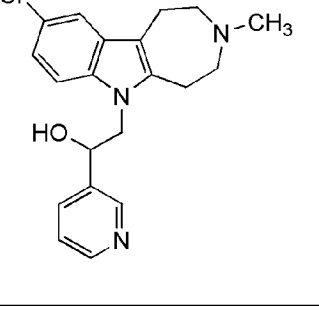
[0471] 本发明化合物的实例在表2中描述。所述化合物可作为盐存在，即使未描述所述盐，且应该理解的是本发明包括本申请详述的化合物的所有盐和溶剂化物，以及化合物的非盐和非溶剂化物形式，其被本领域技术人员熟知。

[0472] 表2. 本发明的代表性化合物

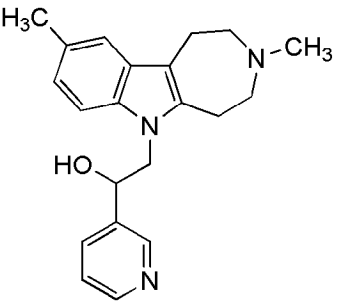
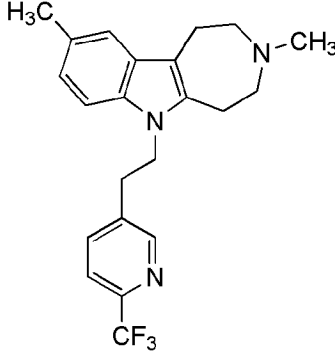
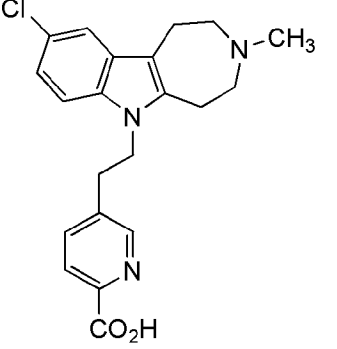
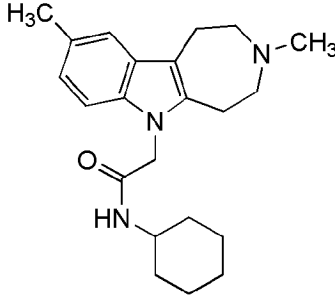
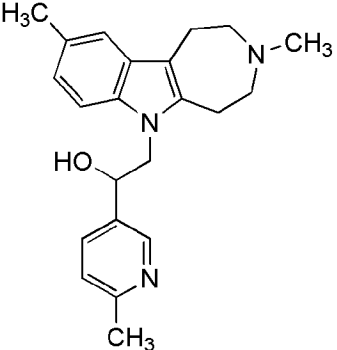
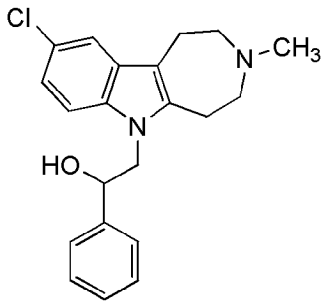
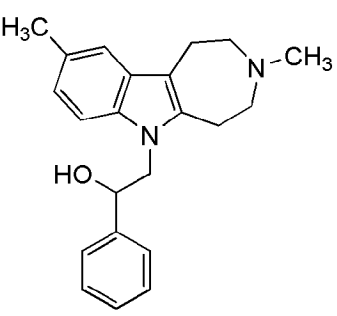
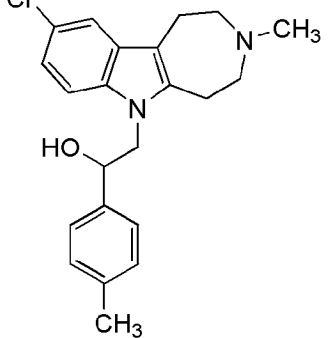
[0473]

编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

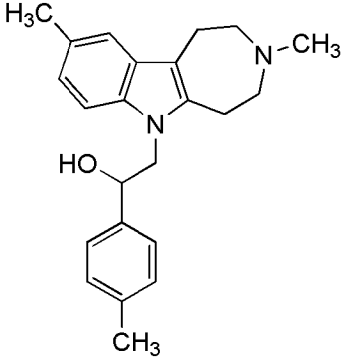
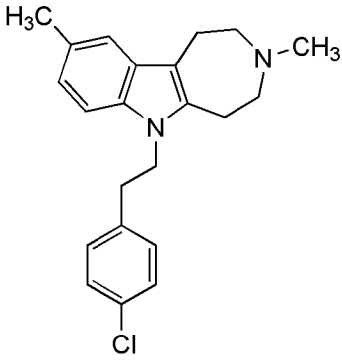
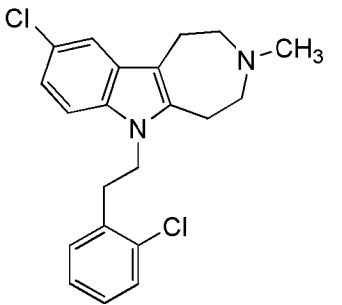
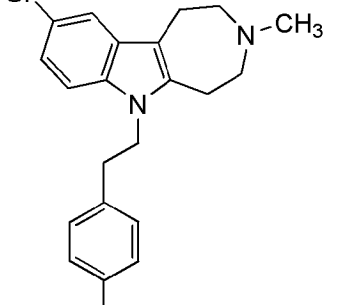
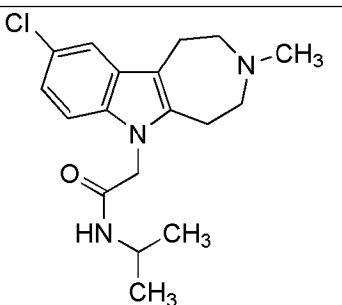
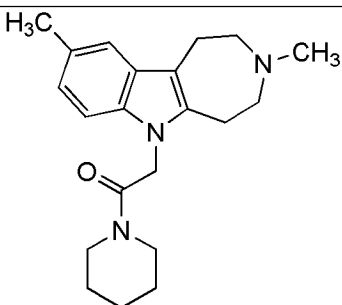
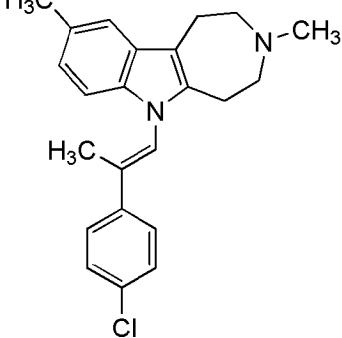
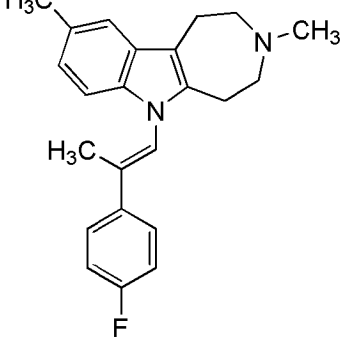
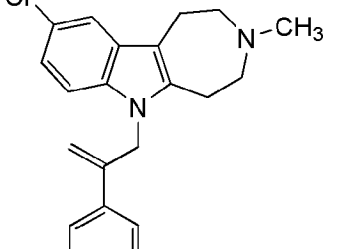
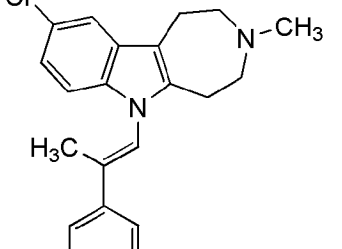
[0474]

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

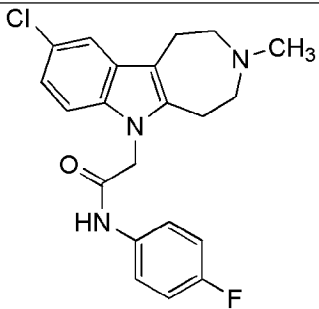
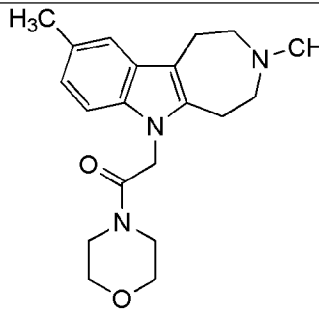
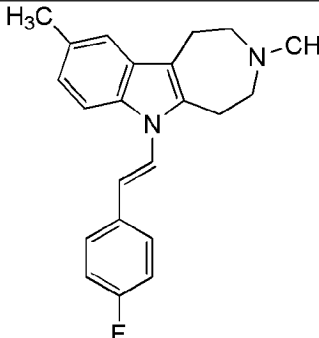
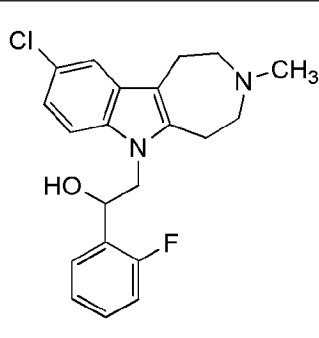
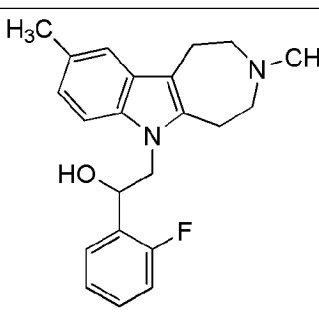
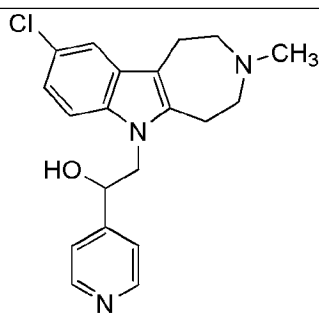
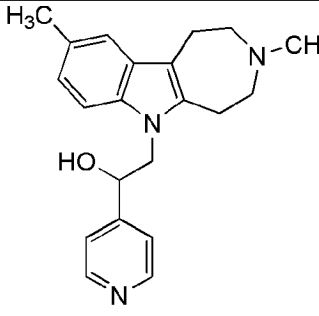
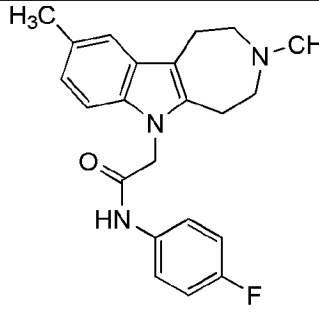
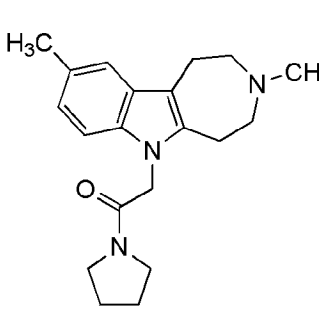
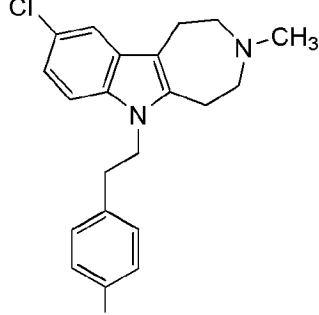
[0475]

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

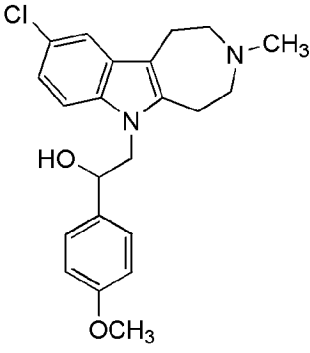
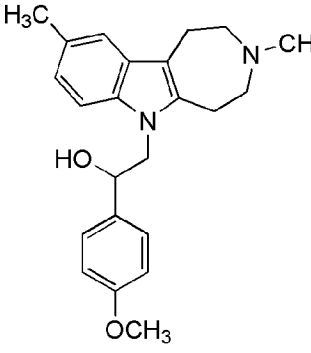
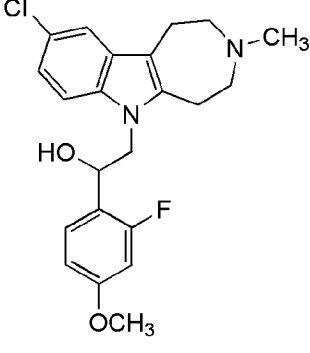
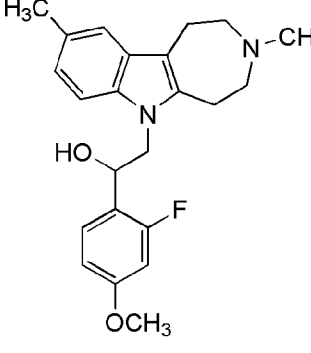
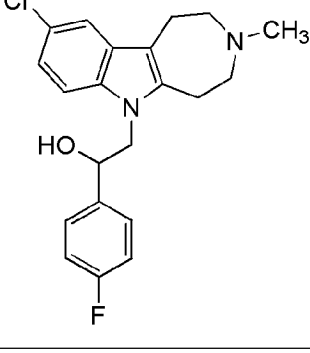
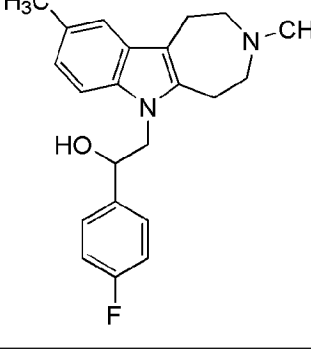
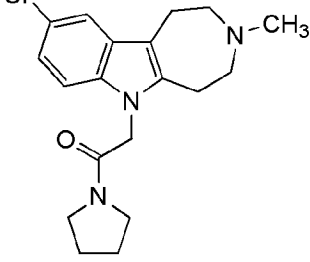
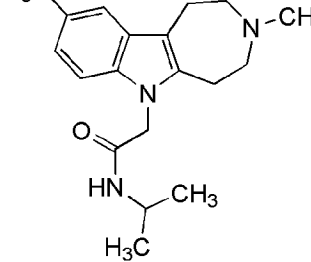
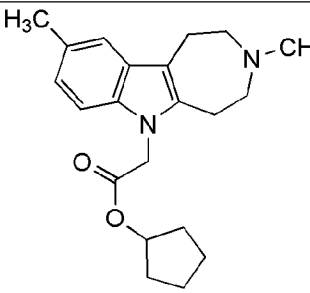
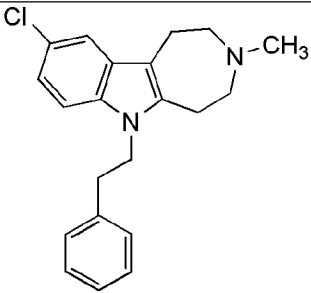
[0476]

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

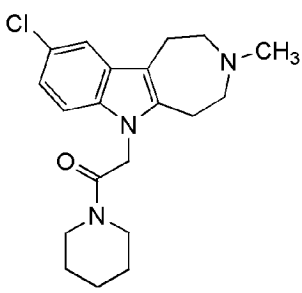
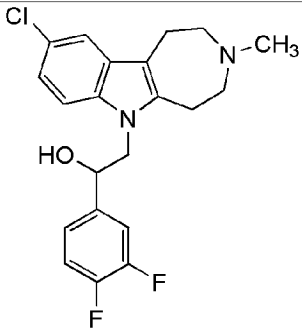
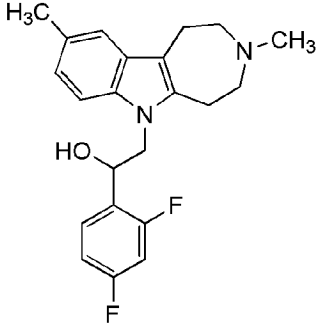
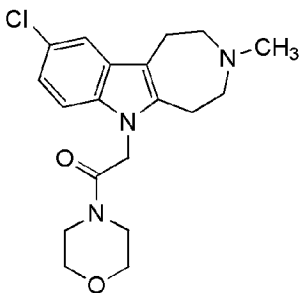
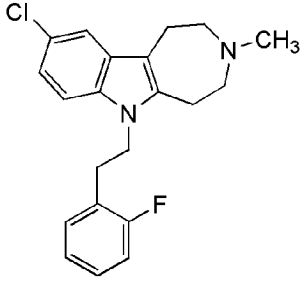
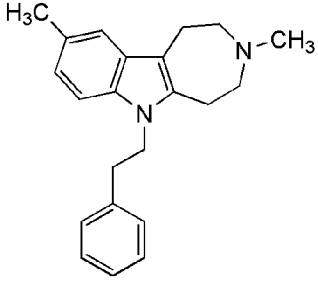
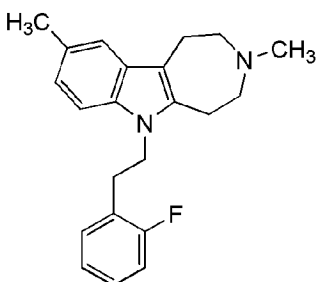
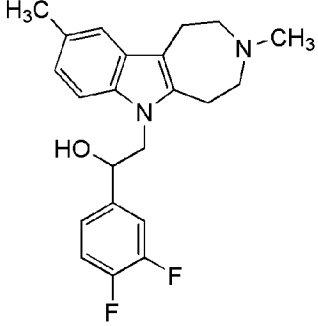
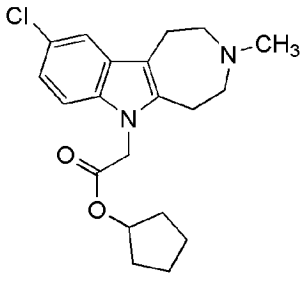
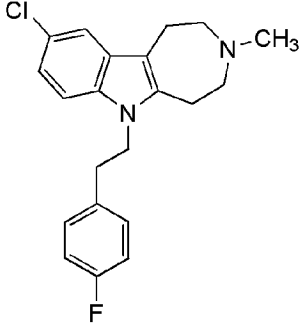
[0477]

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

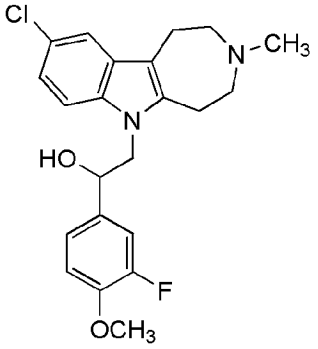
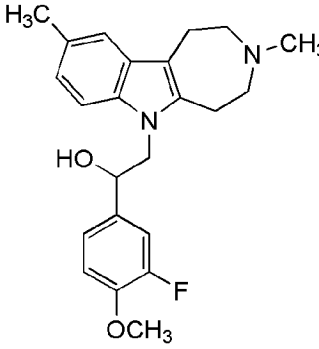
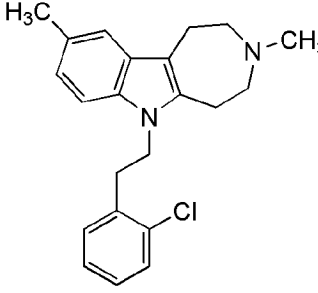
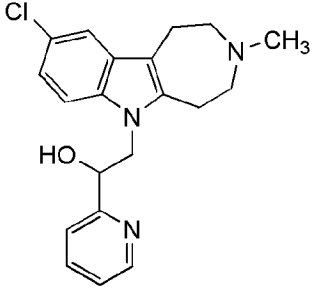
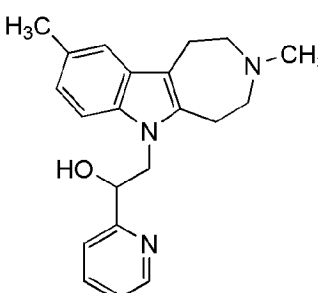
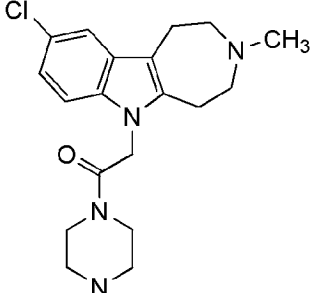
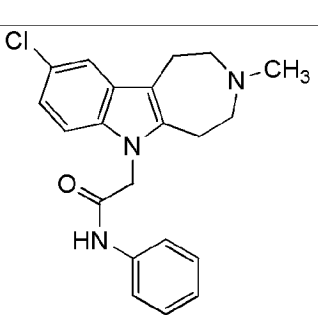
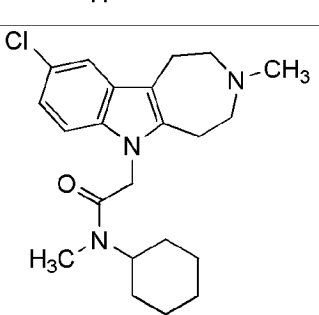
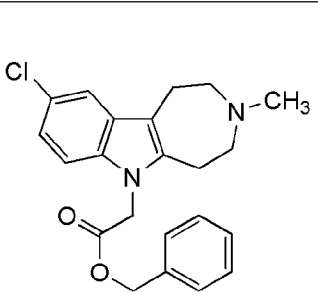
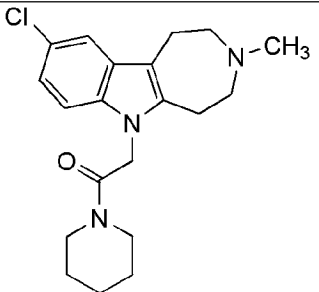
[0478]

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

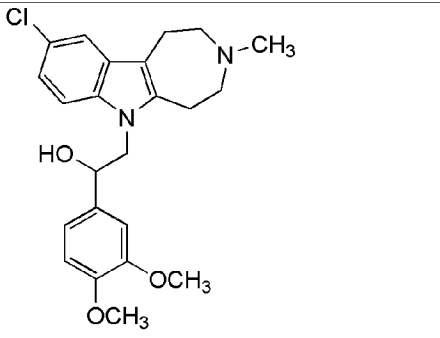
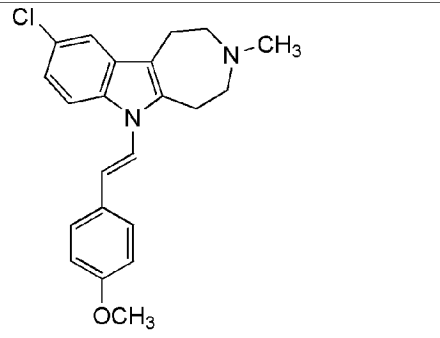
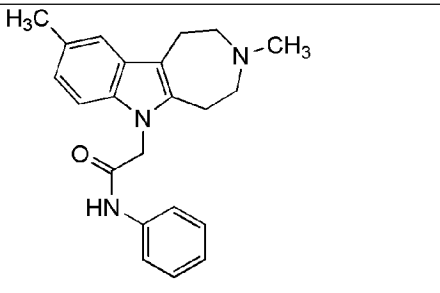
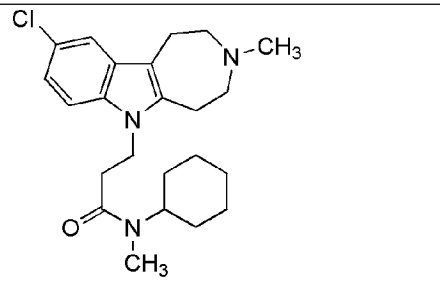
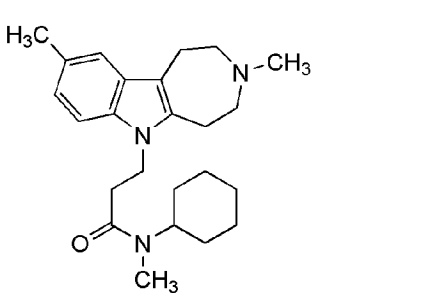
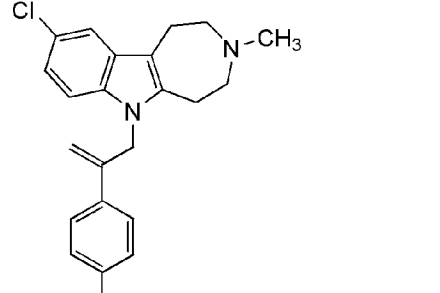
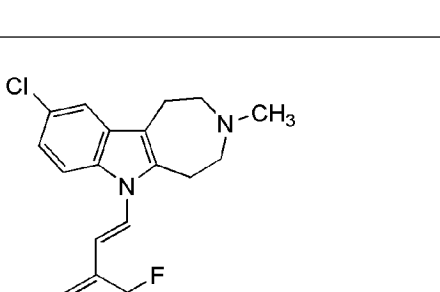
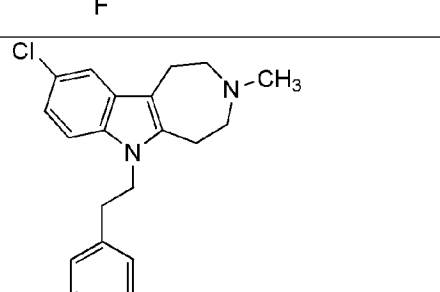
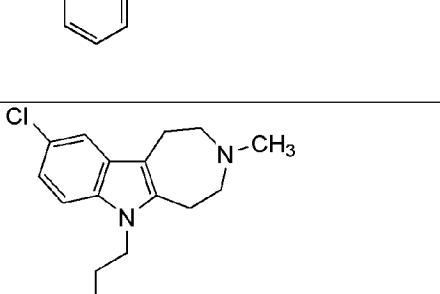
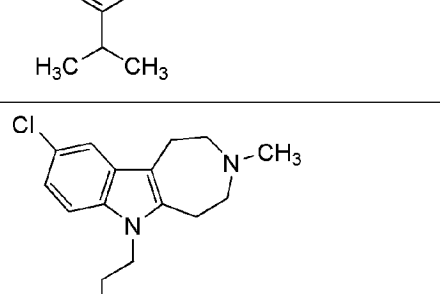
[0479]

57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

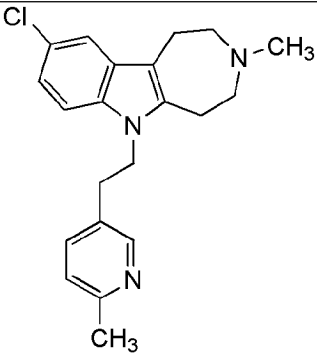
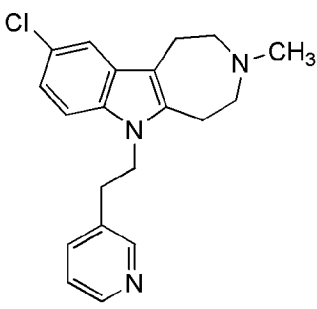
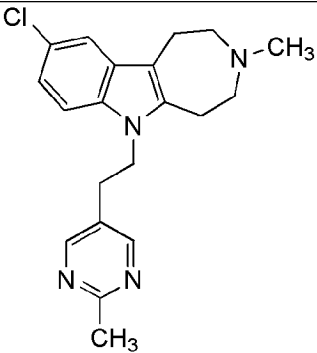
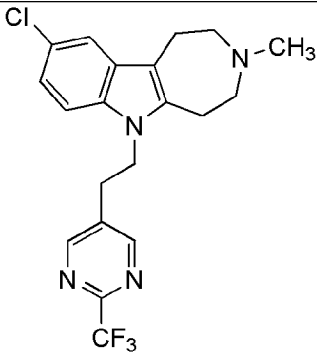
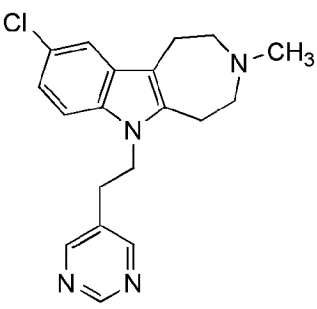
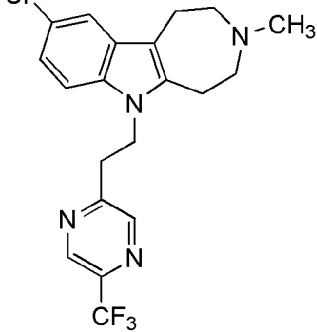
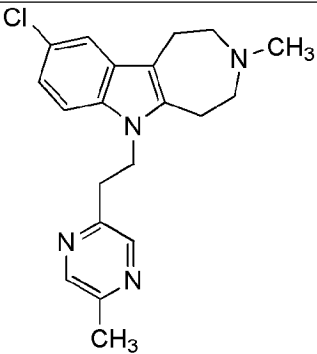
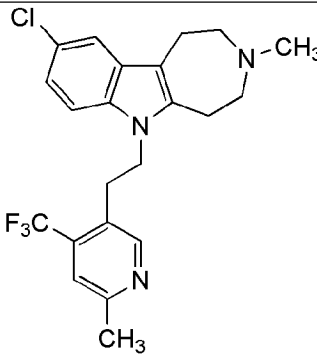
[0480]

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

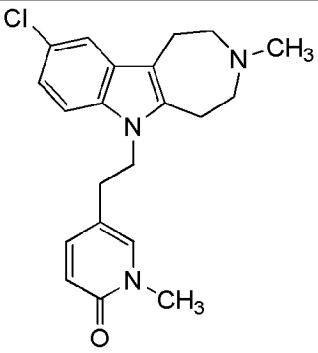
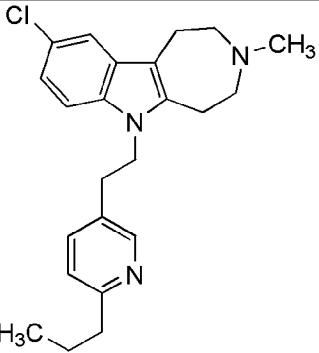
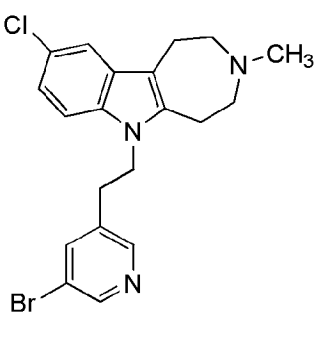
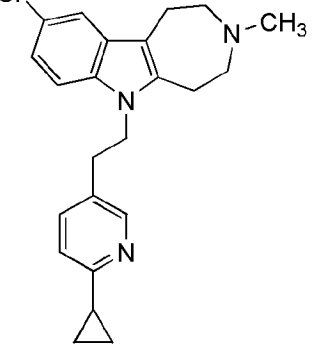
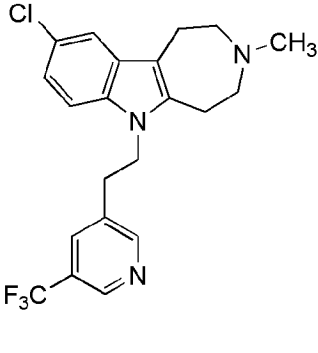
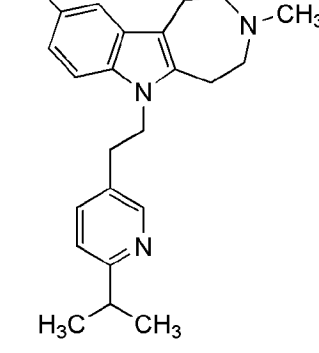
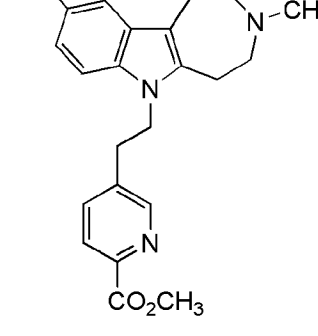
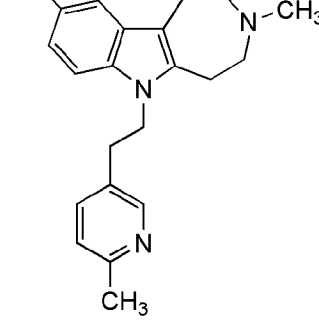
[0481]

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

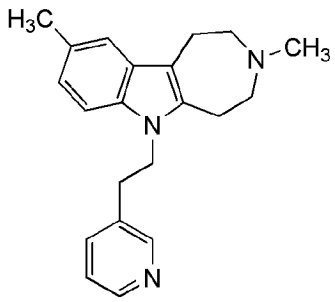
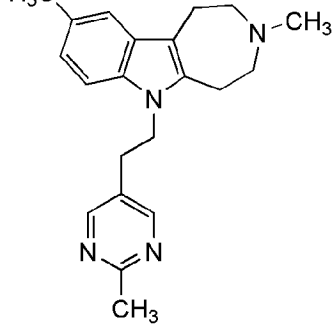
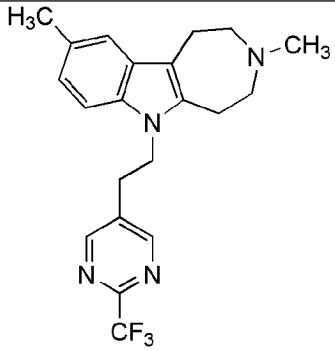
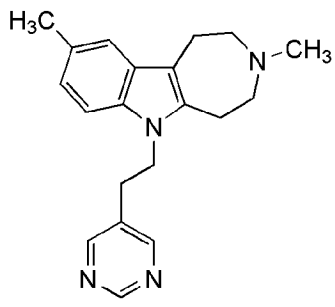
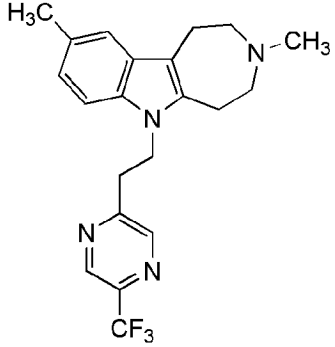
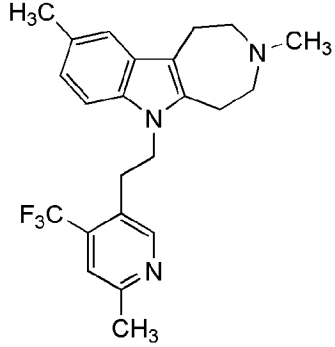
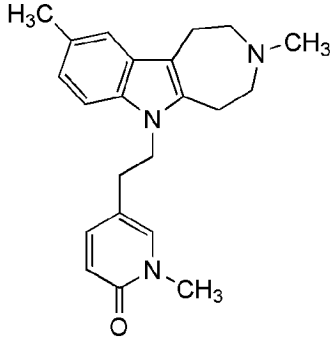
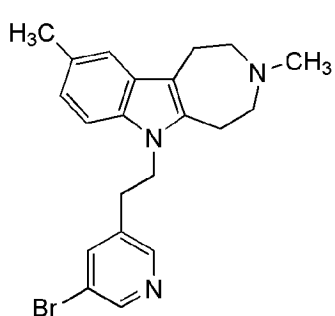
[0482]

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

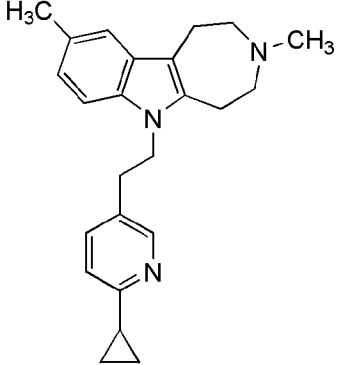
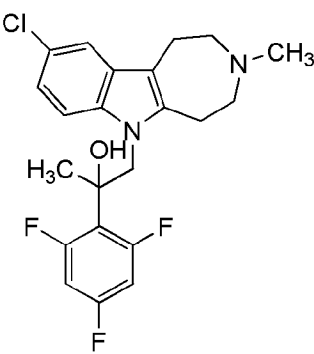
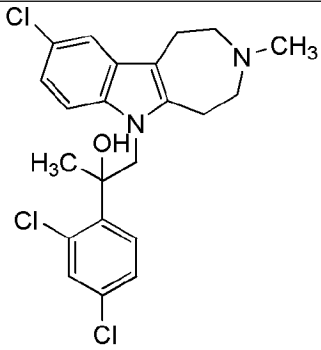
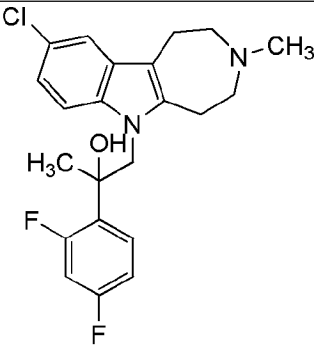
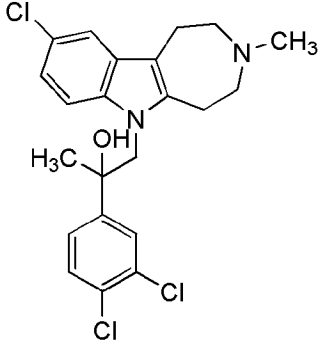
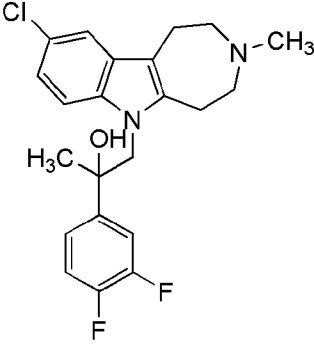
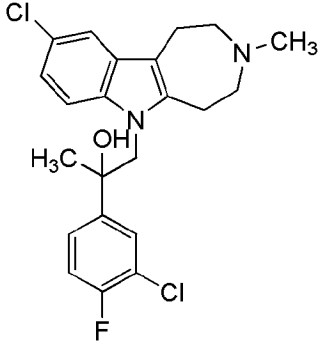
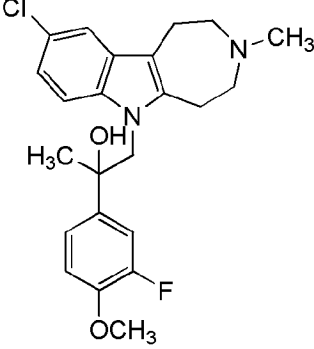
[0483]

95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

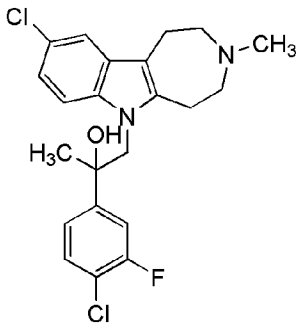
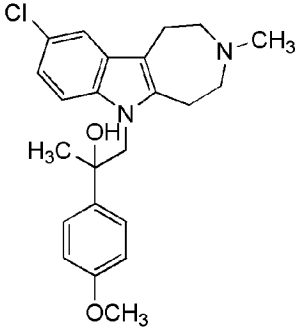
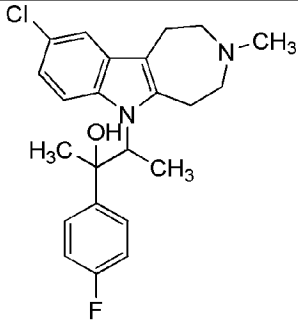
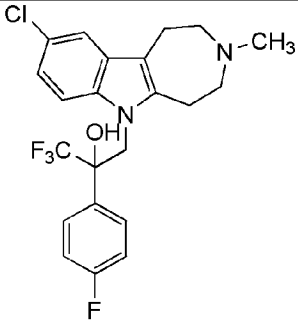
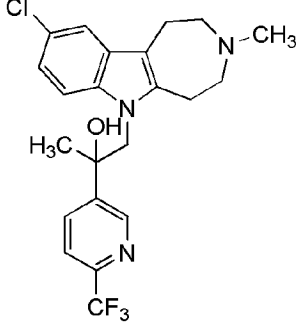
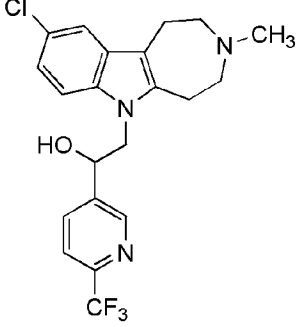
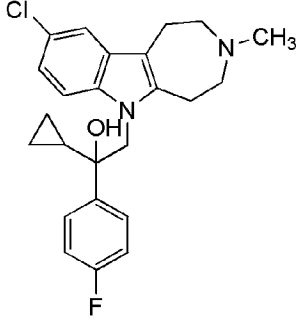
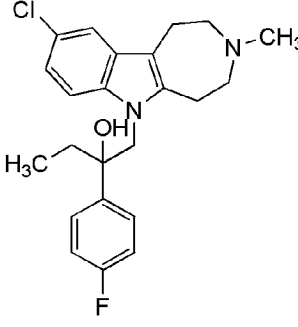
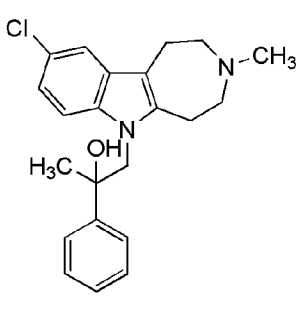
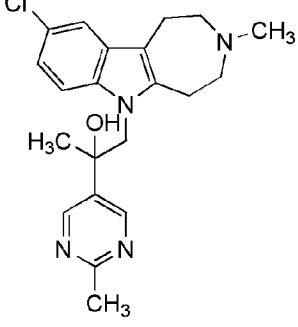
[0484]

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

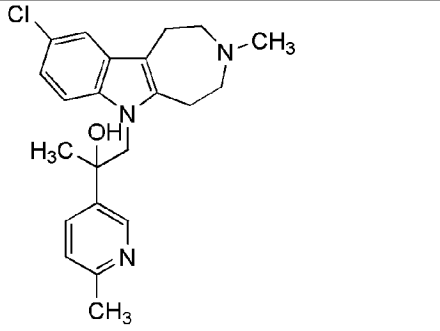
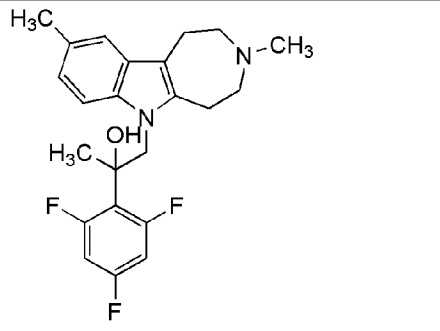
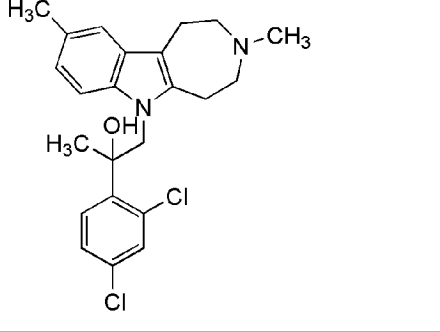
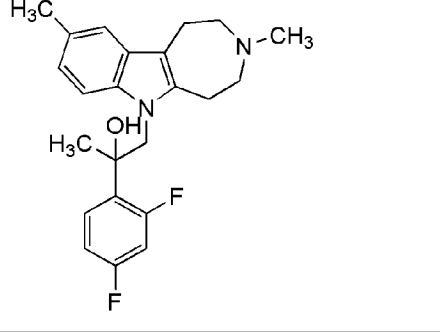
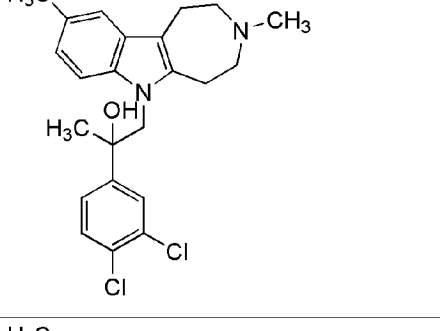
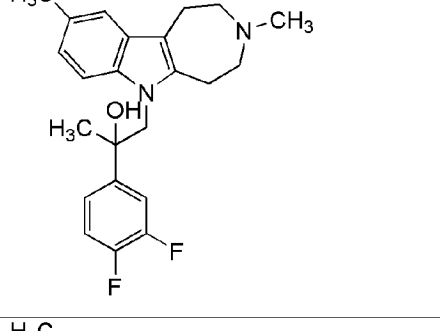
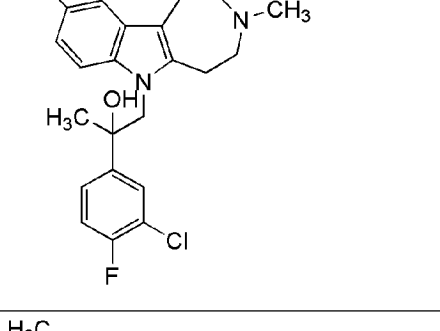
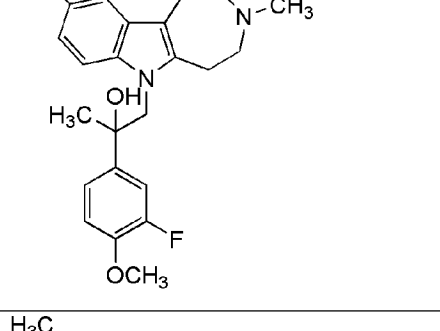
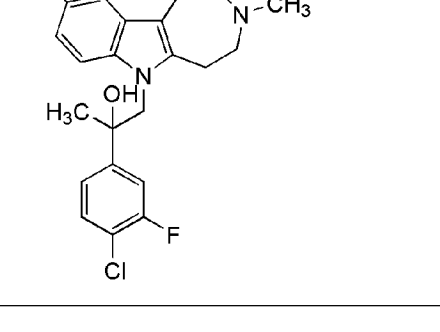
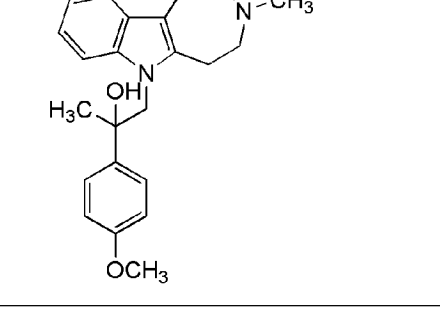
[0485]

111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

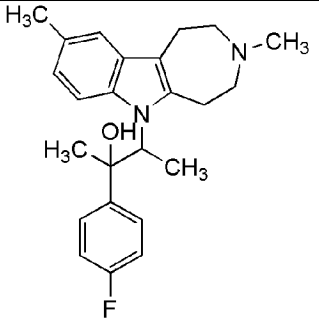
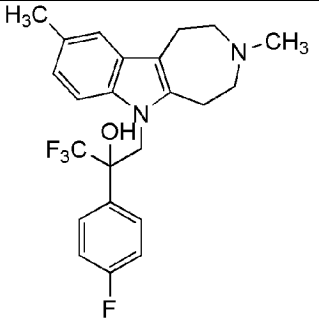
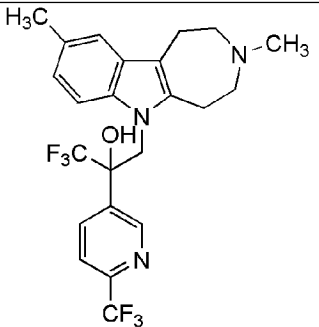
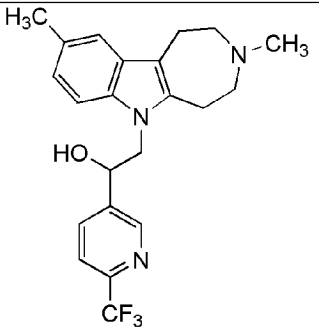
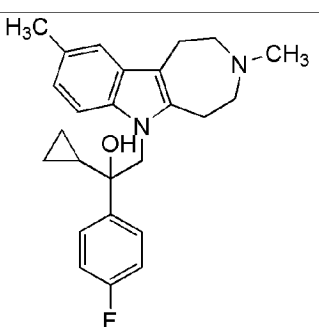
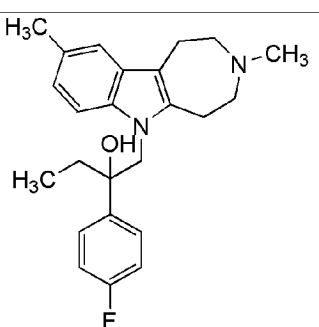
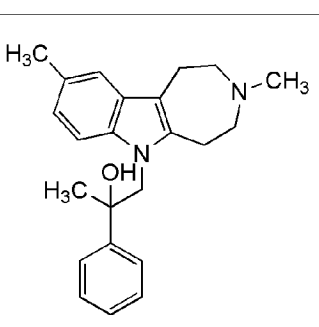
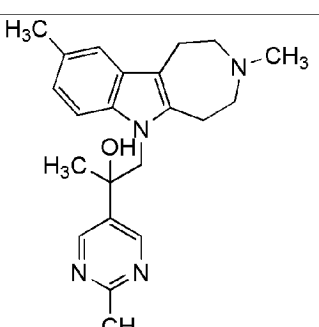
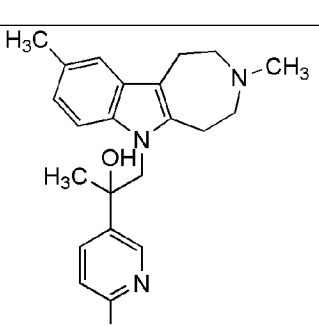
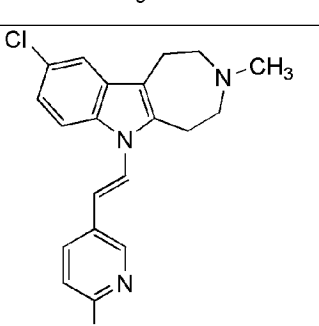
[0486]

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

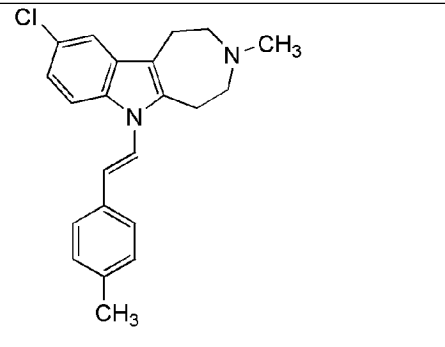
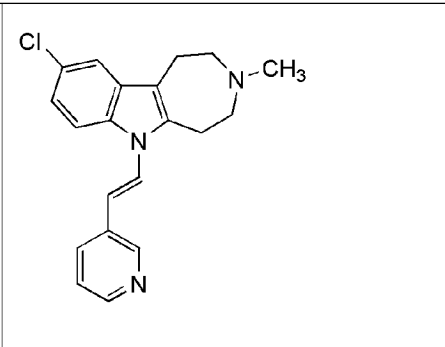
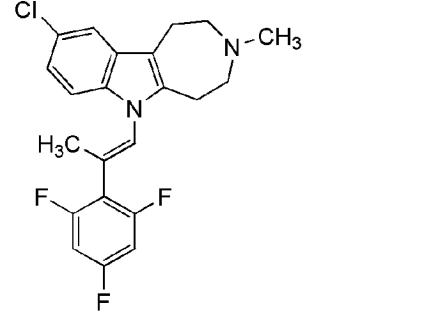
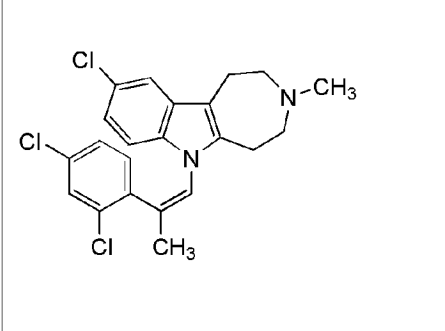
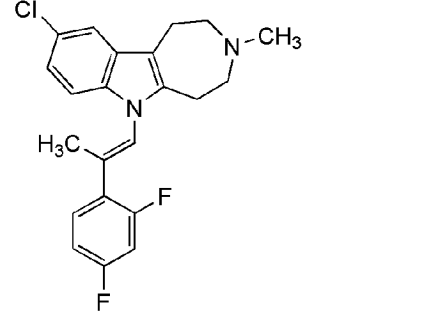
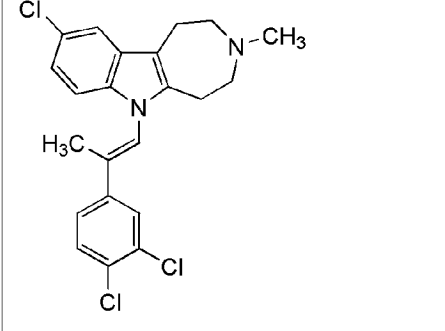
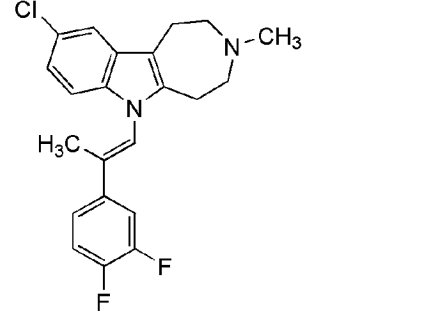
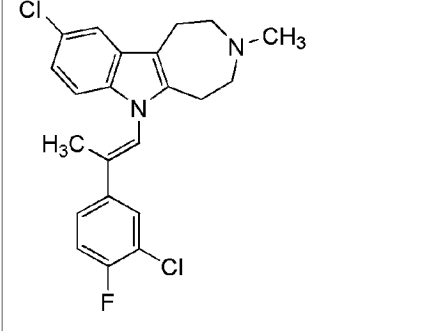
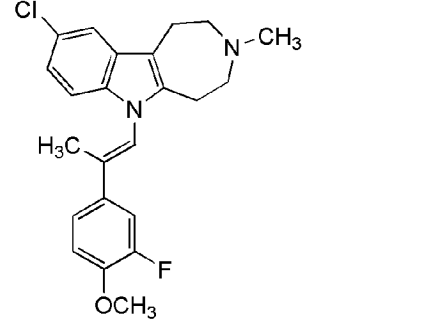
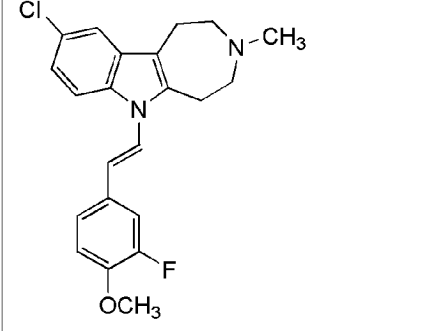
[0487]

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

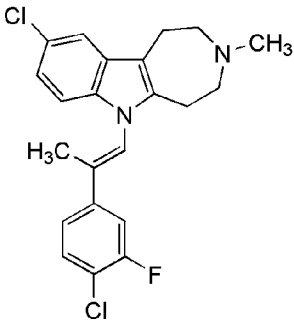
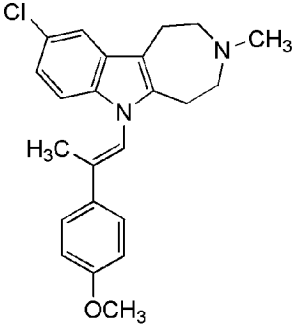
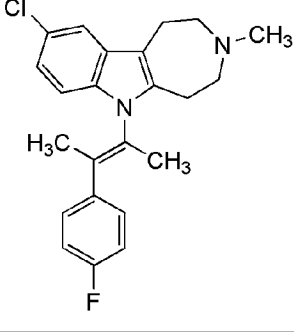
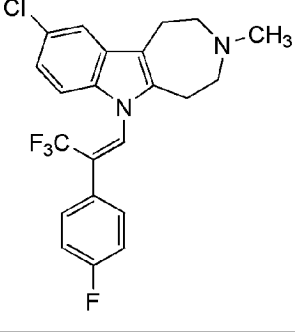
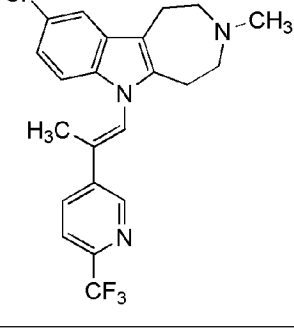
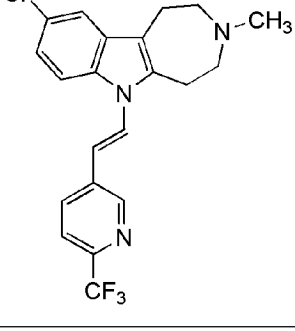
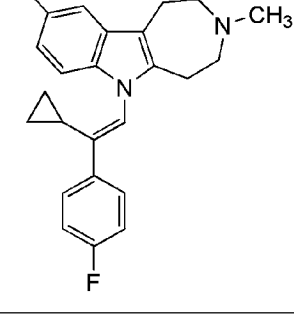
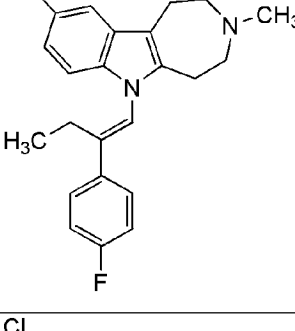
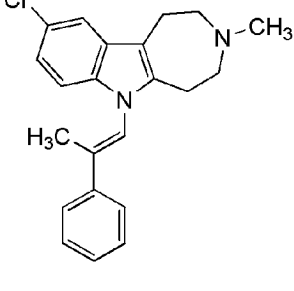
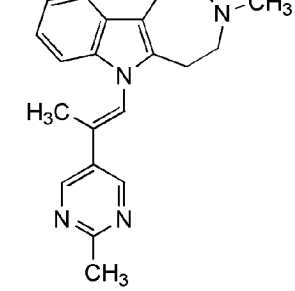
[0488]

139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

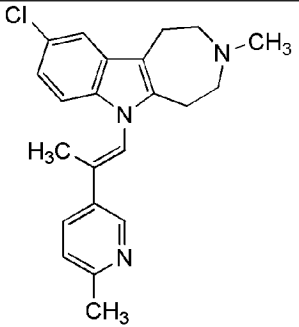
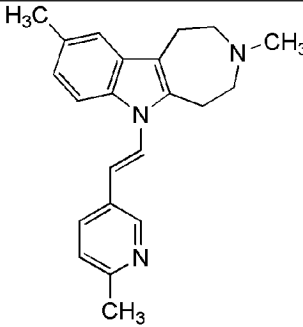
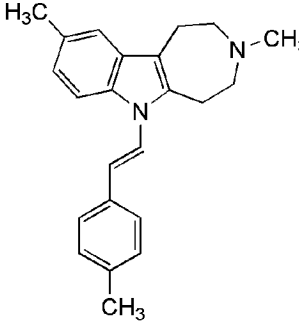
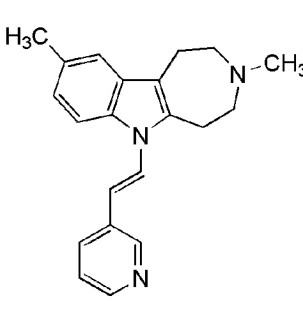
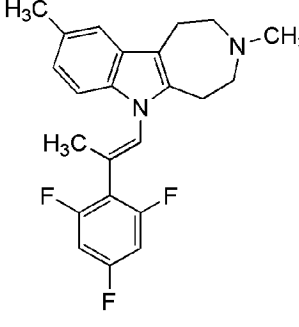
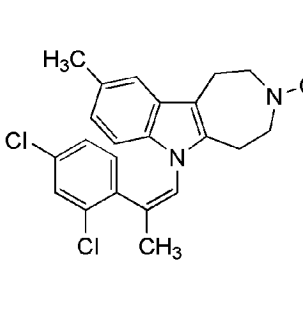
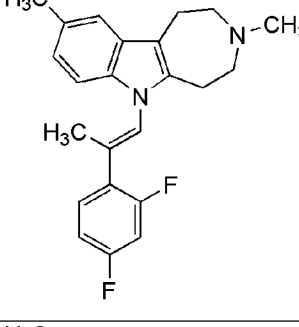
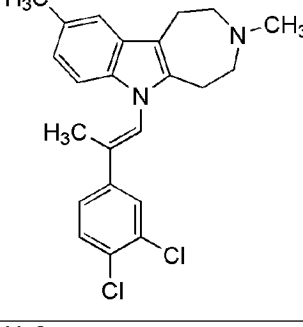
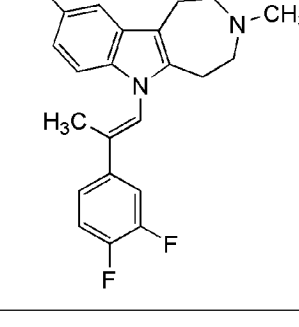
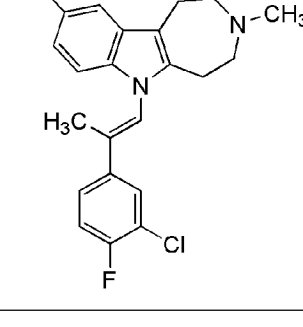
[0489]

149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

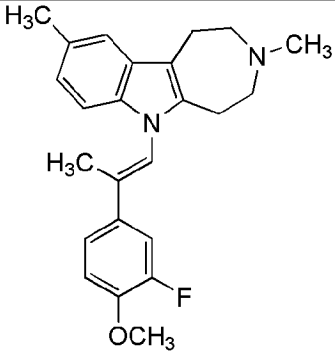
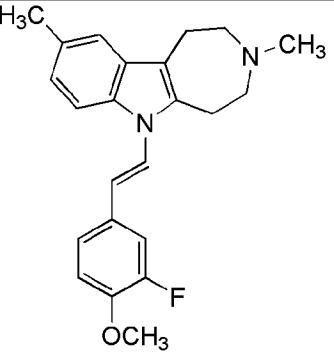
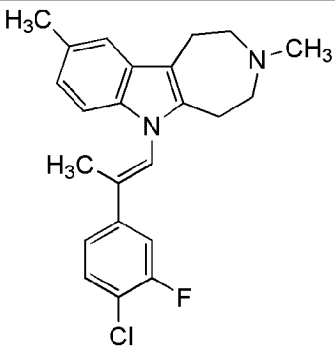
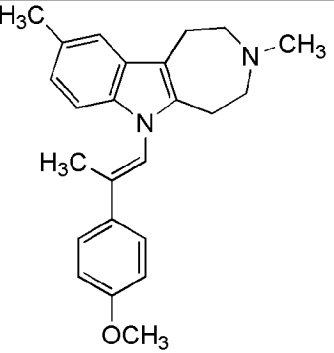
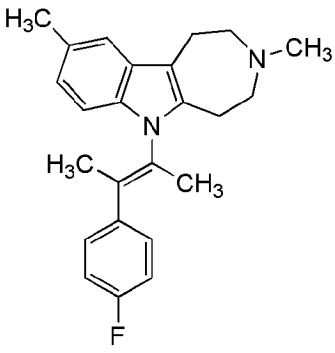
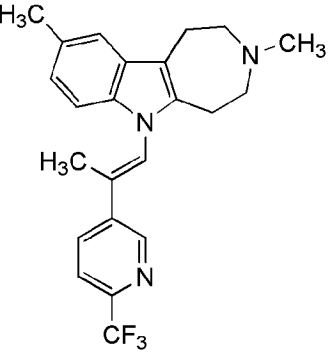
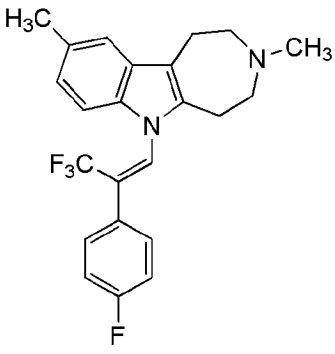
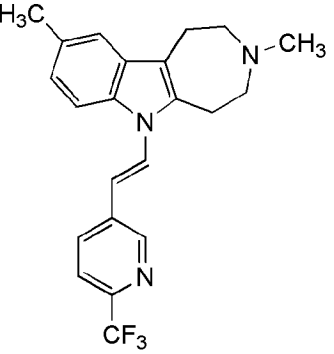
[0490]

159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

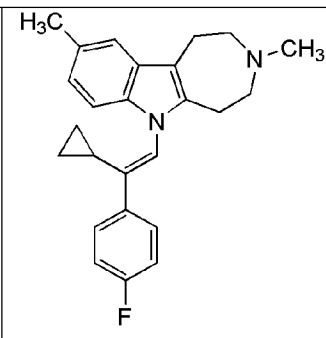
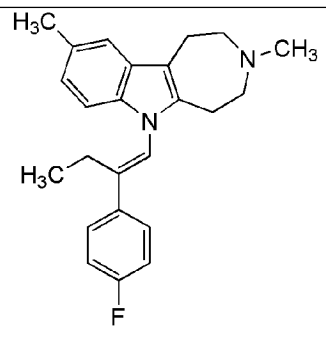
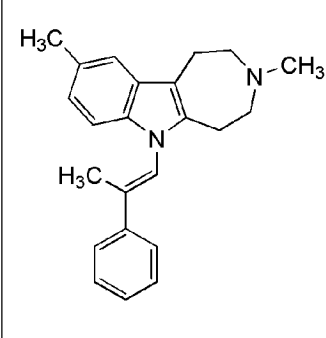
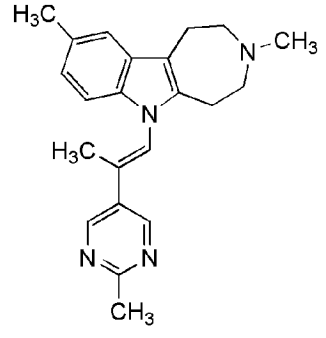
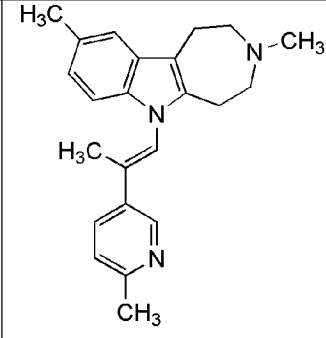
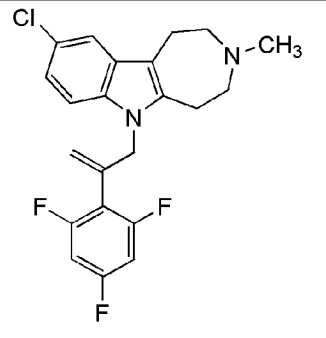
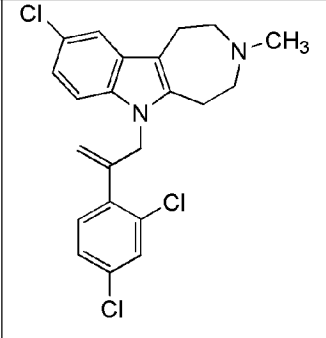
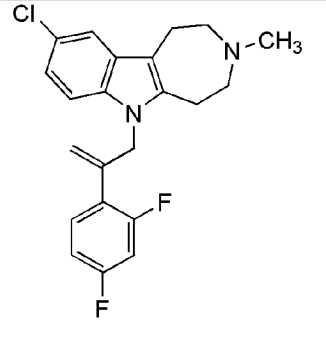
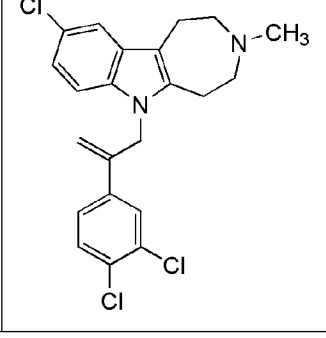
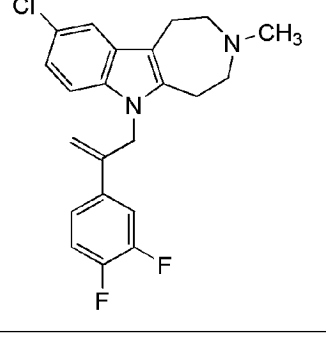
[0491]

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

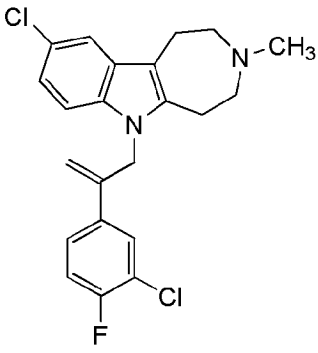
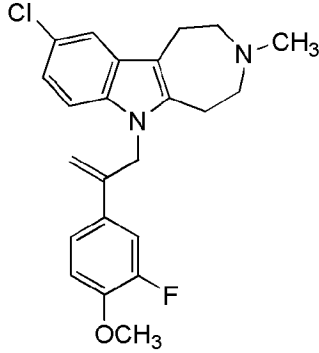
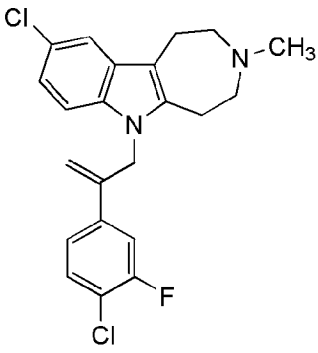
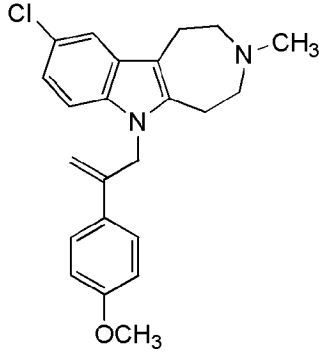
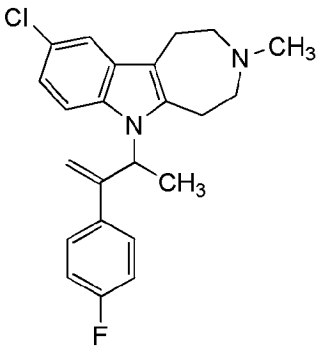
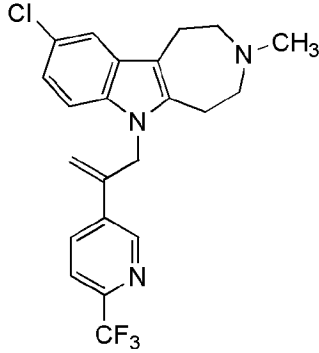
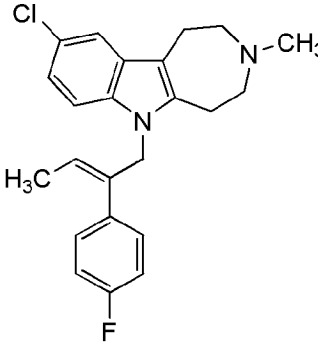
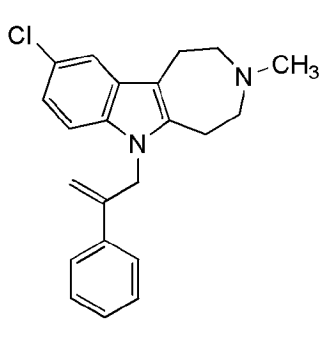
[0492]

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

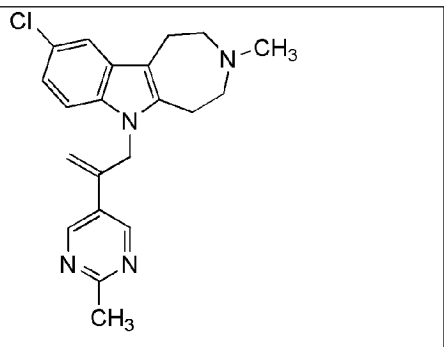
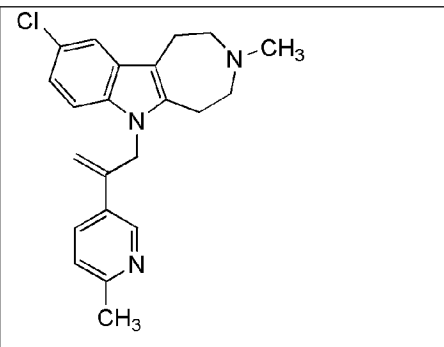
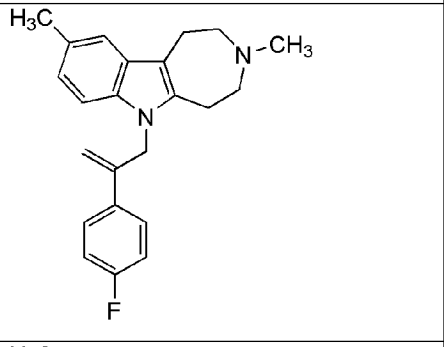
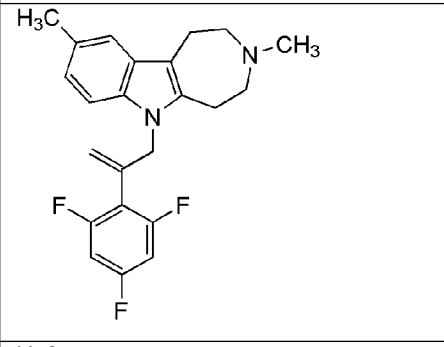
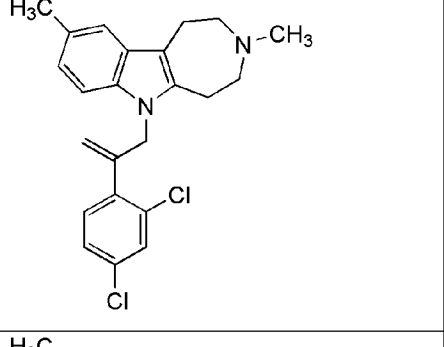
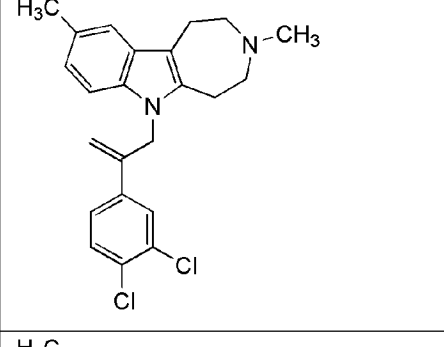
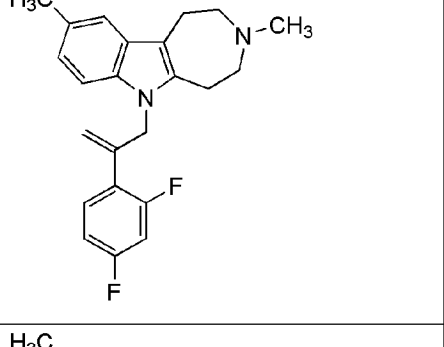
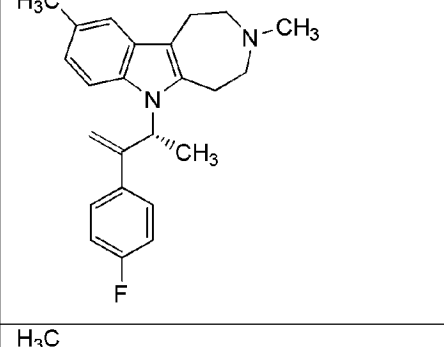
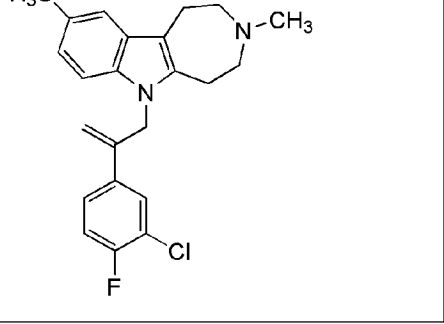
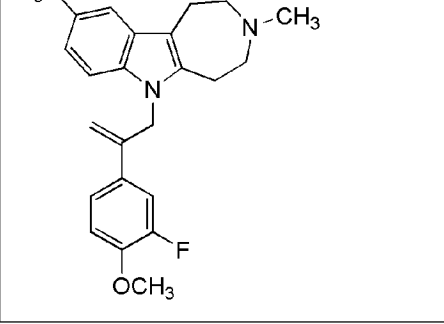
[0493]

187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

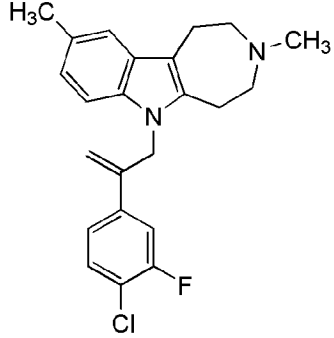
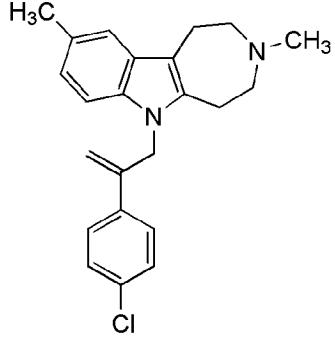
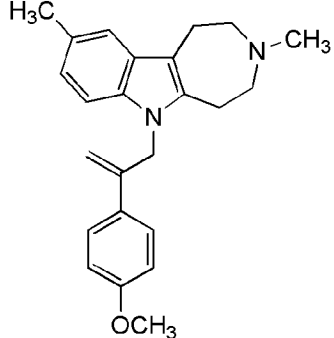
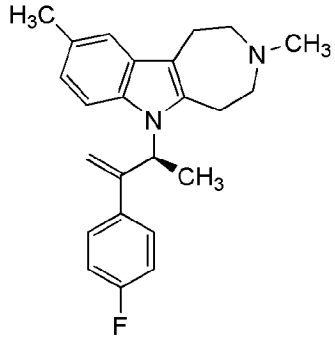
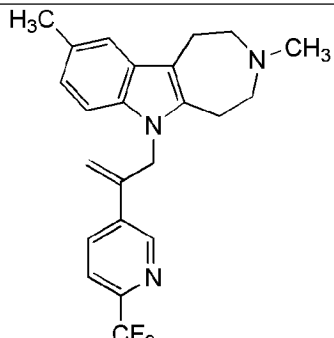
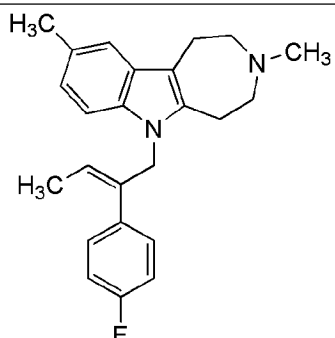
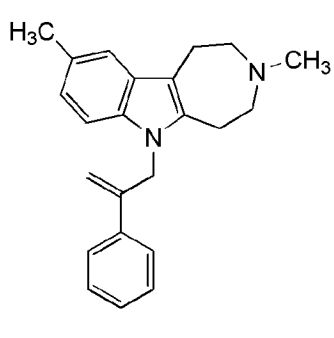
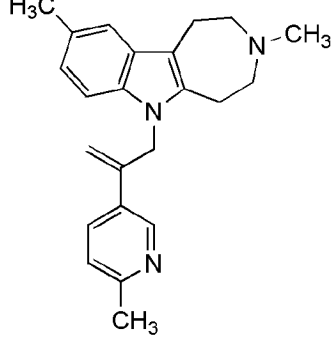
[0494]

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

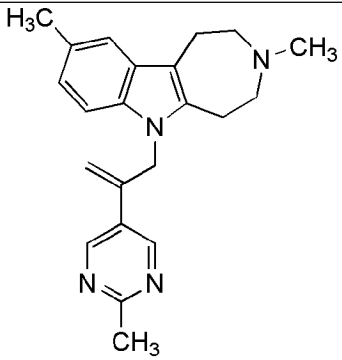
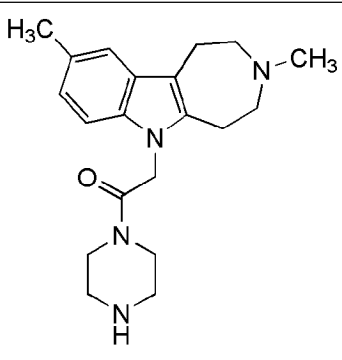
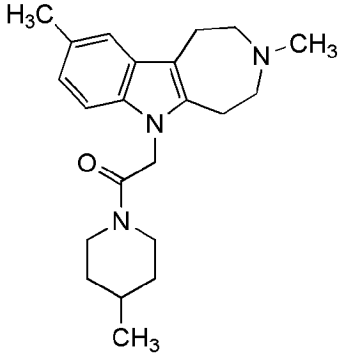
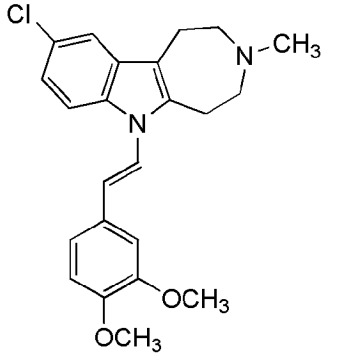
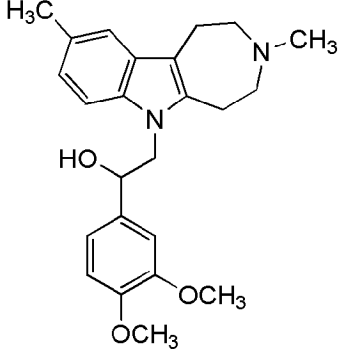
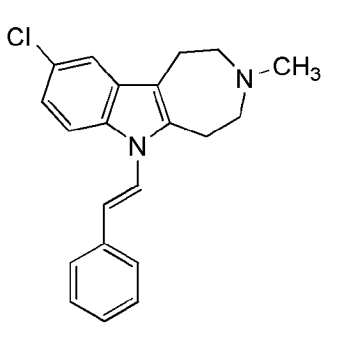
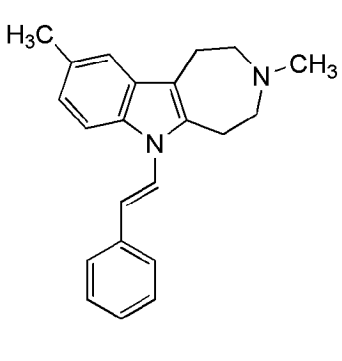
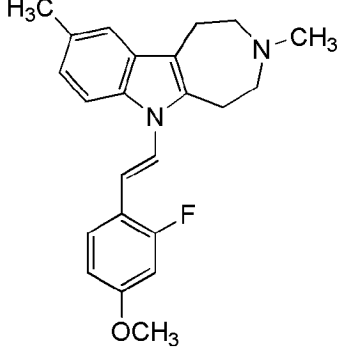
[0495]

205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	

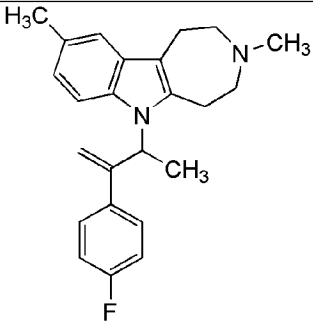
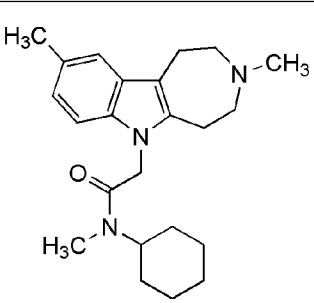
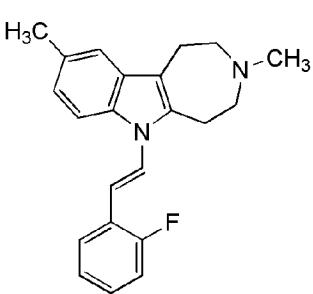
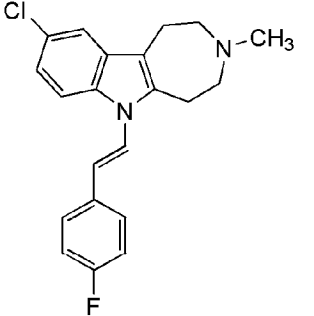
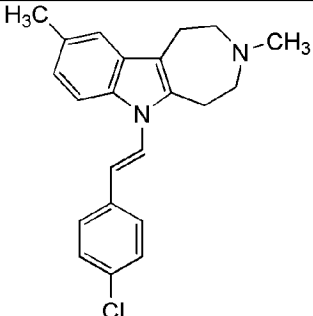
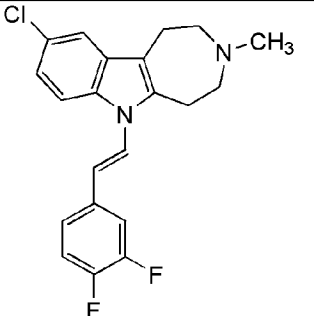
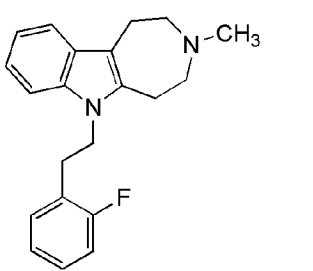
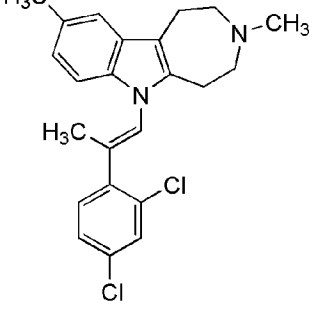
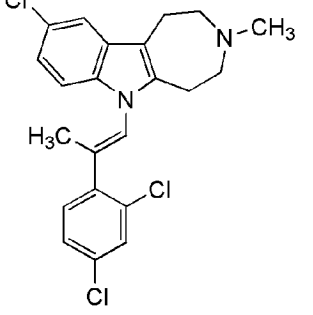
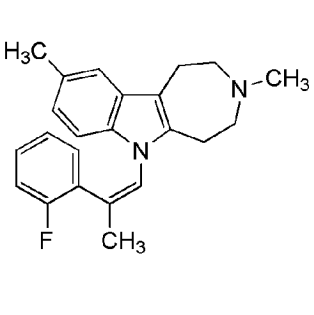
[0496]

215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

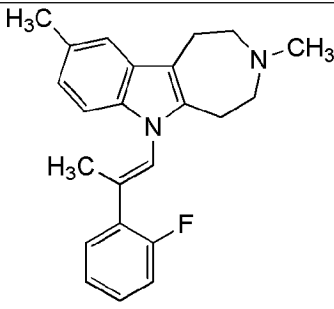
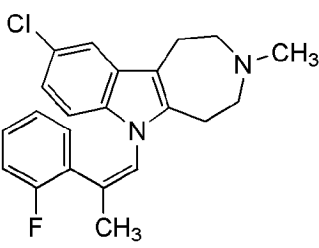
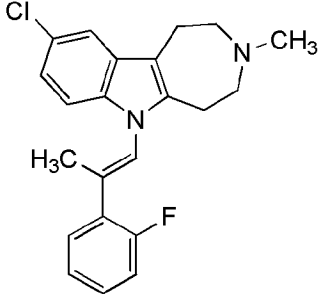
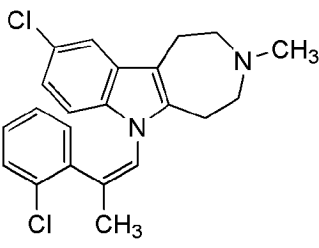
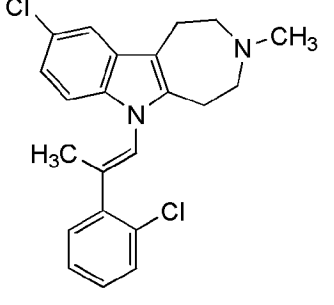
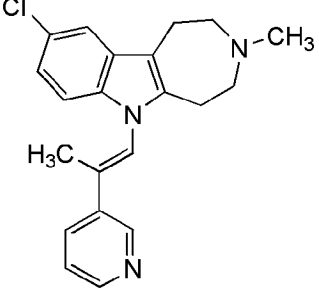
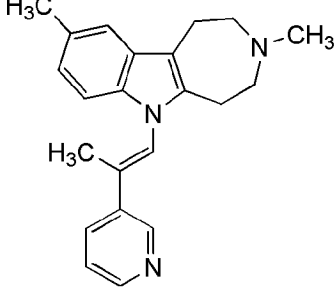
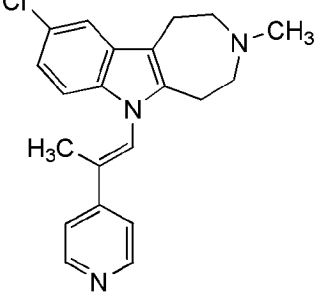
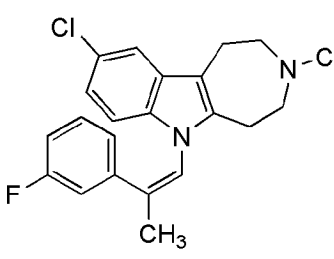
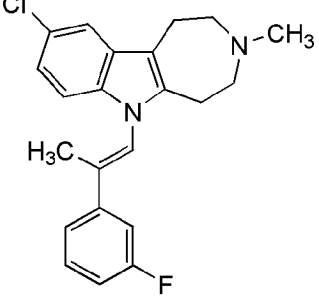
[0497]

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

[0498]

231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

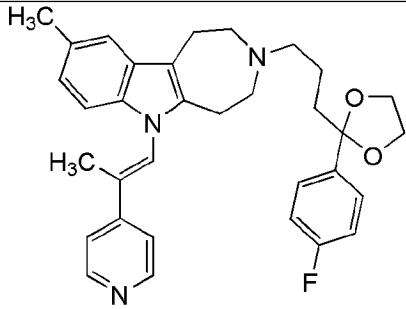
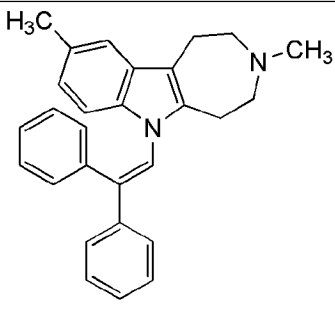
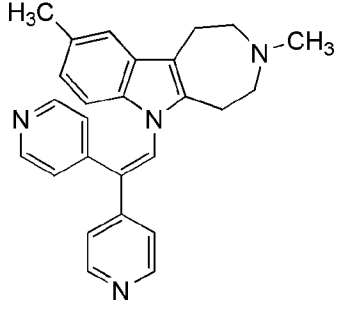
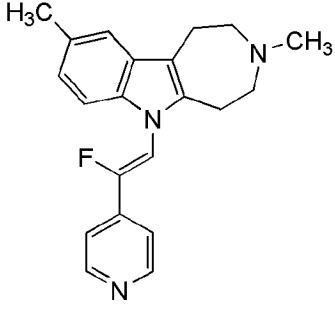
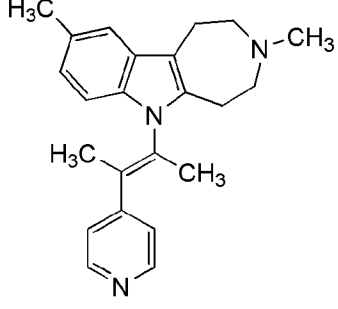
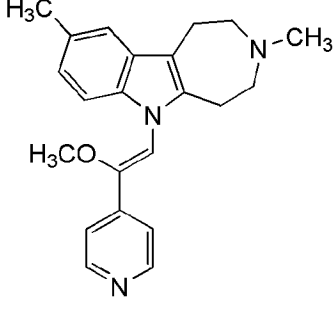
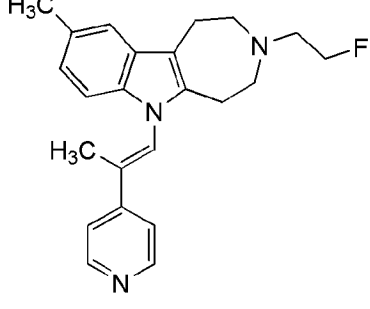
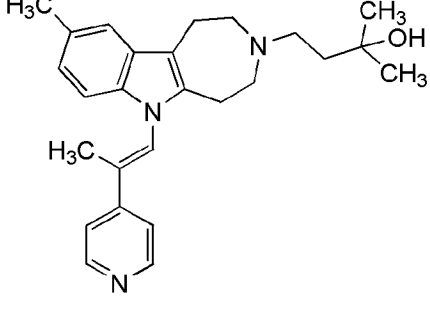
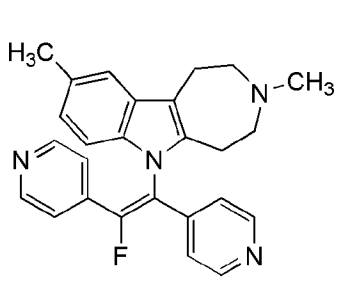
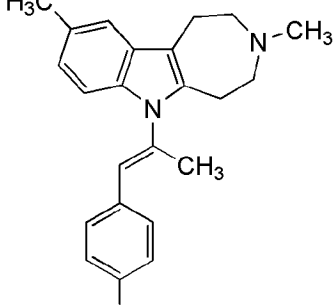
[0499]

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

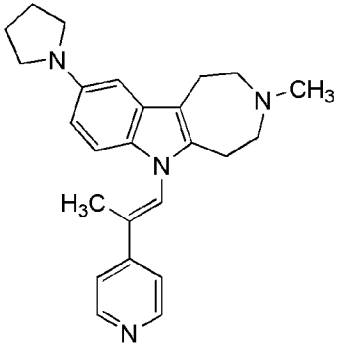
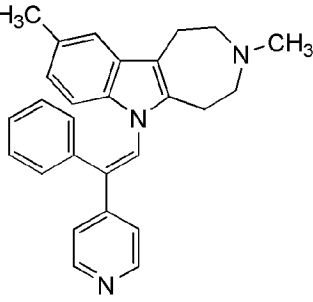
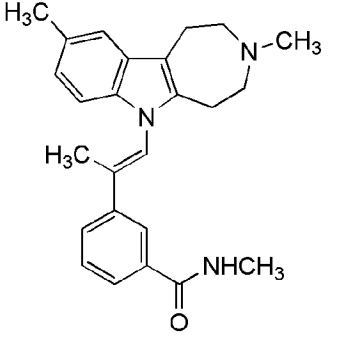
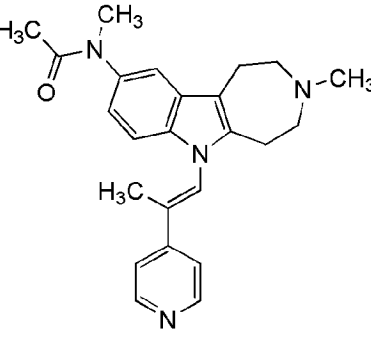
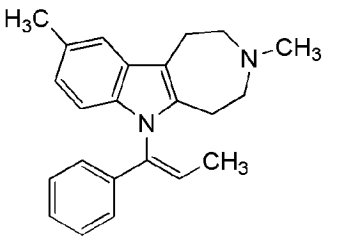
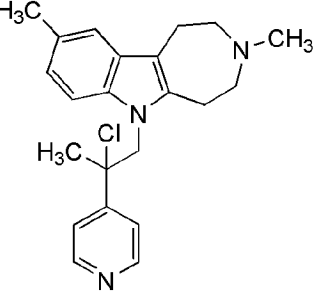
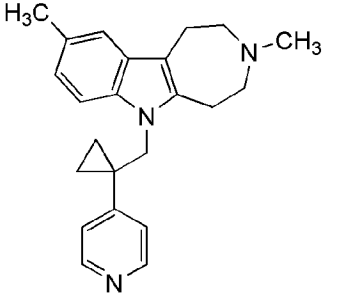
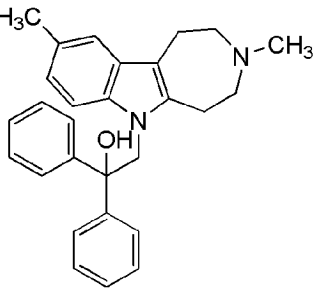
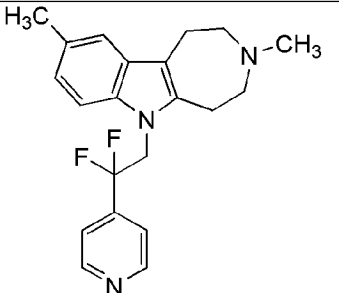
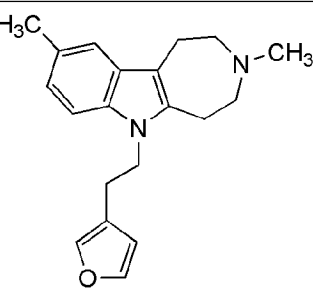
[0500]

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

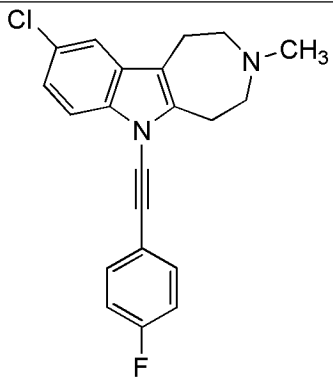
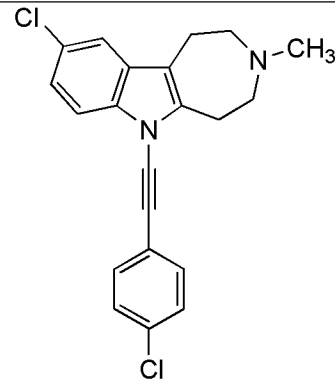
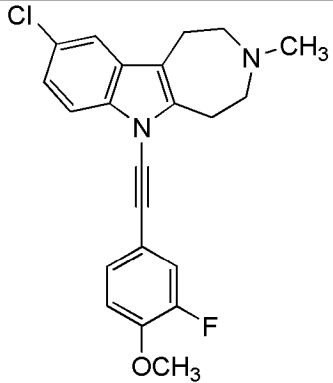
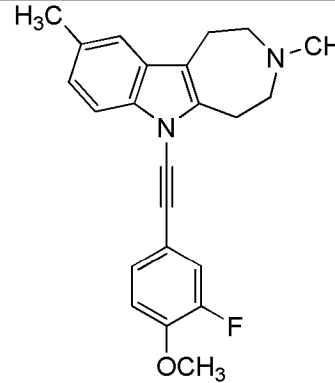
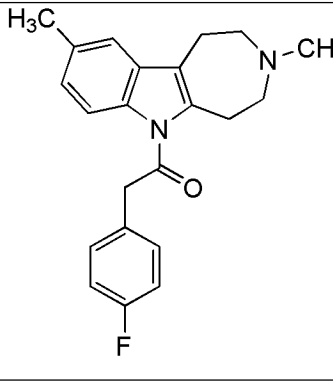
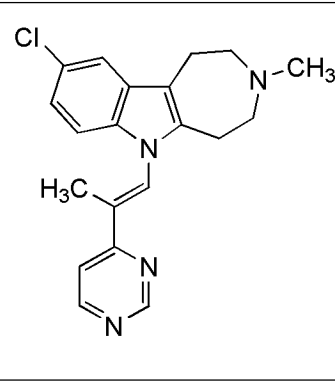
[0501]

261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	

[0502]

271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

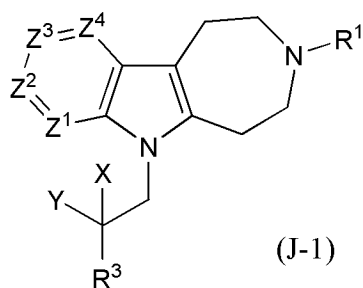
[0503]

281		282	
283		284	
285		286	

[0504] 本发明提供了如下详述的式 (J-1)–(J-11) 的额外的本发明的化合物。

[0505] 本发明提供了式 (J-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0506]



[0507] 其中：

[0508] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 – C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 – C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 – C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羧基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 – C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基巯基、取代或者未取代的氨

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；

[0509] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立为N或者 CR^2 ；

[0510] 每个 R^2 独立为H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

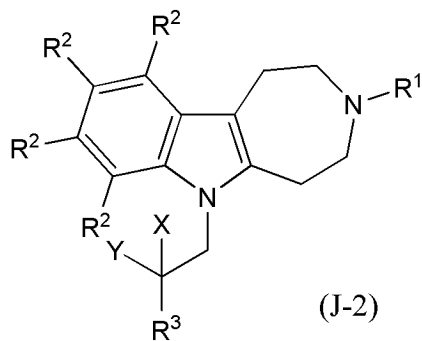
[0511] X为H、OH、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与Y一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与Y和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；

[0512] Y为卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基，或者与X一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与X和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；且

[0513] R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基，条件是当 R^3 为羰基烷氧基时，Y为卤素、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3 - C_6 环烷基，或者与X一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与X和它们所连接的碳一起形成环丙基部分。

[0514] 在一个变化形式中，式(J-1)的盐为药用盐。

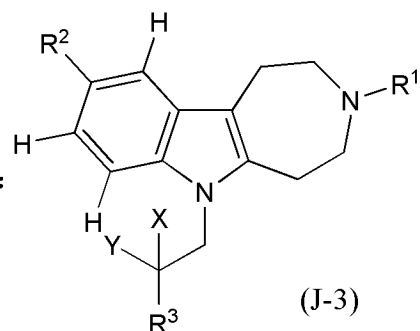
[0515] 在式(J-1)的一个变化形式中， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自为 CR^2 且所述化合物为式(J-2)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X和Y如式(J-1)所定义。在式(J-2)的一方

面， R^2 部分的至少一个为H。在式(J-2)的另一方面，至少两个 R^2 部分为H。在式(J-2)的另

一方面，至少三个 R^2 部分为H，诸如当(J-2)为式(J-3)时：



[0516] 在式(J-3)的一个变化形式中， R^2 为卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷基，诸如当 R^2 为氯或者甲基时，在一方面，本发明提供了式(J-3)的化合物，其中所述化合物进一步具有

一个或者多个下述结构特征：(i) R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基；(ii) R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基或者氨基酰基部分；(iii) X 为 H、OH、未取代的 C_1-C_8 烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 Y 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分，(iv) Y 为卤素、未取代的芳基、未取代的 C_1-C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分，和 (v) R^2 为卤素或者未取代的 C_1-C_8 烷基。在一个具体的变化形式中，本发明提供了式 (J-3) 的化合物，其中应用条件 (i)-(v) 中的至少两个。在一个具体的变化形式中，本发明提供了式 (J-3) 的化合物，其中应用条件 (i)-(v) 中的至少三个。在式 (J-3) 的一个具体变化形式中，X 和 Y 如在条件 (iii) 和 (iv) 中定义。在另一个所述变化形式中，X 和 Y 如在条件 (iii) 和 (iv) 中定义且应用条件 (i)、(ii) 和 (v) 中的至少一个。

[0517] 本发明也包括式 (J-1) 的化合物，其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个为 N。在一方面， Z^1 为 N。在另一方面， Z^2 为 N。在另一方面， Z^3 为 N。在另一方面， Z^4 为 N。当 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中多于一个为 N 时，N 原子可位于任意可用的环状环位置上。例如，当 Z^1 为 N 时， Z^2 、 Z^3 或者 Z^4 中的任意一个也可为 N。

[0518] 在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的另一个变化形式中， R^1 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的另一个变化形式中， R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基诸如甲基。

[0519] 在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的另一个变化形式中， R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基或者氨基酰基部分。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一方面，当 R^3 为酰基氨基部分时， R^3 为非环状的酰基氨基部分，诸如当 R^3 为非环状的式 $-C(O)NR_aR_b$ 的酰基氨基部分时，其中 R_a 为 H 或者取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基且 R_b 为 H、取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基（例如甲基、乙基、异丙基或者苄基）或者杂环基。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的另一方面，当 R^3 为酰基氨基部分时， R^3 为非环状的酰基氨基部分，诸如当 R^3 为式 $-C(O)NR_aR_b$ 时，其中 R_a 与 R_b 和它们所连接的氮一起形成 3-8 元杂环（例如 $-C(O)$ （哌啶-1-基））。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一方面，当 R^3 为羰基烷氧基部分时， R^3 为式 $-C(O)O-$ 烷基（例如甲基、乙基、环戊基）或者 $-C(O)O-$ 取代的烷基且 Y 为卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分。例如，在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一个变化形式中， R^3 为式 $-C(O)OR$ 的羰基烷氧基部分，其中 R 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基，其中在一个变化形式中，在取代的 C_1-C_8 烷基上的取代基为一个或者多个卤素，诸如取代有全卤代烷基部分的烷基。本发明提供了式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的化合物，其中 R^3 为式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基部分，其中 R_a 为 H 且 R_b 为未取代的或者取代的烷基、未取代的或者取代的芳基、未取代的或者取代的杂芳基、或者取代或者未取代的杂环部分。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一方面， R^3 为式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基部分，其中 R_a 为 H 且 R_b 为未取代的或者取代的 C_1-C_8 烷基；在另一所述方面， R_a 为 H 且 R_b 为未取代的 C_1-C_4 烷基。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的另一方面， R^3 为式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基部分，其中 R_a 为 H 且 R_b 为未取代的或者取代的单环芳基部分、未取代的或者取代的单环杂芳基部分、或者取代或者未取代的单环杂环部分，其中所述杂芳基或者杂环部分在一个变

化形式中带有氮杂原子（例如吡啶基、哌啶基）。

[0520] 本方面也提供了式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的化合物，其中 X 为 H、OH、未取代的 C_1-C_8 烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 Y 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分，且 Y 为卤素、未取代的芳基、未取代的 C_1-C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一个变化形式中，X 为 H、OH 或者未取代的 C_1-C_8 烷基（例如甲基）且 Y 为卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基（例如甲基、异丙基、正丁基或者环丁基）或者未取代的单环芳基部分（例如苯基）。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一个变化形式中，X 为 OH 且 Y 为未取代的芳基。在一方面，Y 为苯基。在另一个变化形式中，X 为 H 且 Y 为取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基。在一方面，Y 为取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的亚甲基。在一个具体的方面，

Y 为选自下述结构的部分：

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \text{---} \quad , \quad \begin{array}{c} \text{R}^4\text{---O---} \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \text{---} \quad \text{和} \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \text{---} \quad \text{其中 } R^4$$

和 R^5 各自独立为未取代的 C_1-C_8 烷基。在一个变化形式中，Y 为选自下述结构的部分：

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \text{---} \quad , \quad \begin{array}{c} \text{R}^4\text{---O---} \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \text{---} \quad \text{和} \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \text{---} \quad \text{其中 } R^4 \text{ 和 } R^5 \text{ 各自独立为未取代的 } C_1-C_8$

烷基且 X 为 H。在另一个变化形式中，X 为未取代的 C_1-C_8 烷基且 Y 为卤素。在一个具体的方面，Y 为氟。

[0521] 在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的一个具体变化形式中， R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基；X 为 H、OH、未取代的 C_1-C_8 烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 Y 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；Y 为卤素、未取代的芳基、未取代的 C_1-C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基或者氨基酰基部分，条件是当 R^3 为羰基烷氧基时，Y 为卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分。在式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的另一个变化形式中， R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基；X 为 H、OH、未取代的 C_1-C_8 烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 Y 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；Y 为卤素、未取代的芳基、未取代的 C_1-C_8 烷基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；且 R^3 为酰基氨基或者氨基酰基部分。应该理解的是当 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基或者氨基酰基部分时， R^3 可为本申请详述的任意所述部分，包括但不限于如上提供的部分。由此，应该理解的是在一方面，本发明提供了式 (J-1)、(J-2) 或者 (J-3) 的化合物，其中 R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基；X 为 H、OH、未取代的 C_1-C_8 烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分，或者与 Y 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；Y 为卤素、未取代的芳基、未取代的 C_1-C_8 烷基、取

代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基、取代或者未取代的 C_3-C_6 环烷基, 或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的部分, 或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分; 且 R^3 为本申请详述的非环状或者环状的式 $-NR_aC(O)R_b$ 的酰基氨基或者氨基酰基部分, 其中 R_a 为 H 且 R_b 为未取代的或者取代的烷基、未取代的或者取代的芳基、未取代的或者取代的杂芳基、或者取代或者未取代的杂环部分。

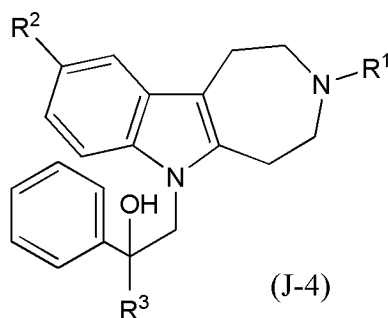
[0522] 在式 (J-3) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者取代有全卤代烷基部分的 C_1-C_8 烷基; 且 R^2 独立为 H、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基或者未取代的 C_1-C_8 烷氧基。在式 (J-3) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基、H 或者卤素, 且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。

[0523] 在式 (J-3) 的一个变化形式中, X 为 OH 且 Y 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基。在 (J-3) 的另一个变化形式中, X 为 OH 且所述化合物进一步通过一个或者多个下述结构特征定义: (i) Y 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基 (其在一方面为甲基、丁基或者异丙基); (ii) R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基 (在一方面 R^1 和 R^2 均为甲基); (iii) R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-3) 的一个具体变化形式中, X 为 OH, Y 为取代或者未取代的 C_1-C_8 烷基; R^1 和 R^2 各自为甲基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。

[0524] 在式 (J-3) 的一个变化形式中, X 为 OH 且 Y 为 H。在式 (J-3) 的一个变化形式中, X 为 OH; Y 为 H; 且 R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-3) 的一个具体变化形式中, X 为 OH; Y 为 H; R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基; 且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-3) 的一个变化形式中, X 为 OH; Y 为 H; R^1 和 R^2 各自为甲基; 且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-3) 的一个具体变化形式中, X 为 OH; Y 为 H; R^1 和 R^2 各自为甲基; 且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基或者氨基酰基。

[0525] 本申请详述了式 (J-4) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0526]

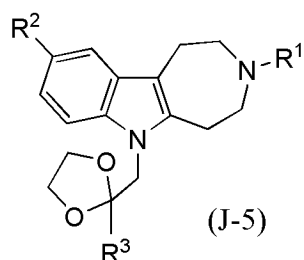


[0527] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (J-1) 所定义。在式 (J-4) 的一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-4) 的一个具体变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在一个变化形式中, R^1 和 R^2 各自为甲基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-4) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 为卤素或者未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^3 为氨基酰基。在式 (J-4) 的一个所述变化形式中, R^1 为甲基; R^2 为卤素或者未取代的 C_1-C_4 烷基; 且 R^3 为式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基, 其中 R_a 为 H 且 R_b 为未取代的或者

取代的烷基、未取代的或者取代的芳基、未取代的或者取代的杂芳基、或者取代或者未取代的杂环部分。

[0528] 本申请也详述了式 (J-5) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

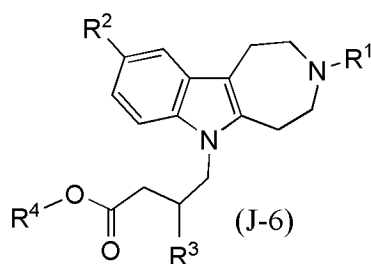
[0529]



[0530] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (J-1) 所定义。在式 (J-5) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (J-5) 的另一个变化形式中, R^2 为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基) 或者卤素 (例如氯)。在式 (J-5) 一方面, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (J-5) 的另一个变化形式中, R^2 为卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^1 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-5) 的一个具体变化形式中, R^1 为甲基且 R^2 为 H、甲基或者氯。在式 (J-5) 的一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。在式 (J-5) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在一个具体的变化形式中, 本发明提供了式 (J-5) 的化合物, 其中 R^1 为甲基, R^2 为 H、甲基或者氯且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-5) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷基; 且 R^3 为式 $-C(O)NR_aR_b$ 的酰基氨基, 其中 R_a 为 H 且 R_b 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0531] 本申请也详述了式 (J-6) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0532]

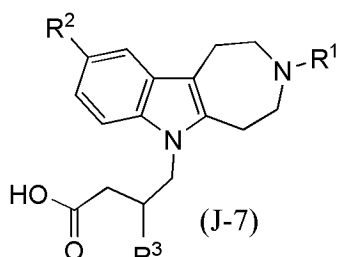


[0533] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (J-1) 所定义且 R^4 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-6) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-6) 的一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (J-6) 的一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基或者乙基)。在式 (J-6) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基或者乙基) 且 R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (J-6) 的一个具体变化形式中, R^4 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-6) 的另一个变化形式中, R^4 为甲基、乙基、丙基或者丁基。在一方面, R^4 为异丙基。在另一方面, R^4 为叔丁基。在式 (J-6) 的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 R^4 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-6) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素; R^4 为未取代的 C_1 - C_4 烷基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基

烷氧基。在一个具体的变化形式中,本发明提供了式(J-6)的化合物,其中 R^1 为甲基或者乙基, R^2 为甲基或者氯; R^4 为甲基、乙基、异丙基或者叔丁基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式(J-6)的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基; R^2 为未取代的 C_1-C_4 烷基或者卤素; R^4 为未取代的 C_1-C_4 烷基;且 R^3 为酰基氨基或者氨基酰基。在式(J-6)的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基; R^2 为未取代的 C_1-C_4 烷基或者卤素; R^4 为未取代的 C_1-C_4 烷基;且 R^3 为式 $-C(O)NR_aR_b$ 的酰基氨基,其中 R_a 和 R_b 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基或者 R_a 和 R_b 与它们所连接的氮一起形成杂环部分或者氨基酰基。

[0534] 本申请也详述了式(J-7)的化合物或者其盐或者溶剂化物:

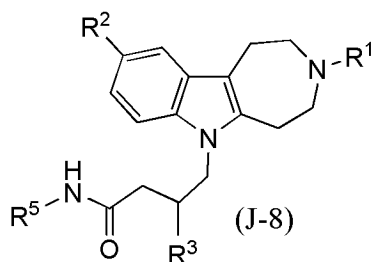
[0535]



[0536] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式(J-1)所定义。在式(J-7)的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)。在式(J-7)的另一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)或者卤素(例如氯)。在式(J-7)的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素。在式(J-7)的另一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)。在式(J-7)的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式(J-7)的一个具体变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式(J-7)的一个变化形式中, R^3 为酰基氨基。

[0537] 本申请也详述了式(J-8)的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0538]

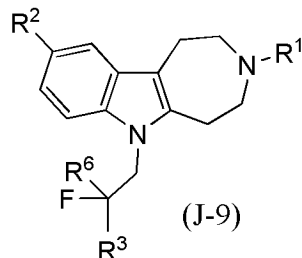


[0539] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式(J-1)所定义且 R^5 为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式(J-8)的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基或者乙基)。在式(J-8)的另一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)或者卤素(例如氯)。在式(J-8)的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素。在式(J-8)的另一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式(J-8)的一个具体变化形式中, R^5 为未取代的 C_1-C_4 烷基。在式(J-8)的另一个变化形式中, R^5 为甲基、乙基、丙基或者丁基。在一方面, R^5 为异丙基。在另一方面, R^5 为叔丁基。在式(J-8)的一个变化形式

中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-8) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素且 R^3 为酰基氨基或者氨基酰基。

[0540] 本申请也详述了式 (J-9) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

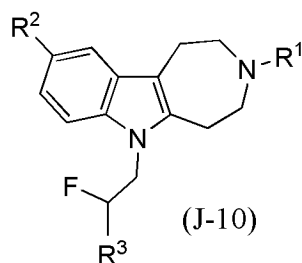
[0541]



[0542] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (J-1) 所定义且 R^6 为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-9) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基、乙基或者异丙基)。在式 (J-9) 的另一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基) 或者卤素 (例如氯)。在式 (J-9) 的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素。在式 (J-9) 的另一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-9) 的一个具体变化形式中, R^6 为未取代的 C_1-C_4 烷基。在式 (J-9) 的另一个变化形式中, R^6 为甲基、乙基、丙基或者丁基。在一方面, R^6 为异丙基。在另一方面, R^6 为叔丁基。在式 (J-9) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。

[0543] 本申请也详述了式 (J-10) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

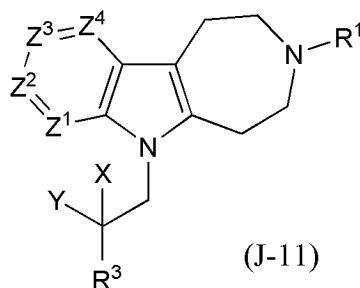
[0544]



[0545] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (J-1) 所定义。在式 (J-10) 的一个变化形式中, R^1 和 R^2 各自为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-10) 的另一个变化形式中, R^1 和 R^2 各自为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-10) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 为未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素且 R^3 为酰基氨基或者氨基酰基。

[0546] 本申请也详述了式 (J-11) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0547]



[0548] 其中：

[0549] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立为 N 或者 CR^2 ；

[0550] 每个 R^2 独立为 H、卤素、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者未取代的 C_1 - C_8 烷氧基；

[0551] R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者取代有全卤代烷基部分的 C_1 - C_8 烷基；

[0552] X 为 OH、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与 Y 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；

[0553] Y 为 H、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与 X 和它们所连接的碳一起形成环丙基部分；且

[0554] R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。

[0555] 在一个变化形式中，式 (J-11) 的盐为药用盐。

[0556] 在式 (J-11) 的一个变化形式中， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自为 CR^2 。在式 (J-11) 的另一个变化形式中， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个为 N，其可位于任意的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 处。当 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的不止一个为 N 时，环氮原子可位于任意可用的位置上。

[0557] 在式 (J-11) 的一个变化形式中， R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-11) 的一个具体变化形式中， R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在一个变化形式中， R^1 和 R^2 各自为甲基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。在式 (J-11) 的一个具体变化形式中， R^1 和 R^2 各自为甲基且 R^3 为酰基氨基、羰基烷氧基、酰基氧基、氨基酰基或者氨基羰基烷氧基。

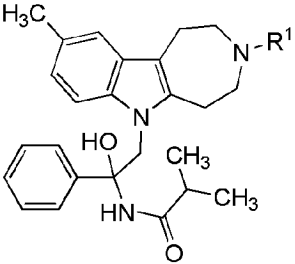
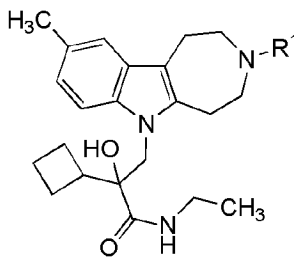
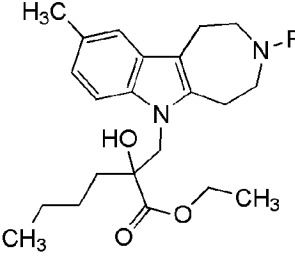
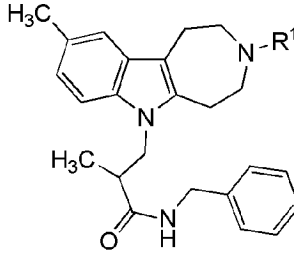
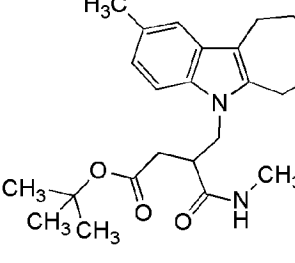
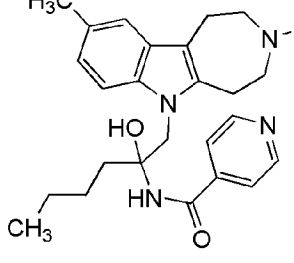
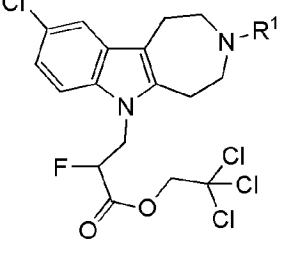
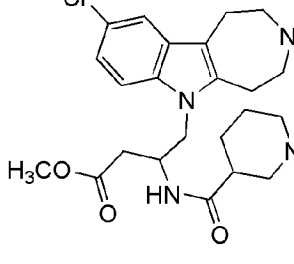
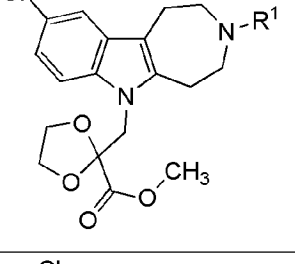
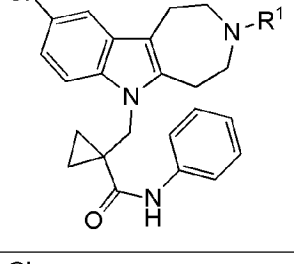
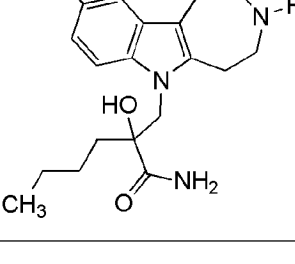
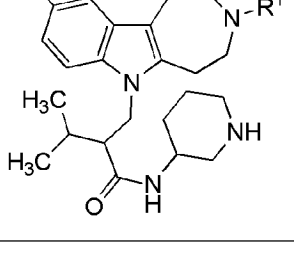
[0558] 本发明化合物的实例在表 2A 中描述。所述化合物可作为盐存在，即使未描述所述盐，且应该理解的是本发明包括本申请详述的化合物的所有盐和溶剂化物，以及化合物的非盐和非溶剂化物形式，其被本领域技术人员熟知。

[0559] 表 2A. 代表性化合物

[0560]

化合物	结构	化合物	结构
J-1		J-2	
J-3		J-4	
J-5		J-6	
J-7		J-8	
J-9		J-10	
J-11		J-12	

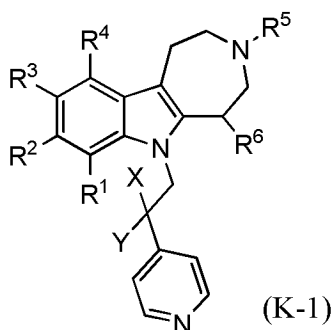
[0561]

J-13		J-14	
J-15		J-16	
J-17		J-18	
J-19		J-20	
J-21		J-22	
J-23		J-24	

[0562]

J-25		J-26	
J-27		J-28	
J-29		J-30	

[0563] 本申请也详述了式 (K-1) 的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物；
[0564]



[0565] 其中：

[0566] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为H、卤素、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者未取代的 C_1 - C_8 烷氧基，条件是当 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H且X为OH且Y为甲基时， R^3 不为甲基或者氯；

[0567] R^5 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者取代有全卤代烷基部分的 C_1 - C_8 烷基；

[0568] R^6 为H或者未取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0569] X为OH、 C_1 - C_8 烷基或者与Y一起形成环丙基部分；

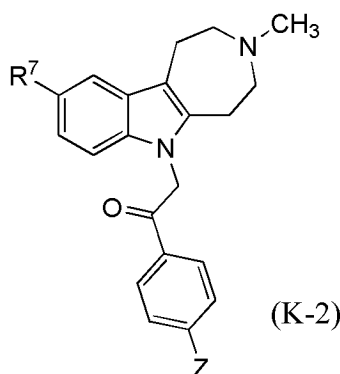
[0570] Y为H、 C_1 - C_8 烷基或者与X一起形成环丙基部分。

[0571] 在式 (K-1) 的一个变化形式中， R^1 为H、卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷氧基； R^2 为H； R^3 为H、卤素、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者未取代的 C_1 - C_8 烷氧基，条件是当 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H且X为OH且Y为甲基时， R^3 不为甲基或者氯； R^4 为H或者卤素； R^5 为甲基； R^6 为H或者甲基；X为OH、 C_1 - C_8 烷基或者与Y一起形成环丙基部分且Y为H、 C_1 - C_8 烷基或者与X一起形

成环丙基部分。在式 (K-1) 的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个为卤素 (例如当 R^2 和 R^3 为氯时)。在式 (K-1) 的另一个变化形式中, X 为 OH 且 Y 为 H、甲基、乙基或者异丙基。在式 (K-1) 的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H。在式 (K-1) 的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的三个为 H 且一个为甲基、甲氧基、异丙基、氯或者氟。

[0572] 本方面也提供了式 (K-2) 的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物:

[0573]



[0574] 其中:

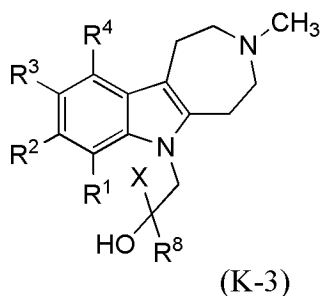
[0575] R^7 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或者酰基; 且

[0576] Z 为 H、卤素或者 C_1 - C_8 烷基。

[0577] 在式 (K-2) 的一个变化形式中, R^7 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (K-2) 的另一个变化形式中, Z 为 H 或者卤素。在式 (K-2) 的另一个变化形式中, R^7 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 Z 为 H 或者卤素。在一个具体的变化形式中, R^7 为甲基或者氯且 Z 为 H、氯或者氟。

[0578] 本发明也包括了式 (K-3) 的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物:

[0579]



[0580] 其中:

[0581] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (K-1) 所定义;

[0582] R^8 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基; 且

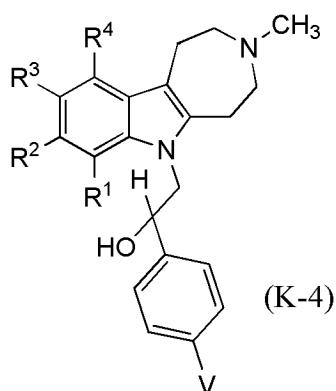
[0583] X 为未取代的 C_4 - C_6 正烷基或者环烷基或者未取代的 C_3 - C_6 支链烷基。

[0584] 在式 (K-3) 的一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为 H 且 R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基

(例如甲基)或者卤素(例如氯)。在式(K-3)的另一个变化形式中,X为环己基、环丁基、正丁基或者异丙基。在式(K-3)的一个具体变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为H; R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且X为环己基、环丁基、正丁基或者异丙基。在式(K-3)的另一个变化形式中, R^8 为取代的芳基或者未取代的杂芳基。在一方面,式(K-3)的 R^8 为取代的苯基或者未取代的吡啶基。在一个具体的方面,式(K-3)的 R^8 为4-卤素-苯基或者吡啶-4-基。在式(K-3)的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为H; R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素;X为环己基、环丁基、正丁基且 R^8 为取代的苯基。在式(K-3)的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为H; R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素;X为异丙基且 R^8 为未取代的吡啶基。

[0585] 本发明也提供了式(K-4)的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物:

[0586]



[0587] 其中:

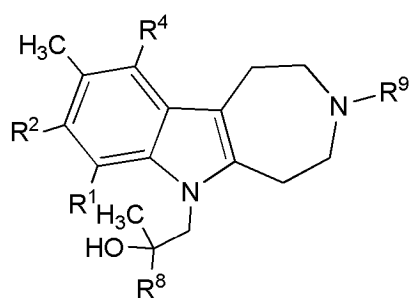
[0588] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(K-1)所定义;且

[0589] V为卤素。

[0590] 在式(K-4)的一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 为H且 R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。在式(K-4)的另一个变化形式中,V为氟。

[0591] 本申请也详述了式(K-5)的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物:

[0592]



(K-5)

[0593] 其中:

[0594] R^1 、 R^2 和 R^4 如式(K-1)所定义;且

[0595] R^8 为嘧啶-6-基、3-甲基-吡啶-4-基或者苯基,其取代有:(i)至少一个烷氧基或者羟基或者(ii)至少两个卤素;

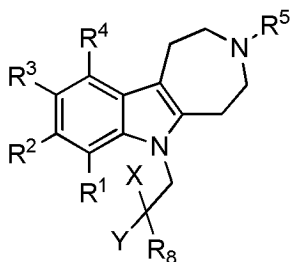
[0596] R^9 为未取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0597] 在式(K-5)的一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为H。在式(K-5)的另一个变化形

式中, R^9 为甲基。在式 (K-5) 的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为 H 且 R^9 为甲基。在式 (K-5) 的另一个变化形式中, R^8 为取代有至少一个未取代的 C_1 - C_8 烷氧基诸如甲氧基的苯基。在式 (K-5) 的一方面, R^1 、 R^2 和 R^4 各自为 H 且 R^8 为甲氧基取代的苯基。在式 (K-5) 的另一方面, R^9 为甲基且 R^8 为甲氧基或者羟基取代的苯基。在另一个变化形式中, R^8 为取代有至少两个卤素的苯基且 R^1 、 R^2 和 R^4 各自为 H。

[0598] 本发明也提供了式 (K-6) 的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物:

[0599]



(K-6)

[0600] 其中:

[0601] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (K-1) 所定义; 或者

[0602] R^5 为 ---CF_3 , ---CN 或者 $\text{---(CH}_2\text{)}_T\text{OH}$, 其中 T 为 3 或者 4;

[0603] X 为 H 或者 OH;

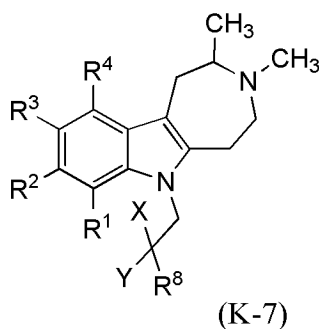
[0604] Y 为 H 或者 C_1 - C_8 烷基; 且

[0605] R^8 为取代或者未取代的杂芳基。

[0606] 在式 (K-6) 的一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H。在式 (K-6) 的另一个变化形式中, R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (K-6) 的另一个变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H 且 R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (K-6) 的另一个变化形式中, R^8 为取代或者未取代的吡啶基。当 R^8 为未取代的吡啶基时, 其可在任意可用位置上与母体结构连接, 例如吡啶-4-基。当 R^8 为取代的吡啶基时, 在一方面所述吡啶基取代有未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。当 R^8 为取代的吡啶基时, 其可在任意可用的环位置上与母体结构连接, 例如 6-甲基-吡啶-3-基。在式 (K-6) 的一个具体变化形式中, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H; R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^8 为取代或者未取代的吡啶基。在式 (K-6) 的另一个变化形式中, X 和 Y 均为 H。例如, 在一方面, 化合物为式 (K-6), 其中 R^1 、 R^2 和 R^4 为 H; R^3 为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^8 为取代或者未取代的吡啶基且 X 和 Y 均为 H。

[0607] 本申请也详述了式 (K-7) 的化合物或者其盐诸如药用盐或者前述的溶剂化物:

[0608]



[0609] 其中：

[0610] R^1 、 R^2 和 R^4 如式(K-1)所定义；

[0611] R^3 为甲基或者氯，条件是当 R^8 为取代的杂芳基时， R^3 为甲基；

[0612] X为H或者OH；

[0613] Y为H或者 C_1 - C_8 烷基；且

[0614] R^8 为取代或者未取代的杂芳基。

[0615] 在式(K-7)的一方面， R^1 、 R^2 和 R^4 各自为H。在式(K-7)的另一方面，X为H且Y为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式(K-7)的另一方面，X和Y均为H。在式(K-7)的一个具体变化形式中， R^1 、 R^2 和 R^4 各自为H且(i)X和Y均为H或者(ii)X为H且Y为未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。在一个具体的变化形式中， R^8 为取代或者未取代的吡啶基。在式(K-7)的一个特殊变化形式中， R^8 为取代或者未取代的吡啶基且(i)X和Y均为H或者(ii)X为H且Y为未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0616] 本发明化合物的实例在表2B中描述。所述化合物可作为盐存在，即使未描述所述盐，且应该理解的是本发明包括本申请详述的化合物的所有盐和溶剂化物，以及化合物的非盐和非溶剂化物形式，其被本领域技术人员熟知。

[0617] 表2B. 本发明的代表性化合物

[0618]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-1		K-2	

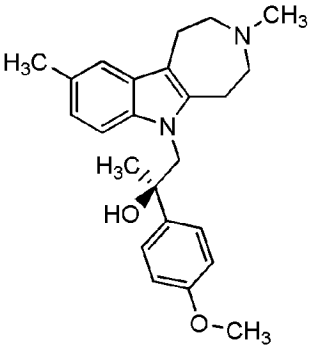
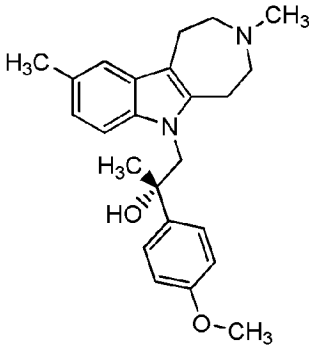
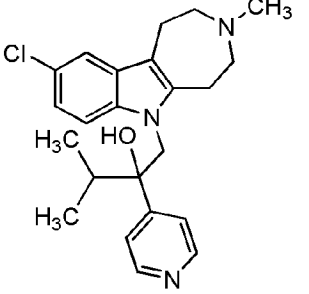
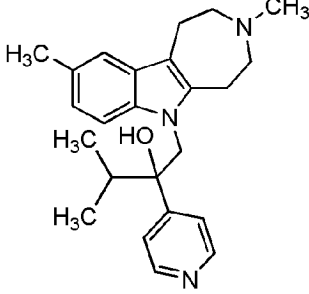
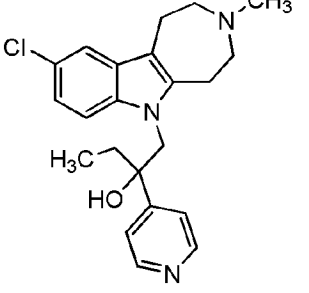
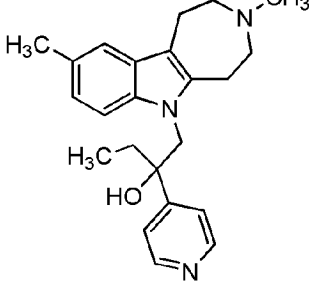
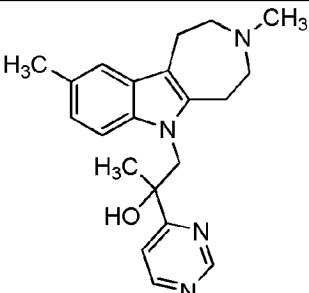
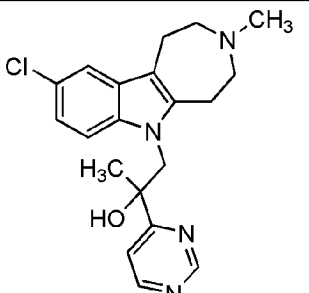
[0619]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-3		K-4	
K-5		K-6	
K-7		K-8	
K-9		K-10	

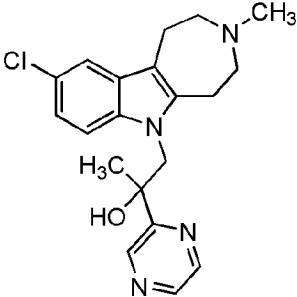
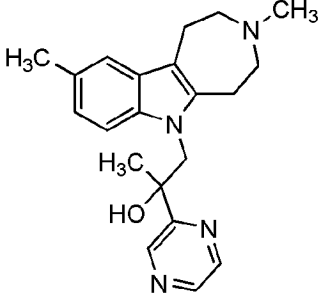
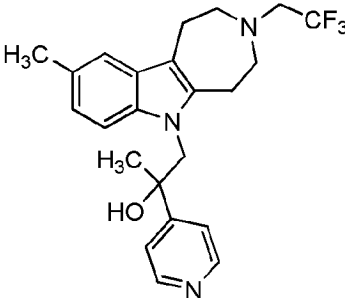
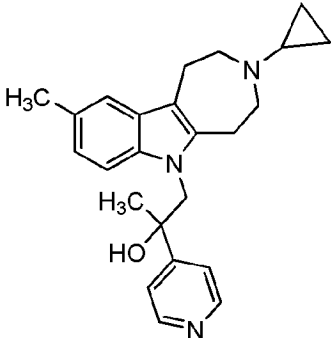
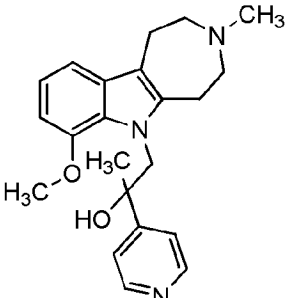
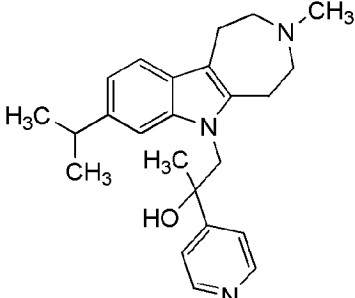
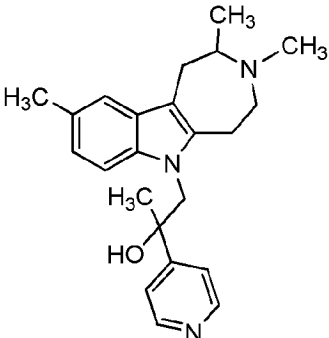
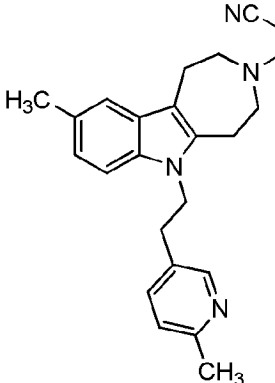
[0620]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-11		K-12	
K-13		K-14	
K-15		K-16	
K-17		K-18	

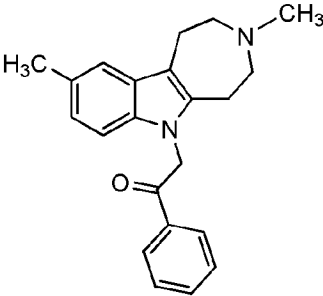
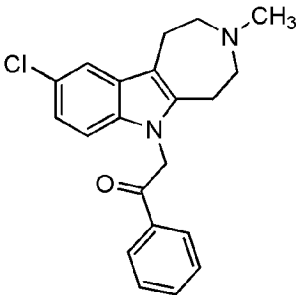
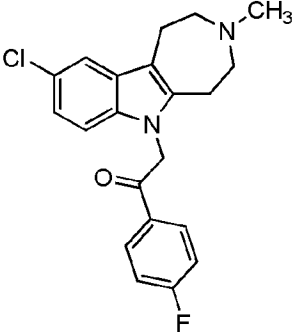
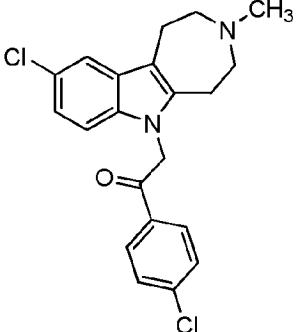
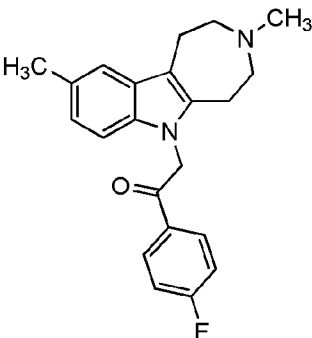
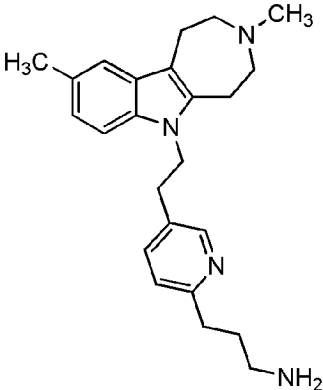
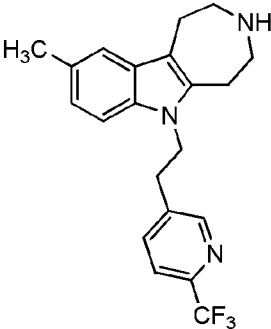
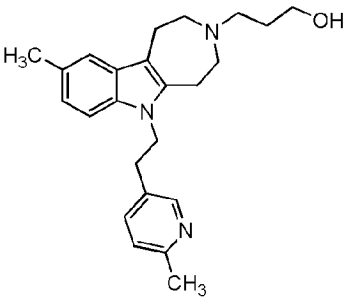
[0621]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-19		K-20	
K-21		K-22	
K-23		K-24	
K-25		K-26	

[0622]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-27		K-28	
K-29		K-30	
K-31		K-32	
K-33		K-34	

[0623]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-35		K-36	
K-37		K-38	
K-39		K-40	
K-41		K-42	

[0624]

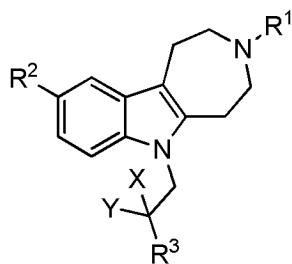
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-43		K-44	
K-45		K-46	
K-47		K-48	
K-49		K-50	

[0625]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
K-51		K-52	
K-53		K-54	
K-55		K-56	
K-57		K-58	
K-59			

[0626] 本发明也提供了式 (L-1) 的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0627]



(L-1)

[0628] 其中：

[0629] R^1 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、巯基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、磺酰基或者羰基亚烷基烷氧基；

[0630] R^2 为 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代或者未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或者未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、 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、取代或者未取代的杂环基、取代或者未取代的芳烷基、烷基硫基、取代或者未取代的氨基、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、烷基磺酰基氨基或者酰基；

[0631] X 为 OH、H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的环状部分；

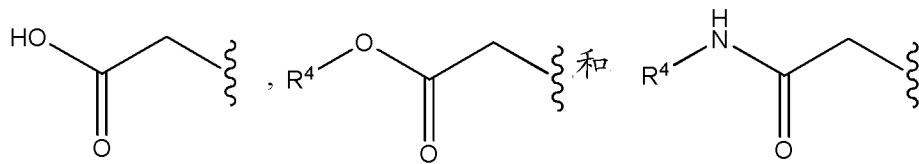
[0632] Y 为卤素、取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1 - C_8 烷基或者 Y 与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的环状部分；且

[0633] R^3 为取代或者未取代的芳基、取代或者未取代的杂芳基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烯基或者取代或者未取代的杂环基。

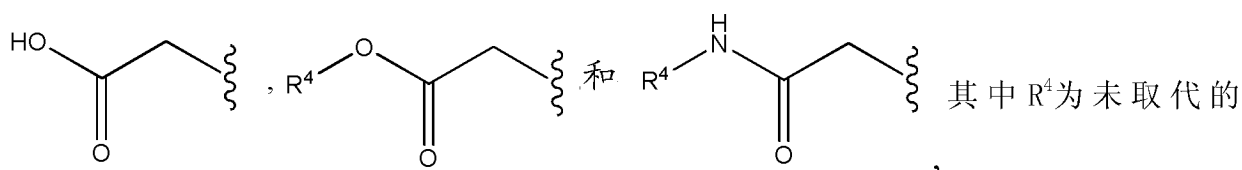
[0634] 在式 (L-1) 的一个变化形式中， R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基； R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基、H 或者卤素且 R^3 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基。在式 (L-1) 的一个具体变化形式中， R^1 为甲基、乙基或者异丙基； R^2 为甲基、H 或者氯且 R^3 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基。当 R^3 为未取代的芳基时，在一个变化形式中，其为苯基部分。当 R^3 为取代的芳基时，在一方面，其为取代的苯基。当 R^3 为取代的苯基时，所述苯基可取代有一个或者多于一个取代基。例如，在一个变化形式中， R^3 为单取代的苯基，其中取代基为卤素。在另一个变化形式中， R^3 为二取代的苯基，其取代有可为相同或者不同的两个卤素。在一个具体的变化形式中， R^3 为 4-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧基苯基或者 2,4-二氟苯基。当 R^3 为未取代的杂芳基时，在一个变化形式中，其为含有环氮原子的杂芳基。在一方面，当 R^3 为未取代的杂芳基时，所述杂芳基只含有一个环氮原子和环碳原子。在一个具体的变化形式中， R^3 为选自吡啶基或者嘧啶基的未取代的杂芳基，其中所述基团可在任意可用的环位置上与母体结构连接。例如，在一个变化形式中， R^3 为吡啶-4-基、吡啶-3-基或者嘧啶-6-基。当 R^3 为取代的杂芳基时，在一方面其为取代的吡啶基。当 R^3 为取代的吡啶基时，所述吡啶基可取代有一个或者多于一个取代基且

所述取代的吡啶基可在任意的环位置上与母体结构连接。例如,在一个变化形式中, R^3 为单取代的吡啶基,其中取代基为未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)。在一个具体的变化形式中, R^3 为2-甲基-吡啶-4-基、6-甲基-吡啶-3-基或者3-甲基-吡啶-4-基。

[0635] 在式(L-1)的一个变化形式中,X为OH且Y为未取代的芳基。在一方面,Y为苯基。在另一个变化形式中,X为H且Y为取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的 C_1-C_8 烷基。在一方面,Y为取代有羰基烷氧基、羧基或者酰基氨基部分的亚甲基。在一个具体的方面,Y为选自下述结构的部分:



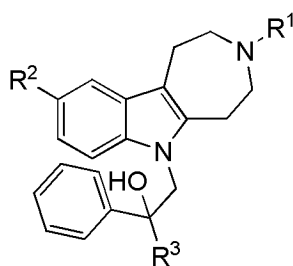
其中 R^4 为未取代的 C_1-C_8 烷基。在一个变化形式中,Y为选自下述结构的部分:



C_1-C_8 烷基且X为H。在另一个变化形式中,X为未取代的 C_1-C_8 烷基且Y为卤素。在一个具体的方面,Y为氟。

[0636] 本发明也包括式(L-2)的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0637]

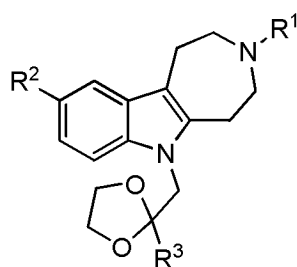


(L-2)

[0638] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式(L-1)所定义。在式(L-2)的一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基。在式(L-2)的另一个变化形式中, R^3 为取代的芳基,诸如取代的苯基或者未取代的杂芳基诸如吡啶基。在一方面, R^3 为卤素取代的苯基或者吡啶基部分。当 R^3 为卤素取代的苯基时,在一个具体的变化形式中,所述苯基取代有可在苯环的任意位置上的氟。当 R^3 为吡啶基时,其可在任意可用的环位置上与母体结构连接。在一个具体的方面, R^3 为吡啶-4-基。在式(L-2)的一个具体变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1-C_8 烷基且 R^3 为取代的芳基或者未取代的杂芳基。在一个变化形式中, R^1 和 R^2 各自为甲基且 R^3 为取代的芳基或者未取代的杂芳基。在式(L-2)的一个具体变化形式中, R^1 和 R^2 各自为甲基且 R^3 为氟取代的苯基或者吡啶基部分。

[0639] 本发明也包括式(L-3)的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0640]

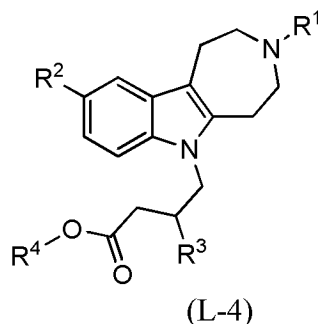


(L-3)

[0641] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (L-1) 所定义。在式 (L-3) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-3) 的另一个变化形式中, R^2 为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基) 或者卤素 (例如氯)。在式 (L-3) 的一方面, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (L-3) 的一个具体变化形式中, R^1 为甲基且 R^2 为 H、甲基或者氯。在式 (L-3) 的一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基诸如甲基。在式 (L-3) 的一个变化形式中, R^3 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基诸如本申请对于式 (L-1) 所列出的那些。例如, 本发明包括式 (L-3) 的化合物, 其中 R^3 为未取代的芳基, 其在一个变化形式中为苯基部分。本发明也包括式 (L-3) 的化合物, 其中 R^3 为取代的芳基, 其在一方面为取代的苯基。当 R^3 为取代的苯基时, 所述苯基可取代有一个或者多于一个取代基。例如, 在一个变化形式中, R^3 为单取代的苯基, 其中取代基为卤素。在另一个变化形式中, R^3 为二取代的苯基, 其取代有可为相同或者不同的两个卤素。在一个具体的变化形式中, R^3 为 4- 氟苯基、2- 氟苯基、4- 氯苯基、2- 氯苯基、4- 甲氧基苯基或者 2, 4- 二氟苯基。本发明提供了式 (L-3) 的化合物, 其中 R^3 为未取代的杂芳基, 其在一个变化形式中为含有环氮原子的杂芳基。在一方面, 当 R^3 为未取代的杂芳基时, 所述杂芳基只含有环氮原子和环碳原子。在式 (L-3) 的一个具体变化形式中, R^3 为选自吡啶基或者嘧啶基的未取代的杂芳基, 其中所述基团可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-3) 的一个变化形式中, R^3 为吡啶 -4- 基、吡啶 -3- 基或者嘧啶 -6- 基。当 R^3 为取代的杂芳基时, 在一方面其为取代的吡啶基。当 R^3 为取代的吡啶基时, 所述吡啶基可取代有一个或者多于一个取代基且所述取代的吡啶基可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-3) 的一个变化形式中, R^3 为单取代的吡啶基, 其中所述取代基为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-3) 的一个具体变化形式中, R^3 为 2- 甲基 - 吡啶 -4- 基、6- 甲基 - 吡啶 -3- 基或者 3- 甲基 - 吡啶 -4- 基。在式 (L-3) 的另一个变化形式中, R^3 为取代的芳基, 诸如取代的苯基。在一方面, R^3 为卤素取代的苯基。当 R^3 为卤素取代的苯基时, 在一个具体变化形式中, 所述苯基取代有氟或者氯, 其可在苯环的任意位置上。在式 (L-3) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 R^3 为取代或者未取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。在一个具体的变化形式中, 本发明提供了式 (L-3) 的化合物, 其中 R^1 为甲基, R^2 为 H、甲基或者氯且 R^3 为取代或者未取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。

[0642] 本发明也提供了式 (L-4) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

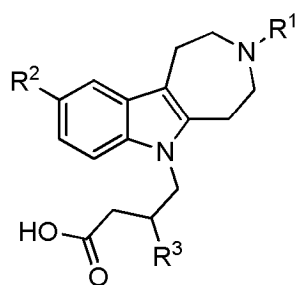
[0643]



[0644] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (L-1) 所定义且 R^4 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (L-4) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (L-4) 的一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (L-4) 的一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基或者乙基)。在式 (L-4) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基或者乙基) 且 R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (L-4) 的一个具体变化形式中, R^4 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (L-4) 的另一个变化形式中, R^4 为甲基、乙基、丙基或者丁基。在一方面, R^4 为异丙基。在另一方面, R^4 为叔丁基。在式 (L-4) 的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 R^4 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (L-4) 的另一个变化形式中, R^3 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基诸如本申请对于式 (L-1) 所列出的那些。例如, 本发明包括式 (L-4) 的化合物, 其中 R^3 为取代的芳基, 其在一方面为取代的苯基。当 R^3 为取代的苯基时, 所述苯基可取代有一个或者多于一个取代基。例如, 在一个变化形式中, R^3 为单取代的苯基, 其中取代基为卤素基团。在另一个变化形式中, R^3 为二卤素取代的苯基, 其中卤素部分可为相同或者不同。在一个具体的变化形式中, R^3 为 4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氟苯基或者 4-甲氧基苯基。本发明也提供了式 (L-4) 的化合物, 其中 R^3 为未取代的杂芳基, 其在一个变化形式中为含有环氮原子的杂芳基。在一方面, 当 R^3 为未取代的杂芳基时, 所述杂芳基只含有环氮原子和环碳原子。在式 (L-4) 的一个具体变化形式中, R^3 为选自吡啶基或者嘧啶基的未取代的杂芳基, 且其中所述基团可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-4) 的一个变化形式中, R^3 为吡啶-4-基、吡啶-3-基或者嘧啶-6-基。当 R^3 为取代的杂芳基时, 在一方面其为取代的吡啶基。当 R^3 为取代的吡啶基时, 所述吡啶基可取代有一个或者多于一个取代基且所述取代的吡啶基可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-4) 的一个变化形式中, R^3 为单取代的吡啶基, 其中所述取代基为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-4) 的一个具体变化形式中, R^3 为 2-甲基-吡啶-4-基、6-甲基-吡啶-3-基或者 3-甲基-吡啶-4-基。在式 (L-4) 的另一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素; R^4 为未取代的 C_1 - C_4 烷基且 R^3 为取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。在一个具体的变化形式中, 本发明提供了式 (L-4) 的化合物, 其中 R^1 为甲基或者乙基, R^2 为甲基或者氯; R^4 为甲基、乙基、异丙基或者叔丁基且 R^3 为取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。

[0645] 本申请也提供了式 (L-5) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0646]

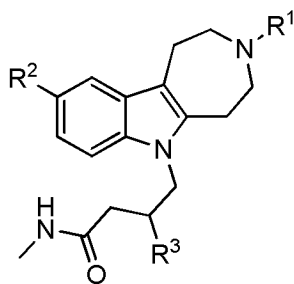


(L-5)

[0647] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (L-1) 所详述。在式 (L-5) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-5) 的另一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基) 或者卤素 (例如氯)。在式 (L-5) 的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (L-5) 的另一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-5) 的一个变化形式中, R^3 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基诸如本申请对于式 (L-1) 所列出的那些。例如, 本发明包括式 (L-5) 的化合物, 其中 R^3 为取代的芳基, 其在一方面其为取代的苯基。当 R^3 为取代的苯基时, 所述苯基可取代有一个或者多于一个取代基。例如, 在一个变化形式中, R^3 为单取代的苯基, 其中取代基为卤素基团。在另一个变化形式中, R^3 为二取代的苯基, 其取代有可为相同或者不同的两个卤素。在一个具体的变化形式中, R^3 为 4- 氟苯基、2- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 甲氧基苯基或者 2,4- 二氟苯基。本发明也提供了式 (L-5) 的化合物, 其中 R^3 为未取代的杂芳基, 其在一个变化形式中为含有环氮原子的杂芳基。在一方面, 当 R^3 为未取代的杂芳基时, 所述杂芳基只含有环氮原子和环碳原子。在式 (L-5) 的一个具体变化形式中, R^3 为选自吡啶基或者嘧啶基的未取代的杂芳基, 且其中所述基团可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-5) 的一个变化形式中, R^3 为吡啶 -4- 基、吡啶 -3- 基或者嘧啶 -6- 基。当 R^3 为取代的杂芳基时, 在一方面其为取代的吡啶基。当 R^3 为取代的吡啶基时, 所述吡啶基可取代有一个或者多于一个取代基且所述取代的吡啶基可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-5) 的一个变化形式中, R^3 为单取代的吡啶基, 其中所述取代基为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-5) 的一个具体变化形式中, R^3 为 2- 甲基 - 吡啶 -4- 基、6- 甲基 - 吡啶 -3- 基或者 3- 甲基 - 吡啶 -4- 基。在式 (L-5) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基, R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 R^3 为取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。在式 (L-5) 的一个具体变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 为取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。

[0648] 额外的本申请详述的化合物为式 (L-6) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0649]

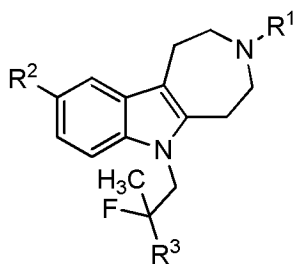


(L-6)

[0650] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (L-1) 所详述。在式 (L-6) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基或者乙基)。在式 (L-6) 的另一个变化形式中, R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基) 或者卤素 (例如氯)。在式 (L-6) 的一个具体变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素。在式 (L-6) 的另一个变化形式中, R^1 和 R^2 独立为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (L-6) 的一个变化形式中, R^3 为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基, 诸如本申请对于式 (L-1) 所列出的那些。例如, 本发明包括式 (L-6) 的化合物, 其中 R^3 为取代的芳基, 其在一方面其为取代的苯基。当 R^3 为取代的苯基时, 所述苯基可取代有一个或者多于一个取代基。例如, 在一个变化形式中, R^3 为单取代的苯基, 其中取代基为卤素。在另一个变化形式中, R^3 为二取代的苯基, 其取代有可为相同或者不同的两个卤素。在一个具体的变化形式中, R^3 为 4- 氟苯基、2- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 甲氧基苯基或者 2,4- 二氟苯基。本发明也提供了式 (L-6) 的化合物, 其中 R^3 为未取代的杂芳基, 其在一个变化形式中为含有环氮原子的杂芳基。在一方面, 当 R^3 为未取代的杂芳基时, 所述杂芳基只含有环氮原子和环碳原子。在式 (L-6) 的一个具体变化形式中, R^3 为选自吡啶基或者嘧啶基的未取代的杂芳基, 其中所述基团可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-6) 的一个变化形式中, R^3 为吡啶 -4- 基、吡啶 -3- 基或者嘧啶 -6- 基。当 R^3 为取代的杂芳基时, 在一方面其为取代的吡啶基。当 R^3 为取代的吡啶基时, 所述吡啶基可取代有一个或者多于一个取代基, 且所述取代的吡啶基可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-6) 的一个变化形式中, R^3 为单取代的吡啶基, 其中所述取代基为未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基)。在式 (L-6) 的一个具体变化形式中, R^3 为 2- 甲基 - 吡啶 -4- 基、6- 甲基 - 吡啶 -3- 基或者 3- 甲基 - 吡啶 -4- 基。在式 (L-6) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的 C_1 - C_8 烷基, R^2 为未取代的 C_1 - C_8 烷基或者卤素且 R^3 为取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。

[0651] 本申请也详述了式 (L-7) 的化合物或者其盐或者溶剂化物:

[0652]



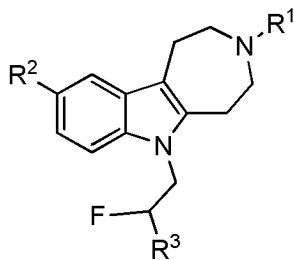
(L-7)

[0653] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式 (L-1) 所定义。在式 (L-7) 的一个变化形式中, R^1 为未取代的

C₁-C₈烷基（例如甲基、乙基或者异丙基）。在式（L-7）的另一个变化形式中，R²为未取代的 C₁-C₈烷基（例如甲基）或者卤素（例如氯）。在式（L-7）的一个具体变化形式中，R¹为未取代的 C₁-C₈烷基且 R²为未取代的 C₁-C₈烷基或者卤素。在式（L-7）的另一个变化形式中，R¹和 R²独立为未取代的 C₁-C₈烷基。在式（L-7）的一个变化形式中，R³为取代或者未取代的芳基或者取代或者未取代的杂芳基诸如本申请对于式（L-1）所列出的那些。例如，本方面包括式（L-7）的化合物，其中 R³为取代的芳基，其在一方面其为取代的苯基。当 R³为取代的苯基时，所述苯基可取代有一个或者多于一个取代基。例如，在一个变化形式中，R³为单取代的苯基，其中取代基为卤素基团。在另一个变化形式中，R³为二取代的苯基，其取代有可为相同或者不同的两个卤素。在一个具体的变化形式中，R³为 4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 甲氧基苯基或者 2,4- 二氟苯基。本方面也提供了式（L-7）的化合物，其中 R³为未取代的杂芳基，其在一个变化形式中为含有环氮原子的杂芳基。在一方面，当 R³为未取代的杂芳基时，所述杂芳基只含有环氮原子和环碳原子。在式（L-7）的一个具体变化形式中，R³为选自吡啶基或者嘧啶基的未取代的杂芳基，且其中所述基团可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如，在式（L-7）的一个变化形式中，R³为吡啶 -4- 基、吡啶 -3- 基或者嘧啶 -6- 基。当 R³为取代的杂芳基时，在一方面其为取代的吡啶基。当 R³为取代的吡啶基时，所述吡啶基可取代有一个或者多于一个取代基，且所述取代的吡啶基可在任意可用的环位置与母体结构连接。例如，在式（L-7）的一个变化形式中，R³为单取代的吡啶基，其中所述取代基为未取代的 C₁-C₈烷基（例如甲基）。在的式（L-7）一个具体变化形式中，R³为 6- 甲基 - 吡啶 -3- 基或者 3- 甲基 - 吡啶 -4- 基。在式（L-7）的一个变化形式中，R¹为未取代的 C₁-C₈烷基，R²为未取代的 C₁-C₈烷基或者卤素且 R³为取代的苯基、取代或者未取代的吡啶基或者未取代的嘧啶基。

[0654] 本发明也提供了式（L-8）的化合物或者其盐或者溶剂化物：

[0655]



(L-8)

[0656] 其中 R¹、R²和 R³如式（L-1）所定义。在式（L-8）的一个变化形式中，R¹和 R²各自为未取代的 C₁-C₈烷基。在式（L-8）的另一个变化形式中，R³为未取代的杂芳基诸如吡啶基。在式（L-8）的一个具体变化形式中，R¹和 R²各自为未取代的 C₁-C₈烷基且 R³为未取代的杂芳基。

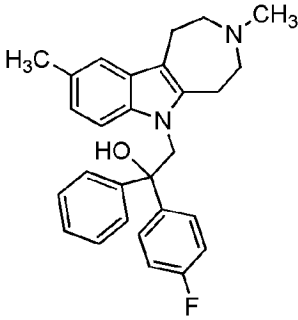
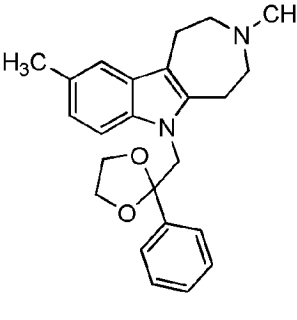
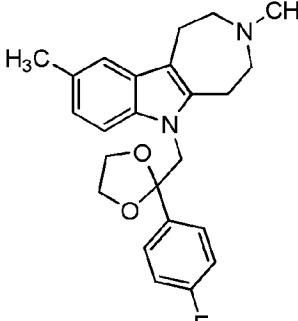
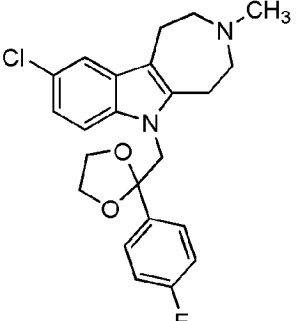
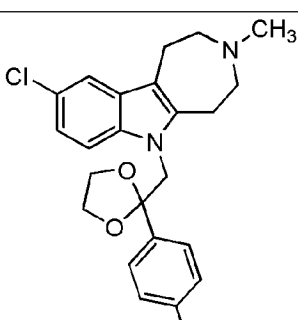
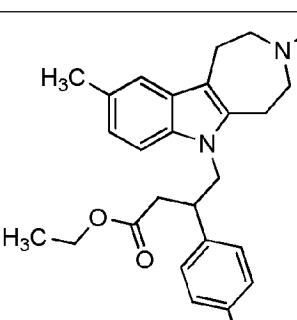
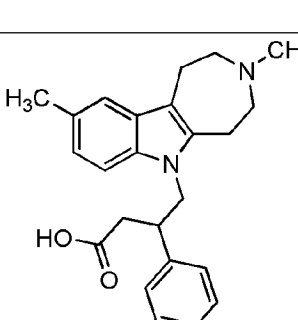
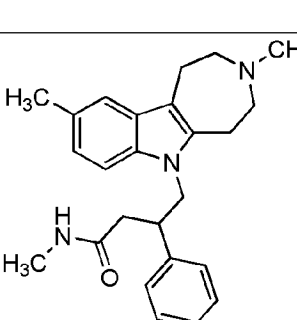
[0657] 本发明化合物的实例在表 2C 中描述。所述化合物可作为盐存在，即使未描述所述盐，且应该理解的是本发明包括本申请详述的化合物的所有盐和溶剂化物，以及化合物的非盐和非溶剂化物形式，其被本领域技术人员熟知。

[0658] 表 2C. 本发明的代表性化合物

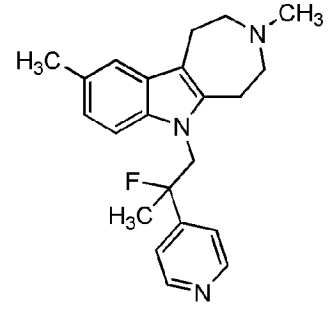
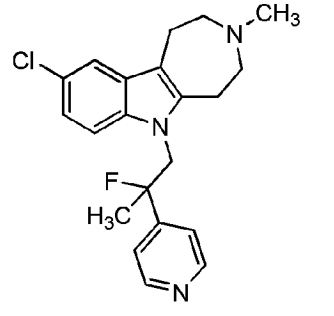
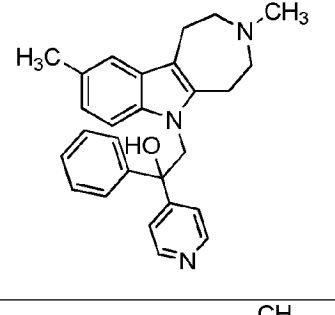
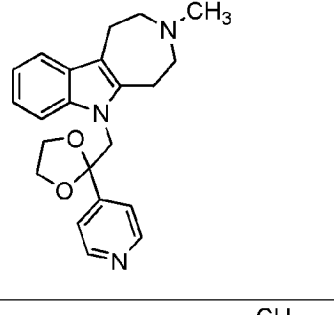
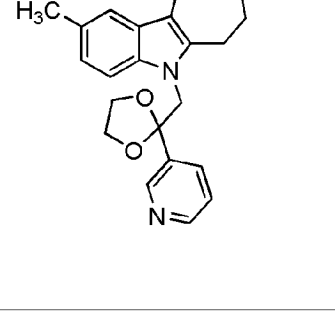
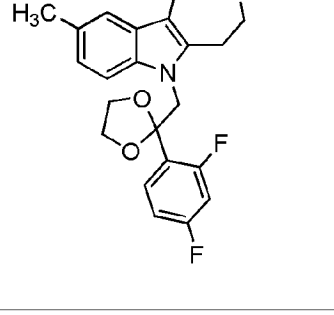
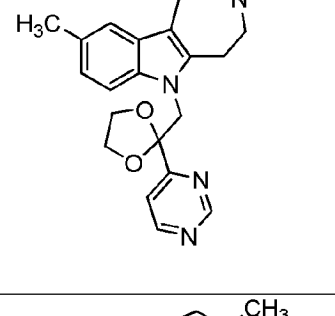
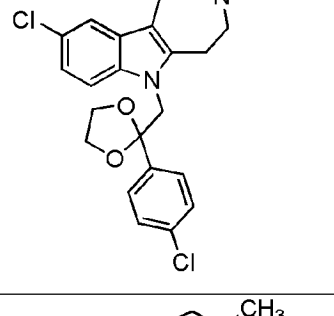
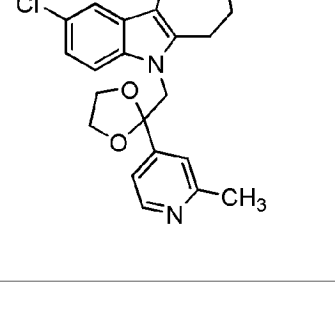
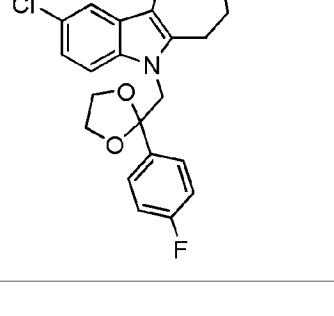
[0659]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
-------	-------	-------	-------

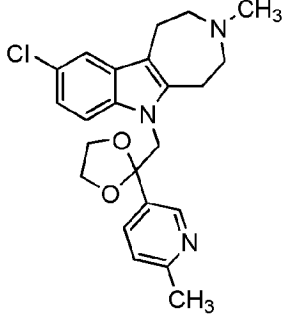
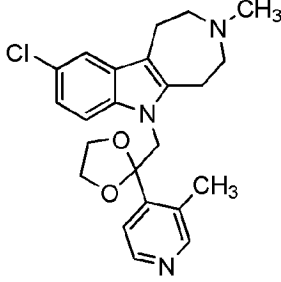
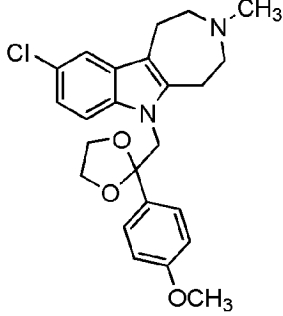
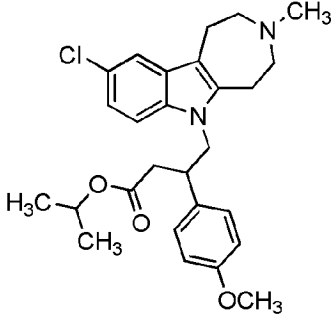
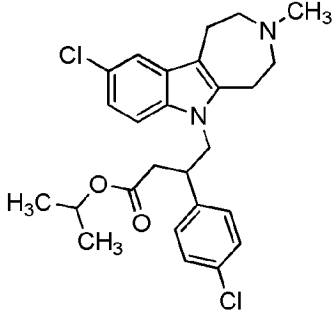
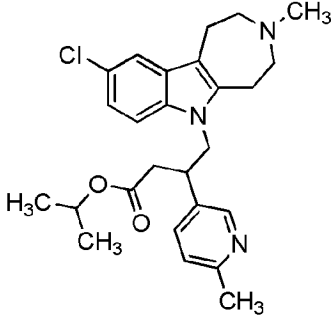
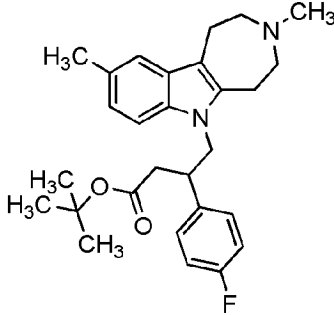
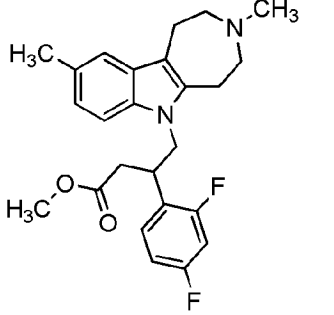
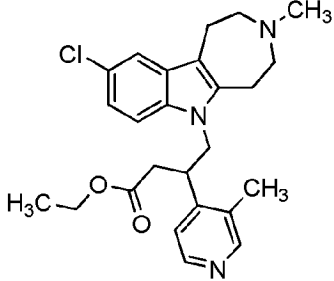
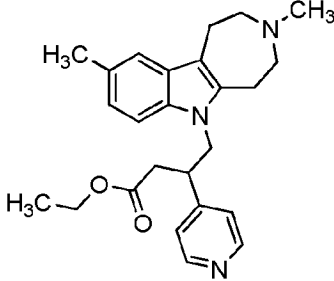
[0660]

L-1		L-2	
L-3		L-4	
L-5		L-6	
L-7		L-8	

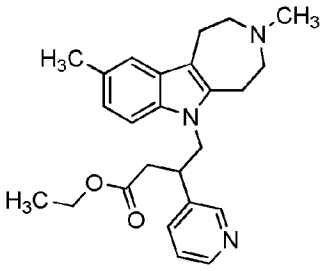
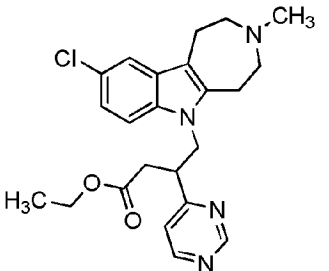
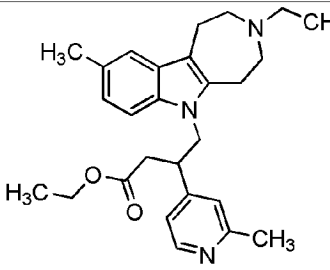
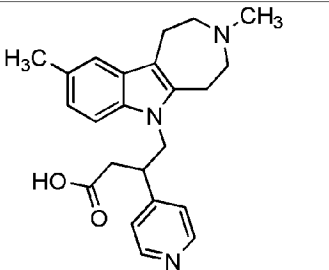
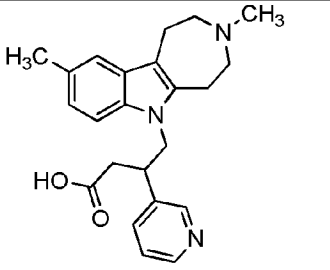
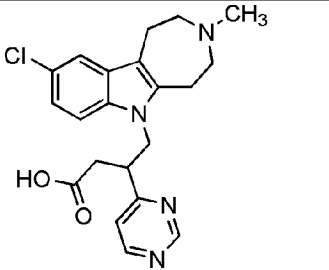
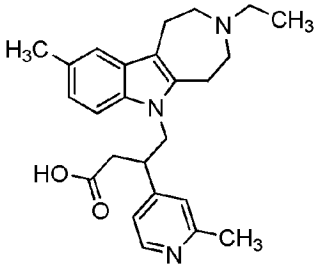
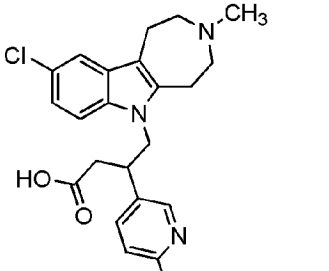
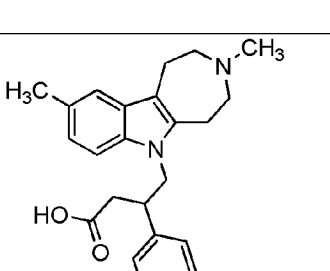
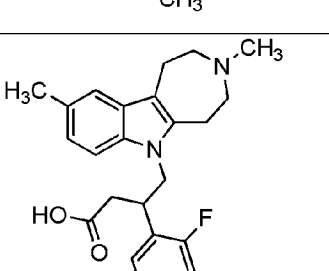
[0661]

L-9		L-10	
L-11		L-12	
L-13		L-14	
L-15		L-16	
L-17		L-18	

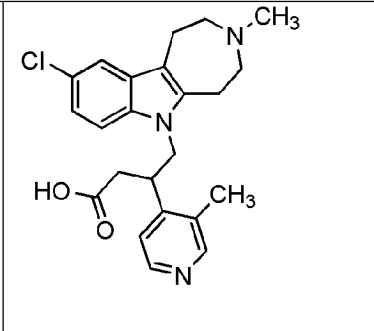
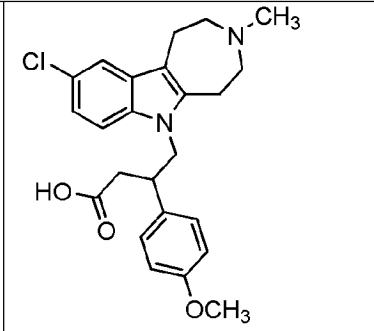
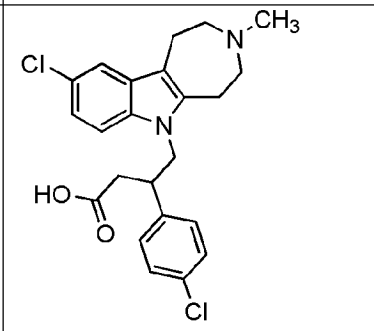
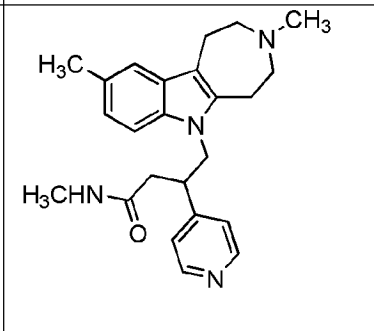
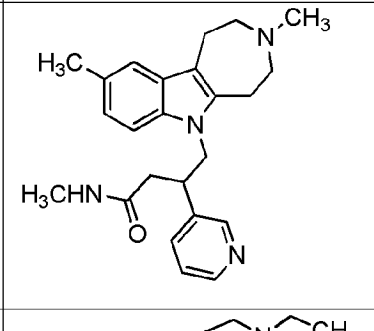
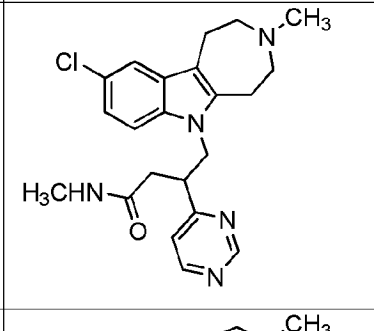
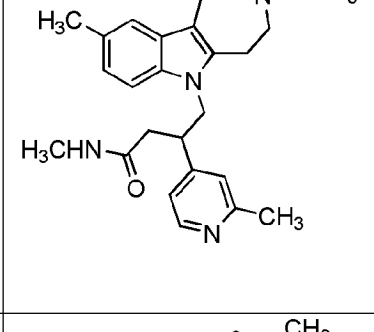
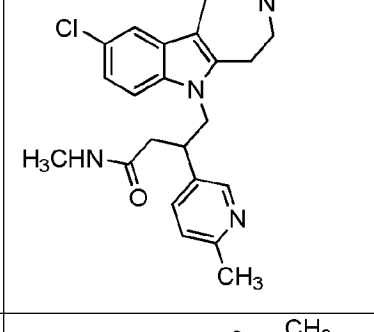
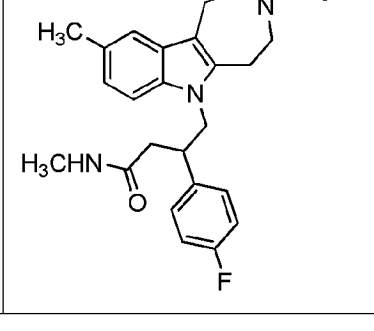
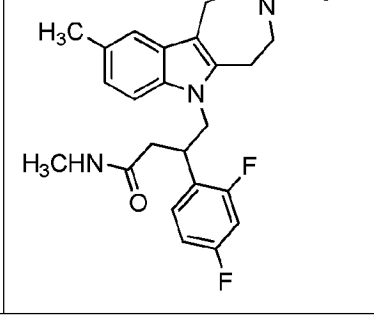
[0662]

L-19		L-20	
L-21		L-22	
L-23		L-24	
L-25		L-26	
L-27		L-28	

[0663]

L-29		L-30	
L-31		L-32	
L-33		L-34	
L-35		L-36	
L-37		L-38	

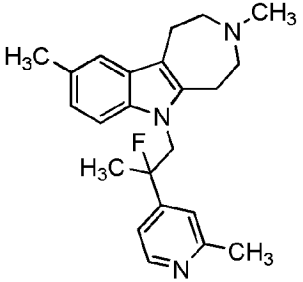
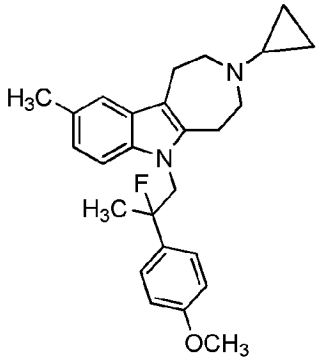
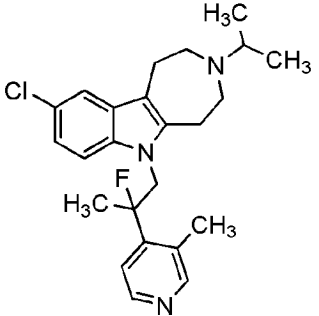
[0664]

L-39		L-40	
L-41		L-42	
L-43		L-44	
L-45		L-46	
L-47		L-48	

[0665]

L-49		L-50	
L-51		L-52	
L-53		L-54	
L-55		L-56	
L-57		L-58	

[0666]

L-59		L-60	
L-61			

[0667] 本申请详述的任意化合物的药物组合物包括在本发明中。因此,本发明包括包含本发明化合物或者其药用盐以及药用载体或者赋形剂的药物组合物。一方面,药用盐为酸加成盐,诸如用无机酸或者有机酸形成的盐。本发明的药物组合物可为适于口服、含服(buccal)、肠胃外、鼻部、局部或者直肠给药的形式或者适于吸入给药的形式。

[0668] 本申请详述的化合物在一方面可为纯化的形式且包含纯化形式的化合物的组合物在本申请中详述。本发明提供了包含本申请详述的化合物或者其盐的组合物,诸如基本纯的化合物的组合物。在一些实施方案中,含有本申请详述的化合物或者其盐的组合物为基本纯的形式。除非另作说明,“基本纯的”表示含有不多于 35% 杂质的组合物,其中所述杂质是指除了在组合物中主要包含的化合物或者其盐的化合物。用化合物 1 举例,基本纯的化合物 1 的组合物表示含有不多于 35% 杂质的组合物,其中所述杂质是指除了化合物 1 或者其盐的化合物。在一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有不多于 25% 的杂质。在另一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有或者不多于 20% 的杂质。在另一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有或者不多于 10% 的杂质。在另一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有或者不多于 5% 的杂质。在另一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有或者不多于 3% 的杂质。在另一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有或者不多于 1% 的杂质。在另一个变化形式中,本发明提供了基本纯的化合物或者其盐的组合物,其中所述组合物含有或者不多于 0.5% 的杂质。

[0669] 在一个变化形式中,本申请的化合物为用于对个体给药的合成化合物。在另一个变化形式中,本发明提供了含有基本纯形式的化合物的组合物。在另一个变化形式中,本发明包括包含本申请详述的化合物以及药用载体的药物组合物。在另一个变化形式中,本发

明提供了给药化合物的方法。纯化形式、药物组合物以及给药化合物的方法适于本申请详述的任意化合物或者其药用盐形式,诸如化合物 11。

[0670] 令人惊讶的是,已经发现相比于它们的未取代的乙烯基的相似物(counterpart),包括在本发明中的含有取代的乙烯基部分诸如甲基乙烯基的化合物显示与 H_1 较低的亲和力。因此,认为取代的乙烯基部分诸如甲基乙烯基可能与减弱的 H_1 亲和力有关。

[0671] 显示对组胺受体 H_1 的亲力的化合物可诱发不预期的副作用,诸如代谢综合征、2 型糖尿病、体重增加、高脂血症、高血糖症、高血压和困倦(Kroeze et al., Neuropsychopharmacology (2003) 28, 519-526)。随着对 H_1 受体亲和力的增加,不预期副作用的数量和程度增加。因此,一方面,本申请化学式的化合物显示减弱的、低的或者不显示组胺受体 H_1 亲和力。具有低 H_1 亲和力的化合物为显示对配体与 H_1 结合的抑制小于约 80% 的化合物。对于所有本申请详述的变化形式而言,配体与 H_1 结合的抑制通过本领域已知的适当测定诸如本申请所述的测定来确定。在一些变化形式中,本申请的化学式的化合物将配体与 H_1 的结合抑制了小于约 80%、75%、70%、65%、60%、55% 和 50% 中的任一数值。在一个变化形式中,本申请的化学式的化合物抑制约 50% 至约 80% 之间的配体与 H_1 结合。在一方面,任意浓度(诸如本申请详述的那些例如 0.1 μ M 和 1 μ M) 的本申请化学式的化合物将配体与 H_1 的结合抑制了小于约 80%、75%、70%、65%、60%、55% 和 50% 中的任一数值。在一个变化形式中,如在本申请所述的测定中确定,本申请化学式的化合物抑制美吡拉敏与 H_1 结合。在另一个变化形式中,与 H_1 结合的抑制百分数通过本申请详述的测定确定。

[0672] 含有取代的乙烯基部分(诸如甲基乙烯基部分)的化合物在本申请中详述,其中相比于它们的未取代的乙烯基相似物,所述化合物显示减弱的 H_1 亲和力。一方面,含有取代的乙烯基部分(诸如甲基乙烯基部分)的化合物显示低的或者不显示 H_1 亲和力,且因此提供相比于含有未取代的乙烯基部分的化合物而言具有较弱或者较少的不预期副作用的化合物。在一个变化形式中,本申请详述的含有取代的乙烯基部分(诸如甲基乙烯基)的化合物显示将配体与 H_1 的结合抑制了小于约 80%、75%、70%、65%、60%、55% 和 50% 中的任一数值。在另一个变化形式中,本申请详述的含有取代的乙烯基部分(诸如甲基乙烯基)的化合物显示将配体与 H_1 的结合抑制了小于约 50%、40%、30%、20%、10% 和 5% 中的任一数值。

[0673] 生物测定的一般性描述

[0674] 可以确定本申请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、5-羟色胺受体、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,诸如竞争性结合测定。在一个变化形式中,化合物通过本申请详述的结合测定评价。还可在基于细胞的测定或者在体内模型中测试本申请公开的化合物,来进一步表征。在一方面,本申请公开的化合物是本申请详述的任何式的化合物,且还显示其一种或者多种以下的特性: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 5-羟色胺受体(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,和对配体结合于组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和 H_3) 的抑制;对 5-羟色胺受体(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, H_1) 的激动剂/拮抗剂活性;在神经突向外生长测定中的活性;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；在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效，和在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0675] 在一个变化形式中，在本申请所述的测定中测量对配体与受体结合的抑制。在另一个变化形式中，在本领域已知的测定中测量对配体与受体结合的抑制。在一个变化形式中，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测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。在一个变化形式中，配体与受体的结合被抑制超过约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个或者约 85-95% 或者约 90%-100%，如在本领域已知的适合的测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。在一个变化形式中，配体与受体的结合被抑制至少约 80% ± 20%，如在本领域已知的测定中所确定的那样。

[0676] 在一个变化形式中，本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种本申请详述的受体（例如， α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D₂、H₁、H₂、H₃）的结合。在一个变化形式中，本发明化合物抑制配体结合于至少一种和多达 11 种本申请详述的受体（例如， α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂、H₃）。在一个变化形式中，本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合，还显示其对一种或者多种本申请详述的受体（例如，5-羟色胺受体 5-HT_{2A}、5-羟色胺受体 5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L} 和多巴胺受体 D_{2S}、组胺受体 H₁）的激动剂或者拮抗剂活性，如通过本申请所述的测定中所测量的那样。在一个变化形式中，本发明化合物将 5-羟色胺受体 5-HT_{2A} 的激动剂响应 (agonist response) 抑制了至少约 50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150% 中的任何一个数值，如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。

[0677] 在一个变化形式中，本发明化合物表现出上述神经递质受体结合性质，即，抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合，并还刺激神经突向外生长，例如，如通过本申请所述的测定中所测量的那样。一些本发明化合物在使用培养的原代神经元的神经突向外生长试验中显示活性。数据表明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，神经突向外生长起到新的突触发生的关键作用，这对神经元病症的治疗是有益的。在一个变化形式中，神经元病症包括 ADHD。在一个变化形式中，在约 1 μ M 的效价强度观察到神经突向外生长，如在本领域已知的适合的测定诸如本文所述的测定中所测量的那样。在另一个变化形式中，观察到神经突向外生长，效价强度 (potency) 为约 500nM。在另一个变化形式中，观察到神经突向外生长，效价强度为约 50nM。在另一个变化形式中，观察到神经突向外生长，效价强度为约 5nM。

[0678] 在另一个变化形式中，本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合，还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性，且还刺激神经突向外生长。

[0679] 在另一个变化形式中，本发明化合物抑制配体结合于至少一种和多达 11 种本申请详述的受体和 / 或显示上述神经递质受体结合性质，并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以及在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效，即显示记忆功能障碍的临床前模型中的促认知作用。已经显示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（在本申请所述的测定中，在 1 μ M

对美吡拉敏的结合的抑制小于约 80%) 可与促认知作用和更期望的副作用特性相关。此外,具有作为 5-HT₆拮抗剂的增强的效力的本发明化合物可具有认知增强作用,因为 5-羟色胺通过该受体所起的作用可损害记忆。

[0680] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种本申请详述的受体的结合,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、在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的促认知作用,并还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性。

[0681] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,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和在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的促认知作用,并还刺激神经突向外生长。

[0682] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制至少一种和多达 11 种本申请详述的受体,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和在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的促认知作用,并还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性,并还刺激神经突向外生长。

[0683] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还具有抗精神病作用,如在精神分裂症的临床前模型中所测量的那样,即显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0684] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性。

[0685] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,并还刺激神经突向外生长。

[0686] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力 / 冲动行为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。

[0687] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性,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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效。

[0688] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,并还刺激神经突向外生长,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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型

中的功效。

[0689] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性,并还刺激神经突向外生长,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0690] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体与至少一种和多达 11 种如本申请详述的受体的结合,还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效,还显示其对一种或者多种本申请详述的受体的激动剂或者拮抗剂活性,并还刺激神经突向外生长,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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效。

[0691] 在另一个变化形式中,本发明化合物刺激神经突向外生长。在另一个变化形式中,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还刺激神经突向外生长。在另一个变化形式中,本发明化合物刺激神经突向外生长并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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效。在另一个变化形式中,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还刺激神经突向外生长,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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力 / 冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效。

[0692] 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 5- 羟色胺受体 5-HT₆。在另一个变化形式中,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 5- 羟色胺受体 5-HT₆, 并抑制配体结合于以下受体中的一种或者多种: 5- 羟色胺受体 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C}。在另一个变化形式中,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 5- 羟色胺受体 5-HT₆, 并抑制配体结合于以下受体中的一种或者多种: 5- 羟色胺受体 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。在一个变化形式中,还显示有力地抑制配体结合于 5- 羟色胺受体 5-HT₇ 的本发明化合物是特别需要的。在另一个变化形式中,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 5- 羟色胺受体 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牵涉到刺激记忆和体重增加。在一个变化形式中,与组胺受体 H₁ 结合被抑制低于约 80%。在另一个变化形式中,配体与组胺受体 H₁ 结合被抑制低于约 75%、70%、65%、60%、55% 或者 50% 中的任何一个,如在本领域已知的适合的测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。

[0693] 在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D₂。在另一个变化形式中,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 5- 羟色胺受体 5-HT_{2A}。在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D_{2L}。在另一个变化形式中,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 5- 羟色胺受体 5-HT_{2A}。在另一个变化形式中,本发明化合物抑制配体结合于组胺受体 H₁。在某些方面,本发明的化合物还显示一种或者多种下列性质: 有力地抑制配体结合于 5- 羟色胺受体 5-HT₇, 有力地抑制配体结合于 5- 羟色胺受体 5-HT_{2A}, 有力地抑制配体结合于 5- 羟色胺受体 5-HT_{2C}, 微弱地抑制配体结合于组胺受体 H₁, 微弱地抑制配体结合于组胺受体 H₂, 以及对

5-羟色胺受体 5-HT_{2A}具有拮抗活性。

[0694] 在一个变化形式中,本发明化合物显示本申请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者多种的激动剂/拮抗剂活性:5-羟色胺受体 5-HT_{2A}、5-羟色胺受体 5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L}、多巴胺受体 D_{2S}和组胺受体 H₁。在一个变化形式中,本发明化合物显示本申请详述的任何的受体结合特性,并且还刺激神经突向外生长。在一个变化形式中,本发明化合物显示本申请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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损以及在注意力/冲动行为和执行功能的临床前模型中的功效。在一个变化形式中,本发明化合物显示本申请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。在一个变化形式中,本发明化合物显示本申请详述的任何的受体结合特性,且还显示其在任何的一种或者多种激动剂/拮抗剂试验(例如,对 5-羟色胺受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L}、多巴胺受体 D_{2S}和组胺受体 H₁的激动剂/拮抗剂功效)、神经突向外生长、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。

[0695] 在某些方面,本发明的化合物将配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-羟色胺受体 5-HT₆和多巴胺受体 D₂的结合抑制了至少约 80%,如在本领域已知的适合的测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。在一个实施方案中,所述结合被抑制至少约 80%,如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所测量的那样。在某些方面,本发明的化合物将配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-羟色胺受体 5-HT₆和多巴胺受体 D_{2L}的结合抑制了至少约 80%,如在本领域已知的适合的测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。在一个实施方案中,所述结合被抑制至少约 80%,如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所测量的那样。在一个变化形式中,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、约 85%-95%或者约 90%-100%,如在本领域已知的适合的测定诸如本申请所述的测定中所确定的那样。

[0696] 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,且还显示抗精神病作用。认识到本发明的化合物具有类似于具有抗精神病作用化合物的结合性质,以及本发明的几种化合物已经显示为在精神分裂症的临床前模型中是有效的。此外,本发明的化合物可具有 Dimebon 的认知增强特性,因而增加这些抗精神病的分子的有益的药理学特性。在一个变化形式中,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诸如增强记忆保留和减弱记忆缺损。在另一个变化形式中,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。

[0697] 在一个变化形式中,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。在另一个变化形式中,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作用。在另一个变化形式中,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作用。

[0698] 方法概述

[0699] 本申请所述的化合物可用于在个体诸如人中治疗、预防以下各项病症、延缓其发

作和 / 或延缓其发展 : 认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在一方面, 本申请所述的化合物可用于治疗、预防认知障碍, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个变化形式中, 认知障碍包括 ADHD。在一个变化形式中, 本申请使用的认知障碍包括且表示含有认知成分的病症诸如含有认知成分 (例如 CIAS) 的精神障碍 (例如精神分裂症)。在另一个方面, 本申请所述的化合物可用于治疗、预防精神障碍, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个变化形式中, 本申请使用的精神障碍包括且表示含有精神病成分的病症, 例如含有精神病成分 (例如阿尔茨海默病或者痴呆的精神病) 的认知障碍 (例如阿尔茨海默病)。在一个变化形式中, 本发明提供了改善至少一种与精神分裂症相关的认知和 / 或精神病性症状的方法。一方面, 本发明提供了在具有或者易患 CIAS 的个体中改善认知的方法。在一个具体方面, 本发明提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述治疗改善一种或者多种阴性症状和 / 或一种或者多种阳性症状和 / 或精神分裂症的一种或者多种错乱症状。在又一个方面, 本申请所述的化合物可用于治疗、预防神经递质介导的障碍, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一方面, 神经递质介导的障碍包括 ADHD。在一个实施方案中, 神经递质介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、过敏性疾病 (其包括食物过敏症) 和牵涉到衰老保护活性的疾病, 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)。在另一个变化形式中, 神经递质介导的障碍包括脊髓损伤、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)。在另一个实施方案中, 神经递质介导的障碍包括阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、ADD、ADHD、吉兰巴雷综合征、轻度认知缺损、多发性硬化、中风和创伤性脑损伤。在另一个实施方案中, 神经递质介导的障碍包括精神分裂症、焦虑、双相性精神障碍、精神病、抑郁和 ADHD。在一个变化形式中, 本申请使用的抑郁包括且表示对治疗耐受的抑郁、与精神障碍相关的抑郁或者与双相性精神障碍相关的抑郁。在另一方面, 本申请所述的化合物可用于治疗、预防神经元病症, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。一方面, 本申请所述的化合物还可用于治疗、预防其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或者是对其有益的以下各项病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展 : 认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。

[0700] 本发明也提供了改善认知功能和 / 或减弱精神病影响的方法, 其包括对需要治疗的个体给药有效改善认知功能和 / 或减弱精神病影响的量的本发明化合物或者其药用盐。在一个具体的变化形式中, 本发明提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述治疗改善至少一种认知功能诸如改善具有或者易患 CIAS 的个体中的认知功能。在另一个变化形式中, 本发明提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述方法减弱与精神分裂症相关的精神病影响。在一个实施方案中, 本发明提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述方法在有此需要的个体中改善精神分裂症的阴性症状。在一个实施方案中, 本发明提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述方法在有此需要的个体中改善精神分裂症的阳性症状。在另一个变化形式中, 本发明提供了治疗精神分裂症的方法, 其中所述方法在有此需要的个体中改善认知功能并减弱精神病影响。本发明也提供了改善精神分裂症的一种或者多种阴性、阳性和错乱症状的方法, 其中所述方法包括对需要所述改善的个体给药本申请详述的化合物或者其药用盐。在一个变化形式中, 本发明提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状的方法, 其中所述方法包括对需要所述改善的个体给药本申请详述的化合物或者其药用盐。在另一个变化形式中, 本发明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,

其中所述方法包括对需要所述改善的个体给药本申请详述的化合物或者其药用盐。在另一个变化形式中,本发明也提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种错乱症状的方法,其中所述方法包括对需要所述改善的个体给药本申请详述的化合物或者其药用盐。在另一个变化形式中,本发明也提供了改善精神分裂症的至少一种阳性症状和至少一种错乱症状的方法,其中所述方法包括对需要所述改善的个体给药本申请详述的化合物或者其药用盐。在另一个变化形式中,本发明也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错乱症状的方法,其中所述方法包括对需要所述改善的个体给药本申请详述的化合物或者其药用盐。

[0701] 本发明还提供了在个体中刺激神经突向外生长和 / 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给药对刺激神经突向外生长和 / 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者其药用盐。

[0702] 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给药对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本发明化合物或者其药用盐。

[0703] 应该理解的是本申请所述的方法还包括给药包含本发明化合物的组合物的方法。

[0704] 用于治疗、预防认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症,延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法

[0705] 在一方面,本发明提供了用于治疗、预防其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或者是对其有益的认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症,延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法,所述方法包括向有需要的个体给药本发明化合物。在一些变化形式中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-羟色胺受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、5HT₇、组胺受体 H₁和 / 或 H₂被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些变化形式中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和 5-羟色胺受体 5-HT₆受体被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些变化形式中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和 5-羟色胺受体 5-HT₆受体和调节一种或者多种以下的受体:5-羟色胺 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}和组胺 H₁和 H₂被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些变化形式中,调节多巴胺受体 D₂被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些变化形式中,调节多巴胺受体 D_{2L}被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些变化形式中,调节多巴胺 D₂受体和 5-羟色胺受体 5-HT_{2A}被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些变化形式中,调节多巴胺 D_{2L}受体和 5-羟色胺受体 5-HT_{2A}被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些变化形式中,通过给药本发明的化合物治疗、预防认知障碍、精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元病症,延缓其发作和 / 或延缓其发展。

[0706] 改善认知功能和 / 或降低精神病影响的方法

[0707] 本发明提供了通过向有需要的个体给药本发明化合物来改善认知功能的方法。在一些变化形式中,需要或者预期需要调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-羟色胺受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、5HT₇、组胺受体 H₁和 / 或 H₂中的一种或者多种以改善认知功能。在一些变化形式中,需要或者预期需要调节 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和 5-羟色胺 5-HT₆受体以改

善认知功能。在一些变化形式中,需要或者预期需要调节 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和 5-羟色胺受体 5-HT₆ 和调节一种或者多种以下的受体:5-羟色胺受体 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给药本发明化合物以降低精神病影响的方法。在一些实施方案中,需要或者预期需要调节多巴胺 D₂ 受体以降低精神病影响。在一些实施方案中,需要或者预期需要调节多巴胺 D_{2L} 受体以降低精神病影响。在一些实施方案中,需要或者预期需要调节多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺 5-HT_{2A} 受体以降低精神病影响。在一些变化形式中,将本发明化合物给药于需要的个体。在一些实施方案中,需要或者预期需要调节多巴胺 D_{2L} 受体和 5-羟色胺 5-HT_{2A} 受体以降低精神病影响。在一些变化形式中,将本发明化合物给药于需要的个体。

[0708] 刺激神经突向外生长、促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法

[0709] 在另一个方面,本发明提供了刺激神经突向外生长和 / 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向外生长和 / 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给药本发明化合物或者其药用盐。在一些变化形式中,本发明化合物以约 1 μ M 的效价强度刺激神经突向外生长,如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所测量的那样。在一些变化形式中,本发明化合物以约 500nM 的效价强度刺激神经突向外生长,如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所测量的那样。在一些变化形式中,本发明化合物以约 50nM 的效价强度刺激神经突向外生长,如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所测量的那样。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向外生长,如在适合的测定诸如本申请所述的测定中所测量的那样。

[0710] 调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法

[0711] 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给药本发明化合物或者其药用盐。在一些变化形式中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和 5-羟色胺 5-HT₆ 受体。在一些变化形式中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和 5-羟色胺 5-HT₆ 和 5-HT₇ 受体。在一些变化形式中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体、5-羟色胺 5-HT₆ 和一种或者多种以下的受体:5-羟色胺 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 和组胺 H₁ 和 H₂ 受体。在一些变化形式中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D_{2L} 受体。在一些变化形式中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D_{2L} 受体和 5-羟色胺 5-HT_{2A} 受体。在一些变化形式中,胺能 G 蛋白偶联受体是组胺 H₁ 受体。

[0712] 剂量依赖疗法 (DDT)

[0713] 剂量依赖疗法是指这样的概念:取决于给药剂量的不同,单分子可用于不同的适应症。已经显示包括在本发明中的化合物在低剂量给药时发挥促认知作用(其中在一方面促认知作用通过减弱一种或者多种与认知损伤有关的症状来实现),而在高剂量给药时,这些化合物诱导促认知和抗精神病作用(其中在一方面抗精神病作用通过减弱一种或者多种与精神障碍有关的症状来实现)。这些化合物还称为剂量依赖疗法化合物(DDT 化合物)。当高剂量给药时,在一方面相比于其它抗精神病药诸如不为 5-HT_{2A} 受体调节剂的抗精神病药,DDT 化合物显示较少和 / 或较弱的副作用诸如例如锥体外系综合征(EPS)。认为 EPS 至少部分是由高 D₂ 受体占据引起的,该作用可被对 5-羟色胺受体 5-HT_{2A} 显示高亲和力的化合物抵消。可使用本领域已知的各种指标确定 EPS,诸如异常不自主运动量表(AIMS)、

Barnes 静坐不能评定量表 (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS)、Simpson-Angus 评定量表 (Simpson-Angus Rating Scale, SARS)、锥体外系症状评定量表 (ESRS) 和简明锥体外系症状评定量表 (ESRS-A)。在一方面 DDT 化合物为 5-HT_{2A} 调节剂, 且优选地为 5-HT_{2A} 拮抗剂。在一个变化形式中, DDT 化合物对于组胺受体 H₁ 具有低的或者不具有亲和力, 其也在不预期的副作用中涉及, 诸如代谢综合征、2 型糖尿病、体重增加、高脂血症、高血糖症、高血压和困倦 (Kroeze et al., Neuropsychopharmacology (2003) 28, 519-526)。

[0714] DDT 化合物

[0715] DDT 化合物至少调节 5- 羟色胺受体 5-HT_{2A} 和 / 或 5- 羟色胺受体 5-HT₆ 且调节多巴胺受体 D₂ 诸如 D_{2L}。一方面, DDT 化合物至少抑制配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合并抑制配体与 D₂ 的结合。本申请详述的所有变化形式的结合抑制在本领域已知的适当测定中被确定, 诸如本申请所述的测定。一方面, DDT 化合物作为 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的拮抗剂且作为 D₂ 的拮抗剂发挥作用。在另一方面, DDT 化合物作为 5-HT_{2A} 和 D₂ 的拮抗剂发挥作用。在另一方面, DDT 化合物作为 5-HT_{2A}、5-HT₆ 和 D₂ 的拮抗剂发挥作用。在一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了至少约 50% 且在约 1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 D₂ 的结合抑制了至少约 90%。在另一个变化形式中, DDT 化合物在至少约 0.1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了大于约 50%、60%、70% 或者 80% 中的任一数值。在另一个变化形式中, DDT 化合物在小于约 0.1 μ M (例如大于约 0.01 μ M 且小于约 0.1 μ M) 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了大于约 50%、60%、70% 或者 80% 中的任一数值。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了至少约 80%。在一个变化形式中, DDT 化合物在大于约 1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 D₂ 的结合抑制了至少约 90%。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 1 μ M 和约 3 μ M 之间的 DDT 浓度将配体与 D₂ 的结合抑制了至少约 90%。在一个变化形式中, DDT 化合物分别抑制酮色林、LSD 和螺哌隆与 5-HT_{2A}、5-HT₆ 和 D₂ 的结合, 如在本申请所述的测定中确定。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了大于约 80%、85%、90% 或者 95% 或者约 100% 中的任一数值。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了约 85% 至约 95% 或者约 90% 至约 100%。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 D₂ 的结合抑制了大于约 90% 或者 95% 或者约 100% 中的任一数值。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 D₂ 的结合抑制了约 90% 至约 100%。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 5-HT_{2A} 和 / 或 5-HT₆ 的结合抑制了至少 80% $\pm$ 20% 且 DDT 化合物在约 1 μ M 的 DDT 浓度将配体与 D₂ 的结合抑制了至少约 90%, 如在本领域已知的测定中确定。一方面, DDT 化合物抑制配体与 5-HT_{2A} 和 D₂ 的结合。在另一方面, DDT 化合物抑制配体与 5-HT₆ 和 D₂ 的结合。在另一个方面, DDT 化合物抑制配体与 5-HT_{2A}、5-HT₆ 和 D₂ 的结合。在一个变化形式中, 与 5-HT_{2A}、5-HT₆ 和 D₂ 结合的抑制百分数通过本申请详述的测定测量。

[0716] 一方面, DDT 化合物显示对于组胺受体 H₁ 的低亲和力。具有对 H₁ 的低亲和力的化合物为显示将配体与 H₁ 的结合抑制了小于约 80% 的化合物。对于本申请详述的所有变化形式而言, 配体与 H₁ 的结合抑制通过本领域已知的适当测定来确定, 诸如本申请所述的测定。

在一些变化形式中, DDT 化合物将配体与 H_1 的结合抑制了小于约 80%、75%、70%、65%、60%、55% 或者 50% 中任一数值。在一个变化形式中, DDT 化合物将配体与 H_1 的结合抑制了约 50% 至约 80% 之间。在一些变化形式中, DDT 化合物在任何 DDT 浓度例如约 0.1 μ M 至约抑制小于约 80% 的结合。在一个变化形式中, DDT 化合物抑制美吡拉敏与 H_1 的结合, 如在本申请所述的测定中所确定。在另一个变化形式中, 与 H_1 结合的抑制百分数通过本申请详述的测定测量。

[0717] 在一些方面, DDT 化合物作为 5-HT_{2A} 和 D₂ 的拮抗剂发挥作用。所有变化形式的拮抗剂活性在本领域中已知的适当测定中测量, 诸如本申请所述的测定。在一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度对 5-HT_{2A} 活性的抑制为至少约 70%。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 0.1 μ M 的 DDT 浓度对 5-HT_{2A} 活性的抑制为大于约 70%、75%、80%、85%、90%、95% 或者约 100% 中任一数值。在一个变化形式中, DDT 化合物在约 1 μ M 的 DDT 浓度对 D₂ 活性的抑制为至少约 70%。在另一个变化形式中, DDT 化合物在约 1 μ M 的 DDT 浓度对 D₂ 活性的抑制为大于约 70%、75%、80%、85%、90%、95% 或者约 100% 中任一数值。在一个变化形式中, 活性的抑制百分数在本申请所述的测定中确定。一方面, DDT 化合物抑制 5-HT_{2A} 和 D₂ 活性。在另一方面, DDT 化合物抑制 5-HT_{2A}、5-HT₆ 和 D₂ 活性。

[0718] 一方面, DDT 化合物显示针对 DDT 化合物的本申请详述的任意活性且还具有本申请提供的化学式的结构。一方面, DDT 化合物含有取代的乙烯基部分, 诸如甲基乙烯基部分。因此, 在一个具体方面, DDT 化合物为式 (C) 或者其任意变化形式, 包括式 (C) 的化合物, 其中 R^{8d} 和 R^{8f} 中的至少一个不为 H, 诸如当 R^{8d} 和 R^{8f} 中的至少一个为 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基或者 C₁-C₈ 全卤代烷基时。DDT 化合物也可式为 (X-1)、(X-1a)、(X-1b)、(X-2)、(X-2a)、(X-2b)、(X-3)、(X-4)、(X-5)、(X-6)、(X-7)、(X-8)、(X-9) 或者 (X-10) 或者其任意变化形式。DDT 化合物也可式为 (C-1)、(C-1a)、(C-1b)、(C-2)、(C-2a)、(C-2b)、(C-3a)、(C-3b)、(C-4a)、(C-4b)、(C-5a)、(C-5b)、(C-6a) 或者 (C-6b)。

[0719] DDT 化合物可以其药用盐或者溶剂化物的形式存在。本发明也包括包含 DDT 化合物和药用载体的药物组合物。这些药物组合物可为适于口服、含服、肠胃外、局部或者直肠给药的形式或者适于吸入给药的形式。

[0720] 高剂量

[0721] 一方面, DDT 化合物的高剂量对应于产生至少 65% 的多巴胺受体 D₂ 的受体占据的量, 其可通过已知方法评估, 诸如正电子发射断层扫描术 (PET) (Pani et al., European Psychiatry (2007) 22, 276-275)。在一些变化形式中, 高剂量提供了大于 65%、70%、75%、80%、85% 和 90% 中任一数值的 D₂ 占据。在一个变化形式中, 高剂量提供了至少 65% 的 D₂ 占据。在另一个变化形式中, 高剂量提供了至少 65% 至 90% 或者至少 65% 至 85% 或者至少 65% 至 80% 或者至少 65% 至 75% 或者至少 65% 至 70% 或者至少 70% 至 90% 或者至少 70% 至 85% 或者至少 70% 至 80% 或者至少 70% 至 75% 或者至少 75% 至 90% 或者至少 75% 至 85% 或者至少 75% 至 80% 或者至少 80% 至 90% 的 D₂ 占据。在一个变化形式中, 高剂量提供了小于 80% 且大于 65% 的 D₂ 占据。

[0722] 在另一方面, DDT 化合物的高剂量对应于至少约 1mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中, 高剂量对应于约 1mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中, 高剂量对应于至少约 1mg/kg 至至少约 3mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中, 高剂量对应于至少约 1mg/

kg 至约 5mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,高剂量对应于大于 1mg/kg 的每日剂量。

[0723] 在另一方面,DDT 化合物的高剂量对应于诱发抗精神病作用的量,其通过阳性与阴性症状量表 (PANSS) 所确定。在另一个变化形式中,抗精神病作用通过一种或者多种下述方法测量: PANSS、简明精神病评定量表 (BPRS)、PANSS 的阳性症状副量表 (Positive symptom sub-scale of PANSS)、杨氏躁狂量表 (Young Mania Rating Scale, Y-MRS)、躁狂评定量表 (Mania Rating Scale, MRS)。在另一个变化形式中,抗精神病作用通过本领域的另外的量表和 / 或测试测量。

[0724] 在本发明的另一方面,DDT 化合物的高剂量对应于诱发促认知作用而不诱发抗精神病作用的量的至少约 100 倍的量。在一个变化形式中,促认知作用通过本领域已知的认知量表确定,诸如改善精神分裂症的认知的测量和治疗研究 MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)。在另一个变化形式中,促认知作用通过测量一种或者多种下述量表和 / 或测试的认知成分进行确定: MATRICS、阴性症状评估量表 (NSA)、评估阴性症状的量表 (SANS)、缺陷型精神分裂症诊断量表 (Schedule for the Deficit Syndrome, GDS)、PANSS 的阴性症状副量表、精神分裂症认知功能成套测验 - 共识版 (battery) (MATRICS Consensus Cognition Battery, MCCB)、CNS 生命体征 (CNS Vital Signs)、CogState 成套测验 (CogState battery)、认知药物研究成套测验 (CDR)、简明精神分裂症认知评估 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS)、精神分裂症认知评定量表 (SCoRS)、精神分裂症认知临床总体印象量表 (Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia, CGI-CogS)、重复性成套神经心理状态测验 (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)、精神分裂症的适应性行为测试 (TABs)、独立生活技能量表 (Independent Living Skills Inventory, ILS)、基于 UCSD 表现的技能评估 (UPSA)、认知评估检查 (CAI)、CAI 的功能整体评估 (GAF)、生活质量量表 (QLS)、社会能力的马里兰评估 (Maryland Assessment of Social Competence, MASC)、卡尔加里抑郁量表 (Calgary Depression Scale, CDS) 和 Montgomery- Åsberg 抑郁评定量表 (Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)。在另一个变化形式中,促认知作用通过本领域已知的另外量表和 / 或测试进行确定。

[0725] 低剂量

[0726] 一方面,DDT 化合物的低剂量对应于产生小于 65% 的多巴胺受体 D₂ 的受体占据。在一些变化形式中,低剂量提供了小于 65%、60%、55% 和 50% 中任一数值的 D₂ 占据。

[0727] 在另一方面,DDT 化合物的低剂量对应于约 0.03mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于约 0.03 至约 0.3mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于约 0.3mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于约 0.03 至约 1mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于约 0.01mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于 0.01 至约 1mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于约 0.5mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于小于约 0.5mg/kg 的每日剂量。在另一个变化形式中,低剂量对应于小于 1mg/kg 的每日剂量。

[0728] 在另一方面,DDT 化合物的低剂量对应于诱发经认知量表诸如 MATRICS 所确定的促认知作用而不诱发抗精神病作用的量。在另一个变化形式中,促认知作用通过测量一种

或者多种下述量表和 / 或测试的认知成分进行确定 :MATRICS、阴性症状评估量表 (NSA)、评估阴性症状的量表 (SANS)、缺陷型精神分裂症诊断量表 (GDS)、PANSS 的阴性症状副量表、精神分裂症认知功能成套测验 - 共识版 (MCCB)、CNS 生命体征、CogState 成套测验、认知药物研究成套测验 (CDR)、简明精神分裂症认知评估 (BACS)、精神分裂症认知评定量表 (SCoRS)、精神分裂症认知临床总体印象量表 (CGI-CogS)、重复性成套神经心理状态测验 (RBANS)、精神分裂症的适应性行为测试 (TABS)、独立生活技能量表 (ILS)、基于 UCSD 表现的技能评估 (UPSA)、认知评估检查 (CAI)、CAI 的功能整体评估 (GAF)、生活质量量表 (QLS)、社会能力的马里兰评估 (MASC)、卡尔加里抑郁量表 (CDS) 和 Montgomery- Åsberg 抑郁评定量表 (MADRS)。在另一个变化形式中,促认知作用通过本领域已知的另外量表和 / 或测试进行确定。

[0729] 在本发明的另一方面,DDT 化合物的低剂量对应于诱发抗精神病作用的量的至少约 1/100 的量。在一个变化形式中,抗精神病作用通过测定诸如 PANSS 所确定。在另一个变化形式中,抗精神病作用通过一种或者多种下述方法测量 :PANSS、简明精神病评定量表 (BPRS)、PANSS 的阳性症状副量表、杨氏躁狂量表 (Y-MRS)、躁狂评定量表 (MRS)。在另一个变化形式中,抗精神病作用通过本领域另外的量表和 / 或测试测量。

[0730] 单位剂型

[0731] DDT 化合物可在各种单位剂型中提供。一方面,本发明提供了单一治疗剂量。在一个变化形式中,单位剂型包含本申请所述的低剂量的 DDT 化合物。在另一个变化形式中,单位剂型包含本申请所述的高剂量的 DDT 化合物。

[0732] 在另一方面,本发明提供了联合治疗剂型。在一个变化形式中,联合治疗剂型包含本申请所述的低剂量的 DDT 化合物以及适于抗精神病治疗的第二种药物。在另一个变化形式中,联合治疗剂型包含本申请所述的高剂量的 DDT 化合物以及适于抗精神病治疗的第二种药物。

[0733] 试剂盒

[0734] 本发明还提供了试剂盒,其包含 DDT 化合物以及用于实现本申请详述的低剂量的促认知作用或者本申请详述的高剂量的促认知作用和抗精神病作用的说明书。一方面,所述试剂盒包含低剂量的 DDT 化合物和仅用于实现促认知作用的说明书。在一些变化形式中,促认知作用包括 (i) 改善 CIAS 诸如改善任意的一种或者多种记忆 (例如短时记忆、工作记忆、社会记忆)、注意力、冲动行为、言语流利和执行功能和 / 或 (ii) 改善精神分裂症的阴性症状诸如改善以下任意一种或者多种 :感情迟钝、兴趣动机缺乏 (avolition)、快感缺乏、失语症、病理性心境恶劣、自杀、绝望、抑郁和情绪低落。因此,一方面,用于实现促认知作用的试剂盒包含本申请所述的低剂量的 DDT 化合物。在另一个变化形式中,用于实现促认知作用的试剂盒包含单位剂型,所述单位剂型含有本申请所述的低剂量的 DDT 化合物。

[0735] 在另一方面,本发明的试剂盒包含高剂量的 DDT 化合物以及用于实现促认知和抗精神病作用的说明书。在一些变化形式中,抗精神病作用包括改善任意一种或者多种精神病性症状诸如精神分裂症的阳性症状 (例如妄想、幻觉、思想错乱和激动)。包含高剂量的 DDT 化合物的试剂盒可用于实现一种或者多种促认知作用以及一种或者多种抗精神病作用。因此,在一方面,用于实现促认知和抗精神病作用的试剂盒包含本申请所述的高剂量的 DDT 化合物。在另一个变化形式中,用于实现促认知和抗精神病作用的试剂盒包含单位剂

型,其含有本申请详述的高剂量的 DDT 化合物。在另一个变化形式中,用于实现促认知和抗精神病作用的试剂盒包含低剂量的 DDT 化合物以及适于抗精神病治疗的第二种药物。在另一个变化形式中,用于实现促认知和抗精神病作用的试剂盒包含高剂量的 DDT 化合物以及适于抗精神病治疗的第二种药物。一方面,用于实现促认知和抗精神病作用的试剂盒包含本申请详述的在单位剂型中的 DDT 化合物。

[0736] 治疗方法

[0737] 本发明提供了治疗涉及认知和 / 或精神病的疾病或者病症的方法。本发明提供了治疗认知障碍和 / 或精神障碍的方法,其通过对有此需要的受试者给药药用有效剂量的 DDT 化合物实现。在一个变化形式中,本申请使用的认知障碍包括且表示含有认知成分的障碍,诸如含有认知成分(例如 CIAS)的精神障碍(例如精神分裂症)。在一个变化形式中,认知障碍为影响执行功能的障碍。在一个变化形式中,本申请使用的精神障碍包括且表示含有精神病性组分的障碍,例如含有精神病性组分(例如阿尔茨海默病或者痴呆的精神病)的认知障碍(例如阿尔茨海默病)。在一个变化形式中,精神障碍为与痴呆相关的精神病。

[0738] 一方面,本发明包括改善认知的方法,其通过对有此需要的受试者给药药用有效剂量的 DDT 化合物实现。在一个变化形式中,改善认知包括减弱一种或者多种与认知损伤相关的症状。在另一方面,本发明提供以下方法:在有此需要的受试者中(i)改善认知和(ii)减弱与精神障碍相关的症状。在另一个方面,本发明包括在有此需要的受试者中改善认知而不减弱与精神障碍相关的症状的方法。在另一个方面,本发明提供在有此需要的受试者中改善认知而不显著减弱与精神障碍相关的症状的方法。在一些变化形式中,有此需要的受试者为其它促认知和 / 或抗精神病疗法难以医治的个体。

[0739] 一方面,本发明涉及改善认知和 / 或减弱与认知损伤相关的症状的方法,其通过给药低剂量或者高剂量的 DDT 化合物实现。在一个变化形式中,改善认知包括(i)改善 CIAS 诸如改善任意一种或者多种记忆(例如短时记忆、工作记忆、社会记忆)、注意力、冲动行为、言语流利和执行功能和 / 或(ii)改善精神分裂症的阴性症状诸如改善以下任意一种或者多种:感情迟钝、兴趣动机缺乏、快感缺乏、失语症、病理性心境恶劣、自杀、绝望、抑郁和情绪低落。

[0740] 在另一方面,本发明提供了以下方法:(i)改善认知(例如本申请所阐述)和 / 或减弱与认知损伤相关的症状以及(ii)减弱与精神障碍相关的症状,其通过给药高剂量的 DDT 化合物实现。在一个变化形式中,减弱与精神障碍相关的症状包括改善任意一种或者多种精神分裂症的阳性症状(例如妄想、幻觉、思想错乱和激动)。在一个变化形式中,本发明涉及治疗精神分裂症的方法,其通过给药高剂量的 DDT 化合物实现。在另一个变化形式中,本发明提供减弱精神分裂症的一种或者多种阳性症状的方法,其通过给药高剂量的 DDT 化合物实现。在另一个变化形式中,本发明包括减弱精神分裂症的一种或者多种阳性症状和 / 或一种或者多种阴性症状的方法,其通过给药高剂量的 DDT 化合物实现。在另一个变化形式中,本发明提供减弱 CIAS 的一种或者多种阳性症状和 / 或一种或者多种阴性症状的方法,其通过给药高剂量的 DDT 化合物实现。在另一个变化形式中,本发明提供减弱精神分裂症的一种或者多种阳性症状和 / 或一种或者多种阴性症状和 / 或一种或者多种错乱症状的方法,其通过给药高剂量的 DDT 化合物实现。

[0741] 在另一方面,本发明涉及改善认知和 / 或减弱与认知损伤相关的症状而不减弱与精神障碍相关的症状的方法,其通过给药低剂量的 DDT 化合物实现。在一个变化形式中,改善认知包括 (i) 改善 CIAS 诸如改善任意一种或者多种记忆 (例如短时记忆、工作记忆、社会记忆)、注意力、冲动行为、言语流利和执行功能和 / 或 (ii) 改善精神分裂症的阴性症状诸如改善以下任意一种或者多种:感情迟钝、兴趣动机缺乏、快感缺乏、失语症、病理性心境恶劣、自杀、绝望、抑郁和情绪低落。

[0742] 在另一个方面,本方面包括改善认知和 / 或减弱与认知损伤相关的症状而不显著减弱与精神障碍相关的症状的方法,其通过给药低剂量的 DDT 化合物实现。

[0743] 制备药物的方法

[0744] 在本发明的另一个方面,本发明提供了 DDT 化合物以及组合物在制备药物中的用途。特别地,本申请描述了用于治疗涉及认知和 / 或精神病的疾病或者病症的药物的制备。另外,DDT 化合物的药物组合物也用于制备用于治疗涉及认知和 / 或精神病的疾病或者病症的药物。

[0745] 确定剂量 / 治疗的方法

[0746] 本发明还包括确定适当或者优选的剂量的 DDT 化合物的方法以用于在有此需要的个体中 (i) 仅实现促认知作用或者 (ii) 实现促认知作用和抗精神病作用。一方面,通过测量 D_2 占据百分数并调整对其有应答的个体的剂量来确定适当剂量。在一个变化形式中,经本领域已知的方法诸如 PET 确定,如果 D_2 占据小于 65%,则增加剂量以实现抗精神病作用。在另一个变化形式中,如果 D_2 占据小于 65%、60%、55% 和 50% 中任一数值,则增加剂量以实现抗精神病作用。在另一个变化形式中,如果 D_2 占据至少为 65%,则减小剂量以实现促认知而无抗精神病作用。在另一个变化形式中,如果 D_2 占据大于 65%、70%、75%、80% 和 90% 中任一数值,则减小剂量以实现促认知而无抗精神病作用。在另一个变化形式中,如果 D_2 占据大于 65%,则减小剂量以实现促认知而无显著的抗精神病作用。至少 65% 的 D_2 占据或者大于 65%、70%、75%、80% 和 90% 中任一数值的 D_2 占据的一个指征为与精神障碍相关的一种或者多种症状的数目或其严重性减小。

[0747] 在另一方面,通过在个体中评估促认知和 / 或抗精神病作用并调整对其有应答的个体的剂量来确定适当剂量。例如,在一个变化形式中,如果确定的是第一剂量不在个体中诱发抗精神病作用,则将个体剂量从第一剂量增加至更高的第二剂量,以在第二剂量水平实现抗精神病作用,所述剂量可通过本领域已知的适当测试和 / 或量表确定。在另一个变化形式中,将剂量从第一剂量减小至更低的第二剂量,其中所述第二剂量相比于第一剂量仍实现抗精神病作用而不减弱副作用。副作用可通过本领域已知的适当测试和 / 或量表确定。在另一个变化形式中,将剂量从第一剂量减小至更低的第二剂量,以实现促认知而无抗精神病作用。在另一个变化形式中,将剂量从第一剂量减小至更低的第二剂量,以实现促认知而无抗精神病作用,且其中所述剂量相比于第一剂量诱发较小或者较少的副作用。因此,在另一个变化形式中,将所述剂量减小至最小剂量,其仍实现促认知作用而减弱副作用,如适当测试和 / 或量表所确定的那样。

[0748] 一方面,如上阐述监测个体疗法且保持一段时间,诸如一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月或者更长时间 (诸如整个个体疗法过程),以调整所需的个体剂量水平。由此,本申请详述的个体化疗法提供测量治疗参数以及调整对其有

应答的个体剂量的方法,以根据个体对疗法的最初和持续应答实现最优剂量。

[0749] 一般合成方法

[0750] 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,当用于所述的式中的各符号应理解为表示上文所述的涉及式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或者 (C) 或者其实施方案的那些基团。

[0751] 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者拆分对映体的方法,由相应的对映体的混合物获得。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得到特定的对映体。

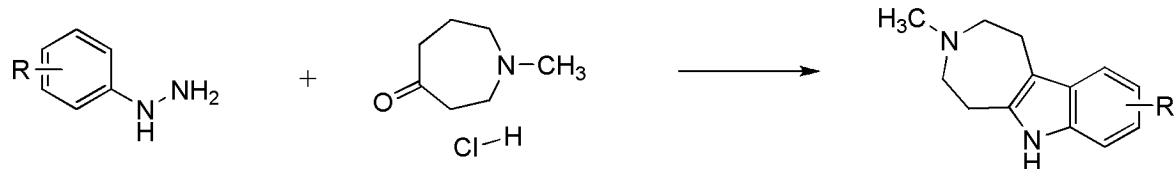
[0752] 当需要得到化合物的特定的异构体或者纯化反应的产物时,还可以对中间体或者最终产物使用色谱法、重结晶及其它常规的分离方法。

[0753] 本申请使用以下的缩写: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);水溶液 (aq.);甲醇 (MeOH);二氯甲烷 (DCM);保留因子 (Rf)。

[0754] 在合成本发明的化合物中使用的合成中间体的方法在一般方法 1 中显示。尽管标识符诸如 R 在下述方法中显示,应该理解的是即使不同的标识符或者其变化形式在别处使用,这些部分也适用于本申请详述的化合物。也应该理解的是本方面包括在如下方法中显示的特殊物质的修饰形式,例如其中使用具有芳基诸如苯基的化合物的方法也可使用具有杂芳基诸如吡啶基的化合物以得到含有杂芳基的产物。

[0755] 一般方法 1

[0756]

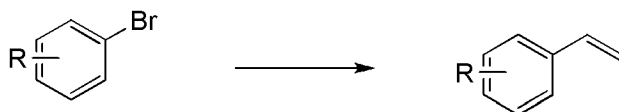


[0757] 将 1-甲基氮杂环庚烷-4-酮盐酸盐 (1 当量) 和适当取代的芳基肼盐酸盐 (1 当量) 在 7% 硫酸在 1,4-二噁烷 (2-3 mL) 中的混合物中在氮气下回流过夜。将混合物倒入冰上并用 50% NaOH 水溶液碱化。将所得的沉淀物滤过,用水充分洗涤,并在空气中干燥得到取代的 1,2,3,4,5,6-六氢氮杂并 [4,5-b] 吲哚衍生物。

[0758] 合成在本发明化合物的合成中使用的另一种中间体的方法如在一般方法 2 中显示。

[0759] 一般方法 2.

[0760]



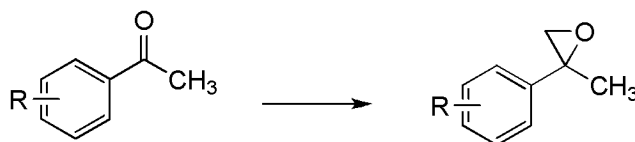
[0761] 将适当的芳基溴 (1 当量) 在 DMF 中溶解。在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡 (1.1 当量) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.02 当量) 加入至该溶液中并将反应混合物在 100°C 加热 1.5 小时。

将反应混合物冷却至 RT (室温), 用水稀释并用 DCM 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在低于 40°C 减压浓缩。将粗产物经硅胶柱色谱法纯化得到所需的乙烯基芳烃衍生物。

[0762] 合成在本发明化合物的合成中使用的另一种中间体的方法如在一般方法 3 中显示。

[0763] 一般方法 3

[0764]

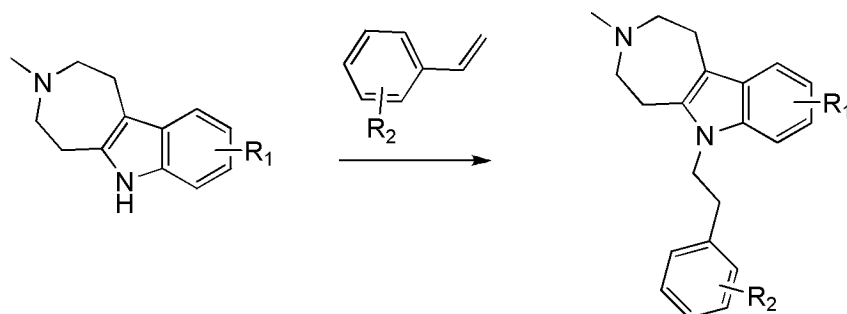


[0765] 将 NaH (1 当量) 加入至 DMSO 中并加热至 65°C 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并将反应混合物加热另外的 10 分钟, 之后将反应混合物冷却至 0°C。然后加入三甲基碘化铯 (Trimethylsulfonium iodide) (1 当量) 并将反应混合物搅拌 10 分钟。滴加适当的酮 (1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物倒入冰水中并将产物在乙醚中萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥并在 25°C 浓缩。

[0766] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 4 中显示。

[0767] 一般方法 4

[0768]

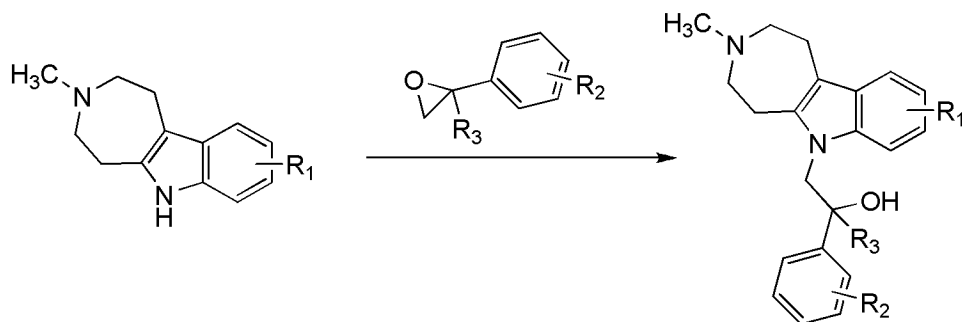


[0769] 将适当取代的 1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (1 当量)、2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶 (1.1 当量) 和 KOH (3.5 当量) 在 NMP (0.5 mL/mmol) 中的混合物搅拌并在 50-100°C 加热 3 小时。将反应混合物冷却至 RT 并通过加入冰和饱和 NaCl 水溶液稀释。将含水混合物用乙酸乙酯萃取并将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩得到粗产物。将粗产物在硅胶上经快速色谱法纯化或者经反相 HPLC 纯化。

[0770] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 5 中显示。

[0771] 一般方法 5.

[0772]

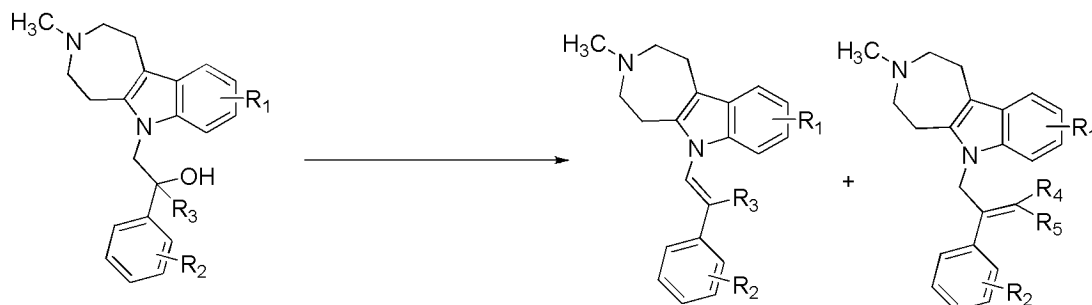


[0773] 将适当取代的 1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吲哚(1当量)在 DMF (2mL/mmol) 中溶解。在 RT 向该溶液中分批加入氢化钠(2.2当量)并搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加适当的芳基环氧乙烷(2当量)在 DMF (0.5mL/mmol) 中的溶液并在 RT 搅拌过夜。将产物经 LCMS 监测,并将反应混合物用甲醇淬灭并浓缩至干燥。将水加入至残留物中并将产物在乙酸乙酯(3×50mL)中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化。

[0774] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 6 中显示。

[0775] 一般方法 6

[0776]

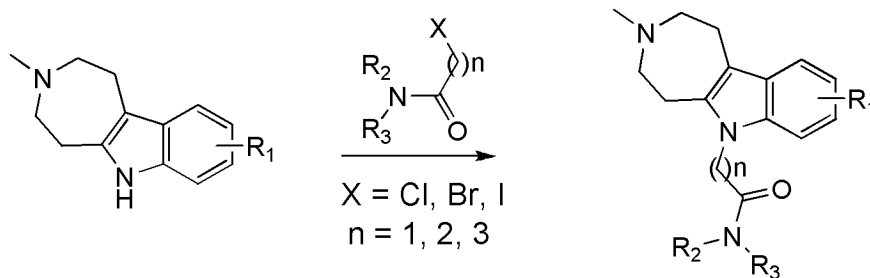


[0777] 将适当取代的 2-(2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吲哚-6(1H)-基)乙醇(1当量)在 25% H₂SO₄水溶液(8mL/mmol)中吸收,并在 90℃搅拌 3 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物冷却并用 KOH 水溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化。

[0778] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 7 中显示。

[0779] 一般方法 7.

[0780]

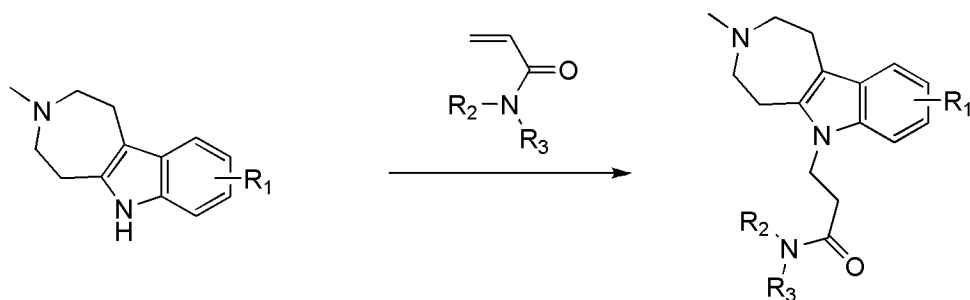


[0781] 将适当取代的 1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吲哚(1当量)在 DMF 中吸收。将 CuI (0.1 当量)、L-脯氨酸(0.2 当量)和 K₃PO₄(2 当量)加入至溶液中并将混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-卤代乙酰胺衍生物(1.2 当量)。将反应混合物在 90℃加热 12 小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后将残留物用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩得到粗产物,将其经柱色谱法纯化。

[0782] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 8 中显示。

[0783] 一般方法 8

[0784]

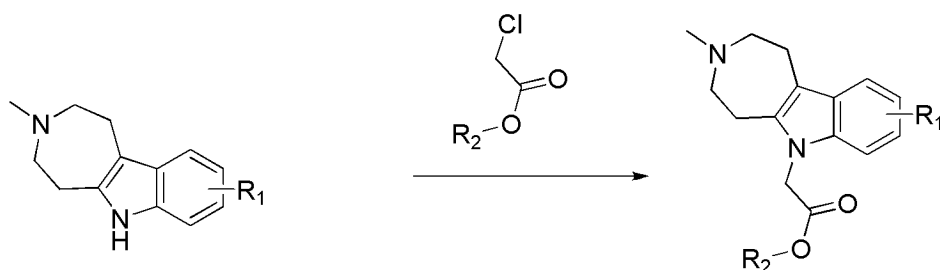


[0785] 将氢化钠 (1.5 当量) 用己烷洗涤以除去油状物并真空干燥。然后将其在中 THF 混悬。在 0℃ 向该混悬液中滴加咪啉 (1 当量) 在 THF 中的溶液。然后将反应混合物搅拌 0.5 小时。将乙烯基化合物 (2 当量) 在 THF 中的溶液滴加至反应混合物中。将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时并经 TLC 监测。反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭。将粗化合物经制备性 TLC 纯化。将纯化化合物在 HCl 的乙醇溶液中搅拌得到相应的 HCl 盐。

[0786] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 9 中显示。

[0787] 一般方法 9

[0788]

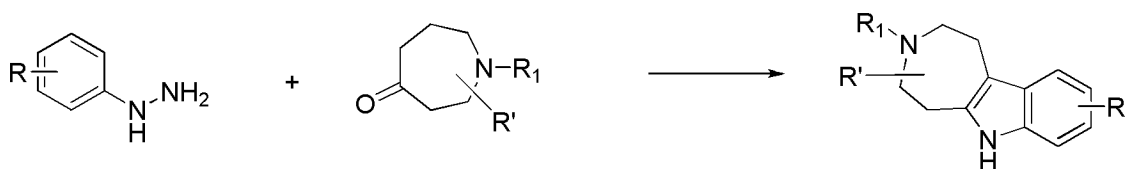


[0789] 将取代的咪啉 (1 当量) 在 DMF 中吸收。将 CuI (9mg, 0.046mmol)、L- 脯氨酸 (0.2 当量) 和 K₃PO₄ (2 当量) 加入至溶液中并将混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2- 氯乙酸酯 (1.2 当量)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发并将残留物用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。然后将纯化的化合物在乙醇在 HCl 中的溶液中吸收得到所需化合物的 HCl 盐。

[0790] 合成在本发明化合物的合成中使用的另一种中间体的方法在一般方法 10 中显示。

[0791] 一般方法 10

[0792]

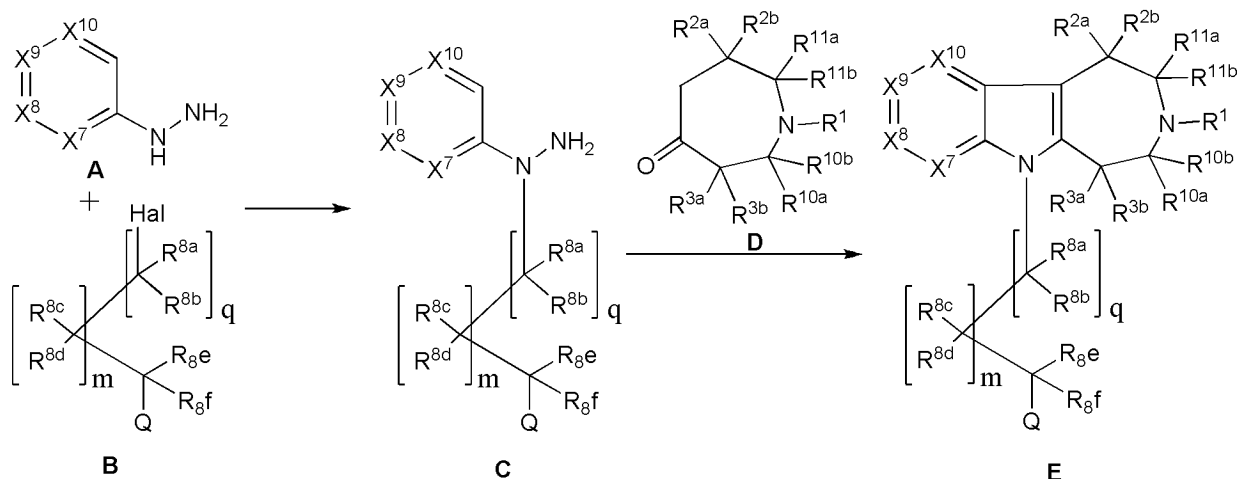


[0793] 将适当取代的氮杂环庚烷-4-酮盐酸盐 (1 当量) 和适当取代的芳基肼盐酸盐 (1 当量) 在 7% 硫酸在 1,4- 二噁烷中的混合物中在氮气下回流过夜。将混合物倒入冰上并用 50% NaOH 水溶液碱化。将所得的沉淀物滤过, 用水充分洗涤, 并在空气中干燥得到取代的 1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 咪唑衍生物。

[0794] 合成一些本发明的化合物的方法在一般方法 11 中显示。

[0795] 一般方法 11.

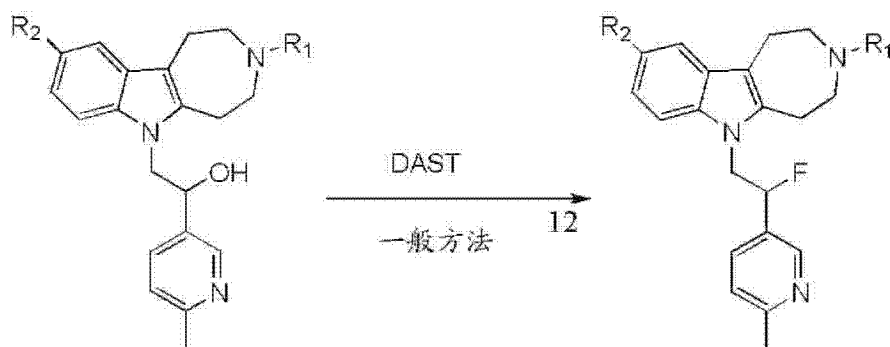
[0796]



[0797] 一般而言,适当取代的肼 A 可与适当取代的烷基卤 B 反应得到取代的肼 C,其中肼的固有 (internal) 氮如上显示取代。中间体 D 与适当取代的氮杂环庚烷-4-酮 D 的反应得到结构 E 通常所述类型的结构。

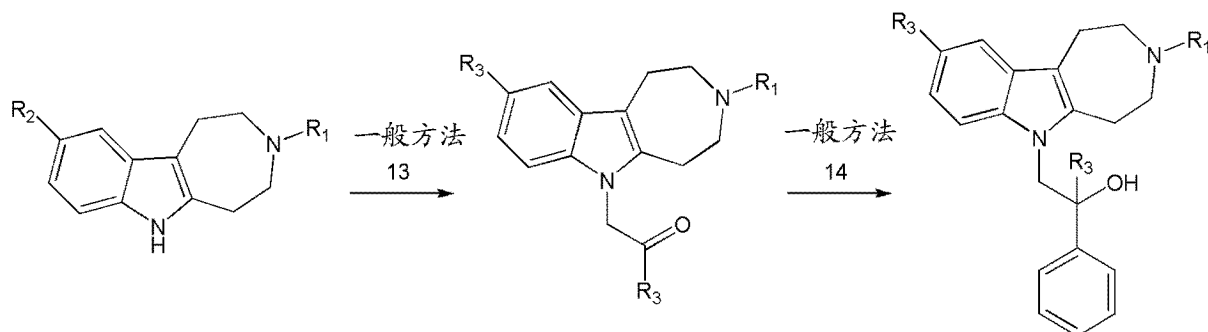
[0798] 一般方法 12.

[0799]



[0800] 将适当的醇-吡啶 (1 当量) 在 DCM 中溶解并将溶液冷却至 0℃。滴加二乙基氨基三氟化硫 (DAST) (1.5 当量) 并将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释并分离有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残留物经中性氧化铝色谱法纯化得到氟化产物。

[0801]



[0802] 一般方法 13

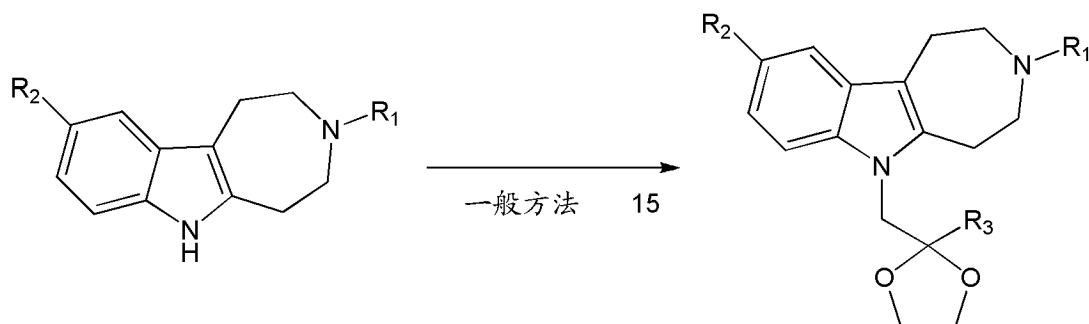
[0803] 向适当的吡啶 (1 当量) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮中的溶液中加入 KOH (7 当量)。将反应混合物在 RT 搅拌 20 分钟。滴加适当的 2-溴-1-(芳基)乙酮 (1 当量) 在 N-甲

基-2-吡咯烷酮中的溶液并继续搅拌额外的 2-4 小时。反应经 LCMS 和 TLC 监测。将反应混合物通过加入水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残留物经硅胶色谱法纯化得到酮产物。

[0804] 一般方法 14

[0805] 将由一般方法 13 得到的酮化合物 (1 当量) 在无水 THF 中溶解。在 RT 在氮气气氛下将格氏试剂 (Grignard reagent) (3 当量) 滴加至其中并将反应混合物在 RT 搅拌 1 小时。将水加入至反应混合物中并将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残留物经 HPLC 纯化得到纯的醇产物。

[0806]



[0807] 一般方法 15

[0808] 将适当取代的咪唑 (1 当量) 在 DMF (2mL/mmol) 中溶解并在氮气气氛下将氢化钠 (2 当量) 加入至其中。加入适当的 2-(溴甲基)-1,3-二氧戊环 (1 当量) 并将反应混合物在 100℃ 加热过夜。将反应混合物通过加入水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残留物经硅胶色谱法纯化得到纯的二氧杂环戊基产物。

[0809] 上面详述的方法可如本领域技术人员已知的那样进行改变以制备本申请详述的化合物。每个一般方法的具体实施例在下述实施例中提供。可适于得到本申请详述的化合物的额外的合成方法参见美国申请 12/259,234 和 PCT 申请 PCT/US2008/081390,其均提交于 2008 年 10 月 27 日。

[0810] 提供下述实施例以示例说明而不限本发明。

[0811] 将本申请公开的所有参考的全部内容通过引用的方式并入本申请。

[0812] 实施例

[0813] 实施例 1. 9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶的制备

[0814] 标题化合物遵循一般方法 1 制备。将 1-甲基氮杂环庚烷-4-酮盐酸盐 (164mg, 1mmol) 和 4-氯苯基胍盐酸盐 (179mg, 1mmol) 在 7% 硫酸在 1,4-二噁烷 (2-3mL) 中的混合物中在氮气下加热过夜。两个液层在整个反应过程中保留。将混合物倒入冰上并用 50% NaOH 水溶液碱化。将所得的沉淀物滤过,用水充分洗涤,并在空气中干燥得到 9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶,其为暗棕色固体 (183mg 78% 收率)。

[0815] 实施例 2. 1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶的制备

[0816] 标题化合物遵循一般方法 1 制备。将对甲苯基胍盐酸盐 (15g, 94.55mmol) 在 7% H₂SO₄ 在 1,4-二噁烷 (650mL) 中的溶液中吸收,加入 1-甲基氮杂环庚烷-4-酮 HCl (15.4g, 94.55mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。将反应混合物在 80℃ 搅拌 14 小时。反应完成后,将反应

物质用 50% NaOH 溶液缓慢碱化,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并蒸发至干燥并经柱色谱法纯化(硅胶 100-200 目筛;洗脱剂:10% 甲醇-DCM)得到 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(5g)。

[0817] 实施例 3. 2-乙基-5-乙烯基-吡啶的制备

[0818] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 2-乙基-5-溴-吡啶(0.6g, 0.00322mol) 在 DMF : THF (3 : 16mL) 中溶解,并在 RT 在氮气下向该溶液中加入三丁基乙烯基锡(1.03mL, 0.00354mol) 和 Pd(PPh₃)₄(0.048g, 0.000041mol) 并将混合物在 100℃ 加热 30 分钟。反应完成后(TLC),将反应混合物冷却至 RT 并用水(60mL) 稀释并用 DCM(3×100mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在低于 40℃ 使用旋转蒸发器减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化(2% 乙酸乙酯: 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径-5.0cm, 硅胶高度-约 5 英寸) 得到 2-乙基-5-乙烯基吡啶, 其为浅黄色液体(0.4g, 93% 收率)。

[0819] 实施例 4. 2-异丙基-5-乙烯基-吡啶的制备

[0820] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5-溴-2-异丙基-吡啶(0.75g, 3.7mmol) 在 DMF : THF (3 : 1, 6mL) 中溶解。在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡(1.2mL, 4.12mmol) 和 Pd(PPh₃)₄(0.070g, 0.06mmol) 加入至该溶液中并在 100℃ 加热 30 分钟。将反应混合物冷却至 RT 并用水(60mL) 稀释并用 DCM(3×100mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化(90% DCM- 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径-5.0cm, 硅胶高度-约 5 英寸) 得到 2-异丙基-5-乙烯基吡啶, 其为浅黄色液体(0.5g, 90% 收率)。

[0821] 实施例 5. 2-三氟甲基-5-乙烯基-吡啶的制备

[0822] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5-溴-2-三氟甲基吡啶(2.0g, 8.8mmol) 在 DMF : THF (3 : 1, 12mL) 中溶解。在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡(3.0g, 9.68mmol) 和 Pd(PPh₃)₄(0.135g, 0.11mmol) 加入至该溶液中并在 100℃ 加热 2 小时。反应完成后(TLC), 将反应混合物冷却至 RT 并用水(120mL) 稀释并用乙酸乙酯(3×100mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并使用旋转蒸发器在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化(2% 乙酸乙酯: 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径-5.0cm, 硅胶高度-约 5 英寸) 得到 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶, 其为浅黄色油状物(0.8g, 52% 收率)。

[0823] 实施例 6. 5-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯的制备

[0824] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(4.0g, 18.5mmol) 在 160mL 二噁烷中溶解。在 25℃ 将乙烯基三丁基锡(11.7g, 37mmol) 加入至该溶液中, 接着加入二氯二(三苯基膦) 钯(1.5g, mmol)。将反应混合物脱气并用氮气净化 5 分钟, 然后在 100℃ 加热 2 小时。将反应混合物减压蒸发并将残留物经硅胶色谱法纯化(100-200 目筛, 洗脱剂: 己烷-50% 乙酸乙酯-己烷梯度)。将所需馏分在低于 40℃ 减压浓缩得到 2g 5-乙烯基吡啶-2-羧酸甲酯, 其为淡黄色油状物(在 -20℃ 为固体)。TLC R_f 0.3, 40% 乙酸乙酯: 己烷。

[0825] 实施例 7. 2-甲基-5-乙烯基-吡啶的制备

[0826] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5-溴-2-甲基吡啶(5g, 29.0mmol) 在 DMF : THF (3 : 1, 35mL) 中溶解。在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡(10.2g, 31.9mmol) 和 Pd(PPh₃)₄(0.44g, 0.432mmol) 加入至该溶液中并在 100℃ 加热 2 小时。反应完成后(TLC),

将反应混合物冷却至 RT 并用水 (350mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并使用旋转蒸发器在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 (6% 乙酸乙酯 : 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径 -2.5cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 得到 2- 甲基 -5- 乙烯基吡啶, 其为浅黄色油状物 (1.6g, 47% 收率)。

[0827] 实施例 8.3- 乙烯基吡啶的制备

[0828] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 3- 溴吡啶 (3.0g, 18.9mmol) 在 DMF (9mL) 中溶解, 在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡 (6.62g, 20.8mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.326g, 0.282mmol) 加入至该溶液中并在 80℃ 加热 3 小时。将反应混合物冷却至 RT, 用水 (90mL) 稀释并用 DCM (3×150mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 (5% 乙酸乙酯 : 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径 -5.0cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 得到所需的化合物, 其为浅黄色液体 (0.62g, 30% 收率)。

[0829] 实施例 9.2- 甲基 -5- 乙烯基 - 嘧啶的制备

[0830] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5- 溴 -2- 甲基 - 嘧啶 (1.7g, 9.87mmol) 在 DMF : THF (3 : 124mL) 中溶解, 在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡 (3.2mL, 10.8mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.148g, 0.128mmol) 加入至该溶液中并在 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物冷却至 RT 并用水 (60mL) 稀释并用 DCM (3×100mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并使用旋转蒸发器在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 (20% 乙酸乙酯 - 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径 -5.0cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 得到 2- 甲基 -5- 乙烯基嘧啶, 其为浅黄色液体 (1.1g, 91% 收率)。

[0831] 实施例 10.5- 乙烯基 - 嘧啶的制备

[0832] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5- 溴嘧啶 (0.5g, 3.2mmol) 在 DMF (6mL) 中溶解, 在 RT 在氮气下向该溶液中加入三丁基乙烯基锡 (1.15g, 3.5mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.06g, 0.05mmol) 并在 100℃ 加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至 RT 并用水 (60mL) 稀释并用 DCM (3×100mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并使用旋转蒸发器在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 (4% 乙酸乙酯 : 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径 -2.5cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 得到 5- 乙烯基嘧啶, 其为浅黄色液体 (0.32g, 95% 收率)。

[0833] 实施例 11.2- 甲基 -5- 乙烯基 - 吡嗪的制备

[0834] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5- 溴 -2- 甲基吡嗪 (2.0g, 11mmol) 在 DMF : THF (3 : 1, 24mL) 中溶解。在 RT 在氮气下将三丁基乙烯基锡 (3.0g, 12.6mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.172g, 0.143mmol) 加入至该溶液中并在 100℃ 加热 3 小时。将反应混合物冷却至 RT 并用水 (240mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×150mL) 萃取, 将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在低于 40℃ 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 (2% 乙酸乙酯 : 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径 -5.0cm, 硅胶高度 - 约 5 英寸) 得到 2- 甲基 -5- 乙烯基吡嗪, 其为浅黄色油状物 (1.0g, 71% 收率)。

[0835] 实施例 12.1- 甲基 -5- 乙烯基吡啶 -2(1H)- 酮的制备

[0836] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。在 RT 向 5- 溴 -1- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮 (2g, 10.63mmol) 在 20mL 1,4- 二噁烷中的溶液中加入二氯二 (三苯基膦) 钯 (II) (0.834g, 1.19mmol) 并在相同温度搅拌 5 分钟。在 RT 缓慢加入三丁基乙烯基锡 (3.46mL, 1.19mmol) 并在 100-105℃ 搅拌 2 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。起始物质反应完成后, 将溶剂蒸发

并将残留物经柱色谱法纯化（使用 60% 乙酸乙酯-己烷）得到 1.2g 1-甲基-5-乙烯基吡啶-2(1H)-酮。

[0837] 实施例 13. 2-丙基-5-乙烯基-吡啶的制备

[0838] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。将 5-溴-2-丙基-吡啶 (0.5g, 2.5mmol) 在 DMF : THF (3 : 1, 8mL) 中溶解。向该溶液中, 在 RT 在氮气下加入三丁基乙烯基锡 (1.3mL, 3.7mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.057g, 0.05mmol) 并在 100°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却至 RT 并用水 (80mL) 稀释并用 DCM (3×100mL) 萃取, 将有机层经无水硫酸钠干燥并使用旋转蒸发器在低于 40°C 减压浓缩。将粗物质经柱色谱法纯化 (3% 乙酸乙酯: 己烷, 硅胶 100-200 目筛, 柱直径-2.5.0cm, 硅胶高度-约 5 英寸) 得到 2-丙基-5-乙烯基吡啶, 其为浅黄色液体 (0.15g, 41% 收率)。

[0839] 实施例 14. 5-乙烯基吡啶-2-甲酸的制备

[0840] 标题化合物遵循一般方法 2 制备。在 RT 向 5-溴吡啶-2-羧酸 (5g, 24.75mmol) 在 50mL 1,4-二噁烷中的溶液中加入二氯二(三苯基膦)钯 (II) (2.08g, 2.96mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。在 RT 缓慢加入三丁基乙烯基锡 (11.7g, 36.9mmol) 并在 100°C 搅拌 3 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。起始物质反应完成后, 将溶剂在低于 40°C 蒸发并经柱色谱法纯化 (使用乙酸乙酯) 得到 5-乙烯基吡啶-2-羧酸 (3.5g, 94.5%)。

[0841] 实施例 15. 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶的制备

[0842] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO (4mL) 加入至 NaH 60% 在油中的分散液 (0.314g, 7.8mmol, 1.3 当量) 中并加热至 65°C 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF (10mL) 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0°C。加入三甲基碘化铊 (1.2g, 5.9mmol, 1 当量) 并搅拌 10 分钟, 然后滴加 6-甲基吡啶-3-甲醛 (0.720g, 5.9mmol, 1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时, 将产物经 LCMS 监测。将反应混合物倒入冰水中并将产物在乙醚 (4×50mL) 中萃取, 经 Na_2SO_4 干燥并在 25°C 浓缩得到粗产物 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (1.1g 粗产物)。

[0843] 实施例 16. 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0844] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。历时 5 分钟向三甲基碘化铊 (3.5g, 17.15mmol, 1.2 当量) 在 DMSO (30mL) 中的溶液中分批加入氢化钠 50%-55% 在油中的分散液 (0.97g, 22.2mmol, 1.5 当量), 并在 RT 搅拌 1 小时。历时 20 分钟将 1-(4-氟苯基)乙酮 (2g, 14.47mmol, 1 当量) 在 DMSO (10mL) 中的溶液滴加至反应混合物中, 并在 RT 搅拌 4 小时。反应进程经 TLC 监测并将反应混合物倒入 100mL 水中并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (2×150mL) 洗涤, 接着用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发至干燥得到棕色油状物 (2.2g)。 ^1H NMR (d6-丙酮) 与结构一致。产物 R_f 0.8 (乙酸乙酯: 己烷 10 : 90)。

[0845] 实施例 17. 2-对甲苯基环氧乙烷的制备

[0846] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。历时 5 分钟向三甲基碘化铊 (10.28g, 50.37mmol, 1.2 当量) 在 DMSO (70mL) 中的溶液中分批加入氢化钠 60% 在油中的分散液 (2.82g, 70.5mmol, 1.7 当量), 并在 RT 搅拌 1 小时。历时 20 分钟将 4-甲基苯甲醛 (5.0g, 42.0mmol, 1 当量) 在 DMSO (25mL) 中的溶液滴加至反应混合物中。将其在 RT 搅拌 4 小时。反应经 TLC 监测并将反应混合物倒入水 (150mL) 中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取

物用水和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥并蒸发至干燥得到 2- 对甲基苯基环氧乙烷 (5.2g)。

[0847] 实施例 18. 3-(环氧乙烷-2-基)吡啶的制备

[0848] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将氢化钠 50% 在油中的分散液 (1.64g, 34.2mmol, 1.8 当量) 在 DMSO (12mL) 中吸收并在 65℃ 加热 1 小时。在相同温度加入 THF (36mL) 并加热 10 分钟。将反应混合物冷却至 0℃ 并加入三甲基碘化铊 (3.81g, 18.6mmol, 1 当量), 接着加入吡啶-3- 甲醛 (2g, 18.6mmol, 1 当量) 并在 RT 搅拌 1 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 将反应混合物倒入冰中并用乙醚萃取, 经无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到 3-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (1g)。

[0849] 实施例 19. 2-(2,4,6-三氟苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0850] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH (1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊 (1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(2,4,6-三氟苯基) 乙酮 (1 当量) 在 THF 中的溶液。该加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 用乙醚 (4×50mL) 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0851] 实施例 20. 2-(2,4-二氯苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0852] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH (1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊 (1 当量) 并将反应混合物搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(2,4-二氯苯基) 乙酮 (1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚 (4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0853] 实施例 21. 2-(2,4-二氟苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0854] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH (1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊 (1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(2,4-二氟苯基) 乙酮 (1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚 (4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0855] 实施例 22. 2-(3,4-二氯苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0856] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH (1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊 (1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(3,4-二氯苯基) 乙酮 (1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚 (4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0857] 实施例 23. 2-(3,4-二氟苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0858] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH (1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至

0℃。加入三甲基碘化铊(1当量)并搅拌10分钟,之后滴加1-(3,4-二氟苯基)乙酮(1当量)在THF中的溶液。加入完成后,将反应混合物在RT搅拌2小时。将产物经LCMS监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经Na₂SO₄干燥并在25℃浓缩得到产物。

[0859] 实施例 24. 2-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0860] 标题化合物遵循一般方法3制备。将DMSO加入至NaH(1当量)中并加热至65℃且保持1小时。在相同温度加入THF并再加热10分钟。10分钟后,将反应混合物冷却至0℃。加入三甲基碘化铊(1当量)并搅拌10分钟,之后滴加1-(3-氯-4-氟苯基)乙酮(1当量)在THF中的溶液。加入完成后,将反应混合物在RT搅拌2小时。将产物经LCMS监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经Na₂SO₄干燥并在25℃浓缩得到产物。

[0861] 实施例 25. 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0862] 标题化合物遵循一般方法3制备。将DMSO加入至NaH(1当量)中并加热至65℃且保持1小时。在相同温度加入THF并再加热10分钟。10分钟后,将反应混合物冷却至0℃。加入三甲基碘化铊(1当量)并搅拌10分钟,之后滴加1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮(1当量)在THF中的溶液。加入完成后,将反应混合物在RT搅拌2小时。将产物经LCMS监测,将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经Na₂SO₄干燥并在25℃浓缩得到产物。

[0863] 实施例 26. 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)环氧乙烷的制备

[0864] 标题化合物遵循一般方法3制备。将DMSO加入至NaH(1当量)中并加热至65℃且保持1小时。在相同温度加入THF并再加热10分钟。10分钟后,将反应混合物冷却至0℃。加入三甲基碘化铊(1当量)并搅拌10分钟,之后滴加3-氟-4-甲氧基苯甲醛(1当量)在THF中的溶液。加入完成后,将反应混合物在RT搅拌2小时。将产物经LCMS监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经Na₂SO₄干燥并在25℃浓缩得到产物。

[0865] 实施例 27. 2-(4-氯-3-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0866] 标题化合物遵循一般方法3制备。将DMSO加入至NaH(1当量)中并加热至65℃且保持1小时。在相同温度加入THF并再加热10分钟。10分钟后,将反应混合物冷却至0℃。加入三甲基碘化铊(1当量)并搅拌10分钟,之后滴加1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(1当量)在THF中的溶液。加入完成后,将反应混合物在RT搅拌2小时。将产物经LCMS监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经Na₂SO₄干燥并在25℃浓缩得到产物。

[0867] 实施例 28. 2-(4-氯苯基)-2-甲基环氧乙烷的制备

[0868] 标题化合物遵循一般方法3制备。将DMSO加入至NaH(1当量)中并加热至65℃且保持1小时。在相同温度加入THF并再加热10分钟。10分钟后,将反应混合物冷却至0℃。加入三甲基碘化铊(1当量)并搅拌10分钟,之后滴加1-(4-氯苯基)乙酮(1当量)在THF中的溶液。加入完成后,将反应混合物在RT搅拌2小时。将产物经LCMS监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经Na₂SO₄干燥并在25℃浓缩得到产物。

[0869] 实施例 29. 2-(4-氟苯基)-2,3-二甲基环氧乙烷的制备

[0870] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三乙基碘化铯(1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(4- 氟苯基) 乙酮(1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚(4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄干燥并在 25℃浓缩得到产物。

[0871] 实施例 30. 2-(4- 甲氧基苯基)-2- 甲基环氧乙烷的制备

[0872] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铯(1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(4- 甲氧基苯基) 乙酮(1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚(4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄干燥并在 25℃浓缩得到产物。

[0873] 实施例 31. 2-(三氟甲基)-2-(4- 氟苯基) 环氧乙烷的制备

[0874] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铯(1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 2, 2, 2- 三氟 -1-(4- 氟苯基) 乙酮(1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚(4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄干燥并在 25℃浓缩得到产物。

[0875] 实施例 32. 2-(三氟甲基)-5-(2- 甲基环氧乙烷 -2- 基) 吡啶的制备

[0876] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铯(1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 1-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 乙酮(1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚(4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄干燥并在 25℃浓缩得到产物。

[0877] 实施例 33. 2-(三氟甲基)-5-(环氧乙烷 -2- 基) 吡啶的制备

[0878] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铯(1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加 6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 甲醛(1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚(4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄干燥并在 25℃浓缩得到产物。

[0879] 实施例 34. 2- 环丙基 -2-(4- 氟苯基) 环氧乙烷的制备

[0880] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量) 中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后, 将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铯(1 当量) 并搅拌 10 分钟, 之后滴加环丙基(4- 氟苯基) 甲酮(1 当量) 在 THF 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中, 在乙醚(4×50mL) 中萃取, 经 Na₂SO₄干燥并在 25℃浓缩得

到产物。

[0881] 实施例 35. 2-乙基-2-(4-氟苯基)环氧乙烷的制备

[0882] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量)中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后,将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊(1 当量)并搅拌 10 分钟,之后滴加 1-(4-氟苯基)丙-1-酮(1 当量)在 THF 中的溶液。加入完成后,将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经 Na₂SO₄干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0883] 实施例 36. 2-甲基-2-苯基环氧乙烷的制备

[0884] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量)中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后,将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊(1 当量)并搅拌 10 分钟,之后滴加苯乙酮(1 当量)在 THF 中的溶液。加入完成后,将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经 Na₂SO₄干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0885] 实施例 37. 2-甲基-5-(2-甲基环氧乙烷-2-基)吡啶的制备

[0886] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量)中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后,将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊(1 当量)并搅拌 10 分钟,之后滴加 1-(6-甲基吡啶-3-基)乙酮(1 当量)在 THF 中的溶液。加入完成后,将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经 Na₂SO₄干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0887] 实施例 38. 2-甲基-5-(2-甲基环氧乙烷-2-基)嘧啶的制备

[0888] 标题化合物遵循一般方法 3 制备。将 DMSO 加入至 NaH(1 当量)中并加热至 65℃ 且保持 1 小时。在相同温度加入 THF 并再加热 10 分钟。10 分钟后,将反应混合物冷却至 0℃。加入三甲基碘化铊(1 当量)并搅拌 10 分钟,之后滴加 1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙酮(1 当量)在 THF 中的溶液。加入完成后,将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将产物经 LCMS 监测并将反应混合物倒入冰水中,在乙醚(4×50mL)中萃取,经 Na₂SO₄干燥并在 25℃ 浓缩得到产物。

[0889] 实施例 39. 9-氯-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 1)的制备

[0890] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(117mg, 0.5mmol)、2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶(95mg, 0.55mmol, 1.1 当量)和 KOH(粉碎的, 98mg, 1.75mmol, 3.5 当量)在 NMP(0.3mL)中的混合物搅拌并在 50℃ 加热 3 小时。将反应混合物冷却至 RT 并通过加入冰和饱和 NaCl 水溶液稀释。将水层用乙酸乙酯萃取并将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩得到粗产物,其为橙色油状物(153mg)。将粗产物在硅胶(6g, 40-63 微米, 230-400 目筛)上经快速色谱法纯化(用乙酸乙酯、接着乙酸乙酯:乙醇:氨水(90:10:1)洗脱)得到 80mg(39% 收率)9-氯-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶,其为游离碱。通过用 HCl-乙醚处理将该游离碱转化为其 HCl 盐。

[0891] 实施例 40. 9-氯-3-甲基-6-(2-(5-甲基吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物3)的制备

[0892] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.85mmol)、四正丁基氯化铵(11mg, 0.043mmol)、3-甲基-5-乙烯基吡啶(121mg, 1.02mmol)在 50% NaOH(6mL)中吸收并将反应混合物在 90℃加热过夜。反应经 TLC 监测。反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯和水萃取,分离有机层,经 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗化合物经制备性 TLC 纯化得到 9mg 9-氯-3-甲基-6-(2-(5-甲基吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶,分离为其草酸盐。¹HNMR(CD₃OD, 草酸盐) δ (ppm): 8.40(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.0(d, 1H), 4.40(t, 2H), 3.70(t, 2H), 3.30(s, 3H), 3.20(m, 5H), 3.0(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[0893] 实施例 41. 6-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物4)的制备

[0894] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.46mmol)、四正丁基氯化铵(6mg, 0.023mmol)、3-氯-5-乙烯基吡啶(77mg, 0.55mmol)在 50% NaOH(3mL)中吸收。将反应混合物在 110℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯萃取并将有机层经 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,经反相色谱法纯化(C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL)后得到 150mg 6-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶,其为 TFA 盐。

[0895] 实施例 42. 9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(2-(吡啶-4-基)乙基)氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物5)的制备

[0896] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.42mmol)、四正丁基氯化铵(6mg, 0.025mmol)、4-乙烯基吡啶(53mg, 0.51mmol)在 50% NaOH(3mL)中吸收。将反应混合物在 110℃加热过夜。反应经 TLC 监测。反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯和水萃取,将有机层经 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,经反相色谱法纯化(C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL)后得到 40mg 9-氯-3-甲基-6-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶,其为 TFA 盐。

[0897] 实施例 43. 1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基-6-(2-(吡啶-4-基)乙基)氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物6)的制备

[0898] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.46mmol)、四正丁基氯化铵(6mg, 0.023mmol)、4-乙烯基吡啶(58mg, 0.55mmol)在 50% NaOH(3mL)中吸收。将反应混合物在 110℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯萃取并将有机层经 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,经反相色谱法纯化(C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL)后得到 100mg 3,9-二甲基-6-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶,其为 TFA 盐。

[0899] 实施例 44. 9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基-6-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物8)的制备

[0900] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。向 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(150mg, 0.6mmol) 在 50% NaOH 水溶液(7mL) 中的溶液中加入四正丁基氯化铵(9mg, 0.03mmol), 接着加入 2-乙烯基吡啶(74mg, 0.7mmol)。将反应混合物在 80℃ 加热 14 小时。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取; 将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 80mg 9-氯-3-甲基-6-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶, 其为 TFA 盐。

[0901] 实施例 45. 1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基-6-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物9)的制备

[0902] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。向 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(150mg, 0.7mmol) 在 50% NaOH 水溶液(7mL) 中的溶液中加入四正丁基氯化铵(9mg, 0.03mmol), 接着加入 2-乙烯基吡啶(80mg, 0.77mmol) 并将反应混合物在 80℃ 加热 14 小时。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取; 将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 80mg 3,9-二甲基-6-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶, 其为 TFA 盐。

[0903] 实施例 46. 9-氯-6-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物10)的制备

[0904] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。向 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.42mmol) 在 50% NaOH 水溶液(5mL) 中的溶液中加入四正丁基氯化铵(9mg, 0.03mmol), 接着加入 3-氯-5-乙烯基吡啶(65mg, 0.47mmol)。将反应混合物在 60℃ 加热 8 小时。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取; 将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 5mg 9-氯-6-(2-(5-氯吡啶-3-基)乙基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶, 其为 TFA 盐。

[0905] 实施例 47. 5-(2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙基)吡啶-2-羧酸(化合物11)的制备

[0906] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。向 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(200mg, 0.93mmol) 在 50% NaOH 水溶液(3mL) 中的溶液中加入四正丁基氯化铵(12mg, 0.046mmol), 接着加入 5-乙烯基吡啶-2-甲酸(153mg, 1.0mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热过夜, 并将反应经 TLC 监测。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 7mg 5-(2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙基)吡啶-2-甲酸, 其为 TFA 盐。

[0907] 实施例 48. 6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物20)的制备

[0908] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。向 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(150mg, 0.69mmol) 在 50% NaOH 水溶液(3mL) 中的溶液中加入四正丁基氯化

铵 (9mg, 0.034mmol), 接着加入 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶 (133mg, 0.76mmol)。将反应混合物在 120℃ 加热 8 小时并将反应经 TLC 监测。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 15mg 3,9-二甲基-6-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶, 其为 TFA 盐。

[0909] 实施例 49. 5-(2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)乙基)吡啶-2-羧酸 (化合物 21) 的制备

[0910] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。向 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (200mg, 0.85mmol) 在 50% NaOH 水溶液 (3mL) 中的溶液中加入四正丁基氯化铵 (11mg, 0.042mmol), 接着加入 5-乙烯基吡啶-2-甲酸 (140mg, 0.94mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热过夜并经 TLC 监测。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 8mg 5-(2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)乙基)吡啶-2-甲酸, 其为 TFA 盐。

[0911] 实施例 50. 6-(4-氯苯乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 28) 的制备

[0912] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。6-(4-氯苯乙基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶

[0913] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (0.214g, 1mmol) 与四丁基氯化铵 (0.138g, 0.0005mmol) 在 50% NaOH 水溶液 (5mL) 中吸收并在 RT 搅拌 5 分钟。加入 1-(2-溴乙基)-4-氯苯 (0.219g, 1mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。然后将反应混合物在 110℃ 加热过夜。将产物经 LCMS 监测, 在乙酸乙酯中萃取, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩并经反相色谱法纯化得到将纯化合物 6-(4-氯苯乙基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶。

[0914] 实施例 51. 6-(2-氯苯乙基)-9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 29) 的制备

[0915] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。9-氯-6-(2-氯苯乙基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶

[0916] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (0.234g, 1mmol) 与四丁基氯化铵 (0.026g, 0.094mmol) 在 50% NaOH 水溶液 (4mL) 中吸收并在 RT 搅拌 15 分钟。加入 1-(2-溴乙基)-2-氯苯 (0.878g, 4mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。然后将反应混合物在 100℃ 加热过夜。将产物经 LCMS 监测。将产物在乙酸乙酯中萃取, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩并经反相色谱法纯化得到纯的化合物 9-氯-6-(2-氯苯乙基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶, 其为 TFA 盐 (70mg)。

[0917] 实施例 52. 6-(4-氯苯乙基)-9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 30) 的制备

[0918] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。9-氯-6-(4-氯苯乙基)-3-甲基-1,2,3,4,5,

6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶

[0919] 将 9- 氯 -3- 甲基 -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (0.234g, 1mmol) 与四丁基氯化铵 (0.026g, 0.094mmol) 在 50% NaOH 水溶液 (4mL) 中吸收并在 RT 搅拌 15 分钟。加入 1-(2- 溴乙基) -4- 氯苯 (0.878g, 4mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。将反应混合物在 100℃ 加热过夜。将产物经 LCMS 监测, 在乙酸乙酯中萃取, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩并经反相色谱法纯化得到纯的化合物 9- 氯 -6-(4- 氯苯乙基) -3- 甲基 -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶, 其为 TFA 盐 (50mg)。

[0920] 实施例 53. 9- 氯 -3- 甲基 -6-(4- 甲基苯乙基) -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 46) 的制备

[0921] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 TBACl (138mg, 0.5mmol) 在 50% NaOH (5mL) 中吸收, 并向其中加入 9- 氯 -3- 甲基 -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (234mg, 1.0mmol), 在 RT 搅拌 5 分钟, 并加入 1-(2- 溴乙基) -4- 甲基苯 (199mg, 1.0mmol), 然后将反应混合物在 110℃ 搅拌 12 小时。经 LCMS 监测反应完成。加入水并将混合物用 DCM 萃取, 将其经硫酸钠干燥并真空浓缩。将由此得到的粗物质经反相色谱法纯化得到纯的产物。

[0922] 实施例 54. 9- 氯 -1,2,3,4,5,6- 六氢 -3- 甲基 -6- 苯乙基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 56) 的制备

[0923] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 TBACl (59mg, 0.213mmol) 在 50% NaOH (5mL) 中吸收, 向其中加入 9- 氯 -3- 甲基 -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (100mg, 0.426mmol), 在 RT 搅拌 5 分钟, 并加入 (2- 溴乙基) 苯 (78mg, 0.426mmol), 将反应混合物在 100℃ 搅拌 12 小时。经 LCMS 监测反应完成。加入水并将混合物用 DCM 萃取, 将其经硫酸钠干燥并真空浓缩。将由此得到的粗物质经反相色谱法纯化。将由此得到的纯化合物制备为游离碱并转化为草酸盐在 THF 中的溶液。

[0924] 实施例 55. 6-(2- 氟苯乙基) -9- 氯 -1,2,3,4,5,6- 六氢 -3- 甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 61) 的制备

[0925] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 9- 氯 -3- 甲基 -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (234mg, 1.0mmol) 先后用碘化亚铜 (19mg, 0.1mmol)、L- 脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、磷酸三钾 (426mg, 2.0mmol) 以及 1-(2- 溴乙基) -2- 氟苯 (203mg, 1mmol) 在 DMF 中吸收。将反应混合物在 90℃ 在氩气气氛下搅拌 12 小时并经 LCMS 监测。反应完成后, 加入水并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物经柱色谱法纯化 (硅胶 100-200 目筛) (梯度 5% MeOH : DCM)。使用草酸和 THF 将纯的产物转化为其草酸盐。

[0926] 实施例 56. 1,2,3,4,5,6- 六氢 -3,9- 二甲基 -6- 苯乙基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 62) 的制备

[0927] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 3,9- 二甲基 -1,2,3,4,5,6- 六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (214mg, 1.0mmol) 用碘化亚铜 (19mg, 0.1mmol)、L- 脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、磷酸三钾 (426mg, 2.0mmol) 和 (2- 溴乙基) 苯 (185mg, 1mmol) 吸收并加入 DMF, 将反应混合物在 90℃ 在氩气气氛下搅拌 12 小时。反应经 LCMS 监测。反应完成后, 加入水并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将由此得到的粗物质经柱色谱法

纯化(硅胶 100-200 目筛)(梯度 5% MeOH : DCM)。使用草酸和 THF 将纯的产物转化为草酸盐。

[0928] 实施例 57. 6-(2-氟苯乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 63)的制备

[0929] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将四丁基氯化铵(138mg, 0.0005mmol)在 50% NaOH(10mL)中吸收,加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(214mg, 1.0mmol)并在 RT 搅拌 5 分钟。加入 1-(2-溴乙基)-2-氟苯(203mg, 1mmol),将反应混合物在 100℃搅拌 12 小时。经 LCMS 监测反应完成。将水加入至反应混合物中并用 DCM 萃取,将其经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到标题化合物。

[0930] 实施例 58. 6-(2-氯苯乙基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 69)的制备

[0931] 标题化合物遵循一般方法 4 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(214mg, 1.0mmol)用碘化亚铜(19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸(23mg, 0.2mmol)、磷酸三钾(426mg, 2.0mmol)、1-(2-溴乙基)-2-氯苯(219mg, 1.0mmol)吸收并加入 DMF,将反应混合物在 90℃在氩气气氛下搅拌 12 小时并经 LCMS 监测。反应完成后,加入水并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物经反相色谱法纯化得到 50mg 标题化合物(10.7%)。

[0932] 实施例 59. N-环己基-3-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-甲基丙酰胺(化合物 81)的制备

[0933] 标题化合物遵循一般方法 8 制备。将氢化钠(0.027g, 0.69mmol)用己烷洗涤以除去油状物并真空干燥。然后将氢化钠在 THF 中吸收。在 0℃向该溶液中滴加 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(0.1g, 0.46mmol)在 THF 中的溶液。然后将反应混合物搅拌 0.5 小时。将 N-环己基-N-甲基丙烯酰胺(0.115g, 0.93mmol)在 THF 中的溶液滴加至反应混合物中。将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时并经 TLC 监测。反应完成后,将反应混合物用冰水淬灭。将粗化合物经制备性 TLC 纯化。将纯化合物在 HCl 的乙醇溶液中搅拌得到 6mg N-环己基-3-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-甲基丙酰胺的 HCl 盐。

[0934] 实施例 60. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇(化合物 7)的制备

[0935] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(234mg, 1mmol)在 DMF(2mL)中溶解。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(100mg, 2.2mmol)的溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶(270mg, 2mmol)在 DMF(1mL)中的溶液并在 RT 搅拌过夜。将产物经 LCMS 监测,将反应混合物用甲醇淬灭并浓缩至干燥。将水加入至残留物中并将产物在乙酸乙酯(3×50mL)中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇,其为 TFA 盐(195mg, 40.37%)。1HNMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ(ppm): 8.40(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.0(m, 1H), 5.80(m, 1H), 4.90(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.60(m, 4H),

3.20 (m, 4H), 3.0 (m, 4H), 2.80 (s, 3H)。

[0936] 实施例 61.1-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氯苯基)丙-2-醇(化合物 12)的制备

[0937] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (61mg, 0.254mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.2g, 0.852mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。缓慢滴加 2-(4-氯苯基)-2-甲基环氧乙烷 (214mg, 1.27mmol) 并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经反相色谱法纯化得到 150mg (1-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氯苯基)丙-2-醇), 其为 TFA 盐。

[0938] 实施例 62.1-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇(化合物 13)的制备

[0939] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (61mg, 0.254mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.2g, 0.852mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。缓慢滴加 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (194mg, 1.27mmol) 并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经反相色谱法纯化得到 150mg (1-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇), 其为 TFA 盐。1H NMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ (ppm): 7.40 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.0-6.80 (m, 3H), 4.40-4.25 (d, 2H), 4.25-4.15 (d, 2H), 3.40-3.20 (d, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

[0940] 实施例 63.2-(4-氟苯基)-1-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)丙-2-醇(化合物 14)的制备

[0941] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (67mg, 0.28mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.2g, 0.934mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。缓慢滴加 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (212mg, 1.39mmol) 并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经柱色谱法纯化 (使用 10% 甲醇-DCM)。将游离碱 (30mg, 0.082mmol) 在 THF (1.0mL) 中溶解并缓慢加入草酸 (10mg, 0.082mmol) 在 THF (1.0mL) 中的溶液, 将混合物在 RT 搅拌 20 分钟, 并将形成的固体滤过, 用乙醚洗涤并干燥得到产物, 其为草酸盐 (15mg, 棕色固体)。

[0942] 实施例 64.2-(4-氯苯基)-1-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)丙-2-醇(化合物 15)的制备

[0943] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (67mg, 0.28mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.2g, 0.934mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。缓慢滴加 2-(4-氯苯基)-2-甲基环氧乙烷 (235mg, 1.4mmol) 并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经柱色谱法纯化 (使用 10% 甲醇-DCM)。

将游离碱 (30mg, 0.078mmol) 在 THF (1.0mL) 中溶解并缓慢加入草酸 (9.8mg, 0.078mmol) 在 THF (1.0mL) 中的溶液, 将混合物在 RT 搅拌 20 分钟, 并将形成的固体滤过, 用乙醚洗涤并干燥得到产物, 其为草酸盐。

[0944] 实施例 65. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氯苯基)乙醇 (化合物 16) 的制备

[0945] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (153mg, 6.37mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.5g, 2.13mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。缓慢滴加 2-(4-氯苯基)环氧乙烷 (493mg, 3.19mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经反相色谱法纯化得到 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氯苯基)乙醇, 其为 TFA 盐 (110mg)。

[0946] 实施例 66. 1-(4-氯苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇 (化合物 17) 的制备

[0947] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (167mg, 6.99mmol) 在 DMF (5mL) 中的搅拌的混悬液中加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.5g, 2.33mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。缓慢滴加 2-(4-氯苯基)环氧乙烷 (541mg, 3.504mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 将反应混合物用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经反相色谱法纯化得到 1-(4-氯苯基)-2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇, 其为 TFA 盐 (180mg)。

[0948] 实施例 67. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-3-基)乙醇 (化合物 18) 的制备

[0949] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (92mg, 3.83mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.3g, 1.27mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。缓慢滴加 3-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (232mg, 1.92mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经反相色谱法纯化得到 250mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-3-基)乙醇, 其为 TFA 盐。

[0950] 实施例 68. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-3-基)乙醇 (化合物 19) 的制备

[0951] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。向氢化钠 (94mg, 3.92mmol) 在 5mLDMF 中的搅拌的混悬液中加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (0.3g, 1.40mmol) 并在 RT 搅拌 5 分钟。缓慢滴加 3-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (254mg, 1.54mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 LCMS 监测。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并经反相色谱法纯化得到 200mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-3-基)乙醇。

醇,其为 TFA 盐。

[0952] 实施例 69. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇(化合物 23) 的制备

[0953] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇、3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(214mg,1mmol)在 DMF(2mL)中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(100mg,2.2mmol)溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶(270mg,2mmol)在 DMF(1mL)中的溶液并在 RT 搅拌过夜。将产物经 LCMS 监测,将反应混合物用甲醇淬灭并浓缩至干燥。将水加入至残留物中并将产物在乙酸乙酯(3 X 50mL)中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇,其为 TFA 盐(10mg)。

[0954] 实施例 70. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-苯基乙醇(化合物 24) 的制备

[0955] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。(2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-苯基乙醇)。

[0956] 向 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg,1.27mmol)在 6.0mL DMF 中的溶液中分批缓慢加入在 RT 氢化钠(92mg,3.834mmol),接着加入 2-苯基环氧乙烷(230mg,1.917mmol)并在 RT 搅拌 14 小时。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到 150mg 产物,其为 TFA 盐。

[0957] 实施例 71. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-苯基乙醇(化合物 25) 的制备

[0958] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。(2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-苯基乙醇)。

[0959] 在 RT 向 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg,1.40mmol)在 10mL DMF 中的溶液中分批缓慢加入氢化钠(100mg,4.203mmol),接着加入 2-苯基环氧乙烷(252mg,2.10mmol)并在 RT 搅拌 14 小时。LCMS 显示产物形成。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到 250mg 产物,其为 TFA 盐。

[0960] 实施例 72. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-对甲苯基乙醇(化合物 26) 的制备

[0961] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。(2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-对甲苯基乙醇)。

[0962] 在 RT 向 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg,1.27mmol)在 10mL DMF 中的溶液中分批缓慢加入氢化钠(92mg,3.834mmol),接着加入 2-对甲苯基环氧乙烷(256mg,1.917mmol)并在 RT 搅拌 14 小时。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到

230mg 产物,其为 TFA 盐。

[0963] 实施例 73. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-对甲苯基乙醇(化合物 27)的制备

[0964] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。(2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-对甲苯基乙醇)。

[0965] 在 RT 向 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (300mg, 1.40mmol) 在 10mL DMF 中的溶液中分批缓慢加入氢化钠 (100mg, 4.203mmol), 接着加入 2-对甲苯基环氧乙烷 (281mg, 2.10mmol) 并在 RT 搅拌 14 小时。LCMS 显示产物形成。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到 85mg(收率:17.3.0%) 标题化合物,其为 TFA 盐。

[0966] 实施例 74. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇(化合物 40)的制备

[0967] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (300mg, 1.27mmol) 在 DMF (6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠 (50%) (92mg, 3.83mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(2-氟苯基)环氧乙烷 (264mg, 1.92mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。将产物经 LCMS 监测,将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇,其为 TFA 盐 (240mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.50(m, 2H), 7.40-7.00(m, 5H), 5.10-5.00(t, 1H), 4.40-4.20(m, 4H), 3.40-3.10(m, 6H), 2.90(s, 3H)。

[0968] 实施例 75. 1-(2-氟苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇(化合物 41)的制备

[0969] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (300mg, 1.40mmol) 在 DMF (6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠 (50%) (100mg, 4.22mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(2-氟苯基)环氧乙烷 (290mg, 2.11mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇,其为 TFA 盐 (260mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ (ppm): 7.60(m, 1H), 7.30(m, 5H), 6.99(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.05(m, 1H), 4.30(m, 2H), 3.80(m, 4H), 3.35(m, 4H), 3.0(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

[0970] 实施例 76. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇(化合物 42)的制备

[0971] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (300mg, 1.27mmol) 在 DMF (6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠 (50%) (92mg, 3.83mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 4-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (232mg, 1.9mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。

将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇,其为 TFA 盐(230mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ (ppm): 8.65(m, 2H), 7.80-7.45(m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.0(m, 1H), 6.0(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.40(m, 3H), 3.20(m, 4H), 2.92(s, 3H)。

[0972] 实施例 77. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇(化合物 43) 的制备

[0973] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.40mmol) 在 DMF(6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(100mg, 4.22mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 4-(环氧乙烷-2-基)吡啶(254mg, 2.11mmol) 在 DMF(1mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇,其为 TFA 盐(250mg)。

[0974] 实施例 78. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(化合物 47) 的制备

[0975] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.27mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(92mg, 3.83mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(4-甲氧基苯基)环氧乙烷(287mg, 1.92mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇,其为 TFA 盐(150mg)。

[0976] 实施例 79. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(化合物 48) 的制备

[0977] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.40mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(100mg, 4.22mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(4-甲氧基苯基)环氧乙烷(315mg, 2.11mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇,其为 TFA 盐(210mg)。

[0978] 实施例 80. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙醇(化合物 49) 的制备

[0979] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.27mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(92mg, 3.83mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)环氧乙烷(322mg, 1.92mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和

LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙醇,其为 TFA 盐(230mg)。

[0980] 实施例 81. 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇(化合物 50) 的制备

[0981] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.40mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(100mg, 4.2mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)环氧乙烷(353mg, 2.10mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙醇,其为 TFA 盐(300mg)。

[0982] 实施例 82. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇(化合物 51) 的制备

[0983] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.27mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(92mg, 3.83mmol) 溶液并在 RT 搅拌 5 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(4-氟苯基)环氧乙烷(264mg, 1.92mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇,其为 TFA 盐(90mg)。

[0984] 实施例 83. 1-(4-氟苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇(化合物 52) 的制备

[0985] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.40mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%)(100mg, 4.2mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(4-氟苯基)环氧乙烷(290mg, 2.10mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇,其为 TFA 盐(150mg)。

[0986] 实施例 84. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酸环戊酯(化合物 55) 的制备

[0987] 标题化合物遵循一般方法 9 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.46mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI(9mg, 0.046mmol)、L-脯氨酸(11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄(198mg, 0.93mmol) 加入至溶液中并搅拌 10 分钟。在 RT 滴加 2-氯乙酸环戊酯(90mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃加热 12 小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。得到 20mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酸环

戊酯。然后将纯化的化合物在乙醇在 HCl 中的溶液中吸收得到所需化合物的 HCl 盐。

[0988] 实施例 85. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙醇(化合物 58) 的制备

[0989] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(500mg, 2.13mmol) 在 DMF(8mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%) (153mg, 6.39mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(3,4-二氟苯基)环氧乙烷(498mg, 3.19mmol) 在 DMF(4mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙醇,其为 TFA 盐(180mg)。

[0990] 实施例 86. 1-(2,4-二氟苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇(化合物 59) 的制备

[0991] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(500mg, 2.33mmol) 在 DMF(6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%) (168mg, 7.00mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(2,4-二氟苯基)环氧乙烷(546mg, 3.50mmol) 在 DMF(4mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,在乙酸乙酯中萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇,其为 TFA 盐(60mg)。

[0992] 实施例 87. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇(化合物 67) 的制备

[0993] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.27mmol) 在 DMF(6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%) (92mg, 3.83mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)环氧乙烷(322mg, 1.92mmol) 在 DMF(4mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇,其为 TFA 盐(200mg)。

[0994] 实施例 88. 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇(化合物 68) 的制备

[0995] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(300mg, 1.40mmol) 在 DMF(6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠(50%) (100mg, 4.20mmol) 溶液并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)环氧乙烷(353mg, 2.10mmol) 在 DMF(4mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇,其为 TFA 盐(250mg)。

[0996] 实施例 89. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酸苄酯 (化合物 75) 的制备

[0997] 标题化合物遵循一般方法 9 制备。制备 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酸苄酯。

[0998] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.43mmol) 在 DMF 中吸收。向上述溶液中加入 CuI (8mg, 0.043mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄ (183mg, 0.86mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯乙酸苄酯 (95mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 90mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酸苄酯, 其为 TFA 盐。

[0999] 实施例 90. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇 (化合物 77) 的制备

[1000] 标题化合物遵循一般方法 5 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (300mg, 1.27mmol) 在 DMF (6mL) 中吸收。在 RT 分批加入氢化钠 (50%) (92mg, 3.83mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(3,4-二甲氧基苯基)环氧乙烷 (345mg, 1.92mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到纯的产物 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇, 其为 TFA 盐 (8mg)。

[1001] 实施例 91. 9-氯-6-((E)-2-(4-氟苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 2 和化合物编号 82) 的制备

[1002] 标题化合物遵循一般方法 6 制备。将 1-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇 (100mg, 0.259mmol) 在 2.0mL 25% H₂SO₄ 在水中的溶液中吸收, 并在 90℃ 搅拌 3 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物冷却并用 KOH 水溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到 12mg 产物, 其为 TFA 盐, 以及 9-氯-6-(2-(4-氟苯基)烯丙基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶。化合物编号 82: ¹H NMR (CDCl₃, 游离碱) δ (ppm): 7.50-7.30 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 4H), 7.30-7.20 (d, 1H), 5.00-4.90 (t, 2H), 4.40-4.30 (d, 1H), 3.10-2.90 (m, 8H), 2.60 (s, 3H)。

[1003] 实施例 92. 6-((E)-2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 33) 的制备

[1004] 标题化合物遵循一般方法 6 制备。将 2-(4-氯苯基)-1-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)丙-2-醇 (100mg, 0.261mmol) 在 2.0mL 25% H₂SO₄ 在水中的溶液中吸收, 并在 90℃ 搅拌 2 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物冷却并用 KOH 水溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到 10mg 产物, 其为 TFA 盐, 以及 6-(2-(4-氯苯基)烯丙基)-3,

9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶。

[1005] 实施例 93. 6-((E)-2-(4-氟苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 34) 的制备

[1006] 标题化合物遵循一般方法 6 制备。将 1-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇 (100mg, 0.273mmol) 在 2.0mL 25% H₂SO₄ 在水中的溶液中吸收,并在 90℃ 搅拌 2 小时。反应经 TLC 和 LCMS 监测。将反应混合物冷却并用 KOH 水溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到 10mg 产物,其为 TFA 盐,以及 6-(2-(4-氟苯基)烯丙基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶。

[1007] 实施例 94. 9-氯-6-((E)-2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 36 和化合物编号 35) 的制备

[1008] 标题化合物遵循一般方法 6 制备。将 1-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氯苯基)丙-2-醇 (100mg, 0.248mmol) 在 2.0mL 25% H₂SO₄ 在水中的溶液中吸收并在 90℃ 搅拌 2 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物冷却并用 KOH 水溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物使用反相色谱法纯化得到标题化合物,其为 TFA 盐,以及 9-氯-6-(2-(4-氯苯基)烯丙基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶。

[1009] 实施例 95. 6-(4-甲氧基苯乙基)-9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 78) 的制备

[1010] 标题化合物遵循一般方法 6 制备。向 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇 (100mg, 0.25mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.053mL, 0.38mmol) 并搅拌 10 分钟,在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.02mL, 0.27mmol) 并在相同温度搅拌 1 小时并在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释,用 DCM 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经柱色谱法纯化。将纯的产物在 NMP (2.0mL) 中吸收,在 RT 加入 KOH 粉末 (72mg, 1.2mmol) 并在 80℃ 加热 24 小时。将产物经 LCMS 监测,将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并将粗产物经反相色谱法纯化得到 6mg 纯的产物,其为 TFA 盐。

[1011] 实施例 96. N-环己基-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酰胺 (化合物 22) 的制备

[1012] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.46mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (9mg, 0.045mmol)、L-脯氨酸 (11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄ (198mg, 0.93mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-环己基乙酰胺 (98mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩。经柱色谱法纯化,然后通过使用草酸 (35mg, 0.46mmol) 制备草酸盐得到 100mg N-环己基-2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙酰胺,其为草酸盐。

[1013] 实施例 97. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-异丙基乙酰胺 (化合物 31) 的制备

[1014] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.43mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (8mg, 0.043mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄ (183mg, 0.86mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-异丙基乙酰胺 (65mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后将残留物用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 40mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-异丙基乙酰胺, 其为 TFA 盐。

[1015] 实施例 98. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮 (化合物 32) 的制备

[1016] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.47mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (9mg, 0.046mmol)、L-脯氨酸 (11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄ (198mg, 0.93mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮 (91mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 14mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮, 其为 TFA 盐。

[1017] 实施例 99. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺 (化合物 37) 的制备

[1018] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.43mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (8mg, 0.043mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄ (183mg, 0.86mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-(4-氟苯基)乙酰胺 (96mg, 0.53mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 20mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺, 其为 TFA 盐。

[1019] 实施例 100. 2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-吗啉代乙酮 (化合物 38) 的制备

[1020] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.46mmol) 在 DMF 中吸收。向上述溶液中加入 CuI (9mg, 0.046mmol)、L-脯氨酸 (11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄ (198mg, 0.93mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加

2-氯-1-吗啉代乙酮 (91mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 4mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-吗啉代乙酮, 其为 TFA 盐。

[1021] 实施例 101. N-(4-氟苯基)-2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基) 乙酰胺 (化合物 44) 的制备

[1022] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (100mg, 0.46mmol) 在 DMF 中吸收。向上述溶液中加入 CuI (9mg, 0.046mmol)、L-脯氨酸 (11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄ (198mg, 0.93mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-(4-氟苯基) 乙酰胺 (105mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 104mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-N-(4-氟苯基) 乙酰胺, 其为 TFA 盐。

[1023] 实施例 102. 2-(2,3,4,5-四氧-3,9-二甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮 (化合物 45) 的制备

[1024] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (100mg, 0.46mmol) 在 DMF 中吸收。向上述溶液中加入 CuI (9mg, 0.046mmol)、L-脯氨酸 (11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄ (198mg, 0.93mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮 (82mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 4mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮, 其为 TFA 盐。

[1025] 实施例 103. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮 (化合物 53) 的制备

[1026] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (100mg, 0.43mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (8mg, 0.043mmol)、L-脯氨酸 (10mg, 0.086mmol)、K₃PO₄ (183mg, 0.86mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮 (75mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 15mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(吡

咯烷-1-基)乙酮,其为TFA盐。

[1027] 实施例 104.2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 54)的制备

[1028] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg,0.46mmol)在DMF中吸收。将CuI(9mg,0.046mmol)、L-脯氨酸(11mg,0.093mmol)、K₃PO₄(198mg,0.93mmol)加入至溶液中并在RT搅拌10分钟。滴加2-氯-N-异丙基乙酰胺(76mg,0.56mmol)。将反应混合物在90℃加热12小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将DMF减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,经反相色谱法纯化(C-18,500mm×50mm,流动相A=0.05%TFA在水中的溶液,B=0.05%TFA在乙腈中的溶液,梯度:10%B至80%B,30分钟,注射体积为5mL)后得到7mg 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-异丙基乙酰胺,其为TFA盐。

[1029] 实施例 105.2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮(化合物 57)的制备

[1030] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg,0.43mmol)在DMF中吸收。向上述溶液中加入CuI(8mg,0.043mmol)、L-脯氨酸(9mg,0.086mmol)、K₃PO₄(183mg,0.86mmol)并在RT搅拌10分钟。滴加2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮(83mg,0.51mmol)。将反应混合物在90℃加热12小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将DMF减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,经反相色谱法纯化(C-18,500mm×50mm,流动相A=0.05%TFA在水中的溶液,B=0.05%TFA在乙腈中的溶液,梯度:10%B至80%B,30分钟,注射体积为5mL)后得到6mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮,其为TFA盐。

[1031] 实施例 106.2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-吗啉代乙酮(化合物 60)的制备

[1032] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg,0.43mmol)在DMF中吸收。向上述溶液中加入CuI(8mg,0.043mmol)、L-脯氨酸(9mg,0.086mmol)、K₃PO₄(183mg,0.86mmol)并在RT搅拌10分钟。滴加2-氯-1-吗啉代乙酮(84mg,0.51mmol)。将反应混合物在90℃加热12小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将DMF减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,经反相色谱法纯化(C-18,500mm×50mm,流动相A=0.05%TFA在水中的溶液,B=0.05%TFA在乙腈中的溶液,梯度:10%B至80%B,30分钟,注射体积为5mL)后得到21mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-吗啉代乙酮,其为TFA盐。

[1033] 实施例 107.2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(哌嗪-1-基)乙酮(化合物 72)的制备

[1034] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg,0.43mmol)在DMF中吸收。将CuI(8mg,0.043mmol)、L-脯氨酸

酸 (10mg, 0.086mmol)、 K_3PO_4 (183mg, 0.85mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-1-(哌嗪-1-基)乙酮 (0.135mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将粗化合物经柱色谱法纯化得到 35mg, 然后将化合物在 HCl 的乙醇溶液 (ethanolic HCl) 中搅拌得到 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(哌嗪-1-基)乙酮的 HCl 盐。

[1035] 实施例 108. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-N-苯基乙酰胺 (化合物 73) 的制备

[1036] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (100mg, 0.43mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (8mg, 0.043mmol)、L-脯氨酸 (10mg, 0.086mmol)、 K_3PO_4 (183mg, 0.86mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-苯基乙酰胺 (87mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 40mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-N-苯基乙酰胺, 其为 TFA 盐。

[1037] 实施例 109. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺 (化合物 74) 的制备

[1038] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (100mg, 0.43mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (8mg, 0.043mmol)、L-脯氨酸 (10mg, 0.086mmol)、 K_3PO_4 (183mg, 0.86mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-环己基-N-甲基乙酰胺 (98mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。反应完成后, 将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩, 经反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 10% B 至 80% B, 30 分钟, 注射体积为 5mL) 后得到 56mg 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺, 其为 TFA 盐。

[1039] 实施例 110. 2-(9-氯-2,3,4,5-四氢-3-甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮 (化合物 76) 的制备

[1040] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将氢化钠 (34mg, 0.43mmol) 用己烷洗涤以除去油状物并真空干燥并在 THF 中吸收。在 0℃ 向该溶液中滴加 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (0.1g, 0.43mmol) 在 THF 中的溶液。然后将反应混合物搅拌 0.5 小时。将 2-氯-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮 (89mg, 0.51mmol) 在 THF 中的溶液滴加至反应混合物中。然后将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。反应经 TLC 监测。反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭。将 THF 蒸发并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。将粗化合物用己烷和乙醚洗涤以除去杂质的颜色, 然后通过使用甲醇重结晶得到 95mg 所需化合物, 将其用 HCl 的乙醇溶液搅拌得到 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并

[4,5-b] 吡啶 -6(1H)-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮的 HCl 盐。

[1041] 实施例 111.2-(2,3,4,5-四氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-苯基乙酰胺(化合物 79)的制备

[1042] 标题化合物遵循一般方法 7 制备。将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.46mmol) 在 DMF 中吸收。将 CuI (9mg, 0.046mmol)、L-脯氨酸(11mg, 0.093mmol)、K₃PO₄(198mg, 0.93mmol) 加入至溶液中并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 2-氯-N-苯基乙酰胺(95mg, 0.56mmol)。将反应混合物在 90℃加热 12 小时。反应完成后,将反应混合物经硅藻土滤过。将 DMF 减压蒸发然后用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗化合物经柱色谱法纯化(使用 HCl 的乙醇溶液(29mg))得到 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-苯基乙酰胺,其为 HCl 盐。

[1043] 根据实施例制备的化合物进一步在表 3 中详述。

[1044] 表 3. 合成数据

[1045]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
1	二 HCl 盐	407.87	480.78	DMSO	11.0 (bs, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 3.6 (bs, 2H), 3.3-3.0 (m, 8H), 2.9 (s, 3H),

[1046]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
4	TFA	353.90	467.91	CD3OD	10.13 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.17-4.22 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 5H), 2.83-3.07 (m, 8H), 2.40 (t, 3H)
5	TFA	339.87	453.89	CD3OD	10.0 (bs, 1H), 8.55 (d, 2H2H), 7.57 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.07 (dd, 1H), 4.50 (t, 2H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.15-3.23 (m, 6H), 2.90 (t, 3H).
6	TFA	319.45	433.47	CD3OD	10.1 (bs, 1H), 8.60 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.10-3.25 (m, 6H), 3.05 (t, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
8	TFA	339.87	453.89	DMSO	8.60-8.56 (d, 1H), 8.20-8.10 (t, 1H), 7.70-7.60 (t, 1H), 7.60-7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.00-6.90 (d, 1H), 4.50-4.40 (t, 2H), 3.60-3.30 (t, 4H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.90 (s, 3H).
9	TFA	319.45	433.47	DMSO	8.60-8.50 (d, 1H), 8.10-8.00 (t, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18-7.11 (d, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 4.50-4.40 (t, 2H), 3.60-3.50 (t, 2H), 3.30-3.10 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
10	TFA	374.32	488.33	DMSO	8.54-8.45 (m, 1H), 8.30-8.25 (s, 1H), 7.75-7.70 (d, 1H), 7.60-7.55 (d, 1H), 7.50-7.45 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.5-4.40 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 3.05-2.85 (m, 5H).
11	TFA	363.46	477.48	DMSO	2.35-2.40 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 5H), 3.02-3.20 (m, 6H), 4.35-4.50 (t, 2H), 6.90-6.95 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.65-7.70 (d, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.32-8.35 (s, 1H), 9.75-9.90 (m, 1H).
12	TFA	403.36	517.37	DMSO	7.50-7.20 (m, 6H), 7.00-6.90 (t, 1H), 4.30-4.20 (d, 2H), 4.20-4.10 (d, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.50-1.40 (d, 3H).

[1047]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
14	草酸盐	366.48	456.51	DMSO	7.50-7.40 (t, 2H), 7.30-7.00 (m, 4H), 6.90-6.80 (d, 1H), 4.30-4.20 (d, 2H), 4.20-4.10 (d, 2H), 3.20-3.00 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).
15	草酸盐	382.94	472.96	DMSO	7.50-7.40 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 3H), 6.90-6.70 (dd, 2H), 4.30-4.20 (d, 2H), 4.20-4.00 (d, 2H), 3.20-3.00 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).
16	TFA	389.33	503.34	DMSO	7.50-7.40 (t, 1H), 7.38-7.18 (m, 5H), 7.10-7.00 (d, 1H), 4.80-4.70 (d, 2H), 4.30-4.20 (d, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H).
17	TFA	368.91	482.92	DMSO	7.40-7.20 (m, 6H), 6.98-6.80 (d, 1H), 4.90-4.70 (dd, 2H), 4.30-4.10 (t, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
18	TFA	355.87	469.88	DMSO	8.70-8.50 (dd, 2H), 8.30-8.20 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.50-7.40 (t, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.10-6.90 (t, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.20-4.10 (t, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).
19	TFA	335.45	449.47	DMSO	8.80-8.60 (dd, 2H), 8.30-8.20 (d, 1H), 7.90-7.70 (m, 1H), 7.10-7.00 (t, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.90-6.80 (t, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.40-4.30 (d, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.40-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
20	TFA	387.45	501.46	DMSO	10.1-9.9 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95-7.75 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.95-6.85 (d, 1H), 4.50-4.35 (t, 2H), 3.23-3.00 (m, 8H), 2.95-2.85 (m, 6H), 2.35 (s, 3H).
21	TFA	383.88	497.89	DMSO	10.05-9.95 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.9-7.85 (d, 1H), 7.75-7.65 (d, 1H), 7.60-7.55 (s, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.10-7.05 (d, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.25-2.80 (m, 13H).

[1048]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
22	草酸盐	353.51	443.54	DMSO	- 10.9 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.6-4.0 (m, 6H), 3.2-3.4 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 1.5-1.9 (m, 5H), 1.1-1.4 (m, 5H).
23	TFA	349.48	463.49	DMSO	10.8(s, 1H) 8.97(s, 1H) 7.90-7.84(m, 1H) 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.70-6.10 (m, 2H), 5.42-5.38 (d, 1H), 4.10-3.70 (m, 6H) 3.20-3.0(m, 4H) 2.70 (S, 3H) 2.50 (s, 3H) 2.38 (s, 3H).
24	TFA	354.88	468.90	DMSO	7.80-7.70(t, 1H), 7.70-7.60(t, 1H), 7.38-7.30(m, 5H), 7.20-7.0(d, 1H), 4.85-4.80(m, 2H), 4.30-4.20(d, 4H), 3.0-2.80(m, 7H).
25	TFA	334.47	448.48	DMSO	7.40-7.25(m, 6H), 6.95-6.85(d, 2H), 4.80-4.75 (t, 2H), 4.35-4.25(m, 4H), 3.0-2.80(m, 7H), 2.35(s, 3H).
26	TFA	368.91	482.92	DMSO	7.50-7.40 (m, 2H), 7.20-7.0 (m, 5H), 4.80-4.70 (d, 2H), 4.25-4.20 (t, 4H), 3.25-3.10(m, 4H), 3.0-2.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
27	TFA	348.49	462.50	DMSO	7.40-7.20(m, 5H), 7.0-6.90(d, 2H), 4.82-4.70(d, 2H), 4.30-4.10(m, 4H), 3.15-2.95(m, 4H), 2.95-2.90(t, 3H), 2.40(s, 3H), 2.30(s, 3H).
28	TFA	352.91	466.92	CD3OD	¹ H NMR 7.40-7.10(m, 3H), 7.10-7.00(d, 2H), 6.90-6.80(d, 2H), 4.40-4.30(t, 2H), 3.20-3.10(m, 8H), 3.10-3.00(t, 2H), 3.00(s, 3H), 2.40(s, 3H)
29	TFA	373.33	487.34	CD3OD	7.60 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.32-7.05 (m, 4H), 4.42-4.37 (t, 2H), 3.70-3.37(m, 4H), 3.30-3.0 (m, 6H), 2.90 (s, 3H)
30	TFA	373.33	487.34	CD3OD	7.58 (s, 1H), 7.50-7.45 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 4.41-4.36 (t, 2H), 3.72-3.50 (m, 4H), 3.30-3.0(m, 6H) 2.90 (s, 3H).

[1049]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
31	TFA	333.86	447.88	DMSO	- 11.23 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.11-4.27 (m, 2H), 3.75-4.0 (m, 5H), 3.10-3.39 (m, 5H), 1.10 (d, 6H).
32	TFA	339.48	453.50	CD3OD	7.23 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.85-3.99 (m, 2H), 3.43-3.60 (m, 7H), 3.23-3.40 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.50-1.76 (m, 6H). 10.7 (bs, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 4H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 4 H), 1.34-1.43 (m, 2H). .
33	TFA	364.92	478.93	DMSO	7.70-7.60 (d, 2H), 7.50-7.40 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.10-6.90 (m, 2H), 3.70-3.40 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H).
34	TFA	348.47	462.48	DMSO	7.70-7.60 (t, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 3H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.80 (t, 2H).
35	TFA	385.34	499.35	DMSO	7.60-7.50 (d, 4H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H).
36	TFA	385.34	499.35	DMSO	7.75-7.60 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.40 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.95-1.90 (t, 4H).
2	TFA	368.89	482.90	DMSO	7.75-7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.20 (t, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.75-3.40 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 5H), 2.95 (s, 2H), 1.95-1.90 (t, 2H).
37	TFA	385.87	499.89	DMSO	11.3 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.3-3.39 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H).

[1050]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
38	TFA	341.46	455.47	CD3OD	7.22 (s, 1H), 7.19(d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.85-4.0 (m, 3H), 3.45-3.7 (m, 7H), 3.4-3.42 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H).
43	TFA	335.45	449.47	DMSO	DMSO 8.70-8.50 (d, 2H), 8.0-7.90 (m, 1H), 7.70-7.69 (d, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 1H), 5.10-5.00 (t, 1H), 4.40-4.20 (t, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
44	TFA	365.45	479.47	DMSO	- 10.7-10.9 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 3H), 6.9 (d, 2H), 4.3-4.41 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.0 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).
45	TFA	325.46	439.47	CD3OD	7.22 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 4.42-4.6 (m, 5H), 4.2-4.4 (m, 4H), 3.9-4.1 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H), 2.28-2.42 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 4H).
46	TFA	352.91	466.92	CD3OD	7.50(s,1H),7.40-7.30(d,1H),7.20-7.10(d,1H),7.00-6.90(d,2H),6.90-6.80(d,2H),4.40-4.30(t,2H),3.00-2.90(t,2H),2.90(s,3H),2.80-2.60(m,8H),2.30(s,3H)
47	TFA	384.91	498.92	DMSO	7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10-7.00 (d, 1H), 6.90-6.80 (d, 2H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).
48	TFA	364.49	478.50	DMSO	7.40-7.10 (m, 4H), 7.00-6.80 (m, 3H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
49	TFA	402.90	516.91	DMSO	7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.10-7.05 (t, 1H), 6.90-6.70 (m, 2H), 5.10-4.90 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).

[1051]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
50	TFA	382.48	496.49	DMSO	7.50-7.40 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.00-6.90 (d, 1H), 6.90-6.70 (m, 2H), 5.10-4.90 (t, 1H), 4.30-4.10 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
51	TFA	372.87	486.89	DMSO	7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 3H), 4.90-4.70 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.80 (s, 3H).
52	TFA	352.46	466.47	DMSO	7.40-7.20 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.90-4.70 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
53	TFA	345.88	459.89	CD3OD	7.41 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.2-4.35 (m, 3H), 3.9-4.01 (m, 3H), 3.4-3.47 (m, 3H), 3.2-3.35 (m, 6H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.9-1.99 (m, 2H).
54	TFA	313.45	427.46	CD3OD	8.4 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.96-4.18 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.22-3.4 (m, 5H), 2.4 (s, 3H), 1.1 (d, 6H).
55	HCL	340.47	376.92	CD3OD	7.21 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.27-5.42 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.09-4.2 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.4(s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 6H).
56	草酸盐	338.88	428.91	CD3OD	7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.00-7.80 (m, 2H), 4.40-4.30 (t, 2H), 3.40-3.30 (t, 2H), 3.30-3.20 (t, 2H), 3.20-3.00 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.80 -2.70 (m, 4H).

[1052]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
57	TFA	359.90	473.92	CD3OD	7.42 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 6H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (m, 3H), 1.45-1.9 (m, 6H), 10.7 (bs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 3.47-3.54 (m, 4H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.35-1.48 (m, 2H).
58	TFA	390.86	504.88	DMSO	7.62-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (t, 3H), 7.25-7.00 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).
59	TFA	370.45	484.46	DMSO	7.50-7.30 (m, 5H), 7.00-6.90 (t, 1H), 4.85-4.70 (t, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).
60	TFA	361.88	475.89	DMSO	11.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.2-4.4 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 4H), 3.5-3.65 (m, 4H), 3.42-3.49 (m, 6H), 3.3-3.4 (m, 6H), 3.12-3.2 (m, 3H).
61	草酸盐	356.87	446.90	CD3OD	7.60-7.50 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.20-7.10 (d, 1H), 4.00-3.80 (m, 6H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 5H).
62	草酸盐	318.47	408.49	CD3OD	7.40-7.30 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.0-6.80 (d, 1H), 4.0-3.80 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 6H), 2.40 (s, 3H).
63	TFA	336.46	450.47	CD3OD	7.40-7.20 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 6H), 3.20-3.00 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
67	TFA	402.90	516.92	DMSO	7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.10-6.90 (m, 4H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.90 (s, 3H).

[1053]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
68	TFA	382.48	496.50	DMSO	7.30-7.20 (t, 1H), 7.20-6.80 (m, 5H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
69	TFA	352.91	466.93	CD3OD	7.60-7.50 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.0-6.90 (d, 1H), 4.0-3.80 (m, 4H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 9H), 2.40 (s, 3H).
72	二 HCl 盐	360.89	433.80	DMSO	- 11.3 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 2H).
73	TFA	367.88	481.90	DMSO	- 11.22 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 3H), 7.04-7.20 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 2H).
74	TFA	387.96	501.97	CD3OD	7.43 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.18-4.40 (m, 3H), 3.90-4.20 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.10-1.90 (m, 10H).
75	TFA	382.89	496.91	DMSO	- 11.2 (s, 1H), 7.23-7.52 (m, 6H), 7.05 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.16-5.20 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H).
76	HCL	373.93	410.38	DMSO	- 11.02 (bs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.05-5.27 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.0-3.26 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.50-2.63 (m, 4 H), 1.58-1.78 (m, 3H), 1.03-1.30 (m, 2H), 0.94 (d, 3H).
77	TFA	414.94	528.94	DMSO	7.60 (s, 1H), 7.50-7.40 (t, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.95-6.85 (d, 2H), 5.60-5.50 (m, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3 H).

[1054]

化合物编号	盐类型	MW 游离碱	FW (包括盐)	NMR 溶剂	NMR_数据
78	TFA	366.89	480.89	CD3OD	7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.10-6.90 (d, 2H), 6.80-6.70 (d, 2H), 4.80-4.79 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.10 (s, 3H).
79	HCL	347.46	383.92405	CD3OD	10.3 (bs, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 3H), 3.90-4.05 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
81	HCL	381.57	418.03	DMSO	10.62 (bs, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 4.17-4.40 (m, 2H), 3.03-3.34 (m, 7H), 2.86-3.02 (m, 4H), 2.53-2.97 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.00-1.78 (m, 10H).

[1055] 实施例 126. N-环己基-2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-N-甲基乙酰胺 (化合物 232) 的制备

[1056] 在 0℃ 将氢化钠 (50%) (46mg, 1.16mmol) 在 THF (2mL) 中溶解并搅拌 10 分钟。在 0℃ 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.46mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液滴加至反应混合物中并搅拌 10 分钟。将 2-氯-N-环己基-N-甲基乙酰胺 (106mg, 0.56mmol) 溶液加入至反应混合物中, 将其在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用冰水淬灭, 并得到白色固体。将固体滤过, 用乙醚洗涤并真空干燥得到 80mg 产物。将产物用 HCl 的乙醇溶液处理得到 74mg 产物, 其为 HCl 盐。¹H NMR (DMSO-d₆, HCl 盐) δ (ppm) : 7.20 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 5.20-5.04 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 8H), 2.90 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H)。

[1057] 实施例 127. (E)-6-(2-氟苯乙烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 233) 的制备

[1058] 在 0℃ 将 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇 (100mg, 0.28mmol)、三乙胺 (0.59mL, 0.42mmol) 在 DCM (6mL) 中的溶液搅拌 10 分钟。在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.026mL, 0.32mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释并用 DCM 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗产物。将粗产物在 NMP (0.7mL) 中溶解, 加入 KOH 粉末 (160mg, 2.8mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。反应经 LCMS 监测。将无机物质滤出并将滤液经反相色谱法纯化得到 20mg TFA 盐。¹H NMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.70-7.60 (m, 2H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[1059] 实施例 128. (E)-9-氯-6-(4-氟苯乙烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草

并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 234) 的制备

[1060] 将 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇 (100mg, 0.268mmol) 和三乙胺 (0.055mL, 0.402mmol) 在 DCM(6mL) 中的溶液在 0℃ 搅拌 10 分钟。在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.022mL, 0.295mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 并用 DCM 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗产物。将粗产物在 NMP(1mL) 中溶解, 在 RT 加入 KOH 粉末 (105mg, 1.87mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。反应经 LCMS 监测。将无机物质滤出并将滤液经反相色谱法纯化得到 15mg TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.50(m, 4H), 7.20-7.10(m, 3H), 6.80-6.70(d, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.30-3.10(d, 4H), 3.15(s, 3H)。

[1061] 实施例 129. (E)-6-(4-氯苯乙烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 235) 的制备

[1062] 将 1-(4-氯苯基)-2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)乙醇 (100mg, 0.271mmol) 在 DCM(5mL) 中溶解并加入三乙胺 (0.056mL, 0.406mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟。在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.023mL, 0.298mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释并用 DCM 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗产物。将粗产物在 NMP(0.8mL) 中溶解, 在 RT 加入 KOH 粉末 (106mg, 1.88mmol) 然后将混合物在 90℃ 加热 14 小时。将产物经 LCMS 监测。将无机物质滤出并将滤液经反相色谱法纯化得到 10mg TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.60(d, 4H), 7.50-7.40(t, 3H), 7.30-7.20(m, 1H), 6.90-6.80(d, 1H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.30-3.20(d, 4H), 3.15(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

[1063] 实施例 130. (E)-9-氯-6-(3,4-二氟苯乙烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 236) 的制备

[1064] 将 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙醇 (150mg, 0.384mmol) 在 DCM(10mL) 中溶解, 加入三乙胺 (0.079mL, 0.576mmol) 并将混合物搅拌 10 分钟。在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.032mL, 0.432mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释并用 DCM 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗产物。将粗混合物在 NMP(1.5mL) 中溶解, 在 RT 加入 KOH 粉末 (150mg, 2.68mmol) 并将反应混合物在 90℃ 加热 14 小时。将产物经 LCMS 监测。将无机物质滤出并将滤液经反相色谱法纯化得到 5mg TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.50(m, 4H), 7.30-7.10(m, 3H), 6.90-6.70(d, 1H), 3.80-3.70(m, 4H), 3.60-3.40(m, 4H), 3.15(s, 3H)。

[1065] 实施例 131. 6-(2-氟苯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 237) 的制备

[1066] 将甲磺酸 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙酯 (530mg, 0.001177mol) 在甲醇中溶解并加入 10% Pd-C(62mg, 0.5885mmol)。加入一滴水并将反应物质在 RT 在氢气气氛下搅拌 24 小时。将反应物质经硅藻土滤过并将滤液浓缩得到粗化合物。将粗物质经制备性 HPLC 纯化得到 140mg 所需化合物。¹H NMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm): 7.60(s, 1H), 7.30-7.20(m, 2H),

7.20-7.15(d, 1H), 7.10-7.00(t, 12H), 7.00-6.90(t, 1H), 6.90-6.80(t, 1H), 4.40-4.30(t, 2H), 3.90-3.85(t, 2H), 3.60-3.50(t, 2H), 3.30-3.10(m, 4H), 3.10(t, 2H), 2.90(s, 3H)。

[1067] 实施例 132. (E)-6-(2-(2,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 238) 的制备

[1068] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (214mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹H NMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.35(s, 1H), 7.18(m, 2H), 7.05(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.70(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.10(m, 5H), 2.90(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

[1069] 实施例 133. (E)-9-氯-6-(2-(2,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 239) 的制备

[1070] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (234mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹H NMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.50(d, 2H), 7.32(m, 2H), 7.20(s, 2H), 6.50(s, 1H), 3.95(m, 2H), 3.60-3.20(m, 6H), 3.05(s, 3H), 1.80(s, 3H)。

[1071] 实施例 134. (Z)-6-(2-(2-氟苯基)丙-1-烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 240) 的制备

[1072] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (214mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹H NMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.15(m, 3H), 7.05(d, 1H), 6.95(t, 1H), 6.85(t, 1H), 6.75(s, 1H), 6.70(d, 1H), 3.60(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.10(m, 2H), 2.85(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.33(m, 2H), 2.30(s, 3H)。

[1073] 实施例 135. (E)-6-(2-(2-氟苯基)丙-1-烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 241) 的制备

[1074] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (214mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸

发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶(100-200 目筛)色谱法纯化(使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂)接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.42(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.11(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.72(s, 1H), 3.82(m, 2H), 3.40(m, 1H), 3.30(m, 5H), 3.0(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.90(s, 3H)。

[1075] 实施例 136. (Z)-9-氯-6-(2-(2-氟苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 242)的制备

[1076] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(234mg, 1mmol), 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯(260mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸(0.2mmol)、CuI(19mg, 0.1mmol)和磷酸三钾(424mg, 2mmol)在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶(100-200 目筛)色谱法纯化(使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂)接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.36(d, 1H), 7.18(m, 1H), 7.11(s, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.92(m, 3H), 6.86(s, 1H), 3.60(m, 2H), 3.10(m, 3H), 3.0(s, 3H), 2.90(m, 3H), 2.30(s, 3H)。

[1077] 实施例 137. (E)-9-氯-6-(2-(2-氟苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 243)的制备

[1078] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(234mg, 1mmol), 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯(260mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸(0.2mmol)、CuI(19mg, 0.1mmol)和磷酸三钾(424mg, 2mmol)在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶(100-200 目筛)色谱法纯化(使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂)接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.56(dd, 1H), 7.53(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(m, 3H), 6.80(s, 1H), 3.80(m, 2H), 3.40(m, 3H), 3.30(m, 2H), 3.15(m, 1H), 3.05(s, 3H), 1.85(s, 3H)。

[1079] 实施例 138. (Z)-9-氯-6-(2-(2-氯苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 244)的制备

[1080] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(234.72mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氯苯(277.82mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸(0.2mmol)、CuI(19mg, 0.1mmol)和磷酸三钾(424mg, 2mmol)在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶(100-200 目筛)色谱法纯化(使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂)接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.34(m, 2H), 7.24(d, 1H), 7.12(d, 2H), 6.95(m, 1H), 6.70(m, 2H), 3.60(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.25(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.0(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

[1081] 实施例 139. (E)-9-氯-6-(2-(2-氯苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 245)的制备

[1082] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(234.72mg, 1mmol),

1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氯苯 (277.82mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的溶液在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR (CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (m, 5H)。

[1083] 实施例 140. (E)-9-氯-3-甲基-6-(2-(吡啶-3-基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 246) 的制备

[1084] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (200mg, 0.85mmol) 在 DMF (6mL) 中溶解, 加入 CuI (16mg, 0.085mmol)、L-脯氨酸 (19mg, 0.17mmol)、K₃PO₄ (364mg, 1.70mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (203mg, 1.02mmol) 并将反应混合物在 90℃ 加热 18 小时。将 DMF 减压蒸发并将反应混合物倒入水 (10mL) 中。将含水混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩得到粗化合物, 将其经柱色谱法纯化得到 140mg 所需的化合物。¹HNMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

[1085] 实施例 141. (E)-3,9-二甲基-6-(2-(吡啶-3-基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 247) 的制备

[1086] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (200mg, 0.934mmol) 在 DMF (6mL) 中溶解, 加入 CuI (17.7mg, 0.09mmol)、L-脯氨酸 (21mg, 0.18mmol)、K₃PO₄ (397mg, 1.86mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (222mg, 1.12mmol) 并将反应混合物在 90℃ 加热 18 小时。将 DMF 减压蒸发, 加入 10mL 水并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗化合物经柱色谱法纯化得到 180mg 所需的化合物。¹HNMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

[1087] 实施例 142. (E)-9-氯-3-甲基-6-(2-(吡啶-4-基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 248) 的制备

[1088] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (117mg, 0.5mmol) 和磷酸三钾 (212mg, 1mmol) 在 DMF 中的混合物用氮气净化并在 90℃ 加热。将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (107.83mg, 0.55mmol)、L-脯氨酸 (11.5mg, 0.1mmol)、CuI (9.5mg, 0.05mmol) 在 DMF 中的溶液加入分离烧瓶中。将该混合物用氮气净化并在 90℃ 加热 5 分钟。合并两份反应混合物并在加热 90℃ 过夜。将反应混合物倒入水中得到沉淀物。将沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 柱色谱法纯化 (将硅胶用 2-3 滴 NH₃ 水溶液中和并使用 0-2% MeOH : DCM 作为洗脱剂)。将化合物进一步经反相 HPLC 纯化得到产物。¹HNMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 8.80 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

[1089] 实施例 143. (Z)-9-氯-6-(2-(3-氟苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 249) 的制备

[1090] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (234mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-3-氟苯 (258mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的混合物在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.30-3.0 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

[1091] 实施例 144. (E)-9-氯-6-(2-(3-氟苯基)丙-1-烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 250) 的制备

[1092] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (234mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-3-氟苯 (258mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的混合物在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

[1093] 实施例 145. (Z)-6-(2-(3-氟苯基)丙-1-烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 251) 的制备

[1094] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (234mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-3-氟苯 (258mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的混合物在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR (CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.30 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

[1095] 实施例 146. (E)-6-(2-(3-氟苯基)丙-1-烯基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 252) 的制备

[1096] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (234mg, 1mmol)、1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-3-氟苯 (258mg, 1.2mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、CuI (19mg, 0.1mmol) 和磷酸三钾 (424mg, 2mmol) 在 DMF 中的混合物在 RT 搅拌并用氮气净化。将反应混合物在 85℃ 加热过夜。加入额外的 1 当量试剂并将混合物再加热 24 小时。

将 DMF 蒸发并将残留物倒入水中。将得到的沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂) 接着经反相 HPLC 分离异构体。¹HNMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

[1097] 实施例 147. (E)-3,9-二甲基-6-(2-(吡啶-4-基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 253) 的制备

[1098] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,5a,6,10b-八氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (107.5mg, 0.5mmol)、磷酸三钾 (212mg, 1mmol) 在 DMF 中的混合物用氮气净化。将反应物质在 85°C 加热 5 分钟。在另一个烧瓶中加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (107.83mg, 0.55mmol)、L-脯氨酸 (11.5mg, 0.1mmol)、CuI (9.5mg, 0.05mmol) 在 DMF 中的溶液。将该混合物用氮气净化并在 90°C 加热 5 分钟。将反应混合物合并并在 90°C 加热过夜。将反应物质倒入水中得到沉淀物。将沉淀物滤过并经硅胶 (100-200 目筛) 柱色谱法纯化 (通过将硅胶用 2-3 滴氨水溶液中和并使用 0-2% MeOH : DCM 作为洗脱剂)。将化合物进一步经反相 HPLC 纯化得到产物。¹HNMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[1099] 实施例 148. 6-(4-氟苯乙烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 39) 的制备

[1100] 在 0 °C 向 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇 (150mg, 0.42mmol) 在 DCM (7mL) 中的溶液中缓慢加入三乙胺 (0.088mL, 0.63mmol) 并搅拌 10 分钟, 加入甲磺酰氯 (0.036mL, 0.47mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。反应经 TLC 监测。将反应混合物用 DCM 稀释并用水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP (0.8mL) 中溶解, 在 RT 加入 KOH 粉末 (166mg, 2.97mmol) 并在 90°C 加热 14 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物用甲醇稀释, 将无机物质滤出并将化合物经反相色谱法纯化得到 10mg 产物, 其为 TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.70-7.50 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1101] 实施例 149. (Z)-9-氯-6-(2-(2,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 152) 的制备

[1102] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (214mg, 1mmol) 在 DMF 中溶解。加入碘化亚铜 (I) (19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol) 和 K₃PO₄ (424mg, 2mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1.2mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 85°C 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (用 0-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱)。将产物进一步经反相 HPLC 纯化。收率 : 8mg。¹HNMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) : 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[1103] 实施例 150. (E)-9-氯-6-(2-(3,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 154) 的制备

[1104] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (74mg, 0.31mmol) 在 DMF (5mL) 中溶解。加入碘化亚铜 (I) (6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol) 和 K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃ 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化。收率: 74mg. 1H NMR (CD_3OD , TFA 盐) δ (ppm): 7.82 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

[1105] 实施例 151. (E)-9-氯-6-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 155) 的制备

[1106] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (84mg, 0.359mmol) 在 DMF (5mL) 中溶解。加入碘化亚铜 (I) (8mg, 0.035mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol) 和 K_3PO_4 (183mg, 0.862mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯 (100mg, 0.431mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃ 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化。收率: 55mg. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 草酸盐) δ (ppm): 7.82 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

[1107] 实施例 152. (E)-9-氯-6-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 157) 的制备

[1108] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (80mg, 0.34mmol) 在 DMF (6mL) 中溶解。加入碘化亚铜 (I) (6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.068mmol) 和 K_3PO_4 (145mg, 0.68mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (100mg, 0.34mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃ 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化。收率: 46mg. 1H NMR (CD_3OD , 草酸盐) δ (ppm): 7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

[1109] 实施例 153. (E)-6-(3-氟-4-甲氧基苯乙烯基)-9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 158) 的制备

[1110] 向 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇 (110mg, 0.273mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.056mL, 0.406mmol) 并搅拌 10 分钟, 在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.024mL, 0.03mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP (0.8mL) 中溶解, 在 RT 加入 KOH 粉末 (105mg, 1.8mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。将产物经 LCMS 监测。将无机物质滤出并将化合物经反

相色谱法纯化得到 18mg TFA 盐。¹H NMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ (ppm) :7.80-7.60(m, 4H), 7.40-7.30(d, 1H), 7.25-7.15(t, 2H), 6.80-6.70(d, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.60(m, 4H), 3.00-2.90(m, 4H), 2.45(s, 3H)。

[1111] 实施例 154. (E)-9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(2-(4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 160)的制备

[1112] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(43mg, 0.184mmol) 在 DMF(4mL) 中溶解, 加入碘化亚铜(I)(4mg, 0.0184mmol)、L-脯氨酸(4.2mg, 0.037mmol) 和 K₃PO₄(78mg, 0.37mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯(50mg, 0.22mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃加热过夜(在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶(100-200 目筛) 色谱法纯化。¹H NMR(DMSO-d₆, 草酸盐) δ (ppm) :7.60(m, 3H), 7.10(m, 2H), 6.98(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.60(m, 4H), 3.10(m, 4H), 2.82(s, 3H), 1.80(s, 3H)。

[1113] 实施例 155. (Z)-6-(2-(2,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 174)的制备

[1114] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(214mg, 1mmol) 在 DMF 中溶解。加入碘化亚铜(I)(19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸(23mg, 0.2mmol) 和 K₃PO₄(424mg, 2mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯(318mg, 1.2mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 85℃加热过夜(在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶(100-200 目筛) 色谱法纯化(用 0-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱)。将产物进一步经反相 HPLC 纯化。收率: 30mg. ¹H NMR(CDCl₃, TFA 盐) δ (ppm) :7.50(s, 1H), 7.38(s, 2H), 7.28(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.56(s, 1H), 3.90(m, 2H), 3.40(m, 1H), 3.22(m, 5H), 3.0(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.82(s, 3H)。

[1115] 实施例 156. (E)-6-(2-(3,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 176)的制备

[1116] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(67mg, 0.31mmol) 在 DMF(5mL) 中溶解。加入碘化亚铜(I)(6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸(7mg, 0.063mmol) 和 K₃PO₄(134mg, 0.63mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯(100mg, 0.378mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃加热过夜(在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶(100-200 目筛) 色谱法纯化。收率: 53mg. ¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm) :7.82(s, 1H), 7.60(s, 2H), 7.36(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.0(m, 2H), 3.78(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.20(m, 4H), 3.08(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.90(s, 3H)。

[1117] 实施例 157. (E)-6-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 177)的制备

[1118] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(77mg, 0.36mmol) 在 DMF(6mL) 中溶解。加入碘化亚铜(I)(8mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸(9mg, 0.086mmol)

和 K_3PO_4 (183mg, 0.86mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯 (100mg, 0.43mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃ 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化。收率: 52mg. 1H NMR (CD_3OD , 草酸盐) δ (ppm): 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.0 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

[1119] 实施例 158. (E)-6-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 179) 的制备

[1120] 可 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (73mg, 0.34mmol) 在 DMF (6mL) 中溶解。加入碘化亚铜 (I) (6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.068mmol) 和 K_3PO_4 (145mg, 0.68mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (100mg, 0.34mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃ 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化。收率: 70mg. 1H NMR (CD_3OD , 草酸盐) δ (ppm): 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

[1121] 实施例 159. (E)-6-(3-氟-4-甲氧基苯乙烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 180) 的制备

[1122] 向 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶-6(1H)-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇 (160mg, 0.04mmol) 在 DCM (7mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.087mL, 0.082mmol) 并搅拌 10 分钟, 在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.022mL, 0.035mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP (0.8mL) 中溶解, 在 RT 加入 KOH 粉末 (164mg, 2.93mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。将产物经 LCMS 监测。将无机物质滤出并将化合物经反相色谱法纯化得到 38mg TFA 盐。 1H NMR ($DMSO-d_6$, TFA 盐) δ (ppm): 7.80-7.60 (m, 3H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.30-7.20 (t, 1H), 7.10-7.00 (d, 1H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[1123] 实施例 160. (E)-1,2,3,4,5,6-六氢-6-(2-(4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-3,9-二甲基氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (化合物 182) 的制备

[1124] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并 [4,5-b] 吡啶 (78mg, 0.36mmol) 在 DMF (5mL) 中溶解, 加入碘化亚铜 (I) (7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.073mmol) 和 K_3PO_4 (156mg, 0.734mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 10 分钟。滴加 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (100mg, 0.44mmol) 并将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在 80℃ 加热过夜 (在一些情况下需要延长加热)。将 DMF 减压蒸发, 将残留物用水稀释并将固体滤过。将固体物质经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化。 1H MR ($DMSO-d_6$, 草酸盐) δ (ppm): 7.62 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.0 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

[1125] 实施例 161. 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(哌嗪-1-基)乙酮(化合物 224) 的制备

[1126] 在 0℃向氢化钠(46mg, 1.16mmol) 在 THF(5ml) 中的溶液中加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(0.1g, 0.46mmol) 并在 RT 搅拌 30 分钟。在 RT 缓慢滴加 4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(147mg, 0.55mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。反应完成后(经 TLC 和 LCMS 监测),将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经柱色谱法纯化得到游离碱,使用 HCl 的乙醇溶液(38mg) 将其转化为 HCl 盐。NMR 证实当使用 HCl 的乙醇溶液时,除去了 Boc 基团。¹H NMR(CD₃OD, 二 HCl 盐) δ (ppm): 7.3(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.0(d, 1H), 5.23(d, 2H), 3.95-4.10(m, 4H), 3.7-3.9(m, 4H), 3.36-3.43(m, 4H), 3.1-3.22(m, 4H), 3.0(s, 3H), 2.4(s, 3H)。

[1127] 实施例 162. 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮(化合物 225) 的制备

[1128] 在 0℃向氢化钠(46mg, 1.16mmol) 在 THF(5ml) 中的溶液中加入 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(0.1g, 0.46mmol) 并在 RT 搅拌 30 分钟。在 RT 缓慢滴加 2-氯-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮(98mg, 0.55mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。反应完成后(经 TLC 和 LCMS 监测),将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经柱色谱法纯化得到游离碱,使用 HCl 的乙醇溶液(38mg) 将其转化为 HCl 盐。¹H NMR(DMSO-d₆, HCl 盐) δ (ppm): 11.22(bs, 1H), 7.20(m, 2H), 5.0-5.20(m, 2H), 4.23(d, 1H), 4.0(d, 1H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.0-3.23(m, 4H), 2.8-2.95(m, 2H), 2.26-2.42(m, 2H), 1.5-1.8(m, 3H), 1.09-1.2(m, 1H), 0.96(d, 3H)。

[1129] 实施例 163. (E)-9-氯-6-(3,4-二甲氧基苯乙烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 226) 的制备

[1130] 向 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇(300mg, 0.722mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液中加入三乙胺(0.15mL, 1.077mmol) 并搅拌 10 分钟,在 0℃缓慢加入甲磺酰氯(0.062mL, 0.795mmol) 并在相同温度搅拌 1 小时,然后在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经柱色谱法纯化。将纯的产物在 NMP(2.0mL) 中溶解,在 RT 加入 KOH 粉末(283mg, 5.06mmol) 并在 90℃加热 14 小时。将产物经 LCMS 监测。将反应混合物用甲醇稀释,滤过并蒸发。将粗产物经反相色谱法纯化得到 18mg 纯的产物,其为 TFA 盐。¹H NMR(DMSO-d₆, TFA 盐) δ (ppm): 7.80-7.60(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.30-7.20(d, 1H), 7.20-7.15(d, 1H), 7.00-6.90(d, 1H), 6.80-6.70(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.80-3.60(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.60-2.30(m, 4H)。

[1131] 实施例 164. 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)乙醇(化合物 227) 的制备

[1132] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(500mg, 2.33mmol) 在 DMF(6ml) 中溶解。在 RT 分批加入氢化钠(50%) (168mg, 7.00mmol) 并在 RT 搅拌 10 分钟。历时 10 分钟滴加 2-(3,4-二甲氧基苯基)环氧乙烷(630mg, 3.50mmol) 在 DMF(4ml)

中的溶液并在 RT 搅拌 14 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物用冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物经柱色谱法纯化得到 50mg 纯的产物。¹H NMR(CDCl₃, 草酸盐) δ (ppm): 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.90-6.80 (t, 2H), 6.80-6.60 (t, 1H), 5.00-4.80 (t, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

[1133] 实施例 165. (E)-9-氯-3-甲基-6-苯乙炔基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 228) 的制备

[1134] 向 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-苯基乙醇 (100mg, 0.28mmol) 在 DCM(6mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.06mL, 0.42mmol) 并搅拌 10 分钟,在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.024mL, 0.31mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。反应经 TLC 监测。将反应混合物用 DCM 稀释用水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP (0.7mL) 中溶解,在 RT 加入 KOH 粉末 (158mg, 2.82mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物用甲醇稀释,将无机物质滤出并将化合物经反相色谱法纯化得到 8mg TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.60 (m, 5H), 7.50-7.40 (t, 2H), 7.30-7.20 (d, 1H), 7.22-7.10 (d, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H)。

[1135] 实施例 166. (E)-3,9-二甲基-6-苯乙炔基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 229) 的制备

[1136] 向 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-苯基乙醇 (100mg, 0.299mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.062mL, 0.44mmol) 并搅拌 10 分钟,在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.025mL, 0.32mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。反应经 TLC 监测。将反应混合物用 DCM 稀释用水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP (0.7mL) 中溶解,在 RT 加入 KOH 粉末 (117mg, 2.09mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物用甲醇稀释,将无机物质滤出并将化合物经反相色谱法纯化得到 20mg TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.50 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 3H), 7.15-7.00 (d, 1H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.90-3.80 (t, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.35-3.20 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[1137] 实施例 167. (E)-6-(2-氟-4-甲氧基苯乙炔基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 230) 的制备

[1138] 向 2-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙醇 (200mg, 0.52mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.11mL, 0.78mmol) 并搅拌 10 分钟,在 0℃ 缓慢加入甲磺酰氯 (0.044mL, 0.56mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。反应经 TLC 监测。将反应混合物用 DCM 稀释并用水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP (0.8mL) 中溶解,在 RT 加入 KOH 粉末 (205mg, 3.66mmol) 并在 90℃ 加热 14 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物用甲醇稀释,将无机物质滤出并将化合物经反相色谱法纯化得到 25mg TFA 盐。¹H NMR(CD₃OD, TFA 盐) δ (ppm): 7.70-7.60 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.18-7.10 (d, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 4H),

3.15(s, 3H), 2.41(s, 3H)。

[1139] 实施例 168. (E)-3,9-二甲基-6-(2-(嘧啶-4-基)丙-1-烯基)-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 254) 的制备

[1140] 将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)嘧啶 (236mg, 1.2mmol) 在 DMF (5mL) 中溶解并加入 K_3PO_4 (424mg, 2mmol) 接着加入碘化亚铜 (I) (19mg, 0.1mmol) 和 L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)。加入 1,2,3,4,5,6-六氢-3,9-二甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶 (214mg, 1mmol) 并用氮气净化 2 分钟。将反应物质在 85℃ 搅拌过夜。加入水并将固体物质真空滤过。将粗物质在硅胶 (100-200 目筛) 上纯化 (使用 0-10% 甲醇:二氯甲烷作为洗脱剂)。收率: 72mg。 1H NMR($CDCl_3$, 草酸盐) δ (ppm): 9.20(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.0(s, 2H), 2.99(m, 4H), 2.84(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.04(s, 3H)。

[1141] 实施例 169. 9-氯-6-((4-氟苯基)乙炔基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 281) 的制备

[1142] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (234mg, 1mmol) 在甲苯 (4mL) 中溶解并将反应混合物搅拌 10 分钟。将 K_2CO_3 (276mg, 0.2mmol)、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (249mg, 0.01mmol) 和 1,10-菲咯啉 (36mg, 0.2mmol) 加入至反应混合物中并再次搅拌 10 分钟。加入 1-(溴乙炔基)-4-氟苯 (220mg, 1.1mmol) 在甲苯 (2mL) 中的溶液加入并将反应混合物在 80-85℃ 加热过夜。将甲苯减压蒸发得到粗化合物。将粗物质经硅胶 (100-200 目筛) 柱色谱法纯化 (使用 0-100% 己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂), 接着经反相色谱法纯化得到产物, 其为 TFA 盐。 1H NMR CD_3OD , TFA 盐) δ (ppm): 7.60(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.18(m, 2H), 7.08(m, 1H), 3.60(m, 4H), 3.46(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.05(s, 3H)。

[1143] 实施例 170. 9-氯-6-((4-氯苯基)乙炔基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 282) 的制备

[1144] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (235mg, 1mmol)、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、 K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物用氮气冲洗, 在 80℃ 加热 16 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物经硅藻土滤过, 用 DCM 洗涤。将有机层浓缩并经柱色谱法纯化 (硅胶, 60-80% 乙酸乙酯在己烷中的溶液) 得到 37mg 产物。 1H NMR($CDCl_3$, HCl 盐) δ (ppm): 7.50(s, 1H), 7.49-7.40(m, 3H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.25-7.20(d, 1H), 3.22-3.18(m, 2H), 3.0-2.90(m, 6H), 2.60(s, 3H)。

[1145] 实施例 171. 9-氯-6-((3-氟-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (化合物 283) 的制备

[1146] 将 9-氯-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.42mmol)、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (21mg, 0.085mmol)、1,10-菲咯啉 (30mg, 0.17mmol) 和 K_3PO_4 (180mg, 0.85mmol) 和 4-(溴乙炔基)-2-氟-1-甲氧基苯 (131mg, 0.46mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物用氮气冲洗。将反应混合物在 80℃ 加热 16 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物经硅藻土滤过, 用 DCM 洗涤。将有机层浓缩并经柱色谱法纯化 (100-200 目筛硅胶, 60-80% 乙酸乙酯在己烷中的溶液) 得到 9-氯-6-((3-氟-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶, 将其进一步经制备性 TLC 纯化得到 24mg 产物。 1H NMR($CDCl_3$, 游

离 碱) δ (ppm) : 7.40 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.50 (s, 3H)。

[1147] 实施例 172. 6-((3-氟-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 284)的制备

[1148] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(100mg, 0.46mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (23mg, 0.093mmol)、1,10-菲咯啉(33mg, 0.18mmol)和 $\text{K}_3\text{P}_2\text{O}_7$ (197mg, 0.93mmol)和 4-(溴乙炔基)-2-氟-1-甲氧基苯(116mg, 0.51mmol)加入甲苯(5mL)中并用氮气冲洗。将反应混合物在 80℃加热 16 小时。反应经 LCMS 监测。将反应混合物经硅藻土滤过,用 DCM 洗涤。将有机层浓缩并经柱色谱法纯化(100-200 目筛硅胶,60-80%乙酸乙酯在己烷中的溶液)得到 6-((3-氟-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶,将其进一步经制备性 TLC 纯化得到 8mg 产物,其为棕色固体。 $^1\text{MR}(\text{CDCl}_3, \text{游离碱}) \delta$ (ppm) : 7.40 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

[1149] 实施例 173. 1-(3,9-二甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(化合物 285)的制备

[1150] 将 3,9-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(214mg, 10mmol)在甲苯(3mL)中溶解并搅拌 10 分钟。将 K_2CO_3 (276mg, 0.2mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (249mg, 0.01mmol)和 1,10-菲咯啉(36mg, 0.2mmol)加入至反应混合物中并在 RT 搅拌 10 分钟。加入 1-(溴乙炔基)-4-氟苯(220mg, 1.1mmol)在甲苯(2mL)中的溶液并将反应混合物加热至 80-85℃过夜。将甲苯减压蒸发得到粗产物。将粗产物经硅胶(100-200 目筛)柱色谱法纯化(使用 0-5% MeOH 在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂),接着经反相色谱法纯化得到产物,其为 TFA 盐。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \text{TFA 盐}) \delta$ (ppm) : 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.0 (s, 3H)。

[1151] 实施例 174. (E)-9-氯-6-(2-氟苯乙烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 83)的制备

[1152] 向 2-(9-氯-3-甲基-2,3,4,5-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-6(1H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇(100mg, 0.26mmol)在 DCM(2.5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.055mL, 0.04mmol)并搅拌 10 分钟,在 0℃缓慢加入甲磺酰氯(0.022mL, 0.029mmol)并在 RT 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将粗产物在 NMP(0.7mL)中吸收,在 RT 加入 KOH 粉末(105mg, 1.8mmol)并在 90℃加热 14 小时。将化合物经反相色谱法纯化得到 9mg TFA 盐。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \text{TFA 盐}) \delta$ (ppm) : 7.80-7.70 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.15 (s, 3H)。

[1153] 实施例 175. (E)-9-氯-6-(2-氟苯乙烯基)-3-甲基-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂草并[4,5-b]吡啶(化合物 286)的制备

[1154] 将 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)嘧啶(197mg, 1mmol)在 DMF(5mL)中溶解。向该溶液中加入 K_3PO_4 (424mg, 2mmol),接着加入碘化亚铜(I)(19mg, 0.1mmol)和 L-脯氨酸(23mg, 0.2mmol)。然后加入 9-氯-1,2,3,4,5,6-六氢-3-甲基氮杂草并[4,5-b]吡啶(234mg,

1mmol) 并将反应混合物用氮气净化 2 分钟。将反应混合物在 85℃ 搅拌过夜。加入水并将产物用乙酸乙酯萃取。将溶剂减压除去并将残留物经硅胶 (100-200 目筛) 色谱法纯化 (使用 0-10% MeOH:DCM 作为洗脱剂)。将化合物进一步经反相色谱法纯化。收率:33mg。¹H NMR(CD₃OD, 草酸盐) δ (ppm):9.18(s, 1H), 8.81(d, 1H), 8.0(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.18(m, 2H), 3.60(m, 4H), 3.30(m, 4H), 3.10(s, 3H), 2.0(s, 3H)。

[1155] 实施例 B1:本发明化合物与组胺受体结合能力的确定

[1156] 组胺 H₁

[1157] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 2mM MgCl₂, 100mM NaCl, 250mM 蔗糖) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组组胺 H₁ 受体 (De Backer, M. D. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 197(3):1601, 1993)。将本发明化合物与 1.2nM [³H] 美吡拉敏 (Pyrilamine) 一起在 25℃ 培养 180 分钟。在 1 μM 美吡拉敏存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [³H] 美吡拉敏。以 1 μM 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 4 中。

[1158] 组胺 H₂

[1159] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) K1 细胞中表达的人重组组胺 H₂ 受体 (Ruat, M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87(5):1658, 1990)。将本发明化合物与 0.1nM [¹²⁵I] Aminopotentidine 一起在 25℃ 培养 120 分钟。在 3 μM 硫替丁 (Tiotidine) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [¹²⁵I] Aminopotentidine。以 1 μM 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 4 中。

[1160] 组胺 H₃

[1161] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 5mM MgCl₂, 0.04% BSA) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组组胺 H₃ 受体 (Yanai K et al. Jpn J Pharmacol. 65(2):107, 1994; Zhu Y et al. Mol Pharmacol. 59(3):434, 2001)。将本发明化合物与 3nM [³H] R-(-)-α-甲基组胺一起在 25℃ 培养 90 分钟。在 1 μM MR-(-)-α-甲基组胺存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [³H] R-(-)-α-甲基组胺。以 1 μM 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1162] 实施例 B2:确定本发明化合物与咪唑啉 I₂ 受体结合的能力

[1163] 中枢咪唑啉 I₂

[1164] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中使用得自 Wistar 大鼠大脑皮质的大鼠中枢咪唑啉 I₂ 受体 (Brown, C. M. et al., Br. J. Pharmacol. 99:803, 1990)。将本发明化合物与 2nM [³H] 咪唑克生 (Idazoxan) 一起在 25℃ 培养 30 分钟。在 1 μM 咪唑克生存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异

性结合的 [³H] 咪唑克生。以 1 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1165] 表 4. 结合数据

化合物编号	组胺结合(1μM)	
	H1	H2
1	96	58
2	93	105
3	102	82
4	100	59
5	100	62
6	103	52
7	101	52
8	97	68
9	99	44
10	101	78
11	97	7
12	99	98
13	98	92
14	98	83
15	100	92
16	103	92
17	101	84
18	98	51
19	99	42
20	99	37
21	96	13
22	12	5
23	58	-3
24	100	58
25	91	47
26	97	84
27	101	78
28	103	97
29	98	105
30	102	97
31	14	-10

[1166]

[1167]

32	11	-5
33	87	101
34	95	103
35	100	104
36	88	104
37	13	4
38	83	26
39	98	91
40	101	61
41	100	52
42	103	45
43	100	30
44	16	1
45	13	7
46	108	89
47	100	70
48	98	56
49	94	65
50	98	65
51	102	70
52	96	61
53	14	3
54	18	-3
55	15	-3
56	105	74
57	8	1
58	98	91
59	60	37
60	2	6
61	97	89
62	98	79
63	99	83
67	100	72
68	102	69
69	2	-9
72	-12	0
73	18	-5
74	25	9
75	20	-4
76	95	19
77	97	37
78	100	91
79	6	0
82	103	95
83	97	98
152	91	86
154	94	97
155	93	92
157	68	93

[1168]

158	98	89
160	87	91
174	98	99
176	82	95
177	93	92
179	45	88
180	97	77
182	62	92
224	33	-4
225	95	6
226	99	39
227	95	19
228	99	97
229	100	94
230	95	89
232	95	22
233	98	94
234	99	92
235	97	94
236	99	97
237	96	81
238	98	98
239	91	89
240	96	87
241	98	93
242	100	98
243	93	84
244	102	99
245	96	88
246	96	48
247	82	36
248	88	44
249	98	97
250	93	85
251	96	95
252	93	87
253	32	31
281	56	76
282	99	87
283	12	83
284	11	4
285	68	74

[1169] 实施例 B3 :确定本发明化合物与肾上腺素能受体结合的能力

[1170] 肾上腺素能 α_{1A}

[1171] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中使用得自 Wistar 大鼠颌下腺的大

鼠肾上腺素能 α_{1A} 受体 (Michel, A. D. et al., Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [3 H] 哌唑嗪 (Prozosin) 一起在 25℃ 培养 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明 (Phentolamine) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [3 H] 哌唑嗪。以 1 μ M 或更低浓度对本发明化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1172] 肾上腺素能 α_{1B}

[1173] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中使用得自 Wistar 大鼠肝脏的大鼠肾上腺素能 α_{1B} 受体 (Garcia-S'ainz, J. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 186 :760, 1992; Michel A. D. et al., Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [3 H] 哌唑嗪一起在 25℃ 培养 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [3 H] 哌唑嗪。以 1 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1174] 肾上腺素能 α_{1D}

[1175] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中使用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{1D} 受体 (Kenny, B. A. et al. Br. J. Pharmacol. 115 (6) :981, 1995)。将本发明化合物与 0.6nM [3 H] 哌唑嗪一起在 25℃ 培养 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [3 H] 哌唑嗪。以 1 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 5 中。

[1176] 肾上腺素能 α_{2A}

[1177] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM $MgCl_2$, 2mM EDTA) 中使用在昆虫 Sf9 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{2A} 受体 (Uhlen S et al. J PharmacolExp Ther. 271 :1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM [3 H] MK-912 一起在 25℃ 培养 60 分钟。MK-912 为 (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- 苯并二氧杂环己烷盐酸盐) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [3 H] MK-912。以 1 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 5 中。

[1178] 肾上腺素能 α_{2B}

[1179] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.2% BSA) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{2B} 受体 (Uhlen S et al. Eur J Pharmacol. 343 (1) :93, 1998)。将本发明化合物与 2.5nM [3 H] 萝芙素 (Rauwolscine) 一起

在 25℃培养 60 分钟。在 10 μM 哌唑嗪存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [³H] 罗芙素。以 1 μM 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 5 中。

[1180] 肾上腺素能 α_{2c}

[1181] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl₂, 2mM EDTA) 中使用在昆虫 Sf9 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{2c}受体 (Uhlen S et al. J Pharmacol Exp Ther. 271 :1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM [³H]MK-912 一起在 25℃培养 60 分钟。在 10 μM WB-4101 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [³H]MK-912。以 1 μM 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1182] 实施例 B4 :确定本发明化合物与多巴胺受体结合的能力

[1183] 多巴胺 D_{2L}

[1184] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,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) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组多巴胺 D_{2L}受体 (Grandy, D. K. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86 :9762, 1989 ;Hayes, G. et al., Mol. Endocrinol. 6 :920, 1992)。将本发明化合物与 0.16nM [³H] 螺哌隆 (Spiperone) 一起在 25℃培养 120 分钟。在 10 μM 氟哌啶醇 (Haloperidol) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [³H] 螺哌隆。以 1 μM 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 5 中。

[1185] 表 5 :本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制 :

[1186]

化合物编号	肾上腺素能(1 μ M)			多巴胺 (1 μ M)
	α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	D2L
1	90	90	107	23
2	100	96	111	97
3	89	91	112	27
4	76	85	93	2
5	88	97	100	34
6	92	93	106	30
7	69	84	101	15
8	91	95	103	42
9	80	88	90	20
10	89	96	101	35
11	7	1	3	-11
12	68	101	103	45
13	76	94	105	38
14	75	90	100	38
15	72	93	104	45
16	85	105	99	37
17	95	105	99	34
18	58	92	98	3
19	54	69	90	12
20	91	68	88	13
21	17	-7	6	6
22	1	-14	-7	0
23	17	42	25	4
24	85	100	99	41
25	96	100	104	43
26	94	99	104	65
27	95	98	100	58
28	94	96	103	67
29	71	101	101	67
30	89	99	100	53
31	6	31	23	4
32	4	39	22	-1
33	99	97	103	35

[1187]

34	100	94	110	90
35	96	93	112	50
36	95	96	101	34
37	14	68	70	9
38	38	77	83	21
39	99	98	105	66
40	64	96	101	46
41	75	95	104	34
42	73	87	107	8
43	70	78	107	4
44	10	1	12	-8
45	1	-9	9	-6
46	88	100	107	79
47	97	97	105	45
48	95	98	103	31
49	71	96	106	32
50	84	94	102	34
51	85	98	103	30
52	91	97	103	20
53	13	1	3	2
54	-1	5	1	6
55	8	12	7	6
56	83	95	91	62
57	-7	-1	87	10
58	88	95	10	47
59	73	89	9	20
60	-1	7	53	-9
61	-5	23	103	1
62	12	11	98	7
63	77	96	73	61
67	90	102	99	50
68	93	99	100	40
69	-5	8	-4	-2
72	17	-6	7	-18
73	1	28	21	-14
74	17	19	27	-2
75	7	7	21	2
76	37	7	31	0
77	81	85	113	16
78	102	83	111	58
79	-6	17	20	-7
82	96	96	91	90
83	93	99	113	61
152	47	93	88	3
154				33
155				38
157				24
158	98	99	109	65
160				17

[1188]

174	89	101	105	34
176				23
177				25
179				23
180	98	99	103	62
182				19
224	19	8	-6	-2
225	34	0	13	3
226	83	93	102	37
227	73	70	98	5
228	98	102	110	73
229	97	100	103	68
230	97	102	99	48
232	29	90	39	8
233	96	97	100	73
234	97	98	100	71
235	95	95	98	42
236	94	89	103	34
237	70	98	93	50
238	30	98	103	7
239	28	93	107	9
240				57
241				37
242				69
243				32
244				43
245				16
246				14
247				8
248				81
249				35
250				15
251				35
252				19
253				55
281	75	92	99	40
282	67	95	102	1
283				12
284				11
285	89	91	75	21

[1189] 实施例 B5 :确定本发明化合物与 5- 羟色胺受体结合的能力

[1190] 5- 羟色胺 (血清素)5-HT_{1A}

[1191] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,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) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组 5- 羟色胺 (血清素)5-HT_{1A}受体 (Martin GR and Humphrey PPA. Neuropharmacol. 33 :261, 1994 ;May JA, et al. J Pharmacol Exp

Ther. 306(1):301, 2003)。将本发明化合物与 1.5nM [^3H]8-OH-DPAT 一起在 25°C 培养 60 分钟。在 $10\text{ }\mu\text{M}$ 甲麦角林 (Metergoline) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H]8-OH-DPAT。以 $1\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1192] 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{1\text{B}}$

[1193] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 154mM NaCl, $10\text{ }\mu\text{M}$ 帕吉林 (Pargyline), $30\text{ }\mu\text{M}$ 异丙肾上腺素 (Isoprenaline)) 中使用来自 Wistar 大鼠大脑皮质的 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ 受体 (Hoyer et al. Eur J Pharmacol. 118:1, 1985; Pazos et al. Eur J Pharmacol. 106:531, 1985)。将本发明化合物与 10pM [^{125}I] 氰基咪唑洛尔 (Cyanopindolol) 一起在 37°C 培养 90 分钟。在 $10\text{ }\mu\text{M}$ 5-羟色胺 (5-HT) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^{125}I] 氰基咪唑洛尔。以 $1\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1194] 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{2\text{A}}$

[1195] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受体 (Bonhaus, D. W. et al. Br. J. Pharmacol. 115:622, 1995; Saucier, C. and Albert, P. R., J. Neurochem. 68:1998, 1997)。将本发明化合物与 0.5nM [^3H] 酮色林 (Ketanserin) 一起在 25°C 培养 60 分钟。在 $1\text{ }\mu\text{M}$ 米安色林 (Mianserin) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H] 酮色林。以 $1\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 6 中。

[1196] 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{2\text{B}}$

[1197] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 4mM CaCl_2 , 0.1% 抗坏血酸) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{2\text{B}}$ 受体 (Bonhaus, D. W. et al., Br. J. Pharmacol. 115:622, 1995)。将本发明化合物与 1.2nM [^3H] 麦角酰二乙胺 (Lysergic acid diethylamide, LSD) 一起在 37°C 培养 60 分钟。在 $10\text{ }\mu\text{M}$ 5-羟色胺 (5-HT) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H] LSD。以 $1\text{ }\mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1198] 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{2\text{C}}$

[1199] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性, 在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1% 抗坏血酸, $10\text{ }\mu\text{M}$ 帕吉林) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺 (血清素) $5\text{-HT}_{2\text{C}}$ 受体 (Wolf, W. A. and Schutz, J. S., J. Neurochem. 69:1449, 1997)。将本发明化合物与 1nM [^3H] 美舒麦角 (Mesulergine) 一起在 25°C 培养 60 分钟。在 $1\text{ }\mu\text{M}$ 米安色林存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋

白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H] 美舒麦角。以 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 6 中。

[1200] 5-羟色胺(血清素)5-HT₃

[1201] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.4, 1mM EDTA, 5mM MgCl₂) 中使用在人胚肾(HEK-293) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺(血清素)5-HT₃受体(Miller K et al. Synapse. 11 :58, 1992 ;Boess FG et al. Neuropharmacology. 36 :637, 1997)。将本发明化合物与 0.69nM [^3H]GR-65630 一起在 25℃培养 60 分钟。在 $10\ \mu\text{M}$ MMDL-72222 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H]GR-65630。以 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1202] 5-羟色胺(血清素)5-HT₄

[1203] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中使用来自 Duncan Hartley 豚鼠纹状体的 5-羟色胺(血清素)5-HT₄受体(Grossman CJ et al. Br J Pharmacol. 109 :618, 1993)。将本发明化合物与 0.7nM [^3H]GR-113808 一起在 25℃培养 30 分钟。在 $30\ \mu\text{M}$ 5-羟色胺(5-HT) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H]GR-113808。以 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1204] 5-羟色胺(血清素)5-HT_{5A}

[1205] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.5mM EDTA) 中使用在中国仓鼠卵巢(CHO-K1) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺(血清素)5-HT_{5A}受体(Rees, S. et al., FEBS Lett. 355 : 242, 1994)。将本发明化合物与 1.7nM [^3H] 麦角酰二乙胺(LSD) 一起在 37℃培养 60 分钟。在 $100\ \mu\text{M}$ 5-羟色胺(5-HT) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H]LSD。以 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。在该生物化学测定中测试本发明化合物且确定对特异性结合的抑制百分比。

[1206] 5-羟色胺(血清素)5-HT₆

[1207] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,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) 中使用在人海拉(HeLa) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺(血清素)5-HT₆受体(Monsma, F. J. Jr. et al., Mol. Pharmacol. 43 :320, 1993)。将本发明化合物与 1.5nM [^3H] 麦角酰二乙胺(LSD) 一起在 37℃培养 120 分钟。在 $5\ \mu\text{M}$ 5-羟色胺(5-HT) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤,然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [^3H]LSD。以 $1\ \mu\text{M}$ 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 1% DMSO 作为媒介物。生物化学测定结果以对特异性结合的抑制百分比示于表 6 中。

[1208] 5-羟色胺(血清素)5-HT₇

[1209] 为了在放射性配体结合测定中评价本发明化合物的活性,在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl_2 , 0.5mM EDTA) 中使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组 5-羟色胺 (血清素) 5-HT₇ 受体 (Roth, B. L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 268 :1403, 1994 ;Shen, Y. et al., J. Biol. Chem. 268 :18200, 1993)。将本发明化合物与 5.5nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 一起在 25℃ 培养 2 小时。在 10 μ M 5-羟色胺 (5-HT) 存在下对非特异性结合进行评价。过滤受体蛋白且洗涤, 然后对过滤物进行计数以确定发生特异性结合的 [³H] LSD。以 1 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 1% DMSO 作为媒介物。

[1210] 表 6 : 本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制 :

[1211]

化合物 编号	5-羟色胺(1 μ M)		
	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₆
1	98	79	86
2	99	88	103
3	95	94	92
4	93	89	83
5	96	90	93
6	96	92	82
7	80	64	36
8	97	95	100
9	96	93	81
10	94	92	97
11	5	34	4
12	100	92	83
13	97	89	100
14	101	95	93
15	101	100	82
16	101	92	78
17	102	93	80
18	88	64	60
19	80	52	42
20	95	77	46
21	8	29	30
22	-2	-4	-12
23	67	37	17
24	98	95	99
25	97	94	93
26	100	93	87
27	99	91	92
28	100	94	95
29	100	101	103
30	100	98	86
31	43	56	2
32	60	48	4
33	100	86	98
34	98	97	103
35	99	91	102
36	97	83	99
37	91	85	12
38	96	98	41
39	98	97	103

[1212]

40	97	97	101
41	99	99	101
42	95	101	73
43	93	91	48
44	17	41	1
45	22	16	2
46	100	98	98
47	99	98	77
48	97	98	73
49	97	98	88
50	98	95	88
51	97	98	94
52	97	96	84
53	41	32	-1
54	1	-2	-10
55	-2	32	4
56	97	95	104
57	10	65	-1
58	100	16	99
59	93	-3	97
60	-7	-5	3
61	43	89	5
62	12	101	-4
63	91	5	101
67	100	93	86
68	99	95	87
69	52	-1	-4
72	23	53	39
73	18	11	0
74	27	1	-4
75	34	13	-2
76	52	78	39
77	90	72	33
78	100	98	91
79	-8	-18	-7
82	98	98	104
83	99	100	103
152	100	94	73
154	100	99	92
155	99	98	101
157	98	101	78
158	101	99	93
160	94	103	99
174	102	101	100
176	99	99	74
177	98	99	96
179	98	100	77
180	101	100	95
182	101	102	96

[1213]

224	-7	11	-4
225	38	44	16
226	92	82	36
227	85	66	30
228	99	97	104
229	100	98	102
230	97	96	100
232	70	93	20
233	102	100	103
234	101	98	103
235	102	98	97
236	101	100	102
237	99	100	103
238	103	100	86
239	102	97	59
240	98	97	102
241	100	97	100
242	99	94	102
243	98	102	99
244	100	101	103
245	99	99	97
246	98	99	94
247	98	99	74
248	99	101	103
249	100	98	101
250	100	99	99
251	101	99	99
252	96	87	98
253	102	101	103
281	100	98	97
282	98	103	71
283	90	100	40
284	94	100	42
285	100	99	94

[1214] 实施例 B6 :确定本发明化合物的 5- 羟色胺 (血清素)5-HT_{2A}激动剂 / 拮抗剂活性

[1215] 为了确定本发明化合物在功能测定中的激动剂或拮抗剂活性,使用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组 5- 羟色胺 5-HT_{2A}受体 (Jerman JC, BroughSJ, Gager T, Wood M, Coldwell MC, Smart D and Middlemiss DN, Eur JPharmacol, 414 :23-30, 2001)。将细胞混悬在 DMEM 缓冲液中且分配至微量板中。将胞浆钙荧光指示剂 (所述胞浆钙荧光指示剂随游离胞浆 Ca²⁺离子浓度而成比例变化) 在补充有 20mM Hepes (pH 7.4) 的 HBSS 缓冲液中与丙磺舒 (Probenicid) 混合,加到每个孔中,与细胞一起在 37℃平衡 30 分钟,然后在 22℃平衡 30 分钟。

[1216] 为了测量激动剂作用,将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基线对照) 加到细胞中且使用微量板读取器来测量荧光强度的变化。为了测量经刺激的对照,将 100nM 5-HT 加到分开的测定孔中。

[1217] 将结果表示成相对于对 100nM 5-HT 的对照响应的百分比。标准参比激动剂为 5-HT,其在每次实验中以几种浓度来测试以得到浓度 - 响应曲线,由所述曲线计算其 EC_{50} 值。

[1218] 为了测量拮抗剂作用,加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,然后加入 3nM 5-HT (5-HT_{2A})、100nM 5-HT (5-HT₇) 或 HBSS 缓冲液 (基线对照),然后测量荧光。将结果表示成对在 3nM 5-HT 情况下的对照响应的抑制百分比。标准参比拮抗剂为酮色林,其在每次实验中以几种浓度来测试以得到浓度 - 响应曲线,由所述曲线计算其 IC_{50} 值。以 3 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选,其中使用 DMSO 作为媒介物。

[1219] 实施例 B7:确定本发明化合物的 5-羟色胺 (血清素) 5-HT₆ 激动剂 / 拮抗剂活性

[1220] 为了确定本发明化合物在功能测定中的激动剂或拮抗剂活性,将人重组 5-HT₆ 受体转染到 CHO 细胞中 (Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. And Hamblin, M. W. Cloning, characterisation and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor, J. Neurochem., 66 :47, 1996) 且本发明化合物的活性如下确定:使用均相时间分辨荧光 (Homogeneous Time Resolved Fluorescence, HTRF) 检测方法来测量本发明化合物对 cAMP 产生的作用。将细胞混悬在补充有 20mM HEPES (pH 7.4) 和 500 μ M IBMX 的 HBSS 缓冲液中,然后分配至微量板中且在 37°C 在不存在 (对照) 或存在本发明化合物或参比激动剂或拮抗剂的情况下培养 45 分钟。

[1221] 为了确定激动剂,在测量经刺激的对照中,另外的测定孔含有 10 μ M 5-HT。培养后,将细胞溶解且加入荧光受体 (经 D2 标记的 cAMP) 和荧光供体 (用钽穴状化合物标记的抗 cAMP 抗体)。在室温保持 60 分钟后,荧光转移使用微量板读取器以 $\lambda_{ex} = 337\text{nm}$ 和 $\lambda_{em} = 620$ 和 665nm 来测量。cAMP 的浓度如下确定:在 665nm 测量的信号除以在 620nm 测量的信号 (比率)。

[1222] 将结果表示成相对于对 10 μ M 5-HT 的对照响应的百分比。标准参比激动剂为 5-HT,其在每次实验中以几种浓度来测试以得到浓度 - 响应曲线,由所述曲线计算其 EC_{50} 值。

[1223] 为了确定拮抗剂,以 100nM 的最终浓度加入参比激动剂 5-HT。为了测量基线对照,另外的测定孔不含有 5-HT。在 37°C 培养 45 分钟后,将细胞溶解且加入荧光受体 (经 D2 标记的 cAMP) 和荧光供体 (用钽穴状化合物标记的抗 cAMP 抗体)。

[1224] 在室温保持 60 分钟后,荧光转移如上所述来测量。将结果表示成对在 100nM 5-HT 情况下的对照响应的抑制百分比。标准参比拮抗剂为甲替平 (Methiothepin)。

[1225] 实施例 B8:确定化合物的多巴胺 D_{2L} 拮抗剂活性

[1226] 为了确定本发明化合物在功能测定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重组多巴胺 D_{2L} 受体 (Senogles SE et al. J Biol Chem. 265 (8) :4507, 1990)。将本发明化合物在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM EDTA) 中与膜 (0.1mg/ml) 和 10mM GDP 一起预培养 20 分钟,加入闪烁亲近测定 (SPA) 珠子且在 30°C 再培养 60 分钟。反应通过加入 0.3nM [³⁵S] GTP γ S 来起始且再培养 15 分钟。相对于 1mM 多巴胺响应,本发明化合物使 [³⁵S] GTP γ S 结合增加 50% 或更大 (350%),这表明本发明化合物可能具有多巴胺 D_{2L} 受体激动剂活性。本发

明化合物将由 10 μ M 多巴胺诱导的 [35 S]GTP γ S 结合响应的增加抑制 50% 或更大 (350%), 这表明本发明化合物具有受体拮抗剂活性。以 3 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 0.4% DMSO 作为媒介物。测定结果以特异性结合响应百分比表示。

[1227] 实施例 B9: 确定本发明化合物的多巴胺 D_{2s} 拮抗剂活性

[1228] 为了确定本发明化合物在功能测定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重组多巴胺 D_{2s} 受体 (Gilliland SL and Alper RH. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 361:498, 2000)。将本发明化合物在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM EDTA) 中与膜 (0.05mg/ml) 和 3 μ M GDP 一起预培养 20 分钟, 然后加入闪烁亲近测定 (SPA) 珠子且在 30°C 再培养 60 分钟。反应通过加入 0.3nM [35 S]GTP γ S 来起始且再培养 30 分钟。相对于 100 μ M 多巴胺响应, 本发明化合物使 [35 S]GTP γ S 结合增加 50% 或更大 (350%), 这表明本发明化合物可能具有多巴胺 D_{2s} 受体激动剂活性。本发明化合物将由 3 μ M 多巴胺诱导的 [35 S]GTP γ S 结合响应的增加抑制 50% 或更大 (350%), 这表明本发明化合物具有受体拮抗剂活性。以 3 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 0.4% DMSO 作为媒介物。测定结果以特异性结合响应百分比表示。

[1229] 实施例 B10: 在组胺 H₁ 功能测定中确定本发明化合物的激动剂或拮抗剂活性

[1230] 为了确定本发明化合物在功能测定中的激动剂或拮抗剂活性, 使用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组组胺 H₁ 受体 (Miller, T. R., Witte, D. G., Ireland, L. M., Kang, C. H., Roch, J. M., Masters, J. N., Esbenshade, T. A and Hancock, A. A. J. *Biomol. Screen.*, 4:249-258, 1999)。将细胞混悬在 DMEM 缓冲液中, 然后分配至微量板中。将胞浆钙荧光指示剂 (所述胞浆钙荧光指示剂随游离胞浆 Ca²⁺ 离子浓度而成比例变化) 在补充有 20mM Hepes (pH 7.4) 的 HBSS 缓冲液中与丙磺舒混合, 然后加到每个孔中, 与细胞一起在 37°C 平衡 30 分钟, 然后在 22°C 再平衡 30 分钟。为了测量激动剂作用, 将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基线对照) 加到细胞中且使用微量板读取器来测量荧光强度的变化。为了测量经刺激的对照, 将 10 μ M 组胺加到另外的测定孔中。

[1231] 将结果表示成相对于对 10 μ M 组胺的对照响应的百分比。标准参比激动剂为组胺, 其在每次实验中以几种浓度来测试以得到浓度 - 响应曲线, 由所述曲线计算其 EC₅₀ 值。

[1232] 为了测量拮抗剂作用, 加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液, 然后加入 300nM 组胺或 HBSS 缓冲液 (基线对照), 然后测量荧光。将结果表示成对在 300nM 组胺情况下的对照响应的抑制百分比。标准参比拮抗剂为酮色林, 其在每次实验中以几种浓度来测试以得到浓度 - 响应曲线, 由所述曲线计算其 IC₅₀ 值。以 3 μ M 或更低浓度对化合物进行筛选, 其中使用 DMSO 作为媒介物。

[1233] 实施例 B11: 与本发明化合物一起培养的神经元的神经突向外生长的增加

[1234] 皮质神经元中的神经突向外生长

[1235] 测试化合物以确定它们刺激皮质神经元的神经突向外生长的能力。使用标准方法来分离皮质神经元。为了分离初级大鼠皮质神经元, 在 Leibovitz 培养基 (L15; Gibco) 中处理来自妊娠 17 天的怀孕大鼠的胚胎大脑。切下皮质且去除脑膜。使用胰蛋白酶 (Gibco) 及 DNA 酶 I 来解离皮质 C (cortical C)。细胞在含有 10% 胎牛血清 ("FBS") (Gibco) 的达尔伯克改良伊格尔培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Media, "DMEM"; Gibco) 中用吸量

管研磨 30 分钟且在室温以 $350 \times g$ 离心 10 分钟。将细胞混悬在补充有 2% B27 (Gibco) 和 0.5mM- 谷氨酰胺 (Gibco) 的 Neurobasal 培养基中。将细胞在 37°C 和 5% CO_2 -95% 空气气氛下以 30,000 个细胞 / 孔保持在涂覆有聚 L- 赖氨酸的板中。贴壁后,向培养基中加入媒介物对照或不同浓度的本发明化合物。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) 中洗涤且在 2.5% 戊二醛 /PBS 中固定。细胞在生长 3 天后被固定。在每种情况下用照相机拍摄带有神经突的细胞的一些图片 (约 80)。长度通过使用来自 Image-Pro Plus (法国) 的软件对图片进行分析来测量。将结果表示成平均值 (s. e. m.)。使用单因素方差分析 (ANOVA) 对数据进行统计学分析。

[1236] 大鼠混合皮质培养物中的神经突向外生长

[1237] 由 E18Wistar 大鼠胚胎制备皮质混合培养物。切下皮质且将组织切成小块。细胞通过与 DNA 酶和木瓜蛋白酶一起培养 15 分钟来分离。细胞通过离心 (1500rpm, 5 分钟) 来收集。组织用吸量管研磨且使用微团 (micro-islet) 方法 (20000 个细胞 /25 μl 培养基) 以补充有 2mM 谷氨酰胺、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 庆大霉素、10% 经热灭活的胎牛血清 (FBS-HI) 和 10% 经热灭活的马血清 (HS-HI) 的 MEM 将细胞铺于涂覆有聚 L- 赖氨酸的 48 个孔中。细胞附着于孔中后,向各孔中加入 250 μl 培养基。铺板后 4 小时,将培养基变为含有浓度为 0.5、5 和 50nM 的测试化合物的新鲜培养基 (含有补充剂和 5% HS-HI 的 MEM)。BDNF (50、100 和 / 或 150ng/ml) 和 / 或 NGF (50ng/ml 和 / 或 100ng/ml) 用作阳性对照。在体外保持 2 天后,从板中收集细胞的条件培养基,然后将细胞固定。将培养基样品在 13000rpm 离心 3 分钟以除去细胞碎片。将样品贮存在 -20°C 以供后续分析。细胞用甲醛固定且处理以供免疫细胞化学分析。条件培养基中的 BDNF 水平用 BDNF ELISA 使用制造商 (Promega, BDNF Emax[®] ImmunoAssay System, 目录号 G7610) 说明书来确定。

[1238] 培养物用 4% 甲醛 /0.01M PBS 固定 30 分钟且用 PBS 洗涤一次。首先对固定的细胞进行透化且非特异性结合如下阻断:与在 PBS 中含有 1% 牛血清白蛋白和 0.3% Triton X-100 的封闭缓冲液一起培养 30 分钟。兔抗 MAP-2 (稀释度为 1 : 1000, AB5622, Chemicon, 在封闭缓冲液中) 用作第一抗体。将细胞与第一抗体一起在 $+4^{\circ}\text{C}$ 培养 48 小时,用 PBS 洗涤且与第二抗体即连接有 AlexaFluor 568 的山羊抗兔 IgG (1 : 200, A11036, Molecular Probes) 一起在室温培养 2 小时。免疫阳性细胞通过配备有合适滤镜组件的荧光显微镜来观察且通过高分辨率图像捕获仪来记录。对每个区域中的细胞数目进行计数 (4 个区域 / 孔) 且神经突向外生长使用 Image Pro Plus 软件来定量。

[1239] 针对化合物的每种浓度所使用的孔数目为 6 ($n = 6$)。将所有数据表示成平均值 $\pm$ 标准偏差 (SD) 或平均值的标准误差 (SEM) 且当 $p < 0.05$ 水平时认为差异是统计学上显著的。使用 StatsDirect 统计学软件来进行统计学分析。各组平均值之间的差异通过先后使用单因素 ANOVA 和 Dunnet 检验 (与媒介物处理组相比) 来分析。

[1240] 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

[1241] 使用由 Ennaceur 和 Delacour 在大鼠中开发的双次试验物体识别范例作为情景 / 短期记忆的模型 (Ennaceur, A., and Delacour, J. (1988), Behav. Brain Res. 31 :47-59)。所述范例基于啮齿类动物的自发探究活动且不涉及规则学习或强化。新物体识别范例敏感于衰老和胆碱能功能障碍的作用。参见例如 Scali, C., et al., (1994), Neurosci. Letts. 170 :

117-120 和 Bartolini, L., et al., (1996), Biochem. Behav. 53 :277-283。

[1242] 6 至 7 周龄的重 220 至 300 克的雄性 Sprague-Dawley 大鼠得自 Centre d' Elevage (Rue Janvier, B.P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940, France)。将动物以 2-4 只 / 组置于在以下标准条件下的聚丙烯笼 (地面面积为 1032cm²) 中: 室温 (22±2℃), 12 小时光照 / 12 小时黑暗循环, 随意进食和饮水。允许动物在实验开始前适应环境条件至少 5 天且用持久标记在其尾部进行编号。

[1243] 实验场所为涂成深蓝色的方形木箱 (60cm×60cm×40cm), 其中黑色方形 (15cm×15cm) 在透明有机玻璃地面下。场所和置于场所中的物体在每次试验之间用水清洁以除去大鼠留下的任意嗅迹。将场所置于暗室中, 其中只用卤素灯泡朝向棚顶照明以在箱中得到约 60 勒的均匀暗淡光线。测试前一天, 在存在两个物体的情况下允许动物自由探究实验场所 3 分钟 (习惯化)。测试前, 将待测试的动物置于实验房间中至少 30 分钟。

[1244] 新物体识别测试包含以 120 分钟或 24 小时的间隔分开的两次试验。当使用破坏记忆的药物诸如胆碱能拮抗剂东莨菪碱时, 120 分钟的试验间隔是优选的。可选择地, 当研究自然遗忘对新物体识别任务的作用时, 使用 24 小时的试验间隔。在第一次或获知试验 (T₁) 期间, 将大鼠置于其中先前已放置两个相同物体的场所中。确定每只动物完成 15 秒物体探究所需要的时间 (the time required for each animal to complete 15 seconds of object exploration), 其中截止时间为 4 分钟。使鼻部取向成距物体的距离小于 2 厘米 ("cm") 和 / 或接触物体, 这被认为是探究。在第二次或测试试验 (T₂) 期间, 第一次试验中提供的物体之一用未知或新颖的物体代替, 而另一个熟悉的物体仍在原处。将大鼠放回到场所中且保持 3 分钟并确定对两个物体的探究。在 T₁ 和 T₂ 期间对大鼠的运动活性 (在透明有机玻璃地面下观察大鼠穿越格线的次数) 进行评分。当实验结束时, 大鼠通过腹膜内给药过量的戊巴比妥来处死。

[1245] 测量以下参数作为新物体识别任务中的一部分: (1) 在 T₁ 期间完成 15 秒物体探究所需要的时间; (2) 在 T₁ 期间的运动活性 (所穿越的格线数目); (3) 在 T₂ 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间 (T_{熟悉}); (4) 在 T₂ 期间积极探究新颖的物体所花费的时间 (T_{新颖}); 和 (5) 在 T₂ 期间的运动活性 (所穿越的格线数目)。评价在 T₂ 期间积极探究新颖的物体所花费的时间和在 T₂ 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间之间的差异 ($\Delta T_{\text{新颖}} - T_{\text{熟悉}}$)。还得到每组中 $T_{\text{新颖}} - T_{\text{熟悉}}$ 大于或等于 5 秒的动物的百分比 (%); 将其描述成良好学习者的百分比 (%)。

[1246] 没有达到物体探究最低水平的动物由于自发探究水平是天然低的而从研究中排除。因此, 所述研究仅包括对物体探究至少 5 秒 ($T_{\text{新颖}} + T_{\text{熟悉}} > 5$ 秒) 的大鼠。

[1247] 将动物随机分成 14 只 / 组。将本发明化合物和对照品如下给药于动物组: 每天以 0.25mg/ml 的浓度新鲜制备化合物的溶液, 其中使用纯化水或盐水作为媒介物。多奈哌齐 (Donepezil) (用作阳性对照) 和东莨菪碱以单一盐水溶液 (5ml/kg) (每天新鲜制备) 的形式来同时给药。将购自 Sigma Chemical Co. (目录号 S-1875; St. Quentin Fallavier, France) 的东莨菪碱以 0.06mg/ml 的浓度溶于盐水中。

[1248] 在获知试验 (T₁) 前 40 分钟腹膜内给药多奈哌齐或其媒介物和东莨菪碱。在获知试验 (T₁) 前 25 分钟即在给药东莨菪碱后 5 分钟以管饲法给药化合物或其媒介物。就腹膜内给药的化合物而言, 给药体积为 5ml/kg 体重且就口服给药的化合物而言, 给药体积为

10ml/kg。确定就本发明化合物而言的识别得分和良好学习者的百分比(%)。

[1249] 实施例 B13:使用体内模型在用 PCP 处置的动物中确定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓精神分裂症的发作和 / 或发展的能力

[1250] 精神分裂症的体内模型可用于确定本申请所述化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓精神分裂症的发作和 / 或发展的能力。

[1251] 用于对本申请所述一种或多种化合物在治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓精神分裂症的发作和 / 或发展中的活性进行测试的一种示例性模型使用苯环利定 (Phencyclidine, PCP), 将其给药于动物 (例如非灵长类动物 (大鼠) 或灵长类动物 (猴子)) 以引起与在患有精神分裂症的人类中观察到的那些功能障碍类似的功能障碍。参见 Jentsch et al., 1997, Science 277 :953-955 和 Piercey et al., 1988, Life Sci. 43(4) : 375-385) 在该动物模型或其它动物模型中可使用标准实验方案。一种方案涉及由 PCP 诱导的活动过度。

[1252] 使用来自合适供应商例如 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Main) 的雄性小鼠 (多种品系, 例如 C57B1/6J)。所收到的小鼠为 6 周龄。收到后, 小鼠用唯一的识别号码标记 (在尾部进行标记) 且以 4 只小鼠 / 笼按组置于 OPTI 小鼠通风笼中。将所有动物在所述研究的剩余期间保持以 4 只 / 组笼养。使所有小鼠在测试前适应动物房间至少两周, 然后在平均周龄为 8 周的情况下进行测试。在适应期间, 对小鼠进行常规检查、管理和称重以确保足够的健康和适应性。将动物保持在 12 小时光照 / 12 小时黑暗循环下。将室温保持在 20 和 23℃ 之间且将相对湿度保持在 30% 和 70% 之间。在研究期间随意进食和饮水。在每次测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[1253] 旷场 (open field, OF) 测试用于评价运动行为, 即测量小鼠的基线运动活性和小鼠在应答药理学试剂中的运动活性。旷场箱为方形有机玻璃箱 (27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 其被红外光束 (16×16×16) 围绕以测量水平和垂直活动。所述分析被设计成将旷场分为中心区域和周围区域, 从而使红外光束能够测量在旷场中心区域和旷场周围区域中的活动。行进距离通过由小鼠移动所致的水平光束中断来测量, 而直立活动通过垂直光束的中断来测量。

[1254] 测试前, 将小鼠 (10 至 12 只动物 / 治疗组) 置于活动实验房间中且适应至少 1 小时。每轮测试 8 只动物。向小鼠给药媒介物 (例如 10% DMSO 或 5% PEG200 和 1% 吐温 80)、本发明化合物或氯氮平 (阳性对照, 1mg/kg, 腹膜内) 并置于 OF 箱中且保持 30 分钟, 然后用水或 PCP 对其进行注射并放回到 OF 箱中且保持 60 分钟。每个 OF 测试期结束后, 将 OF 箱彻底清洁。

[1255] 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

[1256] 在 PCP 注射 30 分钟前, 将所需的剂量的测试化合物在适当的媒介物例如 5% PEG200、1% 吐温 80 中溶解并口服给药。在 PCP 注射 30 分钟前, 将氯氮平 (1mg/kg) 在 10% DMSO 中溶解并腹膜内给药。将 PCP (5mg/kg) 在无菌注射盐水溶液中溶解并腹膜内给药。

[1257] 数据如下分析: 对变异性进行分析 (ANOVA), 然后酌情用 Fisher 检验进行事后比较 (post-hoc comparison)。在注射 PCP 前的最初 30 分钟测试期间对基线活动进行测量。在注射 PCP 后的 60 分钟期间对由 PCP 诱导的活动进行测量。从最终分析中除去向上偏离平均值 2 个标准偏差或向下偏离平均值 2 个标准偏差的统计学逸出值。如果 $p < 0.05$, 则

作用被认为是显著的。PCP 给药后的总体行进距离和总体直立 (total rearing) 在用化合物处理的组和用媒介物和阳性对照氟哌啶醇处理的组之间进行比较。

[1258] 实施例 B14 :使用体内模型在安非他明处理的动物中确定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓精神分裂症发作和 / 或发展的能力

[1259] 使用来自合适供应商 (例如 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多种品系例如 C57Bl/6J)。所收到的小鼠通常为 6 周龄。使小鼠在测试前适应动物房间至少两周。在适应期间,对小鼠进行常规检查、管理和称重以确保足够的健康和适应性且保持在 12 小时光照 /12 小时黑暗循环下。将室温保持在 20 和 23℃ 之间且将相对湿度保持在 30% 和 70% 之间。在研究期间随意进食和饮水。在每次测试中,动物在治疗组之间随机分配。

[1260] 旷场测试 (OF) 用于评价运动活性。旷场箱为方形有机玻璃箱 (例如 27.3×27.3×20.3cm; MedAssociates Inc., St Albans, VT), 其被红外光束源 (16×16×16) 围绕。所述箱被设计成将旷场分为中心区域和周围区域且对光电元件的光束进行设置以测量在 OF 箱的中心区域和周围区域中的活动。水平活动 (行进距离) 和垂直活动 (直立) 通过连续光束的中断来测量。

[1261] 在测试当天,将动物在开始处置前置于实验房间中且适应至少 1 小时。向动物给药媒介物、氟哌啶醇 (阳性对照, 0.1mg/kg, 腹腔内) 或本发明化合物且置于 OF 中。记录向每只动物给药测试化合物的时间。历时 30 分钟记录基线活动, 然后小鼠接受安非他明 (Amphetamine) (4mg/kg) 或水并放回到 OF 箱中且保持 60 分钟。每个旷场测试期结束后, 将 OF 箱彻底清洁。通常在每组中测试 10 至 12 只小鼠。测试化合物的剂量通常为 0.01mg/kg 至 60mg/kg。数据如下分析: 对变异性进行分析 (ANOVA), 然后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在注射安非他明前的最初 30 分钟测试期间对基线活动进行测量。在注射安非他明后的 60 分钟期间对由安非他明诱导的活动进行测量。从最终分析中除去向上偏离平均值 2 个标准偏差或向下偏离平均值 2 个标准偏差的统计学逸出值。如果 $p < 0.05$, 则作用被认为是显著的。在用化合物处置的组、用媒介物处置的组和用阳性对照氟哌啶醇处置的组之间就给药安非他明后的总体行进距离和总体直立进行比较。

[1262] 实施例 B15 :使用体内条件回避反应 (CAR) 模型确定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓精神分裂症发作和 / 或发展的能力

[1263] 已知所有目前批准的抗精神病药 (典型和非典型) 均具有选择性抑制大鼠条件回避反应 (conditioned avoidance response, CAR) 行为的能力。该证据使 CAR 成为用于评价新颖化合物抗精神病活性的主要测试之一。训练大鼠 (多种品系, 2 个月龄) 并在电脑辅助、双向活动回避仪器 (穿梭箱) 中测试。该箱包括两个相同大小的隔室, 其被含有 7×7cm 开口的不锈钢隔断分开。每个隔室配备有由相距 1cm 的不锈钢柱制造的通电网格地板。每天将训练回避足部电击的大鼠置于穿梭箱中保持 4 分钟的适应期, 接着使大鼠进行 30 次试验, 其通过在 20 和 30 秒之间随机改变的试验间隔时间进行间隔。在将大鼠定位的隔室中的光的存在下, 每次试验包括 10 秒的光刺激 (条件刺激, CS) 接着 10 秒足部电击 (非条件刺激, US)。如果在传递足部电击之前动物离开隔室, 则认为反应为回避反应。如果在 10 秒光照期间和 10 秒电击 + 光照期间内大鼠不改变隔室, 则记录为逃脱失败。该测试需要每周 5 天训练动物。在每个训练日当天, 使大鼠进行 30 次试验中的一个训练阶段。开始仅用测

试化合物处理直到大鼠在至少两个连续的训练阶段达到至少80%的回避行为。以多种剂量和多种预先处理次数口服给药测试化合物（取决于特定药动学性质）。

[1264] 具有抗精神病特性的化合物抑制条件回避反应，伴有或者不伴有逃脱失败的增加。统计学分析先后使用Friedman双因素ANOVA（分级）和Wilcoxon配对符号秩检验来进行以对用所给药的测试化合物的每种剂量处置的大鼠与用媒介物对照处置的大鼠进行检验。

[1265] 实施例B16：精神分裂症的阴性症状的动物模型：由PCP诱导的亚慢性社交互动缺乏

[1266] 苯环利定（PCP）向人类及实验动物的给药诱导精神分裂症的所有症状，包括阴性症状和认知缺陷。认为精神分裂症的主要症状是社交孤立/回避，其作为阴性症状群中的一部分。用PCP对大鼠进行的亚慢性处置导致社交回避的明确体征的发展，其通过与笼闯入者大鼠的互动时间的缺乏来测量。雄性Sprague-Dawley大鼠（约150g，获自不同供应商，例如Harlan Indiana）用于该研究。收到后，将大鼠按组置于OPTI大鼠通风笼中。在所述研究的剩余期间将大鼠按组（2-3只/笼）笼养。在适应期间，对大鼠进行常规检查、管理和称重以确保足够的健康和适应性。将大鼠保持在12小时光照/12小时黑暗循环下，其中在早上7:00进行光照。将室温保持在20和23℃之间且将相对湿度保持在30%和70%之间。在研究期间随意进食和饮水。动物在治疗组之间随机分配并按年龄平衡。

[1267] 在测试前的5天内，每天向大鼠注射两次PCP（2mg/kg；s.c.）或盐水（s.c.）。在第6天且在用媒介物、作为阳性对照的氯氮平（2.5mg/kg，腹膜内，在5%PEG:5%吐温80中溶解）或溶于适当媒介物中的期望剂量的本发明化合物进行30分钟预处置后，将接受相同处置且彼此不熟悉的成对大鼠置于白色有机玻璃旷场（24"×17"×8"）中且允许彼此互动6分钟。社交互动（‘SI’）包括：嗅闻另一只大鼠；为另一只大鼠理毛；在另一只大鼠上下或周围爬行；跟随另一只大鼠；或探究另一只大鼠的阴肛区域。被动接触和攻击接触不被认为是社交互动的测量。大鼠在6分钟测试期间彼此互动所花费的时间由经培训的观察者来记录。在不同大鼠之间对社交互动箱进行彻底清洁。数据如下分析：对变异性进行分析（ANOVA），然后酌情进行事后分析（例如Fischer或Dunnett）。如果 $p < 0.05$ ，则作用被认为是显著的。

[1268] 实施例B17：锥体外系综合征（EPS）的动物模型：在小鼠杆测试中测量强直性昏厥

[1269] 已知抗精神病药在动物和人类中诱导锥体外系综合征（EPS）。被认为可预测EPS的动物模型为小鼠杆测试（mouse bar test），其测量对药理学试剂的强直性昏厥反应。使用来自合适供应商（例如Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine）的雄性小鼠（多种品系）。所收到的小鼠为6周龄。收到后，小鼠用唯一的识别号码标记（在尾部进行标记）且以4只小鼠/笼按组置于OPTI小鼠通风笼中。将所有动物在所述研究的剩余期间保持以4只/组笼养。使所有小鼠在测试前适应群体房间（colony room）至少两周，然后在平均周龄为8周的情况下进行测试。在适应期间，对小鼠进行常规检查、管理和称重以确保足够的健康和适应性。将动物保持在12小时光照/12小时黑暗循环下。将室温保持在20和23℃之间且将相对湿度保持在30%和70%之间。在研究期间随意进食和饮水。在每次测试中，动物在治疗组之间随机分配。

[1270] 在小鼠杆测试中，将小鼠的前爪置于比有机玻璃平台高2"的水平杆上并记录时

间,其中每次试验长达 30 秒。当动物的前爪返回平台时或在 30 秒后结束测试。将测试重复三次且报告三次试验的平均值作为强直性昏厥的指数。在这些研究中,典型的抗精神病药物氟哌啶醇(2mg/kg,腹膜内注射,在 10% DMSO 中溶解)用作阳性对照且诱导强直和强直性昏厥,如通过保持在杆上所花费的时间所测量的那样。在试验前 30 分钟,口服给药所需剂量且在适当媒介物中溶解的测试化合物,将媒介物和阳性对照氟哌啶醇(2mg. kg,腹膜内注射)对不同组的小鼠进行给药。治疗后 30 分钟、1 小时和 3 小时测量强直性昏厥反应。训练的观察者测量在 30 秒试验中保持在杆上所花费的时间。数据通过方差分析(ANOVA)、接着酌情进行事后分析(例如 Fischer、Dunnett)来分析。如果 $p < 0.05$,认为作用是显著的。

[1271] 实施例 B18:使用高架十字迷宫(EPM)试验来测试化合物抗焦虑作用的动物模型

[1272] 该研究可在 C57Bl/6J 小鼠中使用高架十字迷宫(elevated plus maze,EPM)试验在测试本申请详述的化合物的抗焦虑作用。

[1273] 来自 Jackson Laboratories(Bar Harbor, Main) 的雄性 C57Bl/6J 小鼠用于旷场研究。所收到的小鼠为 6 周龄。收到后,小鼠用唯一的识别号码标记(在尾部进行标记)且以 4 只小鼠/笼按组置于 OPTI 小鼠通风笼中。将所有动物在所述研究的剩余期间保持以 4 只/组笼养。使所有小鼠在测试前适应群体房间约两周,然后在平均周龄为 8 周的情况下进行测试。在适应期间,对小鼠进行常规检查、管理和称重以确保足够的健康和适应性。将动物保持在 12 小时光照/12 小时黑暗循环下。将室温保持在 20 和 23℃之间且将相对湿度保持在 30%和 70%之间。在研究期间随意进食和饮水。在每次测试中,动物在治疗组之间随机分配。完成研究后,对所有动物实施安乐死。

[1274] 化合物可在 5% PEG200/H₂O 中溶解并在测试前 30 分钟以 10mL/kg 的给药体积口服给药;2) 地西洋(2.5mg/kg),在 45%羟基丙基-β-环糊精中溶解并在测试前 30 分钟以 10mL/kg 的给药体积口服给药。

[1275] 高架十字迷宫试验用于评价焦虑症。迷宫(Hamilton Kinder)包括两个封闭的臂(14.5(高)×5(宽)×35(长)cm)和两个开放的臂(6(宽)×35(长)cm),所述臂形成十字形且具有方形中央平台(6×6cm)。所有可视表面均由黑色丙烯酸(酯)树脂制成。将迷宫的每个臂均置于比地面高 56cm 的支柱上。抗静电的黑色乙烯基屏蔽(7'高)围绕 EPM 以形成 5'×5"外壳。将动物在测试前置于实验房间中且适应至少 1 小时。将小鼠置于高架十字迷宫的中央且面向封闭的臂 5 分钟。将所有动物测试一次。在每个臂中花费的时间、在每个臂中行进的距离和进到每个臂中的次数通过电脑来自动记录。在每只小鼠后均将 EPM 彻底清洁。

[1276] 数据如下分析:对变异性进行分析(ANOVA),然后酌情进行 Fisher's LSD 事后分析。如果 $p < 0.05$,则作用被认为是显著的。

[1277] 将本申请说明书引用的所有参考文献(诸如出版物、专利、专利申请书和专利申请书公开文本)的全部内容引入本申请作为参考。

[1278] 尽管本发明出于清楚理解的目的而通过说明和实施例来详细描述,但本领域技术人员显然可进行某些小的改变和调整。因此,所述说明和实施例不应该被理解为是对本发明范围的限制。