



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103724343 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

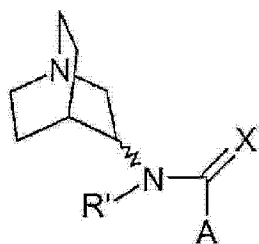
(21) 申请号 201310692588. 7	<i>A61P 25/18</i> (2006. 01)
(22) 申请日 2005. 03. 25	<i>A61P 25/28</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据	<i>A61P 25/22</i> (2006. 01)
60/555, 951 2004. 03. 25 US	<i>A61P 25/24</i> (2006. 01)
60/616, 033 2004. 10. 06 US	<i>A61P 25/16</i> (2006. 01)
(62) 分案原申请数据	<i>A61P 25/00</i> (2006. 01)
200580016742. 2 2005. 03. 25	<i>A61P 31/18</i> (2006. 01)
(71) 申请人 记忆药物公司	<i>A61P 9/00</i> (2006. 01)
地址 美国新泽西州	<i>A61P 25/32</i> (2006. 01)
(72) 发明人 谢文阁 布赖恩·赫伯特	<i>A61P 25/34</i> (2006. 01)
理查德·舒马赫 竹·明·阮	<i>A61P 25/04</i> (2006. 01)
马建国 卡拉·马里亚·高斯	<i>A61P 3/04</i> (2006. 01)
阿肖克·泰西姆	<i>A61P 3/10</i> (2006. 01)
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司	<i>A61P 29/00</i> (2006. 01)
72002	<i>A61P 19/02</i> (2006. 01)
代理人 刘鸿林 张晓威	<i>A61P 19/08</i> (2006. 01)
(51) Int. Cl.	
<i>C07D 453/02</i> (2006. 01)	
<i>A61K 31/439</i> (2006. 01)	

权利要求书5页 说明书158页

(54) 发明名称

吡唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并异噁唑及其制备和用途

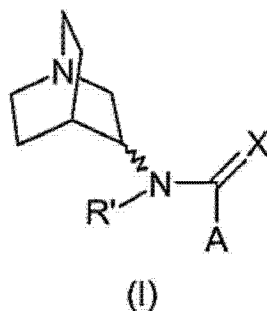
(57) 摘要



一般而言，
(I)

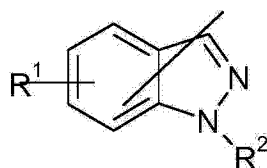
本发明涉及吡唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并异噁唑及其制备和用途，特别涉及式 I 的化合物或其药学可接受的盐及其制备和用途。

1. 式 I 的化合物或其药学可接受的盐：



其中

A 是



X 是 O 或 S；

R' 是 H；

R¹ 是 OH、具有 1-4 个碳原子的烷氧基或具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基；且

R² 是 H 或具有 1-4 个碳原子的烷基；

其中 A 经其 3 位与所述化合物的其余部分连接。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 是具有 1-4 个碳原子的烷氧基或具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中 R¹ 是 -OCH₃、OC₂H₅ 或 OCF₃。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 是具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基。

5. 根据权利要求 1-4 之任一项的化合物，其中 X 是 O。

6. 根据权利要求 1-4 之任一项的化合物，其中 R² 是 H。

7. 根据权利要求 5 的化合物，其中 R² 是 H。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，

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

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺，

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺，

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺，

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺，

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺，

及它们的生理学可接受的盐。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中所述化合物为盐酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐的形式。

10. 根据权利要求 9 的化合物，其中所述化合物选自：

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸

盐,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,和

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐。

11. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

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

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1-乙基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(羟基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

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

及它们的生理学可接受的盐。

12. 根据权利要求11的化合物,其中所述化合物为甲酸盐的形式。

13. 根据权利要求12的化合物,其中所述化合物选自:

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,和

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐。

14. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

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

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

及它们的生理学可接受的盐。

15. 根据权利要求14的化合物,其中所述化合物为盐酸盐或甲酸盐的形式。

16. 根据权利要求15的化合物,其中所述化合物选自:

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,和

N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐。

17. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药学可接受的盐。

18. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药学可接受的盐。

19. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺或它们的药学可接受的盐。

20. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺或它们的药学可接受的盐。

21. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或它们的药学可接受的盐。

22. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺、N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或它们的药学可接受的盐。

23. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]

辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药学可接受的盐。

24. 一种药物组合物,其含有根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物和药学可接受的载体。

25. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于选择性激活 / 刺激患者中的 α -7 烟碱受体的制剂中的用途,其中这种激活 / 刺激具有治疗作用。

26. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患有精神病、与胆碱能系统功能障碍有关的神经变性疾病和 / 或记忆和 / 或认知障碍病症的患者的制剂中的用途。

27. 根据权利要求 26 的用途,其中所述患者患有精神分裂症、焦虑症、躁狂症、抑郁症、躁狂性抑郁症、图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、卢伊体痴呆、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、记忆丧失、认知缺陷、注意缺陷和 / 或注意缺陷障碍。

28. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患有痴呆和 / 或其他有记忆丧失的病症的患者的制剂中的用途。

29. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患有由以下病症导致的记忆障碍的患者的制剂中的用途:由变老导致的轻度认知障碍、阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克-雅病、抑郁症、变老、头部创伤、中风、中枢神经系统缺氧、大脑衰老、多发性脑梗塞痴呆、HIV 和 / 或心血管疾病。

30. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于通过抑制淀粉样 β 肽与 nACh 受体的结合来治疗和 / 或预防阿尔茨海默病患者中的痴呆的制剂中的用途。

31. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患者酒精戒断或用抗中毒疗法治疗患者的制剂中的用途。

32. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患者以提供针对与中风和缺血有关的损伤和谷氨酸诱导的兴奋性中毒的神经保护的制剂中的用途。

33. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患有尼古丁成瘾、疼痛、时差综合征、肥胖和 / 或糖尿病的患者中的制剂中的用途。

34. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于诱导患者戒烟的制剂中的用途。

35. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患有轻度认知障碍 (MCI)、血管性痴呆 (VaD)、年龄相关的认知下降 (AACD)、与开心手术相关的遗忘症、心脏停搏、全身麻醉、接触麻醉药引起的记忆缺陷、睡眠剥夺引起的认知障碍、慢性疲劳综合征、发作性睡病、AIDS 相关痴呆、癫痫相关认知障碍、唐氏综合征、酒精中毒相关痴呆、药物 / 物质引起的记忆障碍、拳击员痴呆 (拳击手综合征) 或动物痴呆的患者的制剂中的用途。

36. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗记忆丧失的制剂中的用途。

37. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗患有记忆障碍的患者的制剂中的用途。

38. 根据权利要求 37 的用途,其中所述记忆障碍由烟碱乙酰胆碱受体活性下降引起。

39. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗或预防患者中由烟碱乙酰胆碱受体传递功能障碍引起的疾病或病症的制剂中的用途。

40. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗或预防患者中由烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍引起的疾病或病症的制剂中的用途。

41. 根据权利要求 1-22 之任一一项的化合物在制备用于治疗或预防患者中由烟碱乙酰

胆碱受体传递抑制引起的疾病或病症的制剂中的用途。

42. 根据权利要求 1-22 之任一项的化合物在制备用于治疗或预防患者中由胆碱能突触丧失引起的疾病或病症的制剂中的用途。

43. 根据权利要求 1-22 之任一项的化合物在制备用于保护患者中神经元免于由 $\alpha 7nACh$ 受体激活引起的神经毒性的制剂中的用途。

44. 根据权利要求 1-22 之任一项的化合物在制备用于治疗患有炎症疾病的患者的制剂中的用途。

45. 根据权利要求 44 的用途,其中所述炎症疾病是类风湿性关节炎、糖尿病或脓毒病。

吡啶、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并异噻唑及其制备和用途

[0001] 本申请是 2005 年 3 月 25 日提交的,发明名称为“吡啶、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并异噻唑及其制备和用途”的中国专利申请 200580016742.2 的分案申请。

[0002] 本申请要求 2004 年 3 月 25 日提交的美国临时申请 60/555,951 和 2004 年 10 月 6 日提交的美国临时申请 60/616,033 的优先权,本文引用其公开的全部内容作为参考。

[0003] 本申请还与 2003 年 9 月 25 日提交的美国专利申请 10/669,645 有关,其要求 2002 年 9 月 25 日提交的美国临时申请 60/413,151 和 2003 年 2 月 21 日提交的美国临时申请 60/448,469 的优先权,本文引用其公开的全部内容作为参考。

技术领域

[0004] 本发明主要涉及以下领域:烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 的配体、nAChR 的激活和与烟碱乙酰胆碱受体,特别是脑的烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍有关的病症的治疗。此外,本发明涉及作为 $\alpha 7$ nAChR 亚型的配体的新化合物、这些化合物的制备方法、含有这些化合物的组合物及其使用方法。

背景技术

[0005] 有两种类型的神经递质,乙酰胆碱:蕈毒碱受体和烟碱受体,它们分别基于蕈毒碱和烟碱作用的选择性。蕈毒碱受体是 G-蛋白偶联受体。烟碱受体是配体门控的离子通道家族的成员。当被激活时,离子穿过烟碱离子通道的传导力增加。

[0006] 烟碱 $\alpha 7$ 受体蛋白在体外形成对多种阳离子(例如 Ca^{++})具有高通透性的均五聚体通道。每个烟碱 $\alpha 7$ 受体具有四个跨膜域,称为 M1、M2、M3 和 M4。已提出 M2 域形成该通道的壁衬。序列对比显示烟碱 $\alpha 7$ 在进化过程中高度保守。在从鸡到人的蛋白序列中,覆盖通道里层的 M2 域相同。关于 $\alpha 7$ 受体的讨论,参见,例如 Revah 等人 (1991),Nature, 353, 846-849;Galzi 等人 (1992),Nature 359, 500-505;Fucile 等人 (2000),PNAS 97(7), 3643-3648;Briggs 等人 (1999),Eur. J. Pharmacol. 366(2-3), 301-308;以及 Gopalakrishnan 等人 (1995),Eur. J. Pharmacol. 290(3), 237-246。

[0007] 烟碱 $\alpha 7$ 受体通道在多个脑区域中表达,据信其与中枢神经系统 (CNS) 中许多重要的生物学过程有关,包括学习和记忆。烟碱 $\alpha 7$ 受体位于突触前和突触后末端,并且已提出其与调节突触传递有关。因此,开发作为 $\alpha 7$ nACh 受体亚型的配体、用于治疗与烟碱乙酰胆碱受体缺陷或功能障碍有关的病症的新化合物令人感兴趣。

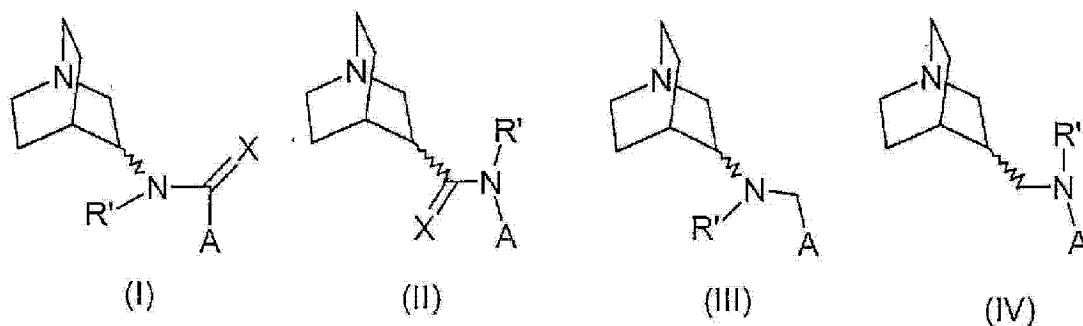
发明内容

[0008] 本发明涉及作为 $\alpha 7$ nACh 受体亚型的配体的新化合物、这些化合物的制备方法、包含这些化合物的组合物及其使用方法。

具体实施方式

[0009] 本发明包括式 I、II、III 或 IV 的化合物和它们的药学可接受的盐：

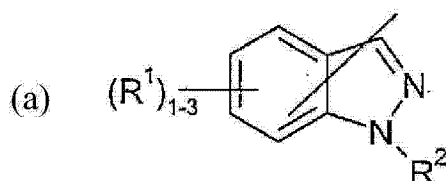
[0010]



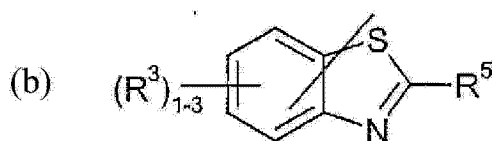
[0011] 其中

[0012] A 是

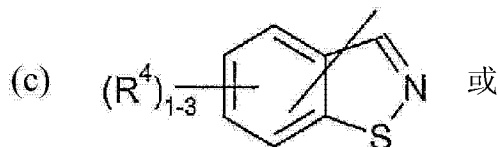
[0013]



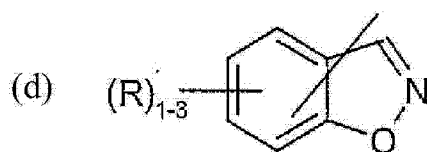
[0014]



[0015]



[0016]



[0017] X 是 O 或 S；

[0018] R' 是 H、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的卤代烷基、具有 3-7 个碳原子的环烷基或具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基；

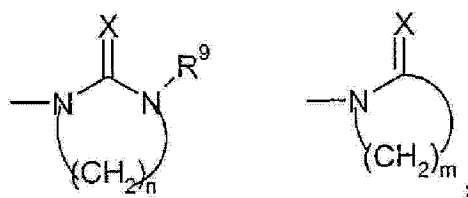
[0019] R 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、COH、NR⁶R⁷、羧基、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²CONR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-(C₁₋₆-烷基)-O-、C₁₋₆-烷基、NR²-C₁₋₆-烷基-NR⁶R⁷、NR²-C₁₋₆-烷基-CONR⁶R⁷、NR²-CO-C₁₋₆-烷基-Ar、NR²-C₁₋₆-烷基-CO-O-R²、NR²-C₁₋₆-烷基-NR²(CO-O-R²)、-C₁₋₆-烷基-NR²、-O-C₁₋₆-烷基-NR⁶R⁷、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基（例如 CF₃）、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基（例如乙炔基、丙炔基、戊炔基），其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被 Ar 或 Het 取代（例如苯乙炔 C₆H₅-C≡C-）、具有 3-7 个碳原

子的环烷基、未取代的或被 HCO- 、 C_{1-6} -烷氧基、 NR^6R^7 、 $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{2-6} -烷氧羰基或 $-\text{CO-R}^{10}$ 取代的具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基（例如 OCH_3 ）、具有 3-7 个碳原子的环烷氧基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷氧基（例如环丙基甲氧基）、具有 1-4 个碳原子的烷硫基（例如 SCH_3 ）、具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基（例如 OCF_3 、 OCHF_2 ）、具有 1-4 个碳原子的羟烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基（例如 2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基）、具有 2-4 个碳原子的羟基烷氧基、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、Ar、Het、OAr、OHet、Carbo-O、Ar- C_{1-6} -烷基-O-、Het- C_{1-6} -烷基-O-、Het-CO-Het-、Het- C_{1-6} -烷基- NR^2 -或 Ar- C_{1-6} -烷基-Het-O-，

[0020] 条件是 R 不是 NH_2 ；或者

[0021] R 是下式之一

[0022]



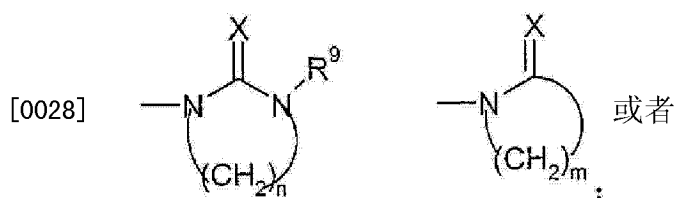
[0023] n 是 2-4；

[0024] m 是 3-5；或者

[0025] 两个 R 可以一起形成含有至少一个 N 原子的 5 元稠环结构；

[0026] R^1 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、 NH_2 、COH、 NR^6R^7 、羧基、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{O})_{1-2}-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{Ar}$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{NR}^2(\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{NR}^2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{-烷基}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基（例如 CF_3 ）、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基（例如乙炔基、丙炔基、戊炔基），其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被 Ar 或 Het 取代（例如苯乙炔 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、具有 3-7 个碳原子的环烷基、未取代的或被 HCO- 、 C_{1-6} -烷氧基、 NR^6R^7 、 $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{2-6} -烷氧羰基或 $-\text{CO-R}^{10}$ 取代的具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基（例如 OCH_3 ）、具有 3-7 个碳原子的环烷氧基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷氧基（例如环丙基甲氧基）、具有 1-4 个碳原子的烷硫基（例如 SCH_3 ）、具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基（例如 OCF_3 、 OCHF_2 ）、具有 1-4 个碳原子的羟烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基（例如 2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基）、具有 2-4 个碳原子的羟基烷氧基、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、Ar、Het、OAr、OHet、Carbo-O、Ar- C_{1-6} -烷基-O-、Het- C_{1-6} -烷基-O-、Het-CO-Het-、Het- C_{1-6} -烷基- NR^2 -或 Ar- C_{1-6} -烷基-Het-O-；或者

[0027] R^1 是下式之一

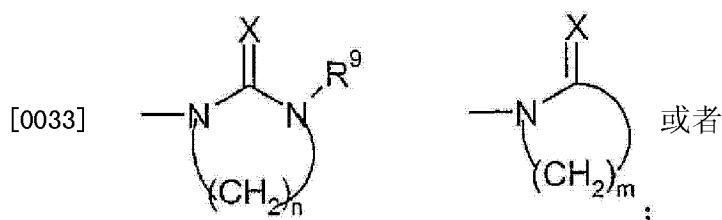


[0029] 两个 R^1 可以一起形成含有至少一个 N 原子的 5 元稠环结构；

[0030] R^2 是 H、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、氟化 C_{1-4} -烷基 -CO-、 C_{3-7} -环烷基 -CO-、 C_{1-4} -烷基 -NH-CO-、 C_{3-7} -环烷基 -NH-CO-、Het、Ar- C_{1-4} -烷基 -、Ar- C_{1-4} -烷基 -CO-、Ar- C_{1-4} -烷基 -SO₂-、 C_{1-4} -烷基 -O- C_{1-4} -烷基 - (例如 $CH_2CH_2-O-CH_3$) 或 Ar- C_{1-4} -烷基 -NH-CO-；

[0031] R^3 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、NH₂、COH、NR⁶R⁷、羧基、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²CONR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-(C_{1-6} -烷基 -O)₁₋₂- C_{1-6} -烷基、NR²- C_{1-6} -烷基 -NR⁶R⁷、NR²- C_{1-6} -烷基 -CONR⁶R⁷、NR²-CO- C_{1-6} -烷基 -Ar、NR²- C_{1-6} -烷基 -CO-O-R²、NR²- C_{1-6} -烷基 -NR²(CO-O-R²)、- C_{1-6} -烷基 -NR²、-O- C_{1-6} -烷基 -NR⁶R⁷、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基 (例如 CF₃)、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基 (例如乙炔基、丙炔基、戊炔基)、其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被 Ar 或 Het 取代 (例如苯乙炔 $C_6H_5-C \equiv C$ -)、具有 3-7 个碳原子的环烷基、未取代的或被 HCO-、 C_{1-6} -烷氧基、NR⁶R⁷、CO-NR⁶R⁷、 C_{2-6} -烷氧羰基或 -CO-R¹⁰ 取代的具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基 (例如 OCH₃)、具有 3-7 个碳原子的环烷氧基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷氧基 (例如环丙基甲氧基)、具有 1-4 个碳原子的烷硫基 (例如 SCH₃)、具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基 (例如 OCF₃、OCHF₂)、具有 1-4 个碳原子的羟烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基 (例如 2, 2, 2-三氟 -1- 羟基 -1-(三氟甲基) 乙基)、具有 2-4 个碳原子的羟基烷氧基、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、Ar、Het、OAr、OHet、Carbo-O、Ar- C_{1-6} -烷基 -O-、Het- C_{1-6} -烷基 -O-、Het-CO-Het-、Het- C_{1-6} -烷基 -NR²- 或 Ar- C_{1-6} -烷基 -Het-O-；或者

[0032] R^3 是下式之一

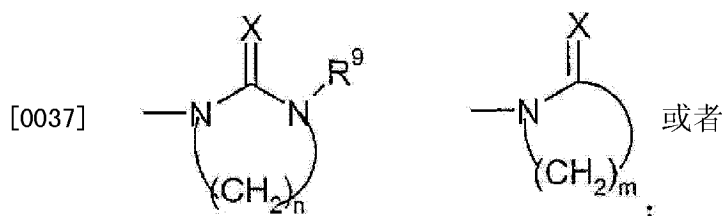


[0034] 两个 R^3 可以一起形成含有至少一个 N 原子的 5 元稠环结构；

[0035] R^4 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、NH₂、COH、NR⁶R⁷、羧基、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²CONR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-(C_{1-6} -烷基 -O)₁₋₂- C_{1-6} -烷基、NR²- C_{1-6} -烷基 -NR⁶R⁷、NR²- C_{1-6} -烷基 -CONR⁶R⁷、NR²-CO- C_{1-6} -烷基 -Ar、NR²- C_{1-6} -烷基 -CO-O-R²、NR²- C_{1-6} -烷基 -NR²(CO-O-R²)、- C_{1-6} -烷基 -NR²、-O- C_{1-6} -烷基 -NR⁶R⁷、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基

(例如 CF_3)、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基(例如乙炔基、丙炔基、戊炔基),其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被 Ar 或 Het 取代(例如苯乙炔 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$)、具有 3-7 个碳原子的环烷基、未取代的或被 $\text{HCO}-$ 、 $\text{C}_{1-6}-$ 烷氧基、 NR^6R^7 、 $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}_{2-6}-$ 烷氧羰基或 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 取代的具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、具有 3-7 个碳原子的环烷氧基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷氧基(例如环丙基甲氧基)、具有 1-4 个碳原子的烷硫基(例如 SCH_3)、具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基(例如 OCF_3 、 OCHF_2)、具有 1-4 个碳原子的羟烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基(例如 2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基)、具有 2-4 个碳原子的羟基烷氧基、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、Ar、Het、OAr、OHet、Carbo-O、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}-$ 烷基-O-、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}-$ 烷基-O-、 $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}-$ 、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}-$ 烷基- NR^2- 或 $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}-$ 烷基- $\text{Het}-\text{O}-$;或者

[0036] R^4 是下式之一



[0038] 两个 R^4 可以一起形成含有至少一个 N 原子的 5 元稠环结构;

[0039] R^5 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、 NH_2 、羧基、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基(例如 CF_3)、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基(例如乙炔基、丙炔基、戊炔基),其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被 Ar 或 Het 取代(例如苯乙炔 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$)、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基(例如 OCH_3)、具有 3-7 个碳原子的环烷氧基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷氧基(例如环丙基甲氧基)、具有 1-4 个碳原子的烷硫基(例如 SCH_3)、具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基(例如 OCF_3 、 OCHF_2)、具有 1-4 个碳原子的羟烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基(例如 2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基)、具有 2-4 个碳原子的羟基烷氧基、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、Ar、Het、OAr 或 OHet;

[0040] 每个 R^6 和 R^7 独立地是 H、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 2-8 个碳原子的烷氧基烷基、具有 3-7 个碳原子的环烷基或具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基,或者 R^6 和 R^7 一起是含有 4-6 个碳原子并与所述 N 原子形成环的亚烷基(例如哌啶基、吡咯烷基);

[0041] R^8 是 H、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基(例如 CF_3)、具有 3-6 个碳原子的烯基、具有 3-6 个碳原子的炔基(例如丙炔基、戊炔基),其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被 Ar 或 Het 取代(例如苯乙炔 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$)、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有

6-9个碳原子的环烯基烷基、具有1-4个碳原子的羟烷基、具有1-4个碳原子的氟化羟烷基、具有1-4个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有1-4个碳原子的二烷基氨基、Ar或Het；

[0042] R^9 是Ar、其中烷基部分具有1-4个碳原子的Ar-烷基或Het；

[0043] R^{10} 是具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的氟化烷基（例如 CF_3 ）、具有3-6个碳原子的烯基、具有3-6个碳原子的炔基（例如丙炔基、戊炔基），其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或被Ar或Het取代（例如苯乙炔 $C_6H_5-C \equiv C-$ ）、具有3-7个碳原子的环烷基、具有5-8个碳原子的环烯基、具有4-7个碳原子的环烷基烷基、具有6-9个碳原子的环烯基烷基、具有2-4个碳原子的羟烷基、具有2-4个碳原子的氟化羟烷基、具有1-4个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有1-4个碳原子的二烷基氨基、 NR^6R^7 、 NR^2R^8 、Ar或Het；

[0044] Ar 是含有6-10个碳原子的芳基，其未被取代或被以下基团取代一次或多次：具有1-8个碳原子的烷基、具有1-8个碳原子的烷氧基、卤素（F、Cl、Br或I，优选F或Cl）、其中烷基部分各自具有1-8个碳原子的二烷基氨基、氨基、氰基、羟基、硝基、具有1-8个碳原子的卤代烷基、具有1-8个碳原子的卤代烷氧基、具有1-8个碳原子的羟烷基、具有2-8个碳原子的羟基烷氧基、具有3-8个碳原子的烯氧基、具有1-8个碳原子的烷硫基、具有1-8个碳原子的烷基亚磺酰基、具有1-8个碳原子的烷基磺酰基、具有1-8个碳原子的一烷基氨基、其中环烷基任选被取代并具有3-7个碳原子的环烷基氨基、其中芳基部分任选被取代并含有6-10个碳原子（例如苯基、萘基、联苯基）的芳氧基、其中芳基部分任选被取代并含有6-10个碳原子（例如苯基、萘基、联苯基）的芳硫基、其中环烷基任选被取代并具有3-7个碳原子的环烷氧基、磺基、磺酰氨基、酰氨基（例如乙酰氨基）、酰氧基（例如乙酰氧基）或它们的组合；且

[0045] Het 是杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有5-10个环原子，其中至少一个环原子是N、O或S原子，所述杂环基未被取代或被以下基团取代一次或多次：卤素（F、Cl、Br或I，优选F或Cl）、具有6-10个碳原子且任选被取代的芳基（例如苯基、萘基、联苯基）、具有1-8个碳原子的烷基、具有1-8个碳原子的烷氧基、具有3-7个碳原子的环烷基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代、OH、具有3-8个碳原子的烷氧羰基烷基、氨基、具有1-8个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基具有1-8个碳原子的二烷基氨基、 SO_2R^{11} 、 $-CXR^{11}$ 、哌啶基乙基或它们的组合；

[0046] Carbo 是部分不饱和的具有5-14个碳原子的碳环基团，其未被取代或被以下基团取代一次或多次：卤素、具有1-8个碳原子的烷基、具有1-8个碳原子的烷氧基、羟基、硝基、氰基、氧代或它们的组合（例如茚满基、四氢萘次甲基等）；且

[0047] R^{11} 是具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的卤代烷基（例如 CF_3 ）、具有3-6个碳原子的烯基、具有3-6个碳原子的炔基（例如丙炔基、戊炔基），其中所述烷基、卤代烷基、烯基或炔基各自未被取代或被Ar或Het取代（例如苯乙炔 $C_6H_5-C \equiv C-$ ）、具有3-7个碳原子的环烷基、具有5-8个碳原子的环烯基、具有4-7个碳原子的环烷基烷基、具有6-9个碳原子的环烯基烷基、具有2-4个碳原子的羟烷基、具有2-4个碳原子的氟化羟烷基、具有1-4个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有1-4个碳原子的二烷基氨基或Ar。

[0048] 在式I中，当A是子式(a)的吡唑基时，其优选经其3、4或7位，特别是经3位与

所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (b) 的苯并噻唑基时,其优选经其 4 或 7 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (c) 的苯并异噻唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (d) 的苯并异噁唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。

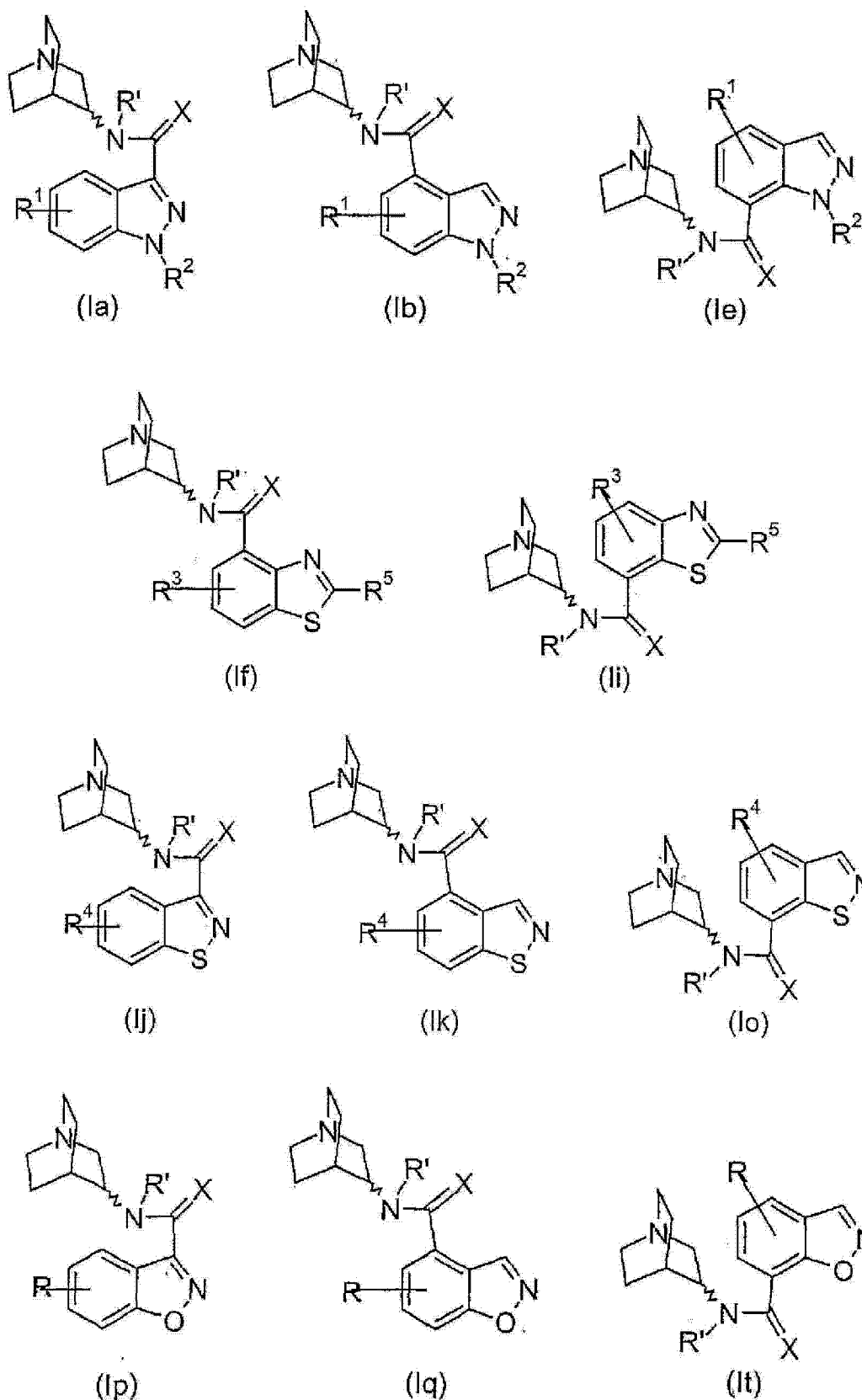
[0049] 类似地,在式 II 中,当 A 是子式 (a) 的吡唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (b) 的苯并噻唑基时,其优选经其 4 或 7 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (c) 的苯并异噻唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (d) 的苯并异噁唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。

[0050] 同样,在式 III 中,当 A 是子式 (a) 的吡唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (b) 的苯并噻唑基时,其优选经其 4 或 7 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (c) 的苯并异噻唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (d) 的苯并异噁唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。

[0051] 此外,在式 IV 中,当 A 是子式 (a) 的吡唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (b) 的苯并噻唑基时,其优选经其 4 或 7 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (c) 的苯并异噻唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。当 A 是子式 (d) 的苯并异噁唑基时,其优选经其 3、4 或 7 位,特别是经 3 位与所述化合物的其余部分连接。

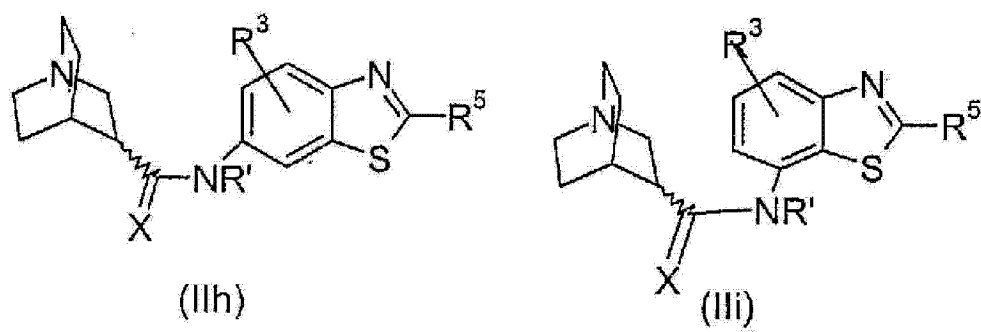
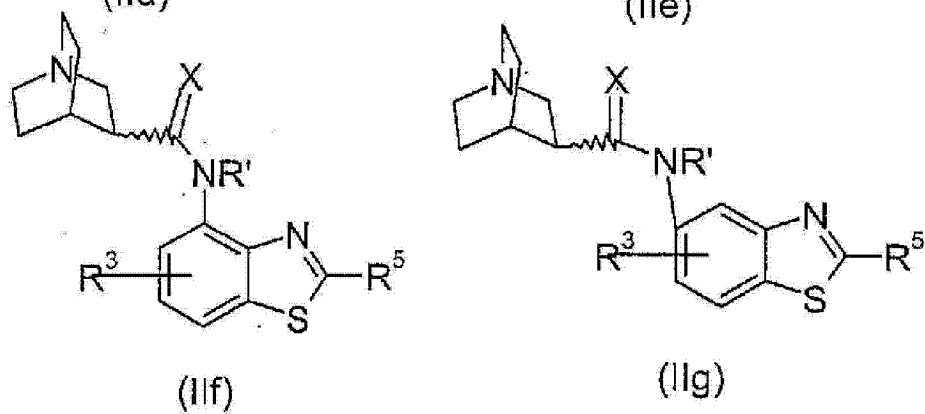
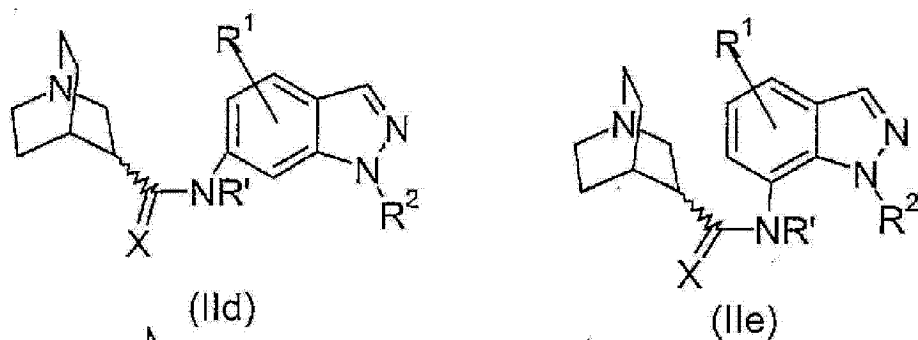
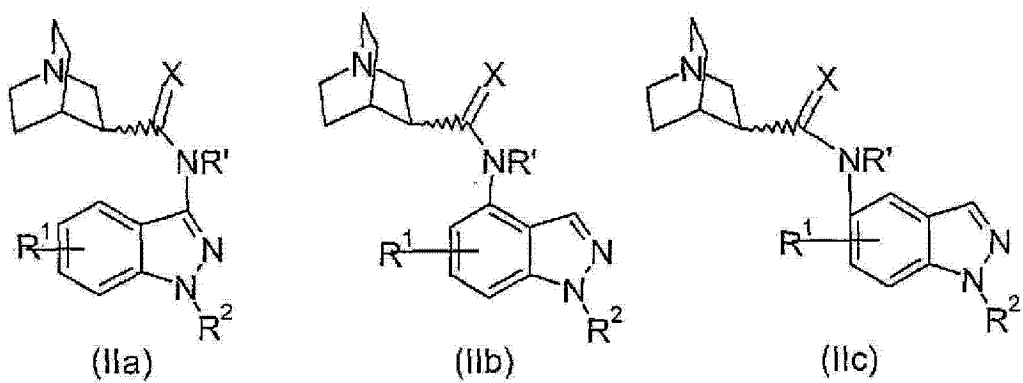
[0052] 在式 I-IV 中,A 的吡唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基和苯并异噁唑基可经任何合适的连接点与该结构的其余部分连接。以下子式例示了吡唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基和苯并异噁唑基与该结构的其余部分之间的一些优选连接。

[0053]

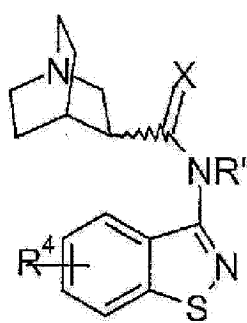


[0054] 以下子式进一步例示了咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基和苯并异噁唑基与该结构的其余部分之间的一些优选连接。

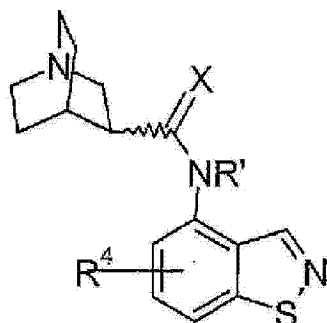
[0055]



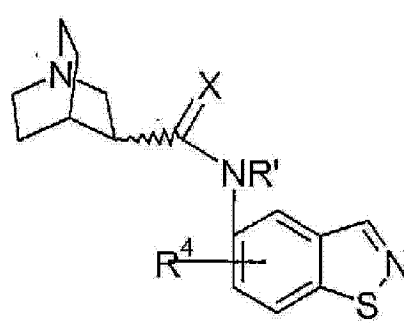
[0056]



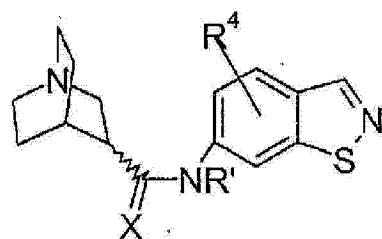
(IIj)



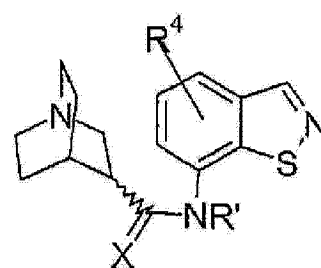
(IIk)



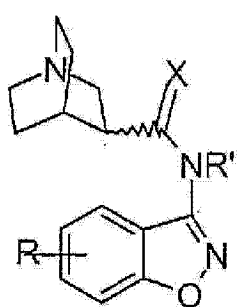
(IIl)



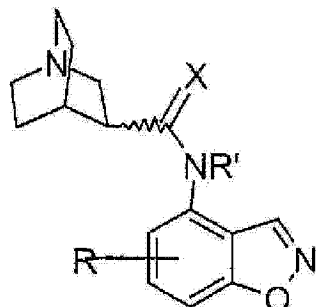
(IIln)



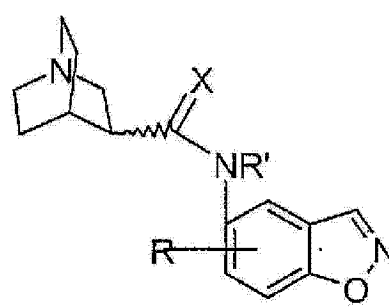
(IIlo)



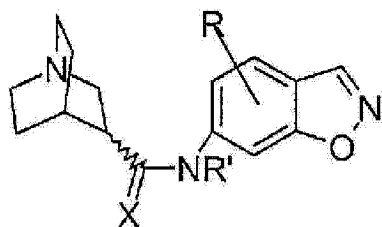
(IIp)



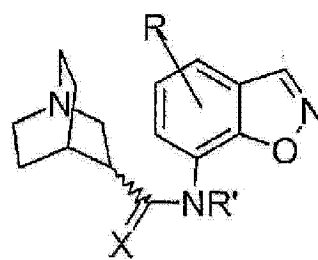
(IIq)



(IIr)



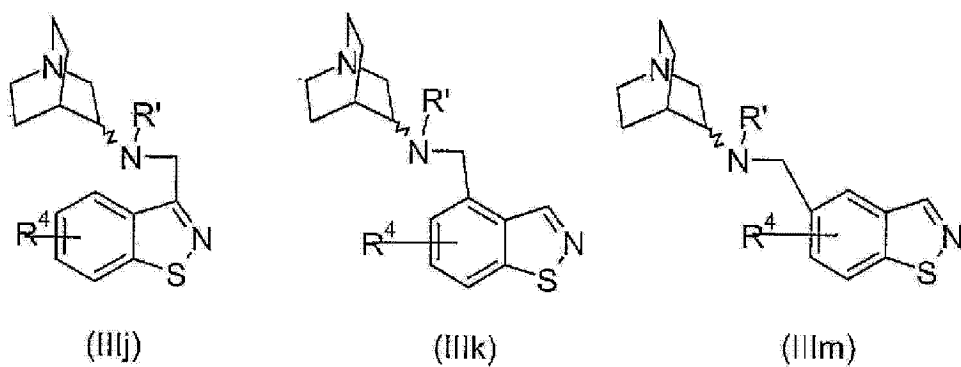
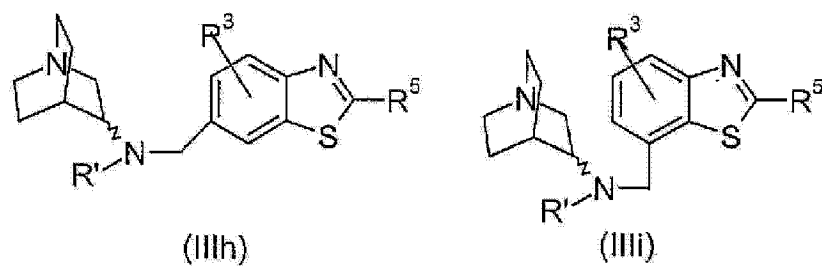
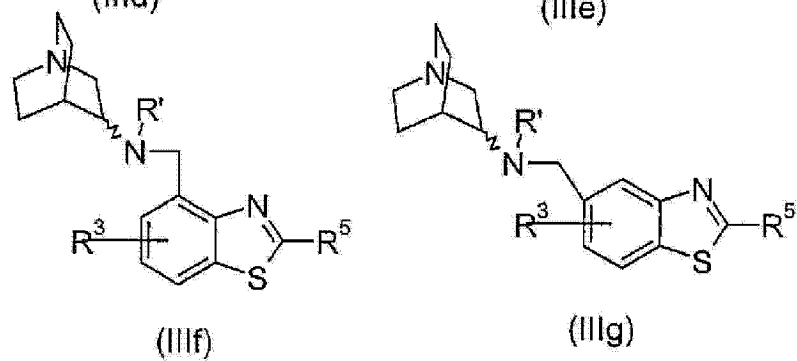
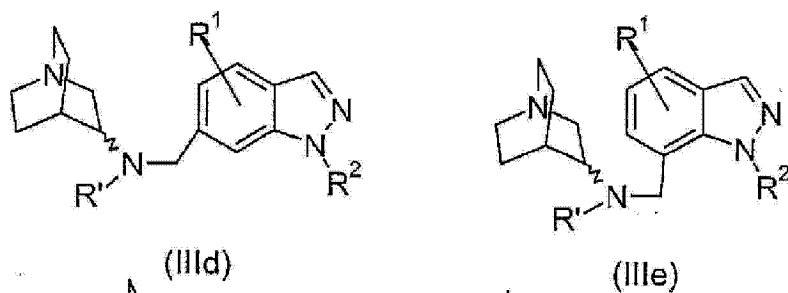
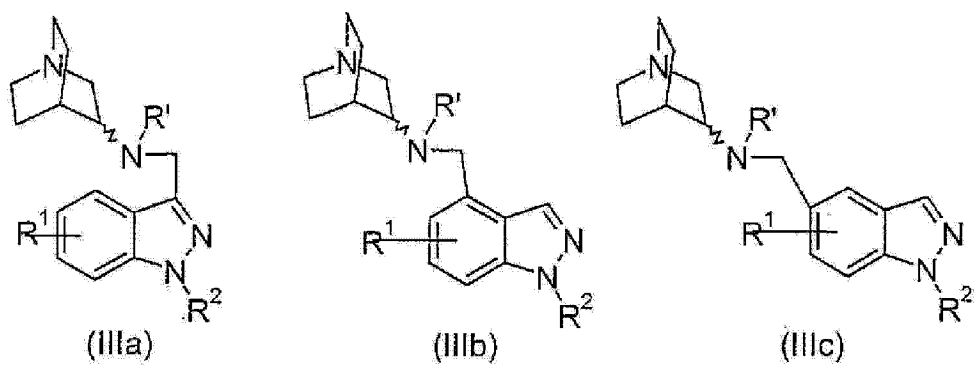
(IIls)



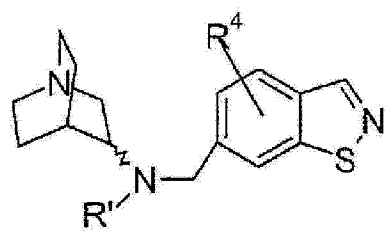
(IIlt)

[0057] 以下子式进一步例示了呔唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基和苯并异噁唑基与该结构的其余部分之间的一些优选连接。

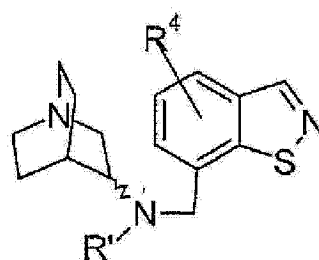
[0058]



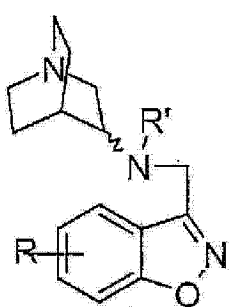
[0059]



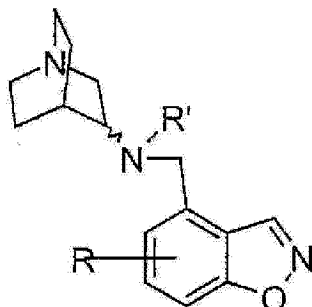
(IIIIn)



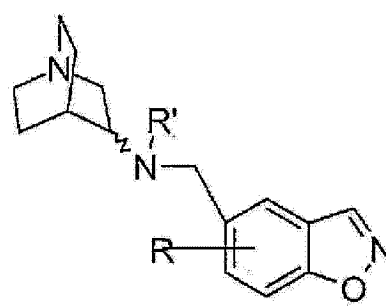
(IIIlo)



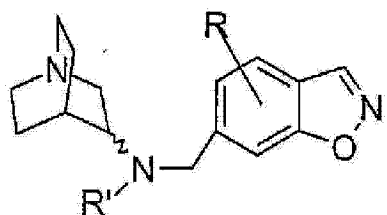
(IIIp)



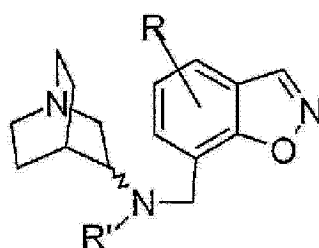
(IIIq)



(IIIr)



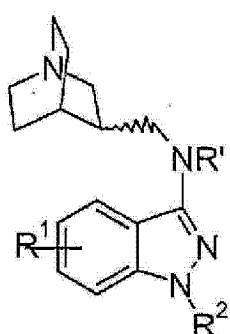
(IIIs)



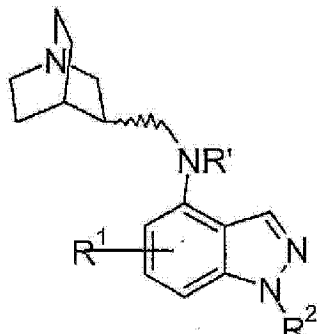
(IIIt)

[0060] 以下子式进一步例示了呋唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基和苯并异噁唑基与该结构的其余部分之间的一些优选连接。

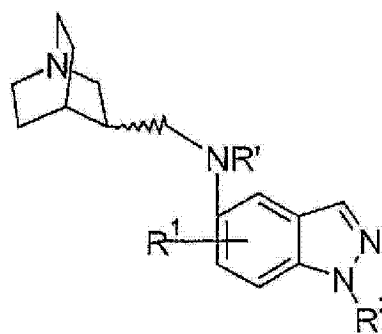
[0061]



(IVa)

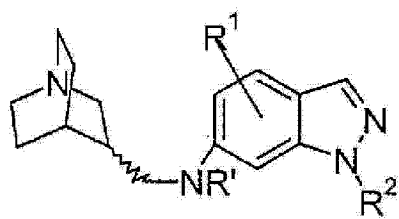


(IVb)

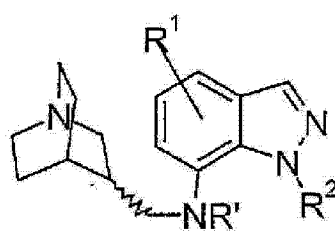


(IVc)

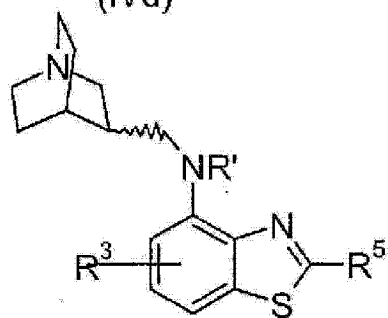
[0062]



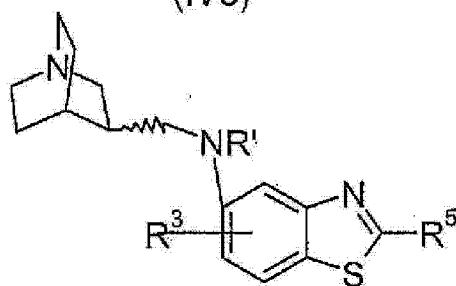
(IVd)



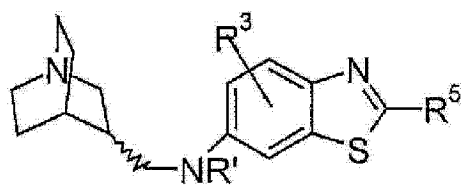
(IVe)



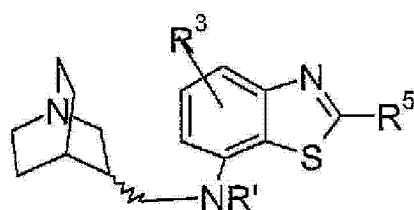
(IVf)



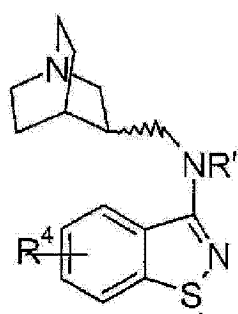
(IVg)



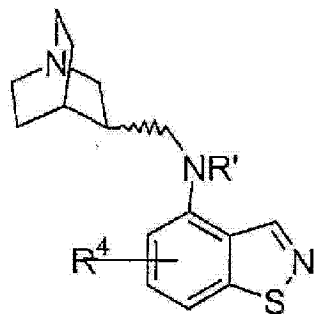
(IVh)



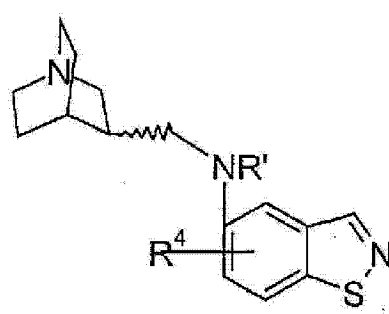
(IVi)



(IVj)

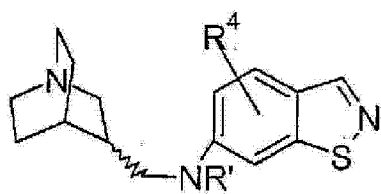


(IVk)

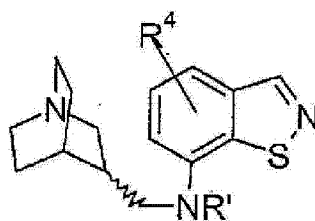


(IVm)

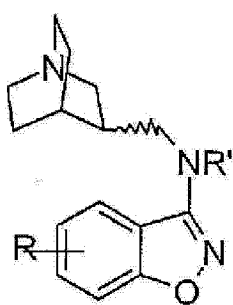
[0063]



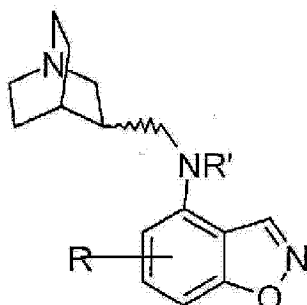
(IVn)



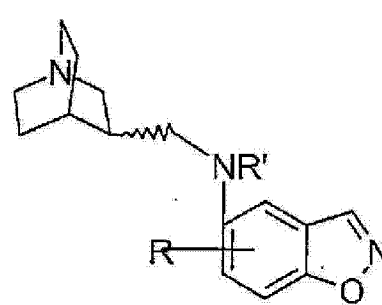
(IVo)



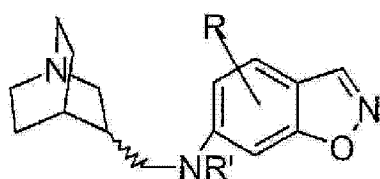
(IVp)



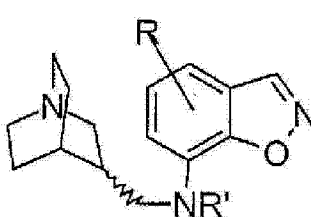
(IVq)



(IVr)



(IVs)



(IVt)

[0064] X 优选为 O。

[0065] R' 优选为 H 或 CH₃, 特别是 H。

[0066] 本文中的烷基意指优选具有 1-4 个碳原子的直链或支链脂族烃基。适宜的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

[0067] 本文中的烯基意指优选具有 2-6 个碳原子的直链或支链脂族烃基。适宜的烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基和戊烯基。

[0068] 本文中的炔基意指优选具有 2-6 个碳原子的直链或支链脂族烃基。适宜的炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

[0069] 烷氧基意指烷基-O-基团, 其中烷基部分优选具有 1-4 个碳原子。适宜的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基和仲丁氧基。

[0070] 烷硫基意指烷基-S-基团, 其中烷基部分优选具有 1-4 个碳原子。适宜的烷硫基包括但不限于甲硫基和乙硫基。

[0071] 环烷基意指具有 3-7 个碳原子的单环、二环或三环饱和烃基。适宜的环境基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。其它适宜的环境基包括但不限于螺戊基、二环 [2.1.0] 戊基和二环 [3.1.0] 己基。

[0072] 环烷氧基意指环烷基-O-基团,其中环烷基部分优选为具有3-7个碳原子的单环、二环或三环饱和烃基。

[0073] 环烷基烷基含有4-7个碳原子。适宜的环烷基烷基包括但不限于例如环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基和环戊基甲基。

[0074] 环烷基烷氧基含有4-7个碳原子。适宜的环烷基烷氧基包括但不限于例如环丙基甲氧基、环丙基乙氧基、环丁基甲氧基和环戊基甲氧基。

[0075] 环烷基和环烷基烷基可被以下基团取代: C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、羟基、氨基、具有1-4个碳原子的一烷基氨基和/或其中每个烷基具有1-4个碳原子的二烷基氨基。

[0076] 芳基,本身作为基团或取代基或者作为基团或取代基的一部分,除非另外指明,意指含有6-10个碳原子的芳族碳环基。适宜的芳基包括但不限于苯基、萘基和联苯基。取代的芳基包括被以下基团取代一次或多次的上述芳基:卤素、烷基、羟基、烷氧基、硝基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟烷基、羟基烷氧基、羧基、氰基、酰基、烷氧羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯氧基和酰氧基(例如乙酰氧基)。

[0077] 杂环基意指饱和、部分饱和及完全不饱和的杂环基团,其具有1、2或3个环和总数为5-10的环原子,其中至少一个环原子为N、O或S原子。该杂环基优选含有1-3个选自N、O和S的杂环原子。适宜的饱和及部分饱和的杂环基包括但不限于二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、异噻唑啉基等。适宜的杂芳基包括但不限于呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、蔡啶基等。适宜的杂环基的其它实例为2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、1,3-苯并二噁基(1,3-benzodioxyl)、2-噻吩基、3-噻吩基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、2-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-噻吩基、2,3-二氢-5-苯并呋喃基、4-吡啶基、4-吡啶基、3-喹啉基、4-喹啉基、1,4-苯并二噁烷-6-基、3-吡啶基、2-吡咯基、四氢-2H-吡喃-4-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、5-吡啶基、1,5-benzoxepin-8-基、3-吡啶基、6-香豆基(6-coumarinyl)、5-苯并呋喃基、2-异咪唑-4-基、3-吡唑基和3-呋唑基。

[0078] 取代的杂环基意指在一个或多个位置上被以下基团取代的上述杂环基:例如卤素、芳基、烷基、烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

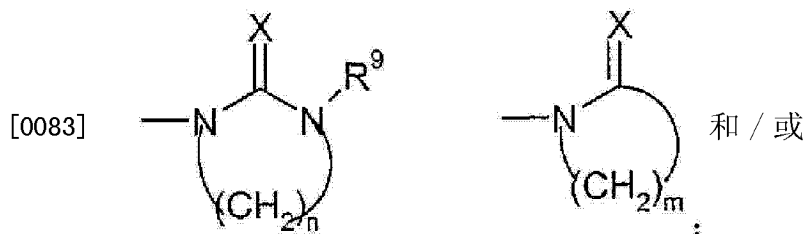
[0079] 被取代一次或多次的基团优选具有1-3个取代基,特别是1或2个所例示的取代基。卤代基团如卤代烷基优选为氟化的,并且包括但不限于全卤代基团如三氟甲基。

[0080] 根据本发明的另一方面,在式I-IV的化合物中,当R是 NR^6R^7 时, R^6 和 R^7 中至少一个是具有2-4个碳原子的烷基、具有2-8个碳原子的烷氧基烷基、具有3-7个碳原子的环烷基或具有4-7个碳原子的环烷基烷基,或者 R^6 和 R^7 一起是具有4-6个碳原子并与所述N原子形成环的亚烷基。

[0081] 根据本发明的另一方面,在式I-IV的化合物中,R不是 NR^6R^7 。

[0082] 根据本发明的另一方面,在式I-IV的化合物中,A是根据式(a)、(b)或(c)的基团,并且 R^1 、 R^3 或 R^4 中至少一个是H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、 NH_2 、COH、 NR^6R^7 、羧基、 $CONR^6R^7$ 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $NR^2CONR^2R^9$ 、 $NR^2CSNR^2R^9$ 、 $NR^2SO_2R^{10}$ 、 $NR^2CONR^6R^7$ 、 $NR^2CSNR^6R^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、具有1-4个碳原子的烷基、具有1-4个碳原子的氟化烷基、具有2-6个碳原子的烯基、具有2-6个碳原子的炔基,其中所述烷基、氟化烷基、烯基或炔基各自未被取代或

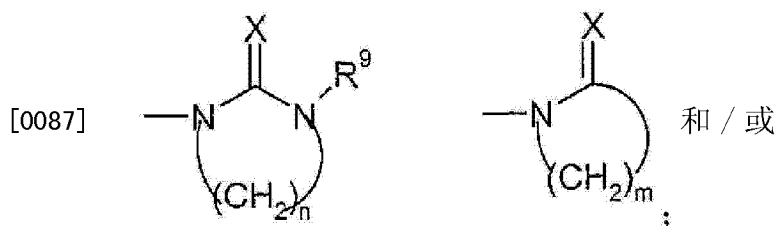
被 Ar 或 Het 取代、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的烷氧基、具有 3-7 个碳原子的环烷氧基、具有 4-7 个碳原子的环烷基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的烷硫基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷氧基、具有 1-4 个碳原子的羟烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基、具有 2-4 个碳原子的羟基烷氧基、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、具有 1-4 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基独立地具有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、Ar、Het、OAr 或 OHet；或者下式之一：



[0084] R^2 是 H、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化烷基、具有 3-7 个碳原子的环烷基或具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基；和 / 或

[0085] Het 是杂环基，其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的，具有 5-10 个环原子，其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子，所述杂环基未被取代或被以下基团取代一次或多次：卤素、具有 6-10 个碳原子且任选被取代的芳基、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代、OH、具有 3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、氨基、具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 SO_2R^{11} 、 $-CXR^{11}$ 、哌啶基乙基或它们的组合。

[0086] 根据本发明的另一方面，在式 I-IV 的化合物中， R^1 、 R^3 或 R^4 中至少一个是 COH、其中 R^6 和 R^7 中至少一个不是烷基的 NR^6R^7 、羧基、 $CONR^6R^7$ 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $NR^2CONR^2R^9$ 、 $NR^2CSNR^2R^9$ 、 $NR^2SO_2R^{10}$ 、 $NR^2CONR^6R^7$ 、 $NR^2CSNR^6R^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、具有 1-4 个碳原子的被 Ar 或 Het 取代的烷基、具有 1-4 个碳原子的被 Ar 或 Het 取代的氟化烷基、具有 2-6 个碳原子的任选被 Ar 或 Het 取代的烯基、具有 2-6 个碳原子的任选被 Ar 或 Het 取代的炔基、具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、OAr、OHet 或被 SO_2R^{11} 或 CXR^{11} 取代的 Het，或者选自下式：



[0088] R^5 是羧基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、 $CONR^6R^7$ 、 NR^2COR^8 、 NR^2CSR^8 、 $NR^2CONR^2R^9$ 、 $NR^2CSNR^2R^9$ 、 $NR^2SO_2R^{10}$ 、 $NR^2CONR^6R^7$ 、 $NR^2CSNR^6R^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基（例如乙炔基、丙炔基），被 Ar 或 Het 取代的烷基、被 Ar 或 Het 取代的烯基、被 Ar 或 Het 取代的炔基（例如苯乙炔）、具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基（例如 2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-（三氟甲基）乙基）、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、OAr、OHet 或被 SO_2R^{11} 或 CXR^{11} 取代

的 Het。

[0089] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中, R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个是羧基、具有 2-6 个碳原子的烷氧羰基、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、具有 2-6 个碳原子的烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基(例如乙炔基、丙炔基)、被 Ar 或 Het 取代的烷基、被 Ar 或 Het 取代的烯基、被 Ar 或 Het 取代的炔基(例如苯乙炔)、具有 5-8 个碳原子的环烯基、具有 6-9 个碳原子的环烯基烷基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基(例如 2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基)、具有 2-4 个碳原子的氟化羟基烷氧基、 OAr 、 OHet 或被 SO_2R^{11} 或 CXR^{11} 取代的 Het(优选地, R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个是具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-4 个碳原子的氟化羟烷基或 Ar-炔基(例如苯乙炔),特别是 R^1 或 R^4) ;

[0090] R^6 和 R^7 各自独立地是 H、具有 1-4 个碳原子的烷基、具有 3-7 个碳原子的环烷基或具有 4-7 个碳原子的环烷基烷基,或者 R^6 和 R^7 一起是含有 4-6 个碳原子并与所述 N 原子形成环的亚烷基 ;

[0091] R^9 是 Ar 或 Het ;且

[0092] Het 是杂环基,其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的,具有 5-10 个环原子,其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子,所述杂环基未被取代或被以下基团取代一次或多次:卤素(F、Cl、Br 或 I,优选 F 或 Cl)、具有 6-10 个碳原子且任选被取代的芳基(例如苯基、萘基、联苯基)、具有 1-8 个碳原子的烷基、具有 1-8 个碳原子的烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、氧代、氨基、具有 1-8 个碳原子的一烷基氨基、其中每个烷基具有 1-8 个碳原子的二烷基氨基、 SO_2R^{11} 、 $-\text{CXR}^{11}$ 或它们的组合。

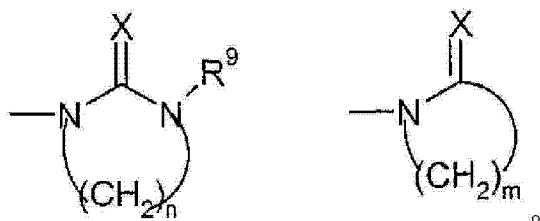
[0093] 根据本发明的另一方面,该化合物选自式 I,其中 A 是式 (a) 或 (c) 的基团, X 是 O, R^2 是 H 或烷基(例如 CH_3),且 R^1 和 R^4 各自是 F、Cl、CN、 NO_2 、 NH_2 、氟化烷基(例如 CF_3)、烷氧基(例如 OCH_3)、氟化烷氧基(例如 OCF_3)、氟化羟烷基(例如 2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基)、炔基(例如乙炔基、丙炔基)、环烷基、环烷基烷氧基、Ar、Ar-炔基(例如苯乙炔)或 Het。例如 R^1 和 R^4 各自选自 F、Cl、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OCF_3 、2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基、乙炔基、丙炔基、戊炔基、环戊基、环己基、环丙基甲氧基、苯基、苯乙炔基、二氢吡喃基(例如 3, 6-二氢-2H-吡喃-4-基)、噻唑基(例如 1, 3-噻唑-2-基)、噁唑基(例如 1, 3-噁唑-2-基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)、哌啶基(例如哌啶-1-基)或吗啉基(例如吗啉-4-基)。 R^4 也可选自 CN、烷氧基、氟化烷氧基和环烷基烷氧基,例如 CN、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OCF_3 和环丙基甲氧基。

[0094] 根据本发明的另一方面,该化合物选自式 Ia 或 Ij,其中 R^2 是 H 或烷基(例如 CH_3),且 R^1 和 R^4 各自是 F、Cl、CN、 NO_2 、 NH_2 、氟化烷基(例如 CF_3)、烷氧基(如 OCH_3)、氟化烷氧基(例如 OCF_3)、氟化羟烷基(例如 2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基)、炔基(例如乙炔基、丙炔基)、环烷基、环烷基烷氧基、Ar、Ar-炔基(例如苯乙炔)或 Het。例如 R^1 和 R^4 各自选自 F、Cl、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OCF_3 、2, 2, 2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基、乙炔基、丙炔基、戊炔基、环戊基、环己基、环丙基甲氧基、苯基、苯乙炔基、二氢吡喃基(例如 3, 6-二氢-2H-吡喃-4-基)、噻唑基(例如 1, 3-噻唑-2-基)、噁唑基(例如 1, 3-噁唑-2-基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)、哌啶基(例如哌啶-1-基)或吗啉基(例如吗啉-4-基)。 R^4 也可以选自 CN、烷氧基、氟化烷氧基和环烷基烷氧基,例如 CN、 OCH_3 、

OC₂H₅、OCF₃ 和环丙基甲氧基。

[0095] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中, R¹、R³ 或 R⁴ 中至少一个是 COH、其中 R⁶ 和 R⁷ 中至少一个不是烷基的 NR⁶R⁷ 或 NR²COOR⁸。

[0096] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中, R¹、R³ 或 R⁴ 中至少一个选自下式:



[0098] 根据本发明的另一方面,式 I-IV 的化合物具有 2-3 个取代基 R¹、R³ 或 R⁴。

[0099] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中, R² 是具有 1-4 个碳原子的氟化烷基。

[0100] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中, R⁶ 和 R⁷ 中至少一个是具有 2-8 个碳原子的烷氧基烷基。

[0101] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中,该化合物具有至少一个 R⁹ 基团,其是其中烷基部分具有 1-4 个碳原子的 Ar- 烷基。

[0102] 根据本发明的另一方面,在式 I-IV 的化合物中,该化合物具有至少一个 Het,其为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的杂环基团,具有 5-10 个环原子,其中至少一个环原子是 N、O 或 S 原子,并且其被至少一个选自 OH、具有 3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基和哌啶基乙基的取代基取代。

[0103] 根据本发明的另一化合物和 / 或方法方面,式 I-IV 的化合物选自 (其中盐形式的化合物也可以是其非盐形式) :

[0104] 3- { [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基氨基] 羰基 }-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酸盐,

[0105] 3- { [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基氨基] 羰基 }-1H- 吡啶 -6- 羧酸,

[0106] 6- 氨基 -N- [(3S)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺,

[0107] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (1, 3- 噁唑 -2- 基)-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺,

[0108] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (1, 3- 噻唑 -2- 基)-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺甲酸盐,

[0109] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (1, 3- 噻唑 -2- 基)-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺,

[0110] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (环己 -1- 烯 -1- 基)-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺甲酸盐,

[0111] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (环己 -1- 烯 -1- 基)-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺,

[0112] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-1H- 吡啶 -3- 甲酰胺,

[0113] N- [(3R)-1- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基]-5- (四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-1H- 吡

唑-3-甲酰胺,

[0114] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0115] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0116] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氯-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0117] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氯-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0118] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氰基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0119] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氰基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0120] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0121] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐,

[0122] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0123] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0124] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0125] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0126] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-羟基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0127] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-羟基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0128] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0129] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0130] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-苯氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0131] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-苯氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0132] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-哌啶-1-基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0133] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-哌啶-1-基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0134] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-吡咯烷-1-基-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0135] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0136] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐,

[0137] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0138] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0139] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0140] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0141] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0142] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0143] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0144] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(戊-1-炔-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0145] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(戊-1-炔-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0146] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(苯基乙炔基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0147] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(苯基乙炔基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0148] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0149] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0150] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0151] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0152] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺三氟乙酸盐,

[0153] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0154] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0155] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0156] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环己基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0157] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环己基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0158] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环戊基-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0159] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0160] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0161] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

盐,

[0162] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0163] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氟-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0164] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0165] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0166] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐,

[0167] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0168] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-吗啉-4-基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0169] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐,

[0170] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0171] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-吡咯烷-1-基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0172] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0173] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0174] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0175] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0176] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐,

[0177] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0178] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0179] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氯-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0180] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氯-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0181] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氰基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0182] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氰基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0183] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-环戊基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0184] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0185] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0186] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氟-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0187] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-氟-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0188] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸

盐,

[0189] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0190] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-硝基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0191] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0192] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐,

[0193] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0194] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0195] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0196] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0197] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0198] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0199] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0200] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(吗啉-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0201] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(丙-1-炔-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0202] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(丙-1-炔-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0203] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0204] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0205] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0206] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0207] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0208] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0209] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0210] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

- [0211] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氰基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0212] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环己基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0213] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环己基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0214] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环己基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0215] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-环戊基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0216] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0217] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺，
- [0218] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0219] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0220] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氟-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0221] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0222] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-硝基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0223] 和它们的生理学可接受的盐。
- [0224] 根据本发明的另一化合物和/或方法方面，式 I-IV 的化合物选自（其中盐形式的化合物也可以是其非盐形式）：
- [0225] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0226] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1-乙基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0227] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1-环戊基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0228] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(硝基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0229] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0230] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0231] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0232] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0233] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0234] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0235] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(羟基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，

- [0236] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(羟基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0237] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-(硝基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0238] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0239] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0240] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-溴-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0241] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-溴-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0242] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-溴-4-硝基-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0243] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(硝基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0244] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(硝基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0245] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(羟基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺，
- [0246] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(甲酰基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0247] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0248] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0249] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0250] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0251] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(羟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0252] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(环戊基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，
- [0253] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-4-(3-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0254] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-4-(2-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0255] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-4-(2-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0256] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(丙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0257] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐，
- [0258] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-苯并异噻

唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0259] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0260] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0261] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0262] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0263] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0264] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(丁基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0265] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-环丙基-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0266] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-乙基-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0267] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0268] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0269] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙炔基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0270] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙炔基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0271] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0272] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0273] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0274] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0275] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0276] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0277] 5-氨基-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0278] 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,

- [0279] 4-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0280] 6-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0281] 6-氨基-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0282] 7-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0283] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(环丙基甲基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0284] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[[4-(4-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0285] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(三氟乙酰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0286] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(环丙基羰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0287] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(乙磺酰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0288] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0289] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(乙磺酰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0290] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(乙磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0291] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(乙磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0292] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(甲磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0293] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(甲磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0294] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0295] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(苄磺酰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0296] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[2-(2,6-二氯苯基)乙基]氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0297] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[3-氰基苯基]氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0298] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0299] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[3,4-二甲基苯基]氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0300] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[2,5-二甲基苯基]氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0301] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([[(4-甲基苄基)氨基]羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0302] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([[(2-(4-甲基苯基)乙基)氨基]羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0303] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([[(2-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基]羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0304] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([[(环戊基氨基)羰基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0305] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([[(丙基氨基)羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0306] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(4-氟苄基)氨基]羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0307] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0308] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(环戊基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0309] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0310] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(4-氟苄基)氨基]羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0311] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([[(丙基氨基)羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0312] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(丙基氨基)羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0313] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(丙基氨基)羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0314] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(4-氟苄基)氨基]羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0315] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(4-氟苄基)氨基]羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0316] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([[(环戊基氨基)羰基]氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0317] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0318] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

[0319] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

[0320] [4-(3-{[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1H-吡啶-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙酸乙酯甲酸盐,

[0321] (3-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1H-吡啶-5-基)氨基甲酸苄酯,

[0322] (3-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1H-吡啶-5-基)氨基甲酸乙烯酯,和

[0323] 它们的生理学可接受的盐。

[0324] 根据本发明的另一化合物和/或方法方面,式 I-IV 的化合物选自(其中盐形式的化合物也可以是其非盐形式):

[0325] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0326] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0327] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0328] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0329] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-溴-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0330] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,8-二氢吡咯并[3,2-g]吡啶-3-甲酰胺,

[0331] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-苄基-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0332] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(3-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0333] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0334] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0335] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0336] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0337] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-氟-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0338] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-氟-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0339] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0340] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0341] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡

唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0342] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0343] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-环丙基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0344] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-5-(3-噻吩基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0345] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0346] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0347] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[3-(甲氧基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0348] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[3-(羟基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0349] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

[0350] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0351] N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基甲基)-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0352] N-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基甲基)-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0353] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0354] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(环戊氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐, N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0355] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0356] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0357] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(苄氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0358] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0359] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0360] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

- [0361] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,
- [0362] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-溴-1-(乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0363] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-溴-1-(乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0364] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0365] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0366] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,
- [0367] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(二乙基氨基)甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,
- [0368] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,
- [0369] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(1-苄基吡咯烷-3-基)氧基]-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐,
- [0370] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0371] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-乙基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0372] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-环丙基甲基-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0373] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-环丙基甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0374] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-环丙基甲基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0375] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐,
- [0376] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-乙基-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0377] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-环丙基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0378] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0379] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-乙基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0380] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-甲酰基环己-1-烯-1-基)-1H-吡啶

唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0381] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙氧基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0382] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0383] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0384] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[4-(3-呋喃甲酰)哌嗪-1-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0385] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-乙氧基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0386] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3-乙氧基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0387] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0388] 6-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,

[0389] 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0390] 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0391] 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0392] 6-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0393] 4-[(3-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1H-吡唑-5-基)氨基]丁酸甲酯二甲酸盐,

[0394] 4-[(3-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1H-吡唑-6-基)氨基]丁酸甲酯二甲酸盐,

[0395] {2-[(3-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1,2-苯并异噻唑-6-基)氨基]乙基}丙基氨基甲酸叔丁酯甲酸盐,

[0396] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0397] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二甲基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0398] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-5-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0399] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[2-(二乙基氨基)-2-氧代乙基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0400] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(丁基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲

酸盐,

[0401] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(环丙基甲基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0402] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(二甲基氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0403] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(二乙基氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0404] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(环丙基羰基)氨基]-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0405] 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(三氟乙酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

[0406] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基羰基)-5-[(环丙基羰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0407] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-[(4-甲氧基苯基)乙酰基]-5-[(4-甲氧基苯基)乙酰基]氨基}-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0408] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(环丙基羰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0409] 6-(乙酰氨基)-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0410] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基}-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0411] 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(苄磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐,

[0412] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-6-[(丙基氨基)羰基]氨基}-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0413] N(3)-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N(1)-(3-甲氧基苄基)-5-([(3-甲氧基苄基)氨基]羰基)氨基}-1H-吡唑-1,3-二甲酰胺,

[0414] N(3)-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N(1)-(4-氟苄基)-5-([(4-氟苄基)氨基]羰基)氨基}-1H-吡唑-1,3-二甲酰胺,

[0415] N(3)-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N(1)-环戊基-5-[(环戊基氨基)羰基]氨基}-1H-吡唑-1,3-二甲酰胺甲酸盐,

[0416] N(3)-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N(1)-丙基-5-[(丙基氨基)羰基]氨基}-1H-吡唑-1,3-二甲酰胺,

[0417] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([(环丙基甲基)氨基]硫羰基)氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0418] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([(环丙基甲基)氨基]硫羰基)氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0419] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(丙基甲基氨基)硫羰基]氨基}-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0420] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[叔丁基氨基)硫羰基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0421] N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[[仲丁基氨基)羰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0422] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-乙基-6-[[丙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0423] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-5-[[丙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0424] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-[[丙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0425] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(乙基)-5-[[丙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0426] {3-[[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基]-1H-吡啶-5-基}氨基甲酸异丙酯甲酸盐,

[0427] {3-[[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基]-1-[(异丙基氨基)羰基]-1H-吡啶-5-基}氨基甲酸异丙酯甲酸盐,

[0428] N-[(3S)-1-氧-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0429] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0430] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0431] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[[二乙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0432] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(吡咯烷-1-基羰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0433] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(吡咯烷-1-基羰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0434] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0435] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0436] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-氧代-4-苯基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0437] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0438] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0439] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,

[0440] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[2-(丙基氨基)乙基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,

- [0441] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0442] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3-异丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0443] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3-丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0444] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-溴-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0445] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-溴-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0446] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0447] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-异丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0448] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺,
- [0449] 6-[乙酰基(甲基)氨基]-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0450] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[甲基(丙酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0451] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0452] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1-乙基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0453] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(环丙基羰基)氨基]-1-乙基-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0454] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(环丙基羰基)氨基]-1-环丙基甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0455] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(环丙基羰基)氨基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺,
- [0456] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0457] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0458] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(四氢呋喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0459] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0460] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1-乙基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐,
- [0461] 3-[3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基]-6-(1,3-噻

唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯甲酸盐,

[0462] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-吡咯烷-3-基-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0463] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1-(2-噻吩基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0464] N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2-苯氧基乙基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐,

[0465] 和它们的生理学可接受的盐。

[0466] 优选的方面包括包含本发明的化合物和药学可接受的载体以及任选的以下讨论的另一活性剂的药物组合物;刺激或激活抑制 α -7 烟碱受体的方法,例如通过常规测定法或本文描述的测定法在体外或体内(在动物中,例如在动物模型中,或在哺乳动物中,或在人中)测定;治疗神经综合征,例如记忆,特别是长期记忆丧失、认知障碍或下降、记忆障碍等的方法;治疗哺乳动物例如人中由烟碱 α -7 活性调节的疾病,例如本文中提到的疾病的方法。

[0467] 本发明的化合物可常规制备。可以使用的一些已知方法在下文进行描述。所有原料都是已知的,或者可由已知原料常规制备。

[0468] 用于制备二环碱酰胺的酸可商购,或者可由文献中描述的已知方法或如以下描述制备。例如,吡唑-3-羧酸可商购。吡唑羧酸的位置异构体可如下由必需的溴-2-甲基苯胺制备:重氮化,接着进行金属-卤素交换,并用 CO_2 捕集(参见,例如 DeLucca, G. V. Substituted 2H-1,3-Diazapin-2-one Useful as an HIV Protease Inhibitor, US 6,313,110B1, November 6, 2001; 和 Sun, J. H.; Teleha, C. A.; Yan, J. S.; Rodgers, J. D.; Nugiel, D. A. Efficient Synthesis of 5-(Bromomethyl)-and 5-(Aminomethyl)-1-THP-Indazole. J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629)。诸如溴吡唑酸的许多简单取代的吡唑-3-酸通过碱水解、重氮化和还原由相应的二氢吡唑二酮制备(Snyder, H. R. 等人, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009)。

[0469] 一些取代的吡唑-3-酸通过修饰已有的吡唑酸或酯制备。例如 5-硝基吡唑-3-酸可通过吡唑-3-酸的硝化制备(Kamm, O.; Segur, J. B. Org. Syn. Coll. Vol. 1. 1941, 372)。6-硝基吡唑-3-酸由 3-碘-6-硝基吡唑用氰化铜(I)制备,接着水解。一些非芳香性杂环衍生物通过金属-卤素交换、用酮捕集吡唑芳基锂,接着还原或酸调节的消除由溴化物制备。用酰胺捕集吡唑芳基锂提供酮和醛,它们作为还原氨化的有用前体等。芳香性取代的吡唑-3-酸经与硼酸或芳基锌试剂进行钯介导的交叉偶联由溴化物制备(Reeder, M. R. 等人, Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696)。4-溴-5-甲氧基吡唑-和 7-溴-6-甲氧基吡唑-3-羧酸通过溴化和皂化由相应的甲氧基吡唑-3-羧酸酯制备。4-氟-5-甲氧基吡唑-和 7-氟-6-甲氧基吡唑-3-羧酸通过氟化和皂化由相应的甲氧基吡唑-3-羧酸酯制备。5-溴-4-硝基吡唑-和 6-溴-7-硝基吡唑-3-羧酸通过硝化和皂化由相应的溴吡唑-3-羧酸酯制备。将硝基溴化物进行氢解,得到 4-氨基吡唑-和 7-氨基吡唑-3-羧酸。氨基吡唑酯通过还原氨化、烷化和酰化方法转化成另外有用的酸类似物。N-1-烷基化的吡唑-3-羧酸通过标准烷化过程由相应的吡唑酯制备。N-1-芳化的吡唑-3-羧酸通过与硼酸进行铜介导的交叉偶联由相应的吡唑酯制备。苯酚衍生物由相应的甲氧基酸用三溴化硼制

备。

[0470] 一些取代的吡啶-3-酸由简单的苯衍生物制备。例如 5-二氟甲氧基吡啶-3-酸由 3-溴-4-硝基苯酚与二氟乙酸乙酯反应、与丙二酸二乙酯反应、脱羧皂化、酯化、硝基还原和重氮化制备。6-二氟甲氧基吡啶-3-酸以相似的方式由 2-溴-5-二氟甲氧基硝基苯制备。在制备中所用的 2-溴-5-二氟甲氧基硝基苯通过醚形成、伴有以酰胺形式被保护的硝基还原、硝化、酰胺水解以及溴化铜(I)进行 Sandmeyer 反应由 4-硝基苯酚制备。6-苄氧基吡啶-3-羧酸和酯通过伴有以酰胺形式被保护的硝基还原、硝化、酰胺水解、与溴化铜(I)进行 Sandmeyer 反应和脱甲基化由 4-甲氧基硝基苯制备。将苯酚用苄基溴烷基化,并使苄基溴与丙二酸二乙酯反应、脱羧皂化、酯化、硝基还原和重氮化。5-苄氧基类似物以相似的方式由 4-苄氧基-2-溴硝基苯制备(Parker, K. A.; Mindt, T. L. Org. Lett. 2002, 4, 4265)。通过氢解除去苄基,并将所得苯酚经烷基化或 Mitsunobu 反应条件转化成醚衍生物。4-甲氧基吡啶酸通过酰胺形成、硝化、酰胺水解、与溴化铜(I)进行 Sandmeyer 反应、硝基还原、二氢吡啶二酮形成和吡啶重排、接着氢解除去溴由 4-甲氧基苯胺制备。

[0471] 采用关于吡啶酸所述的类似方法制备苯并异噁唑-、苯并异噁唑-和苯并噻唑羧酸。例如,6-溴苯并异噁唑-3-羧酸乙酯通过与丙二酸二乙酯反应、皂化和脱羧、与亚硝酸异戊酯反应由 2,5-二溴硝基苯制备。苯并异噁唑-3-羧酸乙酯由 6-溴衍生物氢解制备。4-苯并噻唑羧酸如下由 2-氨基-4-氯-苯并噻唑制备:使 2-氨基-4-氯-苯并噻唑和亚硝酸异戊酯反应,接着进行金属-卤素交换,并用 CO₂ 捕集。5-苯并噻唑羧酸如下由 4-氯-3-硝基苯甲酸制备:使 4-氯-3-硝基苯甲酸和 Na₂S 及 NaOH 反应,接着在甲酸中用 Zn 还原。3-苯并异噻唑羧酸由苯硫酚制备:使苯硫酚与草酰氯和氯化铝反应,接着用羟胺、过氧化氢和氢氧化钠处理。

[0472] 用于制备二环碱酰胺的二环胺、3-氨基奎宁环及其 R-与 S-对映异构体可商购。N-烷基化奎宁环由 3-氨基奎宁环酰化接着还原酰胺制备。3-氨基甲基奎宁环通过对甲苯磺酰甲基异脒的作用接着氢化该脒由 3-奎宁环酮(3-quinuclidinone)制备。

[0473] 二环碱酰胺由酸和二环胺如下制备:使用标准肽偶联试剂如 HBTU、HATU 或 HOBt 和 EDCI 偶联,或者将酸转化成相应的酰氯,并接着和二环胺反应(Macor, J. E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R. A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; 和 J. E. Macor 等人, "The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS205-930) was a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321)。偶联通常于室温下进行 18-24 小时。所得加合物可由本领域技术人员利用标准技术如色谱法或重结晶法分离和纯化。

[0474] 本领域普通技术人员将认识到,式 I-IV 的化合物可以不同的互变异构和几何异构形式存在。包括顺式异构体、反式异构体、非对映异构体混合物、外消旋物、对映异构体的非外消旋混合物、基本上纯和纯的对映异构体在内的所有这些化合物都在本发明的范围内。基本上纯的对映异构体含有不超过 5%w/w 的相应的相反对映异构体,优选不超过 2%,最优选不超过 1%。

[0475] 光学异构体可通过根据常规方法拆分外消旋混合物获得,例如,通过用旋光酸或碱形成非对映异构体盐,或者形成共价非对映异构体。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰酒

石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯甲酰酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体混合物可根据其物理和 / 或化学差异,通过本领域技术人员已知的方法,例如通过色谱法或分步结晶法而分离成它们的单个非对映异构体。接着从分离的非对映异构体盐释放旋光碱或酸。分离光学异构体的不同方法包括使用手性色谱法(例如手性 HPLC 柱),进行或不进行常规的衍生化,最优地选择之以获得对映异构体的最大分离。适宜的手性 HPLC 柱由 Diacel 生产,例如 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 等,都是可常规选用的。进行或不进行衍生化的酶分离也有用。式 I-IV 的旋光化合物同样可以在不引起外消旋化的反应条件下在手性合成方法中利用旋光原料获得。

[0476] 另外,本领域普通技术人员将认识到,可以不同的富含同位素的形式,例如富含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和 / 或 ^{14}C 的形式使用该化合物。在一个特定的实施方案中,该化合物是氘化的。这种氘化形式可以根据美国专利 5,846,514 和 6,334,997 中所述的方法制备。如美国专利 5,846,514 和 6,334,997 中所述,氘化能改善药物的功效,并增加药物的作用时间。

[0477] 氘代化合物可用各种方法合成,如在以下文献中所述的:Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110pp. CAN133:68895AN2000:473538CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN112:20527AN1990:20527CAPLUS; 和 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CA N95:76229AN1981:476229CAPLUS。

[0478] 在适用的情况下,本发明还涉及本文公开的化合物的有用形式,如所有可制备盐或前药的本发明的化合物的药学的可接受的盐或前药。药学的可接受的盐包括通过使作为碱的主要化合物与无机或有机酸反应成盐而获得的盐,例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、樟脑磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、氢溴酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、水杨酸盐、苦杏仁酸盐和碳酸盐。药学的可接受的盐还包括其中主要化合物作为酸并与适宜的碱反应形成的盐,例如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐和胆碱盐。本领域技术人员将进一步认识到,所要求保护的化合物的酸加成盐可通过使该化合物与适宜的无机或有机酸经许多已知方法的任一种反应而制备。或者,碱和碱土金属盐可通过使本发明的化合物与适宜的碱经多种已知方法反应而制备。

[0479] 以下是可以通过与无机或有机酸反应而获得的酸盐的其他实例:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐 (glucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐 (hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶脂酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一酸盐。

[0480] 优选形成的盐对于给予哺乳动物而言是药学的可接受的。然而,该化合物的药学的不可接受的盐适于作为中间体,例如,作为以盐形式分离该化合物,接着通过用碱试剂处理而

将其转化回游离碱化合物。如果需要,接着可以将游离碱转化成药学可接受的酸加成盐。

[0481] 本发明的化合物可单独给药,或作为制剂的活性成分给药。因此,本发明还包括式 I-IV 化合物的药物组合物,该组合物含有,例如一种或多种药学可接受的载体。

[0482] 有许多标准文献描述了用于制备适于本发明的化合物的给药的各种制剂的方法。可能的制剂的实例在以下文献中有述:例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(当前版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman 和 Schwartz, editors) 当前版, 由 Marcel Dekker, Inc. 出版, 以及 Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593(当前版)。

[0483] 由于本发明的化合物的 α -7 刺激活性, 优选它们的高度选择性, 可以将它们给予任何需要 α -7 受体刺激的人。给药可根据患者需要进行, 例如口服、经鼻、肠胃外(皮下、静脉内、肌内、胸骨内和输注)、吸入、直肠、阴道、局部和眼内给药。

[0484] 可以使用各种固体口服剂型来进行本发明的化合物的给药, 包括如下固体剂型: 片剂、凝胶帽(gelcap)、胶囊剂、囊片、颗粒剂、锭剂和散剂。本发明的化合物可以单独给药或与本领域中已知的各种药学可接受的载体、稀释剂(如蔗糖、甘露糖、乳糖、淀粉)和赋形剂, 包括但不限于助悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等一起给药。延时释放胶囊、片剂和凝胶剂在本发明的化合物的给药中也是有利的。

[0485] 还可将各种液体口服剂型用于本发明的化合物的给药, 包括水溶液和非水溶液、乳剂、混悬剂、糖浆和酏剂。这些剂型还可以含有本领域中已知的适宜的惰性稀释剂, 如水, 以及本领域中已知的适宜的赋形剂, 如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂以及用于乳化和/或悬浮本发明的化合物的试剂。例如, 本发明的化合物可以作为等渗无菌溶液静脉内注射。其它制剂也是可能的。

[0486] 用于本发明的化合物的直肠给药的栓剂可以通过将该化合物与适宜的赋形剂如可可油、水杨酸酯和聚乙二醇混合而制备。用于阴道给药的制剂可以是含有活性成分和本领域中已知的适宜载体的子宫套、棉塞、乳膏、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式。

[0487] 对于局部给药, 该药物组合物可以是适于给予皮肤、眼、耳或鼻的乳膏、软膏、搽剂、洗剂、乳剂、混悬剂、凝胶剂、溶液剂、糊剂、散剂、喷雾剂和滴剂的形式。局部给药还可以包括通过装置如经皮药贴进行经皮给药。

[0488] 还可以制备适于通过吸入给药的气雾剂制剂。例如, 对于呼吸道疾病的治疗, 可以通过吸入粉末(例如微粉化)或雾化溶液或悬浮液形式而给予本发明的化合物。可以将气雾剂制剂置于可加压的抛射剂中。

[0489] 该化合物还可以作为单独的活性剂给药或者与其它药物如用于治疗认知障碍和/或记忆丧失的其它药物, 如其它 α -7 激动剂、PDE4 抑制剂、钙通道阻滞剂、蕈毒碱 m1 和 m2 调节剂、腺苷受体调节剂、amphakines NMDA-R 调节剂、mGluR 调节剂、多巴胺调节剂、5-羟色胺调节剂、cannabinoid 调节剂和胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、利凡斯的明(rivastigimine)和 glanthanamine)一起给予。在这些组合中, 每种活性成分可以根据它们的常规剂量范围给药, 或者根据低于其常规剂量范围的剂量给药。

[0490] 本发明的化合物可与加强烟碱受体激动剂功效的“阳性调节剂”联合使用。参见, 例如 W099/56745、W001/32619 和 W001/32622 中公开的阳性调节剂。这种组合治疗可用于

治疗与烟碱传递下降有关的病症 / 疾病。

[0491] 此外,该化合物可与结合 A β 肽从而抑制该肽结合 α 7nACh 受体亚型的化合物联合使用。参见,例如 W099/62505。

[0492] 本发明还包括涉及 α -7 烟碱受体激活的治疗方法。因此,本发明包括选择性激活 / 刺激患者(例如哺乳动物如人)中的 α -7 烟碱受体的方法,其中这种激活 / 刺激具有治疗作用,如这种激活可能缓解涉及神经综合症的病症,如记忆,特别是长期记忆丧失。这些方法包括将有效量的本文公开的式 I-IV 的化合物单独或作为制剂的一部分给予有此需要的患者(例如哺乳动物如人)。

[0493] 根据本发明的方法方面,提供治疗患有疾病(例如记忆障碍)的患者(例如哺乳动物如人)的方法,其包括给予所述患者式 I-IV 的化合物。优选地,所述疾病与烟碱乙酰胆碱受体活性下降有关。

[0494] 根据本发明的方法方面,提供治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中由烟碱乙酰胆碱受体传递功能障碍引起的疾病或病症的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0495] 根据本发明的方法方面,提供治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中由烟碱乙酰胆碱受体,特别是 α 7nACh 受体缺陷或功能障碍引起的疾病或病症的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0496] 根据本发明的方法方面,提供治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中由烟碱乙酰胆碱受体传递抑制引起的疾病或病症的方法,其包括给予有效激活 α 7nACh 受体的量的式 I-IV 的化合物。

[0497] 根据本发明的另一方法方面,提供治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中的精神病症、认知障碍(如记忆障碍)或神经变性疾病的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0498] 根据本发明的另一方法方面,提供治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中由胆碱能突触丧失引起的疾病或病症的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0499] 根据本发明的另一方法方面,提供治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中由 α 7nACh 受体激活引起的神经变性病症的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0500] 根据本发明的另一方法方面,提供保护患者(例如哺乳动物如人)中神经元免于由 α 7nACh 受体激活引起的神经毒性的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0501] 根据本发明的另一方法方面,提供通过抑制 A β 肽与 α -7nACh 受体结合治疗或预防患者(例如哺乳动物如人)中神经变性病症的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0502] 根据本发明的另一方法方面,提供保护患者(例如哺乳动物如人)中神经元免于由 A β 肽诱导的神经毒性的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0503] 根据本发明的另一方法方面,提供减轻患者(例如哺乳动物如人)中由 A β 肽诱导的胆碱能功能抑制的方法,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0504] 在其中给予治疗化合物是疾病或病症的有效治疗方案的受试者或患者优选为人,但可以是任何动物,包括上下文中临床试验或筛选或活性试验中的实验动物。因此,本领域一般技术人员将容易理解,本发明的方法、化合物和组合物特别适于给予任何动物,特别是

哺乳动物,包括但不限于人、家畜如猫科或犬科受试者、农场动物如但不限于牛、马、山羊、绵羊和猪受试者、野生动物(野生的或动物园的)、研究动物如小鼠、大鼠、兔、山羊、绵羊、猪、狗、猫等、鸟类如小鸡、火鸟、鸣禽等,即用于兽医应用。

[0505] 本发明的化合物是烟碱 $\alpha 7$ 配体,优选激动剂,特别是 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的部分激动剂。本领域中已知测定烟碱乙酰胆碱活性的测定法。参见,例如 Davies A R 等, Characterisation of the binding of [3H]methyllycaconitine: a new radioligand for labeling alpha7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors, *Neuropharmacology*, 1999. 38(5):679-90。作为 $\alpha 7$ nACh 受体的激动剂,该化合物用于预防和治疗许多与中枢神经系统相关的疾病或病症。烟碱乙酰胆碱受体是配体-gastrol 离子通道受体,其由 5 个蛋白亚基组成,它们形成中央离子传导孔。目前,有 11 个已知的神经元 nACh 受体亚基($\alpha 2$ - $\alpha 9$ 和 $\beta 2$ - $\beta 4$)。在周围神经系统中还表达 5 个其它亚基($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 γ 、 δ 、 ϵ)。

[0506] nACh 受体亚型可以是均五聚体(homo-pentameric)或杂五聚体(heteropentameric)。得到主要关注的亚型是均五聚体 $\alpha 7$ 受体亚型,其由 5 个 $\alpha 7$ 亚基形成。 $\alpha 7$ nACh 受体对烟碱(激动剂)和 α -银环蛇毒素(拮抗剂)表现出高亲和力。研究显示, $\alpha 7$ nACh 受体激动剂可用于治疗精神疾病、神经变性疾病和认识障碍等。虽然烟碱是已知的激动剂,但仍需要开发其它 $\alpha 7$ nACh 受体激动剂,特别是毒性或副作用比烟碱小的选择性激动剂。

[0507] 化合物八角枫碱,即 2-(3-吡啶基)-3,4,5,6-四氢吡啶是某些海洋蠕虫(纽虫蠕虫)和蚂蚁中天然存在的毒素。参见,例如 Kem 等人, *Toxicon*, 9:23, 1971。八角枫碱是哺乳动物烟碱受体的有效激动剂。参见,例如 Kem, *Amer. Zoologist*, 25, 99, 1985。某些八角枫碱类似物如新烟碱和 DMAB(3-[4-(二甲基氨基)苯亚甲基]-3,4,5,6-四氢-2',3'-联吡啶)也是已知的烟碱受体激动剂。参见,例如 US5,602,257 和 W092/15306。一种特定的八角枫碱类似物,E-3-[2,4-二甲氧基-苯亚甲基]-八角枫碱,也称为 GST-21 和 DMXB(参见,例如 US5,741,802),是得到广泛研究的选择性部分 $\alpha 7$ nACh 受体激动剂。例如,异常感官抑制是精神分裂症中的感官处理缺陷,已发现 GST-21 通过与 $\alpha 7$ nACh 受体相互作用而增加感官抑制。参见,例如 Stevens 等人, *Psychopharmacology*, 136:320-27(1998)。

[0508] 另一种已知的选择性 $\alpha 7$ nACh 受体激动剂化合物是托烷司琼,即 1 α H,5 α H-托烷-3 α -基吡啶-3-羧酸酯。参见 J.E. Macor 等人, 5-HT3-Antagonist Tropisetron(ICS205-930) is a Potent and Selective A7Nicotinic Receptor Partial Agonist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 319-321)。

[0509] 已指出,结合烟碱乙酰胆碱受体的药物用于治疗和/或预防多种疾病和病症,特别是精神疾病、与胆碱能系统功能障碍有关的神经变性疾病以及记忆和/或认知障碍的病症,包括例如精神分裂症、焦虑症、躁狂症、抑郁症、躁狂抑郁[精神病症的实例]、图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病[神经变性疾病的实例]、认知病症(如阿尔茨海默病、卢伊体(Lewy Body)痴呆、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、记忆丧失、认知缺陷、注意缺陷、注意缺陷障碍)和其它用途,如治疗烟碱成瘾,包括戒烟、治疗疼痛(即镇痛用途)、提供神经保护及治疗飞行时差反应(jetlag)。参见,例如 W097/30998;W099/03850;W000/42044;W001/36417;Holladay 等人, *J. Med. Chem.*, 40:26, 4169-94(1997);Schmitt 等人, *Annual Reports Med. Chem.*, Chapter5, 41-51(2000);Stevens 等人, *Psychopharmacology*, (1998) 136:320-27;

以及 Shytle 等人, *Molecular Psychiatry*, (2002), 7, pp. 525-535。

[0510] 因此,根据本发明,提供治疗患有精神疾病、与胆碱能系统功能障碍有关的神经变性疾病以及记忆和 / 或认知障碍的病症,包括例如精神分裂症、焦虑症、躁狂症、抑郁症、躁狂抑郁 [精神病症的实例]、图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病 [神经变性疾病的实例] 和 / 或认知病症 (如阿尔茨海默病、卢伊体痴呆、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、记忆丧失、认知缺陷、注意缺陷、注意缺陷障碍) 的患者,特别是人的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物。

[0511] 本发明的方法中包括的神经变性病症包括但不限于治疗和 / 或预防阿尔茨海默病、皮克病、弥漫性卢伊体病、进行性核上麻痹 (Steel-Richardson 综合征)、多系统变性 (夏-德综合征)、包括肌萎缩侧索硬化在内的运动神经原疾病、变性共济失调、皮质基部变性、关岛的 ALS- 帕金森痴呆复合症 (ALS-Parkinson's-Dementia complex of Guam)、亚急性硬化性全脑炎、亨廷顿病、帕金森病、synucleinopathies、原发性进行性失语症、纹状体黑质变性、马-约病 /3 型脊髓小脑性共济失调、橄榄体桥脑小脑变性、图雷特病、延髓性麻痹、假延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、脊髓延髓性肌萎缩 (肯尼迪病)、原发性侧索硬化、家族性痉挛性截瘫、韦-霍病、库格尔贝格-韦兰德病、家族黑矇性白痴、桑德霍夫病、家族性痉挛病、Wohlfart-Kugelberg-Welander 病、痉挛性轻截瘫、进行性多灶性白质脑病、朊病毒病 (如克-雅病、格-施-沙病、库鲁病和致命性家族性失眠症), 以及包括栓塞性闭塞和血栓性闭塞在内的由脑缺血或梗塞形成引起的神经变性疾病,和任何类型的颅内出血 (包括但不限于硬膜外、硬膜下、蛛网膜下和脑内), 以及颅内及脊柱内损伤 (包括但不限于挫伤、穿透、剪切、压缩和撕裂)。

[0512] 另外, α 7nACh 受体激动剂,如本发明的化合物,可用于治疗与年龄有关的痴呆和伴有记忆丧失的其它痴呆及病症,包括与年龄有关的记忆丧失、衰老、血管性痴呆、弥漫性白质病 (宾斯旺格病)、内分泌或代谢起因的痴呆、头部创伤和弥漫性脑损伤痴呆、拳击员痴呆和额叶痴呆。参见,例如 W099/62505。因此,根据本发明,提供治疗患有与年龄相关的痴呆和伴有记忆丧失的其它痴呆及病症的患者,特别是人的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物。

[0513] 因此,根据另一实施方案,本发明包括治疗患有由以下病症引起的记忆障碍的患者的方法:由变老引起的轻度认知障碍、阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克-雅病、抑郁症、变老、头部创伤、中风、中枢神经系统缺氧、大脑衰老、多发性脑梗塞痴呆和其它神经病症以及 HIV 和心血管疾病,其包括给予有效量的式 I-IV 的化合物。

[0514] 已知淀粉样前体蛋白 (APP) 和从其衍生的 $A\beta$ 肽,例如 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 和其它片段与阿尔茨海默病的病理学有关。 $A\beta_{1-42}$ 肽不仅和神经毒性有关,而且已知其抑制胆碱能递质功能。此外,已确定 $A\beta$ 肽与 α 7nACh 受体结合。因此,阻断 $A\beta$ 肽与 α 7nACh 受体结合的药物用于治疗神经变性疾病。参见,例如 W099/62505。另外,刺激 α 7nACh 受体能保护神经元免于与 $A\beta$ 肽相关的细胞毒性。参见,例如 Kihara T. 等人, *Ann. Neurol.*, 1997, 42, 159。

[0515] 因此,根据本发明的实施方案,提供治疗和 / 或预防阿尔茨海默病患者中的痴呆的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物,来抑制淀粉样 β 肽 (优选 $A\beta_{1-42}$) 与 nACh 受体,优选 α 7nACh 受体,最优选人 α 7nACh 受体结合 (以及治疗和 / 或预防阿尔茨海默病的其它临床表现的方法,所述临床表现包括但不限于认知和语言缺陷、失用症、抑

郁症、妄想和其它神经精神症状和病征以及运动与步态异常)。

[0516] 本发明还提供治疗其它淀粉样变疾病,例如遗传性脑血管病、非神经病性遗传性淀粉样蛋白 (nonneuropathic hereditary amyloid)、唐氏综合征、巨球蛋白血症、继发性家族性地中海热、穆-韦综合征、多发性骨髓瘤、与胰腺和心脏相关的淀粉样变、慢性血液透析 amyloidosis 和 Finnish 和 Iowa 淀粉样变的方法。

[0517] 另外已指出,烟碱受体在机体对酒精摄入的应答中也起作用。因此, $\alpha 7$ nACh 受体激动剂可用于治疗酒精戒断和用于抗中毒疗法。因此,根据本发明的实施方案,提供对治疗患者酒精戒断或用抗中毒疗法治疗患者的方法,其包括给予所述患者有效量式 I-IV 的化合物。

[0518] $\alpha 7$ nACh 受体亚型的激动剂还可以用于针对与中风、缺血和谷氨酸诱导的兴奋毒性有关的损伤的神经保护。因此,根据本发明的实施方案,提供治疗患者以提供针对与中风、缺血和谷氨酸诱导的兴奋毒性有关的损伤的神经保护的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物。

[0519] 如上所述, $\alpha 7$ nACh 受体亚型的激动剂还可以用于治疗烟碱成瘾、诱导戒烟、治疗疼痛和治疗飞行时差反应、肥胖、糖尿病和炎症。因此,根据本发明的实施方案,提供治疗患有烟碱成瘾、疼痛、飞行时差反应、肥胖和 / 或糖尿病的患者,或在患者中诱导戒烟的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物。

[0520] 炎性反射是应答炎性信号的自动神经系统反应。在感知炎性刺激后,自动神经系统通过释放乙酰胆碱并激活巨噬细胞上的烟碱 $\alpha 7$ 受体而通过迷走神经反应。这些巨噬细胞又释放细胞因子。该途径的功能障碍与包括类风湿性关节炎、糖尿病和脓毒症在内的人炎性疾病有关。巨噬细胞表达烟碱 $\alpha 7$ 受体,并且可能是该受体来调节胆碱能抗炎反应。因此,与巨噬细胞上的 $\alpha 7$ nACh 受体有亲和力的化合物可能用于包括类风湿性关节炎、糖尿病和脓毒症在内的人炎性疾病。参见,例如 Czura, C J 等人, J. Intern. Med., 2005, 257 (2), 156-166。

[0521] 因此,根据本发明的实施方案,提供治疗患有炎性疾病,例如但不限于类风湿性关节炎、糖尿病或脓毒症的患者(例如哺乳动物如人)的方法,其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物。

[0522] 另外,由于式 I-IV 的化合物与 $\alpha 7$ nACh 受体的亲和力,它们的标记衍生物(例如 C^{11} 或 F^{18} 标记的衍生物)可用于例如脑中受体的神经成像 (neuroimaging)。因此,使用这种标记的药物可进行受体的体内成像,例如,使用 PET 成像。

[0523] 记忆障碍的病症表现为学习新信息的能力的损伤和 / 或不能回忆以前学习的信息。记忆障碍是痴呆的主要症状,也可能是与以下疾病有关的症状:阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克-雅病、HIV、心血管疾病和头部创伤以及与年龄相关的认知下降。

[0524] 因此,根据本发明的实施方案,提供治疗患有以下疾病的患者的方法:例如轻度认知障碍 (MCI)、血管性痴呆 (VaD)、与年龄有关的认知下降 (AACD)、与心内直视手术、心脏停搏和 / 或全身麻醉有关的遗忘症、早期接触麻醉剂引起的记忆缺陷、睡眠剥夺诱导的认知障碍、慢性疲劳综合征、发作性睡病、与艾滋病相关的痴呆、与癫痫相关的认知障碍、唐氏综合征、与酒精中毒相关的痴呆、药物 / 物质诱导的记忆障碍、拳击员痴呆 (拳师综合征) 和

动物痴呆（例如狗、猫、马等），其包括给予所述患者有效量的式 I-IV 的化合物。

[0525] 本发明的化合物的剂量取决于多种因素，包括要治疗的特定综合征、该综合征的严重性、给药途径、剂量间隔的次数、所使用的特定化合物、该化合物的功效、毒理学特征、药物动力学特征以及任何有害副作用的存在等考虑的因素。

[0526] 本发明的化合物可给予患者，例如哺乳动物，特别是人，其剂量是对于 α -7 烟碱受体激动剂如上述已知的 α -7 烟碱受体激动剂化合物的常规剂量水平。例如，该化合物可以一剂或多剂给药，口服给药的剂量水平为例如 0.0001-10mg/kg/天，例如 0.01-10mg/kg/天。单位剂型可含有例如 1-200mg 活性化合物。对于静脉内给药，可以一剂或多剂给予该化合物。

[0527] 在实施本发明的方法中，当然应该理解，所提及的特定缓冲剂、介质、试剂、细胞、培养条件等并不意为限制性的，而是理解为包括本领域普通技术人员认为在所讨论的问题的特定方面令人感兴趣或有价值的所有相关物质。例如，常常可能用另一种缓冲系统或培养基来代替原有的缓冲系统或培养基，而仍获得即使不相同也是相似的结果。本领域技术人员充分了解这些系统和方法，从而在不进行过度试验的情况下能够在使用本文公开的方法中进行这样的代替，从而最好地达到他们的目的。

[0528] 现在将通过以下非限制性实施例进一步描述本发明。在实施这些实施例的内容时，应该清楚地认识到，它们毫无疑义提示本领域技术人员关于根据本发明所公开的方法的其它和不同的实施方案。

[0529] 在前述和以下实施例中，所有的温度未校正地以摄氏度为单位给出；且除非另外指出，所有的份和百分比均按重量计。

[0530] 以上和以下引用的所有申请、专利和出版物的全部内容均引入本文作参考。

[0531] 采用以下方法和下文进一步描述的方法制备实施例 1-315 中的以下化合物。美国专利申请 10/669,645 描述了其它合成实施例，本文引用其作为参考。

[0532] 实施例

[0533] 除非特别指出，所有谱图都由 Bruker Instruments NMR 在 300MHz 下记录。偶合常数 (J) 的单位是赫兹 (Hz)，并且所列的峰是相对于 TMS (δ 0.00ppm) 的。微波反应使用 Personal Chemistry Optimizer™ 微波反应器在 2.5mL 或 5mL Personal Chemistry 微波反应器瓶中进行。除非特别指出，所有反应均在 200℃ 下进行 600 秒，并具有固定的维持时间 ON。磺酸离子交换树脂 (SCX) 购自 Varian Technologies。分析 HPLC 在 4.6mm×100mm Xterra RP₁₈3.5 μ 柱上，使用 6 分钟内 20/80 至 80/20 水 (0.1% 甲酸)/乙腈 (0.1% 甲酸) 的梯度进行。制备 HPLC 在 30mm×100mm Xterra RP₁₈5 μ 柱上，使用 8 分钟内 95/5 至 20/80 水 (0.1% 甲酸)/乙腈 (0.1% 甲酸) 的梯度进行。

[0534] 酸制备

[0535] 以下方法 (1-27) 详细描述不能商购的吡啶、苯并噻唑、苯并异噻唑和苯并异噻唑酸的制备。

[0536] 方法 1

[0537] 方法 1 提供由氯代硝基苯甲酸制备 1,3-苯并噻唑羧酸的方法。

[0538] 向 4-氯-3-硝基苯甲酸 (99.2mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (400mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (254mmol)。30 分钟后，加入乙基碘 (119mmol)，并将反应混合物在 50℃ 下加

热 4 小时。加入水 (3L), 并用乙醚 (2×500mL) 萃取混合物。合并有机萃取液, 用盐水 (1L) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物从己烷中结晶出, 由此得到酯, 收率为 86%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)。

[0539] 将硫 (49.91mmol) 溶解于无水硫化钠 (49.96mmol) 在水 (60mL) 中的溶液中。将该溶液与 4-氯-3-硝基苯甲酸乙酯 (85.36mmol) 在乙醇 (100mL) 中的溶液合并, 并将所得混合物加热回流 3 小时。将热反应混合物倾入水 (600mL) 中并放置 15 分钟。过滤分离产物, 并从乙醇中重结晶, 由此得到二硫化物, 收率为 77%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.41 (t, 3H)。

[0540] 将二乙基 4,4'-二硫代二 (3-硝基苯甲酸酯) (24.8mmol) 和锌颗粒 (234mmol) 在甲酸 (600mL) 中的混合物加热回流 48 小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干。将残余物在乙酸乙酯 (500mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL) 之间分配。分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩。在中性氧化铝上对残余物进行色谱纯化 (1/1 至 0/1 的己烷/二氯甲烷), 由此得到噻唑, 收率为 51%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.44 (t, 3H); MS (EI) m/z 208 (M⁺+1)。

[0541] 向 1,3-苯并噻唑-5-羧酸乙酯 (25.6mmol) 在甲醇 (150mL)、四氢呋喃 (40mL) 和水 (5mL) 的混合物中的溶液中加入 50% 氢氧化钠水溶液 (10mL)。将混合物在室温下放置 18 小时, 并浓缩。将残余物在水 (300mL) 和乙醚 (200mL) 之间分配, 并除去有机层。向水层中加入浓盐酸以将 pH 调节为 4, 并用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取混合物。用盐水 (200mL) 洗涤合并的萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 由此得到酸, 收率为 94%。

[0542] 采用该方法制备以下酸:

[0543] 1,3-苯并噻唑-5-羧酸

[0544] 1,3-苯并噻唑-6-羧酸

[0545] 方法 2

[0546] 方法 2 提供由 3-氨基苯甲酸乙酯制备 1,3-苯并噻唑-7-羧酸的方法。

[0547] 将 3-氨基苯甲酸乙酯 (90mL) 在氯苯 (100mL) 中的溶液冷却至 -10℃, 并滴加硫酸 (45mmol) 处理之。15 分钟后, 在 30 分钟内分几部分加入固体硫氰酸钾 (95mmol), 接着加入 18-冠-6 (250mg)。将混合物在 100℃ 下加热 10 小时, 冷却至室温, 并再放置 4 小时。过滤分离沉淀的固体, 并依次用氯苯 (25mL) 和己烷 (3×100mL) 洗涤。将固体悬浮在水 (300mL) 中, 并将悬浮液放置 30 分钟。过滤分离产物, 并用水 (2×100mL) 洗涤。将产物在真空炉 (55℃) 中干燥 16 小时, 由此得到硫代氨基甲酸酯, 收率为 69%。¹H NMR (500MHz, Me₂SO-d₆) δ 1.32 (t, J=7.5, 3H), 4.32 (q, J=7, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); MS (APCI) m/z 225 (M⁺+1)。

[0548] 在 40 分钟内将硫代氨基甲酸酯 (12.2mmol) 在氯仿 (10mL) 中的溶液滴加入 3-[(氨基硫羰基)氨基]苯甲酸乙酯 (5.78mmol)、冰乙酸 (10mL) 和氯仿 (10mL) 的剧烈搅拌放置的混合物中。将该混合物在室温下放置 30 分钟, 接着在 70℃ 下加热 4 小时。将混合物冷却至室温, 并再放置 13 小时。在减压下除去挥发物, 并将固体残余物悬浮在氯仿 (10mL) 和丙酮 (10mL) 的混合物中。过滤分离产物, 依次用丙酮 (5mL) 和己烷 (10mL) 洗涤, 并在真空炉中干燥, 由此得到产物, 其为 2-氨基-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯氢溴酸盐和 2-氨基-1,3-苯并噻唑-5-羧酸乙酯氢溴酸盐的比例为 95/5 的混合物, 收率为 95%。将

该产物在饱和碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和乙酸乙酯 (70mL) 与四氢呋喃 (30mL) 的混合物之间分配。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,并浓缩。从乙酸乙酯中结晶残余物,由此得到纯 2-氨基-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯。¹H NMR (500MHz, Me₂SO-d₆) δ 1.35 (t, J=7.5, 3H), 4.36 (q, J=7, 2H), 7.35 (t, J=7.5, 1H), 7.57 (d, J=7, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.65 (d, J=8, 1H); MS (EI) m/z 223 (M⁺+1)。

[0549] 向 2-氨基-1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (5.40g) 在四氢呋喃 (70mL) 中的溶液中加入亚硝酸异戊酯 (53mmol), 并将混合物加热回流 4 小时。在减压下除去挥发物,并通过色谱法 (0/100 至 5/95 甲醇 / 二氯甲烷) 纯化残余物,由此得到酯,收率为 71%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.47 (t, J=7.5, 3H), 4.49 (q, J=7, 2H), 7.62 (t, J=8, 1H), 8.20 (d, J=6.5, 1H), 8.33 (d, J=8, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (EI) m/z 208 (M⁺+1)。向 1,3-苯并噻唑-7-羧酸乙酯 (16.89mmol) 在甲醇 (65mL)、四氢呋喃 (20mL) 和水 (5mL) 的混合物中的 0℃ 溶液中加入 50% 氢氧化钠水溶液 (10mL)。将混合物在室温下放置 4 小时,并在减压下除去挥发物。将残余物溶解在水 (100mL) 中,并加入浓盐酸以将溶液的 pH 调节至 5。将混合物冷却至 0℃ 并放置 30 分钟。过滤分离产物,用水 (10mL) 洗涤,并在真空炉 (70℃) 中干燥 16 小时,由此得到酸,收率为 91%。¹H NMR (500MHz, Me₂SO-d₆) δ 7.71 (t, J=7.5, 1H), 8.15 (d, J=7, 1H), 8.38 (d, J=8, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H); MS (APCI) m/z 178 (M⁺-1)。

[0550] 参考文献:Kunz 等人,美国专利 5,770,758。

[0551] 方法 3

[0552] 方法 3 提供由相应的苯硫酚制备取代的苯并异噻唑-3-羧酸。

[0553] 向 3-甲氧基苯硫酚 (26.7mmol) 在乙醚 (20mL) 中的溶液中滴加草酰氯 (43mmol)。将混合物加热回流 1.5 小时,冷却至室温,并真空浓缩。将所得黄色油溶解在二氯甲烷 (50mL) 中,冷却至 0℃,并用氯化铝 (32.0mmol) 分几部分处理。将混合物加热回流 30 分钟,冷却至室温,并在搅拌下倾入冰水中。分离有机层,并依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,过滤并真空浓缩。通过色谱法 (4/1 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残余物,由此得到 6-甲氧基-1-苯并噻吩-2,3-二酮,其为橙色固体,收率为 47%。

[0554] 向二酮 (0.44mmol) 在 30% 氢氧化铵水溶液 (2.0mL) 中的混合物中加入 35% 过氧化氢水溶液 (0.2mL),并将反应混合物放置 12 小时。过滤分离沉淀的粉色固体,用水洗涤,并在高真空下干燥,由此得到酰胺,收率为 42%。

[0555] 向酰胺 (5.46mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液中加入 10N 氢氧化钠 (12mL)。将混合物加热回流 12 小时,冷却至室温,并通过缓慢加入浓盐酸酸化至 pH<2。用二氯甲烷 (2×) 萃取有机层,并用硫酸钠干燥。通过色谱法 (300/50/1 二氯甲烷 / 甲醇 / 甲酸) 纯化产物,由此得到酸,其为粉色固体,收率为 89%。LC/MS (EI) t_R6.17min, m/z 210 (M⁺+1)。

[0556] 通过该方法制备以下酸:

[0557] 苯并异噻唑-3-羧酸

[0558] 6-溴苯并异噻唑-3-羧酸

[0559] 5-溴苯并异噻唑-3-羧酸

[0560] 6-甲氧基苯并异噻唑-3-羧酸

[0561] 7-甲氧基苯并异噻唑-3-羧酸

[0562] 6-三氟甲氧基苯并异噻唑-3-酸

[0563] 6-乙氧基苯并异噻唑-3-酸

[0564] 6-环丙基甲氧基苯并异噻唑-3-酸

[0565] 方法 4

[0566] 方法 4 提供由苯胺制备二氢吡啶二酮以及将二氢吡啶二酮转化成相应的吡啶-3-羧酸的方法。

[0567] 将取代的苯胺 (565mL) 在 6N 盐酸 (106mL) 中的溶液加入 2, 2, 2-三氯-1-乙氧基乙醇 (678mL) 和硫酸钠 (3.15mol) 在水 (1.4L) 中的悬浮液中, 并将反应混合物剧烈搅拌 1 小时。一次性加入盐酸羟胺 (2.08mol) 在水 (650mL) 中的溶液, 并将反应混合物在 80℃ 下加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至 10℃, 过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到酰胺, 收率为 91%。

[0568] 将酰胺加入硫酸 (1.9L) 中, 并将反应混合物在 60℃ 下加热 6 小时。将反应混合物冷却至室温, 并小心倾至冰 (7kg) 上。过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到二氢吡啶二酮, 收率为 61%。

[0569] 将取代的二氢吡啶二酮转化成相应的吡啶-3-羧酸与关于吡啶-3-羧酸所描述的方法 (Snyder, H. R. 等人, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009.) 基本上相同。用 1N 氢氧化钠 (24mL) 稀释取代的二氢吡啶二酮 (22.1mmol), 并在 50℃ 下加热 30 分钟。将勃艮第溶液冷却至室温, 并放置 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 并用亚硝酸钠 (22.0mmol) 在水 (5.5mL) 中的 0℃ 溶液处理。在 0℃ 下, 通过浸没到硫酸 (2.3mL) 在水 (45mL) 中的剧烈搅拌的溶液液面以下的滴管加入该溶液。加入过程耗时 15 分钟, 并将反应物再放置 30 分钟。在 10 分钟内向反应混合物中加入氯化锡 (II) 二水合物 (52.7mmol) 在浓盐酸 (20mL) 中的冷 (0℃) 溶液, 并将反应混合物放置 60 分钟。过滤分离沉淀的固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到定量物质余量。该物质的纯度 (¹H NMR 和 LC/MS) 足以用于下一步骤而无需进一步净化。或者, 将酸从乙酸中重结晶, 得到纯物质。

[0570] 采用该方法制备以下酸:

[0571] 5-氯-1H-吡啶-3-酸

[0572] 7-甲氧基-1H-吡啶-3-酸

[0573] 5-氟-1H-吡啶-3-酸

[0574] 6-氟-1H-吡啶-3-酸

[0575] 5-溴-1H-吡啶-3-酸

[0576] 6-溴-1H-吡啶-3-酸

[0577] 5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-酸

[0578] 6-三氟甲基-1H-吡啶-3-酸

[0579] 5-甲氧基-1H-吡啶-3-酸

[0580] 6-甲氧基-1H-吡啶-3-酸

[0581] 5-甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0582] 方法 5

[0583] 方法 5 提供由溴代甲基苯胺制备溴吡啶的方法。

[0584] 将乙酸酐 (2.27 当量) 加入溴代甲基苯胺 (1.00 当量) 在氯仿 (1.5mL/mmol) 中的冷 (0℃) 溶液中, 同时保持温度低于 40℃。将反应混合物暖至室温, 并放置 1 小时。加入

乙酸钾 (0.29 当量) 和亚硝酸异戊酯 (2.15 当量), 并将反应混合物加热回流 18 小时。在减压下除去挥发物。向残余物中加入水 (0.65L/mol) 并浓缩混合物。向残余物中加入浓盐酸 (1L/mol), 并将混合物在 50℃ 下加热 2 小时。将混合物冷却至室温, 并通过缓慢加入 50% 氢氧化钠水溶液将 pH 调节至 10。用水 (0.65L/mol) 稀释混合物, 并用乙酸乙酯 (2×1.2L/mol) 萃取。用盐水 (1L/mol) 洗涤合并的萃取液, 并用无水硫酸钠干燥。将有机溶液过滤通过硅胶短柱 (乙酸乙酯洗涤), 浓缩, 并将残余物用庚烷研磨 (1L/mol)。过滤收集固体, 用庚烷淋洗, 并在真空炉中干燥, 由此得到溴化吡啶, 收率为 60-80%。

[0585] 参考文献: George V. DeLucca, 美国专利 6, 313, 110。

[0586] 采用该方法制备以下吡啶:

[0587] 5-溴-1H-吡啶

[0588] 6-溴-1H-吡啶

[0589] 方法 6

[0590] 方法 6 提供由溴吡啶制备吡啶羧酸的方法。

[0591] 在室温下向溴吡啶 (1.00 当量) 在无水四氢呋喃 (7L/mol) 中的溶液中分几部分加入氢化钠 (60% 于矿物油中, 1.11 当量)。将所得溶液在室温下放置 30 分钟, 并接着冷却至 -60℃。向反应混合物中加入仲丁基锂在环己烷中的 1.3M 溶液 (2.1 当量), 同时保持内部温度低于 -50℃。将混合物在 -50℃ 下再放置 2 小时。向反应混合物中鼓入无水 CO₂ 稳定气流 1 小时。持续鼓气, 同时将反应混合物暖至室温。加入盐水 (6L/mol), 并用浓盐酸将混合物 pH 调节至 5。用乙酸乙酯 (3×8mL) 萃取混合物, 用少量盐水洗涤合并的萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩。通过在硅胶上进行色谱法或者通过结晶来纯化残余物, 由此得到酸, 收率为 30-60%。

[0592] 采用该方法制备以下吡啶:

[0593] 1H-吡啶-5-羧酸

[0594] 1H-吡啶-6-羧酸

[0595] 方法 7

[0596] 方法 7 提供由 2-氨基-3-甲基苯甲酸制备 1H-吡啶-7-羧酸。

[0597] 向 2-氨基-3-甲基苯甲酸 (66.9mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (102mmol)。将混合物搅拌 30 分钟。滴加甲基碘 (67.0mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下放置 18 小时。将反应混合物在水 (1L) 和乙醚 (200mL) 之间分配, 并将水层用另外的乙醚 (100mL) 萃取。用盐水 (500mL) 洗涤合并的萃取液, 用无水碳酸钾干燥, 并浓缩, 由此得到 2-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯, 收率为 92%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 5.82 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0598] 向酯 (106mmol) 在氯仿 (300mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (239mmol), 同时保持温度低于 40℃。将反应混合物在室温下放置 1 小时, 同时加入乙酸钾 (30.6mmol) 和亚硝酸异戊酯 (228mmol)。将反应混合物加热回流 24 小时并冷却至室温。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应混合物, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。向残余物中加入甲醇 (100mL) 和 6N 盐酸 (100mL), 并将混合物在室温下放置 18 小时。在减压下除去挥发物, 用乙酸乙酯 (100mL) 研磨残余物。过滤分离残余物, 用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 并干燥, 由此得到 1H-吡啶-7-羧酸甲酯盐酸

盐,收率为 68%。¹H NMR(500MHz, Me₂SO-d₆) δ 13.3(bs, 1H), 8.26(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.25(dd, 1H), 7.27(t, 1H), 3.97(s, 3H); MS(APCI)m/z 177(M⁺+1)。

[0599] 在 0℃下,用 29% 氢氧化钾水溶液 (20mL) 处理吡啶 (33.0mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液。将反应混合物暖至室温,并放置 18 小时。通过加入浓盐酸将溶液的 pH 调节至 5.5,并在减压下除去挥发物。将残余物在盐水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配,并用另外的暖的乙酸乙酯 (200mL) 萃取水层。用无水硫酸钠干燥合并的萃取液,并浓缩。用乙酸乙酯 (30mL) 研磨残余物,并过滤分离固体,由此得到酸,收率为 94%。

[0600] 方法 8

[0601] 方法 8 提供由吡啶-3-羧酸乙酯制备 5-硝基吡啶-3-酸的方法。

[0602] 将吡啶-3-羧酸乙酯 (73.7mmol) 溶解在 20mL 浓硫酸中,并将反应混合物冷却至 0℃。在 1 小时内滴加浓硫酸 (12mL) 和 70% 硝酸 (12mL) 的混合物。将混合物在 0℃下再搅拌 1 小时并倾至碎冰 (200g) 上。真空过滤收集固体,用几部分水洗涤,并真空干燥。将干燥的固体悬浮在 250mL 乙腈中,并将混合物加热回流 2 小时。将混合物冷却至室温,收集固体并真空干燥,由此得到 5-硝基吡啶-3-羧酸乙酯,其为无色固体,收率为 53%,并得到 7-硝基吡啶-3-羧酸乙酯 (5%),其为无色固体。采用氢氧化钠将该酯皂化,得到酸。

[0603] 参考文献: Org. Synthesis. Coll. Vol. 1, 372 页。

[0604] 采用该方法制备以下酸:

[0605] 5-硝基-1H-吡啶-3-羧酸

[0606] 7-硝基-1H-吡啶-3-羧酸

[0607] 5-硝基-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

[0608] 7-硝基-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

[0609] 方法 9

[0610] 方法 9 提供由 3-碘-6-硝基吡啶制备 6-硝基吡啶-3-酸的方法。

[0611] 在 5mL 微波反应容器中加入 3-碘-6-硝基吡啶 (1mmol)、氰化铜 (I) (2mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL)。密封容器,并于 185℃下微波辐射 600 秒。将反应混合物在乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配,并将混合物过滤通过硅藻土 (Celite)。收集有机层,用盐水洗涤,干燥 (硫酸镁),并浓缩,得到 122mg 10:1 的 3-氰基-6-硝基吡啶和 6-硝基吡啶的混合物,其为黄色固体。将 10:1 的 3-氰基-6-硝基吡啶和 6-硝基吡啶的混合物溶解在 10N 氢氧化钠中,并将该浅橙色溶液在 100℃下加热 1 小时。将混合物冷却至室温,并用 3N 盐酸小心酸化至 pH1。分离固体,并用乙酸乙酯研磨,得到 51mg 6-硝基吡啶-3-羧酸,其为棕色固体。

[0612] 采用 Collot, V. 等人, Tetrahedron 1999, 55, 6917 的方法由 6-硝基吡啶制备 3-碘-6-硝基吡啶。

[0613] 方法 10

[0614] 方法 10 提供用酮捕集吡啶芳基锂及与 3-氨基奎宁环偶联,形成杂环衍生物的方法。

[0615] 通过与 2 倍过量的二碳酸二叔丁酯反应,接着用氢氧化钠处理而由酸制备 6-溴吡啶-3-羧酸叔丁酯。在 0℃下,向氢化钠 (60% 矿物油分散液) (4.8mmol) 在四氢呋喃 (40mL) 中的悬浮液中缓慢加入 6-溴吡啶-3-羧酸叔丁酯 (4.0mmol) 在四氢呋喃 (4mL) 中的溶液。

在 0℃下搅拌 0.5 小时后,将混合物冷却至 -78℃,并加入叔丁基锂在戊烷 (5.1mmol) 中的 1.7M 溶液。在 -78℃下 0.5 小时后,滴加四氢吡喃-4-酮 (5mmol) 在四氢呋喃 (1mL) 中的溶液。将混合物在 -78℃下搅拌 1 小时并暖至 0℃。用饱和氯化铵水溶液终止反应混合物的反应,并将混合物在乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配。分离有机层,用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (硫酸镁),并浓缩。通过色谱法 (70/30 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残余物,得到 6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯 (68%),其为无色固体。

[0616] 将 6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯 (0.86mmol) 溶解在三氟乙酸 (3mL) 中,并将混合物在室温下放置 16 小时。真空除去溶剂,并用乙酸乙酯研磨残余物,得到 6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸 (76%)。将该酸根据方法 A 与奎宁环胺偶联。

[0617] 将 6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯 (1.0mmol) 置于 (take up) 在三氟乙酸 (5mL)、三乙基硅烷 (2mL) 和二氯甲烷 (3mL) 中,并将混合物回流 16 小时。真空除去溶剂,并用乙酸乙酯研磨残余物,得到 6-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸 (60%),其为褐色固体。

[0618] 采用该方法制备以下酸:

[0619] 6-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1H-吡啶-3-羧酸

[0620] 5-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0621] 6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0622] 5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0623] 6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0624] 5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0625] 6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0626] 5-甲酰基-1H-吡啶-3-羧酸

[0627] 6-甲酰基-1H-吡啶-3-羧酸

[0628] 方法 11

[0629] 方法 11 提供由 5-甲氧基吡啶-3-羧酸乙酯制备 4-溴-5-甲氧基吡啶-3-羧酸的方法,并描述进一步的修饰以制备 4-取代的 5-甲氧基吡啶-3-羧酸。

[0630] 将 N-溴代琥珀酰亚胺 (24.0mmol) 加入 5-甲氧基吡啶-3-羧酸乙酯 (20.0mmol) 在乙腈 (200mL) 中的溶液中。将反应混合物放置 16 小时,并在水 (150mL) 和乙酸乙酯 (250mL) 之间分配。分离各层,用盐水 (50mL) 洗涤有机层,干燥 (硫酸镁),并浓缩。采用 90/10 至 70/30 己烷 / 乙酸乙酯的梯度,通过色谱法纯化残余物,由此得到 4-溴化产物,收率为 57%,并得到痕量 6-溴化产物。采用下面描述的 Suzuki (方法 G;收率为 60-70%) 或 Negishi (方法 H;收率为 20-40%) 反应条件进一步将 4-溴化产物衍生化。用乙醇 (10.0mL) 和 5M 氢氧化钠 (10.0mL) 稀释该酯 (3.82mmol),并将反应混合物在室温下放置 4 小时。用水 (50mL) 稀释反应混合物,用 6N 盐酸酸化至 pH1。过滤收集固体,由此得到酸,收率为 80-95%。

[0631] 通过该方法制备以下化合物:

[0632] 4-溴-5-甲氧基-1H-吡啶-3-羧酸

[0633] 6-溴-5-甲氧基-1H-吡啶-3-羧酸

[0634] 7-溴-6-甲氧基-1H-吡啶-3-羧酸

[0635] 5- 溴 -6- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0636] 5- 甲氧基 -4-(噻吩 -2- 基)-1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0637] 5- 甲氧基 -4-(噻吩 -3- 基)-1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0638] 6- 甲氧基 -5-(噻吩 -3- 基)-1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0639] 5- 环丙基 -6- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0640] 方法 12

[0641] 方法 12 提供由 5- 溴吡啶 -3- 羧酸乙酯制备 5- 溴 -4- 硝基吡啶 -3- 羧酸的方法。

[0642] 将 5- 溴 -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (5.02mmol) 溶解在硫酸 (20.0mL) 中, 并冷却至 0℃。滴加 70% 硝酸 (7/3, 硝酸 / 水, 1.0mL) 和硫酸 (2.0mL) 的混合物, 并将反应物在 0℃ 下放置 1 小时。将反应混合物倾入 100mL 冰水中, 并过滤收集固体, 由此得到产物, 收率为 86%。用乙醇 (10.0mL) 和 5M 氢氧化钠 (10.0mL) 稀释该酯 (3.82mmol), 并将反应混合物在室温下放置 4 小时。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 6N 盐酸酸化至 pH1。过滤收集固体, 由此得到酸, 收率为 82%。

[0643] 方法 13

[0644] 方法 13 提供由相应的吡啶酯制备 N-1- 烷基化吡啶 -3- 羧酸的方法。

[0645] 向 5- 甲氧基吡啶 -3- 羧酸乙酯 (1.50mmol) 在乙腈 (15mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (5.99mmol) 和甲基碘 (3.00mol)。将反应物在 60℃ 下加热 4 小时, 冷却至室温, 并在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配。分离各层, 用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。采用 95/5 至 80/20 己烷 / 乙酸乙酯的梯度, 通过色谱法纯化残余物, 得到 2- 取代的吡啶 (17%) 和 1- 取代的吡啶 (44%)。将 1- 取代的吡啶 (61mg, 0.26mmol) 悬浮在乙醇 (5.0mL) 中并加热以帮助溶解。加入氢氧化钠在水 (2.00mL) 中的 5.0M 溶液等分试样, 并将反应混合物在室温下放置 16 小时。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 6.0N 盐酸酸化。用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取水层, 用盐水 (25mL) 洗涤合并的有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 由此得到酸, 收率为 95%。

[0646] 通过该方法制备以下化合物:

[0647] 5- 甲氧基 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0648] 5- 甲氧基 -1- 乙基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0649] 5- 甲氧基 -1- 环戊基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0650] 5- 甲氧基 -1-(2, 2, 2- 三氟乙基) -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0651] 5- 溴 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0652] 5- 溴 -1- 乙基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0653] 5- 溴 -1- 环丙基甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0654] 5- 溴 -1-(2, 2, 2- 三氟乙基) -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0655] 6- 溴 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0656] 6- 溴 -1- 乙基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0657] 6- 溴 -1- 环丙基甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0658] 6- 溴 -1-(2, 2, 2- 三氟乙基) -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0659] 1- 苄基 -6- 二氟甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0660] 1- 苄基 -5- 二氟甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸

[0661] 方法 14

[0662] 方法 14 提供将甲氧基吲唑酸脱甲基化及与 3-氨基奎宁环偶联,形成羟基取代的衍生物的方法。

[0663] 用二氯甲烷 (100mL) 稀释甲氧基吲唑酸 (10.4mmol), 并将溶液冷却至 -78°C 。在 30 分钟内滴加三溴化硼在二氯甲烷中的 1.0M 溶液 (52mmol, 5 当量)。将反应混合物暖至室温, 并放置 24 小时。用甲醇 (100mL) 缓慢终止反应, 并将反应物浓缩至干。采用己烷 / 乙酸乙酯 (100/0 至 80/20) 的梯度, 接着用乙酸乙酯 / 甲醇 / 三乙胺 (70/30/1) 的混合物洗脱, 通过色谱法纯化残余物, 由此得到苯酚 (60-80%), 其为棕色固体。该方法也成功地用于 N-(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-羟基-1H-吲唑-3-甲酰胺、N-(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-羟基-1H-吲唑-3-甲酰胺和苯并异噻唑类似物。

[0664] 采用该方法制备以下化合物:

[0665] 5-羟基-1H-吲唑-3-羧酸

[0666] 6-羟基-1H-吲唑-3-羧酸

[0667] 5-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-羧酸

[0668] 6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-羧酸

[0669] 方法 15

[0670] 方法 15 提供由相应的甲氧基吲唑酸制备 7-氟-6-甲氧基-1H-吲唑-3-羧酸和 4-氟-5-甲氧基-1H-吲唑-3-羧酸的方法。

[0671] 将 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷二(四氟硼酸酯) (1.00g, 2.82mmol) 加入 6-甲氧基-1H-吲唑-3-羧酸乙酯 (500mg, 2.27mmol) 在乙腈 (15.0mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温下放置 18 小时。将反应物在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配, 用盐水 (25mL) 洗涤分离的有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。通过色谱法 (95/5 至 80/20 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到 541mg (23%) 氟化酯。用 5.0M 氢氧化钠 (2.00mL) 稀释该酯 (124mg, 0.520mmol) 在乙醇 (5.00mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下放置 18 小时。用 6N 盐酸酸化反应物, 并在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配。分离各层, 用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并真空浓缩, 得到 109mg (84%) 的酸。将该酸根据方法 A 与二环碱偶联。

[0672] 采用该方法制备以下酸:

[0673] 7-氟-6-甲氧基-1H-吲唑-3-羧酸

[0674] 4-氟-5-甲氧基-1H-吲唑-3-羧酸

[0675] 方法 16

[0676] 方法 16 详细描述由 2,5-二溴硝基苯制备苯并异噻唑-3-羧酸乙酯。

[0677] 在 30 分钟内将丙二酸二乙酯 (12.6g, 79mmol) 加入氢化钠 (3.16g, 132mmol) 在二甲亚砜 (60mL) 中的悬浮液中。反应温度升至 60°C , 并且混合物澄清。加入 1,4-二溴-2-硝基苯 (10g, 36.0mmol), 并将溶液在 100°C 下放置 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并倾入冰 (300g-400g) 中。过滤分离沉淀的固体, 并干燥, 得到 11.0g 产物 (89%)。

[0678] 用 2N 氢氧化钠溶液 (32mL, 63mmol) 稀释该酯 (11.0g, 32.0mmol), 并将反应混合物在室温下放置 16 小时。用二氯甲烷 (20mL) 萃取水层, 并酸化。过滤分离沉淀的固体, 并干燥, 得到 7.00g 酸 (89%)。

[0679] 将硫酸 (1mL) 加入酸 (7.00g, 27.0mmol) 在乙醇 (60mL) 中的溶液中。将反应混合物加热回流, 放置 2 小时, 并在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯 (250mL) 和饱和碳酸钠 (50mL) 之间分配, 用饱和碳酸钠 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。干燥 (硫酸镁) 有机层, 并浓缩, 得到 8.00g (98%) 酯, 其为液体。

[0680] 在 10L 三颈圆底烧瓶中向该酯 (420g, 1.46mol) 在乙醇 (3L) 中的溶液中加入亚硝酸异戊酯 (225mL), 并将混合物暖至 60℃。滴加由金属钠 (33.5g, 1.46mmol) 在乙醇 (1L) 中制备的乙醇钠溶液, 并将反应混合物放置 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用 2N 盐酸中和。用乙酸乙酯 (4×2L) 萃取反应混合物, 用水 (2×1L) 和盐水 (2×1L) 洗涤合并的有机层, 并干燥 (硫酸镁)。通过色谱法 (1/1 至 0/1 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到 110g 产物 (28%)。

[0681] 在 0℃ 和氮气氛下向 6-溴苯并异噁唑-3-羧酸乙酯 (20g, 0.081mol) 在乙醇 (300mL) 中的溶液中加入 10% 钯 / 碳 (1.5g) 和三乙胺 (7.5g, 82.4mmol)。排空除去氮气氛, 以氢气代替, 并将反应混合物放置 1 小时。排空除去氢气氛, 以氮气代替, 并过滤通过硅藻土除去钯。用乙醇 (3×50mL) 洗涤滤饼, 并浓缩滤液。将残余物溶解在二氯甲烷 (200mL) 中, 用水 (4×50mL) 洗涤溶液, 干燥 (硫酸钠), 并蒸发, 得到 13.0g 产物, 其为黄色固体 (96%)。用氢氧化钠将该酯皂化, 得到酸, 将该酸根据方法 A 与二环碱偶联。

[0682] 参考文献: Angell, R. M.; Baldwin, I. R.; Bamborough, P.; Deboeck, N. M.; Longstaff, T.; Swanson, S. W004010995A1

[0683] 采用该方法制备以下酸和酯:

[0684] 6-溴-1, 2-苯并异噁唑-3-羧酸乙酯

[0685] 1, 2-苯并异噁唑-3-羧酸乙酯

[0686] 1, 2-苯并异噁唑-3-羧酸

[0687] 方法 17

[0688] 方法 17 提供由 3-溴-4-硝基苯酚制备 5-二氟甲氧基吡啶-3-酸的方法。

[0689] 向氢氧化钠 (29.0mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的悬浮液中加入 3-溴-4-硝基苯酚 (10.0mmol), 并将悬浮液在室温下放置 15 分钟。将反应混合物冷却至 0℃, 并用氯二氟乙酸乙酯 (20.0mmol) 处理。将反应混合物在 70℃ 下加热 16 小时, 并浓缩。用冰水 (200mL) 稀释残余物, 并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩, 得到二氟甲基醚, 其为黄色油, 收率为 75%。

[0690] 在 0℃ 下, 向氢化钠 (328mmol) 在二甲亚砜 (40mL) 中的悬浮液中滴加丙二酸二乙酯 (328mmol)。将反应混合物暖至 60℃, 并放置 0.5 小时。滴加二氟甲基醚 (149mmol) 在二甲亚砜 (80mL) 中的溶液, 并将反应混合物在 100℃ 下加热 5 小时。将冷却的溶液倾入冰水中, 并用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取水层。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩, 得到粗品二酯, 其为油, 收率为 112%。合并该二酯 (167mmol)、氢氧化钠 (500mmol) 和水 (335mL), 并在 60℃ 下加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 用二氯甲烷 (3×100mL) 洗涤水层。用浓盐酸将水层的 pH 小心调节至 1, 并将反应混合物在 60℃ 下加热 1 小时。将悬浮液冷却至 5℃, 过滤收集固体, 并干燥, 得到酸, 收率为 61%。

[0691] 在 0℃ 下, 向乙醇 (300mL) 中滴加乙酰氯 (203mmol)。0.5 小时后, 加入酸 (101mmol), 并将反应混合物加热回流 15 小时。浓缩反应混合物, 并将残余物在二氯甲烷

(200mL) 和饱和碳酸氢钠 (100mL) 之间分配。用二氯甲烷 (2×200mL) 进一步萃取水层,干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到酯,其为棕色油,收率为 60%。

[0692] 将该酯 (60.4mmol) 溶解在乙醇 (103mL) 中,用水 (71mL) 稀释,并用氯化铵 (243mmol) 和铁粉 (301mmol) 处理。将反应混合物加热回流 10 分钟,将悬浮液过滤通过硅藻土,并将滤饼用乙醇洗涤 3 次。浓缩滤液,将残余物悬浮在 2N 盐酸中,并剧烈搅拌 0.5 小时。用乙酸乙酯 (3×50mL) 洗涤水层,并用 5M 氢氧化钠将 pH 调节至 9-10。用氯仿 (3×100mL) 萃取水层,并干燥 (硫酸镁) 合并的有机层。向有机层中加入乙酸酐 (392mmol)、亚硝酸异戊酯 (291mmol) 和乙酸钾 (51.0mmol),并将悬浮液加热回流 16 小时。蒸发溶液,并将残余物在饱和碳酸氢钠 (50mL) 和二氯甲烷 (100mL) 之间分配。用二氯甲烷 (2×100mL) 进一步萃取水层,干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到 N-乙酰基吡啶酯,其为棕色油,收率为 79%。

[0693] 合并该酯 (63.8mmol)、氢氧化钠 (193mmol) 和水 (65mL),并将反应物在 60℃下放置 24 小时。冷却至室温后,用二氯甲烷 (3×50mL) 洗涤水层。用浓盐酸将水层调节至 pH1。过滤收集沉淀的固体,用水和二氯甲烷洗涤,并干燥,得到酸,收率为 27%。

[0694] 根据该方法制备以下酸:

[0695] 5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0696] 方法 18

[0697] 方法 18 提供由 4-硝基苯酚制备 6-二氟甲氧基吡啶-3-酸的方法。

[0698] 向氢氧化钠 (485mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中的悬浮液中加入 4-硝基苯酚 (162mmol),并将悬浮液在室温下放置 15 分钟。将反应混合物冷却至 0℃,并用氯二氟乙酸乙酯 (329mmol) 处理。将反应混合物在 70℃下加热 16 小时,并浓缩。用冰水 (200mL) 稀释残余物,并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到二氟甲基醚,其为黄色油,收率为 59%。

[0699] 将硝基醚 (149mmol) 溶解在乙醇 (37.5mL) 中,用水 (25mL) 稀释,并用氯化铵 (84.7mmol) 和铁粉 (105mmol) 处理。将反应混合物加热回流 30 分钟,并将悬浮液过滤通过硅藻土。将滤饼用乙醇洗涤 3 次,并浓缩合并的滤液。将残余物溶解在水中,并用 5M 氢氧化钠将 pH 调节至 9-10。用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取水层,干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩成黄色油。将该油溶解在乙酸酐 (23.5mmol) 中,并将反应混合物在室温下放置 16 小时。用水 (50mL) 稀释反应混合物,并用固体碳酸氢钠中和。过滤分离沉淀的固体,用水洗涤,并干燥,得到乙酰胺,其为浅黄色固体,收率为 62%。

[0700] 向乙酰胺 (19.6mmol) 在氯仿 (20mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (19.6mmol),并将反应混合物加热至回流。滴加发烟硝酸 (16.0mmol),并将反应混合物回流 30 分钟。用水 (20mL) 稀释冷却的溶液,并用二氯甲烷 (3×10mL) 萃取水层。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到硝基酰胺,收率为 83%。

[0701] 合并该酰胺 (11.0mmol)、氢氧化钠 (43.8mmol) 和水 (10mL),并将反应混合物在 60℃下放置 1.5 小时。将反应冷却至室温,并过滤分离沉淀的固体,用水洗涤,并干燥,得到苯胺,其为浅黄色固体,收率为 98%。

[0702] 将苯胺 (15.7mmol) 和 40% 氢溴酸 (14.3g) 和水 (10mL) 混合,并将反应混合物加热至 80-90℃以使苯胺完全溶解。将反应混合物冷却至 0℃,并在 15 分钟内加入亚硝酸钠

(23.2mmol) 在水 (5.3mL) 中的溶液。将溶液在 0-5℃ 下放置 40 分钟,并过滤。将溴化铜(I) (18.8mmol) 溶解在 40% 氢溴酸 (21mL) 中,并冷却至 0℃。将叠氮盐溶液缓慢加入铜溶液中,并将混合物在 0-10℃ 下放置 30 分钟。将反应混合物在 60℃ 下加热 30 分钟,接着在 100℃ 下加热 10 分钟以确保反应完全。将反应混合物冷却至室温,并用二氯甲烷 (3×40mL) 萃取。用 1M 氢氧化钠、水、1N 盐酸和水洗涤合并的有机层。干燥 (硫酸镁) 有机层,并浓缩,得到硝基溴化物,其为浅黄色固体,收率为 76%。

[0703] 在 0℃ 下,向氢化钠 (25.8mL) 在二甲亚砜 (5mL) 中的悬浮液中滴加丙二酸二乙酯 (25.7mmol)。将反应混合物加热至 60℃,并放置 30 分钟。滴加硝基溴化物 (11.7mmol) 在二甲亚砜 (7mL) 中的溶液,并将反应混合物在 100℃ 下加热 5 小时。将冷却的溶液倾入冰水中,并用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取水层。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到粗品二酯,其为油。合并该二酯 (11.7mmol)、氢氧化钠 (35mmol) 和水 (20mL),并在 60℃ 下加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温,并用二氯甲烷 (3×100mL) 洗涤水层。用浓盐酸将水层的 pH 小心调节至 1,并将反应混合物在 60℃ 下加热 1 小时。将悬浮液冷却至 0℃,过滤收集固体,并干燥,得到酸,收率为 64%。

[0704] 在 0℃ 下,向乙醇 (50mL) 中滴加乙酰氯 (15.3mmol)。30 分钟后,加入酸 (7.69mmol),并将反应混合物加热回流 15 小时。浓缩反应混合物,并将残余物在二氯甲烷 (20mL) 和饱和碳酸氢钠 (10mL) 之间分配。用二氯甲烷 (2×20mL) 进一步萃取水层,干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到酯,其为棕色油,收率为 94%。

[0705] 在 0℃ 下,向该酯 (3.64mmol) 和乙酸 (7.0mL) 的悬浮液中加入乙酸酐 (6.0mL)。在 15 分钟内分几部分加入锌粉 (14.6mmol),将反应混合物在 0℃ 下放置 30 分钟,并接着在室温下放置 1.5 小时。再加入锌粉 (6.15mmol),并将反应混合物放置 3 小时。将悬浮液过滤通过硅藻土,并浓缩滤液。将残余物在饱和碳酸氢钠 (10mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (3×20mL) 进一步萃取水层,干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到乙酰胺,其为棕色油,收率为 92%。

[0706] 向该乙酰胺 (3.92mmol) 在氯仿 (20mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (13.7mmol)、亚硝酸异戊酯 (13.7mmol) 和乙酸钾 (2.04mmol),并将悬浮液加热回流 16 小时。蒸发溶液,并将残余物在饱和碳酸氢钠 (10mL) 和二氯甲烷 (20mL) 之间分配。用二氯甲烷 (2×20mL) 进一步萃取水层,干燥 (硫酸镁) 合并的有机层,并浓缩,得到粗品 N-乙酰基吡啶酯,其为棕色油。

[0707] 合并该酯 (3.36mmol)、氢氧化钠 (10mmol) 和水 (5mL),并将反应物在 60℃ 下放置 24 小时。冷却至室温后,用二氯甲烷 (3×30mL) 洗涤水层。用浓盐酸将水层调节至 pH1,过滤收集沉淀的固体,用水和二氯甲烷洗涤,并干燥,得到酸,收率为 26%。

[0708] 根据该方法制备以下酸:

[0709] 6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0710] 方法 19

[0711] 方法 19 提供使溴化苯并异噻唑-3-羧酸酯与溴化吡啶-3-羧酸酯及格氏试剂偶联,形成烷基取代和杂环取代的酸的方法。

[0712] 在室温下,用四氢呋喃 (60mL) 稀释格氏试剂 (25.0mmol, 3.7 当量) 在四氢呋喃中的 0.5M 溶液,并用氯化锌 (25.0mmol, 3.7 当量) 在四氢呋喃中的 0.5M 溶液处理。10 分钟

后,向悬浮液中加入溴化酯 (0.30mL) 和二 (三苯基膦) 二氯化钯 (II) (0.95mmol, 0.1 当量)。将反应混合物在室温下放置 1 小时,接着在 65°C 下放置 1 小时。用饱和氯化铵终止反应,并用二氯甲烷 (3×) 萃取反应物。用硫酸钠干燥萃取液,并浓缩至干。采用 100/0 至 90/10 二氯甲烷 / 甲醇的梯度,通过色谱法纯化残余物,得到烷基取代和芳基取代的酰胺。将该酰胺溶解在甲醇 / 四氢呋喃 / 水 (90/10/20) 的混合物中,并用氢氧化钠 (5.8g) 处理。将混合物加热回流 12 小时,冷却至室温,过滤,并通过缓慢加入浓盐酸酸化至 pH<2。用乙酸乙酯 (2×) 萃取水层,并用硫酸钠干燥。浓缩萃取液,得到酸,收率为 38%。将该酸根据方法 A 与二环碱偶联。

[0713] 稍做修改,采用该方法,用各种格氏试剂将溴化吡啶-3-哌啶酰胺衍生化。噻唑的格氏试剂是可商购的。或者,可以根据 Reeder, M. R. 等人, Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696 描述的方法制备芳基锂和相应的芳基锌试剂。根据该方法制备噁唑、4-甲基噻唑和 5-甲基噻唑的锌试剂。

[0714] 采用该方法制备以下酸:

[0715] 6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0716] 5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0717] 5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0718] 5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0719] 6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0720] 6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0721] 5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0722] 6-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0723] 方法 20

[0724] 方法 20 提供采用烷基化条件,由相应的苄氧基吡啶酯制备烷氧基吡啶酸的方法。

[0725] 向氢化钠 (60% 矿物油分散液, 8.1mmol) 在四氢呋喃 (54.0mL) 中的 0°C 悬浮液中滴加 5-(苄氧基)-1H-吡啶-3-羧酸 (2.70mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。将反应物在 0°C 下放置 1 小时。加入 [β-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基氯 (3.2mmol), 并将反应混合物放置 1 小时。将反应物在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配,用盐水 (25mL) 洗涤有机层,干燥 (硫酸镁),并浓缩。通过色谱法 (95/5 至 85/15 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物,得到被保护的吡啶,收率为 89%。

[0726] 向 10% 钯 / 碳 (249mg) 在乙醇 (66.7mL) 中的悬浮液中加入 5-(苄氧基)-1-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (9.38mmol)。将反应物在氢气氛 (50psi) 下振荡 4.0 小时。将反应物过滤通过硅藻土,并浓缩,得到苯酚,其为白色固体,收率为 87%。

[0727] 向 5-羟基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (5.94mmol) 在乙腈 (10.0mL) 中的溶液中加入环丙基甲基溴 (1.19mmol) 和碳酸钾 (2.38mmol)。将悬浮液在 60°C 下加热 4.0 小时。将反应物在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配,用盐水 (25mL) 洗涤有机层,干燥 (硫酸镁),并浓缩。通过色谱法 (100/0 至 85/15 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物,得到纯化的乙酯。将该酯溶解在乙醇 (10mL) 中,并加入 5N 氢氧化钠 (3mL)。将混合物放置过夜,用水 (20mL) 稀释,并用 3N 盐酸酸化至 pH1。真空过滤收集固

体,得到酸,其为白色固体,收率为 72%。

[0728] 采用该方法制备以下酸:

[0729] 5-(环丙基甲氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0730] 6-(环丙基甲氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0731] 5-(环戊氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0732] 6-(环戊氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0733] 5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0734] 6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0735] 方法 21

[0736] 方法 21 提供采用 Mitsunobu 条件,由相应的苄氧基吡啶酯制备烷氧基吡啶酸的方法。

[0737] 向 5-羟基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (0.594mmol)、1-甲基-3-吡咯烷醇 (0.594mmol) 和三苯基膦 (0.594mmol) 在四氢呋喃 (3.6mL) 中的溶液中滴加氮杂二羧酸二异丙酯 (0.618mmol)。将反应物放置 16 小时,并浓缩。通过色谱法 (100/0 至 90/10 乙酸乙酯/[70/30/2 乙酸乙酯/甲醇/二甲基乙胺] 纯化残余物,得到醚产物,收率为 49%。将该酯皂化,提供酸,将该酸采用方法 C 与二环碱偶联。

[0738] 采用该方法制备以下酸:

[0739] 5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-3-羧酸

[0740] 5-[(1-苄基吡咯烷-3-基)氧基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-3-羧酸

[0741] 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0742] 5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0743] 5-(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0744] 5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0745] 方法 22

[0746] 方法 22 提供由相应的吡啶酯制备 1-(3-噻吩基)-1H-吡啶-3-羧酸的方法。

[0747] 将 1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (5.50mmol)、3-噻吩基硼酸 (7.50mmol)、乙酸铜 (II) (5.01mmol)、三乙胺 (24.7mmol) 和吡啶 (40.4mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (39.8mL) 中。将反应物在室温下放置 16 小时,并用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 稀释。将反应混合物过滤通过硅藻土,用盐水 (25mL) 洗涤有机层,干燥 (硫酸镁),并浓缩。通过色谱法 (90/10 至

70/30 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到 N- 芳基吡啶酯, 收率为 35%。采用标准条件将该酯皂化, 并将所得酸用于方法 A 中。

[0748] 方法 23

[0749] 方法 23 提供由 6- 溴 -7- 硝基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯制备 1, 8- 二氢吡咯并 [3, 2-g] 吡啶 -3- 羧酸的方法。

[0750] 向 (1, 3- 二噁烷 -2- 基甲基) 溴化镁在四氢呋喃 (11mL) 中的 0.50M 溶液中加入氯化锌在四氢呋喃 (11mL) 中的 0.50M 溶液, 并将反应混合物放置 20 分钟。向 4 个含有 6- 溴 -7- 硝基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (143mmol) 和二 (三叔丁基膦) 钯 (0) (26mg, 0.051mmol) 的微波管中各加入锌试剂溶液的等分试样 (5.5mL)。将反应物在微波反应器中于 160℃ 下加热 10 分钟。将反应物在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配, 过滤通过硅藻土, 用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。通过色谱法 (80/20 至 60/40 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到二噁烷产物, 收率为 46%。

[0751] 向 10% 钯 / 碳 (100mg) 在乙醇 (30mL) 中的悬浮液中加入 6-(1, 3- 二噁烷 -2- 基甲基) -7- 硝基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (0.657mmol)。将反应混合物在氢气氛下振荡 4 小时。将反应混合物过滤通过硅藻土, 并浓缩, 得到胺, 其为油, 收率为 94%。

[0752] 将 7- 氨基 -6-(1, 3- 二噁烷 -2- 基甲基) -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (0.371mmol) 溶解在四氢呋喃 (30mL) 中, 并用 6M 盐酸 (5mL) 处理。将反应混合物放置 16 小时, 并在水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 之间分配。用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。通过色谱法 (90/10 至 70/30 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到吡咯烷, 收率为 72%。

[0753] 将 1, 8- 二氢吡咯并 [3, 2-g] 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (0.266mmol) 溶解在乙醇 (2mL) 和 5.0M 氢氧化钠 (1.00mL) 中, 并将反应物放置 16 小时。用 3N 盐酸中和反应混合物, 并在水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 之间分配。分离各层, 用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并真空浓缩, 得到酸, 收率为 41%。不经进一步纯化使用该酸。

[0754] 方法 24

[0755] 方法 24 提供由相应的硝基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸酯制备烷氧基吡咯烷取代的吡啶 -3- 羧酸的方法。

[0756] 向 5- 硝基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (8.50mmol) 和 N, N- 二异丙基乙胺 (25.5mmol) 在二氯甲烷 (20.0mL) 中的悬浮液中滴加 [β-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基氯 (10.2mmol)。将非均相反应混合物在室温下放置 16 小时, 此时反应混合物逐渐变成均相的。就反应混合物过滤通过硅胶 (约 40g), 并浓缩。用乙醇 (50.0mL) 稀释残余物, 并在氮气流下加入 10% 钯 / 碳 (200mg)。将反应物在氢气氛下振荡 4 小时, 将反应混合物过滤通过硅藻土并浓缩。通过色谱法 (70/30 至 50/50 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到苯胺, 其是 1- 和 2-SEM 区域异构体的 2/1 混合物, 收率为 60%。

[0757] 将 5- 氨基 -1-[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸乙酯 (3.61mmol) 和 1, 4- 二溴 -2- 丁醇 (3.80mmol) 及碳酸钾 (3.47mmol) 在磷酸三乙酯 (10.0mL) 中合并, 并将反应物在 120℃ 下加热 2 小时。将反应混合物装载到 SCX 柱 (3×10g) 上, 并用 5mL 甲醇洗柱。接着用在甲醇中的 2.0M 氨水洗脱部分纯化的产物, 合并各产物部分, 并浓缩。通过色谱法 (90/10 至 70/30 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到吡咯烷, 收率为 55%。

[0758] 将 5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (0.493mmol) 在四氢呋喃 (20.0mL) 中的溶液冷却至 -78℃。滴加双(三甲基硅)酰胺钾在甲苯 (1.18mL) 中的 0.5M 溶液, 并将反应混合物放置 30 分钟。加入 2,2,2-三氟乙基九氟丁磺酸酯 (0.493mmol), 将反应混合物暖至室温, 并放置 4 小时。将反应混合物在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配, 用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。通过色谱法 (90/10 至 80/20 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到烷氧基吡咯烷, 收率为 42%。

[0759] 通过略微加热将该酯 (0.172mmol) 溶解在乙醇 (5.0mL) 中。加入 5.0M 氢氧化钠 (2.00mL), 并将反应混合物放置过夜。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 用 3.0N 盐酸中和至 pH6-7, 并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 得到酸, 收率为 89%。不经进一步纯化而使用该酸。

[0760] 通过该方法制备以下酸:

[0761] 5-[3-(羟基)吡咯烷-1-基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0762] 5-[3-(甲氧基)吡咯烷-1-基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0763] 5-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0764] 5-[3-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基-1H-吡啶-3-羧酸

[0765] 方法 25

[0766] 方法 25 提供由相应的溴化物制备氨基甲基取代的吡啶-3-羧酸的方法。

[0767] 在 60℃ 下, 向 5-溴-1H-吡啶-3-羧酸 (62.2mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (19.0mmol) 在叔丁醇 (150mL) 和四氢呋喃 (150mL) 中的混合物中小心加入二羧酸二叔丁酯 (188mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液。将混合物在 60℃ 下放置到气体释放停止 (约 4 小时)。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水、碳酸氢钠和盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并浓缩。将残余物溶解在 1/1 己烷 / 乙酸乙酯 (~300mL) 中, 并过滤通过硅胶 (约 40g)。用另外的 1/1 己烷 / 乙酸乙酯 (500mL) 洗涤硅胶, 并浓缩合并的洗脱液。将残余物溶解在甲醇 (100mL) 和四氢呋喃 (100mL) 中, 并用 2.0M 氢氧化钠 (100mL) 处理。将反应混合物在室温下放置 2 小时, 并在水 (200mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。用盐水 (50mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。用己烷研磨残余物, 得到酯, 收率为 80%。

[0768] 向单颈圆底烧瓶中加入氢化钠 (60% 矿物油分散液) (6.00mmol) 和四氢呋喃 (90mL)。将反应物冷却至 -78℃, 加入 5-溴-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯 (4.00mL) 在四氢呋喃 (10.0mL) 中的溶液。将反应物在 25℃ 下加热并放置 30 分钟。将反应物冷却至 -78℃, 并滴加在戊烷中的叔丁基锂 (1.7M, 3.6mL)。将反应物在 -78℃ 下放置 15 分钟, 并加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20mmol)。将反应物在 -78℃ 下放置 30 分钟, 接着用甲醇 (0.5mL) 终止反应, 并暖至室温。将反应物在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 之间分配, 用盐水 (25mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩。通过色谱法 (80/20 至 60/40 己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到苯甲醛, 收率为 52%。

[0769] 向 5-甲酰基-1H-吡唑-3-羧酸叔丁酯 (2.03mmol) 和二甲胺盐酸盐 (4.74mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (50.0mL) 中的悬浮液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.74mmol)。将反应混合物在室温下放置 3 天。用水 (50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤反应混合物,干燥 (硫酸镁),并浓缩。将残余物装载到 SCX 柱 (10g) 上,并用 5 体积甲醇洗柱。接着用在甲醇中的 2.0M 氨水洗脱纯化的产物,得到胺,收率为 86%。

[0770] 将 5-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-3-羧酸叔丁酯 (1.74mmol) 溶解在三氟乙酸 (3.00mL) 中,并将反应混合物放置 16 小时。将反应混合物浓缩并装载到 SCX 柱 (10g) 上,用 5 体积甲醇洗柱。接着用在甲醇中的 2.0M 氨水洗脱纯化的产物,得到酸,收率为 90%。

[0771] 采用该方法制备以下化合物:

[0772] 5-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-3-羧酸

[0773] 5-[(二乙基氨基)甲基]-1H-吡唑-3-羧酸

[0774] 5-[(吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡唑-3-羧酸

[0775] 5-溴-1H-吡唑-3-羧酸叔丁

[0776] 方法 26

[0777] 方法 26 提供由 4-甲氧基苯胺制备 4-甲氧基吡唑的方法。

[0778] 用乙酸酐 (244mL) 和锌粉 (30.8mmol) 处理 4-甲氧基苯胺 (1.63mol) 在乙酸 (244mL) 中的溶液,并将反应混合物加热回流 30 分钟。将悬浮液冷却至室温,过滤,并浓缩。用水 (200mL) 稀释残余物,并用 10% 氢氧化钠将溶液的 pH 调节至 8。过滤收集沉淀的固体,用水 (1L) 洗涤,并干燥,得到乙酰胺,其为紫色固体,收率为 94%。

[0779] 在室温下,向该乙酰胺 (1.52mol) 在二氯甲烷 (1.5L) 中的溶液中滴加浓硝酸 (210mL)。将反应混合物加热回流 1 小时,并冷却至室温。用水 (1.0L)、饱和碳酸钠 (1.0L) 和水 (1.0L) 洗涤反应混合物。用无水硫酸钠干燥有机层,并浓缩,得到硝基乙酰胺,其为橙色固体,收率为 83%。

[0780] 用氢氧化钠 (5.07mol) 处理该硝基乙酰胺 (1.27mol) 在水 (1.27L) 中的溶液,并将反应混合物在 60°C 下加热 2 小时。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,并干燥,得到硝基苯胺,其为橙色固体,收率为 85%。

[0781] 向该硝基苯胺 (1.08mol) 在氢溴酸 (4.87mol) (通过将反应混合物在 90°C 下加热 2 小时制备) 中的冷 (0-5°C) 溶液中加入亚硝酸钠 (1.48mol) 在水 (250mL) 中的溶液。将反应混合物放置 40 分钟,并过滤。将滤液滴入溴化铜 (I) (1.81mol) 在氢溴酸 (640mL) 中的冷 (0-5°C) 溶液中,并将反应混合物放置 30 分钟。将反应混合物加热至 60°C,并放置 30 分钟。将反应混合物加热回流并放置 1 小时。用水 (2L) 稀释反应混合物,并用二氯甲烷 (3×1L) 萃取。用 10% 氢氧化钠 (1.0L)、水 (2.0L)、10% 盐酸 (1.6L) 和水 (2.0L) 洗涤合并的有机层,干燥 (硫酸镁),并浓缩。将残余物从乙醇中重结晶,得到溴化物,其为黄色固体,收率为 50%。

[0782] 向该溴化物 (216mmol) 在乙醇 (200mL) 和水 (140mL) 中的溶液中加入铁粉 (1.08mol) 和氯化铵 (862mmol),并将反应混合物加热回流 1 小时。过滤悬浮液并浓缩,用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取残余物。干燥 (硫酸钠) 合并的有机层,并浓缩,得到溴苯胺,其为黄色液体,收率为 96%。

[0783] 向三氯乙醛水合物 (312mmol) 和硫酸钠 (967mmol) 在水 (450mL) 中的溶液中加入

该溴苯胺 (208mmol) 在 50% 盐酸 (40mL) 中的溶液, 并将反应混合物放置 1 小时。加入盐酸羟胺 (793mmol) 在水 (240mL) 中的溶液, 并将反应混合物在 60℃ 下加热 2 小时。轻轻倒出水层, 并通过色谱法 (6/6/1 石油醚 / 二氯甲烷 / 乙酸乙酯) 纯化残余的红色油, 其在放置后固化, 得到 α -肟酰胺, 其为浅黄色固体, 收率为 29%。

[0784] 将该 α -肟酰胺 (58.6mmol) 一次性加入暖的 (40℃) 90% 的硫酸 (16mL) 中, 并将反应混合物在 60℃ 下加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温, 并倾入冰水中。过滤收集沉淀的橙色固体, 并干燥。通过色谱法 (15/1 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到二氢吡啶二酮, 其为黄色固体, 收率为 57%。

[0785] 将该二氢吡啶二酮 (20.7mmol) 与 1M 氢氧化钠 (23mL) 混合, 并将反应混合物在 30-40℃ 下加热 30 分钟。将反应混合物冷却至 0℃, 用亚硝酸钠 (20.7mmol) 在水 (5.1mL) 中的溶液处理, 并放置 20 分钟。向浓硫酸 (2.24mL) 在水 (43.3mL) 中的冷 (0-5℃) 溶液中滴加该溶液, 并将反应混合物放置 0.5 小时。滴加在浓盐酸 (19.6mL) 中的氯化锡 (II) (50.5mmol) 溶液, 并将反应混合物在 0-5℃ 下放置 1 小时。过滤分离沉淀的固体, 并干燥, 得到吡啶酸, 其为黄色固体 (以质量计为 100%)。

[0786] 在 0℃ 下, 向甲醇 (180mL) 中加入乙酰氯 (18mL), 并将反应混合物放置 1 小时。加入吡啶酸 (21.8mmol), 并将反应混合物加热回流 3 小时。将溶液浓缩至干, 将残余物悬浮在水中, 并用饱和碳酸氢钠将 pH 调节至 7。用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取混合物, 干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩。通过色谱法 (2/1 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到吡啶酯, 其为黄色固体, 收率为 5% (两步)。

[0787] 在氢气氛下, 将该吡啶酯 (1.02mmol) 与 10% 钯 / 碳 (30mg) 和甲醇 (20mL) 合并, 并在室温下放置 30 分钟。过滤除去催化剂, 并浓缩洗脱液, 得到脱溴化的吡啶酯, 其为橙色固体, 收率为 24%。

[0788] 向该脱溴化的吡啶酯 (0.243mmol) 在甲醇 (3.0mL) 中的溶液中加入 1M 氢氧化钠 (1.5mL), 并将反应混合物在 60℃ 下加热 3 小时。浓缩该溶液, 将 pH 调节至 1-2, 并过滤收集固体, 得到吡啶酸, 其为黄色固体, 收率为 100%。

[0789] 方法 27

[0790] 方法 27 提供由相应的溴化物制备苄氧基取代的吡啶-3-羧酸的方法。

[0791] 向 4-甲氧基硝基苯 (230mmol) 在冰乙酸 (34mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (34mL) 和锌粉 (4.59mmol), 并将反应混合物加热回流 0.5 小时。将反应混合物倾入水 (340mL) 中, 并用 10% 氢氧化钠将溶液的 pH 调节至 8。过滤分离沉淀的固体, 用水 (100mL) 洗涤, 并干燥, 得到乙酰胺, 收率为 88%。

[0792] 在 0.5 小时内向该乙酰胺 (200mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中滴加 65% 硝酸 (22mL)。将反应混合物在室温下放置 1 小时, 并加热回流 1 小时。用水 (200mL)、饱和碳酸钠溶液 (100mL) 和水 (200mL) 洗涤反应混合物。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩, 得到硝基乙酰胺, 其为黄色固体, 收率为 90%。

[0793] 向 4M 氢氧化钠 (180mL) 中加入该硝基乙酰胺 (180mmol), 并将反应混合物在 60℃ 下放置 2 小时。过滤分离沉淀的固体, 用水洗涤, 并干燥, 得到硝基苯胺, 其为红色固体, 收率为 70%。

[0794] 在 10℃ 下, 于 0.5 小时内向该硝基苯胺 (125mmol) 在 40% 氢溴酸 (110g) 中的溶液

中滴加亚硝酸钠 (11.8g) 在水 (28mL) 中的溶液。将反应混合物在 0-10℃ 下放置 40 分钟, 并过滤。将滤液在 1 小时内滴入溴化铜 (I) (209mmol) 在氢溴酸 (74mL) 中的 0℃ 紫色溶液中。将反应混合物暖至室温, 在室温下放置 30 分钟, 在 60℃ 下放置 0.5 小时, 并加热回流 1 小时。将反应混合物在水 (2.0L) 和二氯甲烷 (600mL) 之间分配, 并用二氯甲烷 (300mL) 进一步萃取水层。用 10% 氢氧化钠 (200mL)、水 (600mL)、10% 盐酸 (300mL) 和水 (600mL) 洗涤合并的有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 得到硝基溴化物, 其为黄色油, 收率为 83%。

[0795] 在 -78℃ 下, 于 1 小时内向该硝基溴化物 (100mmol) 在二氯甲烷 (250mL) 中的溶液中滴加三溴化硼 (250mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液。将反应混合物暖至室温, 并放置 30 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 用水 (300mL) 终止反应, 并用乙酸乙酯 (2×300mL) 萃取水层。用饱和碳酸氢钠 (2×300mL) 洗涤合并的有机层, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 得到硝基苯酚, 其为棕色结晶固体, 收率为 87%。

[0796] 向该硝基苯酚 (87.0mmol) 在 2/1 乙腈 / 丙酮 (840mL) 中的溶液中加入苄基溴 (131mmol) 和碳酸钾 (130mmol)。将反应混合物加热回流 17 小时, 并浓缩至干。将残余物悬浮在乙酸乙酯 (756mL) 中, 过滤, 用水 (567mL)、1M 盐酸 (2×567mL) 和盐水 (567mL) 洗涤有机层。干燥 (硫酸镁) 有机层, 并浓缩, 得到苄基醚, 收率为 78%。

[0797] 在 0℃ 下, 向氢化钠 (520mmol) 在二甲亚砜 (100mL) 中的悬浮液中滴加丙二酸二乙酯 (890mmol)。加入该苄基醚 (44.0mmol), 并将反应混合物在 100℃ 下加热 5 小时。将反应混合物倾入冰水中, 并用乙酸乙酯 (3×70mL) 萃取。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩, 得到丙二酸二乙酯加成产物。用 4M 氢氧化钠 (100mL) 稀释该丙二酸二乙酯加成产物, 并将反应混合物在 60℃ 下加热 6 小时。用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取溶液, 并用浓盐酸将水层调节至 pH1。将反应混合物在 60℃ 下加热 1 小时, 冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩, 得到苯乙酸, 其为固体, 收率为 78%。

[0798] 向新制的乙醇盐酸溶液 [将乙酰氯加入乙醇 (100mL) 中] 中加入该苯乙酸 (350mmol), 并将反应混合物加热回流 20 小时。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物在饱和碳酸氢钠 (200mL) 和乙酸乙酯 (150mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取水层, 干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 过滤并浓缩, 得到酯, 收率为 77%。

[0799] 将硝基酯 (27.0mmol) 溶解在乙酸 (60mL) 和乙酸酐 (44mL) 中, 并冷却至 0℃。加入锌粉 (153mmol), 将反应混合物暖至室温, 并放置 2 小时。在 3 小时内再加入另外量的锌粉 (2×45.9mmol)。1 小时后, 过滤反应混合物, 并用乙醇 (100mL) 洗涤滤饼。浓缩合并的滤液, 并将残余物在饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯 (50mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取溶液, 干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 过滤, 并浓缩, 得到乙酰胺, 收率为 82%。

[0800] 在 30 分钟内向乙酰胺 (21.0mmol) 在氯仿 (80mL) 和乙酸酐 (45mL) 中的溶液中滴加亚硝酸异戊酯 (47.2g)。分几部分加入固体乙酸钾 (7.13mmol), 并将反应混合物加热回流 1.5 小时。用水 (2×80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤反应混合物, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 得到乙酰化吡啶酯, 收率为 68%。

[0801] 将该乙酰化吡啶酯 (15.0mmol) 悬浮在 2M 氢氧化钠 (35mL) 中, 并将反应混合物在 60℃ 下加热 24 小时。用浓盐酸将溶液的 pH 调节至 1-2, 过滤收集固体, 并干燥, 得到 6- 苄氧基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸, 其为黄色固体, 收率为 28%。

[0802] 向新制的乙醇盐酸溶液 [由乙醇 (20mL) 和乙酰氯 (5mL) 制备] 中加入 6- 苄氧

基-1H-吡唑-3-羧酸 (1.85mmol), 将反应混合物加热回流 25 小时, 并浓缩。将残余物在饱和碳酸氢钠 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 之间分配, 并分离各层。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水层, 干燥 (硫酸镁) 合并的有机层, 并浓缩。通过色谱法 (300/1 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化残余物, 得到产物, 收率为 36.4%。或者, 可通过将该乙酰化物质在甲醇中的 2M 氨水中放置 30 分钟而由该乙酰化吡唑酯获得该酯。

[0803] 采用该方法制备以下酸:

[0804] 6-苄氧基-1H-吡唑-3-羧酸

[0805] 5-苄氧基-1H-吡唑-3-羧酸 (自 4-苄氧基-2-溴硝基苯; Parker, K. A.; Mindt, T. L. Org. Lett. 2002, 4, 4265)

[0806] 6-苄氧基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0807] 5-苄氧基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0808] 碱制备

[0809] 以下方法 (28-29) 详细描述不能商购的二环碱的制备。

[0810] 方法 28

[0811] 方法 28 提供由 3-氨基奎宁环制备 N-烷基化的 3-氨基奎宁环的方法。

[0812] 向 (R)-3-氨基奎宁环 (10mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (30mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中滴加环丙烷碳酰氯 (12mmol)。将所得溶液在室温下放置 4 小时, 并蒸发至干。将粗品酰胺溶解在四氢呋喃 (150mL) 中, 并用氢化锂铝 (66mmol) 分小部分处理。用十水合硫酸钠终止反应混合物的反应, 用四氢呋喃稀释所得浆状物, 并过滤通过硅藻土。浓缩滤液, 接着用新制的甲醇盐酸 (通过将 3mL 乙酰氯滴入 30mL 甲醇中产生) 稀释残余物, 并在室温下放置 15 分钟。将通过除去挥发物获得的残余物重结晶 (2-丙醇 / 甲醇), 得到仲胺, 其为无色固体, 收率为 41%。

[0813] 采用该方法制备以下碱:

[0814] (3R)-N-(环丙基甲基)奎宁环-3-胺二盐酸盐

[0815] (3S)-N-(环丙基甲基)奎宁环-3-胺二盐酸盐

[0816] (3R)-N-(甲基)奎宁环-3-胺二盐酸盐

[0817] (3S)-N-(甲基)奎宁环-3-胺二盐酸盐

[0818] (3R)-N-(乙基)奎宁环-3-胺二盐酸盐

[0819] (3S)-N-(乙基)奎宁环-3-胺二盐酸盐

[0820] 方法 29

[0821] 方法 29 提供由奎宁酮制备 1-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基) 甲胺二盐酸盐的方法。

[0822] 在 -5℃ 下, 向奎宁酮 (40mmol) 在乙二醇二甲醚 (155mL) 中的悬浮液中加入对甲苯磺酰甲基异脒 (50mmol) 在乙醇中的溶液。在 20 分钟内分批加入固体叔丁醇钾 (130mmol)。将反应混合物在 -5℃ 下放置 30 分钟, 接着暖至室温, 并再放置 3 小时。过滤反应混合物, 并用于异丙醇中的饱和盐酸稀释。过滤反应混合物, 并用乙醚稀释。过滤收集所得沉淀, 得到脒, 其为黄色固体, 收率为 88%。

[0823] 将该脒 (35mmol) 在甲醇 (720mL) 中的溶液冷却至 5℃, 并用浓盐酸 (12mL) 和 10% 钯 / 碳 (9.6g) 处理。将反应混合物在室温和氢气氛围下放置 4.5 小时。过滤除去催化剂, 并

浓缩滤液,得到黄色固体。将该固体溶解在甲醇中,并用乙醚稀释。过滤收集所得沉淀,得到腈,其为黄色固体,收率为 32%。

[0824] 代表方法

[0825] 以下方法 (A-AG) 详细描述二环碱类似物的制备。

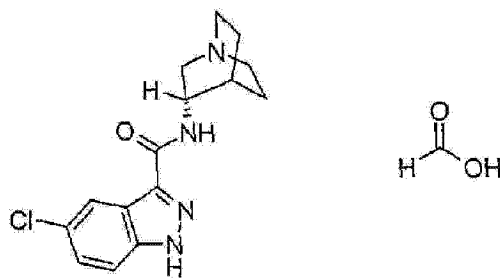
[0826] 方法 A

[0827] 方法 A 提供使 3-氨基奎宁环与羧酸偶联,形成酰胺衍生物的方法。

[0828] 向羧酸 (16.1mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (65mL) 中的溶液中加入 HBTU (16.1mmol)、催化量的二甲基氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺 (96.6mmol) 和 4 Å 活化分子筛 (2.6g)。将反应混合物于室温和氮气氛围中放置 2 小时,接着加入 3-氨基奎宁环二盐酸盐 (16.1mmol)。18 小时后,减压除去溶剂。将油状残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和二氯甲烷 (100mL) 之间分配。用 9/1 二氯甲烷/甲醇 (5×100mL) 进一步萃取水层,并浓缩合并的有机层。通过色谱法 [90/10/1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵或者 1/1 至 0/1 乙酸乙酯/(70/30/1 乙酸乙酯/甲醇/氢氧化铵)] 或者通过制备 HPLC 纯化残余物,由此以 30%-70% 的收率得到产物。

[0829] 实施例 1 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-氯-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

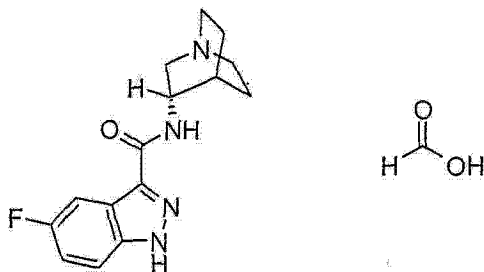
[0830]



[0831] 采用方法 A 制备,收率为 29%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.9, 1H), 7.41 (dd, J=8.9, 1.9, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.44 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.86 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.75, m/z 305 (M⁺+1)。

[0832] 实施例 2 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

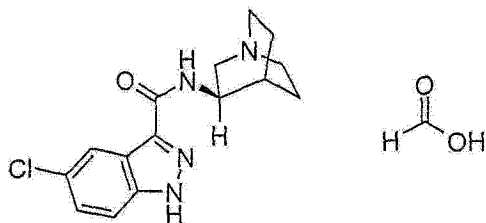
[0833]



[0834] 采用方法 A 制备,收率为 15%。LC/MS (EI) t_R 2.86, m/z 289 (M⁺+1)。

[0835] 实施例 3 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-氯-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

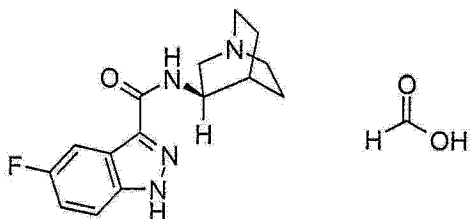
[0836]



[0837] 采用方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 2.76, m/z 305 ($M^+ + 1$)。

[0838] 实施例 4 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-5-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

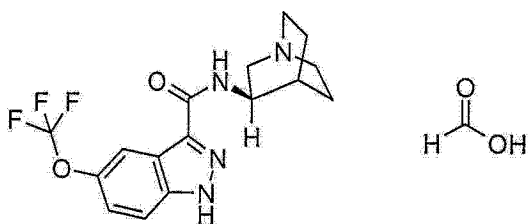
[0839]



[0840] 采用方法 A 制备, 收率为 27%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 289 ($M^+ + 1$)。

[0841] 实施例 5 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

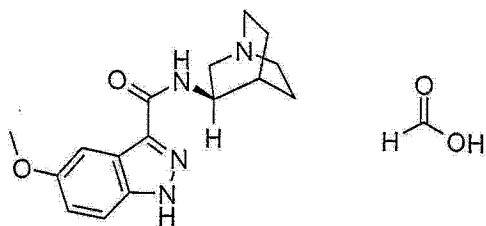
[0842]



[0843] 采用方法 A 制备, 收率为 32%。LC/MS(EI) t_R 5.15, m/z 335 ($M^+ + 1$)。

[0844] 实施例 6 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

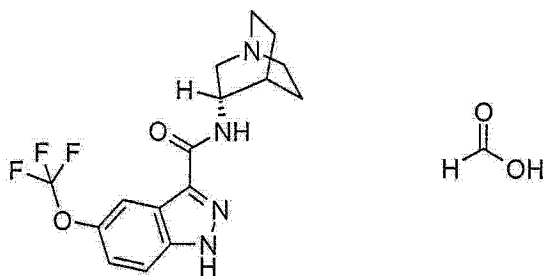
[0845]



[0846] 采用方法 A 制备, 收率为 38%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

[0847] 实施例 7 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

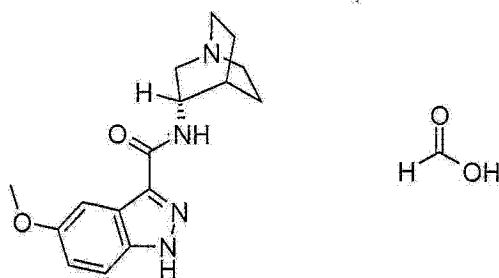
[0848]



[0849] 采用方法 A 制备, 收率为 27%。LC/MS (EI) t_R 5.13, m/z 355 (M^+ +1)。

[0850] 实施例 8 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

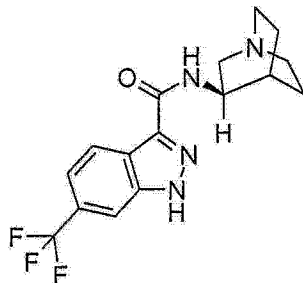
[0851]



[0852] 采用方法 A 制备, 收率为 34%。LC/MS (EI) t_R 2.53, m/z 301 (M^+ +1)。

[0853] 实施例 9 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

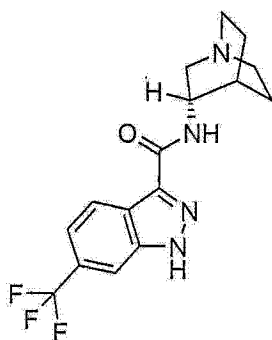
[0854]



[0855] 采用方法 A 制备, 收率为 43%。LC/MS (EI) t_R 5.06, m/z 339 (M^+ +1)。

[0856] 实施例 10 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

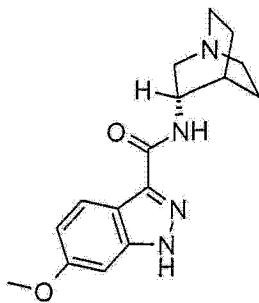
[0857]



[0858] 采用方法 A 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 5.06, m/z 339 (M^+ +1)。

[0859] 实施例 11 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺

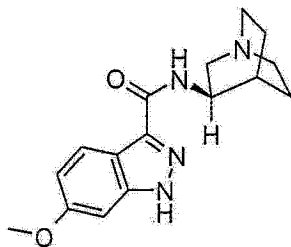
[0860]



[0861] 采用方法 A 制备, 收率为 63%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

[0862] 实施例 12 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺

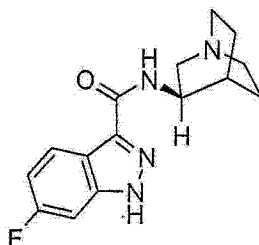
[0863]



[0864] 采用方法 A 制备, 收率为 57%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

[0865] 实施例 13 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氟-1H-吡啶-3-甲酰胺

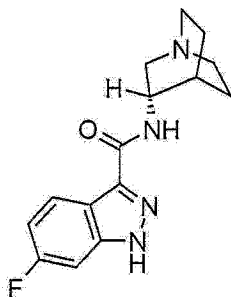
[0866]



[0867] 采用方法 A 制备, 收率为 62%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 289 ($M^+ + 1$)。

[0868] 实施例 14 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-氟-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0869]

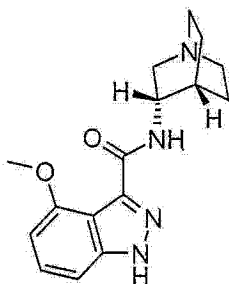


[0870] 采用方法 A 制备, 收率为 62%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 289 ($M^+ + 1$)。

[0871] 实施例 15 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺

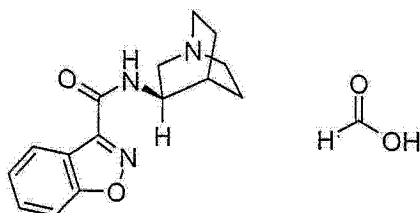
酰胺

[0872]

[0873] 采用方法 A 制备, 收率为 14%。LC/MS(EI) t_R 2.50, m/z 301 (M^+ +1)。

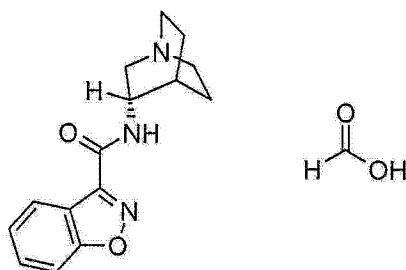
[0874] 实施例 16 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-1,2-苯并异噁唑 -3-甲酰胺甲酸盐

[0875]

[0876] 采用方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS(EI) t_R 3.09, m/z 272 (M^+ +1)。

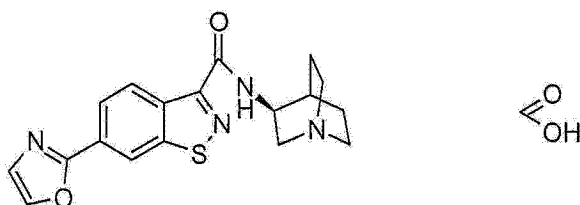
[0877] 实施例 17 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-1,2-苯并异噁唑 -3-甲酰胺甲酸盐

[0878]

[0879] 采用方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS(EI) t_R 3.12, m/z 272 (M^+ +1)。

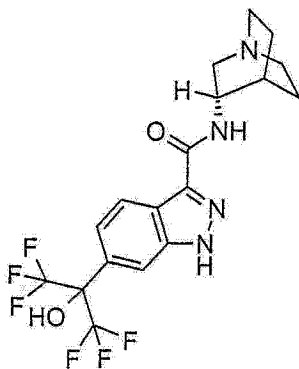
[0880] 实施例 18 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-6-(1,3-噁唑 -2-基)-1,2-苯并异噁唑 -3-甲酰胺甲酸盐

[0881]

[0882] 采用方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 3.40, m/z 355 (M^+ +1)。

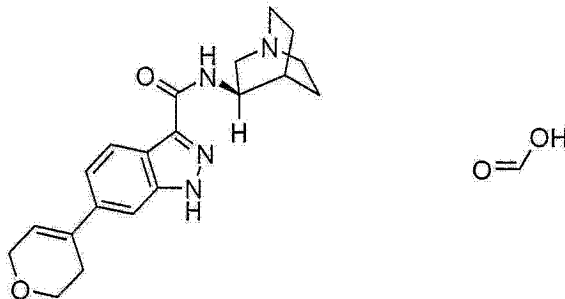
[0883] 实施例 19 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-6-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1H-吡唑 -3-甲酰胺

[0884]

[0885] 采用方法 A 制备, 收率为 9%。LC/MS(EI) t_R 4.94, m/z 437 (M^+ +1)。

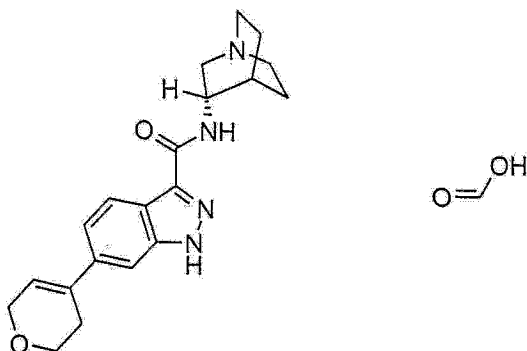
[0886] 实施例 20 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0887]

[0888] 采用方法 A 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 3.62, m/z 353 (M^+ +1)。

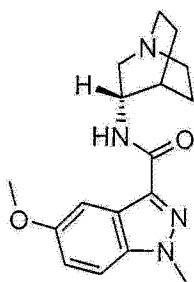
[0889] 实施例 21 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0890]

[0891] 采用方法 A 制备, 收率为 23%。LC/MS(EI) t_R 3.50, m/z 353 (M^+ +1)。

[0892] 实施例 22 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

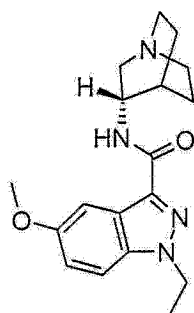
[0893]



[0894] 采用方法 A 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 3.03, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

[0895] 实施例 23 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-甲氧基-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酰胺

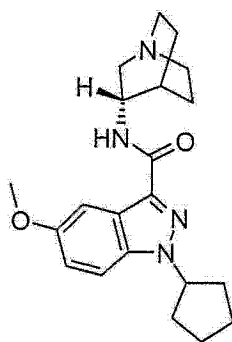
[0896]



[0897] 采用方法 A 制备, 收率为 63%。LC/MS (EI) t_R 3.26, m/z 329 ($M^+ + 1$)。

[0898] 实施例 24 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-甲氧基-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺

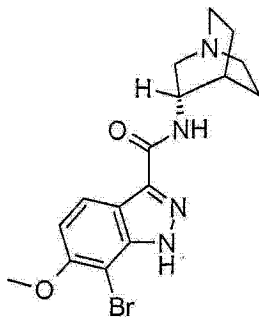
[0899]



[0900] 采用方法 A 制备, 收率为 87%。LC/MS (EI) t_R 5.45, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

[0901] 实施例 25 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-7-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

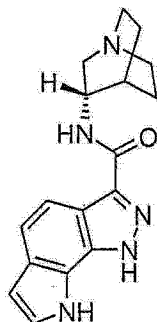
[0902]



[0903] 采用方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS(EI) t_R 4.36, m/z 379/381 (M^+ +1)。

[0904] 实施例 26 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1,8-二氢吡咯并 [3,2-g] 呔唑-3-甲酰胺

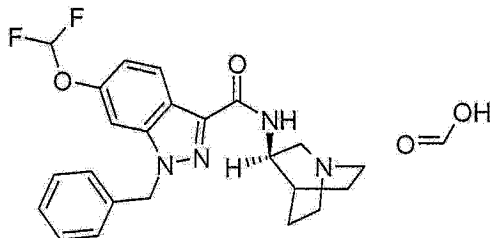
[0905]



[0906] 采用方法 A 制备, 收率为 35%。LC/MS(EI) t_R 2.20, m/z 310 (M^+ +1)。

[0907] 实施例 27 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-苄基-6-(二氟甲氧基)-1H-呔唑-3-甲酰胺甲酸盐

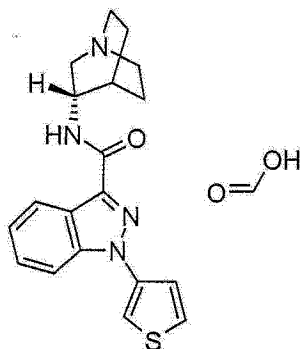
[0908]



[0909] 采用方法 A 制备, 收率为 18%。LC/MS(EI) t_R 5.27, m/z 427 (M^+ +1)。

[0910] 实施例 28 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(3-噻吩基)-1H-呔唑-3-甲酰胺甲酸盐

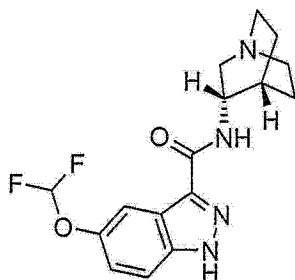
[0911]



[0912] 采用方法 A 制备, 收率为 16%。LC/MS(EI) t_R 5.10, m/z 353 (M^+ +1)。

[0913] 实施例 29 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

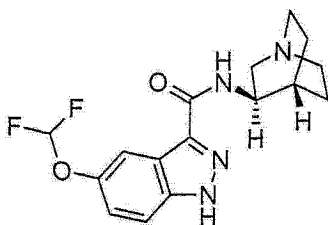
[0914]



[0915] 采用方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 4.41, m/z 337 (M^+ +1)。

[0916] 实施例 30 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

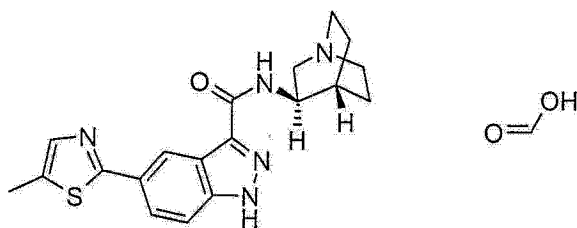
[0917]



[0918] 采用方法 A 制备, 收率为 16%。LC/MS(EI) t_R 4.27, m/z 337 (M^+ +1)。

[0919] 实施例 31 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

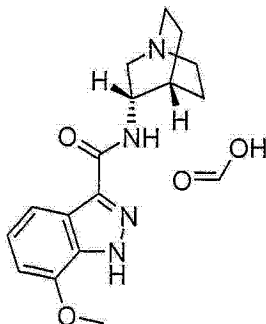
[0920]



[0921] 采用方法 A 制备, 收率为 5.3%。LC/MS(EI) t_R 2.93, m/z 368 (M^+ +1)。

[0922] 实施例 32 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-7-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

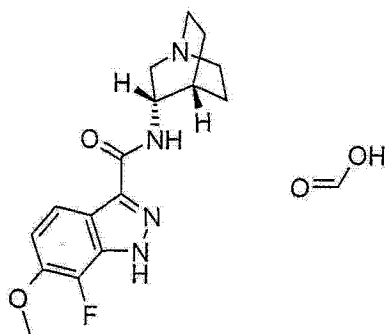
[0923]



[0924] 采用方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 2.43, m/z 301 (M^+ +1)。

[0925] 实施例 33 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-7-氟-6-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

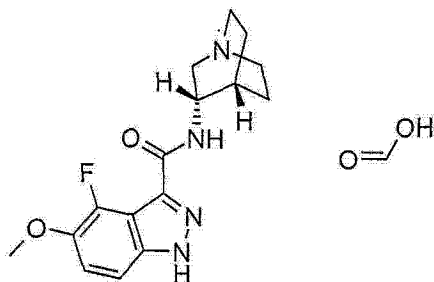
[0926]



[0927] 采用方法 A 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 2.68, m/z 319 (M^+ +1)。

[0928] 实施例 34 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-4-氟-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

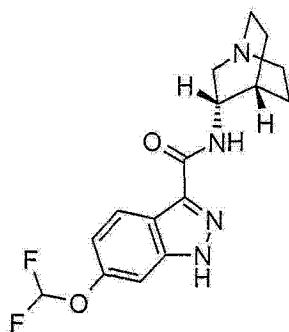
[0929]



[0930] 采用方法 A 制备, 收率为 29%。LC/MS (EI) t_R 2.40, m/z 319 (M^+ +1)。

[0931] 实施例 35 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

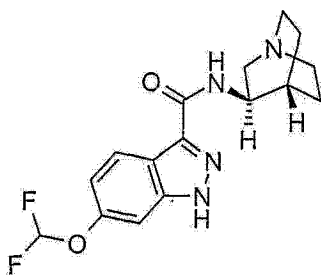
[0932]



[0933] 采用方法 A 制备, 收率为 34%。LC/MS (EI) t_R 3.71, m/z 337 (M^+ +1)。

[0934] 实施例 36 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(二氟甲氧基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

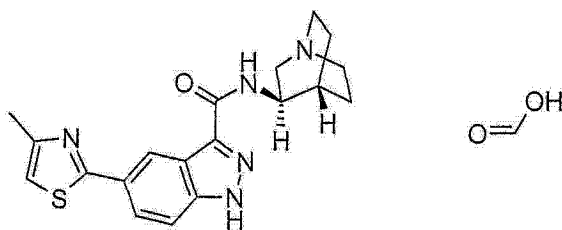
[0935]



[0936] 采用方法 A 制备, 收率为 22%。LC/MS(EI) t_R 3.72, m/z 337 (M^+ +1)。

[0937] 实施例 37 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

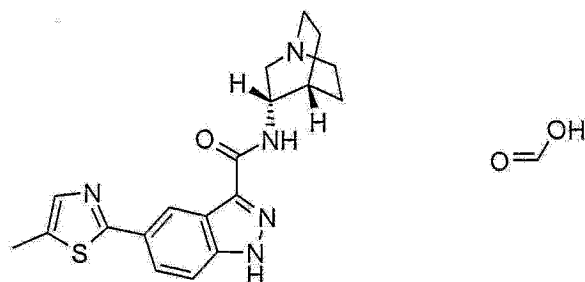
[0938]



[0939] 采用方法 A 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 4.34, m/z 368 (M^+ +1)。

[0940] 实施例 38 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

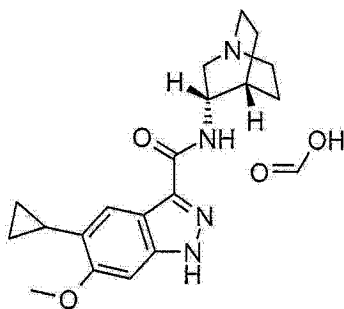
[0941]



[0942] 采用方法 A 制备, 收率为 21%。LC/MS(EI) t_R 4.50, m/z 368 (M^+ +1)。

[0943] 实施例 39 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-环丙基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

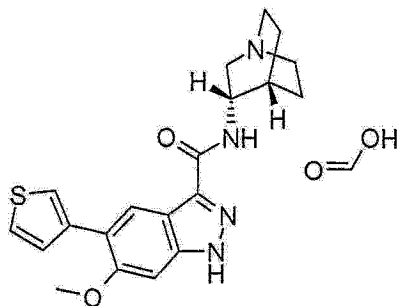
[0944]



[0945] 采用方法 A 制备, 收率为 10%。LC/MS(EI) t_R 4.66, m/z 341 (M^+ +1)。

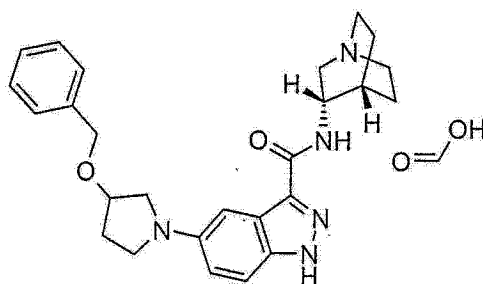
[0946] 实施例 40 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-甲氧基-5-(3-噻吩基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0947]

[0948] 采用方法 A 制备, 收率为 13%。LC/MS(EI) t_R 5.10, m/z 383 (M^+ +1)。

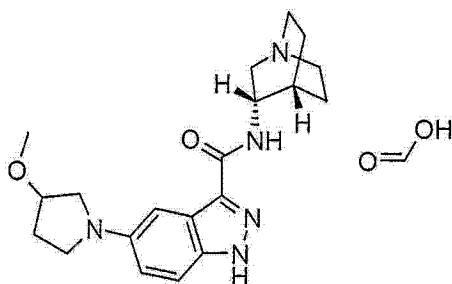
[0949] 实施例 41 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0950]

[0951] 采用方法 A 制备, 收率为 4%。LC/MS(EI) t_R 5.26, m/z 446 (M^+ +1)。

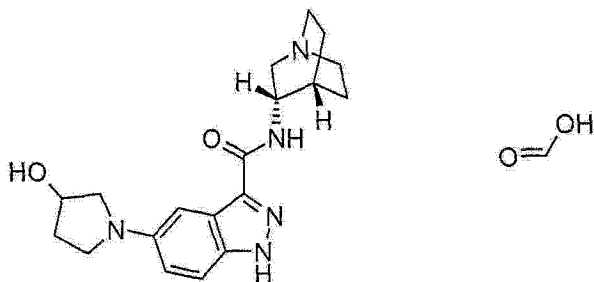
[0952] 实施例 42 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[3-(甲氧基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0953]

[0954] 采用方法 A 制备, 收率为 46%。LC/MS(EI) t_R 2.39, m/z 370 (M^+ +1)。

[0955] 实施例 43 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[3-(羟基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

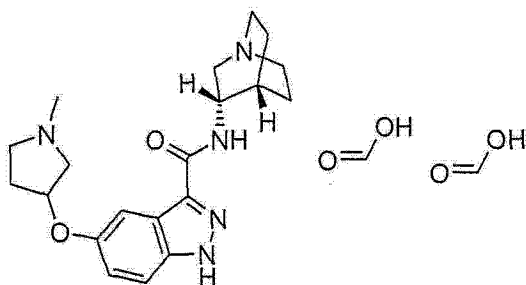
[0956]



[0957] 采用方法 A 制备, 收率为 13%。LC/MS (EI) t_R 2.39, m/z 356 ($M^+ + 1$)。

[0958] 实施例 44 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(1-甲基吡咯烷-3-基) 氧基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

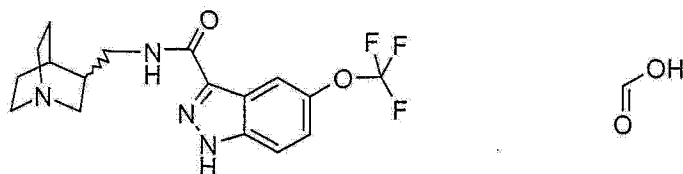
[0959]



[0960] 采用方法 A 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 1.89, m/z 370 ($M^+ + 1$)。

[0961] 实施例 45 : N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基甲基)-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

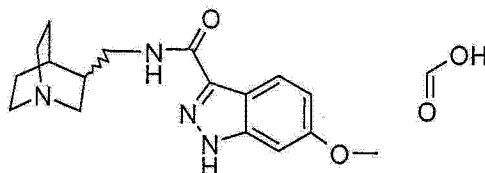
[0962]



[0963] 采用方法 A 制备, 收率为 25%。LC/MS (EI) t_R 5.15, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

[0964] 实施例 46 : N-(1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基甲基)-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

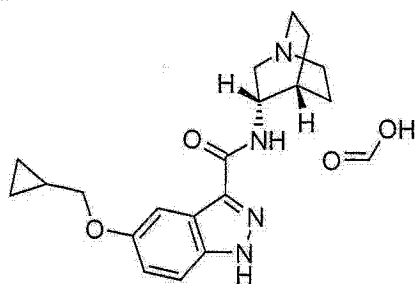
[0965]



[0966] 采用方法 A 制备, 收率为 25%。LC/MS (EI) t_R 2.80, m/z 315 ($M^+ + 1$)。

[0967] 实施例 47 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0968]

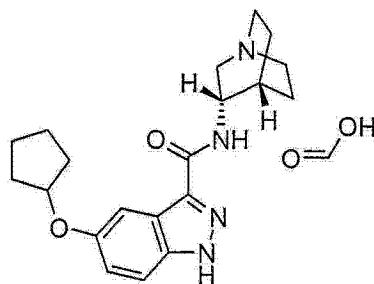


[0969] 采用方法 A 制备, 收率为 37%。LC/MS (EI) t_R 4.66, m/z 341 ($M^+ + 1$)。

[0970] 实施例 48 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(环戊氧基)-1H-吡

唑-3-甲酰胺甲酸盐

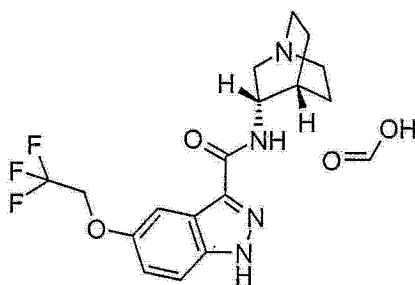
[0971]



[0972] 采用方法 A 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 4.90, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[0973] 实施例 49 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

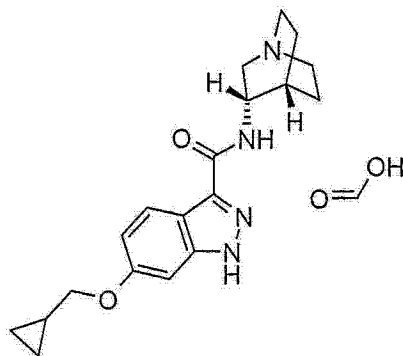
[0974]



[0975] 采用方法 A 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 4.70, m/z 369 ($M^+ + 1$)。

[0976] 实施例 50 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

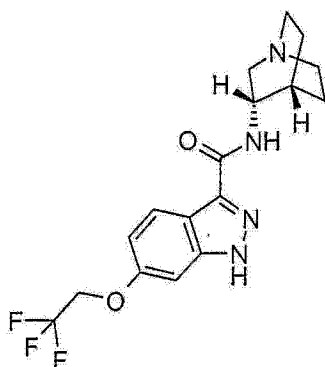
[0977]



[0978] 采用方法 A 制备, 收率为 36%。LC/MS (EI) t_R 4.59, m/z 341 ($M^+ + 1$)。

[0979] 实施例 51 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

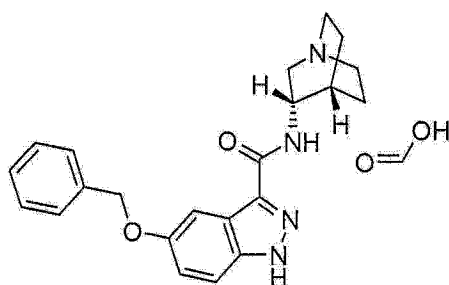
[0980]



[0981] 采用方法 A 制备, 收率为 78%。LC/MS(EI) t_R 4.75, m/z 369 (M^+ +1)。

[0982] 实施例 52 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(苄氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

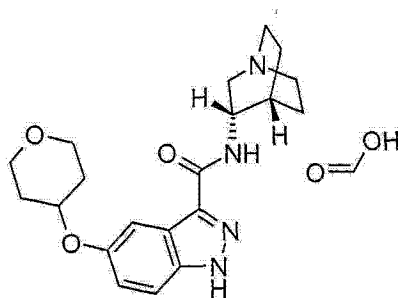
[0983]



[0984] 采用方法 A 制备, 收率为 33%。LC/MS(EI) t_R 5.09, m/z 377 (M^+ +1)。

[0985] 实施例 53 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

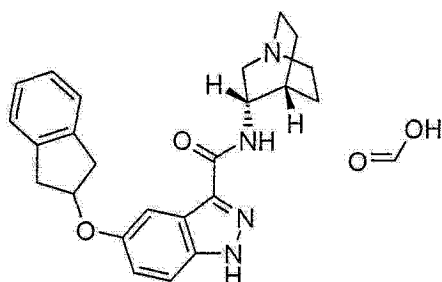
[0986]



[0987] 采用方法 A 制备, 收率为 67%。LC/MS(EI) t_R 2.79, m/z 371 (M^+ +1)。

[0988] 实施例 54 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

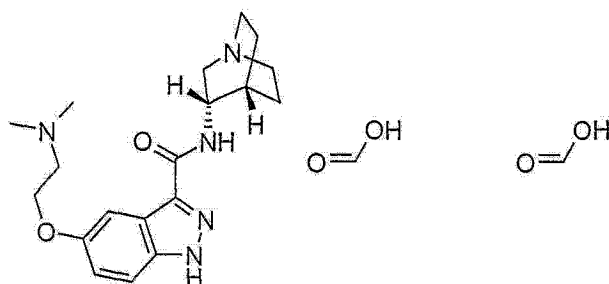
[0989]



[0990] 采用方法 A 制备, 收率为 37%。LC/MS(EI) t_R 4.26, m/z 403 (M^+ +1)。

[0991] 实施例 55 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

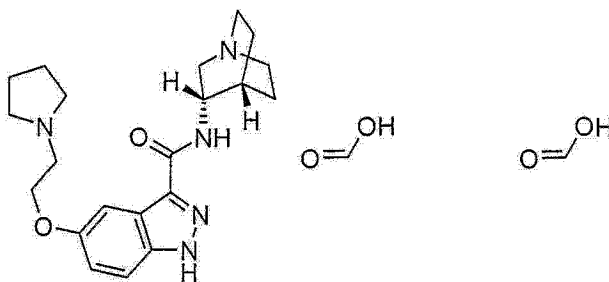
[0992]



[0993] 采用方法 A 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 1.90, m/z 358 (M^+ +1)。

[0994] 实施例 56 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

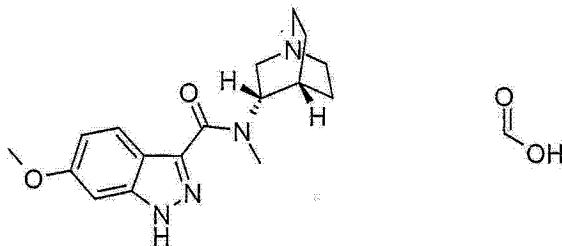
[0995]



[0996] 采用方法 A 制备, 收率为 49%。LC/MS(EI) t_R 1.88, m/z 384 (M^+ +1)。

[0997] 实施例 57 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[0998]



[0999] 采用方法 A 制备, 收率为 12%。LC/MS(EI) t_R 2.52, m/z 315 (M^+ +1)。

[1000] 方法 B

[1001] 方法 B 提供使 3-氨基奎宁环与苯并异噻唑羧酸偶联, 形成酰胺衍生物的方法。

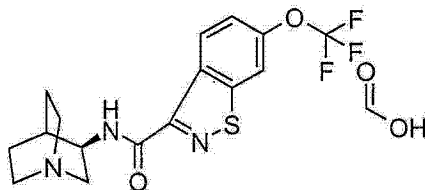
[1002] 向 6-甲氧基苯并异噻唑-3-羧酸 (61mg, 0.30mmol) 在 5/1 四氢呋喃 /N,N-二甲基甲酰胺混合物 (12mL) 中的溶液中加入二异丙基乙胺 (0.2mL, 1.1mmol) 和 3-(R)-氨基奎宁环二盐酸盐 (115mg, 0.6mmol)。将混合物冷却至 0℃, 并一次加入 HATU (115mg, 0.3mmol)。将反应混合物暖至室温, 并放置过夜。将混合物在饱和碳酸钾水溶液和 95/5 二氯甲烷 / 甲醇混合物之间分配。用 95/5 二氯甲烷 / 甲醇萃取水层 (2X), 用盐水洗涤合并的有机层, 并用硫酸钠干燥。通过色谱法 (90/10/1 二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵) 或者通过制备 HPLC 纯

化粗产物,由此得到酰胺,其为无色固体,收率为 75%。

[1003] 采用该方法制备以下化合物:

[1004] 实施例 58 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

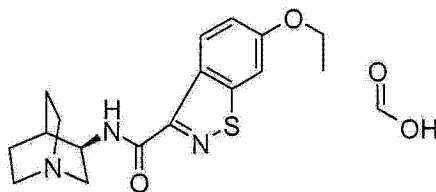
[1005]



[1006] 采用方法 B 制备,收率为 17%。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.85(d, $J=9.0$, 1H), 8.49(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.48(d, $J=9.0$, 1H), 4.55(m, 1H), 3.88-3.80(m, 1H), 3.53-3.30(m, 5H), 2.40(m, 1H), 2.32-2.27(m, 1H), 2.16-2.10(m, 2H), 1.99-1.91(m, 1H); LC/MS(EI) t_R 4.58, m/z 372(M^+ + 1)。

[1007] 实施例 59 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

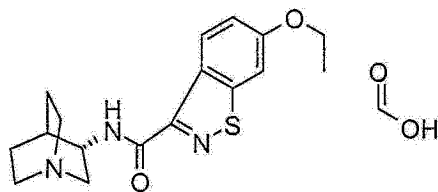
[1008]



[1009] 采用方法 B 制备,收率为 37%。LC/MS(EI) t_R 4.42, m/z 332(M^+ + 1)。

[1010] 实施例 60 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

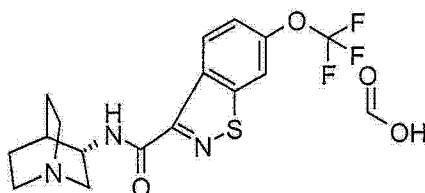
[1011]



[1012] 采用方法 B 制备,收率为 12%。LC/MS(EI) t_R 4.31, m/z 332(M^+ + 1)。

[1013] 实施例 61 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

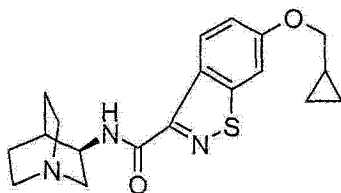
[1014]



[1015] 采用方法 B 制备,收率为 41%。LC/MS(EI) t_R 4.62, m/z 372(M^+ + 1)。

[1016] 实施例 62 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

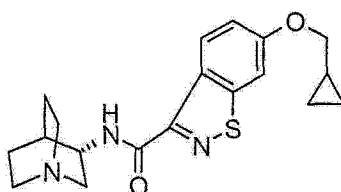
[1017]



[1018] 采用方法 B 制备, 收率为 36%。LC/MS(EI) t_R 4.34, m/z 358 ($M^+ + 1$)。

[1019] 实施例 63 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1020]



[1021] 采用方法 B 制备, 收率为 53%。LC/MS(EI) t_R 4.33, m/z 358 ($M^+ + 1$)。

[1022] 方法 C

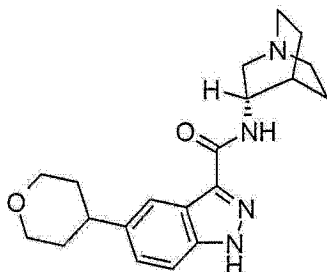
[1023] 方法 C 提供使 3-氨基奎宁环与羧酸偶联, 形成酰胺衍生物的方法。

[1024] 向羧酸 (4.77mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (19mmol) 和 3-氨基奎宁环二盐酸盐 (4.29mmol)。将反应混合物于室温和氮气氛围中放置 30 分钟, 并接着加入 HATU (4.76mmol)。18 小时后, 将反应混合物过滤通过硅藻土 (甲醇淋洗), 并等分于 3 个 SCX 柱。用在甲醇中的 2M 氨水洗脱该柱 (每次 100mL), 用在甲醇中的 2M 氨水洗脱碱性成分 (每次 100mL), 并浓缩。通过色谱法 [1/1 至 0/1 乙酸乙酯 / (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵)] 或者通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 15-50%。

[1025] 采用该方法制备以下化合物:

[1026] 实施例 64 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

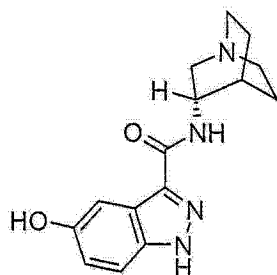
[1027]



[1028] 采用方法 C 制备, 收率为 22%。 1H NMR(CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.4$, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 5H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.0-1.7 (m, 6H), 1.62 (m, 1H); LC/MS(EI) t_R 3.44, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1029] 实施例 65 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(羟基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

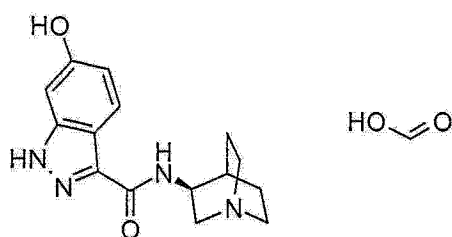
[1030]



[1031] 采用方法 C 或方法 AA 制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (m, 1H); LC/MS (EI) m/z 288 (M^++1)。

[1032] 实施例 66 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

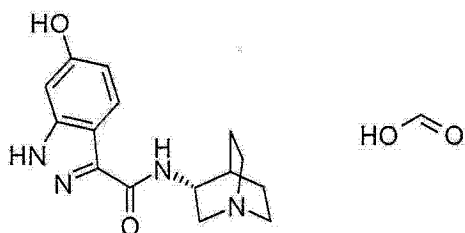
[1033]



[1034] 采用方法 C 或方法 AA 制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 2.35, m/z 288 (M^++1)。

[1035] 实施例 67 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-羟基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

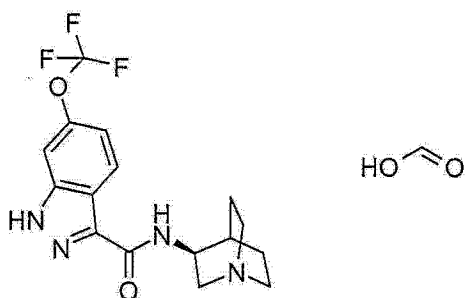
[1036]



[1037] 采用方法 C 或方法 AA 制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 2.37, m/z 287 (M^++1)。

[1038] 实施例 68 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

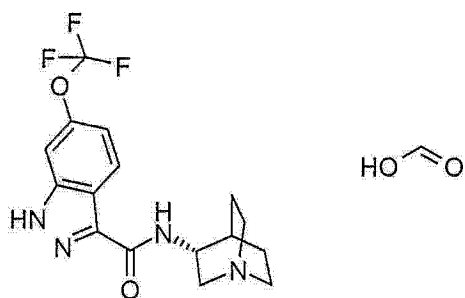
[1039]



[1040] 采用方法 C 制备, 收率为 17%。LC/MS(EI) t_R 4.85, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1041] 实施例 69 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

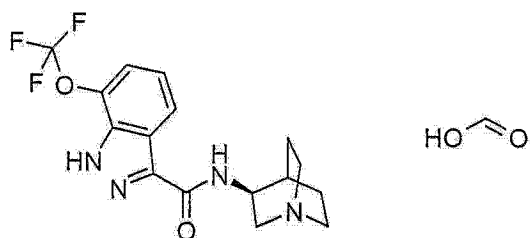
[1042]



[1043] 采用方法 C 制备, 收率为 14%。LC/MS(EI) t_R 4.84, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1044] 实施例 70 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

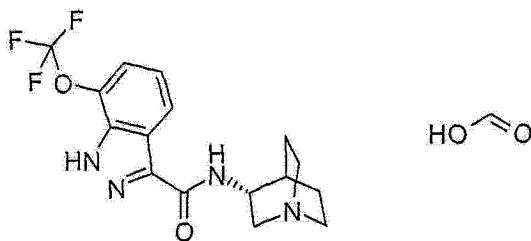
[1045]



[1046] 采用方法 C 制备, 收率为 41%。LC/MS(EI) t_R 4.71, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1047] 实施例 71 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-7-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

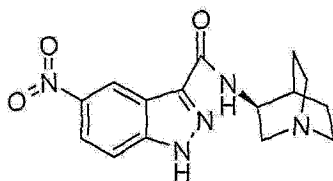
[1048]



[1049] 采用方法 C 制备, 收率为 41%。LC/MS(EI) t_R 4.73, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

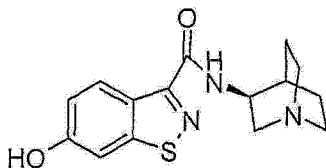
[1050] 实施例 72 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(硝基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1051]

[1052] 采用方法 C 制备, 收率为 73%。LC/MS(EI) t_R 3.43, m/z 316 (M^+ +1)。

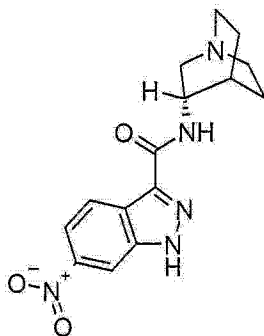
[1053] 实施例 73 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(羟基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1054]

[1055] 采用方法 C 或方法 AA 制备, 收率为 70%。LC/MS(EI) t_R 2.75, m/z 304 (M^+ +1)。

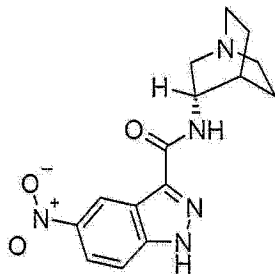
[1056] 实施例 74 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1057]

[1058] 采用方法 C 制备, 收率为 18%。LC/MS(EI) t_R 2.42, m/z 316 (M^+ +1)。

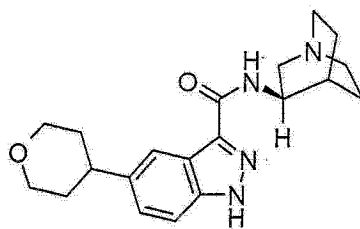
[1059] 实施例 75 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1060]

[1061] 采用方法 C 制备, 收率为 31%。LC/MS(EI) t_R 3.18, m/z 316 (M^+ +1)。

[1062] 实施例 76 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

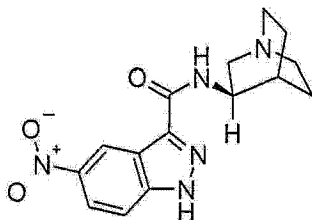
[1063]



[1064] 采用方法 C 制备, 收率为 23%。LC/MS(EI) t_R 3.33, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1065] 实施例 77 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(硝基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

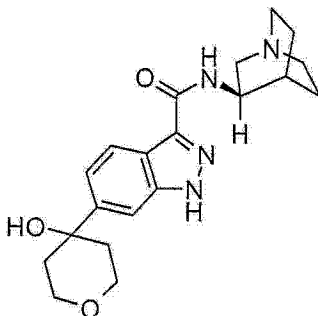
[1066]



[1067] 采用方法 C 制备, 收率为 28%。LC/MS(EI) t_R 2.43, m/z 316 ($M^+ + 1$)。

[1068] 实施例 78 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

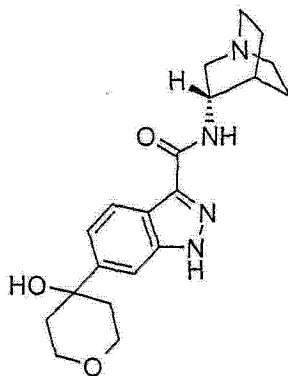
[1069]



[1070] 采用方法 C 制备, 收率为 20%。LC/MS(EI) t_R 2.39, m/z 371 ($M^+ + 1$)。

[1071] 实施例 79 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

[1072]

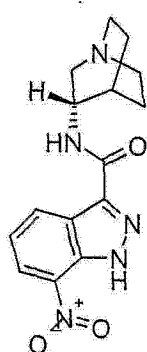


[1073] 采用方法 C 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 2.39, m/z 371 ($M^+ + 1$)。

[1074] 实施例 80 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-7-(硝基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

酰胺

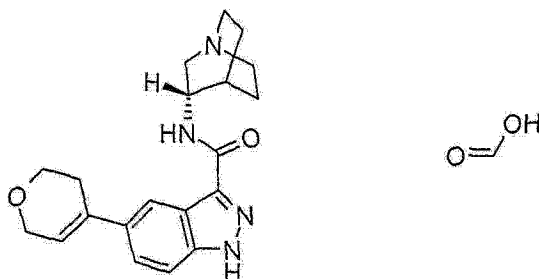
[1075]



[1076] 采用方法 C 制备, 收率为 17%。LC/MS (EI) t_R 2.99, m/z 316 ($M^+ + 1$)。

[1077] 实施例 81 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

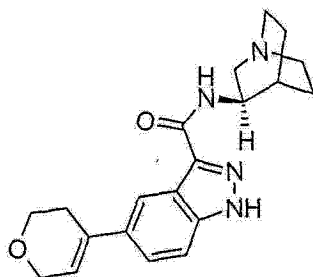
[1078]



[1079] 采用方法 C 制备, 收率为 15%。LC/MS (EI) t_R 3.20, m/z 353 ($M^+ + 1$)。

[1080] 实施例 82 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

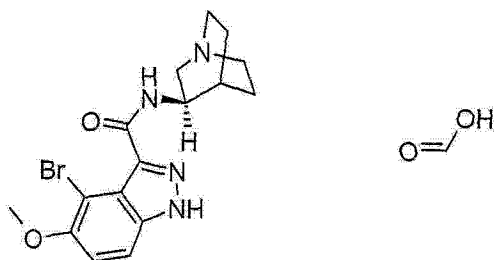
[1081]



[1082] 采用方法 C 制备, 收率为 21%。LC/MS (EI) t_R 3.90, m/z 353 ($M^+ + 1$)。

[1083] 实施例 83 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-4-溴-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

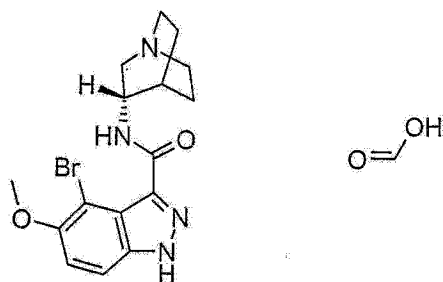
[1084]



[1085] 采用方法 C 制备, 收率为 26%。LC/MS (EI) t_R 2.54, m/z 381/383 ($M^+ + 1$)。

[1086] 实施例 84 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-4-溴-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

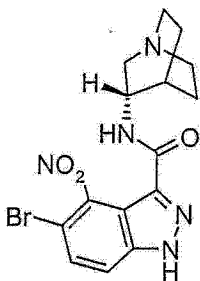
[1087]



[1088] 采用方法 C 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 2.54, m/z 383 ($M^+ + 1$)。

[1089] 实施例 85 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-溴-4-硝基-1H-吡啶-3-甲酰胺

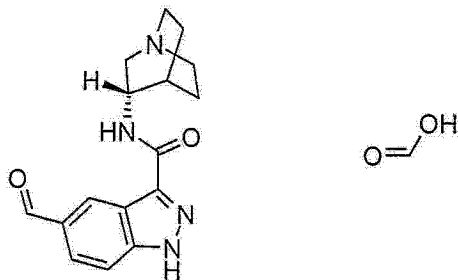
[1090]



[1091] 采用方法 C 制备, 收率为 25%。LC/MS (EI) t_R 4.73, m/z 394/396 ($M^+ + 1$)。

[1092] 实施例 86 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(甲酰基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

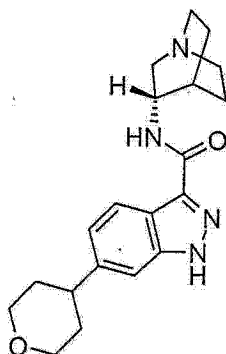
[1093]



[1094] 采用方法 C 制备, 收率为 51%。LC/MS (EI) t_R 2.35, m/z 299 ($M^+ + 1$)。

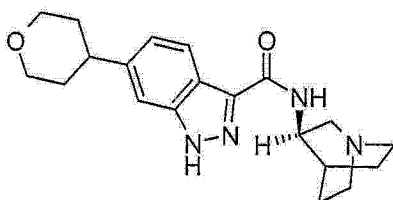
[1095] 实施例 87 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(四氢-2H-吡

喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
[1096]



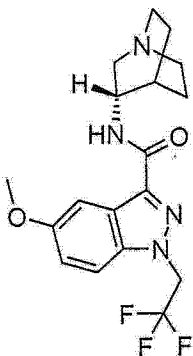
[1097] 采用方法 C 制备, 收率为 59%。LC/MS (EI) t_R 2.37, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1098] 实施例 88 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
[1099]



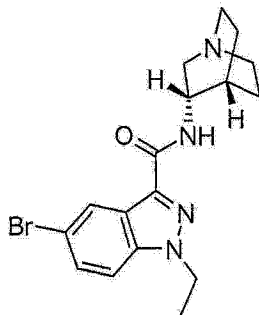
[1100] 采用方法 C 制备, 收率为 52%。LC/MS (EI) t_R 3.22, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1101] 实施例 89 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-甲氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
[1102]



[1103] 采用方法 C 制备, 收率为 81%。LC/MS (EI) t_R 5.02, m/z 383 ($M^+ + 1$)。

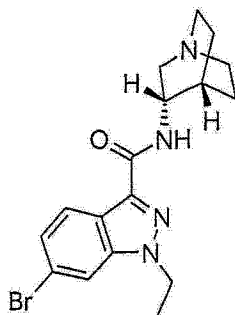
[1104] 实施例 90 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-溴-1-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
[1105]



[1106] 采用方法 C 制备, 收率为 64%。LC/MS(EI) t_R 3.94, m/z 377/379 (M^+ +1)。

[1107] 实施例 91 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-6-溴-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

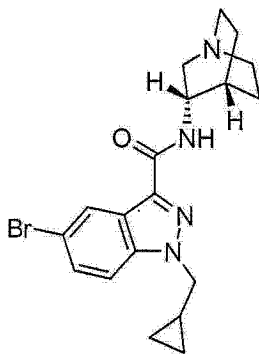
[1108]



[1109] 采用方法 C 制备, 收率为 72%。LC/MS(EI) t_R 3.90, m/z 377/379 (M^+ +1)。

[1110] 实施例 92 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-5-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

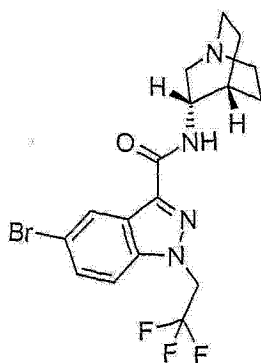
[1111]



[1112] 采用方法 C 制备, 收率为 70%。LC/MS(EI) t_R 4.20, m/z 403/405 (M^+ +1)。

[1113] 实施例 93 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

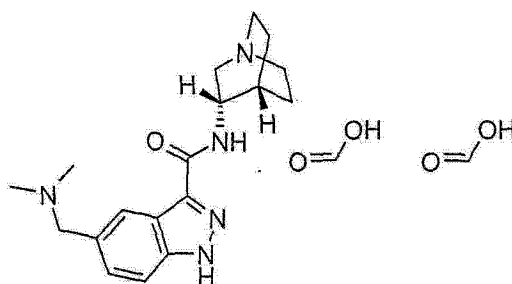
[1114]



[1115] 采用方法 C 制备, 收率为 61%。LC/MS(EI) t_R 4.10, m/z 431/433 (M^+ +1)。

[1116] 实施例 94 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

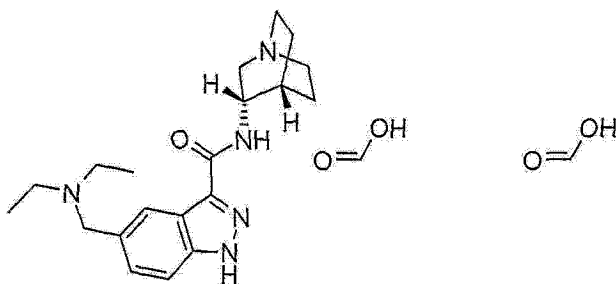
[1117]



[1118] 采用方法 C 制备, 收率为 35%。LC/MS(EI) t_R 1.30, m/z 328 (M^+ +1)。

[1119] 实施例 95 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(二乙基氨基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

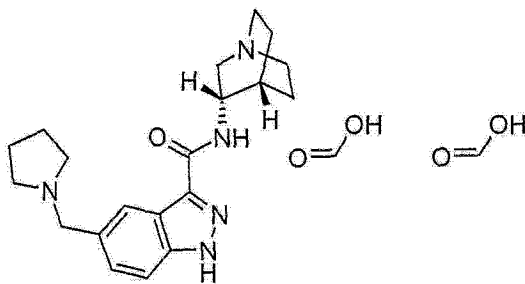
[1120]



[1121] 采用方法 C 制备, 收率为 29%。LC/MS(EI) t_R 1.32, m/z 356 (M^+ +1)。

[1122] 实施例 96 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

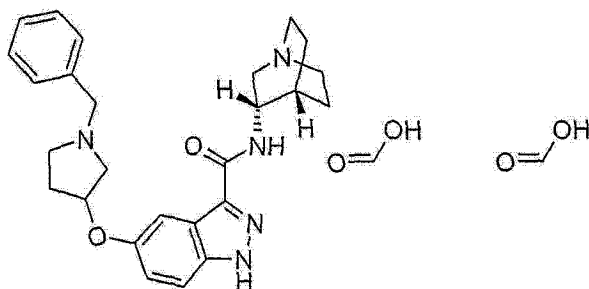
[1123]



[1124] 采用方法 C 制备, 收率为 39%。LC/MS(EI) t_R 1.34, m/z 354 (M^+ +1)。

[1125] 实施例 97 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(1-苄基吡咯烷-3-基)氧基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

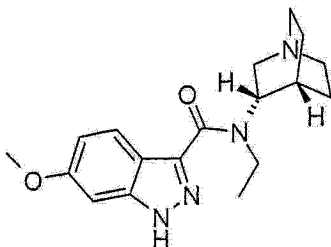
[1126]



[1127] 采用方法 C 制备, 收率为 33%。LC/MS(EI) t_R 2.35, m/z 446 (M^+ +1)。

[1128] 实施例 98 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-乙基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

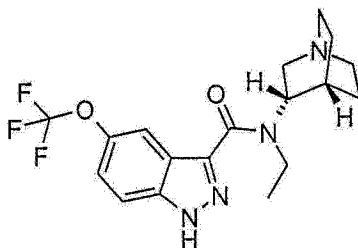
[1129]



[1130] 采用方法 C 制备, 收率为 7%。LC/MS(EI) t_R 2.78, m/z 329 (M^+ +1)。

[1131] 实施例 99 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-乙基-5-三氟甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

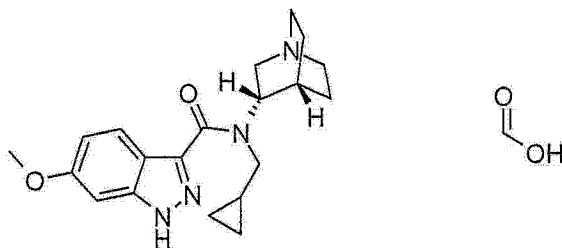
[1132]



[1133] 采用方法 C 制备, 收率为 1%。LC/MS(EI) t_R 3.83, m/z 383 (M^+ +1)。

[1134] 实施例 100 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-N-环丙基甲基-6-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

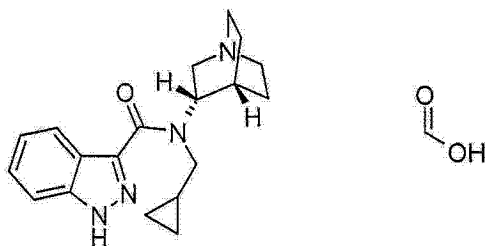
[1135]



[1136] 采用方法 C 制备, 收率为 7%。LC/MS(EI) t_R 3.56, m/z 355 ($M^+ + 1$)。

[1137] 实施例 101 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-N-环丙基甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

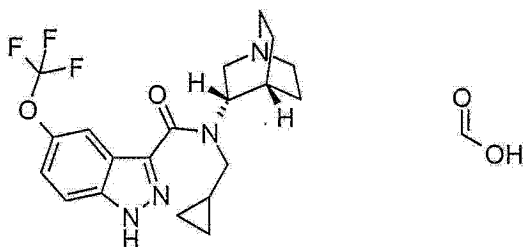
[1138]



[1139] 采用方法 C 制备, 收率为 8%。LC/MS(EI) t_R 3.42, m/z 325 ($M^+ + 1$)。

[1140] 实施例 102 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-N-环丙基甲基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

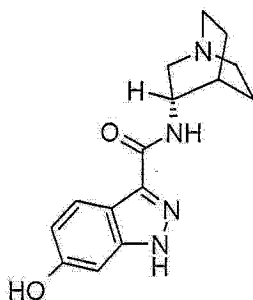
[1141]



[1142] 采用方法 C 制备, 收率为 5%。LC/MS(EI) t_R 3.99, m/z 409 ($M^+ + 1$)。

[1143] 实施例 103 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(羟基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

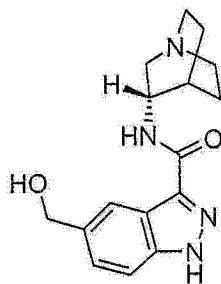
[1144]



[1145] 采用方法 C 制备, 收率为 40%。LC/MS(EI) t_R 9.80 [95/5 至 5/95 水 (0.1% 甲酸)/乙腈 (0.1% 甲酸)], m/z 287 ($M^+ + 1$)。

[1146] 实施例 104 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(羟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

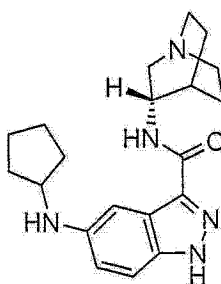
[1147]



[1148] 通过硼氢化钠还原由实施例 86 制备, 收率为 12%。LC/MS(EI) t_R 1.99, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

[1149] 实施例 105 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(环戊基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1150]



[1151] 采用方法 C 制备。酸由 5-硝基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯经还原、还原氨化和皂化制备, 收率为 46%。LC/MS(EI) t_R 1.92, m/z 354 ($M^+ + 1$)。

[1152] 方法 D

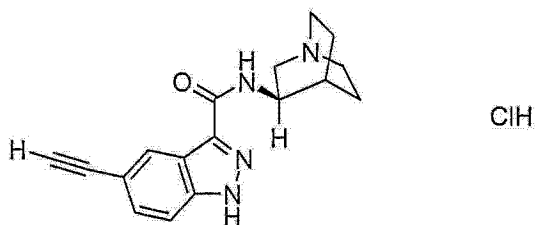
[1153] 方法 D 提供使 3-氨基奎宁环与羧酸偶联, 形成酰胺衍生物的方法。

[1154] 根据方法 A 和 C (吡唑、苯并噻唑) 或者根据方法 B (苯并异噻唑) 进行偶联反应和纯化。将游离碱溶解在甲醇 (3.5 mL/mmol 起始酸) 中, 并用乙醚中的 1N 盐酸 (3.5 mL/mmol 起始酸) 处理。用乙醚 (7 mL/mmol 起始酸) 稀释所得悬浮液, 并于室温下放置 2 小时。过滤收集固体, 用乙醚淋洗, 并干燥, 由此得到盐酸盐, 收率为 40-60%。

[1155] 采用该方法制备以下化合物:

[1156] 实施例 106 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

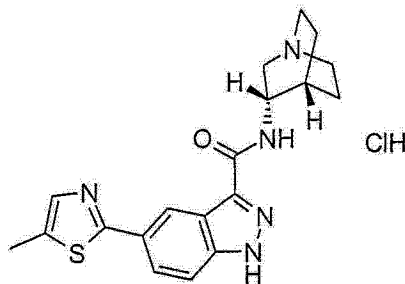
[1157]



[1158] 采用方法 D 制备, 收率为 42%。 1H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 14.02 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.89 (d, $J=7.0$, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.5$, 1H), 7.49 (dd, $J=8.0, 1.0$, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.73 (m, 1H); LC/MS(EI) t_R 2.61, m/z 295 ($M^+ + 1$)。

[1159] 实施例 107 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

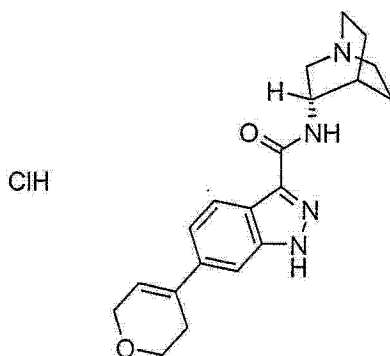
[1160]



[1161] 采用方法 D 制备, 收率为 56%。LC/MS (EI) t_R 5.53, m/z 368 (M^+ +1)。

[1162] 实施例 108 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

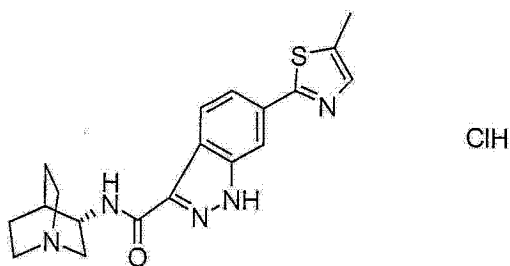
[1163]



[1164] 采用方法 D 制备, 收率为 29%。LC/MS (EI) t_R 3.20, m/z 353 (M^+ +1)。

[1165] 实施例 109 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

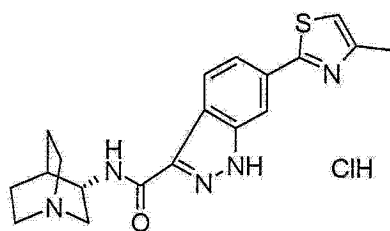
[1166]



[1167] 采用方法 D 制备。LC/MS (EI) t_R 13.28 [在 4.6mm×250mm YMCODS-AQ S-5120m 柱上, 采用在 35 分钟内 05/95 至 95/05 乙腈 (0.05% 三氟乙酸)/水 (0.05% 三氟乙酸) 的梯度进行分析 HPLC], m/z 368 (M^+ +1)。

[1168] 实施例 110 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

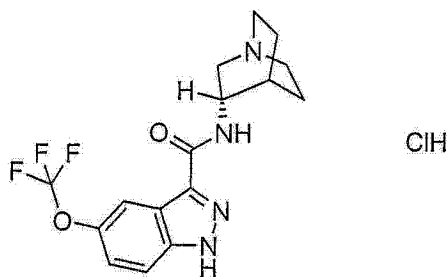
[1169]



[1170] 采用方法 D 制备, 收率为 57%。LC/MS(EI) t_R 14.00, m/z 367 (ES-Neg) (M^+)。

[1171] 实施例 111 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

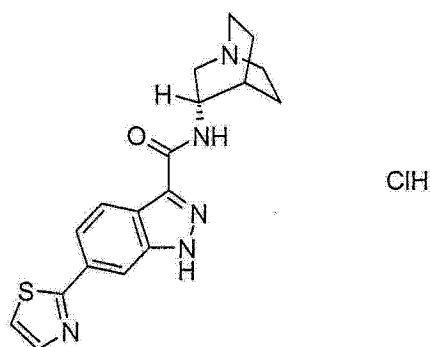
[1172]



[1173] 采用方法 D 制备, 收率为 60%。LC/MS(EI) t_R 5.13, m/z 355 (M^+ +1)。

[1174] 实施例 112 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

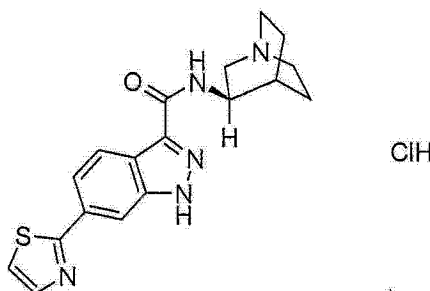
[1175]



[1176] 采用方法 D 制备, 收率为 68%。LC/MS(EI) t_R 2.58, m/z 354 (M^+ +1)。

[1177] 实施例 113 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

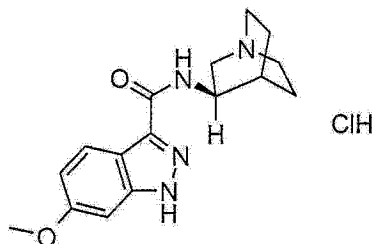
[1178]



[1179] 采用方法 D 制备, 收率为 38%。LC/MS(EI) t_R 2.58, m/z 354 (M^+ +1)。

[1180] 实施例 114 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-甲氧基-1H-吲唑-3-甲酰胺盐酸盐

[1181]



[1182] 采用方法 D 制备, 收率为 68%。LC/MS (EI) t_R 2.53, m/z 301 ($M^+ + 1$)。

[1183] 方法 E

[1184] 方法 E 提供由 3-奎宁环羧酸甲酯形成酰胺衍生物的方法。

[1185] 在 0℃ 下, 向胺在甲苯中的溶液中加入 1.0M 三甲基铝在甲苯中的溶液 (1.1 当量)。30 分钟后, 加入另外的 1.1 当量三甲基铝, 接着加入 3-奎宁环羧酸甲酯盐酸盐 (1.1 当量) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液。将反应混合物于 70℃ 下加热 10 小时, 冷却至室温, 并倾入冷的 (0℃) 碳酸氢钠水溶液中。用在二氯甲烷中的 5% 甲醇 (2×30mL) 萃取水层, 用盐水洗涤合并的有机层, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物。

[1186] 方法 F

[1187] 方法 F 提供将酰胺还原, 形成仲胺衍生物的方法。

[1188] 向酰胺 (50mg) 在四氢呋喃 (4mL) 中的溶液中加入氢化锂铝 (4.0 当量)。将反应混合物加热回流 4 小时, 冷却至 0℃, 并小心地用乙醇终止反应。将所得浆状物倾入冰水中, 用在二氯甲烷中的 5% 甲醇 (3×) 萃取, 并浓缩合并的有机层。通过制备 HPLC 纯化残余物。

[1189] 方法 G

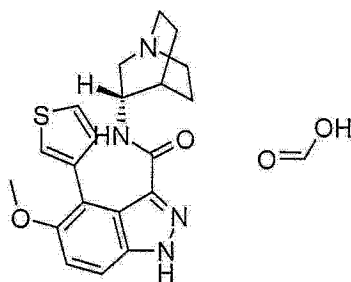
[1190] 方法 G 提供使溴化和碘化氨基奎宁环酰胺与硼酸偶联, 形成芳基取代的衍生物的方法。

[1191] 在 5mL 微波反应容器中加入溴化物 (0.286mmol)、硼酸 (0.588mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.0289mmol)、三叔丁基膦四氟硼酸盐 (0.0579mmol) 和碳酸钾 (0.810mmol)。将该容器抽空, 回充入氩气, 并用 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 稀释内容物。密封该容器, 并于 200℃ 下微波辐射 600 秒。将反应内容物过滤通过硅藻土 (甲醇洗涤), 并装载到 5g SCX 柱上。用甲醇 (50mL) 洗柱, 用在甲醇中的 2M 氨水洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 15-40%。

[1192] 采用该方法制备以下化合物:

[1193] 实施例 115 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-4-(3-噻吩基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

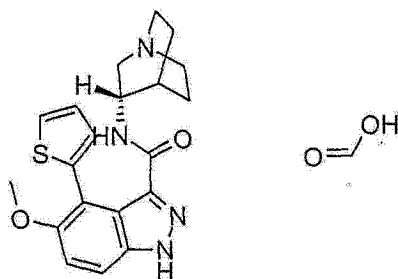
[1194]



[1195] 采用方法 G 或 C 制备, 收率为 37%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.1, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J=9.1, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 5H), 2.81 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R2.60, m/z383 (M⁺+1)。

[1196] 实施例 116 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-4-(2-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

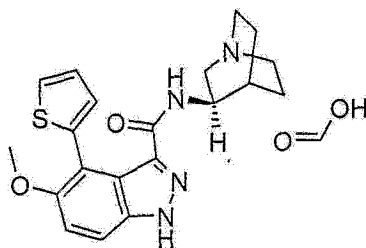
[1197]



[1198] 采用方法 G 或 C 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R2.62, m/z383 (M⁺+1)。

[1199] 实施例 117 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-甲氧基-4-(2-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

[1200]



[1201] 采用方法 G 或 C 制备, 收率为 16%。LC/MS (EI) t_R2.37, m/z383 (M⁺+1)。

[1202] 方法 H

[1203] 方法 H 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与格氏试剂偶联, 形成烷基取代的衍生物的方法。

[1204] 在 5mL 微波反应容器中加入二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.030mmol, 0.1 当量) 和溴化物 (0.30mmol)。将该容器抽空, 并回充入氩气。在另一反应容器中, 于室温下向在四氢呋喃中的 0.5M 氯化锌 (1.2mmol, 4 当量) 溶液中加入格氏试剂 (1.2mmol, 4 当量) 溶液。将悬浮液放置 30 分钟, 并经套管将全部内容物转移到反应容器中。密封该容器, 预搅拌 60 秒, 并于 100℃ 下微波辐射 600 秒。用乙酸 (0.5mL) 终止反应, 用甲醇稀释, 并转移到 SCX 柱上。用甲醇 (50mL) 洗柱, 用在甲醇中的 2M 氨水 (50mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过色谱

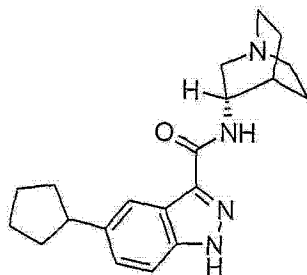
法 [90/10/1 二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵或 1/1 至 0/1 乙酸乙酯 / (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵)] 或者通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到产物, 收率为 20-50%。

[1205] 噻唑的格氏试剂可商购。或者, 可根据 Reeder, M. R. 等人, Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696 列出的方法制备芳基锂和相应的芳基锌试剂。根据该方法制备噻唑的锌试剂、1- 甲基咪唑和相关的试剂。

[1206] 采用该方法制备以下化合物:

[1207] 实施例 118 :N-[(3S)-1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3- 基]-5- 环戊基 -1H- 吡唑 -3- 甲酰胺

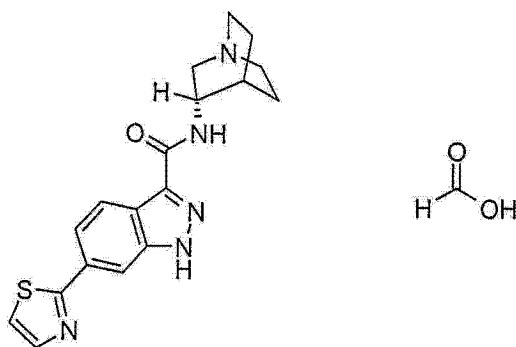
[1208]



[1209] 采用方法 H 制备, 收率为 21%。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.7$, 1H), 7.36 (d, $J=8.7$, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 3H), 2.0-1.5 (m, 10H); LC/MS (EI) t_{R} 5.11, m/z 339 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1210] 实施例 119 :N-[(3S)-1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3- 基]-6-(1,3- 噻唑 -2- 基)-1H- 吡唑 -3- 甲酰胺甲酸盐

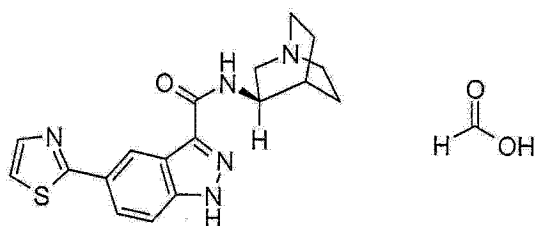
[1211]



[1212] 采用方法 H 制备, 收率为 37%。LC/MS (EI) t_{R} 4.28, m/z 354 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1213] 实施例 120 :N-[(3R)-1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3- 基]-5-(1,3- 噻唑 -2- 基)-1H- 吡唑 -3- 甲酰胺甲酸盐

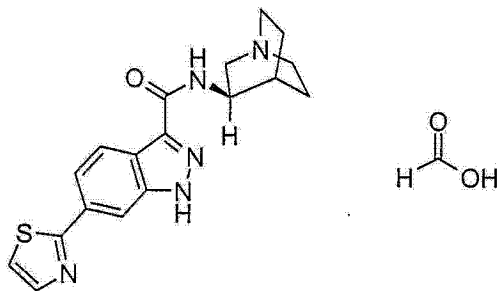
[1214]



[1215] 采用方法 H 制备, 收率为 18%。LC/MS (EI) t_{R} 2.54, m/z 354 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1216] 实施例 121 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

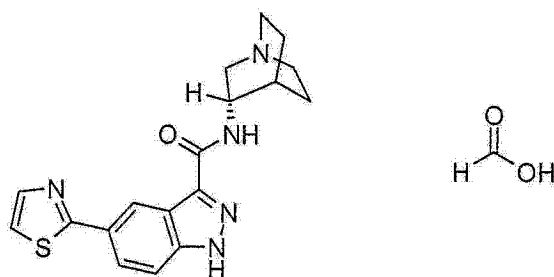
[1217]



[1218] 采用方法 H 制备, 收率为 18%。LC/MS(EI) t_R 2.58, m/z 354 (M^+ +1)。

[1219] 实施例 122 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

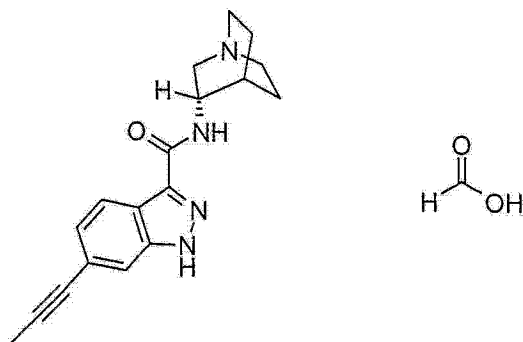
[1220]



[1221] 采用方法 H 制备, 收率为 12%。LC/MS(EI) t_R 3.96, m/z 354 (M^+ +1)。

[1222] 实施例 123 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

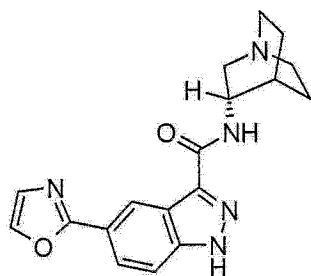
[1223]



[1224] 采用方法 H 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 4.97, m/z 309 (M^+ +1)。

[1225] 实施例 124 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺

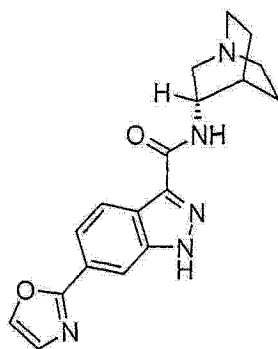
[1226]



[1227] 采用方法 H 制备, 收率为 71%。LC/MS(EI) t_R 2.58, m/z 338 (M^+ +1)。

[1228] 实施例 125 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

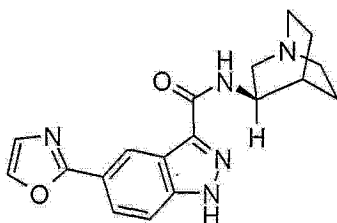
[1229]



[1230] 采用方法 H 制备, 收率为 85%。LC/MS(EI) t_R 2.61, m/z 338 (M^+ +1)。

[1231] 实施例 126 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

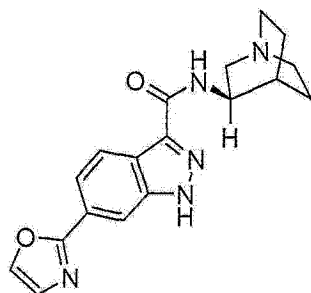
[1232]



[1233] 采用方法 H 制备, 收率为 55%。LC/MS(EI) t_R 3.12, m/z 338 (M^+ +1)。

[1234] 实施例 127 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1235]

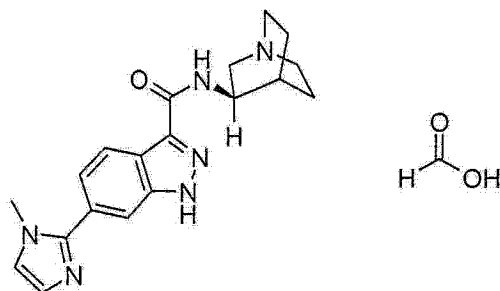


[1236] 采用方法 H 制备, 收率为 72%。LC/MS(EI) t_R 2.64, m/z 338 (M^+ +1)。

[1237] 实施例 128 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1-甲基-1H-咪

唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

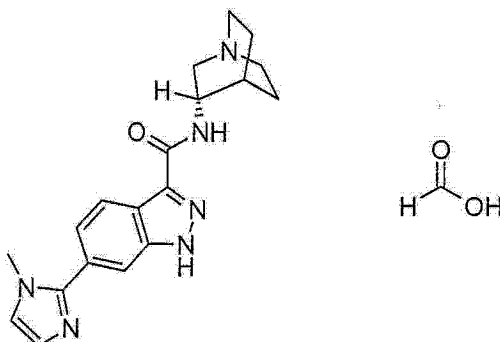
[1238]



[1239] 采用方法 H 制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 1.21, m/z 351 (M^+ +1)。

[1240] 实施例 129 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

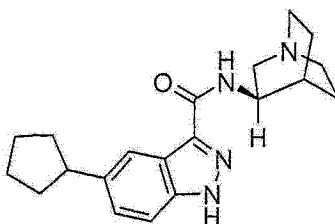
[1241]



[1242] 采用方法 H 制备, 收率为 18%。LC/MS (EI) t_R 1.23, m/z 351 (M^+ +1)。

[1243] 实施例 130 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺

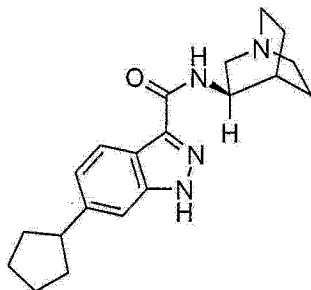
[1244]



[1245] 采用方法 H 制备, 收率为 25%。LC/MS (EI) t_R 5.27, m/z 339 (M^+ +1)。

[1246] 实施例 131 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺

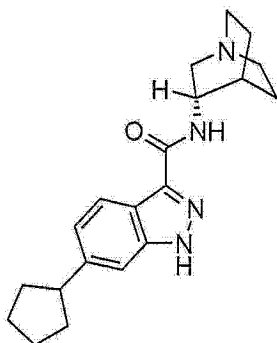
[1247]



[1248] 采用方法 H 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 5.11, m/z 339 ($M^+ + 1$)。

[1249] 实施例 132 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺

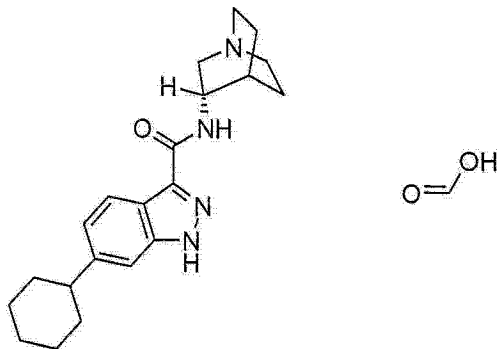
[1250]



[1251] 采用方法 H 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 5.10, m/z 339 ($M^+ + 1$)。

[1252] 实施例 133 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

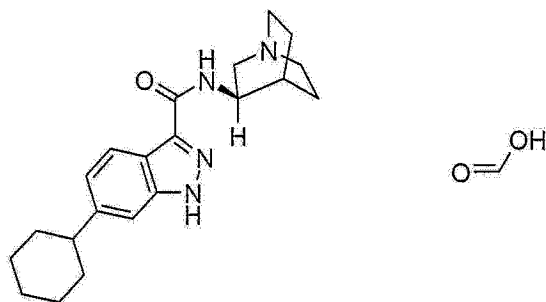
[1253]



[1254] 采用方法 H 制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 5.37, m/z 353 ($M^+ + 1$)。

[1255] 实施例 134 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

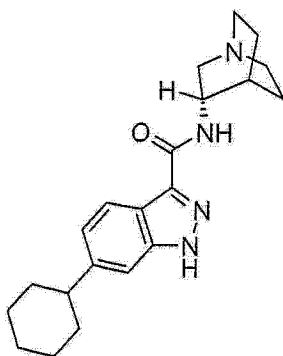
[1256]



[1257] 采用方法 H 制备, 收率为 12%。LC/MS (EI) t_R 5.33, m/z 353 (M^+ +1)。

[1258] 实施例 135 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺

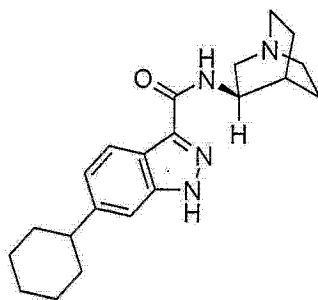
[1259]



[1260] 采用方法 H 制备, 收率为 32%。LC/MS (EI) t_R 5.37, m/z 353 (M^+ +1)。

[1261] 实施例 136 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺

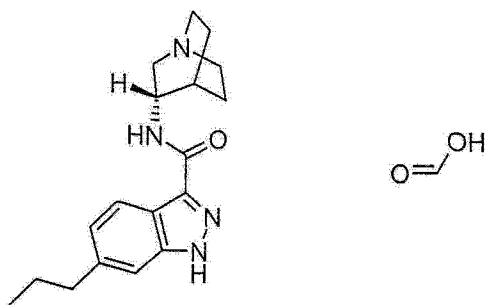
[1262]



[1263] 采用方法 H 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 5.39, m/z 353 (M^+ +1)。

[1264] 实施例 137 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

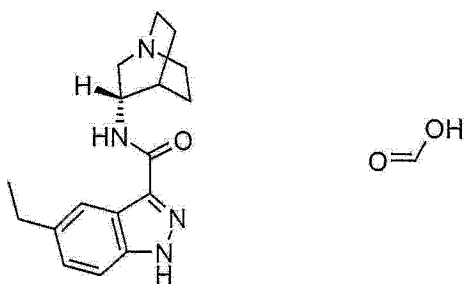
[1265]



[1266] 采用方法 H 制备, 收率为 6%。LC/MS(EI) t_R 4.84, m/z 315 (M^+ +1)。

[1267] 实施例 138 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

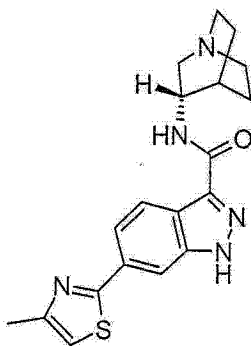
[1268]



[1269] 采用方法 H 制备, 收率为 19%。LC/MS(EI) t_R 4.48, m/z 299 (M^+ +1)。

[1270] 实施例 139 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

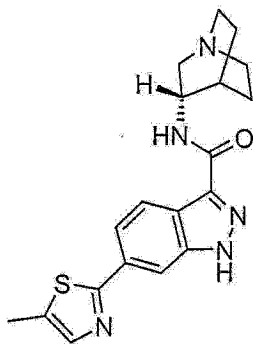
[1271]



[1272] 采用方法 H 制备, 收率为 43%。LC/MS(EI) t_R 4.98, m/z 368 (M^+ +1)。

[1273] 实施例 140 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

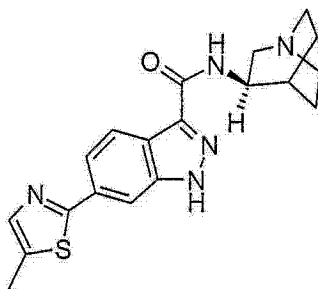
[1274]



[1275] 采用方法 H 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 4.96, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

[1276] 实施例 141 : N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

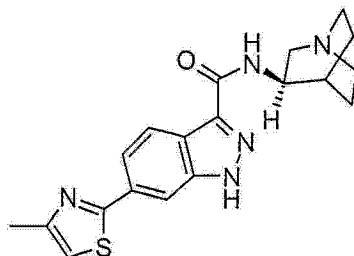
[1277]



[1278] 采用方法 H 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 5.01, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

[1279] 实施例 142 : N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

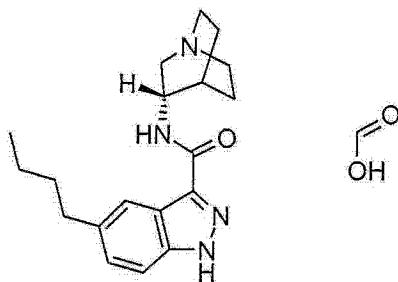
[1280]



[1281] 采用方法 H 制备, 收率为 56%。LC/MS(EI) t_R 4.59, m/z 368 ($M^+ + 1$)。

[1282] 实施例 143 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(丁基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

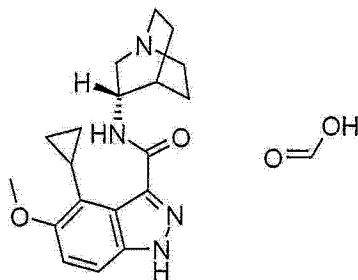
[1283]



[1284] 采用方法 H 制备, 收率为 15%。LC/MS(EI) t_R 5.41, m/z 327 ($M^+ + 1$)。

[1285] 实施例 144 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-环丙基-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

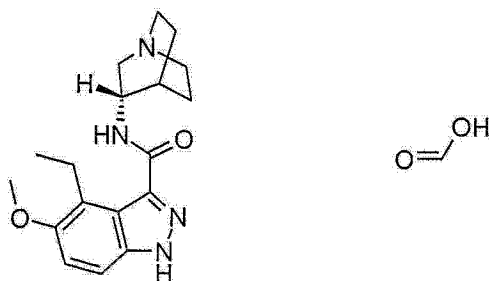
[1286]



[1287] 采用方法 H 制备, 收率为 20%。LC/MS(EI) t_R 2.73, m/z 341 (M^+ +1)。

[1288] 实施例 145 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-4-乙基-5-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

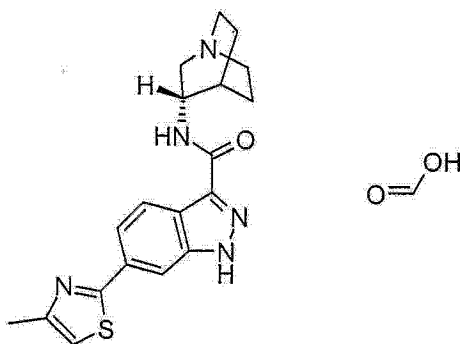
[1289]



[1290] 采用方法 H 制备, 收率为 10%。LC/MS(EI) t_R 2.42, m/z 329 (M^+ +1)。

[1291] 实施例 146 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

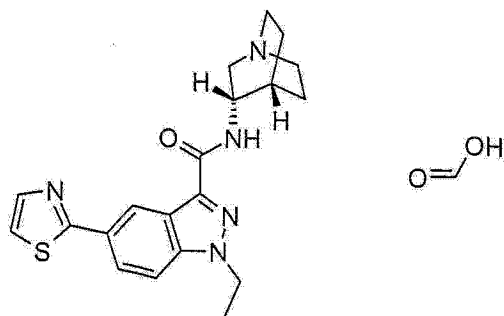
[1292]



[1293] 采用方法 H 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 4.98, m/z 368 (M^+ +1)。

[1294] 实施例 147 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-乙基-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

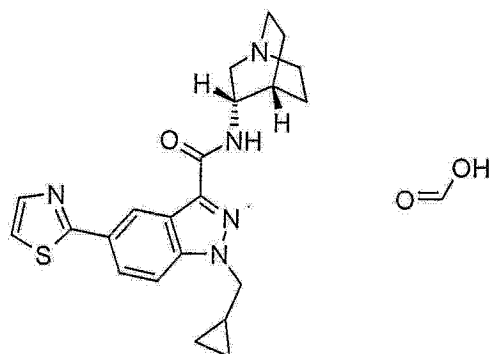
[1295]



[1296] 采用方法 H 制备, 收率为 61%。LC/MS(EI) t_R 3.63, m/z 382 (M^+ +1)。

[1297] 实施例 148 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-环丙基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

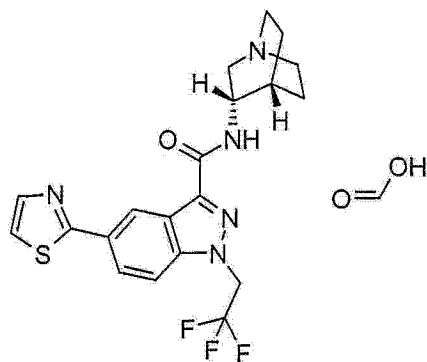
[1298]



[1299] 采用方法 H 制备, 收率为 10%。LC/MS(EI) t_R 3.97, m/z 408 (M^+ +1)。

[1300] 实施例 149 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

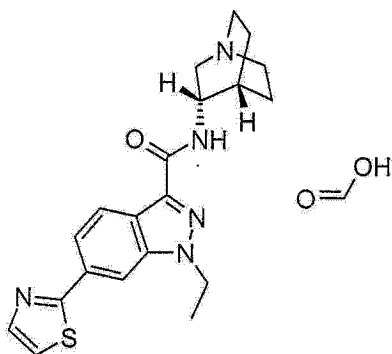
[1301]



[1302] 采用方法 H 制备, 收率为 18%。LC/MS(EI) t_R 3.87, m/z 436 (M^+ +1)。

[1303] 实施例 150 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-乙基-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

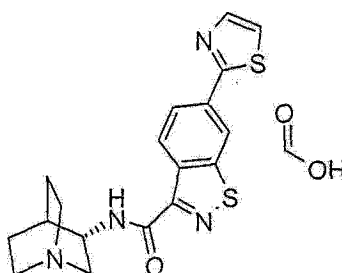
[1304]



[1305] 采用方法 H 制备, 收率为 32%。LC/MS(EI) t_R 3.67, m/z 382 (M^+ +1)。

[1306] 实施例 151 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

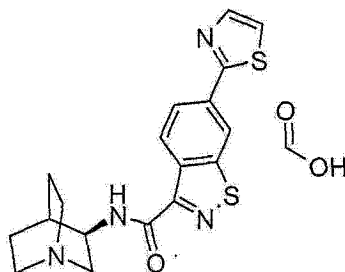
[1307]



[1308] 采用方法 H 制备, 收率为 16%。LC/MS(EI) t_R 5.20, m/z 371 (M^+ +1)。

[1309] 实施例 152 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

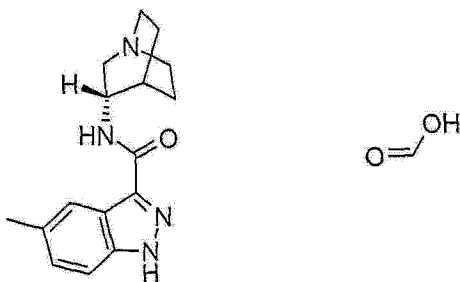
[1310]



[1311] 采用方法 H 制备, 收率为 36%。LC/MS(EI) t_R 5.16, m/z 371 (M^+ +1)。

[1312] 实施例 153 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(甲基)-1H-咪唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1313]



[1314] 采用方法 H 或 C 制备, 收率为 13%。LC/MS(EI) t_R 3.18, m/z 285 (M^+ +1)。

[1315] 方法 I

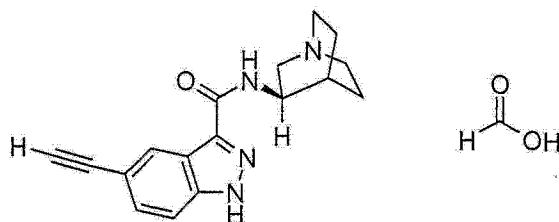
[1316] 方法 I 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与乙炔偶联, 形成炔基取代的衍生物的方法。

[1317] 在 5mL 微波反应容器中加入二(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.0597mmol, 0.1 当量)、碘化铜(I) (0.0719mmol, 0.12 当量)、三苯基膦 (0.124mmol, 0.2 当量) 和溴化物 (0.578mmol)。将该容器抽空, 并回充入氩气。加入炔 (0.71mmol, 1.2 当量)、二乙胺 (3.5mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL), 密封该容器, 并于 120°C 下微波辐射 1500 秒。将反应物在真空中减少到 ~1.5mL, 并转移到 SCX 柱上。用甲醇 (50mL) 洗柱, 用在甲醇中的 2M 氨水 (50mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过色谱法 [1/1 至 0/1 乙酸乙酯 / (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵)] 纯化残余物, 得到甲硅烷基乙炔, 收率为 90-95%。将硅烷溶解在四氢呋喃 (2.5mL) 中, 并用四丁基氟化铵 (0.6mL 在四氢呋喃中的 1M 溶液) 处理。将反应混合物放置 11 小时, 并转移到 SCX 柱上。用甲醇 (50mL) 洗柱, 用在甲醇 (50mL) 中的 2M 氨水洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 40-60%。

[1318] 采用该方法制备以下化合物:

[1319] 实施例 154 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

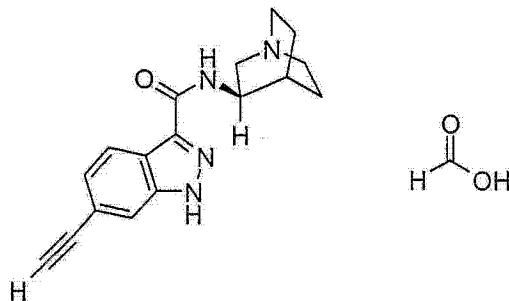
[1320]



[1321] 采用方法 I 制备, 收率为 36%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.7, 1H), 7.49 (dd, J=8.7, 1.4, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.31 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H); LC/MS(EI) t_R2.61, m/z295 (M⁺+1)。

[1322] 实施例 155 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

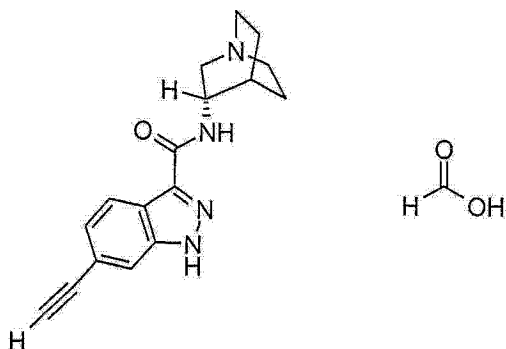
[1323]



[1324] 采用方法 I 制备, 收率为 40%。LC/MS(EI) t_R2.73, m/z295 (M⁺+1)。

[1325] 实施例 156 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

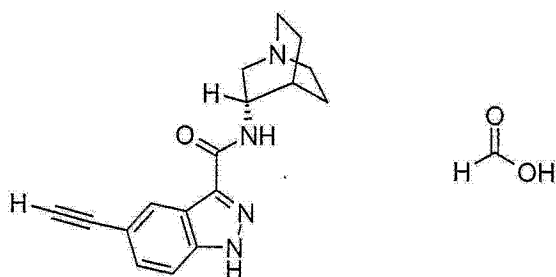
[1326]



[1327] 采用方法 I 制备, 收率为 29%。LC/MS(EI) t_R 2.73, m/z 295 (M^+ +1)。

[1328] 实施例 157 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-乙炔基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

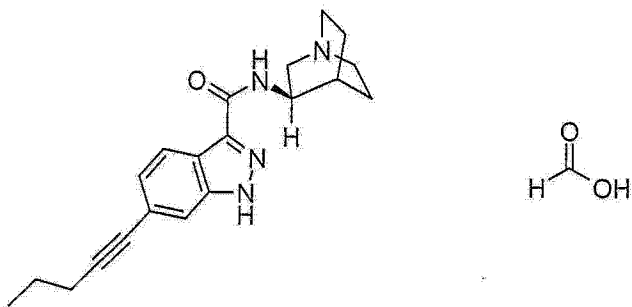
[1329]



[1330] 采用方法 I 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 2.63, m/z 295 (M^+ +1)。

[1331] 实施例 158 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(戊-1-炔-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

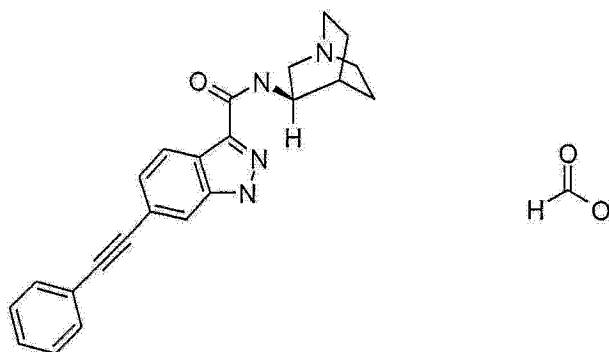
[1332]



[1333] 采用方法 I 制备, 收率为 37%。LC/MS(EI) t_R 5.28, m/z 337 (M^+ +1)。

[1334] 实施例 159 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(苯乙炔基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

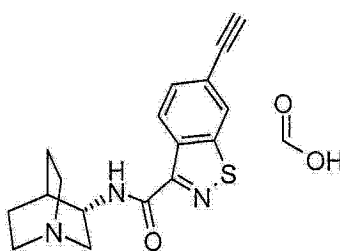
[1335]



[1336] 采用方法 I 制备, 收率为 36%。LC/MS(EI) t_R 5.46, m/z 371 (M^+ + 1)。

[1337] 实施例 160 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-乙炔基-1,2-苯并异噁唑-3-甲酰胺甲酸盐

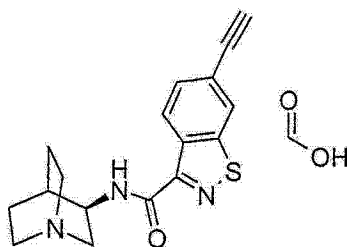
[1338]



[1339] 采用方法 I 制备, 收率为 9%。LC/MS(EI) t_R 4.24, m/z 312 (M^+ + 1)。

[1340] 实施例 161 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-乙炔基-1,2-苯并异噁唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1341]



[1342] 采用方法 I 制备, 收率为 5%。LC/MS(EI) t_R 5.22, m/z 312 (M^+ + 1)。

[1343] 方法 J

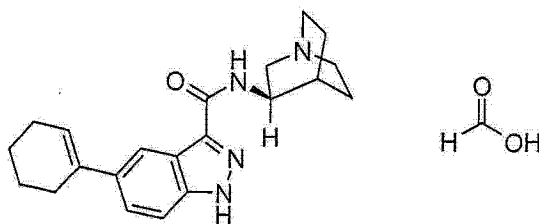
[1344] 方法 J 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与环状烯烃偶联, 形成环烯基取代的衍生物的方法。

[1345] 在 5mL 微波反应容器中加入乙酸钡 (II) (0.012mmol, 0.04 当量)、三邻甲苯基膦 (0.030mmol, 0.1 当量) 和溴化物 (0.358mmol)。将该容器抽空, 并回充入氩气。加入烯烃 (0.30mmol)、二异丙基乙胺 (63 μ L) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2.8mL), 密封该容器, 并于 220 $^{\circ}$ C 下微波辐射 300 秒。将反应物转移到 SCX 柱上, 并用甲醇 (50mL) 洗柱。用在甲醇中的 2M 氨水 (50mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过色谱法 [1/1 至 0/1 乙酸乙酯 / (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵)] 纯化残余物, 并进一步通过制备 HPLC 纯化, 由此得到产物, 收率为 7-40%。

[1346] 采用该方法制备以下化合物:

[1347] 实施例 162 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(环己-1-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

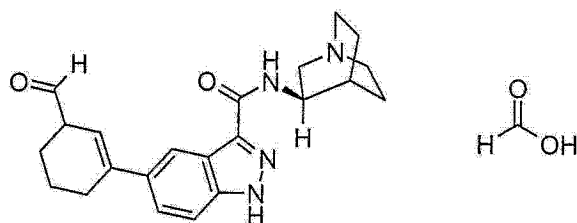
[1348]



[1349] 采用方法 J 制备, 收率为 7%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.48(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.53(d, J=8.7, 1H), 7.37(dd, J=8.7, 1.6, 1H), 5.77(m, 1H), 4.52(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.35(m, 5H), 2.38(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.10(m, 2H), 1.93(m, 1H); LC/MS(EI) t_R5.14, m/z351(M⁺+1)。

[1350] 实施例 163 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-甲酰基环己-1-烯-1-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

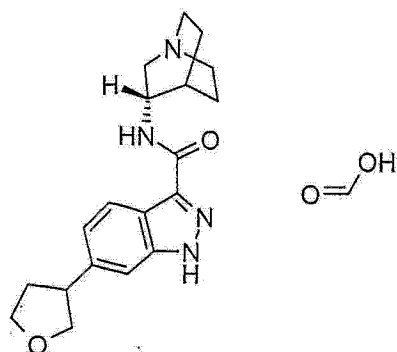
[1351]



[1352] 采用方法 J 制备, 收率为 1%。LC/MS(EI) t_R4.91, m/z379(M⁺+1)。

[1353] 实施例 164 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(四氢呋喃-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1354]



[1355] 采用方法 J 制备, 接着氢化, 收率为 2%。LC/MS(EI) t_R3.59, m/z341(M⁺+1)。

[1356] 方法 K

[1357] 方法 K 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与氰化镍(II)偶联, 形成氰基取代的衍生物的方法。

[1358] 在 5mL 微波反应容器中加入氰化镍(II) (3.11mmol, 5.4 当量) 和溴化物 (0.578mmol)。将该容器抽空, 回充入氩气, 并用 N-甲基吡咯烷酮 (5.0mL) 稀释。密封该容器, 并于 200°C 下微波辐射 2400 秒。将反应物转移到 SCX 柱上, 并用甲醇 (50mL) 洗柱。用在甲醇中的 2M 氨水 (50mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物,

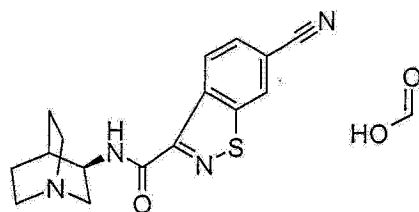
收率为 10-40%。

[1359] 参考文献 :Arvella, R. K. ;Leadbeater, N. E. J. Org. Chem. 2003, 68, 9122.

[1360] 采用该方法制备以下化合物 :

[1361] 实施例 165 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

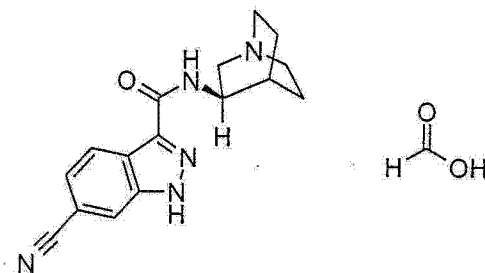
[1362]



[1363] 采用方法 K 制备,收率为 41%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.94(d, J=8.5, 1H), 8.63(s, 1H), 7.83(d, J=8.5, 1H), 4.55(m, 1H), 3.89-3.81(m, 1H), 3.53-3.31(m, 5H), 2.42(m, 1H), 2.26-2.16(m, 1H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.99-1.91(m, 1H); LC/MS(EI) t_R3.68, m/z313(M⁺+1)。

[1364] 实施例 166 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-氰基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

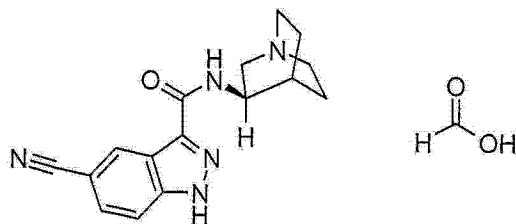
[1365]



[1366] 采用方法 K 制备,收率为 39%。LC/MS(EI) t_R2.59, m/z296(M⁺+1)。

[1367] 实施例 167 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-氰基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

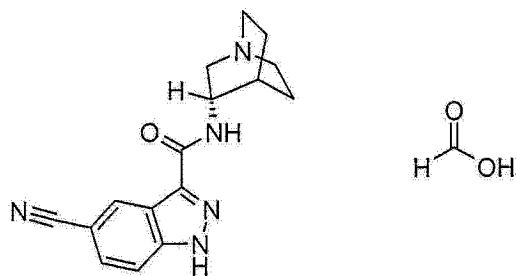
[1368]



[1369] 采用方法 K 制备,收率为 52%。LC/MS(EI) t_R2.55, m/z296(M⁺+1)。

[1370] 实施例 168 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-氰基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

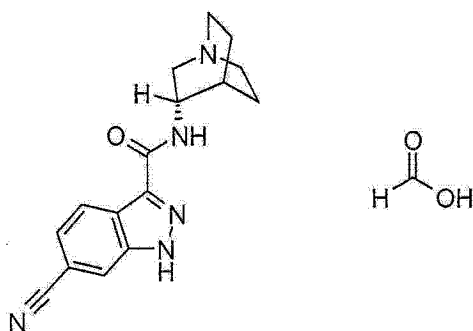
[1371]



[1372] 采用方法 K 制备, 收率为 18%。LC/MS (EI) t_R 2.47, m/z 296 ($M^+ + 1$)。

[1373] 实施例 169 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-氰基-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

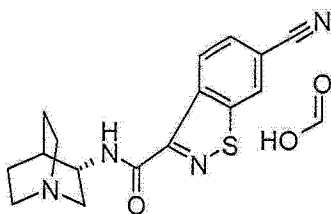
[1374]



[1375] 采用方法 K 制备, 收率为 42%。LC/MS (EI) t_R 2.47, m/z 296 ($M^+ + 1$)。

[1376] 实施例 170 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

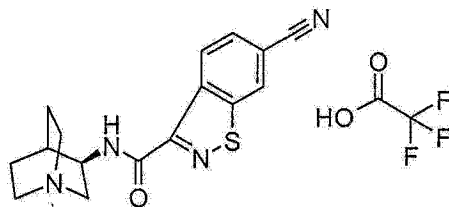
[1377]



[1378] 采用方法 K 制备, 收率为 48%。LC/MS (EI) t_R 2.99, m/z 313 ($M^+ + 1$)。

[1379] 实施例 171 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺三氟乙酸盐

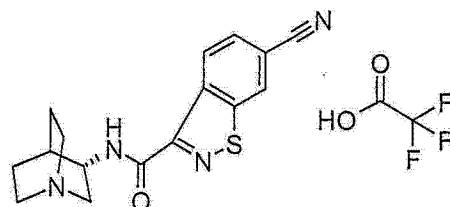
[1380]



[1381] 采用方法 K 制备, 收率为 41%。LC/MS (EI) t_R 3.68, m/z 313 ($M^+ + 1$)。

[1382] 实施例 172 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-氰基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺三氟乙酸盐

[1383]



[1384] 采用方法 K 制备, 收率为 48%。LC/MS (EI) t_R 2.99, m/z 313 (M^+ + 1)。

[1385] 方法 L

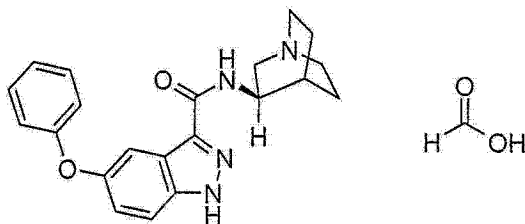
[1386] 方法 L 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与苯酚偶联, 形成二芳基醚衍生物的方法。

[1387] 在 2.5 mL 微波反应容器中加入三氟甲磺酸铜 (II) (0.144 mmol, 0.5 当量)、碳酸铯 (0.565 mmol, 2 当量)、苯甲酸 (0.402 mmol, 1.4 当量) 和溴化物 (0.284 mmol)。将该容器抽空, 并回充入氩气。加入苯酚在 N,N-二甲基甲酰胺中的 0.5 M 溶液 (1.2 mL, 0.60 mmol, 2.1 当量) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.3 mL), 密封该容器, 并于 200 °C 下微波辐射 2400 秒。将反应物转移到 SCX 柱上, 并用甲醇 (50 mL) 洗柱。用在甲醇中的 2 M 氨水 (50 mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过色谱法 [1/1 至 0/1 乙酸乙酯 (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵)] 纯化残余物, 并通过制备 HPLC 进一步纯化, 由此得到产物, 收率为 10-40%。

[1388] 采用该方法制备以下化合物:

[1389] 实施例 173: N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-苯氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

[1390]



[1391] 采用方法 L 制备, 收率为 2%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.8, 1H), 7.63 (d, J=9.0, 1H), 7.37 (dd, J=8.4, 7.5, 2H), 7.23 (dd, J=9.0, 2.3, 1H), 7.12 (t, J=7.4, 2H), 7.01 (d, J=8.8, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.35 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5.02, m/z 363 (M^+ + 1)。

[1392] 方法 M

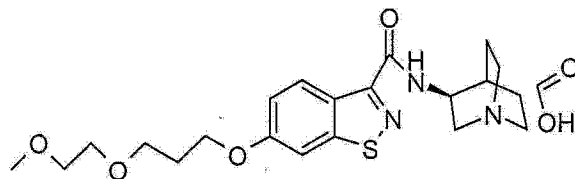
[1393] 方法 M 提供使带有苯胺或苯酚的氨基奎宁环酰胺与烷基化试剂偶联, 形成二级苯胺或醚取代的衍生物的方法。

[1394] 向 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺 (0.400 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (2.00 mmol) 和环丙基甲基溴 (0.47 mmol)。将反应物放置 16 小时, 并真空除去溶剂。用 10/1 二氯甲烷 / 甲醇 (3×) 萃取残余物, 并浓缩合并的萃取液。通过制备 HPLC, 使用 95/5 至 20/80 水 (0.1% 甲酸) / 乙腈 (0.1% 甲酸) 的 8 分钟梯度纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 32%。

[1395] 通过该方法制备以下化合物:

[1396] 实施例 174: N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙氧基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

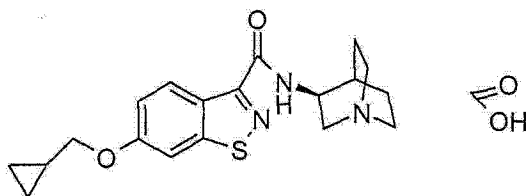
[1397]



[1398] 采用方法 M 制备, 收率为 30%。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.55 (d, $J=9.0$, 1H), 8.38 (宽, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (t, $J=9.0$, 1H), 3.70–3.45 (m, 11H), 3.31 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.30 (t, $J=6.0$, 2H); LC/MS (EI) t_{R} 2.88, m/z 420 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1399] 实施例 175: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(环丙基甲氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1400]



[1401] 采用方法 M 制备, 收率为 32%。LC/MS (EI) t_{R} 3.48, m/z 358 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1402] 方法 N

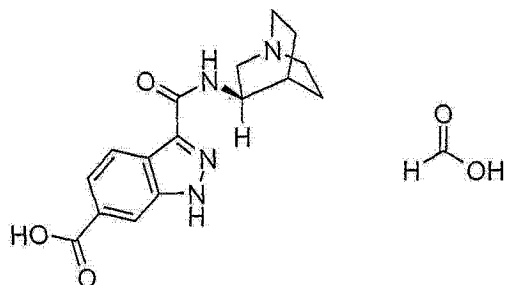
[1403] 方法 N 提供使脒取代的 3-氨基奎宁环酰胺水解, 形成羧基取代的衍生物的方法。

[1404] 在 2.5 mL 微波反应容器中加入脒 (0.195 mmol)、水 (2.0 mL) 和 2N 氢氧化钠 (0.5 mL)。密封该容器, 并于 200 °C 下微波辐射 1800 秒。将反应物用乙酸 (~1.5 mL) 酸化, 并转移到 SCX 柱上。用甲醇 (50 mL) 洗柱, 用在甲醇中的 2M 氨水 (50 mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 5–30%。

[1405] 采用该方法制备以下化合物:

[1406] 实施例 176: 3-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-1H-吡唑-6-羧酸甲酸盐

[1407]



[1408] 采用方法 N 制备, 收率为 3%。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$, 1H), 7.89 (dd, $J=8.6, 1.2$, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.37 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_{R} 2.37, m/z 315 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1409] 方法 O

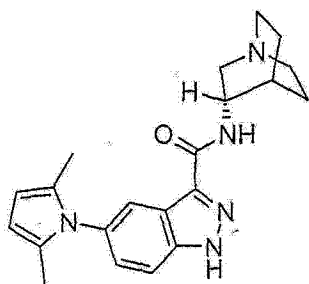
[1410] 方法 O 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与胺偶联, 形成氨基取代的衍生物的方法。

[1411] 在 5mL 微波反应容器中加入溴化物 (133mg, 0.37mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (34mg, 0.04mmol)、碳酸氢铯 (213mg, 1.1mmol) 和 (2'-二环己基磷基联苯-2-基)二甲胺 ((2'-dicyclohexylphosphanyl)biphenyl-2-yl)dimethylamine) (30mg, 0.07mmol)。接着将该瓶抽空,并回充入氩气。接着用胺 (0.7mL)、二噁烷 (1mL) 和三乙胺 (0.5mL) 稀释固体混合物,并密封该容器。将反应混合物于 120℃ 下微波辐射 1800 秒。将反应混合物过滤通过硅藻土短柱,并真空浓缩。通过色谱法 (90/10/1 二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵) 纯化粗产物,由此得到产物,其为无色固体,收率为 34%。

[1412] 采用该方法制备以下化合物:

[1413] 实施例 177 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

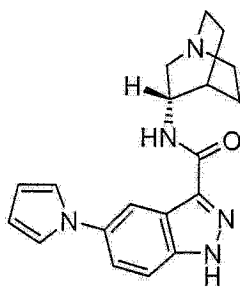
[1414]



[1415] 采用方法 0 制备,收率为 13%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.09(dd, J=1.9, 0.7, 1H), 7.55(d, J=8.8, 0.7, 1H), 7.41(dd, J=8.8, 1.9, 1H), 5.82(s, 2H), 4.22(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.03(m, 1H), 3.0-2.8(m, 4H), 2.06(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.99(s, 6H), 1.79(m, 2H), 1.55(m, 1H); LC/MS(EI) t_R5.00, m/z364 (M⁺+1)。

[1416] 实施例 178 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

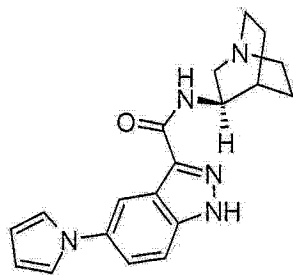
[1417]



[1418] 采用方法 0 制备,收率为 7%。LC/MS(EI) t_R4.94, m/z336 (M⁺+1)。

[1419] 实施例 179 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1420]



[1421] 采用方法 O 制备, 收率为 26%。LC/MS (EI) t_R 4.79, m/z 336 (M^+ + 1)。

[1422] 方法 P

[1423] 方法 P 提供使溴化 3-氨基奎宁环酰胺与环状仲胺偶联, 形成氨基取代的衍生物的方法。

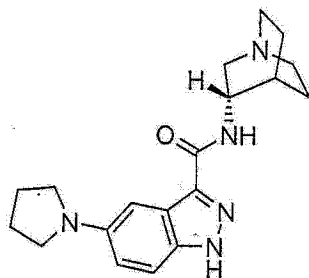
[1424] 在 2.5mL 微波反应容器中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.060mmol, 0.1 当量)、[2'-(二甲基氨基)联苯-2-基]二环己基膦 (0.060mmol, 0.1 当量) 和溴化物 (0.550mmol)。将该容器抽空, 并回充入氩气。加入胺 (0.66mmol, 1.2 当量) 和六甲基二硅基胺基锂在四氢呋喃中的 1M 溶液 (1.7mmol, 3 当量), 密封该容器, 并在 65°C 下加热 15 小时。将反应物转移到 SCX 柱上, 并用甲醇 (50mL) 洗柱。用在甲醇中的 2M 氨水 (50mL) 洗脱产物, 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 30-50%。

[1425] 参考文献: Harris, M. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L., Org. Lett. 2002, 4, 2885.

[1426] 采用该方法制备以下化合物:

[1427] 实施例 180: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-吡咯烷-1-基-1H-吡咯-3-甲酰胺

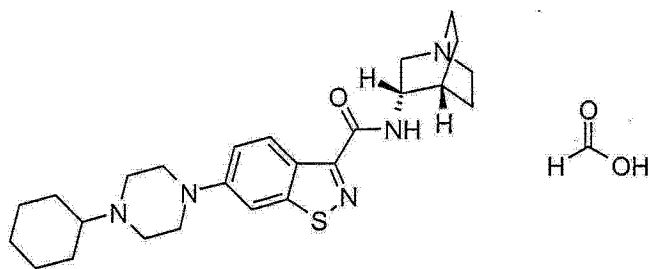
[1428]



[1429] 采用方法 P 制备, 收率为 24%。 1H NMR (CD_3OD) δ 7.43 (d, $J=9.1$, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d, $J=9.1$, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 5H), 3.15 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.53, m/z 340 (M^+ + 1)。

[1430] 实施例 181: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

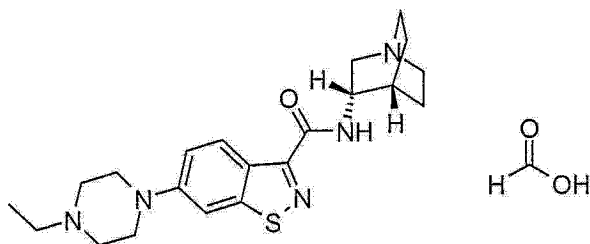
[1431]



[1432] 采用方法 P 制备, 收率为 52%。LC/MS(EI) t_R 2.40, m/z 454 (M^+ +1)。

[1433] 实施例 182 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

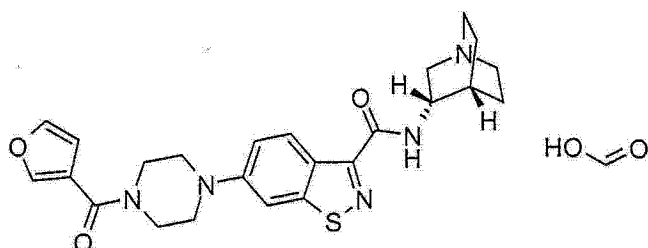
[1434]



[1435] 采用方法 P 制备, 收率为 51%。LC/MS(EI) t_R 1.57, m/z 400 (M^+ +1)。

[1436] 实施例 183 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[4-(3-呋喃甲酰)哌嗪-1-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

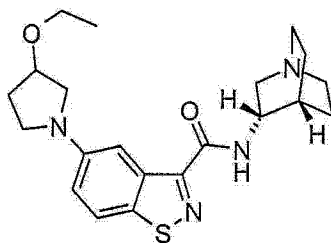
[1437]



[1438] 采用方法 P 制备, 收率为 50%。LC/MS(EI) t_R 4.61, m/z 466 (M^+ +1)。

[1439] 实施例 184 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(3-乙氧基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

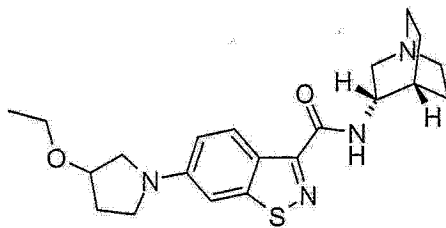
[1440]



[1441] 采用方法 P 制备, 收率为 58%。LC/MS(EI) t_R 3.87, m/z 401 (M^+ +1)。

[1442] 实施例 185 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(3-乙氧基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

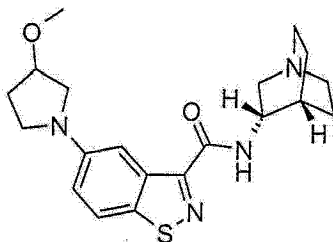
[1443]



[1444] 采用方法 P 制备, 收率为 41%。LC/MS (EI) t_R 3.67, m/z 401 ($M^+ + 1$)。

[1445] 实施例 186 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

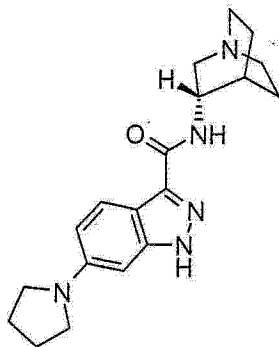
[1446]



[1447] 采用方法 P 制备, 收率为 19%。LC/MS (EI) t_R 3.63, m/z 387 ($M^+ + 1$)。

[1448] 实施例 187 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-吡咯烷-1-基-1H-吡啶-3-甲酰胺

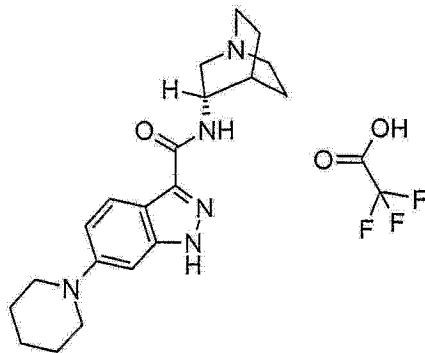
[1449]



[1450] 采用方法 P 制备, 收率为 24%。LC/MS (EI) t_R 4.63, m/z 340 ($M^+ + 1$)。

[1451] 实施例 188 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐

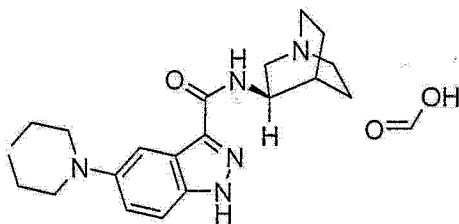
[1452]



[1453] 采用方法 P 制备, 收率为 51%。LC/MS (EI) t_R 1.88, m/z 354 ($M^+ + 1$)。

[1454] 实施例 189 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

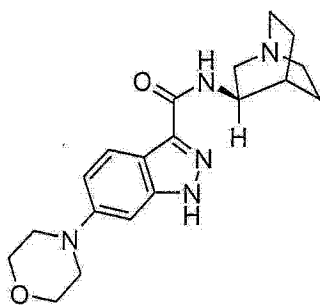
[1455]



[1456] 采用方法 P 制备, 收率为 26%。LC/MS(EI) t_R 1.60, m/z 354 (M^+ +1)。

[1457] 实施例 190 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-吗啉-4-基-1H-吡啶-3-甲酰胺

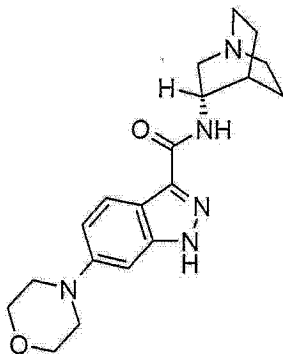
[1458]



[1459] 采用方法 P 制备, 收率为 25%。LC/MS(EI) t_R 2.60, m/z 356 (M^+ +1)。

[1460] 实施例 191 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(吗啉-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

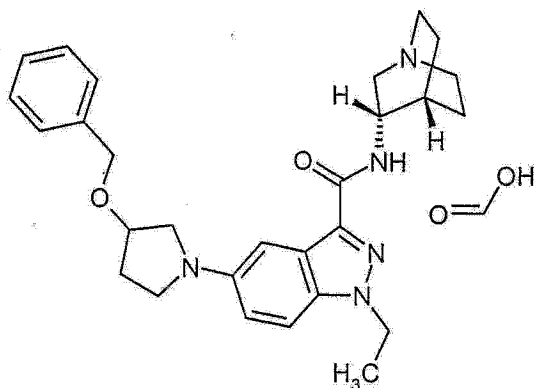
[1461]



[1462] 采用方法 P 制备, 收率为 16%。LC/MS(EI) t_R 2.42, m/z 356 (M^+ +1)。

[1463] 实施例 192 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[3-(苄氧基)吡咯烷-1-基]-1-乙基-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

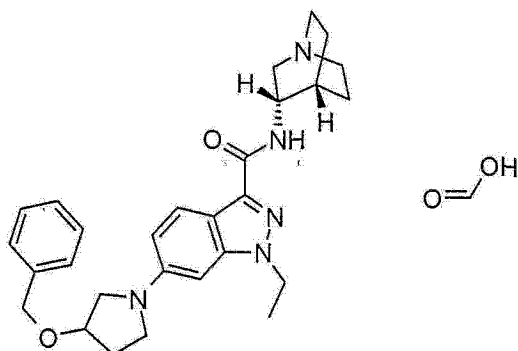
[1464]



[1465] 采用方法 P 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 4.53, m/z 474 ($M^+ + 1$)。

[1466] 实施例 193: N-[(3S)-1-(benzyloxy)-2,2,2-trimethyl-3-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-6-[3-(benzyloxy)pyrrolo[1,2-a]pyrazol-1-yl]-1-ethyl-1H-imidazole-3-carboxamide formate salt

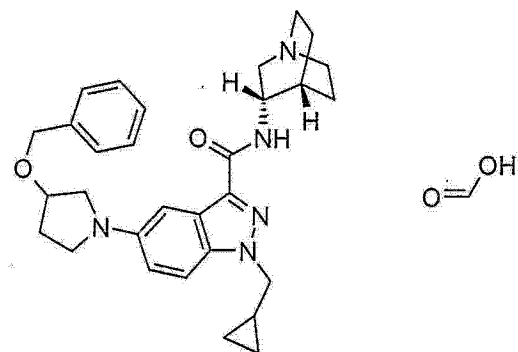
[1467]



[1468] 采用方法 P 制备, 收率为 48%。LC/MS(EI) t_R 4.55min, m/z 474 ($M^+ + 1$)。

[1469] 实施例 194: N-[(3S)-1-(benzyloxy)-2,2,2-trimethyl-3-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolo[1,2-a]pyrazol-1-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazole-3-carboxamide formate salt

[1470]



[1471] 采用方法 P 制备, 收率为 51%。LC/MS(EI) t_R 4.67min, m/z 500 ($M^+ + 1$)。

[1472] 方法 Q

[1473] 方法 Q 提供使溴化氨基奎宁环酰胺与二苯甲酮亚胺偶联, 形成苯胺衍生物的方法。

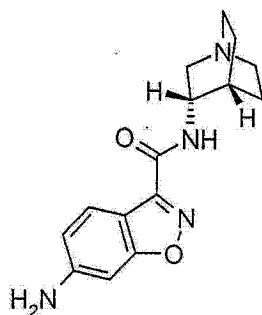
[1474] 将 N-[(3S)-1-(benzyloxy)-2,2,2-trimethyl-3-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide (6.30mmol)、乙酸钡 (1.00mmol) 和 9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦)咕吨 (Xantphos) (0.700mmol) 的混合物抽空, 并回充入氩气。用四氢呋喃 (150mL) 稀释固体, 并用碳酸钡

(7.00mmol) 和二苯甲酮亚胺 (6.80mmol) 处理。将反应混合物加热回流 16 小时。浓缩反应混合物, 并再溶解在四氢呋喃 (90mL) 和 3N 盐酸 (30mL) 的混合物中。将反应混合物放置 2 小时, 并浓缩。采用 70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵, 通过色谱法纯化残余物, 由此得到苯胺, 收率为 79%。将该苯胺直接用于随后的反应中。

[1475] 通过该方法制备以下化合物:

[1476] 实施例 195 :6-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

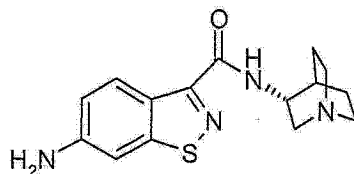
[1477]



[1478] 采用方法 Q 制备, 收率为 72%。LC/MS (EI) t_R 2.44, m/z 287 ($M^+ + 1$)。

[1479] 实施例 196 :6-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

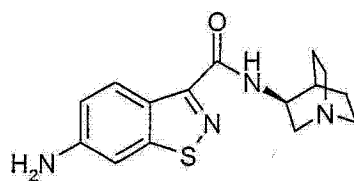
[1480]



[1481] 采用方法 Q 制备, 收率为 69%。LC/MS (EI) t_R 2.86, m/z 303 ($M^+ + 1$)。

[1482] 实施例 197 :5-氨基 -N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

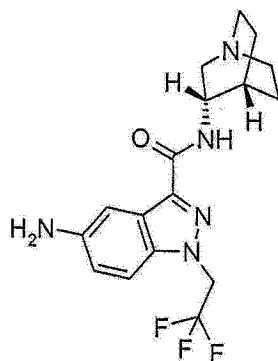
[1483]



[1484] 采用方法 Q 制备, 收率为 73%。LC/MS (EI) t_R 2.84, m/z 303 ($M^+ + 1$)。

[1485] 实施例 198 :5-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

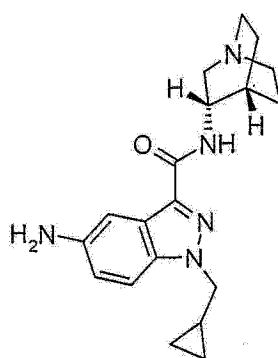
[1486]



[1487] 采用方法 Q 制备, 收率为 64%。LC/MS(EI) t_R 1.43, m/z 368 (M^+ +1)。

[1488] 实施例 199 : 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

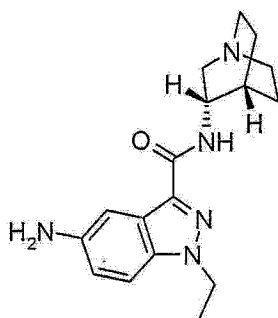
[1489]



[1490] 采用方法 Q 制备, 收率为 67%。LC/MS(EI) t_R 1.43, m/z 340 (M^+ +1)。

[1491] 实施例 200 : 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

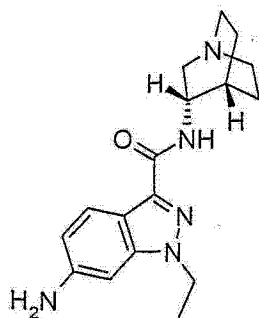
[1492]



[1493] 采用方法 Q 制备, 收率为 68%。LC/MS(EI) t_R 1.34, m/z 314 (M^+ +1)。

[1494] 实施例 201 : 6-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1495]



[1496] 采用方法 Q 制备, 收率为 61%。LC/MS(EI) t_R 1.36, m/z 314 ($M^+ + 1$)。

[1497] 方法 R

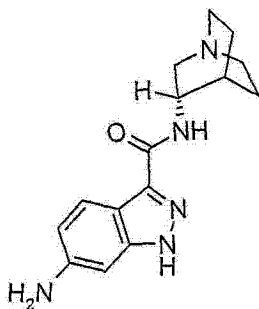
[1498] 方法 R 提供将硝基氨基奎宁环酰胺还原, 形成苯胺衍生物的方法。

[1499] 在 Parr 混合瓶中用甲醇 (100mL) 稀释硝基化合物 (1.06mmol) 和 10% 钨 / 碳 (100mg) 的混合物。将反应容器用氢气加压至 30psi, 并放置 3 小时。将反应物抽空, 回充入氮气, 并通过硅藻土过滤除去催化剂。浓缩有机层, 得到胺产物 (91%)。将该苯胺直接用于随后的反应中。

[1500] 通过该方法制备以下化合物:

[1501] 实施例 202 : 6-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

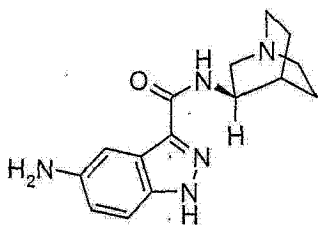
[1502]



[1503] 采用方法 R 制备, 收率为 4%。LC/MS(EI) t_R 1.85, m/z 386 ($M^+ + 1$)。

[1504] 实施例 203 : 5-氨基 -N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

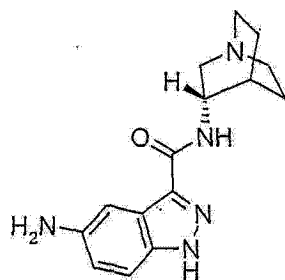
[1505]



[1506] 采用方法 R 制备, 收率为 91%。LC/MS(EI) t_R 1.36, m/z 286 ($M^+ + 1$)。

[1507] 实施例 204 : 5-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

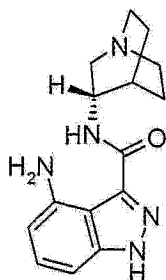
[1508]



[1509] 采用方法 R 制备, 收率为 95%。LC/MS (EI) t_R 1.30, m/z 286 ($M^+ + 1$)。

[1510] 实施例 205 : 4-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基] -1H- 吡唑 -3- 甲酰胺

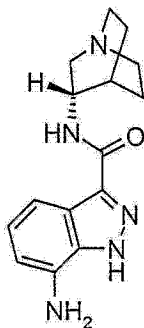
[1511]



[1512] 采用方法 R 由实施例 87 制备, 收率为 97%。LC/MS (EI) t_R 2.53, m/z 286 ($M^+ + 1$)。

[1513] 实施例 206 : 7-氨基 -N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基] -1H- 吡唑 -3- 甲酰胺

[1514]



[1515] 采用方法 R 由相应的 6-溴 -7-硝基类似物制备, 收率为 11%。LC/MS (EI) t_R 1.79, m/z 286 ($M^+ + 1$)。

[1516] 方法 S

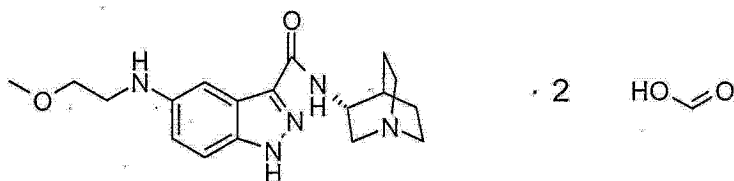
[1517] 方法 S 提供使 3-氨基奎宁环与醛偶联, 形成仲胺衍生物的方法。

[1518] 将 1H-吡唑 -4- 甲醛 (100mg)、3-氨基奎宁环二盐酸盐 (1.0 当量) 和 4 Å 分子筛在二噁烷 (4mL) 中的悬浮液加热回流 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用三乙酰氧基硼氢化钠 (3 当量) 处理。将反应混合物在室温下放置 2 小时, 并倾入水中, 用在二氯甲烷中的 5% 甲醇 (2×30mL) 萃取, 并浓缩合并的萃取液。通过制备 HPLC 纯化残余物。

[1519] 采用该方法制备以下化合物:

[1520] 实施例 207 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基] -5-[(2-甲氧基乙基) 氨基] -1H- 吡唑 -3- 甲酰胺二甲酸盐

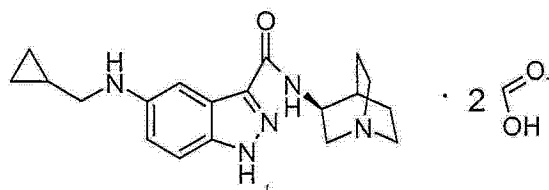
[1521]



[1522] 采用方法 S 制备, 收率为 48%。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.42 (d, J=9.0, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.0 (d, J=9.0, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 2.49-3.0 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 1.65, m/z 344 (M⁺+1)。

[1523] 实施例 208: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(环丙基甲基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

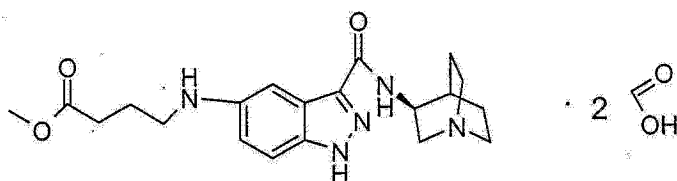
[1524]



[1525] 采用方法 S 制备, 收率为 42%。LC/MS (EI) t_R 1.77, m/z 340 (M⁺+1)。

[1526] 实施例 209: 4-[(3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)-1H-吡唑-5-基)氨基]丁酸甲酯二甲酸盐

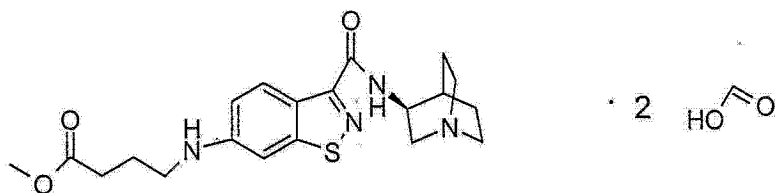
[1527]



[1528] 采用方法 S 制备, 收率为 62%。LC/MS (EI) t_R 1.36, m/z 386 (M⁺+1)。

[1529] 实施例 210: 4-[(3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)-1H-吡唑-6-基)氨基]丁酸甲酯二甲酸盐

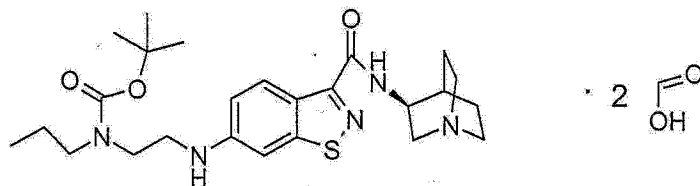
[1530]



[1531] 采用方法 S 制备, 收率为 55%。LC/MS (EI) t_R 2.62, m/z 403 (M⁺+1)。

[1532] 实施例 211: {2-[(3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-6-基)氨基]乙基}丙基氨基甲酸叔丁酯二甲酸盐

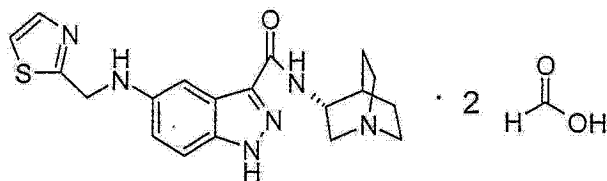
[1533]



[1534] 采用方法 S 制备, 收率为 63%。LC/MS (EI) t_R 5.59, m/z 488 (M^+ +1)。

[1535] 实施例 212 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

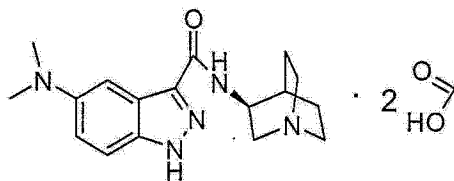
[1536]



[1537] 采用方法 S 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 2.84, m/z 383 (M^+ +1)。

[1538] 实施例 213 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(二甲基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

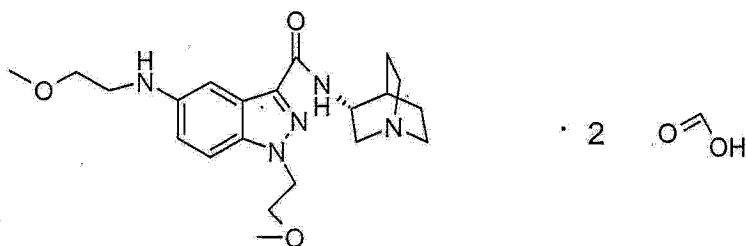
[1539]



[1540] 采用方法 S 制备, 收率为 52%。LC/MS (EI) t_R 1.68, m/z 314 (M^+ +1)。

[1541] 实施例 214 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-5-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

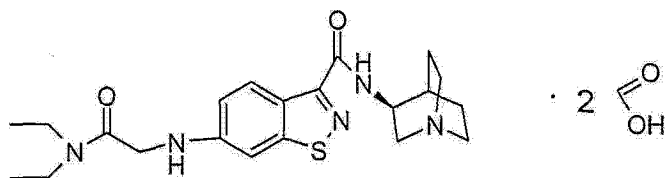
[1542]



[1543] 采用方法 S 制备, 收率为 9%。LC/MS (EI) t_R 2.84, m/z 402 (M^+ +1)。

[1544] 实施例 215 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[[2-(二乙基氨基)-2-氧代乙基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺二甲酸盐

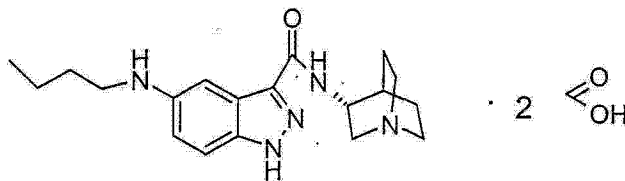
[1545]



[1546] 采用方法 S 制备, 收率为 67%。LC/MS(EI) t_R 3.67, m/z 416 (M^+ +1)。

[1547] 实施例 216 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-(丁基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

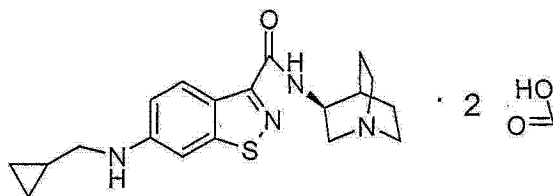
[1548]



[1549] 采用方法 S 制备, 收率为 47%。LC/MS(EI) t_R 2.38, m/z 342 (M^+ +1)。

[1550] 实施例 217 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[(环丙基甲基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺二甲酸盐

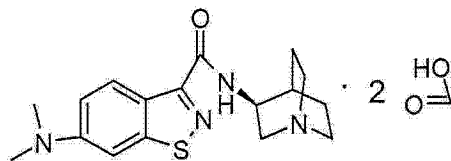
[1551]



[1552] 采用方法 S 制备, 收率为 45%。LC/MS(EI) t_R 4.50, m/z 357 (M^+ +1)。

[1553] 实施例 218 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(二甲基氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺二甲酸盐

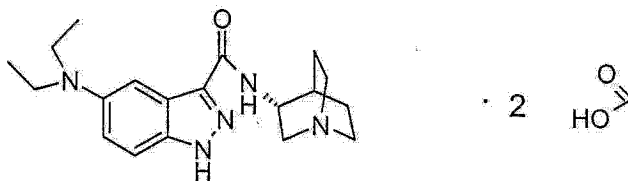
[1554]



[1555] 采用方法 S 制备, 收率为 51%。LC/MS(EI) t_R 2.53, m/z 331 (M^+ +1)。

[1556] 实施例 219 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(二乙基氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺二甲酸盐

[1557]



[1558] 采用方法 S 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 1.36, m/z 342 (M^+ +1)。

[1559] 方法 T

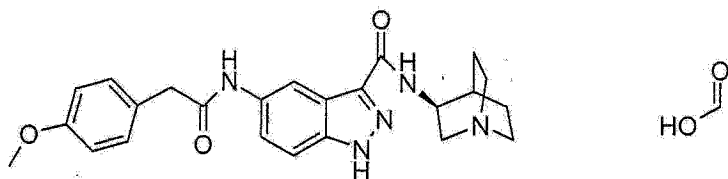
[1560] 方法 T 提供使氨基氨基奎宁环酰胺和酰化试剂偶联, 形成酰胺衍生物的方法。

[1561] 向 5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺 (0.42mmol) 在吡啶 (2mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液中加入三氟乙酸酐 (0.55mmol)。将混合物在室温下放置 16 小时, 并真空浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 30%, 并得到二酰化产物, 收率为 5%。

[1562] 通过该方法制备以下化合物:

[1563] 实施例 220 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(4-甲氧基苯基)乙酰基]氨基}-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

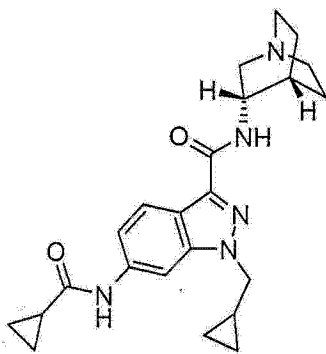
[1564]



[1565] 采用方法 T 制备, 收率为 31%。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64-7.43 (m, 6H), 5.32 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4.94, m/z 434 (M^+ +1)。

[1566] 实施例 221 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(环丙基羰基)氨基]-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

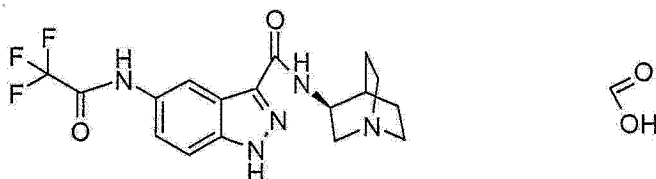
[1567]



[1568] 采用方法 T 制备, 收率为 45%。LC/MS (EI) t_R 4.77, m/z 408 (M^+ +1)。

[1569] 实施例 222 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(三氟乙酰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

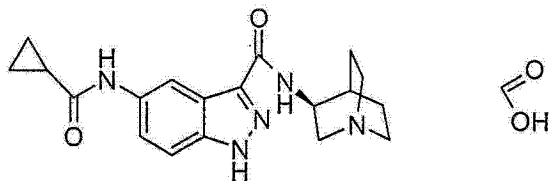
[1570]



[1571] 采用方法 T 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 3.28, m/z 382 (M^+ +1)。

[1572] 实施例 223 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(环丙基羰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

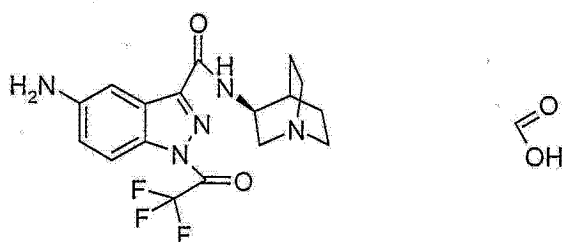
[1573]



[1574] 采用方法 T 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 2.61, m/z 354 (M^+ +1)。

[1575] 实施例 224 :5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(三氟乙酰基)-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐

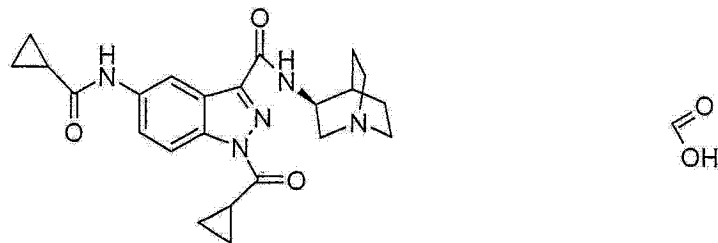
[1576]



[1577] 采用方法 T 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 2.92, m/z 382 (M^+ +1)。

[1578] 实施例 225 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基羰基)-5-[(环丙基羰基)氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

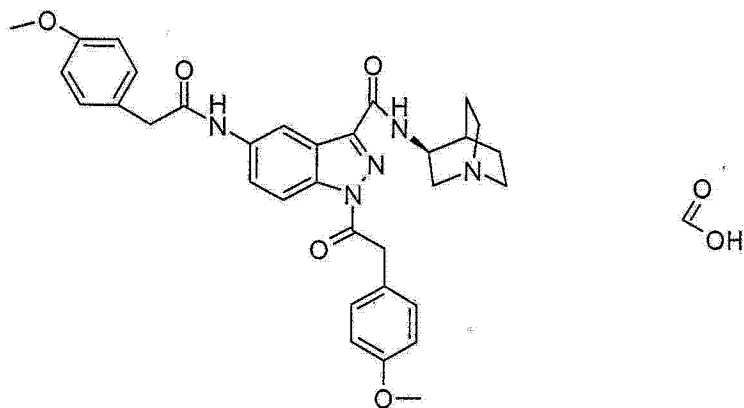
[1579]



[1580] 采用方法 T 制备, 收率为 30%。LC/MS(EI) t_R 5.09, m/z 422 (M^+ +1)。

[1581] 实施例 226 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-[(4-甲氧基苯基)乙酰基]-5-[(4-甲氧基苯基)乙酰基]氨基]-1H-吡啶-3-甲酰胺甲酸盐

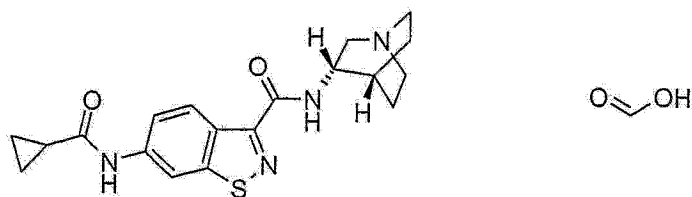
[1582]



[1583] 采用方法 T 制备, 收率为 31%。LC/MS (EI) t_R 5.44, m/z 583 ($M^+ + 1$)。

[1584] 实施例 227 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[(环丙基羰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

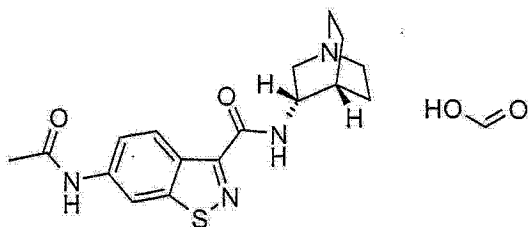
[1585]



[1586] 采用方法 T 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 3.66, m/z 371 ($M^+ + 1$)。

[1587] 实施例 228 : 6-(乙酰氨基)-N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

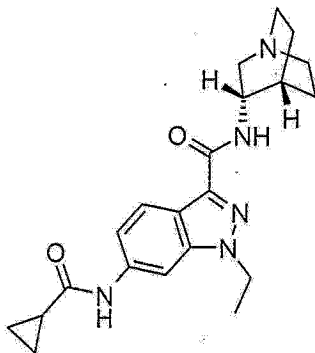
[1588]



[1589] 采用方法 T 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 2.42, m/z 345 ($M^+ + 1$)。

[1590] 实施例 229 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[(环丙基羰基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酰胺

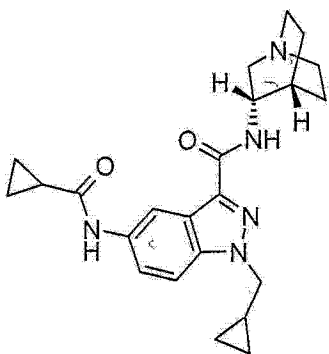
[1591]



[1592] 采用方法 T 制备, 收率为 33%。LC/MS (EI) t_R 3.44, m/z 382 ($M^+ + 1$)。

[1593] 实施例 230 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(环丙基羰基)氨基]-1-环丙基甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

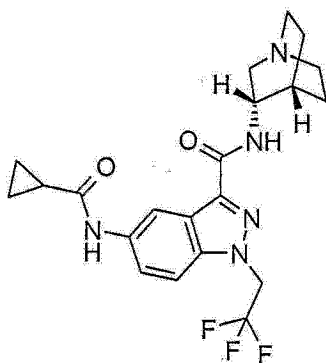
[1594]



[1595] 采用方法 T 制备, 收率为 44%。LC/MS (EI) t_R 3.68, m/z 408 ($M^+ + 1$)。

[1596] 实施例 231 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(环丙基羰基)氨基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1597]



[1598] 采用方法 T 制备, 收率为 47%。LC/MS (EI) t_R 3.66, m/z 436 ($M^+ + 1$)。

[1599] 方法 U

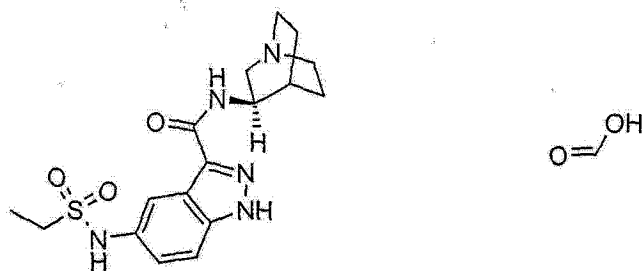
[1600] 方法 U 提供使氨基氨基奎宁环酰胺和磺酰化试剂偶联, 形成磺酰胺衍生物的方法。

[1601] 向胺 (0.20 mmol) 在吡啶 (2 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 的混合物中的溶液中加入乙磺酰氯 (0.25 mmol)。将混合物在室温下放置 16 小时, 并真空浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 60%, 并得到二磺酰化产物, 收率为 20%。

[1602] 通过该方法制备以下化合物:

[1603] 实施例 232 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(乙磺酰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1604]

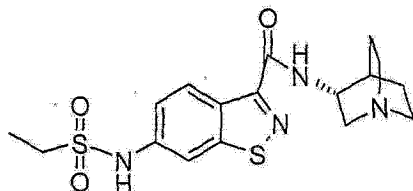


[1605] 采用方法 U 制备, 收率为 32%。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.9$, 1H)

, 7.41 (d, J=8.9, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (q, J=7.4, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.4, 3H); LC/MS (EI) t_R 2.37, m/z 378 (M^+ + 1)。

[1606] 实施例 233 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(乙磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

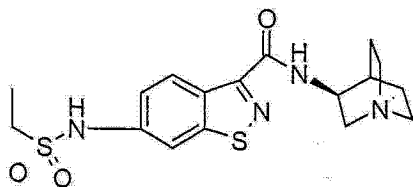
[1607]



[1608] 采用方法 U 制备, 收率为 74%。LC/MS (EI) t_R 2.85, m/z 395 (M^+ + 1)。

[1609] 实施例 234 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(乙磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

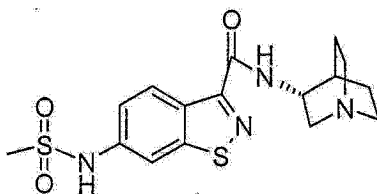
[1610]



[1611] 采用方法 U 制备, 收率为 73%。LC/MS (EI) t_R 2.82, m/z 395 (M^+ + 1)。

[1612] 实施例 235 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(甲磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

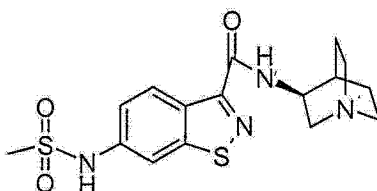
[1613]



[1614] 采用方法 U 制备, 收率为 71%。LC/MS (EI) t_R 2.84, m/z 381 (M^+ + 1)。

[1615] 实施例 236 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(甲磺酰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

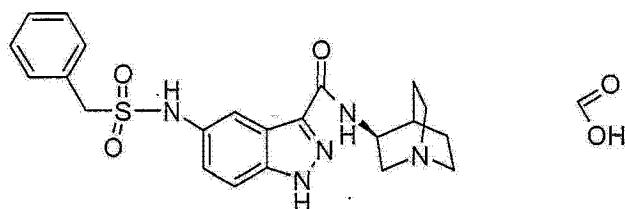
[1616]



[1617] 采用方法 U 制备, 收率为 69%。LC/MS (EI) t_R 2.82, m/z 381 (M^+ + 1)。

[1618] 实施例 237 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(苄磺酰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

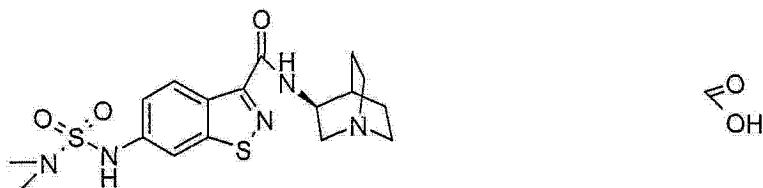
[1619]



[1620] 采用方法 U 制备, 收率为 35%。LC/MS (EI) t_R 4.64, m/z 440 (M^+ +1)。

[1621] 实施例 238 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

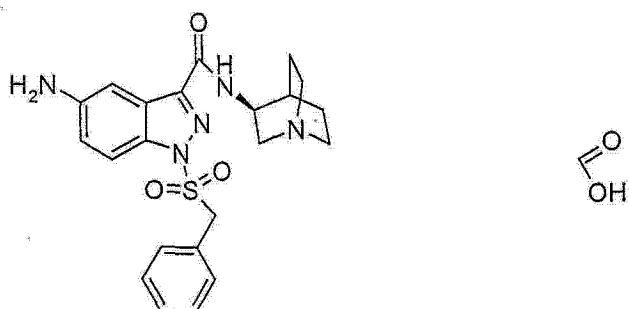
[1622]



[1623] 采用方法 U 制备, 收率为 48%。LC/MS (EI) t_R 3.53, m/z 410 (M^+ +1)。

[1624] 实施例 239 :5-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(苄磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二甲酸盐

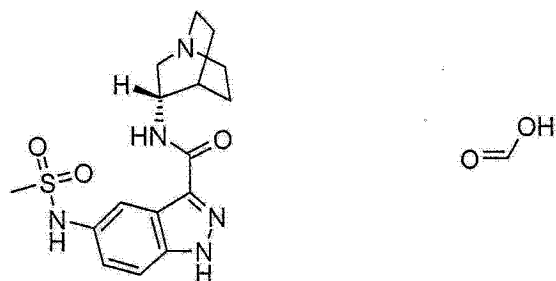
[1625]



[1626] 采用方法 U 制备, 收率为 35%。LC/MS (EI) t_R 4.29, m/z 440 (M^+ +1)。

[1627] 实施例 240 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

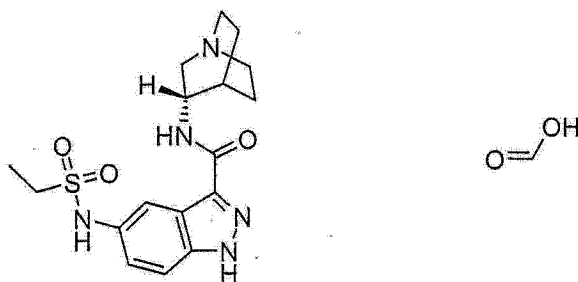
[1628]



[1629] 采用方法 U 制备, 收率为 19%。LC/MS (EI) t_R 1.61, m/z 364 (M^+ +1)。

[1630] 实施例 241 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[(乙磺酰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

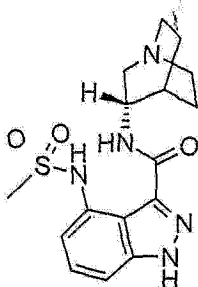
[1631]



[1632] 采用方法 U 制备, 收率为 10%。LC/MS(EI) t_R 2.43, m/z 378 (M^+ +1)。

[1633] 实施例 242 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1634]



[1635] 采用方法 U 制备, 收率为 9%。LC/MS(EI) t_R 3.96, m/z 364 (M^+ +1)。

[1636] 方法 V

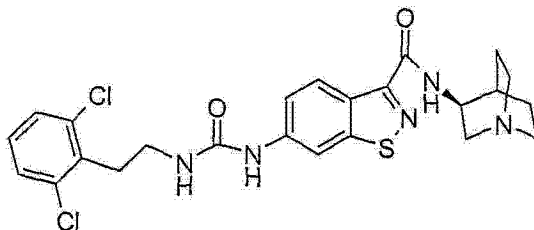
[1637] 方法 V 提供使氨基氨基奎宁环酰胺与异氰酸酯偶联, 形成脲衍生物的方法。

[1638] 向在吡啶 (2mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 的混合物中的胺 (0.40mmol) 中加入 5-氯-2-甲基苯基异氰酸酯 (0.53mmol)。将反应混合物在室温下放置 16 小时, 并真空浓缩。通过色谱法 (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵) 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 78%。

[1639] 通过该方法制备以下化合物:

[1640] 实施例 243 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[(2-(2,6-二氯苯基)乙基)氨基]羰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1641]

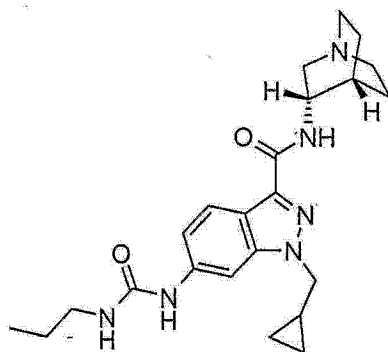


[1642] 采用方法 V 制备, 收率为 70%。 1H NMR(CD_3OD) δ 8.68(d, $J=9.0$, 1H), 8.46(s, 1H), 7.47-7.30(m, 3H), 7.33(d, $J=9.0$, 1H), 3.97(m, 1H), 3.96(t, $J=12.0$, 1H), 3.64(t, $J=6.0$, 2H), 3.50-3.30(m, 6H), 2.52(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.20(m, 2H), 2.10(m, 1H); LC/MS(EI) t_R 5.55, m/z 518 (M^+ +1)。

[1643] 实施例 244 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-6-[(丙

基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

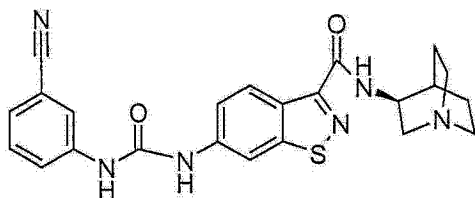
[1644]



[1645] 采用方法 V 制备, 收率为 32%。LC/MS(EI) t_R 4.88, m/z 425 ($M^+ + 1$)。

[1646] 实施例 245 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-({[(3-氰基苯基)氨基]羰基}氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

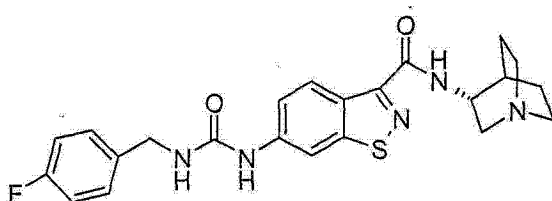
[1647]



[1648] 采用方法 V 制备, 收率为 40%。LC/MS(EI) t_R 5.74, m/z 447 ($M^+ + 1$)。

[1649] 实施例 246 : N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-({[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}羰基)氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

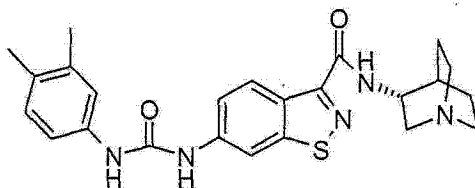
[1650]



[1651] 采用方法 V 制备, 收率为 50%。LC/MS(EI) t_R 5.42, m/z 454 ($M^+ + 1$)。

[1652] 实施例 247 : N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-({[(3,4-二甲基苯基)氨基]羰基}氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

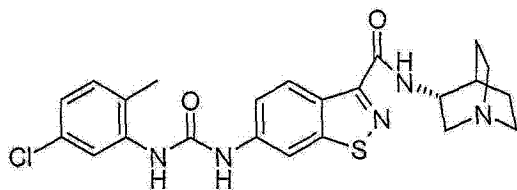
[1653]



[1654] 采用方法 V 制备, 收率为 76%。LC/MS(EI) t_R 5.79, m/z 450 ($M^+ + 1$)。

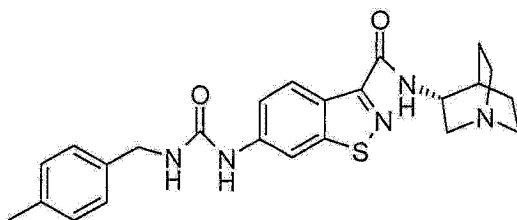
[1655] 实施例 248 : N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-({[(2,5-二甲基苯基)氨基]羰基}氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1656]

[1657] 采用方法 V 制备, 收率为 78%。LC/MS(EI) t_R 5.92, m/z 470 (M^+ + 1)。

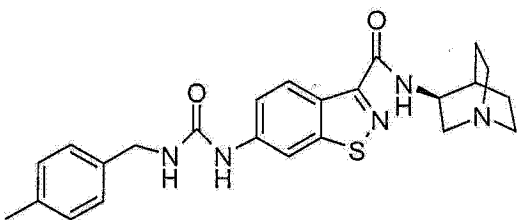
[1658] 实施例 249 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-([4-甲基苄基]氨基)羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1659]

[1660] 采用方法 V 制备, 收率为 40%。LC/MS(EI) t_R 5.78, m/z 450 (M^+ + 1)。

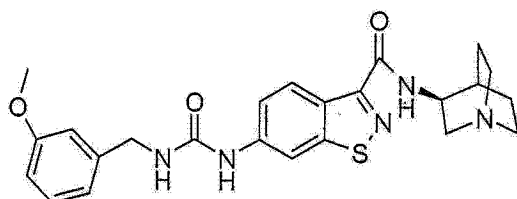
[1661] 实施例 250 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-([2-(4-甲基苯基)乙基]氨基)羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1662]

[1663] 采用方法 V 制备, 收率为 71%。LC/MS(EI) t_R 5.54, m/z 450 (M^+ + 1)。

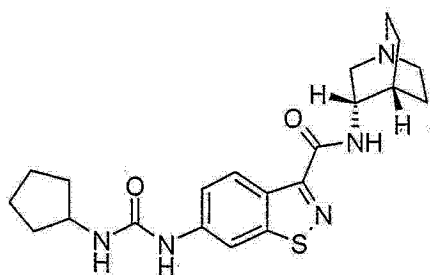
[1664] 实施例 251 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-([2-(3-甲氧基苯基)乙基]氨基)羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1665]

[1666] 采用方法 V 制备, 收率为 74%。LC/MS(EI) t_R 5.37, m/z 466 (M^+ + 1)。

[1667] 实施例 252 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-([环戊基氨基]羰基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

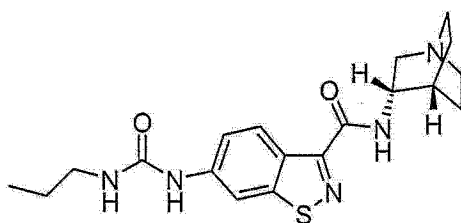
[1668]



[1669] 采用方法 V 制备, 收率为 63%。LC/MS (EI) t_R 5.34, m/z 414 (M^+ + 1)。

[1670] 实施例 253 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[[[(丙基氨基)羰基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

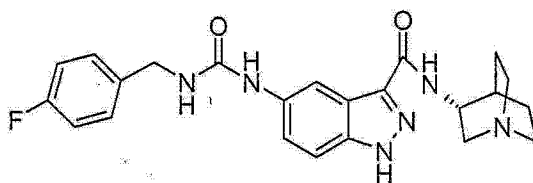
[1671]



[1672] 采用方法 V 制备, 收率为 70%。LC/MS (EI) t_R 4.40, m/z 388 (M^+ + 1)。

[1673] 实施例 254 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[[[(4-氟苄基)氨基]羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

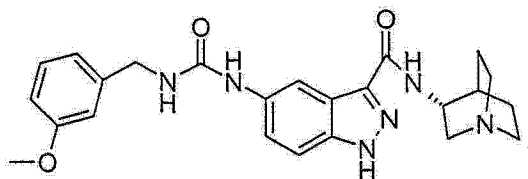
[1674]



[1675] 采用方法 V 制备, 收率为 65%。LC/MS (EI) t_R 5.03, m/z 397 (M^+ + 1)。

[1676] 实施例 255 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[[[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

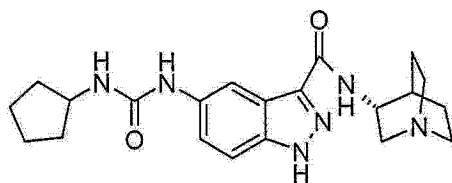
[1677]



[1678] 采用方法 V 制备, 收率为 68%。LC/MS (EI) t_R 5.02, m/z 449 (M^+ + 1)。

[1679] 实施例 256 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[[[(环戊基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

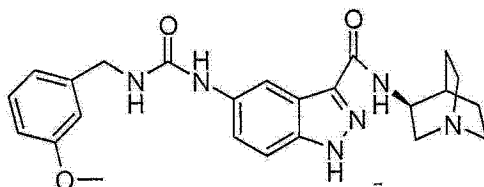
[1680]



[1681] 采用方法 V 制备, 收率为 54%。LC/MS (EI) t_R 4.24, m/z 397 (M^+ +1)。

[1682] 实施例 257 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-([(3-甲氧基苄基) 氨基] 羰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

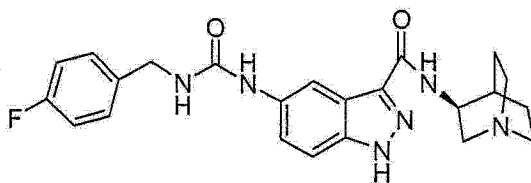
[1683]



[1684] 采用方法 V 制备, 收率为 64%。LC/MS (EI) t_R 4.75, m/z 434 (M^+ +1)。

[1685] 实施例 258 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-([(4-氟苄基) 氨基] 羰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

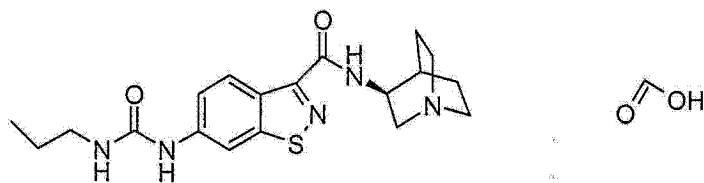
[1686]



[1687] 采用方法 V 制备, 收率为 57%。LC/MS (EI) t_R 5.03, m/z 397 (M^+ +1)。

[1688] 实施例 259 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-([(丙基氨基) 羰基] 氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

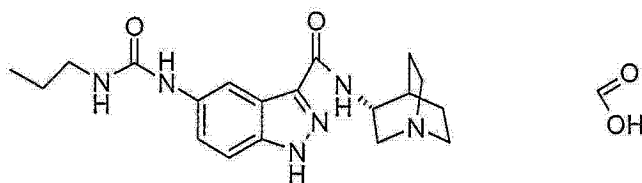
[1689]



[1690] 采用方法 V 制备, 收率为 70%。LC/MS (EI) t_R 4.78, m/z 388 (M^+ +1)。

[1691] 实施例 260 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-([(丙基氨基) 羰基] 氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1692]

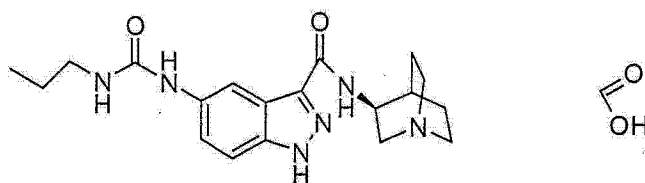


[1693] 采用方法 V 制备, 收率为 35%。LC/MS (EI) t_R 2.87, m/z 371 (M^+ +1)。

[1694] 实施例 261 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-([(丙基氨基) 羰基]

氨基}-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

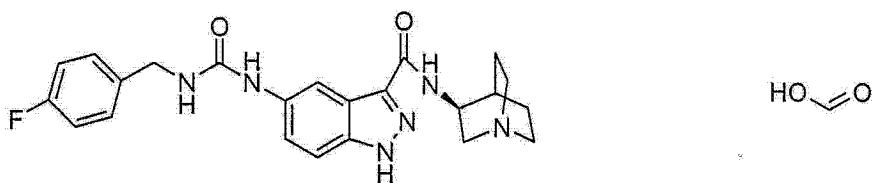
[1695]



[1696] 采用方法 V 制备, 收率为 30%。LC/MS (EI) t_R 2.91, m/z 371 (M^+ +1)。

[1697] 实施例 262 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-({[(4-二氟苄基)氨基]羰基}氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

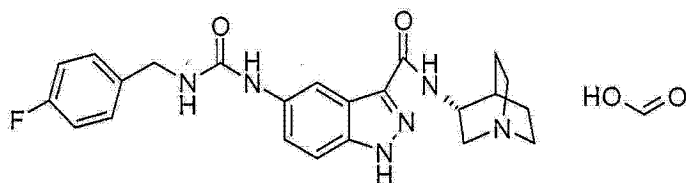
[1698]



[1699] 采用方法 V 制备, 收率为 41%。LC/MS (EI) t_R 5.03, m/z 397 (M^+ +1)。

[1700] 实施例 263 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

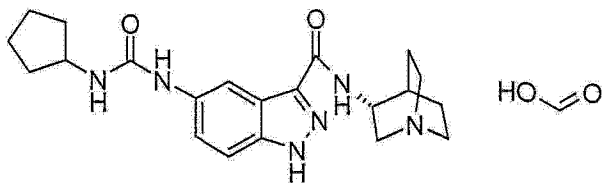
[1701]



[1702] 采用方法 V 制备, 收率为 36%。LC/MS (EI) t_R 5.02, m/z 437 (M^+ +1)。

[1703] 实施例 264 :N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-({[(环戊基氨基)羰基]氨基}-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

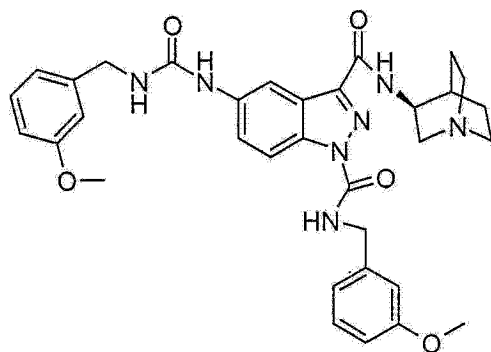
[1704]



[1705] 采用方法 V 制备, 收率为 34%。LC/MS (EI) t_R 4.24, m/z 397 (M^+ +1)。

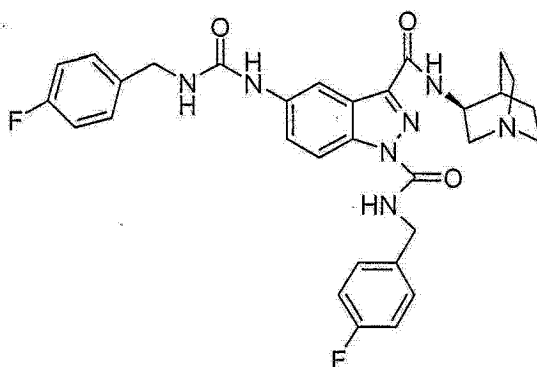
[1706] 实施例 265 :N(3)-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-(3-甲氧基苄基)-5-({[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}氨基)-1H-吡唑-1,3-二甲酰胺

[1707]



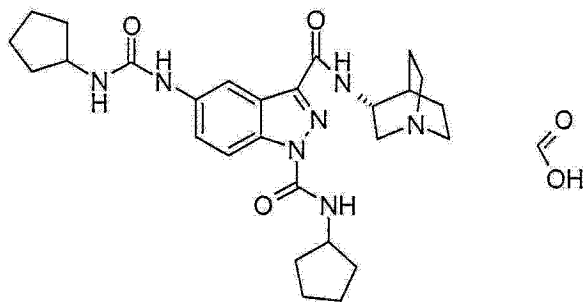
[1708] 采用方法 V 制备, 收率为 14%。LC/MS(EI) t_R 5.74, m/z 612 (M^+ +1)。

[1709] 实施例 266 :N(3)-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-N(1)-(4-氟苄基)-5-({[(4-氟苄基)氨基]羰基}氨基)-1H-咪唑-1,3-二甲酰胺
[1710]



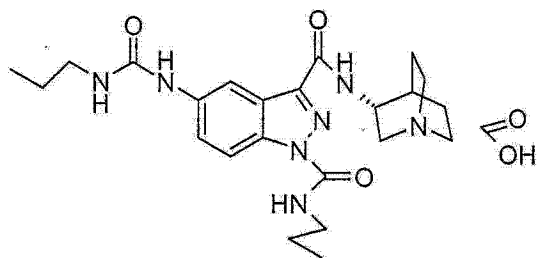
[1711] 采用方法 V 制备, 收率为 13%。LC/MS(EI) t_R 5.81, m/z 588 (M^+ +1)。

[1712] 实施例 267 :N(3)-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-N(1)-环戊基-5-{{[(环戊基氨基)羰基]氨基}-1H-咪唑-1,3-二甲酰胺甲酸盐
[1713]



[1714] 采用方法 V 制备, 收率为 13%。LC/MS(EI) t_R 5.51, m/z 508 (M^+ +1)。

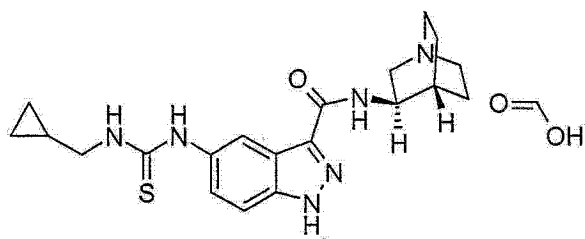
[1715] 实施例 268 :N(3)-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-N(1)-丙基-5-{{[(丙基氨基)羰基]氨基}-1H-咪唑-1,3-二甲酰胺
[1716]



[1717] 采用方法 V 制备, 收率为 9.4%。LC/MS(EI) t_R 5.24, m/z 456 (M^+ +1)。

[1718] 实施例 269 :N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-([(环丙基甲基)氨基]硫羰基)氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

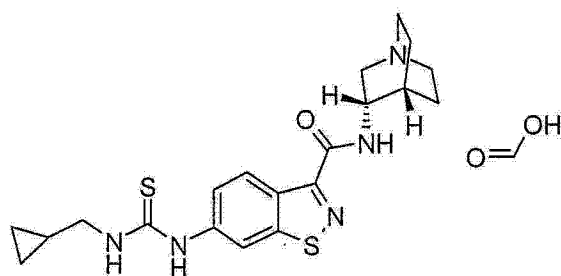
[1719]



[1720] 采用方法 V 制备, 收率为 47%。LC/MS(EI) t_R 2.75, m/z 399 (M^+ +1)。

[1721] 实施例 270 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([(环丙基甲基)氨基]硫羰基)氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

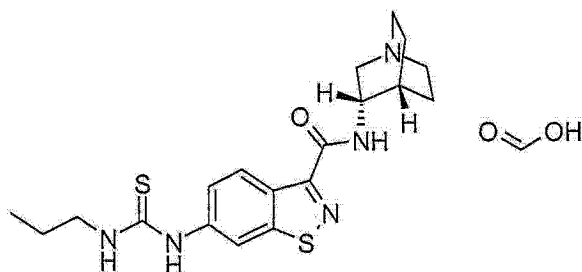
[1722]



[1723] 采用方法 V 制备, 收率为 26%。LC/MS(EI) t_R 3.98, m/z 416 (M^+ +1)。

[1724] 实施例 271 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([(丙基甲基氨基)硫羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

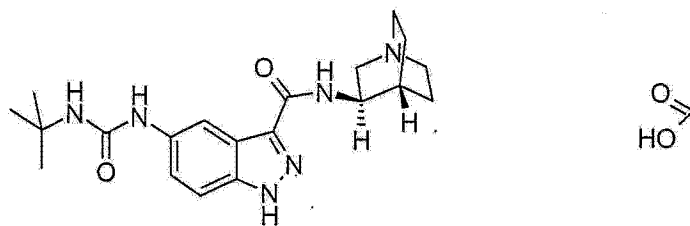
[1725]



[1726] 采用方法 V 制备, 收率为 60%。LC/MS(EI) t_R 3.01, m/z 404 (M^+ +1)。

[1727] 实施例 272 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-([(叔丁基氨基)硫羰基]氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

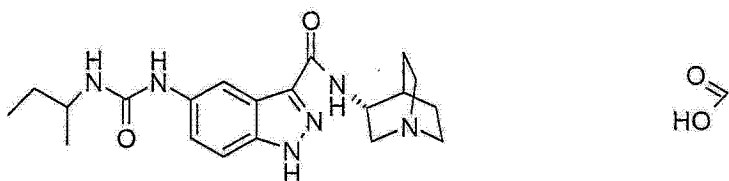
[1728]



[1729] 采用方法 V 制备, 收率为 47%。LC/MS(EI) t_R 3.65, m/z 385 (M^+ +1)。

[1730] 实施例 273 : N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[[[(仲丁基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

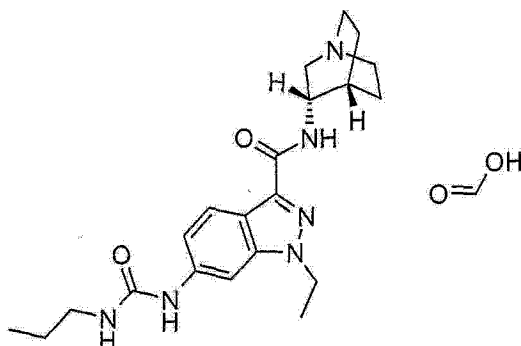
[1731]



[1732] 采用方法 V 制备, 收率为 43%。LC/MS(EI) t_R 2.46, m/z 385 (M^+ +1)。

[1733] 实施例 274 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-乙基-6-[[[(丙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

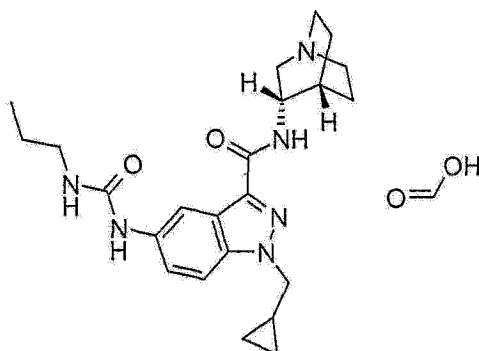
[1734]



[1735] 采用方法 V 制备, 收率为 11%。LC/MS(EI) t_R 3.50, m/z 399 (M^+ +1)。

[1736] 实施例 275 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-5-[[[(丙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

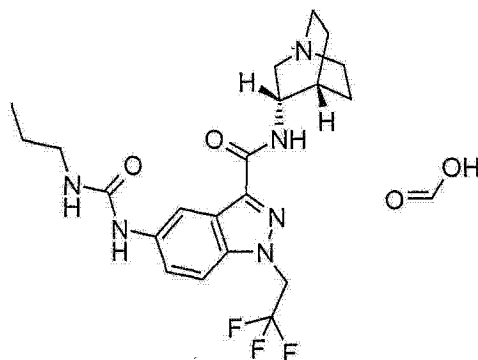
[1737]



[1738] 采用方法 V 制备, 收率为 56%。LC/MS(EI) t_R 3.74, m/z 425 (M^+ +1)。

[1739] 实施例 276 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙

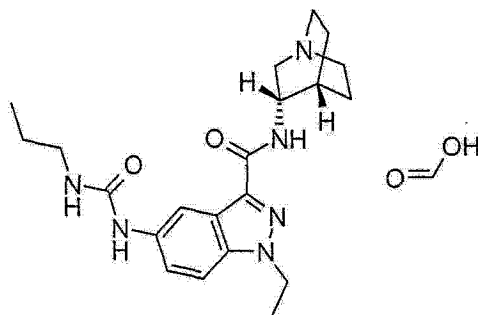
基)-5-[[(丙基氨基) 羰基] 氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐
[1740]



[1741] 采用方法 V 制备, 收率为 40%。LC/MS(EI) t_R 3.72, m/z 453 (M^+ +1)。

[1742] 实施例 277 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1-(乙基)-5-[[(丙基氨基) 羰基] 氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1743]



[1744] 采用方法 V 制备, 收率为 37%。LC/MS(EI) t_R 3.44, m/z 399 (M^+ +1)。

[1745] 方法 W

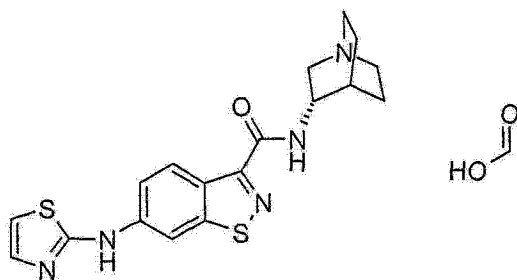
[1746] 方法 W 提供使氨基氨基奎宁环酰胺与卤代杂环偶联, 形成 N-杂芳基苯氨衍生物的方法。

[1747] 向 6-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺 (0.175mmol) 在甲苯 (0.5mL) 和 2-丙醇 (0.5mL) 的混合物中的溶液中加入 2-溴噻唑 (0.18mmol) 和碳酸钾 (0.21mmol)。将反应混合物在 180°C 下微波辐射 600 秒, 并浓缩。将残余物再悬浮在 95/5 二氯甲烷/甲醇中, 过滤并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 10%。

[1748] 采用该方法制备以下化合物:

[1749] 实施例 278 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基氨基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1750]



[1751] 采用方法 W 制备, 收率为 10%。LC/MS (EI) t_R 4.78, m/z 386 (M^+ + 1)。

[1752] 方法 X

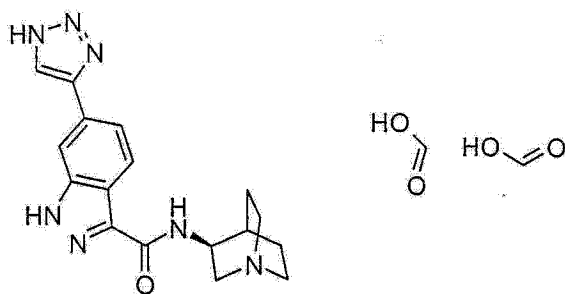
[1753] 方法 X 提供使炔属氨基奎宁环酰胺与叠氮化物偶联, 形成三唑衍生物的方法。

[1754] 将 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-乙炔基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (0.300mmol) 和叠氮三甲基硅烷 (0.30mmol) 悬浮在水 (0.6mL) 和叔丁醇 (0.6mL) 中。向反应混合物中加入抗坏血酸钠 (0.20mmol), 接着加入五水合硫酸铜 (II) (0.030mmol) 在水 (30 μ L) 中的溶液。将反应物剧烈搅拌 12 小时, 并浓缩。将残余物再溶解在甲醇中, 过滤并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 6%。

[1755] 通过该方法制备以下化合物:

[1756] 实施例 279: N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐

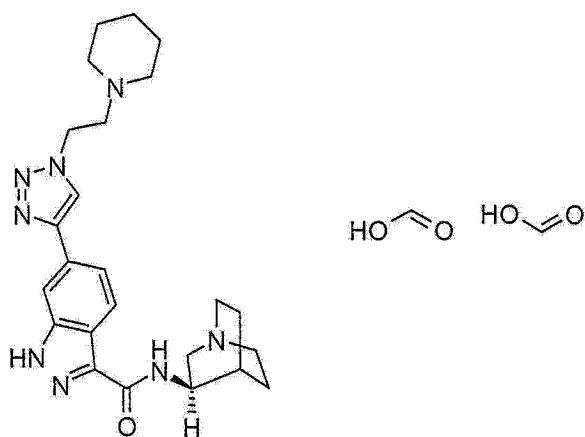
[1757]



[1758] 采用方法 X 制备, 收率为 6%。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J=8.8$), 7.72 (d, $J=8.8$), 4.58-4.43 (m, 1, 3.91-3.84 (m, 1, 3.49-3.38 (m, 4, 2.43-1.97 (m, 6; LC/MS (EI) t_R 2.77, m/z 338 (M^+ + 1)。

[1759] 实施例 280: N-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-[1-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺二甲酸盐

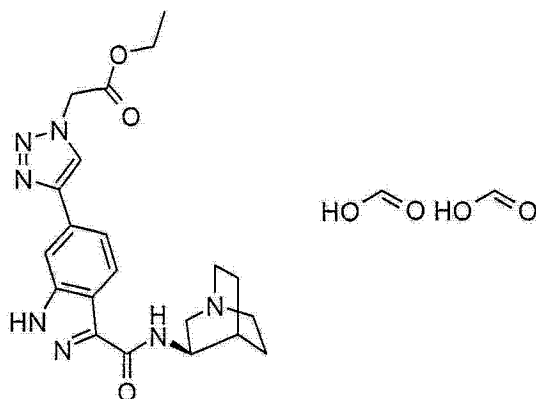
[1760]



[1761] 采用方法 X 制备, 收率为 55%。LC/MS (EI) t_R 2.04, m/z 449 (M^+ + 1)。

[1762] 实施例 281 : [4-(3-[(3R)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基氨基] 羰基)-1H-吡啶-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基] 乙酸乙酯二甲酸盐

[1763]



[1764] 采用方法 X 制备, 收率为 20%。LC/MS (EI) t_R 3.15, m/z 424 (M^+ + 1)。

[1765] 方法 Y

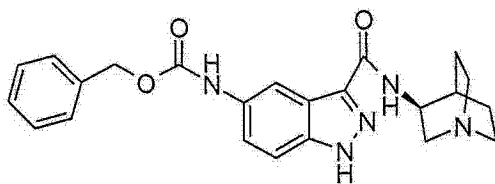
[1766] 方法 Y 提供使氨基氨基奎宁环酰胺与氯甲酸酯偶联, 形成氨基甲酸酯衍生物的方法。

[1767] 向胺 (0.52 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 和吡啶 (2 mL) 中的溶液中加入氯甲酸苄酯 (0.58 mmol), 并将反应混合物放置 16 小时。浓缩反应混合物, 并通过制备 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 54%, 并得到二氨基甲酸酯, 收率为 12%。

[1768] 通过该方法制备以下化合物:

[1769] 实施例 279 : (3-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基氨基] 羰基)-1H-吡啶-5-基) 氨基甲酸苄酯

[1770]

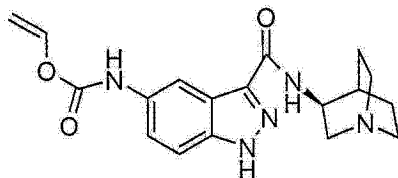


[1771] 采用方法 Y 制备, 收率为 54%。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.0$, 1H), 7.19 (d, $J=9.0$, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$, 1H), 6.94 (

d, J=9.0, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5.33, m/z 420 (M^+ +1)。

[1772] 实施例 283: (3-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)-1H-吡啶-5-基)氨基甲酸乙烯酯

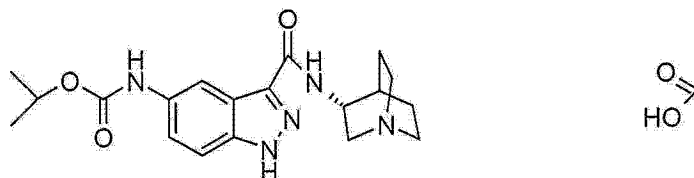
[1773]



[1774] 采用方法 Y 制备, 收率为 50%。LC/MS (EI) t_R 3.30, m/z 356 (M^+ +1)。

[1775] 实施例 284: (3-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)-1H-吡啶-5-基)氨基甲酸异丙酯

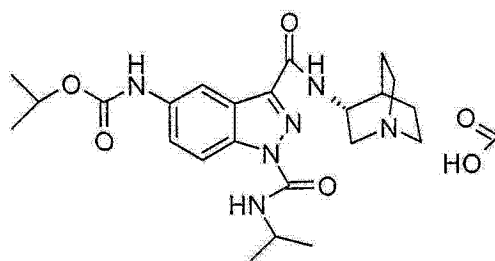
[1776]



[1777] 采用方法 Y 制备, 收率为 36%。LC/MS (EI) t_R 2.90, m/z 372 (M^+ +1)。

[1778] 实施例 285: (3-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)-1-[(异丙基氨基)羰基]-1H-吡啶-5-基)氨基甲酸异丙酯甲酸盐

[1779]



[1780] 采用方法 Y 制备, 收率为 18%。LC/MS (EI) t_R 5.16, m/z 458 (M^+ +1)。

[1781] 方法 Z

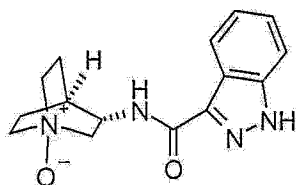
[1782] 方法 Z 提供将奎宁环酰胺氧化, 形成 N-氧化物衍生物的方法。

[1783] 向奎宁环酰胺 (4.44mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的溶液中滴加间氯过苯甲酸 (6.66mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的 0℃ 溶液, 并将反应混合物放置 3 小时。浓缩反应混合物, 通过采用 100/0 至 90/10 二氯甲烷/甲醇梯度, 在中性氧化铝上进行色谱法来纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 58%。

[1784] 通过该方法制备以下化合物:

[1785] 实施例 286: N-[(3S)-1-氧-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1786]



[1787] 采用方法 Z 制备, 收率为 58%。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) δ 8.21 (d, J=8.0, 1H), 7.59 (d, J=9.0, 1H), 7.42 (dt, Jt=7.5, Jd=1.0, 1H), 7.26 (dt, Jt=7.5, Jd=1.0, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.42 (m, 5H), 2.37 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.02 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R12.4 [在 4.6mm×250mm YMCODS-AQ S-5120m 柱上, 采用在 35 分钟内 05/95 至 95/05 乙腈 (0.05% 三氟乙酸)/水 (0.05% 三氟乙酸) 的梯度, 进行分析 HPLC], m/z287 (M⁺+1)。

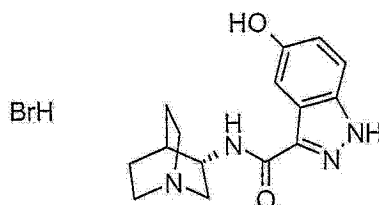
[1788] 方法 AA

[1789] 方法 AA 提供将甲氧基取代的奎宁环酰胺脱甲基化, 形成苯酚衍生物的方法。

[1790] 通过该方法制备以下化合物:

[1791] 实施例 287 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-羟基-1H-吡唑-3-甲酰胺氢溴酸盐

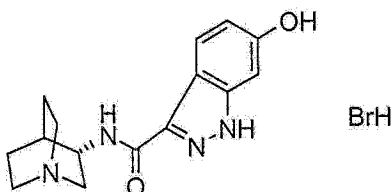
[1792]



[1793] 采用方法 AA 制备, 收率为 32%。¹H NMR(Me₂SO-d₆) δ 13.43 (s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.9, 1H), 4.46-7.44 (m, 1H), 6.95 (d, J=6.5, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 7H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R10.72, m/z287 (M⁺+1)。

[1794] 实施例 288 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-羟基-1H-吡唑-3-甲酰胺氢溴酸盐

[1795]



[1796] 采用方法 AA 制备, 收率为 39%。LC/MS (EI) t_R10.32 [在 4.6mm×250mm YMCODS-AQ S-5120m 柱上, 采用在 35 分钟内 05/95 至 95/05 乙腈 (0.05% 三氟乙酸)/水 (0.05% 三氟乙酸) 的梯度, 进行分析 HPLC], m/z287 (M⁺+1)。

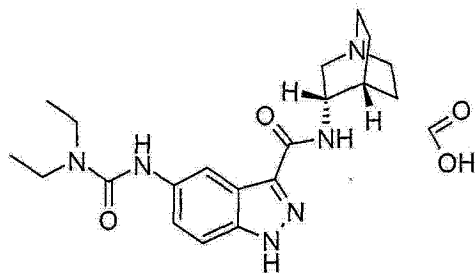
[1797] 方法 AB

[1798] 方法 AB 提供采用光气等价物制备脲的方法。

[1799] 通过该方法制备以下化合物:

[1800] 实施例 289 :N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-[[[(二乙基氨基)羰基]氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

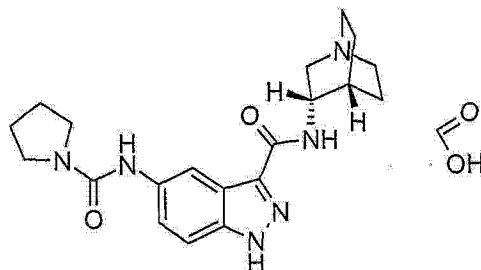
[1801]



[1802] 采用方法 AB 制备, 收率为 55%。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.83 (t, $J=15.0$, 1H), 3.37 (t, $J=9.0$, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.19 (t, $J=6.0$, 6H); LC/MS (EI) t_{R} 2.45, m/z 385 (M^++1)。

[1803] 实施例 290 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-[(吡咯烷-1-基羰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

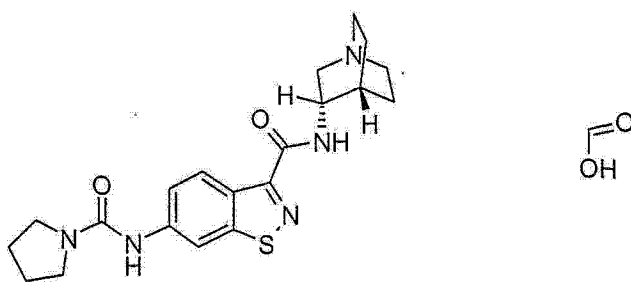
[1804]



[1805] 采用方法 AB 制备, 收率为 57%。LC/MS (EI) t_{R} 2.47, m/z 383 (M^++1)。

[1806] 实施例 291 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[(吡咯烷-1-基羰基)氨基]-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1807]



[1808] 采用方法 AB 制备, 收率为 69%。LC/MS (EI) t_{R} 3.35, m/z 400 (M^++1)。

[1809] 方法 AC

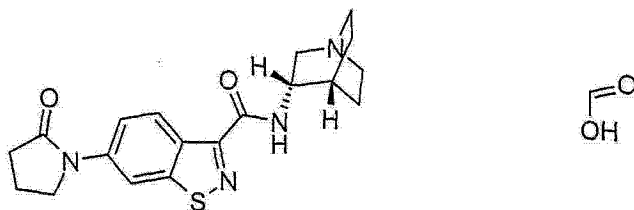
[1810] 方法 AC 提供由相应的溴化奎宁环衍生物制备环状酰胺衍生物的方法。

[1811] 向 (S)-(-)-2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘 (0.14 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中的溶液中加入乙酸钯 (II) (0.09 mmol), 并将反应混合物放置到内容物完全溶解。在氮氛下将所得黄色溶液转移到 N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-溴-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺 (0.33 mmol)、碳酸铯 (0.60 mmol) 和 2-吡咯烷酮 (1.00 mmol) 的混合物中, 并将反应混合物在 100℃ 下加热 16 小时。将反应混合物过滤通过硅藻土, 并浓缩。通过 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 72%。

[1812] 采用该方法制备以下化合物:

[1813] 实施例 292 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

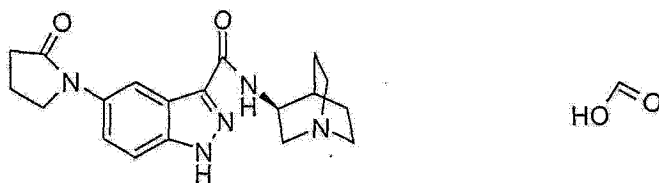
[1814]



[1815] 采用方法 AC 制备, 收率为 72%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.78(d, J=9.0, 1H), 8.53(宽, 1H), 8.81(s, 1H), 7.63(d, J=9.0, 1H), 4.5(m, 1H), 4.07(t, J=6.0, 2H), 3.76(t, J=12.0, 1H), 3.50-3.30(m, 4H), 2.35(t, J=6.0, 2H), 2.35(m, 1H), 2.20(m, 3H), 2.10(m, 2H), 1.90(m, 1H); LC/MS(EI) t_R2.43, m/z371(M⁺+1)。

[1816] 实施例 293 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

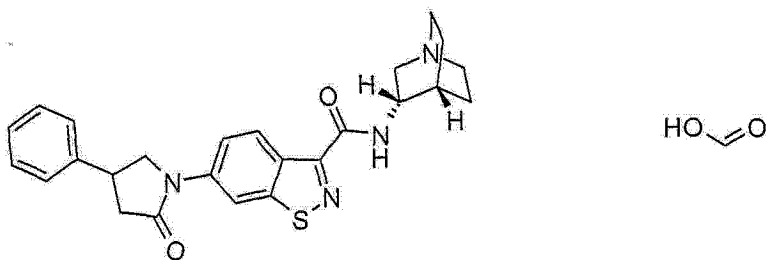
[1817]



[1818] 采用方法 AC 制备, 收率为 40%。LC/MS(EI) t_R2.11, m/z354(M⁺+1)。

[1819] 实施例 294 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-氧代-4-苯基吡咯烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1820]



[1821] 采用方法 AC 制备, 收率为 50%。LC/MS(EI) t_R5.17, m/z447(M⁺+1)。

[1822] 方法 AD

[1823] 方法 AD 提供由相应的氨基奎宁环衍生物制备环状脲衍生物的方法。

[1824] 向 6-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺 (0.400mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液中加入 N-(2-氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.56mmol)、氰基硼氢化钠 (1.00mmol) 和乙酸 (0.4mL), 并将反应混合物放置 4 小时。将反应混合物用 3N 盐酸 (5mL) 稀释, 并将反应混合物放置 2 小时。浓缩反应混合物, 并通过 HPLC 纯化残余物, 由此得到还原胺, 收率为 63%。

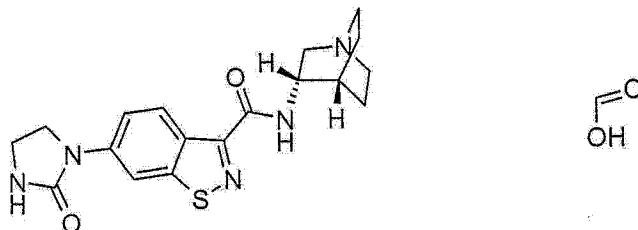
[1825] 向在 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中的还原胺 (0.100mmol) 的溶液中加入 N,N-羰基二咪唑 (0.150mmol), 并将反应混合物在 100℃ 下加热 3 小时。浓缩反应混合物, 并通过

HPLC 纯化残余物, 由此得到环状脲, 收率为 60%。

[1826] 采用该方法制备以下化合物:

[1827] 实施例 295 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

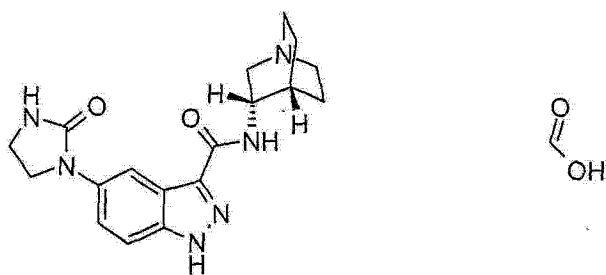
[1828]



[1829] 采用方法 AD 制备, 收率为 60%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.67 (d, J=9.0, 1H), 8.51 (宽, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.0, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.08 (dd, J=6.0, 6.0, 2H), 3.79 (t, J=12.0, 1H), 3.60 (dd, J=6.0, 6.0, 2H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.43, m/z 372 (M⁺+1)。

[1830] 实施例 296 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

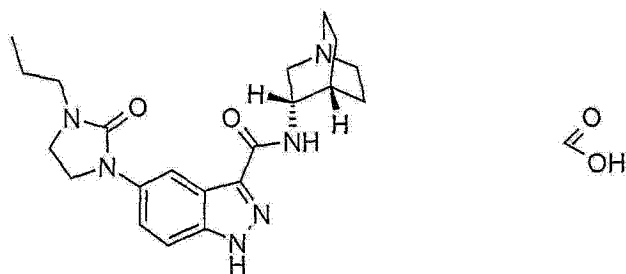
[1831]



[1832] 采用方法 AD 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_R 1.26, m/z 355 (M⁺+1)。

[1833] 实施例 297 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(2-氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

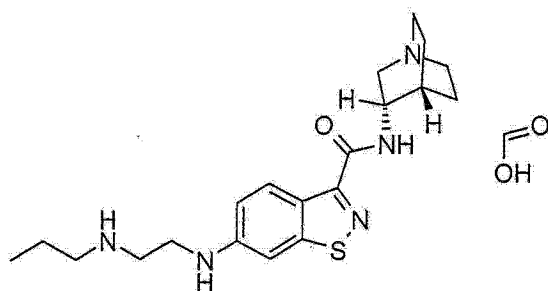
[1834]



[1835] 采用方法 AD 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 3.27, m/z 397 (M⁺+1)。

[1836] 实施例 298 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-[[2-(丙基氨基)乙基]氨基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1837]



[1838] 采用方法 AD 制备, 收率为 35%。LC/MS (EI) t_R 1.47, m/z 303 (M^+ +1)。

[1839] 方法 AE

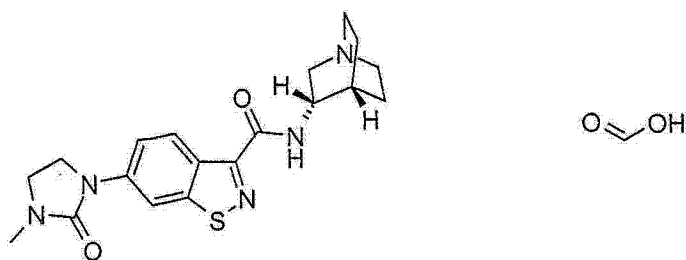
[1840] 方法 AE 提供由相应的溴化奎宁环衍生物制备环状脲衍生物的方法。

[1841] 向 (R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘 (0.14mmol) 在甲苯 (8mL) 中的溶液中加入乙酸钯 (II) (0.09mmol), 并将反应混合物放置到内容物完全溶解。在氮气氛下将所得黄色溶液转移到 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-溴-1,2-苯并异噻唑-3-酰胺 (0.33mmol)、碳酸铯 (0.39mmol) 和 1-甲基-2-咪唑烷酮 (0.500mmol) 的混合物中, 并将反应混合物在 100°C 下加热 16 小时。将反应混合物过滤通过硅藻土, 并浓缩。通过 HPLC 纯化残余物, 由此得到产物, 收率为 70%。

[1842] 采用该方法制备以下化合物:

[1843] 实施例 299 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

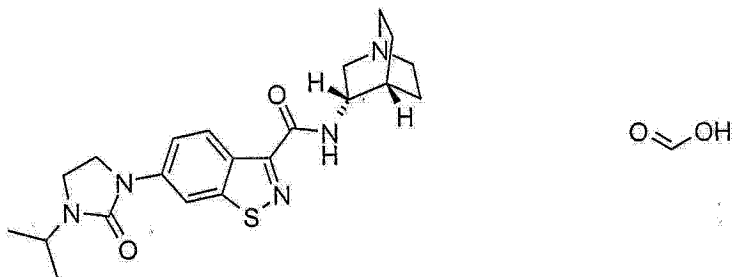
[1844]



[1845] 采用方法 AE 制备, 收率为 70%。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.64 (d, $J=9.0$, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.0$, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=6.0$, 6.0, 2H), 3.51 (dd, $J=6.0$, 6.0, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.73, m/z 386 (M^+ +1)。

[1846] 实施例 300 : N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-(3-异丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

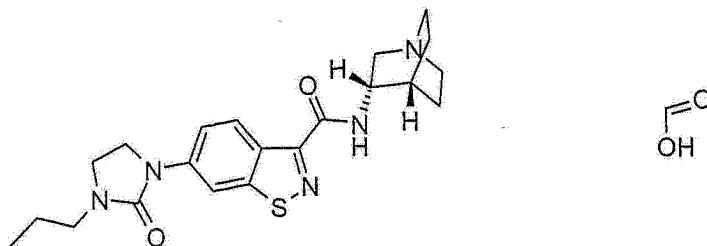
[1847]



[1848] 采用方法 AE 制备, 收率为 65%。LC/MS (EI) t_R 3.65, m/z 414 (M^+ +1)。

[1849] 实施例 301 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(3-丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

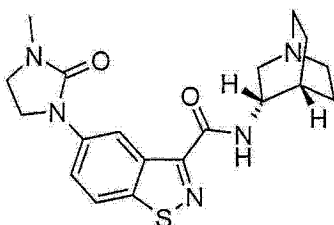
[1850]



[1851] 采用方法 AE 制备, 收率为 67%。LC/MS(EI) t_R 4.61, m/z 414 (M^+ +1)。

[1852] 实施例 302 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

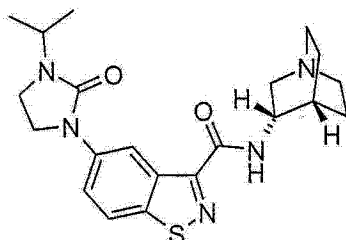
[1853]



[1854] 采用方法 AF 制备, 收率为 27%。LC/MS(EI) t_R 3.07, m/z 387 (M^+ +1)。

[1855] 实施例 303 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-异丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

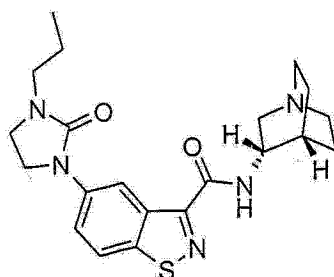
[1856]



[1857] 采用方法 AF 制备, 收率为 31%。LC/MS(EI) t_R 3.70, m/z 414 (M^+ +1)。

[1858] 实施例 304 :N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-5-(3-丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺

[1859]



[1860] 采用方法 AF 制备, 收率为 24%。LC/MS(EI) t_R 3.66, m/z 414 (M^+ +1)。

[1861] 方法 AF

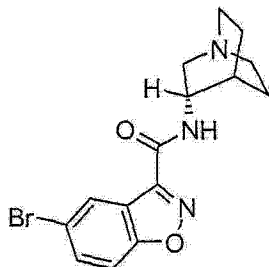
[1862] 方法 AF 提供由苯并异噁唑-3-羧酸乙酯制备苯并异噁唑奎宁环酰胺的方法。

[1863] 在加热下将 (S)-3-氨基奎宁环盐酸盐 (3.52mmol) 溶解在 N,N-二异丙基乙胺 (0.5mL) 和乙醇 (3mL) 中。加入 5-溴-1,2-苯并异噁唑-3-羧酸乙酯 (1.86mmol), 并将反应混合物在 85℃ 下加热 72 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (30mL) 稀释, 并用 10mL 饱和碳酸钠洗涤。用二氯甲烷 (30mL) 萃取水层, 用盐水洗涤合并的有机层, 并干燥 (硫酸钠)。将有机层装载到 10g SCX 柱上, 并用甲醇 (50mL) 洗柱。用在甲醇中的 2M 氨水 (60mL) 洗脱粗产物, 并浓缩。通过色谱法 [40/60 至 0/100 乙酸乙酯 / (70/30/1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 氢氧化铵)] 纯化残余物, 由此得到酰胺, 其为浅黄色油, 收率为 59%。

[1864] 采用该方法制备以下化合物:

[1865] 实施例 305: N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-5-溴-1,2-苯并异噁唑-3-甲酰胺

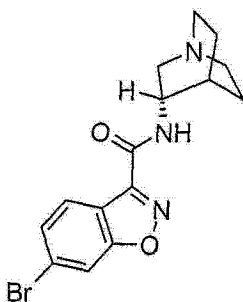
[1866]



[1867] 采用方法 AF 制备, 收率为 59%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.16 (d, J=0.6, 1H), 7.71 (dd, J=8.9, 0.6, 1H), 7.59 (d, J=8.9, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.33, m/z 350/352 (M⁺/M⁺+2)。

[1868] 实施例 306: N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-溴-1,2-苯并异噁唑-3-甲酰胺

[1869]



[1870] 采用方法 AF 制备, 收率为 63%。LC/MS (EI) t_R 2.22, m/z 350/352 (M⁺+1)。

[1871] 方法 AG

[1872] 方法 AG 提供由相应的溴化奎宁环衍生物制备无环酰胺衍生物的方法。

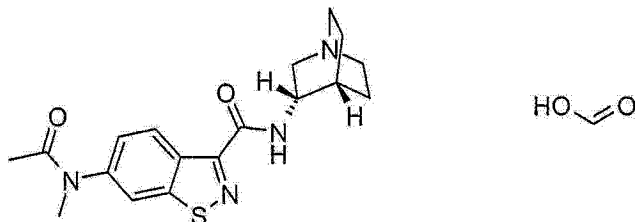
[1873] 向 (R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘 (0.05mmol) 在甲苯 (6mL) 中的溶液中加入乙酸钬 (II) (0.040mmol), 并将反应混合物放置到内容物完全溶解。在氮气氛下将所得黄色溶液转移到 N-[(3S)-1-氮杂二环 [2.2.2] 辛-3-基]-6-溴-1,2-苯并异噁唑-3-甲酰胺 (0.30mmol)、碳酸钬 (0.50mmol) 和 N-甲基乙酰胺 (0.500mmol) 的混合物中,

并将反应混合物于 200℃ 下微波辐射 300 秒。将反应混合物过滤通过硅藻土,并浓缩。通过 HPLC 纯化残余物,由此得到产物,收率为 50%。

[1874] 采用该方法制备以下化合物：

[1875] 实施例 307:6-[乙酰基(甲基)氨基]-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1,2-苯并异噻唑-3-甲酰胺甲酸盐

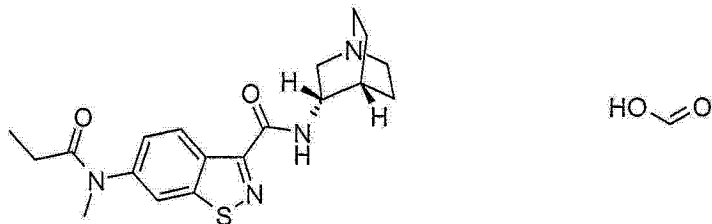
[1876]



[1877] 采用方法AG制备,收率为50%。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.85(d, J=9.0, 2H), 8.40(宽, 1H), 8.13(s, 1H), 7.53(d, J=9.0, 1H), 4.43(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.5-3.2(m, 7H), 2.45(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.10(m, 3H), 1.95(m, 3H); LC/MS(EI) t_R2.40, m/z 359(M⁺+1)。

[1878] 实施例 308 :N-[(3S)-1- 氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3- 基]-6-[甲基 (丙酰基) 氨基]-1,2- 苯并异噻唑 -3- 甲酰胺甲酸盐

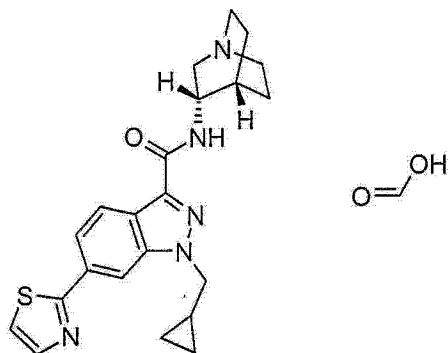
[1879]



[1880] 采用方法 AG 制备, 收率为 60%。LC/MS (EI) t_{R} 2.42, m/z 373 ($M^+ + 1$)。

[1881] 实施例 309:N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(环丙基甲基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

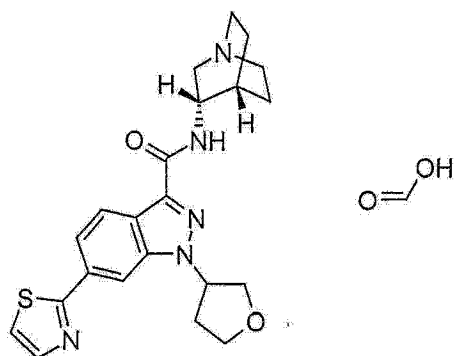
[1882]



[1883] 采用方法 AH 制备, 收率为 31%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, J=3.3, 1H), 7.85 (d, J=8.3, 1H), 7.68 (d, J=3.3, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.46 (d, J=7.0, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.6–3.3 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.53 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3.99 min, m/z 408 (M⁺+1)。

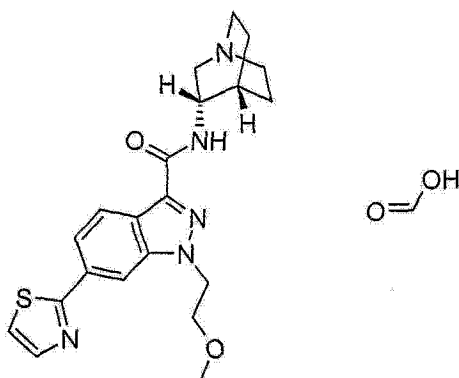
[1884] 实施例 310: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(四氢呋

喃-3-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐
[1885]



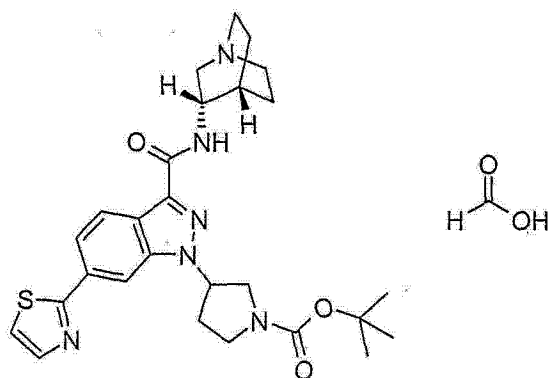
[1886] 采用方法 AH 制备, 收率为 40%。LC/MS (EI) t_R 3.68 min, m/z 424 (M^+ +1)。

[1887] 实施例 311: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐
[1888]



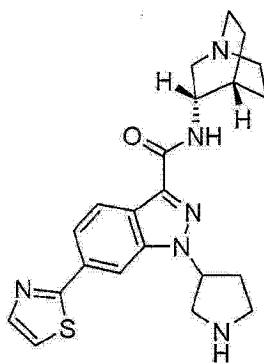
[1889] 采用方法 AH 制备, 收率为 27%。LC/MS (EI) t_R 3.64 min, m/z 412 (M^+ +1)。

[1890] 实施例 312: 3-[3-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]羰基}-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯甲酸盐
[1891]



[1892] 采用方法 AH 制备, 收率为 38%。LC/MS (EI) t_R 4.30 min, m/z 523 (M^+ +1)。

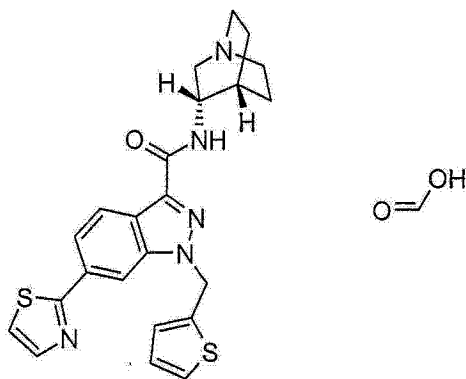
[1893] 实施例 313: N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-吡咯烷-3-基-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
[1894]



[1895] 通过接触三氟乙酸由实施例 312 制备, 收率为 88%。LC/MS(EI) t_R 2.41min, m/z 423 ($M^+ + 1$)。

[1896] 实施例 314 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1-(2-噻吩基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

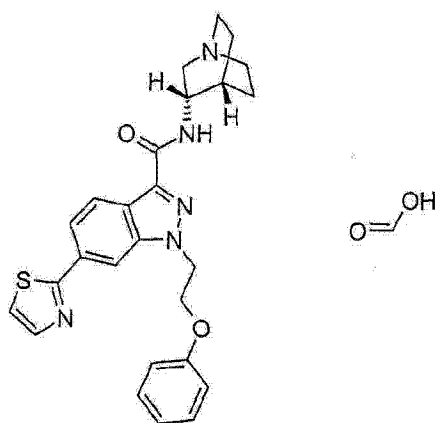
[1897]



[1898] 采用方法 AH 制备, 收率为 11%。LC/MS(EI) t_R 4.15min, m/z 450 ($M^+ + 1$)。

[1899] 实施例 315 : N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1-(2-苯氧基乙基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲酸盐

[1900]



[1901] 采用方法 AH 制备, 收率为 54%。LC/MS(EI) t_R 4.33min, m/z 474 ($M^+ + 1$)。

[1902] 实施例 316 : [3H]MLA 结合

[1903] 材料 :

[1904] 大鼠脑 : Pel-Freez Biologicals, CAT No. 56004-2

[1905] 蛋白酶抑制剂鸡尾酒片剂 (cocktail tablet) : Roche, CAT No. 1697498

[1906] 膜制备

[1907] 将在 20 体积 (w/v) 冰冷的 0.32M 蔗糖中的大鼠脑与蛋白酶抑制剂 (1 片 /50ml) 在设置为 11 下用 polytron 均化 10 秒钟,接着于 4℃和 1000g 下离心 10 分钟。将上清液于 4℃和 20000g 下再离心 20 分钟。将小球再悬浮在结合缓冲液 (200mM TRIS-HCl, 20mM HEPES, pH7.5, 144mM NaCl, 1.5mM KCl, 1mM MgSO₄, 2mM CaCl₂, 0.1%(w/v)BSA) 中,并将膜制备物贮存在 -80℃下。

[1908] 对于饱和度分析,在结合缓冲液中的 200 μl 测定混合物含有 200 μg 膜蛋白、0.2-44nM [³H]MLA。使用 1 μM MLA 定义非特异性结合。用 2nM [³H]MLA 和需要范围的化合物进行竞争测定。将测定混合物于 22℃下温育 2 小时,接着使用 Tomtec 采集机,用预先浸渍了在结合缓冲液中的 0.3%PEI 的 GF/B 滤器采集。将滤器用结合缓冲液洗涤三次,并用 Trilux 记录放射性。

[1909] 本发明的优选化合物的结合亲和力为 2nM 至 25 μM,特别是 2nM 至 2.5 μM。

[1910] 可以通过用本发明一般或具体描述的反应物和 / 或操作条件代替前述实施例中所用的反应物和 / 或操作条件来重复前面的实施例并取得类似的成功。

[1911] 虽然例示了特定化合物和制备,但是显然可以在不背离本发明的构思或范围的情况下改变和修改本发明。