



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 102083830 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 12

(21) 申请号 200980118779. 4

(22) 申请日 2009. 03. 24

(30) 优先权数据

61/039, 056 2008. 03. 24 US

61/145, 079 2009. 01. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 11. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/038138 2009. 03. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/120717 EN 2009. 10. 01

(73) 专利权人 梅迪维新技术公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·T·亨 A·A·普罗特

S·查克拉瓦蒂 R·P·贾殷

S·杜加尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

GB 721171, 1954. 12. 29,

WO 2007007072 A1, 2007. 01. 18,

US 4754038, 1988. 06. 28,

Chika Kikuchi et al. 2a-[4-(Tetrahydropyridindol-2-yl)butyl]tetrahydrobenzindole Derivatives: New Selective Antagonists of the 5-Hydroxytryptamine₇ Receptor. 《J. Med. Chem.》. 2002, 第 45 卷 (第 11 期), 2197-2206.

James E. Audia et al. Potent, Selective Tetrahydro- β -carboline Antagonists of the Serotonin 2B (5HT_{2B}) Contractile Receptor in the Rat Stomach Fundus. 《J. Med. Chem.》. 1996, 第 39 卷 (第 14 期), 2773-2780.

Meei-Shiou Chern et al. Traceless Solid-Phase Synthesis of Carbolinones. 《J. Comb. Chem.》. 2004, 第 6 卷 (第 6 期), 855-858.

Magid Abou-Gharbia et al. Psychotropic Agents: Synthesis and Antipsychotic Activity of Substituted β -Carboline. 《J. Med. Chem.》. 1987, 第 30 卷 (第 6 期), 1100-1105.

Sape S. Kinderman et al. Catalytic N-Sulfonyliminium Ion-Mediated Cyclizations to α -Vinyl-Substituted Isoquinolines and β -Carbolines and Applications in Metathesis. 《J. Org. Chem.》. 2005, 第 70 卷 (第 14 期), 5519-5527.

审查员 平大为

权利要求书11页 说明书273页

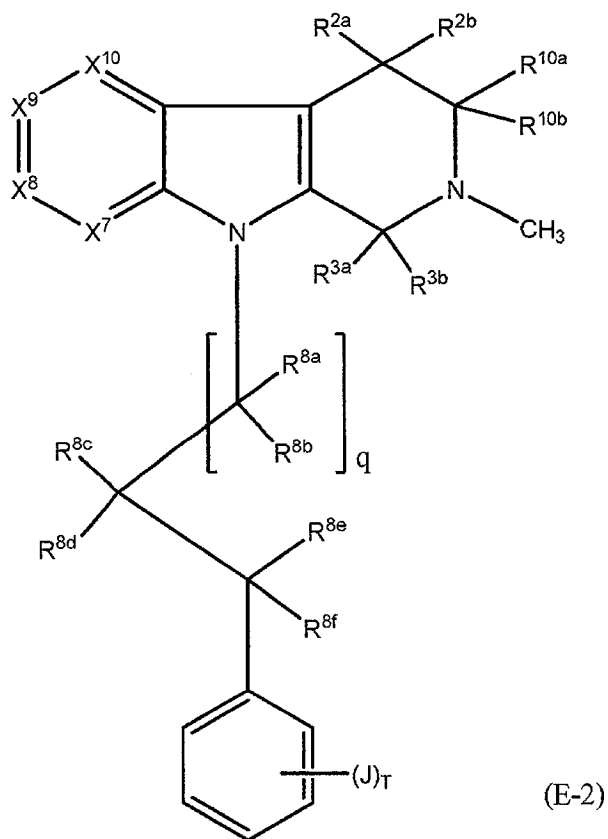
(54) 发明名称

吡啶并 [3, 4-b] 吡啶和应用方法

(57) 摘要

本公开涉及新的杂环化合物, 其可以用于调节个体的组胺受体。本文描述了吡啶并 [3, 4-b] 吡啶、包含该化合物的药物组合物和在多种治疗应用中应用该化合物的方法, 所述的治疗应用包括治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍。

1. 式 (E-2) 化合物或其可药用盐：



其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ；

q 是 0；

R^4 各自独立地是 H、卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H；

J 是卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、未取代的 C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_8 烷氧基；并且

T 是 0 至 5 的整数。

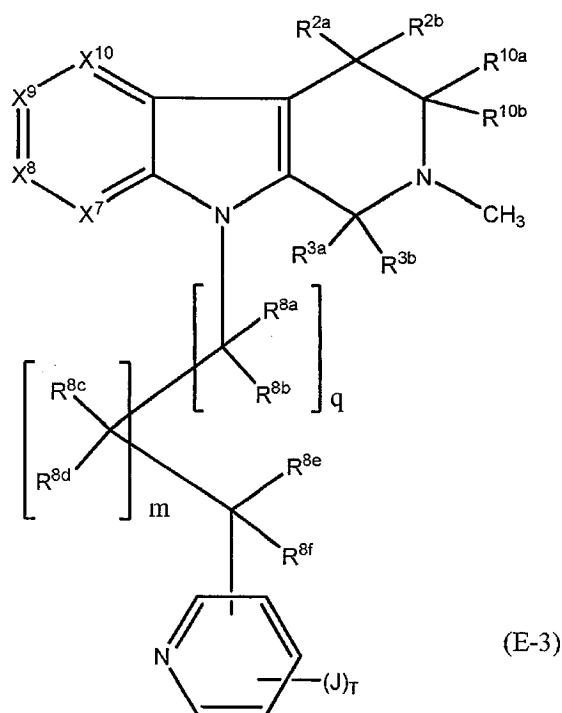
2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中应用 (i)-(iii) 中的任何一个或多个：

(i) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H，并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；

(ii) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷基；以及

(iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H。

3. 式 (E-3) 化合物或其可药用盐：



其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ；

q 是 0；

m 是 1；

R^4 各自独立地是 H、卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或 C_1 - C_8 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H；

J 是卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、未取代的 C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_8 烷氧基；并且

T 是 0 至 4 的整数。

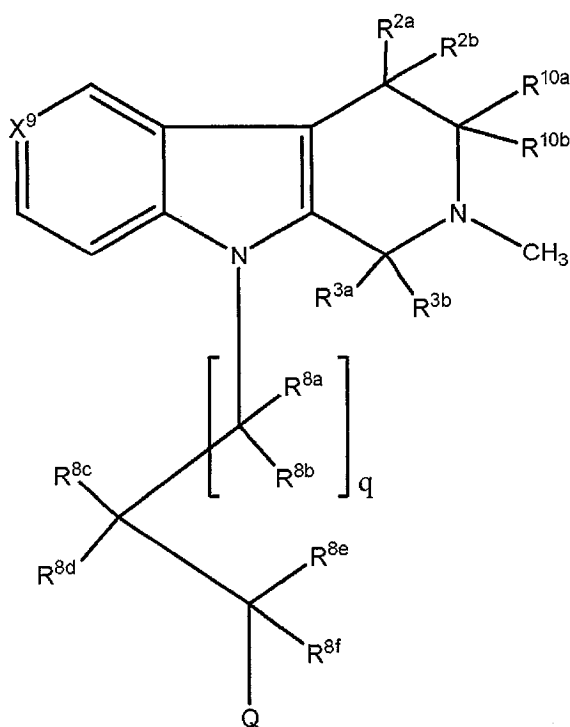
4. 权利要求 3 的化合物或其可药用盐，其中应用 (i)-(iii) 中的任何一个或多个：

(i) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H，并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；

(ii) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是卤素或者未取代的 C_1 - C_8 烷基；以及

(iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H。

5. 式 (E-5) 化合物或其可药用盐：



(E-5)

其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H；

X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素；

q 是 0；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H；并且

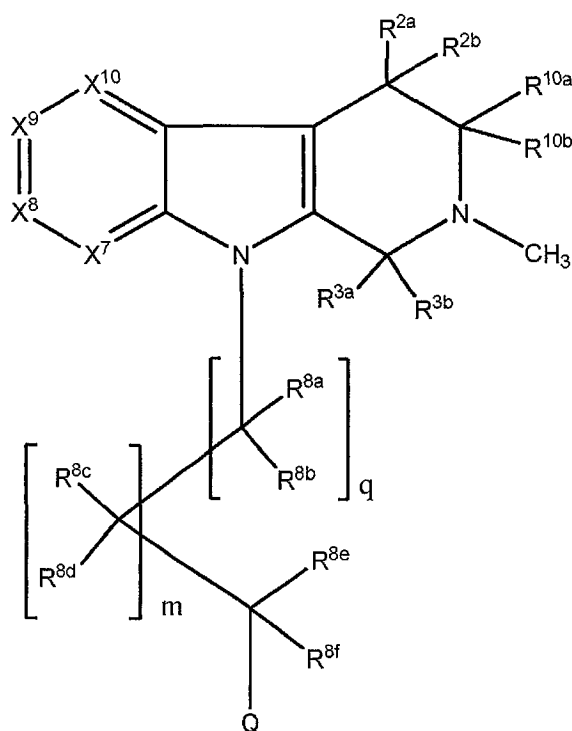
Q 是 (i) 未取代的 C_6-C_{14} 芳基；(ii) 具有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的 C_2-C_{10} 杂芳基；(iii) 未取代的 C_3-C_7 环烷基；(iv) 未取代的 C_2-C_8 环烯基；(v) 具有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的 C_1-C_{10} 杂环基；(vi) C_6-C_{14} 芳基、具有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 C_2-C_{10} 杂芳基或 C_3-C_7 环烷基，其中 C_6-C_{14} 芳基和 C_2-C_{10} 杂芳基各自被 1-5 个选自 C_1-C_8 烷氧基、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、被 1-5 个卤素取代的 C_1-C_8 烷基和 C_6-C_{14} 芳基的取代基取代，并且 C_3-C_7 环烷基被 1-5 个选自 C_1-C_8 烷氧基、卤素和 C_6-C_{14} 芳基的取代基取代；或 (vii) 具有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 C_1-C_{10} 杂环基，其被 1-3 个选自 C_1-C_8 烷氧基、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、被 1-5 个卤素取代的 C_1-C_8 烷基和 C_6-C_{14} 芳基的取代基取代。

6. 权利要求 5 的化合物或其可药用盐，其中应用 (i)-(ii) 中的任何一个或两个：

(i) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H，并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；以及

(ii) Q 是未取代的 C_6-C_{14} 芳基或者具有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的 C_2-C_{10} 杂芳基。

7. 式 (E-6) 化合物或其可药用盐：



(E-6)

其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H；

X⁷、X⁸ 和 X¹⁰ 各自独立地是 CR⁴；

X⁹ 是 CR^{4a}，其中 R^{4a} 是卤素或者未取代的 C₁-C₈ 烷基；

q 是 0；

m 是 1；

R⁴ 各自独立地是 H、卤素或未取代的 C₁-C₈ 烷基；

R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或 C₁-C₈ 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H；并且

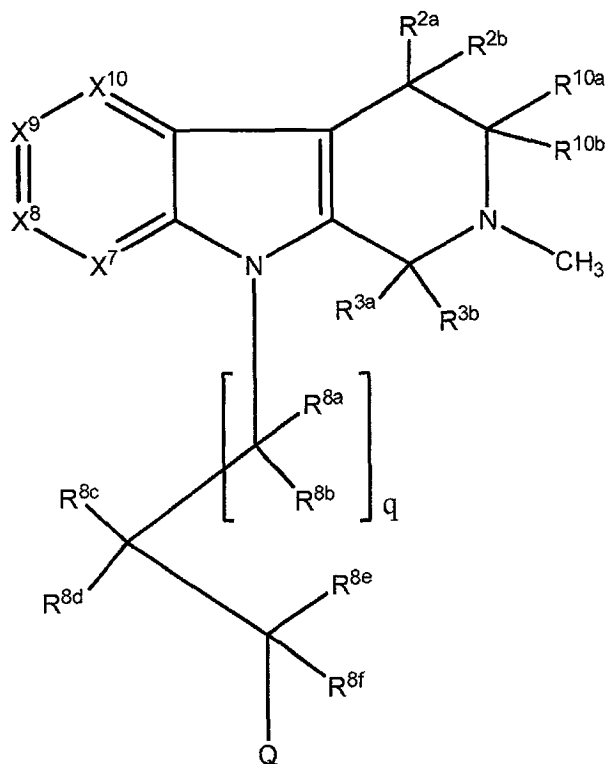
Q 是 (i) 被 1-5 个选自 C₁-C₈ 烷氧基、卤素、未取代的 C₁-C₈ 烷基和被 1-5 个卤素取代的 C₁-C₈ 烷基的取代基取代的苯基；(ii) 未取代的苯基；(iii) 被 1-5 个选自 C₁-C₈ 烷氧基、卤素、未取代的 C₁-C₈ 烷基和被 1-5 个卤素取代的 C₁-C₈ 烷基的取代基取代的吡啶基；或 (iv) 未取代的吡啶基。

8. 权利要求 7 的化合物或其可药用盐，其中应用 (i)-(ii) 中的任何一个或两个：

(i) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H，并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；以及

(ii) X⁷、X⁸ 和 X¹⁰ 各自是 CR⁴，其中 R⁴ 是 H。

9. 式 (E-7) 化合物或其可药用盐：



(E-7)

其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 CR^4 ；

q 是 0；

R^4 各自独立地是 H、卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或 C_1 - C_8 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H；并且

Q 是 (i) 未取代的 C_3 - C_7 环烷基；(ii) 被 1-5 个选自 C_1 - C_8 烷氧基和卤素的取代基取代的 C_3 - C_7 环烷基；(iii) 具有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的 C_1 - C_{10} 杂环基；或 (iv) 被 1-3 个选自 C_1 - C_8 烷氧基、卤素、未取代的 C_1 - C_8 烷基和被 1-5 个卤素取代的 C_1 - C_8 烷基的取代基取代的具有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 C_1 - C_{10} 杂环基。

10. 权利要求 9 的化合物或其可药用盐，其中应用 (i)-(iv) 中的任何一个或多个：

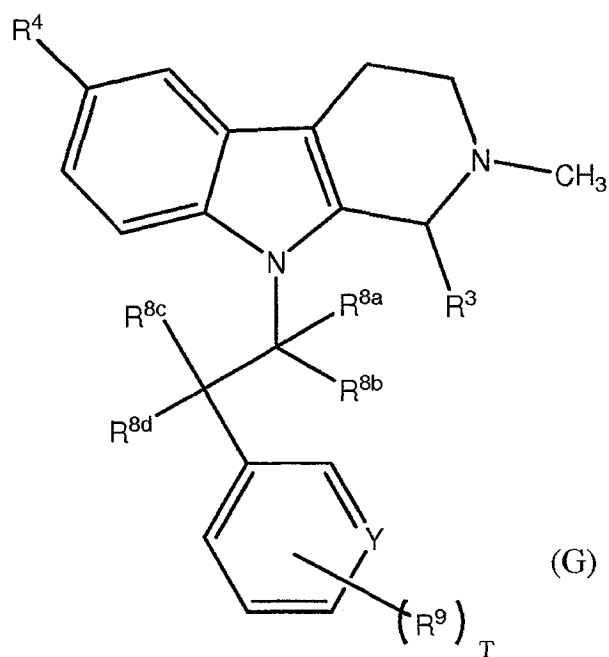
(i) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素；

(ii) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H，并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；

(iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；以及

(iv) Q 是未取代的环戊基、环己基、哌啶基或哌嗪基；或者被 1-5 个选自 C_1 - C_8 烷氧基和卤素的取代基取代的环戊基或环己基；或被 1-3 个选自 C_1 - C_8 烷氧基、卤素、未取代的 C_1 - C_8 烷基和被 1-5 个卤素取代的 C_1 - C_8 烷基的取代基取代的哌啶基或哌嗪基。

11. 式 (G) 化合物或其可药用盐：



其中：

R^3 是 H；

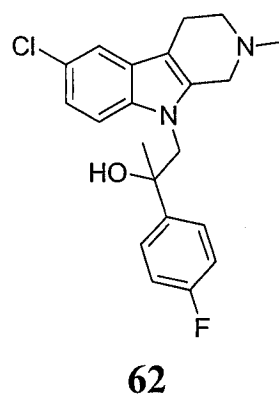
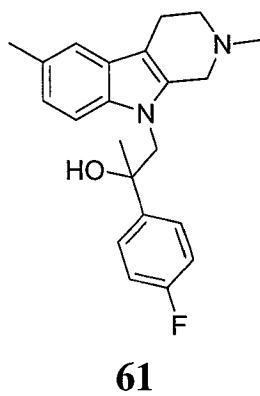
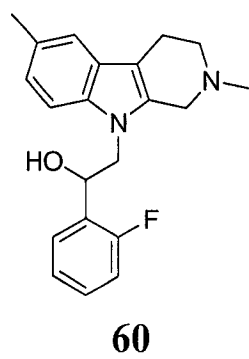
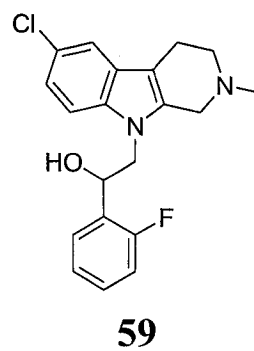
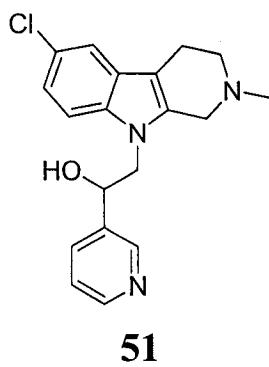
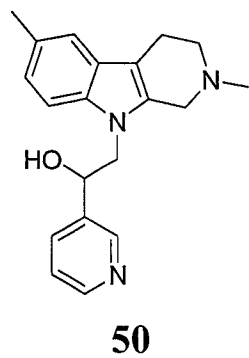
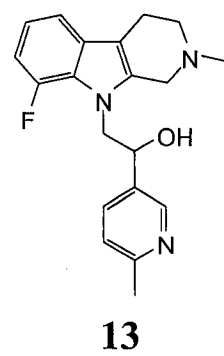
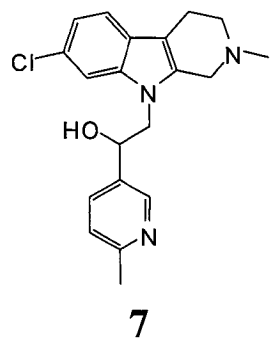
R^4 是甲基或氯；

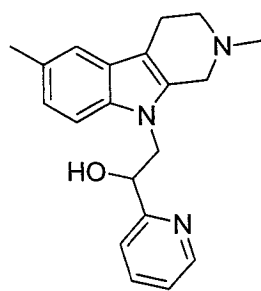
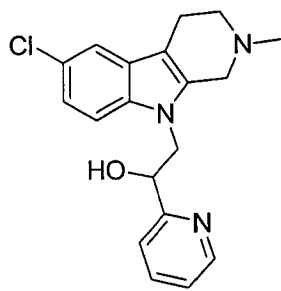
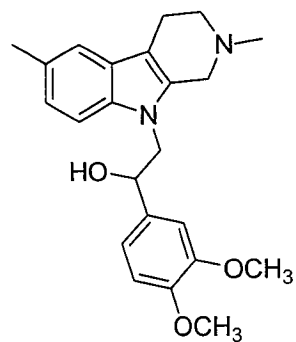
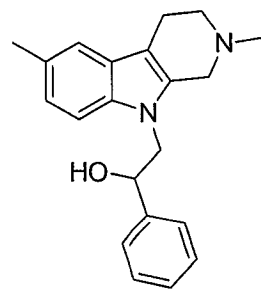
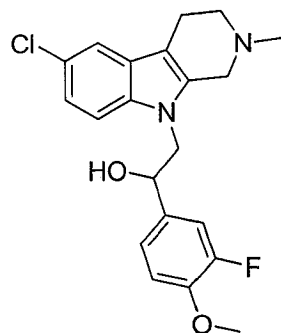
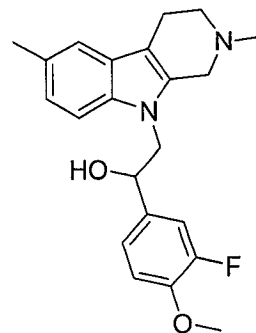
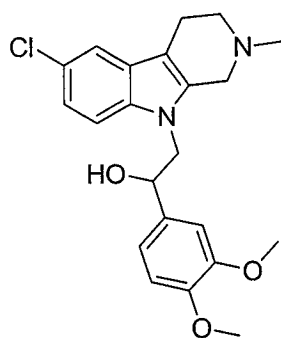
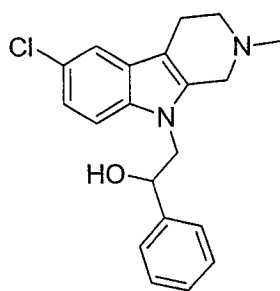
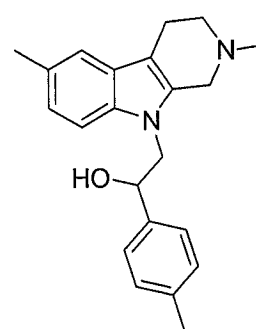
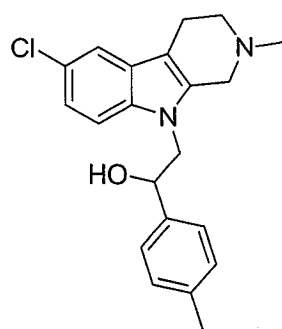
Y 是 CH 或 N；

R^9 是氟、氯或甲氧基；

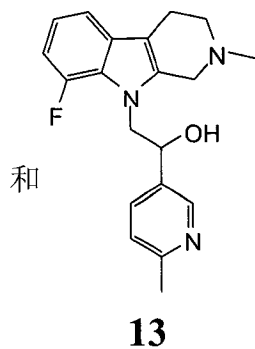
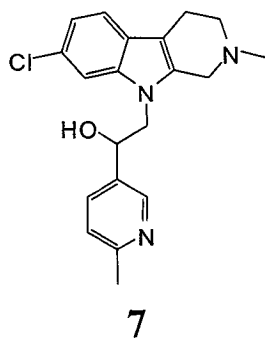
T 是 0、1 或 2，并且 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、甲基，条件是 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 中至少一个不是 H。

12. 选自下列的化合物或其可药用盐

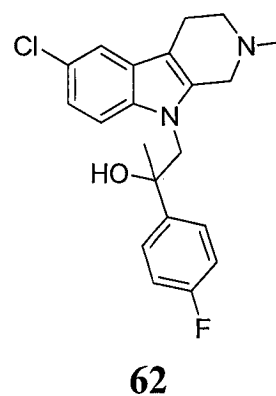
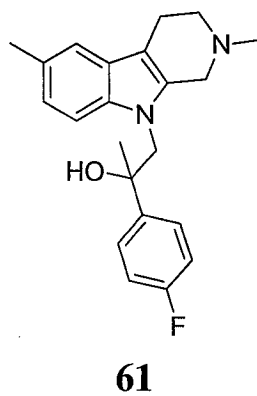
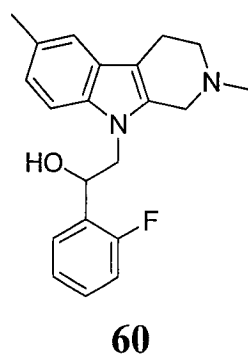
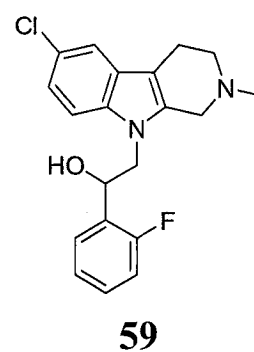
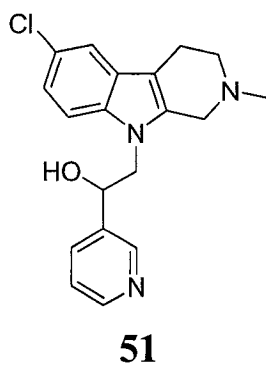
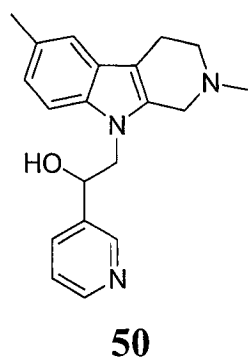


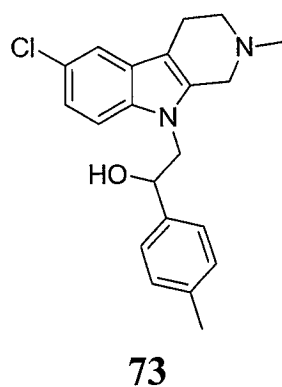
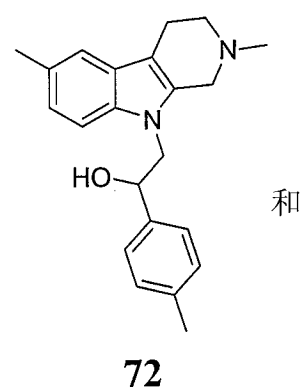
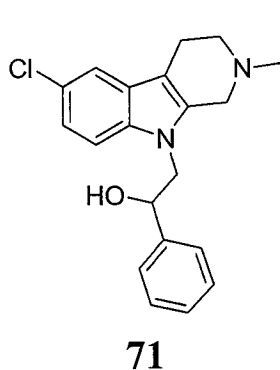
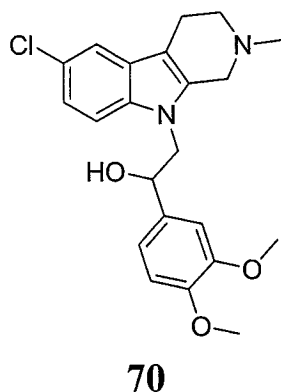
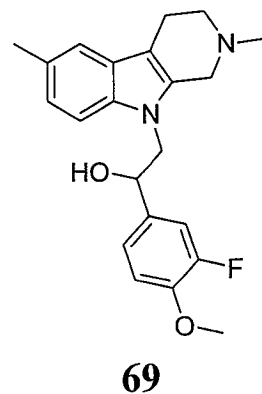
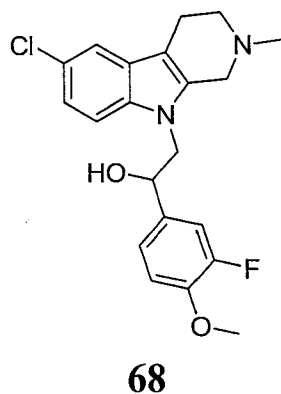
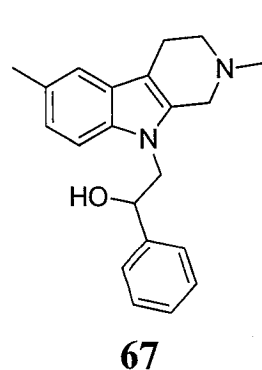
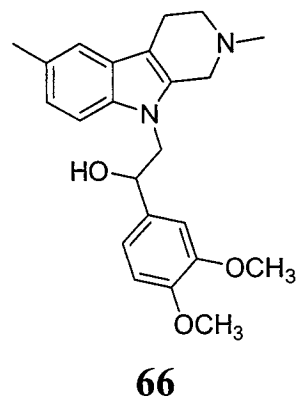
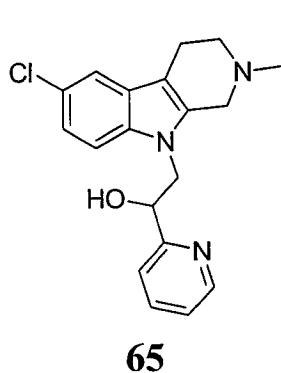
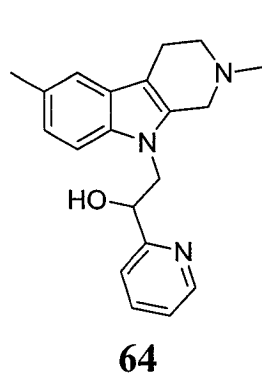
**64****65****66****67****68****69****70****71****72****73**

13. 权利要求 12 的化合物, 其中化合物选自下列的化合物或其可药用盐:



14. 权利要求 12 的化合物,其中化合物选自下列的化合物或其可药用盐:





15. 药物组合物,该药物组合物包含 (a) 权利要求 1-14 中任意一项的化合物或其可药用盐以及 (b) 可药用载体。

16. 权利要求 1-14 中任意一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍或神经元障碍的药物中的用途。

17. 药盒,该药盒包含权利要求 1-14 中任意一项的化合物或其可药用盐以及在治疗认

知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍或神经元障碍中所用的说明书。

吡啶并 [3, 4-b] 吡啶和应用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2008 年 3 月 24 日提交的美国临时专利申请 61/039,056 号和 2009 年 1 月 15 日提交的美国临时专利申请 61/145,079 号的优先权,其各自的公开内容全部并入本文作为参考。

[0003] 受联邦政府资助的研究项目中所做出的发明的权利的声明不适用。

[0004] 发明背景

[0005] 神经递质例如组胺、5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素介导在中枢神经系统 (CNS) 之中以及 CNS 之外的大量进程。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关,所述的疾病和病症包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉-巴综合征、轻度认知损伤、精神分裂症、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和多种变应性疾病。调节这些神经递质的化合物可以是有用的治疗剂。

[0006] 组胺受体属于 G 蛋白偶联 7 次跨膜跨膜蛋白的超家族。G 蛋白偶联受体构成真核细胞中主要的信号转导系统之一。在被认为参与激动剂-拮抗剂结合位点的那些区域中的这些受体的编码序列在哺乳动物物种中是高度保守的。在大多数外周组织中以及中枢神经系统中发现了组胺受体。发现能调节组胺受体的化合物可以用于治疗中,例如作为抗组胺药。

[0007] Dimebon 是一种已知的抗组胺药,其还被鉴定为一种神经保护剂,可用于治疗尤其是神经变性疾病。在阿尔茨海默病和亨廷顿病的临床前模型中,Dimebon 已经显示出抑制脑细胞(神经元)的死亡,这使得它成为这些和其它的神经变性疾病的新的潜在的治疗方法。另外,在细胞应激情况下,Dimebon 已经显示可高效地改善细胞的线粒体功能。例如,用细胞毒素离子霉素以处理后,Dimebon 治疗以剂量依赖方式改善了线粒体功能并且增加了存活细胞的数量。Dimebon 还显示出促进神经突增生和神经发生,在形成新的和/或增强的神经元细胞连接中发挥重要作用突起,以及 Dimebon 在用于另外的疾病或病症的潜能的证据。参见例如美国专利 6,187,785 和 7,071,206 号以及 PCT 专利申请 PCT/US2004/041081、PCT/US2007/020483、PCT/US2006/039077、PCT/US2008/077090、PCT/US2007/020516、PCT/US2007/022645、PCT/US2007/002117、PCT/US2008/006667、PCT/US2007/024626、PCT/US2008/009357、PCT/US2007/024623 和 PCT/US2008/008121 号。将本文公开的所有的参考文献例如出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的全部内容并入本文作为参考。

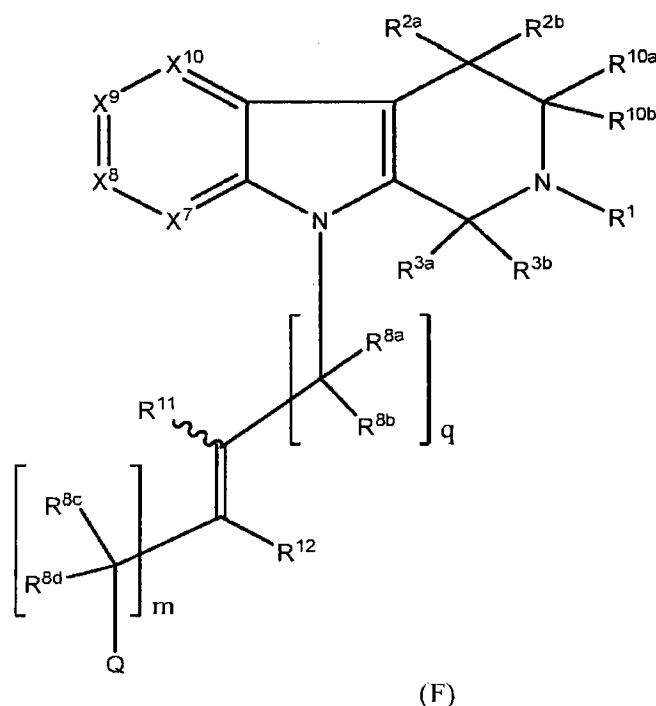
[0008] 尽管 Dimebon 很有希望作为药物用于治疗神经变性疾病和/或其中在治疗中可能涉及神经突增生和/或神经发生的疾病,但是人们仍然需要用于治疗此类疾病或病症的新的和作为选择的治疗剂。另外,人们仍然需要新的和作为选择的抗组胺药,优选其中副作用、例如嗜睡减少或消除的抗组胺药。相比于 Dimebon 显示出增强的和/或更期望的性质(例如更好的安全性和有效性)的化合物可以特别用于治疗至少那些认为 Dimebon 对其有益的适应证。另外,相比于 Dimebon,例如通过体外和/或体内试验测定显示出不同治疗特性的化合物可以用于另外的疾病和病症。

[0009] 发明概述

[0010] 本文所详述的化合物被描述为组胺受体调节剂。本发明提供了包含该化合物的组合物,还提供了包含该化合物的药盒以及应用和制备该化合物的方法。可以发现该化合物在治疗神经变性疾病中的用途。还可以发现本发明的化合物在治疗其中在治疗中可能涉及调节胺能 G 蛋白偶联受体和 / 或神经突增生的疾病和 / 或病症中的用途。本文公开的化合物可以用于本文所公开的方法中,包括在需要的个体、例如人中治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍,延缓其发作和 / 或延缓其发展的用途。

[0011] 本文详述了式 (F) 化合物:

[0012]



[0013] 其中:

[0014] R^1 是 H、羟基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0015] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0016] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、苯基、酰基氨基或酰基氧基,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0017] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0018] m 和 q 独立地是 0 或 1;

[0019] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的

C₁-C₈ 烷基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0020] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其连接的碳和邻位的 R^{8(a-d)} 一起形成环烷基或羰基，或者与邻位的 R^{8(a-d)} 一起形成亚甲基或取代的亚甲基；

[0021] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C₁-C₈ 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0022] R¹¹ 和 R¹² 独立地是 H 或 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，或者与它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烯基或者取代的或未取代的杂环基，或者一起形成键，从而提供乙炔基；

[0023] 当 R¹¹ 和 R¹² 独立地是 H、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基时， 表示存在 E 或 Z 双键构型；并且

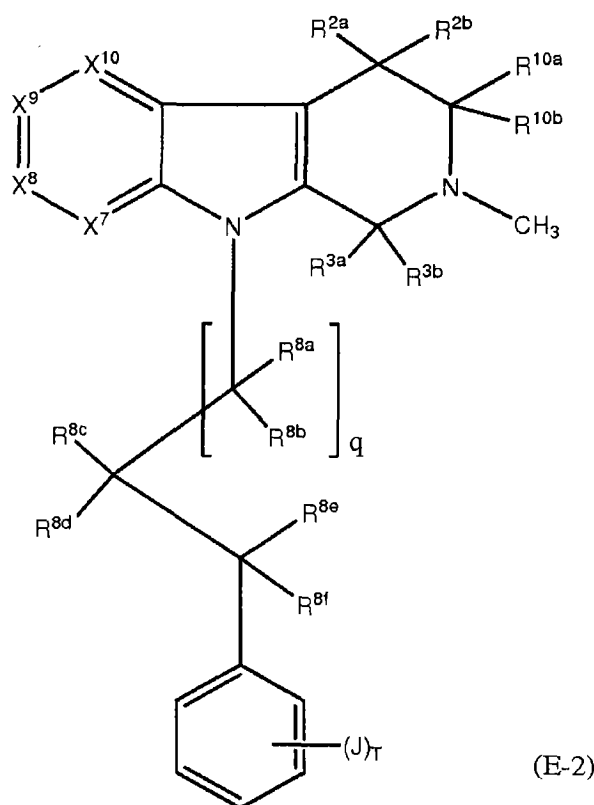
[0024] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基；

[0025] 或其盐。在一个方面，该盐是可药用盐。

[0026] 还描述了式 (F) 的变通实施方案，例如其中 R¹ 是未取代的 C₁-C₈ 烷基，和 / 或 Q 是苯基或取代的苯基，和 / 或其中应用 (i)-(xi) 中的任何一个或多个，条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的，条件 (ii) 和 (xi) 不是组合的并且条件 (iii) 和 (xi) 不是组合的：(i) q 和 m 都是 0；(ii) R¹¹ 是 H；(iii) R¹² 是未取代的 C₁-C₈ 烷基；(iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一是甲基、乙基或苯基，并且另一个是 H；(v) R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H；(vi) R¹ 是未取代的 C₁-C₈ 烷基；(vii) X⁹ 是 CR⁴，其中 R⁴ 是未取代的 C₁-C₈ 烷基或卤素；(viii) X⁷、X⁸ 和 X¹⁰ 各自是 CR⁴，其中 R⁴ 是 H；(ix) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H；(x) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H；以及 (xi) R¹¹ 和 R¹² 一起形成键。

[0027] 还描述了式 (E-2) 化合物：

[0028]



(E-2)

[0029] 其中：

[0030] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0031] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0032] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0033] q 独立地是 0 或 1；

[0034] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羰基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0035] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其连接的碳和邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时，邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0036] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0037] J 是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、

取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基；并且

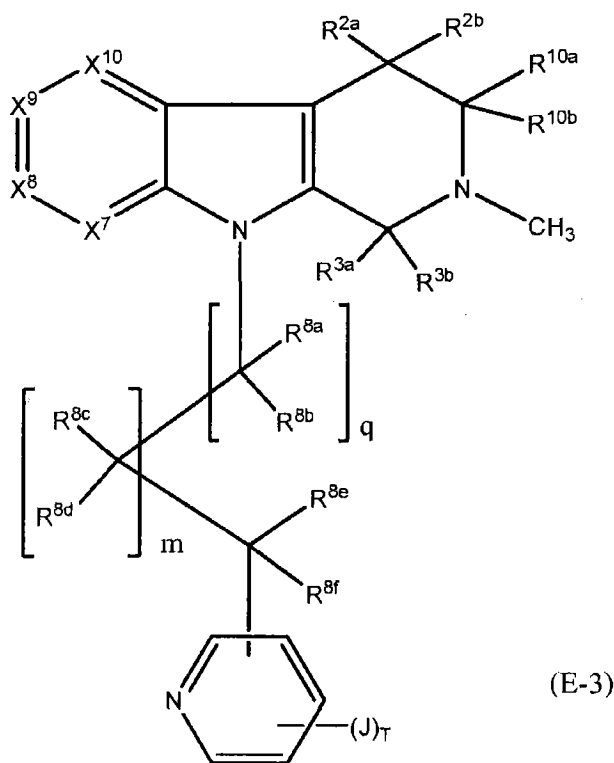
[0038] T 是 0 至 5 的整数，

[0039] 或其盐。在一个方面，该盐是可药用盐。

[0040] 还提供了式 (E-2) 的变通实施方案，例如当应用 (i)-(viii) 中的任何一个或多个时，条件是仅应用 (ii)、(iii) 和 (iv) 之一：(i) q 是 0；(ii) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H，并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；(iii) R^{8c} 与 R^{8e} 一起形成键，并且 R^{8d} 与 R^{8f} 一起形成键；(iv) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键，并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H，并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是 H 或甲基；(v) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是卤素或烷基；(vi) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；(vii) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H；以及 (viii) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。

[0041] 还包括式 (E-3) 化合物：

[0042]



[0043] 其中：

[0044] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0045] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0046] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0047] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0048] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代

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

[0049] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、与其连接的碳和孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基，与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时，孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0050] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0051] J 是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基；并且

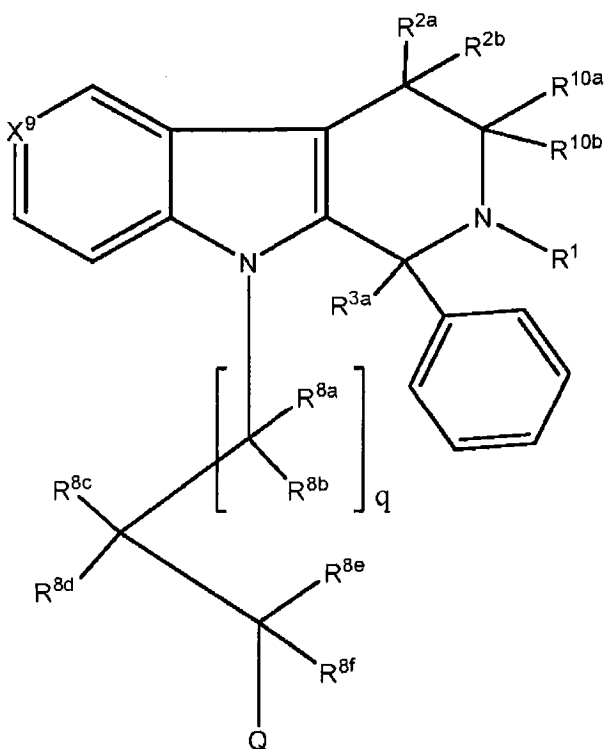
[0052] T 是 0 至 4 的整数，

[0053] 或其盐。在一个方面，该盐是可药用盐。

[0054] 还提供了式 (E-3) 化合物的变通实施方案，例如当应用 (i)-(vi) 中的任何一个或多个时，条件是条件 (i) 和 (ii) 不是组合的：(i) q 是 0；(ii) m 和 q 各自是 1 并且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H；(iii) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基；(iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；(v) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H；以及 (vi) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。

[0055] 还描述了式 (E-4) 化合物：

[0056]



(E-4)

[0057] 其中：

[0058] R^1 是 H、羟基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0059] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0060] R^{3a} 各自是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基；

[0061] X^9 是 N 或 CR^4 ；

[0062] q 是 0 或 1；

[0063] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0064] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其连接的碳和邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基，或者与邻位

的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键,条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时,孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

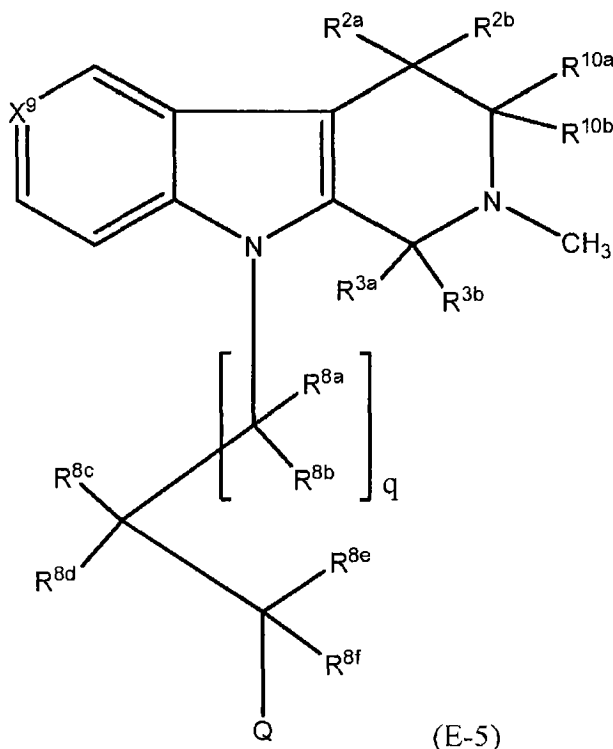
[0065] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基,或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;并且

[0066] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基,

[0067] 或其盐。在一个方面,该盐是可药用盐。

[0068] 还提供了式 (E-5) 化合物:

[0069]



[0070] 其中:

[0071] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0072] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基、苯基或酰基氧基,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基;

[0073] X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或者卤素;

[0074] q 是 0 或 1;

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

[0076] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基, 与其连接的碳和季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基, 与季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基, 与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基, 或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键, 条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时, 季位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0077] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基; 并且

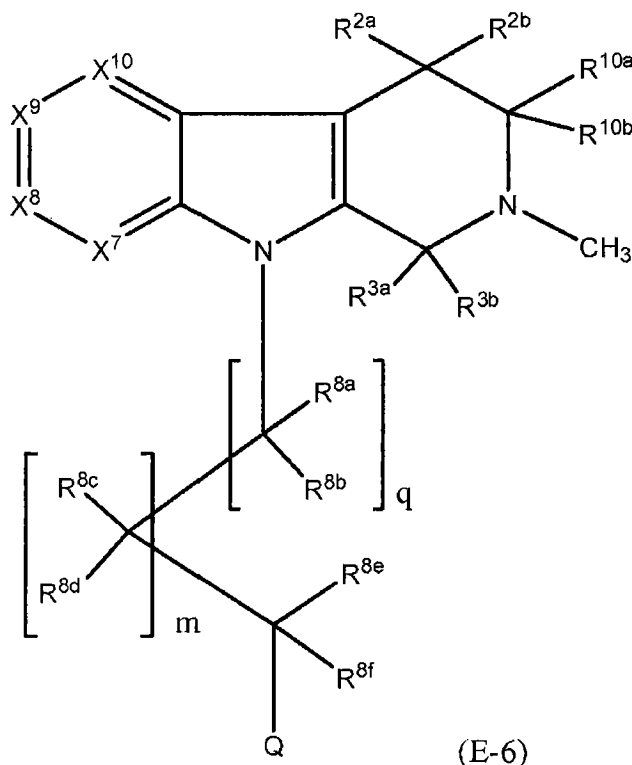
[0078] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基,

[0079] 或其盐。在一个方面, 该盐是可药用盐。

[0080] 本文还详述了式 (E-5) 化合物的变通实施方案, 例如当应用 (i)-(vi) 中的任何一个或多个时, 条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的: (i) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是未取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素; (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H 或未取代的 C_1 - C_8 烷基; (iii) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自是 H; (iv) R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基; (v) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H 并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基; 以及 (vi) Q 是取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0081] 提供了式 (E-6) 化合物:

[0082]



[0083] 其中:

[0084] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基, 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0085] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧

基、氨基、取代的氨基、环烷基、苯基、酰基氨基或酰基氧基,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基;

[0086] X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0087] X^9 是 N 或 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基;

[0088] m 和 q 独立地是 0 或 1;

[0089] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0090] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,与其连接的碳和孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基,与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基,与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基,或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键,条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时,孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0091] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基,或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

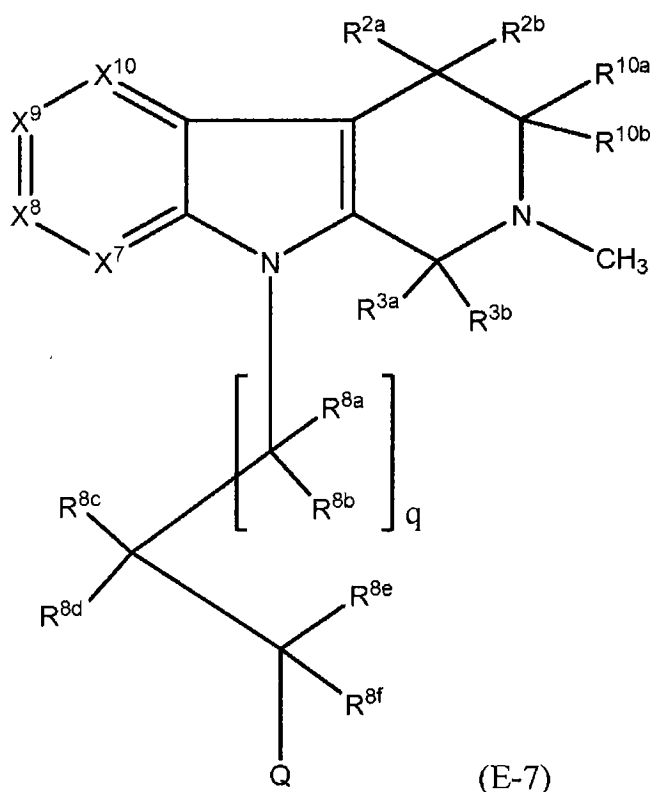
[0092] Q 包括取代的苯基、未取代的苯基、取代的吡啶基或未取代的吡啶基,

[0093] 或其盐。在一个方面,该盐是可药用盐。

[0094] 本文详述了式 (E-6) 化合物的变通实施方案,例如当应用 (i)-(ix) 中的任何一个或多个时,条件是当应用条件 (iv)、(v) 或 (vi) 之一时,仅应用条件 (iv)、(v) 或 (vi) 之一:(i) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素;(ii) R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、苯基或未取代的 C_1-C_8 烷基;(iii) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自是 H;(iv) m 是 1 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基;(v) m 是 1 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键,并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H 并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或 H;(vi) m 是 1 并且 R^{8c} 与 R^{8e} 一起形成键,并且 R^{8d} 与 R^{8f} 一起形成键;(vii) q 是 0;(viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H;以及 (ix) Q 是取代的或未取代的苯基或吡啶基。

[0095] 还包括式 (E-7) 化合物:

[0096]



[0097] 其中：

[0098] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0099] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、苯基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基；

[0100] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0101] q 是 0 或 1；

[0102] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羰基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基 氨基或酰基；

[0103] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其连接的碳和季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基，与季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基，与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基，或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键，条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时，季位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基；

[0104] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

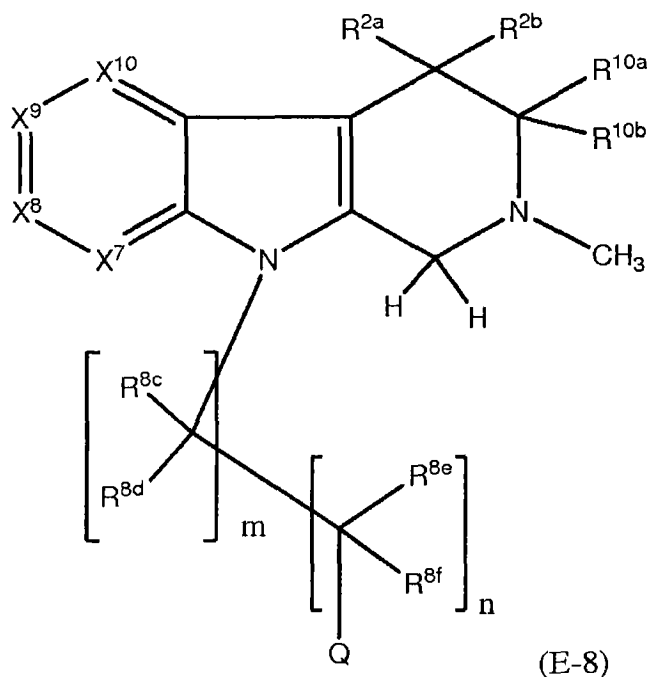
[0105] Q 是未取代的环烷基、取代的环烷基、未取代的杂环基或取代的杂环基，

[0106] 或其盐。在一个方面,该盐是可药用盐。

[0107] 还提供了式 (E-7) 化合物的变通实施方案,例如当应用 (i)-(viii) 中的任何一个或多个时,条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的:(i) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素;(ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 H;(iii) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自是 H;(iv) R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基;(v) R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H;(vi) q 是 0;(vii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H;以及 (viii) Q 是取代的或未取代的环戊基、环己基、哌啶基或哌嗪基。

[0108] 进一步的化合物包括式 (E-8) 那些:

[0109]



[0110] 其中:

[0111] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0112] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0113] m 是 0 或 1;

[0114] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羰基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0115] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,与其连接的碳和邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基,与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基,与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基,或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键,条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时,邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0116] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰

基或硝基,或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0117] Q 是未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基,

[0118] 或其盐。在一个方面,该盐是可药用盐。

[0119] 本发明提供了其它化合物,包括本文详述的式 (E) 化合物及其任何变通实施方案。

[0120] 本发明还包括本文所涉及化合物的所有的盐,例如可药用盐。本发明还包括所述化合物的任何或所有的立体化学形式,包括任何对映异构体或非对映异构体形式。除非化学结构或名称中明确表明立体化学,否则结构或名称旨在包括所述化合物的所有可能的立体异构体。本发明还包括化合物的所有形式,例如化合物的结晶或非结晶形式。本发明还涉及包含本发明化合物的组合物,例如基本上纯的化合物的组合物,所述化合物包括其特别的立体化学形式。包含任何比例的本发明化合物的混合物的组合物也包括在本发明中,其包括任何比例的本发明化合物的两种或多种立体化学形式的混合物,由此化合物的外消旋混合物、非外消旋混合物、对映体富集 (enantioenriched) 混合物和呈比例 (scalemic) 混合物包括在内。

[0121] 本发明还涉及包含本发明化合物和可药用载体或赋形剂的药物组合物。本发明还包括包含本发明化合物和应用说明书的药盒。本文详述的化合物或其可药用盐还用于制备药物,所述的药物用于治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍。

[0122] 在一方面,本发明化合物用于在需要的个体、例如人中治疗、预防下列疾病中的任何一种或多种,延缓其发作和 / 或延缓其发展: 认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一个变通实施方案中,本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展,其中认为调节胺能 G 蛋白偶联受体对所述疾病或病症有益或调节胺能 G 蛋白偶联受体对所述疾病或病症是有益的。在一个变通实施方案中,本发明化合物用于治疗、预防任何一种或多种疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展,其中认为神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症有益或神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症是有益的。在另一个变通实施方案中,本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展,其中认为调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症有益或调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突增生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对所述疾病或病症是有益的。在一个变通实施方案中,所述疾病或病症是认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍。

[0123] 在另一个方面,本发明化合物用于在个体中改善认知功能和 / 或降低精神病效应,其包括给需要的个体施用对改善认知功能和 / 或降低精神病效应有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。

[0124] 在进一步的方面,本发明化合物用于在个体中刺激神经突增生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用,其包括给需要的个体施用对刺激神经突增生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。突触损失与多种神经变性疾病和病症相关,所述的疾病和病症包括阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、

肌萎缩性侧索硬化、中风、头部创伤和脊髓损伤。刺激神经突增生的本发明的化合物可以对这些情况有益。

[0125] 在另一个方面,本文所述的化合物用于调节胺能 G 蛋白偶联受体,其包括给需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。在一个变通实施方案中,本发明化合物调节至少一种以下受体:肾上腺素能受体(例如 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 和 / 或 $\alpha 2B$)、5-羟色胺受体(例如 5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如 D2L)和组胺受体(例如 H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个变通实施方案中,调节至少两种以下受体:肾上腺素能受体(例如 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 和 / 或 $\alpha 2B$)、5-羟色胺受体(例如 5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如 D2L)和组胺受体(例如 H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个变通实施方案中,调节至少三种以下受体:肾上腺素能受体(例如 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 和 / 或 $\alpha 2B$)、5-羟色胺受体(例如 5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如 D2L)和组胺受体(例如 H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个变通实施方案中,调节以下受体中的每一种:肾上腺素能受体(例如 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 和 / 或 $\alpha 2B$)、5-羟色胺受体(例如 5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 / 或 5-HT7)、多巴胺受体(例如 D2L)和组胺受体(例如 H1、H2 和 / 或 H3)。在另一个变通实施方案中,调节至少一种以下受体: $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2 和 H3。在另一个变通实施方案中,调节以下受体中的至少二或三或四或五或六或七或八或九或十或十一种: $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2 和 H3。在特别的变通实施方案中,调节至少多巴胺受体 D2L。在另一个特别的变通实施方案中,调节至少多巴胺受体 D2L 和 5-羟色胺受体 5-HT2A。在进一步的特别的变通实施方案中,调节至少肾上腺素能受体 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 5-羟色胺受体 5-HT6。在另一个特别的变通实施方案中,调节至少肾上腺素能受体 $\alpha 1D$ 、 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 、5-羟色胺受体 5-HT6 和一种或多种 5-羟色胺受体 5-HT7、5-HT2A、5-HT2C 和组胺受体 H1 和 H2。在进一步的特别的变通实施方案中,调节组胺受体 H1。在另一个变通实施方案中,本发明化合物展现本文详述的任何受体调节活性,并且进一步刺激神经突增生和 / 或神经发生和 / 或增强神经营养作用。

[0126] 本发明还涉及包含本发明化合物和可药用载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明化合物和应用说明书的药盒也包括在本发明内。

[0127] 发明详述

[0128] 定义

[0129] 除非另外清楚地说明,否则本文所用的术语“一个”、“一种”等是指一个 / 种或多个 / 种。

[0130] 本文中提到“约”某一数值或参数时包括(并且描述了)涉及该数值或参数本身的实施方案。例如,提到“约 X”的描述包括“X”的描述。

[0131] 本文所用的术语“肾上腺素能受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于肾上腺素能受体或者降低或消除或增加或增强或模拟肾上腺素能受体活性的化合物。因此,“肾上腺素能受体调节剂”包括肾上腺素能受体拮抗剂和肾上腺素能受体激动剂。在某些方面,肾上腺素能受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体(例如 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 和 / 或 $\alpha 1D$)和 / 或 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体(例如 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 / 或 $\alpha 2C$)和 / 或降低或消除或增加或增强或模拟 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体(例如 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 和 / 或 $\alpha 1D$)和 / 或 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体(例如 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 / 或

α 2C) 的活性。在某些方面,肾上腺素能受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%,如在本文所述的试验中所测定的那样。在某些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂降低肾上腺素能受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在某些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂增强肾上腺素能受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在某些方面,肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的活性位点(例如配体的结合位点)。在某些实施方案中,肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的别构位点。

[0132] 本文所用的术语“多巴胺受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于多巴胺受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺受体活性的化合物。因此,“多巴胺受体调节剂”包括多巴胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂。在某些方面,多巴胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于多巴胺-1(D1)和/或多巴胺-2(D2)受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺-1(D1)和/或多巴胺-2(D2)受体的活性。多巴胺D2受体分为两类:D2L和D2S,这是由单个基因通过差别剪接而形成的。D2L受体的胞内域比D2S长。在某些实施方案中,多巴胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%,如在本文所述的试验中所测定的那样。在某些实施方案中,与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,多巴胺受体调节剂降低多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在某些实施方案中,与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,多巴胺受体调节剂增强多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在某些实施方案中,多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的活性位点(例如配体的结合位点)。在某些实施方案中,多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的别构位点。

[0133] 本文所用的术语“5-羟色胺受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于5-羟色胺受体或者降低或消除或增加或增强或模拟的5-羟色胺受体活性的化合物。因此,“5-羟色胺受体调节剂”包括5-羟色胺受体拮抗剂和5-羟色胺受体激动剂。在某些实施方案中,5-羟色胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于5-HT1A和/或5-HT1B和/或5-HT2A和/或5-HT2B和/或5-HT2C和/或5-HT3和/或5-HT4和/或5-HT6和/或5-HT7受体或者降低或消除或增加或增强或模拟5-HT1A和/或5-HT1B和/或5-HT2A和/或5-HT2B和/或5-HT2C和/或5-HT3和/或5-HT4和/或5-HT6和/或5-HT7受体的活性。在某些实施方案中,5-羟色胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或

100%，如在本文所述的试验中所测定的那样。在某些实施方案中，与在相同个体中用 5-羟色胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受 5-羟色胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，5-羟色胺受体调节剂降低 5-羟色胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%。在某些实施方案中，与在相同个体中用 5-羟色胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受 5-羟色胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，5-羟色胺受体调节剂增强 5-羟色胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多。在某些实施方案中，5-羟色胺受体调节剂能够结合于 5-羟色胺受体的活性位点（例如配体的结合位点）。在某些实施方案中，5-羟色胺受体调节剂能够结合于 5-羟色胺受体的别构位点。

[0134] 本文所用的术语“组胺受体调节剂”是指且包括降低或消除或增加或增强组胺受体活性的化合物。因此“组胺受体调节剂”包括组胺受体拮抗剂和组胺受体激动剂。在某些实施方案中，组胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式降低或消除或增加或增强组胺受体的活性。在某些实施方案中，与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受组胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，组胺受体调节剂降低组胺受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%。在某些实施方案中，与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受组胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比，组胺受体调节剂增强组胺受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多。在某些实施方案中，组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的活性位点（例如配体的结合位点）。在某些实施方案中，组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的别构位点。

[0135] 除非另外清楚地说明，否则本文所用的术语“个体”是指哺乳动物，包括但不限于人类。个体包括但不限于人类、牛类动物 (bovine)、灵长类动物、马类动物 (equine)、犬科动物 (canine)、猫科动物 (feline)、猪类动物 (porcine) 和绵羊类动物 (ovine)。因而，本发明可用于人类药物及兽医范畴，其包括用于农业动物和家庭宠物。所述个体可以是已被诊断为或疑似患有认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍的人类。所述个体可以是表现出与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍有关的一种或多种症状的人类。所述个体可以是具有与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍有关的突变基因或异常基因的人类。所述个体可以是由于遗传学或其他原因而易于罹患认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍的人类。

[0136] 本文所用的“治疗”或“治疗中”是指获得有利结果或期望的结果、例如临床结果的方法。

[0137] 对于本发明的目的，有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与疾病或病症相关的症状和 / 或减轻与疾病或病症相关的症状程度和 / 或预防与疾病或病症相关的症状恶化。在一个变通实施方案中，有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍相关的症状和 / 或减轻所述症状

程度和 / 或预防所述症状恶化。优选的是,用本发明化合物或其可药用盐治疗疾病或病症没有副作用或副作用少于与目前可用的对所述疾病或病症的治疗方法相关的副作用,和 / 或改善个体的生活质量。

[0138] 本文所用的“延缓”疾病或病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和 / 或推迟所述疾病或病症的发展。这种延缓可以是改变时间长度,其取决于病史和 / 或接受治疗的个体。对本领域技术人员而言显而易见的是,在未发展为所述疾病或病症的个体中充分的或显著的延缓实际上可以包括预防。例如,“延缓”阿尔茨海默病发展的方法是指与不应用该方法相比,降低在给定时限内疾病发展可能性的方法和 / 或降低在给定时限内疾病的程度的方法。这种比较通常基于临床研究,应用统计学上具有显著意义的数目的研究对象。例如,应用标准的临床技术例如常规神经学检查、患者诊视、神经成像、检测血清中或脑脊液中特定蛋白(例如淀粉样肽和 Tau)的水平变化、计算机断层摄影术(CT)或核磁共振成像(MRI)可以检测到阿尔茨海默病的发展。本领域已知针对其他疾病和病症的类似的技术。发展还指开始时检测不到的疾病进展,且包括出现、复发和发作。

[0139] 本文所用的“有风险”的个体是指有发展为能用本发明化合物治疗的认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍的风险的个体。“有风险”的个体在本文所述治疗方法之前可能罹患或可能未罹患可检测到的疾病或病症,可能表现出或可能未表现出可检测到的疾病。“有风险”是指个体具有一种或多种所谓的风险因素,这些风险因素是与疾病或病症的发展具有相关性的可测量参数且为本领域已知。具有一种或多种这些风险因素的个体与不具有这些风险因素的个体相比,发展为所述疾病或病症的概率更高。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、病史、前体疾病的存在、基因(即遗传)因素和环境暴露。例如有罹患阿尔茨海默病风险的患者包括例如其亲属罹患该病的人和通过基因指标或生化指标分析被确定为有风险的人。患阿尔茨海默病的风险基因指标包括 APP 基因突变,特别是分别被称为 Hardy 突变和 Swedish 突变的 717 位突变以及 670 和 671 位突变(Hardy, Trends Neurosci., 20 :154-9, 1997)。其它风险指标有早老素基因突变(例如 PS1 或 PS2)、ApoE4 等位基因、阿尔茨海默病家族病史、高胆固醇血症和 / 或动脉粥样硬化。针对其他疾病和病症的其他的此类因素为本领域已知。

[0140] 本文所用的术语“促 - 认知(pro-cognitive)”包括但不限于一种或多种心理过程(例如记忆、注意力、感知和 / 或思维)的改善,其可以通过本领域已知的方法评价。

[0141] 本文所用的术语“神经营养”作用包括但不限于增强神经元功能、例如生长、存活和 / 或神经递质合成的作用。

[0142] 本文所用的术语“认知障碍”涉及且是指被认为涉及或确实涉及神经元结构和 / 或功能的进行性损失(包括神经元死亡)的疾病或病症,或者与神经元结构和 / 或功能的进行性损失(包括神经元死亡)相关或确实相关的疾病或病症,并且其中所述障碍的主要特征可以是认知(例如记忆、注意力、感知和 / 或思维)的损伤。这些障碍包括病原体 - 诱导的认知功能障碍,例如 HIV 相关的认知功能障碍和莱姆病相关的认知功能障碍。认知障碍的实例包括阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、孤独症、轻度认知损伤(MCI)、中风、创伤性脑损伤(TBI)和与年龄相关的记忆损害(AAMI)。

[0143] 本文所用的术语“精神病性精神障碍”涉及且是指被认为或确实引起异常思维和感知的精神疾病或病症。精神病性精神障碍以脱离现实为特征,可伴随有妄想、幻觉(是指

缺乏外界刺激作用的情况下在有意识和清醒状态的感知,其具有真实的感知的特性,在这种情况下这些感知生动、明显,且位于外部客观空间)、人格改变和/或思维瓦解。其他的常见症状包括反常或古怪的行为,以及社会交往困难和进行日常活动的能力损伤。示例性的精神病性精神障碍为精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑和抑郁。

[0144] 本文所用的术语“神经递质-介导的障碍”涉及且是指被认为或确实涉及神经递质例如组胺、5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素水平异常或胺能 G 蛋白偶联受体功能损伤的疾病或病症,或者与神经递质例如组胺、5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素水平异常或胺能 G 蛋白偶联受体功能损伤相关或确实相关的疾病或病症。示例性的神经递质-介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、变应性疾病和涉及老化保护 (geroprotective) 活性的疾病,例如年龄相关的脱发(脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍(白内障)。异常的神经递质水平与众多疾病和病症相关,其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉-巴综合征、轻度认知损伤、精神分裂症、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和多种变应性疾病。

[0145] 本文所用的术语“神经元障碍”涉及且是指被认为或确实涉及神经元细胞死亡和/或神经元功能损伤或神经元功能降低的疾病或病症,或者与神经元细胞死亡和/或神经元功能损伤或神经元功能降低相关或确实相关的疾病或病症。示例性的神经元障碍包括神经变性疾病和障碍,例如阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、帕金森病、犬认知功能障碍综合征(CDDS)、雷维小体病(Lewy body disease)、门克斯病、威尔逊病、克-雅病、法尔病(Fahr disease)、涉及脑循环的急性或慢性障碍例如缺血性或出血性中风或其他的脑出血性损伤、年龄相关的记忆损害(AAMI)、轻度认知损伤(MCI)、创伤相关的轻度认知损伤(MCI)、脑震荡后综合征、创伤后应激障碍、辅助化学疗法、创伤性脑损伤(TBI)、神经元死亡介导的眼部障碍、黄斑变性、年龄有关的黄斑变性、孤独症(包括孤独症谱系障碍)、阿斯伯格综合征和雷特综合征、撕脱损伤、脊髓损伤、重症肌无力、吉-巴综合征、多发性硬化、糖尿病性神经病、纤维肌痛、与脊髓损伤相关的神经病、精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑或抑郁。

[0146] 本文所用的术语“神经元”表示具有外胚层胚胎起源的细胞,其来源于动物神经系统的任何部分。神经元表达很具有特征性的神经元标记物,包括神经丝蛋白、NeuN(神经元核标记物)、MAP2 和 III 类微管蛋白。作为神经元包括的是例如海马神经元、皮质神经元、中脑多巴胺能神经元、脊髓运动神经元、感觉神经元、交感神经元、中隔胆碱能神经元和小脑神经元。

[0147] 本文所用的术语“神经突增生”或“神经突活化”是指已存在的神经元突起(例如轴突和树突)的延伸和新的神经元突起(例如轴突和树突)的生长或萌发。神经突增生或神经突活化可以改变神经连接性,导致建立新的突触或重塑已存在的突触。

[0148] 本文所用的术语“神经发生”是指从未分化的神经祖细胞产生新的神经细胞,所述神经祖细胞也称为多能神经干细胞。神经发生积极地产生新的神经元、星形细胞、神经胶质、神经膜细胞、少突胶质细胞和/或其他神经谱系。虽然神经发生持续至生命后期,但其大量出现在人类发育的早期,特别是在成人脑中的某些局限的区域。

[0149] 本文所用的术语“神经连接性”是指有机体中神经元之间的连接(“突触”)的数目、类型和性质。突触在神经元之间、在神经元和肌肉之间(“神经肌肉连接头”)以及神经

元和其他生物结构（包括内部器官、内分泌腺等）之间形成。突触具有特别的结构，神经元通过突触向彼此和非神经元细胞、肌肉、组织和器官传递化学或电学信号。影响神经连接性的化合物通过建立新的突触（例如通过神经突增生或神经突活化）或者通过改变或重塑已存在的突触可以起到这样的作用。突触的重塑是指在特别突触传递的信号的性质、强度或类型的改变。

[0150] 本文所用的术语“神经病”是指特征为神经系统的运动、感觉和自主神经元的功能和/或结构改变的障碍，其由神经系统的原发病灶或其他功能障碍引发或导致。周围神经病的类型包括多神经病、单神经病、多发性单神经炎和自主神经病。最常见的形式是（对称）多发性周围神经病，其主要影响脚和腿。神经根病涉及脊神经根，但是如果还涉及周围神经，则应用术语神经根神经病。神经病的形式可由原因或涉及的主要纤维的大小而进一步细分，例如大纤维或小纤维周围神经病。中枢神经病性疼痛可以出现于脊髓损伤、多发性硬化和某些中风以及纤维肌痛中。神经病可以伴随虚弱、自主性变化和感觉变化的不同组合。也可以看到肌肉块的丧失或肌束自发性收缩、特别的细微的肌肉颤搐。感觉性症状包括感觉和“正性”现象（包括疼痛）的丧失。神经病与多种障碍相关，包括糖尿病（例如糖尿病性神经病）、纤维肌痛、多发性硬化和带状疱疹感染以及脊髓损伤和其他类型的神经损伤。

[0151] 本文所用的术语“阿尔茨海默病”是指变性的脑部障碍，其临床特征是进行性记忆缺陷、意识错乱、行为问题、不能自理、逐步的体质恶化并且最终死亡。该疾病在组织学上的特征是神经炎性斑块，其主要发现在联络皮质、边缘系统和基底神经节。这些斑块的主要组成是淀粉样 β 肽 ($A\beta$)，其是 β 淀粉样前蛋白的裂解产物 (β APP 或 APP)。APP 是 I 型跨膜糖蛋白，其包含一个大的异位 N-末端区域、一个跨膜区和一个小的细胞质 C-末端尾部。选择性剪接染色体 21 上的单个 APP 基因的转录物产生若干氨基酸数目不同的同种型。 $A\beta$ 显示在阿尔茨海默病的神经病理学中具有主要的作用。已证明该疾病的家族型与 APP 和早老素基因中的突变的联系 (Tanzi 等人, 1996, Neurobiol. Dis., 3:159-168; Hardy, 1996, Ann. Med., 28:255-258)。在这些基因中的与疾病相关的突变导致 $A\beta$ 的 42-氨基酸形式的产生增加，该形式是在淀粉样斑块中发现的主要形式。还已报道线粒体功能障碍是阿尔茨海默病的重要成分 (Bubber 等人, Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic Implications (在阿尔茨海默脑中的线粒体异常: 机理推断), Ann Neurol., 2005, 57(5), 695-703; Wang 等人, Insights into amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease (对在阿尔茨海默病中淀粉样蛋白 β 诱导的线粒体功能障碍的研究), Free Radical Biology & Medicine, 2007, 43, 1569-1573; Swerdlow 等人, Mitochondria in Alzheimer's disease (阿尔茨海默病中的线粒体), Int. Rev. Neurobiol., 2002, 53, 341-385; 以及 Reddy 等人, Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? (线粒体在阿尔茨海默病的发病机制中是关键性的吗?), Brain Res Rev. 2005, 49(3), 618-32)。已提出线粒体功能障碍与神经元功能（包括神经递质合成和分泌）和活力之间具有因果关系。因此，稳定线粒体的化合物可以对阿尔茨海默病患者具有有益的作用。

[0152] 本文所用的术语“亨廷顿病”是指致命的神经病学障碍，其临床特性是例如不自主的运动、认知损伤或丧失认知功能和广谱的行为障碍的症状。亨廷顿病伴随的常见运动症

状包括舞蹈症（非自主的扭动和痉挛）、笨拙和走路、说话（例如表现出言语不清）和吞咽能力的进行性丧失。亨廷顿病的其他症状可以包括认知症状例如用脑速度、注意力和短期记忆丧失和 / 或行为症状,所述的行为症状可以包括性格改变、抑郁、易激惹、情感爆发和情感淡漠症。临床症状典型地出现在生命的第四或第五个十年。亨廷顿病是破坏性的且通常长期的疾病,通常在症状出现后约 10-20 年死亡。亨廷顿病通过编码称为突变亨廷顿蛋白 (mutant huntingtin protein) 的异常蛋白的突变的或异常的基因而遗传;突变亨廷顿蛋白造成许多不同的脑区域中神经元变性。所述变性集中在位于基底神经节的神经元、在脑的深部控制许多重要功能（包括协调活动）的结构以及在脑或皮质外表面上的神经元,其控制思维、感知和记忆。

[0153] 本文所用的“肌萎缩性侧索硬化”或“ALS”表示进行性神经变性疾病,其侵袭上位运动神经元（脑中的运动神经元）和 / 或下位运动神经元（脊髓中的运动神经元）并且导致运动神经元死亡。本文所用的术语“ALS”包括本领域中已知的 ALS 的所有分类,其包括但不限于典型的 ALS（通常侵袭下位和上位运动神经元）、原发性侧索硬化 (PLS, 通常仅侵袭上位运动神经元)、进行性延髓麻痹 (PBP 或延髓发作,其是 ALS 的一种型式,其典型地始于吞咽、咀嚼和说话困难)、进行性肌萎缩 (PMA, 通常仅侵袭下位运动神经元) 和家族性 ALS（一种遗传性的 ALS 型式）。

[0154] 本文所用的术语“帕金森病”是指其中个体感受到一种或多种与帕金森病相关的症状的任何医学病症,例如（非限制性）一种或多种以下症状:休息性震颤、齿轮样强直、运动迟缓、姿势反射损伤、对 L-多巴治疗具有良好响应的症状、没有显著的动眼神经麻痹、小脑或锥体束征、肌萎缩、运动障碍和 / 或言语障碍。在特别的实施方案中,本发明用于治疗多巴胺能功能障碍相关的障碍。在特别的实施方案中,患有帕金森病的个体在突触核蛋白、parkin 或 NURR1 核酸（其与帕金森病相关）中具有突变或多态性。在一个实施方案中,患有帕金森病的个体核酸的表达有缺陷或降低或者核酸有突变,所述核酸调节多巴胺能神经元的发育和 / 或存活。

[0155] 本文所用的术语“犬认知功能障碍综合征”或“CCDS”是指年龄相关的精神功能恶化,其特征是影响患病的犬科动物正常发挥功能的能力的多重认知损伤。与 CCDS 相关的认知能力的降低不能完全归因于通常的医学病症例如瘤形成、感染、感觉损伤或器官衰竭。犬科动物、例如狗中 CCDS 的诊断通常是排除的诊断,其基于彻底的行为和医疗史以及与其他疾病过程无关的 CCDS 临床症状的存在。主人对在行为上与年龄相关的变化的观察是用于发现年老的家养狗中可能的 CCDS 发作的实用方法。可应用许多实验室的认知任务来帮助诊断 CCDS,同时可以应用血细胞技术、化学仪器和尿液分析来排除其他可能与 CCDS 的临床症状很像的潜在疾病。CCDS 的症状包括记忆损失（在家养狗中其可以由定向障碍和 / 或意识错乱而证明）、与家庭成员之间的互动和 / 或问候行为减少或改变、睡醒循环改变、活动水平降低和家庭训练丧失或频繁的、不适当的排泄。患有 CCDS 的犬科动物可以显示出一种或多种以下的临床或行为症状:食欲降低、对环境的察觉降低、识别熟悉位置、人或其他动物的能力降低、听力减退、上下楼梯的能力降低、对孤独的耐受性降低、强迫行为或重复行为或习惯的发展、转圈、震颤或摇动、定向障碍、活动水平降低、睡醒循环异常、家庭训练丧失、对家庭成员的反应性降低或改变以及问候行为的降低或改变。CCDS 可以显著影响患病的犬科动物的健康和快乐。另外,当 CCDS 加重和其症状变得更加严重时,由患该疾病的宠

物带来的伙伴关系的益处会变得更少。

[0156] 本文所用的术语“年龄相关的记忆损害”或“AAMI”是指可以鉴定为整体衰退量表(GDS)上的GDS第2阶段的病症(Reisberg等人(1982)Am. J. Psychiatry 139 :1136-1139), GDS将衰老过程和进行性变性痴呆分为七个主要的阶段。GDS的第一阶段是其中在任何年龄的个体既没有认知损害的主诉也没有损害的客观证据的阶段。认为这些GDS第1阶段个体是正常的。GDS的第二阶段适用于那些通常年龄较大的人,其抱怨记忆和认知功能的困难,例如想不起名字,如同其在五或十年前那样,或者想不起他们把东西放在何处,如同其在五或十年前那样。这些主诉在其他正常的老人中显得非常常见。AAMI是指GDS第2阶段的人,其在神经生理学上可不同于正常且没有主诉的老人(即GDS第1阶段)。例如,已发现AAMI个体在计算机分析的EEG上相比GDS第1阶段老人在电生理上更慢(Prichep, John, Ferris, Reisberg等人(1994)Neurobiol. Aging 15 :85-90)。

[0157] 本文所用的术语“轻度认知损伤”或“MCI”是指一种类型的认知障碍,其特征是认知功能比对正常的与年龄相关的衰退而言通常所显示的那样更加显著的恶化。因此,患有MCI的老人或年龄大的人在进行复杂的日常工作和学习时比正常情况有更大的困难,但不存在阿尔茨海默病患者中典型的不能进行正常的日常社交和/或专业职能,或最终导致痴呆的其他相似的神经变性障碍。MCI的特征是轻微的、临床上明显的在认知、记忆和发挥功能中的缺陷等损害,其级别不足以符合阿尔茨海默病或其他痴呆的诊断标准。MCI还包括损伤相关的MCI,所述损伤相关的MCI在本文定义为由某些类型的损伤导致的认知损害,例如神经损伤(即战场损伤,包括脑震荡后综合征等)、神经毒性的治疗(即导致“化疗脑”的助化学疗法等)和由于物理性损伤或其他神经变性引起的组织损伤,其独立于且不同于由中风、局部缺血、出血性损伤、钝性力量创伤等导致的轻度认知损伤。

[0158] 本文所用的术语“创伤性脑损伤”或“TBI”是指由突发性创伤导致的脑损伤,例如击打或震摇或穿通性头部损伤,其破坏功能或损伤大脑。TBI的症状的范围可以从轻度、中度至重度,且可以显著影响很多认知的(语言和交流、信息加工、记忆和感知技能缺陷)、身体的(离床活动、平衡、协调、精细运动能力、力量和忍耐性)和心理学技能。

[0159] “神经元死亡介导的眼部疾病”是指眼部疾病,其中在整体上或部分涉及神经元的死亡。该疾病可以涉及光感受器的死亡。该疾病可以涉及视网膜细胞的死亡。该疾病可以涉及眼神经通过细胞凋亡而死亡。特别的神经元死亡介导的眼部疾病包括但不限于黄斑变性、青光眼、色素性视网膜炎、先天性静止性夜盲症(小口病)、儿童期发作的严重视网膜营养不良性萎缩、莱伯先天性黑朦、巴-比综合征、厄舍尔综合征、视神经病变导致的失明、莱伯遗传性视神经病、色盲和Hansen-Larson-Berg综合征。

[0160] 本文所用的术语“黄斑变性”包括本领域已知的所有形式和分类的黄斑变性,其包括但不限于特征为与布鲁赫膜、脉络膜、神经视网膜和/或视网膜色素上皮异常有关的进行性中心视力丧失的疾病。因此,该术语包括例如年龄相关性黄斑变性(ARMD)以及罕见的较早发病的营养不良(在某些情况下,其可在生命的首个十年中被检测到)的障碍。其他黄斑病变包括北卡罗莱纳黄斑营养不良、索斯比眼底营养不良、施塔加病、图形样营养不良(pattern dystrophy)、贝斯特病和Malattia Leventinese。

[0161] 本文所用的术语“孤独症”是指一种脑发育障碍,其损害社会交往和沟通并且导致有限的和重复的行为,通常出现在婴儿期或童年早期。认为该认知和行为缺陷是部分由神

经连接性改变而导致的。孤独症包括有时称为“孤独症谱系障碍”的相关的障碍以及阿斯伯格综合征和雷特综合征。

[0162] 本文所用的术语“神经损伤”或“神经损害”是指对神经的物理性损伤,例如撕脱损伤(即神经已被撕裂或拉开之处)或脊髓损伤(即白质或向脑传送感觉和运动信号和从脑传出感觉和运动信号的有髓鞘的神经纤维束的损伤)。许多原因可导致脊髓损伤的出现,包括物理性创伤(即车祸、运动损伤等)、侵犯脊柱的肿瘤、发育障碍,例如脊柱裂等。

[0163] 本文所用的术语“重症肌无力”或“MG”是指非认知性的神经肌肉障碍,其是由免疫介导的骨骼肌的神经肌肉接头的乙酰胆碱受体的损失导致的。在临床上,在约三分之二的患者中MG典型地首先以偶然的肌无力出现,在眼外肌中最常见。这些最初的症状最终恶化,造成眼睑下垂(上睑下垂症)和/或复视,常常使得患者去寻求医疗帮助。最后,许多患者发展成全身性肌无力,其可能每周、每日或甚至更频繁地波动。全身性的MG常常累及控制面部表情、咀嚼、说话、吞咽和呼吸的肌肉;在近期的治疗进展之前,呼吸衰竭是最常见的死因。

[0164] 本文所用的术语“吉-巴综合征”是指非认知障碍,其中身体的免疫系统攻击部分周围神经系统。该障碍首先的症状包括腿部不同程度的无力或刺痛感。在许多情况下,所述无力和异常感觉扩散至胳膊和上身。这些症状可以在强度上增加,直至某些肌肉完全不能应用,并且当严重时,患者几乎完全瘫痪。在这些情况下,所述障碍是威胁生命的-潜在地干扰呼吸并且有时干扰血压或心率-并且认为所述障碍在医学上是紧急的。但是,大部分患者从甚至最严重的吉-巴综合征中得到恢复,虽然有些继续具有某种程度的无力。

[0165] 本文所用的术语“多发性硬化”或“MS”是指自身免疫病症,其中免疫系统攻击中枢神经系统(CNS),导致神经元脱髓鞘。其可以导致多种症状,其中许多是非认知性的,并且常常发展为身体残疾。MS侵袭称为白质的脑和脊髓的区域。当完成加工处理时,白质细胞在灰质区域和身体的其余部分之间传送信号。更特别的是,MS破坏少突胶质细胞,其是承担创建和维持脂肪层(称为髓鞘)作用的细胞,髓鞘帮助神经元携带电信号。MS导致薄的或完全丧失的髓磷脂,并且偶尔切断(横断)神经元的延长部分或轴突。当丢失髓磷脂时,神经元不再能有效地传导其电信号。所述疾病可伴随几乎任何神经病学症状。MS呈现若干种形式,其中新的症状以不连续的发作(复发的形式)出现或随时间慢慢累积(进行性的形式)而出现。大部分人首先被诊断具有复发-缓解型MS,但在数年后发展为继发进行性MS(SPMS)。在各次发作之间,症状可能完全消失,但是持久的神经病学问题常常持续存在,尤其当疾病进展时。

[0166] 本文所用的术语“精神分裂症”是指慢性的精神障碍,其特征是一种或多种阳性症状(例如妄想和幻觉)和/或阴性症状(例如情感迟滞和缺乏兴趣)和/或混乱症状(例如思维和语言混乱或感知和行为混乱)。本文所用的精神分裂症包括本领域中已知的精神分裂症的所有形式和分类,其包括但不限于紧张型、青春型、混乱型、偏执型、残余型或未定型精神分裂症和缺陷综合征和/或在美国精神病协会:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神障碍的诊断和统计手册),第四版,华盛顿,2000或在International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(疾病和相关健康问题的国际统计分类)中所描述的那些,或其他本领域技术人员已知的那些。

[0167] 本文所用的术语“老化保护活性”或“老化保护剂”表示通过降低并且不威胁生命但与老化过程有关且对老人而言是典型的病理或病症的量和 / 或强度的水平,来减慢老化和 / 或延长生命和 / 或提高或改善生命质量的生物活性。不威胁生命但与老化过程有关的病理或病症包括这样的病理或病症,如失明(白内障)、有皮肤毛发的皮肤(dermatohairy integument)的恶化(脱发)和由于肌肉和 / 或脂肪细胞的死亡导致的年龄相关的体重降低。

[0168] 本文所用的术语“变应性疾病”是指免疫系统的障碍,其特征是过度活化肥大细胞和嗜碱性细胞以及产生 IgE 免疫球蛋白,导致强烈的炎性应答。其代表了被称为变应原的环境物质的超敏反应的一种形式,并且是获得型疾病。常见的变应性反应包括湿疹、荨麻疹、枯草热、哮喘、食物过敏以及对蜇刺昆虫例如黄蜂和蜜蜂的毒液的反应。变应性反应伴随着组胺的过度释放,并且因此可以用抗组胺剂来治疗。

[0169] 本文所用的术语“联合治疗”是指包括两种或多种不同的化合物的治疗。因此,一方面提供了包含本文详述的化合物和另一个化合物的联合治疗。在某些变通实施方案中,联合治疗任选包括一种或多种可药用载体或赋形剂、非药物活性化合物和 / 或惰性物质。在多个变通实施方案中,与单独施用本发明化合物相比,采用联合治疗的治疗方案可以产生加合的或甚至是协同的(例如大于加合)效果。在某些实施方案中,与各化合物单独治疗通常应用的量相比,每一个化合物作为联合治疗的一部分而应用的量较少。优选的是,应用联合治疗与单独应用单个的化合物中的任何一个相比获得相同的或更大的治疗益处。在某些实施方案中,与单独的化合物或单独治疗通常应用的量相比,在联合治疗中应用较少的量(例如较低的剂量或较低频率的给药方案)的化合物会达到相同的或更大治疗益处。优选的是,应用少量的化合物导致减少该化合物伴随的一种或多种副作用的数量、严重性、频率和 / 或持续时间。

[0170] 本文所用的术语“有效量”是指结合其功效和毒性参数并且根据执业专业知识判断在给定的治疗形式中应该是有效的本发明化合物的量。根据现有技术的理解,有效量可以是一个或多个剂量,即获得期望的治疗终点可能需要的单剂量或多剂量。有效量可以放在施用一种或多种治疗剂的情况中考虑,而且如果与一种或多种其它治疗剂组合可能获得或获得期望结果或有利结果则可认为单个治疗剂是有效量的。由于化合物的联合作用(例如加合作用或协同作用),共同施用的化合物的适合剂量可以任选地减少。

[0171] 本文所用的术语“单位剂型”是指适合作为单位剂量的物理上分离的单位,每个单位包含计算出的用来产生需要的治疗作用的预定量的活性成分以及所需的药用载体。单位剂型可以包含单个或联合治疗。

[0172] 本文所用的术语“控释”是指其中药物不被立即释放的含药制剂或它的一部分,即“控释”制剂的施用不会导致药物立即释放至吸收池中。该术语包括设计用来历经延长的时间段逐步释放药物化合物的储库制剂。控释制剂可以包括众多药物释放系统,通常涉及将药物化合物与具有所需释放特性(例如 pH- 依赖性或非-pH- 依赖性溶解度、水溶性的不同程度等)的载体、聚合物或其他化合物混合,并且根据所需递送途径(例如包衣的胶囊剂、可植入的贮库、含可生物降解的胶囊的可注射溶液剂等)配制该混合物。

[0173] 本文所用的“可药用”或“药理学可接受”是指在生物学或在其它方面不属于不期望的材料,例如所述材料可以掺入至施用于患者的药物组合物中而不会引起任何显著的不

期望的生物学后果或与其所在组合物中任何其它组分发生有害相互作用。可药用载体或赋形剂优选已满足毒理学检测和制药检测要求的标准,和/或收录于美国FDA编撰的“惰性成分指南”中。

[0174] “可药用盐”是那些保留了游离(非盐)化合物的至少某些生物活性的并且可以作为药物或药物制剂施用于个体的盐。此类盐例如包括:(1) 酸加成盐,与无机酸形成,所述的无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或者与有机酸形成,所述的有机酸例如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等;(2) 当母体化合物中的酸性质子被金属离子代替时所形成的盐,所述金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;或者与有机碱配位所形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。可药用盐可以在制备过程中在原位制备,或者通过单独地将纯化的游离酸或游离碱形式的本发明化合物分别与适合的有机或无机碱或酸反应,并且在随后的纯化步骤中将由此形成的盐分离。应当理解的是,提及的可药用盐包括其溶剂加成形式或结晶形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且其经常在结晶过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学或电学性质、稳定性和溶解度。多种因素例如重结晶溶剂、结晶速度和贮存温度可以引起单个晶形占优势。

[0175] 本文所用的术语“赋形剂”是指可以用于制备药物或药剂(例如包含作为活性成分的本发明化合物的片剂)的惰性或无活性物质。术语赋形剂可以包括多种物质,其包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣剂、压制/包囊助剂、乳膏剂或洗剂、润滑剂、用于非肠道施用的溶液剂、用于咀嚼片的物质、甜味剂或矫味剂、助悬剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣剂包括例如醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶(gellan gum)、麦芽糖糊精、肠溶衣等;压制/包囊助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖dc(dc=“直接可压制”)、蜂蜜dc、乳糖(无水或一水合物;任选与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、淀粉羟乙酸钠等;乳膏剂或洗剂包括例如麦芽糖糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等;用于咀嚼片的物质包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选与阿司帕坦或纤维素组合)等;助悬剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括例如阿司帕坦、右旋糖、果糖dc、山梨醇、蔗糖dc等;并且湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0176] “烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合。特别的烷基是具有1至20个碳原子(“C₁-C₂₀烷基”)的那些烷基。更特别的烷基是具有1至8个碳原子(“C₁-C₈烷基”)的那些烷基。当提及具有特别数目的碳的烷基残基时,意在包括和描述所有具有该数目碳的几何异构体;因此,例如“丁基”意在包括正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基和环丁基;“丙基”包括正-丙基、异-丙基和环丙基。该术语通过以下基团举例说明:例如甲基、叔-丁基、正-庚基、辛基、环己基甲基、环丙基等。环烷基是烷基的一个亚组并且可以形成一个环,例如环己基,或者多个环,例如金刚烷基。包含多于一个环的环烷基可以是稠合的、螺状的或桥连的或是其组合。在稠合环系中,一个或多个环可以是芳基

或杂芳基。具有多于一个的环且其中至少一个环是芳族的环烷基可以在非芳族环位置或在芳族环位置上与母体结构连接。在一个变通实施方案中,具有多于一个环且其中至少一个环是芳族的环烷基在非芳族环位置上与母体结构连接。优选的环烷基是具有 3 至 13 个环碳原子的饱和环烃。更优选的环烷基是具有 3 至 7 个环碳原子(“C₃-C₇ 环烷基”)的饱和环烃。环烷基的实例包括金刚烷基、十氢萘基、环丙基、环丁基、环戊基等。

[0177] “亚烷基”是指与烷基相同的残基,但具有二价。亚烷基的实例包括亚乙基(-CH₂CH₂-)和亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)。

[0178] “烯基”是指具有至少一个烯属不饱和位点(即具有至少一个式 C = C 基团)并且优选具有 2 至 10 个碳原子并且更优选具有 2 至 8 个碳原子的不饱和烃基团。烯基的实例包括但不限于 -CH₂-CH = CH-CH₃ 和 -CH₂-CH₂- 环己烯基,其中后者的乙基可以在环上任何可用的位置上与环己烯基连接。

[0179] “炔基”是指具有至少一个炔属不饱和位点(即具有至少一个式 C ≡ C 基团)并且优选具有 2 至 10 个碳原子并且更优选具有 3 至 8 个碳原子的不饱和的烃基团。

[0180] “取代的烷基”是指具有 1 至 5 个取代基的烷基,所述取代基包括但不限于取代基例如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0181] “取代的烯基”是指具有 1 至 5 个取代基的烯基,所述取代基包括但不限于取代基例如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0182] “取代的炔基”是指具有 1 至 5 个取代基的炔基,所述取代基包括但不限于基团例如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0183] “酰基”是指基团 H-C(O)-、烷基 -C(O)-、取代的烷基 -C(O)-、烯基 -C(O)-、取代的烯基 -C(O)-、炔基 -C(O)-、取代的炔基 -C(O)-、芳基 -C(O)-、取代的芳基 -C(O)-、杂芳基 -C(O)-、取代的杂芳基 -C(O)-、杂环 -C(O)- 和取代的杂环 -C(O)-,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0184] “酰基氧基”是指 H-C(O)O-、烷基 -C(O)O-、取代的烷基 -C(O)O-、烯基 -C(O)O-、取代的烯基 -C(O)O-、炔基 -C(O)O-、取代的炔基 -C(O)O-、芳基 -C(O)O-、取代的芳基 -C(O)O-、杂芳基 -C(O)O-、取代的杂芳基 -C(O)O-、杂环 -C(O)O- 和取代的杂环 -C(O)O-、其中烷基、取

代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0185] “杂环”、“杂环的”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合的环并且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个环杂原子、例如氮、硫或氧的饱和的或不饱和的非芳族基团。包含多于一个环的杂环可以是稠合的、螺状的或桥连的或是其任何组合。在稠合环系中，一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有多于一个环并且其中至少一个环是芳族的杂环可以在非芳族环位置或在芳族环位置上与母体结构连接。在一个变通实施方案中，具有多于一个环并且其中至少一个环是芳族的杂环在非芳族环位置上与母体结构连接。

[0186] “取代的杂环”或“取代的杂环基”是指被 1 至 3 个取代基取代的杂环基团，所述取代基包括但不限于取代基例如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。在一个变通实施方案中，取代的杂环是被另外的环取代的杂环，其中另外的环可以是芳族的或非芳族的。

[0187] “芳基”或“Ar”是指具有单个环（例如苯基）或多个稠合的环（例如萘基或蒽基）的不饱和的芳族碳环基团，其中稠合的环可以是或可以不是芳族的。在一个变通实施方案中，芳基包含 6 至 14 个环碳原子。具有多于一个环并且其中至少一个环是非芳族的芳基可以在芳族环位置或在非芳族环位置上与母体结构连接。在一个变通实施方案中，具有多于一个环并且其中至少一个环是非芳族的芳基在芳族环位置上与母体结构连接。

[0188] “杂芳基”或“HetAr”是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团，所述杂原子包括但不限于杂原子例如氮、氧和硫。杂芳基可以具有单个环（例如吡啶基、呋喃基）或多个稠合的环（例如中氮茚基、苯并噻吩基），其中稠合的环可以是或可以不是芳族的。具有多于一个环并且其中至少一个环是非芳族的杂芳基可以在芳族环位置或在非芳族环位置上与母体结构连接。在一个变通实施方案中，具有多于一个环并且其中至少一个环是非芳族的杂芳基在芳族环位置上与母体结构连接。

[0189] “取代的芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的芳基，所述取代基包括但不限于基团例如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0190] “取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的杂芳基，所述取代基包括但不限于基团例如烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、取代的或未取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0191] “芳烷基”是指其中芳基部分与烷基残基连接的基团,并且其中芳烷基可以在芳基或烷基残基上与母体结构连接。优选的是,芳烷基通过烷基部分与母体结构连接。“取代的芳烷基”是指其中芳基部分与取代的烷基部分连接的基团,并且其中芳烷基可以在芳基或烷基残基上与母体结构连接。

[0192] “烷氧基”是指基团烷基-O-,其包括例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、叔-丁氧基、仲-丁氧基、正-戊氧基、正-己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。类似地,烯基氧基是指“烯基-O-”并且炔基氧基是指“炔基-O-”。“取代的烷氧基”是指取代的烷基-O-。

[0193] “未取代的氨基”是指基团-NH₂。

[0194] “取代的氨基”是指基团-NR_aR_b,其中(a)R_a和R_b基团各自独立地选自H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环,条件是R_a和R_b基团不都是H;或者(b)R_a和R_b与氮原子一起形成杂环或取代的杂环。

[0195] “酰基氨基”是指基团-C(O)NR_aR_b,其中R_a和R_b独立地选自H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环,或者R_a和R_b基团可以与氮原子一起形成杂环或取代的杂环。

[0196] “氨基羰基烷氧基”是指基团-NR_aC(O)OR_b,其中R_a和R_b基团各自独立地选自H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环基。

[0197] “氨基酰基”是指基团-NR_aC(O)R_b,其中R_a和R_b基团各自独立地选自H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环。优选的是,R_a是H或烷基。

[0198] “氨基磺酰基”是指基团-NRSO₂-烷基、-NRSO₂-取代的烷基、-NRSO₂-烯基、-NRSO₂-取代的烯基、-NRSO₂-炔基、-NRSO₂-取代的炔基、-NRSO₂-芳基、-NRSO₂-取代的芳基、-NRSO₂-杂芳基、-NRSO₂-取代的杂芳基、-NRSO₂-杂环和-NRSO₂-取代的杂环,其中R是H或烷基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0199] “磺酰基氨基”是指基团-SO₂NH₂、-SO₂NR-烷基、-SO₂NR-取代的烷基、-SO₂NR-烯基、-SO₂NR-取代的烯基、-SO₂NR-炔基、-SO₂NR-取代的炔基、-SO₂NR-芳基、-SO₂NR-取代的芳基、-SO₂NR-杂芳基、-SO₂NR-取代的杂芳基、-SO₂NR-杂环和-SO₂NR-取代的杂环,其中R是H或烷基,或-SO₂NR₂,其中两个R基团与它们连接的氮原子一起形成杂环或取代的杂环。

[0200] “磺酰基”是指基团-SO₂-烷基、-SO₂-取代的烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-取代的烯基、-SO₂-炔基、-SO₂-取代的炔基、-SO₂-芳基、-SO₂-取代的芳基、-SO₂-杂芳基、-SO₂-取代的杂芳基、-SO₂-杂环和-SO₂-取代的杂环。

[0201] “羰基亚烷基烷氧基”是指基团-C(=O)-(CH₂)_n-OR,其中R是取代的或未取代的烷基,并且n是1至100的整数,更优选n是1至10或1至5的整数。

[0202] “卤代”或“卤素”是指原子序数为9至85的第17族的元素。优选的卤素基团包括氟、氯、溴和碘基团。当残基被多于一个卤素取代时,可以应用相应于所连接的卤素数目的前缀来描述所述基团,例如二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等,就被两个(“二”)或

三个（“三”）卤素基团取代的芳基和烷基而言，其可以是但并非必须是相同的卤素；因此 4- 氯 -3- 氟苯基在二卤代芳基的范围内。其中每个 H 均被卤素基团替代的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的全卤代烷基是三氟烷基（ $-\text{CF}_3$ ）。类似地，“全卤代烷氧基”是指其中构成烷氧基的烷基部分的烃中的每个 H 均被卤素代替的烷氧基。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基（ $-\text{OCF}_3$ ）。

[0203] “羰基”是指基团 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0204] “氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0205] “氧代”是指基团 $=\text{O}$ 。

[0206] “硝基”是指基团 $-\text{NO}_2$ 。

[0207] “硫代烷基”是指基团 $-\text{S}-$ 烷基。

[0208] “烷基磺酰基氨基”是指基团 $-\text{R}^1\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_a 和 R_b 独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环，或者 R_a 和 R_b 基团可以与氮原子一起形成杂环或取代的杂环，并且 R^1 是烷基。

[0209] “羰基烷氧基”用于本文是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 取代的杂环。

[0210] “孪位”是指与同一原子连接的两个基团的关系，例如在残基 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 中， R^1 和 R^2 是孪位的并且 R^1 可以被称为 R^2 的孪位 R 基团。

[0211] “邻位”是指与相邻的原子连接的两个基团之间的关系。例如，在残基 $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$ 中， R^1 和 R^2 是邻位的并且 R^1 可以被称为 R^2 的邻位 R 基团。

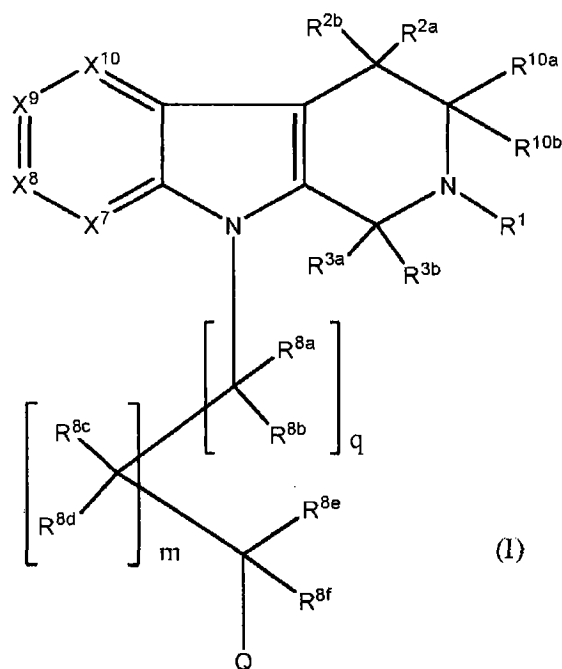
[0212] “基本上纯的”化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或优选不超过 10% 或更优选不超过 5% 或甚至更优选不超过 3% 并且最优选不超过 1% 的杂质，所述杂质可以是不同立体化学形式的该化合物。例如，基本上纯的 S 形式的化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或不超过 10% 或不超过 5% 或不超过 3% 或不超过 1% 的 R 形式的该化合物。

[0213] 本发明的化合物

[0214] 本发明的化合物在本文（包括发明概述和所附权利要求）中进行详述。本发明包括本文详述的所有化合物的用途，所述化合物包括被描述为组胺受体调节剂的化合物的任何和所有的立体异构体、盐和溶剂化物。

[0215] 本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物：

[0216]



(I)

[0217] 其中：

[0218] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0219] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基；

[0220] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基；

[0221] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0222] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0223] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0224] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基，或者与其连接的碳和邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基；

[0225] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基；

[0226] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环

烷基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基 烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0227] 条件是所述的化合物不是表 1 中的化合物。

[0228] 在一个实施方案中，化合物是式 (I)，条件是该化合物不是表 1 或表 1a 中的化合物。

[0229] 通式 (I) 化合物被描述为新的组胺受体调节剂。本发明化合物还可以用于治疗神经变性疾病。

[0230] 在另一个实施方案中，本发明包括式 (I) 化合物或本文的任何变通实施方案，包括表 1 中列出的任何化合物或本文的盐或溶剂化物。在另一个变通实施方案中，本发明包括式 (I) 化合物或本文的任何变通实施方案，包括表 1a 中列出的任何化合物或本文的盐或溶剂化物。在特别的变通实施方案中，本发明包括应用式 (I) 化合物或本文的任何变通实施方案、包括表 1 中列出的任何化合物或本文详述的盐或溶剂化物的方法。在特别的变通实施方案中，本发明包括应用式 (I) 化合物或本文的任何变通实施方案、包括表 1a 中列出的任何化合物或本文详述的盐或溶剂化物的方法。

[0231] 表 1

[0232]

编号	化合物名称
1x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-(2-甲基丙基)-2-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
2x	1,3,4,9-四氢-N-1H-吡啶-3-基-9-[2-(4-吗啉基)乙基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酰胺
4x	(1R)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2-[(2E)-1-氧代-2,4-戊二烯基]-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
6x	1,2,3,4-四氢-2-[(苯基甲氧基)羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 1,1-二甲基乙酯
7x	2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
9x	6-丁基-2,9-双[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0233]

10x	6-氯-2,9-双(4-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
11x	9-[3-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2,3,4,9-四氢-2-[3-(3-吡啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
12x	(1R)-2-[2,3:4,6-双-O-(1-甲基亚乙基)- α -L-木糖(xylo)-2-呋喃己酮糖基(hexulofuranosonyl)]-9-(乙氧基甲基)-2,3,4,9-四氢-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
13x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
15x	[S-(R*,R*)]-2-(2-溴-1-氧代丁基)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-乙腈
16x	3-乙基-2,3,4,9-四氢-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
17x	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
18x	6-氯-9-(4-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
21x	2,3,4,9-四氢-2-(2-羟基-4-甲基苯甲酰基)-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
23x	1-乙基-1,2,3,9-四氢-9-(苯基甲基)-4H-吡啶并[3,4-b]吲哚-4-酮
24x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-1,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-腈
25x	6-溴-9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
26x	1,2,3,4-四氢-2-[5-(甲氧基羰基)-2-噻啶基]-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
27x	2-乙酰基-2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚

[0234]

30x	2a,3,4,5-四氢-2a-[4-[1,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]丁基]-苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮
32x	2-乙酰基-2,3,4,9-四氢-6-羟基-9-(2-哌啶子基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
34x	9-[3-(环戊基氨基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
35x	3,4-二氢-1-[4-(苯基甲氧基)丁基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 9-(1,1-二甲基乙基)2-甲酯
42x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-(1-甲基乙基)-4-氧代-2-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
43x	2,3,4,9-四氢-9-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
45x	1,2,3,4-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
46x	(1S)-3,4-二氢-1-(2-氧代乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 9-(1,1-二甲基乙基)2-(苯基甲基)酯
47x	1,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
48x	4-(4-氯苯基)-1-[3-[1,2,3,4-四氢-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基]丙基]-4-哌啶醇
50x	6-丁基-2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
51x	6-氯-2,9-双[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
52x	2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
53x	(1R)-2-[2,3:4,6-双-O-(1-甲基亚乙基)- α -L-木糖-2-呋喃己酮糖基]-9-(乙氧基甲基)-2,3,4,9-四氢-1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0235]

54x	2,3,4,9-四氢-2-(2-羟基苯甲酰基)-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
56x	(1S)-2-[(2R)-2-溴-1-氧代丁基]-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-乙腈
57x	3-庚基-2,3,4,9-四氢-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
58x	9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
59x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(2-甲氧基苯甲酰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
65x	2-(4-氯-1-氧代丁基)-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈
66x	6-溴-2-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
67x	1,2,3,4-四氢-2-[5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-2-嘧啶基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
71x	N,N-二乙基-1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
74x	(4R)-2,3,4,9-四氢-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-乙醛
75x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-[(1S)-1-甲基丙基]-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
76x	1,2,3,4-四氢-1-(4-羟基丁基)-2-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
81x	2,3,4,9-四氢-9-(2-异丙氧基乙基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
83x	2,9-双[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
84x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0236]

86x	9-[(4-氨基苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
88x	1,3,4,9-四氢- γ -氧代-9-(苯基甲基)-1-(三环[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-1-基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-丁酸苯基甲酯
91x	9-[(4-溴苯基)甲基]-6-丁基-2,3,4,9-四氢-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
92x	2,9-二苯甲酰基-6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
93x	2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-2-(1-氧代-2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
95x	2-[(6-氨基-3-吡啶基)羰基]-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
98x	2,3,4,9-四氢-3-(2-甲基丙基)-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
99x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
100x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(1-萘基羰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
101x	2-乙酰基-9-[3-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
103x	9-[(4-氟苯基)甲基]-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸苯基甲酯
105x	[S-(R*,S*)]-1,3,4,9-四氢-1-甲基- β -苯基-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-乙醇
107x	2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-甲基苯基)甲基]-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
109x	9-[3-(1,1-二氧化基(dioxido)-3-氧代-1,2-苯并异噻唑-2(3H)-基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0237]

112x	1,3,4,9-四氢-9-[(甲基氨基)羰基]-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
116x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-甲基-4-(苯基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
117x	2-(苯甲酰基-d5)-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
121x	α -环戊基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-基)甲基]-苯乙酰胺
122x	9-(2-叔-丁氧基乙基)-2,3,4,9-四氢-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
124x	2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
126x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-[(4-甲基苯基)氨基]丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
127x	2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
129x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-(1-甲基乙基)-4-氧代-2-(苯基磺酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
131x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
132x	6-丁基-2,3,4,9-四氢-2-(2-丙烯-1-基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
133x	9-苯甲酰基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸乙酯
134x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
136x	2-(4-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚

[0238]

138x	[S-(E)]-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2-(1-萘基羰基)-1-(2,4-戊二烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
139x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-3-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
140x	9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(1-甲基乙基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
141x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
142x	(3S)-2-[[3-溴-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1H-吡啶-2-基]甲基]-3-(丁氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
143x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(2-萘基羰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
146x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-丙酸甲酯
147x	2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
148x	2,3,4,9-四氢-2-丙基-6-(三氟甲氧基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
149x	2-[1,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-5-噻啶甲酸甲酯
150x	9-苄基-1-(羧基甲基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-丙酸二乙酯
153x	1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
156x	2-(4-丁基苯甲酰基)-9-(4-羟基苯基)甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
157x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-[(1S)-1-甲基丙基]-4-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯

[0239]

158x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-[[[(四氢-2-呋喃基)甲基]氨基]丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
161x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺
162x	α -环戊基-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酸 1,1-二甲基乙酯
163x	1-乙基-1,3,4,9-四氢-4-氧代-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲醛
165x	9-[(4-溴苯基)甲基]-2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
166x	(1S)-1,2,3,4-四氢-1-(1-甲基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
167x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-(4-吗啉基)丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
168x	2,3,4,9-四氢-2-(3-羟基苯甲酰基)-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
171x	2-乙酰基-2,3,4,9-四氢-1-甲基-9-[(五氟苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
172x	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-7-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-醇
174x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(4-硝基苯甲酰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
175x	2,3,4,9-四氢-9-[3-(1-哌啶基)丙基]-2-[3-(4-吡啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
177x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
179x	(E,E)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2-(1-氧代-2-丁烯基)-1-(4-氧代-2-丁烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
180x	1,2,3,4-四氢-N,N,1-三甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙胺

[0240]

181x	6-溴-2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
182x	9-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,3,4,9-四氢-7-羟基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-丙酸 1,1-二甲基乙酯
183x	4-[(1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯酚
189x	6-氯-2,9-双[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
191x	(3S)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-3-[[4-(4-甲基苯基)硫代]甲基]-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
197x	9-苄基-6-氯-2-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
199x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
201x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
203x	2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(4-硝基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
204x	2,3,4,9-四氢-3-甲基-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
206x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-丙基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
208x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-(1-哌啶基)丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
209x	2-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
212x	9-(2-氨基乙基)-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
213x	3-丁基-2,3,4,9-四氢-1-甲基-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0241]

214x	2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2,9-双[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
215x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-9-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
218x	2-(5-氯-2-羟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
220x	2-乙酰基-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
221x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈
222x	6-溴-2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
224x	2,3,4,9-四氢-9-[3-(1-哌啶基)丙基]-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
227x	1,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
229x	1,2,3,4-四氢-N,N,3-三甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
230x	9-[(4-溴苯基)甲基]-6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
231x	1,2,3,4-四氢-2-[5-[(1E)-3-甲氧基-3-氧代-1-丙烯基]-2-嘧啶基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
232x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
235x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺
238x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-[3-(1-吡咯烷基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
239x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-甲基-2-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯

[0242]

240x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
241x	3,4-二氢-4-(2-氧代-2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸双(1,1-二甲基乙基)酯
242x	1,2,3,4-四氢-2-[[[(2R)-4-甲基-2-[(4R)-2-氧代-4-(苯基甲基)-3-噁唑烷基]戊基]磺酰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
243x	1,2,3,4-四氢-N-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
244x	2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-亚甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸乙酯
247x	2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-6-丁基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
248x	2,9-二苯甲酰基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
249x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
250x	α -环戊基-N-[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
254x	3-丁基-2,3,4,9-四氢-9-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
255x	2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2-丙基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
256x	6-氯-9-(2-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
259x	2-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
262x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-1-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈

[0243]

263x	6-溴-2,9-双[(2-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
265x	2-(环己基羰基)-2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
268x	9-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
270x	2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
271x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[(4-硝基苯基)甲基]-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
272x	9-[3-(氮杂环庚烷-1-基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
276x	9-[2-(乙酰基氧基)乙基]-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
279x	2-乙酰基-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
280x	9-[3-[(4-氯苯基)氨基]-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
282x	[2-[9-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2,3,4,9-四氢-2-(2-碘-2-丁烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]亚乙基]-丙二酸二甲酯
283x	(1R)-9-[[[(2S)-1-[[4-(1,1-二甲基丙基)苯基]磺酰基]-2-吡咯烷基]羰基]-1,3,4,9-四氢-1-(2-丙烯基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
284x	(1R)-3,4-二氢-1-(2-氧代乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 9-(1,1-二甲基乙基)-2-(苯基甲基)酯
285x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 1,1-二甲基乙酯
286x	9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0244]

288x	6-丁基-2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-硝基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
289x	6-溴-9-[(4-氯苯基)甲基]-1,3,4,9-四氢-1,1-二甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸乙酯
290x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(苯基甲基)-2-[3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
291x	(1R)-2-[2,3:4,6-双-O-(1-甲基亚乙基)- α -L-木糖-2-呋喃己酮糖基]-9-(乙氧基甲基)-2,3,4,9-四氢-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
292x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
295x	3-庚基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
296x	9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
297x	9-(2-溴苯甲酰基)-6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
298x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
303x	2-苯甲酰基-1,9-双[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈
304x	6-溴-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
305x	1,2,3,4-四氢-2-[5-(羟基甲基)-2-嘧啶基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
306x	2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2-(苯基乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0245]

309x	1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺
313x	(3S,4S)-4-乙基-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-(1-甲基乙基)-2-(苯基磺酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
314x	3,4-二氢-1-(4-氧代丁基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 9-(1,1-二甲基乙基)2-甲酯
320x	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
321x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-(2-甲基丙基)-4-氧代-2-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
322x	2,3,4,9-四氢-9-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
323x	(2E,6E)-8-[2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-2,6-辛二烯-1-醇乙酸酯
324x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
326x	1,3,4,9-四氢-N-(3-甲基苯基)-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酰胺
329x	6-丁基-2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
330x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2,9-双(4-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
333x	2-(1H-苯并咪唑-5-基羰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
336x	3-己基-2,3,4,9-四氢-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
337x	9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0246]

338x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(3-甲氧基苯甲酰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
339x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[3-(4-吡啶基)丙基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙胺
341x	1,3,4,9-四氢-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸苯基甲酯
343x	(S)-2,3,4,9-四氢-1-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
345x	2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
346x	2-[1,3,4,9-四氢-9-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-5-嘧啶甲酸甲酯
347x	9-[2-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
350x	1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
353x	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-2,4,4-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
354x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-(2-甲基丙基)-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
355x	1,2,3,4-四氢-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-(4-氧代丁基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
360x	2,3,4,9-四氢-9-(2-异丁氧基乙基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
361x	N,N-二乙基-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙胺
362x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2,9-双[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
364x	9-([1,1'-联苯]-4-基羰基)-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0247]

365x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9-[[4-(甲基磺酰基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
366x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[4-[(2aS)-1,2,4,5-四氢-4-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基]丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
367x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-甲基-4-氧代-2-(苯基磺酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
369x	9,9'-亚甲基双[2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶]
370x	6-丁基-9-[(3-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(2-丙烯-1-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
371x	9-苯甲酰基-6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
372x	2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-乙酸乙酯
373x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
374x	2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-2-[4-(甲基氨基)苯甲酰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
376x	[S-(E)]-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1-(2,4-戊二烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
377x	2,3,4,9-四氢-6-甲基-3-(3-甲基丁基)-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
378x	9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
379x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(2-萘基羰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
380x	(3S)-2-[(2-溴苯基)甲基]-1,2,3,4-四氢-3-甲基-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
386x	2,3,4,9-四氢-6-(三氟甲氧基)-2,9-双[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0248]

387x	2-[1,3,4,9-四氢-9-[2-(4-吗啉基)乙基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-5-嘧啶甲酸
388x	9-[3-(苯并三唑-1(1H)-基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
391x	1,2,3,4-四氢-N-甲基-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
394x	9-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
395x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-甲基-4-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
396x	2-(4-溴苯甲酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
399x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸甲酯
400x	α -环戊基-N-(苯基甲基)-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
403x	9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
405x	9-[3-(二-2-丙烯基氨基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
406x	2-(2,4-二氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
410x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
411x	2,3,4,9-四氢-6-(甲基硫代)-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
412x	3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 2-乙基 9-苯酯
413x	9-[3-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2,3,4,9-四氢-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0249]

415x	2-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
417x	[S-(E)]-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2-(1-氧代-2,4-戊二烯基)-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
418x	2,3,4,9-四氢-6-甲基-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-3-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
419x	2-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
420x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-(10H-吩噻嗪-10-基)丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
421x	(3S)-2-[(3-溴-2-噻吩基)甲基]-1,2,3,4-四氢-3-(1-甲基乙基)-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
422x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(2-萘基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
425x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-丙醛
426x	2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
427x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
428x	2-[1,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-5-嘧啶甲酸
429x	3,4,5-三甲氧基-苯甲酸 3-(1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)丙酯
432x	1,3,4,9-四氢-9-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
435x	9-苄基-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0250]

436x	(3S,4S)-4-(3-丁烯-1-基)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
437x	9-(3-氨基丙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
438x	3,4-二氢-4-亚甲基-1-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-2,9-二甲酸双(1,1-二甲基乙基)酯
439x	2-[[2-羧基-2-[1-[(苯基甲氧基)羰基]-4-哌啶基]乙基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸 9-(2,2,2-三氯乙基)酯
441x	α -环戊基-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-基)甲基]-苯乙酸
442x	2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
444x	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
445x	(1S)-1,2,3,4-四氢-1-(苯基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
446x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
447x	2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(4-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
449x	3,4-二氢-4-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-2,9-二甲酸双(1,1-二甲基乙基)酯
451x	2,3,4,9-四氢-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
452x	2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
453x	6-氯-9-(3-氟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉

[0251]

456x	4-[[1,2,3,4-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-基]甲基]-苯甲酸甲酯
458x	2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
459x	1-乙基-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-丙胺
460x	6-溴-2,3,4,9-四氢-2,9-双[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
462x	2-乙酰基-2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
468x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
470x	(3S)-2-乙基-2,3,4,9-四氢-3-[[4-(4-甲基苯基)硫代]甲基]-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
473x	1,2,3,4-四氢-N-甲基-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啉-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-乙酰胺
478x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-乙醇 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯
480x	1,2,3,4-四氢-2-[[[四氢-4-(甲氧基羰基)-2H-吡喃-4-基]甲基]磺酰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
481x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酰胺
483x	2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
485x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-(苯基甲基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
486x	6-溴-2,9-双(3-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
487x	9-[3-(4,5-二苯基-1H-咪唑-1-基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
488x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯甲酰基)-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉

[0252]

492x	3-丁基-2,3,4,9-四氢-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
493x	2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
494x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-9-[2-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
495x	2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
497x	9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
498x	2-(4-氟基苯甲酰基)-9-[(3-氟基苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
500x	2-[2-(氯甲基)苯甲酰基]-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈
501x	6-溴-2,9-双[(3-氟基苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
503x	4-[(1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯甲酸甲酯
506x	9-[(二甲基氨基)羰基]-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
508x	3-甲氧基-4-[2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]-2-丁烯酸甲酯
509x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
510x	9-[3-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
511x	9-[3-[双(2-羟基乙基)氨基]-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0253]

518x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-(1-甲基乙基)-2-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
519x	1,3,4,9-四氢-N-1H-吡啶-3-基-9-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酰胺
521x	3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 2-(1,1-二甲基乙基)-9-(2,2,2-三氟乙基)酯
523x	(Z)-[2-[9-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2,3,4,9-四氢-2-(2-碘-2-丁烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]乙基]-丙二酸二甲酯
526x	6-丁基-2,3,4,9-四氢-2,9-双[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
527x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2,9-双(3-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
528x	9-[3-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
529x	2-[2,3:4,6-双-O-(1-甲基亚乙基)- α -L-木糖-2-呋喃己酮糖基]-9-(乙氧基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
530x	2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-9-[[4-(苯基甲氧基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
533x	3-丁基-2,3,4,9-四氢-9-[2-(4-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
534x	2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-(苯基甲基)-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
535x	6-氯-9-(3-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
538x	2-(3-氯-4-羟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
540x	1,3,4,9-四氢-4-氧代-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲醚

[0254]

542x	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
547x	1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸甲酯
549x	1,3,4,9-四氢-1-氧代-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲醛
550x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-硝基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
552x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-[(苯基甲基)氨基]丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
555x	1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙醇乙酸酯
559x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-甲基-4-氧代-2-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
562x	(1S)-9-[[[(2S)-1-[[4-(1,1-二甲基丙基)苯基]磺酰基]-2-吡咯烷基]羧基]-1,3,4,9-四氢-1-(2-丙烯基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
563x	(1R)-1-[[[(4R)-3-乙基四氢-2-(4-甲氧基苯氧基)-6-氧代-2H-吡喃-4-基]甲基]-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 9-(1,1-二甲基乙基)2-(苯基甲基)酯
564x	1,2,3,4-四氢-2-[[[(3-甲基苯基)氨基]羧基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 1,1-二甲基乙酯
565x	1-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-4-[9-[(4-氟苯基)甲基]-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-1-丁酮
567x	6-丁基-2,9-双[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
568x	6-氯-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸二乙酯
569x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[3-(3-吡啶基)丙基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙胺

[0255]

570x	(1R)-2-[2,3:4,6-双-O-(1-甲基亚乙基)- α -L-木糖-2-呋喃己酮糖基]-9-(乙氧基甲基)-2,3,4,9-四氢-1-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
571x	2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基羰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
573x	(S)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-乙腈
574x	3-庚基-2,3,4,9-四氢-6-甲基-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
575x	2-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
576x	9-(3-溴苯甲酰基)-6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
577x	2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-2-(苯基乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
579x	1,3,4,9-四氢-9-[[4-(苯基甲氧基)苯基]甲基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸苯基甲酯
582x	1,1'-[1,4-亚苯基双(亚甲基)]双[2-苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈
583x	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-2-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
584x	2-(5-甲酰基-2-嘧啶基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
588x	9-[(二乙基氨基)羰基]-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
592x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-甲基-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
593x	1,2,3,4-四氢-1-(4-羟基丁基)-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯

[0256]

599x	2-苄基-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
600x	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2,9-双[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
601x	9-(2-二甲基氨基乙基)-2,3,4,9-四氢-1,2-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
603x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9-[(3-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
607x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-乙酸乙酯
608x	6-丁基-2,9-双[(3-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
609x	6-氯-2,9-双(2-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
610x	2-乙酰基-9-[2-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
611x	2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
612x	2-[(1,6-二氢-6-氧代-3-吡啶基)羰基]-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
614x	(S)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
615x	2,3,4,9-四氢-6-甲基-3-(2-甲基丙基)-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
616x	2-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
617x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
622x	[R-(R*,R*)]-1,3,4,9-四氢-1-甲基-β-苯基-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-乙醇

[0257]

624x	2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
625x	2-[1,3,4,9-四氢-9-[2-(1-哌啶基)乙基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-5-嘧啶甲酸
626x	2-(环己基羰基)-2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
629x	9-(氨基羰基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
630x	2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙酸乙酯
631x	(S)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
633x	(3S,4S)-4-(1,1-二甲基乙基)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
634x	2-(4-氯苯甲酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
639x	9-(2-丁氧基乙基)-2,3,4,9-四氢-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
640x	2-乙酰基-N,N-二乙基-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙胺
641x	2-苯甲酰基-9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
642x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-1,2-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
643x	1,3,4,9-四氢-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲醛
644x	4-[[1,2,3,4-四氢-2-(4-羟基苯甲酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基]甲基]-苯甲酸
645x	1,2,3,4-四氢-N-甲基-2-[4-[(2aS)-1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基]丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺

[0258]

646x	[S-(R*,R*)]-1,2,3,4-四氢-3-(1-甲基丙基)-4-氧代-2-(苯基磺酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
648x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-6-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
649x	6-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(2-丙烯-1-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
650x	6-氯-1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸苯酯
651x	2,3,4,9-四氢-9-[3-(1-哌啶基)丙基]-2-[3-(3-吡啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
653x	2-(4-氨基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
655x	(S)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-2-(1-萘基羰基)-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
656x	2,3,4,9-四氢-3-(3-甲基丁基)-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
657x	9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-2-(1-甲基乙基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
658x	6-氯-1,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸乙酯
659x	(3S)-2-[[3-溴-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1H-吡啶-2-基]甲基]-1,2,3,4-四氢-3-(羟基甲基)-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
661x	1,3,4,9-四氢-9-[[4-(甲氧基羰基)苯基]甲基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸苯基甲酯
663x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-丙酸

[0259]

665x	2,9-双[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
667x	9-苄基-2-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
670x	2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
673x	(1R,5S)-3-(3-(2-甲基-1-氧代-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-2-羟基丙基)-1,5-亚甲基-3,4,5,6-四氢-1H-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮芳辛-8(2H)-酮
674x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-(1-甲基乙基)-4-(2-丙烯-1-基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
675x	9-(2-丁炔基)-2-(4-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
679x	[R-(R*,R*)]- α -环戊基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
680x	4,9-二氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮
681x	9-苄基-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
682x	9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
683x	(1S)-1,2,3,4-四氢-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
684x	9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
685x	4-[[1,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]羰基]-苯甲酸甲酯
688x	2-乙酰基-2,3,4,9-四氢-9-[(五氟苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0260]

689x	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-醇
690x	2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(甲基硫代)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
691x	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(3-硝基苯甲酰基)-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
694x	2-(3-氯-4-羟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
696x	(E,E)-1,2,3,4-四氢-2-(1-氧代-2-丁烯基)-1-(4-氧代-2-丁烯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸甲酯
697x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-丙胺
698x	6-溴-2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
700x	(3S)-1,2,3,4-四氢-3-(1-甲基乙基)-4-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
702x	2,3,4,9-四氢-2,3-二甲基-4-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
704x	1-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
706x	2,9-双[(4-溴苯基)甲基]-6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
708x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(3-苯基丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
711x	1,2,3,4-四氢-N-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酰胺
715x	(3S,4S)-4-(3-丁烯-1-基)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-(1-甲基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
716x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-2-对-甲苯基磺酰基-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚
717x	(1S)-1,3,4,9-四氢-1-(1-甲基乙基)-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(1-甲基-1-苯基乙基)环己酯

[0261]

719x	N,N-二乙基-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酰胺
720x	[R-(R*,S*)]- α -环戊基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-4-[(1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-基)甲基]-苯乙酰胺
721x	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
722x	9-苄基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-(3-哌啶子基丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
723x	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
725x	9-[3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基]-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
726x	2,3,4,9-四氢-2-(4-羟基-3-甲基苯甲酰基)-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
728x	3,4-二氢-4-羟基-4-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-2,9-二甲酸双(1,1-二甲基乙基)酯
730x	2,3,4,9-四氢-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-3-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
731x	2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-甲基苯基)甲基]-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
732x	6-氯-9-(4-氟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
733x	1-乙基-1,2,3,4-四氢-2-丙基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸甲酯
735x	2-(4-氯-2-羟基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉
738x	2-丁基-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
739x	6-溴-2,3,4,9-四氢-2,9-双[(4-硝基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
744x	2a,3,4,5-四氢-2a-[4-[1,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啉-2-基]丁基]-苯并[cd]吡啉-2(1H)-酮

[0262]

746x	2,9-双[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
747x	2-[(4-溴苯基)甲基]-6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
749x	9-[3-(二乙基氨基)-2-羟基丙基]-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
752x	9-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
755x	6-氯-2-[2-(二乙基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-9-苯乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
756x	(3S,4S)-1,2,3,4-四氢-4-羟基-3-(1-甲基乙基)-2-(苯基磺酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
757x	9-(2-乙氧基乙基)-2,3,4,9-四氢-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
758x	4-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸双(1,1-二甲基乙基)酯
759x	2-[[3-(1,1-二甲基乙氧基)-3-氧代-2-[1-[(苯基甲氧基)羰基]-4-哌啶基]丙基]磺酰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
761x	1,2,3,9-四氢-9-(苯基甲基)-4H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-酮
762x	(S)-2,3,4,9-四氢-9-(甲氧基甲基)-1-[(3-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
764x	2-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
765x	6-氯-2,9-双(3-氯苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
767x	2-(2,4-二羟基-3,6-二甲基苯甲酰基)-2,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0263]

770x	9-[2-[双(苯基甲基)氨基]乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
771x	2,3,4,9-四氢-3-(1-甲基丙基)-9-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
772x	2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-6-(甲基磺酰基)-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
773x	6-氯-2,3,4,9-四氢-2-(三氟乙酰基)-9-[3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
774x	2,3,4,9-四氢-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
776x	2-(3-氯-4-羟基苯甲酰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
779x	2,9-二苯甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-腈
780x	6-溴-2,9-双[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
782x	2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2-(1-氧代-2-丙烯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
785x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酰胺
788x	6-氟-2,3,4,9-四氢-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
789x	2,3,4,9-四氢-9-[2-羟基-3-(1-吡咯烷基)丙基]-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
793x	1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺

[0264] 表 1A

[0265]

编号	名称
----	----

[0266]

450z	2-[(4-氟苯基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
451z	(S)-(9CI)2,3,4,9-四氢-1-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
452z	2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙酸
453z	[S-(R*,S*)]-(9CI)1,3,4,9-四氢-β,1-二苯基-9-(苯基甲基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-乙醇
454z	2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
455z	1,2,3,4-四氢-2-(苯基磺酰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
456z	2,3,4,9-四氢-4-氧代-2,9-双(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯
457z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
458z	6-氯-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
459z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
460z	2,3,4,9-四氢-6-(苯基甲氧基)-9-[2-(1-哌啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
461z	9-[3-(丁基氨基)丙基]-6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
462z	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
463z	6-氯-9-[2-(二乙基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0267]

464z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
465z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-7-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
466z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
467z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-(苯基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
468z	2,3,4,9-四氢-9-(2-氧代-2-苯基乙基)-6-(苯基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
469z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
470z	9-[2-(二乙基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-(苯基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
471z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[3-(1-吡咯烷基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
472z	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-羟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
473z	9-[3-(二乙基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
474z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
475z	1,2,3,4-四氢-1-氧代-N-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺
476z	2,3,4,9-四氢-6-羟基-9-[2-(1-哌啶基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
477z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[3-(4-吗啉基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0268]

478z	9-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-2,3,4,9-四氢-6-(苯基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
479z	3,4-二氢-7-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二丙腈
480z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
481z	9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
482z	6-乙酰基-9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
483z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
484z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸乙酯
485z	9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
486z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
487z	9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
488z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
489z	6-溴-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
490z	9-[(4-溴苯基)甲基]-6-丁基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
491z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-6-氟-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0269]

492z	6-丁基-2,3,4,9-四氢-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
493z	9-(氟基甲基)-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-甲酸 1,1-二甲基乙酯
494z	2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
495z	6-丁基-9-[(4-氯苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
496z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺
497z	1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙腈
498z	6-乙酰基-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
499z	6-丁基-9-[(3-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
500z	9-[2-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
501z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-8-(三氟甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
502z	6-丁基-2,3,4,9-四氢-9-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
503z	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
504z	6-丁基-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
505z	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
506z	6-丁基-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0270]

507z	6-溴-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
508z	6-溴-9-[(4-溴苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
509z	6-溴-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸甲酯
510z	8-氯-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
511z	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
512z	6-溴-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸
513z	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
514z	6-溴-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酰胺
515z	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
516z	6-溴-2,3,4,9-四氢-9-(2-甲氧基乙酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
517z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-(三氟甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
518z	6-溴-9-[(3-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
519z	9-[2-(乙酰基氧基)乙酰基]-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
520z	6-溴-9-[(2-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
521z	6-溴-9-(环己基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
522z	6-溴-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮

[0271]

523z	9-[2-(3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
524z	9-[2-(二乙基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-N,N-二甲基-1-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-磺酰胺
525z	2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-6-(甲基硫代)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
526z	2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
527z	6-氯-9-[3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
528z	2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
529z	2,3,4,9-四氢-9-[2-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
530z	2,3,4,9-四氢-6-(三氟甲氧基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
531z	9-[3-(3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
532z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[2-甲基-3-(1-哌啶基)丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
533z	9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-6-(三氟甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
534z	2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
535z	2,3,4,9-四氢-6-(甲基硫代)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
536z	2,3,4,9-四氢-9-[3-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]丙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0272]

537z	2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
538z	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
539z	2,3,4,9-四氢-6-(甲基磺酰基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
540z	2,3,4,9-四氢-9-[2-甲基-3-(1-哌啶基)丙基]-1-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-腈
541z	9-[(4-溴苯基)甲基]-6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
542z	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-7-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
543z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
544z	9-[3-[4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
545z	6-氯-9-[(4-氟苯基)甲基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
546z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
547z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
548z	5-乙酰基-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
549z	8-氯-9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-5-(三氟甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
550z	6-氯-2,3,4,9-四氢-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0273]

551z	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
552z	6-氟-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
553z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-硝基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
554z	9-[3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基]-2,3,4,9-四氢-1-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-腈
555z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1-氧代-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-腈
556z	6-乙酰基-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
557z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸乙酯
558z	α -环戊基-N-(苯基甲基)-4-[(1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
559z	9-[2-[4-(3-氟苯基)-1-哌嗪基]乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
560z	α -环戊基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-4-[(1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
561z	α -环戊基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-4-[(1,2,3,4-四氢-5,7-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
562z	α -环戊基-N-(苯基甲基)-4-[(1,2,3,4-四氢-5,7-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酰胺
563z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-4,4-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
564z	α -环戊基-4-[(1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酸 1,1-二甲基乙酯

[0274]

565z	α -环戊基-4-[(1,2,3,4-四氢-5,7-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酸 1,1-二甲基乙酯
566z	α -环戊基-4-[(1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酸
567z	α -环戊基-4-[(1,2,3,4-四氢-5,7-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)甲基]-苯乙酸
568z	9-(2-氨基乙基)-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
569z	9-[2-(二乙基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-羟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
570z	9-(2-氨基乙基)-6-环己基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
571z	9-[2-(环己基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
572z	6-环己基-9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
573z	9-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-2,3,4,9-四氢-6-羟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
574z	9-[3-(二甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-6-羟基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
575z	9-[2-(二甲基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-6-(苯基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
576z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-N-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酰胺
577z	9-[2-[双(苯基甲基)氨基]乙基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
578z	9-[2-[双(苯基甲基)氨基]乙基]-6-环己基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0275]

579z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-9-[2-[(苯基甲基)氨基]乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
580z	6-[2-(二乙基氨基)乙氧基]-9-[2-(二乙基氨基)乙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
581z	α -乙基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-6-(苯基甲氧基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸乙酯
582z	2-(2,5-二氧代-1-苯基-3-吡咯烷基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙腈
583z	(1R,3S)-苄基 2-乙酰基-9-苄基-6-甲基-1-((1-金刚烷基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸酯
584z	2,3,4,9-四氢-8-甲基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
585z	6-溴-2-丁基-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
586z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-6-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
587z	1,2,3,4-四氢-6,8-二甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
588z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-硝基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
589z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-8-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
590z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
591z	1,2,3,4-四氢-7,8-二甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
592z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-8-硝基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
593z	6-溴-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸

[0276]

594z	2,3,4,9-四氢-2,5,8-三甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
595z	2-[[4-氯-3-(3-氯-5-氰基苯氧基)-2-氟苯基]甲基]-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
596z	2,3,4,9-四氢-3-(甲氧基羰基)-2-(1-甲基乙基)-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-丙酸
597z	2-环戊基-N-((R)-2-羟基-1-苯基乙基)-2-(4-((2,5,7-三甲基-1-氧代-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)甲基)苯基)乙酰胺
598z	2,3,4,9-四氢-8-硝基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
599z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-硝基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
600z	6-氟-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
601z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
602z	1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-6-磺基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 9-甲酯
603z	2-丁基-6-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
604z	1,2,3,4-四氢-6-甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
605z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-5,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
606z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
607z	2,3,4,9-四氢-2,8-二甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
608z	1-[3-羧基-1-(2-羧基乙基)-1-乙基丙基]-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 2,9-双(1,1-二甲基乙基)酯
609z	8-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 9-甲酯

[0277]

610z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-5,8-二甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
611z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-8-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
612z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
613z	6-溴-2-丁基-2,3,4,9-四氢-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
614z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
615z	2-丁基-8-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
616z	8-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
617z	2,3,4,9-四氢-7,8-二甲基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
618z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
619z	2,3,4,9-四氢-2,7,8-三甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
620z	9-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2,3,4,9-四氢-2-丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-乙酸甲酯
621z	1,2,3,4-四氢-6-甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
622z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-7,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
623z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-7,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸

[0278]

624z	2-(2-丁基-7,8-二甲基-1-氧代-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9(2H)-基)乙酸
625z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6,8-二甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
626z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-8-甲酸
627z	6-溴-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸甲酯
628z	2,3,4,9-四氢-2-甲基-8-硝基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
629z	2,3,4,9-四氢-6-甲基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
630z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-8-硝基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
631z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-8-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸甲酯
632z	2-(2,5-二氧代-1-苯基-3-吡咯烷基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸乙酯
633z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸甲酯
634z	9-苄基-2-丁基-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-8-甲酸
635z	6-羧基-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸 9-甲酯
636z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸甲酯
637z	8-氟-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸

[0279]

638z	8-氟-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
639z	2,3,4,9-四氢-5,8-二甲基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
640z	2-丁基-8-氟-2,3,4,9-四氢-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
641z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
642z	(1S)-2-[(2E,4E)-5-(苯甲酰基氧基)-2,4-戊二烯-1-基]-1,2,3,4-四氢-1-(2-羟基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸苯基甲酯
643z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-甲酸 1,1-二甲基乙酯
644z	(1R,3S)-苄基 1-(1-金刚烷基)-9-(2-氯苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸酯
645z	6-氟-2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
646z	2-丁基-6-氟-2,3,4,9-四氢-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
647z	1,2,3,4-四氢-2,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
648z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
649z	1,2,3,4-四氢-8-硝基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
650z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-磺酸
651z	2-甲基-1-氧代-9-苯乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-8-甲酸

[0280]

652z	6-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
653z	8-氟-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
654z	(1R)-1-[[[(4R)-3-乙基四氢-2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-氧代-2H-吡喃-4-基]甲基]-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸 9-(1,1-二甲基乙基)2-(苯基甲基)酯
655z	1,2,3,4-四氢-6,8-二甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
656z	1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-6-磺基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
657z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-6-磺基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
658z	6-溴-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
659z	1,2,3,4-四氢-8-甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
660z	6-氟-2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
661z	2-甲基-1-氧代-9-苯乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-磺酸
662z	1,2,3,4-四氢-8-硝基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
663z	2-丁基-6-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
664z	2,3,4,9-四氢-2-甲基-8-硝基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0281]

665z	1-(苄基氧基羰基)-4-((9-((2,2,2-三氟乙氧基)羰基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2(9H)-基磺酰基)甲基)哌啶-4-甲酸
666z	1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
667z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸
668z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-8-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
669z	2,3,4,9-四氢-2-甲基-6-硝基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
670z	6-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
671z	6-溴-2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
672z	8-羧基-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 9-甲酯
673z	2,3,4,9-四氢-2,7,8-三甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
674z	2,3,4,9-四氢-6-甲基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
675z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6,8-二甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
676z	1,2,3,4-四氢-2,7,8-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
677z	(1R,3S)-苄基 2-乙酰基-9-苄基-6-氟-1-((1-金刚烷基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸酯
678z	1,2,3,4-四氢-7,8-二甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
679z	8-氟-2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0282]

680z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-5,8-二甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
681z	1,2,3,4-四氢-2,5,8-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
682z	6-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
683z	9-苄基-2-丁基-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸
684z	1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
685z	2,3,4,9-四氢-2,8-二甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
686z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸
687z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
688z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
689z	苯基[(1R)-1,2,3,4-四氢-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基]-甲酮
690z	1,2,3,4-四氢-2-[4-(1,2,4,5-四氢-2-氧代苯并[cd]吡啶-2a(3H)-基)丁基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
691z	(S)-2-((S)-4-氨基-2-(16-((2S,3S)-1-(2-氨基甲酰基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-3-甲基-1-氧代戊-2-基氨基)-16-氧代十六酰氨基)-4-氧代丁酰氨基)-3-苯基丙酸
692z	2,3,4,9-四氢-8-甲基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
693z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-8-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0283]

694z	1,2,3,4-四氢-2,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
695z	6-溴-2-丁基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
696z	2-丁基-8-氟-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
697z	1,2,3,4-四氢-2,5,8-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
698z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-8-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
699z	1,2,3,4-四氢-6-硝基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
700z	1,2,3,4-四氢-2,6,8-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
701z	2,3,4,9-四氢-2-甲基-6-硝基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
702z	2-丁基-1-氧代-9-苯乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸
703z	1,2,3,4-四氢-2,7,8-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
704z	9-苄基-2-甲基-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-8-甲酸
705z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-8-甲酸
706z	2-丁基-8-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
707z	6-溴-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
708z	2-丁基-6-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
709z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸

[0284]

710z	6-氟-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
711z	8-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸甲酯
712z	2-丁基-1-氧代-9-苯乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-6-磺酸
713z	6-溴-2-丁基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸
714z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
715z	2-丁基-1-氧代-9-苯乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-8-甲酸
716z	2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
717z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-5,8-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸
718z	9-苄基-2-甲基-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-6-磺酸
719z	6-溴-2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮
720z	9-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2,3,4,9-四氢-6-甲氧基-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-乙酸乙酯
721z	1,2,3,4-四氢-6-硝基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸
722z	2-丁基-6-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-9-乙酸 9-甲酯
723z	9-苄基-2-丁基-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-6-磺酸

[0285]

724z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-6-磺基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 9-甲酯
725z	2-丁基-9-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-磺酸
726z	2,3,4,9-四氢-6,8-二甲基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
727z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
728z	2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
729z	2,3,4,9-四氢-6-硝基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
730z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-8-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
731z	1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
732z	2-(2,5-二氧代-1-苯基-3-吡咯烷基)-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙腈
733z	2-[4-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-基)丁基]-1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
734z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
735z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-6-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
736z	8-氟-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
737z	2-丁基-8-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 9-甲酯

[0286]

738z	1,2,3,4-四氢-5,8-二甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
739z	6-羧基-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
740z	6-溴-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
741z	6-羧基-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸 9-甲酯
742z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-7,8-二甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
743z	8-羧基-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
744z	9-苄基-2-甲基-1-氧代-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-甲酸
745z	(3,4-二氯-2-羟基苯基)[1,3,4,9-四氢-9-[(4-羟基苯基)甲基]-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基]-甲酮
746z	(1R,3S)-3-苄基 2-甲基 9-(2-氯苄基)-1-(1-金刚烷基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,3(9H)-二甲酸酯
747z	2,3,4,9-四氢-7,8-二甲基-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
748z	2,3,4,9-四氢-1-氧代-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-磺酸
749z	1,2,3,4-四氢-2-甲基-6-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
750z	2,3,4,9-四氢-2,6,8-三甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
751z	6-溴-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯

[0287]

752z	2,3,4,9-四氢-6,8-二甲基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
753z	2,3,4,9-四氢-2,6,8-三甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
754z	1,2,3,4-四氢-8-甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
755z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-8-硝基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
756z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
757z	2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
758z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
759z	2,3,4,9-四氢-5,8-二甲基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
760z	2-丁基-1,2,3,4-四氢-6-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
761z	2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
762z	1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
763z	2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮
764z	1,2,3,4-四氢-2,6,8-三甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
765z	1,2,3,4-四氢-5,8-二甲基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
766z	2,3,4,9-四氢-8-硝基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮

[0288]

767z	2-(2-丁基-1-氧代-6-磺基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9(2H)-基)乙酸
768z	9-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2,3,4,9-四氢-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-乙酸乙酯
769z	(1R,3S)-苄基 2-乙酰基-9-(4-氟苄基)-1-(1-金刚烷基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-3-甲酸酯
770z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-乙酸
771z	2,3,4,9-四氢-6-硝基-2-苯基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
772z	2,3,4,9-四氢-2,5,8-三甲基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
773z	8-氟-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-苯基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-乙酸
774z	2-丁基-2,3,4,9-四氢-7,8-二甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
775z	1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-乙酸甲酯
776z	6-氟-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
777z	8-氟-2,3,4,9-四氢-2-苯基-9-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
778z	2-丁基-6-氟-2,3,4,9-四氢-9-(苯基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啉-1-酮
779z	6-氟-1,2,3,4-四氢-2-甲基-1-氧代-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-乙酸甲酯
780z	(1S)-2-[(2E,4E)-5-(苯甲酰基氧基)-2,4-戊二烯-1-基]-1,2,3,4-四氢-1-[(2E)-4-甲氧基-4-氧代-2-丁烯-1-基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啉-9-甲酸苯基甲酯

[0289]

781z	1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二基)双((5-(3-(二羟基氨基)苯基)呋喃-2-基)甲酮)
782z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-2-[5-[4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基]-2-嘧啶基]-9-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
783z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[[5-(4-氯-2-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
784z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-(苯并[b]噻吩-2-基羰基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
785z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[[5-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
786z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙酸甲酯
787z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]羰基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
788z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-9-(2-吡啶基甲基)-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
789z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[(5-苯基-2-呋喃基)羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
790z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-9-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0290]

791z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[[5-(3-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
792z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[5-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
793z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
794z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[5-(4-甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
795z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[[5-(3-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
796z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-(2-苯并噁唑基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
797z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[[5-(2-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
798z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙胺
799z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
800z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-(1-萘基羰基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
801z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-9-[2-(4-吗啉基)乙基]-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0291]

802z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸
803z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-(2-苯并噻唑基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
804z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-呋喃基]羰基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
805z	3,4-二氢-1-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2,9-二甲酸二乙酯
806z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-2-[5-(4-甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-9-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
807z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[[5-(4-氯苯基)-2-呋喃基]羰基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
808z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[(5-硝基-2-苯并呋喃基)羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
809z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[[5-(4-甲基-2-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
810z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-9-(4-吡啶基甲基)-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
811z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[[5-(3-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙酸甲酯
812z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-(2-苯并呋喃基羰基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
813z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-丙酸

[0292]

814z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
815z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-N,N-二乙基-1,2,3,4-四氢-2-[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
816z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-[5-(4-氯苯基)-2-嘧啶基]-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
817z	1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,2,3,4-四氢-N,N-二甲基-2-[[5-(4-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-乙胺
818z	1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-2,9-双[[5-(3-硝基苯基)-2-呋喃基]羰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶
819z	1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,4,9-四氢-2,9-双[[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基]羰基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[0293] 在一个变通实施方案中,化合物是式(I)化合物,其中R⁴不是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、芳基氧基或芳烷基。在一个变通实施方案中,化合物是式(I)化合物,其中R⁴不是取代的或未取代的芳基。

[0294] 在另一个变通实施方案中,本发明包括式(I)化合物或本文的任何变通实施方案,包括表1中列出的任何化合物或本文的盐或溶剂化物。在一个特别的变通实施方案中,本发明包括应用式(I)化合物的方法或本文的任何变通实施方案,包括表1中列出的任何化合物或本文的盐或溶剂化物,如本文所详述的。

[0295] 在一个变通实施方案中,本发明包括式(I)化合物或其盐或溶剂化物,其中X⁷、X⁸、X⁹和X¹⁰中至少一个不是CH,条件是化合物不是表1中编号为下列的化合物:9x、10x、17x、18x、25x、32x、50x、51x、58x、59x、66x、83x、91x、92x、99x、100x、107x、124x、131x、132x、139x、140x、141x、143x、148x、165x、172x、174x、181x、182x、189x、197x、203x、206x、212x、214x、215x、222x、230x、238x、244x、247x、248x、255x、256x、263x、271x、279x、288x、289x、290x、295x、296x、297x、304x、320x、329x、330x、337x、338x、345x、353x、361x、362x、364x、370x、371x、377x、378x、379x、386x、403x、411x、418x、419x、422x、427x、435x、444x、452x、453x、460x、468x、485x、486x、493x、494x、501x、509x、526x、527x、534x、535x、542x、550x、567x、568x、574x、575x、576x、583x、599x、600x、608x、609x、615x、616x、617x、624x、640x、641x、649x、650x、657x、658x、665x、667x、682x、690x、691x、698x、706x、722x、723x、731x、732x、739x、746x、747x、755x、764x、765x、770x、772x、773x、780x或788x。

[0296] 在一个变通实施方案中,本发明包括式(I)化合物或其盐或溶剂化物,条件是:

(i) 当 $m = q = 0$ 时, Q 不是苯基、萘基和取代的苯基; 和 (ii) 该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物: 1x、2x、4x、6x、11x、12x、15x、16x、26x、27x、30x、32x、34x、35x、42x、43x、45x、46x、48x、52x、53x、56x、57x、67x、71x、75x、76x、81x、93x、98x、101x、109x、112x、116x、122x、126x、129x、134x、138x、139x、142x、147x、153x、157x、158x、161x、166x、167x、172x、175x、179x、180x、182x、201x、208x、212x、213x、224x、227x、229x、231x、232x、235x、239x、240x、241x、242x、243x、244x、249x、254x、265x、268x、272x、276x、279x、280x、282x、283x、284x、285x、291x、295x、298x、305x、306x、309x、313x、314x、320x、321x、322x、323x、336x、339x、346x、347x、350x、353x、354x、355x、360x、361x、366x、367x、369x、373x、376x、377x、380x、387x、388x、391x、394x、395x、399x、405x、412x、413x、417x、418x、420x、421x、426x、429x、432x、436x、437x、438x、439x、445x、446x、449x、451x、459x、462x、473x、478x、480x、481x、487x、492x、495x、506x、510x、511x、518x、519x、521x、523x、528x、529x、533x、547x、552x、555x、559x、562x、563x、564x、568x、569x、570x、573x、574x、577x、584x、588x、592x、593x、599x、601x、610x、611x、614x、615x、625x、626x、629x、630x、631x、633x、639x、640x、645x、646x、650x、651x、655x、656x、659x、670x、673x、674x、675x、683x、689x、696x、697x、700x、708x、711x、715x、719x、725x、728x、730x、733x、746x、749x、752x、755x、756x、757x、758x、759x、762x、770x、771x、782x、785x、789x 或 793x。

[0297] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物, 条件是:

(i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$; 和 (ii) 该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物: 1x、2x、4x、6x、7x、11x、12x、13x、15x、16x、18x、21x、23x、24x、26x、27x、30x、35x、42x、43x、45x、46x、47x、48x、52x、53x、54x、56x、57x、59x、65x、67x、71x、74x、75x、76x、81x、84x、86x、88x、93x、95x、98x、100x、101x、103x、105x、112x、116x、117x、122x、127x、129x、133x、134x、136x、138x、139x、141x、142x、143x、146x、147x、149x、150x、153x、156x、157x、161x、163x、166x、168x、171x、172x、174x、175x、177x、179x、180x、182x、183x、199x、201x、203x、209x、213x、215x、218x、220x、221x、224x、227x、229x、231x、235x、239x、241x、242x、243x、244x、254x、256x、259x、262x、265x、268x、276x、279x、282x、283x、284x、285x、286x、289x、291x、292x、295x、297x、298x、303x、305x、306x、309x、313x、314x、320x、321x、322x、323x、324x、326x、333x、336x、338x、339x、341x、343x、346x、347x、350x、354x、355x、360x、361x、364x、365x、366x、367x、369x、371x、372x、373x、374x、376x、377x、379x、380x、387x、391x、395x、396x、399x、406x、412x、413x、415x、417x、418x、421x、422x、425x、426x、428x、429x、432x、436x、437x、439x、442x、445x、447x、449x、451x、453x、456x、458x、459x、462x、473x、478x、480x、481x、488x、492x、494x、495x、497x、498x、500x、503x、506x、508x、518x、519x、521x、523x、528x、529x、530x、533x、535x、538x、540x、547x、555x、559x、562x、563x、564x、565x、568x、569x、570x、571x、573x、574x、576x、577x、579x、582x、584x、588x、592x、593x、599x、601x、603x、607x、610x、611x、612x、614x、615x、617x、622x、625x、626x、629x、630x、631x、633x、634x、639x、640x、642x、643x、644x、645x、646x、648x、650x、651x、653x、655x、656x、658x、659x、661x、663x、670x、674x、675x、683x、684x、685x、688x、689x、691x、694x、696x、697x、700x、702x、704x、711x、715x、716x、717x、719x、721x、726x、728x、730x、732x、733x、735x、744x、752x、756x、757x、758x、759x、761x、762x、767x、771x、773x、774x、776x、779x、782x、785x 或 793x。

[0298] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH,条件是:(i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$;和 (ii) 该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物:18x、59x、100x、139x、141x、143x、172x、174x、182x、203x、215x、244x、256x、279x、289x、295x、297x、320x、338x、361x、364x、371x、377x、379x、418x、422x、453x、494x、535x、568x、574x、576x、599x、615x、617x、640x、650x、658x、691x、732x 或 773x。

[0299] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH,条件是:(i) 当 $m = q = 0$ 时,Q 不是苯基、萘基和取代的苯基;和 (ii) 该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物:32x、139x、172x、182x、212x、244x、279x、295x、320x、353x、361x、377x、418x、568x、574x、599x、615x、640x、650x、746x、755x 或 770x。

[0300] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH,条件是:(i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$;(ii) 当 $m = q = 0$ 时,Q 不是苯基、萘基和取代的苯基;和 (iii) 该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物:182x、244x、568x、650x、139x、172x、295x、377x、418x、574x、615x、279x、320x、361x、599x 或 640x。

[0301] 在另一个变通实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH,条件是:(i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$;并且该化合物满足条件 (ii) 和 (iii) 之一:(ii) 当 $m = q = 0$ 时,Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基;(iii) 当 $CR^{8c}R^{8d}$ 是 CH_2 时,Q 不是 Me_2N 和 Et_2N ,并且 R^{10a} 和 R^{10b} 不是 C_3-C_7 烷基。

[0302] 在另一个变通实施方案中,本发明包括式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH,条件是:(i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$;并且该化合物符合条件 (ii)-(iv) 之一:(ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 或 $C = O$ 时,Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基;(iii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 时, R^1 不是 H;(iv) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2CH_2-$ 时,Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0303] 在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I) 化合物,其中 R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的芳基; R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、甲基、氟或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基; R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或氟;并且 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、羟基或甲基或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。式 (I) 的该变通实施方案在本文是指式“(Ia)”。提及式 (I) 的所有变通实施方案,当应用时,可以同等地用于式 (A)-(D) 的任何化合物,如同每个变通实施方案特别且单独地列出。

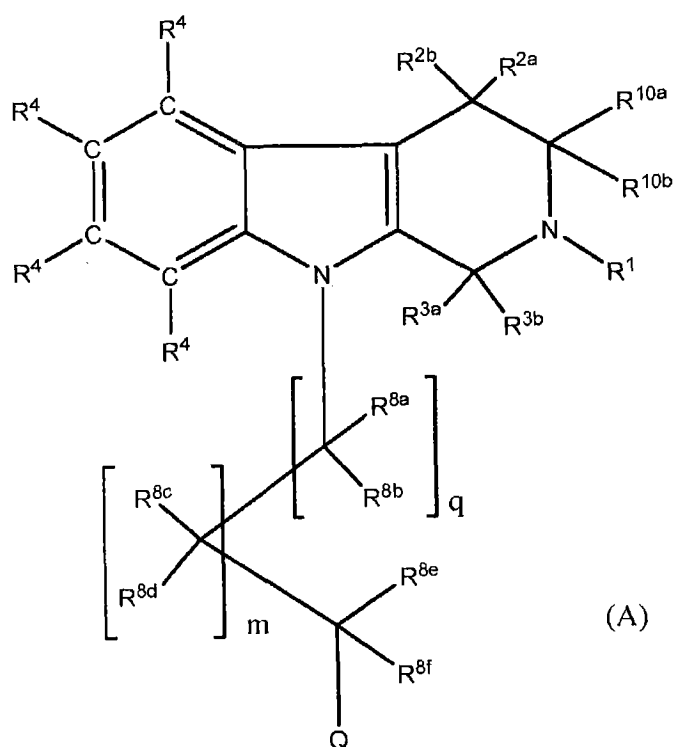
[0304] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Ia) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物:6x、7x、11x、13x、18x、21x、27x、30x、45x、47x、48x、54x、59x、71x、86x、93x、95x、100x、101x、103x、112x、117x、127x、133x、134x、136x、141x、153x、156x、168x、174x、175x、177x、182x、199x、203x、209x、215x、218x、220x、224x、227x、256x、259x、265x、268x、276x、279x、286x、292x、297x、298x、306x、309x、320x、324x、333x、338x、339x、341x、350x、364x、365x、366x、369x、371x、374x、379x、391x、396x、406x、412x、413x、415x、432x、442x、447x、453x、456x、462x、473x、488x、494x、497x、498x、506x、521x、

529x、530x、535x、538x、547x、565x、568x、569x、571x、576x、577x、579x、588x、599x、603x、610x、612x、617x、626x、629x、630x、634x、640x、644x、645x、648x、650x、651x、653x、658x、661x、670x、675x、685x、688x、691x、694x、721x、726x、732x、735x、744x、752x、767x、773x、776x、782x、785x 或 793x。在另一个变通实施方案中,例如在本文所详述的任何方法中,该化合物可以是式 (Ia) 化合物,包括表 1 中任何适合的化合物,例如该段列出的表 1 中的任何化合物。

[0305] 在另一个变通实施方案中,本发明包括式(Ia)化合物或其盐或溶剂化物,条件是:(i) X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH; 并且该化合物符合条件(ii)和(iii)之一:(ii) 当 $m = q = 0$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基;(iii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时, Q 不是 Me_3N 和 Et_3N 。

[0306] 在另一个变通实施方案中,本发明包括式 (A) 化合物或其盐或溶剂化物:

[0307]



[0308] 其中：

[0309] R¹ 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0310] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基, 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基;

[0311] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基;

[0312] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0313] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0314] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基，或者与其连接的碳和邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基；

[0315] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基；并且

[0316] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0317] 条件是化合物不是表 1 中的化合物。

[0318] 在一个实施方案中，化合物是式 (A) 化合物，条件是化合物不是表 1 或表 1a 中的化合物。

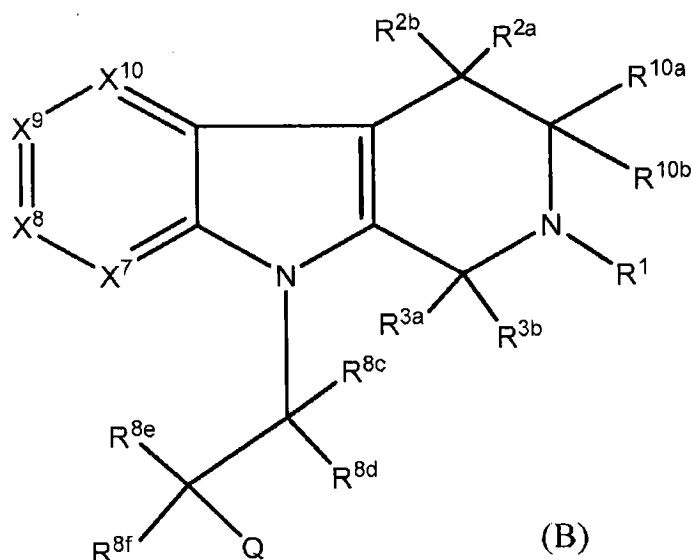
[0319] 在另一个变通实施方案中，例如在本文详述的任何方法中，化合物可以是式 (A) 化合物，包括表 1 中的任何适合的化合物。在另一个变通实施方案中，例如在本文详述的任何方法中，化合物可以是式 (A) 化合物，包括表 1a 中的任何适合的化合物。

[0320] 在一个变通实施方案中，本发明包括式 (A) 化合物或其盐或溶剂化物，其中至少一个 R^4 不是 H，条件是：(i) 当 $q = 0$ 时， $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$ ，并且该化合物符合条件 (ii) 和 (iii) 之一：(ii) 当 $m = q = 0$ 时， Q 不是苯基、萆基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基；(iii) 当 $CR^{8c}R^{8d}$ 是 CH_2 时， Q 不是 Me_2N 和 Et_2N ，并且 R^{10a} 和 R^{10b} 不是 C_3-C_7 烷基。

[0321] 在一个变通实施方案中，本发明包括式 (A) 化合物或其盐或溶剂化物，其中至少一个 R^4 不是 H，条件是：(i) 当 $q = 0$ 时， $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$ ；并且该化合物符合条件 (ii)-(iv) 之一：(ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 或 $C = O$ 时， Q 不是苯基、萆基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基；(iii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 时， R^1 不是 H；(iv) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2CH_2-$ 时， Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0322] 本发明还包括式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物：

[0323]



[0324] 其中：

[0325] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0326] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基；

[0327] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基；

[0328] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0329] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0330] R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基，或者与其连接的碳和邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基；

[0331] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、羟基、烷氧基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基；并且

[0332] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基、取代的或未取代的杂环基、氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0333] 条件是化合物不是表 1 中编号为下列的化合物：2x、6x、16x、27x、32x、43x、45x、

57x、81x、93x、98x、122x、134x、139x、153x、161x、172x、212x、213x、229x、235x、254x、268x、276x、285x、295x、309x、322x、336x、346x、347x、360x、377x、387x、418x、432x、451x、473x、478x、492x、495x、519x、533x、555x、564x、574x、577x、601x、610x、615x、625x、626x、630x、639x、645x、656x、670x、689x、711x、730x、746x、752x、755x、757x、770x、771x 或 793x。

[0334] 在一个实施方案中,化合物是式 (B) 化合物,条件是化合物不是表 1 或表 1a 中的化合物。

[0335] 在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,包括表 1 中的任何适合的化合物,例如上面列出的表 1 的任何化合物。在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,包括表 1a 中的任何适合的化合物,例如上面列出的表 1a 的任何化合物。

[0336] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 Q 是取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烯基或者取代的或未取代的杂环基。在一个变通实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,其中 Q 是碳环,例如 5、6 或 7 元碳环。在一个变通实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,其中 Q 是杂环,例如 5、6 或 7 元杂环。

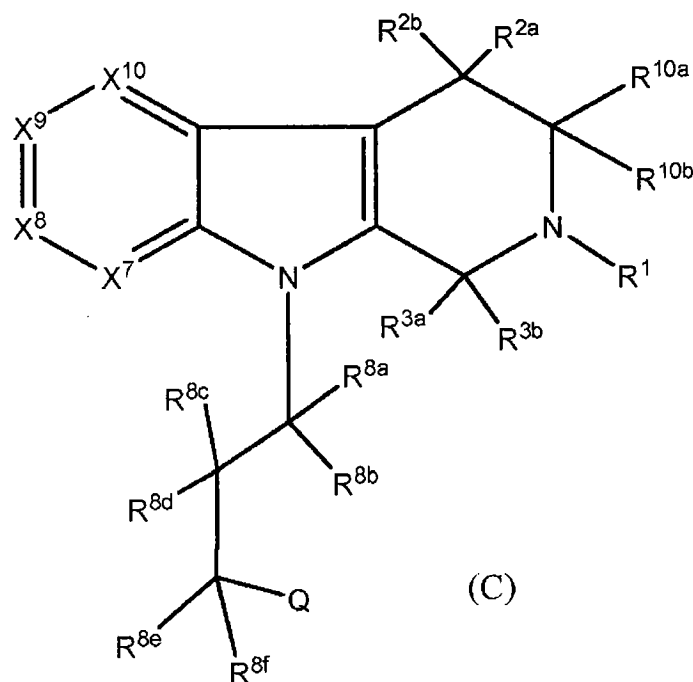
[0337] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 Q 是取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。在另一个变通实施方案中,化合物是式 (B) 化合物,其中 Q 是取代的或未取代的杂芳基,例如 5、6 或 7 元杂芳基。在一个变通实施方案中,化合物是式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 Q 是取代的或未取代的芳基,例如 5、6 或 7 元芳基。

[0338] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是: (i) X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 中至少一个不是 CH; (ii) CR^{3a}R^{3b} 不是 C = O 或 CHOH; 和 (iii) R^{10a} 和 R^{10b} 不是 C₃-C₇ 烷基。

[0339] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (B) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是: (i) X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 中至少一个不是 CH; (ii) CR^{3a}R^{3b} 不是 C = O; 和 (iii) R¹ 不是 H。

[0340] 本发明还包括式 (C) 化合物或其盐或溶剂化物:

[0341]



[0342] 其中：

[0343] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0344] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基；

[0345] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基；

[0346] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0347] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0348] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基，或者与其连接的碳和邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基；

[0349] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基；并且

[0350] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基、取代的或未取代的杂环基、氨基、取代的氨基、烷氧基、

氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基，

[0351] 条件是化合物不是表 1 中编号为下列的化合物：11x、34x、48x、52x、101x、109x、126x、158x、167x、175x、180x、208x、224x、232x、240x、249x、265x、272x、279x、280x、298x、306x、320x、339x、361x、388x、394x、405x、413x、420x、429x、437x、446x、459x、462x、487x、510x、511x、528x、552x、569x、599x、630x、640x、651x、673x、697x、708x、725x、749x、782x 或 789x。

[0352] 在一个实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，条件是化合物不是表 1 或表 1a 中的化合物。

[0353] 在另一个变通实施方案中，例如在本文详述的任何方法中，化合物可以是式 (C) 化合物或其盐或溶剂化物，包括表 1 中的任何适合的化合物，例如上面列出的表 1 的任何化合物。在另一个变通实施方案中，例如在本文详述的任何方法中，化合物可以是式 (C) 化合物或其盐或溶剂化物，包括表 1a 中的任何适合的化合物，例如上面列出的表 1a 的任何化合物。

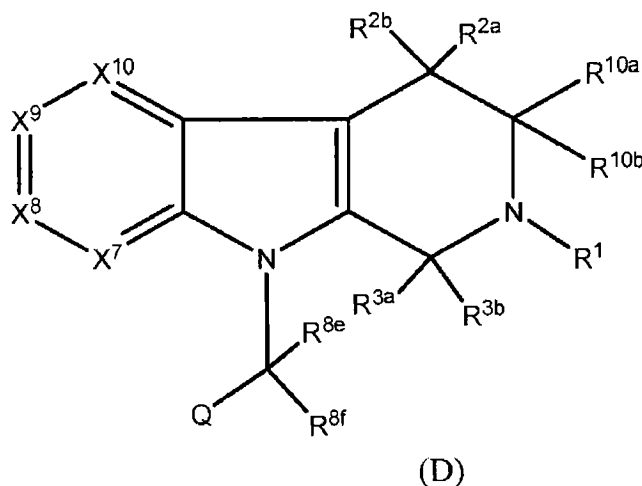
[0354] 在另一个变通实施方案中，化合物是式 (C) 化合物或其盐或溶剂化物，其中 Q 是取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烯基或者取代的或未取代的杂环基。在一个变通实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是碳环，例如 5、6 或 7 元碳环。在另一个变通实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是杂环，例如 5、6 或 7 元杂环。

[0355] 在另一个变通实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是取代的或未取代的芳基，例如 5、6 或 7 元芳基。在另一个变通实施方案中，化合物是式 (C) 化合物，其中 Q 是取代的或未取代的杂芳基，例如 5、6 或 7 元杂芳基。

[0356] 在一个变通实施方案中，本发明包括式 (C) 化合物或其盐或溶剂化物，其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 中至少一个不是 CH，条件是：当 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H 时，Q 不是 Me₂N 和 Et₂N。

[0357] 本发明还包括式 (D) 化合物或其盐或溶剂化物：

[0358]



[0359] 其中：

[0360] R¹ 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的

芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0361] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基；

[0362] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基；

[0363] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0364] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0365] R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基，或者与其连接的碳和邻位的 R^8 一起形成环烷基或羰基；

[0366] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基，或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基；并且

[0367] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；

[0368] 条件是化合物不是表 1 中编号为下列的化合物：1x、4x、6x、7x、9x、10x、12x、13x、15x、17x、18x、21x、23x、24x、25x、26x、30x、35x、42x、45x、46x、47x、50x、51x、53x、54x、56x、58x、59x、65x、66x、67x、71x、74x、75x、76x、83x、84x、86x、88x、91x、92x、95x、99x、100x、103x、105x、107x、112x、116x、117x、121x、124x、127x、129x、131x、132x、133x、136x、138x、140x、141x、142x、143x、146x、147x、148x、149x、150x、153x、156x、157x、161x、162x、163x、165x、166x、168x、171x、174x、177x、179x、181x、182x、183x、189x、191x、197x、199x、201x、203x、204x、206x、209x、214x、215x、218x、220x、221x、222x、227x、230x、231x、235x、238x、239x、241x、242x、243x、244x、247x、248x、250x、255x、256x、259x、262x、263x、268x、270x、271x、282x、283x、284x、285x、286x、288x、289x、290x、291x、292x、296x、297x、303x、304x、305x、309x、313x、314x、321x、323x、324x、326x、329x、330x、333x、337x、338x、341x、343x、345x、350x、353x、354x、355x、362x、364x、365x、366x、367x、369x、370x、371x、372x、373x、374x、376x、378x、379x、380x、386x、391x、395x、396x、399x、400x、403x、406x、410x、411x、412x、415x、417x、419x、421x、422x、425x、426x、427x、428x、432x、435x、436x、438x、439x、441x、442x、444x、445x、447x、449x、452x、453x、456x、458x、460x、468x、470x、473x、480x、481x、483x、485x、486x、488x、493x、494x、497x、498x、500x、501x、503x、506x、508x、509x、518x、521x、523x、526x、527x、529x、530x、534x、535x、538x、540x、542x、547x、549x、550x、559x、562x、563x、564x、565x、567x、568x、570x、571x、573x、575x、576x、579x、582x、583x、

584x、588x、592x、593x、600x、603x、607x、608x、609x、611x、612x、614x、616x、617x、622x、624x、629x、631x、633x、634x、641x、642x、643x、644x、645x、646x、648x、649x、650x、653x、655x、657x、658x、659x、661x、663x、665x、667x、670x、674x、675x、679x、680x、681x、682x、683x、684x、685x、688x、690x、691x、694x、696x、698x、700x、702x、704x、706x、711x、715x、716x、717x、719x、720x、721x、722x、723x、726x、728x、731x、732x、733x、735x、738x、739x、744x、747x、752x、756x、758x、759x、761x、762x、764x、765x、767x、772x、773x、774x、776x、779x、780x、785x、788x 或 793x。

[0369] 在一个实施方案中,化合物是式 (D) 化合物,条件是化合物不是表 1 或表 1a 中的化合物。

[0370] 在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (D) 化合物或其盐或溶剂化物,包括表 1 中的任何适合的化合物,例如上面列出的表 1 的任何化合物。在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (D) 化合物或其盐或溶剂化物,包括表 1a 中的任何适合的化合物,例如上面列出的表 1a 的任何化合物。

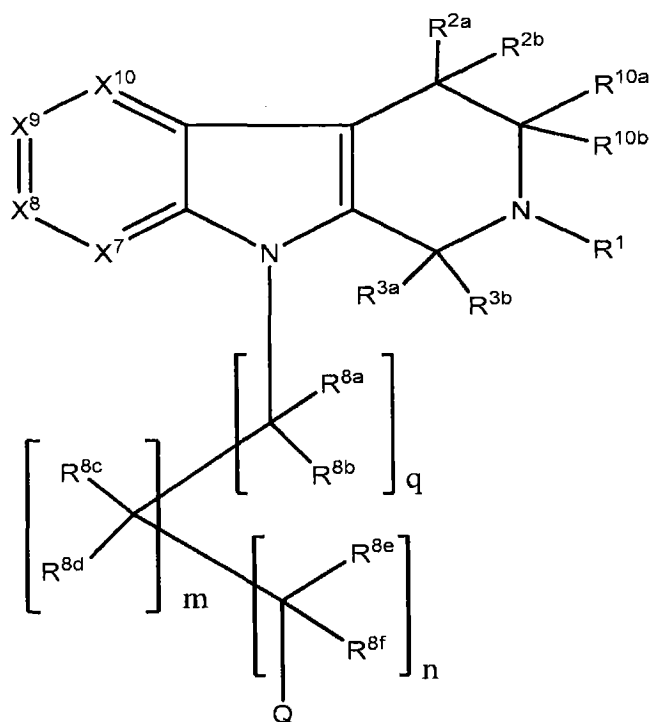
[0371] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (D) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 Q 是取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烯基或者取代的或未取代的杂环基。在一个变通实施方案中,化合物是式 (D) 化合物,其中 Q 是碳环或杂环,例如 5、6 或 7 元碳环或杂环。

[0372] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (D) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 Q 是取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0373] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (D) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是: (i) X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 中至少一个不是 CH;和 (ii) Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基。

[0374] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物或其盐或溶剂化物:

[0375]



(E)

[0376] 其中：

[0377] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0378] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0379] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0380] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0381] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0382] n 是 1 或 0，条件是仅当 Q 是取代的杂环且其中取代的杂环是内酰胺时， n 是 0；

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

[0384] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其连接的碳和孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基或羰基，与孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起

形成亚甲基或取代的亚甲基,与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基,或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键,条件是当 $R^{8(a-f)}$ 与邻位的 R^8 一起形成键时,邻位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基;

[0385] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基,或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0386] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基;

[0387] 条件是化合物不是表 1 中列出的化合物。在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,条件是化合物不是表 1 或表 1A 中列出的化合物。

[0388] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物和本文详述的应用化合物和施用化合物的方法,包括任何式 (E) 化合物,包括表 1 或 1A 中列出的那些化合物或其盐。

[0389] 在一个实施方案中,“烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合,条件是当烷基是具有多于一个环的环烷基时,所有的环是饱和环。在该实施方案中,其可以作为另一个变通实施方案用于每种情况中,其中本文所用的术语“烷基”(例如“取代的烷基”、“未取代的烷基”和“ C_1-C_8 烷基”)(包括但不限于式 E 化合物或其任何变通实施方案),具有多于一个环(其中第一个环与第二个或随后的环稠合)的环烷基不能含有芳基或杂芳基作为第二个或随后的环。该实施方案的特别的烷基是具有 1 至 20 个碳原子的那些烷基。该实施方案的更特别的烷基是具有 1 至 8 个碳原子的那些烷基。

[0390] 在式 (E) 的一个实施方案或本文详述的其任何变通实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、环烷基或酰基氨基,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;并且 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基,或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基。

[0391] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 R^1 是 H、羟基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 R^1 是未取代的 C_1-C_8 烷基。当应用时,本文详述的式 (E) 的任何变通实施方案在另外的变通实施方案中可以进一步用该段落的 R^1 基团来定义。

[0392] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0 ;m 和 n 各自是 1 ; R^1 是甲基 ; X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H ;并且 X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是 Cl。在一个此类变通实施方案中,化合物进一步如下定义 :Q 是取代的芳基或取代的杂芳基,或者 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H。在另一个此类变通实施方案中,化合物进一步如下定义 :Q 是取代的芳基或取代的杂芳基,并且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H。在另一个此类变通实施方案中,Q 是取代的苯基或取代的吡啶基。当 Q 是吡啶基时,其可以在任何可获得的环位置上与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳键合(例如 Q 可以是 4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基等)。在一个方面,取代的芳基(例如

取代的苯基)或取代的杂芳基(例如取代的吡啶基)被1至5个取代基取代,所述的取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基。在一个此类变通实施方案中,Q是被至少一个取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)或卤素(例如氟)取代的苯基或吡啶基。Q还可以被单个基团取代,所述的基团例如4-氟苯基或6-甲基-3-吡啶基。在一个特别的变通实施方案中,化合物是式(E)化合物,其中q是0;m和n各自是1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; R^1 是甲基; X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是Cl;并且Q是被取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素基团取代的苯基或吡啶基。

[0393] 在另一个变通实施方案中,化合物是式(E)化合物,其中q是0;m和n各自是1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是Cl;并且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是H或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类变通实施方案中,化合物进一步如下定义:Q是取代的芳基或取代的杂芳基,或者 R^1 是甲基。在另一个此类变通实施方案中,化合物进一步如下定义:Q是取代的芳基或取代的杂芳基并且 R^1 是甲基。当Q是取代的芳基或取代的杂芳基时,其可以是上段定义的基团并且包括被取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)或卤素(例如氟)基团取代的苯基或吡啶基。在一个此类变通实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 之一是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如 C_1-C_4 烷基,例如甲基或乙基)并且另一个是H。在另一个此类变通实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 都是H。在一方面,化合物是式(E)化合物,其中q是0;m和n各自是1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; R^1 是甲基; X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是H;并且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是H或未取代的 C_1-C_8 烷基。

[0394] 在另一个变通实施方案中,化合物是式(E)化合物,其中q是0;m和n各自是1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基并且Q是取代的芳基或取代的杂芳基。在一个变通实施方案中,化合物进一步如下定义: X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是卤素(例如氯)和/或 X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是H。Q可以是如上段详述的取代的芳基或取代的杂芳基并且包括被取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)或全卤代烷基(例如 CF_3)取代的苯基或吡啶基。在一个此类变通实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 之一是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(在一个变通实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 之一是 C_1-C_4 烷基,例如甲基或乙基)并且另一个是H。在另一个此类变通实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 都是H。在一个特别的变通实施方案中,化合物是式(E)化合物,其中q是0;m和n各自是1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 之一是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基,并且另一个是H,并且Q是4-氟苯基或6-甲基-3-吡啶基。在一方面,化合物是式(E)化合物,其中q是0;m和n各自是1; R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是H并且Q是取代的芳基(例如取代的苯基,例如4-氟苯基)。

[0395] 在一个变通实施方案中,化合物是式(E)化合物,其中q、m和n各自是1; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} (统称为“ R^{8a-f} ”)各自是H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是Cl,并且应用(i)-(iii)中的至少一个:(i) R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基;(ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自是H;和(iii)Q是取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。在一个变通实施方案中,化合物是式(E)化合物,其中q、m和n各自是1; R^{8a-f} 各自是H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是Cl,并且应用

(i)-(iii) 中的至少两个。在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 、 m 和 n 各自是 1; R^{8a-f} 各自是 H; X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是 Cl, 并且应用所有的 (i)-(iii)。在上面任何一个特别的变通实施方案中,其中应用 (iii), 在一方面, Q 是未取代的芳基, 例如苯基。

[0396] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 、 m 和 n 各自是 1; R^{8a-f} 各自是 H; Q 是取代的或未取代的苯基, 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H。在一个特别的变通实施方案中, Q 是未取代的苯基。在一方面, 上述变通实施方案的化合物进一步如下定义: X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素 (例如氯)。

[0397] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 、 m 和 n 各自是 1; R^{8a-f} 各自是 H; R^1 是甲基并且 (i) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或者取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基和 / 或 (ii) Q 是取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。在一个此类变通实施方案中, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素。在另一个此类变通实施方案中, Q 是未取代的芳基。在一个特别的此类变通实施方案中, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素 (例如氯), 并且 Q 是未取代的芳基 (例如苯基)。

[0398] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0; m 和 n 都是 1; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H 并且 R^1 是甲基。在一个变通实施方案中,化合物进一步通过应用一个或多个 (i)-(iv) 来定义: (i) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素 (例如氯) 或者取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如甲基); (ii) R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基; (iii) R^{8e} 和 R^{8f} 之一是羟基并且另一个是 H 或甲基; 和 (iv) Q 是取代的或未取代的苯基。在一个此类变通实施方案中,应用 (i) 和 (ii)。在另一个变通实施方案中,应用 (i) 和 (ii) 和 (iv)。在进一步的变通实施方案中,应用 (i) 和 (iii)。在进一步的变通实施方案中,应用 (i) 和 (iii) 和 (iv)。

[0399] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0; m 和 n 都是 1; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; 并且 Q 包括苯基或吡啶基。在一个此类变通实施方案中, Q 是苯基或取代的苯基。在另一个此类变通实施方案中, Q 是被一个卤素或一个取代的或未取代的烷基取代的苯基。苯基可以被一个卤素基团、例如氟取代, 或者可以被一个取代的或未取代的烷基、例如 C_1 - C_4 烷基、例如甲基取代。例如, 在一个变通实施方案中, Q 可以是苯基、2- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 甲基苯基或 4- 甲基苯基。在另一个变通实施方案中, Q 是二取代的苯基, 其中苯基被至少两个选自卤素和烷氧基的基团取代。例如, 在该变通实施方案中, Q 可以是 3,4- 二氟苯基、3,4- 二氯苯基、3- 氟 -4- 甲氧基苯基。在另一个变通实施方案中, Q 是取代的吡啶基, 例如 6- 甲基 -3- 吡啶基。在一个特别的变通实施方案中, 化合物是式 (E) 化合物, 其中 q 是 0; m 和 n 都是 1; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; 并且 Q 是苯基、被一个卤素基团或一个烷基取代的苯基或者取代的吡啶基。在一个更特别的变通实施方案中, 任何这些变通实施方案的化合物进一步如下定义: R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 并且不形成键的 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 是 H 或甲基 (从而提供烯基团)。在一个特别的此类变通实施方案中, R^{8c} 和 R^{8d} 与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 并且不形成键的 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 是 H 或甲基。在一方面, 化合物是式 (E) 化合物, 其中 q 是 0; m 和 n 都是 1; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H 并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是甲基。在另一个此类变通实施方案中, 化合物是式 (E) 化合物, 其中 q 是 0; m 和 n 都是 1; R^1 是甲基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; Q 包括苯基或吡啶基; R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H 并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是甲基。

[0400] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0 ; m 和 n 都是 1, R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基并且 R^1 是甲基。在一个此类变通实施方案中,化合物通过 (i)-(iv) 中的任何一个或多个来进一步定义:(i) R^{8e} 和 R^{8f} 都是 H ; (ii) Q 是取代的苯基 ; (iii) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基或卤素 ; 和 (iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、苯基或 H, 并且另一个是 H。当应用多于一个 (i)-(iv) 时,它们可以以任何方式组合,例如 (i) 和 (ii) ; (i) 和 (iv) ; (ii)、(iii) 和 (iv) ; (i)、(ii)、(iii) 和 (iv) 等。在一个变通实施方案中, Q 是被卤素基团取代的苯基,例如 2- 氟苯基和 2- 氯苯基。在一个变通实施方案中, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是甲基或氯。在一个特别的变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0 ; m 和 n 都是 1, R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基 ; R^1 是甲基 ; X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是甲基或氯 ; 并且 Q 是取代的苯基。

[0401] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0 ; m 和 n 各自是 1, 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 之一是羟基。在一个此类变通实施方案中,化合物通过 (i)-(vii) 中的任何一个或多个来进一步定义:(i) 不是羟基的 R^{8e} 或 R^{8f} 是甲基或 H ; (ii) R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (在一个变通实施方案中,其是未取代的 C_1-C_4 烷基,例如甲基) ; (iii) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基) 或卤素 (例如氯) ; (iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H ; (v) R^{2a} 或 R^{2b} 都是 H ; (vi) R^{10a} 或 R^{10b} 都是 H ; 和 (vii) Q 是取代的或未取代的苯基或者取代的或未取代的吡啶基。在一个此类变通实施方案中,应用 (vii) 并且 Q 是未取代的苯基或者被卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基取代的苯基。当应用多于一个 (i)-(vii) 时,它们可以以任何方式和 / 或数量组合。例如,在一个变通实施方案中,应用所有的 (i)-(vii), 并且在另一个中,应用 (i)-(iv) 中的任何一个或两个或三个或多个。在一个变通实施方案中,应用 (iii) 并且 X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是甲基或氯。在另一个变通实施方案中,同时应用 (iii) 和 (vii), 并且在特别的方面, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是甲基或氯并且 Q 是苯基或者 2- 或 4- 取代的苯基, 其中取代基是甲基或氟。在一个特别的变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 是 0 ; m 和 n 各自是 1, R^{8e} 和 R^{8f} 之一是羟基, 并且另一个是 H 或甲基, 并且 Q 是苯基或者被卤素或者取代的或未取代的烷基取代的苯基。

[0402] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 ; R^1 是甲基并且 R^{3a} 或 R^{3b} 中至少一个是乙基、甲基或苯基。在一个此类变通实施方案中, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是氯或甲基。在一方面,化合物通过一个或多个 (i)-(iv) 来进一步定义:(i) q 是 0 ; (ii) m 和 n 各自是 1 ; (iii) R^{8a-f} 各自是 H, 当存在时 ; (iv) Q 是取代的苯基或取代的吡啶基。当应用多于一个 (i)-(iv) 时,它们可以以任何方式和 / 或数量组合。例如,在一个变通实施方案中,应用所有的 (i)-(iv), 并且在另一个中,应用 (i)-(iv) 中的任何一个或两个或三个。在一个变通实施方案中,应用所有的 (i)-(iv) 并且 Q 是未取代的烷基 - 取代的吡啶基 (例如 6- 甲基 -3- 吡啶基) 或卤素 - 取代的苯基 (例如 4- 氟苯基)。在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 ; R^1 是甲基 ; R^{3a} 或 R^{3b} 中的至少一个是乙基、甲基或苯基 ; 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键, 并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H 并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如在一个变通实施方案中,该基团是未取代的 C_1-C_4 烷基,例如甲基)。在该变通实施方案中,化合物可以通过 (v)-(vii) 中的任何一个或多个来进一步定义:(v) R^{3a} 和 R^{3b} 之一是甲基并且另一个是 H ; (vi) X^9 是 CR^4 ,

其中 R^4 是氯或甲基;和 (vii)Q 是单-或二-卤素-取代的苯基(例如 2-或 4-氟苯基;2-或 4-氯苯基;2,4-二氯苯基;2,4-二氟苯基;3,4-二氯苯基和 3,4-二氟苯基)。在一个此类变通实施方案中,应用 (v)-(vii) 中的每一个。

[0403] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 m 和 n 都是 1 并且 Q 是取代的苯基。在一个此类变通实施方案中, q 也是 1。在另一个此类变通实施方案中, q 是 0。当 Q 是取代的苯基时,取代基可以位于任何可获得的苯基环位置上。例如,单取代的苯基可以是在苯基的邻位、间位或对位被取代。任何可获得的苯基环取代模式适用于二-或三-取代的苯基(例如在邻位和对位、在两个邻位、在两个间位、在间位和对位、在邻位、间位和对位、在两个邻位和对位、在两个邻位和间位或者在两个间位和对位或邻位)。在一方面, Q 是单-取代的苯基,其中取代基是卤素或者取代的或未取代的烷基。在另一方面, Q 是二-取代的苯基,其中两个取代基都是卤素。在进一步的方面, Q 是二-取代的苯基,其中一个取代基是卤素并且另一个取代基是烷氧基。在一个变通实施方案中, Q 是被 1 至 5 个基团取代的苯基,其中每个取代基独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在另一个变通实施方案中, Q 是被至少一个取代的或未取代的烷基(例如甲基)、烷氧基(例如甲氧基)或卤素(例如氯或氟)基团取代的苯基。在另一个变通实施方案中, Q 是被至少两个卤素基团取代的苯基,所述的卤素基团可以是相同的或不同的。在另一个此类变通实施方案中, Q 是被一个卤素基团和一个烷氧基取代的苯基。在一个变通实施方案中, Q 是 2-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基或 3-氟-4-甲氧基苯基。在另一方面,根据上述的变通实施方案该化合物,化合物通过 (i)-(vi) 中的任何一个或多个来进一步定义:(i) R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基);(ii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H;(iii) R^{8e} 和 R^{8f} 之一是羟基并且另一个是 H 或甲基;(iv) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8c} 或 R^{8f} 之一一起形成键,并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H,并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基);(v) q 是 0;和 (vi) R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、甲基、乙基或苯基。当应用多于一个 (i)-(vi) 时,它们可以以任何方式和/或数量组合,条件是条件 (iii) 和 (iv) 不是组合的。例如,在一个变通实施方案中,应用所有的 (i)-(iii)、(v) 和 (vi),并且在另一个中,应用 (i)-(vi) 中的任何一个或两个或三个或四个或五个,条件是 (iii) 和 (iv) 不是组合的。

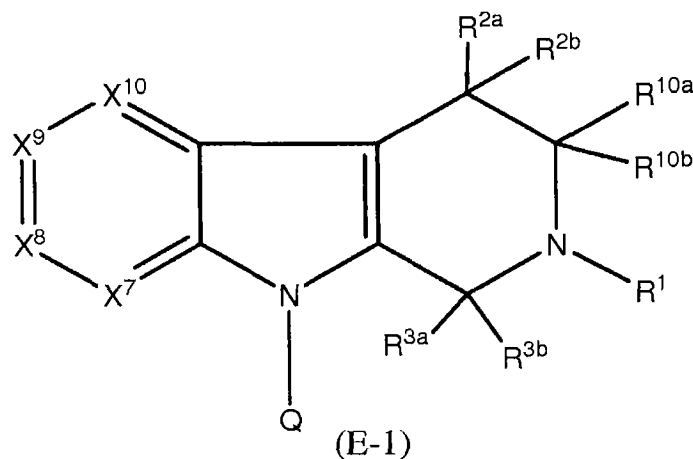
[0404] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 Q 是取代的 3-吡啶基(例如 6-甲基-3-吡啶基);m 和 n 各自是 1 并且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 各自是 H; R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。在一个此类变通实施方案中,化合物通过任何一个或多个以下条件进一步定义:(i) R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基);(ii) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基(例如甲基)或卤素(例如氯);(iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H;(iv) R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H;和 (v) q 是 0。

[0405] 在另一个变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 和 m 是 0; n 是 1 并且 Q 是炔基。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 和 m 是 0; n 是 1; Q 是炔基,其中炔基是乙炔基。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (E) 化合物,其中 q 和

m 是 0 ; n 是 1 ; Q 是炔基并且 R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基)。此类化合物可以通过一个或多个 (i)-(v) 来进一步定义 : (i) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素 (例如氯) 或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基) ; (ii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H ; (iii) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H ; (iv) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H ; (v) R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H。当应用多于一个 (i)-(v) 时, 它们可以以任何方式和 / 或数量组合。例如, 在一个变通实施方案中, 应用所有的 (i)-(v), 并且在另一个中, 应用 (i)-(v) 中的任何 1 个或任何 2 个或任何 3 个或任何 4 个。

[0406] 在一个此类变通实施方案中, Q 是取代的杂环基, 其中取代的杂环基是取代的或未取代的内酰胺, q、m 和 n 各自是 0, 并且化合物是式 (E-1) 化合物或其盐 :

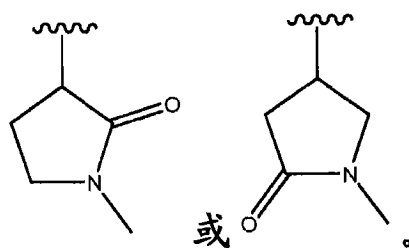
[0407]



[0408] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如式 (E) 所定义的。

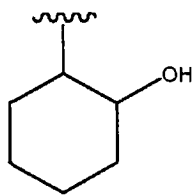
[0409] 在式 (E-1) 的某些变通实施方案中, Q 是下式 :

[0410]



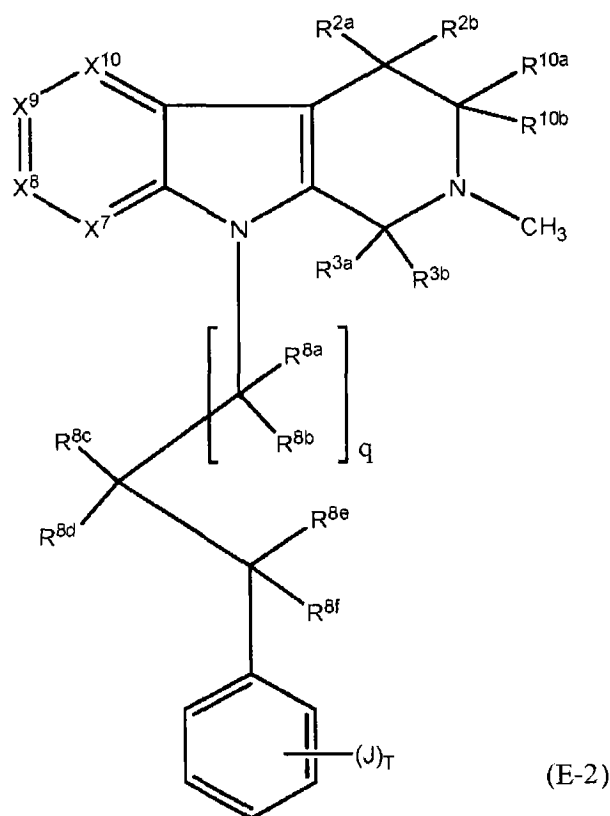
[0411] 在另一个变通实施方案中, 化合物是式 (E-1) 化合物, 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如式 (E) 所定义的, 并且 Q 是取代的或未取代的 C_3-C_7 环烷基, 例如在一个变通实施方案中, Q 是下式 :

[0412]



[0413] 在式 (E) 的另一个变通实施方案中, Q 是苯基或取代的苯基 ; R^1 是甲基 ; m 和 n 都是 1 ; R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、乙基、甲基或苯基, 并且化合物是式 (E-2) 化合物 :

[0414]



[0415] 其中 q 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如式 (E) 所定义的；

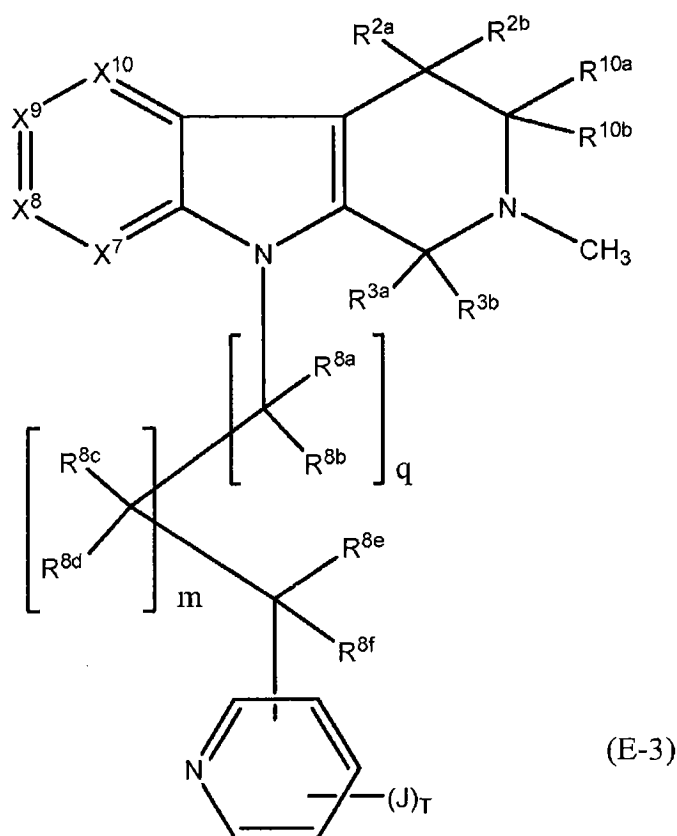
[0416] J 是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基；并且

[0417] T 是 0 至 5 的整数。

[0418] 在另一个此类变通实施方案中，化合物是式 (E-2) 化合物并且通过 (i)-(viii) 中的任何一个或多个来进一步定义，条件是仅应用 (ii)、(iii) 和 (iv) 中的一个：(i) q 是 0；(ii) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或甲基；(iii) R^{8c} 与 R^{8e} 一起形成键，并且 R^{8d} 与 R^{8f} 一起形成键，从而含有 R^8 基团的碳间存在三键；(iv) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键，并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H，并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是 H 或甲基；(v) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是卤素（例如氯）或者取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基（例如甲基）；(vi) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；(vii) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H；和 (viii) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。当应用多于一个 (i)-(viii) 时，它们可以以任何方式和/或数量组合，条件是仅应用条件 (ii)、(iii) 和 (iv) 中的一个。在一个特别的变通实施方案中，化合物是式 (E-2) 化合物或其变通实施方案，其中应用 (i)-(viii) 中的任何一个或多个（条件是仅应用 (ii)、(iii) 和 (iv) 中的一个），其中 J 是卤素、全卤代烷基、烷氧基或者取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基并且 T 是 1 至 2 中的整数。

[0419] 在另一个变通实施方案中， R^1 是甲基；Q 是吡啶基或取代的吡啶基； R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、乙基、甲基或苯基，并且化合物是式 (E-3) 化合物：

[0420]



[0421] 其中 q 、 m 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 如式 (E) 所定义的；

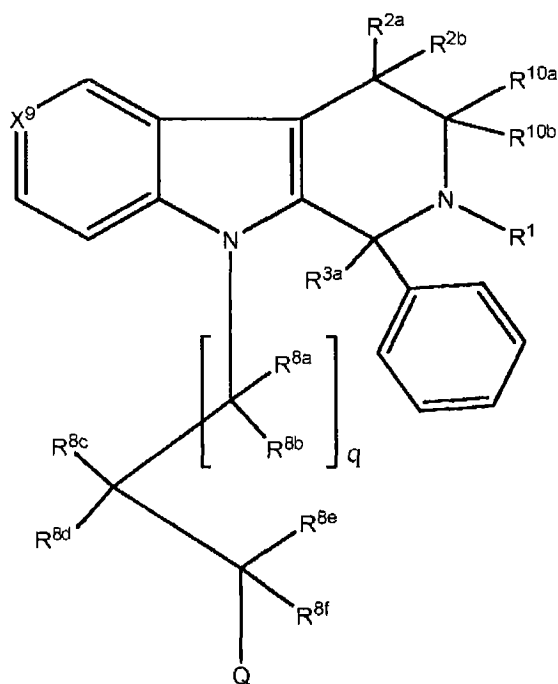
[0422] J 是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基和氨基羰基氨基；并且

[0423] T 是 0 至 4 的整数。

[0424] 在一个此类变通实施方案中，化合物是式 (E-3) 化合物并且通过 (i)-(vi) 中的任何一个或多个来进一步定义：(i) q 是 0；(ii) m 和 q 各自是 1 并且 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H；(iii) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是卤素（例如氯）或者取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基（例如甲基）；(iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；(v) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H；和 (vi) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。当应用多于一个 (i)-(vi) 时，它们可以以任何方式和 / 或数量组合。该吡啶基可以在任何可获得的位置与母体结构连接，例如吡啶基可以是 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。另外，当 T 大于 0 时，J 取代基可以在任何环位置与吡啶基环键合。在一种情况中，T 是 1 并且吡啶基是 3-吡啶基，其中 J 基团在任何可获得的环位置键合。在一个特别的变通实施方案中，化合物是式 (E-3) 化合物或其变通实施方案，其中应用 (i)-(vi) 中的任何一个或多个，其中 J 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基并且 T 是 1 至 2 中的整数。在一个特别的此类变通实施方案中，J 是甲基并且 T 是 1，例如提供 6-甲基-3-吡啶基。

[0425] 在另一个变通实施方案中， R^{3b} 是苯基， X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H， m 和 n 各自是 1，并且化合物是式 (E-4) 化合物：

[0426]

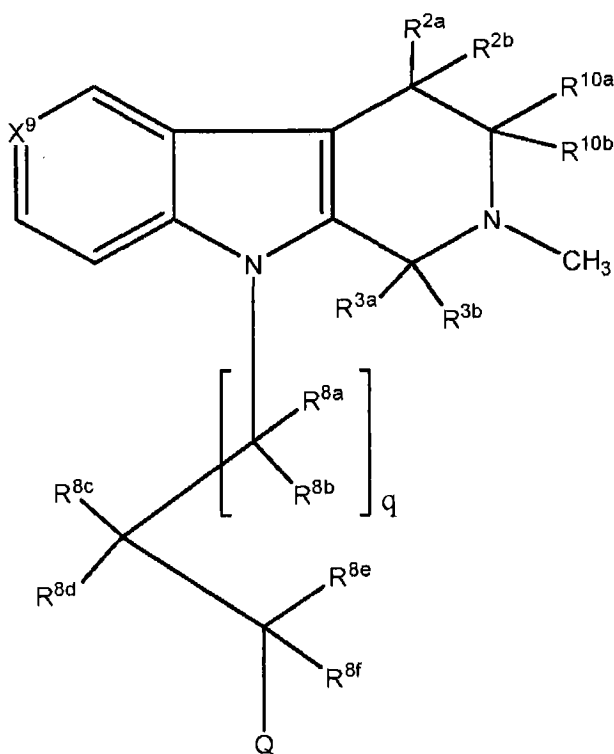


(E-4)

[0427] 其中 q 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 和 X^9 如式 (E) 所定义的。在一个此类变通实施方案中,化合物是式 (E-4) 化合物并且通过 (i)-(vi) 中的任何一个或多个来进一步定义,条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的:(i) X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 不是 H(例如当 R^4 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基时);(ii) R^1 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;(iii) q 是 0;(iv) R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基;(v) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键,并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H,并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;和 (vi) Q 是取代的苯基。当应用多于一个 (i)-(vi) 时,它们可以以任何方式和 / 或数量组合,条件是 (iv) 和 (v) 不是组合的。

[0428] 在另一个变通实施方案中, R^1 是甲基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H, m 和 n 各自是 1,并且化合物是式 (E-5) 化合物:

[0429]



(E-5)

[0430] 其中：

[0431] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基、苯基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基；

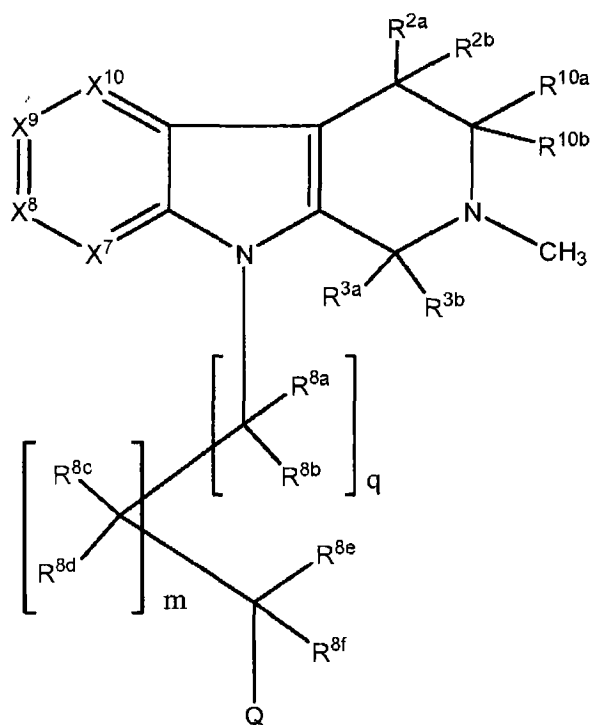
[0432] X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素；并且

[0433] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 如式 (E) 所定义的。

[0434] 在一个此类变通实施方案中，化合物是式 (E-5) 化合物并且通过 (i)-(vi) 中的任何一个或多个来进一步定义，条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的：(i) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是未取代的 C_1 - C_8 烷基（例如甲基）或卤素（例如氯）；(ii) R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H 或未取代的 C_1 - C_8 烷基；(iii) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自是 H；(iv) R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基；(v) R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键，并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8d} 是 H，并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；和 (vi) Q 是取代的或未取代的苯基或者取代的或未取代的杂芳基。当应用多于一个 (i)-(vi) 时，它们可以以任何方式和 / 或数量组合，条件是 (iv) 和 (v) 不是组合的。

[0435] 在一个变通实施方案中， R^1 是甲基， n 是 1，并且化合物是式 (E-6) 化合物：

[0436]



(E-6)

[0437] 其中：

[0438] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、苯基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基；

[0439] X^9 是 N 或 CR^4 ，其中 R^4 是卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基；

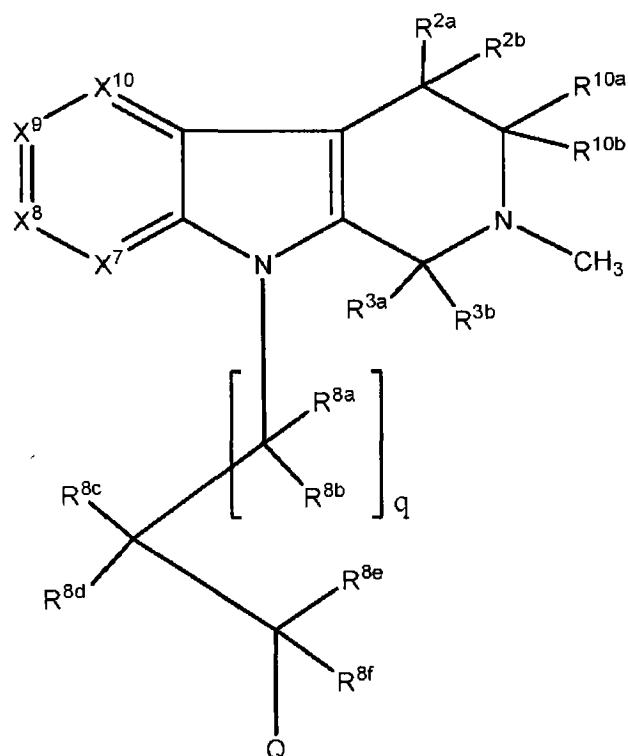
[0440] Q 包括取代的苯基、未取代的苯基、取代的吡啶基或未取代的吡啶基；并且

[0441] q、m、 X^7 、 X^8 、 X^{10} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 如式 (E) 所定义的。

[0442] 在一个此类变通实施方案中，化合物是式 (E-6) 化合物并且通过 (i)-(ix) 中的任何一个或多个来进一步定义，条件是条件 (iv)、(v) 和 (vi) 不以任何方式组合：(i) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是未取代的 C_1-C_8 烷基（例如甲基）或卤素（例如氯）；(ii) R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、苯基或未取代的 C_1-C_8 烷基；(iii) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自是 H；(iv) m 是 1 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 一起形成羰基；(v) m 是 1 并且 R^{8c} 和 R^{8d} 之一与 R^{8e} 和 R^{8f} 之一一起形成键，并且不形成键的 R^{8c} 或 R^{8d} 是 H，并且不形成键的 R^{8e} 或 R^{8f} 是烷基或 H；(vi) m 是 1 并且 R^{8c} 与 R^{8e} 一起形成键，并且 R^{8d} 与 R^{8f} 一起形成键，从而提供三键；(vii) q 是 0；(viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；(ix) Q 是取代的或未取代的苯基或吡啶基。当应用多于一个 (i)-(ix) 时，它们可以以任何方式和 / 或数量组合，条件是条件 (iv)、(v) 和 (vi) 不是组合的。

[0443] 在一个变通实施方案中， R^1 是甲基，m 和 n 都是 1，并且化合物是式 (E-7) 化合物：

[0444]



(E-7)

[0445] 其中：

[0446] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、苯基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基；

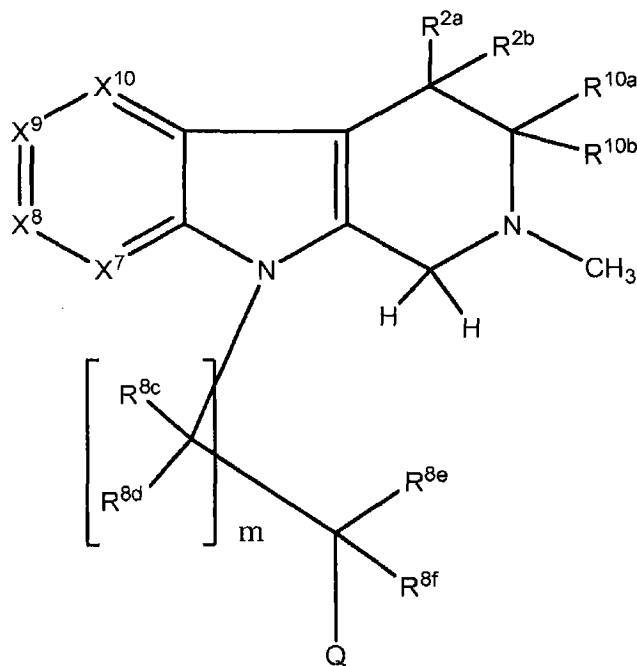
[0447] Q 是未取代的环烷基、取代的环烷基、未取代的杂环基或取代的杂环基；并且

[0448] q、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 如式 (E) 所定义的。

[0449] 在一个此类变通实施方案中，化合物是式 (E-7) 化合物且通过 (i)-(viii) 中的任何一个或多个来进一步定义，条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的：(i) X^9 是 CR^4 ，其中 R^4 是 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基（例如甲基）或卤素（例如氯）；(ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 H；(iii) R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 各自是 H；(iv) R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基；(v) R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H；(vi) q 是 0；(vii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 是 H；(viii) Q 是取代的或未取代的环戊基、环己基、哌啶基或哌嗪基。当应用多于一个 (i)-(viii) 时，它们可以以任何方式和 / 或数量组合，条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的。

[0450] 在一个变通实施方案中，q 是 0，n 是 1， R^1 是甲基， R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H，并且化合物是式 (E-8) 化合物：

[0451]



(E-8)

[0452] 其中：

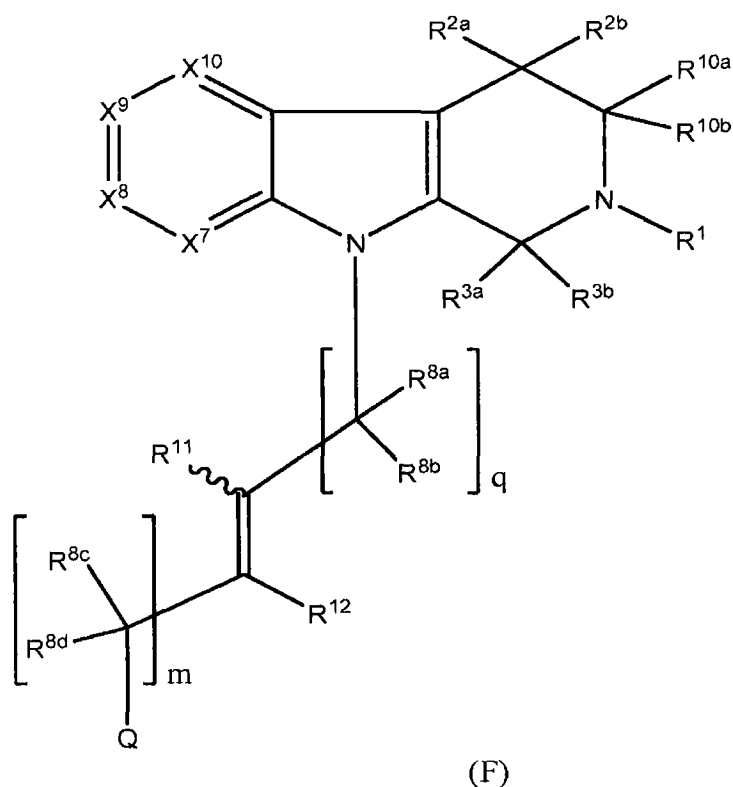
[0453] Q 是未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基；并且

[0454] m、n、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、R^{2a}、R^{2b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{8f}、R^{10a}、R^{10b} 如式 (E) 所定义的。

[0455] 在一个此类变通实施方案中，化合物是式 (E-8) 化合物并且通过 (i)-(v) 中的任何一个或多个来进一步定义：(i) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H；(ii) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H；(iii) R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基；(iv) X⁹ 是 CR⁴，其中 R⁴ 是 H、卤素或未取代的 C₁-C₈ 烷基；和 (v) R^{8c} 和 R^{8d} 都是 H。当应用多于一个 (i)-(v) 时，它们可以以任何方式和 / 或数量组合。在式 (E-8) 的一个特别的变通实施方案中，当 Q 是未取代的氨基、取代的氨基或烷氧基时，R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基。

[0456] 在一个变通实施方案中，化合物是式 (F) 化合物：

[0457]



[0458] 其中：

[0459] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0460] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0461] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、氨基、取代的氨基、环烷基、苯基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0462] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0463] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0464] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0465] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基，与其连接的碳和季位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成环烷基或羰基，或者与季位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成亚甲基或取代的亚甲基；

[0466] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基,或者 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0467] R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H 或 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,与其连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基,或者一起形成键,从而提供乙炔基;

[0468] 当 R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基时,  表示存在 E 或 Z 双键构型;

[0469] Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的杂环基、未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、氰基或炔基。

[0470] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 q 是 0,  表示 E 双键构型, R^{11} 是 H 并且 R^{12} 是 C_1-C_8 烷基。在一个变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 q 是 0,  表示 Z 双键构型, R^{11} 是 H 并且 R^{12} 是 C_1-C_8 烷基。

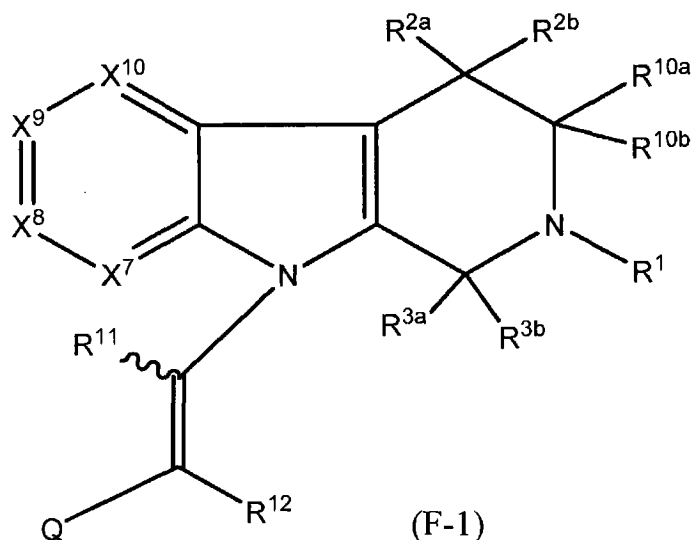
[0471] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 Q 是苯基或取代的苯基。在一方面,当 Q 是取代的苯基时,其被 1 至 5 个取代基取代。当 Q 是取代的苯基时,取代基可以位于任何可获得的苯基环位置上。例如,单-取代的苯基可以在苯基的邻位、间位或对位被取代。任何可获得的苯基环取代模式适用于二-或三-取代的苯基(例如在邻位和对位,在两个邻位,在两个间位,在间位和对位,在邻位、间位和对位,在两个邻位和对位,在两个邻位和间位或者在两个间位和对位或邻位)。在一方面, Q 是单-取代的苯基,其中取代基是卤素(例如 2-氯苯基、2-氟苯基、4-氯苯基和 4-氟苯基)。在另一方面, Q 是二-取代的苯基,其中两个取代基都是卤素(例如 3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基和 2,4-二氯苯基)。在进一步的方面, Q 是二-取代的苯基,其中一个取代基是卤素并且另一个取代基是烷氧基(例如 3-氟-4-甲氧基苯基)。在一个变通实施方案中, Q 是未取代的苯基。在另一方面,根据上述的变通实施方案,化合物通过 (i)-(xi) 中的任何一个或多个来进一步定义,条件是 (iv) 和 (v) 不是组合的、(ii) 和 (xi) 不是组合的并且 (iii) 和 (xi) 不是组合的: (i) q 和 m 都是 0; (ii) R^{11} 是 H; (iii) R^{12} 是未取代的烷基(例如 C_1-C_8 烷基,例如甲基); (iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一是甲基、乙基或苯基并且另一个是 H; (v) R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; (vi) R^1 是烷基(例如 C_1-C_4 烷基,例如甲基); (vii) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是未取代的烷基(例如甲基)或卤素(例如氯); (viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H; (ix) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H; (x) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H; (xi) R^{11} 和 R^{12} 一起形成键,从而提供乙炔基。当应用多于一个 (i)-(xi) 时,它们可以以任何方式和/或数量组合,条件是条件 (iv) 和 (v) 不是组合的,条件 (ii) 和 (xi) 不是组合的并且条件 (iii) 和 (xi) 不是组合的。在一个特别的变通实施方案中,应用条件 (iii) (R^{12} 是未取代的烷基) 并且化合物 (F) 的双键是“E”构型。在另一个变通实施方案中,应用条件 (iii) (R^{12} 是未取代的烷基) 并且化合物 (F) 的双键是“Z”构型。

[0472] 在一个特别的变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 Q 是未取代的苯基并且 R^{11} 和 R^{12} 都是 H。在一个更特别的变通实施方案中,化合物通过条件 (i)、(v)-(x) 中的每一个来进一步定义: (i) q 和 m 都是 0; (v) R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; (vi) R^1 是烷基(例如 C_1-C_4 烷基,例如甲基); (vii) X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是未取代的烷基(例如甲基)或卤素(例如氯); (viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 , 其中 R^4 是 H; (ix) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H; 和 (x) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。

[0473] 在一个特别的变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 Q 是取代的苯基并且 R^{11} 和 R^{12} 都是甲基。在一个更特别的变通实施方案中,化合物通过条件 (i)、(ii)、(vii)–(x) 中的每一个来进一步定义:(i) q 和 m 都是 0;(ii) R^{11} 是 H;(vii) X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是未取代的烷基(例如甲基)或卤素(例如氯);(viii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H;(ix) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H;和 (x) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。在一个甚至更特别的变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 Q 是取代的苯基, R^{11} 和 R^{12} 都是甲基,应用条件 (i)、(ii) 和 (vii)–(x) 中的每一个并且还应用条件 (iv):(iv) R^{3a} 和 R^{3b} 之一是甲基、乙基或苯基并且另一个是 H。在另一个特别的变通实施方案中,化合物是式 (F) 化合物,其中 Q 是取代的苯基, R^1 和 R^{12} 都是甲基,应用条件 (i)、(ii) 和 (vii)–(x) 中的每一个并且还应用条件 (v):(v) R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H。

[0474] 在式 (F) 的一个变通实施方案中,q 和 m 都是 0; R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H、 C_1 – C_8 烷基、 C_1 – C_8 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基并且化合物是式 (F-1) 化合物或其盐:

[0475]



[0476] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如式 (F) 所定义的。

[0477] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (F-1) 化合物,其中 表示 E 双键构型, R^{11} 是 H 并且 R^{12} 是 C_1 – C_8 烷基。在一个变通实施方案中,化合物是式 (F-1) 化合物,其中 表示 Z 双键构型, R^{11} 是 H 并且 R^{12} 是 C_1 – C_8 烷基。

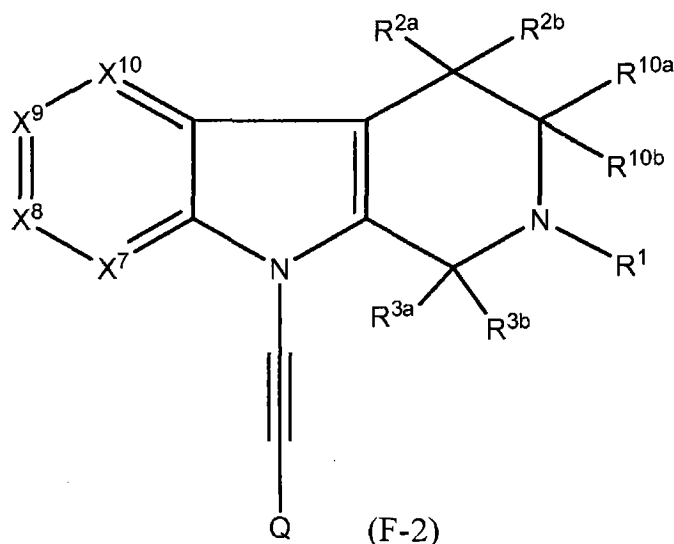
[0478] 在一个变通实施方案中,化合物是式 (F-1) 化合物,其中 Q 是取代的苯基,例如上面式 (F) 描述的那些,包括但不限于单-取代的苯基,其中取代基是卤素(例如 2-氯苯基、2-氟苯基、4-氯苯基和 4-氟苯基)和二-取代的苯基,其中取代基都是卤素(例如 3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基和 2,4-二氯苯基)或者一个取代基是卤素并且另一个是烷氧基(例如 3-氟-4-甲氧基苯基)。式 (F-1) 化合物(其中 Q 是取代的苯基)可以通过 (i)–(vi) 中的任何一个或多个来进一步定义:(i) R^{11} 是 H;(ii) R^{12} 是未取代的烷基(例如 C_1 – C_8 烷基,例如甲基);(iii) X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是卤素(例如氯)或烷基(例如甲基);(iv) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H;(v) R^{2a} 和 R^{2b} 都是 H;和 (vi) R^{10a} 和 R^{10b} 都是 H。当应用多于一个 (i)–(vi) 时,它们可以以任何方式和/或数量组合。在一个变通实施方案中,化合物是式 (F-1) 化合物,其中 Q 是取代的苯基并且应用所有的条件 (i)–(vi)。

[0479] 在式 (F-1) 的一个特别的变通实施方案中, R^{11} 是 H 并且 Q 是取代的或未取代的芳

基或杂芳基,例如取代的或未取代的苯基或吡啶基。在式(F-1)的一个更特别的变通实施方案中, R^{11} 是H, R^{12} 是H或甲基并且Q是取代的或未取代的芳基或杂芳基。取代的或未取代的苯基或吡啶基Q的实例包括但不限于3-吡啶基、4-吡啶基、4-甲氧基苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基-3-吡啶基、4-氟苯基和2-甲基-5-噻吩基。

[0480] 在式(F)的另一个变通实施方案中,q和m是0, R^{11} 和 R^{12} 一起形成键并且化合物是式(F-2)化合物或其盐:

[0481]



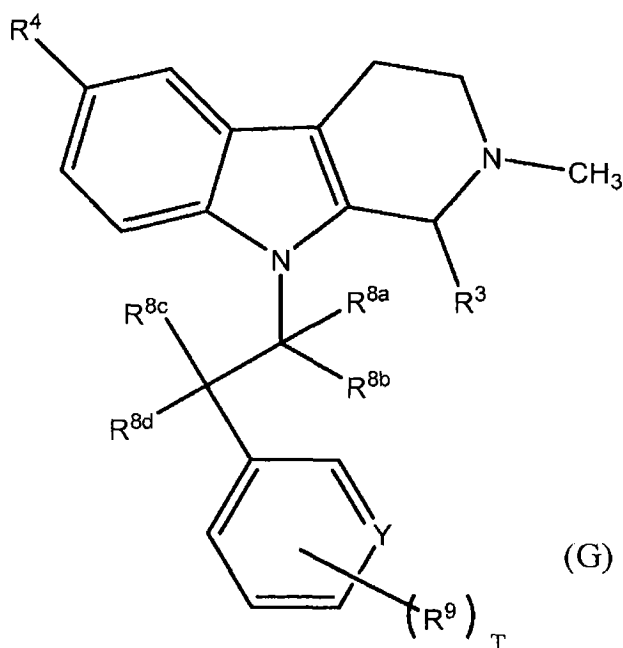
[0482] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和Q如式(F)所定义的。在式(F-2)的一个变通实施方案中,Q是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基或者取代的或未取代的杂环基。

[0483] 在式(F-2)的一个特别的变通实施方案中,Q是取代的或未取代的芳基或杂芳基,例如取代的或未取代的苯基或吡啶基。Q的实例包括但不限于4-甲氧基苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基-3-吡啶基和4-甲基-3-吡啶基。

[0484] 在式(F-2)的进一步的变通实施方案中,Q是取代的苯基。在一方面,式(F-2)化合物(其中Q是取代的苯基)包括但不限于单-取代的苯基,其中取代基是卤素(例如2-氯苯基、2-氟苯基、4-氯苯基和4-氟苯基)和二-取代的苯基,其中取代基都是卤素(例如3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基和2,4-二氯苯基)或者一个取代基是卤素并且另一个是烷氧基(例如3-氟-4-甲氧基苯基)。式(F-2)化合物(其中Q是取代的苯基)可以通过(i)-(v)中一个或多个来进一步定义:(i) R^{3a} 和 R^{3b} 之一是甲基、乙基或苯基并且另一个是H;(ii) X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是卤素(例如氯)或烷基(例如甲基);(iii) X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是H;(iv) R^{2a} 和 R^{2b} 都是H;和(v) R^{10a} 和 R^{10b} 都是H。当应用多于一个(i)-(v)时,它们可以以任何方式和/或数量组合。在一个变通实施方案中,化合物是式(F-2)化合物,其中Q是取代的苯基并且应用所有的(i)-(v)。

[0485] 在一个变通实施方案中,提供了式(G)化合物或其可药用盐:

[0486]



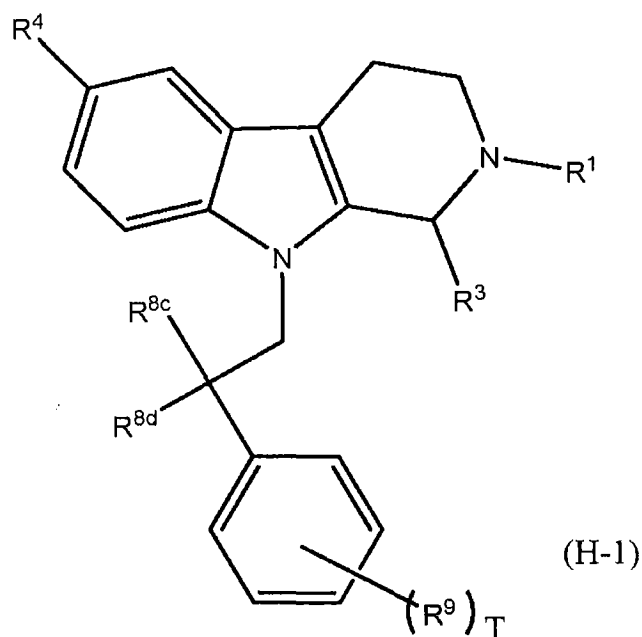
[0487] 其中 R^3 是 H、甲基、乙基或苯基； R^4 是甲基或氯；Y 是 CH 或 N； R^9 是氟、氯或甲氧基；T 是 0、1 或 2；并且 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、甲基，与其连接的碳和孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成羰基，或者与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成键。在一个实施方案中，化合物是式 (G) 化合物，其中 R^3 是 H。在另一个实施方案中，化合物是式 (G) 化合物，其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、甲基。在另一个实施方案中，化合物是式 (G) 化合物，其中 R^{8b} 和 R^{8d} 一起形成键，并且 R^{8a} 和 R^{8c} 独立地是 H 或甲基。在另一个实施方案中，化合物是式 (G) 化合物，其中 R^3 是 H 并且 Y 是 CH。在另一个实施方案中，化合物是式 (G) 化合物，其中 R^3 是 H 并且 Y 是 N。在另一个实施方案中，化合物是式 (G) 化合物，其中 R^3 是 H，Y 是 N 并且 T 是 1。

[0488] 在一个变通实施方案中，当应用时，任何本文详述的化学式具有 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基，或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成环烷基或羰基。应当理解的是，“当应用时”表示如果该化学式包括该结构，那么该 R^{2a} 和 R^{2b} 基团表示一个变通实施方案。

[0489] 在一个变通实施方案中，当应用时，任何本文详述的化学式具有 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 各自独立地选自 H、羟基、烷氧基或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基。应当理解的是，“当应用时”表示如果该化学式包括该结构，那么该 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 基团表示一个变通实施方案。

[0490] 在一个变通实施方案中，提供了式 (H-1) 化合物：

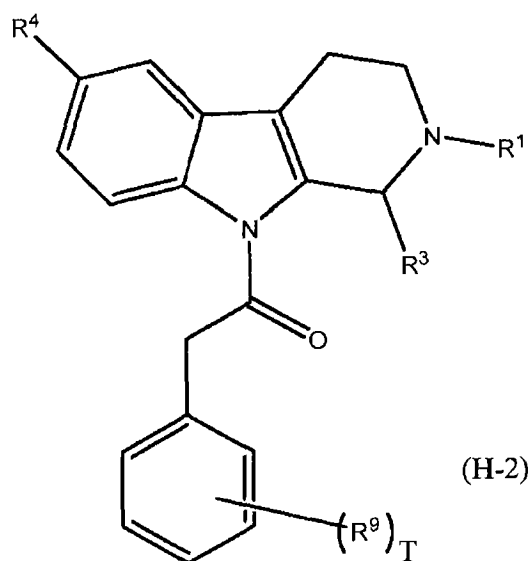
[0491]



[0492] 其中 R^1 是 CH_3 ; R^3 是 H、 CH_3 、乙基或苯基; R^4 是 CH_3 或 Cl; R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是 H、OH 或 CH_3 ; R^9 是 H、F、Cl 或 OCH_3 并且 T 是 1 或 2。在一个实施方案中,该结构是式 (H-1) 化合物,其中 R^3 是 H。

[0493] 在另一个变通实施方案中,提供了式 (H-2) 化合物:

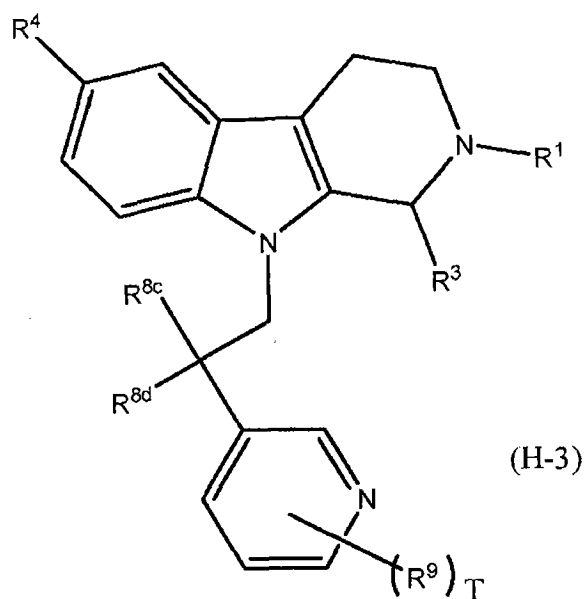
[0494]



[0495] 其中 R^1 是 CH_3 ; R^3 是 H、 CH_3 、乙基或苯基; R^4 是 CH_3 或 Cl; R^9 是 H、F、Cl 或 OCH_3 并且 T 是 1 或 2。在式 (H-2) 的一个实施方案中, R^3 是 H。

[0496] 在另一个变通实施方案中,提供了式 (H-3) 化合物:

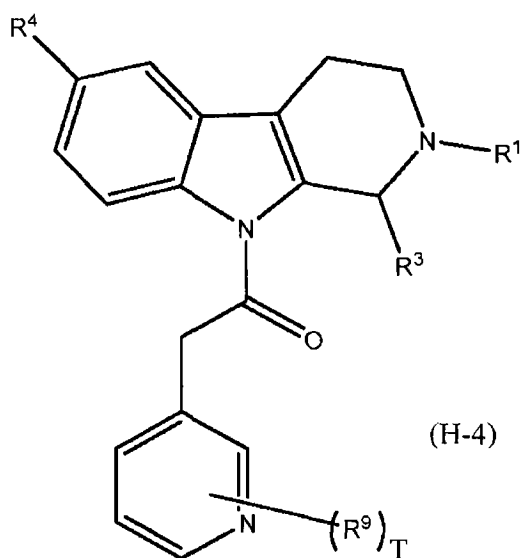
[0497]



[0498] 其中 R^1 是 CH_3 ; $R^3 = \text{H}$ 、 CH_3 、乙基或苯基; R^4 是 CH_3 或 Cl ; R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是 H 、 OH 或 CH_3 ; R^9 是 H 、 F 、 Cl 或 OCH_3 并且 T 是 1 或 2。在式 (H-3) 的一个实施方案中, R^3 是 H 。

[0499] 在另一个变通实施方案中, 提供了式 (H-4) 化合物:

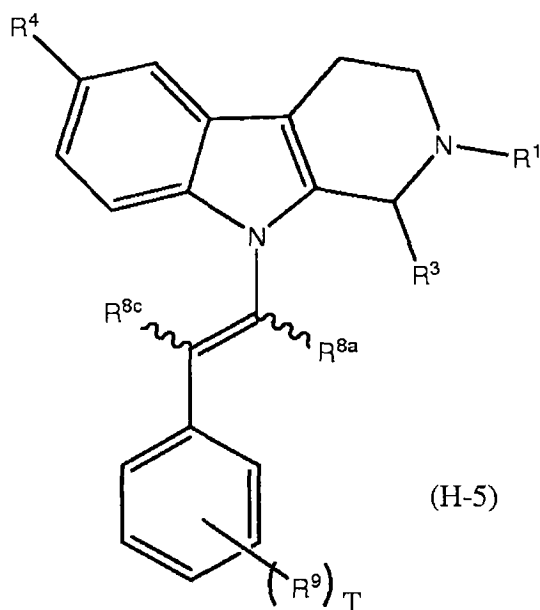
[0500]



[0501] 其中 R^1 是 CH_3 ; R^3 是 H 、 CH_3 、乙基或苯基; R^4 是 CH_3 或 Cl ; R^9 是 H 、 F 、 Cl 或 OCH_3 并且 T 是 1 或 2。在式 (H-4) 的一个实施方案中, R^3 是 H 。

[0502] 在另一个变通实施方案中, 提供了式 (H-5) 化合物:

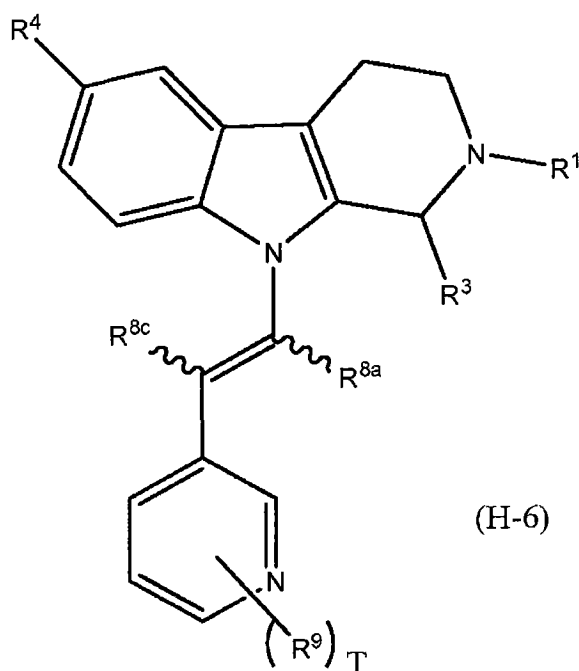
[0503]



[0504] 其中 R^1 是 CH_3 ; R^3 是 H 、 CH_3 、乙基或苯基; R^4 是 CH_3 或 Cl ; R^{8a} 和 R^{8c} 独立地是 H 、 CH_3 , 或者 R^{8a} 和 R^{8c} 一起形成键; R^9 是 H 、 F 、 Cl 或 OCH_3 并且 T 是 1 或 2。在式 H-5 的一个实施方案中, R^3 是 H 。

[0505] 在另一个变通实施方案中, 提供了式 (H-6) 化合物:

[0506]



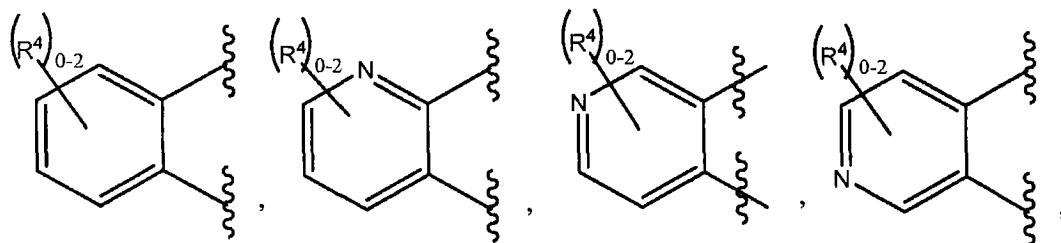
[0507] 其中 R^1 是 CH_3 ; R^3 是 H 、 CH_3 、乙基或苯基; R^4 是 CH_3 或 Cl ; R^{8a} 和 R^{8c} 独立地是 H 、 CH_3 , 或者 R^{8a} 和 R^{8c} 一起形成键; R^9 是 H 、 F 、 Cl 或 OCH_3 并且 T 是 1 或 2。在式 H-6 的一个实施方案中, R^3 是 H 。

[0508] 在一个特别的实施方案中, 化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个实施方案中, 化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N 。另一个变通实施方案提供了式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少两个是 N 。进一步的变通实施方案提供了式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia)

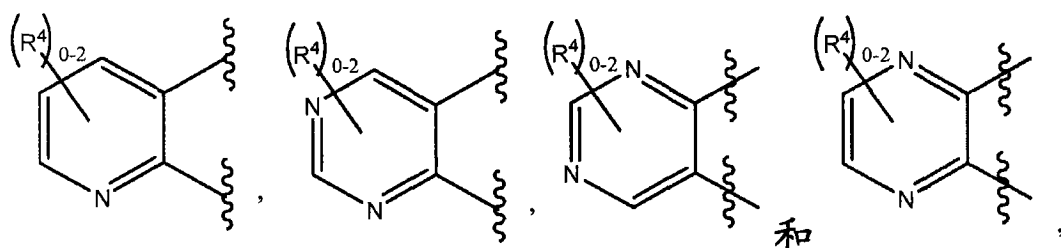
化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 N 并且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的两个是 CR^4 。本发明还包括式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的一个是 N 并且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中的三个是 CR^4 。

[0509] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供芳族基团,其选自以下结构:

[0510]



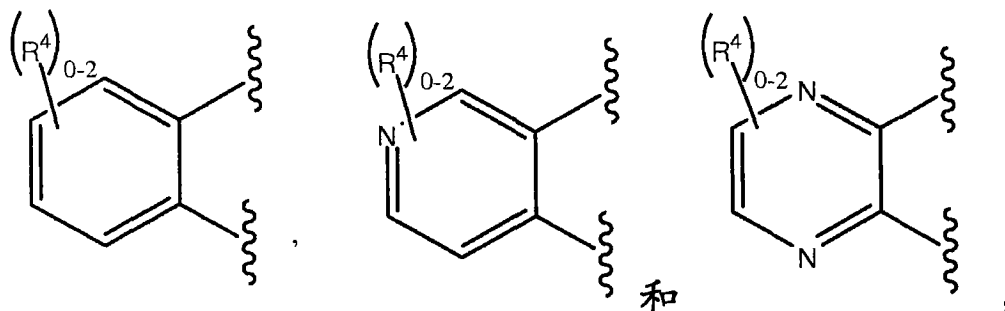
[0511]



[0512] 其中 R^4 各自如式 (I) 或 (Ia) 所定义的;或者在一个特别的变通实施方案中,其中 R^4 各自独立地是羟基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基;或在进一步的变通实施方案中,其中 R^4 独立地是卤素、未取代的 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 全卤代烷基。在另一个变通实施方案中, R^4 各自独立地是卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在一个实施方案中,上述环被 $(R^4)_1$ 取代基取代,从而芳族基团被单个 R^4 基团取代,在一个变通实施方案中,所述的 R^4 基团是卤素或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在一个此类变通实施方案中,上述环含有 $(R^4)_0$ 取代基,从而芳族基团是未取代的并且不包含 R^4 基团。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (B)、(C)、(D)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自该段落上述结构的芳族基团。

[0513] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了芳族基团,其选自以下结构:

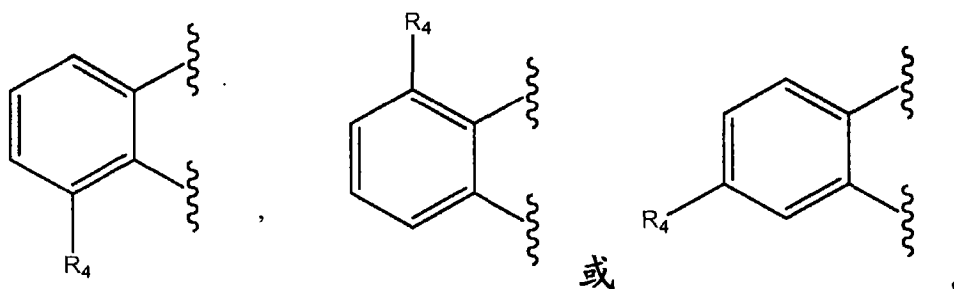
[0514]



[0515] 其中 R^4 各自如式 (I) 或 (Ia) 所定义的 ;或者在一个特别的变通实施方案中,其中 R^4 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素,或者在一个甚至更特别的 变通实施方案中,其中 R^4 各自独立地是甲基、三氟甲基、氯或氟。在一个实施方案中,上述环被 $(R^4)_1$ 取代基取代,从而芳族基团被单个 R^4 基团取代,在一个实施方案中,所述的 R^4 基团是卤素或未取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类变通实施方案中,上述环含有 $(R^4)_0$ 取代基,从而该芳族基团是未取代的并且不包含 R^4 基团。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (B)、(C)、(D)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了选自该段落上述结构的芳族基团。

[0516] 在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (I)、(Ia)、(B)、(C)、(D)、(E)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了下式结构,其中 R^4 可以如上文任何变通实施方案中所定义的 :

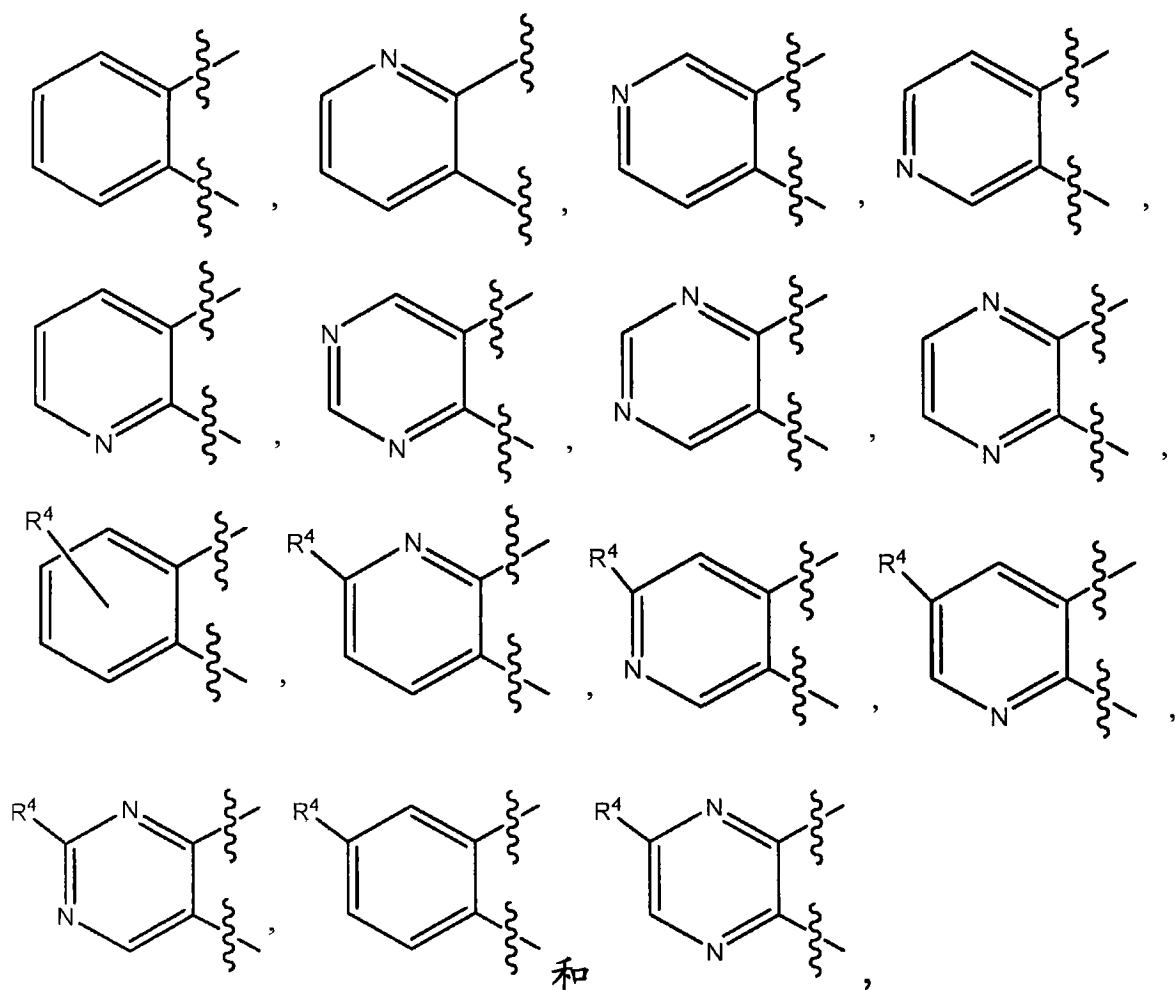
[0517]



[0518] 在一个此类变通实施方案中, R^4 是卤素或未取代的 C_1-C_8 烷基。

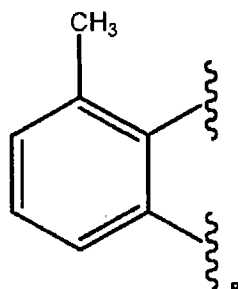
[0519] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了芳族基团,其选自以下结构 :

[0520]



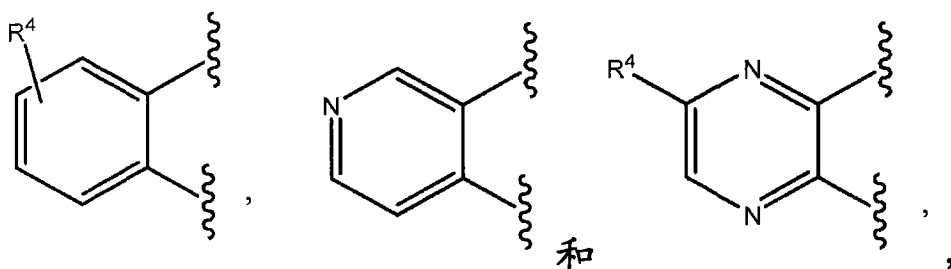
[0521] 其中 R⁴ 如式 (I) 所定义的 ;或者在一个特别的变通实施方案中,其中 R⁴ 是羟基、卤素、C₁-C₈ 全卤代烷基、取代的或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂-C₈ 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基 ;或者在进一步的变通实施方案中,其中 R⁴ 各自独立地是卤素、未取代的 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 全卤代烷基。在另一个变通实施方案中, R⁴ 是卤素或未取代的 C₁-C₈ 烷基。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (B)、(C)、(D)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F2) 化合物,其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 一起提供了选自该段落上述结构的芳族基团。在另一个变通实施方案中,化合物是式 (I)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(Ia)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 一起提供了下式结构 :

[0522]



[0523] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了芳族基团,其选自以下结构:

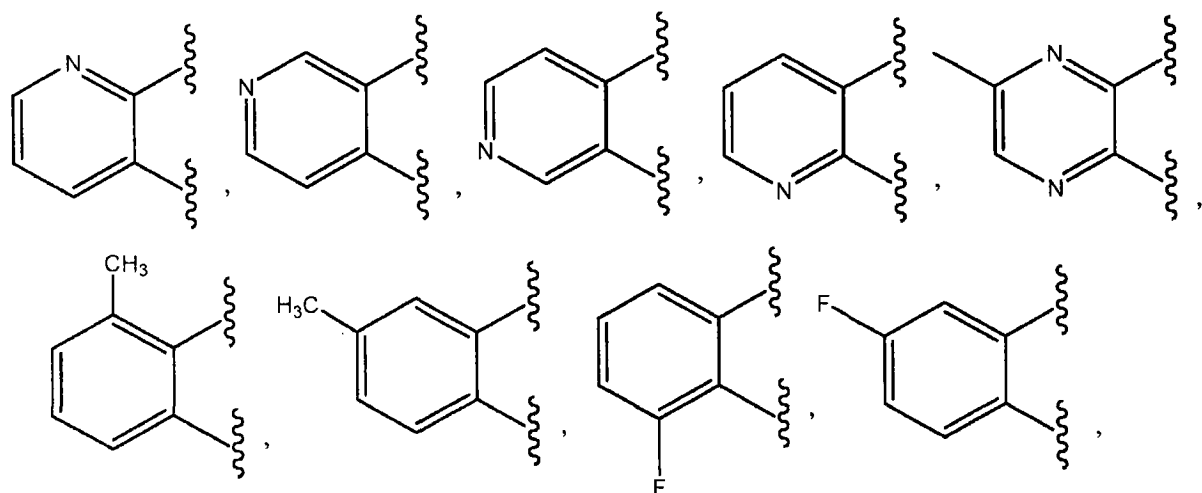
[0524]



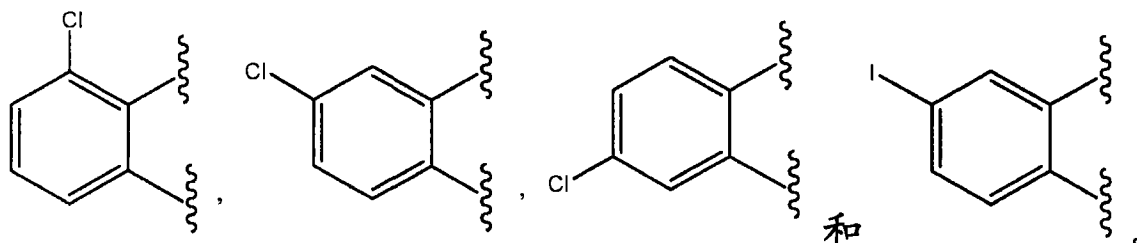
[0525] 其中 R^4 如式 (I) 所定义的;或者在本文的任何特别的变通实施方案中,例如当 R^4 各自独立地是烷基或卤素,或者在一个甚至更特别的变通实施方案中,其中 R^4 各自独立地是甲基、氯、碘或氟。在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (B)、(C)、(D)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了选自该段落上述结构的芳族基团。

[0526] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了芳族基团,其选自以下结构:

[0527]



[0528]



[0529] 在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (B)、(C)、(D)、(E-1)、(E-2)、(E-3)、(E-6)、(E-7)、(E-8)、(F)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了选自该段落上述结构的芳族基团。

[0530] 在一个变通实施方案中,本文详述的任何化学式,当应用时可以具有 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了上文详述的芳族基团。应当理解的是,“当应用时”表示如果该化学式包含该结构,那么在一个变通实施方案中该 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供了上述基团。例如如果给

定的化学式不含该结构,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供了吡啶基,那么上文详述的吡啶基不适用于该特别的化学式,但是仍适用于包含该结构的化学式,其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供了吡啶基。

[0531] 在另一个实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^{7-10} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^1 是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳烷基。在进一步的实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的芳基。在一个特别的变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^1 是甲基、乙基、环丙基、丙醇基 (propylate)、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

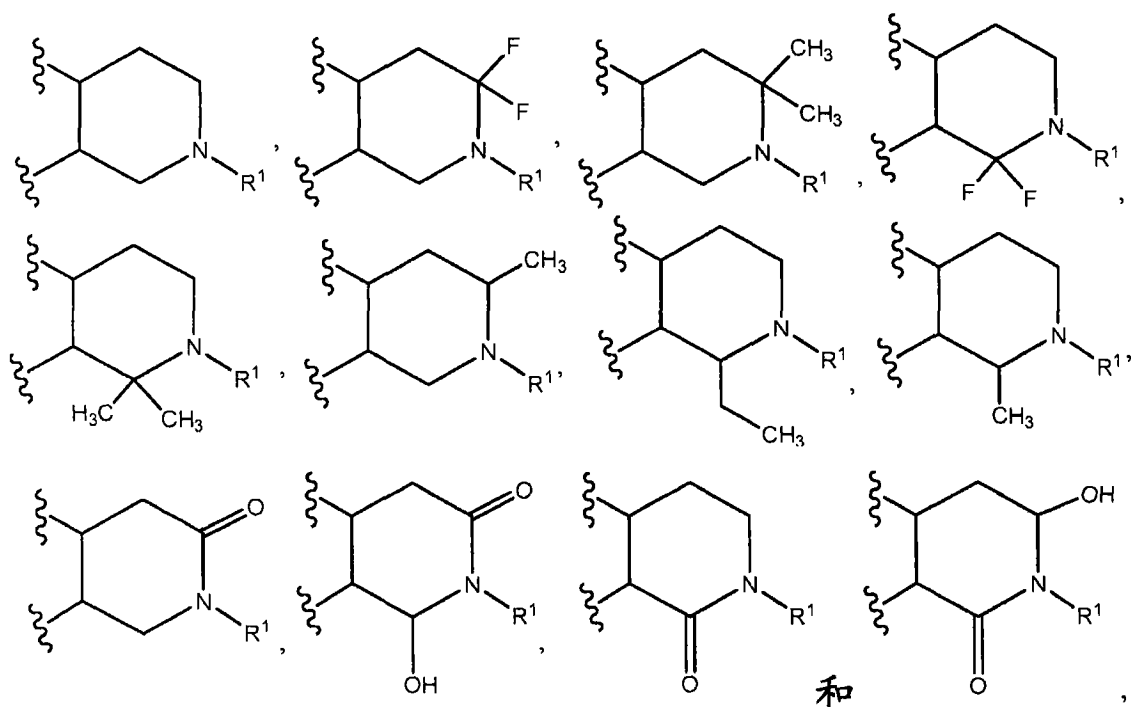
[0532] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、未取代的氨基、取代的氨基、环烷基、酰基氨基或酰基氧基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基,并且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基。在进一步的变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基;并且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基。本发明还包括式 (I) 的本发明化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、甲基、卤素,或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基;并且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、甲基、卤素,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基。本发明进一步包括式 (I) 的本发明化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 H。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基,或者与邻位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少两个是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基,或者与邻位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)

或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是氟或甲基, 或者与孪位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 和 R^1 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是甲基或氟 (例如 R^{2a} 和 R^{2b} 都是甲基或者一个是氟并且一个是甲基), 或者一起形成羰基。在一个变通实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个是羟基或烷氧基。在一个特别的变通实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基, 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是 H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基, 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起形成羰基。

[0533] 本发明还包括式 (I) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。还包括式 (I) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、羟基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地是 H、溴、甲基、羟基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 中至少一个是未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、卤素, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。在进一步的变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 中至少一个是甲基、溴、羟基, 或者 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 都是甲基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 是 H, 并且 R^{10b} 是甲基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 所定义的或者如本文任何变通实施方案中所详述的, 其中 R^{10a} 是 H, 并且 R^{10b} 是溴。当具有 R^{10a} 和 R^{10b} 的式 (I) 的碳是旋光活性的时, 其可能是 S 或 R 构型, 并且包含基本上纯的 R 或 S 化合物或其任何量的混合物的组合物包含在本发明中。

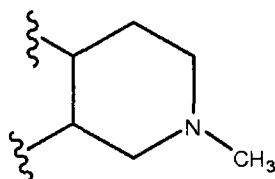
[0534] 在一个特别的变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环, 其选自以下结构:

[0535]



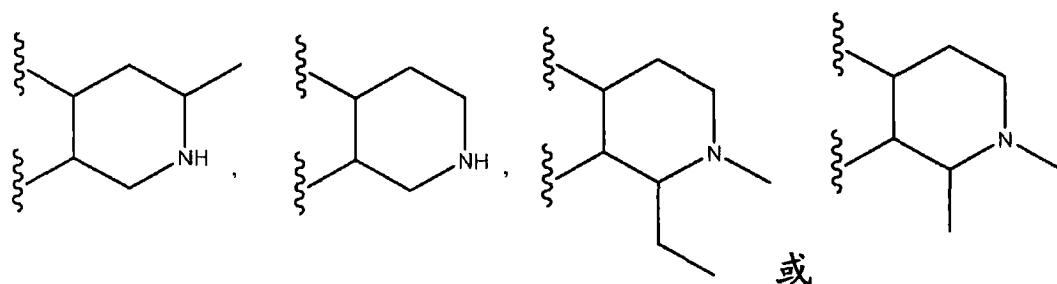
[0536] 其中以上结构中的 R¹ 如式 (I) 或本文详述的任何特别的变通实施方案中所定义的。在一个特别的变通实施方案中, 上述结构的 R¹ 是 CH₃。在另一个特别的变通实施方案中, 上述结构的 R¹ 是 H。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物, 其中 R^{2a}、R^{2b}、R¹、R^{10a}、R^{10b}、R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成以下结构的环:

[0537]



[0538] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E) 或 (F) 化合物,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成以下结构的环:

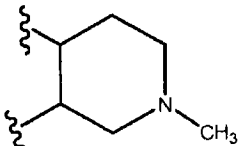
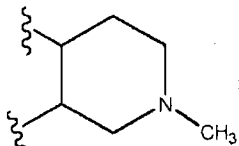
[0539]



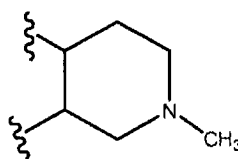
[0540] 在进一步的变通实施方案中,化合物是式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E-1)、(F-1) 或 (F-2) 化合物,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供了选自该段落上述结构的基团。在进一步的变通实施方案中并且当应用时, R^1 是 CH_3 , 化合物是式 (E-2)、(E-3)、(E-5)、(E-6)、(E-7) 或 (E-8) 化合物,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供了选自该段落上述结构的基团。在此类变通实施方案中,应当理解的是,“当应用时”表示包括仅符合每个化学式的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 需要的结构(例如,当化学式不允许 R^{3a} 和 R^{3b} 组合形成羧

基时,该段落的这些结构不包括在该结构的变通实施方案中)。

[0541] 在一个变通实施方案中,本文详述的任何化学式,当应用时,可能具有 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供上文详述的基团。应当理解的是,“当应用时”表示在一个变通实施方案中,如果该化学式包含该结构,该 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 基团一起提供上文详述的基团。例如,如果给定的化学式不含该结构,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起

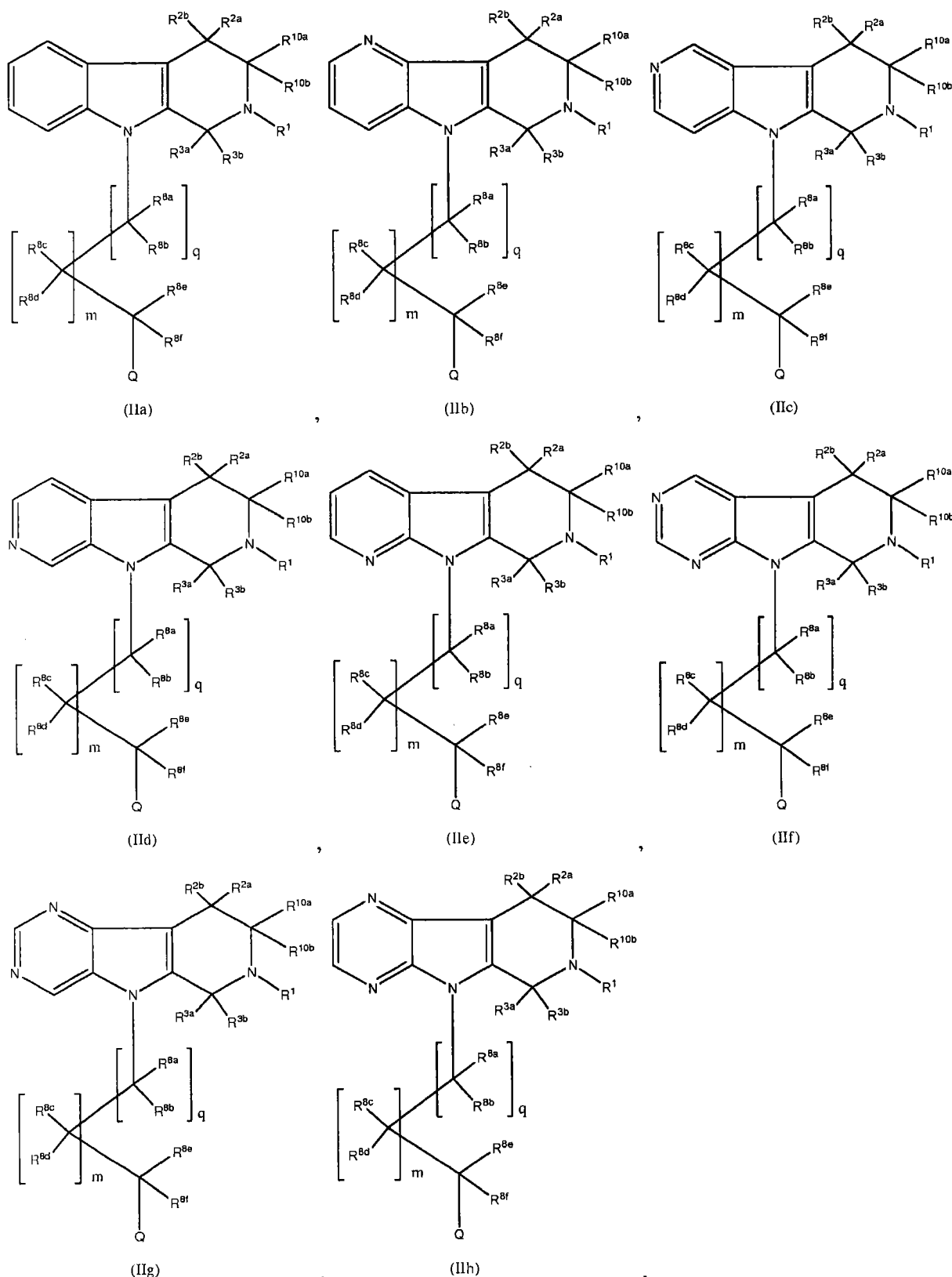
提供了  基团,那么上文详述的  基团不适用于该特别的化

学式,但是仍适用于包含这些结构的化学式,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供了

 基团。

[0542] 本发明还包括式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 和 (IIh) 化合物:

[0543]



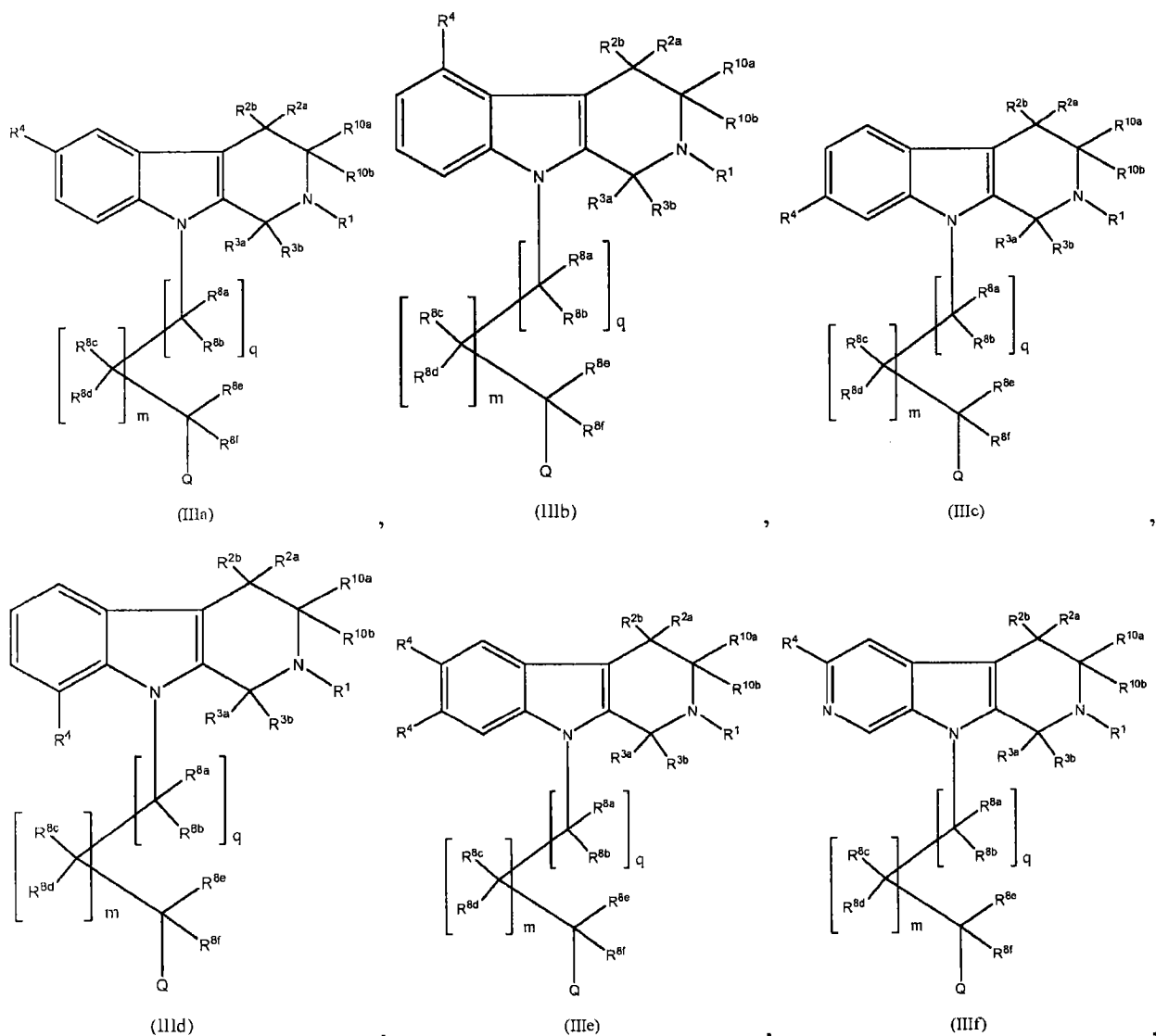
[0544] 其中,在每个 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 和 (IIh) 中, R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。在一个特别的变通实施方案中,本发明化合物是式 (IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物,并且其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 是 H,并且其中 R^1 是烷基,例如甲基。当应用时,在每个 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 和 (IIh) 中, R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、

R^{8a} - R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还如本文详述的任何化学式或其任何可用的变通实施方案所描述的,包括但不限于式 (A)-(F)。

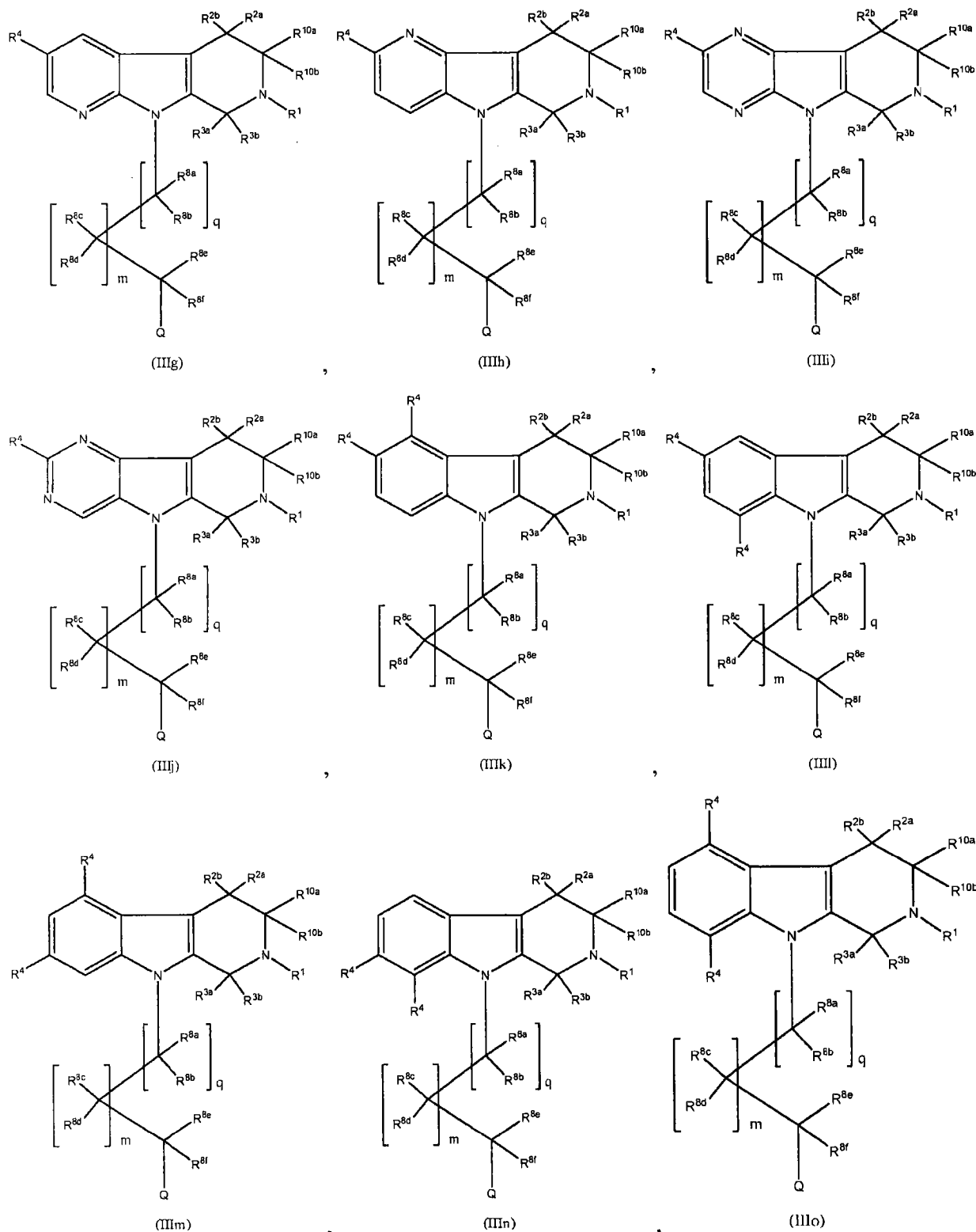
[0545] 在一个实施方案中,本发明包括式 (IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 和 (IIh) 中任何一个的化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{8a} - R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。

[0546] 本发明进一步包括式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)、(IIIg)、(IIIh)、(IIIi)、(IIIj)、(IIIk)、(IIIl)、(IIIm)、(IIIIn) 和 (IIIo) 化合物:

[0547]



[0548]



[0549] 其中在每个 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(III f)、(IIIg)、(IIIh)、(IIIi)、(IIIj)、(IIIk)、(III l)、(III m)、(III n) 和 (III o) 中, R^1 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。当应用时, 在每个 (IIIa)–(IIIi) 中, R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以如本文详述的任何化学式或其任何可用的变通实施方案所描述的, 包括但不限于式 (A)–(F)。在一个特别的变通实施方案中, 本发明化合物是式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc) 或 (IIId) 化合物, 并且其中

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 是 H 并且其中 R^1 是烷基, 例如甲基。

[0550] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IIIa) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基, 条件是: (i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$; 并且该化合物符合条件 (ii)-(iv) 之一: (ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 或 $C = O$, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基; (iii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 时, R^{10a} 和 R^{10b} 不是 C_3 - C_7 烷基; (iv) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2CH_2-$ 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0551] 在另一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IIIa) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基, 条件是: (i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$; 并且该化合物符合条件 (ii)-(iv) 之一: (ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 或 $C = O$, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基; (iii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 时, R^1 不是 H; (iv) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2CH_2-$ 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0552] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IIIb) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基。

[0553] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IIIc) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基。

[0554] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IIId) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的或未取

代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基。

[0555] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (IIIe) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是:(i) 至少一个 R^4 不是 H;(ii) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$; 并且该化合物符合条件 (iii) 和 (iv) 之一:(iii) 当 $m = q = 0$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基;(iv) 当 $CR^{8c}R^{8d}$ 不是 CH_2 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N , 并且 R^{10a} 和 R^{10b} 不是 C_3-C_7 烷基。

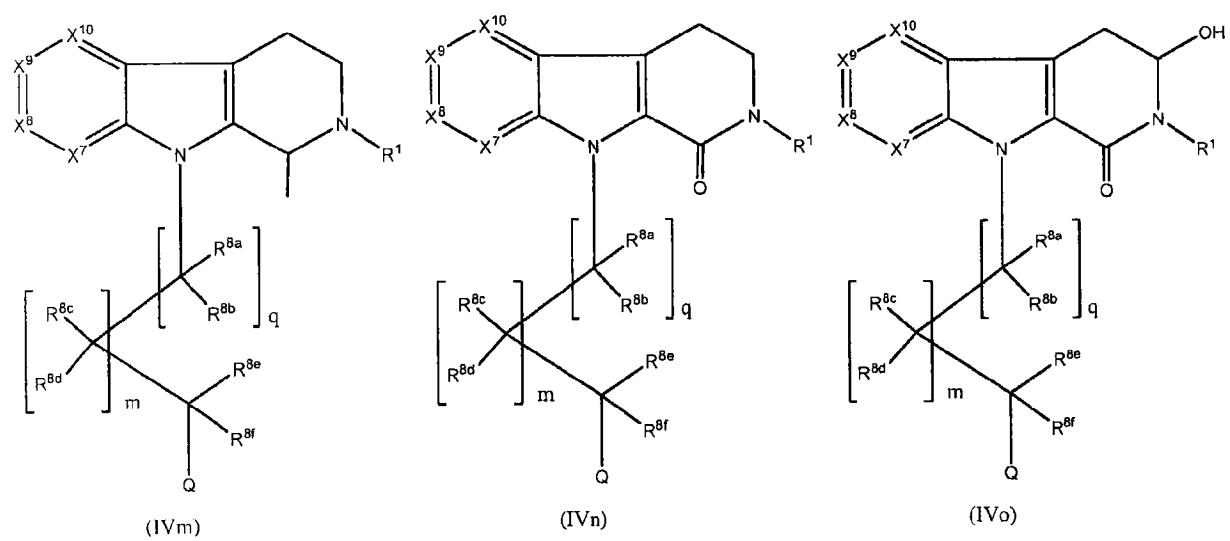
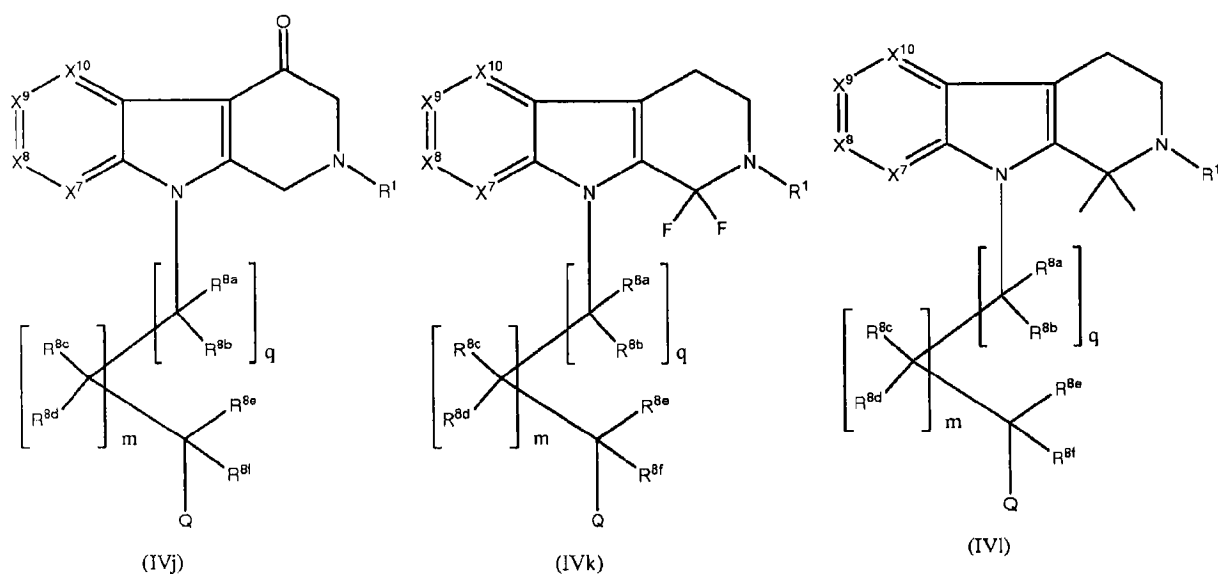
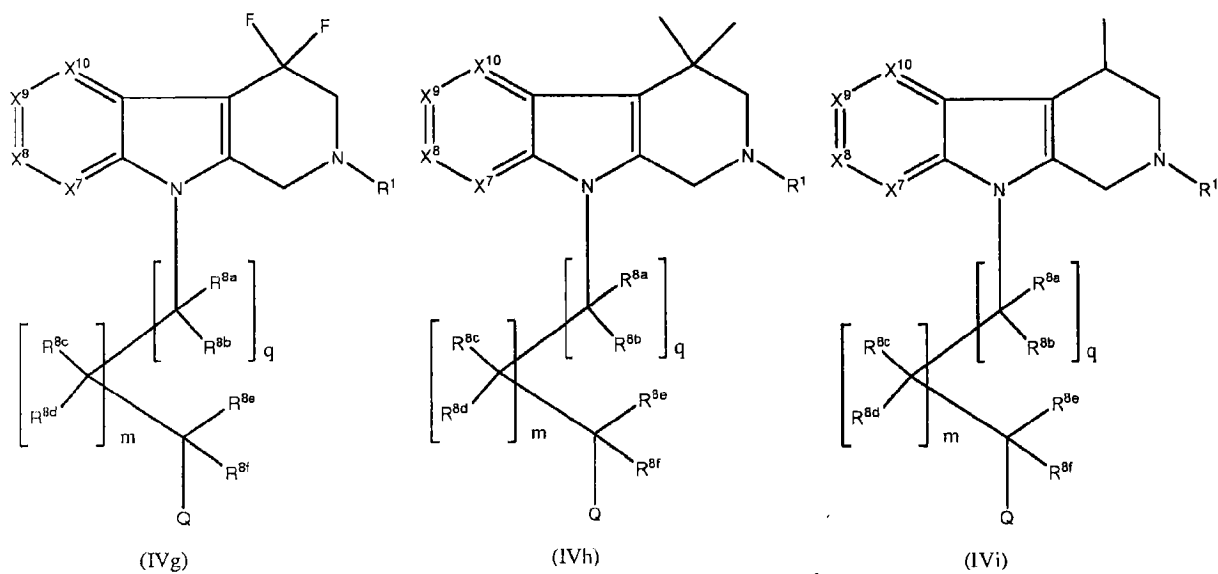
[0556] 在另一个变通实施方案中,本发明包括式 (IIIe) 化合物或其盐或溶剂化物,其中至少一个 R^4 不是 H, 条件是:(i) 当 $q = 0$ 时, $CR^{3a}R^{3b}$ 不是 $C = O$; 并且该化合物符合条件 (ii)-(iv) 之一:(ii) 当 $q, m, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}$ 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 或 $C = O$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基;(iii) 当 $q, m, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}$ 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 时, R^1 不是 H;(iv) 当 $q, m, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}$ 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2CH_2-$ 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0557] 在一个实施方案中,本发明包括式 (III f)、(III g)、(III h)、(III i)、(III j)、(III k)、(III l)、(III m)、(III n) 和 (III o) 中任何一个的化合物或其盐或溶剂化物,其中 $R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{8a}-R^{8f}, m, q$ 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。

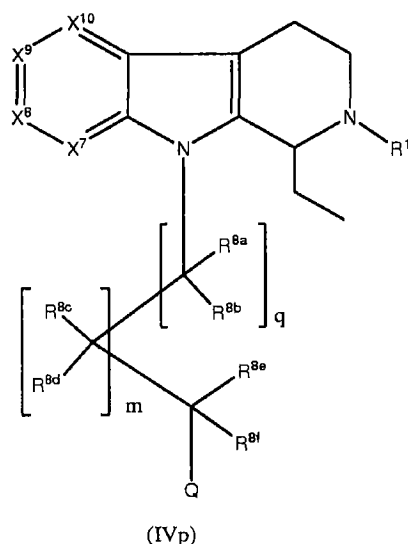
[0558] 本发明进一步包括式 (IV a)、(IV b)、(IV c)、(IV d)、(IV e)、(IV f)、(IV g)、(IV h)、(IV i)、(IV j)、(IV k)、(IV l)、(IV m)、(IV n)、(IV o) 和 (IV p) 化合物:

[0559]





[0561]



[0562] 其中在每个 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf)、(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、(IVk)、(IVl)、(IVm)、(IVn)、(IVo) 和 (IVp) 中, R^1 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。当应用时, 在每个 (IVa)–(IVo) 中, R^1 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以如本文详述的任何化学式或其任何可用的变通实施方案所描述的, 包括但不限于式 (A)–(F)。在一个特别的变通实施方案中, 本发明化合物是式 (IVa) 化合物, 并且其中 R^1 是烷基, 例如甲基。

[0563] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVa) 化合物或其盐或溶剂化物, 条件是: (i) X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH; 并且该化合物符合条件 (ii) 和 (iii) 之一: (ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{C}(=\text{O})$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基; (iii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0564] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVd) 化合物或其盐或溶剂化物, 条件是该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物: 81x、122x、229x、360x、451x、639x 或 757x。在另一个变通实施方案中, 例如在本文详述的任何方法中, 化合物可以是式 (IVd) 化合物, 包括表 1 中的任何适合的化合物, 例如该段落列出的表 1 的任何化合物。

[0565] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVd) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH。

[0566] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVj) 化合物或其盐或溶剂化物, 条件是该化合物不是表 1 中编号为下列的化合物: 449x、540x、643x 或 761x。在另一个变通实施方案中, 例如在本文详述的任何方法中, 化合物可以是式 (IVj) 化合物, 包括表 1 中编号为下列的化合物: 449x、540x、643x 和 761x。

[0567] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVj) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH。在另一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVj) 化合物, 条件是: 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{C}(=\text{O})$ 时, Q 不是苯基、取代的苯基和烷氧基。

[0568] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (IVl) 化合物或其盐或溶剂化物, 条件是该化合物不是表 1 中编号为 289x 的化合物。在另一个变通实施方案中, 例如在本文详述的

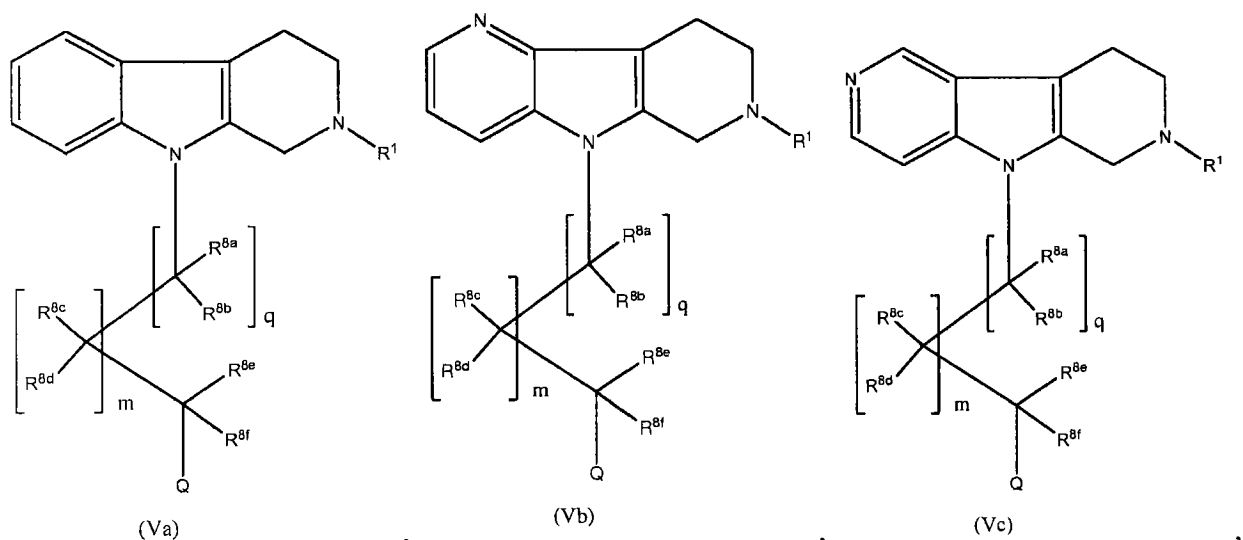
任何方法中,化合物可以是式 (IV1) 化合物,包括表 1 中编号为 289x 的化合物。

[0569] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (IV1) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是:当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 时, Q 不是取代的苯基。

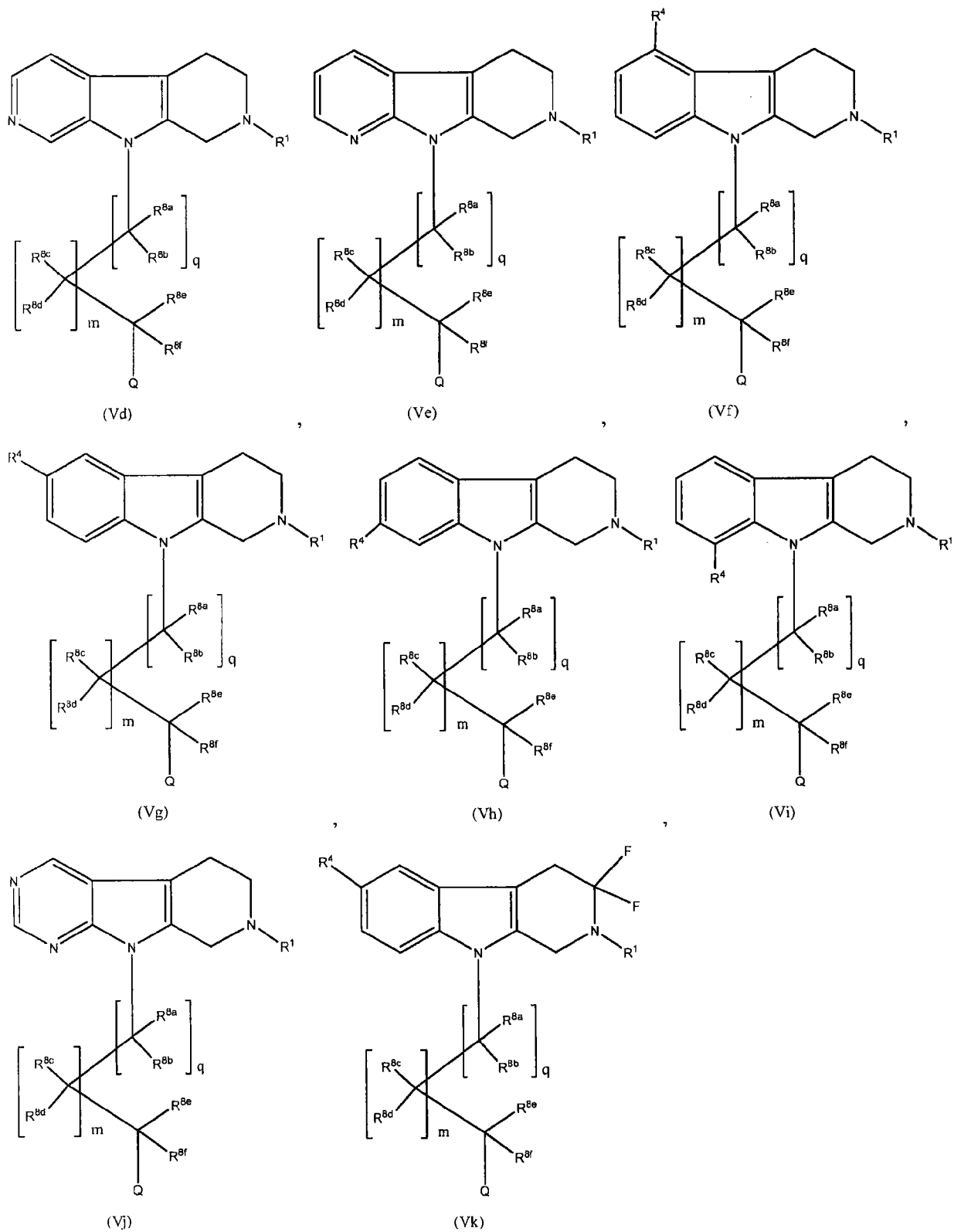
[0570] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (IVn) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是: (i) X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个不是 CH ; 和 (ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基和氨基。

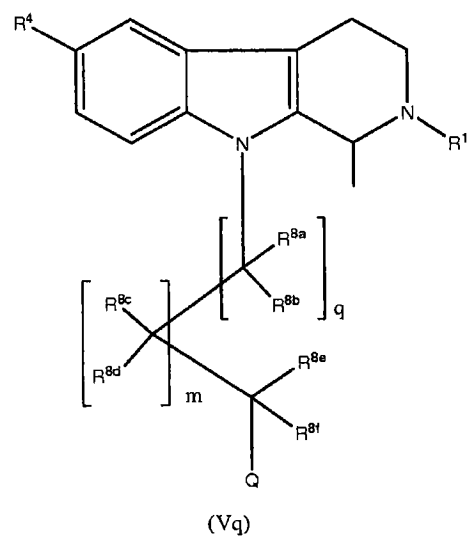
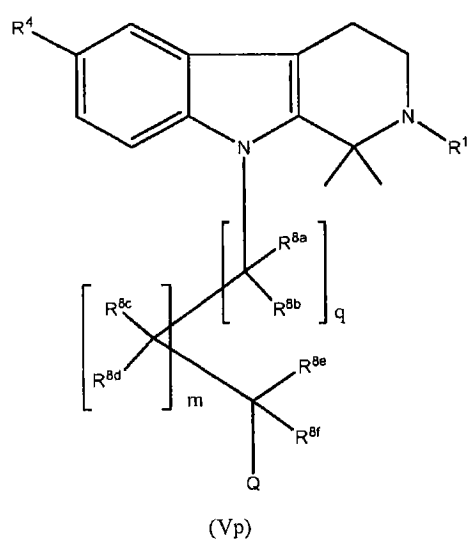
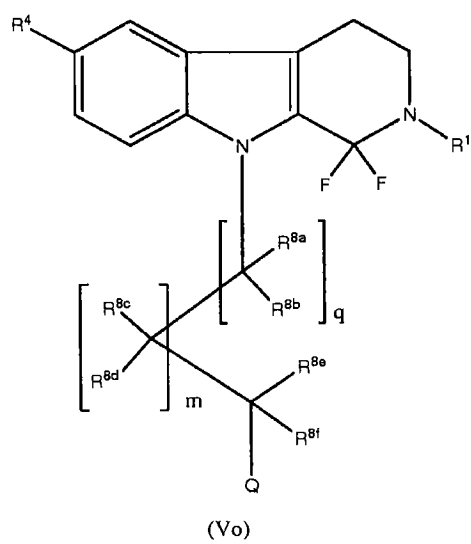
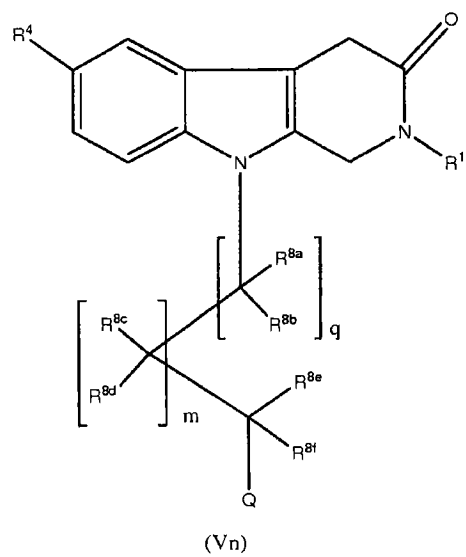
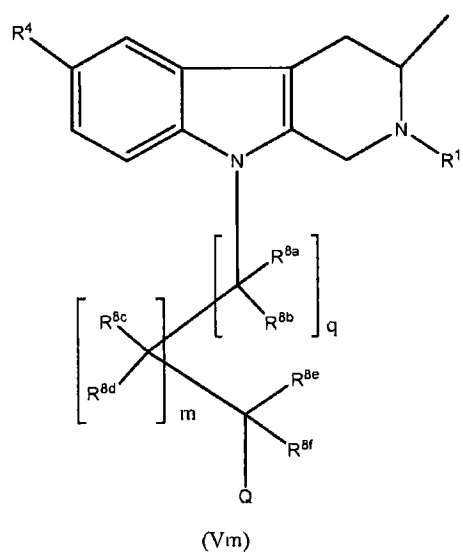
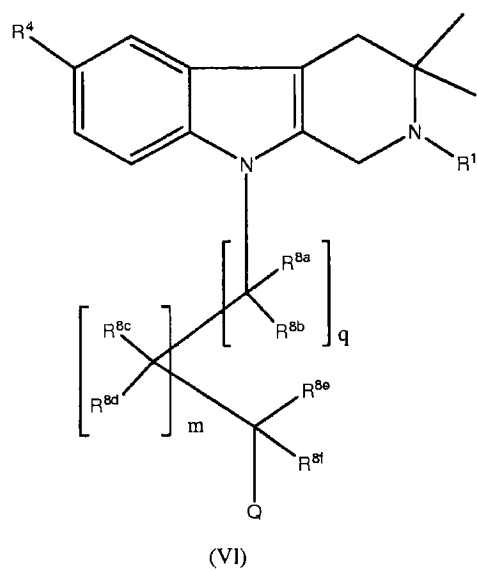
[0571] 本发明还包括式 (Va)–(Vzf) 化合物:

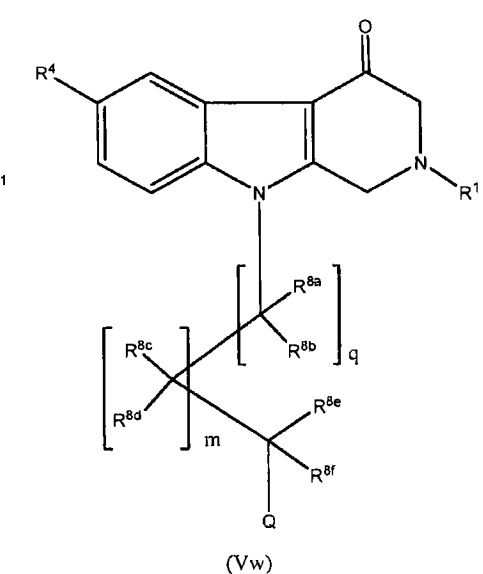
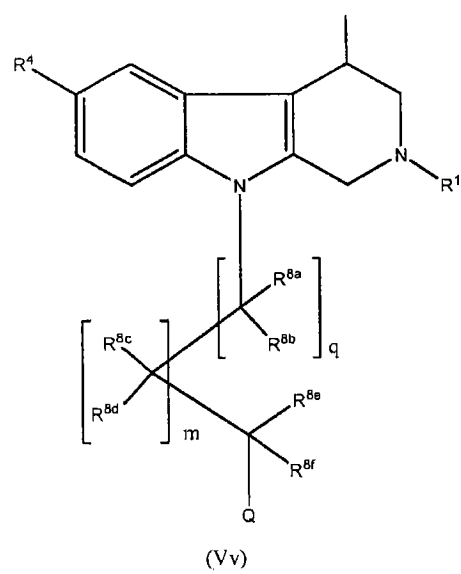
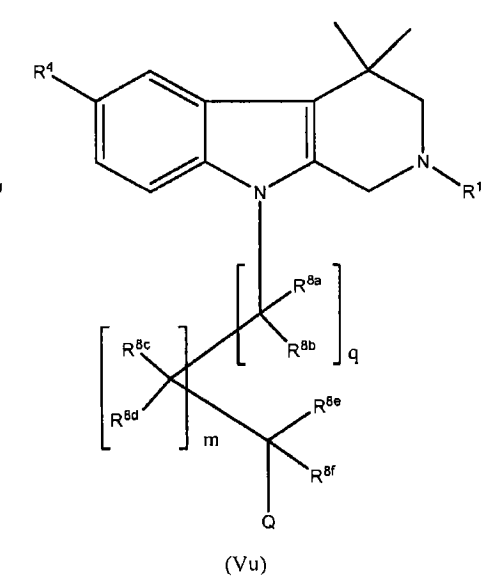
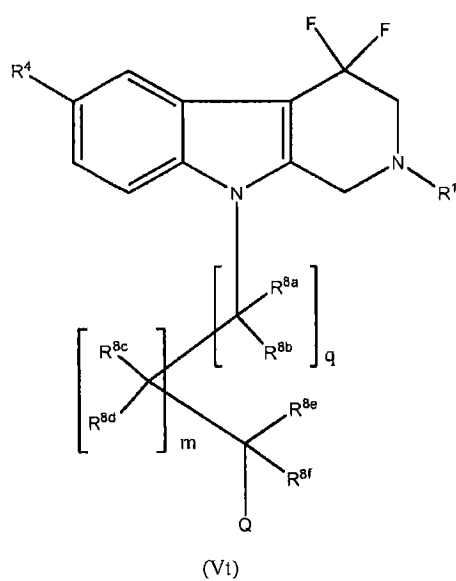
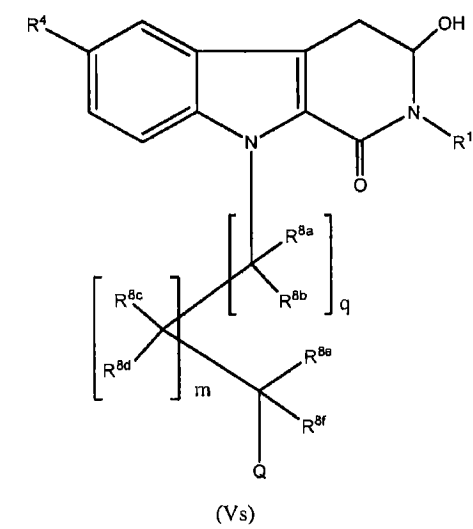
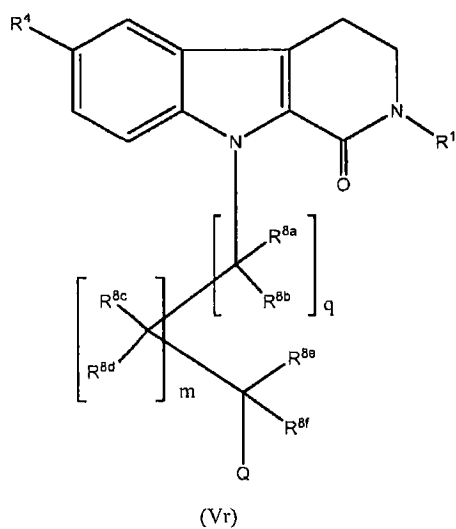
[0572]



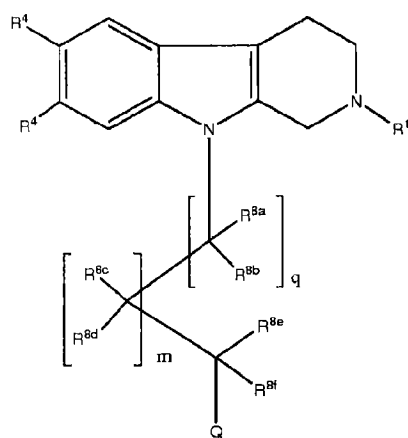
[0573]



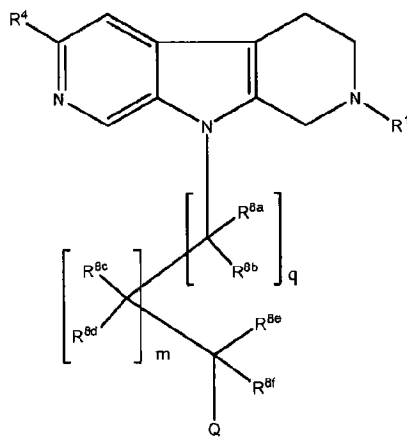




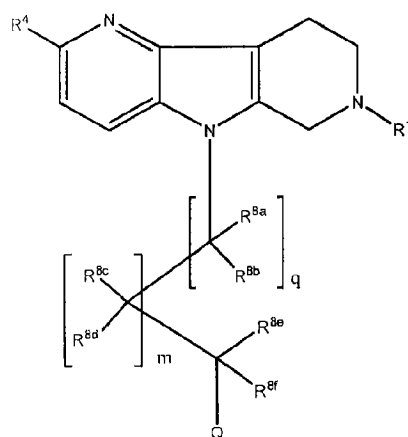
[0576]



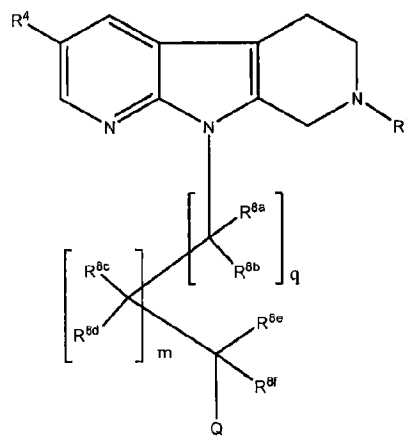
(Vx)



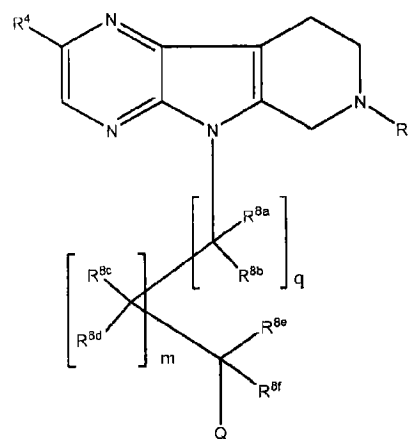
(Vy)



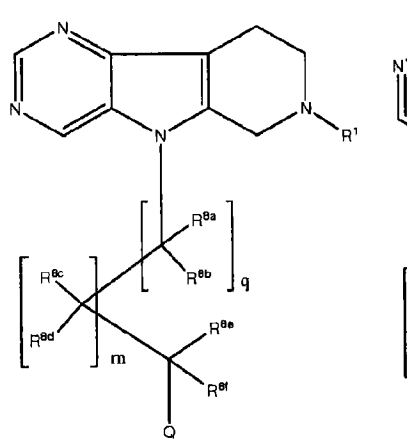
(Vz)



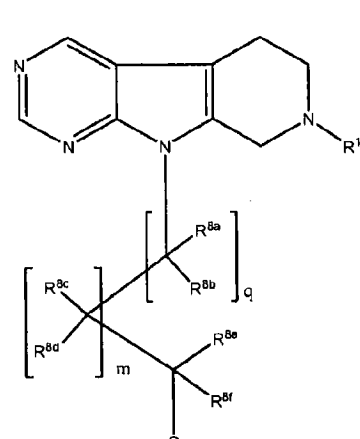
(Vza)



(Vzb)

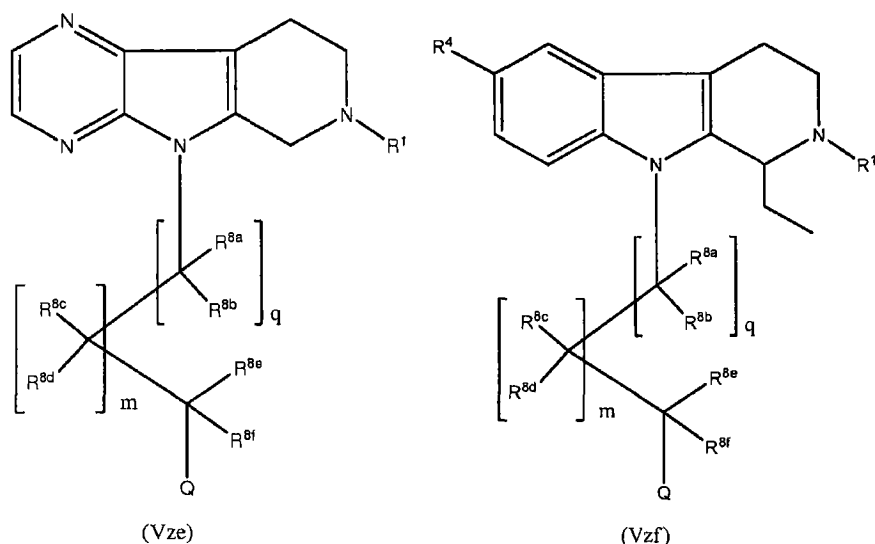


(Vzc)



(Vzd)

[0577]



[0578] 其中在每个 (Va)–(Vzf) 中, R^1 、 R^4 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。当应用时, 在每个 (Va)–(Vzf) 中, R^1 、 R^{8a} – R^{8f} 、 m 、 q 和 Q 还可以如本文详述的任何化学式或其任何可用的变通实施方案所描述的, 包括但不限于式 (A)–(F)。在一个特别的变通实施方案中, 本发明化合物是式 (Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)、(Vh) 或 (Vi) 化合物, 并且其中 R^1 是烷基, 例如甲基。

[0579] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (Vf) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 – C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 – C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 – C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 – C_8 全卤代烷氧基、 C_1 – C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基。

[0580] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (Vg) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 – C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 – C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 – C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 – C_8 全卤代烷氧基、 C_1 – C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基, 条件是: (i) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{C}=\text{O}$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基; 或者 (ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0581] 在一个变通实施方案中, 本发明包括式 (Vh) 化合物或其盐或溶剂化物, 其中 R^4 是硝基、氰基、卤素、 C_1 – C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2 – C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2 – C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 – C_8 全卤代烷氧基、 C_1 – C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基

或酰基。

[0582] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vi) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基。

[0583] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vm) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是化合物不是表 1 中编号为下列的化合物:81x、122x、229x、360x、451x、639x 或 757x。在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (Vm) 化合物,包括表 1 中任何适合的化合物,例如本段落列出的表 1 的任何化合物。

[0584] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vm) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基。

[0585] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vp) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是化合物不是表 1 中编号为 289x 的化合物。在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (Vp) 化合物,包括表 1 中编号为 289x 的化合物。

[0586] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vp) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是:当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 时, Q 不是取代的苯基。

[0587] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vr) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;条件是:当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 、 $C=O$ 或 $-CH_2CH_2-$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基和氨基。

[0588] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vw) 化合物或其盐或溶剂化物,条件是化合物不是表 1 中编号为下列的化合物:449x、540x、643x 或 761x。在另一个变通实施方案中,例如在本文详述的任何方法中,化合物可以是式 (Vw) 化合物,包括表 1 中编号为下列的化合物:449x、540x、643x 或 761x。

[0589] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vw) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳

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

[0590] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vx) 化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^4 是羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳基氧基、羧基、硫羟基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳烷基、硫代烷基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;条件是:(i) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2-$ 或 $C(=O)$ 时, Q 不是苯基、萘基、取代的苯基、烷氧基和苯氧基;或者(ii) 当 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成 $-CH_2CH_2CH_2-$ 时, Q 不是 Me_2N 和 Et_2N 。

[0591] 在一个变通实施方案中,本发明包括式 (Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vy)、(Vz)、(Vza)、(Vzb)、(Vzc)、(Vzd) 和 (Vze) 中任何一个的化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 $R^{8a}-R^{8f}$ 、 m 、 q 和 Q 如式 (I) 或其任何可用的变通实施方案所描述的。

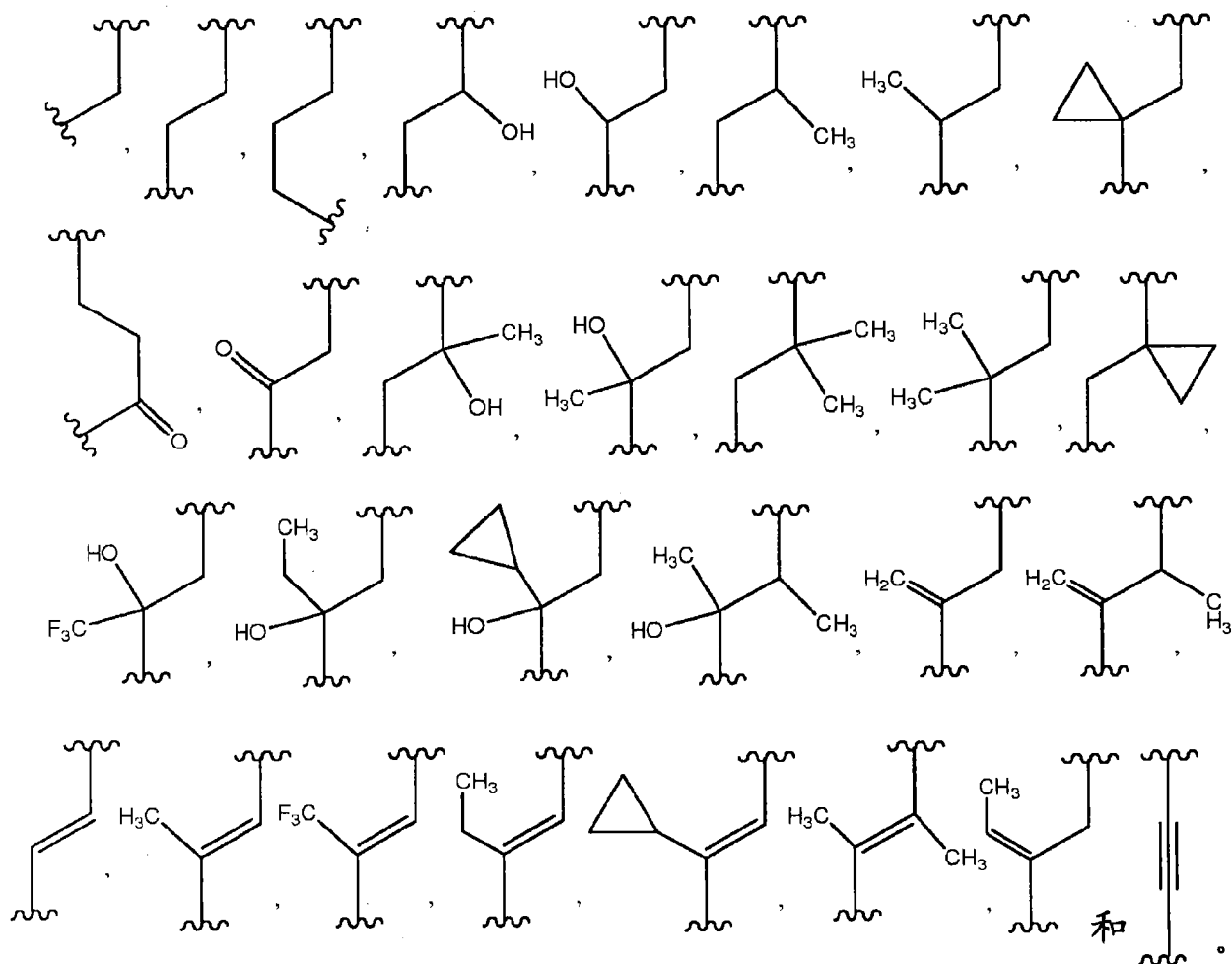
[0592] 在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何的变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、未取代的 C_1-C_4 烷基,或者与它们连接的碳和季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环烷基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何的变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与它们连接的碳和季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何的变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、甲基,或者与它们连接的碳和季位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环丙基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何的变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 q 是 0 并且 m 是 1。本发明还包括式 (I) 或 (Ia) 的本发明化合物或本文详述的上面任何的变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 q 和 m 都是 0。本发明进一步包括式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何的变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自下列的基团: $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(OH)-$ 、 $-C(H)(OH)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(OH)(CH_3)-$ 、 $-C(OH)(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C(H)(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)(CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_2)-CH_2-$ 和 $-CH_2-C(CH_2CH_2)-$ 。

[0593] 本发明包括式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} , 当存在时,各自独立地是 H、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8

全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,或者与它们连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基或羰基,或者与孪位的 R^8 一起形成亚甲基或取代的亚甲基,或者与邻位的 R^8 和它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基,或者与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键,条件是当 R^8 与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键时,孪位的 $R^{8(a-f)}$ 不是羟基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} ,当存在时,各自独立地是 H、羟基、未取代的 C_1-C_4 烷基,或者与它们连接的碳和孪位的 R^8 一起形成环烷基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与它们连接的碳和孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基、甲基,或者与它们连接的碳和孪位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成环丙基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与孪位的 R^8 一起形成亚甲基 ($CH_2 =$) 或取代的亚甲基,例如 $CH_3CH =$ 等。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 一起形成键,其中产生的双键是 E- 或 Z- 构型。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳一起形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烯基或者取代的或未取代的杂环基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 $R^{8(a-f)}$ 和它们连接的碳一起形成 C_{3-8} 环烷基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 R^{8c} 、 R^{8d} 和它们连接的碳与两个互为孪位的其它 $R^{8(a-f)}$ 基团和它们连接的碳一起形成 C_{3-8} 环烯基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 q 是 0 并且 m 是 1。本发明还包括式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 q 和 m 都是 0。

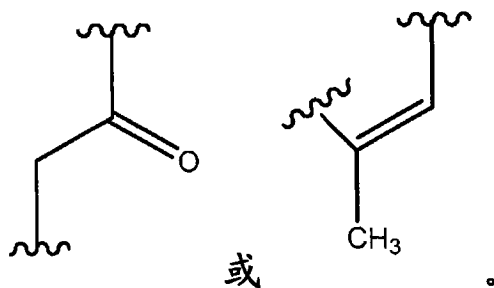
[0594] 本发明进一步包括式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 q、m、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自下列结构的基团:

[0595]



[0596] 在进一步的变通实施方案中并且当应用时,提供本文详述的化学式的化合物,其中 q、m、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成下式的基团:

[0597]

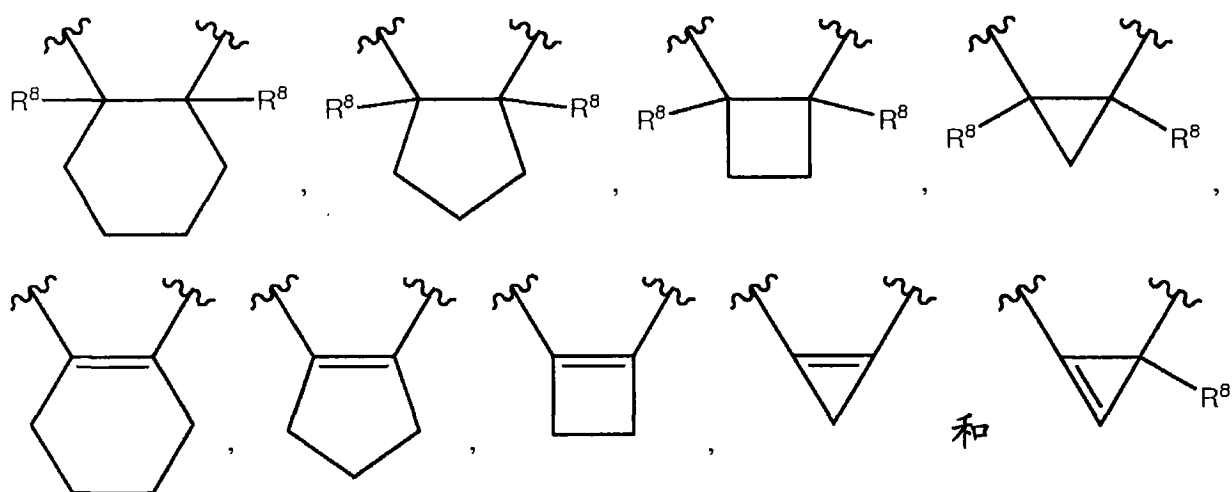


[0598] 当以上结构用于式 (E) 或其任何变通实施方案时,应当理解的是,所用的 q、m、n、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成以上基团,包括但不限于本段落的结构。类似地,在一个变通实施方案中,本文详述的任何化学式,当应用时,可能具有 q、m、n、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和 R^{8f},如果存在,它们一起形成以上详述的基团,包括但不限于本段落的结构。应当理解的是,“当应用时”表示在一个变通实施方案中,如果化学式包含该结构,该 q、m、n、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}

R^{8e} 和 R^{8f} 基团, 如果存在, 一起提供上述的基团。例如, 如果给定的化学式不含这些结构, 其中 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 基团, 如果存在, 一起提供 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团, 那么以上详述的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团不适用于该特别的化学式, 但仍适用于包含这些结构的化学式, 其中 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 基团, 如果存在, 一起提供 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团。

[0599] 本发明进一步包括式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 化合物或本文详述的其任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)–(IIh)、(IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 R^{8c} 、 R^{8d} 和它们连接的碳与 R^{8e} 、 R^{8f} 和它们连接的碳或 R^{8a} 、 R^{8b} 和它们连接的碳一起形成选自下列结构的基团, 其各自可以任选被取代, 其中 R^8 各自独立地是 H、羟基、 C_1 – C_8 烷基、 C_1 – C_8 全卤代烷基、羧基或羰基烷氧基:

[0600]



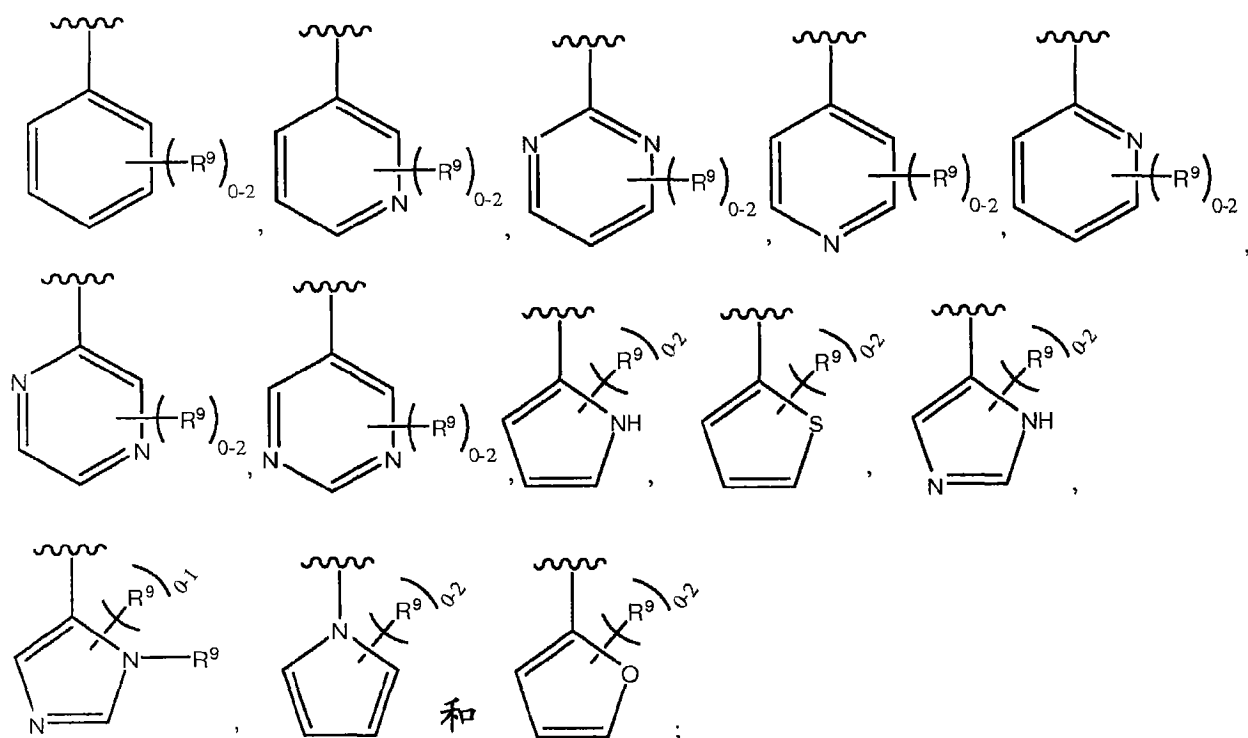
[0601] 在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 R^4 各自独立地是 H、卤素、取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基、 C_1 – C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的杂环基或者取代的或未取代的芳基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 R^4 各自独立地是 H 或者取代的或未取代的 C_1 – C_8 烷基。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 R^4 各自独立地是 H。本发明还包括式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 R^4 各自独立地是 H、卤素、未取代的 C_1 – C_4 烷基、 C_1 – C_4 全卤代烷基或者取代的或未取代的芳基。本发明进一步包括式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 R^4 各自独立地是 H、卤素、甲基、全氟甲基或环丙基。

[0602] 本发明还包括式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)–(IIh)、(IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基, 其可以是但不限于取代的或未取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一

个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是取代的或未取代的苯基或吡啶基。在一个特别的变通实施方案中, Q 是被至少一个甲基取代的苯基或吡啶基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是被至少一个取代的或未取代的 C₁-C₈ 烷基、卤素或全卤代烷基取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是取代的或未取代的 C₃-C₈ 环烷基或者取代的或未取代的杂环基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是取代的或未取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫代吗啉基。在一个特别的变通实施方案中, Q 是被至少一个甲基或卤素基团取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫代吗啉基。在一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是未取代的 C₃-C₈ 环烷基或未取代的杂环基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是取代的或未取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、环戊基或吡咯烷基。在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基取代的取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、环戊基或吡咯烷基。

[0603] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 选自下列结构的基团:

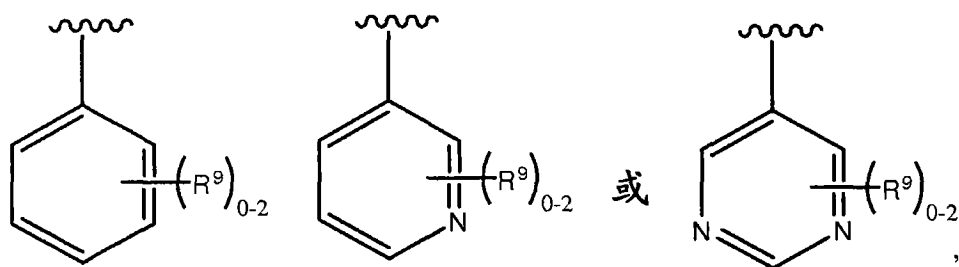
[0604]



[0605] 其中 R^9 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、取代的或未取代的杂环基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个变通实施方案中, Q 是被不多于 1 个 R^9 基团取代。在另一个变通实施方案中, Q 仅被 1 个 R^9 基团取代。在一个变通实施方案中, Q 被 2 个 R^9 基团取代。在进一步的变通实施方案中, Q 选自详述的芳族结构, 其中残基具有基团 $(R^9)_0$, 从而 Q 不含 R^9 官能度或式 $N-R^9$ 的基团。

[0606] 在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 选自下列结构的基团:

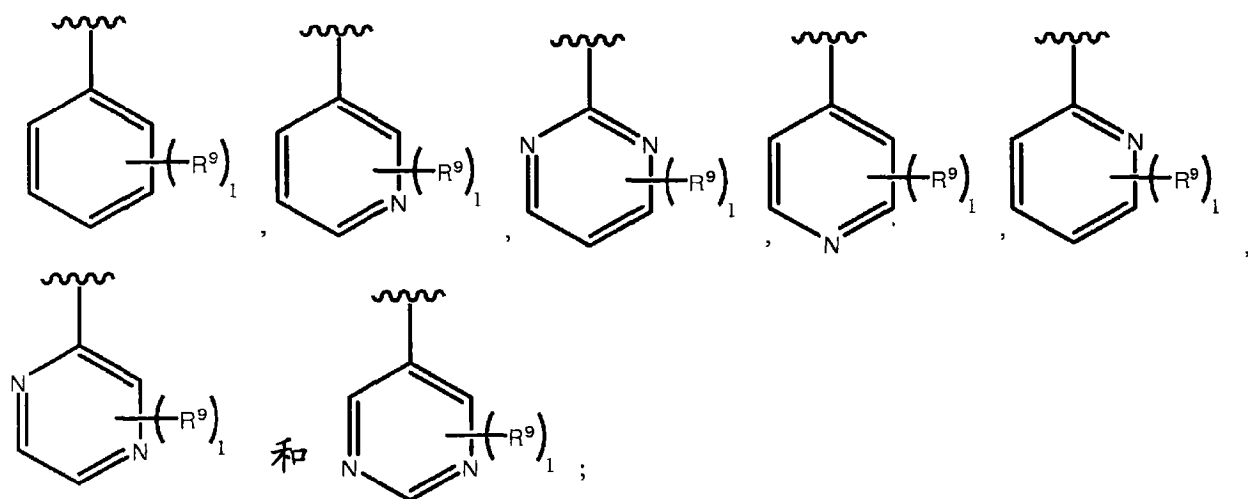
[0607]



[0608] 其中 R^9 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素。

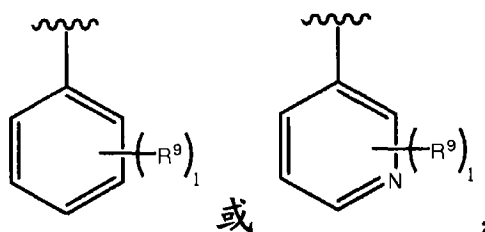
[0609] 在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 选自下列结构的基团:

[0610]



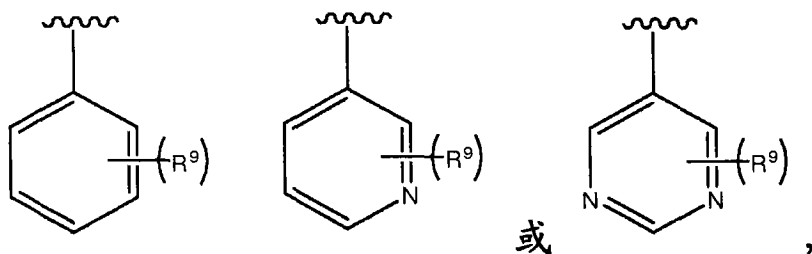
[0611] 并且其中 R^9 在 Q 与含有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的邻位或对位与 Q 连接。在一个特别的变通实施方案中, Q 是下式结构:

[0612]



[0613] 并且 R^9 在 Q 与含有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的对位与 Q 连接。在另一个特别的变通实施方案中, Q 是下式结构:

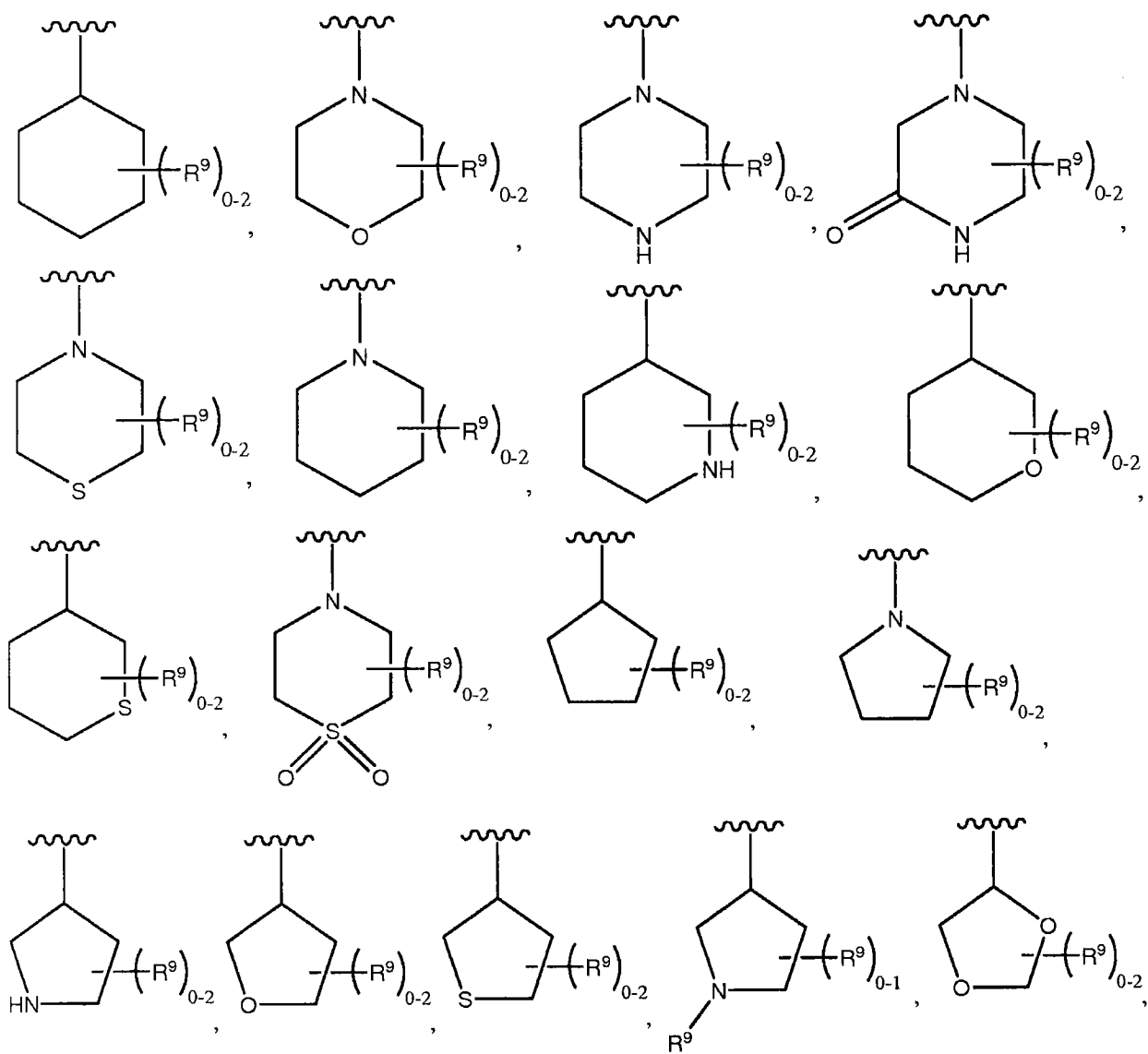
[0614]



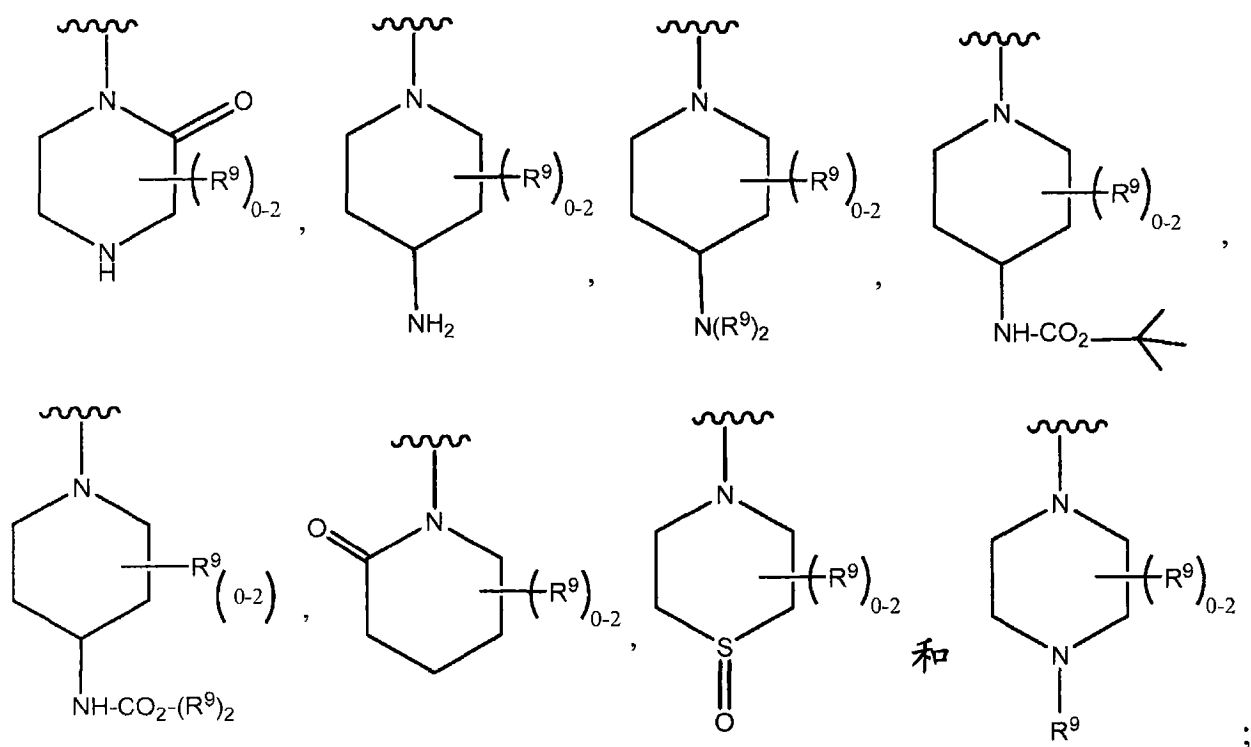
[0615] 其中 R^9 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素。

[0616] 在另一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是选自下列结构的基团:

[0617]



[0618]

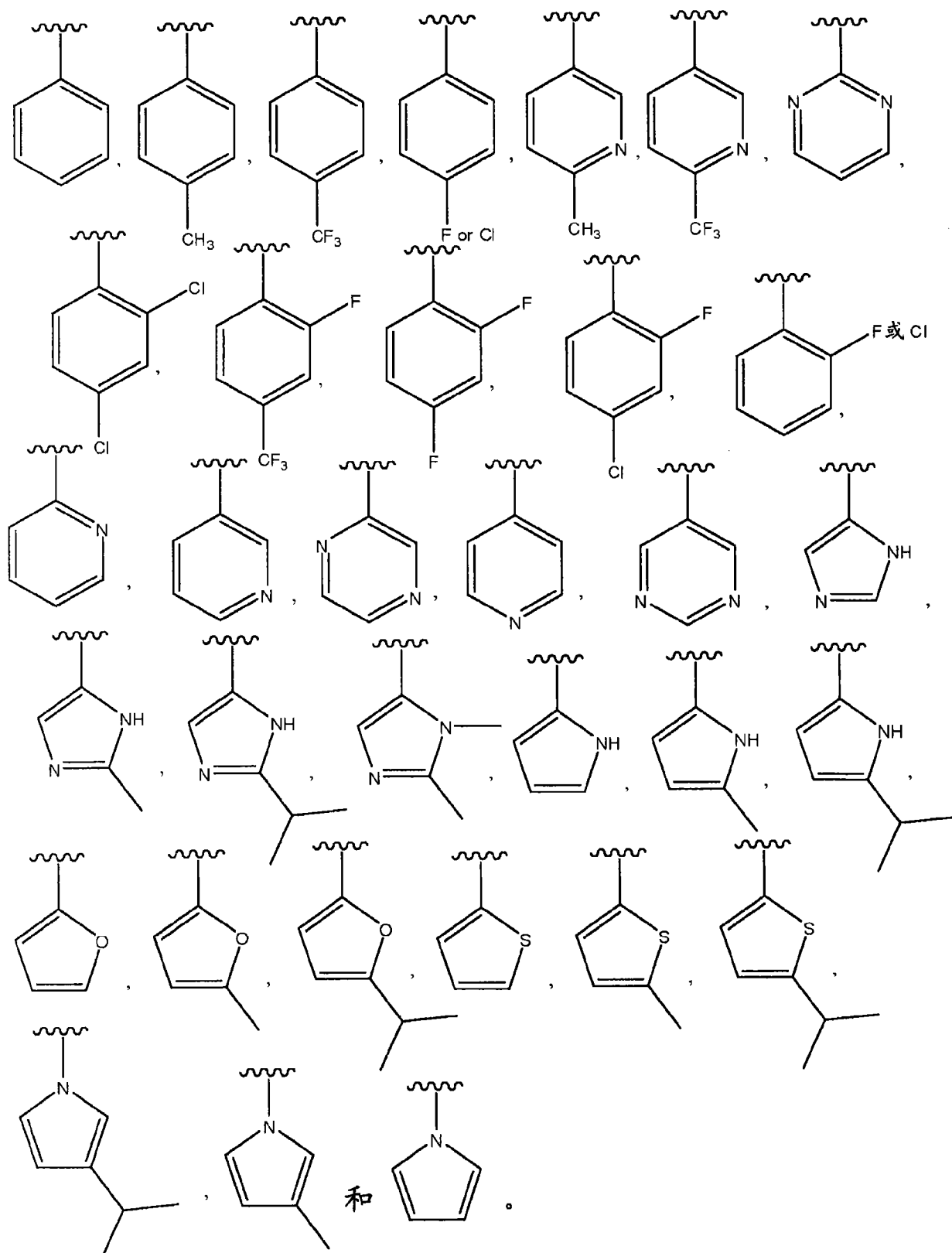


[0619] 其中 R^9 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代的或未取代的 C_2-C_8 烯基、取代的或未取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、硫代烷基、烷氧基、取代的或未取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个变通实施方案中，Q 被不多于 1 个 R^9 基团取代。在另一个变通实施方案中，Q 仅被 1 个 R^9 基团取代。在另一个变通实施方案中，Q 被 2 个 R^9 基团取代。在一个特别的变通实施方案中，Q 是选自详述的碳环和杂环结构，其中残基具有基团 $(R^9)_0$ ，从而 Q 不含 R^9 官能度或式 $N-R^9$ 的基团。

[0620] 在包含 R^9 基团的本文详述的任何结构或变通实施方案中，在一个变通实施方案中， R^9 各自独立地是取代的或未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、三氟甲基或羟基。在另一个变通实施方案中， R^9 各自独立地是甲基、 $-CH_2OH$ 、异丙基、卤素、三氟甲基或羟基。

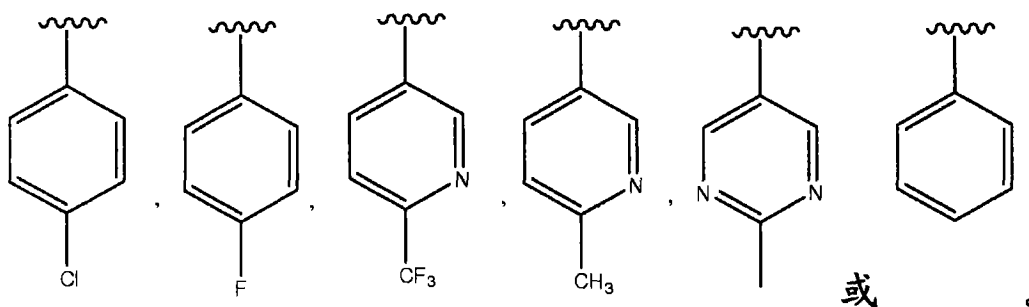
[0621] 在另一个变通实施方案中，本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案，或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物，其中 Q 是选自下列结构的基团：

[0622]



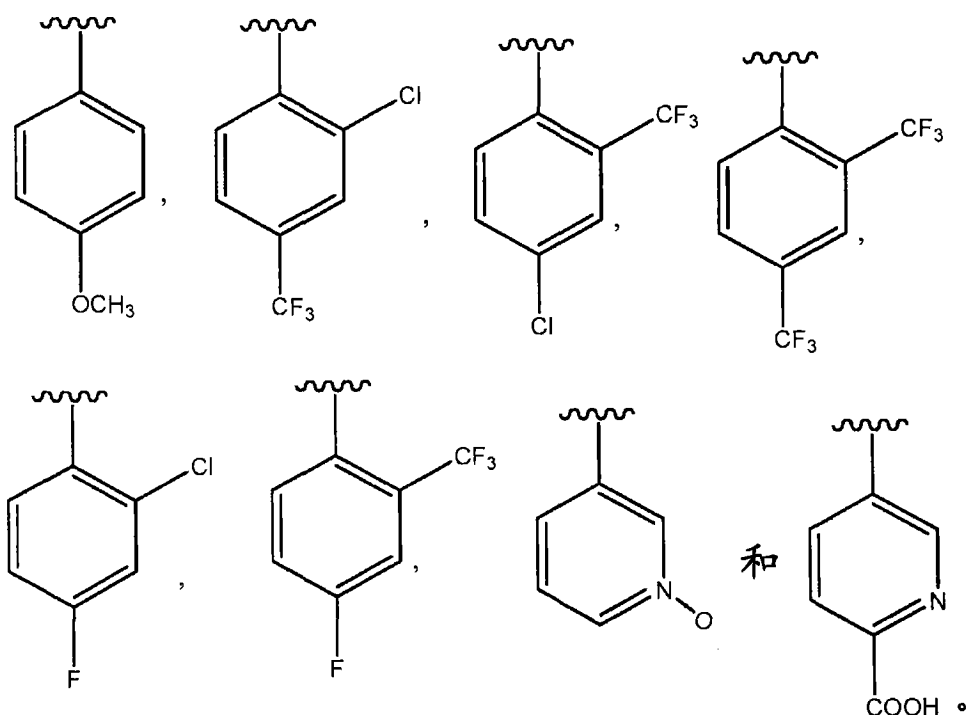
[0623] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是下列结构的基团:

[0624]



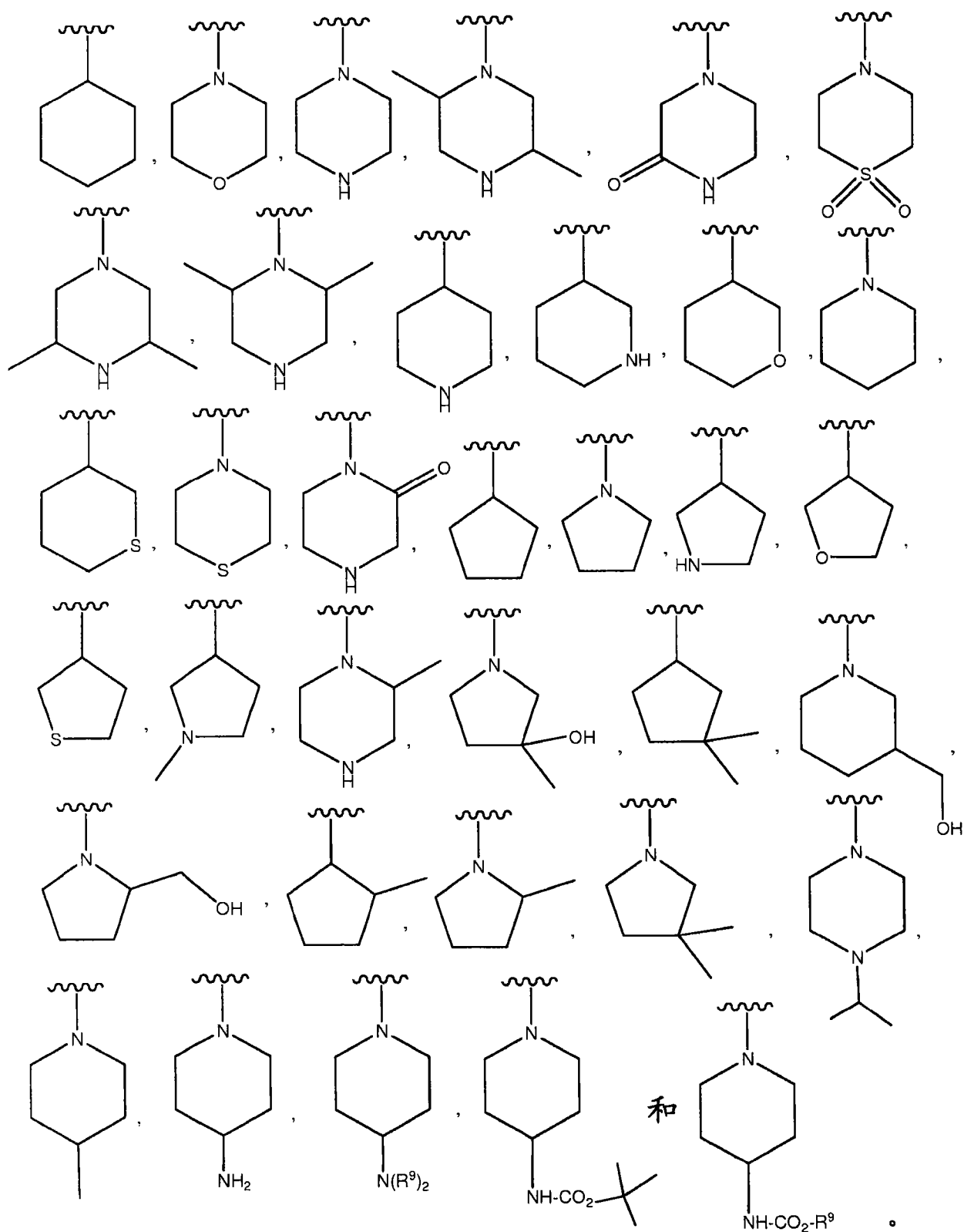
[0625] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是选自下列结构的基团:

[0626]



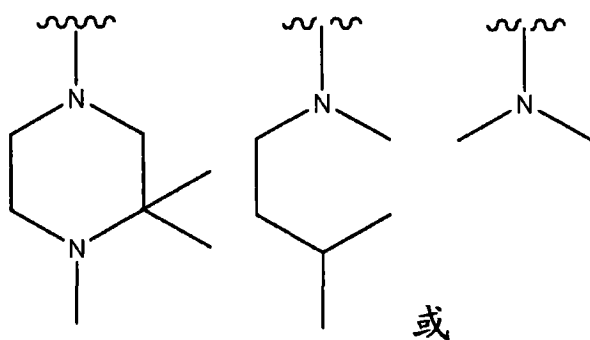
[0627] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是选自下列结构的基团:

[0628]



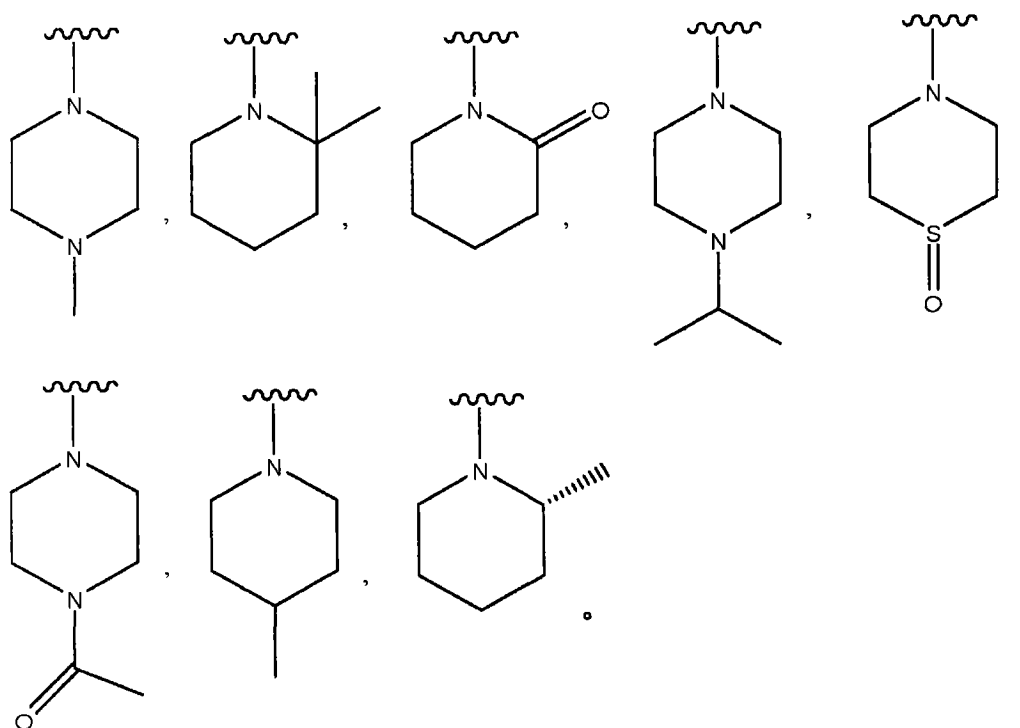
[0629] 在另一个变通实施方案中,化合物是本文详述的任何化学式的化合物,当应用时, Q 是

[0630]



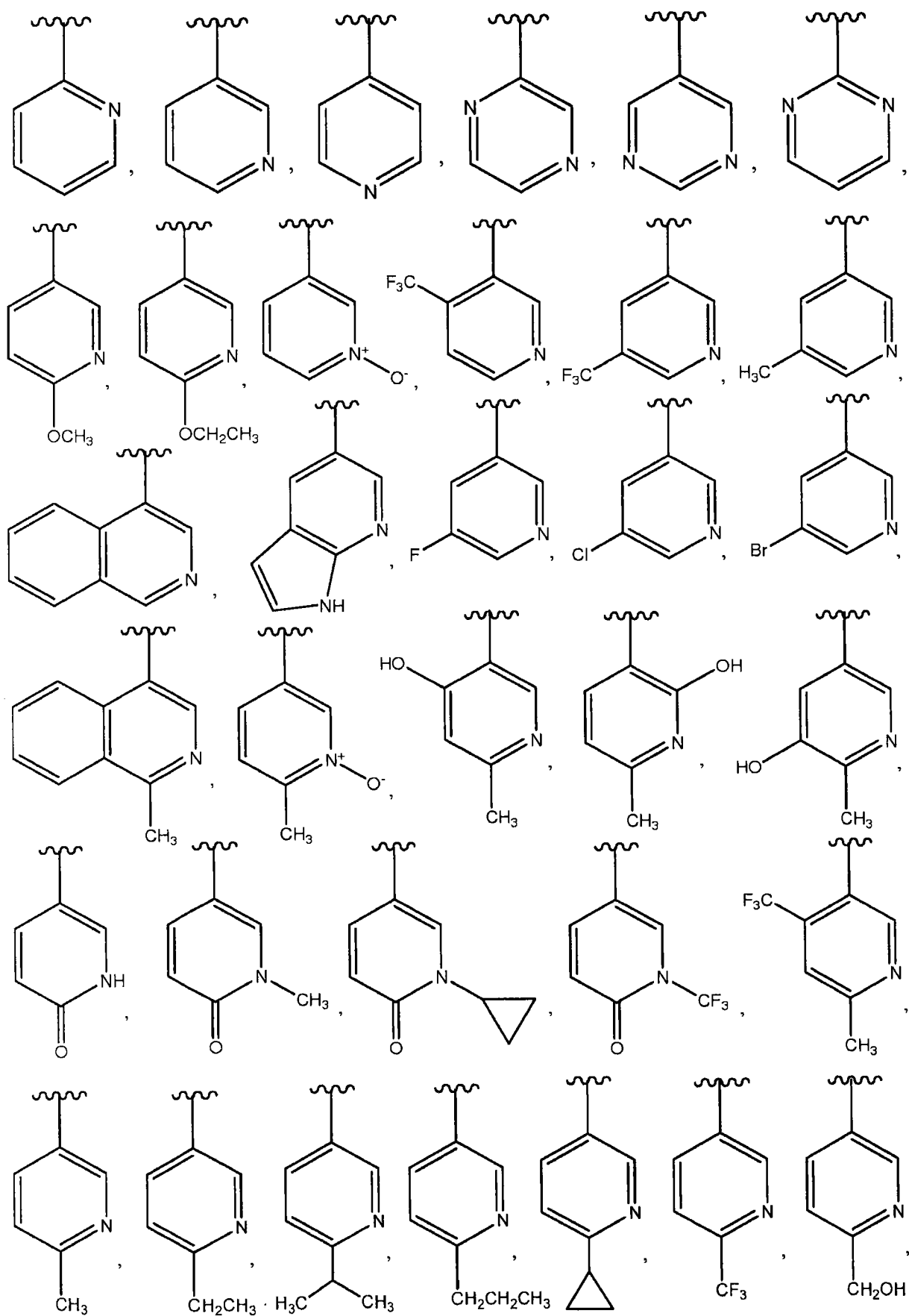
[0631] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (I) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是选自下列结构的基团:

[0632]

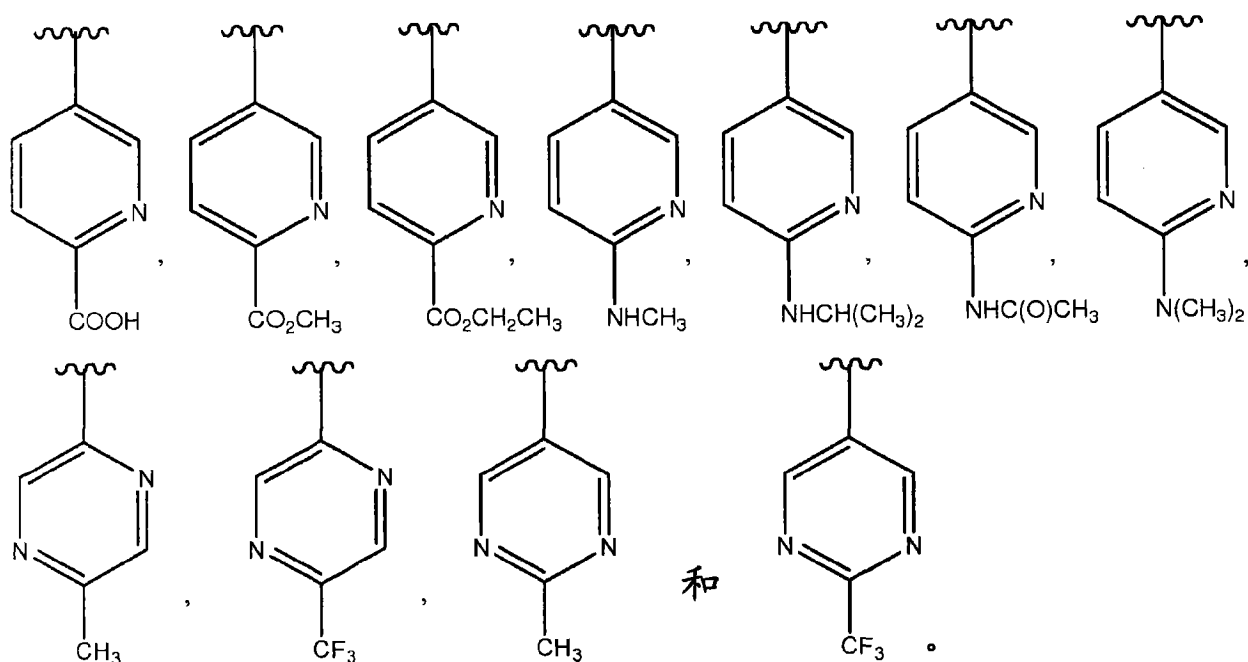


[0633] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是本文详述的化学式的化合物,例如式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E) 或 (F) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物,其中 Q 是选自下列结构的 6-元环杂芳基或取代的杂芳基:

[0634]

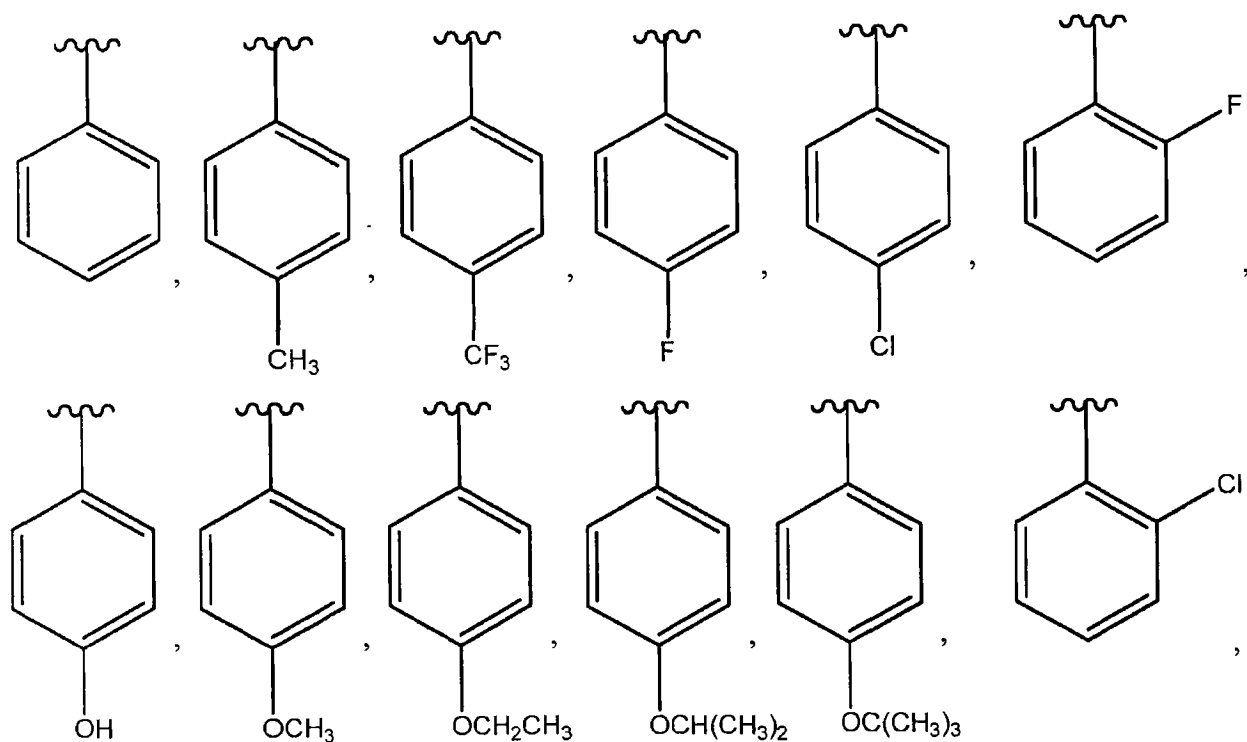


[0635]

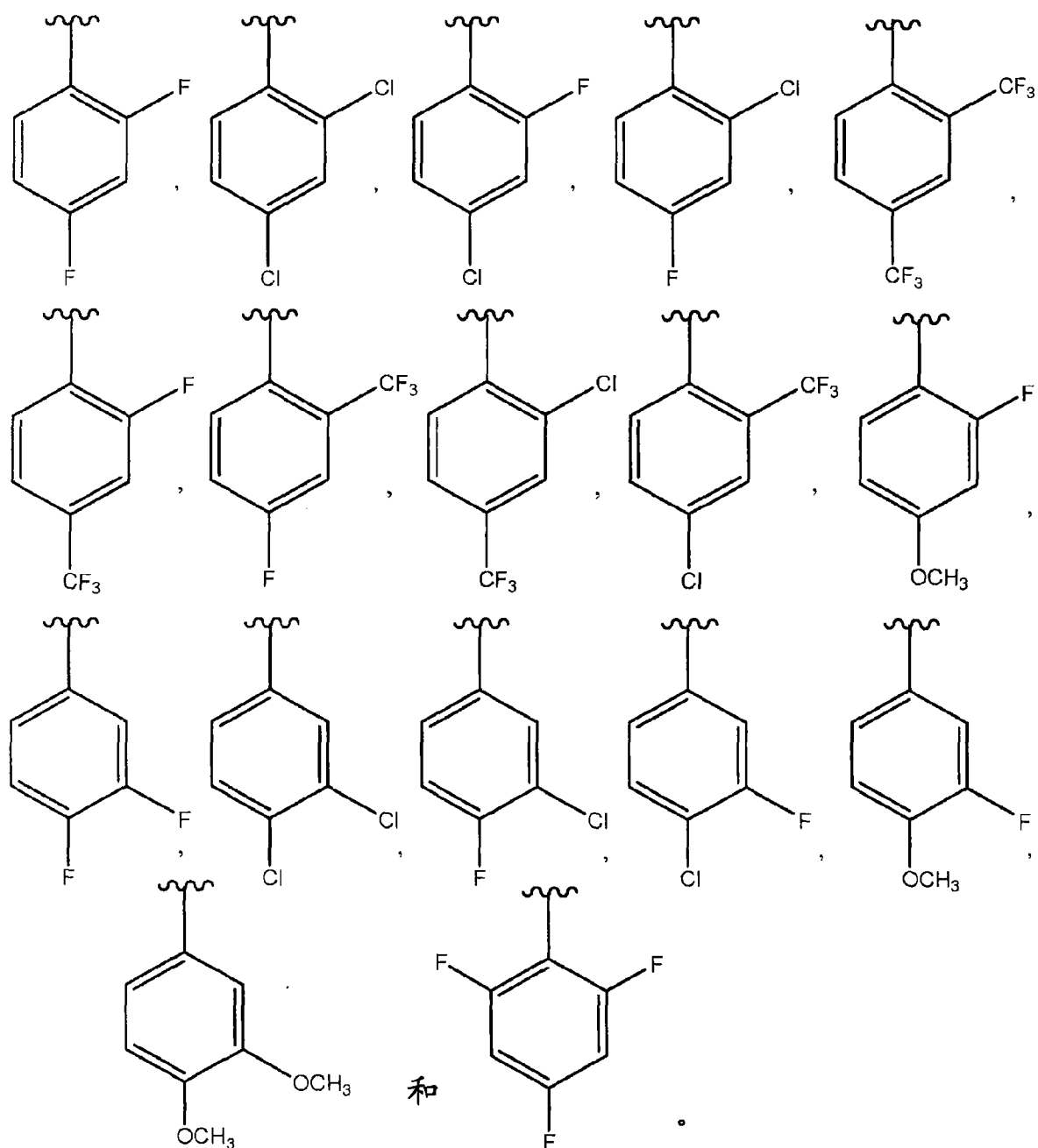


[0636] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是本文详述的化学式的化合物,例如式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是选自下列结构的苯基或取代的苯基:

[0637]

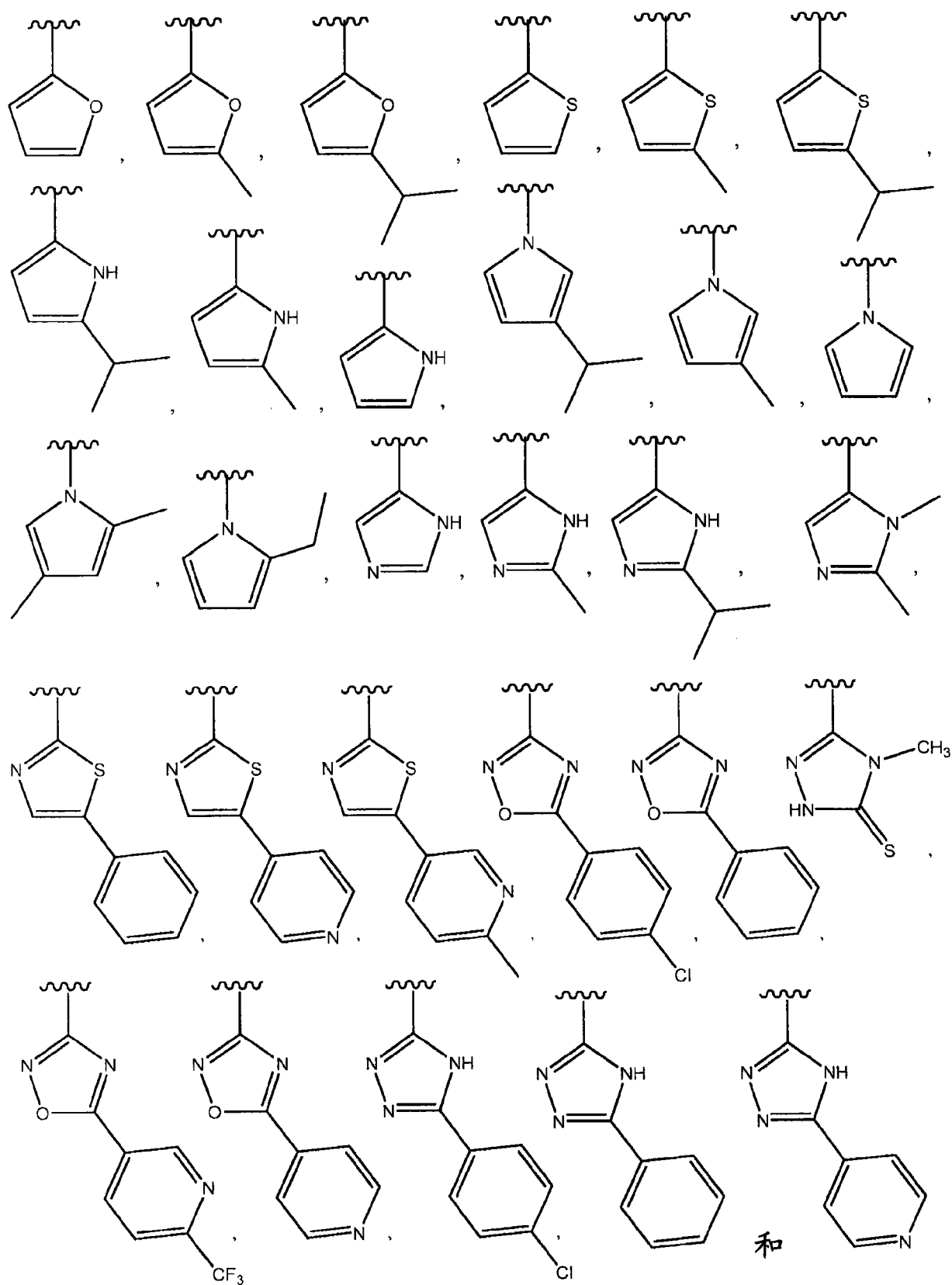


[0638]



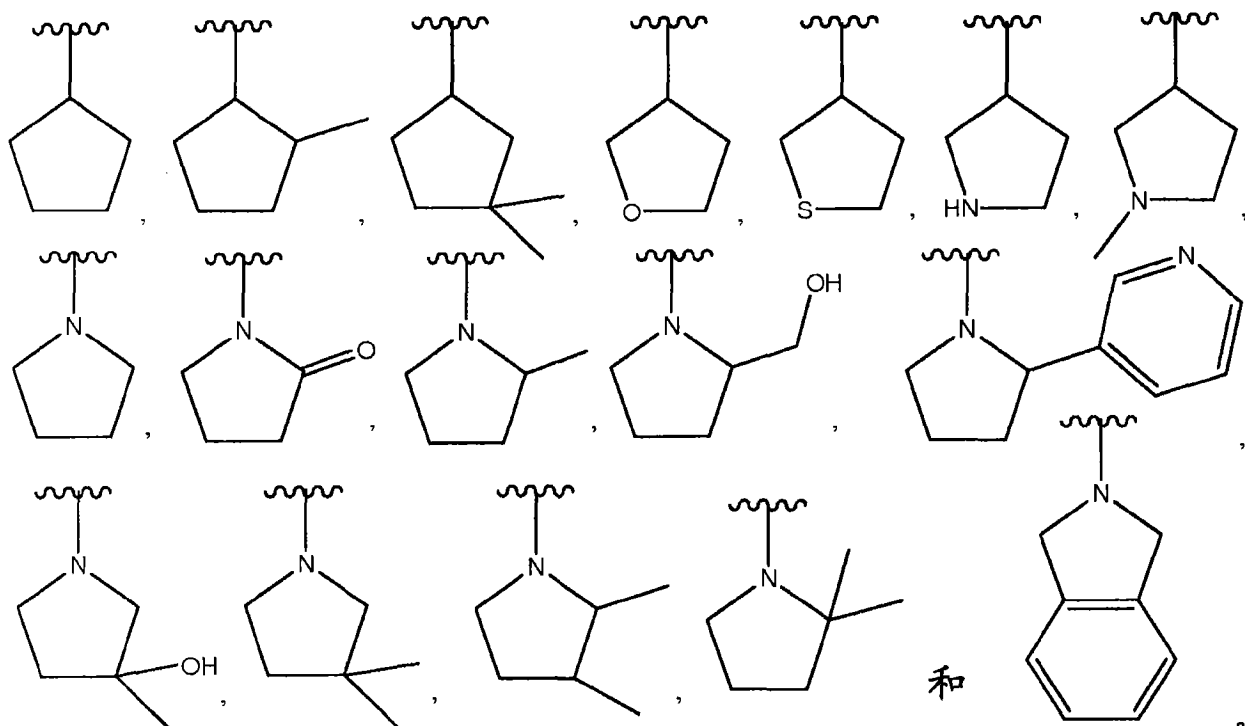
[0639] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是本文详述的化学式的化合物,例如式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是选自下列结构的5-元环杂芳基或取代的杂芳基:

[0640]



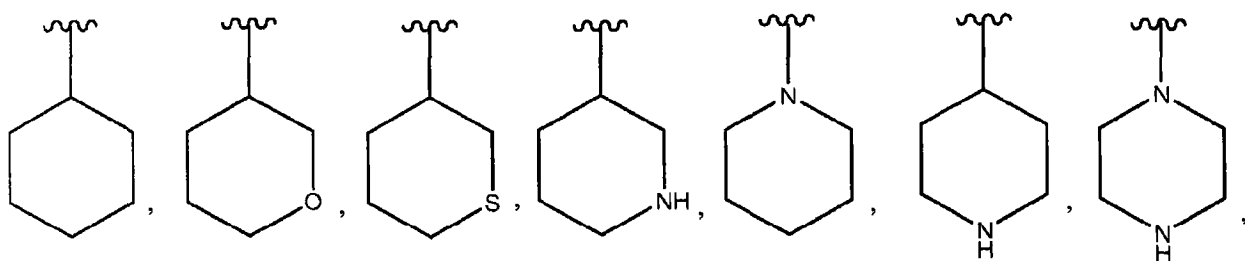
[0641] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是本文详述的化学式的化合物,例如式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是选自下列结构的5-元环取代的或未取代的环烷基或杂环基:

[0642]

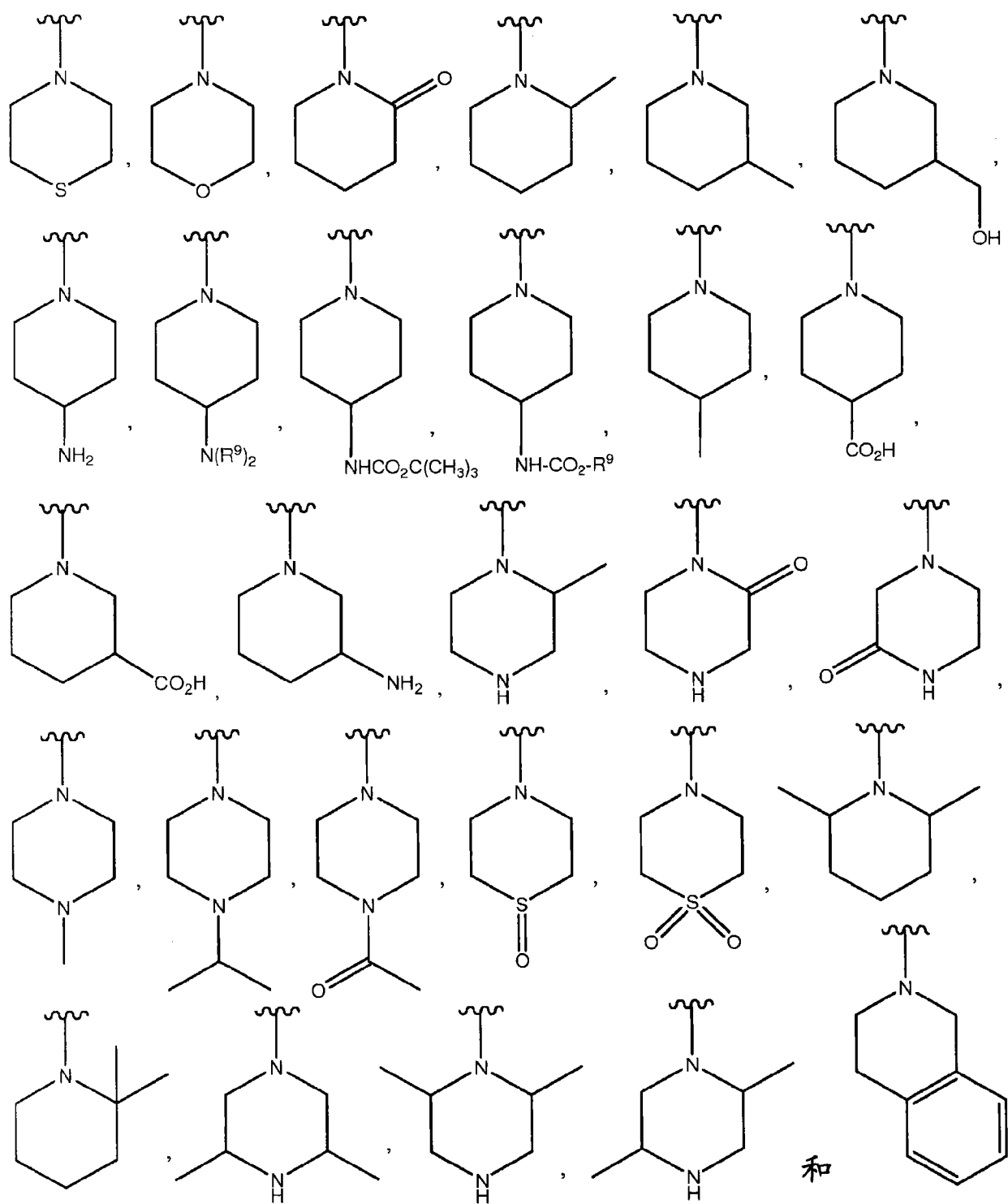


[0643] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是本文详述的化学式的化合物,例如式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是选自下列结构的6-元环取代的或未取代的环烷基或杂环基:

[0644]

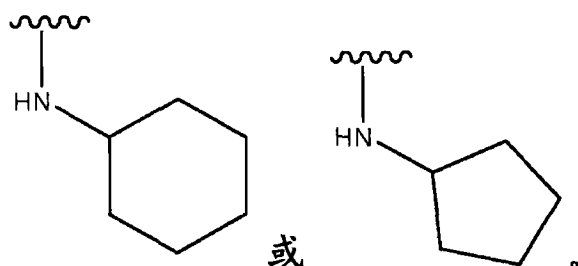


[0645]



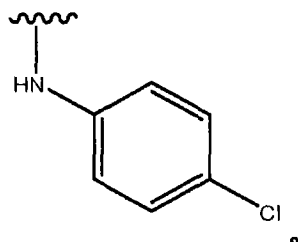
[0646] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式(I)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中Q是未取代的氨基、取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在一个特别的变通实施方案中,Q是未取代的氨基。在另一个变通实施方案中,Q是式 $-N(C_1-C_8 \text{ 烷基})_2$ 的取代的氨基,例如基团 $-N(\text{Me})_2$ 、 $-N(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。在另一个变通实施方案中,Q是式 $-N(\text{H})$ (环烷基或取代的环烷基)的取代的氨基,例如下式基团:

[0647]



[0648] 在另一个变通实施方案中, Q 是式 $-N(H)$ (芳基或取代的芳基) 的取代的氨基, 例如下式基团:

[0649]



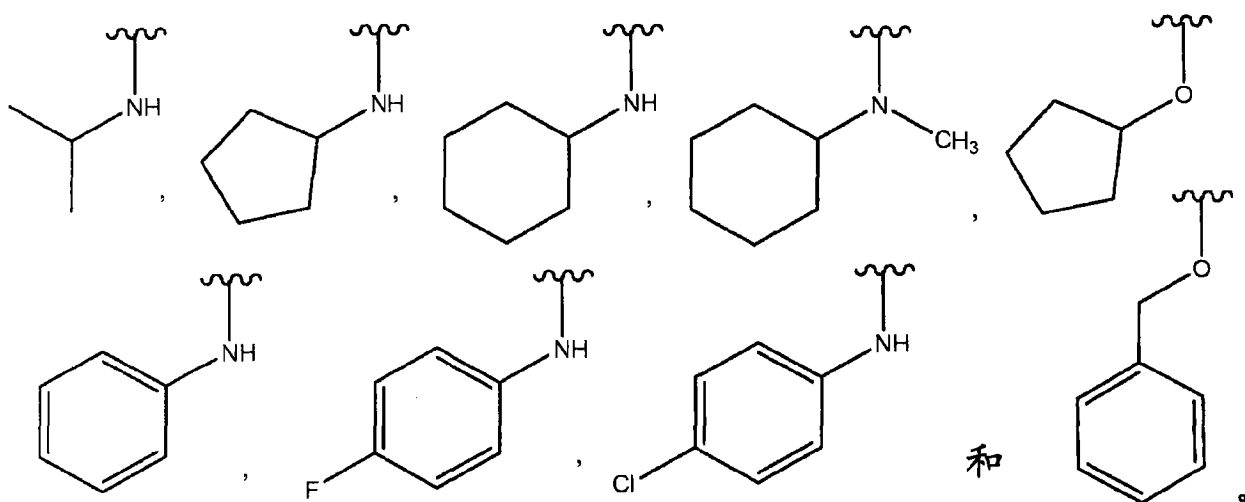
[0650] 在一个特别的变通实施方案中, Q 是氨基或取代的氨基, 并且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基。在另一个变通实施方案中, Q 是酰基氨基。在另一个变通实施方案中, Q 是酰基氨基并且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0651] 在另一个变通实施方案中, Q 是式 $-O-C_1-C_8$ 烷基的烷氧基, 例如基团 $-O-CH_2CH_3$ 。在另一个变通实施方案中, Q 是烷氧基并且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基。在进一步的变通实施方案中, Q 是羰基烷氧基。在另一个变通实施方案中, Q 是羰基烷氧基并且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0652] 在另一个变通实施方案中, Q 是酰基氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在一个变通实施方案中, Q 是酰基氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基并且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0653] 在一个变通实施方案中, Q 是选自下列结构的基团:

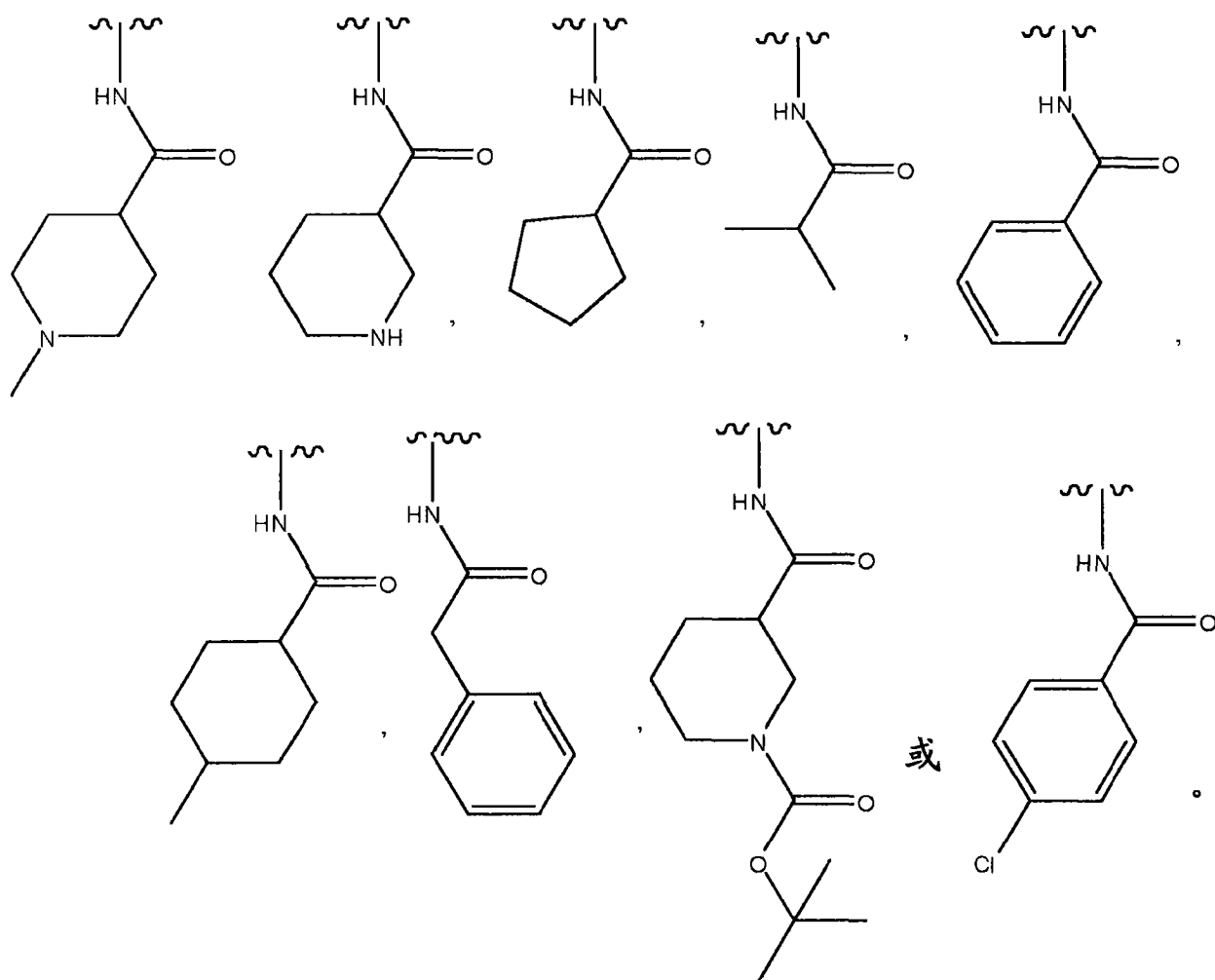
[0654]



[0655] 本发明还包括式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp) 或 (Va)-(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是氨基酰基。在一个变通实施方案中, Q 是氨基酰基, 其中 R_a 和 R_b 中至少一个是 H, 例如当 Q 是式 $-NHC(O)R_b$ 时。在一个变通实施方案中, Q 是氨基酰基, 其选自: $-NHC(O)$ -杂环基、 $-NHC(O)$ -取代的杂环基、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -环烷基、 $-NHC(O)$ -烷芳基

和 -NHC(O)- 取代的芳基。在另一个变通实施方案中, Q 是氨基酰基, 其选自 $\text{-NHC(O)-C}_5\text{-C}_7$ 杂环基、 $\text{-NHC(O)-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{-NHC(O)-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $\text{-NHC(O)-C}_1\text{-C}_3$ 烷芳基和 -NHC(O)- 取代的苯基。在一个特别的变通实施方案中, Q 是下式的基团:

[0656]

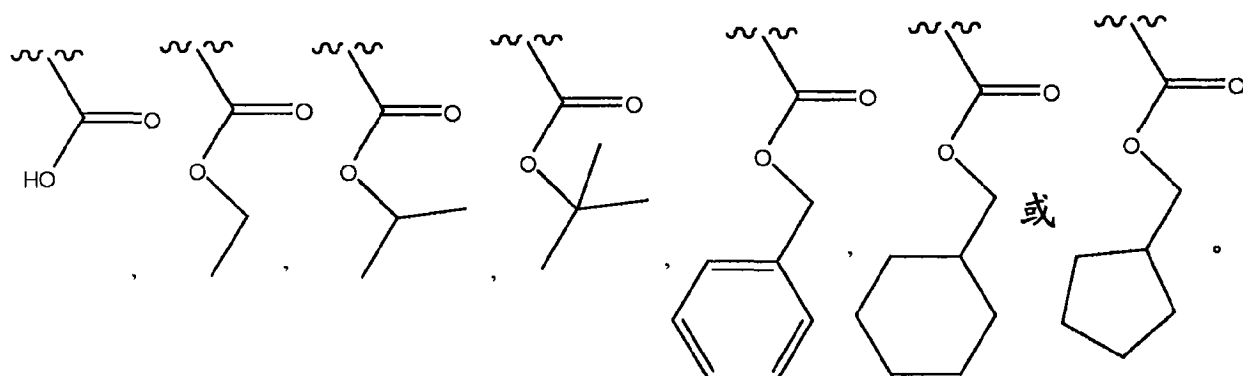


[0657] 在一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)–(IIh)、(IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是酰基氧基。

[0658] 在一个变通实施方案中, 本发明化合物是式 (I)、(E)、(F) 或 (Ia) 化合物或本文详述的上面任何变通实施方案, 或者是式 (IIa)–(IIh)、(IIIa)–(IIIo)、(IVa)–(IVp) 或 (Va)–(Vzf) 中任何一个的化合物, 其中 Q 是羰基烷氧基。

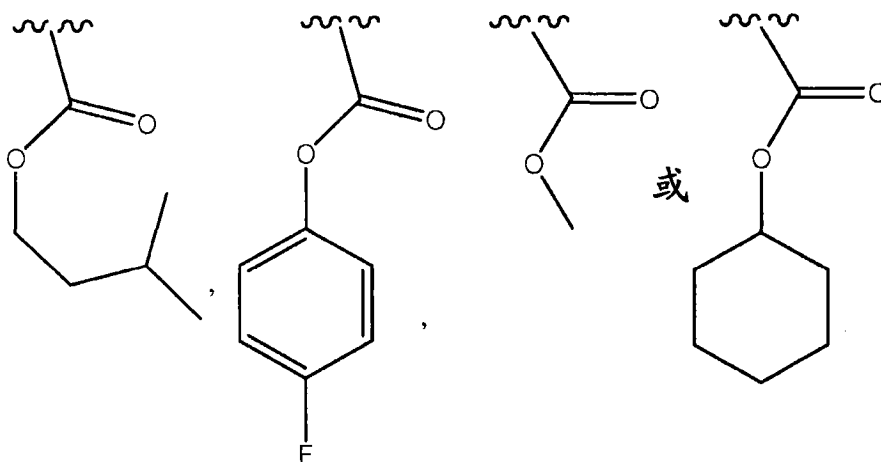
[0659] 在一个变通实施方案中, Q 是式 -C(O)-O-R 的羰基烷氧基, 其中 R 是 H、烷基、取代的烷基或烷芳基。在一个变通实施方案中, Q 是式 $\text{-C(O)-O-C}_1\text{-C}_6$ 烷基的羰基烷氧基。在一个特别的变通实施方案中, Q 是式 $\text{-C(O)-O-C}_2\text{H}_5$ 的羰基烷氧基。在一个变通实施方案中, Q 是羰基烷氧基, 其选自: $\text{-C(O)-O-C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{-C(O)-O-C}_1\text{-C}_3$ 烷芳基、 $\text{-C(O)-O-C}_1\text{-C}_3$ 取代的烷基和 -C(O)-OH 。在另一个变通实施方案中, Q 是 $\text{-C(O)-O-C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一个特别的变通实施方案中, Q 是下式的基团:

[0660]



[0661] 在另一个特别的变通实施方案中,化合物是本文详述的任何化学式的化合物,并且当应用时,Q是:

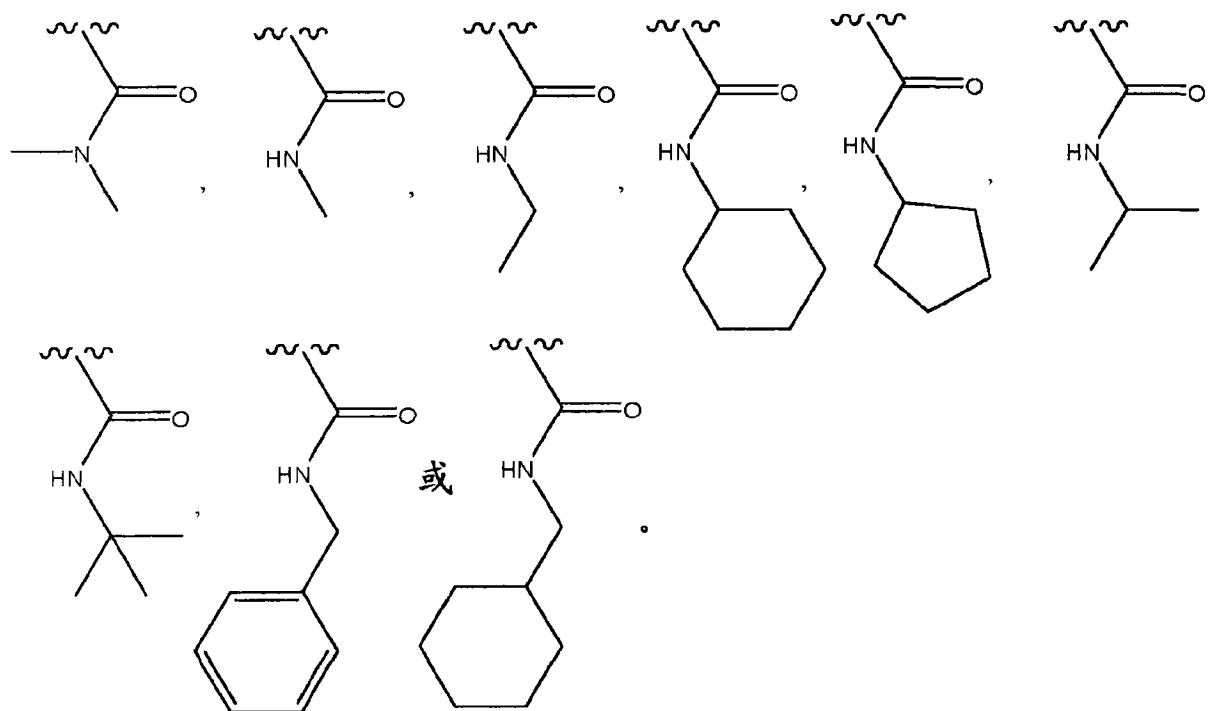
[0662]



[0663] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式(I)、(E)、(F)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIIf)、(IIIa)-(IIIi)、(IVa)-(IVk)或(Va)-(Vzv)中任何一个的化合物,其中Q是氨基羰基烷氧基。在一个变通实施方案中,Q是式 -NHC(O)-O-R_b 的氨基羰基烷氧基。在另一个变通实施方案中,Q是式 -NHC(O)-O-R_b 的氨基羰基烷氧基,其中 R_b 是取代的烷基。在一个特别的变通实施方案中,Q是式 $\text{-NHC(O)-O-CH}_2\text{-C(Cl)}_3$ 基团。

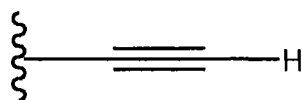
[0664] 本发明还包括式(I)、(E)、(F)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIIf)、(IIIa)-(IIIi)、(IVa)-(IVk)或(Va)-(Vzv)中任何一个的化合物,其中Q是酰基氨基。在一个变通实施方案中,Q是酰基氨基,其中 R_a 和 R_b 中至少一个是H,例如当Q是式 $\text{-C(O)N(H)(R}_b)$ 时。在另一个变通实施方案中,Q是酰基氨基,其中 R_a 和 R_b 都是烷基。在一个变通实施方案中,Q是酰基氨基,其选自: -C(O)-N(H)(烷基) 、 -C(O)-N(烷基)_2 、 -C(O)-N(H)(烷芳基) 和 -C(O)-N(H)(芳基) 。在另一个变通实施方案中,Q是酰基氨基,其选自: -C(O)-N(H)_2 、 $\text{-C(O)-N(H)(C}_1\text{-C}_8\text{烷基)}$ 、 $\text{-C(O)-N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 和 $\text{-C(O)-N(H)(C}_1\text{-C}_3\text{烷芳基)}$ 。在一个特别的变通实施方案中,Q是下式的基团:

[0665]



[0666] 在另一个变通实施方案中,化合物是本文详述的任何化学式的化合物,并且当应用时,Q 是炔基并且是下式化合物:

[0667]



[0668] 在一个变通实施方案中,本文详述的任何化学式,当应用时,可以具有上文详述的Q 基团。应当理解的是,“当应用时”表示如果化学式包含该结构,这些Q 基团是一个变通实施方案。例如,如果给定的化学式不含这些结构,其中Q 是苯基,那么苯基不适用于该特别的化学式,但仍适用于包含这些结构的化学式,其中Q 是苯基。

[0669] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物是式(I)、(E) 或(F) 化合物,其中R¹ 是未取代的烷基,R^{2a}、R^{3a}、R^{3b}、R¹⁰ 是H,X⁷、X⁸、X⁹ 和X¹⁰ 各自独立地是N 或CH,R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e} 和R^{8f} 各自独立地是H 或羟基,并且Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基,包括但不限于取代的或未取代的苯基或吡啶基。当Q 是取代的苯基或吡啶基时,在一个变通实施方案中,其被至少一个甲基取代。

[0670] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物是式(I)、(E) 或(F) 化合物,其中R¹ 是取代的或未取代的C₁-C₈ 烷基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基;R² 是H、未取代的C₁-C₈ 烷基或卤素;R^{3a} 和R^{3b} 各自独立地是H 或卤素;X⁷、X⁸、X⁹ 和X¹⁰ 各自是CR⁴,其中R⁴ 如式(I) 所定义的,或者在一个特别的变通实施方案中,R⁴ 是H、卤素、吡啶基、甲基或三氟甲基;R¹⁰ 是H 并且Q 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基,包括但不限于取代的或未取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个特别的变通实施方案中,Q 是被至少一个取代的或未取代的C₁-C₈ 烷基、卤素或全卤代烷基取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个变通实施方案中,提供本文详述的变通实施方案的化合物,其中R¹ 是丙醇基、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2- 甲基丁基、丙醛、1- 甲

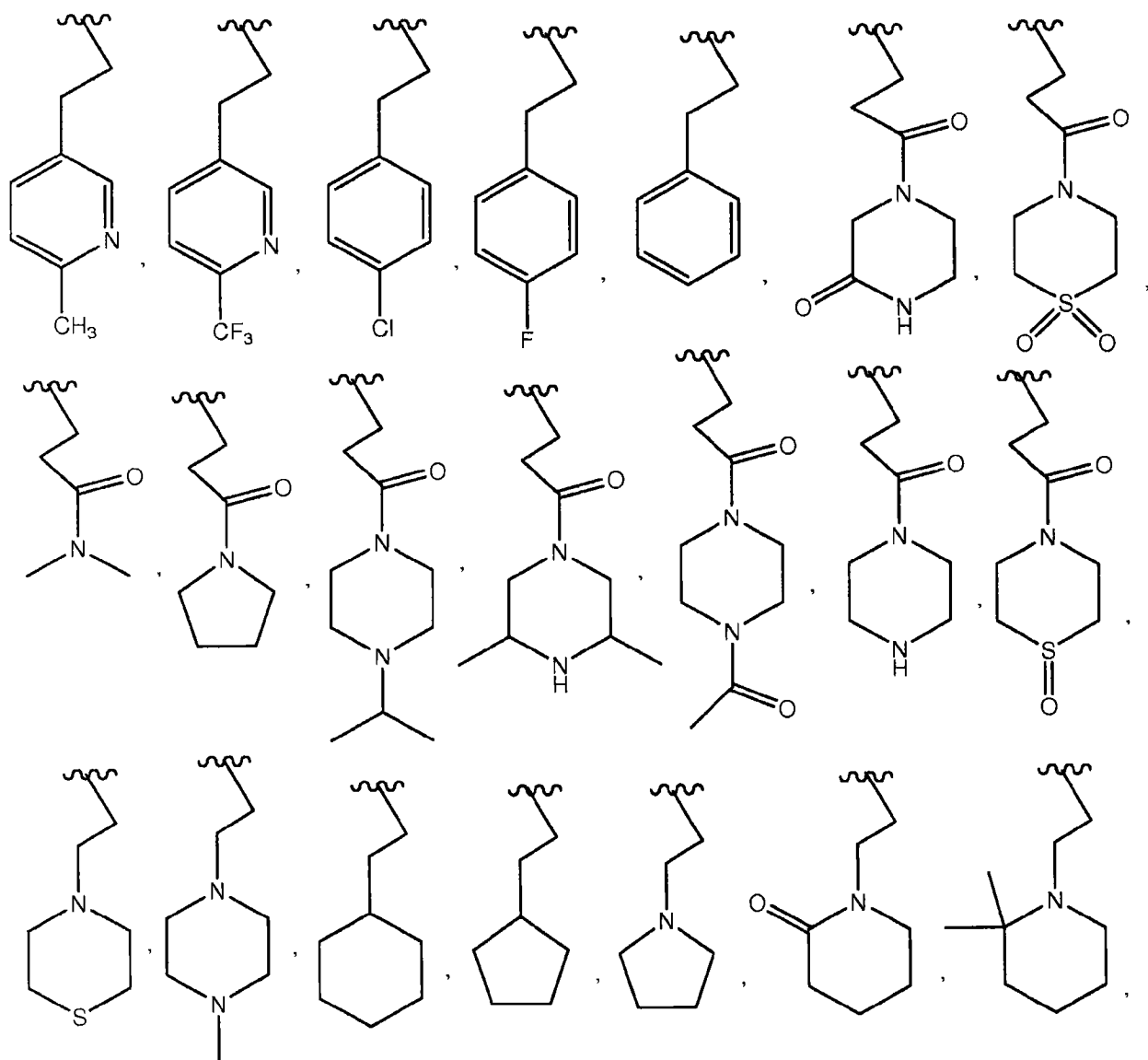
基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

[0671] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物是式(I)、(E)或(F)化合物,其中 R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基; R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是H或卤素; R^4 各自独立地是H、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H;并且Q是取代的或未取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、环戊基或吡咯烷基。本发明还包括式(I)、(E)或(F)化合物,其中 R^1 是甲基; X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 CR^4 ,并且 R^4 各自独立地是H、卤素、甲基或三氟甲基。本发明包括化合物,其中在详述的任何变通实施方案中Q被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基取代。

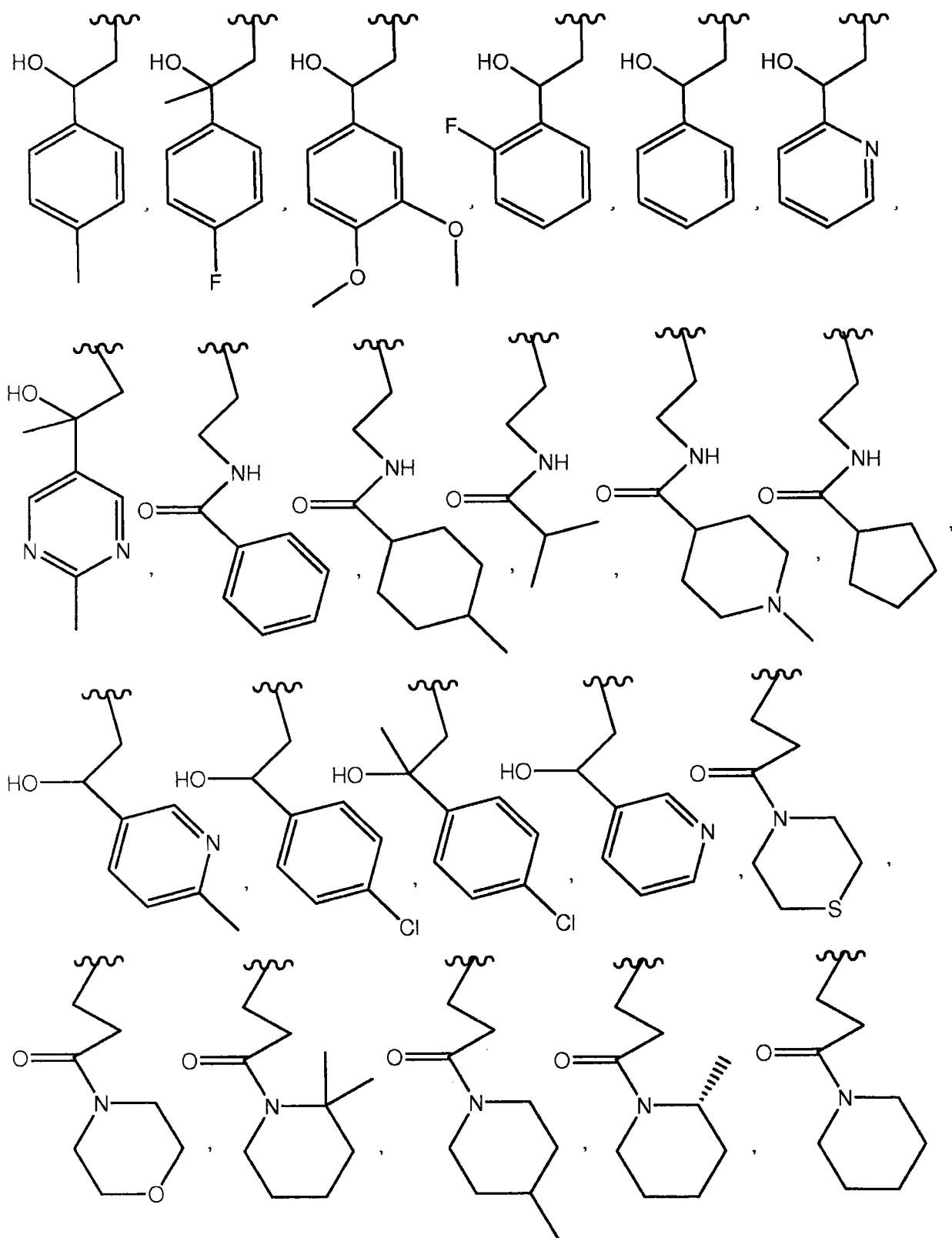
[0672] 在一个特别的变通实施方案中,化合物是式(I)、(E)或(F)化合物,其中 R^1 是取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是H、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是H; R^4 各自独立地是H、卤素或者取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是H; R^{10} 是H、卤素、取代的或未取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基。在该变通实施方案的一方面,Q可以是取代的或未取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫代吗啉基。在该变通实施方案的另一方面,Q是被至少一个甲基或卤素基团取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫代吗啉基。在该变通实施方案的另一方面, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 并且 R^4 各自独立地是H、卤素或甲基。

[0673] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式(I)、(E)或(Ia)化合物或本文详述的上面任何变通实施方案,或者是式(IIa)-(IIh)、(IIIa)-(IIIo)、(IVa)-(IVp)或(Va)-(Vzf)中任何一个的化合物,其中q、m、Q和 $R^{8a}-R^{8f}$ 一起形成下列结构的基团:

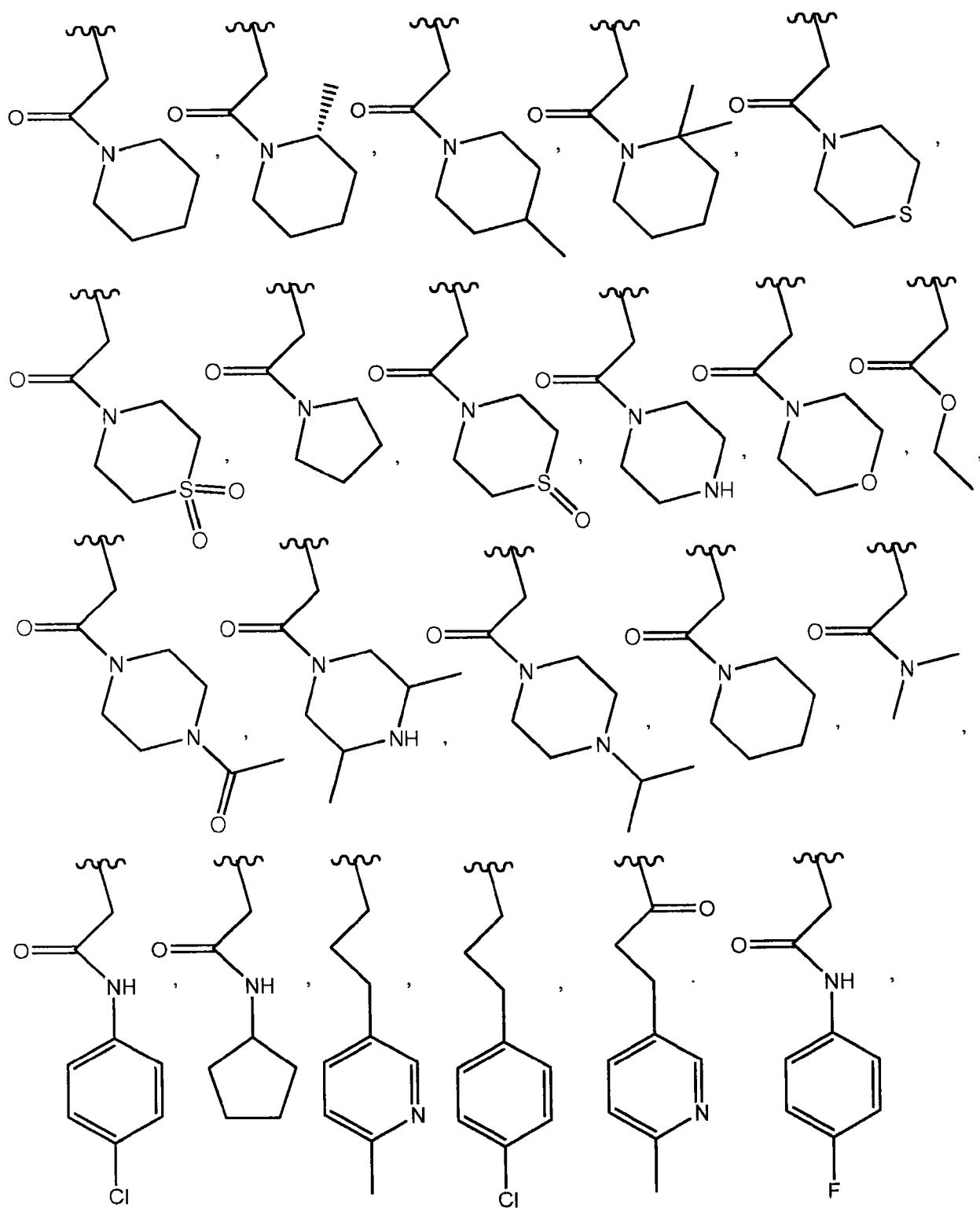
[0674]



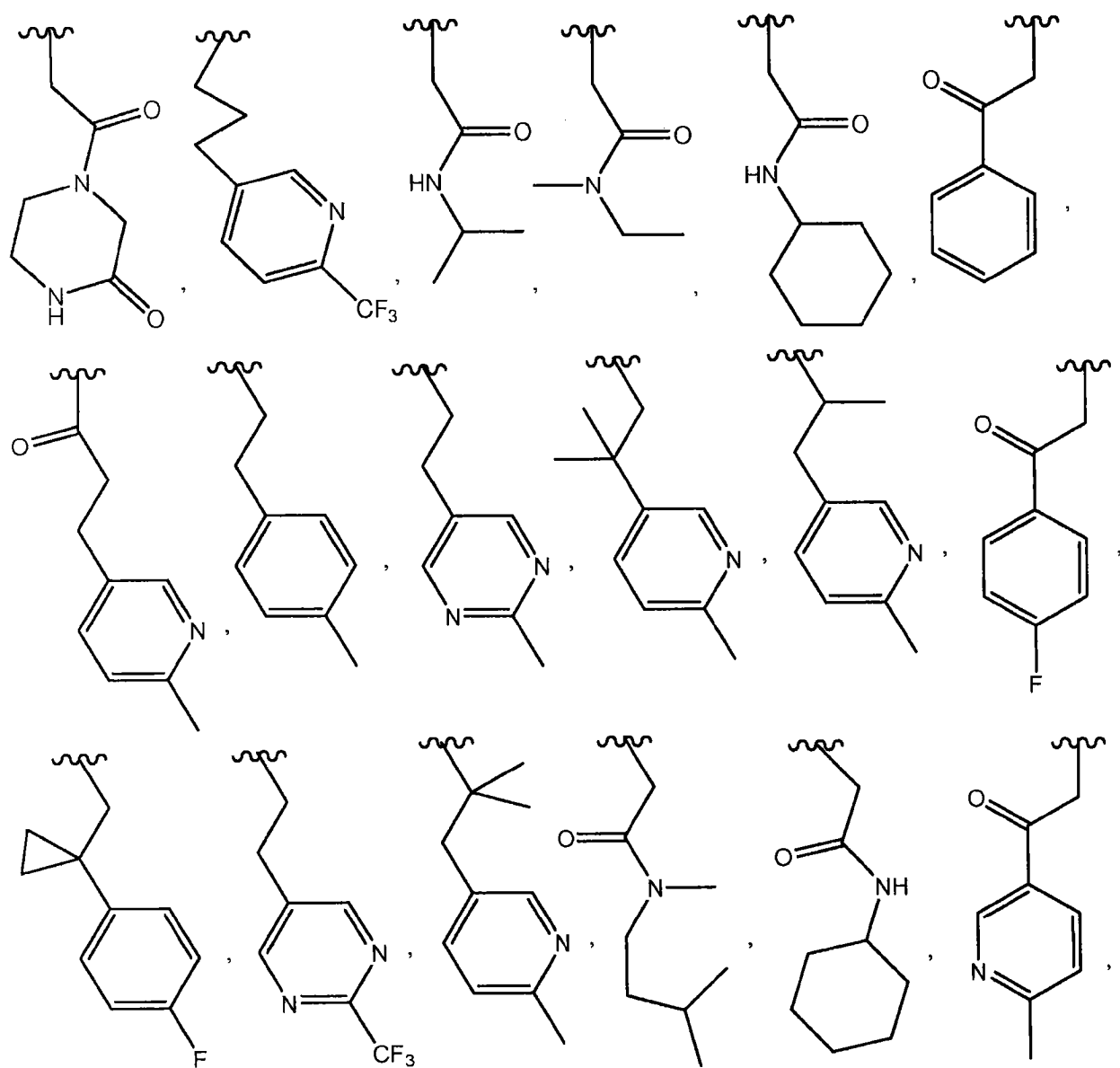
[0675]



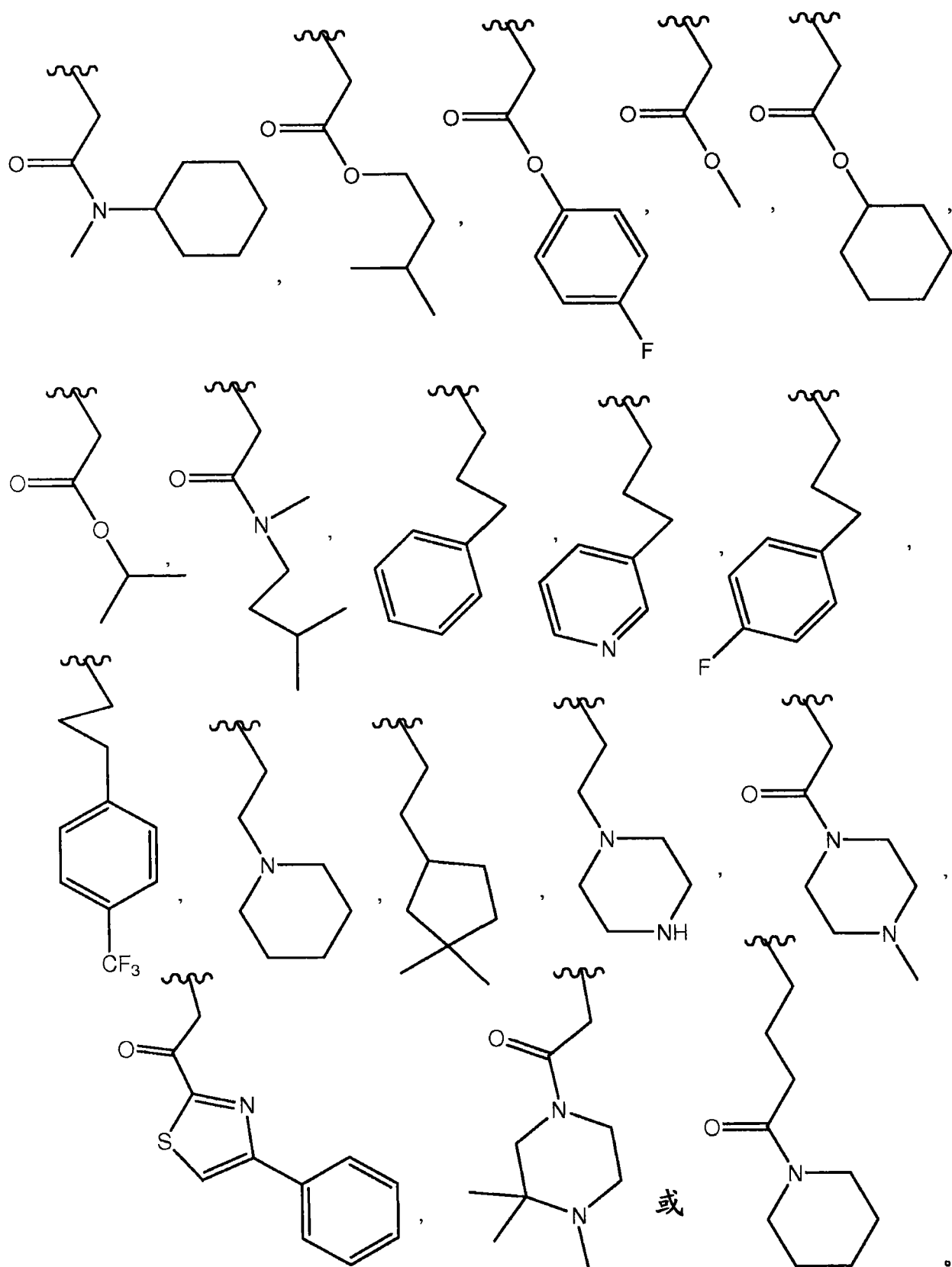
[0676]



[0677]

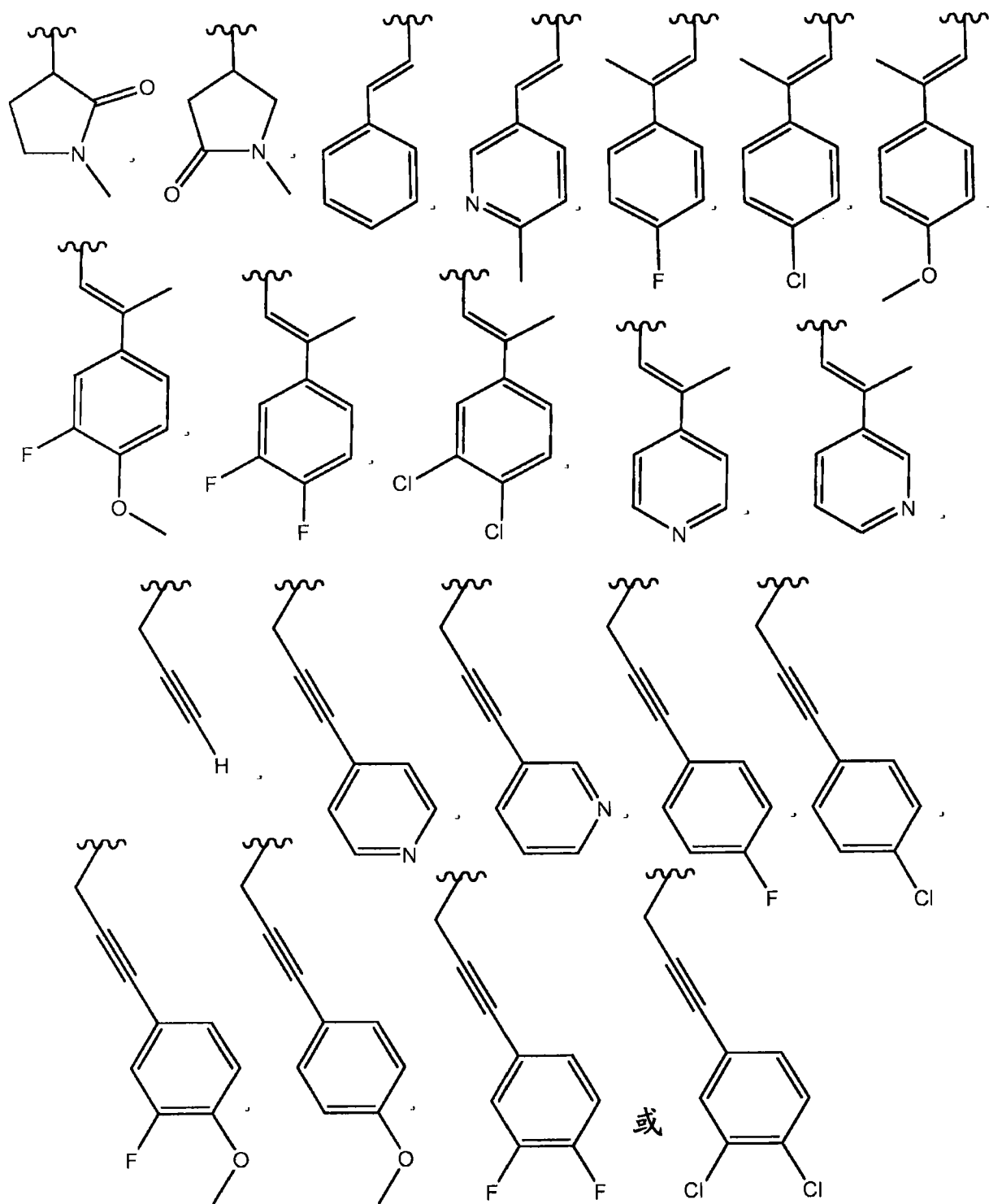


[0678]



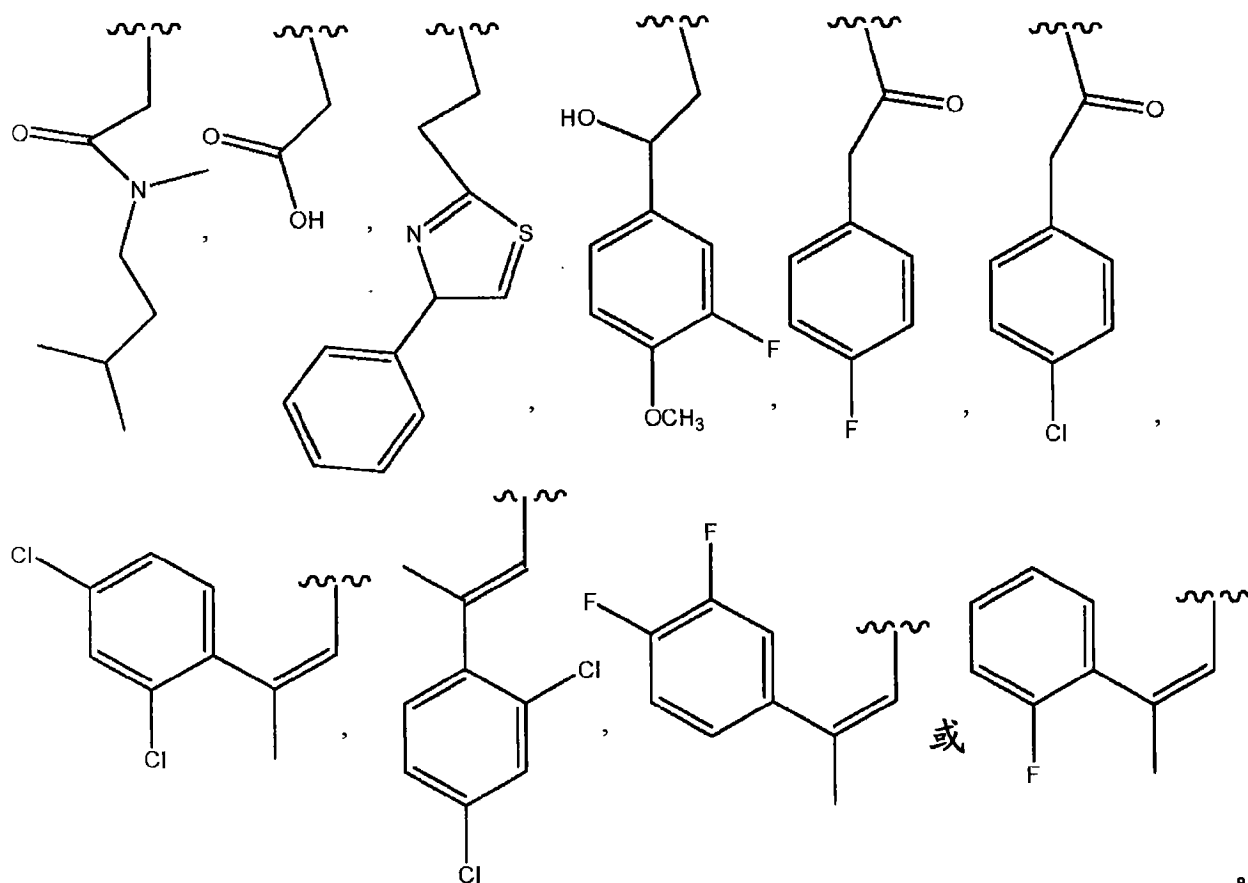
[0679] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物是式 (E) 或 (F) 化合物或本文详述的上面任何可用的变通实施方案,其中 q、m、n、Q、R^{8a}-R^{8f}、R¹¹ 和 R¹² 当应用时一起形成下列结构的基团:

[0680]



[0681] 在另一个变通实施方案中,本文详述的任何化学式,当应用时,在一个变通实施方案中,可以具有 q 、 m 、 n 、 Q 、 R^{8a} - R^{8f} 、 R^{11} 和 R^{12} 当应用时一起形成下列结构的基团:

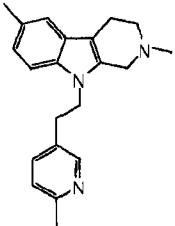
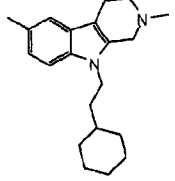
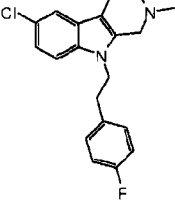
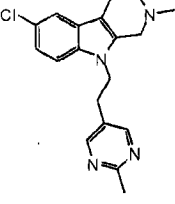
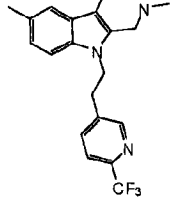
[0682]

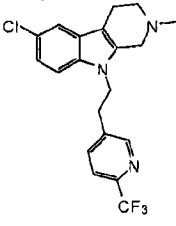
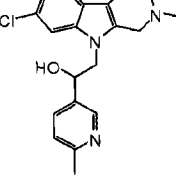
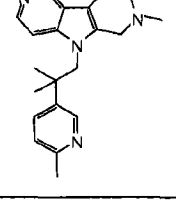
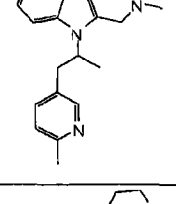
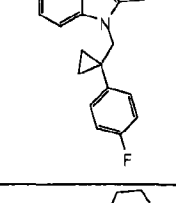
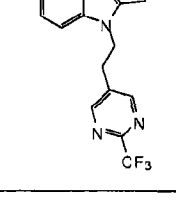


[0683] 表 2 描述了本发明化合物的实例。即使没有描述盐,所述化合物也可以作为盐存在,并且应当理解的是,本发明包括本文所述化合物的所有盐和溶剂化物,以及化合物的非盐和非溶剂化物形式,这是技术人员所公知的。

[0684] 表 2. 本发明代表性的化合物

[0685]

实施例号	化合物号	结构
19	1	
20	2	
21	3	
22	4	
23	5	

实施例号	化合物号	结构
24	6	
25	7	
26	8	
27	9	
28	10	
29	11	

[0686]

实施例号	化合物号	结构
30	12	
31	13	
32	14	
33	15	
34	16	
35	17	

实施例号	化合物号	结构
36	18	
37	19	
38	20	
39	21	
40	22	
41	23	

[0687]

实施例号	化合物号	结构
42	24	
43	25	
44	26	
45	27	
46	28	
47	29	

实施例号	化合物号	结构
48	30	
49	31	
50	32	
51	33	
52	34	
53	35	

[0688]

实施例号	化合物号	结构
54	36	
55	37	
56	38	
57	39	
58	40	
59	41	

实施例号	化合物号	结构
60	42	
61	43	
62	44	
63	45	
64	46	
145	47	

[0689]

实施例号	化合物号	结构
145	48	
145	49	
145	50	
145	51	
94	52	

实施例号	化合物号	结构
95	53	
81	54	
69	55	
82	56	
75	57	

[0690]

实施例号	化合物号	结构
87	58	
83	59	
84	60	
85	61	

实施例号	化合物号	结构
86	62	
145	63	
76	64	
77	65	

[0691]

实施例号	化合物号	结构
78	66	
79	67	
145	68	
145	69	

实施例号	化合物号	结构
71	70	
70	71	
72	72	
145	73	

[0692]

实施例号	化合物号	结构
145	74	
145	75	
145	76	
90	77	

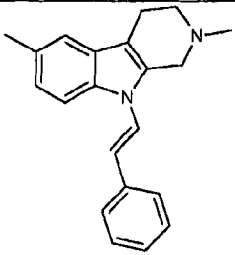
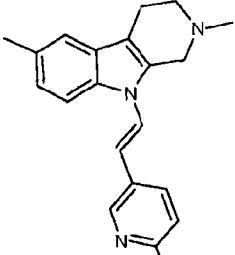
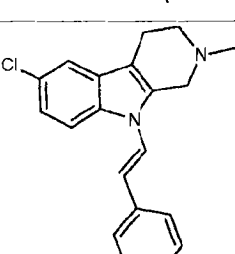
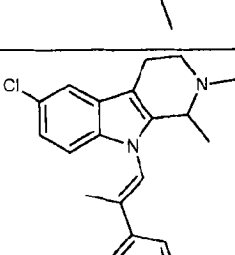
实施例号	化合物号	结构
91	78	
68	79	
92	80	
67	81	

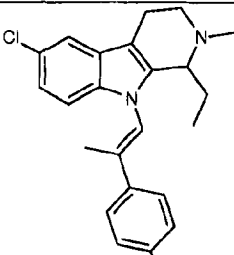
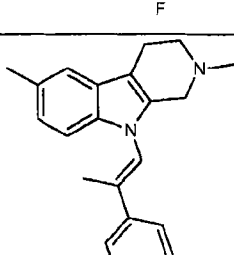
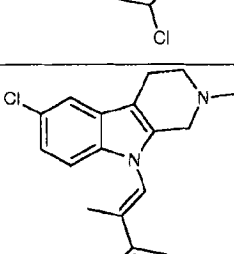
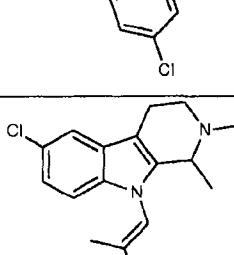
[0693]

实施例号	化合物号	结构
89	82	
88	83	
145	84	
145	85	
93	86	

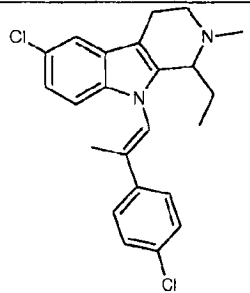
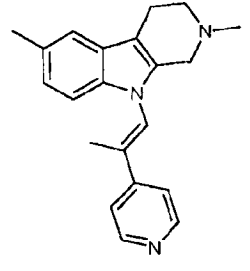
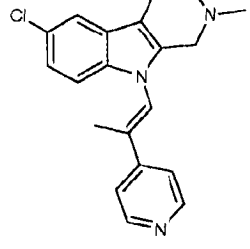
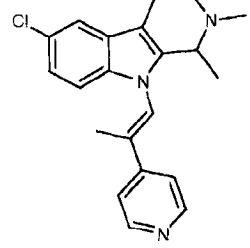
实施例号	化合物号	结构
145	87	
145	88	
145	89	
74	90	
80	91	

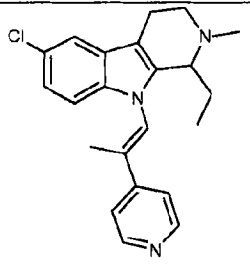
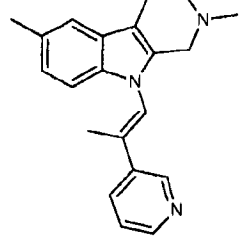
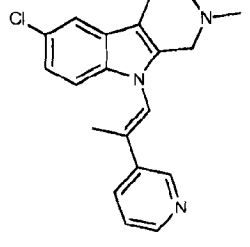
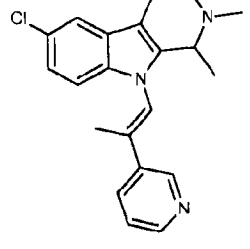
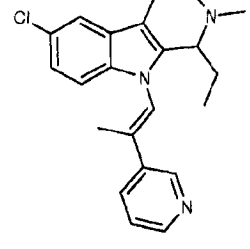
[0694]

实施例号	化合物号	结构
66	92	
145	93	
145	94	
145	95	

实施例号	化合物号	结构
145	96	
110	97	
111	98	
112	99	

[0695]

实施例号	化合物号	结构
113	100	
145	101	
145	102	
145	103	

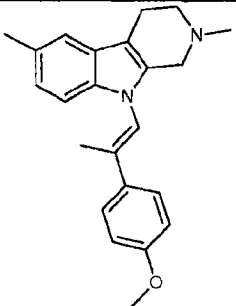
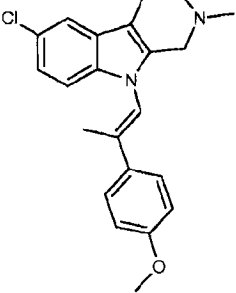
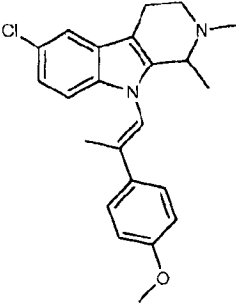
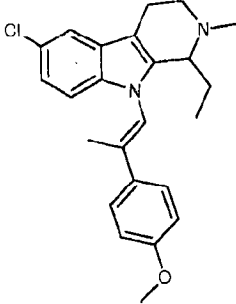
实施例号	化合物号	结构
145	104	
145	105	
116	106	
117	107	
114	108	

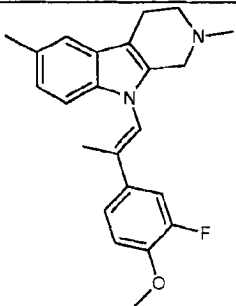
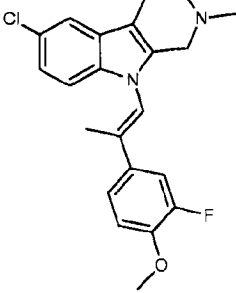
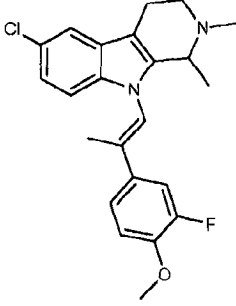
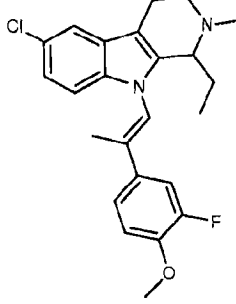
[0696]

实施例号	化合物号	结构
102	109	
103	110	
98	111	
97	112	

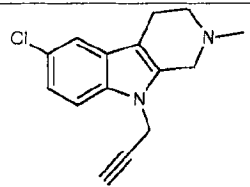
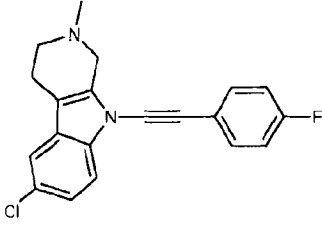
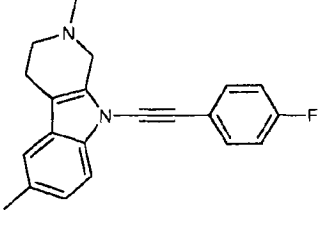
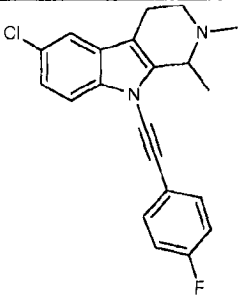
实施例号	化合物号	结构
115	113	
96	114	
105	115	
104	116	

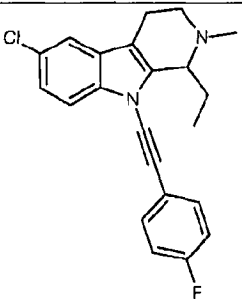
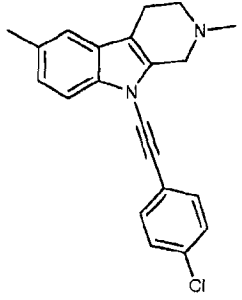
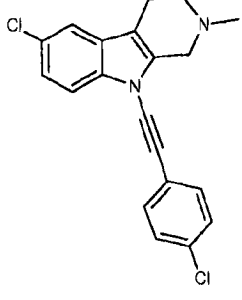
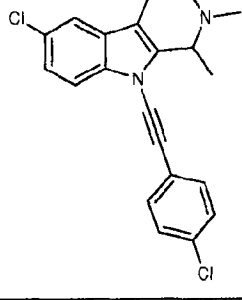
[0697]

实施例号	化合物号	结构
118	117	
119	118	
120	119	
121	120	

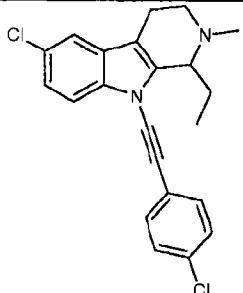
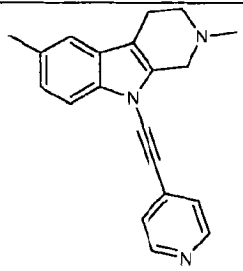
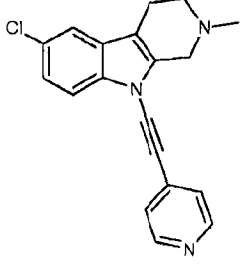
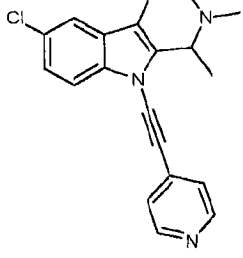
实施例号	化合物号	结构
99	121	
100	122	
122	123	
123	124	

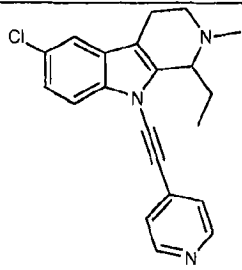
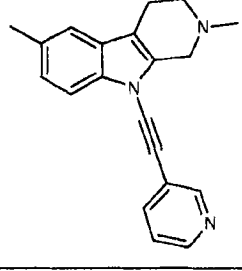
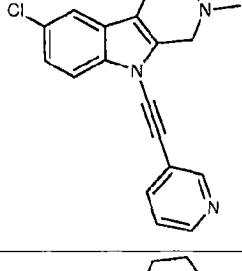
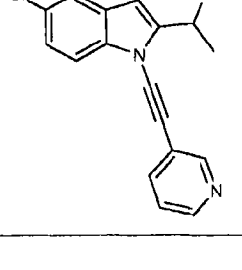
[0698]

实施例号	化合物号	结构
65, 73	125	
145	126	
145	127	
106	128	

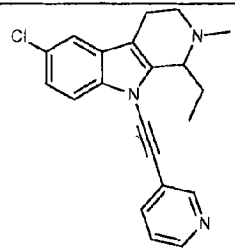
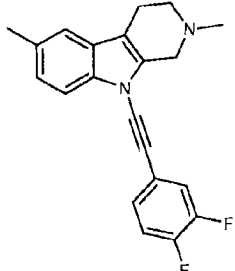
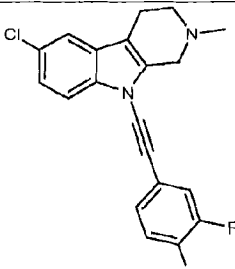
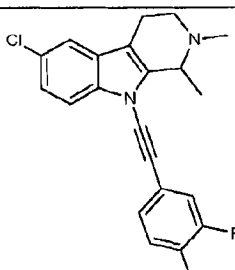
实施例号	化合物号	结构
101	129	
107	130	
145	131	
108	132	

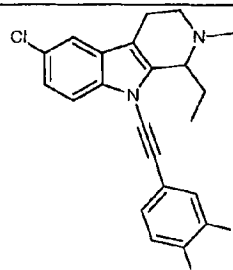
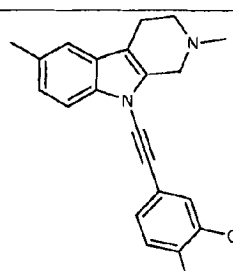
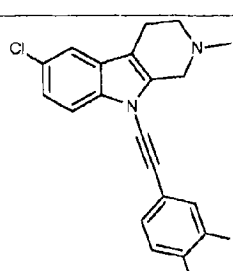
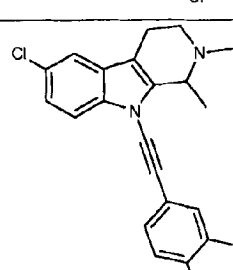
[0699]

实施例号	化合物号	结构
145	133	
145	134	
145	135	
145	136	

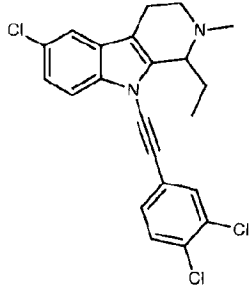
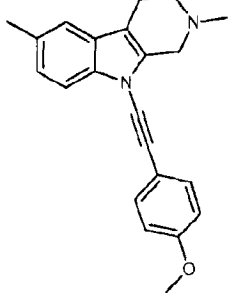
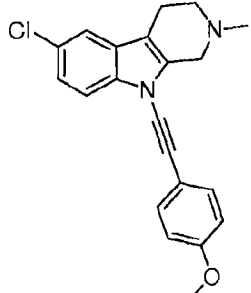
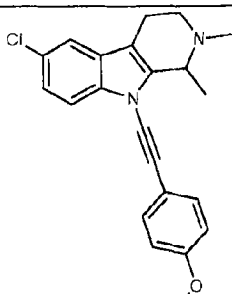
实施例号	化合物号	结构
145	137	
145	138	
145	139	
145	140	

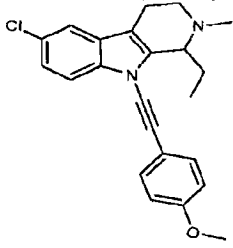
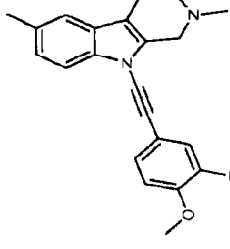
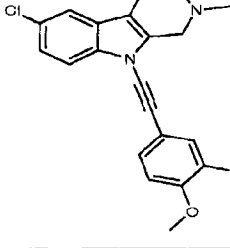
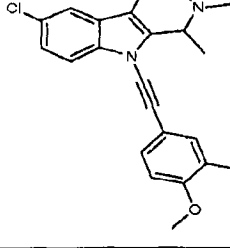
[0700]

实施例号	化合物号	结构
145	141	
145	142	
145	143	
145	144	

实施例号	化合物号	结构
145	145	
145	146	
145	147	
145	148	

[0701]

实施例号	化合物号	结构
145	149	
145	150	
145	151	
145	152	

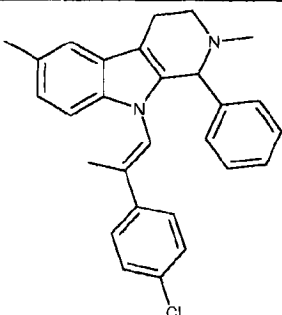
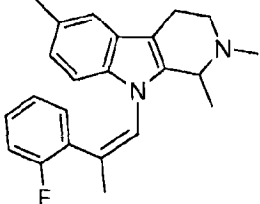
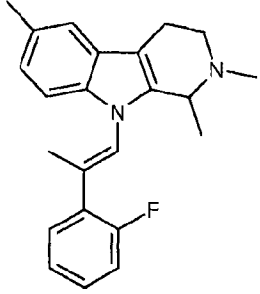
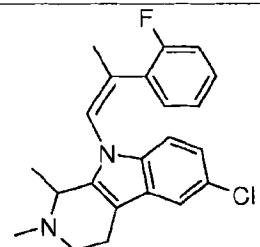
实施例号	化合物号	结构
145	153	
145	154	
109	155	
145	156	

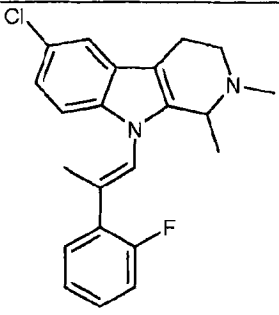
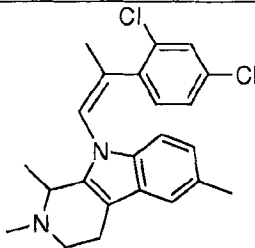
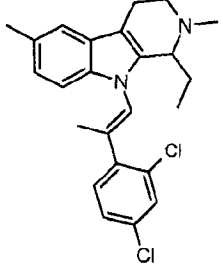
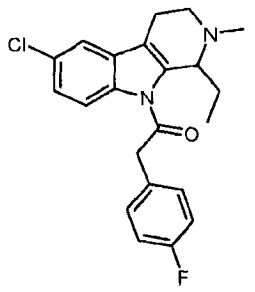
[0702]

实施例号	化合物号	结构
145	157	
145	158	
124	159	
125	160	

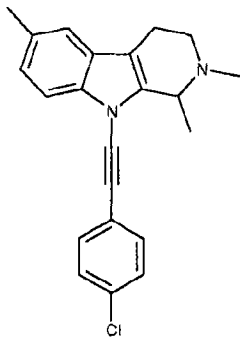
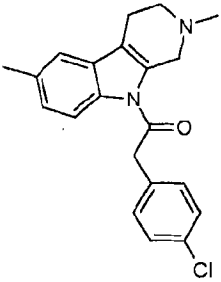
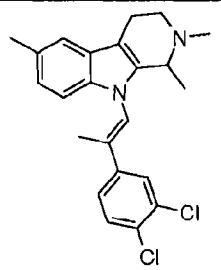
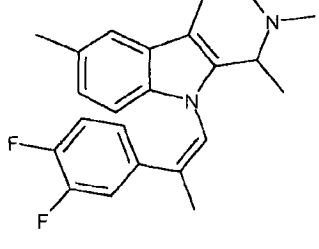
实施例号	化合物号	结构
126	161	
127	162	
128	163	

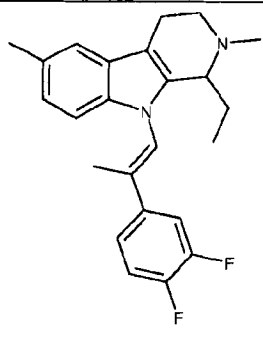
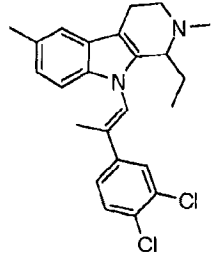
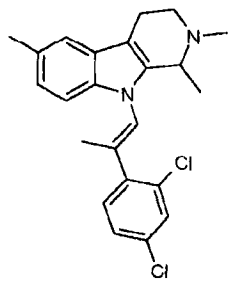
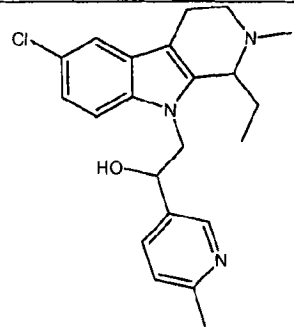
[0703]

实施例号	化合物号	结构
129	164	
130	165	
131	166	
132	167	

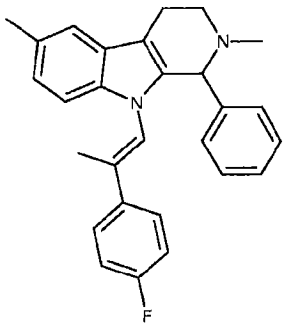
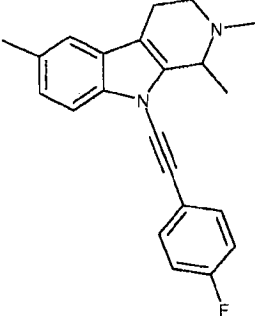
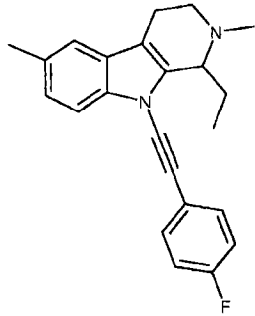
实施例号	化合物号	结构
133	168	
134	169	
135	170	
136	171	

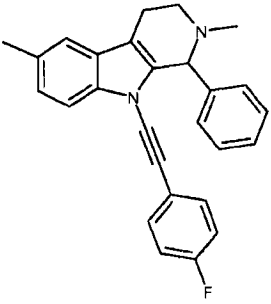
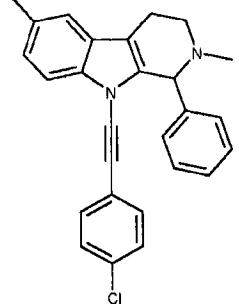
[0704]

实施例号	化合物号	结构
137	172	
138	173	
139	174	
140	175	

实施例号	化合物号	结构
141	176	
142	177	
143	178	
145	179	

[0705]

实施例号	化合物号	结构
145	180	
145	181	
145	182	

实施例号	化合物号	结构
145	183	
144	184	

[0706] 本文详述的任何化合物的药物组合物包括在本发明内。因此,本发明包括包含本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体或赋形剂的药物组合物。本发明的药物组合物可以采取适用于口服、含服、非肠道、经鼻、局部或直肠施用的形式,或者适于通过吸入施用的形式。

[0707] 本发明化合物、例如式 I 化合物、包括表 1 中列出的化合物可以用于调节组胺受体的方法。

[0708] 在一个变通实施方案中,本发明化合物是为施用于个体而制备的合成的化合物。在另一个变通实施方案中,提供了包含基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个变通实施方案中,本发明包括包含本文详述的化合物和可药用载体的药物组合物。在另一个变通实施方案中,提供了施用化合物的方法。纯化的形式、药物组合物和施用化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0709] 生物学试验概述

[0710] 可以测定本文公开的化合物与一组胺能 G 蛋白偶联受体的结合特性,所述胺能 G 蛋白偶联受体包括肾上腺素能受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体、组胺受体和咪唑啉受体。

结合特性可以通过本领域已知的方法评价,例如竞争性结合试验。在一个变通实施方案中,化合物通过本文详述的结合试验评价。还可以在基于细胞的试验或在体内模型中测定本文公开的化合物,来进一步表征。在一方面,本文公开的化合物是本文详述的任何式的化合物,并且进一步显示一种或多种以下特性:抑制配体与肾上腺素能受体(例如 α 1D、 α 2A 和 α 2B) 结合、抑制配体与 5-羟色胺受体(例如 5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 5-HT7) 结合、抑制配体与多巴胺受体(例如 D2L) 结合以及抑制配体与组胺受体(例如 H1、H2 和 H3) 结合;对 5-羟色胺受体(例如 5-HT2A、5-HT6) 的激动剂/拮抗剂活性;对多巴胺受体(例如 D2L、D2S) 的激动剂/拮抗剂活性;对组胺受体(例如 H1) 的激动剂/拮抗剂活性;在神经突增生试验中的活性;在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效;以及在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0711] 在一个变通实施方案中,在本文所述的试验中测定对配体与受体结合的抑制。在另一个变通实施方案中,在本领域已知的试验中测定对配体结合的抑制。在一个变通实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在一个变通实施方案中,配体与受体的结合被抑制大于约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个或约 85-95% 或约 90-100%,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在一个变通实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80% $\pm$ 20%,如在本领域已知的试验中所测定的那样。

[0712] 在一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体(例如 α 1D、 α 2A、 α 2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2、H3) 的结合。在一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,并且进一步显示对一种或多种本文详述的受体(例如 5-羟色胺受体 5-HT2A、5-羟色胺受体 5-HT6、多巴胺受体 D2L 和多巴胺受体 D2S、组胺受体 H1) 的激动剂或拮抗剂活性,如在本文描述的试验中所测定的那样。在一个变通实施方案中,在一个实施方案中,本发明化合物抑制 5-羟色胺受体 5-HT2A 的激动剂响应至少约以下各值中的任何一个:50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0713] 在一个变通实施方案中,本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,即抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,并且进一步刺激神经突增生,如本文所述的试验中所测定的那样。某些本发明化合物在应用培养的原代神经元的神经突增生试验中显示活性(参见实施例 11B)。得到的数据显示本发明化合物具有与自然存在的原型的神经营养蛋白、例如脑源性神经营养因子(BDNF) 和神经生长因子(NGF) 强度相当的活性。值得注意的是,神经突增生起到新的突触发生的关键作用,这对神经元障碍的治疗是有益的。在一个变通实施方案中,观察到神经突增生的效价为约 1 μ M,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在另一个变通实施方案中,观察到神经突增生的效价为约 500nM。在进一步的变通实施方案中,观察到神经突增生的效价为约 50nM。在另一个变通实施方案中,观察到神经突增生的效价为约 5nM。

[0714] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,并且进一步刺激神经突增生。

[0715] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合和 / 或显示以上所述的神经递质受体结合特性,并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效。由于 H1 拮抗作用可以引起镇静、体重增加和认知降低,对该受体的低亲和力 (在本文所述的试验中,在 1 μ M 抑制美吡拉敏的结合小于约 80%) 可能与促 - 认知作用和更加需要的副作用特性相关。另外,具有增强的作为 5-HT6 拮抗剂的效力的本发明化合物可能具有认知增强作用,因为 5- 羟色胺通过该受体所起的作用可能损害记忆。

[0716] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制至少一种并且至多 11 种本文详述的受体,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效并且进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0717] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效并且进一步刺激神经突增生。

[0718] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制至少一种并且至多 11 种本文详述的受体,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,即显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知功效,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性并且刺激神经突增生。

[0719] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,并且进一步具有抗精神病效应,如在精神分裂症的临床前模型中所测定的那样,即显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0720] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效并且进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0721] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效并且进一步刺激神经突增生。

[0722] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害,并且进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0723] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0724] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步刺激神经突增生,并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例

如增强记忆力和减少记忆损害。

[0725] 在进一步的变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种本文详述的受体结合,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,进一步刺激神经突增生,并且进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0726] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与至少一种并且至多 11 种受体结合,进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步显示对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,进一步刺激神经突增生并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0727] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生。在另一个变通实施方案中,本发明化合物显示在精神分裂症的临床前模型中的功效并且进一步刺激神经突增生。在另一个变通实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。在另一个变通实施方案中,本发明化合物显示在精神分裂症的临床前模型中的功效,进一步刺激神经突增生并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如增强记忆力和减少记忆损害。

[0728] 在一方面,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,并且抑制配体与 5-羟色胺受体 5-HT6 结合。在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,抑制配体与 5-羟色胺受体 5-HT6 结合并且抑制配体与任何一种或多种下列受体结合:5-羟色胺受体 5-HT7、5-HT2A 和 5-HT2C。在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,抑制配体与 5-羟色胺受体 5-HT6 结合并且抑制配体与任何一种或多种下列受体结合:5-羟色胺受体 5-HT7、5-HT2A 和 5-HT2C,并且进一步显示微弱抑制配体与组胺受体 H1 和 / 或 H2 结合。在一个变通实施方案中,特别需要还显示强烈抑制配体与 5-羟色胺受体 5-HT7 结合的本发明化合物。在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 结合,抑制配体与 5-羟色胺受体 5-HT6 结合并且进一步显示微弱抑制配体与组胺受体 H1 和 / 或 H2 结合。允许微弱抑制配体与组胺 H1 受体的结合,原因是已知该受体的激动剂牵涉于刺激记忆以及体重增加。在一个变通实施方案中,与组胺受体 H1 的结合被抑制小于约 80%。在另一个变通实施方案中,配体与组胺受体 H1 的结合被抑制小于约以下各值中的任何一个:75%、70%、65%、60%、55% 或 50%,如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0729] 在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与多巴胺受体 D2L 结合。在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与多巴胺受体 D2L 结合并且抑制配体与 5-羟色胺受体 5-HT2A 结合。在另一个变通实施方案中,本发明化合物抑制配体与组胺受体 H1 结合。在某些方面,本发明化合物进一步显示一种或多种下列特性:强烈抑制配体与 5-羟色胺 5-HT7 受体结合、强烈抑制配体与 5-羟色胺 5-HT2A 受体结合、强烈抑制配体与 5-羟色胺 5-HT2C 受体结合、微弱抑制配体与组胺 H1 受体结合、微弱抑制配体与组胺 H2 受体结合以及对 5-羟色胺受体 5-HT2A 的拮抗剂活性。

[0730] 在一个变通实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面,并且

进一步显示对一种或多种下列受体的激动剂 / 拮抗剂活性 :5- 羟色胺受体 5-HT_{2A}、5- 羟色胺受体 5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L}、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H₁。在一个变通实施方案中, 本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面, 并且进一步刺激神经突增生。在一个变通实施方案中, 本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面, 并且进一步显示在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效。在一个变通实施方案中, 本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面, 并且进一步显示在精神分裂症的临床前模型中的功效。在一个变通实施方案中, 本发明化合物显示本文详述的任何受体结合方面, 并且进一步显示在任何一种或多种激动剂 / 拮抗剂试验 (例如对 5- 羟色胺受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L}、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H₁)、神经突增生、与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型和精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0731] 在某些方面, 本发明化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α _{1D}、 α _{2A}、 α _{2B}、5- 羟色胺受体 5-HT₆ 和多巴胺受体 D_{2L} 结合至少约 80%, 如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在一个变通实施方案中, 结合被抑制至少约 80%, 如在适合的试验、例如在本文所述的试验中所测定的那样。在一个变通实施方案中, 配体与受体的结合被抑制大于约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个, 或者约 85% 至约 95%, 或者约 90% 至约 100%, 如在本领域已知的适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0732] 在某些方面, 本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性, 并且进一步显示抗精神病效应。公认的是本发明化合物具有类似于抗精神病活性化合物的结合特性。另外, 本发明化合物可能具有 dimebon 的认知增强特性, 并且因此增加这些抗精神病的分子的有益的药理学特性。在一个变通实施方案中, 本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性, 并且进一步显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促 - 认知作用, 例如增强记忆力和减少在临床前动物模型中的胆碱能功能减退引起的记忆损伤。在另一个变通实施方案中, 本发明化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性, 并且未显示在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中有促 - 认知作用。

[0733] 在一个变通实施方案中, 本发明化合物显示在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中有促 - 认知作用。在进一步的变通实施方案中, 本发明化合物在精神分裂症的临床前模型中具有抗精神病效应。在进一步的变通实施方案中, 本发明化合物显示在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中有促 - 认知作用, 并且进一步在精神分裂症的临床前模型中具有抗精神病效应。

[0734] 方法概述

[0735] 本文所述的化合物可以用于在个体、例如人中治疗、预防以下各项、延缓其发作和 / 或延缓其发展 : 认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一方面, 本文所述的化合物可以用于治疗、预防认知障碍, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在另一方面, 本文所述的化合物可以用于治疗、预防精神病性精神障碍, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在另一方面, 本文所述的化合物可以用于治疗、预防神经递质 - 介导的障碍, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中, 神经递质 - 介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、变应性疾病 (包括食物过敏症) 和涉及老化保护活性的疾病, 例如年龄相关的掉发 (脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍 (白内障)。在另一

个变通实施方案中,神经递质-介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛和变应性疾病(包括食物过敏症)。在另一个实施方案中,神经递质-介导的障碍包括阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉-巴综合征、轻度认知损伤、多发性硬化、中风和创伤性脑损伤。在另一个实施方案中,神经递质-介导的障碍包括精神分裂症、焦虑、双相性精神障碍、精神病和抑郁。在另一方面,本文所述的化合物可以用于治疗、预防神经元障碍,延缓其发作和/或延缓其发展。在一方面,本文所述的化合物还可以用于治疗、预防以下各项、延缓其发作和/或延缓其发展:认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍,其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的。

[0736] 本发明还提供了改善认知功能和/或降低精神病效应的方法,该方法包括给需要的个体施用对改善认知功能和/或降低精神病效应有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0737] 本发明还提供了在个体中刺激神经突增生和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用的方法,该方法包括给需要的个体施用对刺激神经突增生和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0738] 本发明进一步包括调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法,该方法包括给需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0739] 应理解本文所述的方法还包括施用包含本发明化合物的组合物的方法。

[0740] 用于治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍,延缓其发作和/或延缓其发展的方法

[0741] 在一方面,本发明提供了用于治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍,延缓其发作和/或延缓其发展的方法,其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的,该方法包括给需要的个体施用本发明化合物。在某些变通实施方案中,调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B、5-羟色胺受体 5-HT2A、5-HT6、5HT7、组胺受体 H1 和/或 H2 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍。在某些变通实施方案中,调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 和 5-羟色胺受体 5-HT6 受体被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍。在某些变通实施方案中,调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B 和 5-羟色胺受体 5-HT6 受体和调节一种或多种以下受体:5-羟色胺 5-HT7、5-HT2A、5-HT2C 和组胺 H1 和 H2 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍。在某些变通实施方案中,调节多巴胺受体 D2L 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍。在某些变通实施方案中,调节多巴胺 D2L 受体和 5-羟色胺受体 5-HT2A 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍。在某些变通实施方案中,通过施用本发明化合物治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元障碍和/或延缓其发作或发展。

[0742] 改善认知功能和/或降低精神病效应的方法

[0743] 本发明提供了通过给需要的个体施用本发明化合物来改善认知功能的方法。在某些变通实施方案中,需要或预期需要调节肾上腺素能受体 α 1D、 α 2A、 α 2B、5-羟色胺受体 5-HT2A、5-HT6、5HT7、组胺受体 H1 和/或 H2 中的一种或多种以改善认知功能。在某些变

通实施方案中,需要或预期需要调节 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和 5- 羟色胺 5-HT6 受体以改善认知功能。在某些变通实施方案中,需要或预期需要调节 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和 5- 羟色胺受体 5-HT6 和调节一种或多种以下受体:5- 羟色胺受体 5-HT7、5-HT2A、5-HT2C 和组胺受体 H1 和 H2,以改善认知功能。在另一方面,本发明包括通过给需要的个体施用本发明化合物以降低精神病效应的方法。在某些实施方案中,需要或预期需要调节多巴胺 D2L 受体以降低精神病效应。在某些实施方案中,需要或预期需要调节多巴胺 D2L 受体和 5- 羟色胺 5-HT2A 受体以降低精神病效应。在某些变通实施方案中,给需要的个体施用本发明化合物。

[0744] 刺激神经突增生、促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法

[0745] 在进一步的方面,本发明提供了刺激神经突增生和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法,该方法包括在足以刺激神经突增生和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的条件下给需要的个体施用本发明化合物或其可药用盐。在某些变通实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价为约 $1\ \mu\text{M}$,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在某些变通实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价为约 500nM ,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在某些变通实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价为约 50nM ,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。在某些变通实施方案中,本发明化合物刺激神经突增生的效价为约 5nM ,如在适合的试验、例如本文所述的试验中所测定的那样。

[0746] 调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法

[0747] 本发明进一步涉及用于调节胺能 G 蛋白偶联受体活性的方法,该方法包括在足以调节胺能 G 蛋白偶联受体的活性的条件下施用本发明化合物或其可药用盐。在某些变通实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和 5- 羟色胺 5-HT6 受体。在某些变通实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体和 5- 羟色胺 5-HT6 和 5-HT7 受体。在某些变通实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是 α 1D、 α 2A、 α 2B 肾上腺素能受体、5- 羟色胺 5-HT6 和一种或多种以下受体:5- 羟色胺 5-HT-7、5-HT2A 和 5-HT2C 和组胺 H1 和 H2 受体。在某些变通实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D2L 受体。在某些变通实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D2L 受体和 5- 羟色胺 5-HT2A 受体。在某些变通实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是组胺 H1 受体。

[0748] 通用合成方法

[0749] 本发明化合物可以通过许多方法制备,这些方法在下文中进行概述并且在下文的实施例中更具体地描述。除非另有指明,在以下的方法描述中,当用于所述的式中的各符号应理解为表示上文所述的涉及式 (I) 或其变通实施方案的那些基团。

[0750] 当需要得到化合物的特别的对映异构体时,可以应用任何适合的常规的用于分离或拆分对映异构体的方法,由相应的对映异构体的混合物获得。因此,例如可以通过对映异构体的混合物、例如外消旋体和适合的手性化合物的反应制备非对映异构体衍生物。然后可以通过任何方便的方法、例如通过结晶分离非对映异构体,并且回收需要的对映异构体。在另一个拆分方法中,外消旋体可以应用手性高效液相色谱法分离。可选择的是,如果需要,则可以通过在所述方法之一中应用适合的手性中间体得到特别的对映异构体。

[0751] 当需要得到化合物的特别的异构体或纯化反应的产物时,还可以对中间体或最终

产物应用色谱法、重结晶以及其它常规的分离方法。

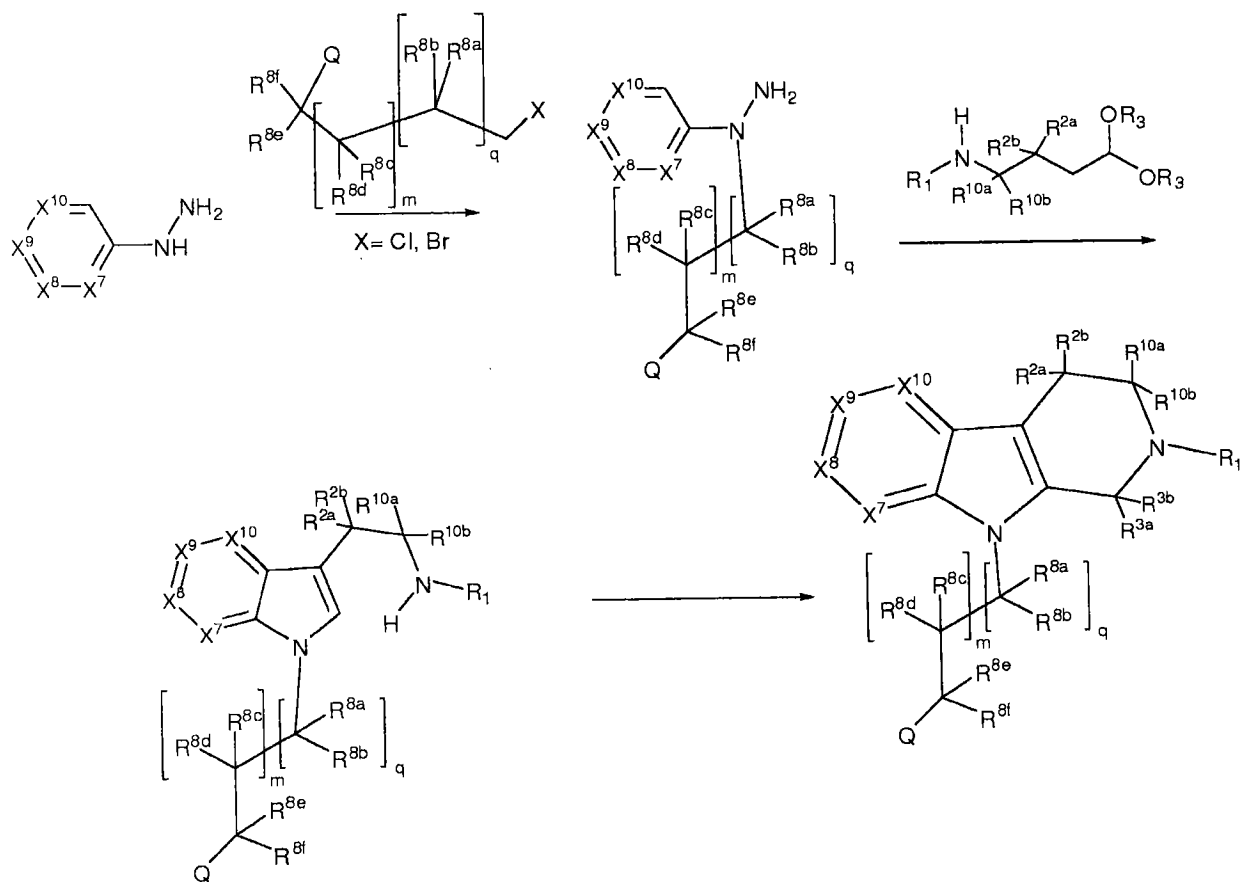
[0752] 本文应用以下的缩略语：薄层色谱法 (TLC)；小时 (h)；乙醇 (EtOH)；二甲亚砜 (DMSO)；N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF)；三氟乙酸 (TFA)；四氢呋喃 (THF)；当量浓度 (N)；水性 (aq.)；甲醇 (MeOH)；二氯甲烷 (DCM)；保留因子 (Rf)。

[0753] 下面示例性的方法描述了制备本发明化合物的通用方法。本发明的其它化合物可以通过类似的方法来制备。例如，流程图 1b 是流程图 1a 中详述的示例性的合成方法，但是本发明的其它化合物可以通过类似的方法来制备。

[0754] 通用方法 1-15 表示的是在本发明化合物的合成中所应用的中间体的合成方法。

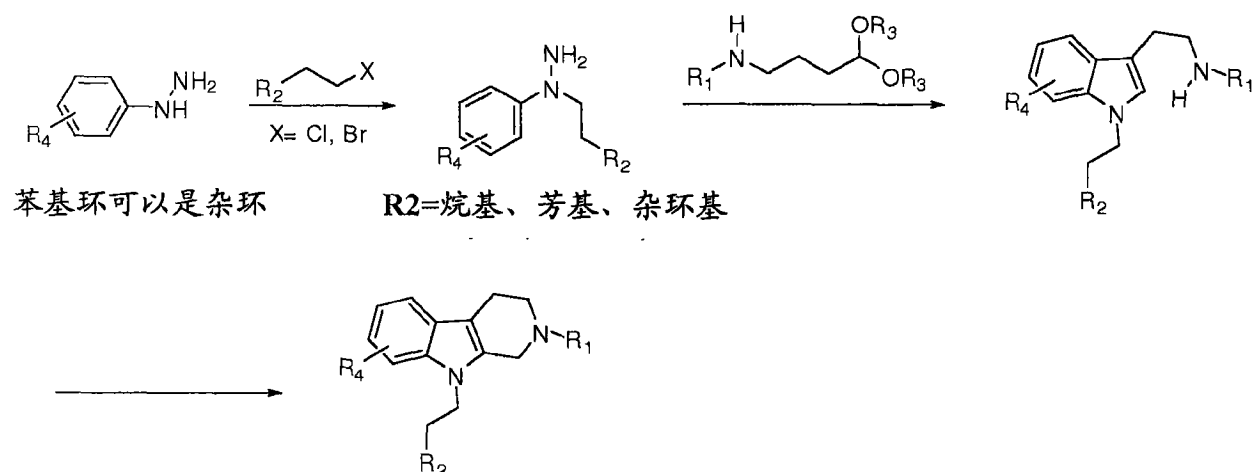
[0755] 流程图 1a

[0756]



[0757] 流程图 1b

[0758]



[0759] 通用方法 1

[0760] 将芳基肼盐酸盐 (1 当量) 与三乙胺 (3 当量) 和烷基卤化物在 25℃ 下混合。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 随后在 90℃ 下加热直至反应完全, 通过 TLC 和 LC-MS 测定 (约 16 小时)。将反应混合物在减压下浓缩、用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩, 获得粗产物, 将其通过柱色谱法纯化 (硅胶, 100-200 目, 洗脱剂: 乙酸乙酯 - 己烷梯度)。

[0761] 通用方法 2

[0762] 将芳基肼盐酸盐 (1 当量) 加入至剧烈搅拌的四 - 正丁基氯化铵 (0.05 当量) 在 50% 氢氧化钠水溶液中的混合物中 (1 mL/mmole 的芳基肼盐酸盐), 随后加入烷基卤化物 (1.1 当量)。将反应混合物在 60℃ 下 (油浴温度) 加热 6 小时。冷却至室温后, 加入水并且将混合物用氯仿萃取。将全部萃取物干燥 (硫酸钠) 并且真空蒸发, 获得粗产物, 将其通过柱色谱法纯化 (硅胶, 100-200 目, 洗脱剂: 乙酸乙酯 - 己烷梯度或二氯甲烷)。

[0763] 通用方法 3

[0764] 将肼衍生物 (1 当量) 转化为相应的 HCl 盐并且溶于水中。加入适合的缩醛 (1 当量) 并且将混合物在 0-90℃ 下加热 3-6 小时。将反应混合物冷却至室温, 并且加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液。将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在真空下浓缩, 获得粗产物, 将其通过硅胶色谱法纯化, 获得产物。

[0765] 通用方法 4

[0766] 将适合的色胺衍生物 (1 当量)、甲醛 (1 当量) 在含有 5% TFA 的乙腈中的溶液 (8-10 mL/mmole) 在回流下搅拌 15 分钟 - 2 小时。将反应混合物冷却至 25℃, 减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥, 减压蒸发并且将残留物通过硅胶色谱法纯化, 获得产物。

[0767] 通用方法 5

[0768] 将适合的含有侧链羧酸酯的吡啶衍生物 (1 当量) 和 NaOH (3N, 5 倍 w/v) 在乙醇 (5 倍 w/v) 中的混合物在 50℃ 下搅拌 3 小时, 随后将其冷却至室温并且用浓 HCl 中和。将溶剂减压除去, 获得相应的粗的羧酸。将产生的粗产物通过硅胶色谱法 (100-200 目或 230-400 目) 纯化, 应用甲醇 - 二氯甲烷梯度, 通过中性氧化铝纯化, 应用乙酸乙酯 - 己烷梯度, 和 / 或通过反相色谱法纯化 (C-18, 500 mm × 50 mm, 流动相 A = 0.05% 在水中的 TFA, B = 0.05% 在乙腈中的 TFA, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5 mL)。

[0769] 通用方法 6

[0770] 将适合的含有侧链羧酸的咪啉衍生物 (1 当量) 与适合的醇 (1 当量)、EDCI-HCl (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在二氯甲烷中搅拌 12-16 小时。将反应混合物在真空下蒸发, 获得粗的酯, 将其通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目或 230-400 目), 应用甲醇-二氯甲烷梯度, 通过中性氧化铝纯化, 应用乙酸乙酯-己烷梯度, 和 / 或通过反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 在水中的 TFA, B = 0.05% 在乙腈中的 TFA, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5mL)。

[0771] 通用方法 7

[0772] 将适合的含有侧链羧酸的咪啉衍生物 (1 当量) 与适合的胺 (1 当量)、EDCI-HCl (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在二氯甲烷中搅拌 12-16 小时。将反应混合物在真空下蒸发, 获得粗的酰胺, 将其通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目或 230-400 目), 应用甲醇-二氯甲烷梯度, 通过中性氧化铝纯化, 应用乙酸乙酯-己烷梯度, 和 / 或通过反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 在水中的 TFA, B = 0.05% 在乙腈中的 TFA, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5mL)。

[0773] 通用方法 8

[0774] 将咪啉衍生物 (1 当量)、环氧化物衍生物 (4-7.5 当量) 和 NaH (3 当量) 在 DMF (3mL/mmol) 中、在 120℃ 下加热 16 小时。将内容物用甲醇猝灭并且蒸发至干燥。将产生的粗产物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目或 230-400 目), 应用甲醇-二氯甲烷梯度, 通过中性氧化铝纯化, 应用乙酸乙酯-己烷梯度, 和 / 或通过反相色谱法纯化 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 在水中的 TFA, B = 0.05% 在乙腈中的 TFA, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5mL)。

[0775] 通用方法 9

[0776] 将适合的咪啉 (1 当量) 溶于 NMP (0.6mL/mmol) 中。在该溶液中加入粉末 KOH (3.5 当量), 并且将反应混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟。加入适合的乙烯基吡啶衍生物 (1.1 当量) 并且将反应混合物在密封管中在 45℃ 下加热 30 分钟。用 LCMS 监测反应。该阶段后, 将反应混合物冷却至 25℃ 并且用饱和的 NaCl 水溶液 (5mL) 稀释。将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将产生的粗产物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目或 230-400 目), 应用甲醇-二氯甲烷梯度, 通过中性氧化铝纯化, 应用乙酸乙酯-己烷梯度, 和 / 或通过反相色谱法 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 在水中的 TFA, B = 0.05% 在乙腈中的 TFA, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5mL)。

[0777] 通用方法 10

[0778] 历经 30-60 分钟, 将 4% 硫酸水溶液 (5mL) 加热至 50℃。在溶液中鼓入氮气, 随着其加热替代溶解的空气。在加热的混合物中加入胍衍生物 (1mmol), 并且将固体溶解。然后以细流状历经 30 分钟加入适合的缩醛 (1.2mmol), 并且将该混合物在回流下加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并且滴加 30% 氢氧化铵水溶液 (0.5mL), 将温度维持在 25-30℃。将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在真空下浓缩, 获得粗产物, 将其通过硅胶色谱法纯化, 应用乙酸乙酯: 乙醇: NH_4OH 7 : 3 : 1。

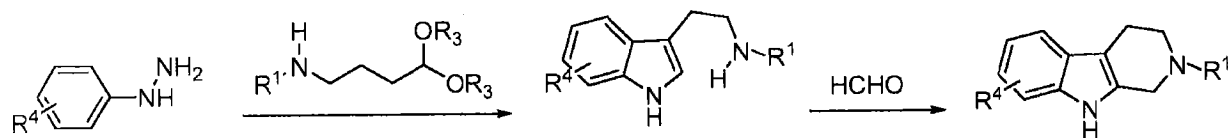
[0779] 通用方法 11

[0780] 将适合的色胺衍生物 (1.0mmol)、甲醛 (1.0mmol) 和 TFA (0.15mL) 在乙腈 (3mL) 中

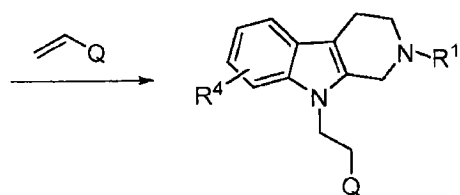
的混合物在 25℃ 下搅拌 20 小时。将溶液用饱和的 NaHCO_3 水溶液猝灭。将有机层分离,用盐水洗涤并且用 MgSO_4 干燥。将溶剂减压除去。快速色谱法 (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 分离产物,其为粘稠油状物。

[0781] 流程图 II

[0782]



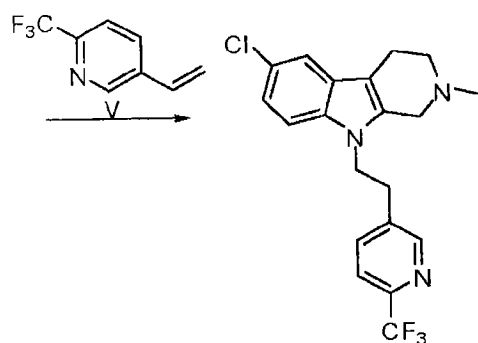
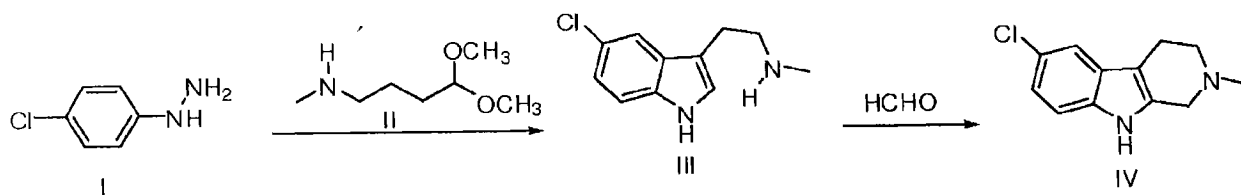
苯基环可以是杂环



Q=芳基、杂芳基

[0783] 流程图 II(a)

[0784]



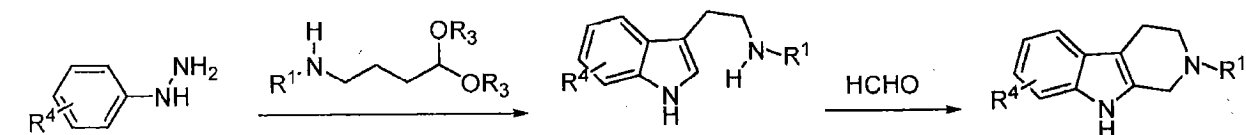
化合物 6

[0785] 通用方法 12

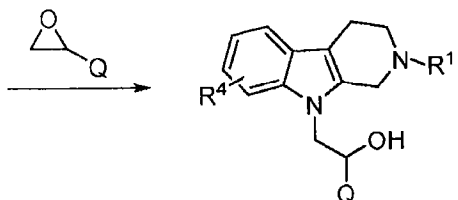
[0786] 应用流程图 II 制备化合物的通用方法,如合成化合物 6 (流程图 II(a), 实施例 24) 所列举的:将适合取代的苯基肼与 4 碳保护的氨基缩醛或醛 (美国专利 2642438 号) 反应,产生取代的 3-(2-氨基乙基) 吲哚。然后,将该 3-(2-氨基乙基) 吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 (Org. Lett. 2003, 5(1), 43-46) 反应,得到 N-未取代的 β -吡啶。然后,将该 β -吡啶与含有乙烯基取代基的芳基和 / 或杂芳基反应,产生合成流程图 II 中 Q 表示的侧链。

[0787] 流程图 III

[0788]



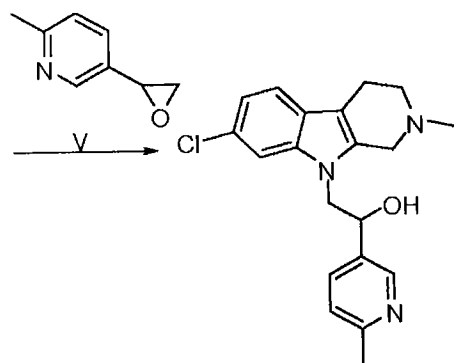
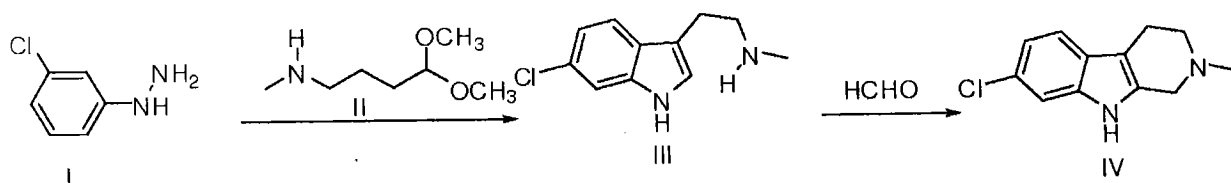
苯基环可以是杂环



Q=芳基、杂芳基

[0789] 流程图 III(a)

[0790]



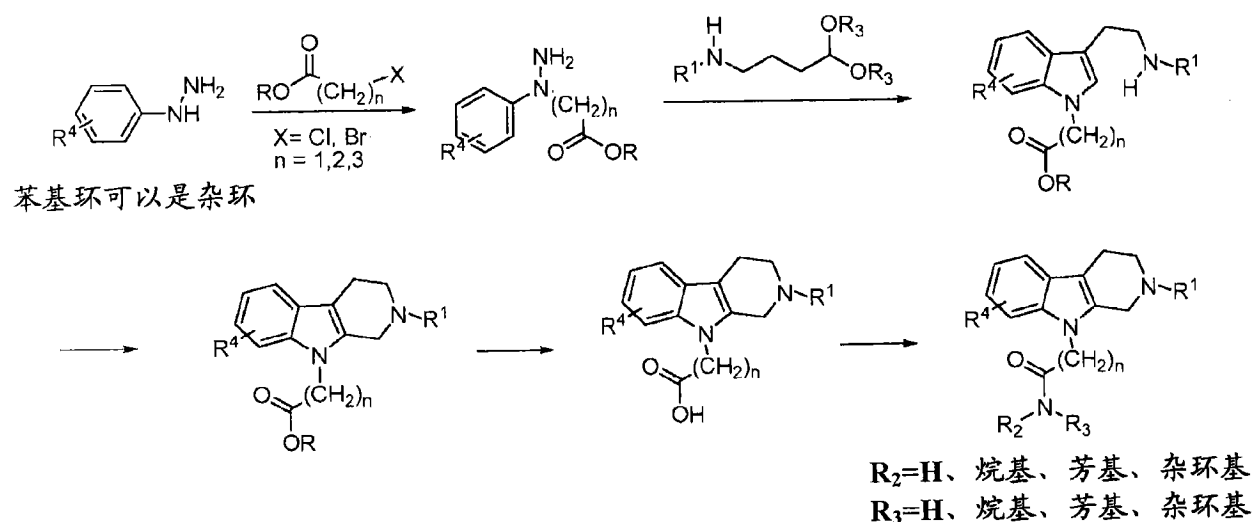
化合物 7

[0791] 通用方法 13

[0792] 应用流程图 III 制备化合物的通用方法, 如合成化合物 7 (流程图 III(a), 实施例 25) 所列举的: 将适合取代的苯基肼与 4 碳保护的氨基缩醛或醛 (美国专利 2642438 号) 反应, 产生取代的 3-(2-氨基乙基) 吲哚。然后, 将该 3-(2-氨基乙基) 吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 (美国专利 2642438 号) 反应, 得到 N-未取代的 β -咔啉。然后, 将该 β -咔啉与芳基和 / 或杂芳基苯乙炔氧化物反应 (咔啉、芳基 / 杂芳基氧化物、NaH、DMF、120°C), 产生合成流程图 III 中 Q 表示的侧链。

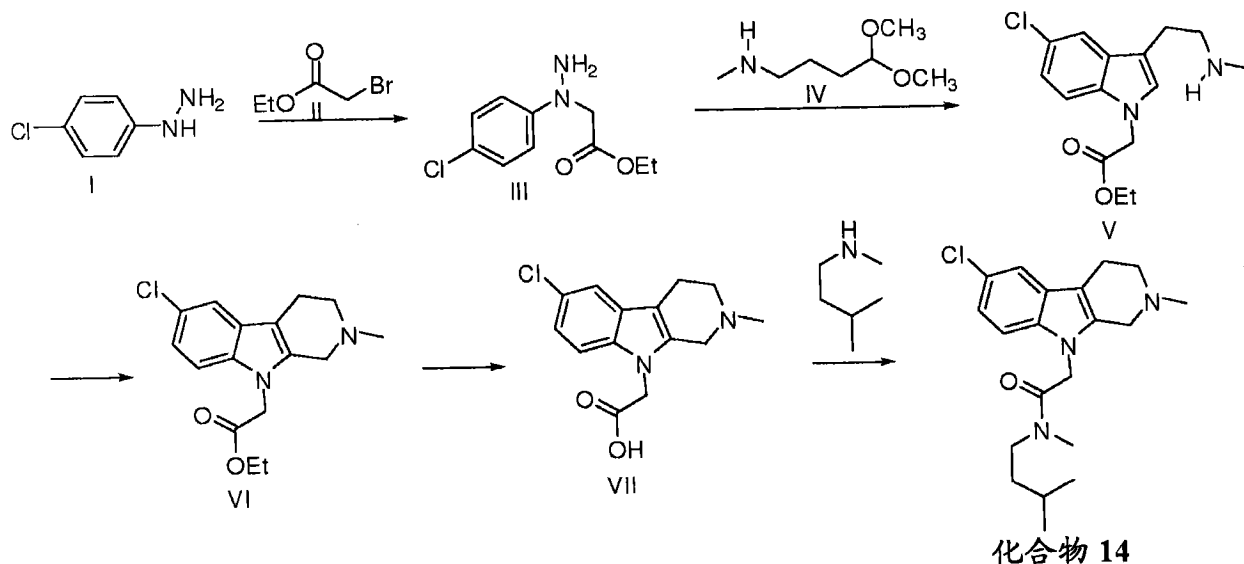
[0793] 流程图 IV

[0794]



[0795] 流程 IV(a)

[0796]

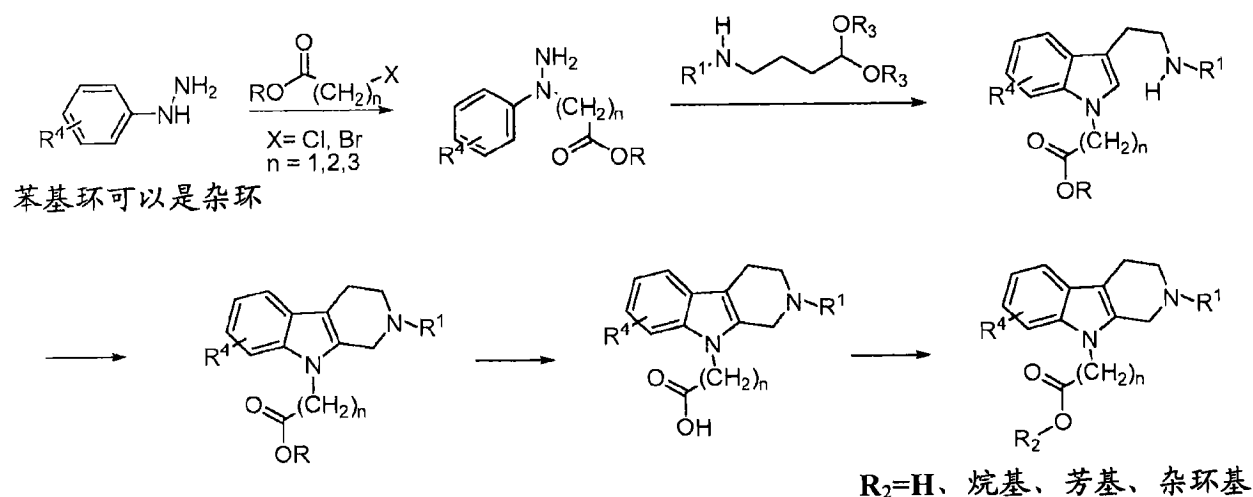


[0797] 通用方法 14

[0798] 应用流程图 IV 制备化合物的通用方法, 如合成化合物 14 (流程图 IV(a), 实施例 32) 所列举的: 将适合取代的苯基肼与含有酯官能度的烷基卤化物反应, 随后与 4 碳保护的氨基缩醛或醛 (美国专利 2642438 号) 反应, 产生取代的 3-(2-氨基乙基) 吲哚。然后, 将该 3-(2-氨基乙基) 吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 (美国专利 2642438 号) 反应, 得到 N-取代的 β -咔啉。然后, 将 β -咔啉用碱处理, 引起酯官能度的水解, 导致游离酸的产生。然后, 将该酸与烷基、芳基和 / 或杂芳基伯胺或仲胺反应 (含有侧链羧酸的咔啉衍生物、适合的伯胺或仲胺、EDCI 和三乙胺, 在二氯甲烷中, 12-16 小时), 产生流程图 IV 中 R_2 和 R_3 表示的侧链。

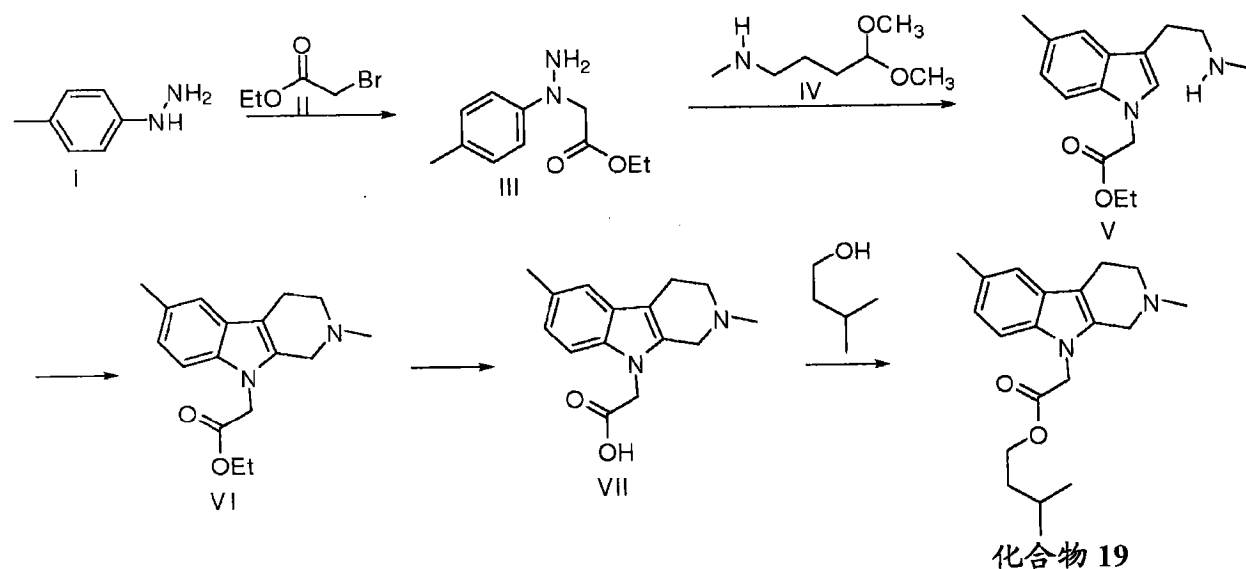
[0799] 流程图 V

[0800]



[0801] 流程图 V(a)

[0802]



[0803] 通用方法 15

[0804] 应用流程图 V 制备化合物的通用方法, 如合成化合物 19 (流程图 V(a), 实施例 37) 所列举的: 将适合取代的苯基肼与含有酯官能度的烷基卤化物反应, 随后与 4 碳保护的氨基缩醛或醛 (美国专利 2642438 号) 反应, 产生取代的 3-(2-氨基乙基) 吲哚。然后, 将该 3-(2-氨基乙基) 吲哚与甲醛在标准 Pictet Spingler 反应条件下 (美国专利 2642438 号) 反应, 得到 N-取代的 β -咔啉。然后, 将该 β -咔啉用碱处理, 引起酯官能度的水解, 导致游离酸的产生。然后, 将该酸与烷基、芳基和 / 或杂芳基伯醇反应 (含有侧链羧酸的咔啉衍生物、适合的醇、EDCI 和三乙胺, 在二氯甲烷中, 12-16 小时), 产生流程图 V 中 R_2 表示的侧链。

[0805] 通用方法 16

[0806] 将适合的咔啉 (1 当量, 84mg, 0.34mmol) 溶于 DMF (15mL/mmol) 中。在该溶液中加入 CuI (10mol %, 6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (20mol %, 8mg, 0.068mmol)、 K_3PO_4 (2 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (1.2 当量)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色

谱法纯化。

[0807] 通用方法 17

[0808] 将适合的 β -吡啶 (1 当量) 与 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mol%)、1,10-菲咯啉 (0.4 当量)、 K_3PO_4 (2 当量) 和适合的乙烯基溴 (1.1 当量) 在甲苯 (5mL) 中混合。将反应混合物鼓入氮气并且在 80℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并且将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩, 并且将残留物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目), 用 60-80% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 获得产物。

[0809] HPLC 分析的通用方法

[0810] 柱: Phenomenex Gemini C18, 50mm × 4.6mm。

[0811] 流动相 A: 乙腈, B: 10mM 在水中的乙酸铵。

[0812] 柱温: 40℃。

[0813] 流速: 1mL/ 分钟

[0814] 梯度: 20% A, 保持 0.3 分钟, 20% A 至 90% A 0.3-4.0 分钟, 90% A 保持 1 分钟, 5.03-7.00 分钟 20% A。

[0815] 如本领域技术人员所知, 可以修改上文所述的方法。下文的实施例中 提供了每个通用方法的特别的实施例。

[0816] 以下实施例用于说明但不限制本发明。

[0817] 将本文公开的所有参考文献的全部内容并入本文作为参考。

实施例

[0818] 实施例 1

[0819] 1-(4-氯苯基)-1-(2-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)肼的制备

[0820] 标题化合物的制备是通过通用方法 2, 应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 5-(2-溴乙基)-2-甲基嘧啶进行的。

[0821] 实施例 2

[0822] 1-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-对-甲苯基肼的制备

[0823] 标题化合物的制备是通过通用方法 2, 应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 5-(2-溴乙基)-2-(三氟甲基)吡啶进行的。

[0824] 实施例 3

[0825] 1-(4-氯苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)肼的制备

[0826] 标题化合物的制备是通过通用方法 2, 应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐进行的。

[0827] 实施例 4

[0828] 1-(4-氯苯基)-1-(2-环戊基乙基)肼的制备

[0829] 标题化合物的制备是通过通用方法 2, 应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 (2-溴乙基)环戊烷进行的。

[0830] 实施例 5

[0831] 1-(4-氯苯基)-1-(2-(3,3-二甲基环戊基)乙基)肼的制备

[0832] 标题化合物的制备是通过通用方法 2, 应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 3-(2-氯乙

基)-1,1-二甲基环戊烷进行的。

[0833] 实施例 6

[0834] 2-(1-(4-氯苯基)肼基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮的制备

[0835] 标题化合物的制备是通过通用方法 2,应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 2-氯-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮进行的。

[0836] 实施例 7

[0837] 2-(1-(4-氯苯基)肼基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺的制备

[0838] 标题化合物的制备是通过通用方法 2,应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 2-溴-N-异戊基-N-甲基乙酰胺进行的。

[0839] 实施例 8

[0840] 1-(4-氯苯基)-1-(丙-2-炔基)肼的制备

[0841] 标题化合物的制备是通过通用方法 2,应用 4-氯苯基肼盐酸盐和炔丙基溴进行的。

[0842] 实施例 9

[0843] 1-(4-氯苯基)-1-(3-苯基丙基)肼的制备

[0844] 标题化合物的制备是通过通用方法 2,应用 4-氯苯基肼盐酸盐和 1-(3-溴丙基)苯进行的。

[0845] 实施例 10

[0846] 2-(5-氯-1-(2-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0847] 标题化合物是通过通用方法 3,应用 1-(4-氯苯基)-1-(2-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)肼和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0848] 实施例 11

[0849] 2-(1-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0850] 标题化合物是通过通用方法 10,应用 1-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1-对-甲苯基肼(实施例 2)和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0851] 实施例 12

[0852] 2-(5-氯-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0853] 标题化合物是通过通用方法 10,应用 1-(4-氯苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)肼(实施例 3)和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0854] 实施例 13

[0855] 2-(5-氯-1-(2-环戊基乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0856] 标题化合物是通过通用方法 10,应用 1-(4-氯苯基)-1-(2-环戊基乙基)肼(实施例 4)和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0857] 实施例 14

[0858] 2-(5-氯-1-(2-(3,3-二甲基环戊基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0859] 标题化合物是通过通用方法 10,应用 1-(4-氯苯基)-1-(2-(3,3-二甲基环戊基)

乙基) 肼 (实施例 5) 和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0860] 实施例 15

[0861] 2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮的制备

[0862] 标题化合物是通过通用方法 10, 应用 2-(1-(4-氯苯基)肼基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮 (实施例 6) 和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0863] 实施例 16

[0864] 2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺的制备

[0865] 标题化合物是通过通用方法 10, 应用 2-(1-(4-氯苯基)肼基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺 (实施例 7) 和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0866] 实施例 17

[0867] 2-(5-氯-1-(丙-2-炔基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0868] 标题化合物是通过通用方法 10, 应用 1-(4-氯苯基)-1-(丙-2-炔基)肼 (实施例 8) 和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0869] 实施例 18

[0870] 2-(5-氯-1-(3-苯基丙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺的制备

[0871] 标题化合物是通过通用方法 10, 应用 1-(4-氯苯基)-1-(3-苯基丙基)肼 (实施例 9) 和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺制备的。

[0872] 实施例 19a

[0873] 2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-9-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备 (化合物 1, 流程 I)

[0874] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的。

[0875] (A) 1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1-对-甲苯基肼

[0876] 标题化合物是通过通用方法 1 来制备的。历经 5-10 分钟, 将三乙胺 (13.0 mL, 94.5mmol) 滴加至对-甲苯基肼盐酸盐 (5.0g, 31.5mmol)。将反应混合物再搅拌 10 分钟。在 25℃下, 历经 10-15 分钟, 滴加 5-(2-溴乙基)-2-甲基吡啶 (6.3g, 31.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 随后在 90℃下加热 2-3 小时, 此时通过 TLC 和 LC-MS 发现反应完成。将反应混合物减压浓缩并且用水 (50mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯萃取 (100mL×2)。将有机层分离, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩, 获得粗产物, 其为深棕色油状物 (16.7g)。将粗产物通过柱色谱纯化 (硅胶, 100-200 目, 洗脱剂: 0-40% 乙酸乙酯-己烷), 获得 1.92g 纯的产物, 其为棕色液体。产率: 25%。

[0877] (B) N-甲基-2-(5-甲基-1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)乙胺

[0878] 标题化合物是通过通用方法 3 来制备的。将 1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1-对-甲苯基肼 (250mg) 悬浮于水 (2mL) 中并且加入 28% HCl 水溶液 (0.135mL)。在产生的溶液中加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.18g), 并且将反应混合物加热至 60-80℃并且再加入 28% HCl (0.135mL), 并且将反应混合物再加热 3 小时。将反应混合物减压浓缩, 并且残留物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂 EtOAc/EtOH/NH₃: 7/3/1), 获得产物。

[0879] (C) 2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-9-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃(化合物1)

[0880] 标题化合物是通过通用方法4来制备的。将150mg的N-甲基-2-(5-甲基-1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-呋喃-3-基)乙胺溶于含5% TFA的乙腈(4mL)中,并且将反应混合物加热至回流。加入37%甲醛水溶液(0.04mL)并且将回流继续1.5小时。将反应混合物冷却至25℃,减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥,减压蒸发,并且将残留物通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂:甲醇: NH₃水溶液:95:5),获得产物。通过二噁烷-HCl处理将游离碱转化为其二盐酸盐。¹H NMR(DMSO) δ 11.7(bs,1H),8.6(s,1H),8.3(d,1H),7.7(d,1H),7.3(d,1H),7.25(s,1H),6.9(d,1H),4.8(m,1H),4.4(m,1H),4.35(t,2H),3.7(bs,1H),3.55(s,3H),3.5(m,1H),3.4(bs,1H),3.1(t,2H),3.05(bs,1H),2.65(3,3H),2.35(s,3H)。MS m/z 实测值320。HPLC RT 3.63分钟。

[0881] 实施例19b. 化合物1的制备

[0882] 将N-甲基-2-(5-甲基-1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-呋喃-3-基)乙胺(150mg)溶于含5% TFA的乙腈(4mL)中,并且将反应混合物回流。加入37%甲醛水溶液(0.04mL)并且将反应混合物再回流1.5小时,冷却至25℃,减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥,减压蒸发,并且将残留物通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂:甲醇: NH₃水溶液:95:5),获得2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-9-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃。通过二噁烷-HCl处理将游离碱转化为其二盐酸盐。¹H NMR(DMSO) δ 11.7(bs,1H),8.6(s,1H),8.3(d,1H),7.7(d,1H),7.3(d,1H),7.25(s,1H),6.9(d,1H),4.8(m,1H),4.4(m,1H),4.35(t,2H),3.7(bs,1H),3.55(s,3H),3.5(m,1H),3.4(bs,1H),3.1(t,2H),3.05(bs,1H),2.65(3,3H),2.35(s,3H)。

[0883] 实施例20a

[0884] 9-(2-环己基乙基)-2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃的制备(化合物2,流程图1)

[0885] 标题化合物是通过按照通用方法2、3和4来制备的。

[0886] (A) 1-(2-环己基乙基)-1-对-甲苯基胍

[0887] 标题化合物是通过通用方法2来制备的。将对-甲苯基胍盐酸盐(0.96g,6.0mmol)加入至剧烈搅拌的四-正丁基氯化铵(84mg,0.3mmol)在50%氢氧化钠水溶液(6mL)中的混合物中,随后加入2-环己基乙基溴(1.26g,6.6mmol)。将混合物在60℃(油浴温度)下加热6小时。冷却至室温后,加入水(20-30mL)并且将混合物用氯仿萃取(3×10mL)。将全部萃取物干燥(硫酸钠),真空蒸发,得到深色油状物(1.49g),将其进行色谱法(45g硅胶,用二氯甲烷洗脱),得到产物,其为黄色-橙色油状物(0.68g,2.93mmol,48.8%)。

[0888] (B) 2-(1-(2-环己基乙基)-5-甲基-1H-呋喃-3-基)-N-甲基乙胺

[0889] 标题化合物是通过通用方法3来制备的。将1-(2-环己基乙基)-1-对-甲苯基胍(0.15g)的水(1mL)溶液和浓HCl(0.18mL)加热至60℃。加入EtOH(1mL),随后加入4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(0.12g)并且将温度升至90℃。加入浓HCl(0.1mL)并且继续加热6小时,随后将反应混合物冷却并且在25℃下搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩,并且将残留物通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂:EtOAc/EtOH/NH₃:9/1/0.1),获得79mg的

产物。

[0890] (C) 9-(2-环己基乙基)-2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物 2)

[0891] 标题化合物是通过通用方法 4 来制备的。将 2-(1-(2-环己基乙基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺 (72mg) 溶于含 5% TFA 的乙腈 (2mL) 中, 并且将反应混合物加热至回流。加入 37% 甲醛水溶液 (0.02mL) 并且将回流继续 2 小时。将反应混合物冷却至 25°C, 减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥, 减压蒸发, 并且将残留物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: EtOAc/EtOH/NH₃: 9/1/0.1), 获得 52mg 的产物。通过在水 THF 中的草酸 (1 当量) 处理将游离碱转化为其草酸盐。¹H NMR (DMSO) δ 7.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.3 (bs, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.6 (bs, 2H), 2.8 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.8-0.7 (m, 13H)。MS m/z 实测值 311。HPLC RT 5.93 分钟。

[0892] 实施例 20b. 化合物 2 的制备

[0893] 将 2-(1-(2-环己基乙基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺 (72mg, 0.23mmol) 溶于含 5% TFA 的乙腈 (2mL) 中, 并且将反应混合物回流。在反应混合物中加入 37% 甲醛水溶液 (0.02mL) 并且再回流 2 小时, 冷却至 25°C, 减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥, 减压蒸发, 并且将残留物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: EtOAc/EtOH/NH₃: 9/1/0.1), 获得 9-(2-环己基乙基)-2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (52mg)。通过在水 THF 中的草酸 (1 当量) 处理将游离碱转化为其草酸盐。¹H NMR (DMSO) δ 7.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.3 (bs, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.6 (bs, 2H), 2.8 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.8-0.7 (m, 13H)。

[0894] 实施例 21a

[0895] 9-(4-氟苯乙基)-6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备 (化合物 3, 流程图 I)

[0896] 标题化合物是通过按照通用方法 2、3 和 4 来制备的。

[0897] (A) 1-(4-氟苯乙基)-1-(4-氯苯基) 肼

[0898] 标题化合物是通过通用方法 2 来制备的。将 4-氯苯基肼盐酸盐 (2.2g) 加入至剧烈搅拌的四-正丁基氯化铵 (200mg) 在 50% 氢氧化钠水溶液 (12mL) 中的混合物中, 随后加入 4-氟苯乙基溴 (2.5g)。将混合物在 75-80°C (油浴温度) 下加热 3.5 小时。冷却至室温后, 加入水并且将混合物用氯仿萃取并且将氯仿层用盐水洗涤。将合并的萃取物干燥 (硫酸钠), 真空蒸发, 得到深色油状物, 将其进行硅胶色谱法, 用氯仿洗脱, 随后在环己烷中重结晶, 得到 750mg 的产物。

[0899] (B) 2-(1-(4-氟苯乙基)-5-氯-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺

[0900] 标题化合物是通过通用方法 3 来制备的。将 1-(4-氟苯乙基)-1-(4-氯苯基) 肼 (500mg) 通过溶于乙酸乙酯并且经二噁烷-HCl 处理而转化为其盐酸盐。将该盐溶于乙醇/水 (1/1; 4mL) 中并且加热至 60°C。加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.35g) 并且将温度升至 70-80°C。加入 28% HCl 水溶液 (0.24mL), 并且继续加热 40 分钟。再加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.3g) 和 28% HCl 水溶液 (0.3mL), 并且继续加热 3 小时, 随后将反应混合物冷却并且在 25°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并且将残留物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: EtOAc/EtOH/NH₃: 7/3/1), 获得 600mg 的产物。

[0901] (C) 9-(4- 氟苯乙基)-6- 氯 -2,3,4,9- 四氢 -2- 甲基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 咪唑 (化合物 3)

[0902] 标题化合物是通过通用方法 4 来制备的。将 2-(1-(4- 氟苯乙基)-5- 氯 -1H- 咪唑 -3- 基)-N- 甲基乙胺 (600mg) 溶于含 5% TFA 的乙腈 (10mL) 中, 并且将反应混合物加热至回流。加入 37% 甲醛水溶液 (0.17mL) 并且将回流继续 15-20 分钟。将反应混合物冷却至 25°C, 减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥, 减压蒸发, 并且将残留物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 6% 甲醇 - 氯仿), 获得 170mg 的产物。通过 HCl- 醚处理将游离碱转化为其 HCl 盐。¹H NMR(CDCl₃) δ 13.1 (s, 1H), 7.25-7.1 (m, 3H), 6.8 (m, 2H), 6.7 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.8 (m, 3H), 2.6 (s, 3H)。MS m/z 实测值 343。HPLC RT 5.16 分钟。

[0903] 实施例 21b. 化合物 3 的制备

[0904] 将 2-(1-(4- 氟苯乙基)-5- 氯 -1H- 咪唑 -3- 基)-N- 甲基乙胺 (600mg) 溶于含 5% TFA 的乙腈 (10mL) 中, 并且将反应混合物回流。加入 37% 甲醛水溶液 (0.17mL) 并且将反应混合物再回流 15-20 分钟, 冷却至 25°C, 减压浓缩并且在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层经硫酸钠干燥, 减压蒸发, 并且将残留物通过硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 6% 甲醇 - 氯仿), 获得产物 (170mg)。通过 HCl- 醚处理将游离碱转化为其 HCl 盐。¹H NMR(CDCl₃) : 13.1 (s, 1H), 7.25-7.1 (m, 3H), 6.8 (m, 2H), 6.7 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.8 (m, 3H), 2.6 (s, 3H)。

[0905] 实施例 22

[0906] 6- 氯 -2,3,4,9- 四氢 -2- 甲基 -9-(2-(2- 甲基嘧啶 -5- 基) 乙基) -1H- 吡啶并 [3,4-b] 咪唑的制备 (化合物 4, 流程图 I/II)

[0907] 方法 A

[0908] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的, 应用 4- 氯苯基胍盐酸盐、5-(2- 溴乙基)-2- 甲基嘧啶和三乙胺 (通用方法 1); 1-(4- 氯苯基)-1-(2-(2- 甲基嘧啶 -5- 基) 乙基) 胍 (实施例 1) 和 4,4- 二乙氧基 -N- 甲基丁 -1- 胺 (通用方法 3) 以及 2-(5- 氯 -1-(2-(2- 甲基嘧啶 -5- 基) 乙基)-1H- 咪唑 -3- 基)-N- 甲基乙胺 (实施例 10)、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4)。

[0909] 方法 B

[0910] 标题化合物是通过按照通用方法 3、4 和 9 来制备的, 应用 4- 氯苯基胍盐酸盐和 4,4- 二乙氧基 -N- 甲基丁 -1- 胺 (通用方法 3), 2-(5- 氯 -1H- 咪唑 -3- 基)-N- 甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4) 以及 6- 氯 -2,3,4,9- 四氢 -2- 甲基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 咪唑和 2- 甲基 -5- 乙烯基嘧啶 (通用方法 9)。

[0911] 实施例 23a

[0912] 9-(2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 乙基) -2,3,4,9- 四氢 -2,6- 二甲基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 咪唑的制备 (化合物 5, 流程图 I/II)

[0913] 方法 A

[0914] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的, 应用对 - 甲苯基胍盐酸盐、5-(2- 溴乙基)-2-(三氟甲基) 吡啶和三乙胺 (通用方法 1), 1-(2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 乙基)-1- 对 - 甲苯基胍 (实施例 2) 和 4,4- 二乙氧基 -N- 甲基丁 -1- 胺 (通用

方法 3) 以及 2-(1-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺(实施例 11)、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[0915] 方法 B

[0916] 标题化合物是通过按照通用方法 3、4 和 9 来制备的,应用对-甲苯基胍盐酸盐和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),N-甲基-2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)以及 2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶和 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶(通用方法 9)。

[0917] 实施例 23b. 化合物 5 的制备

[0918] 将 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H- β -咔啉(50mg,0.25mmol)、2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶(48mg,0.27mmol)和氢氧化钾(49mg,0.87mmol)在 N-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)中的混合物加热至 45℃达 1 小时。将反应混合物冷却;加入盐水(2mL),随后用乙酸乙酯萃取(3×5mL)。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并且减压浓缩,获得棕色油状物,将其通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷,随后用 2-8%在二氯甲烷中的甲醇),得到深黄色半固体(40mg)。将该半固体溶于二氯甲烷(2mL)中并且用水(0.5mL)洗涤,经 Varian 干燥管过滤并且用二氯甲烷洗涤(3×2mL)。将合并的有机相减压浓缩,得到黄色固体(18.5mg)。通过将产物溶于甲醇(4mL)中并且加入在乙醚(0.5mL)中的 2M 盐酸将游离碱转化为盐酸盐。将溶液减压浓缩。将残留物用乙醚研磨并且轻轻倒出(2×7mL),并且将溶剂减压除去,获得 9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(17mg,15%)。 ^1H NMR(CD_3OD):8.4(s,1H),7.67-7.9(m,2H),7.4(s,1H),7.2(d,1H),7.0(d,1H),4.5(bs,4H),3.7(bs,2H),3.1-3.3(m,7H),2.5(s,3H)。

[0919] 实施例 24

[0920] 6-氯-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 6,流程图 I/II)

[0921] 方法 A

[0922] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、5-(2-溴乙基)-2-(三氟甲基)吡啶和三乙胺(通用方法 1),1-(4-氯苯基)-1-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[0923] 方法 B

[0924] 标题化合物是通过按照通用方法 3、4 和 9 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)以及 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶和 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶(通用方法 9)。

[0925] 方法 C

[0926] 合成化合物 6[6-氯-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶]的方法:将(4-氯苯基)胍与 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺(Phytochemistry 1985,24(8),1653-1656)反应,产生 2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺,将其在标准的 Pictet Spingler 反应条件下(美国专利 2642438

号)用甲醛处理,得到6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。将该未取代的 β -吡啶与2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶进一步反应,得到所需的化合物[6-氯-2-甲基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶],化合物6。成功合成该化合物后,可以应用标准的正相或反相方法完成纯化。

[0927] 实施例 25

[0928] 2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇的制备(化合物7,流程图 III)

[0929] 方法 A

[0930] 标题化合物是通过按照通用方法3、4和8来制备的,应用3-氯苯基胍盐酸盐和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4)以及7-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶、2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶和NaH(通用方法8)。

[0931] 方法 B

[0932] 制备化合物7[[2-(7-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇]的方法:将(3-氯苯基)胍与4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(引用文献)反应,产生2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺,将其在标准的Pictet Spingler反应条件下(引用文献)用甲醛处理,得到7-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。将该未取代的 β -吡啶与2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶(吡啶、芳基/杂芳基氧化物、NaH、DMF、120℃)进一步反应,得到所需的化合物2-(7-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇,化合物7。该化合物成功合成后,可以应用标准的正相或反相方法完成纯化。

[0933] 实施例 26

[0934] 6-氮杂-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物8,流程图 I/II)

[0935] 标题化合物是通过按照通用方法1、3和4来制备的,应用1-(吡啶-4-基)胍盐酸盐、5-(1-溴-2-甲基丙-2-基)-2-甲基吡啶和三乙胺(通用方法1),1-(2-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-1-(吡啶-4-基)胍和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3)以及N-甲基-2-(1-(2-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙胺、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4)。

[0936] 实施例 27

[0937] 5-氮杂-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(1-(6-甲基吡啶-3-基)丙-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物9,流程图 I/II)

[0938] 标题化合物是通过按照通用方法3、4和9来制备的,应用1-(吡啶-3-基)胍盐酸盐和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),N-甲基-2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙胺、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4)以及5-氮杂-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶和2-甲基-5-(丙-1-烯基)吡啶(通用方法9)。

[0939] 实施例 28

[0940] 6-氯-9-((1-(4-氟苯基)环丙基)甲基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并

[3,4-b] 吡啶的制备 (化合物 10, 流程图 I/II)

[0941] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、1-(1-(溴甲基)环丙基)-4-氟苯和三乙胺(通用方法 1),1-(4-氯苯基)-1-((1-(4-氟苯基)环丙基)甲基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-((1-(4-氟苯基)环丙基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[0942] 实施例 29

[0943] 6-氯-9-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶的制备 (化合物 11, 流程图 I/II)

[0944] 方法 A

[0945] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、5-(2-溴乙基)-2-(三氟甲基)嘧啶和三乙胺(通用方法 1),1-(4-氯苯基)-1-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[0946] 方法 B

[0947] 标题化合物是通过按照通用方法 3、4 和 9 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)以及 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶和 2-(三氟甲基)-5-乙烯基嘧啶(通用方法 9)。

[0948] 实施例 30

[0949] 5-氮杂-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)丙-2-基)-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶的制备 (化合物 12, 流程图 I/II)

[0950] 标题化合物是通过按照通用方法 3、4 和 9 来制备的,应用 1-(吡啶-3-基)胍盐酸盐和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),N-甲基-2-(1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-3-基)乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)以及 5-氮杂-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶和 2-甲基-5-(2-甲基丙-1-烯基)吡啶(通用方法 9)。

[0951] 实施例 31

[0952] 2-(8-氟-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙醇的制备 (化合物 13, 流程图 III)

[0953] 标题化合物是通过按照通用方法 3、4 和 8 来制备的,应用 2-氟苯基胍盐酸盐和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(7-氟-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)以及 8-氟-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶,2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)吡啶和 NaH(通用方法 8)。

[0954] 实施例 32a

[0955] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺的制备 (化合物 14, 流程图 IV)

[0956] 化合物 14 是根据本文详述的通用方法来制备的。

[0957] 方法 A

[0958] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法 1),2-(1-(4-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5)以及 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、N,3-二甲基丁-1-胺和 EDCI(通用方法 7)。

[0959] 方法 B

[0960] 制备化合物 14[2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺]的方法:将(4-氯苯基)胍用 2-溴乙酸乙酯烷基化,得到取代的苯基胍 2-(1-(4-氯苯基)胍基)乙酸乙酯(III)。将 III 与 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺反应,得到吡啶衍生物 2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(V)。将吡啶与甲醛在标准的 Pictet Spingler 条件下反应,得到 β -咪啉中间体(VI)2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)乙酸乙酯。用碱处理 VI 后,获得酸(VIII)2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)乙酸。将该酸在标准的肽偶联条件下用 N,3-二甲基丁-1-胺处理,得到化合物 15 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺。该化合物成功合成后,可以应用标准的正相或反相方法完成纯化。

[0961] 实施例 32b. 化合物 14 的制备

[0962] 将在 5% 在乙腈中的 TFA(4mL) 中的 2-[5-氯-3-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-1-基]-N-甲基-N-(3-甲基-丁基)-乙酰胺(220mg,0.63mmol) 加热至 70℃。在反应中加入 37% 甲醛水溶液(0.08mL) 并且再回流 30 分钟,冷却并且减压浓缩。将产生的残留物溶于氯仿中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并且减压浓缩,得到残留物(120mg)。将其应用 Waters 制备 HPLC 纯化,得到产物(41.5mg,28%)。通过将产物溶于甲醇(3mL) 中并且加入在乙醚(1mL) 中的 2M 盐酸将游离碱转化为盐酸盐。将该溶液减压浓缩。将油状物用乙醚研磨并且将溶剂减压除去,得到浅黄色固体(40mg)。¹H NMR(CD₃OD):7.6(s,1H),7.5(d,1H),7.25(d,1H),5.25(bs,2H),4.5(bs,2H),3.7(m,2H),3.6(t,2H),3.5(t,2H),3.4(s,3H),3.2(s,3H),1.7-1.5(m,3H),1.0(d,6H)。

[0963] 实施例 33a

[0964] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺的制备(化合物 15,流程图 IV)

[0965] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法 1),2-(1-(4-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5)以及 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、4-氟苯胺和 EDCI(通用方法 7)。

[0966] 实施例 33b. 化合物 15 的制备

[0967] 将 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸(0.1g,0.39mmol) 溶于二氯甲烷(4mL) 中并且应用冰浴冷却至 0℃;在反应混合物中滴加草酰氯

(0.04mL, 0.43mmol)。加入催化量(1滴)的二甲基甲酰胺并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将过量的草酰氯在减压下蒸馏除去。在氮气、室温下,在残留物中加入4-氟苯胺(0.042g, 0.43mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液和4-二甲基氨基吡啶(0.017g, 0.143mmol),并且将反应物质搅拌30分钟。将反应混合物用水猝灭并且用10% NaHCO₃中和,用二氯甲烷萃取(2×10mL)。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且旋转蒸发浓缩,通过反相色谱法(C-18, 500mm×50mm,流动相A = 0.05%在水中的TFA, B = 0.05%在乙腈中的TFA,梯度:30分钟内10% B至80% B,注射体积5mL)纯化后,获得2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺(6mg)。¹H NMR(DMSO): 11.4(s, 1H), 10.6(s, 1H), 7.6(m, 3H), 7.4(d, 1H), 7.3-7.1(m, 3H), 5.1和4.9(d, 2H), 4.4(q, 2H), 4.1-3.9(bs, 2H), 3.5(s, 3H), 3.2-3.1(m, 2H)。

[0968] 实施例 34a

[0969] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-N,N-二甲基乙酰胺的制备(化合物16,流程图IV)

[0970] 标题化合物是通过按照通用方法1、3、4、5和7来制备的,应用4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法1),2-(1-(4-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)乙酸乙酯和NaOH(通用方法5)以及2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)乙酸、N,N-二甲基胺和EDCI(通用方法7)。

[0971] 实施例 34b. 化合物16的制备

[0972] 将6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶(100mg, 0.5mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中。在该溶液中加入CuI(0.009g, 0.05mmol)、L-脯氨酸(0.011g, 0.091mmol)和K₃PO₄(0.194g, 0.91mmol)并且在室温下搅拌10分钟,随后滴加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(0.066g, 0.55mmol)并且在90℃下搅拌12小时。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将N,N-二甲基甲酰胺减压蒸发并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并且减压浓缩,通过反相色谱法(C-18, 500mm×50mm,流动相A = 0.05%在水中的TFA, B = 0.05%在乙腈中的TFA,梯度:30分钟内10% B至80% B,注射体积5mL)纯化后,获得2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-N,N-二甲基乙酰胺,其为TFA盐(9mg)。¹H NMR(CD₃OD): 10.9(bs, 1H), 7.65(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.19(d, 1H), 5.1-5.2(m, 2H), 4.55(s, 2H), 4.2-4.3(m, 2H), 3.83-4.1(m, 2H), 3.25(s, 3H), 3.19-3.25(m, 3H), 3.0(s, 3H)。

[0973] 实施例 35a

[0974] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-N-环己基乙酰胺的制备(化合物17,流程图IV)

[0975] 标题化合物是通过按照通用方法1、3、4、5和7来制备的,应用4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法1),2-(1-(4-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)乙酸乙酯和NaOH(通用方法5)以及2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲

基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、环己胺和 EDCI (通用方法 7)。

[0976] 实施例 35b. 化合物 17 的制备

[0977] 将 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (100mg, 0.5mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中。在该溶液中加入 CuI (0.009g, 0.05mmol)、L-脯氨酸 (0.011g, 0.091mmol) 和 K_3PO_4 (0.194g, 0.91mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟, 随后滴加 2-氯-环己基乙酰胺 (0.096g, 0.55mmol) 并且在 90℃ 下搅拌 12 小时。反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 将 N,N-二甲基甲酰胺减压蒸发并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并且减压浓缩, 通过反相色谱法 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% 在水中的 TFA, B = 0.05% 在乙腈中的 TFA, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5mL) 纯化后, 获得 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-N-环己基乙酰胺, 其为 TFA 盐 (40mg)。 ^1H NMR (DMSO- D_6): 11.25 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.8-5.9 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.82-3.0 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92-3.2 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.15-1.29 (m, 4H)。

[0978] 实施例 36a

[0979] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺的制备 (化合物 18, 流程图 IV)

[0980] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的, 应用 4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(4-氯苯基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3), 2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4), 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH (通用方法 5) 以及 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、N-甲基环己胺和 EDCI (通用方法 7)。

[0981] 实施例 36b. 化合物 18 的制备

[0982] 将 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基) 乙酸 (50mg, 0.18mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中并且冷却至 0℃。滴加草酰氯 (0.027g, 0.22mmol), 随后滴加入催化量的 N,N-二甲基甲酰胺并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将草酰氯在减压下蒸发, 获得相应的酰氯。在该酰氯中滴加 N-甲基环己胺 (0.025g, 0.22mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (26mg, 0.22mmol) 的二氯甲烷溶液 (先在室温下搅拌 1 小时)。反应进程通过 LCMS 来监测。反应完成后, 将反应混合物用冰水猝灭并且用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并且通过反相色谱法纯化, 获得 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺, 其为 TFA 盐 (2.4mg)。 ^1H NMR (DMSO): 7.6 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 1.9-1.1 (m, 10H)。

[0983] 实施例 37

[0984] 2-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸异戊酯的制备 (化合物 19, 流程图 V)

[0985] 方法 A

[0986] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 6 来制备的, 应用对-甲苯基胍盐酸

盐、溴乙酸乙酯和三乙胺（通用方法 1），2-（1-（4-甲基苯基）肼基）乙酸乙酯和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺（通用方法 3），2-（5-甲基-3-（2-（甲基氨基）乙基）-1H-吡啶-1-基）乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA（通用方法 4），2-（6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基）乙酸乙酯和 NaOH（通用方法 5）以及 2-（6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基）乙酸、3-甲基丁-1-醇和 EDCI（通用方法 6）。

[0987] 方法 B

[0988] 制备化合物 19[2-（2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基）乙酸异戊酯]的方法：将对-甲苯基肼用 2-溴乙酸乙酯烷基化，得到取代的苯基肼，2-（1-对-甲苯基肼基）乙酸乙酯（III）。将 III 与 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺反应，得到吡啶衍生物 2-（5-甲基-3-（2-（甲基氨基）乙基）-1H-吡啶-1-基）乙酸乙酯（V）。将吡啶与甲醛在标准的 Pictet Spingler 条件下反应，得到 β -吡啶中间体（VI）2-（2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基）乙酸乙酯。将 VI 用碱处理后，得到酸（VIII）2-（2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基）乙酸。将该酸用 DCC 或其它标准的偶联剂与 3-甲基丁-1-醇处理，得到化合物 19[2-（2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基）乙酸异戊酯]。该化合物成功合成后，可以应用标准的正相或反相方法完成纯化。

[0989] 实施例 38

[0990] 2-（1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基）乙酸 4-氟苯酯的制备（化合物 20，流程图 V）

[0991] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 6 来制备的，应用对-甲苯基肼盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺（通用方法 1），2-（1-（4-甲基苯基）肼基）乙酸乙酯和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺（通用方法 3），2-（5-甲基-3-（2-（甲基氨基）乙基）-1H-吡啶-1-基）乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA（通用方法 4），2-（6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基）乙酸乙酯和 NaOH（通用方法 5）以及 2-（6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基）乙酸、4-氟苯酚和 EDCI（通用方法 6）。

[0992] 实施例 39a

[0993] 2-（1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基）乙酸甲酯的制备（化合物 21，流程图 V）

[0994] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的，应用对-甲苯基肼盐酸盐、溴乙酸甲酯和三乙胺（通用方法 1），2-（1-（4-甲基苯基）肼基）乙酸甲酯和 4,4-二甲氧基-N-甲基丁-1-胺（通用方法 3）以及 2-（5-甲基-3-（2-（甲基氨基）乙基）-1H-吡啶-1-基）乙酸甲酯、甲醛和在乙腈中的 TFA（通用方法 4）。

[0995] 实施例 39b. 化合物 21 的制备

[0996] 将 2-（2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基）乙酸（50mg, 0.19mmol）溶于二氯甲烷（3mL）中并且冷却至 0℃。滴加草酰氯（0.03mL, 0.23mmol），随后滴加入催化量的 N,N-二甲基甲酰胺，并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将草酰氯在减压下蒸发，获得相应的酰氯。在该酰氯中滴加异戊醇（0.02g, 0.23mmol）和 4-二甲氨基

基吡啶 (26mg, 0.21mmol) 的二氯甲烷溶液 (先在室温下搅拌 1 小时)。反应进程通过 LCMS 来监测。反应完成后, 将反应混合物用冰水猝灭并且用二氯甲烷萃取。将有机层用碳酸氢钠水溶液、稀 HCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发并且通过反相色谱法纯化, 获得 2-(2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)乙酸甲酯, 其为 TFA 盐 (2mg)。¹H NMR(CD₃OD): 7.3(s, 1H), 7.2(d, 1H), 7.0(d, 1H), 5.0(m, 2H), 4.5(s, 2H), 4.1(m, 1H), 3.9(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.5(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.5(s, 3H)。

[0997] 实施例 40

[0998] 2-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸环己酯的制备 (化合物 22, 流程图 V)

[0999] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 6 来制备的, 应用对-甲苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(4-甲基苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3), 2-(5-甲基-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4), 2-(6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH (通用方法 5) 以及 2-(6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、环己醇和 EDCI (通用方法 6)。

[1000] 实施例 41

[1001] 2-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸异丙酯的制备 (化合物 23, 流程图 V)

[1002] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 6 来制备的, 应用对-甲苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(4-甲基苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3), 2-(5-甲基-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4), 2-(6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH (通用方法 5) 以及 2-(6-甲基-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、异丙醇和 EDCI (通用方法 6)。

[1003] 实施例 42

[1004] 2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-N-异戊基-N-甲基乙酰胺的制备 (化合物 24, 流程图 IV)

[1005] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的, 应用 3-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(3-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3), 2-(6-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4), 2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH (通用方法 5) 以及 2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、N,3-二甲基丁-1-胺和 EDCI (通用方法 7)。

[1006] 实施例 43

[1007] 2-(5-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺的制备 (化合物 25, 流程图 IV)

[1008] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的, 应用 3-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(3-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3), 2-(4-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)

乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4), 2-(5-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 2-(5-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、4-氟苯胺和 EDCI(通用方法 7)。

[1009] 实施例 44

[1010] 7-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸环己酯的制备(化合物 26,流程图 V)

[1011] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 6 来制备的,应用 1-(吡啶-3-基) 胍盐酸盐和溴乙酸乙酯(通用方法 1), 2-(1-(吡啶-3-基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3), 2-(3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡咯并[2,3-c] 吡啶-1-基) 乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4), 7-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 7-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、环己醇和 EDCI(通用方法 6)。

[1012] 实施例 45

[1013] 8-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸异丙酯的制备(化合物 27,流程图 V)

[1014] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 6 来制备的,应用 1-(吡啶-2-基) 胍盐酸盐和溴乙酸乙酯(通用方法 1), 2-(1-(吡啶-2-基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3), 2-(3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-1-基) 乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4), 8-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 8-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、异丙醇和 EDCI(通用方法 6)。

[1015] 实施例 46

[1016] 5-氮杂-N-环己基-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-N-甲基乙酰胺的制备(化合物 28,流程图 IV)

[1017] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 1-(吡啶-3-基) 胍盐酸盐和溴乙酸乙酯(通用方法 1), 2-(1-(吡啶-3-基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3), 2-(3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-1-基) 乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4), 5-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 5-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、N-甲基环己胺和 EDCI(通用方法 7)。

[1018] 实施例 47a

[1019] 6-氧-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(3-苯基丙基)-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶的制备(化合物 29,流程图 I)

[1020] 标题化合物是通过按照通用方法 2、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、1-(3-溴丙基) 苯和四-正丁基氯化铵(通用方法 2), 1-(4-氯苯基)-1-(3-苯基丙基) 胍(实施例 9) 和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3) 以及 2-(5-氯-1-(3-苯基丙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺(实施例 18)、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1021] (A)N-(4-氯-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-胍

[1022] 将 4-氯苯基胍盐酸盐 (550mg, 3mmol) 加入至剧烈搅拌的四-正丁基氯化铵 (42mg, 0.15mmol) 在 50% 氢氧化钠水溶液 (3mL) 中的混合物中, 随后加入 1-溴-3-苯基丙烷 (670mg, 3.3mmol)。将反应加热至 60℃ (油浴温度) 达 6 小时。将反应冷却并且用水 (30mL) 稀释, 并且用氯仿萃取 (3×10mL)。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到深红色油状物 (690mg)。将油状物进行柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 50% 在己烷中的二氯甲烷, 随后 100% 二氯甲烷), 得到深黄色油状物 (154mg, 20%)。

[1023] (B) {2-[5-氯-1-(3-苯基-丙基)-1H-吡啶-3-基]-乙基}-甲基-胺

[1024] 在氮气气氛下, 将 28% HCl 水溶液 (0.07mL, 0.54mmol) 加入至 N-(4-氯-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-胍 (261mg, 1mmol) 在乙醇 (1mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液中。将反应加热至 60℃ (油浴温度), 并且加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (175mg, 1mmol)。将反应加热至 90℃ 并且加入 28% HCl 水溶液 (0.08mL, 0.61mmol)。将反应在回流下加热 6 小时。在 60℃ 下再加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (90mg, 0.51mmol) 并且在 90℃ 下再加入 28% HCl 水溶液 (0.19mL, 1.46mmol)。将反应加热至回流达另外 8 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将红色-棕色的残留物进行柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc, 随后 EtOAc : EtOH : NH₄OH 90 : 10 : 1), 得到棕色油状物 (243mg, 74%)

[1025] (C) 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(3-苯基丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[1026] 在氮气气氛下, 将在乙腈 (1mL) 中的 37% 甲醛水溶液 (59mg, 0.73mmol) 加入至 {2-[5-氯-1-(3-苯基-丙基)-1H-吡啶-3-基]-乙基}-甲基-胺 (216mg, 0.66mmol) 在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (6.6mL) 中的回流溶液中。将反应回流 2 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的深红色残留物与庚烷共沸, 然后溶于乙酸乙酯 (50mL) 中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到深棕色胶状物 (220mg)。将该胶状物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc, 随后 EtOAc : EtOH : NH₄OH 98 : 2 : 0.2), 得到棕色油状物 (136mg, 61%)。将游离碱转化为盐酸盐, 在氮气气氛下将固体溶于无水乙醚 (~30mL) 中, 并且过滤, 在氮气气氛下, 在滤液中加入在乙醚中的 2M 盐酸 (0.25mL, 0.5mmol), 形成沉淀。将溶剂减压除去。将残留物用无水乙醚研磨, 将乙醚减压除去, 得到产生的盐酸盐 (151mg, 100%), 其为粉红色-浅黄色固体。

[1027] 实施例 47b. 化合物 29 的制备

[1028] 在氮气气氛下, 将在乙腈 (1mL) 中的 37% 甲醛水溶液 (59mg, 0.73mmol) 加入至 {2-[5-氯-1-(3-苯基-丙基)-1H-吡啶-3-基]-乙基}-甲基-胺 (216mg, 0.66mmol) 在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (6.6mL) 中的回流溶液中, 并且再回流 2 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的深红色残留物与庚烷共沸, 然后溶于乙酸乙酯 (50mL) 中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到深棕色胶状物 (220mg)。将该胶状物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc, 随后 EtOAc : EtOH : NH₄OH 98 : 2 : 0.2), 得到棕色油状物 (136mg, 61%)。将游离碱转化为盐酸盐, 通过在氮气气氛下将固体溶于无水乙醚 (~30mL) 中, 并且过滤。在氮气气氛下, 在滤液中加入在乙醚中的 2M 盐酸 (0.25mL, 0.5mmol), 形成沉淀。将溶剂减压除去。将残留物用无水乙醚研磨, 将乙醚减压除去, 得到产生的盐酸盐 (151mg, 100%), 其为粉红色-浅黄色固体。¹H NMR (DMSO) : 11.4 (bs, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 4.7-4.6 (bs, 1H), 4.4-4.3 (bs, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7 (bs, 1H), 3.3 (bs, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.0 (t,

2H)。

[1029] 实施例 48

[1030] 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 30,流程图 I)

[1031] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、3-(3-溴丙基)吡啶和三乙胺(通用方法 1),1-(4-氯苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)丙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1032] 实施例 49

[1033] 6-氯-9-(3-(4-氟苯基)丙基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 31,流程图 I)

[1034] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、1-(3-溴丙基)-4-氟苯和三乙胺(通用方法 1),1-(4-氯苯基)-1-(3-(4-氟苯基)丙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(3-(4-氟苯基)丙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1035] 实施例 50

[1036] 6-氯-9-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 32,流程图 I)

[1037] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、5-(3-溴丙基)-2-(三氟甲基)吡啶和三乙胺(通用方法 1),1-(4-氯苯基)-1-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1038] 实施例 51

[1039] 2,3,4,9-四氢-2,6-二甲基-9-(3-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 33,流程图 I)

[1040] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、5-(3-溴丙基)-2-甲基吡啶和三乙胺(通用方法 1),1-(3-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-1-对-甲苯基胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 N-甲基-2-(5-甲基-1-(3-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-3-基)乙胺、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1041] 实施例 52a

[1042] 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 34,流程图 I)

[1043] 标题化合物是通过按照通用方法 2、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐和四-正丁基氯化铵(通用方法 2),1-(4-氯苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)胍(实施例 3)和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺(实施例 12)、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1044] (A) N-(4-氯-苯基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-肼

[1045] 将 1-(2-氯-乙基)哌啶 (5g, 27.9mmol) 加入至剧烈搅拌的 4-氯苯基肼盐酸盐 (5g, 27.9mmol) 和四-正丁基氯化铵 (0.40g) 在 50% 氢氧化钠水溶液 (30mL) 中的混合物中。将反应加热至 80°C (油浴温度) 达 3.5 小时。将反应冷却、用水稀释并且用氯仿萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到红色油状物。将油状物进行柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 10% 在氯仿中的甲醇), 得到红色油状物 (~3g)。将其再次通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: 5-10% 在氯仿中的甲醇), 得到红色油状物 (1.77g, 25%)。

[1046] (B) {2-[5-氯-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-乙基}-甲基-胺

[1047] 将 N-(4-氯-苯基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-肼 (1g, 3.94mmol) 溶于乙酸乙酯 (3mL) 中, 并且加入在二噁烷中的 4M 盐酸 (2-3 当量)。将混合物减压浓缩, 得到棕色泡沫状物。将其溶于乙醇 (2mL) 和水 (4mL) 的混合物中并且加热至 70°C。加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.67g, 3.94mmol), 然后加热至 80-90°C。加入 28% HCl 水溶液 (0.51mL, 3.94mmol), 并且将反应在 80°C 下加热 4 小时。将反应减压浓缩。将残留物进行柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc : EtOH : NH₄OH 7 : 3 : 1), 得到残留物 (0.80g)。残留物进行柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc : EtOH : NH₄OH 7 : 3 : 1), 得到红色油状物 (0.440g)。将红色油状物通过柱色谱法再次纯化 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc : EtOH : NH₄OH 7 : 3 : 1), 得到产物 (0.30g, 23%)。

[1048] (C) 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[1049] 将在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (4mL) 中的 {2-[5-氯-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-乙基}-甲基-胺 (0.30g, 0.93mmol) 加热至回流。加入 37% 甲醛水溶液 (0.1mL)。将反应回流 1 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的油状物溶于乙酸乙酯中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到棕色油状固体。将固体通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: 10% 在氯仿中的甲醇), 得到产物 (0.08g, 25%)。通过将产物溶于乙醇 (2mL) 中并且加入在乙醚中的 2M 盐酸将游离碱转化为盐酸盐。将溶液减压浓缩, 得到油状物。将该油状物溶于氯仿和几滴甲醇中。将溶液减压浓缩, 得到固体 (0.1g), 其为二盐酸盐。

[1050] 实施例 52b. 化合物 34 的制备

[1051] 将在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (4mL) 中的 {2-[5-氯-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-乙基}-甲基-胺 (0.30g, 0.93mmol) 回流。在反应混合物中加入 37% 甲醛水溶液 (0.1mL), 并且再回流 1 小时, 冷却并且减压浓缩。将产生的油状物溶于乙酸乙酯并且用饱和的碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到棕色油状固体。将固体通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: 10% 在氯仿中的甲醇), 得到产物 (0.08g, 25%)。通过将产物溶于乙醇 (2mL) 中并且加入在乙醚中的 2M 盐酸将游离碱转化为盐酸盐。将溶液减压浓缩, 得到油状物。将该油状物溶于氯仿和几滴甲醇中, 并且减压浓缩, 得到固体 (0.1g), 其为二盐酸盐。¹H NMR (CD₃OD) : 7.5 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 4.5 (m, 3H), 3.8 (bs, 1H), 3.5-3.3 (bs, 5H), 3.4 (s, 3H), 3.0 (m, 4H), 1.8 (m, 5H), 1.5 (m, 1H)。

[1052] 实施例 53a

[1053] 6-氯-9-(2-环戊基乙基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑的制备(化合物 35,流程图 I)

[1054] 标题化合物是通过按照通用方法 2、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、(2-溴乙基)环戊烷和四-正丁基氯化铵(通用方法 2),1-(4-氯苯基)-1-(2-环戊基乙基)胍(实施例 4)和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(2-环戊基乙基)-1H-咪唑-3-基)-N-甲基乙胺(实施例 13)、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1055] (A)N-(4-氯-苯基)-N-(2-环戊基-乙基)-胍

[1056] 将 4-氯苯基胍盐酸盐(1.65g,9mmol)加入至剧烈搅拌的四-正丁基氯化铵(0.126g,0.45mmol)在 50%氢氧化钠水溶液(9mL)中的混合物中,随后加入(2-溴-乙基)-环戊烷(1.74g,9.9mmol)。将反应加热至 60℃(油浴温度)达 8 小时。将反应冷却、用水(75mL)稀释并且用氯仿萃取(3×30mL)。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且减压浓缩,得到橙色油状物(0.69g)。将油状物进行柱色谱法(硅胶,洗脱剂:50%在己烷中的二氯甲烷,随后用 70%在己烷中的二氯甲烷),得到黄色油状物(1.17g,55%)。

[1057] (B){2-[5-氯-1-(2-环戊基-乙基)-1H-咪唑-3-基]-乙基}-甲基-胺

[1058] 在氮气气氛下,将 28% HCl 水溶液(0.3mL,2.26mmol)加入至 N-(4-氯-苯基)-N-(2-环戊基-乙基)-胍(0.54g,2.26mmol)在乙醇(2.5mL)和水(1mL)中的溶液中。将反应加热至 60℃(油浴温度),并且加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(0.32g,1.84mmol)。将反应加热至回流,并且加入 28% HCl 水溶液(0.15mL,1.13mmol)。将反应在回流下加热 2.5 小时。将反应冷却至 60℃,然后再加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(0.32g,1.84mmol)。将反应加热至回流,然后再加入 28% HCl 水溶液(0.15mL,1.13mmol)。将反应进一步加热至回流达 3.5 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将红棕色残留物进行柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc,随后 EtOAc : EtOH : NH_4OH 90 : 10 : 1),得到产物(0.318g,46%)。

[1059] (C)6-氯-9-(2-环戊基乙基)-2,3,4,9-四氢-2-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑

[1060] 在氮气气氛下,将在乙腈(1mL)中的 37% 甲醛水溶液(69mg,0.85mmol)加入至 {2-[5-氯-1-(2-环戊基-乙基)-1H-咪唑-3-基]-乙基}-甲基-胺(283mg,0.77mmol)在 5%在乙腈中的三氟乙酸(5mL)中的回流溶液中。将反应回流 1.5 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的深红色残留物与乙腈共沸,然后溶于乙酸乙酯(50mL)中,并且用饱和的碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且减压浓缩,得到深色残留物(~400mg)。将残留物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱剂:EtOAc,随后 EtOAc : EtOH : NH_4OH 98 : 2 : 0.2),得到棕色油状物(198mg,81%)。将游离碱转化为盐酸盐,在氮气气氛下将固体溶于无水乙醚(~30mL)中并且过滤,在氮气气氛下,在滤液中加入在乙醚中的 2M 盐酸(0.35mL,0.7mmol),形成沉淀。将溶剂减压除去并且将残留物用无水乙醚研磨,将乙醚减压除去,并且经 P_2O_5 真空干燥,得到盐酸盐(183mg),其为类白色固体。

[1061] 实施例 53b. 化合物 35 的制备

[1062] 在氮气气氛下,将在乙腈(1mL)中的 37% 甲醛水溶液(69mg,0.85mmol)加入至 {2-[5-氯-1-(2-环戊基-乙基)-1H-咪唑-3-基]-乙基}-甲基-胺(283mg,0.77mmol)在 5%在乙腈中的三氟乙酸(5mL)中的回流溶液中。将反应混合物回流 1.5 小时,冷却并且

减压浓缩。将产生的深红色残留物与乙腈共沸并且溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 并且用饱和的碳酸氢钠水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且减压浓缩, 得到深色残留物 ($\sim 400\text{mg}$)。将残留物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc , 随后 $\text{EtOAc} : \text{EtOH} : \text{NH}_4\text{OH}$ 98 : 2 : 0.2), 得到棕色油状物 (198mg, 81%)。将游离碱转化为盐酸盐, 在氮气气氛下, 将固体溶于无水乙醚 (约 30mL) 中并且过滤。在氮气气氛下, 在滤液中加入在乙醚中的 2M 盐酸 (0.35mL, 0.7mmol), 形成沉淀。将溶剂减压除去并且将残留物用无水乙醚研磨, 将乙醚减压除去, 并且经 P_2O_5 真空干燥, 得到盐酸盐 (183mg), 其为类白色固体。 ^1H NMR (DMSO): 10.84 (bs, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 4.7 (bs, 1H), 4.4 (bs, 1H), 4.1 (bs, 2H), 3.8-3.4 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 1.1-1.8 (m, 11H)。

[1063] 实施例 54

[1064] 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-(3,3-二甲基环戊基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备 (化合物 36, 流程图 I)

[1065] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的, 应用 4-氯苯基胍盐酸盐、3-(2-溴乙基)-1,1-二甲基环戊烷和三乙胺 (通用方法 1), 1-(4-氯苯基)-1-(2-(3,3-二甲基环戊基)乙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3) 以及 2-(5-氯-1-(2-(3,3-二甲基环戊基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺 (实施例 14)、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4)。

[1066] 实施例 55

[1067] 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备 (化合物 37, 流程图 I)

[1068] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的, 应用 4-氯苯基胍盐酸盐、4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和三乙胺 (通用方法 1), N-Boc-1-(4-氯苯基)-1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)胍和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3) 以及 4-(2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4), 并且应用 TFA/二氯甲烷进行 Boc 脱保护。

[1069] 实施例 56a

[1070] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮的制备 (化合物 38, 流程图 IV)

[1071] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3 和 4 来制备的, 应用 4-氯苯基胍盐酸盐、1-(N-溴乙酰基)-4-甲基哌啶和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(4-氯苯基)胍基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3) 以及 2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮、甲醛和在乙腈中的 TFA (通用方法 4)。

[1072] (A) 2-[N-(4-氯-苯基)-胍基]-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮

[1073] 将三乙胺 (1.8mL, 12.91mmol) 加入至 4-氯苯基胍盐酸盐 (0.8g, 4.54mmol) 的乙醇 (7mL) 悬浮液中。将反应混合物搅拌 10 分钟。加入 1-(N-溴乙酰基)-4-甲基哌啶 (1g, 4.54mmol) 并且将反应加热至回流达 5 小时。将反应混合物减压浓缩并且将残留物在氯仿和水之间分配。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并且浓缩, 得到橙色油状物。将产物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: 2% 在氯仿中的甲醇), 得到正确的异构体 (0.5g, 39%)。

[1074] (B) 2-[5-氯-3-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-1-基]-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮

[1075] 将 2-[N-(4-氯-苯基)-胍基]-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮 (0.75g, 2.66mmol) 溶于乙酸乙酯 (3mL) 中, 并且加入在二噁烷中的 4M 盐酸 (0.7mL)。将混合物减压浓缩, 得到玻璃状油状物 / 泡沫状物。将其溶于乙醇 (4mL) 和水 (2mL) 的混合物中, 并且加热至 60℃。加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.47g, 2.68mmol), 然后加热至 70-80℃。加入 28% HCl 水溶液 (0.35mL, 2.66mmol) 并且将反应在 80℃ 下加热 1 小时。再加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.2g, 1.14mmol) 和 28% HCl 水溶液 (0.3mL, 2.30mmol), 并且进一步加热 3 小时。进一步加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (0.3g, 1.71mmol) 并且进一步加热 6 小时。将反应减压浓缩, 得到深棕色油状物。将该油状物进行柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc : EtOH : NH₄OH 7 : 3 : 1), 得到棕色油状物 (0.29g)。将棕色油状物通过柱色谱法进一步纯化 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc : EtOH : NH₄OH 7 : 3 : 1), 得到纯产物 (179mg, 19%)。

[1076] (C) 2-(6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢-β-吡啶-9-基)-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮

[1077] 将在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (3mL) 中的 2-[5-氯-3-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-1-基]-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮 (160mg, 0.46mmol) 加热至回流。加入 37% 甲醛水溶液 (0.06mL)。将反应回流 10 分钟。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的油状物溶于乙酸乙酯中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到黄色固体。将该固体应用 Waters 制备 LC-MS 纯化, 得到产物 (50mg, 30%)。通过将产物溶于甲醇 (4mL) 中并且加入在乙醚中的 2M 盐酸将游离碱转化为盐酸盐。将溶液减压浓缩, 得到浅黄色固体 (50mg)。在高真空下进一步干燥, 得到盐酸盐 (25mg, 13.7%)。

[1078] 实施例 56b. 化合物 38 的制备

[1079] 将在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (3mL) 中的 2-[5-氯-3-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-1-基]-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮 (160mg, 0.46mmol) 回流。在反应中加入 37% 甲醛水溶液 (0.06mL), 并且再回流 10 分钟, 冷却并且减压浓缩。将产生的油状物溶于乙酸乙酯中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并且减压浓缩, 得到黄色固体。将该固体应用 Waters 制备 LC-MS 纯化, 得到产物 (50mg, 30%)。通过将产物溶于甲醇 (4mL) 中并且加入在乙醚中的 2M 盐酸将游离碱转化为盐酸盐。将溶液减压浓缩, 得到浅黄色固体 (50mg)。在高真空下进一步干燥, 得到盐酸盐 (25mg, 13.7%)。¹H NMR(CD₃OD) : 7.6 (s, 1H), 7.39-7.46 (d, 1H), 7.2-7.3 (d, 1H), 5.2-5.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (d, 3H), 4.1-4.2 (d, 1H), 3.7-3.85 (bs, 2H), 3.18-3.3 (m, 6H), 2.72-2.84 (t, 1H), 1.85-1.95 (q, 4H), 1.1-1.4 (m, 1H), 1.1 (d, 3H)。

[1080] 实施例 57

[1081] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基) 乙酮的制备 (化合物 39, 流程图 IV)

[1082] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的, 应用 4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺 (通用方法 1), 2-(1-(4-氯苯基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (通用方法 3), 2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡啶-1-基)

乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、N-甲基哌嗪和 EDCI(通用方法 7)。

[1083] 实施例 58a

[1084] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮的制备(化合物 40,流程 IV)

[1085] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法 1),2-(1-(4-氯苯基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、吡咯烷和 EDCI(通用方法 7)。

[1086] 实施例 58b. 化合物 40 的制备

[1087] 将 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶-9(2H)-基) 乙酸(0.1 g,0.35mmol) 溶液二氯甲烷(4mL) 中并且用冰浴冷却至 0℃;随后在反应混合物中滴加草酰氯(0.054g,0.43mmol)。加入催化量(1 滴)的二甲基甲酰胺并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将过量的草酰氯在减压下蒸馏除去。在氮气、室温下,在该残留物中加入吡咯烷(0.031g,0.43mmol) 的二氯甲烷(2mL) 溶液和 4-二甲基氨基吡啶(0.044g,0.35mmol),并且搅拌 30 分钟。将反应混合物用水猝灭并且用二氯甲烷萃取(2×10mL)。将合并的有机层用 NaHCO₃ 溶液洗涤,随后用 HCl 洗涤,经硫酸钠干燥并且减压浓缩,通过反相色谱法纯化(C-18,500mm×50mm,流动相 A = 0.05%在水中的 TFA,B = 0.05%在乙腈中的 TFA,梯度:30 分钟内 10%B 至 80%B,注射体积 5mL) 后得到 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-1-(吡咯烷-1-基) 乙酮,其为 TFA 盐(10mg)。¹H NMR(CD₃OD):7.5(s, 1H),7.3(d, 1H),7.19(d, 1H),5.2-5.1(m, 1H),5.0-4.9(m, 1H),4.4(s, 2H),4.3-4.2(m, 2H),4.0-3.9(m, 2H),3.5(s, 3H),3.4(t, 2H),3.2-3.1(bs, 2H),2.05-1.9(m, 4H)。

[1088] 实施例 59

[1089] 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-1-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基) 乙酮的制备(化合物 41,流程图 IV)

[1090] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法 1),2-(1-(4-氯苯基) 胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(5-氯-3-(2-(甲基氨基) 乙基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5) 以及 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基) 乙酸、1,2,2-三甲基哌嗪和 EDCI(通用方法 7)。

[1091] 实施例 60

[1092] 2-(1,2,3,4-四氢-2,5-二甲基吡啶并[3,4-b] 吡啶-9-基)-1-(哌啶-1-基) 乙酮的制备(化合物 42,流程图 IV)

[1093] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用间-甲苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法 1),2-(1-间-甲苯基胍基) 乙酸乙酯和 4,4-二乙氧

基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),2-(4-甲基-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4),2-(1,2,3,4-四氢-2,5-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和NaOH(通用方法5)以及2-(1,2,3,4-四氢-2,5-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、哌啶和EDCI(通用方法7)。

[1094] 实施例 61a

[1095] 3-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮的制备(化合物43,流程图IV)

[1096] 标题化合物是通过按照通用方法1、3、4、5和7来制备的,应用对-甲苯基胍盐酸盐、3-溴丙酸乙酯和三乙胺(通用方法1),3-(1-对-甲苯基胍基)丙酸乙酯和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),3-(5-甲基-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4),3-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)丙酸乙酯和NaOH(通用方法5)以及3-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)丙酸、哌啶和EDCI(通用方法7)。

[1097] 实施例 61b. 化合物43的制备

[1098] 将2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(100mg,0.5mmol)、四-正丁基氯化铵(7mg,0.0025mmol)和1-(哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(76mg,0.55mmol)溶于50%NaOH(3mL)中,并且将反应混合物在90℃下加热过夜。反应是通过TLC来监测的。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯和水萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩,通过反相色谱法纯化(C-18,500mm×50mm,流动相A=0.05%在水中的TFA,B=0.05%在乙腈中的TFA,梯度:30分钟内0%B至80%B,注射体积5mL)后获得3-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮,其为TFA盐(16mg)。¹H NMR(CD₃OD):1.25-1.3(m,4H),1.41-1.6(m,2H),2.4(s,3H),2.63-2.8(m,3H),2.91-3.1(m,5H),3.2-3.3(m,3H),3.69-3.8(m,2H),4.25(t,2H),4.42-4.5(m,1H),4.8-4.9(m,1H),7.0(d,1H),7.25(s,1H),7.39(d,1H),10.2(bs,1H)。

[1099] 实施例 62a

[1100] 4-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-1-(哌啶-1-基)丁-1-酮的制备(化合物44,流程图IV)

[1101] 标题化合物是通过按照通用方法1、3、4、5和7来制备的,应用4-氯苯基胍盐酸盐、4-溴丁酸乙酯和三乙胺(通用方法1),4-(1-(4-氯苯基)胍基)丁酸乙酯和4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法3),4-(5-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)丁酸乙酯、甲醛和在乙腈中的TFA(通用方法4),4-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)丁酸乙酯和NaOH(通用方法5)以及4-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)丁酸、哌啶和EDCI(通用方法7)。

[1102] 实施例 62b. 化合物44的制备

[1103] 将氢化钠(0.027g,1.14mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中。在0℃下,在NaH溶液中加入在N,N-二甲基甲酰胺中的6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(0.1g,0.05mmol)并且搅拌0.5小时。在反应混合物中滴加在N,N-二甲基甲酰胺中的4-氯-1-(哌啶-1-基)丁-1-酮(0.104g,0.54mmol)并且搅拌3小时。将反应混合物用水(2mL)猝灭并且将N,N-二甲基甲酰胺在减压下蒸发,通过反相色谱法纯化(C-18,

500mm×50mm,流动相 A = 0.05%在水中的 TFA, B = 0.05%在乙腈中的 TFA,梯度:30 分钟内 10% B 至 80% B,注射体积 5mL) 后获得 4-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(哌啶-1-基)丁-1-酮,其为 TFA 盐(5mg)。¹H NMR(CD₃OD): 7.49(s,1H),7.42(d,1H),7.2(d,1H),4.4-4.6(m,2H),4.12-4.2(m,2H),3.8-3.94(m,2H),3.4-3.6(m,2H),3.35-3.4(m,2H),3.10-3.2(m,5H),2.35-2.42(m,2H),1.95-2.1(m,2H),1.6-1.7(m,2H),1.4-1.5(m,4H)。

[1104] 实施例 63

[1105] 2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮的制备(化合物 45,流程图 IV)

[1106] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 3-氯苯基胍盐酸盐、溴乙酸乙酯和三乙胺(通用方法 1),2-(1-(3-氯苯基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(6-氯-3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5)以及 2-(7-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、哌啶和 EDCI(通用方法 7)。

[1107] 实施例 64

[1108] 8-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮的制备(化合物 46,流程图 IV)

[1109] 标题化合物是通过按照通用方法 1、3、4、5 和 7 来制备的,应用 1-(吡啶-2-基)胍盐酸盐和溴乙酸乙酯(通用方法 1),2-(1-(吡啶-2-基)胍基)乙酸乙酯和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3),2-(3-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酸乙酯、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4),8-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯和 NaOH(通用方法 5)以及 8-氮杂-2-(1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸、哌啶和 EDCI(通用方法 7)。

[1110] 实施例 65

[1111] 6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(丙-2-炔基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备(化合物 125,流程图 I)

[1112] 标题化合物是通过按照通用方法 2、3 和 4 来制备的,应用 4-氯苯基胍盐酸盐、炔丙基溴和四-正丁基氯化铵(通用方法 2),1-(4-氯苯基)-1-(丙-2-炔基)胍(实施例 8)和 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺(通用方法 3)以及 2-(5-氯-1-(丙-2-炔基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基乙胺(实施例 17)、甲醛和在乙腈中的 TFA(通用方法 4)。

[1113] (A)N-(4-氯-苯基)-N-丙-2-炔基-胍

[1114] 将 4-氯苯基胍盐酸盐(550mg,3mmol)加入至剧烈搅拌的四-正丁基氯化铵(42mg,0.15mmol)在 50%氢氧化钠水溶液(3mL)中的混合物中,随后加入 80%在甲苯中的炔丙基溴(490mg,3.3mmol)。将反应在室温下搅拌 20 小时。将反应用水(30mL)稀释并且用氯仿萃取(3×10mL)。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并且减压浓缩,得到深棕色油状物(530mg)。将油状物进行柱色谱法(硅胶,洗脱剂:50%在己烷中的二氯甲烷),得到橙色固体(260mg,48%)。

[1115] (B)[2-(5-氯-1-丙-2-炔基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-胺

[1116] 在氮气气氛下,将 28 % HCl 水溶液 (0.13mL,1mmol) 加入至 N-(4-氯-苯基)-N-丙-2-炔基-肼 (180mg,1mmol) 的乙醇 (2mL) 溶液中。将反应加热至 60℃ (油浴温度),并且加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (175mg,1mmol)。将反应加热至 90℃ 并且加入 28% HCl 水溶液 (0.26mL,2mmol)。将反应在回流下加热 6 小时。将反应冷却并且搅拌 3 天。加入 28% HCl 水溶液 (0.26mL,2mmol),然后加热至回流。加入 4,4-二乙氧基-N-甲基丁-1-胺 (90mg,0.51mmol)。将反应进一步回流 6 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将残留物进行柱色谱法 (硅胶,洗脱剂:EtOAc,随后 EtOAc : EtOH : NH₄OH 90 : 10 : 1),得到黄色-橙色油状物 (88mg,36%)。

[1117] (C)6-氯-2,3,4,9-四氢-2-甲基-9-(丙-2-炔基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

[1118] 在氮气气氛下,将在乙腈 (0.6mL) 中的 37% 甲醛水溶液 (31mg,0.38mmol) 加入至 [2-(5-氯-1-丙-2-炔基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-胺 (88mg,0.30mmol) 在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (3mL) 中的回流溶液中。将反应回流 1.5 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的油状物溶于乙酸乙酯 (50mL) 中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄),过滤并且减压浓缩,得到深黄色固体 (120mg)。将固体通过柱色谱法纯化 (硅胶,洗脱剂:EtOAc,随后用 EtOAc : EtOH : NH₄OH 90 : 10 : 1),得到淡黄色固体 (63mg,68%)。将游离碱转化为盐酸盐,在氮气气氛下将固体溶于无水乙醚 (~20mL) 中并且过滤,在氮气气氛下在滤液中加入在乙醚中的 2M 盐酸 (0.15mL,0.3mmol),形成沉淀。将溶剂减压除去并且将残留物用无水乙醚研磨,将乙醚减压除去。将产生的淡黄色固体经 P₂O₅ 真空干燥,得到盐酸盐 (66mg,93%)。

[1119] 实施例 66. 化合物 92 的制备

[1120] 将 2-(2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-苯基乙基甲磺酸酯 (220mg,0.55mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (1.5mL) 中,在室温下加入 KOH 粉末 (216mg,3.8mmol) 并且在 100℃ 下加热过夜。反应是通过 LCMS 来监测的。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发,并且通过反相色谱法纯化,得到 TFA 盐 (33mg)。¹H NMR (CDCl₃): 7.58-7.35 (m, 5H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.13-7.10 (d, 1H), 6.65-6.61 (d, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.65-3.6 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[1121] 实施例 67. 化合物 81 的制备

[1122] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (0.1g,0.43mmol) 溶于 50% NaOH (6mL) 中;在反应混合物中加入 4-氟苯乙基甲磺酸酯 (0.11g,0.51mmol) 和四丁基溴化铵 (7mg,0.021mmol),并且在 100℃ 下加热过夜。反应是通过 LCMS 来监测的,完成后,将反应混合物用乙酸乙酯和水萃取,将有机层经硫酸钠干燥并且减压浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法纯化,获得所需的化合物,其为游离碱 (0.060g)。¹H NMR (CDCl₃): 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.99-6.92 (m, 4H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.28-3.0 (m, 2H), 3.0-3.90 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (d, 3H)。

[1123] 实施例 68. 化合物 79 的制备

[1124] 将 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg,0.806mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (1.5mL);在室温下加入 KOH 粉末 (452mg,8.06mmol) 和 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (147mg,0.967mmol),并且在 90℃ 下加热 14 小时。

反应是通过 LCMS 来监测的。完成后,将反应混合物过滤,并且产物通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,其为 TFA 盐 (150mg)。¹H NMR(CDCl₃): 7.37(s, 1H), 7.04-6.94(m, 2H), 6.80-6.72(m, 3H), 6.27(d, 1H), 4.28-4.13(m, 2H), 3.81-3.70(m, 1H), 3.64-3.56(m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.67-2.46(m, 2H), 2.20-2.09(m, 1H), 2.08-1.94(m, 1H), 1.82(s, 3H), 1.27-1.20(m, 3H)。

[1125] 实施例 69. 化合物 55 的制备

[1126] 将 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (100mg, 0.45mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中。在反应混合物中加入 CuI (9mg, 0.045mmol)、L-脯氨酸 (11mg, 0.091mmol) 和 K₃PO₄ (194mg, 0.91mmol), 并且在室温下搅拌 10 分钟, 随后滴加 4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (143mg, 0.54mmol), 并且在 90℃ 下搅拌 12 小时。反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 将 N,N-二甲基甲酰胺减压蒸发并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法纯化, 得到 Boc-保护的化合物 (0.150mg)。将化合物溶于在乙醇中的 HCl (4mL) 中。将乙醇蒸发, 获得 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(哌嗪-1-基)乙酮, 其为 HCl 盐 (80mg)。¹H NMR(CD₃OD): 7.52(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 5.19-5.23(m, 2H), 4.71-4.79(m, 2H), 4.25-4.30(m, 2H), 3.85-4.00(m, 4H), 3.70-3.79(m, 2H), 3.52(s, 3H), 3.15-3.23(m, 4H)。

[1127] 实施例 70. 化合物 71 的制备

[1128] 装入在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的氢化钠 (64mg, 2.7mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟。在反应混合物中加入 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (0.2g, 0.9mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-苯基环氧乙烷 (163mg, 1.3mmol) 并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物用冰水猝灭, 并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗制产物通过反相色谱法纯化, 得到 TFA 盐 (60mg), 将其转化为游离碱 (15mg)。¹H NMR(CDCl₃): 7.50-7.40(m, 1H), 7.38-7.22(m, 5H), 7.20-7.05(m, 2H), 4.98-4.90(m, 1H), 4.15-4.10(m, 2H), 3.90-3.80(d, 1H), 3.50-3.42(d, 1H), 2.95-2.80(m, 4H), 2.55(s, 3H)。

[1129] 实施例 71. 化合物 70 的制备

[1130] 装入在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的氢化钠 (64mg, 2.7mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟。在反应混合物中加入 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg, 0.9mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-(3,4-二甲氧基苯基)环氧乙烷 (245mg, 1.3mmol) 并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物用冰水猝灭, 并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗制产物通过反相色谱法纯化, 得到 TFA 盐 (70mg), 将其转化为游离碱 (30mg)。¹H NMR(CDCl₃): 7.47(s, 1H), 7.22-7.10(m, 2H), 6.85-6.80(m, 2H), 6.70-6.65(d, 1H), 4.90-4.85(t, 1H), 4.15-4.10(d, 2H), 3.90(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.75-3.70(d, 1H), 3.50-3.40(d, 1H), 2.95-2.70(m, 4H), 2.55(s, 3H)。

[1131] 实施例 72. 化合物 72 的制备

[1132] 装入在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的氢化钠 (72mg, 3.0mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟。在溶液中加入 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg, 1.0mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-对-甲苯基环氧乙烷 (201mg, 1.5mmol) 并且在室

温下搅拌过夜。将反应混合物用冰水猝灭,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗制产物通过反相色谱法纯化,得到 TFA 盐 (70mg),将其转化为游离碱 (40mg)。¹H NMR (CDCl₃): 7.40–7.18 (m, 6H), 7.05–7.00 (d, 1H), 5.00–4.95 (m, 1H), 4.10–4.05 (m, 2H), 3.85–3.80 (d, 1H), 3.40–3.35 (d, 1H), 2.90–2.75 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1133] 实施例 73. 化合物 125 的制备

[1134] 在氮气气氛下,将在乙腈 (0.6mL) 中的 37% 甲醛水溶液 (31mg, 0.38mmol) 加入至 [2-(5-氯-1-丙-2-炔基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-胺 (88mg, 0.30mmol) 在 5% 在乙腈中的三氟乙酸 (3mL) 中的回流溶液中,并且再回流 1.5 小时。将反应冷却并且减压浓缩。将产生的油状物溶液乙酸乙酯 (50mL) 中并且用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且减压浓缩,得到深黄色固体 (120mg)。将固体通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: EtOAc, 随后用 EtOAc : EtOH : NH₄OH 90 : 10 : 1), 得到淡黄色固体 (63mg, 68%)。将游离碱转化为盐酸盐,在氮气气氛下将固体溶于无水乙醚 (~20mL) 中并且过滤。在氮气气氛下在滤液中加入在乙醚中的 2M 盐酸 (0.15mL, 0.3mmol), 形成沉淀。将溶剂减压除去并且将残留物用无水乙醚研磨,将乙醚减压除去。将产生的淡黄色固体经 P₂O₅ 真空干燥,得到盐酸盐 (66mg, 93%)。¹H NMR (DMSO): 11.4 (bs, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.7 (bs, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.7 (bs, 1H), 3.4 (bs, 3H), 3.0 (bs, 1H), 2.9 (s, 3H)。

[1135] 实施例 74. 化合物 90 的制备

[1136] 将 1-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇 (30mg, 0.0806mmol) 溶于 25% 硫酸中,并且将反应混合物在 60℃ 下加热过夜。反应是通过 TLC 来监测。反应完成后,将反应混合物的 pH 调至 10–12,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗制化合物通过制备 TLC 纯化。将纯的化合物在乙醇 HCl 中搅拌,得到 (E)-6-氯-9-(2-(4-氟苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶的 HCl 盐 (8mg)。¹H NMR (CD₃OD): 7.63–7.70 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.10–7.20 (m, 3H), 7.0 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.78–3.90 (m, 1H), 3.52–3.60 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 5H), 1.96 (s, 3H)。

[1137] 实施例 75. 化合物 57 的制备

[1138] 将氢化钠 (0.120g, 60%, 5.0mmol) 用己烷洗涤,除去油,真空干燥并且溶于 N,N-二甲基甲酰胺中。在 0℃ 下,在反应混合物中滴加在 N,N-二甲基甲酰胺中的 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (0.5g, 2.5mmol) 并且搅拌 0.5 小时。滴加 2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮 (0.483g, 3.0mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应是通过 TLC 来监测的。反应完成后,将反应混合物用冰水猝灭,将固体化合物过滤,将粗制化合物用己烷和乙醚洗涤,除去有色杂质,然后用甲醇重结晶,得到所需的化合物 (0.4g)。将粗产物用乙醇 HCl 搅拌,得到 2-(2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮的 HCl 盐。¹H NMR (DMSO): 11.22 (bs, 1H), 7.23–7.33 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.13–4.22 (m, 1H), 3.61–3.69 (m, 1H), 3.32–3.58 (m, 5H), 2.97–3.10 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.51–1.67 (m, 4H), 1.35–1.48 (m, 2H)。

[1139] 实施例 76. 化合物 64 的制备

[1140] 将氢化钠 (54mg, 2.2mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (7.5mL) 中并且搅拌 10 分钟。在溶液中加入 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (150mg, 0.75mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-(环氧乙烷-2-基) 吡啶 (133mg, 1.1mmol) 并且在室温下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物用冰水猝灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗产物通过反相色谱法纯化, 得到纯的标题化合物, 其为 TFA 盐 (27mg)。¹H NMR(DMSO): 10.30-10.10(m, 1H), 8.70-8.55(m, 1H), 7.95-7.50(m, 2H), 7.45-7.05(m, 2H), 7.00-6.75(m, 2H), 4.95-4.70(m, 1H), 4.60-4.40(m, 2H), 4.20-3.60(m, 4H), 3.55-3.35(m, 2H), 3.00(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[1141] 实施例 77. 化合物 65 的制备

[1142] 将氢化钠 (48mg, 2.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (7.5mL) 中并且搅拌 10 分钟。在溶液中加入 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (150mg, 0.68mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-(环氧乙烷-2-基) 吡啶 (123mg, 1.02mmol) 并且在室温下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物用冰水猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗产物通过反相色谱法纯化, 得到纯的标题化合物, 其为 TFA 盐 (60mg)。¹H NMR(DMSO): 10.50-10.2(m, 1H), 8.70-8.50(m, 1H), 7.90-7.75(m, 1H), 7.70-7.45(m, 2H), 7.40-7.20(m, 2H), 7.15-6.95(m, 2H), 4.95-4.75(m, 1H), 4.65-4.50(m, 2H), 4.40-4.20(m, 2H), 4.10-3.75(m, 2H), 3.55-3.40(m, 2H), 3.05(s, 3H)。

[1143] 实施例 78. 化合物 66 的制备

[1144] 将氢化钠 (72mg, 3.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中并且搅拌 10 分钟。在反应化合物中加入 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg, 1.0mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-(3,4-二甲氧基苯基) 环氧乙烷 (270mg, 1.5mmol) 并且在室温下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物用冰水猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗产物通过反相色谱法纯化, 得到纯的标题化合物, 其为 TFA 盐 (90mg)。¹H NMR(DMSO): 10.50-10.15(m, 1H), 7.50-7.30(m, 2H), 7.10-6.80(m, 4H), 5.70-5.55(m, 1H), 4.90-4.65(m, 2H), 4.30-4.05(m, 3H), 3.85-3.75(m, 8H), 3.50-3.25(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[1145] 实施例 79. 化合物 67 的制备

[1146] 将氢化钠 (72mg, 3.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中并且搅拌 10 分钟。在反应化合物中加入 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg, 1.0mmol) 并且搅拌 10 分钟, 随后加入 2-苯基环氧乙烷 (180mg, 1.5mmol) 并且在室温下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物用冰水猝灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且减压蒸发。将粗产物通过反相色谱法纯化, 得到纯的标题化合物, 其为 TFA 盐 (3mg)。¹H NMR(DMSO): 7.55-7.25(m, 6H), 7.05-6.95(m, 2H), 5.70-5.65(m, 1H), 4.85-4.80(m, 2H), 4.30-4.10(m, 3H), 3.75-3.65(m, 2H), 3.10-2.90(m, 5H), 2.38(s, 3H)。

[1147] 实施例 80. 化合物 91 的制备

[1148] 将 1-(2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-2-(4-氟苯

基)丙-2-醇(70mg,0.198mmol)溶于25%硫酸中并且在60℃下加热过夜。反应进程是通过TLC来监测的。反应完成后,将pH调至10-12,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗制化合物通过制备TLC纯化。将纯的化合物在乙醇HCl中搅拌,得到(E)-9-(2-(4-氟苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的HCl盐(10mg)。¹H NMR(CD₃OD):7.60-7.70(m,2H),7.36(s,1H),7.06-7.22(m,3H),6.96(s,1H),4.65(d,1H),4.40(d,1H),3.84-3.96(m,1H),3.50-3.60(m,2H),3.06-3.20(m,5H),2.43(s,3H),2.0(s,3H)。

[1149] 实施例 81. 化合物 54 的制备

[1150] 将2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)乙酸(100mg,0.35mmol)溶于二氯甲烷(4mL)中并且冷却至0℃。在干燥的条件下滴加草酰氯(0.055g,0.43mmol),加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将草酰氯减压蒸发,获得相应的酰氯。将该酰氯用甲醇猝灭;将过量的甲醇减压蒸发;并且将残留物通过反相色谱法纯化,得到2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)乙酸甲酯,其为TFA盐(3.0mg)。¹H NMR(CD₃OD):7.5(s,1H),7.4(d,1H),7.2(d,1H),5.0-4.9(m,2H),4.5(s,2H),4.1(m,1H),3.90(m,1H),3.8(s,3H),3.5(s,3H),3.2(m,2H)。

[1151] 实施例 82. 化合物 56 的制备

[1152] 将6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(100mg,0.45mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中。在反应混合物中加入CuI(9mg,0.045mmol)、L-脯氨酸(11mg,0.091mmol)和K₃PO₄(194mg,0.91mmol)并且在室温下搅拌10分钟。滴加5-(3-溴丙基)-2-甲基吡啶(116mg,0.54mmol),并且将反应混合物在90℃下加热12小时。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤。将N,N-二甲基甲酰胺减压蒸发并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩,通过反相色谱法纯化(C-18,500mm×50mm,流动相A=0.05%在水中的TFA,B=0.05%在乙腈中的TFA,梯度:30分钟内10%B至80%B,注射体积5mL)后获得6-氯-2-甲基-9-(3-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶,其为TFA盐(35mg)。¹H NMR(DMSO):11.40(bs,1H),8.62(s,1H),8.17(d,1H),7.69(d,1H),7.58(s,1H),7.45(d,1H),7.17(d,1H),4.64-4.79(m,2H),3.43-3.48(t,4H),3.18(s,3H),3.03-3.10(m,2H),2.71-2.79(m,2H),2.60(s,3H),2.10-2.25(m,2H)。

[1153] 实施例 83. 化合物 59 的制备

[1154] 将氢化钠(31mg,1.3mmol)溶于THF中。在0℃下,在NaH溶液中滴加在THF中的6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(100mg,0.045mmol),并且搅拌0.5小时。在反应混合物中滴加2-(2-氟苯基)环氧乙烷(94mg,0.08mmol)的THF溶液并且在室温下搅拌2小时。反应进程是通过TLC来监测的。反应完成后,将反应混合物用冰水猝灭,将THF蒸发并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。将粗制的化合物通过柱色谱法纯化,得到所需的化合物(20mg)。将产物在乙醇HCl中搅拌,得到2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(2-氟苯基)乙醇盐酸盐。¹H NMR(CD₃OD):7.44-7.60(m,2H),7.20-7.28(dd,2H),7.14-7.22(m,3H),5.30(dd,2H),4.39-4.60(m,2H),4.1-4.3(m,2H),3.8-3.83(m,1H),3.42-3.54(m,2H),3.18(s,3H)。

[1155] 实施例 84. 化合物 60 的制备

[1156] 将氢化钠 (36mg, 1.5mmol) 溶于 THF 中。在 0℃ 下, 在 NaH 溶液中滴加在 THF 中的 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (100mg, 0.05mmol) 并且将反应混合物搅拌 0.5 小时。在反应混合物中滴加 2-(2-氟苯基) 环氧乙烷 (103mg, 0.075mmol) 的 THF 溶液并且在室温下搅拌 2 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后, 将反应混合物用冰水猝灭, 将 THF 蒸发并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。将粗制的化合物通过柱色谱法纯化, 得到所需的化合物 (30mg), 将其在乙醇 HCl 中搅拌, 得到 2-(2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-1-(2-氟苯基) 乙醇盐酸盐。¹H NMR (CD₃OD) : 7.55 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[1157] 实施例 85. 化合物 61 的制备

[1158] 将氢化钠 (120mg, 60%, 3.0mmol) 用己烷洗涤, 以除去油, 真空干燥并且溶于 N,N-二甲基甲酰胺中。在 0℃ 下, 在 NaH 溶液中滴加在 N,N-二甲基甲酰胺中的 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (200mg, 1.0mmol) 并且搅拌 0.5 小时。在反应混合物中滴加 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (182mg, 1.2mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液并且在室温下搅拌 2 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后, 将反应混合物用冰水猝灭, 将 N,N-二甲基甲酰胺蒸发并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。将粗制的化合物通过制备 TLC 纯化, 得到所需的化合物 (72mg), 将其在乙醇 HCl 中搅拌, 得到 1-(2,6-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-2-(4-氟苯基) 丙-2-醇盐酸盐。¹H NMR (CD₃OD) : 7.44-7.57 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.83-7.03 (m, 3H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.30-2.34 (m, 3H), 1.62 (d, 1.5H), 1.51 (d, 1.5H)。

[1159] 实施例 86. 化合物 62 的制备

[1160] 将氢化钠 (62mg, 2.58mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中。在 0℃ 下, 在 NaH 溶液中滴加在 N,N-二甲基甲酰胺中的 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (200mg, 0.90mmol) 并且搅拌 0.5 小时。在反应混合物中滴加 2-(4-氟苯基)-2-甲基环氧乙烷 (165mg, 2.7mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液并且在室温下搅拌 2 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后, 将反应混合物用冰水猝灭, 将 N,N-二甲基甲酰胺蒸发并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。将粗制的化合物通过制备 TLC 纯化, 得到所需的化合物, 其为游离碱 (35mg), 将其在乙醇 HCl 中搅拌, 得到 1-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-9(2H)-基)-2-(4-氟苯基) 丙-2-醇盐酸盐。¹H NMR (CD₃OD) : 7.36-7.52 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 1H), 6.84-7.07 (m, 3H), 4.42-4.52 (d, 1H), 4.20-4.37 (m, 3H), 4.04-4.10 (d, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.62 (s, 1.5H), 1.57 (s, 1.5H)。

[1161] 实施例 87. 化合物 58 的制备

[1162] 将氢化钠 (26mg, 1.1mmol) 溶于 THF 中。在 0℃ 下, 在 NaH 溶液中滴加在 THF 中的 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (100mg, 0.045mmol) 并且搅拌 0.5 小时。在反应混合物中滴加 2-氯-1-(哌啶-1-基) 乙酮 (88mg, 0.54mmol) 的 THF 溶液并且在室温下搅拌 2 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后, 将反应混合物用冰水猝

灭,将 THF 蒸发并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。将粗制的化合物通过柱色谱法纯化,得到所需的化合物,其为游离碱 (75mg)。将游离碱在乙醇 HCl 中搅拌,得到 2-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9(2H)-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮的 HCl 盐。¹H NMR(DMSO):10.98(bs,1H),7.58(s,1H),7.44(d,1H),7.15(d,1H),5.05-5.23(m,2H),4.51-4.63(m,1H),4.18-4.27(m,1H),3.63-3.73(m,2H),3.50-3.60(m,4H),3.00-3.07(m,2H),2.97(s,3H),1.60-1.69(m,4H),1.40-1.45(m,2H)。

[1163] 实施例 88. 化合物 83 的制备

[1164] 将氢化钠 (0.040g,60%,1.0mmol) 用己烷洗涤,以除去油,真空干燥并且溶于 THF 中。在 0℃ 下,在 NaH 溶液中滴加在 THF 中的 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (0.1g,0.40mmol) 并且搅拌 0.5 小时。在反应混合物中滴加 2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮 (0.078g,0.48mmol) 的 THF 溶液并且在室温下搅拌 2 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后,将反应混合物用冰水猝灭,并且用乙酸乙酯和盐水萃取,并且将粗制的化合物通过柱色谱法纯化,得到所需的化合物,其为游离碱 (50mg)。¹H NMR(CDCl₃):7.42(s,1H),7.10-7.01(m,2H),4.81(d,1H),4.61(d,1H),3.61-3.38(m,4H),3.28-3.18(m,1H),2.99-2.83(m,2H),2.48(s,3H),1.80-1.48(m,10H),1.08(t,3H)。

[1165] 实施例 89. 化合物 82 的制备

[1166] 将氢化钠 (0.043g,60%,1.0mmol) 用己烷洗涤,以除去油,真空干燥并且溶于 THF 中。在 0℃ 下,在 NaH 溶液中滴加在 THF 中的 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (0.1g,0.43mmol) 并且搅拌 0.5 小时。在反应混合物中滴加 2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮 (0.083g,0.51mmol) 的 THF 溶液并且在室温下搅拌 2 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后,将反应混合物用冰水猝灭,并且用乙酸乙酯和盐水萃取,并且将粗制的化合物通过柱色谱法纯化,得到所需的化合物,其为游离碱 (40mg)。¹H NMR(CDCl₃):7.42(s,1H),7.18(d,1H),7.06(d,1H),4.82(d,1H),4.62(d,1H),3.9-3.82(m,1H),3.6-3.4(m,2H),3.3-3.2(m,1H),3.0-2.8(m,2H),2.7-2.6(m,1H),2.58(s,3H),1.75-1.50(m,4H),1.4(d,3H),1.3-1.2(m,4H)。

[1167] 实施例 90. 化合物 77 的制备

[1168] 将四丁基溴化铵 (13mg,0.04mmol) 溶于 50%氢氧化钠水溶液 (6mL) 中并且在室温下搅拌 10 分钟。加入 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg,0.8mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基甲磺酸酯 (200mg,0.97mmol)。将反应混合物在 90℃ 下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯萃取,将有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物,其为游离碱 (30mg)。¹H NMR(CDCl₃):8.20-7.80(m,2H),7.50(s,1H),7.23(s,1H),7.20-7.00(m,2H),4.45-4.38(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.30-2.80(m,8H),2.50(s,3H),2.23(s,3H),1.39-1.25(m,1H),1.20-1.00(m,3H)。

[1169] 实施例 91. 化合物 78 的制备

[1170] 将四丁基溴化铵 (6mg,0.02mmol) 溶于 50%氢氧化钠水溶液 (5mL) 中并且在室温下搅拌 10 分钟。加入 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (100mg,0.4mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 4-氟苯乙基甲磺酸酯 (105mg,

0.48mmol)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯萃取,将有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物,其为游离碱 (57mg)。¹H NMR(CDCl₃): 7.50(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.00-6.90(m, 4H), 4.40-4.30(m, 1H), 4.19-4.00(m, 1H), 3.20-3.02(m, 2H), 3.00-2.90(m, 2H), 2.87-2.80(m, 2H), 2.50-2.41(m, 1H), 2.22(s, 3H), 1.70-1.60(m, 2H), 1.05(t, 3H)。

[1171] 实施例 92. 化合物 80 的制备

[1172] 将四丁基溴化铵 (6mg, 0.02mmol) 溶于 50% 氢氧化钠水溶液 (6mL) 中并且在室温下搅拌 10 分钟。加入 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (100mg, 0.4mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基甲磺酸酯 (110mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 100℃ 下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯萃取,将有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物,其为游离碱 (40mg)。¹H NMR(CDCl₃): 8.14(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.15-7.06(m, 2H), 7.00(d, 1H), 4.36-4.28(m, 1H), 4.08-4.00(m, 1H), 3.40-3.38(q, 1H), 3.38-3.22(m, 2H), 3.17-3.00(m, 2H), 2.97-2.77(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.36(d, 3H)。

[1173] 实施例 93. 化合物 86 的制备

[1174] 将四丁基溴化铵 (6.5mg, 0.02mmol) 溶于 50% 氢氧化钠水溶液 (5mL) 中并且在室温下搅拌 10 分钟。加入 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (100mg, 0.403mmol) 并且在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶 (84mg, 0.48mmol)。将反应混合物在 110℃ 下搅拌过夜。反应进程是通过 TLC 和 LCMS 来监测的。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯萃取,将有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (50mg)。¹H NMR(CDCl₃): 8.28(s, 1H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.28-7.10(m, 3H), 4.48-4.38(m, 1H), 4.15-4.00(m, 1H), 3.30-3.20(m, 1H), 3.17-3.00(m, 2H), 2.86-2.56(m, 3H), 2.47-2.40(m, 1H), 2.10(s, 3H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.02(t, 3H)。

[1175] 实施例 94. 化合物 52 的制备

[1176] 将在 THF (10mL) 中的 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯 (0.3g, 2.9mmol) 加入至氢氧化钠 (0.177g, 2.9mmol) 的水 (3mL) 溶液中,并且在 75℃ 下加热 1 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后,将溶剂除去,在残留物中加入水 (10mL) 并且将水层用乙酸乙酯洗涤 (2×10mL)。将水层的 pH 调至 2-3,并且将水层用乙酸乙酯洗涤。将水层蒸发,将残留物用甲醇萃取,过滤,将滤液减压浓缩,得到 2-(6-氯-1,2,3,4-四氢-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸 (175mg)。¹H NMR(CD₃OD): 7.50(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.10(d, 1H), 5.1(d, 1H), 5.0(d, 1H), 4.4(s, 2H), 4.2(m, 1H), 4.0(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 2H)。

[1177] 实施例 95. 化合物 53 的制备

[1178] 将在 THF (10mL) 中的 2-(1,2,3,4-四氢-2,6-二甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)乙酸乙酯 (0.35g, 1.2mmol) 加入至氢氧化钠 (0.146g, 3.6mmol) 的水 (3mL) 溶液中,并且在 75℃ 下加热 1 小时。反应进程是通过 TLC 来监测的。反应完成后,将溶剂除去;在残留物中

加入水 (10mL) 并且将水层用乙酸乙酯洗涤 (2×10mL)。将水层的 pH 调至 2-3, 并且将水层用乙酸乙酯洗涤。将水层蒸发, 将残留物用甲醇萃取, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得到 2-(1, 2, 3, 4-四氢-2, 6-二甲基吡啶并 [3, 4-b] 呋喃-9-基) 乙酸 (65mg)。¹H NMR(CD₃OD): 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 (bs, 2H), 2.4 (s, 3H)。

[1179] 实施例 96. 化合物 114 的制备

[1180] 将 6-氯-2-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃 (69mg, 0.31mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.031mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol)、K₃PO₄ (134mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1, 2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发; 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 28mg 的 6-氯-9-(2-(3, 4-二氯苯基) 丙-1-烯基)-2-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃。¹H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.95 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

[1181] 实施例 97. 化合物 112 的制备

[1182] 将 6-氯-1-乙基-2-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃 (89mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (8mg, 0.035mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄ (183mg, 0.862mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1, 2-二氟苯 (100mg, 0.431mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 19mg 的 6-氯-9-(2-(3, 4-二氟苯基) 丙-1-烯基)-1-乙基-2-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃。¹H NMR(CD₃OD) 草酸盐: 7.60 (t, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.10 (t, 3H)。

[1183] 实施例 98. 化合物 111 的制备

[1184] 将 6-氯-1, 2-二甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃 (84mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (8mg, 0.035mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄ (183mg, 0.862mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1, 2-二氟苯 (100mg, 0.431mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 43mg 的 6-氯-9-(2-(3, 4-二氟苯基) 丙-1-烯基)-1, 2-二甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃。¹H NMR(CD₃OD) 草酸盐: 7.62 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.60 (d, 3H)。

[1185] 实施例 99. 化合物 121 的制备

[1186] 将 2, 6-二甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并 [3, 4-b] 呋喃 (68mg, 0.34mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.068mmol)、K₃PO₄ (145mg, 0.68mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴

丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯(100mg, 0.408mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得35mg的9-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(DMSO) 草酸盐:7.58(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.20(t, 1H), 7.10(m, 2H), 6.98(d, 1H), 4.20(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.60(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.85(s, 3H)。

[1187] 实施例 100. 化合物 122 的制备

[1188] 将6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(75mg, 0.34mmol)溶于DMF(5mL)中。在该溶液中加入CuI(6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸(8mg, 0.068mmol)、K₃PO₄(145mg, 0.68mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯(100mg, 0.408mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得40mg的6-氯-9-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(DMSO) 草酸盐:7.60(m, 2H), 7.42(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.18(t, 1H), 7.10(s, 1H), 4.10(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.50(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.78(s, 3H), 1.82(s, 3H)。

[1189] 实施例 101. 化合物 129 的制备

[1190] 将6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(248mg, 1.00mmol)溶于甲苯(4mL)中,并且加入K₂CO₃(276mg, 0.2mmol), CuSO₄·5H₂O(249mg, 0.01mmol)和1,10-菲咯啉(36mg, 0.2mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并且加入1-(溴乙炔基)-4-氟苯(220mg, 1.1mmol)的甲苯(2mL)溶液。将反应混合物鼓入氮气并且在80-85℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,并且将残留物通过硅胶柱色谱法(100-200目)纯化,应用0-25%乙酸乙酯-己烷作为洗脱剂。¹H NMR(DMSO) 草酸盐:7.62(m, 4H), 7.30(m, 3H), 4.10(m, 2H), 3.12(m, 2H), 2.85(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.10(t, 3H)。

[1191] 实施例 102. 化合物 109 的制备

[1192] 将2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(72mg, 0.359mmol)溶于DMF(5mL)中。在该溶液中加入CuI(8mg, 0.035mmol)、L-脯氨酸(9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄(183mg, 0.862mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯(100mg, 0.431mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发;将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得74mg的9-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(DMSO) 草酸盐:7.80(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.0(d, 1H), 4.22(m, 2H), 3.40(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.90(s, 3H)。

[1193] 实施例 103. 化合物 110 的制备

[1194] 将6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(79mg, 0.35mmol)溶于DMF(6mL)中。在该溶液中加入CuI(8mg, 0.035mmol)、L-脯氨酸(9mg, 0.086mmol)、K₃PO₄(183mg, 0.862mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯(100mg, 0.431mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。

将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得 60mg 的 6-氯-9-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.80(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.15(s, 2H), 4.10(m, 2H), 3.30(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.78(s, 3H), 1.82(s, 3H)。

[1195] 实施例 104. 化合物 116 的制备

[1196] 将 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (78mg, 0.31mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.031mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol)、 K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得 36mg 的 6-氯-9-(2-(3,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.95(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.20(m, 2H), 3.40(m, 3H), 2.90(m, 4H), 2.70(s, 3H), 1.90(s, 3H), 0.9(t, 3H)。

[1197] 实施例 105. 化合物 115 的制备

[1198] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (74mg, 0.31mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.031mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol)、 K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得 48mg 的 6-氯-9-(2-(3,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 8.0(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.25(m, 2H), 7.18(d, 1H), 4.50(m, 1H), 3.60(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.75(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.40(d, 3H)。

[1199] 实施例 106. 化合物 128 的制备

[1200] 将 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (248mg, 1.00mmol) 溶于甲苯 (4mL) 中,并且在其中加入 K_2CO_3 (276mg, 0.2mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (249mg, 0.01mmol) 和 1,10-菲咯啉 (36mg, 0.2mmol)。将反应混合物搅拌 10 分钟,并且加入 1-(溴乙炔基)-4-氟苯 (220mg, 1.1mmol) 的甲苯 (2mL) 溶液。将反应混合物鼓入氮气并且在 80-85℃ 下加热 12 小时。将溶剂减压蒸发,并且将残留物通过硅胶色谱法 (100-200 目) 纯化,应用 0-3% 甲醇:DCM 作为洗脱剂,随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐: 7.50(m, 4H), 7.35(d, 1H), 7.10(m, 2H), 4.60(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.10(m, 1H), 3.0(s, 3H), 2.95(m, 1H), 1.90(d, 3H)。

[1201] 实施例 107. 化合物 130 的制备

[1202] 将 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg, 1mmol) 与 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、 K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 在甲苯 (8-10mL) 中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在 80℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且将硅藻土层用二氯甲烷

冲洗。将合并的有机层减压浓缩,并且将残留物通过硅胶色谱法(100-200目)纯化,用60-80%在己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到9-((4-氯苯基)乙炔基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(24mg),其为棕色半固体。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.42(m, 3H), 7.36(m, 3H), 7.10(d, 1H), 3.70(s, 2H), 2.80(m, 4H), 2.60(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

[1203] 实施例 108. 化合物 132 的制备

[1204] 将6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(220mg, 1mmol)与CuSO₄·5H₂O(50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉(72mg, 0.4mmol)、K₃PO₄(425mg, 2mmol)和1-(溴乙炔基)-4-氯苯(237mg, 1.1mmol)在甲苯(8-10mL)中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在80℃下加热16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩,并且将残留物通过硅胶色谱法(100-200目)纯化,用60-80%在己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到6-氯-9-((4-氯苯基)乙炔基)-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶,其为棕色半固体(88mg)。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.51-7.43(m, 4H), 7.39-7.36(d, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 4.05-3.97(q, 1H), 3.24-2.80(m, 4H), 2.60(s, 3H), 1.68-1.58(d, 3H)。

[1205] 实施例 109. 化合物 155 的制备

[1206] 将6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(100mg, 0.45mmol)与CuSO₄·5H₂O(23mg, 0.090mmol)、1,10-菲咯啉(33mg, 0.18mmol)、K₃PO₄(192mg, 0.90mmol)和4-(溴乙炔基)-2-氟-1-甲氧基苯(113mg, 0.49mmol)在甲苯(5mL)中混合。将反应混合物鼓入氮气并且在80℃下加热16小时。产物是通过LCMS来检测的。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩,并且将残留物通过硅胶色谱法(100-200目)纯化,用60-80%在己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到6-氯-9-((3-氟-4-甲氧基苯基)乙炔基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(30mg)。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.42(d, 2H), 7.25(m, 3H), 6.95(t, 1H), 3.90(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.80(m, 4H), 2.56(s, 3H)。

[1207] 实施例 110. 化合物 97 的制备

[1208] 将2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(72mg, 0.362mmol)溶于DMF(5mL)中。在该溶液中加入CuI(6mg, 0.0362mmol)、L-脯氨酸(8mg, 0.072mmol)和K₃PO₄(154mg, 0.724mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯(100mg, 0.434mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得85mg的9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.48(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.18-7.10(m, 1H), 7.09-7.0(m, 2H), 6.93(d, 1H), 6.86(s, 1H), 3.78-3.68(m, 2H), 3.43-3.35(m, 1H), 3.16-2.70(m, 3H), 2.64(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

[1209] 实施例 111. 化合物 98 的制备

[1210] 将6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(79mg, 0.36mmol)溶于DMF(5mL)中。在该溶液中加入CuI(6mg, 0.0362mmol)、L-脯氨酸(8mg, 0.072mmol)和K₃PO₄(154mg, 0.724mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入1-(1-溴

丙-1-烯-2-基)-4-氯苯(100mg, 0.434mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得85mg的6-氯-9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.53-7.44(m, 2H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.18-7.03(m, 2H), 6.93(d, 1H), 6.84(s, 1H), 3.63-3.58(m, 2H), 3.32-3.26(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.83-2.80(m, 1H), 2.60(s, 2H), 1.99(s, 3H)。

[1211] 实施例 112. 化合物 99 的制备

[1212] 将6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(42mg, 0.180mmol)溶于DMF(3mL)中。在该溶液中加入CuI(3mg, 0.018mmol)、L-脯氨酸(4mg, 0.036mmol)、K₃PO₄(77mg, 0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯(50mg, 0.217mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得17mg的6-氯-9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.53-7.47(m, 2H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.15-7.10(m, 1H), 7.06-7.00(m, 2H), 6.84(s, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.22-3.10(m, 1H), 2.97-2.83(m, 2H), 2.73-2.64(m, 1H), 2.54(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.73(d, 3H), 1.28(s, 3H)。

[1213] 实施例 113. 化合物 100 的制备

[1214] 将6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(45mg, 0.180mmol)溶于DMF(3mL)中。在该溶液中加入CuI(3mg, 0.018mmol)、L-脯氨酸(4mg, 0.036mmol)、K₃PO₄(77mg, 0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯(50mg, 0.217mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得18mg的6-氯-9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR(CDCl₃) 游离碱:7.53-7.40(m, 4H), 7.19-7.10(m, 2H), 7.03(d, 1H), 6.85(s, 1H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.35-3.20(m, 2H), 3.10-2.83(m, 2H), 2.60(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.88-1.75(m, 2H), 1.03(t, 3H)。

[1215] 实施例 114. 化合物 108 的制备

[1216] 将6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(150mg, 0.604mmol)溶于DMF(4mL)中。在该溶液中加入CuI(11mg, 0.06mmol)、L-脯氨酸(14mg, 0.12mmol)、K₃PO₄(257mg, 1.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后加入3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶(143mg, 0.725 mmol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,获得70mg的标题化合物。¹H NMR(CD₃OD) TFA 盐:9.10(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.22(m, 2H), 4.70(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.20(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.18(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.10(t, 3H)。

[1217] 实施例 115. 化合物 113 的制备

[1218] 将 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (63mg, 0.31mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol)、K₃PO₄ (134mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 45mg 的 9-(2-(3,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR (CD₃OD) TFA 盐: 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

[1219] 实施例 116. 化合物 106 的制备

[1220] 将 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (200mg, 0.9mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (17mg, 0.09mmol)、L-脯氨酸 (20mg, 0.18mmol)、K₃PO₄ (387mg, 1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (215mg, 1.09mmol)。将反应混合物在 90℃ 下加热过夜。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 180mg 的标题化合物。¹H NMR (CD₃OD) TFA 盐: 9.10 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[1221] 实施例 117. 化合物 107 的制备

[1222] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (100mg, 0.42mmol) 溶于 DMF (4mL) 中。在该溶液中加入 CuI (8mg, 0.04mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.08mmol)、K₃PO₄ (182mg, 0.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 3-(1-溴丙-1-烯-2-基)吡啶 (101mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 90℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 80mg 的标题化合物。MS m/z 实测值 352 (M+1)。

[1223] 实施例 118. 化合物 117 的制备

[1224] 将 2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (73mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.073mmol)、K₃PO₄ (156mg, 0.734mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (100mg, 0.44mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 22mg 的 9-(2-(4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。¹H NMR (DMSO) 草酸盐: 7.60 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.0 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

[1225] 实施例 119. 化合物 118 的制备

[1226] 将 6-氯-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (80mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.073mmol)、

K_3PO_4 (156mg, 0.734mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (100mg, 0.44mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 67mg 的 6-氯-9-(2-(4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.60(m, 3H), 7.25(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.0(m, 3H), 4.20(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.38(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.80(s, 3H), 1.82(s, 3H)。

[1227] 实施例 120. 化合物 119 的制备

[1228] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (85mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.073mmol)、 K_3PO_4 (156mg, 0.734mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (100mg, 0.44mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 18mg 的 6-氯-9-(2-(4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.60(m, 3H), 7.18(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.0(d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.50(m, 2H), 2.85(m, 4H), 2.70(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.20(d, 3H)。

[1229] 实施例 121. 化合物 120 的制备

[1230] 将 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (91mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (7mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.073mmol)、 K_3PO_4 (156mg, 0.734mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-甲氧基苯 (100mg, 0.44mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 12mg 的 6-氯-1-乙基-9-(2-(4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.60(m, 3H), 7.18(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.0(d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70(m, 1H), 2.90(m, 4H), 2.70(m, 3H), 1.80(m, 5H), 0.95(t, 3H)。

[1231] 实施例 122. 化合物 123 的制备

[1232] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (80mg, 0.34mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.068mmol)、 K_3PO_4 (145mg, 0.68mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (100 mg, 0.40mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 17mg 的 6-氯-9-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(DMSO) 草酸盐: 7.65(d, 2H), 7.47(dd, 1H), 7.25(d, 2H), 7.20(s, 1H), 7.12(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.40(m, 3H), 2.96(m, 2H), 2.80(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.50(d, 3H)。

[1233] 实施例 123. 化合物 124 的制备

[1234] 将 6-氯-1-乙基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (84mg,

0.34mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.034mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.068mmol)、 K_3PO_4 (145mg, 0.68mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟-1-甲氧基苯 (100mg, 0.408mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 21mg 的 6-氯-1-乙基-9-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-烯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶。 ^1H NMR (CD_3OD) TFA 盐: 7.60 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.0 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.10 (t, 3H)。

[1235] 实施例 124. 化合物 159 的制备

[1236] 将 1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (228mg, 1mmol) 与 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (249mg, 1mmol)、1,10-菲咯啉 (36mg, 0.2mmol)、 K_2CO_3 (276mg, 0.2mmol) 和 1-(1-溴乙炔基)-4-氟苯化合物 (220mg, 1.1mmol) 在甲苯 (8-10mL) 中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在 80-85℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩, 并且将残留物通过硅胶色谱法 (100-200 目) 纯化, 用 5% MeOH/DCM 作为洗脱剂进行洗脱, 随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR (CD_3OD) TFA 盐: 7.80 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.80 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)。

[1237] 实施例 125. 化合物 160 的制备

[1238] 将 1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (42mg, 0.180mmol) 溶于 DMF (4mL) 中。在该溶液中加入 CuI (3mg, 0.0180mmol)、L-脯氨酸 (4mg, 0.036mmol)、 K_3PO_4 (77mg, 0.360mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯 (50mg, 0.217mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 20mg 的 9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 游离碱: 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.40-3.24 (m, 1H), 3.14-2.90 (m, 1H), 2.82-2.7 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.1-0.98 (m, 3H)。

[1239] 实施例 126. 化合物 161 的制备

[1240] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶 (39mg, 0.180mmol) 溶于 DMF (4mL) 中。在该溶液中加入 CuI (3mg, 0.0180mmol)、L-脯氨酸 (4mg, 0.036mmol)、 K_3PO_4 (77mg, 0.360mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯 (50mg, 0.217mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 25mg 的 9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 游离碱: 7.48 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 3H),

1.33-1.20(m,6H)。

[1241] 实施例 127. 化合物 162 的制备

[1242] 将 1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (228mg, 1mmol) 与 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、 K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 在甲苯 (8-10mL) 中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在 80℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩, 并且将残留物通过硅胶色谱法 (100-200 目) 纯化, 用 60-80% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到 9-((4-氯苯基)乙炔基)-1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶, 其为棕色半固体 (30mg)。 ^1H NMR(CDCl_3) 游离碱: 7.50-7.40(m, 3H), 7.37-7.33(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.20-7.15(d, 1H), 5.25-5.20(t, 1H), 3.06(s, 3H), 3.02(s, 3H), 2.98-2.88(m, 2H), 2.80-2.60(m, 2H), 1.20-1.18(m, 2H), 1.10-1.07(t, 3H)。

[1243] 实施例 128. 化合物 163 的制备

[1244] 将 2,6-二甲基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (276mg, 1mmol) 与 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、 K_3PO_4 (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 在甲苯 (8-10mL) 中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在 80℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩, 并且将残留物通过硅胶色谱法 (100-200 目) 纯化, 用 60-80% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到 9-((4-氯苯基)乙炔基)-1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶, 其为棕色半固体 (90mg)。将产物溶于 50% TFA 水溶液: 乙腈 (1 : 1) 中并且在 50℃ 下搅拌, 获得标题化合物, 其为 TFA 盐 (类白色固体)。 ^1H NMR(CD_3OD) TFA 盐: 7.65(d, 1H), 7.45-7.3(m, 4H), 7.2(m, 3H), 7.05(m, 2H), 6.7(d, 2H), 6.25(s, 1H), 4.25(d, 1H), 4.15(d, 1H), 3.4(m, 2H), 3.2(m, 2H), 2.9(bs, 3), 2.4(s, 3H)。

[1245] 实施例 129. 化合物 164 的制备

[1246] 将 2,6-二甲基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (99mg, 0.362mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.0362mmol)、L-脯氨酸 (8mg, 0.072mmol)、 K_3PO_4 (154mg, 0.724mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-4-氯苯 (100mg, 0.434mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 获得 35mg 的 9-(2-(4-氯苯基)丙-1-烯基)-2,6-二甲基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐: 7.42(s, 1H), 7.25-7.2(m, 5H), 7.2-7.16(m, 2H), 7.10-7.0(m, 3H), 6.96(d, 1H), 6.2(s, 1H), 4.45(bs, 1H), 3.22-3.28(m, 1H), 3.17-3.08(m, 4H), 2.9-2.8(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.45-2.4(m, 4H)。

[1247] 实施例 130. 化合物 165 的制备

[1248] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (213mg, 1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、 K_3PO_4 (424mg, 2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg, 1.2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用

盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐:7.25–7.00(m,4H),6.90(m,2H),6.70(s,1H),4.05(m,1H),3.60(m,1H),3.40(m,1H),3.0(m,3H),2.45(s,3H),2.30(s,3H),2.22(s,3H),1.60(d,3H)。

[1249] 实施例 131. 化合物 166 的制备

[1250] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (213mg,1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg,0.1mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、 K_3PO_4 (424mg,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg,1.2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐:7.40(m,3H),7.20(m,4H),6.70(s,1H),4.42(m,1H),3.70(m,1H),3.60(m,1H),3.10(m,2H),3.0(s,3H),2.42(s,3H),1.90(s,3H),1.70(d,3H)。

[1251] 实施例 132. 化合物 167 的制备

[1252] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (213mg,1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg,0.1mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、 K_3PO_4 (424mg,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg,1.2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐:7.40(s,1H),7.15(m,3H),6.95–6.80(m,3H),6.70(s,1H),4.10(m,1H),3.58(m,1H),3.40(m,1H),2.80(m,2H),2.42(s,3H),2.30(s,3H),1.65(d,3H)。

[1253] 实施例 133. 化合物 168 的制备

[1254] 将 6-氯-1,2-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (213mg,1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg,0.1mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、 K_3PO_4 (424mg,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2-氟苯 (260mg,1.2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐:7.55(s,1H),7.38(m,2H),7.22–7.10(m,4H),6.70(s,1H),4.55(m,1H),3.70(m,1H),3.60(m,1H),3.10(m,2H),3.0(s,3H),2.0(s,3H),1.78(d,3H)。

[1255] 实施例 134. 化合物 169 的制备

[1256] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (235mg,1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg,0.1mmol)、L-脯氨酸 (0.2mmol)、 K_3PO_4 (424mg,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟,随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg,1.2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发,将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,随后通过反相色谱法纯化。 ^1H NMR(CDCl_3) TFA 盐:7.38(s,1H),7.20(m,2H),7.10(d,1H),6.98(d,1H),7.82(d,1H),6.70(s,1H),4.25(m,1H),3.60(m,1H),3.40(m,1H),

2. 90 (m, 2H), 2. 60 (s, 3H), 2. 42 (s, 3H), 2. 30 (s, 3H), 1. 70 (d, 3H)。

[1257] 实施例 135. 化合物 170 的制备

[1258] 将 1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (235mg, 1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg, 0. 1mmol)、L-脯氨酸 (0. 2mmol)、K₃PO₄ (424mg, 2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1. 2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 随后通过反相色谱法纯化。¹H NMR (CD₃OD) TFA 盐: 7. 62 (s, 1H), 7. 55 (d, 1H), 7. 45 (d, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 30 (d, 1H), 7. 18 (d, 1H), 6. 70 (s, 1H), 4. 60 (m, 1H), 3. 80 (m, 1H), 3. 60 (m, 1H), 3. 20 (m, 2H), 3. 0 (s, 3H), 2. 42 (s, 3H), 2. 20 (m, 2H), 1. 90 (s, 3H), 1. 20 (t, 3H)。

[1259] 实施例 136. 化合物 171 的制备

[1260] 将 6-氯-1-乙基-9-((4-氟苯基)乙炔基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (50mg) 溶于乙腈和水 (1 : 1, 5mL) 中, 随后加入 TFA (0. 1mL)。将反应混合物在 55℃ 下加热 1 小时。将溶剂减压蒸发并且将残留物用 10% KOH 溶液碱化并且在 DCM 中萃取。将有机层用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目), 用 0-1% 甲醇: DCM 作为洗脱剂, 随后通过反相色谱法纯化。¹H NMR (CD₃OD) TFA 盐: 7. 90 (d, 1H), 7. 50 (s, 1H), 7. 30 (m, 3H), 7. 05 (t, 2H), 4. 50 (m, 2H), 4. 10 (m, 1H), 3. 25 (m, 1H), 2. 90 (m, 2H), 2. 58 (m, 1H), 2. 42 (s, 3H), 1. 78 (m, 1H), 1. 60 (m, 1H), 1. 05 (t, 3H)。

[1261] 实施例 137. 化合物 172 的制备

[1262] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (214mg, 1mmol) 与 CuSO₄·5H₂O (50mg, 0. 2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0. 4mmol)、K₃PO₄ (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1. 1mmol) 在甲苯 (8-10mL) 中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在 80℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩, 并且将残留物通过硅胶色谱法 (100-200 目) 纯化, 用 60-80% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到 9-((4-氯苯基)乙炔基)-1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (67mg), 其为棕色半固体。¹H NMR (CDCl₃) 游离碱: 7. 42 (d, 2H), 7. 38 (d, 2H), 7. 30 (m, 2H), 7. 10 (d, 1H), 3. 90 (m, 1H), 3. 20 (m, 1H), 2. 90 (m, 2H), 2. 62 (m, 1H), 2. 58 (s, 3H), 2. 42 (s, 3H), 1. 30 (d, 3H)。

[1263] 实施例 138. 化合物 173 的制备

[1264] 将 9-((4-氯苯基)乙炔基)-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (50mg) 溶于乙腈和水 (1 : 1, 5mL) 中, 随后加入 TFA (0. 1mL)。将反应混合物在 55℃ 下加热 1 小时。将溶剂减压蒸发并且将残留物用 10% KOH 溶液碱化并且在 DCM 中萃取。将有机层用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目), 用 0-1% 甲醇: DCM 作为洗脱剂, 随后通过反相色谱法纯化。TFA 盐-批次 1¹H NMR (CDCl₃) TFA 盐: 7. 60 (d, 1H), 7. 36 (d, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 22 (m, 3H), 5. 0 (m, 1H), 4. 35 (m, 3H), 3. 90 (m, 1H), 3. 30 (m, 1H), 3. 15 (m, 1H), 3. 05 (s, 3H), 2. 95 (m, 1H), 2. 45 (s, 3H)。

[1265] 实施例 139. 化合物 174 的制备

[1266] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (67mg, 0. 31mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0. 032mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0. 063mmol)、

K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 随后通过反相色谱法纯化, 得到 70mg 的 9-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR 游离碱 ($CDCl_3$): 7.62(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.33(s, 1H), 7.08-7.0(m, 2H), 6.90(s, 1H), 3.83-3.78(m, 1H), 3.25-3.15(m, 1H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.73-2.68(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.38(d, 3H)。

[1267] 实施例 140. 化合物 175 的制备

[1268] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (77mg, 0.359mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (8mg, 0.0359mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、 K_3PO_4 (183mg, 0.862mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯 (100mg, 0.431mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 得到 5mg 的 9-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 游离碱: 7.38(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.0(d, 2H), 6.80(s, 1H), 3.80(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.90(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.30(d, 3H)。

[1269] 实施例 141. 化合物 176 的制备

[1270] 将 1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (82mg, 0.36mmol) 溶于 DMF (6mL) 中。在该溶液中加入 CuI (8mg, 0.036mmol)、L-脯氨酸 (9mg, 0.086mmol)、 K_3PO_4 (183mg, 0.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氟苯 (100mg, 0.43mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 得到 25mg 的 (E)-9-(2-(3,4-二氟苯基)丙-1-烯基)-1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR (DMSO) 草酸盐: 7.80(m, 1H), 7.56(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.05(m, 2H), 3.80(m, 3H), 3.18(s, 3H), 3.0(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.82(s, 3H), 0.95(t, 3H)。

[1271] 实施例 142. 化合物 177 的制备

[1272] 将 1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (72mg, 0.31mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (6mg, 0.032mmol)、L-脯氨酸 (7mg, 0.063mmol)、 K_3PO_4 (134mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(1-溴丙-1-烯-2-基)-1,2-二氯苯 (100mg, 0.378mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 得到 70mg 的 9-(2-(3,4-二氯苯基)丙-1-烯基)-1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。 ^1H NMR 游离碱 ($CDCl_3$): 7.63(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.05-7.0(m, 2H), 6.94(s, 1H), 3.44-3.38(m, 1H), 3.24-3.15(m, 1H), 2.95-2.84(m, 2H), 2.68-2.6(m, 1H), 2.53(s, 2H), 2.46(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.75-1.65(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1273] 实施例 143. 化合物 178 的制备

[1274] 将 1,2,6-三甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (235mg, 1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中。在该溶液中加入 CuI (19mg, 0.1mmol)、L-脯氨酸 (23mg, 0.2mmol)、K₃PO₄ (424mg, 2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 1-(1-溴丙-1-烯-2-基)-2,4-二氯苯 (318mg, 1.2mmol)。将反应混合物在 85℃ 下加热 18 小时。将溶剂减压蒸发, 将残留物用盐水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 应用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂, 随后通过反相色谱法纯化。¹H NMR (CD₃OD) TFA 盐: 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.70 (d, 3H)。

[1275] 实施例 144. 化合物 184 的制备

[1276] 将 2,6-二甲基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (276mg, 1mmol) 与 CuSO₄ · 5H₂O (50mg, 0.2mmol)、1,10-菲咯啉 (72mg, 0.4mmol)、K₃PO₄ (425mg, 2mmol) 和 1-(溴乙炔基)-4-氯苯 (237mg, 1.1mmol) 在甲苯 (8-10mL) 中混合。将反应混合物用氮气冲洗并且在 80℃ 下加热 16 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将硅藻土层用二氯甲烷冲洗。将合并的有机层减压浓缩, 并且基残留物通过硅胶色谱法 (100-200 目) 纯化, 用 60-80% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到 9-((4-氯苯基)乙炔基)-1-乙基-2,6-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶, 其为棕色半固体 (90mg)。¹H NMR (CDCl₃) 游离碱: 7.40-7.20 (m, 9H), 7.16-7.12 (d, 1H), 7.08-7.04 (d, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.0-2.80 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[1277] 实施例 145. 化合物 47、48、49、50、51、63、68、69、73、74、75、76、84、85、87、88、89、93、94、95、96、101、102、103、104、105、126、127、131、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、179、180、181、182 和 183 的制备

[1278] 化合物 63、74、75、76、84、85、87、88、89 和 158 应用适合的原料根据通用方法 1、3 和 4 合成。化合物 50、51、68、69、73 和 179 应用适合的原料根据通用方法 8 合成。化合物 47、48 和 49 应用适合的原料根据通用方法 9 合成。化合物 93、94、95、96、101、102、103、104、105 和 180 应用适合的原料根据通用方法 16 合成。化合物 126、127、131、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、181、182 和 183 应用适合的原料根据通用方法 17 合成。

[1279] 实施例 B1: 本发明化合物与组胺受体结合能力的测定

[1280] 组胺 H1

[1281] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 2mM MgCl₂, 100mM NaCl, 250mM 蔗糖) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组组胺 H1 受体 (De Backer M. D. 等人, Biochem. Biophys. Res. Comm. 197 (3): 1601, 1993)。将本发明化合物与 1.2nM [³H] 美吡拉敏在 25℃ 下温育 180 分钟。在 1 μM 美吡拉敏的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 美吡拉敏。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[1282] 组胺 H2

[1283] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO)K1 细胞中表达的人类重组组胺 H2 受体 (Ruat M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87 (5) :1658, 1990)。将本发明化合物与 0.1nM [¹²⁵I] Aminopotentidine 在 25℃ 下温育 120 分钟。在 3 μM 硫替丁的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [¹²⁵I]Aminopotentidine。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 3 中。

[1284] 组胺 H3

[1285] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、5mM MgCl₂、0.04% BSA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组组胺 H3 受体 (Yanai K 等人, Jpn J Pharmacol. 65 (2) :107, 1994; Zhu Y 等人, Mol Pharmacol. 59 (3) :434, 2001)。将本发明化合物与 3nM [³H]R(-)-α-甲基组胺在 25℃ 下温育 90 分钟。在 1 μM R(-)-α-甲基组胺的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H]R(-)-α-甲基组胺。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试本发明化合物并且测定特异性结合的抑制百分比。

[1286] 实施例 B2:本发明化合物与咪唑啉 I₂ 受体结合能力的测定

[1287] 中枢咪唑啉 I₂

[1288] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠大脑皮质的大鼠中枢咪唑啉 I₂ 受体 (Brown, C. M. 等人, Br. J. Pharmacol. 99 :803, 1990)。将本发明化合物与 2nM [³H] 咪唑克生在 25℃ 下温育 30 分钟。在 1 μM 咪唑克生的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 咪唑克生。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试本发明化合物并且测定特异性结合的抑制百分比。某些化合物显示抑制特异性结合至少约 80%。

[1289] 表 3 结合数据 (抑制百分比)

[1290]

实施例号	化合物号	咪唑啉 I ₂ 中枢(1 μ M)	组胺结合(1 μ M)	
			H1	H2
19	1	40	77	5
20	2	18	95	71
21	3	20	83	51
23	5		35	36
32	14		0	12
33	15		0	-3
34	16		16	1
35	17		54	-6
36	18		10	7
39	21		3	2
47	29		98	60
52	34		56	20
53	35		98	67
56	38	33	16	3
58	40		7	4
61	43		30	6
62	44		62	9
94	52		3	-5
95	53		5	0
81	54		5	21
69	55		90	2
82	56		30	20
75	57		0	10
87	58		2	11
83	59		13	28
84	60		19	15
85	61		49	17
86	62		48	48

[1291]

78	66		19	1
----	----	--	----	---

79	67		35	8
71	70		39	1
70	71		54	11
72	72		55	19
91	78		71	33
68	79		50	20
92	80		66	18
67	81		80	67
74	90		29/48	64
80	91		28/42	68
66	92		99	50
110	97		20	89
111	98		40	94
112	99		65	62
113	100		33	39
114	108		30	12
102	109		20	67
103	110		25	64
98	111		60	61
97	112		33	38
115	113		26	81
96	114		30	75
105	115		50	71
104	116		8	50
99	121		9	50
100	122		13	56
73	125	60	83	9
106	128		32	53
101	129		8	26
107	130		5	51
108	132		14	57

109	155		2	49
124	159		5	20
125	160		31	67
126	161		51	82
127	162		15	33
128	163		13	27
129	164		12	25
130	165		21	22
131	166		79	90
132	167		64	51
133	168		85	64
134	169		20	50
135	170		27	60
136	171		15	17
137	172		11	45
138	173		12	49
139	174		43	75
140	175		25	60
141	176		17	26
142	177		11	39
143	178		44	54

[1292] 实施例 B3 : 本发明化合物与肾上腺素能受体结合能力的测定。

[1293] 肾上腺素能 α_{1A}

[1294] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4、0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠颌下腺的大鼠肾上腺素能 α_{1A} 受体 (Michel, A. D. 等人, Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [^{3} H] 哌唑嗪 (Prozosin) 在 25°C 下温育 60 分钟。在 10 μ M 酚妥拉明的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^{3} H] 哌唑嗪。在 1 μ M 或更低浓度筛选本发明化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1295] 肾上腺素能 α_{1B}

[1296] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4、0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠肝的大鼠肾上腺素能 α_{1B} 受体 (Garcia-S' ainz, J. A. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 186 :760, 1992 ; Michel A. D. 等

人, Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM^{[3]H} 哌唑嗪在 25℃下温育 60 分钟。在 10 μM 酚妥拉明的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 ^{[3]H} 哌唑嗪。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1297] 肾上腺素能 α_{1D}

[1298] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{1D} 受体 (Kenny, B. A. 等人, Br. J. Pharmacol. 115 (6) :981, 1995)。将本发明化合物与 0.6nM^{[3]H} 哌唑嗪在 25℃下温育 60 分钟。在 10 μM 酚妥拉明的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 ^{[3]H} 哌唑嗪。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1299] 肾上腺素能 α_{2A}

[1300] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、12.5mM MgCl₂、2mM EDTA) 中的在昆虫 Sf9 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{2A} 受体 (Uhlen S 等人, J Pharmacol Exp Ther. 271 :1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM^{[3]H} MK-912 在 25℃下温育 60 分钟。MK912 是 (2S- 反式)-1,3,4,5',6,6',7,12b- 八氢-1',3'-二甲基-螺 [2H- 苯并呋喃并 [2,3-a] 喹啉-2,4' (1'H)- 嘧啶]-2' (3'H)- 酮盐酸盐。在 10 μM WB-4101 (2-(2,6-二甲氧基苯氧基乙基) 氨基甲基-1,4- 苯并二噁烷盐酸盐) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 ^{[3]H} MK-912。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1301] 肾上腺素能 α_{2B}

[1302] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、12.5mM MgCl₂、1mM EDTA、0.2% BSA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{2B} 受体 (Uhlen S 等人, Eur J Pharmacol. 343 (1) :93, 1998)。将本发明化合物与 2.5nM^{[3]H} 罗莫辛在 25℃下温育 60 分钟。在 10 μM 哌唑嗪的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 ^{[3]H} 罗莫辛。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1303] 肾上腺素能 α_{2C}

[1304] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、12.5mM MgCl₂、2mM EDTA) 中的在昆虫 Sf9 细胞中表达的人类重组肾上腺素能 α_{2C} 受体 (Uhlen S 等人, J Pharmacol Exp Ther. 271 :1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM^{[3]H} MK-912 在 25℃下温育 60 分钟。在 10 μM WB-4101 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 ^{[3]H} MK-912。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1305] 实施例 B4 : 本发明化合物与多巴胺受体结合能力的测定。

[1306] 多巴胺 D_{2L}

[1307] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、1.4mM 抗坏血酸、0.001% BSA、150mM NaCl) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组多巴胺 D_{2L} 受体 (Grandy, D. K. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86 :9762, 1989 ;Hayes, G. 等人, Mol. Endocrinol. 6 :920, 1992)。将本发明化合物与 0.16nM [^3H] 螺哌隆在 25℃ 下温育 120 分钟。在 10 μ M 氟哌啶醇的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [^3H] 螺哌隆。在 1 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[1308] 表 4:本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制百分比:

[1309]

实施例号	化合物号	肾上腺素能(1 μ M 配体浓度)			多巴胺(1 μ M 配体浓度)
		α_{1D}	α_{2A}	α_{2B}	D_{2L}
19	1	65	74	99	6
20	2	42	81	81	-7
21	3	77	99	108	47
23	5	64	74	83	0
32	14	33	19	-16	6
33	15	5	15	8	-5
34	16	2	-4	-7	-7
35	17	18	17	14	-3
36	18	21	4	19	0
39	21	-7	0	11	-1
47	29	84	96	79	24
52	34	56	66	38	9
53	35	60	88	65	3
56	38	25	15	15	-8
58	40	3	1	18	-11
61	43	58	42	-14	-8
62	44	61	77	20	8
94	52	-11	4	9	1
95	53	6	5	6	6
81	54	11	4	18	-16
69	55	10	10	-21	-6

[1310]

82	56	16	7	-10	9
75	57	77	4	29	6
87	58	19	-12	-15	-5
83	59	30	91	97	35
84	60	29	79	-5	18
85	61	49	83	101	41
86	62	44	90	102	81
78	66	74	55	74	9
79	67	85	85	106	21
71	70	44	81	77	0
70	71	58	88	95	21
72	72	86	93	105	24
91	78	42	93	102	11
68	79	17	92	89	2
92	80	89	82	100	5
67	81	64	92	102	21
74	90	62	88	97	36/39
80	91	73	95	94	27/44
66	92	97	96	104	47
110	97	66	91	96	15
111	98	57	74	87	32
112	99	20	59	77	-7
113	100	8	56	53	-11
114	108				-4
102	109				12
103	110				10
98	111				5
97	112				12
115	113				9
96	114				8
105	115				0
104	116				0
99	121				21
100	122				21
73	125	93	89	67	19
106	128	25	81	94	14
101	129	10	75	81	-8
107	130				-3
108	132	-8	13	84	-6
109	155				12
124	159	25	71	78	-9
125	160	25	51	75	-1
126	161	32	52	92	0
127	162	19	76	85	4
128	163	78	96	37	-12
129	164	10	58	15	-2
130	165	26	86	91	6
131	166	69	95	106	21
132	167	36	92	94	22
133	168	38	74	82	9
134	169				5

135	170				1
136	171				5
137	172				1
138	173				22
139	174				29
140	175				0
141	176				-2
142	177				9
143	178				3

[1311] 实施例 B5 : 本发明化合物与 5- 羟色胺受体结合能力的测定。

[1312] 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{1A}

[1313] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、0.1% 抗坏血酸、0.5mM EDTA、10mM MgSO₄) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{1A} 受体 (Martin GR 和 Humphrey PPA. Neuropharmacol. 33 :261, 1994 ; May JA 等人, J Pharmacol Exp Ther. 306 (1) : 301, 2003)。将本发明化合物与 1.5nM [³H] 8-OH-DPAT 在 25℃ 下温育 60 分钟。在 10 μM 甲麦角林的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 8-OH-DPAT。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1314] 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{1B}

[1315] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、154mM NaCl、10 μM 帕吉林、30 μM 异丙肾上腺素) 中的来自 Wistar 大鼠大脑皮质的 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{1B} 受体 (Hoyer 等人, Eur J Pharmacol. 118 :1, 1985 ; Pazos 等人, Eur J Pharmacol. 106 :531, 1985)。将本发明化合物与 10pM [¹²⁵I] 氰基咪唑洛尔 (Cyanopindolol) 在 37℃ 下温育 90 分钟。在 10 μM 5- 羟色胺 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [¹²⁵I] 氰基咪唑洛尔。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1316] 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{2A}

[1317] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{2A} 受体 (Bonhaus, D. W. 等人, Br. J. Pharmacol. 115 :622, 1995 ; Saucier, C. 和 Albert, P. R., J. Neurochem. 68 :1998, 1997)。将本发明化合物与 0.5nM [³H] 酮色林在 25℃ 下温育 60 分钟。在 1 μM 米安色林的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤, 然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 酮色林。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 5 中。

[1318] 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{2B}

[1319] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、4mM CaCl₂、0.1% 抗坏血酸) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{2B} 受体 (Bonhaus, D. W. 等人, Br. J. Pharmacol. 115 :622, 1995)。将本发明化合物与 1.2nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在

37℃下温育 60 分钟。在 10 μM 5-羟色胺 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示。

[1320] 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT_{2C}

[1321] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、0.1% 抗坏血酸、10 μM 帕吉林) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT_{2C} 受体 (Wolf, W. A. 和 Schutz, J. S., J. Neurochem. 69 :1449, 1997)。将本发明化合物与 1nM [³H] 美舒麦角在 25℃ 下温育 60 分钟。在 1 μM 米安色林的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] 美舒麦角。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 5 中。

[1322] 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₃

[1323] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、1mM EDTA、5mM MgCl₂) 中的在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₃ 受体 (Miller K 等人, Synapse. 11 :58, 1992 ;Boess FG 等人, Neuropharmacology. 36 :637, 1997)。将本发明化合物与 0.69nM [³H] GR-65630 在 25℃ 下温育 60 分钟。在 10 μM MDL-72222 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] GR-65630。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1324] 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₄

[1325] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中的来源于 Duncan Hartley 豚鼠纹状体的 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₄ 受体 (Grossman CJ 等人, Br J Pharmacol. 109 :618, 1993)。将本发明化合物与 0.7nM [³H] GR-113808 在 25℃ 下温育 30 分钟。在 30 μM 5-羟色胺 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] GR-113808。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[1326] 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT_{5A}

[1327] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、10mM MgCl₂、0.5mM EDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人类重组 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT_{5A} 受体 (Rees, S. 等人, FEBS Lett. 355 : 242, 1994)。将本发明化合物与 1.7nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 37℃ 下温育 60 分钟。在 100 μM 5-羟色胺 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H] LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 5 中。

[1328] 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₆

[1329] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、150mM NaCl、2mM 抗坏血酸、0.001% BSA) 中的在人 HeLa 细胞中表达的人类重组 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₆ 受体 (Monsma, F.J. Jr. 等人, Mol. Pharmacol. 43:320, 1993)。将本发明化合物与 1.5nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 37℃ 下温育 120 分钟。在 5 μM 5-羟色胺 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 5 中。

[1330] 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₇

[1331] 为了评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,应用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4、10mM MgCl₂、0.5mM EDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组 5-羟色胺 (5-羟基色胺) 5-HT₇ 受体 (Roth, B. L. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1403, 1994; Shen, Y. 等人, J. Biol. Chem. 268:18200, 1993)。将本发明化合物与 5.5nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 在 25℃ 下温育 2 小时。在 10 μM 5-羟色胺 (5-HT) 的存在下评价非特异性结合。将受体蛋白质过滤并且洗涤,然后对滤膜计数以测定特异性结合的 [³H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 5 中。

[1332] 表 5: 本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制百分比:

[1333]

实施例号	化合物号	5-羟色胺(1 μM 配体浓度)			
		5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₆	5-HT ₇
19	1		25	5	
20	2		84	58	
21	3		90	100	
23	5	51	39	6	
32	14	27	20	12	
33	15	6	15	-2	
34	16	10	-18	9	
35	17	17	3	3	
36	18	-1	3	1	
39	21	4	16	6	
47	29	83	90	62	

[1334]

52	34	31	37	16	
53	35	69	87	67	
56	38		14	-2	
58	40	5	12	6	
61	43	69	31	3	

62	44	73	54	12	
94	52	-11	-4	-4	
95	53	-6	-3	-8	
81	54	0	-1	8	
69	55	17	13	0	
82	56	12	-3	-3	
75	57	28	14	6	
87	58	-10	30	-7	
83	59	80	74	60	
84	60	74	5	62	
85	61	86	81	61	
86	62	88	95	77	
78	66	51	48	5	
79	67	77	85	51	
71	70	56	63	21	
70	71	87	81	66	
72	72	96	89	61	
91	78	80	101	48	99
68	79	62	77	27	85
92	80	56	79	23	82
67	81	93	88	96	82
74	90	97	99	98	
80	91	97	104	100	
66	92	97	96	96	
110	97	97	99	72	98
111	98	98	103	79	94
112	99	86	97	69	68
113	100	87	98	23	42
114	108	45	60	6	62
102	109	96	97	72	96
103	110	93	97	73	87
98	111	79	93	88	78
97	112	82	94	61	67
115	113	99	91	49	84
96	114	93	95	42	87
105	115	85	86	40	74
104	116	83	85	38	51
99	121	96	102	33	94
100	122	95	102	36	95
73	125		74	66	
106	128	95	101	90	24
101	129	85	107	22	15
107	130	91	95	7	22
108	132	80	94	17	35
109	155	85	95	14	19
124	159	89	103	46	49
125	160	95	103	24	84
126	161	96	99	75	93
127	162	98	101	12	27
128	163	98	96	89	29
129	164	95	98	16	8
130	165	85	93	46	91

131	166	102	96	95	92
132	167	88	95	55	97
133	168	94	96	71	84
134	169	80	91	24	78
135	170	96	98	36	74
136	171	80	92	36	13
137	172	96	100	10	1
138	173	95	90	48	81
139	174	98	89	33	74
140	175	86	97	77	82
141	176	81	94	26	53
142	177	83	88	6	57
143	178	97	101	25	59

[1335] 实施例 B6 : 本发明化合物的 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT_{2A} 激动剂 / 拮抗剂活性的测定

[1336] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 应用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组 5- 羟色胺 5-HT_{2A} 受体 (Jerman JC, Brough SJ, Gager T, Wood M, Coldwell MC, Smart D 和 Middlemiss DN. Eur J Pharmacol, 414 :23-30, 2001)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中, 并且分配于微孔板中。将胞质钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca²⁺ 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes (pH 7.4) 的 HBSS 缓冲液中的丙磺舒 (probenicid) 混合, 将其加入至每个孔中, 并且在 37°C 下与细胞平衡 30 分钟, 随后在 22°C 下平衡 30 分钟。

[1337] 为了测定激动剂效应, 将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基础对照) 加入至细胞中, 并且应用微孔板读板器测定荧光强度的变化。对于刺激的对照的测定而言, 将 100nM 5-HT 加入至单独的试验孔中。

[1338] 结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是 5-HT, 在每个试验中对其的若干浓度进行测试, 以得到浓度 - 响应曲线, 从该曲线计算其 EC₅₀ 值。

[1339] 为了测定拮抗剂效应, 在荧光测定之前, 加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液, 随后加入 3nM 5-HT 或 HBSS 缓冲液 (基础对照)。结果以对 3nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林, 在每个试验中对其的若干浓度进行测试, 以得到浓度 - 响应曲线, 从该曲线计算其 IC₅₀ 值。在 3 μM 或更低浓度筛选化合物, 应用 DMSO 作为溶媒。

[1340] 实施例 B7 : 本发明化合物的 5- 羟色胺 (5- 羟基色胺) 5-HT₆ 激动剂 / 拮抗剂活性的测定

[1341] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 将人类重组 5-HT₆ 受体转染于 CHO 细胞中 (Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. 和 Hamblin, M. W. Cloning, characterisation and chromosomal localization of a human 5-HT₆ serotonin receptor (人 5-HT₆ 5- 羟色胺受体的克隆、表征和染色体定位), J. Neurochem., 66 :47, 1996), 并且通过应用均相时间分辨荧光 (HTRF) 测定方法测定本发明化合物在 cAMP 产生中的作用以测定本发明化合物的活性。将细胞悬浮于补充有 20mM HEPES (pH7.4) 和 500 μM IBMX 的 HBSS 缓冲液中, 然后在本发明化合物或参比激动剂或拮抗剂不存在 (对照) 或存在

下,分配于微孔板中,并且在 37°C 下温育 45 分钟。

[1342] 对于激动剂测定,在刺激对照的测定中,单独的试验孔中含有 10 μ M 5-HT。温育后,将细胞裂解并且加入荧光受体 (D2- 标记的 cAMP) 和荧光供体 (钨穴状化合物标记的抗 -cAMP 抗体)。在室温下 60 分钟后,应用微孔板读板器在 $\lambda_{\text{ex}} = 337\text{nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 620$ 和 665nm 测定荧光转移。通过用在 665nm 测定的信号除以在 620nm 测定的信号 (比率) 测定 cAMP 浓度。

[1343] 结果以对 10 μ M 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准的参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度 - 响应曲线,从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[1344] 对于拮抗剂测定,以 100nM 的最终浓度加入参比激动剂 5-HT。对于基础对照测定,单独的试验孔中不包含 5-HT。在 37°C 下温育 45 分钟后,将细胞裂解,并且加入荧光受体 (D2- 标记的 cAMP) 和荧光供体 (钨穴状化合物标记的抗 -cAMP 抗体)。

[1345] 在室温下 60 分钟后,如以上所述测定荧光转移。结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是甲硫替平。

[1346] 实施例 B8 :化合物的多巴胺 $\text{D}_{2\text{L}}$ 拮抗剂活性的测定

[1347] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,应用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 $\text{D}_{2\text{L}}$ 受体 (Senogles SE 等人, J Biol Chem. 265 (8) :4507, 1990)。将本发明化合物与在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4、100mM NaCl、10mM MgCl_2 、1mM DTT、1mM EDTA) 中的膜 (0.1mg/mL) 和 10mM GDP 预温育 20 分钟,并且加入闪烁亲近试验 (SPA) 小珠在 30°C 下再温育 60 分钟。通过 0.3nM [^{35}S]GTP γ S 起始反应,再温育 15 分钟。相对于 1mM 多巴胺的响应,本发明化合物增加 [^{35}S]GTP γ S 结合 50% 或更多 (350%),表明其具有多巴胺 $\text{D}_{2\text{L}}$ 受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 10 μ M 多巴胺 - 诱导的 [^{35}S]GTP γ S 结合响应的增加的抑制达 50% 或更多 (350%),表明了其具有受体拮抗剂活性。在 3 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 0.4% DMSO 作为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[1348] 实施例 B9 :本发明化合物的多巴胺 $\text{D}_{2\text{S}}$ 拮抗剂活性的测定

[1349] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,应用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 $\text{D}_{2\text{S}}$ 受体 (Gilliland SL 和 Alper RH. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 361 :498, 2000)。将本发明化合物与在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4、100mM NaCl、10mM MgCl_2 、1mM DTT、1mM EDTA) 中的膜 (0.05mg/mL) 和 3 μ M GDP 预温育 20 分钟,然后加入闪烁亲近试验 (SPA) 小珠在 30°C 下再温育 60 分钟。通过 0.3nM [^{35}S]GTP γ S 起始反应,再温育 30 分钟。相对于 100 μ M 多巴胺的响应,本发明化合物增加 [^{35}S]GTP γ S 结合 50% 或更多 (350%),表明其具有多巴胺 $\text{D}_{2\text{S}}$ 受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 3 μ M 多巴胺 - 诱导的 [^{35}S]GTP γ S 结合响应的增加的抑制达 50% 或更多 (350%),表明了其具有受体拮抗剂活性。在 3 μ M 或更低浓度筛选化合物,应用 0.4% DMSO 为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[1350] 实施例 B10 :在组胺 H_1 功能性试验中对本发明化合物的激动剂或拮抗剂活性的测定

[1351] 为了测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,应用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人类重组组胺 H_1 受体 (Miller, T.R., Witte, D.G., Ireland,

L. M. , Kang, C. H. , Roch, J. M. , Masters, J. N. , Esbenshade, T. A 和 Hancock, A. A. J. *Biomol. Screen.* , 4 :249-258, 1999)。将细胞悬浮于 DMEM 缓冲液中,然后分配于微孔板中。将胞质钙荧光指示剂(随游离胞质 Ca^{2+} 离子浓度成比例变化)与在补充有 20mM Hepes (pH7.4) 的 HBSS 缓冲液中的丙磺舒 (probenicid) 混合,然后将其加入至每个孔中,并且在 37℃ 下与细胞平衡 30 分钟,随后在 22℃ 下再平衡 30 分钟。为测定激动剂效应,将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液(基础对照)加入至细胞中,并且应用微孔板读板器测定荧光强度的变化。对于刺激的对照的测定而言,将 10 μM 组胺加入至单独的试验孔中。

[1352] 结果以对 10 μM 组胺的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是组胺,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[1353] 为了测定拮抗剂效应,在荧光测定之前,加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 300nM 组胺或 HBSS 缓冲液(基础对照)。结果以对 300nM 组胺的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算其 IC_{50} 值。在 3 μM 或更低浓度筛选化合物,应用 DMSO 作为溶媒。

[1354] 实施例 B11 :增加神经突增生

[1355] 皮质神经元中的神经突增生

[1356] 测试化合物以测定其刺激皮质神经元神经突增生的能力。应用标准方法分离皮质神经元。为分离原代大鼠皮质神经元,在 Leibovitz 培养基 (L15 ;Gibco) 中制备来自怀孕期第 17 天的怀孕大鼠的胚胎大脑。解剖出皮质,并且去除脑脊膜。应用胰蛋白酶 (Gibco) 离解皮质 C,并且应用 DNA 酶 I。用吸管在含有 10% 胎牛血清 (“FBS”) (Gibco) 的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基 (“DMEM”;Gibco) 中研磨细胞 30 分钟,并且在室温下以 350×g 离心 10 分钟。将细胞悬浮于补充有 2% B27 (Gibco) 和 0.5mM L- 谷氨酰胺 (Gibco) 的 Neurobasal 培养基中。在 37℃、5% CO_2 -95% 空气的气氛下,将细胞以 30,000 个细胞 / 孔在包被有聚-L- 赖氨酸的板上保存。贴壁后,在培养基中加入介质对照或不同浓度的本发明化合物。将 BDNF (50ng/mL) 用作神经突生长的阳性对照。处理后,将培养物在磷酸盐缓冲盐水 (“PBS”;Gibco) 中洗涤,并且将其在 2.5% 在 PBS 中的戊二醛中固定。生长 3 天后细胞被固定。用照相机拍摄每种情况的带有神经突的细胞的某些图片 (~ 80)。应用来自 Image-Pro Plus (法国) 的软件分析所述图片以测定长度。结果以平均值表示 (s. e. m.)。应用单向方差分析法 (ANOVA) 进行数据的统计分析。

[1357] 在大鼠混合皮质培养物中的神经突增生

[1358] 由 E18 Wistar 大鼠胚胎制备皮质混合培养物。解剖出皮质,并且将组织切分为小份。用 DNA 酶和木瓜蛋白酶通过 15 分钟的温育将细胞分离。通过离心 (1500rpm, 5 分钟) 收集细胞。用吸管研磨该组织,并且应用 micro-islet 方案(在 25 μL 介质中的 20 000 个细胞)将细胞铺于聚-L- 赖氨酸包被的 48 孔板上,其在补充有 2mM 谷氨酰胺、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 庆大霉素、10% 热灭活的胎牛血清 (FBS-HI) 和 10% 热灭活的马血清 (HS-HI) 的 MEM 中。细胞附着于孔后,在各孔中加入 250 μL 培养基。铺板 4 小时后,将培养基换为包含 0.5、5 和 50nM 浓度的测试化合物的新鲜培养基(含有补充物和 5% HS-HI 的 MEM)。应用 BDNF (50、100 和 / 或 150ng/mL) 和 / 或 NGF (50ng/mL 和 / 或 100ng/mL) 作为阳性对照。体外研究 2 天后,在细胞固定前从板中收集细胞的培养液。将培养液样品在 13 000rpm 离心 3 分

钟以除去细胞碎片。将样品在 -20°C 储存以用于之后的分析。用甲醛固定细胞,并且为免疫细胞化学进行操作。应用制造商 (Promega, BDNF Emax [®] ImmunoAssay System, 目录号: G7610) 说明书用 BDNF ELISA 测定条件培养基中的 BDNF 水平。

[1359] 将培养物用 0.01M PBS 中的 4% 甲醛固定 30 分钟,并且用 PBS 洗涤一次。首先使固定的细胞透化,并且应用含在 PBS 中的 1% 牛血清白蛋白和 0.3% Triton X-100 的封闭缓冲液通过 30 分钟的温育阻断非特异结合。将兔抗 γ -MAP-2 (稀释 1 : 1000, AB5622, Chemicon, 在封闭缓冲液中) 用作第一抗体。将细胞与第一抗体在 $+4^{\circ}\text{C}$ 下温育 48 小时,用 PBS 洗涤,并且与第二抗体 - 缀合于 Alexa Fluor568 (1 : 200, A11036, 分子探针) 的羊抗 - 兔 IgG 在室温下温育 2 小时。通过配有适合的滤板系统的荧光显微镜目测检验免疫阳性细胞,并且通过高分辨率图像捕获来记录。对每个区域的细胞 (每孔 4 个区域) 计数,并且应用 Image Pro Plus 软件定量测定神经突增生。

[1360] 每个浓度的化合物所应用的孔的数目是 6 ($n = 6$)。所有数据以平均值 $\pm$ 标准差 (SD) 或均值标准误 (SEM) 表示,并且在 $p < 0.05$ 水平时的差异被认为是统计学上显著的。应用 StatsDirect 统计软件进行统计分析。通过应用单向 ANOVA、随后应用 Dunnet 检验 (与介质处理组对比) 分析各组平均值之间的差异。

[1361] 实施例 B12 :应用体内模型在东莨菪碱处理的大鼠中评价化合物增强认知、学习和记忆的能力

[1362] 应用 Ennaceur 与 Delacour 开发的在大鼠中的双试验物体识别模型作为情景 / 短期记忆的模型 (Ennaceur, A. 和 Delacour, J. (1988), Behav. Brain Res. 31 :47-59)。该模型基于啮齿类自发的探究活动,并且不涉及规则学习或强化。新的物体识别模型对老化和胆碱能功能障碍的效应敏感。参见,例如 Scali, C, 等人, (1994), Neurosci. Letts. 170 : 117-120 ;和 Bartolini, L., 等人, (1996), Biochem. Behav. 53 :277-283。

[1363] 6 至 7 周龄、重 220-300 克之间的雄性 Sprague-Dawley 大鼠例如来自 Centre d' Elevage (Rue Janvier, B. P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940, 法国)。将动物分为 2-4 组在以下标准条件下置于聚丙烯笼 (地面面积 1032cm^2) 中 :在室温下 ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$), 在 12 小时亮 /12 小时暗的循环中,不限制食物和水。在试验开始前允许动物适应环境条件至少 5 天,并且在尾部用长久标记编号。

[1364] 试验场地是染为深蓝色的方形的木箱 ($60\text{cm} \times 60\text{cm} \times 40\text{cm}$),在透明的有机玻璃地面下有 $15\text{cm} \times 15\text{cm}$ 的黑色方形部分。每次试验之间用水清洁所述场地和放置在场地内的物体以除去任何大鼠留下的嗅迹。将场地置于暗室中,只用卤素灯泡朝向天花板照明,以在箱内获得均匀的大约 60 勒克司的暗光。测试前一天,在两个物体的存在下让动物自由探究试验场地 3 分钟 (习惯化)。测试前将待测试动物放置于实验的房间中至少 30 分钟。

[1365] 新的物体识别测试包括间隔 120 分钟或 24 小时的分开的两个试验。当应用破坏记忆的试剂、例如胆碱能拮抗剂东莨菪碱时,优选试验间隔为 120 分钟。可选择的是,当研究新的物体识别任务的自然遗忘时,应用 24 小时 试验间隔。在第一次或获知试验 (T_1) 期间,将大鼠置于所述场地,有两个相同的物体预先被置于其中。测定每个动物完成 15 秒物体探究所需要的时间,停止时间为 4 分钟。鼻子距离物体的距离小于 2 厘米 ("cm") 和 / 或接触物体被认为是探究。在第二次试验或测试试验 (T_2) 期间,将第一次试验中存在的物体中的一个替换为未知的或新的物体,而第二个熟悉的物体放在原地。将大鼠放回场地 3

分钟,并且测定对两个物体的探究。 T_1 和 T_2 期间对大鼠的运动行为(在透明的有机玻璃地面之下观察到的大鼠穿过网格线的次数)评分。试验最后,通过腹膜内施用过量的戊巴比妥处死大鼠。

[1366] 测定以下参数,作为新的物体识别任务的一部分:(1) T_1 期间完成 15 秒物体探究所需的时间;(2) T_1 期间的运动行为(穿线次数);(3) T_2 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间($T_{\text{熟悉}}$);(4) T_2 期间积极探究新物体所花费的时间($T_{\text{新}}$);和(5) T_2 期间的运动行为(穿线次数)。评价 T_2 期间积极探究新物体所花费的时间与 T_2 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间的差别($\Delta T_{\text{新}} - T_{\text{熟悉}}$)。还得出每个组中 $T_{\text{新}} - T_{\text{熟悉}}$ 大于或等于 5 秒的动物的百分比;以优秀学习者的百分比来描述。

[1367] 没有达到物体探究最低水平的动物由于其具有天然低的自发探究水平而被排除在研究之外。因而,该研究只包括对物体探究了至少 5 秒($T_{\text{新}} + T_{\text{熟悉}} > 5$ 秒)的大鼠。

[1368] 将动物随机分配至 14 个组中。将本发明化合物和对照品如下所述施用于动物组:每天应用纯化水或盐水作为介质以 0.25mg/mL 的浓度新鲜配制化合物的溶液。将多奈哌齐用作阳性对照,并且同时施用每天新鲜配制的东莨菪碱的单一的盐水溶液(5mL/kg)。将购自 Sigma 化学公司(目录号 S-1875;St. Quentin Fallavier,法国)的东莨菪碱以 0.06mg/mL 的浓度溶于盐水中。

[1369] 在获知试验(T_1)之前 40 分钟经腹膜内施用多奈哌齐或其介质和东莨菪碱。获知试验(T_1)之前 25 分钟通过管饲法施用化合物或其介质,即施用东莨菪碱 5 分钟后。就经腹膜内施用的化合物而言,施用的体积是 5mL/kg 体重,并且就口服施用而言是 10mL/kg。测定化合物的识别得分和优秀学习者的百分比。

[1370] 实施例 B13:应用体内模型在 PCP 处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1371] 精神分裂症的体内模型可以被用于测定本文所述的化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力。

[1372] 用于测试本文所述的一种或多种化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力的一种示例性的模型应用苯环利定,将其施用于动物(例如非-灵长类动物(大鼠)或灵长类动物(猴子)),导致类似于在那些在患有精神分裂症的人中所发现的功能障碍。参见 Jentsch 等人,1997,Science 277:953-955 和 Piercey 等人,1988,Life Sci. 43(4):375-385)。在这种或其他的动物模型中可以应用标准的实验方案。一种方案涉及 PCP- 诱导的活动过度。

[1373] 应用来自适合的供应商(例如 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine)的雄性小鼠(多个品种,例如 C57B1/6J)。所获得的是 6 周龄的小鼠。领受后,将小鼠标记唯一的识别号码(尾部标记),并且在每个 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组饲养。在剩余研究期间所有的动物保持分组饲养。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周,接下来测试时其平均年龄为 8 周。在适应期间,有规律地检查小鼠,对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23°C,相对湿度保持在 30%至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中,动物在治疗组之间随机分配。

[1374] 旷场 (OF) 测试评价运动行为,即测量小鼠的基础和对药理学试剂响应的运动行

为。旷场箱是有机玻璃的方形的空间 (27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束 (16×16×16) 以测定水平和垂直活动。该分析的配置是将旷场分为中心和周围区域, 以致红外光束能测量中心和周围区域的活动。当小鼠移动破坏水平光束时测定行进路程, 而当垂直光束破坏时测定站立活动。

[1375] 在测试前将小鼠 (每个治疗组 10 至 12 只动物) 置于活动试验房间中适应至少 1 小时。在每次测试时, 测试 8 只动物。对小鼠施用介质 (10% DMSO 或 5% PEG200 和 1% 吐温 80)、本发明化合物、氯氮平 (阳性对照, 腹膜内施用 1mg/kg), 并且放置于 OF 箱中 30 分钟, 随后对其注射水或 PCP, 并且放回 OF 箱中 60 分钟。在每次 OF 测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。

[1376] 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

[1377] 将所需剂量的测试化合物溶于适合的介质中, 例如 5% PEG200、1% 吐温 80, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟口服施用。将氯氮平 (1mg/kg) 溶于 10% DMSO 中, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟经腹膜内施用。将 PCP (5mg/kg) 溶于无菌注射用盐水溶液中, 并且经腹膜内施用。

[1378] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较 (post-hoc comparisons)。在 PCP 注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活动。在 PCP 注射之后的 60 分钟期间测定 PCP- 诱导的活动。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$, 则认为效应显著。比较化合物处理组以及介质和阳性对照氯氮平处理组之间 PCP 施用后的总行进路程和总站立。

[1379] 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

[1380] 除如下的治疗组之外方案如上文所述: 所有的注射的剂量体积为 10mL/kg。将所需剂量的测试化合物溶于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟口服施用。将氯氮平 (0.5 和 1.0mg/kg) 溶于 10% DMSO 中, 并且在苯环利定 (PCP) 注射之前 30 分钟经腹膜内施用。将 PCP (5.0mg/kg) 溶于无菌注射用盐水中, 并且经腹膜内施用。测定总行进路程。

[1381] 实施例 B14: 应用体内模型在苯丙胺处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1382] 应用来自适合的供应商 (例如 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多个品种, 例如 C57Bl/6J)。通常获得 6 周龄的小鼠。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性, 并且将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23°C, 相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[1383] 旷场 (OF) 测试评价运动行为。旷场箱是有机玻璃的方形箱 (例如 27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束源 (16×16×16)。配置围墙 (enclosure) 以将旷场分为中心和周围区域, 并且设置光电管光束以测定在 OF 箱的中心和周围的活动。由连贯的光束破坏来测定水平活动 (行进的路程) 和垂直活动 (站立)。

[1384] 在测试当天, 在治疗开始前将动物置于试验房间中适应至少 1 小时。对动物施用介质、氟哌啶醇 (阳性对照, 腹膜内施用 0.1mg/kg) 或测试化合物, 并且放置于 OF 中。记录

将待测化合物施用于每只动物的时间。记录基线活动 30 分钟,之后小鼠接受苯丙胺 (4mg/kg) 或水,并且放回 OF 箱中达 60 分钟。在每次旷场测试期的最后,将 OF 箱彻底清洁。

[1385] 通常每组中测试 10 至 12 只小鼠。测试化合物剂量范围通常为 0.01mg/kg 至 60mg/kg。

[1386] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据,随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在苯丙胺注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活动。在苯丙胺注射之后的 60 分钟期间测定苯丙胺-诱导的活动。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$,则认为效应显著。比较化合物处理组以及介质和阳性对照氟哌啶醇处理组之间苯丙胺施用后的总行进路程和总站立。

[1387] 实施例 B15 :应用体内条件回避反应 (CAR) 模型测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[1388] 已知所有目前批准的抗精神病剂 (典型的和非典型的) 具有选择性抑制大鼠条件回避反应 (CAR) 行为的能力。该现象使得 CAR 成为一个预初试验,用于评价新化合物的抗精神病活性。

[1389] 大鼠 (多种品种,2 个月龄) 是在计算机辅助、双向活动回避装置 (穿梭箱) 中饲养并且测试的。该箱包括两个相同大小的隔间,由包含一个 $7 \times 7\text{cm}$ 开口的不锈钢隔板分开。每个隔间装有由 1cm 间隔的不锈钢杆制成的电气化网格地板。将受训能回避足电击的大鼠每天在穿梭箱中放置 4 分钟习惯期,随后进行 30 个试验,每次试验间隔随机在 20 至 30 秒。每次试验包括 10 秒刺激光 (条件刺激, CS),随后在大鼠所处的隔间中在光存在下进行 10 秒足电击 (非条件刺激, US)。如果动物在进行足电击之前离开隔间,该响应被认为回避反应。如果大鼠在 10 秒光刺激期间和在 10 秒电击 + 光刺激期间不改变隔间,记录逃跑失败。该测试需要动物受训 5 天 / 周。在每个受训日,将大鼠进行 30 个试验的一次训练期间。仅当大鼠在至少两次连续训练期间达到至少 80% 的回避表现时,开始测试化合物处理。将测试化合物以不同剂量和不同预处理时间 (取决于特别的药物动力学性质) 进行口服施用。

[1390] 具有抗精神病特性的化合物抑制条件回避反应,从而增加或不增加逃跑失败。应用 Friedman 双向方差分析 (ANOVA) 进行统计分析,随后用 Wilcoxon 配对符号秩检验,分析每个剂量的所施用的测试化合物与介质对照处理的大鼠。

[1391] 在多个浓度下评价本发明化合物结合上述受体的能力。实施例的试验结果如表 6 所示。

[1392] 表 6 :本发明化合物对配体与受体结合的抑制百分比 :

[1393]

受体	化合物浓度	化合物 90	化合物 91	化合物 92	化合物 166
肾上腺素能 α_{1D}	1 μ M	62	73	97	69
肾上腺素能 α_{2A}	1 μ M	88	95	96	95
肾上腺素能 α_{2B}	1 μ M	97	94	104	106
D _{2L}	10 μ M	91	91		50
	1 μ M	39	44	47	21
	3 μ M	70	64	72	12
H1	0.03 μ M			67	
	0.1 μ M			91	
	0.3 μ M			96	23
	10 μ M	94	95		
	1 μ M	48	42	99	79
	3 μ M	76	75		77
H2	1 μ M	64	68	50	90

[1394]

5-HT_{2A}	0.03 μM	31	54	37	46
	0.1 μM	64	79	65	74
	0.3 μM	87	92	83	81
	10 nM	9	21	13	15
	1 μM	97	97	97	102
	3 nM	1	2		
5-HT_{2C}	0.03 μM	65	77		62
	0.1 μM	82	87		87
	0.3 μM	93	93		93
	10 nM	37	58		33
	1 μM	99	104	96	96
	3 nM	22	22		
5-HT₆	0.03 μM	58	68	28	16
	0.1 μM	81	84	60	38
	0.3 μM	94	96	81	55
	10 nM	32	42	14	13
	1 μM	98	100	96	95
	3 nM	16	15		
5-HT₇	0.03 μM	29	53		
	0.1 μM	63	83		
	0.3 μM	86	87		
	10 nM	15	36		
	1 μM				92
	3 nM	-2	19		

[1395] 全文的所有参考文献,例如出版物、专利、专利申请和已公布的专利申请,全部内容并入本文作为参考。

[1396] 尽管为了清楚理解的目的以上发明在某种程度上详细地通过例举和实施例的方式描述,但是进行某些小的变化和改进对于本领域技术人员而言是显而易见的。因此,所做的说明和实例不应当被认为是对本发明范围的限制。