



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109952301 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 201780062933.5

T·O·施拉德 M·卡萨姆 X·朱

(22) 申请日 2017.08.18

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 封新琴

申请公布号 CN 109952301 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2019.06.28

C07D 471/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/34 (2006.01)

62/377,119 2016.08.19 US

A61K 31/4375 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 3/04 (2006.01)

2019.04.11

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2017/047644 2017.08.18

WO 2015066344 A1, 2015.05.07

(87) PCT国际申请的公布数据

EP 2216023 A1, 2010.08.11

W02018/035477 EN 2018.02.22

WO 2015161283 A1, 2015.10.22

(73) 专利权人 艾尼纳制药公司

CN 103189053 A, 2013.07.03

(续)

地址 美国加利福尼亚州

审查员 吴雅蓉

(72) 发明人 G·森普尔 A·S·任

权利要求书6页 说明书129页 附图9页

(54) 发明名称

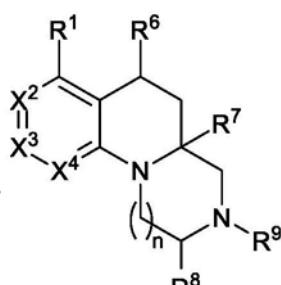
5-HT_{2C}受体激动剂和组合物及使用方法

癖),睡眠障碍,尿失禁,精神疾病(包括精神分裂症、神经性厌食症和神经性贪食症),阿尔茨海默病,性功能障碍,勃起功能障碍,癫痫,运动障碍(包括帕金森病和抗精神病药诱发的运动障碍),高血压,血脂异常,非酒精性脂肪肝病,肥胖相关肾病和睡眠呼吸暂停。还提供了组合物,其包含本文化合物,任选地与补充剂组合。

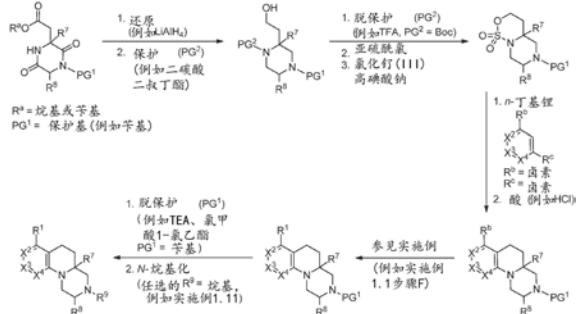
(57) 摘要

本发明涉及式A化合物和其药物组合物,其

代表性合成

调节5-HT_{2C}受体的活性。

本发明的化合物及其药物组合物涉及可用于治疗5-HT_{2C}受体介导的病症的方法,诸如用于以下的方法:重量管理,诱导饱腹感,和减少食物摄入,以及预防和治疗肥胖,抗精神病药物引起的体重增加,2型糖尿病,Prader-Willi综合征,烟草/尼古丁依赖,药物成瘾,酒精成瘾等,强迫性谱系障碍和冲动控制障碍(包括咬指甲和咬甲



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

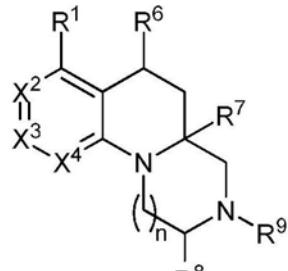
US 20130310368 A1, 2013.11.21

US 20150175611 A1, 2015.06.25

Guy A. Higgins 等. From obesity to substance abuse: therapeutic opportunities for 5-HT_{2C} receptor agonists. 《Trends in Pharmacological Sciences》. 2013, 第34卷(第10期), 第560–570页.

Paul E. Brennan 等. Discovery of a novel azepine series of potent and selective 5-HT_{2C} agonists as potential treatments for urinary incontinence. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2009, 第19卷(第17期), 第4999–5003页.

1. 一种选自式A化合物及其药学上可接受的盐的化合物：



式 A

其中，

n是1或2；

R¹选自：苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基，甲基氨基甲酰基，氢，2-氯苯甲酰，3-(三氟甲氧基)苯基，苄基，2-甲氧基乙基，戊基，戊-2-基，乙基，异丙基，丁基，丙基，异丁基，3-氟苄基，2-氟苄基，甲基，异戊基，甲氧基甲基，环己基甲基，新戊基，环丁基(羟基)甲基，(乙氧基羰基)氨基，2-苯基乙酰氨基，丁酰氨基，噻吩-2-基，环己基，4-氟苄基，吡咯烷-1-甲酰胺基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，((四氢-2H-吡喃-4)-基)甲氧基)甲基，2-(三氟甲基)苯基，4-甲氧基苯基，溴，环丁基甲基，2,3-二氟苯甲酰胺基，苯甲酰胺基，(2,2-二氟乙基)氨基甲酰基，环丙烷甲酰胺基，2-氰基乙基，吡啶-2-基甲基，丁-2-烯-1-基，异丙氧基甲基，5-氯吡啶-2-基，环戊基，环丁基，氯，环丙基，3,3,3-三氟丙基，苯乙基和环戊基甲基；

X²是N，或X²为CR²并且R²选自：氢，丙基，苄基，2-氰基乙基，异丙氧基甲基，环己基甲基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，环丁基，氯，和环戊基甲基；

X³是N，或X³为CR³并且R³选自：氢和甲硫基；

X⁴为N，或X⁴为CR⁴，并且R⁴为氢；和

R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自氢和C₁-C₆烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中n为1。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中n为2。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中R¹为氢。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中X²是CR²。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中X²为CR²并且R²选自：氢，丙基，苄基，2-氰基乙基，异丙氧基甲基，环己基甲基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，环丁基，氯，和环戊基甲基。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中X³为CR³。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中X³为CR³，且R³选自：氢和甲硫基。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中X⁴为CR⁴。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中X⁴是CR⁴且R⁴是氢。

11. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中R⁶是氢。

12. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中R⁶是甲基。

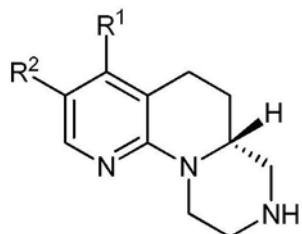
13. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁷是氢。

14. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁸是氢。

15. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁹是氢。

16. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R⁹是甲基。

17. 根据权利要求1所述的化合物，其中式A化合物选自式Ia-i化合物及其药学上可接受的盐：



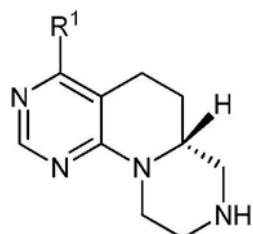
式 Ia-i

其中：

R¹选自：苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基，甲基氨基甲酰基，氢，2-氯苯甲酰，3-(三氟甲氧基)苯基，苄基，2-甲氧基乙基，戊基，戊-2-基，乙基，异丙基，丁基，丙基，异丁基，3-氟苄基，2-氟苄基，甲基，异戊基，甲氧基甲基，环己基甲基，新戊基，环丁基(羟基)甲基，(乙氧基羰基)氨基，2-苯基乙酰氨基，丁酰氨基，噻吩-2-基，环己基，4-氟苄基，吡咯烷-1-甲酰胺基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基，2-(三氟甲基)苯基，4-甲氧基苯基，溴，环丁基甲基，2,3-二氟苯甲酰胺基，苯甲酰胺基，(2,2-二氟乙基)氨基甲酰基，环丙烷甲酰胺基，2-氰基乙基，吡啶-2-基甲基，丁-2-烯-1-基，异丙氧基甲基，5-氯吡啶-2-基，环戊基，环丁基，氯，环丙基，3,3,3-三氟丙基，苯乙基和环戊基甲基；和

R²是氢。

18. 根据权利要求1所述的化合物，其中式A化合物选自式IIa-i化合物及其药学上可接受的盐：



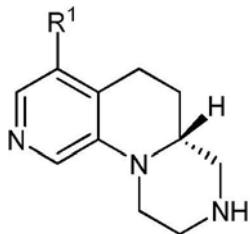
式 IIa-i

其中：

R¹选自：苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基，甲基氨基甲酰基，氢，2-氯苯甲酰，3-(三氟甲氧基)苯基，苄基，2-甲氧基乙基，戊基，戊-2-基，乙基，异丙基，丁基，丙基，异丁基，3-氟苄基，2-氟苄基，甲基，异戊基，甲氧基甲基，环己基甲基，新戊基，环丁基(羟基)甲基，(乙氧基羰基)氨基，2-苯基乙酰氨基，丁酰氨基，噻吩-2-基，环己基，4-氟苄基，吡咯烷-1-甲酰胺基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基，2-(三氟甲基)苯基，4-甲氧基苯基，溴，环丁基甲基，2,3-二氟苯甲酰胺基，苯甲酰胺基，(2,2-二氟乙基)氨基甲酰基，环丙烷甲酰胺基，2-氰基乙基，吡啶-2-基甲基，丁-2-烯-1-基，异丙氧基甲基，5-氯吡啶-2-基，环戊基，环丁基，氯，环丙基，3,3,3-三氟丙基，苯乙基和环戊基甲基。

19. 根据权利要求1所述的化合物，其中式A化合物选自式IIIa-i化合物及其药学上可

接受的盐：



式 IIIa-i

其中：

R¹选自：苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基，甲基氨基甲酰基，氢，2-氯苯甲酰，3-(三氟甲氧基)苯基，苄基，2-甲氧基乙基，戊基，戊-2-基，乙基，异丙基，丁基，丙基，异丁基，3-氟苄基，2-氟苄基，甲基，异戊基，甲氧基甲基，环己基甲基，新戊基，环丁基(羟基)甲基，(乙氧基羰基)氨基，2-苯基乙酰氨基，丁酰氨基，噻吩-2-基，环己基，4-氟苄基，吡咯烷-1-甲酰胺基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基，2-(三氟甲基)苯基，4-甲氧基苯基，溴，环丁基甲基，2,3-二氟苯甲酰胺基，苯甲酰胺基，(2,2-二氟乙基)氨基甲酰基，环丙烷甲酰胺基，2-氰基乙基，吡啶-2-基甲基，丁-2-烯-1-基，异丙氧基甲基，5-氯吡啶-2-基，环戊基，环丁基，氯，环丙基，3,3,3-三氟丙基，苯乙基和环戊基甲基；

X²是N，或X²为CR²并且R²选自：氢，丙基，苄基，2-氰基乙基，异丙氧基甲基，环己基甲基，(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基，环丁基，氯，和环戊基甲基。

20. 一种化合物，其选自下列化合物及其药学上可接受的盐：

(R)-4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-N-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺；

(R)-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-2-氯-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)苯甲酰胺；

(R)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-(2-甲氧基乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(6aR)-4-(戊-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-异丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-异丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-(3-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-(2-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

(R)-4-异戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；

- (R)-4-(甲氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(环己基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-新戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
环丁基((R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)甲醇；
(R)-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)氨基甲酸乙酯；
(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)-2-苯基乙酰胺；
(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丁酰胺；
(R)-4-(噻吩-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-环己基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(4-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-乙基-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-3-苄基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)吡咯烷-1-甲酰胺；
(6aR)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-(2-(三氟甲基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(4-甲氧基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-2,3-二氟-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)苯甲酰胺；
(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)苯甲酰胺；
(R)-N-(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺；
(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)环丙烷甲酰胺；
(R)-3-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丙腈；
(R)-4-(吡啶-2-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R,E)-4-(丁-2-烯-1-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(异丙氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(5-氯吡啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-环戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-环丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-环丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶；

(R)-7-(环丁基甲基)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶；
(R)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶；
(R)-4-溴-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢-[1,4]二氮杂[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢-[1,4]二氮杂[1,2-a][1,8]萘啶；
5-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓；
(R)-4-氯-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓；
(R)-4-苯乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-3-(4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-3-基)丙腈；
(R)-4-乙基-3-(异丙氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-3-(环己基甲基)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(6aR)-4-乙基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-3-环丁基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-3-氯-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-8-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-氯-2-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶；
(R)-4-(环戊基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-3-(环戊基甲基)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶；
(R)-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶；
(R)-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶；
(R)-4-(环己基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶；
(R)-4-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶；和
(R)-4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

21.一种药物组合物，其包含权利要求1至20中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物在制备用于减少食物摄入的药物中的用途。

23.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物在制备用于诱导饱腹感的药物中的用途。

24.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防肥胖症的药物中的用途。

25.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物在制备用于体重管理的药物中的用途。

26.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防2型糖尿病、药

物和酒精成瘾或癫痫发作病症的药物中的用途。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述癫痫发作病症是癫痫或Dravet综合征。
28. 一种制备药物组合物的方法,包括将权利要求1至20中任一项所述的化合物与药学上可接受的载体混合。

5-HT_{2C}受体激动剂和组合物及使用方法

发明领域

[0001] 本发明涉及式A化合物和其药物组合物，其调节5-HT_{2C}受体的活性。本发明的化合物及其药物组合物涉及可用于治疗5-HT_{2C}受体介导的病症的方法，诸如用于以下的方法：重量管理，诱导饱腹感，和减少食物摄入，以及预防和治疗肥胖，抗精神病药物引起的体重增加，2型糖尿病，Prader-Willi综合征，烟草/尼古丁依赖，药物成瘾，酒精成瘾，病理性赌博，奖赏缺乏综合症和性成瘾，强迫性谱系障碍和冲动控制障碍（包括咬指甲和甲亢），睡眠障碍（包括失眠、断续性睡眠结构和慢波睡眠障碍），尿失禁，精神疾病（包括精神分裂症、神经性厌食症和神经性贪食症），阿尔茨海默病，性功能障碍，勃起功能障碍，癫痫，运动障碍（包括帕金森病和抗精神病药诱发的运动障碍），高血压，血脂异常，非酒精性脂肪肝病，肥胖相关肾病和睡眠呼吸暂停。在一些实施方案中还提供了组合物，其包含本文的化合物，任选地与补充剂组合，以及用于以下的方法：降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率；帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用；帮助戒烟和防止相关的体重增加；控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加；减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加；在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断；或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复发使用尼古丁的可能性，其包含施用本文的化合物，任选地与补充剂组合。

[0002] 肥胖是一种威胁生命的疾病，其中伴随疾病如II型糖尿病、高血压、中风、癌症和胆囊疾病引起的发病率和死亡率增加。

[0003] 肥胖症现在是西方世界的主要医疗保健问题，并且越来越多地出现在一些第三世界国家。肥胖人数的增加主要是由于对高脂肪含量食物的偏好增加，而且大多数人的生活中活动减少。目前，美国大约30%的人口现在被认为是肥胖。

[0004] 某人是否被分类为超重或肥胖通常基于他们的体重指数(BMI)来确定，其通过将体重(kg)除以身高的平方(m²)来计算。因此，BMI的单位是kg/m²，并且可以计算与每个十年生命中的最小死亡率相关的BMI范围。超重定义为BMI在25-30kg/m²范围内，肥胖定义为BMI大于30kg/m²(见下表)。

[0005] 按体重指数(BMI)的体重分级

[0006]

BMI	分级
<18.5	体重不足
18.5-24.9	正常
25.0-29.9	超重
30.0-34.9	肥胖(I级)
35.0-39.9	肥胖(II级)
≥40	极度肥胖(III级)

[0007] 随着BMI的增加，各种原因引起的死亡风险增加，这些原因与其他风险因素无关。与肥胖相关的最常见疾病是心血管疾病（特别是高血压）、糖尿病（肥胖症加重糖尿病的发展）、胆囊疾病（特别是癌症）和生殖疾病。肥胖与特定病症之间的联系强度各不相同。其中

最强的是与2型糖尿病的联系。过多的体脂是男性糖尿病病例的64%和女性病例的77% (Seidell, Semin Vasc Med 5:3-14 (2005))。研究表明,即使适度减轻体重也可以显著降低患冠心病的风险。

[0008] 然而,BMI定义存在问题,因为它没有考虑与脂肪(脂肪组织)相关的肌肉的体重比例。为了解释这一点,肥胖也可以根据体脂含量来定义:男性大于25%,女性大于30%。

[0009] 肥胖也大大增加了患心血管疾病的风险。冠状动脉供血不足、动脉粥样硬化疾病和心功能不全是肥胖引起的心血管并发症的最前沿。据估计,如果整个人群具有理想体重,冠状动脉供血不足的风险将降低25%,心功能不全和脑血管意外的风险将降低35%。在超重30%的50岁以下的受试者中,冠状动脉疾病的发病率增加一倍。糖尿病患者的寿命降低了30%。45岁以后,患有糖尿病的人患心脏病的几率是非糖尿病患者的三倍,患中风的可能性高达五倍。这些发现强调了糖尿病和冠心病危险因素之间的相互关系,以及基于预防肥胖的综合方法预防这些疾病的潜在价值(Perry, I.J.等人,BMJ 310, 560-564 (1995))。

[0010] 糖尿病还涉及肾病、眼病和神经系统问题的发展。肾脏疾病,也称为肾病,发生在肾脏的“过滤机制”受损,蛋白质过量渗入尿液,最终肾脏衰竭。糖尿病也是眼后部视网膜受损的主要原因,并且增加了白内障和青光眼的风险。最后,糖尿病与神经损伤有关,特别是在腿和脚中,这会干扰感觉疼痛的能力并导致严重感染。总之,糖尿病并发症是全国主要的死亡原因之一。

[0011] 第一道治疗是为患者提供饮食和生活方式建议,例如减少饮食中的脂肪含量和增加体力活动。然而,许多患者发现这很困难,并且需要药物治疗的额外帮助以维持这些努力的结果。

[0012] 由于缺乏功效或不可接受的副作用特征,大多数目前市售的产品作为肥胖症的治疗方法是不成功的。迄今为止最成功的药物是间接作用的5-羟色胺(5-HT)激动剂d-芬氟拉明(ReduxTM),但据报道,多达三分之一的患者心脏瓣膜缺陷导致其在1998年被FDA撤回。

[0013] 此外,在美国和欧洲推出了两种药物:奥利司他(XenicalTM),一种通过抑制胰脂肪酶来阻止脂肪吸收的药物,以及西布曲明(ReductilTM),一种5-HT/去甲肾上腺素再吸收抑制剂。然而,与这些产品相关的副作用可能会限制其长期效用。据报道,一些患者使用赛尼可(Xenical)治疗可诱发胃肠道窘迫,而西布曲明则与某些患者的血压升高有关。

[0014] 5-羟色胺(5-HT)神经传递在身体和精神疾病的许多生理过程中起重要作用。5-HT与饮食行为的调节有关。认为5-HT通过诱导饱腹感而起作用,使得具有增强的5-HT的受试者停止进食更早且消耗更少的卡路里。已经表明,5-HT对5-HT_{2C}受体的刺激作用在控制进食和d-芬氟拉明的抗肥胖作用中起重要作用。由于5-HT_{2C}受体在大脑中以高密度表达(特别是在边缘结构、锥体束外途径、丘脑和下丘脑,即下丘脑室旁核和背内侧下丘脑核,并且主要在脉络丛中)并且在外周组织中表达为低密度或不存在,本文提供的化合物可以是更有效和安全的抗肥胖剂。此外,5-HT_{2C}敲除小鼠超重,具有认知障碍和对癫痫发作的易感性。

[0015] 据信,5-HT_{2C}受体可能在强迫症、某些形式的抑郁症和癫痫症中起作用。因此,激动剂可具有抗恐慌性质和可用于治疗性功能障碍的性质。

[0016] 总之,5-HT_{2C}受体是用于治疗肥胖症和精神病症的受体靶标,并且可以看出需要安全地减少食物摄入和体重的5-HT_{2C}激动剂。

[0017] 5-HT_{2C}受体是14种不同的5-羟色胺受体亚型之一。与5-HT_{2C}受体密切相关的两种

受体是5-HT_{2A}和5-HT_{2B}受体,它们具有相当大的序列同源性。据信中枢5-HT_{2A}受体的激活是非选择性5-羟色胺能药物的许多不利中枢神经系统作用(包括感知和幻觉的改变)的原因。假设位于心血管系统中的5-HT_{2B}受体的激活导致与使用芬氟拉明和许多通过5-羟色胺机制起作用的其他药物相关的心脏瓣膜疾病和肺动脉高压。

[0018] 氯卡色林(在PCT专利公开W02003/086303中公开)是5-HT_{2C}受体的激动剂,并且在动物模型和人类中显示出减少肥胖的有效性。2009年12月,Arena Pharmaceuticals向美国食品和药物管理局(FDA)提交了用于氯卡色林的新药申请或NDA。NDA提交基于氯卡色林临床开发计划的广泛数据包,其中包括18项临床试验,共计8,576名患者。关键的3期临床试验计划评估了近7,200名接受长达两年治疗的患者,并表明氯卡色林持续产生显著的体重减轻和优异的耐受性。大约三分之二的患者体重减轻至少5%,超过三分之一的患者体重减轻至少10%。平均而言,患者体重减轻17至18磅或约8%。与安慰剂相比,次要终点,包括身体成分、脂质、心血管危险因素和血糖参数得到改善。此外,心率和血压下降。氯卡色林没有增加心脏瓣膜病的风险。氯卡色林改善了生活质量,并没有抑郁症或自杀意念的信号。超过安慰剂率5%的唯一不良事件通常是轻度或中度短暂性头痛。根据25的正常BMI,一期3试验的患者体重减轻了约三分之一的体重。二期3试验中,前四分之一患者的平均体重减轻为35磅或体重的16%。

[0019] 作为3期临床试验计划的一部分,氯卡色林在一项随机、安慰剂对照、多部位双盲试验中对604名接受口服高血糖药治疗的2型糖尿病控制不佳的成人进行了评估(“BLOOM-DM”)。对总体研究结果的分析显示氯卡色林显著减轻体重,测量为1年时体重减轻≥5%或≥10%的患者比例,或平均体重变化(Diabetes 60, Suppl 1, 2011)。氯卡色林显著改善了整个患者群体的血糖控制。因此,除了可用于体重控制外,氯卡色林还可用于治疗2型糖尿病。

[0020] 2012年6月27日,美国食品和药物管理局暂时批准了氯卡色林(BELVIQ®),这取决于缉毒局(DEA)的最终安排决定,作为成人患者慢性体重管理的低热量饮食和增加身体活动的辅助手段,所述成人患者初始体重指数(BMI)为30kg/m²或更高(肥胖),或27kg/m²或更高(超重),存在至少一种体重相关的共患病症(如高血压、血脂异常、2型糖尿病)。2012年12月19日,DEA建议将氯卡色林归类为附表4药物,滥用风险较低。联邦登记办公室申请公开检查DEA的最终规定,将BELVIQ列入“受管制物质法”附表4。调度指定是有效的,BELVIQ于2013年6月7日在美国联邦登记册中公布DEA最终规则30天后在美国推出。

[0021] 烟草使用是全球可预防疾病和早逝的主要原因。根据世界卫生组织情况说明书(2013年7月),50%的烟草使用者死于烟草相关疾病-每年约有600万人。据估计,直接吸烟导致每年死亡人数超过500万,其余死亡是由于接触二手烟造成的(世界卫生组织网站.第339号情况说明书:烟草.www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html。2013年7月更新。访问于2013年9月10日)。据疾病控制和预防中心(CDC)称,美国(U.S.)约有4380万成年人是吸烟者。在美国,每年有五分之一的人死于吸烟(世界卫生组织网站.第339号情况说明书:烟草.www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html。2013年7月更新。访问于2013年9月10日)。烟草使用与心血管疾病、肺癌和其他癌症以及慢性下呼吸道疾病(慢性支气管炎、肺气肿、哮喘和其他慢性下呼吸道疾病)直接相关(Health Effects of Cigarette Smoking.疾病预防中心网站.www.cdc.gov/tobacco/data_

statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/2013年9月10日访问)。自2008年以来,这些已经成为美国三大主要致死原因,慢性下呼吸道疾病取代了与吸烟直接相关的脑血管疾病(Molgaard CA,Bartok A,Peddecord KM,Rothrock J.The association between cerebrovascular disease and smoking:a case-control study.Neuroepidemiology.1986;5 (2) :88-94)。

[0022] 一项调查美国2138名吸烟者2002年开始8年以来吸烟行为的研究发现,约有三分之一的受试者报告在过去一年中尝试戒烟,大约85%的原始人群在调查期间至少有一次戒烟尝试,保留人群的平均戒烟率为3.8%。因此,绝大多数吸烟者都会尝试戒烟,但仍然很难实现戒烟(Cummings KM,Cornelius ME,Carpenter MJ,等人Abstract:How Many Smokers Have Tried to Quit?Society for Research on Nicotine and Tobacco.Poster Session 2.2013年3月.POS2-65)。

[0023] 现有的戒烟治疗包括CHANTIX(伐尼克兰)和ZYBAN(安非他酮SR)。但是,CHANTIX和ZYBAN的处方信息包括黑匣子警告。CHANTIX处方信息带有严重神经精神事件的警告,包括躁动、敌意、抑郁情绪变化、对患者不典型的行为或思维以及自杀意念或自杀行为的症状(CHANTIX(伐尼克兰)(包装说明书),New York,NY:Pfizer Labs,Division of Pfizer, Inc.;2012)。此外,该警告指出,荟萃分析发现心血管事件并不常见,但有一些在使用CHANTIX治疗的个体中更频繁地报告;差异无统计学意义(CHANTIX(伐尼克兰)(包装说明书),New York,NY:Pfizer Labs,Division of Pfizer, Inc.;2012)。ZYBAN处方信息包括治疗期间以及停止治疗后严重神经精神事件的类似黑匣子警告(ZYBAN(盐酸安非他酮)(包装说明书),Research Triangle Park,NC:GlaxoSmithKline;2012)。其他警告包括监测使用抗抑郁药的个体,因为儿童、青少年和年轻人以及其他精神疾病的自杀性思维和行为风险增加(ZYBAN(盐酸安非他酮)(包装说明书),Research Triangle Park,NC:GlaxoSmithKline;2012)。

[0024] 此外,体重增加是公认的戒烟副作用。戒烟导致约80%的吸烟者体重增加。戒烟后第一年的平均体重增加为4-5公斤,其中大部分是在前3个月内获得的。与戒烟的健康益处相比,这一重量通常被视为适度的不便,但10-20%的戒烟者增加超过10公斤。此外,三分之一的受试者表示他们在恢复吸烟后无法减掉多余的体重,这支持多次戒烟尝试导致累积体重增加的假设(Veldheer S,Yingst J,Foulds G,Hrabovsky S,Berg A,Sciamanna C,Foulds J.Once bitten,twice shy:concern about gaining weight after smoking cessation and its association with seeking treatment.Int J Clin Pract.(2014) 68:388-395)。

[0025] 根据这些统计数据,50%的女性吸烟者和25%的男性吸烟者担心戒烟后体重增加(PCWG)是戒烟的主要障碍也许并不奇怪,大约相同的比例引用体重增加作为在之前的戒烟尝试中反复的原因(Meyers AW,Klesges RC,Winders SE,Ward KD,Peterson BA,Eck LH.Are weight concerns predictive of smoking cessation?A prospective analysis.J Consult Clin Psychol.(1997) 65:448-452;Clark MM,Decker PA,Offord KP,Patten CA,Vickers KS,Croghan IT,Hays JT,Hurt RD,Dale LC.Weight concerns among male smokers.Addict Behav.(2004) 29:1637-1641;Clark MM,Hurt RD,Croghan IT,Patten CA,Novotny P,Sloan JA,Dakhil SR,Croghan GA,Wos EJ,Rowland KM,

Bernath A,Morton RF,Thomas SP,Tschetter LK,Garneau S,Stella PJ,Ebbert LP,Wender DB,Loprinzi CL.The prevalence of weight concerns in a smoking abstinence clinical trial.Addict Behav.(2006)31:1144-1152.;Pomerleau CS,Kurth CL.Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain.J Subst Abuse.(1996)8:371-378;Pomerleau CS,Zucker AN,Stewart AJ.Characterizing concerns about post cessation weight gain:results from a national survey of women smokers.Nicotine Tob Res.(2001)3:51-60)。特别是女性在戒烟时不愿意增加体重;大约40%的人表示,如果她们体重增加,她们会恢复吸烟(Veldheer S,Yingst J,Foulds G,Hrabovsky S,Berg A,Sciamanna C,Foulds J.Once bitten,twice shy:concern about gaining weight after smoking cessation and its association with seeking treatment.Int J Clin Pract.(2014)68:388-395;Pomerleau CS,Kurth CL.Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain.J Subst Abuse (1996)8:371-378;Pomerleau CS,Zucker AN,Stewart AJ.Characterizing concerns about post-cessation weight gain:results from a national survey of women smokers.Nicotine Tob Res.(2001)3:51-60;*Tønnesen P,Paoletti P,Gustavsson G,Russell MA,Saracci R,Gulsvik A,Rijcken B,Sawe U*.Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates:results from the European CEASE trial.Collaborative European Anti-Smoking Evaluation.European Respiratory Society.Eur Respir J.(1999)13:238-246)。

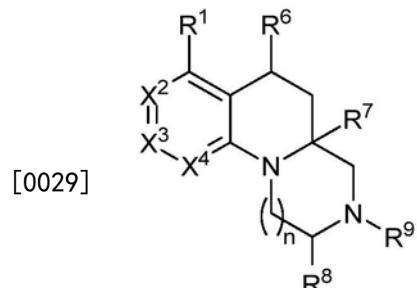
[0026] 轻度和中度吸烟者通常被认为比重度吸烟者更有动力戒烟,留下越来越高比例的“硬核”吸烟者不太可能戒烟(Hughes JR.The hardening hypothesis:is the ability to quit decreasing due to increasing nicotine dependence?A review and commentary.Drug Alcohol Depend.(2011)117:111-117)。通常与体重增加问题(WGC)相关的因素之一是高尼古丁依赖性;因此,对于依赖高度尼古丁和关注体重的吸烟者来说,戒烟的前景可能更加困难。此外,有点自相矛盾的是,重度吸烟者往往比较轻的吸烟者体重更高,肥胖的可能性更高,这表明体重和吸烟之间的关系更为复杂(Chiolero A,Jacot-Sadowski I,Faeh D,Paccaud F,Cornuz J.Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population.Obesity (SilverSpring) (2007)15:1311-1318;John U,Hanke M,Rumpf HJ,Thyrian JR.Smoking status,cigarettes perday, and theirrelationship to overweight and obesity among formerand current smokers in a national adult general population sample.Int J Obes (Lond)。(2005)29:1289-1294)。一些研究发现超重和肥胖吸烟者表现出比正常体重吸烟者更高水平的与吸烟有关的体重增加问题(Aubin H-J,Berlin I,Smadja E,West R.Factors associated with higherbody mass index,weight concern, and weight gain in a multinational cohort study of smokers intending to quit.Int.J.Environ.Res.Pu blicHealth.(2009).6:943-957;Levine MD,Bush T,Magnusson B,Cheng,Y,Chen X.Smoking-related weight concerns and obesity:differences among normal weight,overweight, and obese smokers using a telephone tobacco quitline.Nicotine Tob Res.(2013)15:1136-1140)。鉴于肥胖吸烟者对高尼古丁依赖性

和高体重增加的关注趋于一致,解决戒烟后体重增加的戒烟干预措施可能对该亚群特别有益。

[0027] 尽管存在多种戒烟治疗方法,但长期成功率较低且戒烟的主要障碍仍然存在。对解决这些障碍的安全有效的治疗方法存在重大的未满足需求。还需要用于治疗与5-HT_{2C}受体有关的疾病和病症的替代化合物。

发明内容

[0028] 在一个实施方案中,本文提供化合物,其选自式A化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 A

- [0030] 其中,
- [0031] n是1或2;
- [0032] R⁶、R⁷和R⁸各自独立地选自氢和C₁-C₆烷基;
- [0033] R⁹为氢或C₁-C₆烷基;
- [0034] X²是N或CR²;
- [0035] X³为N或CR³;
- [0036] X⁴为N或CR⁴;
- [0037] 其中R¹、R²、R³和R⁴中的每一个独立地选自:
 - a) 氢;
 - b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:
 - 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;
 - 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;
 - C₃-C₈环烷基;
 - OH;
 - CN;
 - 3-至8-元杂环基;
 - 5-至10-元杂芳基;和
 - 卤素;
 - c) C₂-C₆烯基;
 - d) C₃-C₈环烷基;
 - e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;
 - f) C₆-C₁₀芳基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素,任

选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基,和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基,

[0052] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合;

[0053] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基;

[0054] h) NH(CO)R⁵,其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基;

[0055] i) 卤素;和

[0056] j) C₁-C₆烷硫基;

[0057] 其中X²、X³和X⁴中的至少一个但不多于两个是N,并且要么

[0058] (i) X²、X³和X⁴中只有一个N,并且R¹、R²、R³和R⁴中的至少一个H;要么

[0059] (ii) 只有X²和X⁴是N。

[0060] 还提供了包含本文提供的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0061] 还提供了制备组合物的方法,包括将本文提供的化合物与药学上可接受的载体混合。

[0062] 还提供了药物组合物,其包含本文提供的化合物和药学上可接受的载体。

[0063] 还提供了制备药物组合物的方法,包括将本文提供的化合物与药学上可接受的载体混合。

[0064] 还提供了减少有需要的个体的食物摄入的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[0065] 还提供了在有需要的个体中诱导饱腹感的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[0066] 还提供了在有需要的个体中治疗或预防肥胖的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[0067] 还提供了在有需要的个体中治疗肥胖症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[0068] 还提供了在有需要的个体中预防肥胖的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[0069] 还提供了在有需要的个体中体重管理的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[0070] 还提供了在有需要的个体中治疗或预防2型糖尿病、药物和酒精成瘾或癫痫发作的方法,包括给予所述个体治疗有效量的本文提供的化合物。

[0071] 还提供了本文提供的化合物在制造用于减少食物摄取的药物中的用途。

[0072] 还提供了本文提供的化合物在制备用于诱导饱腹感的药物中的用途。

[0073] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗肥胖症的药物中的用途。

[0074] 还提供了本文提供的化合物在制备用于预防肥胖的药物中的用途。

[0075] 还提供了本文提供的化合物在制备用于体重控制的药物中的用途。

[0076] 还提供了用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中的化合物。

[0077] 还提供了用于减少食物摄入的方法中的化合物。

[0078] 还提供了用于诱导饱腹感的方法中的化合物。

[0079] 还提供了用于治疗或预防肥胖症的方法中的化合物。

- [0080] 还提供了用于治疗肥胖症的方法中的化合物。
- [0081] 还提供了用于预防肥胖的方法中的化合物。
- [0082] 还提供了用于体重控制的化合物。
- [0083] 提供了在试图减少吸烟频率的个体中减少吸烟频率的方法,其包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本发明提供的化合物。
- [0084] 还提供了在试图停止或减轻使用烟草产品的个体中帮助停止或减轻使用烟草产品的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0085] 还提供了在试图戒烟并预防体重增加的个体中帮助戒烟并预防相关的体重增加的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0086] 还提供了在试图戒烟的个体中控制与戒烟相关的体重增加的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0087] 还提供了在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0088] 还提供了在试图停止尼古丁使用的个体中减小尼古丁复用的可能性的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0089] 还提供了在试图戒烟的个体中减少与戒烟相关的体重增加的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0090] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:
- [0091] 选择初始 $BMI \geq 27\text{kg/m}^2$ 的个体;和
- [0092] 开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。
- [0093] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:
- [0094] 施用本文提供的化合物;
- [0095] 在所述施用期间监测个体的 BMI ;和
- [0096] 如果在所述施用期间个体的 BMI 变为 $< 18.5\text{kg/m}^2$,则停止所述施用。
- [0097] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:
- [0098] 将选自本文提供的化合物的化合物施用给初始 $BMI \leq 25\text{kg/m}^2$ 的个体;

- [0099] 在所述施用期间监测个体的体重;和
- [0100] 如果在所述施用期间个体的体重减少超过约1%，则停止所述施用。
- [0101] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:
- [0102] 将本文提供的化合物施用给个体;
- [0103] 在所述施用期间监测个体的体重;和
- [0104] 如果在所述施用期间个体的体重减少超过约1kg,则停止所述施用。
- [0105] 还提供了包含本文提供的化合物和至少一种补充剂的组合物。
- [0106] 还提供了本文提供的化合物,其与补充剂组合使用。
- [0107] 还提供了选自尼古丁替代疗法的补充剂,其与本文提供的化合物组合使用。

附图说明

- [0108] 图1-8:本发明化合物的代表性合成。
- [0109] 图9:根据本文实施例6,施用载体(“VEH”);1mg/kg的化合物152;2mg/kg的化合物152;5mg/kg的化合物152后1小时的食物摄入量。

具体实施方式

- [0110] 如在本说明书中使用的,以下词语和短语通常旨在具有如下所述的含义,除非它们使用它们的上下文另有说明。
- [0111] 如本文所用,术语“激动剂”是指与受体相互作用并激活受体的部分,例如 $5-HT_{2C}$ 血清素受体,并启动该受体特有的生理学或药理学反应。
- [0112] 术语“组合物”是指化合物,包括但不限于本文提供的化合物的盐、溶剂化物和水合物,与至少一种另外的组分组合。
- [0113] 术语“药物组合物”是指包含至少一种活性成分例如本文所述的化合物的组合物;包括但不限于本文提供的化合物的盐、溶剂化物和水合物,由此该组合物适于研究哺乳动物(例如但不限于人)的特定有效结果。本领域普通技术人员将理解和了解适合于根据技术人员的需要确定活性成分是否具有期望的有效结果的技术。
- [0114] 术语“个体”是指人。个人可以是成人或青春期前(儿童),可以是任何性别。个体可以是患者或寻求治疗的其他个体。本文公开的方法还可以应用于非人类哺乳动物,例如家畜或宠物。
- [0115] 如本文所用,“多个个体”意指不止一个个体。
- [0116] 如本文所用,“施用”意指提供化合物或其他疗法、救治或治疗。例如,医疗保健从业者可以以样品的形式直接向个体提供化合物,或者可以通过提供化合物的口头或书面处方间接地向个体提供化合物。而且,例如,个体可以自己获得化合物而无需医疗保健从业者的参与。化合物的施用可涉及或可不涉及实际内化化合物的个体。在个体内化化合物的情况下,身体以某种方式被化合物转化。

[0117] 如本文所用，“开处方”意指订购、授权或推荐使用药物或其他疗法、救治或治疗。在一些实施方案中，医疗保健从业者可口头建议、推荐或授权对个体使用化合物、剂量方案或其他治疗。在这种情况下，医疗保健从业者可以或不可以不提供化合物、剂量方案或治疗的处方。此外，医疗保健从业者可以提供或不提供推荐的化合物或治疗。例如，医疗保健从业者可以建议个体在何处获得化合物而不提供化合物。在一些实施方案中，医疗保健从业者可以向个体提供化合物、剂量方案或治疗的处方。例如，医疗保健从业者可以向个人提供书面或口头处方。处方可以写在纸上或电子介质上，例如计算机文件，例如，在手持计算机设备上。例如，医疗保健从业者可以转换具有化合物、剂量方案或治疗的处方的一张纸或电子介质。此外，处方可以（口头）或传真（书面）到药房或医务室。在一些实施方案中，化合物或治疗的样品可以给予个体。如本文所用，给予化合物样品构成化合物的隐含处方。世界各地的不同医疗保健系统使用不同的方法来开处方和施用化合物或治疗，并且这些方法包含在本公开内容中。

[0118] 处方可以包括例如个人的姓名和/或诸如出生日期的识别信息。另外，例如，处方可以包括药物名称、药物强度、剂量、给药频率、给药途径、要分配的数量或量、再填充次数、医师姓名和/或医师签名。此外，例如，处方可以包括DEA号或州号。

[0119] 医疗从业者可以包括，例如，医生、护士、执业医师、医师助理、临床医生或其他相关的医疗保健专业人员，他们可以开处方或施用化合物（药物）用于体重管理、减少食物摄入、诱导饱腹感以及治疗或预防肥胖。此外，医疗保健从业者可以包括可以推荐、开处方、管理或防止个人接收化合物或药物的任何人，包括例如保险提供者。

[0120] 术语“预防”，例如预防肥胖，是指预防与特定疾病相关的一种或多种症状的发生或发作，并不一定意味着完全预防病症。例如，即使个体增加一定些量的体重，也可以防止体重增加。例如，术语“预防”是指在预防或防止的基础上对可能最终表现出疾病或病症的至少一种症状但尚未表现出来的个体的治疗。可以基于已知与随后的疾病发生相关的风险因素来鉴定这些个体。或者，可以在不事先鉴定风险因素的情况下施用预防疗法，作为预防措施。延迟至少一种症状的发作也可以被认为是防止或预防。

[0121] 例如，术语“预防”可以指预防与戒烟相关的体重增加。

[0122] 应当理解，当提及本文所述的化合物时使用短语“药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物”或短语“药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物”时，其包括化合物的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物、化合物的药学上可接受的盐、以及化合物的药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。还应理解，当提及本文所述的作为盐的化合物时使用短语“药学上可接受的溶剂化物和水合物”或短语“药学上可接受的溶剂化物和水合物”时，其包括这些盐的药学上可接受的溶剂化物和/或水合物。本领域普通技术人员还应理解，水合物是溶剂化物的亚属。

[0123] 术语“前药”是指在施用后必须经历化学或酶促转化为活性或母体药物的试剂，使得代谢产物或母体药物随后可以表现出所需的药理学反应。

[0124] 术语“治疗”包括对已经表现出疾病或病症的至少一种症状或先前表现出疾病或病症的至少一种症状的个体施用治疗。例如，“治疗”可以包括减轻、减弱或改善疾病或病症症状，预防其他症状，改善或预防症状的潜在代谢原因，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的发展，缓解疾病或病症，引起疾病或病症消退，缓解由疾病或病症引起的病症，或预

防性和/或治疗性地停止疾病或病症的症状。例如,关于病症的术语“治疗”可以意指与特定病症相关的一种或多种症状的严重性的降低。因此,治疗病症不一定意味着与病症相关的所有症状的严重性的降低,并且不一定意味着与病症相关的一种或多种症状的严重性的完全降低。例如,治疗肥胖症的方法可导致体重减轻;然而,体重减轻不需要足够使个体不再肥胖。已经表明,即使适度减少体重或相关参数如BMI、腰围和体脂百分比,也可以改善健康状况,例如降低血压、改善血脂特征或减少睡眠呼吸暂停。作为另一个例子,治疗成瘾的方法可以导致渴望、寻求行为或复发的数量、频率或严重程度的减少,或者它可以导致放弃。

[0125] 如本文所用,术语“治疗”是指对已经表现出或曾经表现出疾病、病症、病况、依赖性或行为的至少一种症状(例如疾病或病症的至少一种症状)的个体的治疗。例如,“治疗”可以包括关于疾病、病症、病况、依赖性或行为的以下任何一种:减弱、减轻、改善抑制(例如阻止发展)、缓解或引起消退。“治疗”还可以包括治疗症状,预防其他症状,预防症状的潜在生理原因,或者(预防性和/或治疗性地)停止疾病、病症、病况、依赖性或行为的症状,例如疾病或病症的症状。

[0126] 术语“体重管理”是指控制体重,并且在本公开的上下文中涉及体重减轻和体重减轻的维持(本文中也称为体重维持)。除了控制体重之外,体重管理还包括控制与体重相关的参数,例如BMI、体脂百分比和腰围。例如,对于超重或肥胖的个体的体重管理可以意味着减轻体重,目的是将体重保持在更健康的范围内。而且,例如,对于超重或肥胖的个体的体重管理可以包括在体重减轻或没有体重减轻的情况下减小体脂或腰围。保持体重减轻(体重维持)包括预防、减少或控制体重减轻后的体重增加。众所周知,体重增加通常在体重减轻后发生。例如,可以通过节食、锻炼、疾病、药物治疗、手术或这些方法的任何组合来发生体重减轻,但是经常体重减轻的个体将恢复一些或全部体重减轻。因此,体重减轻的个体的体重维持可以包括防止体重减轻后体重增加,减少体重减轻后体重增加量,控制体重减轻后体重增加或减慢体重减轻后体重增加率。如本文所用,“有需要的个体的体重管理”是指医疗保健从业者对个体需要或将从体重管理治疗中受益的判断。该判断基于医疗保健从业者的专业知识领域中的各种因素进行,但其包括个体具有可通过本文公开的方法治疗的病症的知识。

[0127] “体重管理”还包括防止体重增加、控制体重增加、减少体重增加、维持体重、或引起体重减轻。体重管理也指控制体重(也称为体重控制)和/或控制体重相关参数,例如,BMI、体脂百分比和/或腰围。此外,体重管理还包括预防BMI增加、减少BMI增加、维持BMI或降低BMI;防止体脂百分比增加、减少体脂百分比增加、保持体脂百分比或减少体脂百分比;防止腰围增加、减少腰围增加、保持腰围或减少腰围。

[0128] 术语“减少有需要的个体的食物摄入量”是指由医疗保健从业者做出的判断,即个体需要或将从减少食物摄入中受益。该判断基于医疗保健从业者的专业知识领域中的各种因素进行,但其包括个体具有可通过本文公开的方法治疗的病症例如肥胖的知识。在一些实施方案中,需要减少食物摄入的个体是超重的个体。在一些实施方案中,需要减少食物摄入的个体是肥胖的个体。

[0129] 术语“饱腹感”是指被喂食或满足或超出能力的质量或状态。饱腹感是一种个体拥有的感觉,因此通常通过询问个人、口头或书面形式,确定他们在用餐期间是否感到饱满、满足或满意。例如,感觉满足的个体可以报告感觉饱满、感觉饥饿减少或消失、感觉进食欲

望减少或缺乏、或感觉缺乏进食的动力。虽然饱腹感是一种身体感觉,但饱腹感是一种心理感受。感到饱足、满足或满意的个体更可能停止进食,因此引起饱腹感可导致个体的食物摄入减少。如本文所用,“在有需要的个体中诱导饱腹感”是指由医疗保健从业者做出的判断,即个体需要或将从诱导饱腹感中获益。该判断基于医疗保健从业者的专业知识领域中的各种因素进行,但其包括个体具有可通过本公开的方法治疗的病症例如肥胖的知识。

[0130] 术语“在有需要的个体中治疗肥胖症”是指由医疗保健从业者做出的判断,即个体需要或将从肥胖症的治疗中受益。该判断基于医疗保健从业者的专业知识领域中的各种因素进行,但其包括个体具有可通过本公开的方法治疗的病症的知识。为了确定个体是否肥胖,可以确定个体的体重、体重指数(BMI)、腰围或体脂百分比以确定个体是否满足体重阈值、BMI阈值、腰围阈值或体脂百分比阈值。

[0131] 术语“在有需要的个体中预防肥胖”指医疗从业者对个体需要或将从预防肥胖中获益的判断。该判断基于医疗保健从业者的专业知识领域中的各种因素进行,但其包括个体具有可通过本文公开的方法治疗的病症的知识。在一些实施方案中,需要预防肥胖的个体是超重的个体(也称为肥胖前)。在一些实施方案中,需要预防肥胖的个体是具有肥胖家族史的个体。为了确定个体是否超重,可以确定个体的体重、体重指数(BMI)、腰围或体脂百分比以确定个体是否满足体重阈值、BMI阈值、腰围阈值或体脂百分比阈值。

[0132] 如本文所用,“不良事件”或“毒性事件”是在治疗期间可能出现的任何不期望的医疗事件。与治疗相关的不良事件可包括,例如,头痛、恶心、视力模糊、感觉异常、便秘、疲劳、口干、头晕、异常梦、失眠、鼻咽炎、牙痛、鼻窦炎、背痛、嗜睡、病毒性胃肠炎、季节性过敏、或四肢疼痛。其他可能的不良反应包括,例如,胃肠功能紊乱(如便秘、腹胀和腹泻)、虚弱、胸痛、疲劳、药物过敏、纤维肌痛、颞下颌关节综合征、头痛、头晕、偏头痛、焦虑、情绪低落、烦躁、自杀意念、双相情感障碍、抑郁、药物滥用和呼吸困难。在本文公开的方法中,术语“不良事件”可以用其他更通用的术语代替,例如“毒性”。术语“降低不良事件的风险”意味着降低不良事件或毒性事件可能发生的可能性。

[0133] 如本文所用,术语“激动剂”是指与受体相互作用并激活受体的部分,例如 5-HT_{2C} 血清素受体,并启动该受体特有的生理学或药理学反应。

[0134] 术语“立即释放剂型”是指在口服给予人或其他动物后迅速崩解从制剂中释放活性药物成分(API)后的制剂。在一些实施方案中,立即释放剂型的T80%小于3小时。在一些实施方案中,立即释放剂型的T80%小于1小时。在一些实施方案中,立即释放剂型的T80%小于30分钟。在一些实施方案中,立即释放剂型的T80%小于10分钟。

[0135] 术语“T80%”是指从包含API的特定制剂实现API的80%累积释放所需的时间。

[0136] 术语“改良释放剂型”是指在口服给予人或其它动物后,在给定时间(即延迟释放)后或长时间(延长释放)释放API的任何制剂,例如,与API的立即释放剂型相比,在延长的时间段内以较慢的速率释放(例如持续释放)。

[0137] 如本文中所使用的,“尼古丁替代疗法”(通常缩写为NRT)指通过非烟草产品手段将尼古丁补救施用到身体。举例而言,尼古丁替代疗法可包括透皮递送尼古丁系统,包括贴剂和本领域中描述的其他系统,例如,在美国专利4,597,961、5,004,610、4,946,853和4,920,989中。吸入尼古丁(例如通过肺部途径递送尼古丁)也是已知的。透粘膜使用(例如通过口服药物剂型将尼古丁递送至全身循环)也是已知的。口服药物剂型(例如锭剂、胶囊、口

香糖、片剂、栓剂、软膏、凝胶、子宫托、膜和粉末)通常与粘膜保持接触并快速崩解和/或溶解以允许立即全身吸收。本领域技术人员将理解,可以使用多种不同的治疗方法和施用方式来治疗单个个体。例如,可以同时用通过透皮施用的尼古丁和施用至粘膜的尼古丁治疗个体。在一些实施方案中,尼古丁替代疗法选自尼古丁口香糖(例如力克雷(NICORETTE)),尼古丁透皮系统,如尼古丁贴片(例如HABITROL和NICODERM),尼古丁锭剂(例如COMMIT),尼古丁微片(microtab)(例如NICORETTE Microtabs),尼古丁喷雾剂或吸入剂(例如NICOTROL),以及本领域已知的其他尼古丁替代疗法。在一些实施方案中,尼古丁替代疗法包括电子香烟、个人汽化器和电子尼古丁输送系统。

[0138] 如本文所使用,如用于指药物组合和/或选择性 5-HT_{2C} 激动剂与至少一种补充剂的组合,“组合”是指(1)由两个或更多个组件构成的产品,即药物/设备、生物制品/设备、药物/生物制品或药物/设备/生物制品,它们物理地、化学地或以其他方式组合或混合并作为单一实体生产;(2)两个或多个单独产品一起包装在一个包装中或作为一个单元并且由药物和设备产品、设备和生物制品或生物制品和药物构成;(3)单独包装的药物、设备或生物制品,根据其研究计划或建议标签,其仅用于经批准的单独指定的药物、设备或生物制品,其中两者均需实现预期用途、适应症或作用,并且其中在获得批准建议产品后,需要更改批准产品的标签,例如以反映预期用途、剂型、强度、给药途径的变化或剂量的显著变化;或(4)单独包装的任何研究药物、设备或生物制品,根据其建议的标签仅用于另一种单独指定的研究药物、设备或生物制品,其中两者均需要实现预期用途、适应症或作用。组合包括但不限于固定剂量组合产品(FDC),其中两种或更多种单独的药物组分以单一剂型组合;共包装产品,在其最终剂型中包含两种或多种单独的药物产品,与适当的标签一起包装以支持组合使用;以及辅助治疗,其中患者使用与主要治疗一起使用(即其辅助)的第二种药物产品维持,但相对剂量不固定,并且药物或生物制品不一定同时给予。辅助治疗产品可以是共同包装的,并且可以标记或可以不标记用于伴随使用。

[0139] 如本文所用,“应答者”是指在选择性 5-HT_{2C} 受体激动剂的特定使用期间经历从烟草使用持续戒烟的个体。在一些实施方案中,“应答者”指从施用选择性 5-HT_{2C} 受体激动剂第9周至第12周没有报告吸烟或其他尼古丁使用并且表现出呼气末呼出一氧化碳确认的测量为 $\leq 10\text{ppm}$ 。

[0140] 如本文所使用的,“烟草产品”是指并入烟草的产品,即烟草(*Nicotiana*)属的植物叶的农产品。烟草产品通常可以分为两种类型:有烟烟草,包括但不限于烟斗烟草、香烟(包括电子香烟)和雪茄,以及Mu'assel、Dokha、水烟烟草、水烟袋烟草,或简单地水烟;和无烟烟草,包括但不限于咀嚼烟草、浸渍烟草(也称为浸渍品)、湿鼻烟(或鼻烟)、美国湿鼻烟、唇烟、Iqmik、Naswar、Gutka、Toombak、shammah、烟草水、吐丝烟草、奶油鼻烟或烟糊、可溶解的烟草和烟草胶。

[0141] 如本文所用,“Fagerström测试”是指尼古丁依赖性的标准测试,其是用于评估尼古丁成瘾强度的测试。参见Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O. The Fagerström test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-27。该测试包括一个简短的自我报告调查,该调查以0-10的等级测量尼古丁依赖性,10为最高依赖水平。0-

2的分数对应于非常低的依赖性。3-4的分数对应于低的依赖性。5的分数对应于中度的依赖性。6-7的分数对应于高的依赖性。8-10的分数对应于非常高的依赖性。

[0142] 其他方法可用于评估对尼古丁的渴求,包括但不限于由Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders修订第三版(DSM-III-R)规定的尼古丁渴求测试。

[0143] 如本文所用,“情绪和身体症状量表”(MPSS)是指用于评估香烟戒断症状的量表(West R,Hajek P:Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal.Psychopharmacology 2004,177 (1-2) :195-199)。MPSS的核心要素包括对抑郁情绪、易怒、烦躁不安、注意力难集中和饥饿感的5分制评分,以及对吸烟冲动强度和这些冲动所花费时间的6分制评分。

[0144] 如本文所用,氯卡色林(lorcaserin)是指(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓。类似地,盐酸氯卡色林是指(R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓的盐酸盐(参见Statement on Nonproprietary Name Adopted by the USAN Council for Lorcaserin Hydrochloride)。

[0145] 术语“芬特明(phentermine)”是指1,1-二甲基-2-苯基-乙胺,包括芬特明衍生物及其药学上可接受的盐,例如但不限于氯苯丁胺(2-(4-氯-苯基)-1,1-二甲基-乙胺)等。在一个实施方案中,芬特明是HCl盐形式的1,1-二甲基-2-苯基-乙胺。

[0146] 术语“苯异丙胺”是指1-苯基丙-2-胺及其盐、溶剂化物和水合物。

[0147] 术语“取代的苯异丙胺”是指基于具有另外取代的苯异丙胺的一类化学品。取代的苯异丙胺的实例包括但不限于:甲基苯异丙胺(N-甲基-1-苯基丙-2-胺);麻黄碱(2-(甲氨基)-1-苯基丙-1-醇);卡西酮(2-氨基-1-苯基-1-丙酮);MDMA(3,4-亚甲二氧基-N-甲基苯异丙胺);和DOM(2,5-二甲氧基-4-甲基苯异丙胺);及其盐、溶剂化物和水合物。

[0148] 术语“苯并二氮杂卓”包括但不限于阿普唑仑(alprazolam)、布他西嗪(bretazenil)、溴西洋(bromazepam)、布洛唑仑(brotizolam)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、西诺西洋(cinolazepam)、氯硝西洋(clonazepam)、二钾氯氮(clorazepate)、氯苯西洋(clotiazepam)、氯噁唑仑(cloxazolam)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、地洛西洋(delorazepam)、地西洋(diazepam)、艾司唑仑(estazolam)、依替唑仑(etizolam)、氯氟卓乙酯、氟硝西洋(flunitrazepam)、5-(2-溴苯基)-7-氟-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮,氟西洋(flurazepam),氟替西洋(flutoprazepam)、哈拉西洋(halazepam)、酮唑仑(ketazolam)、氯毗唑胺(lopazolam)、劳拉西洋(lorazepam)、洛美西洋(lormetazepam)、美沙西洋(medazepam)、咪达唑仑(midazolam)、尼美西洋(nimetazepam)、硝西洋(nitrazepam)、诺地西洋(nordazepam)、奥沙西洋(oxazepam)、芬纳西洋(phenazepam)、匹那西洋(pinazepam)、普拉西洋(prazepam)、普瑞西洋(premazepam)、毗唑仑(pyrazolam)、夸西洋(quazepam)、替马西洋.temazepam)、四氢西洋(tetrazepam)和三唑仑(triazolam)及其盐、溶剂化物和水合物。

[0149] 术语“非典型苯并二氮杂卓受体配体”包括但不限于氯巴占(clobazam)、DMCM、氟马西尼(flumazenil)、右佐匹克隆(eszopiclone)、扎来普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)和佐匹克隆(zopiclone)及其盐、溶剂化物和水合物。

[0150] 术语“大麻”是指包含一种或多种选自四氢大麻酚、大麻二酚、大麻酚和四氢大麻

兰的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的组合物。

[0151] 术语“可卡因”是指苯甲酰基甲基可待因及其盐、溶剂化物和水合物。

[0152] 术语“右美沙芬 (dextromethorphan)”是指 (4bS,8aR,9S) -3- 甲氧基-11- 甲基-6,7,8,8a,9,10- 六氢-5H-9,4b- (epiminoethano) 菲和其盐、溶剂化物和水合物。

[0153] 术语“右佐匹克隆”是指 (S) -6- (5- 氯吡啶-2- 基) -7- 氧代-6,7- 二氢-5H- 吡咯并 [3,4-b] 吡嗪-5- 基4- 甲基哌嗪-1- 羧酸盐及其盐、溶剂化物和水合物。

[0154] 术语“GHB”是指4-羟基丁酸及其盐、溶剂化物和水合物。

[0155] 术语“LSD”是指麦角酸二乙胺及其盐、溶剂化物和水合物。

[0156] 术语“氯胺酮 (ketamine)”是指2- (2- 氯苯基) -2- (甲基氨基) 环己酮及其盐、溶剂化物和水合物。

[0157] 术语“单胺再摄取抑制剂”是指通过阻断一种或多种相应单胺转运蛋白的作用而充当三种主要单胺神经递质5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺中的一种或多种的再摄取抑制剂的药物。单胺再摄取抑制剂的实例包括阿拉丙酯 (alaproclate)、西酞普兰 (citalopram)、度帕西汀 (dapoxetine)、依他普仑 (escitalopram)、非莫西汀 (femoxetine)、氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、伊福西汀 (ifoxetidine)、吲达品 (indalpine)、奥米西汀 (omiloxetine)、帕奴拉明 (panuramine)、帕罗西汀 (paroxetine)、毗喃达明 (pirandamine)、RTI-353、舍曲林 (sertraline)、苯毗烯胺 (zimelidine)、去甲基西酞普兰、去甲基舍曲林、二去甲基西酞普兰、塞罗西汀 (seproxetine)、氰帕明 (cianopramine)、利托西汀 (litoxetine)、鲁巴唑酮 (lubazodone)、SB-649,915、曲唑酮 (trazodone)、维拉唑酮 (vilazodone)、沃替西汀 (vortioxetine)、右美沙芬、乘晕宁 (dimenhydrinate)、苯海拉明 (diphenhydramine)、美吡拉敏 (mepyramine)、吡拉明 (pyrilamine)、美沙酮 (methadone)、丙氧酚 (propoxyphene)、松叶菊碱 (mesembrine)、罗克吲哚 (roxindole)、氨甲达林 (amedalin)、托莫西汀 (tomoxetine)、CP-39,332、达来达林 (daledalin)、edivoxetine、噁泼西汀 (esreboxetine)、氯他拉明 (lortalamine)、氯苯咪吲哚 (mazindol)、尼索西汀 (nisoxetine)、瑞波西汀 (reboxetine)、他洛普仑 (talopram)、他舒普仑 (talsupram)、坦达明 (tandamine)、维洛沙秦 (viloxazine)、马普替林 (maprotiline)、安非拉酮 (bupropion)、苯嗜吲哚 (cyclazindol)、manifaxine、radafaxine、他喷他多 (tapentadol)、替尼沙秦 (teniloxazine)、银杏 (ginkgo biloba)、altropane、安福萘酸 (amfonelic acid)、苯并噻吩环己基哌啶、DBL-583、difluoropine、1-(2-(二苯基甲氧基)乙基)-4-(3-苯基丙基)哌嗪、4-{13-甲基-4,6-二氧杂-11,12-二氮杂三环[7.5.0.0]十四-1,3(7),8,10-四烯-10-基}苯胺、iometopane、[(1R,2S,3S,5S)-3-(4-碘苯基)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基]-吡咯烷-1-基甲酮、伐诺司林 (vanoxerine)、美地沙明 (medfoxamine)、木瓜 (Chaenomeles speciosa)、贯叶金丝桃素 (hyperforin)、加贯叶金丝桃素 (adhyperforin)、安非他酮 (bupropion)、普拉克索 (pramipexole)、卡麦角林 (cabergoline)、文拉法辛 (venlafaxine)、去甲文拉法辛、度洛西汀 (duloxetine)、米那普仑 (milnacipran)、左美沙芬、比西发定 (bicifadine)、4-吲哚基芳基烷基胺、1-萘基芳基烷基胺、阿米庚酸 (amineptine)、脱氧吡虫啉 (desoxypipradrol)、右哌甲酯 (dexmethylphenidate)、苯托雷司 (difemetorex)、二苯基脯氨酸醇、哌乙酯 (ethylphenidate)、芬坎法明 (fencamfamine)、芬咖明 (fencamine)、来苯胺 (lefetamine)、

双苯斯酮胺 (mesocarb)、亚甲基二氧吡咯戊酮 (methylenedioxypyrovalerone)、哌甲酯、诺米芬新 (nomifensine)、2-环戊基-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯、奥索利酸 (oxolinicacid)、哌苯甲醇 (pipradrol)、苯咯戊烷 (prolintane)、吡咯戊酮 (pyrovalerone)、他美曲林 (tametraline)、1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]环己-1-醇、奈福泮 (nefopam)、amitifadine、EB-1020、特索芬辛 (tesofensine)、NSD-788、tedatioxetine、RG7166、Lu-AA37096、Lu-AA34893、NS-2360、比西发定 (bicifadine)、SEP-227162、SEP-225289、DOV-216,303、布索芬新 (brasofensine)、NS-2359、二氯芬新 (diclofensine)、EXP-561、taxil、naphyrone、5-APB、6-APB 和贯叶金丝桃素，及其盐、溶剂化物和水合物。

[0158] 术语“尼古丁”是指3-(1-甲基吡咯烷-2-基)吡啶。

[0159] 术语“鸦片制剂”包括但不限于以下化合物及其盐、溶剂化物和水合物：阿芬太尼 (alfentanil)、 α 普罗啶 (alphaprodine)、氨苄度冷丁 (anileridine)、苯睛米特 (bezitramide)、丁丙诺啡、布托啡诺、右丙氧芬、卡芬太尼、可待因、二吗啡、右旋糖酰胺、地佐辛、罂粟草、二氢可待因、二氢埃托啡、地芬诺酯、乙基吗啡、盐酸依托啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、异美沙酮、左旋 α -乙酰基地美庚醇、左美沙芬、左啡烷、美普他酚 (meptazinol)、美他佐辛 (metazocine)、美沙酮、麦托朋 (metopon)、吗啡、纳布啡 (nalbuphine)、鸦片、东罂粟碱、羟考酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、哌替啶、非那佐辛、匹米诺定 (piminodine)、丙氧芬、消旋吗南甲醚 (racemethorphan)、消旋啡烷 (racemorphan)、瑞芬太尼、舒芬太尼、他喷他多和蒂巴因。

[0160] 例如，该术语包括以下化合物及其盐、溶剂化物和水合物：阿芬太尼 (alfentanil)、 α 普罗啶 (alphaprodine)、氨苄度冷丁 (anileridine)、苯睛米特 (bezitramide)、右丙氧芬、卡芬太尼、可待因、罂粟草、二氢可待因、二氢埃托啡、地芬诺酯、乙基吗啡、盐酸依托啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、异美沙酮、左旋 α -乙酰基地美庚醇、左美沙芬、左啡烷、美他佐辛 (metazocine)、美沙酮、麦托朋 (metopon)、吗啡、鸦片、东罂粟碱、羟考酮、羟吗啡酮、哌替啶、非那佐辛、匹米诺定 (piminodine)、消旋吗南甲醚 (racemethorphan)、消旋啡烷 (racemorphan)、瑞芬太尼、舒芬太尼、他喷他多和蒂巴因。

[0161] 术语“PCP”是指1-(1-苯基环己基)哌啶及其盐、溶剂化物和水合物。

[0162] 术语“取代的苯乙胺”包括但不限于以下化合物及其盐、溶剂化物和水合物：2-(4-溴-2,5-二甲氧基苯基)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]乙胺, 2-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]乙胺, 2-(4-碘-2,5-二甲氧基苯基)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]乙胺, 4-溴-2,5-二甲氧基苯乙胺, 1-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-2-氨基乙烷, 1-(2,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-2-氨基乙烷, 1-(2,5-二甲氧基-4-乙基苯基)-2-氨基乙烷, 4-氟-2,5-二甲氧基苯乙胺, 2,5-二甲氧基-4-碘苯乙胺, 2,5-二甲氧基-4-硝基苯乙胺, 2-(2,5-二甲氧基-4-丙基苯基)乙胺, 2,5-二甲氧基-4-乙基噻吩乙胺, 2-[2,5-二甲氧基-4-(2-氟乙硫基)苯基]乙胺, 2,5-二甲氧基-4-异丙基噻吩乙胺, 2,5-二甲氧基-4-正丙基噻吩乙胺, 2-[4-[(环丙基甲基)硫代]-2,5-二甲氧基苯基]乙胺, 2-[4-(丁硫基)-2,5-二甲氧基苯基]乙胺, 6-羟基多巴胺, 多巴胺, 肾上腺素, 酶斯卡灵 (mescaline), 间-章鱼胺, 间-酪胺, 哌甲酯, n-甲基苯乙胺, 去甲肾上腺素, 对-章鱼胺, 对-酪胺, 芬特明, 去氧肾上腺素, 沙丁胺醇和 β -甲基苯乙胺，以及盐、溶剂化物和其水合物。

[0163] 术语“裸头草碱 (psilocybin)”是指[3-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吲哚-4-基]磷酸

二氢酯,及其盐、溶剂化物和水合物。

[0164] 术语“合成代谢类固醇”包括但不限于以下化合物及其盐、溶剂化物和水合物:1-雄烯二醇、雄烯二醇、1-雄烯二酮、雄烯二酮、硼烷二醇、勃拉睾酮(bolasterone)、宝丹酮(boldenone)、勃二酮(boldione)、卡芦睾酮(calusterone)、氯睾酮(closterol)、达那唑、脱氢氯甲基睾酮、脱氧甲基睾酮、二氢睾酮、屈他雄酮(drostanolone)、乙基苯丙醇、氟甲睾酮、美托洛酮、去脂舒(furazabol)、孕三烯酮、4-羟基睾酮、美沙洛酮、美沙洛酮、美沙洛酮、甲二烯酮、甲硫醇、甲固酮、甲基二烯酮、甲基-1-睾酮、甲基去甲睾酮、甲基特索酮、甲硫酮、米博龙、南德罗酮、19-去甲雄烯二酮、去甲氧基乙酮、去甲氧基史太保(norclosterol)、去乙氢降、噁唑酮、氧雄龙、羟甲睾酮、普罗他诺唑、喹博龙、司他诺唑、司他博龙、1-睾酮、睾酮、四氢睾酮和群勃龙(trenbolone)。

[0165] 如本文所用,术语“大于”可与符号>互换使用,术语“小于”与符号<可互换使用。同样,术语小于或等于可与符号≤互换使用,术语大于或等于可与符号≥互换使用。

[0166] 当在本文公开的方法中使用整数时,可以在整数之前插入术语“约”。例如,术语“大于29kg/m²”可以用“大于约29kg/m²”代替。

[0167] 如在本说明书中使用的,以下缩写通常旨在具有如下所述的含义,除非使用它们的上下文另有说明。

°C	摄氏度
A1C	糖化血红蛋白
BID	一天两次
BL	基线
BMI	体重指数
BP	血压
BPM/bpm	每分钟心跳
CAR	持续禁欲率
CI	置信区间
cm	厘米
CO	一氧化碳
DOI	2, 5-二甲氨基-4-碘苯异丙胺
DBP	舒张压
DEA	缉毒局
dL	分升
E _{最大}	最大可能作用
FDA	食品和药物管理局
g	克
h	小时
HDL	高密度脂蛋白
kg	千克
lbs	英镑
LDL	低密度脂蛋白
M	摩尔浓度

[0168]

[0169]

m^2	平方米
mg	毫克
min	分钟
MITT	改善治疗意向
mmHg	毫米汞柱
N/n	数目
NDA	新药申请
PP	时点患病率
ppm	百万分之一
QD	一天一次
SAE	严重不良事件
SE	标准误差
SBP	收缩压
TGA	热重分析
wt	重量
PXRD	X 射线粉末衍射

[0170] 在整个说明书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”或诸如“包含”的变型将被理解为暗示包括所述步骤或元件或整数或步骤或元件或整数的组,但不排除任何其他步骤或元素或整数或元素或整数的组。

[0171] 在整个说明书中,除非另外特别说明或上下文另有要求,否则提及单个步骤、物质组成、步骤组或物质组合物组应考虑包括一个和多个(即一个或更多个)那些步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组。

[0172] 除非另外特别说明,否则本文所述的每个实施方案在细节上作必要的修改后应用于每个其他实施方案。

[0173] 本领域技术人员将理解,除了具体描述的那些之外,本文描述的发明易于进行变化和修改。应理解,本发明包括所有这些变化和修改。除非另外特别说明,否则本发明还包括本说明书中单独或共同提及或指出的所有步骤、特征、组合物和化合物,以及任何和所有组合或所述步骤或特征中的任何两个或更多个。

[0174] 本发明的范围不受本文所述的具体实施方案的限制,这些实施方案仅用于举例说明的目的。如本文所述,功能等同的产品、组合物和方法显然在本发明的范围内。

[0175] 应当理解,为了清楚起见,在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反,为简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。例如,叙述开处方或施用本文提供的化合物的方法可以分成两种方法;一种叙述了开处方本文提供的化合物,另

一种叙述了使用本文提供的化合物。另外，例如，叙述开处方本文提供的化合物的方法和叙述施用本文提供的化合物的单独方法可以组合成一种方法，其叙述开处方和/或施用本文提供的化合物。此外，例如，叙述开处方或施用本文提供的化合物的方法可以分成两种方法；一种叙述了开处方本文提供的化合物，另一种叙述了使用本文提供的化合物。另外，例如，叙述开处方本文提供的化合物的方法和叙述施用本文提供的化合物的本发明单独方法可以组合成一种方法，其叙述开处方和/或施用本文提供的化合物。

[0176] 化学基团、部分或自由基

[0177] 术语“C₁-C₆烷氧基”是指基团包含连接到氧原子的C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基具有与本文中所发现的相同的定义。一些实施方案含有1至5个碳。一些实施方案含有1至4个碳。一些实施方案含有1至3个碳。一些实施方案含有1至2个碳。实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基和仲丁氧基。

[0178] 术语“C₁-C₆烷硫基”是指基团包含连接到硫原子的C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基具有与本文中所发现的相同的定义。一些实施方案含有1至5个碳。一些实施方案含有1至4个碳。一些实施方案含有1至3个碳。一些实施方案含有1至2个碳。实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、叔丁硫基、异丁硫基和仲丁硫基。

[0179] 术语“C₁-C₆烷基”是指含有1至6个碳原子的直链或支链碳基团。一些实施方案含有1至5个碳。一些实施方案含有1至4个碳。一些实施方案含有1至3个碳。一些实施方案含有1至2个碳。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃]、2-甲基丁基[即-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃]和正己基。

[0180] 术语“C₂-C₆链烯基”是指含有2至6个碳和碳-碳双键的直链或支链碳基团。一些实施方案含有2至5个碳。一些实施方案含有2至4个碳。一些实施方案含有2至3个碳。一些实施方案含有2个碳。链烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、烯丙基、丁-2-烯-1-基、和-丁-1-烯-1-基。在适用的情况下，除非另有说明，链烯基延伸至并包含(E)异构体、(Z)异构体及其混合物。

[0181] 术语“C₃-C₈环烷基”是指含有3至7个碳的饱和环基团。一些实施方案含有3个碳。一些实施方案含有5个碳。一些实施方案含有4个碳。一些实施方案含有6个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0182] 术语“C₆-C₁₀芳基”是指含有6至10个环碳的芳族环基。实例包括但不限于苯基和萘基。

[0183] 术语“3-至8-元杂环烷基”是指含有3至8个原子的饱和环基，其中一个或多个是杂原子。在一些实施方案中，一个、两个或三个环原子是杂原子。在一些实施方案中，一个、两个或三个环原子是杂原子，每个杂原子独立地是O、N或S。实例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌嗪基和吗啉基。

[0184] 术语“5至10元杂芳基”是指含有5至10个环原子的环系统，其可含有单环或两个稠环，并且其中至少一个环是芳环并且芳环的至少一个环原子是选自例如O、S和N的杂原子，其中N任选被H、C₁-C₄酰基、C₁-C₄烷基或O(即形成N-氧化物)取代，S任选被一个或两个氧取代。在一些实施方案中，芳环含有一个杂原子。在一些实施方案中，芳环含有两个杂原子。在一些实施方案中，芳环含有三个杂原子。一些实施方案涉及5-元杂芳基环。5元杂芳基环的

实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基和噻二唑基。一些实施方案涉及6-元杂芳基环。6元杂芳基环的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0185] 术语“碳环”是指含有3至7个碳的饱和环。一些实施方案含有3个碳。一些实施方案含有5个碳。一些实施方案含有4个碳。一些实施方案含有6个碳。

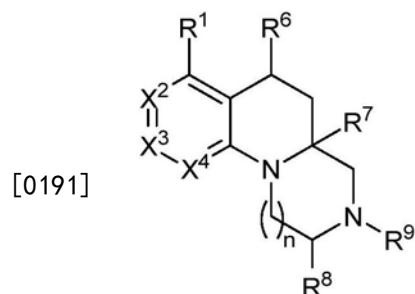
[0186] 术语“杂环”是指含有3至7个原子的饱和环，其中一个或多个是杂原子。在一些实施方案中，一个、两个或三个环原子是杂原子。在一些实施方案中，一个、两个或三个环原子是杂原子，其各自独立地为O、N或S。

[0187] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘基。当提及基团时，“氟代”和“氟”可互换使用；“氯代”和“氯”可互换使用；“溴代”和“溴”可互换使用；“碘代”和“碘”可互换使用。

[0188] 化合物中给定取代基的出现次数可以用下标(例如“n”等)表示。除非另有说明，否则下标可以是正整数或者可以是0。下标的值为0表示不存在取代基。

[0189] 化合物

[0190] 在一个实施方案中，本文提供化合物，其选自式A化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物：



式 A

[0192] 其中，

[0193] n是1或2；

[0194] R⁶、R⁷和R⁸各自独立地选自氢和C₁-C₆烷基；

[0195] R⁹为氢或C₁-C₆烷基；

[0196] X²是N或CR²；

[0197] X³为N或CR³；

[0198] X⁴为N或CR⁴；

[0199] 其中R¹、R²、R³和R⁴中的每一个独立地选自：

[0200] a) 氢；

[0201] b) C₁-C₆烷基，其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代：

[0202] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基；

[0203] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基；

[0204] C₃-C₈环烷基；

[0205] OH；

[0206] CN；

[0207] 3-至8-元杂环烷基；

- [0208] 5-至10-元杂芳基;和
- [0209] 卤素;
- [0210] c) C_2-C_6 烯基;
- [0211] d) C_3-C_8 环烷基;
- [0212] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;
- [0213] f) C_6-C_{10} 芳基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素,任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基,和任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基,
- [0214] 其中 C_6-C_{10} 芳基任选与杂环稠合;
- [0215] g) 任选被卤素取代的 $CONHC_1-C_6$ 烷基;
- [0216] h) $NH(CO)R^5$,其中 R^5 选自 C_1-C_6 烷氧基,任选地被 C_6-C_{10} 芳基取代的 C_1-C_6 烷基,任选地被卤素取代的 C_6-C_{10} 芳基,3-至8-元杂环烷基,和 C_3-C_8 环烷基;
- [0217] i) 卤素;和
- [0218] j) C_1-C_6 烷硫基;
- [0219] 其中 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个但不多于两个是N,并且要么
- [0220] (i) X^2 、 X^3 和 X^4 中只有一个N,并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个是氢;要么
- [0221] (ii) 只有 X^2 和 X^4 是N。
- [0222] 与由本文所述的通用化学式(例如式A、Ia等)中包含的变量(例如X、 R^1 等)表示的化学基团有关的实施方案的所有组合具体包括在本发明中,就这些组合包括产生稳定化合物(即可以被分离、表征和测试生物活性的化合物)的化合物而言,就好像每种和每个组合被单独和明确地列举一样。此外,描述这些变量的实施方案中列出的化学基团的所有子组合,以及本文所述的所有用途和医学适应症的子组合,也被本发明具体地包括,就像化学基团的每个和每种子组合和用途和医学适应症的子组合在本文中被单独和明确地叙述一样。
- [0223] 另外,一些实施方案包括与由本文所述的变量和通用化学式表示的化学基团相关的一个或多个实施方案的每种组合或本文公开的一种或多种化合物与一种或多种选自以下的减肥药一起/组合的每种组合:钠/葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、脂肪酶抑制剂、单胺再摄取抑制剂、抗惊厥药、葡萄糖增敏剂、肠促胰岛素模拟物、胰岛淀粉样多肽类似物、GLP-1类似物、Y受体肽、5-HT_{2C}受体激动剂、阿片样物质受体拮抗剂、食欲抑制剂、食欲抑制物和激素等,无论是具体公开在本文中还是具体公开在本文引用的任何参考文献中,都如同每一种和每个组合被单独且明确地陈述一样。在一些实施方案中,所述减肥药选自达格列嗪、卡格列氟嗪、异格列氟嗪、托福格列氟嗪、安帕格列氟嗪、雷莫格列氟嗪、奥利斯特、西替利斯特、阿拉丙酯、西酞普兰、度帕西汀、依他普仑、非莫西汀、氟西汀、氟伏沙明、伊福西汀、吲哚美辛、奥米西汀、帕奴拉明、帕罗西汀、吡喹达明、舍曲林、苯毗烯胺、去甲基西酞普兰、去甲基舍曲林、二去甲基西酞普兰、塞罗西汀、氟帕明、利托西汀、鲁巴唑酮、曲唑酮、维拉唑酮、沃替西汀、右美沙芬、丙米嗪、美吡拉敏、吡拉明、美沙酮、丙氧酚、松叶菊碱、罗克吲哚、氨甲达林、托莫西汀、达来达林、edivoxetine、噁洛西汀、氯他拉明、氯苯咪吲哚、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普仑、他舒普仑、坦达明、维洛沙秦、马普替林、安非拉酮、苯噻啶、manifaxine、radafaxine、他喷他多、替尼沙秦、银杏、altropane、difluoropine、iometopane、伐诺司林、美地沙明、木瓜、贯叶金丝桃素、加贯叶金丝桃素、安非他酮、普拉克索、卡麦角林、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、左美沙芬、比西发定、阿米庚

酸、脱氧吡虫啉、右哌甲酯、苯托雷司、二苯基脯氨醇、哌乙酯、芬坎法明、芬咖明、来苯胺、双苯斯酮胺、亚甲基二氧吡咯戊酮、哌甲酯、诺米芬新、奥索利酸、哌苯甲醇、苯咯戊烷、吡咯戊酮、他美曲林、奈福泮、阿米替非定、特索非司汀、泰迪奥西汀、比西非定、巴索非司汀、双氯芬辛、taxil、萘普生酮、hyperforin、托吡酯、zonisamide、二甲双胍、阿卡波糖、罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、艾塞那肽、利拉鲁肽、塔斯泊谷肽、奥比尼平、普拉姆林肽、肽YY、长春花碱、纳曲酮、纳洛酮、芬特明、二乙基丙酮、羟甲唑啉、苯氟脲、丁烯酸内酯、苯甲嗪、苯丙醇胺、焦谷氨酰-组氨酰-甘氨酸、苯异丙胺、苄非他明、右旋哌甲酯、右旋苯异丙胺、亚甲基二氧吡咯戊酮、胰高血糖素、甲磺酸赖氨酸苯异丙胺、甲基苯异丙胺、哌甲酯、苯二甲吗啉、苯乙胺、咖啡因、溴隐亭、麻黄碱、伪麻黄碱、利莫那班、苏里南(surinabant)、米氮平、Dietex®、MG Plus Protein™、胰岛素和瘦蛋白及其药学上可接受的盐和组合。

[0224] 如本文所用，“取代的”表示化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团取代，非氢取代基或基团可以是一价或二价的。当取代基或基团是二价时，则应理解该基团进一步被另一个取代基或基团取代。当这里的化学基团被“取代”时，它可具有至多完全取代价；例如，甲基可以被1、2或3个取代基取代，亚甲基可以被1至4个取代基取代，苯基可以被1、2、3、4或5个取代基取代，萘基可以被1、2、3、4、5、6或7个取代基取代，等等。同样，“被一个或多个取代基取代”是指用一个取代基至该基团物理上允许的取代基总数取代基团。此外，当基团被一个以上的基团取代时，它们可以是相同的或它们可以是不同的。

[0225] 本文提供的化合物还可以包括互变异构形式，例如酮-烯醇互变异构体等。互变异构形式可以通过适当的取代处于平衡或空间上锁定成一种形式。应理解，各种互变异构形式在本文提供的化合物的范围内。

[0226] 应理解和了解，在整个本公开中使用的式A、Ia或其他化学式的化合物可具有一个或多个手性中心，因此可以作为对映异构体和/或非对映异构体存在。本发明应理解为延伸至并包括所有这些对映异构体、非对映异构体及其混合物，包括但不限于外消旋体。应理解，除非另有说明或显示，否则式A、Ia或本公开内容中使用的其他式的化合物代表所有单独的对映体及其混合物。

[0227] 整数n

[0228] 在一些实施方案中，n为1或2。

[0229] 在一些实施方案中，n为1。

[0230] 在一些实施方案中，n为2。

[0231] 基团X²、X³和X⁴

[0232] 在一些实施方案中，

[0233] X²是N或CR²；

[0234] X³为N或CR³；

[0235] X⁴为N或CR⁴；

[0236] 其中X²、X³和X⁴中的至少一个但不多于两个是N，并且要么

[0237] (i) X²、X³和X⁴中只有一个是N，并且R¹、R²、R³和R⁴中的至少一个是氢；要么

[0238] (ii) 只有X²和X⁴是N。

[0239] 在一些实施方案中，

[0240] X²是N或CR²；

- [0241] X^3 为N或CR³;
- [0242] X^4 为N或CR⁴;
- [0243] 其中X²、X³和X⁴中只有一个是N,并且R¹、R²、R³和R⁴中的至少一个是有氢。
- [0244] 在一些实施方案中,
- [0245] X²是N;
- [0246] X³是CR³;和
- [0247] X⁴是N。
- [0248] 基团R¹
- [0249] 在一些实施方案中,R¹选自:
- [0250] a) 氢;
- [0251] b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:
- [0252] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;
- [0253] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;
- [0254] C₃-C₈环烷基;
- [0255] OH;
- [0256] CN;
- [0257] 3-至8-元杂环烷基;
- [0258] 5-至10-元杂芳基;和
- [0259] 卤素;
- [0260] c) C₂-C₆烯基;
- [0261] d) C₃-C₈环烷基;
- [0262] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;
- [0263] f) C₆-C₁₀芳基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素,任选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基,和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基,
- [0264] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合;
- [0265] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基;
- [0266] h) NH(CO)R⁵,其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基;
- [0267] i) 卤素;和
- [0268] j) C₁-C₆烷硫基。
- [0269] 在一些实施方案中,R¹是氢。
- [0270] 在一些实施方案中,R¹是C₁-C₆烷基。
- [0271] 在一些实施方案中,R¹是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0272] 在一些实施方案中,R¹是被卤素取代的C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0273] 在一些实施方案中,R¹是被C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。
- [0274] 在一些实施方案中,R¹是被3至8元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。
- [0275] 在一些实施方案中,R¹是被C₃-C₈环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0276] 在一些实施方案中,R¹是被OH取代的C₁-C₆烷基。
- [0277] 在一些实施方案中,R¹是被CN取代的C₁-C₆烷基。

- [0278] 在一些实施方案中,R¹是被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0279] 在一些实施方案中,R¹是被5至10元杂芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0280] 在一些实施方案中,R¹是被卤素取代的C₁-C₆烷基。
- [0281] 在一些实施方案中,R¹是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,C₁-C₆烷氧基,被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基,C₃-C₈环烷基,OH,CN,3-至8-元杂环烷基,5-至10-元杂芳基,或卤素。
- [0282] 在一些实施方案中,R¹是正戊基。
- [0283] 在一些实施方案中,R¹是戊-2-基。
- [0284] 在一些实施方案中,R¹是乙基。
- [0285] 在一些实施方案中,R¹是异丙基。
- [0286] 在一些实施方案中,R¹是正丁基。
- [0287] 在一些实施方案中,R¹是正丙基。
- [0288] 在一些实施方案中,R¹是异丁基。
- [0289] 在一些实施方案中,R¹是甲基。
- [0290] 在一些实施方案中,R¹是异戊基。
- [0291] 在一些实施方案中,R¹是叔丁基。
- [0292] 在一些实施方案中,R¹是新戊基。
- [0293] 在一些实施方案中,R¹是苄基。
- [0294] 在一些实施方案中,R¹是被卤素取代的苄基。
- [0295] 在一些实施方案中,R¹是被氟取代的苄基。
- [0296] 在一些实施方案中,R¹是2-氟苄基。
- [0297] 在一些实施方案中,R¹是3-氟苄基。
- [0298] 在一些实施方案中,R¹是4-氟苄基。
- [0299] 在一些实施方案中,R¹是苯乙基。
- [0300] 在一些实施方案中,R¹是甲氧基乙基。
- [0301] 在一些实施方案中,R¹是甲氧基甲基。
- [0302] 在一些实施方案中,R¹是异丙氧基甲基。
- [0303] 在一些实施方案中,R¹为((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基。
- [0304] 在一些实施方案中,R¹是环己基甲基。
- [0305] 在一些实施方案中,R¹是环丁基甲基。
- [0306] 在一些实施方案中,R¹是环丁基(羟基)甲基。
- [0307] 在一些实施方案中,R¹是羟甲基。
- [0308] 在一些实施方案中,R¹是3-羟丙基。
- [0309] 在一些实施方案中,R¹是2-氰基乙基。
- [0310] 在一些实施方案中,R¹为(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基。
- [0311] 在一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基甲基。
- [0312] 在一些实施方案中,R¹是3,3,3-三氟丙基。
- [0313] 在一些实施方案中,R¹是C₂-C₆烯基。
- [0314] 在一些实施方案中,R¹是(E)-丁-2-烯-1-基。

- [0315] 在一些实施方案中, R¹是C₃-C₈环烷基。
- [0316] 在一些实施方案中, R¹是环己基。
- [0317] 在一些实施方案中, R¹是环戊基。
- [0318] 在一些实施方案中, R¹是环丁基。
- [0319] 在一些实施方案中, R¹是环丙基。
- [0320] 在一些实施方案中, R¹是5至10元杂芳基。
- [0321] 在一些实施方案中, R¹是被卤素取代的5至10元杂芳基。
- [0322] 在一些实施方案中, R¹是噁吩-2-基(例如化合物126的R¹)。
- [0323] 在一些实施方案中, R¹是吡啶-2-基。
- [0324] 在一些实施方案中, R¹是5-氯吡啶-2-基。
- [0325] 在一些实施方案中, R¹是任选地被一个或多个基团取代的C₆-C₁₀芳基, 所述基团各自独立地选自卤素、任选被卤素取代的C₁-C₆烷氧基和任选被卤素取代的C₁-C₆烷基, 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合。
- [0326] 在一些实施方案中, R¹是苯基。
- [0327] 在一些实施方案中, R¹是4-甲氧基苯基。
- [0328] 在一些实施方案中, R¹是3-三氟甲氧基苯基。
- [0329] 在一些实施方案中, R¹是2-三氟甲基苯基。
- [0330] 在一些实施方案中, R¹是2-氯苯基。
- [0331] 在一些实施方案中, R¹是2-氟苯基。
- [0332] 在一些实施方案中, R¹是3-氟苯基。
- [0333] 在一些实施方案中, R¹是2,3-二氟苯基。
- [0334] 在一些实施方案中, R¹是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基。
- [0335] 在一些实施方案中, R¹是CONHC₁-C₆烷基。
- [0336] 在一些实施方案中, R¹是被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基。
- [0337] 在一些实施方案中, R¹是CONHCH₃。
- [0338] 在一些实施方案中, R¹是CONHCH₂CHF₂。
- [0339] 在一些实施方案中, R¹是NH(CO)R⁵, 其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基, 任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基, 任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基, 3-至8-元杂环烷基, 和C₃-C₈环烷基。
- [0340] 在一些实施方案中, R¹是卤素。
- [0341] 在一些实施方案中, R¹是氯。
- [0342] 在一些实施方案中, R¹是溴。
- [0343] 在一些实施方案中, R¹是C₁-C₆烷硫基。
- [0344] 在一些实施方案中, R¹是甲硫基。
- [0345] 在一些实施方案中, R¹是CONHC₁-C₆烷基、被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基、卤素或C₁-C₆烷硫基。
- [0346] 在一些实施方案中, R¹是NH(CO)R⁵, 其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基, 任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基, 任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基, 3-至8-元杂环烷基, 和C₃-C₈环烷基。
- [0347] 在一些实施方案中, R¹选自: 苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基, 甲基氨基甲酰基, 氢, 2-氯苯甲酰, 3-(三氟甲氧基)苯基, 苯基, 2-甲氧基乙基, 戊基, 戊-2-基, 乙基, 异丙基,

丁基,丙基,异丁基,3-氟苄基,2-氟苄基,甲基,异戊基,甲氧基甲基,环己基甲基,新戊基,环丁基(羟基)甲基,(乙氧基羰基)氨基,2-苯基乙酰氨基,丁酰氨基,噻吩-2-基,环己基,4-氟苄基,吡咯烷-1-甲酰胺基,(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基,((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基,2-(三氟甲基)苯基,4-甲氧基苯基,溴,环丁基甲基,2,3-二氟苯甲酰胺基,苯甲酰胺基,(2,2-二氟乙基)氨基甲酰基,环丙烷甲酰胺基,2-氰基乙基,吡啶-2-基甲基,丁-2-烯-1-基,异丙氧基甲基,5-氯吡啶-2-基,环戊基,环丁基,氯,环丙基,3,3,3-三氟丙基,苯乙基和环戊基甲基。

[0348] 基团X²

[0349] 在一些实施方案中,X²是N或CR²。

[0350] 在一些实施方案中,X²是N。

[0351] 在一些实施方案中,X²是CR²。

[0352] 基团R²

[0353] 在一些实施方案中,R²选自:

[0354] a) 氢;

[0355] b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:

[0356] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;

[0357] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;

[0358] C₃-C₈环烷基;

[0359] OH;

[0360] CN;

[0361] 3-至8-元杂环烷基;

[0362] 5-至10-元杂芳基;和

[0363] 卤素;

[0364] c) C₂-C₆烯基;

[0365] d) C₃-C₈环烷基;

[0366] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;

[0367] f) C₆-C₁₀芳基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素,任选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基,和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基,

[0368] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合;

[0369] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基;

[0370] h) NH(CO)R⁵,其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基;

[0371] i) 卤素;和

[0372] j) C₁-C₆烷硫基。

[0373] 在一些实施方案中,R²选自:氢,C₁-C₆烷基,C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基,C₃-C₈环烷基取代的C₁-C₆烷基,3-至8元杂环烷基取代的C₁-C₆烷基,C₃-C₈环烷基,卤素,或C₁-C₆烷硫基。

[0374] 在一些实施方案中,R²选自:氢,丙基,苄基,2-氰基乙基,异丙氧基甲基,环己基甲基,(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基,环丁基,氯,和环戊基甲基。

- [0375] 在一些实施方案中,R²是氢。
- [0376] 在一些实施方案中,R²是C₁-C₆烷基。
- [0377] 在一些实施方案中,R²是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0378] 在一些实施方案中,R²是正丙基。
- [0379] 在一些实施方案中,R²是苄基。
- [0380] 在一些实施方案中,R²是被CN取代的C₁-C₆烷基。
- [0381] 在一些实施方案中,R²是被C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。
- [0382] 在一些实施方案中,R²是异丙氧基甲基。
- [0383] 在一些实施方案中,R²是被C₃-C₈环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0384] 在一些实施方案中,R²是环己基甲基。
- [0385] 在一些实施方案中,R²是被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0386] 在一些实施方案中,R²是(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基。
- [0387] 在一些实施方案中,R²是C₃-C₈环烷基。
- [0388] 在一些实施方案中,R²是环丁基。
- [0389] 在一些实施方案中,R²是卤素。
- [0390] 在一些实施方案中,R²是氯。
- [0391] 在一些实施方案中,R²是C₁-C₆烷硫基。
- [0392] 在一些实施方案中,R²是甲硫基。
- [0393] 基团X³
- [0394] 在一些实施方案中,X³是N或CR³。
- [0395] 在一些实施方案中,X³是N。
- [0396] 在一些实施方案中,X³是CR³。
- [0397] 基团R³
- [0398] 在一些实施方案中,R³选自:
- [0399] a) 氢;
- [0400] b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:
- [0401] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;
- [0402] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;
- [0403] C₃-C₈环烷基;
- [0404] OH;
- [0405] CN;
- [0406] 3-至8-元杂环烷基;
- [0407] 5-至10-元杂芳基;和
- [0408] 卤素;
- [0409] c) C₂-C₆烯基;
- [0410] d) C₃-C₈环烷基;
- [0411] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;
- [0412] f) C₆-C₁₀芳基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素,任选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基,和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基,

- [0413] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合；
- [0414] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基；
- [0415] h) NH(CO)R⁵, 其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基, 任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基, 任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基, 3-至8-元杂环烷基, 和C₃-C₈环烷基；
- [0416] i) 卤素; 和
- [0417] j) C₁-C₆烷硫基。
- [0418] 在一些实施方案中, R³是氢或C₁-C₆烷硫基。
- [0419] 在一些实施方案中, R³选自: 氢和甲硫基。
- [0420] 在一些实施方案中, R³是氢。
- [0421] 在一些实施方案中, R³是C₁-C₆烷基。
- [0422] 在一些实施方案中, R³是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0423] 在一些实施方案中, R³是正丙基。
- [0424] 在一些实施方案中, R³是苄基。
- [0425] 在一些实施方案中, R³是C₁-C₆烷硫基。
- [0426] 在一些实施方案中, R³是甲硫基。
- [0427] 基团X⁴
- [0428] 在一些实施方案中, X⁴是N或CR⁴。
- [0429] 在一些实施方案中, X⁴是N。
- [0430] 在一些实施方案中, X⁴是CR⁴。
- [0431] 基团R⁴
- [0432] 在一些实施方案中, R⁴选自:
- [0433] a) 氢;
- [0434] b) C₁-C₆烷基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:
- [0435] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;
- [0436] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;
- [0437] C₃-C₈环烷基;
- [0438] OH;
- [0439] CN;
- [0440] 3-至8-元杂环烷基;
- [0441] 5-至10-元杂芳基; 和
- [0442] 卤素;
- [0443] c) C₂-C₆烯基;
- [0444] d) C₃-C₈环烷基;
- [0445] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;
- [0446] f) C₆-C₁₀芳基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代: 卤素, 任选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基, 和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基,
- [0447] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合;
- [0448] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基;
- [0449] h) NH(CO)R⁵, 其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基, 任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基, 任选

地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基;

[0450] i) 卤素;和

[0451] j) C₁-C₆烷硫基。

[0452] 在一些实施方案中,R⁴是氢。

[0453] 在一些实施方案中,R⁴是C₁-C₆烷基。

[0454] 在一些实施方案中,R⁴是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。

[0455] 在一些实施方案中,R⁴是正丙基。

[0456] 在一些实施方案中,R⁴是苄基。

[0457] 在一些实施方案中,R⁴是C₁-C₆烷硫基。

[0458] 在一些实施方案中,R⁴是甲硫基。

[0459] 基团R⁵

[0460] 在一些实施方案中,R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基。

[0461] 在一些实施方案中,R⁵是C₁-C₆烷氧基。

[0462] 在一些实施方案中,R⁵是C₁-C₆烷基。

[0463] 在一些实施方案中,R⁵是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。

[0464] 在一些实施方案中,R⁵是C₆-C₁₀芳基。

[0465] 在一些实施方案中,R⁵是被卤素取代的C₆-C₁₀芳基。

[0466] 在一些实施方案中,R⁵是3-至8-元杂环烷基。

[0467] 在一些实施方案中,R⁵是C₃-C₈环烷基。

[0468] 在一些实施方案中,R⁵是乙氧基。

[0469] 在一些实施方案中,R⁵是正丙基。

[0470] 在一些实施方案中,R⁵是苄基。

[0471] 在一些实施方案中,R⁵是苯基。

[0472] 在一些实施方案中,R⁵是2-氯苯基。

[0473] 在一些实施方案中,R⁵是2,3-二氟苯基。

[0474] 在一些实施方案中,R⁵是吡咯烷基。

[0475] 在一些实施方案中,R⁵是环丙基。

[0476] 基团R⁶

[0477] 在一些实施方案中,R⁶选自氢和C₁-C₆烷基。

[0478] 在一些实施方案中,R⁶选自:氢和甲基。

[0479] 在一些实施方案中,R⁶是氢。

[0480] 在一些实施方案中,R⁶是C₁-C₆烷基。

[0481] 在一些实施方案中,R⁶是甲基。

[0482] 基团R⁷

[0483] 在一些实施方案中,R⁷选自氢和C₁-C₆烷基。

[0484] 在一些实施方案中,R⁷是氢。

[0485] 在一些实施方案中,R⁷是C₁-C₆烷基。

[0486] 在一些实施方案中,R⁷是甲基。

[0487] 基团R⁸

[0488] 在一些实施方案中,R⁸选自氢和C₁-C₆烷基。

[0489] 在一些实施方案中,R⁸是氢。

[0490] 在一些实施方案中,R⁸是C₁-C₆烷基。

[0491] 在一些实施方案中,R⁸是甲基。

[0492] 基团R⁹

[0493] 在一些实施方案中,R⁹是氢。

[0494] 在一些实施方案中,R⁹是C₁-C₆烷基。

[0495] 在一些实施方案中,R⁹选自:氢和甲基。

[0496] 在一些实施方案中,R⁹是甲基。

[0497] 式A的实施方案

[0498] 在一些实施方案中,R¹选自:苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基,甲基氨基甲酰基,氢,2-氯苯甲酰,3-(三氟甲氧基)苯基,苄基,2-甲氧基乙基,戊基,戊-2-基,乙基,异丙基,丁基,丙基,异丁基,3-氟苄基,2-氟苄基,甲基,异戊基,甲氧基甲基,环己基甲基,新戊基,环丁基(羟基)甲基,(乙氧基羰基)氨基,2-苯基乙酰氨基,丁酰氨基,噻吩-2-基,环己基,4-氟苄基,吡咯烷-1-甲酰胺基,(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基,((四氢-2H-吡喃-4)-基)甲氧基)甲基,2-(三氟甲基)苯基,4-甲氧基苯基,溴,环丁基甲基,2,3-二氟苯甲酰胺基,苯甲酰胺基,(2,2-二氟乙基)氨基甲酰基,环丙烷甲酰胺基,2-氰基乙基,吡啶-2-基甲基,丁-2-烯-1-基,异丙氧基甲基,5-氯吡啶-2-基,环戊基,环丁基,氯,环丙基,3,3,3-三氟丙基,苯乙基和环戊基甲基;

[0499] X²是N,或X²为CR²并且R²选自:氢,丙基,苄基,2-氰基乙基,异丙氧基甲基,环己基甲基,(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基,环丁基,氯,和环戊基甲基;

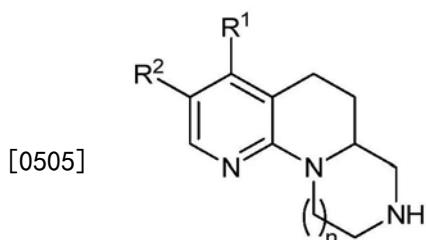
[0500] X³是N,或X³为CR³并且R³选自:氢和甲硫基;

[0501] X⁴为N,或X⁴为CR⁴,并且R⁴为氢;

[0502] R⁶为选自:氢和甲基;和

[0503] R⁹选自:氢和甲基。

[0504] 在一些实施方案中,式A化合物选自式Ia化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 Ia

[0506] 其中,

[0507] n是1或2;

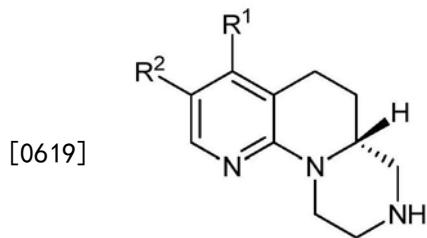
[0508] R¹选自:

[0509] a) 氢;

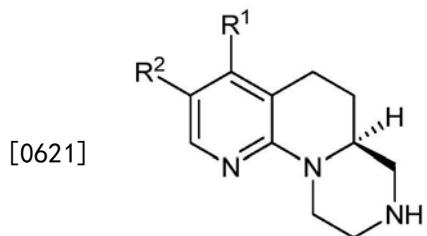
- [0510] b) C_1-C_6 烷基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:
- [0511] 任选被卤素取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- [0512] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的 C_1-C_6 烷氧基;
- [0513] C_3-C_8 环烷基;
- [0514] OH;
- [0515] CN;
- [0516] 3-至8-元杂环烷基;
- [0517] 5-至10-元杂芳基; 和
- [0518] 卤素;
- [0519] c) C_2-C_6 烯基;
- [0520] d) C_3-C_8 环烷基;
- [0521] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基;
- [0522] f) C_6-C_{10} 芳基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代: 卤素, 任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基, 和任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基,
- [0523] 其中 C_6-C_{10} 芳基任选与杂环稠合;
- [0524] g) 任选被卤素取代的 $CONHC_1-C_6$ 烷基;
- [0525] h) $NH(CO)R^5$, 其中 R^5 选自 C_1-C_6 烷氧基, 任选地被 C_6-C_{10} 芳基取代的 C_1-C_6 烷基, 任选地被卤素取代的 C_6-C_{10} 芳基, 3-至8-元杂环烷基, 和 C_3-C_8 环烷基;
- [0526] i) 卤素; 和
- [0527] j) C_1-C_6 烷硫基;
- [0528] 和
- [0529] R^2 选自氢和任选被 C_6-C_{10} 芳基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0530] 在式Ia的一些实施方案中, n为1。
- [0531] 在式Ia的一些实施方案中, n为2。
- [0532] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是氢。
- [0533] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基。
- [0534] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被 C_6-C_{10} 芳基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0535] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被被卤素取代的 C_6-C_{10} 芳基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0536] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0537] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被3至8元杂环烷基取代的 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0538] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被 C_3-C_8 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0539] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被OH取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0540] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被CN取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0541] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被3-至8-元杂环烷基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0542] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被5至10元杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0543] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是被卤素取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0544] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是正戊基。
- [0545] 在式Ia的一些实施方案中, R^1 是戊-2-基。

- [0546] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是乙基。
- [0547] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是异丙基。
- [0548] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是正丁基。
- [0549] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是正丙基。
- [0550] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是异丁基。
- [0551] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是甲基。
- [0552] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是异戊基。
- [0553] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是叔丁基。
- [0554] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是新戊基。
- [0555] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是苄基。
- [0556] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的苄基。
- [0557] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是被氟取代的苄基。
- [0558] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是2-氟苄基。
- [0559] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是3-氟苄基。
- [0560] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是4-氟苄基。
- [0561] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是苯乙基。
- [0562] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是甲氧基乙基。
- [0563] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是甲氧基甲基。
- [0564] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是异丙氧基甲基。
- [0565] 在式Ia的一些实施方案中,R¹为((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基。
- [0566] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环己基甲基。
- [0567] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环丁基甲基。
- [0568] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环丁基(羟基)甲基。
- [0569] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是羟甲基。
- [0570] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是3-羟丙基。
- [0571] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是2-氰基乙基。
- [0572] 在式Ia的一些实施方案中,R¹为(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基。
- [0573] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基甲基。
- [0574] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是3,3,3-三氟丙基。
- [0575] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是C₂-C₆烯基。
- [0576] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是(E)-丁-2-烯-1-基。
- [0577] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是C₃-C₈环烷基。
- [0578] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环己基。
- [0579] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环戊基。
- [0580] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环丁基。
- [0581] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是环丙基。
- [0582] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是5至10元杂芳基。
- [0583] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的5至10元杂芳基。
- [0584] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是噻吩-2-基。

- [0585] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基。
- [0586] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是5-氯吡啶-2-基。
- [0587] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是任选地被一个或多个基团取代的C₆-C₁₀芳基,所述基团各自独立地选自卤素、任选被卤素取代的C₁-C₆烷氧基和任选被卤素取代的C₁-C₆烷基,其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合。
- [0588] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是苯基。
- [0589] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是4-甲氧基苯基。
- [0590] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是3-三氟甲氧基苯基。
- [0591] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是2-三氟甲基苯基。
- [0592] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是2-氯苯基。
- [0593] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是2-氟苯基。
- [0594] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是3-氟苯基。
- [0595] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是2,3-二氟苯基。
- [0596] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基。
- [0597] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是CONHC₁-C₆烷基。
- [0598] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基。
- [0599] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是CONHCH₃。
- [0600] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是CONHCH₂CHF₂。
- [0601] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是NH(CO)R⁵,其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基。
- [0602] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是卤素。
- [0603] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是氯。
- [0604] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是溴。
- [0605] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是C₁-C₆烷硫基。
- [0606] 在式Ia的一些实施方案中,R¹是甲硫基。
- [0607] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是乙氧基。
- [0608] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是正丙基。
- [0609] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是苄基。
- [0610] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是苯基。
- [0611] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是2-氯苯基。
- [0612] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是2,3-二氟苯基。
- [0613] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是吡咯烷基。
- [0614] 在式Ia的一些实施方案中,R⁵是环丙基。
- [0615] 在式Ia的一些实施方案中,R²是氢。
- [0616] 在式Ia的一些实施方案中,R²是正丙基。
- [0617] 在式Ia的一些实施方案中,R²是苄基。
- [0618] 在一些实施方案中,式Ia化合物选自式Ia-i化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

**式 Ia-i**

[0620] 在一些实施方案中,式Ia化合物选自式Ia-ii化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

**式 Ia-ii**

[0622] 在式Ia、Ia-i或Ia-ii的一些实施方案中,R¹选自:

[0623] a) 氢;

[0624] b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:

[0625] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;

[0626] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;

[0627] C₃-C₈环烷基;

[0628] OH;

[0629] CN;

[0630] 3-至8-元杂环烷基;

[0631] 5-至10-元杂芳基;

[0632] 和

[0633] 卤素;

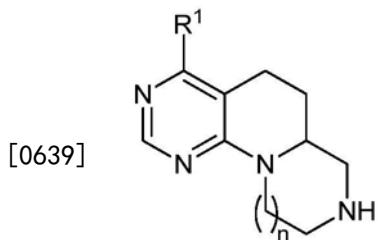
[0634] c) C₃-C₈环烷基;和

[0635] d) 卤素;

[0636] 和

[0637] R²是氢。

[0638] 在一些实施方案中,式A化合物选自式IIa化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 IIa

- [0640] 其中，
 [0641] n是1或2；
 [0642] R¹选自：
 [0643] a) 氢；
 [0644] b) C₁-C₆烷基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代：
 [0645] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基；
 [0646] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基；
 [0647] C₃-C₈环烷基；
 [0648] OH；
 [0649] CN；
 [0650] 3-至8-元杂环烷基；
 [0651] 5-至10-元杂芳基；和
 [0652] 卤素；
 [0653] c) C₂-C₆烯基；
 [0654] d) C₃-C₈环烷基；
 [0655] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基；
 [0656] f) C₆-C₁₀芳基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代：卤素, 任选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基, 和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基，
 [0657] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合；
 [0658] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基；
 [0659] h) NH(CO)R⁵, 其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基, 任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基, 任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基, 3-至8-元杂环烷基, 和C₃-C₈环烷基；
 [0660] i) 卤素；和
 [0661] j) C₁-C₆烷硫基。
 [0662] 在式IIa的一些实施方案中,n为1。
 [0663] 在式IIa的一些实施方案中,n为2。
 [0664] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是氢。
 [0665] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是C₁-C₆烷基。
 [0666] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
 [0667] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被被卤素取代的C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
 [0668] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。
 [0669] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被3至8元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基取代的C₁-

C₆烷基。

- [0670] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被C₃-C₈环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0671] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被OH取代的C₁-C₆烷基。
- [0672] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被CN取代的C₁-C₆烷基。
- [0673] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0674] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被5至10元杂芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0675] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的C₁-C₆烷基。
- [0676] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是正戊基。
- [0677] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是戊-2-基。
- [0678] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是乙基。
- [0679] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是异丙基。
- [0680] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是正丁基。
- [0681] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是正丙基。
- [0682] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是异丁基。
- [0683] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是甲基。
- [0684] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是异戊基。
- [0685] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是叔丁基。
- [0686] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是新戊基。
- [0687] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是苄基。
- [0688] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的苄基。
- [0689] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被氟取代的苄基。
- [0690] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是2-氟苄基。
- [0691] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是3-氟苄基。
- [0692] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是4-氟苄基。
- [0693] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是苯乙基。
- [0694] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是甲氧基乙基。
- [0695] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是甲氧基甲基。
- [0696] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是异丙氧基甲基。
- [0697] 在式IIa的某些实施方案中,R¹为((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基。
- [0698] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环己基甲基。
- [0699] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环丁基甲基。
- [0700] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环丁基(羟基)甲基。
- [0701] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是羟甲基。
- [0702] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是3-羟丙基。
- [0703] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是2-氰基乙基。
- [0704] 在式IIa的某些实施方案中,R¹为(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基。
- [0705] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基甲基。
- [0706] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是3,3,3-三氟丙基。
- [0707] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是C₂-C₆烯基。

- [0708] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是(E)-丁-2-烯-1-基。
- [0709] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是C₃-C₈环烷基。
- [0710] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环己基。
- [0711] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环戊基。
- [0712] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环丁基。
- [0713] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是环丙基。
- [0714] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是5至10元杂芳基。
- [0715] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的5至10元杂芳基。
- [0716] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是噻吩-2-基。
- [0717] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基。
- [0718] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是5-氯吡啶-2-基。
- [0719] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是任选地被一个或多个基团取代的C₆-C₁₀芳基,所述基团各自独立地选自卤素、任选被卤素取代的C₁-C₆烷氧基和任选被卤素取代的C₁-C₆烷基,其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合。
- [0720] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是苯基。
- [0721] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是4-甲氧基苯基。
- [0722] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是3-三氟甲氧基苯基。
- [0723] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是2-三氟甲基苯基。
- [0724] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是2-氯苯基。
- [0725] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是2-氟苯基。
- [0726] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是3-氟苯基。
- [0727] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是2,3-二氟苯基。
- [0728] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是苯并[d][1,3]二氧化杂环戊烯-5-基。
- [0729] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是CONHC₁-C₆烷基。
- [0730] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基。
- [0731] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是CONHCH₃。
- [0732] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是CONHCH₂CHF₂。
- [0733] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是NH(CO)R⁵,其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基。
- [0734] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是卤素。
- [0735] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是氯。
- [0736] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是溴。
- [0737] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是C₁-C₆烷硫基。
- [0738] 在式IIa的一些实施方案中,R¹是甲硫基。
- [0739] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是乙氧基。
- [0740] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是正丙基。
- [0741] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是苄基。
- [0742] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是苯基。

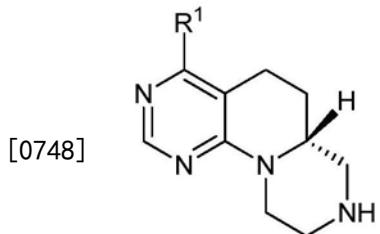
[0743] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是2-氯苯基。

[0744] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是2,3-二氟苯基。

[0745] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是吡咯烷基。

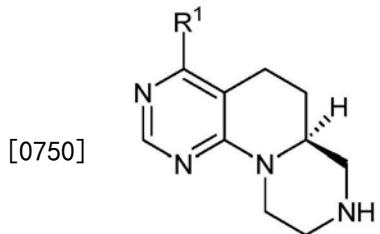
[0746] 在式IIa的一些实施方案中,R⁵是环丙基。

[0747] 在一些实施方案中,式IIa化合物选自式IIa-i化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 IIa-i

[0749] 在一些实施方案中,式IIa化合物选自式IIa-ii化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 IIa-ii

[0751] 在式IIa、IIa-i或IIa-ii的一些实施方案中,R¹选自:

[0752] a) 氢;

[0753] b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:

[0754] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;

[0755] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;

[0756] C₃-C₈环烷基;

[0757] OH;

[0758] CN;

[0759] 3-至8-元杂环烷基;

[0760] 5-至10-元杂芳基;

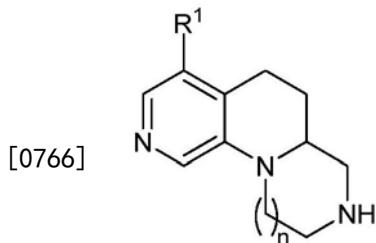
[0761] 和

[0762] 卤素;

[0763] c) C₃-C₈环烷基;和

[0764] d) 卤素。

[0765] 在一些实施方案中,式A的化合物选自式IIIa的化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:

**式 IIIa**

- [0767] 其中，
- [0768] n是1或2; 和
- [0769] R¹选自：
- [0770] a) 氢；
- [0771] b) C₁-C₆烷基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代：
- [0772] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基；
- [0773] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基；
- [0774] C₃-C₈环烷基；
- [0775] OH；
- [0776] CN；
- [0777] 3-至8-元杂环烷基；
- [0778] 5-至10-元杂芳基；和
- [0779] 卤素；
- [0780] c) C₂-C₆烯基；
- [0781] d) C₃-C₈环烷基；
- [0782] e) 任选被卤素取代的5-至10-元杂芳基；
- [0783] f) C₆-C₁₀芳基, 其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代：卤素, 任选地被卤素取代的C₁-C₆烷氧基, 和任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基，
- [0784] 其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合；
- [0785] g) 任选被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基；
- [0786] h) NH(CO)R⁵, 其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基, 任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基, 任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基, 3-至8-元杂环烷基, 和C₃-C₈环烷基；
- [0787] i) 卤素；和
- [0788] j) C₁-C₆烷硫基。
- [0789] 在式IIIa的一些实施方案中,n为1。
- [0790] 在式IIIa的一些实施方案中,n为2。
- [0791] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是氢。
- [0792] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是C₁-C₆烷基。
- [0793] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0794] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被被卤素取代的C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0795] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基。
- [0796] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被3至8元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基取代的

C₁-C₆烷基。

- [0797] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被C₃-C₈环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0798] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被OH取代的C₁-C₆烷基。
- [0799] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被CN取代的C₁-C₆烷基。
- [0800] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷基。
- [0801] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被5至10元杂芳基取代的C₁-C₆烷基。
- [0802] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的C₁-C₆烷基。
- [0803] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是正戊基。
- [0804] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是戊-2-基。
- [0805] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是乙基。
- [0806] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是异丙基。
- [0807] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是正丁基。
- [0808] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是正丙基。
- [0809] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是异丁基。
- [0810] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是甲基。
- [0811] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是异戊基。
- [0812] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是叔丁基。
- [0813] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是新戊基。
- [0814] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是苄基。
- [0815] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的苄基。
- [0816] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被氟取代的苄基。
- [0817] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是2-氟苄基。
- [0818] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是3-氟苄基。
- [0819] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是4-氟苄基。
- [0820] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是苯乙基。
- [0821] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是甲氧基乙基。
- [0822] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是甲氧基甲基。
- [0823] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是异丙氧基甲基。
- [0824] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹为((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基。
- [0825] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环己基甲基。
- [0826] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环丁基甲基。
- [0827] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环丁基(羟基)甲基。
- [0828] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是羟甲基。
- [0829] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是3-羟丙基。
- [0830] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是2-氰基乙基。
- [0831] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹为(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基。
- [0832] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基甲基。
- [0833] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是3,3,3-三氟丙基。
- [0834] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是C₂-C₆烯基。

- [0835] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是(E)-丁-2-烯-1-基。
- [0836] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是C₃-C₈环烷基。
- [0837] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环己基。
- [0838] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环戊基。
- [0839] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环丁基。
- [0840] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是环丙基。
- [0841] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是5至10元杂芳基。
- [0842] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的5至10元杂芳基。
- [0843] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是噻吩-2-基。
- [0844] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是吡啶-2-基。
- [0845] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是5-氯吡啶-2-基。
- [0846] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是任选地被一个或多个基团取代的C₆-C₁₀芳基,所述基团各自独立地选自卤素、任选被卤素取代的C₁-C₆烷氧基和任选被卤素取代的C₁-C₆烷基,其中C₆-C₁₀芳基任选与杂环稠合。
- [0847] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是苯基。
- [0848] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是4-甲氧基苯基。
- [0849] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是3-三氟甲氧基苯基。
- [0850] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是2-三氟甲基苯基。
- [0851] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是2-氯苯基。
- [0852] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是2-氟苯基。
- [0853] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是3-氟苯基。
- [0854] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是2,3-二氟苯基。
- [0855] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基。
- [0856] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是CONHC₁-C₆烷基。
- [0857] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是被卤素取代的CONHC₁-C₆烷基。
- [0858] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是CONHCH₃。
- [0859] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是CONHCH₂CHF₂。
- [0860] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是NH(CO)R⁵,其中R⁵选自C₁-C₆烷氧基,任选地被C₆-C₁₀芳基取代的C₁-C₆烷基,任选地被卤素取代的C₆-C₁₀芳基,3-至8-元杂环烷基,和C₃-C₈环烷基。
- [0861] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是卤素。
- [0862] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是氯。
- [0863] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是溴。
- [0864] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是C₁-C₆烷硫基。
- [0865] 在式IIIa的一些实施方案中,R¹是甲硫基。
- [0866] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是乙氧基。
- [0867] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是正丙基。
- [0868] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是苄基。
- [0869] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是苯基。

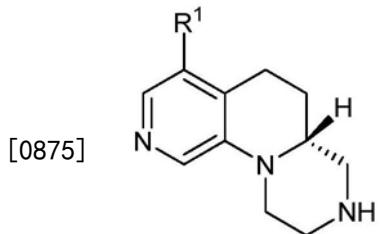
[0870] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是2-氯苯基。

[0871] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是2,3-二氟苯基。

[0872] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是吡咯烷基。

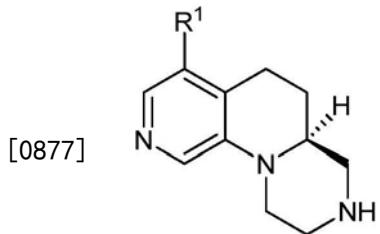
[0873] 在式IIIa的一些实施方案中,R⁵是环丙基。

[0874] 在一些实施方案中,式IIIa化合物选自式IIIa-i化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 IIIa-i

[0876] 在一些实施方案中,式IIIa化合物选自式IIIa-ii化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物:



式 IIIa-ii

[0878] 在式IIIa、IIIa-i或IIIa-ii的一些实施方案中,R¹选自:

[0879] a) 氢;

[0880] b) C₁-C₆烷基,其任选地被各自独立地选自以下的一个或多个基团取代:

[0881] 任选被卤素取代的C₆-C₁₀芳基;

[0882] 任选被3-至8-元杂环烷基取代的C₁-C₆烷氧基;

[0883] C₃-C₈环烷基;

[0884] OH;

[0885] CN;

[0886] 3-至8-元杂环烷基;

[0887] 5-至10-元杂芳基;

[0888] 和

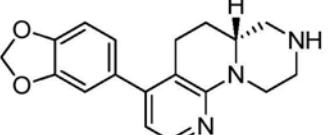
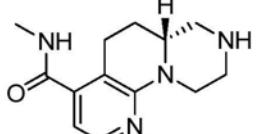
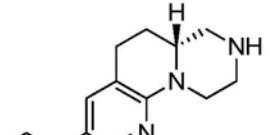
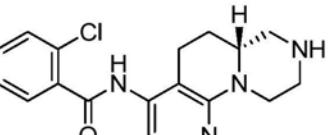
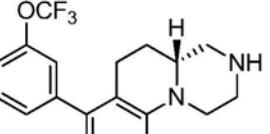
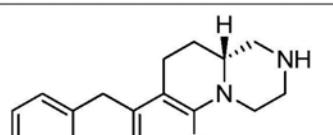
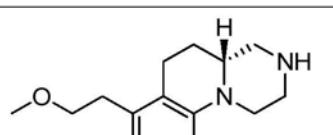
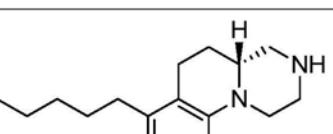
[0889] 卤素;

[0890] c) C₃-C₈环烷基;和

[0891] d) 卤素。

[0892] 式A的一些实施方案包括一种或多种化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物的每种组合,其选自表A中所示的下列组。

[0893] 表A

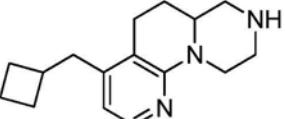
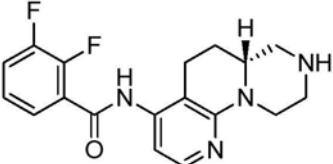
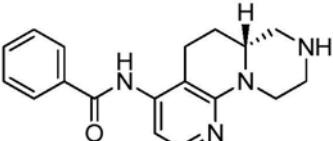
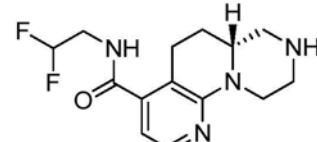
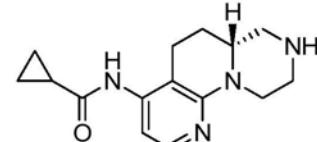
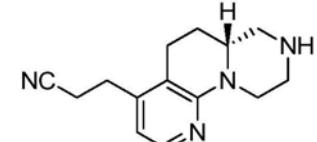
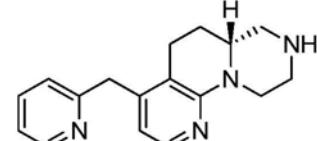
化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
101		(<i>R</i>)-4-(苯并[d][1, 3]二氧杂环戊烯-5-基)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
102		(<i>R</i>)- <i>N</i> -甲基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶-4-甲酰胺
103		(<i>R</i>)-3-丙基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
[0894]		(<i>R</i>)-2-氯- <i>N</i> -(6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶-4-基)苯甲酰胺
105		(<i>R</i>)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
106		(<i>R</i>)-4-苄基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
107		(<i>R</i>)-4-(2-甲氧基乙基)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
108		(<i>R</i>)-4-戊基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
109		(6a <i>R</i>)-4-(戊-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
110		(<i>R</i>)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
111 [0895]		(<i>R</i>)-4-异丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
112		(<i>R</i>)-4-丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
113		(<i>R</i>)-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
114		(<i>R</i>)-4-异丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
115		(<i>R</i>)-4-(3-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
116		(<i>R</i>)-4-(2-氟苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶
117		(<i>R</i>)-4-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶
118 [0896]		(<i>R</i>)-4-异戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶
119		(<i>R</i>)-4-(甲氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶
120		(<i>R</i>)-4-(环己基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶
121		(<i>R</i>)-4-新戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶
122		环丁基((<i>R</i>)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]杂啶-4-基)甲醇

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
123		(<i>R</i>)-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)氨基甲酸乙酯
124		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)-2-苯基乙酰胺
125 [0897]		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丁酰胺
126		(<i>R</i>)-4-(噻吩-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
127		(<i>R</i>)-4-环己基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
128		(<i>R</i>)-4-(4-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
129		(<i>R</i>)-4-乙基-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
130		(<i>R</i>)-3-苄基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
131		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丙酰胺
132 [0898]		(6a <i>R</i>)-4-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
133		(<i>R</i>)-4-(((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲氧基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
134		(<i>R</i>)-(2-(三氟甲基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
135		(<i>R</i>)-4-(4-甲氧基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
136		4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
137		4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
138		(<i>R</i>)-2,3-二氟- <i>N</i> -(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)苯甲酰胺
139 [0899]		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)苯甲酰胺
140		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺
141		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)环丙烷甲酰胺
142		(<i>R</i>)-3-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丙腈
143		(<i>R</i>)-4-(吡啶-2-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
144		(<i>R</i> , <i>E</i>)-4-(丁-2-烯-1-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
145		(<i>R</i>)-4-(异丙氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
146		(<i>R</i>)-4-(5-氯吡啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
[0900]		
147		(<i>R</i>)-4-环戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
148		(<i>R</i>)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
149		(<i>R</i>)-4-环丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
150		(<i>R</i>)-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
151		(<i>R</i>)-4-环丙基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
152		(<i>R</i>)-4-(3, 3, 3-三氟丙基)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶
153 [0901]		(<i>R</i>)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 7]萘啶
154		(<i>R</i>)-7-(环丁基甲基)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-六氢-1 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 6]萘啶
155		(<i>R</i>)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-六氢-1 <i>H</i> -吡嗪并[1, 2-a][1, 6]萘啶
156		(<i>R</i>)-4-溴-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-八氢-[1, 4]二氮杂[1, 2-a][1, 8]萘啶
157		(<i>R</i>)-4-(3, 3, 3-三氟丙基)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-八氢-[1, 4]二氮杂[1, 2-a][1, 8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
158		5-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡 嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
159		(R)-4-氯-2-(甲硫基)- 5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嗜啶 [5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二 氮杂卓
160 [0902]		(R)-4-氯-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢 嗜啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2- a][1,4]二氮杂卓
161		(R)-4-苯乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢- 5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
162		(R)-3-(4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢- 5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-3-基) 丙腈
163		(R)-4-乙基-3-(异丙氧基甲基)- 6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并 [1,2-a][1,8]萘啶
164		(R)-3-(环己基甲基)-4-乙基- 6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并 [1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
165		(6a <i>R</i>)-4-乙基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
166		(<i>R</i>)-3-环丁基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
167 [0903]		(<i>R</i>)-3-氯-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
168		(<i>R</i>)-8-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
169		(<i>R</i>)-4-氯-2-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶
170		(<i>R</i>)-4-(环戊基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶
171		(<i>R</i>)-3-(环戊基甲基)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶

化 合 物 编 号	化学结构	化学名称
172		(<i>R</i>)-4-溴-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5H-吡嗪并[1, 2-a][1, 7]萘啶
173 [0904]		(<i>R</i>)-4-丙基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5H-吡嗪并[1, 2-a][1, 7]萘啶
174		(<i>R</i>)-4-(环己基)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5H-吡嗪并[1, 2-a][1, 7]萘啶
175		(<i>R</i>)-4-苯基-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5H-吡嗪并[1, 2-a][1, 7]萘啶
176		(<i>R</i>)-4-(环丁基甲基)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-六氢-5H-吡嗪并[1, 2-a][1, 8]萘啶

[0905] 在一些实施方案中,本文提供的是图1-8中公开的中间体,其中图中的变量具有与本文所述相同的定义。

[0906] 贯穿本公开内容使用的式A、Ia或其他化学式的化合物可以制备,例如,如本文图1-8的合成方案中所公开的。这些方案旨在说明而不是限制性的。技术人员可以容易地理解和了解,可以以本领域已知的方式修改方案以得到相同或不同的化合物。

[0907] 另外,本文提供的单个化合物和化学组,包括其异构体、非对映异构体和对映异构体,包括其所有药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物。此外,本文提供的单个化合物和化学组的内消旋异构体包括其所有药学上可接受的盐、溶剂化物和特别是水合物。

[0908] 本文提供的化合物可根据本领域技术人员使用的关系公开文献程序制备。用于这些反应的示例性试剂和程序在下文的工作实施例中显示。保护和脱保护可通过本领域中通常已知的方法来进行(参见,例如GGreene, T.W. 和Wuts, P.G.M., Protecting Groups in

Organic Synthesis, 第三版, 1999 [Wiley])。

[0909] 应当理解, 本发明包括本文公开的每种化合物和通式的每种异构体、每种非对映异构体、每种对映异构体及其混合物, 就像它们各自单独公开了具有每种手性碳的特定立体化学名称一样。通过应用本领域技术人员所熟知的各种方法可以实现单个异构体和对映体的分离(例如, 通过手性HPLC、非对映异构体混合物的重结晶等)或单个异构体的选择性合成(例如通过对映体选择性合成等)。在一些实施方案中, 本文公开的化合物可以作为基本上不含其他立体异构体的立体异构体存在。本文所用的术语“基本上不含其它立体异构体”是指小于10%的其他立体异构体, 例如少于5%的其他立体异构体, 例如少于2%的其他立体异构体, 例如存在少于2%的其他立体异构体。

[0910] 还提供了用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中的化合物。

[0911] 还提供了用于减少食物摄入的方法中的化合物。

[0912] 还提供了用于诱导饱腹感的方法中的化合物。

[0913] 还提供了用于治疗或预防肥胖症的方法中的化合物。

[0914] 还提供了用于治疗肥胖症的方法中的化合物。

[0915] 还提供了用于预防肥胖的方法中的化合物。

[0916] 还提供了用于体重控制的化合物。

[0917] 在一些实施方案中, 体重管理还包括手术减重程序。

[0918] 在一些实施方案中, 体重管理包括体重减轻。

[0919] 在一些实施方案中, 体重管理包括维持体重减轻。

[0920] 在一些实施方案中, 体重管理还包括低卡路里饮食。

[0921] 在一些实施方案中, 体重管理还包括定期锻炼计划。

[0922] 在一些实施方案中, 体重管理还包括低卡路里饮食和定期锻炼计划。

[0923] 在一些实施方案中, 需要体重管理的个体是初始体重指数 $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的肥胖患者。

[0924] 在一些实施方案中, 需要体重管理的个体是在存在至少一种体重相关共患病症的情况下具有初始体重指数 $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ 的超重患者。

[0925] 在一些实施方案中, 体重相关的共患病症选自: 高血压、血脂异常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良和睡眠呼吸暂停。

[0926] 还提供了用于治疗抗精神病药诱导的体重增加的化合物。

[0927] 还提供了用于治疗2型糖尿病的方法的化合物。

[0928] 还提供了用于与一种或多种2型糖尿病药物组合治疗2型糖尿病的方法中使用的化合物。

[0929] 在一些实施方案中, 减少了对一种或多种2型糖尿病治疗的需要。

[0930] 在一些实施方案中, 消除了对一种或多种2型糖尿病治疗的需要。

[0931] 还提供了用于预防2型糖尿病的方法的化合物。

[0932] 在一些实施方案中, 减少了对其他2型糖尿病治疗的需要。

[0933] 在一些实施方案中, 消除了对其他2型糖尿病治疗的需要。

[0934] 还提供了用于治疗Prader-Willi综合征的方法的化合物。

[0935] 还提供了用于治疗成瘾的化合物。

[0936] 还提供了用于治疗药物和酒精成瘾的化合物。

- [0937] 还提供了用于治疗酒精成瘾的化合物。
- [0938] 还提供了用于治疗药物成瘾的化合物。
- [0939] 在一些实施方案中,药物选自苯异丙胺、取代苯异丙胺、苯并二氮杂卓、非典型苯并二氮杂受体配体、大麻、可卡因、右美沙芬、GHB、LSD、氯胺酮、单胺再摄取抑制剂、尼古丁、鸦片制剂、PCP、取代苯乙胺、裸头草碱和合成代谢类固醇。
- [0940] 在一些实施方案中,药物是尼古丁。
- [0941] 在一些实施方案中,药物是苯异丙胺。
- [0942] 在一些实施方案中,药物是取代苯异丙胺。
- [0943] 在一些实施方案中,药物是甲基苯异丙胺。
- [0944] 在一些实施方案中,药物是苯并二氮杂卓。
- [0945] 在一些实施方案中,药物是非典型苯并二氮杂受体配体。
- [0946] 在一些实施方案中,药物是大麻。
- [0947] 在一些实施方案中,药物是可卡因。
- [0948] 在一些实施方案中,药物是右美沙芬。
- [0949] 在一些实施方案中,药物是GHB。
- [0950] 在一些实施方案中,药物是LSD。
- [0951] 在一些实施方案中,药物是氯胺酮。
- [0952] 在一些实施方案中,药物是单胺再摄取抑制剂。
- [0953] 在一些实施方案中,药物是鸦片制剂。
- [0954] 在一些实施方案中,药物是PCP。
- [0955] 在一些实施方案中,药物是取代苯乙胺。
- [0956] 在一些实施方案中,药物是裸头草碱。
- [0957] 在一些实施方案中,药物是合成代谢类固醇。
- [0958] 还提供了用于帮助戒烟的化合物。
- [0959] 还提供了用于治疗烟草依赖性的化合物。
- [0960] 还提供了用于治疗尼古丁依赖性的化合物。
- [0961] 还提供了用于治疗酒精中毒的化合物。
- [0962] 还提供了用于治疗病理性赌博的方法的化合物。
- [0963] 还提供了用于治疗奖赏缺乏综合症的方法中的化合物。
- [0964] 还提供了用于治疗性成瘾的方法的化合物。
- [0965] 还提供了用于治疗强迫性谱系障碍的方法的化合物。
- [0966] 还提供了用于治疗冲动控制障碍的方法的化合物。
- [0967] 还提供了用于治疗咬指甲的方法的化合物。
- [0968] 还提供了用于治疗咬甲癖的方法的化合物。
- [0969] 还提供了用于治疗睡眠障碍的方法的化合物。
- [0970] 还提供了用于治疗失眠症的方法的化合物。
- [0971] 还提供了用于治疗断续性睡眠结构的方法的化合物。
- [0972] 还提供了用于治疗慢波睡眠障碍的方法的化合物。
- [0973] 还提供了用于治疗尿失禁的方法的化合物。

- [0974] 还提供了用于治疗精神病症的方法的化合物。
- [0975] 还提供了用于治疗精神分裂症的方法的化合物。
- [0976] 还提供了用于治疗神经性厌食症的方法中的化合物。
- [0977] 还提供了用于治疗神经性贪食症的方法的化合物。
- [0978] 还提供了用于治疗阿尔茨海默病的方法的化合物。
- [0979] 还提供了用于治疗性功能障碍的方法的化合物。
- [0980] 还提供了用于治疗勃起功能障碍的方法的化合物。
- [0981] 还提供了用于治疗癫痫的方法的化合物。
- [0982] 还提供了用于治疗运动障碍的方法的化合物。
- [0983] 还提供了用于治疗帕金森病的方法的化合物。
- [0984] 还提供了用于治疗抗精神病药诱导的运动障碍的方法中的化合物。
- [0985] 还提供了用于治疗高血压的方法的化合物。
- [0986] 还提供了用于治疗血脂异常的方法中的化合物。
- [0987] 还提供了用于治疗非酒精性脂肪肝疾病的方法的化合物。
- [0988] 还提供了用于治疗肥胖相关肾病的方法中的化合物。
- [0989] 还提供了用于治疗睡眠呼吸暂停的方法的化合物。
- [0990] 适应症
- [0991] 体重管理
- [0992] FDA批准用于减肥,BELVIQ与低热量饮食和增加身体活动一起用于成年人的长期体重管理,所述成人肥胖(BMI为 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 或更高)或超重(BMI为 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 或更大),具有至少一种与体重有关的医学病症(例如,高血压、高胆固醇或2型糖尿病)(www.belviq.com)。
- [0993] 在一些实施方案中,需要体重管理的个体是超重的个体。在一些实施方案中,需要体重管理的个体是具有过量内脏肥胖的个体。在一些实施方案中,需要体重管理的个体是肥胖的个体。为了确定个体是否超重或肥胖,可以确定个体的体重、体重指数(BMI)、腰围或体脂百分比,以确定个体是否满足体重阈值、BMI阈值、腰围阈值或体脂百分比阈值。
- [0994] 体重的确定可以通过使用体重的视觉估计,使用重量测量装置,例如电子体重秤或机械臂秤。在一些实施方案中,需要体重管理的个体是体重大于约90kg、大于约100kg或大于约110kg的成年男性。在一些实施方案中,需要体重管理的个体是体重大于约80kg、大于约90kg或大于约100kg的成年女性。在一些实施方案中,所述个体是青春期前的并且具有大于约30kg、大于约40kg或大于约50kg的体重。
- [0995] 个体是超重还是肥胖可以基于它们的体重指数(BMI)来确定,通过将体重(kg)除以身高的平方(m^2)来计算体重指数。因此,BMI的单位是 kg/m^2 ,并且可以计算与每个十年生命中的最小死亡率相关的BMI范围。根据世界卫生组织(W.H.O.)的分类,超重定义为BMI在 $25\text{-}30\text{kg}/\text{m}^2$ 范围内,肥胖定义为BMI大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ (见下面详细的W.H.O.BMI分类)。
- [0996] 成人体重不足、超重和肥胖的国际分类根据BMI(世界卫生组织)

分类	BMI (kg/m^2)	
	主要截止点	额外截止点
体重不足	<18.50	<18.50
严重瘦弱	<16.00	<16.00
中等瘦弱	16.00 – 16.99	16.00 – 16.99
温和瘦弱	17.00 – 18.49	17.00 – 18.49
正常范围	18.50 – 24.99	18.50 – 22.99
		23.00 – 24.99
[0997]	超重	≥ 25.00
肥胖前期	25.00 – 29.99	25.00 – 27.49
		27.50 – 29.99
肥胖	≥ 30.00	≥ 30.00
肥胖 I 级	30.00 – 34.99	30.00 – 32.49
		32.50 – 34.99
肥胖 II 级	35.00 – 39.99	35.00 – 37.49
		37.50 – 39.99
肥胖 III 级	≥ 40.00	≥ 40.00

[0998] 体重指数的健康范围,以及是否超重或肥胖的其他指标,也可能取决于遗传或种族差异。例如,由于亚洲人群在BMI低于白种人时会对健康产生负面影响,因此一些国家已经为其人群重新定义了肥胖。例如,在日本,任何大于25的BMI被定义为肥胖,而在中国,任何大于28的BMI被定义为肥胖。类似地,体重、腰围或体脂百分比的不同阈值可用于不同的个体群体。上表中包含的额外截止点(例如,23、27.5、32.5和37.5)被添加作为公共卫生行动的点。世界卫生组织建议各国应将所有类别用于报告目的,以促进国际比较。

[0999] BMI的确定可以通过使用BMI的视觉估计,使用诸如测距仪或高度杆的高度测量装置以及使用重量测量装置,例如电子体重秤或机械臂秤。在一些实施方案中,需要体重管理的个体是BMI大于约 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $26\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $29\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $31\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $32\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $33\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $34\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $36\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $37\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $38\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $39\text{kg}/\text{m}^2$ 、或大于约 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的成年人。在一些实施方案中,个体是青春期前,BMI大于约 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $21\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $22\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $23\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $24\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $26\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $29\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $31\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $32\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $33\text{kg}/\text{m}^2$ 、大于约 $34\text{kg}/\text{m}^2$ 、或大于约 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[1000] 腰围的确定可以通过使用腰围的视觉估计或使用诸如卷尺的腰围测量装置来确

定。

[1001] 确定个体腰围和体脂百分比的健康范围取决于性别。例如，女性腰围通常小于男性，因此女性超重或肥胖的腰围阈值较低。此外，女性的体脂百分比通常高于男性，因此女性超重或肥胖的体脂百分比阈值高于男性。此外，BMI的健康范围以及是否超重或肥胖的其他指标可能取决于年龄。例如，考虑一个人是超重还是肥胖的体重阈值对于儿童(青春期前个体)而言比成人低。

[1002] 在一些实施方案中，需要体重管理的个体是腰围大于约100cm、大于约110cm、大于约120cm、大于约110cm的成年男性或腰围大于约80cm、大于约90cm、或大于约100cm的成年女性。在一些实施方案中，个体是青春期前的，腰围约大于约60cm、大于约70cm或大于约80cm。

[1003] 体脂百分比的测定可以通过使用体脂百分比的视觉估计或使用体脂百分比测量装置，如生物电阻抗、计算机断层扫描、磁共振成像、近红外相互作用、双能X射线吸收测定法、使用超声波、使用人体平均密度测量、使用皮褶方法、或使用高度和周长方法。在一些实施方案中，需要体重管理的个体是体脂百分比大于约25%、大于约30%或大于约35%的成年男性或体脂百分比大于约30%、大于约35%、或大于约40%的成年女性。在一些实施方案中，个体是青春期前的，其体脂百分比大于约30%、大于约35%、或大于约40%。

[1004] 在一些实施方案中，改进本文提供的化合物的施用包括向个体开处方或施用减肥药或程序以与本文提供的化合物组合使用。

[1005] 抗精神病药引起的体重增加

[1006] 抗精神病药物诱导的体重增加是抗精神病药物的严重副作用，其可导致患者的发病率、死亡率和不依从性增加。虽然 $5-HT_{2C}$ 受体的拮抗作用可能有所贡献，但抗精神病药物引起的体重增加的机制尚不完全清楚。动物研究表明，最有可能导致体重增加的药物氯氮平和奥氮平对下丘脑含神经肽Y的神经元有直接影响；这些神经元介导循环厌食激素瘦蛋白对控制食物摄入的影响(Association Between Early and Rapid Weight Gain and Change in Weight Over One Year of Olanzapine Therapy in Patients with Schizophrenia and Related Disorders; Kinon, B.J.等人, Journal of Clinical Psychopharmacology (2005), 25 (3), 255-258)。此外，显著总体重增加已在接受 $5-HT_{2C}$ 受体拮抗剂奥氮平治疗的精神分裂症或相关病症的患者中发现(The 5-HT_{2C} Receptor and Antipsychotic-Induced Weight Gain-Mechanisms and Genetics; Reynolds G.P.等人; Journal of Psychopharmacology (2006), 20 (4 Suppl), 15-8)。因此， $5-HT_{2C}$ 受体激动剂例如本文所提供的化合物可用于治疗抗精神病药诱导的体重增加。

[1007] 糖尿病

[1008] 众所周知， $5-HT_{2C}$ 受体激动剂在肥胖和2型糖尿病小鼠模型中显著改善葡萄糖耐受性并降低血浆胰岛素，激动剂浓度为对摄食行为、能量消耗、运动活动、体重或脂肪量无影响(Serotonin 2C Receptor Agonists Improve Type 2 Diabetes via Melanocortin-4 Receptor Signaling Pathways; Ligang, Z.等人, Cell Metab. 2007年11月7日; 6 (5): 398-405)。

[1009] 作为3期临床试验计划的一部分，BELVIQ在一项随机、安慰剂对照、多部位双盲试验中对604名接受口服高血糖药治疗的2型糖尿病控制不佳的成人进行了评估(“BL00M-

DM”。在血糖、血脂和血压家族中,BELVIQ组患者相对于安慰剂在HbA1c和空腹血糖方面取得了统计学上的显著改善。BELVIQ(10mg BID)患者HbA1c降低0.9%,而安慰剂组降低0.4% ($p<0.0001$),空腹血糖降低27.4%,而安慰剂组降低11.9% ($p<0.001$)。患有2型糖尿病的患者中,在同时服用BELVIQ且血糖控制平均改善的患者中使用药物治疗糖尿病的减少。具体地, BELVIQ组的磺脲类和噻唑烷二酮类药物的平均日剂量减少16-24%,安慰剂组增加 (Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas,E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P)。在排除糖尿病患者的研究中,群体是胰岛素抗性的,如基线稳态评估模型所示-胰岛素抗性(HOMA-IR)值大于1.5。与安慰剂(+0.6mg/dL)相比,BELVIQ(-0.2mg/dL)的平均空腹血糖在统计学上显著降低,并且BELVIQ引起HbA1c的小但统计学显著的降低。在一项研究中,BELVIQ组空腹胰岛素(-3.3μIU/mL)相对于安慰剂(-1.3μIU/mL)显著下降,导致与安慰剂(-0.2)比较,BELVIQ组胰岛素抗性(由HOMA-IR表示)显著改善(-0.4)。因此,本文提供的化合物可用于预防和治疗2型糖尿病。

[1010] Prader-Willi综合症

[1011] Prader-Willi综合征(PWS)是一种母系印记的人类疾病,由于染色体15q11-13上父本基因表达的丧失引起,其特征在于复杂表型,包括认知缺陷、婴儿肌张力过低症和发育停滞、身材矮小、性腺机能减退和饮食过多,这可能导致病态肥胖(Goldstone, 2004; Nicholls和Knepper, 2001)。文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂,如本文提供的化合物,用于治疗PWS(Mice with altered serotonin 2C receptor RNA editing display characteristics of Prader-Willi syndrome. Morabito,M.V.等人, Neurobiology of Disease 39 2010) 169-180; 和Self-injurious behavior and serotonin in Prader-Willi syndrome. Hellings,J.A. 和Warnock,J.K. Psychopharmacology bulletin (1994), 30 (2), 245-50)。

[1012] 物质滥用和其他成瘾

[1013] 成瘾是大脑奖赏、动机、记忆和相关回路的主要慢性疾病。这些回路中的功能障碍导致特有的生物、心理、社会和精神表现。这反映在个体病理学上追求物质使用和其他行为的奖赏和/或缓解。成瘾的特点是无法持续放弃、行为控制受损、渴望、对一个人的行为和人际关系的重大问题的认识减少,以及功能失调的情绪反应。与其他慢性疾病一样,成瘾通常涉及复发和缓解的周期。如果没有治疗或参与恢复活动,成瘾是渐进的,可能导致残疾或过早死亡。

[1014] 外部线索的力量可以引发渴望和吸毒,以及增加参与其他潜在成瘾行为的频率,也是成瘾的一个特征,海马体在记忆先前的欣快或烦躁经历中很重要,并且杏仁体在动机集中于选择与过去经历相关的行为方面很重要。虽然有些人认为成瘾者和不成瘾者之间的区别在于酒精/药物使用的数量或频率、成瘾行为(如赌博或消费)的参与或暴露于其他外部奖赏(如食物或性),但成瘾的一个特征方面是个体对这种暴露、压力源和环境线索暗示作出反应的定性方式。成瘾者追求物质使用或外部奖赏的方式的一个特别的病态方面是尽管积累了不良后果,但仍然关注、着魔和/或追求奖赏(例如酒精和其他药物使用)。这些表

现可以强制性或冲动性地发生,作为控制受损的反映。

[1015] 5-HT_{2C}受体的激动剂如本文提供的化合物在物质滥用、成瘾和复发的啮齿动物模型中具有活性,并且在文献中强烈支持这些激动剂通过调节多巴胺功能起作用。

[1016] 1.吸烟和烟草使用

[1017] 烟草使用会导致烟草/尼古丁依赖和严重的健康问题。戒烟可以显著降低患吸烟相关疾病的风险。烟草/尼古丁依赖是一种慢性病,往往需要反复干预。

[1018] 2.药物成瘾

[1019] 文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂例如本文提供的化合物用于治疗药物成瘾 (Novel Pharmacotherapeutic Approaches for the Treatment of Drug Addiction and Craving;Heidbreder et al,Current Opinion in Pharmacology (2005) ,5(1) ,107-118)。

[1020] 3.酒精中毒

[1021] 文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物治疗酒精中毒 (An Investigation of the Role of 5-HT_{2C} Receptors in Modifying Ethanol Self-Administration Behaviour;Tomkins et al.Pharmacology, biochemistry, and behavior (2002) ,71 (4) ,735-44)。

[1022] 4.病理性赌博

[1023] 文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂例如本文提供的化合物用于治疗病理性赌博。Marazziti,D.等人发现血小板5-HT转运蛋白病理性赌博患者的最大结合能力显著低于健康受试者。病理性赌博患者在血小板5-HT转运蛋白水平显示出功能障碍,这表明5-HT系统参与了这种情况。(Decreased Density of the Platelet Serotonin Transporter in Pathological Gamblers;Marazziti,D.et al.,Neuropsychobiology (2008) ,57 (1-2) ,38-43.)

[1024] 5.奖赏缺陷综合症;性成瘾

[1025] 多巴胺能系统,特别是多巴胺D2受体,已涉及奖赏机制。当多巴胺(DA)从伏隔核神经元释放并与多巴胺D2受体相互作用时,中脑边缘脑区神经递质相互作用的净效应诱导“奖赏”。“奖赏级联”涉及5-羟色胺的释放,其反过来在下丘脑刺激脑啡肽,其进而抑制黑质的GABA,这又微调在伏隔核或“奖赏部位”释放的DA的量。众所周知,在奖赏部位的正常情况下,DA可以维持我们的正常驱使。事实上,DA已经被称为“快乐分子”和/或“抗应激分子”。当DA被释放到突触中时,它会刺激一些DA受体(D1-D5),从而增加幸福和减压的感受。文献的共识表明,当大脑奖赏级联出现功能障碍时,这可能是由某些遗传变异(多基因)引起的,特别是在导致低多巴胺能特性的DA系统中,该人的大脑需要DA修复至感觉良好。这种特质导致多种寻求药品的行为。这是因为酒精、可卡因、海洛因、大麻、尼古丁和葡萄糖都会引起脑DA的激活和神经元释放,这可以满足异常的渴望。当然,经过十年的研究,我们可以充满信心地说DAD2受体A1等位基因的携带者已经损害了D2受体。因此,缺乏D2受体导致个体具有多种成瘾性、冲动性和强迫性行为倾向的高风险,例如严重酗酒、可卡因、海洛因、大麻和尼古丁使用、葡萄糖暴食、病理性赌博、性成瘾、ADHD、抽动秽语综合征、自闭症、慢性暴力、创伤后应激障碍、精神分裂/回避群、行为障碍和反社会行为。为了解释由于多种基因和环境刺激(多效性)以及由此导致的异常行为导致的奖赏级联的分解,Blum将这种低多巴胺能性特征统一在奖赏缺陷综合症的标题下。(Reward Deficiency Syndrome:a Biogenetic

Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive, and Compulsive Behaviors; Blum K. et al.; Journal of psychoactive drugs (2000), 32 Suppl, i-iv, 1-112.) 因此本文提供的化合物可用于治疗奖赏缺乏综合征、多种成瘾性、冲动性和强迫性行为倾向,如严重酗酒、可卡因、海洛因、大麻和尼古丁使用、葡萄糖暴食、病理性赌博、性成瘾、多动症、抽动秽语综合征、自闭症、慢性暴力、创伤后应激障碍、精神分裂/回避群、行为障碍和反社会行为。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗性成瘾。

[1026] 强迫性谱系障碍;冲动控制障碍;咬甲癖

[1027] 强迫性谱系障碍(OCSD)的发病率、通过现象学和病因学的相似性与强迫症(OCD)相关的一组病症越来越被认识到。5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI)已显示出作为身体变形障碍、疑病症、咬甲癖和心因性躁狂的一线短期治疗的益处,在拔毛癖、病理性赌博和强迫性购买中具有一些益处。(Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: a Review of the Evidence-Based Treatments. Ravindran A.V.等人, Canadian journal of psychiatry, (2009), 54 (5), 331-43)。此外,通过给予5-羟色胺再摄取抑制剂如氯米帕明、氟伏沙明、氟西汀、齐美利定和舍曲林或其盐,治疗诸如拔毛癖(拔毛)、病理性赌博、狂热症、盗窃癖和间歇性爆发性疾病以及咬甲癖(咬指甲)等冲动控制障碍。在5周的试验中观察到用氯米帕明的显著改善(Method of Treating Trichotillomania and Onychophagia, Swedo, S.E. et al., PCT Int. Appl. (1992), WO 9218005A1 19921029)。因此,本文提供的化合物可用于治疗身体变形障碍、疑病症、咬甲癖、心因性躁狂、拔毛癖、病理性赌博、强迫性购买、狂热症、盗窃癖和间歇性爆发性疾病。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗咬甲癖。

[1028] 睡眠

[1029] 文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物治疗失眠、增加慢波睡眠、睡眠巩固和治疗断续性睡眠结构。(The Role of Dorsal Raphe Nucleus Serotonergic and Non-Serotonergic Neurons, and of their Receptors, in Regulating Waking and Rapid Eye Movement (REM) Sleep; Monti, J.M.; Sleep medicine reviews (2010), 14 (5), 319-27)。此外,5-HT_{2C}受体敲除小鼠表现出比野生型更多的清醒和更少的慢波睡眠(Serotonin 1B and 2C Receptor Interactions in the Modulation of Feeding Behaviour in the Mouse; Dalton, G.L. et al., Psychopharmacology (2006), 185 (1), 45-57)。然而,5-HT_{2C}受体激动剂m-氯苯基哌嗪(mCPP)已被证明可减少人类的慢波睡眠(Decreased Tryptophan Availability but Normal Post-Synaptic 5-HT2C Receptor Sensitivity in Chronic Fatigue Syndrome; Vassallo, C.M.等人, Psychological medicine (2001), 31 (4), 585-91)。

[1030] 尿失禁

[1031] 血清素能系统已广泛涉及膀胱功能的控制。已经证明,表达5-HT₃和5-HT₄受体的神经节前纤维和神经节5-羟色胺能神经元以及表达5-HT₁和5-HT₂受体的效应平滑肌细胞正在积极参与调节兔膀胱收缩活动(Role of Serotonin Receptors in Regulation of Contractile Activity of Urinary Bladder in Rabbits; Lychkova, A.E. and Pavone, L.M., Urology 2013 Mar; 81 (3): 696)。此外,文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂例如本文提供的化合物用于治疗尿失禁(Discovery of a Novel Azepine Series of Potent and Selective 5-HT_{2C} Agonists as Potential Treatments for Urinary Incontinence;

Brennan et al.; Bioorganic&medicinal chemistry letters (2009), 19 (17), 4999-5003)。

[1032] 精神疾病

[1033] 文献中支持使用5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物及其前药用于治疗精神疾病 (5-HT_{2C} Receptor Agonists as an Innovative Approach for Psychiatric Disorders; Rosenzweig-Lipson et al., Drug news&perspectives (2007), 20 (9), 565-71; and Naughton et al., Human Psychopharmacology (2000), 15 (6), 397-415)。

[1034] 1. 精神分裂症

[1035] 5-HT_{2C}受体是一种高度复杂、高度调节的受体,广泛分布于整个大脑。5-HT_{2C}受体与多个信号转导途径偶联,导致许多细胞内信号分子的结合。此外,存在5-HT_{2C}受体的多个等位基因变体,并且受体在编码区中进行RNA编辑。表明激动剂或拮抗剂在治疗精神分裂症中的效用的研究进一步强调了这种受体的复杂性。来自神经化学、电生理学和行为学观点的5-HT_{2C}激动剂的临床前概况表明了没有锥体外系症状或体重增加的抗精神病样功效。最近,选择性5-HT_{2C}激动剂戊卡色林(vabicaserin)在精神分裂症患者的II期试验中显示出临床功效,而没有体重增加和低锥体束外副作用倾向。这些数据非常令人鼓舞,并且表明本文提供的化合物可用于治疗精神疾病,例如精神分裂症(5-HT_{2C} Agonists as Therapeutics for the Treatment of Schizophrenia. Rosenzweig-Lipson, S.等人, Handbook of Experimental Pharmacology (2012), 213 (Novel Antischizophrenia Treatments), 147-165)。

[1036] 2. 进食障碍

[1037] 5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物可用于治疗患有进食障碍的个体的精神病症状和行为,所述进食障碍例如但不限于神经性厌食症和神经性贪食症。患有神经性厌食症的个体经常表现出社交孤立。厌食症患者经常表现出抑郁、焦虑、迷恋、完美主义特征、僵化的认知风格以及性行为不感兴趣的症状。其他饮食失调包括神经性厌食症、神经性贪食症、暴食症(强迫性进食)和ED-NOS(即未另行规定的进食障碍-官方诊断)。被诊断患有ED-NOS的个体具有非典型的进食障碍,包括个体满足除特定诊断的一些标准之外的所有情况。个人在食物和体重方面所做的事情既不正常也不健康。

[1038] 阿尔茨海默病

[1039] 5-HT_{2C}受体在阿尔茨海默病(AD)中起作用。目前处方AD的治疗剂是胆碱模拟剂,其通过抑制酶乙酰胆碱酯酶起作用。由此产生的效果是乙酰胆碱水平增加,这适度地改善AD患者的神经元功能和认知。虽然胆碱能神经元功能障碍是AD的早期表现,但尝试用这些药物减缓疾病进展只取得了一定的成功,可能是因为可以施用的剂量受外周胆碱能副作用如震颤、恶心、呕吐和口干的限制。此外,随着AD的进展,这些药物由于持续的胆碱能神经元损失而倾向于丧失其有效性。

[1040] 因此,需要在AD中具有有益作用的药剂,特别是通过改善认知和减缓或抑制疾病进展来缓解症状,而没有用现有疗法观察到的副作用。因此,仅在脑中表达的5-羟色胺5-HT_{2C}受体是有吸引力的靶标,并且5-HT_{2C}受体的激动剂如本文提供的化合物可用于治疗AD。

[1041] 性功能障碍;勃起功能障碍

[1042] 可与5-HT_{2C}受体功能相关的另一种疾病、病症或病况是勃起功能障碍(ED)。勃起功

能障碍是无法实现或维持足够刚性的勃起以进行性交、射精或两者兼而有之。据估计,美国有2千万至3千万男性在他们的生命中的某个时间出现这种情况。病情的患病率随着年龄的增长而增加。40岁的男性中有百分之五的人报告ED。到65岁时,这一比率增加到15%到25%之间,75岁以上的男性增加到55%。

[1043] 勃起功能障碍可能由许多不同的问题引起。这些包括欲望或性欲的丧失、无法维持勃起、早泄、缺乏排放和无法达到性高潮。通常,这些问题中不止一个同时存在。这些病症可能继发于其他疾病状态(通常是慢性病)、是泌尿生殖系统或内分泌系统特定疾病的结 果、继发于药物治疗(如抗高血压药、抗抑郁药、抗精神病药等)或精神问题的结果。勃起功能障碍,当器官时,主要是由于与动脉粥样硬化、糖尿病和高血压相关的血管不规则。

[1044] 有证据表明使用5-羟色胺5-HT_{2C}激动剂治疗男性和女性的性功能障碍。5-羟色胺5-HT_{2C}受体参与感觉信息的处理和整合、中枢单胺能系统的调节、神经内分泌反应的调节、焦虑、摄食行为和脑脊液的产生(Tecott,L.H.等人,Nature374:542-546(1995))。此外,5-羟色胺5-HT_{2C}受体涉及大鼠、猴子和人类阴茎勃起的调节。因此,本文提供的化合物可用于治疗性功能障碍和勃起功能障碍。

[1045] 癫痫发作病

[1046] 证据表明单胺类、去甲肾上腺素和5-羟色胺在癫痫发作病的病理生理学中的作用(Electrophysiological Assessment of Monoamine Synaptic Function in Neuronal Circuits of Seizure Susceptible Brains;Waterhouse,B.D.;Life Sciences (1986),39(9),807-18)。因此,5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物可用于治疗癫痫发作病。

[1047] 癫痫是一种发作性脑功能障碍综合征,其特征是反复发生不可预测的自发性癫痫发作。小脑功能障碍是颞叶癫痫的公认并发症,并且与癫痫发作、运动缺陷和记忆障碍有关。已知5-羟色胺通过5-HT_{2C}受体对小脑功能发挥调节作用。(Down-regulation of Cerebellar 5-HT_{2C} Receptors in Pilocarpine-Induced Epilepsy in Rats: Therapeutic Role of Bacopa monnieri Extract; Krishnakumar,A. et al., Journal of the Neurological Sciences (2009),284(1-2),124-128)。缺乏功能性5-HT_{2C}-受体的突变小鼠也易于因癫痫发作而自发死亡(Eating Disorder and Epilepsy in Mice Lacking 5-HT_{2C}Serotonin Receptors; Tecott,L.H. et al., Nature. 1995 Apr 6;374 (6522):542-6)。此外,在选择性5-羟色胺再摄取抑制剂西酞普兰作为治疗癫痫控制不佳的非抑郁症患者的补充的初步试验中,癫痫发作频率中位数下降了55.6%(The Anticonvulsant Effect of Citalopram as an Indirect Evidence of Serotonergic Impairment in Human Epileptogenesis; Favale,E. et al., Seizure. 2003 Jul;12(5):316-8)。因此,5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物可用于治疗癫痫。例如,5-HT_{2C}受体激动剂如本文所提供的化合物可用于治疗全身性非惊厥性癫痫、全身性惊厥性癫痫、小发作癫痫持续状态、大发作癫痫持续状态、有或没有意识损伤的部分性癫痫、婴儿痉挛、或部分性癫痫持续状态。

[1048] Dravet综合症,也称为婴儿期严重肌阵挛性癫痫(SMEI),是儿童癫痫的灾难性形式,其中儿童对标准抗癫痫药物无反应。平均死亡年龄为4-6岁。如果患者存活超过这个年龄,他们可能会智力迟钝。来自20年案例研究的数据表明,给予低剂量的间接作用5-羟色胺激动剂芬氟拉明可以阻止患有Dravet综合征的患者。因此,5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物可用于治疗Dravet综合征。

[1049] 运动障碍

[1050] 基底神经节是脊椎动物大脑中高度相互关联的皮质下核群,不仅在控制运动方面起着关键作用,而且在一些认知和行为功能方面也起着关键作用。最近的几项研究强调,中枢神经系统(CNS)中的5-羟色胺能通路密切参与基底神经节的调节和人类不自主运动障碍的病理生理学。这些观察结果得到解剖学证据的支持,证明了基底神经节的大约5-羟色胺能神经支配。事实上,据报道,5-羟色胺能终端与纹状体、苍白球、丘脑和黑质中含有多巴胺(DA)的神经元和含有 γ -氨基丁酸(GABA)的神经元形成突触接触。这些大脑区域含有最高浓度的5-羟色胺(5-HT),黑质网状物接受最大的输入。此外,在这些结构中,已经揭示了5-HT不同受体亚型的高表达(Serotonin Involvement in the Basal Ganglia Pathophysiology: Could the 5-HT_{2C} Receptor be a New Target for Therapeutic Strategies? Di Giovanni, G. et al., Current medicinal Chemistry (2006), 13 (25), 3069-81)。因此,5-HT_{2C}受体激动剂如本文提供的化合物可用于治疗运动障碍。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗帕克森病(parkinsonism)。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗与抗精神病药物使用相关的运动障碍。

[1051] 高血压

[1052] 在没有2型糖尿病的患者的临床试验中,2.2%的用BELVIQ的患者和1.7%的用安慰剂的患者降低了抗高血压药物的总日剂量,而2.2%和3.0%分别增加了总日剂量。在没有2型糖尿病的患者中,与用BELVIQ治疗的患者相比,接受安慰剂治疗的患者数量更多的患者开始出现血脂异常和高血压治疗。在2型糖尿病患者中,用BELVIQ患者的8.2%和用安慰剂患者的6.0%降低了抗高血压药物的总日剂量,而6.6%和6.3%分别增加了总日剂量(Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P)。因此,5-HT_{2C}受体激动剂例如本文提供的化合物可用于治疗高血压。

[1053] 血脂异常

[1054] 在没有2型糖尿病的患者的临床试验中,在试验期间,1.3%的用BELVIQ的患者和0.7%的用安慰剂的患者降低了用于治疗血脂异常的药物的每日总剂量;2.6%和3.4%分别增加了这些药物的使用。在没有2型糖尿病的患者中,与用BELVIQ治疗的患者相比,接受安慰剂治疗的患者数量更多的患者开始出现血脂异常和高血压治疗。在2型糖尿病的患者中,在试验期间,5.5%的用BELVIQBID的患者和2.4%的用安慰剂的患者降低了用于治疗血脂异常的药物的每日总剂量;3.1%和6.7%分别增加了这些药物的使用。(Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P)。因此,5-HT_{2C}受体激动剂例如本文所提供的化合物可用于治疗血脂异常。

[1055] 非酒精性脂肪肝疾病

[1056] 非酒精性脂肪肝疾病包括一系列肝脏疾病。现在,多达31%的成人和16%的儿童患有单纯的脂肪变性或脂肪肝。在患有脂肪变性的患者中,约5%会患上非酒精性脂肪性肝炎(NASH),其中脂肪变性伴有炎症和纤维化。高达25%的NASH患者将进展为肝硬化。NASH是美国肝脏移植的第三大指标,如果目前的趋势持续下去,它将成为最常见的指征。因此,了解其发病机制和治疗方法至关重要。通过减少热量摄入和增加体力活动的体重的总体减少是目前NASH治疗的主流(Dietary Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis; Perito,E.R.,et al.;Disclosures Curr Opin Gastroenterol,2013;29 (2) :170-176)。因此,由于其降低食物摄取和诱导饱腹感的能力,5-HT_{2C}受体激动剂例如本文所提供的化合物可用于治疗非酒精性脂肪肝疾病。

[1057] 肥胖相关的肾病

[1058] 肥胖被确定为糖尿病、高血压和心血管疾病增加的重要因素,所有这些都可以促进慢性肾病。最近,人们越来越认识到,即使没有这些风险,肥胖本身也会显著增加慢性肾病并加速其进展。(Scope and mechanisms of obesity-related renal disease; Hunley, T.E.et al.;Current Opinion in Nephrology&Hypertension (2010) ,19 (3) ,227-234)。因此,由于它们治疗肥胖的能力,5-HT_{2C}受体激动剂例如本文所提供的化合物可用于治疗肥胖有关的肾脏疾病。

[1059] 儿茶酚胺抑制

[1060] 将本文提供的化合物给予个体导致个体去甲肾上腺素水平的降低,而与体重减轻无关。5-HT_{2C}受体激动剂例如本文提供的化合物可用于治疗由个体的去甲肾上腺素水平的减少改善的治疗病症,其中所述病症包括但不限于高同型半胱氨酸血症(hypernorepinephrinemia)、心肌病、心脏肥大、心肌梗死后重塑中心肌细胞肥大、心率加快、血管收缩、急性肺血管收缩、高血压、心力衰竭、中风后心功能不全、心律失常、代谢综合征、脂代谢异常、体温过高、库欣综合征、嗜铬细胞瘤、癫痫、阻塞性睡眠呼吸暂停、失眠、青光眼、骨关节炎、类风湿性关节炎和哮喘。

[1061] 还提供了在试图停止或减轻使用烟草产品的个体中帮助停止或减轻使用烟草产品的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。在一些实施方案中,帮助停止使用烟草产品是帮助戒烟以及个体试图停止使用烟草产品是个体试图戒烟。

[1062] 还提供帮助停止使用烟草产品和预防相关的体重增加的方法,包括步骤:开处方和/或施用有效量的本发明提供的化合物给试图停止使用烟草制品的个体。在一些实施方案中,帮助停止使用烟草产品是帮助戒烟以及个体试图停止使用烟草产品是个体试图戒烟。

[1063] 还提供了在试图减少吸烟频率的个体中减少吸烟频率的方法,其包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本发明提供的化合物。

[1064] 还提供了在试图戒烟的个体中控制与戒烟相关的体重增加的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。

[1065] 还提供了在试图戒烟的个体中减少与戒烟相关的体重增加的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。

[1066] 还提供了在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。

[1067] 还提供了在试图停止尼古丁使用的个体中减小尼古丁复用的可能性的方法,包括以下步骤:开处方和/或向所述个体施用有效量的本文提供的化合物。

[1068] 与尼古丁成瘾和戒烟有关的方法

[1069] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:

[1070] 选择初始 $BMI \geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ 的个体;和

[1071] 开处方和/或施用有效量的从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物中选择的化合物给个体至少一年。

[1072] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:

[1073] 施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物给个体;

[1074] 在所述施用期间监测个体的 BMI ;和

[1075] 如果在所述施用期间个体的 BMI 变为 $< 18.5\text{kg}/\text{m}^2$,则停止所述施用。

[1076] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:

[1077] 施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物给初始 $BMI \leq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 的个体;

[1078] 在所述施用期间监测个体的体重;和

[1079] 如果在所述施用期间个体的体重减少超过约1%,则停止所述施用。

[1080] 在一些实施方案中,如果在所述施用期间个体的体重减少超过约2%,则停止所述施用。在一些实施方案中,如果在所述施用期间个体的体重减少超过约3%,则停止所述施用。在一些实施方案中,如果在所述施用期间个体的体重减少超过约4%,则停止所述施用。在一些实施方案中,如果在所述施用期间个体的体重减少超过约5%,则停止所述施用。

[1081] 还提供了用于以下的方法:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、

成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性,其包括:

[1082] 施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物给个体;

[1083] 在所述施用期间监测个体的体重;和

[1084] 如果在所述施用期间个体的体重减少超过约1kg,则停止所述施用。

[1085] 在一些实施方案中,该化合物用作戒烟治疗的辅助。在一些实施方案中,该化合物用作停止吸烟的辅助。在一些实施方案中,该化合物用于戒烟治疗和预防相关的体重增加的辅助。在一些实施方案中,该化合物用作戒烟的体重中性干预。在一些实施方案中,体重增加发生在戒烟期间。在一些实施方案中,体重增加发生在戒烟后。

[1086] 本发明涉及戒烟或停止或减少使用烟草制品的任何实施方案可以适用于停止或减少使用从任何和所有来源或任何个别来源(包括烟草制品(或其具体实例)、烟草替代疗法(或其具体实例)和/或任何电子尼古丁传递递送系统(例如电子香烟或个人蒸发器))施用尼古丁。本发明具体包括所有这些实施方案。

[1087] 在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前,个体每天抽烟 ≥ 10 支香烟。在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前,个体每天抽烟11-20支香烟。在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前,个体每天抽烟21-30支香烟。在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前,个体每天抽烟 ≥ 31 支香烟。

[1088] 在一些实施方案中,个体的初始BMI选自以下之一: $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 21 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 19 \text{ kg/m}^2$ 、或 $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始BMI $\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始BMI $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始BMI $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始BMI $\geq 17.5 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体具有 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的初始体重指数和至少一种与体重相关的共患病症。

[1089] 在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始体重指数 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,在施用之前,个体具有 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 的初始体重指数和至少一种与体重相关的共患病症。

[1090] 在一些实施方案中,体重相关的共患病症选自:高血压、血脂异常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良和睡眠呼吸暂停。在一些实施方案中,与体重相关的共患病症选自:高血压、血脂异常和2型糖尿病。

[1091] 在一些实施方案中,在施用之前,个体的初始体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。

[1092] 在一些实施方案中,施用前个体的初始BMI为18.5至 25 kg/m^2 。

[1093] 在一些实施方案中,在施用由本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前个体遭受抑郁症。

[1094] 在一些实施方案中,在施用由本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前个体遭受预先存在的精神疾病。

[1095] 在一些实施方案中,预先存在的精神疾病选自精神分裂症、双相情感障碍或重度

抑郁症。

[1096] 在一些实施方案中,基于Fagerström评分评估个体的尼古丁依赖性。在一些实施方案中,个体具有0、1或2的分数。在一些实施方案中,个体具有3或4的分数。在一些实施方案中,个体具有5的分数。在一些实施方案中,个体具有6或7的分数。在一些实施方案中,个体具有8、9或10的分数。在一些实施方案中,个体具有 ≥ 3 的分数。在一些实施方案中,个体具有 ≥ 5 的分数。在一些实施方案中,个体具有 ≥ 6 的分数。在一些实施方案中,个体具有 ≥ 8 的分数。

[1097] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为0、1或2且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为0、1或2, $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为0、1或2且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1098] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为3或4且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为3或4且 $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为3或4且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1099] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为5且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为5且 $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为5且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1100] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为6或7且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为6或7且 $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为6或7且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1101] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为8、9或10且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为8、9或10, $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为8、9或10, $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1102] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分 ≥ 3 且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 3 且 $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 3 且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1103] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分 ≥ 5 且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 5 且 $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 5 且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1104] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分 ≥ 6 且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 6 且 $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 6 且 $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ 。

[1105] 在一些实施方案中,个体的Fagerström评分 ≥ 8 且 $BMI < 25\text{kg/m}^2$ 。在一些实施方

案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 8 且 $BMI \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 且 $< 30\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,个体的Fagerström评分为 ≥ 8 且 $BMI \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[1106] 在一些实施方案中,问卷用于评估戒烟期间经历的症状,例如吸烟的冲动、戒断或增强效果。在一些实施方案中,问卷选自:明尼苏达州尼古丁戒断分数(MNWS)、吸烟紧急简要问卷(QSU-简要)、McNett应对有效性问卷(mCEQ)、三因素饮食问卷(TFEQ)和食物渴望清单(FCI)。

[1107] 在一些实施方案中,尼古丁依赖、成瘾和/或戒断是由使用烟草产品引起。在一些实施方案中,尼古丁依赖、成瘾和/或戒断是由吸烟引起。

[1108] 在一些实施方案中,尼古丁依赖、成瘾和/或戒断是由使用尼古丁替代疗法引起。

[1109] 在一些实施方案中,首先在目标戒烟日给予个体选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物。在一些实施方案中,在目标戒烟日之前至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35天向个体施用化合物。在一些实施方案中,在目标戒烟日之前至少7天向个体施用化合物。在一些实施方案中,在目标戒烟日之前约7至约35天向个体施用化合物。在一些实施方案中,在目标戒烟日之前至少14天向个体施用化合物。在一些实施方案中,在目标戒烟日之前约14至约35天向个体施用化合物。

[1110] 在一些实施方案中,个体在治疗的第8天和第35天之间戒烟。在一些实施方案中,个体在治疗的第15天和第35天之间戒烟。在一些实施方案中,个体在治疗的第22天和第35天之间戒烟。在一些实施方案中,个体在治疗的第8天戒烟。在一些实施方案中,个体在治疗的第15天戒烟。在一些实施方案中,个体在治疗的第22天戒烟。

[1111] 在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前,所述方法还包括以下步骤:指示所述个体设定停止吸烟的日期。在一些实施方案中,在设定停止吸烟的日期之前约7天开始施用化合物。

[1112] 在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物后,所述方法还包括以下步骤:指示所述个体设定停止吸烟的日期。在一些实施方案中,在施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物至少7天后,进行停职吸烟的日期设定。在一些实施方案中,在施用化合物35天之前进行停职吸烟的日期设定。

[1113] 在一些实施方案中,个体以前试图停止吸烟,但没有成功停止吸烟。在一些实施方案中,个体以前试图停止吸烟,但后来复发并恢复吸烟。

[1114] 在一些实施方案中,如通过分析MPSS试验数据测量的,所述施用导致耐受停止吸烟的能力在统计学上显著改善。

[1115] 在一些实施方案中,在开处方和/或施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前个体已经戒除尼古丁使用12周。

[1116] 在一些实施方案中,在开处方和/或施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前个体已经戒除尼古丁使用24周。

[1117] 在一些实施方案中,在开处方和/或施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前个体已经戒除尼古丁使用9个月。

[1118] 在一些实施方案中,在开处方和/或施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物之前个体已经戒除尼古丁使用52周。

[1119] 在一些实施方案中,禁戒是自我报告的。在一些实施方案中,自我报告基于对问卷的答复。在一些实施方案中,问卷是尼古丁使用清单。在一些实施方案中,个体自我报告为不吸任何烟(即使是吸一口)。在一些实施方案中,个体自我报告为未使用任何其他含尼古丁产品。在一些实施方案中,个体自我报告为不吸烟任何烟(即使是吸一口)并且没有使用任何其他含尼古丁产品。

[1120] 在一些实施方案中,治疗持续时间选自:12周、6个月、9个月、1年、18个月、2年、3年、4年和5年。

[1121] 在一些实施方案中,将从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物施用至少约2周。在一些实施方案中,将化合物施用至少约4周。在一些实施方案中,将化合物施用至少约8周。在一些实施方案中,将化合物施用至少约12周。在一些实施方案中,将化合物施用至少约6个月。在一些实施方案中,将化合物施用至少约1年。在一些实施方案中,将化合物施用至少约2年。在一些实施方案中,将化合物施用约7周至约12周之间。在一些实施方案中,将化合物施用约12周至约52周之间。在一些实施方案中,将化合物施用约6个月至约1年之间。

[1122] 在一些实施方案中,个体接受治疗持续第一治疗期。在一些实施方案中,个体接受治疗持续另外的治疗期,例如以增加长期禁戒的可能性。在一些实施方案中,在第一治疗期失败的个体施用选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物,任选地与补充剂组合持续第二治疗期。在一些实施方案中,在第一治疗期间复发的个体施用选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物,任选地与补充剂组合持续第二治疗期。在一些实施方案中,在第一治疗之后复发的个体施用选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物,任选地与补充剂组合持续第二治疗期。在一些实施方案中,第一治疗期是12周。在一些实施方案中,第二治疗期为12周或更短。在一些实施方案中,第二治疗期是12周。在一些实施方案中,第二治疗期超过12周。在一些实施方案中,第一治疗期是一年。在一些实施方案中,第二治疗期为一年或更短。在一些实施方案中,第二治疗期是一年。在一些实施方案中,第一治疗期比第二治疗期长。在一些实施方案中,第一治疗期短于第二治疗期。在一些实施方案中,第一治疗期和第二期具有相同的时间长度。

[1123] 在一些实施方案中,相对于个体尝试戒烟时通常经历的体重增加或减少的量来测量体重增加的预防或减少或体重减轻的诱导。在一些实施方案中,相对于个体尝试用另一种药物戒烟时通常经历的体重增加或减少的量来测量体重增加的预防或减少或体重减轻的诱导。

[1124] 在一些实施方案中,控制体重增加包括预防体重增加。在一些实施方案中,控制体重增加包括诱导体重减轻。在一些实施方案中,控制体重增加包括诱导体重减轻至少约0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在一些实施方案中,体重减轻至少为1%。在一些实施方案中,体重减轻至少为1.5%。在一些实施方案中,体重减轻至少为约2%。在一些实施方案中,体重减轻至少为3%。在一些实施方案中,体重减轻至少为4%。在一些实施方案中,体重减轻至少为5%。在一些实施方案中,控制体重增加包括降低BMI。在

一些实施方案中,控制体重增加包括降低体脂百分比。在一些实施方案中,控制体重增加包括降低腰围。在一些实施方案中,控制体重增加降低BMI至少约0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低至少 $1\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低至少 $1.5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低至少 $2\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低至少 $2.5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低至少 $5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低至少 $10\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,控制体重增加包括降低体脂百分比至少约0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在一些实施方案中,体脂百分比降低至少1%。在一些实施方案中,体脂百分比降低至少2.5%。在一些实施方案中,体脂百分比降低至少5%。在一些实施方案中,控制体重增加包括降低腰围至少约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10cm。在一些实施方案中,腰围降低至少1cm。在一些实施方案中,腰围降低至少2.5cm。在一些实施方案中,腰围降低至少5cm。在一些实施方案中,控制体重增加包括降低体重至少约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10kg。在一些实施方案中,体重降低至少1kg。在一些实施方案中,体重降低至少2.5kg。在一些实施方案中,体重降低至少5kg。

[1125] 在一些实施方案中,个体的BMI变为选自以下之一的BMI: $\geq 18\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 17.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 17\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 16\text{kg}/\text{m}^2$ 、和 $\geq 15\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[1126] 在一些实施方案中,体重降低选自以下之一:大于约1.5%,大于约2%,大于约2.5%,大于约3%,大于约3.5%,大于约4%,大于约4.5%,和大于约5%。

[1127] 在一些实施方案中,体重降低选自以下之一:大于约1.5kg,大于约2kg,大于约2.5kg,大于约3kg,大于约3.5kg,大于约4kg,大于约4.5kg,和大于约5kg。

[1128] 在一些实施方案中,需要治疗的个体的BMI选自: $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 24\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 23\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 22\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 21\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 20\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 19\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\geq 18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过约0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过 $1\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过 $1.5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过 $2\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过 $2.5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过 $5\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,BMI降低不超过 $10\text{kg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方案中,体脂百分比降低不超过约0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在一些实施方案中,体脂百分比降低不超过1%。在一些实施方案中,体脂百分比降低不超过2.5%。在一些实施方案中,体脂百分比降低不超过5%。在一些实施方案中,腰围降低不超过约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10cm。在一些实施方案中,腰围降低不超过1cm。在一些实施方案中,腰围降低不超过2.5cm。在一些实施方案中,腰围降低不超过5cm。在一些实施方案中,体重降低不超过约0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、或10kg。在一些实施方案中,体重降低不超过1kg。在一些实施方案中,体重降低不超过2.5kg。在一些实施方案中,体重降低不超过5kg。

[1129] 在一些实施方案中,控制体重增加包括保持至少一些体重减轻至少约12周、至少约6个月、至少约9个月、至少约1年、至少约18个月、或至少约两年。例如,在一些实施方案中,个体在第一次治疗期间减轻5kg并且在第二治疗期间维持至少1kg的体重减轻。在一些

实施方案中,个体在治疗的前12周期间减轻3kg,并且在治疗一年后总共减轻5kg。

[1130] 在一些实施方案中,停止使用选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物。例如,在一些实施方案中,如果个体的BMI变成 $\leq 15\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 15.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 16\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 16.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 17\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 17.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 18\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 19\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 19.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 20\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 20.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 21\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 21.5\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 22\text{kg}/\text{m}^2$ 、 $\leq 22.5\text{kg}/\text{m}^2$ 或 $\leq 23\text{kg}/\text{m}^2$,则停止使用选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物。

[1131] 在一些实施方案中,作为施用从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物选择的化合物,任选地与至少一种补充剂组合的结果,个体经历一种或多种额外的有益效果,如本文描述的。

[1132] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果选自体重评估的降低、心血管适应症的改善和/或改善的血糖。在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果选自体重评估的降低、心血管适应症的改善和/或改善的脂血症。

[1133] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果包括体重评估的降低。在一些实施方案中,体重评估的降低包括体重减轻。在一些实施方案中,一种或多种有益效果包括饥饿减少、食物渴望减少或餐间间隔增加。

[1134] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果包括一种或多种心血管适应症的改善。在一些实施方案中,一种或多种心血管适应症的改善包括收缩压和舒张压(分别为SBP和DBP)降低、心率降低、总胆固醇降低、LDL胆固醇降低、HDL胆固醇降低和/或甘油三酯水平降低中的一种或多种。

[1135] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果包括SBP的降低。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中SBP的降低至少约2mmHg。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中SBP的降低为2至5mmHg。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中SBP的降低为至少约2mmHg。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中SBP的降低为约2至5mmHg。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中SBP的降低为至少约1mmHg。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中SBP的降低在约1和5mmHg之间。

[1136] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果包括DBP的降低。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中DBP的降低至少约1mmHg。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中DBP的降低至少在约1和5mmHg之间。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中DBP的降低至少约1mmHg。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中DBP的降低在约1和5mmHg之间。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中DBP的降低为至少约1mmHg。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中DBP的降低在约1和5mmHg之间。

[1137] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果包括心率的降低。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体的心率降低至少约2BPM。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体的心率降低在约2和5BPM之间。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体的心率降低为约2至5BPM。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体的心率降低至少约2BPM。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中心率的降低在约2和5BPM之间。

[1138] 在一些实施方案中,脂血症的改善包括总胆固醇水平的降低。在一些实施方案中,

没有2型糖尿病的个体中总胆固醇水平的降低为至少约1mg/dL。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中总胆固醇水平的降低为约1.5和2mg/dL之间。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中总胆固醇水平的降低为至少约0.5mg/dL。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中总胆固醇水平的降低为约0.5至1mg/dL之间。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中总胆固醇水平的降低为至少约2mg/dL。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中总胆固醇水平的降低为约2至3mg/dL之间。

[1139] 在一些实施方案中,脂血症的改善包括LDL胆固醇水平的降低。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中LDL胆固醇水平的降低为至少约1mg/dL。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中LDL胆固醇水平的降低为约1至2mg/dL之间。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中LDL胆固醇水平的降低为至少约1mg/dL。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中LDL胆固醇水平的降低为约1至1.5mg/dL之间。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中LDL胆固醇水平的降低为至少约2mg/dL。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中LDL胆固醇水平的降低为约2至3mg/dL之间。

[1140] 在一些实施方案中,脂血症的改善包括HDL胆固醇水平的降低。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中HDL胆固醇水平的降低为至少约4mg/dL。在一些实施方案中,没有2型糖尿病的个体中HDL胆固醇水平的降低为约3至6mg/dL之间。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中HDL胆固醇水平的降低为至少约5mg/dL。在一些实施方案中,患有2型糖尿病的个体中HDL胆固醇水平的降低为约7至10mg/dL之间。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中HDL胆固醇水平的降低为至少约2mg/dL。在一些实施方案中,具有基线受损的空腹葡萄糖的个体中HDL胆固醇水平的降低为约2至3mg/dL之间。

[1141] 在一些实施方案中,一种或多种另外的有益效果包括血糖的改善。在一些实施方案中,血糖的改善包括空腹血浆葡萄糖的降低和/或糖化血红蛋白(A1C)水平的降低。在一些实施方案中,血糖的改善包括空腹血浆葡萄糖的降低。在一些实施方案中,血糖的改善包括糖化血红蛋白(A1C)水平的降低。在一些实施方案中,血糖的改善包括甘油三酯水平的降低。

[1142] 本文提供的化合物可以多种剂型施用。

[1143] 在一些实施方案中,选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以适于口服施用的片剂施用。

[1144] 在一些实施方案中,使用例如本领域已知的技术将活性成分配制为速释剂型。在一些实施方案中,使用例如本领域已知的技术将活性成分配制为改良释放剂型。在一些实施方案中,使用例如本领域已知的技术将活性成分配制为持续释放剂型。在一些实施方案中,使用例如本领域已知的技术将活性成分配制为延迟释放剂型。

[1145] 在一些实施方案中,方法包括多次施用改良释放剂型,其频率为任何两次连续施用之间的平均间隔为:至少约24小时;或大约24小时。

[1146] 在一些实施方案中,方法包括多次施用改良释放剂型,并且每天一次施用改良释放剂型。

[1147] 在一些实施方案中,所述多次施用是:至少约30次;至少约180次;至少约365次;或者至少约730次。

[1148] 组合疗法

[1149] 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物可以作为唯一的活性药剂施用(即单一疗法),或者它可以与一种或多种减肥药一起或分开放用。提供了用于以下的方法:体重管理,诱导饱腹感,减少食物摄入,帮助戒烟,以及预防和治疗肥胖,抗精神病药物引起的体重增加,2型糖尿病,Prader-Willi综合征,烟草依赖,尼古丁依赖,药物成瘾,酒精成瘾,病理性赌博,奖赏缺乏综合症,性成瘾,强迫性谱系障碍,冲动控制障碍,咬指甲,咬甲癖,睡眠障碍,失眠,断续性睡眠结构,慢波睡眠障碍,尿失禁,精神疾病,精神分裂症,神经性厌食症,神经性贪食症,阿尔茨海默病,性功能障碍,勃起功能障碍,癫痫,运动障碍,帕金森病,抗精神病药诱发的运动障碍,高血压,血脂异常,非酒精性脂肪肝病,肥胖相关肾病和睡眠呼吸暂停,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文所述的化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1150] 还提供了减少有需要的个体的食物摄入的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1151] 还提供了在有需要的个体中诱导饱腹感的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1152] 还提供了在有需要的个体中治疗肥胖症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1153] 还提供了在有需要的个体中预防肥胖症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1154] 还提供了在有需要的个体中体重管理的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1155] 还提供了在有需要的个体中预防2型糖尿病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1156] 当本文公开的化合物作为与减肥药的组合疗法施用时,化合物和减肥药可以配制为同时或不同时间施用的单独的药物组合物;或者本文公开的化合物和所述药剂可以一起配制为单一单位剂量。

[1157] 提供了本文描述的化合物,其用于结合减肥药用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。

[1158] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于以下:体重管理,诱导饱腹感,减少食物摄入,帮助戒烟,以及预防和治疗肥胖,抗精神病药物引起的体重增加,2型糖尿病,Prader-Willi综合征,成瘾,烟草依赖,尼古丁依赖,药物成瘾,酒精成瘾,病理性赌博,奖赏缺乏综合症,性成瘾,强迫性谱系障碍,冲动控制障碍,咬指甲,咬甲癖,睡眠障碍,失眠,断续性睡眠结构,慢波睡眠障碍,尿失禁,精神疾病,精神分裂症,神经性厌食症,神经性贪食症,阿尔茨海默病,性功能障碍,勃起功能障碍,癫痫,运动障碍,帕金森病,抗精神病药诱发的运动障碍,高血压,血脂异常,非酒精性脂肪肝病,肥胖相关肾病和睡眠呼吸暂停,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文所述的化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1159] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于减少有需要的个体的食物摄入,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1160] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于在有需要的个体中诱导饱腹感,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1161] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于在有需要的个体中治疗肥胖症,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1162] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于在有需要的个体中预防肥胖症,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1163] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于在有需要的个体中体重管理,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1164] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于在有需要的个体中治疗2型糖尿病,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1165] 还提供了本文所述的化合物,其用于结合减肥药用于在有需要的个体中防止2型糖尿病,包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物,与本文所述的一种或多种减肥药物组合。

[1166] 在一些实施方案中,同时施用本文所述的化合物和减肥药物。

[1167] 在一些实施方案中,分别施用本文所述的化合物和减肥药物。

[1168] 在一些实施方案中,顺序施用本文所述的化合物和减肥药物。

[1169] 在一些实施方案中,减肥药物选自钠/葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、脂肪酶抑制剂、单胺再摄取抑制剂、抗惊厥药、葡萄糖增敏剂、肠促胰岛素模拟物、胰岛淀粉样多肽类似物、GLP-1类似物、Y受体肽、5-HT_{2C}受体激动剂、阿片样物质受体拮抗剂、食欲抑制剂、食欲抑制物和激素等,无论是具体公开在本文中还是具体公开在本文引用的任何参考文献中,都如同每一种和每个组合被单独且明确地陈述一样。在一些实施方案中,所述减肥药选自达格列嗪、卡格列氟嗪、异格列氟嗪、托福格列氟嗪、安帕格列氟嗪、雷莫格列氟嗪、奥利斯特、西替利斯特、阿拉丙酯、西酞普兰、度帕西汀、依他普仑、非莫西汀、氟西汀、氟伏沙明、伊福西汀、吲达品、奥米西汀、帕奴拉明、帕罗西汀、吡喃达明、舍曲林、苯毗烯胺、去甲基西酞普兰、去甲基舍曲林、二去甲基西酞普兰、塞罗西汀、氰帕明、利托西汀、鲁巴唑酮、曲唑酮、维拉唑酮、沃替西汀、右美沙芬、乘晕宁、苯海拉明、美吡拉敏、吡拉明、美沙酮、丙氧酚、松叶菊碱、罗克吲哚、氨甲达林、托莫西汀、达来达林、edivoxetine、噁泼西汀、氯他拉明、氯苯咪吲哚、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普仑、他舒普仑、坦达明、维洛沙秦、马普替林、安非拉酮、苯嘧吲哚、manifaxine、radafaxine、他喷他多、替尼沙秦、银杏、altropane、difluoropine、iometopane、伐诺司林、美地沙明、木瓜、贯叶金丝桃素、加贯叶金丝桃素、安非他酮、普拉克索、卡麦角林、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普仑、左美沙芬、比西发定、阿米庚酸、脱氧吡虫啉、右哌甲酯、苯托雷司、二苯基脯氨酸、哌乙酯、芬坎法明、芬咖明、来苯胺、双苯斯酮胺、亚甲基二氧吡咯戊酮、哌甲酯、诺米芬新、奥索利酸、哌苯甲醇、苯喀戊烷、吡咯戊酮、他美曲林、奈福泮、阿米替非定、特索非司汀、泰迪奥西汀、比西非定、

巴索非司汀、双氯芬辛、taxil、萘普生酮、hyperforin、托吡酯、zonisamide、二甲双胍、罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、艾塞那肽、利拉鲁肽、塔斯泊谷肽、奥比尼平、普拉姆林肽、肽YY、长春花碱、纳曲酮、纳洛酮、芬特明、二乙基丙酮、羟甲唑啉、苯氟脲、丁烯酸内酯、苯甲嗪、苯丙醇胺、焦谷氨酰-组氨酰-甘氨酸、苯异丙胺、苯非他明、右旋哌甲酯、右旋苯异丙胺、亚甲基二氧吡咯戊酮、胰高血糖素、甲磺酸赖氨酸苯异丙胺、甲基苯异丙胺、哌甲酯、苯二甲吗啉、苯乙胺、咖啡因、溴隐亭、麻黄碱、伪麻黄碱、利莫那班、苏里南(surinabant)、米氮平、Dietex®、MG Plus Protein™、胰岛素和瘦蛋白及其药学上可接受的盐和组合。在一些实施方案中，减肥药物是芬特明。

- [1170] 在一些实施方案中，体重管理还包括手术减重程序。
- [1171] 在一些实施方案中，体重管理还包括低卡路里饮食。
- [1172] 在一些实施方案中，体重管理还包括定期锻炼计划。
- [1173] 在一些实施方案中，个体的初始体重指数 $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 。
- [1174] 在一些实施方案中，个体的初始体重指数 $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ 。
- [1175] 在一些实施方案中，个体具有至少一种体重相关的共患病症。
- [1176] 在一些实施方案中，体重相关的共患病症选自：高血压、血脂异常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良和睡眠呼吸暂停。
- [1177] 在一些实施方案中，体重相关的共患病症选自：高血压、血脂异常和2型糖尿病。
- [1178] 在一些实施方案中，个体的初始体重指数 $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 。
- [1179] 还提供了在有需要的个体中治疗2型糖尿病的方法，包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述化合物，与本文所述的一种或多种减肥药物组合。
- [1180] 代表性方法
- [1181] 提供了减少有需要的个体的食物摄入的方法，包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1182] 还提供了在有需要的个体中诱导饱腹感的方法，包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1183] 还提供了在有需要的个体中治疗肥胖症的方法，包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1184] 还提供了在有需要的个体中预防肥胖的方法，包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1185] 还提供了在有需要的个体中体重管理的方法，包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1186] 在一些实施方案中，体重管理还包括手术减重程序。
- [1187] 在一些实施方案中，体重管理还包括手术减重程序。
- [1188] 在一些实施方案中，体重管理包括体重减轻。
- [1189] 在一些实施方案中，体重管理包括维持体重减轻。
- [1190] 在一些实施方案中，体重管理还包括低卡路里饮食。
- [1191] 在一些实施方案中，体重管理还包括定期锻炼计划。
- [1192] 在一些实施方案中，体重管理还包括低卡路里饮食和定期锻炼计划。
- [1193] 在一些实施方案中，需要体重管理的个体是初始体重指数 $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的肥胖患者。

[1194] 在一些实施方案中,需要体重管理的个体是在存在至少一种体重相关共患病症的情况下具有初始体重指数 $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ 的超重患者。

[1195] 在一些实施方案中,体重相关的共患病症选自:高血压、血脂异常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良和睡眠呼吸暂停。

[1196] 还提供了在有需要的个体中治疗抗精神病药诱导的体重增加的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1197] 还提供了在有需要的个体中治疗2型糖尿病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1198] 还提供了在有此需要的个体中治疗2型糖尿病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物与一种或多种2型糖尿病药物组合。

[1199] 在一些实施方案中,减少了对一种或多种2型糖尿病治疗的需要。

[1200] 在一些实施方案中,消除了对一种或多种2型糖尿病治疗的需要。

[1201] 还提供了在有需要的个体中预防2型糖尿病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1202] 还提供了在有需要的个体中治疗Prader-Willi综合征的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1203] 还提供了在有需要的个体中治疗成瘾的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1204] 还提供了在有需要的个体中治疗药物和酒精成瘾的方法,包括向所述个体给予治疗有效量的本文提供的化合物。

[1205] 还提供了在有需要的个体中治疗酒精成瘾的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1206] 还提供了在有需要的个体中治疗药物成瘾的方法,包括向所述个体给予治疗有效量的本文提供的化合物。

[1207] 在一些实施方案中,药物选自苯异丙胺、取代苯异丙胺、苯并二氮杂卓、非典型苯并二氮杂受体配体、大麻、可卡因、右美沙芬、GHB、LSD、氯胺酮、单胺再摄取抑制剂、尼古丁、鸦片制剂、PCP、取代苯乙胺、裸头草碱和合成代谢类固醇。

[1208] 在一些实施方案中,药物是尼古丁。

[1209] 在一些实施方案中,药物是苯异丙胺。

[1210] 在一些实施方案中,药物是取代苯异丙胺。

[1211] 在一些实施方案中,药物是甲基苯异丙胺。

[1212] 在一些实施方案中,药物是苯并二氮杂卓。

[1213] 在一些实施方案中,药物是非典型苯并二氮杂受体配体。

[1214] 在一些实施方案中,药物是大麻。

[1215] 在一些实施方案中,药物是可卡因。

[1216] 在一些实施方案中,药物是右美沙芬。

[1217] 在一些实施方案中,药物是左旋佐匹克隆。

[1218] 在一些实施方案中,药物是GHB。

[1219] 在一些实施方案中,药物是LSD。

- [1220] 在一些实施方案中,药物是氯胺酮。
- [1221] 在一些实施方案中,药物是单胺再摄取抑制剂。
- [1222] 在一些实施方案中,药物是鸦片制剂。
- [1223] 在一些实施方案中,药物是PCP。
- [1224] 在一些实施方案中,药物是取代苯乙胺。
- [1225] 在一些实施方案中,药物是裸头草碱。
- [1226] 在一些实施方案中,药物是合成代谢类固醇。
- [1227] 在一些实施方案中,药物是唑吡坦。
- [1228] 还提供了在有需要的个体中帮助戒烟的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1229] 还提供了在有需要的个体中治疗烟草依赖的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1230] 还提供了在有需要的个体中治疗尼古丁依赖的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1231] 还提供了在有需要的个体中治疗酗酒的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1232] 还提供了在有需要的个体中治疗病理性赌博的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1233] 还提供了在有需要的个体中治疗奖赏缺乏综合症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1234] 还提供了在有需要的个体中治疗性成瘾的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1235] 还提供了在有需要的个体中治疗强迫性谱系障碍的方法,包括向所述个体给予治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1236] 还提供了在有需要的个体中治疗冲动控制障碍的方法,包括向所述个体给予治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1237] 还提供了在有需要的个体中治疗咬指甲的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1238] 还提供了在有需要的个体中治疗咬甲癖的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1239] 还提供了在有需要的个体中治疗睡眠障碍的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1240] 还提供了在有需要的个体中治疗失眠症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1241] 还提供了在有需要的个体中治疗断续性睡眠结构的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1242] 还提供了在有需要的个体中治疗慢波睡眠障碍的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。
- [1243] 还提供了在有需要的个体中治疗尿失禁的方法,包括向所述个体施用治疗有效量

的本文提供的化合物。

[1244] 还提供了在有需要的个体中治疗精神病症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1245] 还提供了在有需要的个体中治疗精神分裂症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1246] 还提供了在有需要的个体中治疗神经性厌食症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1247] 还提供了在有需要的个体中治疗神经性贪食症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1248] 还提供了在有需要的个体中治疗阿尔茨海默病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1249] 还提供了在有需要的个体中治疗性功能障碍的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1250] 还提供了在有需要的个体中治疗勃起功能障碍的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1251] 还提供了在有需要的个体中治疗癫痫发作病症的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1252] 还提供了在有需要的个体中治疗癫痫的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1253] 还提供了在有需要的个体中治疗Dravet综合征的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1254] 还提供了在有需要的个体中治疗运动障碍的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1255] 还提供了在有需要的个体中治疗帕金森病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1256] 还提供了在有需要的个体中治疗抗精神病药诱导的运动障碍的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1257] 还提供了在有需要的个体中治疗高血压的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1258] 还提供了在有需要的个体中治疗血脂异常的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1259] 还提供了在有需要的个体中治疗非酒精性脂肪肝疾病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1260] 还提供了在有需要的个体中治疗肥胖相关肾病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1261] 还提供了在有需要的个体中治疗睡眠呼吸暂停的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的本文提供的化合物。

[1262] 还提供了本文提供的化合物在制造用于减少食物摄取的药物中的用途。

[1263] 还提供了本文提供的化合物在制备用于诱导饱腹感的本文提供的化合物的药物

中的用途。

- [1264] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗肥胖症的药物中的用途。
- [1265] 还提供了本文提供的化合物在制备用于预防肥胖症的药物中的用途。
- [1266] 还提供了本文提供的化合物在制备用于体重控制的药物中的用途。
- [1267] 在一些实施方案中,体重管理还包括手术减重程序。
- [1268] 在一些实施方案中,体重管理包括体重减轻。
- [1269] 在一些实施方案中,体重管理包括维持体重减轻。
- [1270] 在一些实施方案中,体重管理还包括低卡路里饮食。
- [1271] 在一些实施方案中,体重管理还包括定期锻炼计划。
- [1272] 在一些实施方案中,体重管理还包括低卡路里饮食和定期锻炼计划。
- [1273] 在一些实施方案中,需要体重管理的个体是初始体重指数 $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的肥胖患者。
- [1274] 在一些实施方案中,需要体重管理的个体是在存在至少一种体重相关共患病症的情况下具有初始体重指数 $\geq 27\text{kg}/\text{m}^2$ 的超重患者。
- [1275] 在一些实施方案中,体重相关的共患病症选自:高血压、血脂异常、心血管疾病、葡萄糖耐受不良和睡眠呼吸暂停。
- [1276] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗抗精神病药诱导的体重增加的药物中的用途。
- [1277] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗2型糖尿病的药物中的用途。
- [1278] 还提供了本文提供的化合物在制备用于与一种或多种2型糖尿病药物组合治疗2型糖尿病的药物中的用途。
- [1279] 在一些实施方案中,减少了对一种或多种2型糖尿病治疗的需要。
- [1280] 在一些实施方案中,消除了对一种或多种2型糖尿病治疗的需要。
- [1281] 还提供了本文提供的化合物在制备用于预防2型糖尿病的药物中的用途。
- [1282] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗Prader-Willi综合征的药物中的用途。
- [1283] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗成瘾的药物中的用途。
- [1284] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗药物和酒精成瘾的药物中的用途。
- [1285] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗酒精成瘾的药物中的用途。
- [1286] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗药物成瘾的药物中的用途。
- [1287] 在一些实施方案中,药物选自苯异丙胺、取代苯异丙胺、苯并二氮杂卓、非典型苯并二氮杂受体配体、大麻、可卡因、右美沙芬、GHB、LSD、氯胺酮、单胺再摄取抑制剂、尼古丁、鸦片制剂、PCP、取代苯乙胺、裸头草碱和合成代谢类固醇。
- [1288] 在一些实施方案中,药物是尼古丁。
- [1289] 在一些实施方案中,药物是苯异丙胺。
- [1290] 在一些实施方案中,药物是取代苯异丙胺。
- [1291] 在一些实施方案中,药物是甲基苯异丙胺。
- [1292] 在一些实施方案中,药物是苯并二氮杂卓。
- [1293] 在一些实施方案中,药物是非典型苯并二氮杂受体配体。
- [1294] 在一些实施方案中,药物是大麻。

- [1295] 在一些实施方案中,药物是可卡因。
- [1296] 在一些实施方案中,药物是右美沙芬。
- [1297] 在一些实施方案中,药物是左旋佐匹克隆。
- [1298] 在一些实施方案中,药物是GHB。
- [1299] 在一些实施方案中,药物是LSD。
- [1300] 在一些实施方案中,药物是氯胺酮。
- [1301] 在一些实施方案中,药物是单胺再摄取抑制剂。
- [1302] 在一些实施方案中,药物是鸦片制剂。
- [1303] 在一些实施方案中,药物是PCP。
- [1304] 在一些实施方案中,药物是取代苯乙胺。
- [1305] 在一些实施方案中,药物是裸头草碱。
- [1306] 在一些实施方案中,药物是合成代谢类固醇。
- [1307] 在一些实施方案中,药物是唑吡坦。
- [1308] 还提供了本文提供的化合物在制备用于帮助戒烟的药物中的用途。
- [1309] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗烟草依赖的药物中的用途。
- [1310] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗尼古丁依赖的药物中的用途。
- [1311] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗酗酒的药物中的用途。
- [1312] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗病理性赌博的药物中的用途。
- [1313] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗奖赏缺乏综合症的药物中的用途。
- [1314] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗性成瘾的药物中的用途。
- [1315] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗强迫性谱系障碍的药物中的用途。
- [1316] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗冲动控制障碍的药物中的用途。
- [1317] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗咬指甲的药物中的用途。
- [1318] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗咬甲癖的药物中的用途。
- [1319] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗睡眠障碍的药物中的用途。
- [1320] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗失眠症的药物中的用途。
- [1321] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗断续性睡眠结构的药物中的用途。
- [1322] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗慢波睡眠障碍的药物中的用途。
- [1323] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗尿失禁的药物中的用途。
- [1324] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗精神病症的药物中的用途。
- [1325] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗精神分裂症的药物中的用途。
- [1326] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗神经性厌食症的药物中的用途。
- [1327] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗神经性贪食症的药物中的用途。
- [1328] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。
- [1329] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗性功能障碍的药物中的用途。
- [1330] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗勃起功能障碍的药物中的用途。
- [1331] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗癫痫发作病症的药物中的用途。
- [1332] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗癫痫的药物中的用途。
- [1333] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗Dravet综合征的药物中的用途。

- [1334] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗运动障碍的药物中的用途。
- [1335] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗帕金森病的药物中的用途。
- [1336] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗抗精神病药诱导的运动障碍的药物中的用途。
- [1337] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗高血压的药物中的用途。
- [1338] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗血脂异常的药物中的用途。
- [1339] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗非酒精性脂肪肝疾病的药物中的用途。
- [1340] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗肥胖相关肾病的药物中的用途。
- [1341] 还提供了本文提供的化合物在制备用于治疗睡眠呼吸暂停的药物中的用途。
- [1342] 在一些实施方案中，个体也正在开处方和/或施用补充剂。
- [1343] 还提供了一种组合物，其包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物，以及至少一种补充剂。
- [1344] 如本文所用，“补充剂”是指补充本文所述的 $5-HT_{2c}$ 激动剂活性的另外的治疗剂，因为它涉及用于以下的方法：降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率；帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用；帮助戒烟和防止相关的体重增加；控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加；减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加；在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断；或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性。在一些实施方案中，“补充剂”不是芬特明。
- [1345] 补充剂包括尼古丁替代疗法、抗抑郁药和抗焦虑药，例如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，例如西酞普兰、依他普仑、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林等。还可以使用5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，例如度洛西汀、文拉法辛等。也可以使用去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂如安非他酮。还可以使用四环素类抗抑郁药，如米氮平；联合再摄取抑制剂和受体阻滞剂如曲唑酮，奈法唑酮，马普替林；三环类抗抑郁药，如阿米替林，阿莫沙平，地昔帕明，多虑平，丙咪嗪，去甲替林，普罗替林和曲米帕明；单胺氧化酶抑制剂，如苯乙肼，反苯环丙胺，异卡波肼，司来吉兰；苯二氮卓类例如劳伦西洋，氯硝西洋，阿普唑仑和地西洋；5-羟色胺1A受体激动剂，如丁螺环酮，阿立哌唑，喹硫平，坦度螺酮和联苯芦诺；和 β -肾上腺素能受体阻断剂，例如心得安。其他补充剂包括其他药理学试剂，例如UTP，阿米洛利，抗生素，支气管扩张剂，抗炎剂和粘液溶解剂（例如N-乙酰基-半胱氨酸）。
- [1346] 在一些实施方案中，补充剂选自尼古丁替代疗法。在一些实施方案中，尼古丁替代疗法选自尼古丁口香糖、尼古丁透皮系统、尼古丁锭剂、尼古丁微量微片和尼古丁喷雾剂或吸入剂。在一些实施方案中，补充剂是电子烟。
- [1347] 在一些实施方案中，补充剂是尼古丁口香糖，并且该组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及尼古丁口香糖的组合物。
- [1348] 在一些实施方案中，补充剂是尼古丁透皮系统，并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和尼古丁透皮系统的组合物。
- [1349] 在一些实施方案中，补充剂是尼古丁锭剂，并且该组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及尼古丁锭剂的组合物。

[1350] 在一些实施方案中,补充剂是尼古丁微片,并且该组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及尼古丁微片的组合物。

[1351] 在一些实施方案中,补充剂是尼古丁喷雾剂或吸入剂,并且该组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及尼古丁喷雾剂或吸入剂的组合物。

[1352] 在一些实施方案中,补充剂是电子烟,并且该组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和电子烟的组合物。

[1353] 在一些实施方案中,补充剂选自抗抑郁药,并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和选自抗抑郁药的补充剂的组合物。

[1354] 在一些实施方案中,补充剂是抗抑郁药,并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和抗抑郁药的组合物。

[1355] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和抗抑郁药配制成固定剂量组合产品。

[1356] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及抗抑郁药配制成共同包装的产品。

[1357] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和抗抑郁药配制用于辅助治疗。

[1358] 在一些实施方案中,补充剂是去甲替林,并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和去甲替林的组合物。

[1359] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和去甲替林配制成固定剂量组合产品。

[1360] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及去甲替林配制成共同包装的产品。

[1361] 在一些实施方案中,选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及去甲替林被配制用于辅助治疗。

[1362] 在一些实施方案中,补充剂是去甲替林,并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及安非他酮的组合物。

[1363] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及安非他酮配制成固定剂量组合产品。

[1364] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及安非他酮配制成共同包装的产品。

[1365] 在一些实施方案中,选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及安非他酮被配制用于辅助治疗。

[1366] 在一些实施方案中,补充剂是去甲替林,并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及可乐定的组合物。

[1367] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及可乐定配制成固定剂量组合产品。

[1368] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及可乐定配制成共同包装的产品。

[1369] 在一些实施方案中,选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及可乐定被配制用于辅助治疗。

[1370] 在一些实施方案中,补充剂是去甲替林,并且组合物是包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及伐尼克兰的组合物。

[1371] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及伐尼克兰配制成固定剂量组合产品。

[1372] 在一些实施方案中,将选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及伐尼克兰配制成共同包装的产品。

[1373] 在一些实施方案中,选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及伐尼克兰被配制用于辅助治疗。

[1374] 在一些实施方案中,个体先前已经用补充剂进行治疗。在一些实施方案中,个体是用补充剂的先前治疗难治的。

[1375] 在一些实施方案中,个体先前已经用尼古丁替代疗法进行治疗。在一些实施方案中,个体对先前用尼古丁替代疗法的治疗是难治的。

[1376] 还提供了一种组合物,其包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物,以及至少一种补充剂,用于:

[1377] 在试图减少吸烟频率的个体中减少吸烟频率;

[1378] 在试图停止或减轻使用烟草产品的个体中帮助停止或减轻使用烟草产品;

[1379] 帮助戒烟并防止相关的体重增加;

[1380] 在试图戒烟的个体中控制与戒烟相关的体重增加;

[1381] 在试图戒烟的个体中减少与戒烟相关的体重增加;

[1382] 在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断;或

[1383] 在试图停止尼古丁使用的个体中减小尼古丁复用的可能性。

[1384] 还提供了一种组合物,其包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及至少一种用作药物的补充剂,用于:

[1385] 在试图减少吸烟频率的个体中减少吸烟频率;

[1386] 在试图停止或减轻使用烟草产品的个体中帮助停止或减轻使用烟草产品;

[1387] 帮助戒烟并防止相关的体重增加;

[1388] 在试图戒烟的个体中控制与戒烟相关的体重增加;

[1389] 在试图戒烟的个体中减少与戒烟相关的体重增加;

[1390] 在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断;或

[1391] 在试图停止尼古丁使用的个体中减小尼古丁复用的可能性。

[1392] 还提供了一种组合物,其包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物以及至少一种补充剂,用于制备用于下述的药物:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个

体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性。

[1393] 还提供了组合物的单位剂型,所述组合物包含选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物和至少一种补充剂。

[1394] 还提供了选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物,其与补充剂组合使用,用于:降低试图减小吸烟频率的个体的吸烟频率,帮助试图停止或减轻烟草产品使用的个体停止或减轻烟草制品的使用,帮助戒烟和防止相关的体重增加,控制与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,减少与试图停止吸烟的个体的戒烟相关的体重增加,在试图治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断的个体中治疗尼古丁依赖、成瘾和/或戒断,或在试图停止尼古丁使用的个体中减少复用尼古丁的可能性。

[1395] 还提供了选自尼古丁替代疗法的补充剂,其与选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物组合使用。

[1396] 还提供了与选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物组合使用的补充剂,用于:还提供了与选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物组合使用的补充剂,用于:降低试图降低吸烟频率的个体中吸烟的频率;辅助在停止或使用烟草制品的减轻在个体试图停止或减轻使用烟草产品的;戒烟辅助和防止有关的体重增加;控制由个体试图停止吸烟的烟草与戒烟有关的体重增加;减少由个体试图停止吸烟的烟草与戒烟有关的体重增加;治疗尼古丁依赖,成瘾和/或戒断在个体试图治疗尼古丁依赖,成瘾和/或戒断;或由个体试图停止尼古丁使用减少复发使用尼古丁的可能性。

[1397] 在一些实施方案中,将化合物配制为立即释放剂型,并将补充剂配制为速释剂型。在一些实施方案中,将5-HT_{1C}激动剂配制为速释剂型,并将补充剂配制为改良释放剂型。在一些实施方案中,将化合物配制为改良释放剂型,并将补充剂配制为速释剂型。在一些实施方案中,从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物中选择的化合物被配制成改良释放剂型和所述补充剂也配制成改良释放剂型。

[1398] 选自本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物的化合物可以与本文鉴定的一种或多种其他补充剂顺序或同时施用。制剂和药剂的量取决于例如使用何种类型的药剂,以及施用方案和途径。

[1399] 补充剂可以伴随从本文提供的化合物及其盐、溶剂化物和水合物中选择的化合物被递送,或者可以独立地施用。补充剂递送可以通过本领域已知的任何合适的方法进行,包括口服、吸入、注射等。

[1400] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:提供给所述个体教育材料和/或咨询。在一些实施方案中,咨询涉及戒烟。在一些实施方案中,咨询涉及体重管理,包括但不限于关于饮食和锻炼的咨询。在一些实施方案中,咨询涉及戒烟和体重管理,包括但不限于关于饮食和锻炼的咨询。

[1401] 在一些实施方案中,在本文中描述的方法还包括以下步骤:提供给所述个体生化反馈;针灸;催眠;行为干预;支持服务;和/或心理社会治疗。

[1402] 本领域技术人员将显而易见的是,这里描述的剂型可包括作为活性成分的本文描述的化合物,本文所述的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,或本文所述化合物的药学上可接受的盐的溶剂化物或水合物。此外,本文所述的化合物和它们的盐的各种

水合物和溶剂化物将用作制造药物组合物的中间体。在本文提到的那些之外的制备和鉴定合适的水合物和溶剂化物的典型方法是本领域技术人员熟知的；参见例如Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999中K. J. Guillory, “Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids,”的第202-209页。因此，本公开内容的一个方面涉及施用本文所述化合物和/或其药学上可接受的盐的水合物和溶剂化物的方法，其可以通过本领域已知的方法分离和表征，例如热重分析(TGA)、TGA-质谱、TGA-红外光谱、粉末X-射线衍射(XRPD)、Karl Fisher滴定、高分辨率X-射线衍射等。有数个商业实体提供快速有效的服务，以定期鉴定溶剂化物和水合物。提供这些服务的示例公司包括Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE)、Avantium Technologies (Amsterdam) 和Aptuit (Greenwich, CT)。

[1403] 假多晶型

[1404] 多晶型是物质作为两种或更多种晶相存在的能力，其具有晶格中分子的不同排列和/或构象。多晶型在液态或气态下显示出相同的性质，但它们在固态下可表现不同。

[1405] 除单组分多晶型外，药物还可以盐和其他多组分结晶相存在。例如，溶剂化物和水合物可以分别含有API主体和作为客体的溶剂或水分子。类似地，当客体化合物在室温下为固体时，所得形式通常称为共晶。盐、溶剂化物、水合物和共晶体也可显示多晶型。共享相同API主体但在其客体方面不同的结晶相可称为彼此的假多晶型物。

[1406] 溶剂化物含有确定晶格中结晶的溶剂分子。其中结晶溶剂是水的溶剂化物被称为水合物。因为水是大气的组成部分，所以可以相当容易地形成药物的水合物。

[1407] 最近，245种化合物的多晶型筛选显示其中约90%显示出多种固体形式。总的来说，大约一半的化合物是多晶型的，通常具有一至三种形式。约三分之一的化合物形成水合物，约三分之一形成溶剂化物。来自64种化合物的共晶筛选的数据显示60%形成除水合物或溶剂化物之外的共晶。(G.P. Stahly, Crystal Growth&Design (2007), 7 (6), 1007-1026.)

[1408] 同位素

[1409] 本公开包括在本发明的盐和其晶体形式中存在的所有原子的同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的原子。本发明的一个方面包括本发明盐及其晶体形式中的一个或多个原子的每种组合，其被具有相同原子序数但质量数不同的原子取代。一个这样的例子是用一种不是最天然丰富的同位素的不同原子，例如²H或³H(取代¹H)或¹¹C、¹³C或¹⁴C(取代¹²C)，取代在本发明的盐和晶体形式中发现的最天然丰富的同原子，例如¹H或¹²C。其中发生这种取代的盐通常被称为同位素标记的。本发明盐及其结晶形式的同位素标记可以使用本领域普通技术人员已知的各种不同合成方法中的任何一种来完成，并且它们易于理解合成方法和进行这种同位素标记所需的可用试剂。作为一般实例但不限于，氢的同位素包括²H(氘)和³H(氚)。碳的同位素包括¹¹C、¹³C和¹⁴C。氮的同位素包括¹³N和¹⁵N。氧的同位素包括¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O。氟的同位素包括¹⁸F。硫的同位素包括³⁵S。氯的同位素包括³⁶Cl。溴的同位素包括⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br和⁸²Br。碘的同位素包括¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I和¹³¹I。本发明的另一方面包括组合物，例如在合成、预配制等过程中制备的组合物，和药物组合物，例如在哺乳动物中用于治疗本文所述的一种或多种疾病而制备的组合物，其包括一种或多种本发明的盐和其晶体形式，其中扰乱组合物中同位素的天然存在分布。本发明的另一方面包括如本文所述的包含其盐和结晶形式的组合物和药物组合物，其中所述盐在一个或多个位置富含不同于最天

然丰富的同位素的同位素。方法容易用于测量这种同位素扰动或富集,例如质谱,并且对于放射性同位素的同位素,可以使用其他方法,例如与HPLC或GC结合使用的放射检测器。

[1410] 改善吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET)性质,同时保持所需的药理学特征是药物开发中的主要挑战。改善ADMET特性的结构变化通常会改变先导化合物的药理学。虽然氘取代对ADMET性质的影响是不可预测的,但在选定情况下,氘可以改善化合物的ADMET特性,同时对其药理学的干扰最小。氘能够改善治疗实体的两个例子是:CTP-347和CTP-354。CTP-347是帕罗西汀的氘化形式,其临幊上用帕罗西汀观察到的基于机制的CYP2D6失活的可能性降低。CTP-354是有希望的临床前 γ -氨基丁酸A受体(GABAA)调节剂(L-838417)的氘代形式,其由于药代动力学(PK)性质差而未幊发。在两种情况下,氘取代导致改善的ADMET谱,其提供改善安全性、功效和/或耐受性的潜力,而不显著改变相对于全氢化合物的生物化学效力和选择性。提供了氘取代的本发明的化合物,其具有改进的ADMET特征并且相对于相应的全氢化合物具有基本相似的生物化学效力和选择性。

[1411] 其他实用性

[1412] 提供了放射性标记的本文提供的化合物,不仅可用于放射成像,而且可用于体外和体内测定,以定位和定量组织样品(包括人)中的5-HT_{2C}受体和用于通过抑制放射性标记化合物的结合识别5-HT_{2C}受体配体。还提供了新的5-HT_{2C}受体测定,其包含这种放射性标记的化合物。

[1413] 某些同位素标记的本文提供的化合物可用于化合物和/或底物组织分布测定。在一些实施方案中,放射性核素³H和/或¹⁴C同位素可用于这些研究。此外,用较重的同位素例如氘(即²H)取代可提供由较大代谢稳定性产生的某些治疗优点(例如体内半衰期增加或剂量需求减少),并因此在一些情况下是优选的。同位素标记的本文提供的化合物通常可以通过以下类似于下文附图和实施例中公开的方法,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。有用的其它合成方法在下文中讨论。

[1414] 将放射性同位素结合到有机化合物中的合成方法适用于本文提供的化合物,并且是本领域熟知的。这些合成方法,例如,将氘的活性水平结合入目标分子,包括以下内容:

[1415] A.用氘气催化还原:该方法通常产生高比活性产物并且需要卤化或不饱和前体。

[1416] B.用硼氢化钠[³H]还原:该方法相当便宜并且需要含有可还原官能团的前体,例如醛、酮、内酯、酯等。

[1417] C.用氢化铝锂[³H]还原:该方法提供几乎理论比活性的产品。它也需要含有可还原官能团的前体,例如醛、酮、内酯、酯等。

[1418] D.氘气体暴露标记:该方法包括在合适的催化剂存在下将含有可交换质子的前体暴露于氘气。

[1419] E.使用甲基碘[³H]的N-甲基化:此方法通常用于通过用高比活性碘甲烷(³H)处理合适的前体来制备O-甲基或N-甲基(³H)产品。该方法通常允许更高的比活性,例如约70-90Ci/mmol。

[1420] 将¹²⁵I的活性水平结合入靶分子的合成方法包括:

[1421] A.Sandmeyer和类似反应:该方法将芳基胺或杂芳基胺转化为重氮盐,例如重氮四氟硼酸盐,然后使用Na¹²⁵I转化为¹²⁵I标记的化合物。Zhu,G-D.和同事在J.Org.Chem.,2002,67,943-948中报道了一种代表性的方法。

[1422] B. 酚的正¹²⁵I碘化:此方法允许将¹²⁵I在苯酚的邻位掺入,如Collier,T.L.和同事在J.Labelled Compd.Radiopharm.,1999,42,S264-S266中报告的。

[1423] C. 芳基溴和杂芳基溴与¹²⁵I交换:该方法通常是两步法。第一步是使用例如Pd催化的反应[例如Pd(Ph₃P)₄]或通过芳基或杂芳基锂,在三烷基锡卤化物或六烷基二锡[例如(CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]存在下,将芳基或杂芳基溴转化为相应的三烷基锡中间体。Le Bas,M.-D.和同事在J.Labelled Compd.Radiopharm.2001,44,S280-S282中报道了一种代表性的方法。

[1424] 放射性标记的本文公开的化合物可用于筛选测定以鉴定/评估化合物。一般而言,可评估新合成或鉴定的化合物(即测试化合物)降低放射性标记的化合物与5-HT_{2C}受体结合的能力。测试化合物与本文公开的放射性标记的化合物竞争结合5-HT_{2C}受体的能力直接与其结合亲和力相关。

[1425] 本文提供的某些标记的化合物与某些5-HT_{2C}受体结合。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约500μM的IC₅₀。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约100μM的IC₅₀。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约10μM的IC₅₀。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约1μM的IC₅₀。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约0.1μM的IC₅₀。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约0.01μM的IC₅₀。在一个实施方案中,标记的化合物具有小于约0.005μM的IC₅₀。

[1426] 所公开的受体和方法的其它用途将基于本公开的内容等等对本领域技术人员变得显而易见。

[1427] 组合物和制剂

[1428] 制剂可以通过任何合适的方法制备,通常通过将活性化合物与液体或细碎的固体载体或两者以所需的比例均匀混合,然后,如果需要,将所得混合物形成所需的形状。

[1429] 常规的赋形剂,例如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可以用于口服施用的片剂和胶囊中。用于口服施用的液体制剂可以是溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆的形式。或者,口服制剂可以是干粉形式,其可在使用前用水或另一种合适的液体载体重构。可以向液体制剂中加入其它添加剂,例如悬浮剂或乳化剂、非水性载体(包括食用油)、防腐剂和调味剂和着色剂。肠胃外剂型可以通过将本文提供的化合物溶解在合适的液体载体中并在填充和密封合适的小瓶或安瓿之前过滤灭菌溶液来制备。这些仅是本领域熟知的用于制剂型的许多合适方法的几个实例。

[1430] 可以使用本领域技术人员熟知的技术将本文提供的化合物配制成药物组合物。在本文提到的那些之外的合适的药学上可接受的载体是本领域已知的;例如参见Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2000,Lippincott Williams&Wilkins(编辑:Gennaro等人)。

[1431] 尽管可能的是,为了用于预防或治疗,本文提供的化合物在替代使用中可以作为原料或纯化学品给药,但优选将化合物或活性成分作为还包含药学上可接受的载体的药物制剂或组合物呈现。

[1432] 药物制剂包括适合口服、直肠、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)给药的那些或适于通过吸入、吹入或通过透皮贴剂施用的形式。透皮贴剂通过以具有最小药物降解的有效方式呈递药物以受控的速率分配药物。通常,透皮

贴剂包含不可渗透的背衬层、单一压敏粘合剂和具有剥离衬垫的可移除保护层。本领域普通技术人员将理解和了解适合于基于技术人员的需要制造期望的有效透皮贴剂的技术。

[1433] 因此,本文提供的化合物与常规佐剂、载体或稀释剂一起可以以药物制剂和其单位剂量的形式放置,并且以这种形式可以用作固体,例如片剂或填充胶囊,或液体,例如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或填充其的胶囊,这些均用于口服,以栓剂的形式用于直肠给药;或以无菌注射溶液的形式用于肠胃外(包括皮下)使用。这些药物组合物和其单位剂量型可包含常规比例的常规成分,有或没有其它活性化合物或原理,并且这种单位剂量型可含有与所用的预期日剂量范围相当的任何合适有效量的活性成分。

[1434] 对于口服给药,药物组合物可以是例如片剂、胶囊、悬浮液或液体的形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制备。这种剂量单位的实例是胶囊、片剂、粉末、颗粒或悬浮液,其中常规添加剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉;粘合剂如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠等;和润滑剂,如滑石粉或硬脂酸镁。活性成分也可以作为组合物通过注射给药,其中例如盐水、右旋糖或水可以用作合适的药学上可接受的载体。

[1435] 本文提供的化合物可用作药物组合物中的活性成分,特别是作为 5-HT_{2C} 受体调节剂。在“药物组合物”的上下文中定义的术语“活性成分”是指提供主要药理学作用的药物组合物的组分,与通常被认为不提供药物益处的“非活性成分”相对。

[1436] 当使用本文提供的化合物时的剂量可以在宽范围内变化,并且按照惯例并且是医师已知的,其应根据每一个体病例的个体条件进行调整。例如,它取决于所治疗疾病的性质和严重程度、个体例如患者的条件、所用化合物、是否治疗急性或慢性疾病状态、或进行的预防、或者除了本文提供的化合物之外是否还给予其他活性化合物。代表性剂量包括但不限于约0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、约0.001mg至约500mg、约0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg和约0.001mg至约25mg。可以在一天施用多剂量,特别是当认为需要相对大量时,例如2、3或4剂量。取决于个体并且医疗保健提供者认为合适,可需要向上或向下偏离本文所述的剂量。

[1437] 本文公开的所有剂量相对于所述活性部分即给予预期的药理学或生理学作用的分子或离子计算。

[1438] 用于治疗所需的活性成分或其活性盐或衍生物的量不仅取决于所选择的特定盐,还取决于给药途径、所治疗病症的性质以及所治疗个体的年龄和状况并且最终将由主治医师或临床医生决定。通常,本领域技术人员理解如何将在模型系统(通常是动物模型)中获得的体内数据外推至另一个,例如人。在某些情况下,这些推断可能仅仅基于动物模型与另一种动物模型(例如哺乳动物,优选人类)相比的重量,然而,更常见的是,这些推断并非仅仅基于重量,而是包含多种因素。代表性因素包括个体的类型、年龄、体重、性别、饮食和医疗状况,疾病的严重程度,给药途径,药理学考虑因素,例如所用特定化合物的活性、功效、药代动力学和毒理学特征,是否使用药物递送系统,是否正在治疗急性或慢性疾病状态或进行预防或除了本文提供的化合物(例如药物组合的一部分)之外是否施用其他活性化合物。用本文提供的化合物和/或组合物治疗疾病病症的剂量方案根据如上所述的各种因素进行选择。因此,所采用的实际剂量方案可以广泛变化,因此可以偏离优选的剂量方案,并且本领域技术人员将认识到可以测试在这些典型范围之外的剂量和剂量方案,并且在适当

的情况下可以在本文公开的方法中使用。

[1439] 所需剂量可方便地以单剂量或以适当间隔施用的分剂量呈送,例如每天两次、三次、四次或更多亚剂量。亚剂量本身可以进一步分成例如多个离散的松散间隔给药。可以将日剂量分成几份例如2、3或4份给药,特别是当认为适当时给予相对大量时。如果合适,取决于个体行为,可能需要从指示的日剂量向上或向下偏离。

[1440] 本文提供的化合物可以多种口服和肠胃外剂型给药。

[1441] 为了由本文提供的化合物制备药物组合物,合适的药学上可接受的载体的选择可以是固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,它们也可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[1442] 在粉末中,载体是细碎的固体,其与细碎的活性组分混合。

[1443] 在片剂中,将活性组分与具有必要结合能力的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和大小。

[1444] 粉末和片剂可含有不同百分比量的活性化合物。粉末或片剂中的代表性量可含有0.5至约90%的活性化合物;但是,技术人员会知道何时需要超出此范围的数量。用于粉末和片剂的合适载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”是指活性化合物与包封材料作为载体的制剂,提供胶囊,其中活性组分(有或没有载体)被载体包围,因此载体与其结合。同样,包括扁胶囊和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适于口服给药的固体形式。

[1445] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡,例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,并通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入方便大小的模具中,使其冷却,从而固化。

[1446] 适于阴道给药的制剂可以作为阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂存在,其除活性成分外还含有本领域已知的适当载体。

[1447] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以配制成聚乙二醇水溶液中的溶液。可以使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂根据已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[1448] 因此,本文提供的化合物可以配制用于肠胃外给药(例如通过注射,例如推注或连续输注),并且可以以安瓿、预填充注射器、小容量输注或具有添加防腐剂的多剂量容器的单位剂量形式存在。药物组合物可以采取诸如油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,通过无菌分离无菌固体或通过从溶液中冷冻干燥获得,用于在使用前用合适的载体(例如无菌无热原水)构建。

[1449] 适于口服使用的含水制剂可以通过将活性组分溶解或悬浮在水中并根据需要加

入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[1450] 适于口服使用的水性悬浮液可以通过将细碎的活性组分用粘性材料如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它熟知的悬浮剂分散在水中来制备。

[1451] 还包括固体形式的制剂，其意图在使用前不久转化为用于口服给药的液体形式制剂。这些液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分外，这些制剂还可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[1452] 对于表皮的局部给药，本文提供的化合物可以配制成软膏、乳膏或洗剂，或作为透皮贴剂。

[1453] 软膏和乳膏可以例如用水性或油性基质配制，其中加入合适的增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可以用水性或油性基质配制，并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[1454] 适于在口腔中局部给药的制剂包括在调味的基质中含有活性剂的锭剂，所述基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶；在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的锭片；和在合适的液体载体中含有活性成分的漱口水。

[1455] 通过常规手段将溶液或悬浮液直接施用于鼻腔，例如用滴管、移液管或喷雾器。制剂可以单剂量或多剂量形式提供。在滴管或移液管的后一种情况下，这可以通过患者施用适当的预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾的情况下，这可以例如通过计量雾化喷雾泵实现。

[1456] 也可以通过气溶胶制剂给予呼吸道，其中活性成分提供在有合适的推进剂的加压包中。如果本文提供的化合物或包含它们的药物组合物作为气溶胶给药，例如作为鼻气雾剂或通过吸入给药，则可以例如使用喷雾器、雾化器、泵雾化器、吸入装置、计量吸入器或干粉吸入器进行。用于给予本文提供的化合物作为气雾剂的药物形式可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。对于它们的制备，例如，可以应用本文提供的化合物在水、水/醇混合物或合适的盐水溶液中的溶液或分散体，其使用常规添加剂，例如苯甲醇或其他合适的防腐剂，用于提高生物利用度的吸收促进剂，增溶剂，分散剂和其他物质，并且如果合适的话，常规推进剂，例如包括二氧化碳，CFC，如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷；等等。气溶胶可方便地还含有表面活性剂，例如卵磷脂。可以通过提供计量阀来控制药物剂量。

[1457] 在用于呼吸道给药的制剂中，包括鼻内制剂，该化合物通常具有小的粒径，例如约10微米或更小。这种粒度可通过本领域已知的方法获得，例如通过微粉化。需要时，可以使用适于持续释放活性成分的制剂。

[1458] 或者，活性成分可以以干粉的形式提供，例如，化合物在合适的粉末基质中的粉末混合物，所述基质例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。方便地，粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂量形式存在，例如在例如明胶或泡罩包装的胶囊或药筒中，粉末可以通过吸入器从其施用。

[1459] 药物制剂优选为单位剂型。在这种形式中，制剂细分为含有适量活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂，该包装含有离散量的制剂，例如小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉末。此外，单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者它可以是包装形式的任何这些中的适当数量。

[1460] 用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉内给药的液体是优选的组合物。

[1461] 本文提供的化合物可任选地以药学上可接受的盐形式存在,包括由药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的酸加成盐。代表性的酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等。本文提供的含有羧酸官能团的某些化合物可任选地作为药学上可接受的盐存在,其含有无毒的药学上可接受的金属阳离子和衍生自有机碱的阳离子。代表性金属包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等。在一些实施方案中,药学上可接受的金属是钠。代表性的有机碱包括但不限于苄星(N^1,N^2 -二苯甲烷-1,2-二胺)、氯普鲁卡因(2-(二乙氨基)乙基4-(氯氨基)苯甲酸酯)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺((2R,3R,4R,5S)-6-(甲基氨基)己烷-1,2,3,4,5-五醇)、普鲁卡因(2-(二乙氨基)乙基4-氨基苯甲酸酯),等等。某些药学上可接受的盐列于Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中。

[1462] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。或者,可以将游离碱溶解在含有适当酸的合适溶剂中,并通过蒸发溶剂或以其它方式分离盐和溶剂来分离盐。本文提供的化合物可使用本领域技术人员已知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[1463] 本文提供的化合物可以转化为“前药”。术语“前药”是指用本领域已知的特定化学基团修饰的化合物,当给予个体时,这些基团进行生物转化以得到母体化合物。因此,前药可视为本文提供的化合物,其含有一种或多种以瞬时方式使用的专门的无毒保护基团,以改变或消除化合物的性质。在一个一般方面,“前药”方法用于促进口服吸收。在T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series中和在Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了详尽的讨论。

[1464] 一些实施方案包括制备用于“组合疗法”的药物组合物的方法,包括将至少一种根据本文公开的任何化合物实施方案的化合物与至少一种如本文所述的已知药剂和药学上可接受的载体混合。

[1465] 应注意,当 $5-HT_{2C}$ 受体调节剂用作药物组合物中的活性成分时,它们不仅用于人,也用于非人哺乳动物。动物卫生保健领域的最新进展要求考虑使用活性剂,如 $5-HT_{2C}$ 受体调节剂,用于治疗伴侣动物(例如猫、狗等)和牲畜动物(例如马、牛等)的 $5-HT_{2C}$ 受体相关疾病或病症。本领域普通技术人员容易理解这些化合物在这种情况下的效用。

[1466] 如将认识到的,本文提供的方法的步骤不需要执行任何特定次数或以任何特定顺序执行。在研究下列实施例后,本发明的其它目的、优点和新颖特征将对本领域技术人员变得显而易见,这些实施例旨在是说明性的而非限制性的。

[1467] 实施例

[1468] 实施例1:表A化合物的合成

[1469] 通过以下实施例进一步说明本文公开的化合物及其合成。提供以下实施例以进一步限定本发明,但是不将本发明限制于这些实施例的细节。本文上文和下文所述的化合物根据ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076命名,除了表A中的化合物101、105、108、113、114、116、129、130、133和134,ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076未产生它们的化学名称。在某些情况下,使用通用名称,并且应理解,本领域技术人员将认识到这些通用名称。

[1470] 化学:质子核磁共振(¹H NMR)光谱记录在Bruker Avance III-400上,其配备有5mm BBF0探针。化学位移以百万分率(ppm)给出,残留溶剂信号用作参考。NMR缩写使用如下:s=单峰,d=双峰,dd=双峰的双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,bs=宽单峰,xt=六重峰。使用Smith合成仪TM或Emrys优化仪TM(Biotage)进行微波辐射。在硅胶60F₂₅₄(Merck)上进行薄层色谱(TLC),在PK6F硅胶60 Å 1mm板(Whatman)上进行制备型薄层色谱(prep TLC),以及使用Kieselgel 60,0.063-0.200mm(Merck)在硅胶柱上进行柱层析。在Büchi旋转蒸发器上在减压下进行蒸发。Celite[®] 545用于钯的过滤。

[1471] LCMS规范:HPLC-Agilent 1200;泵:G1312A;DAD:G1315B;自动进样器:G1367B;质谱仪-Agilent G1956A;电离源:ESI;干燥气体流量:10L/min;雾化器压力:40psig;干燥气体温度:350°C;毛细管电压:2500V 软件:Agilent Chemstation Rev.B.04.03。

[1472] 实施例1.1:(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)吡咯烷1-甲酰胺(化合物131)的制备。

[1473] 步骤A:制备(R)-4-(苄基(2-乙氧基-2-氧化乙基)氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧化丁酸苄酯。

[1474] 向(R)-4-(苄基(2-乙氧基-2-氧化乙基)氨基)-4-氧化丁酸(15g,46.39mmol)和DCC(9.575g,46.39mmol)在DCM(120mL)中的冷却(冰浴)溶液中加入2-(苄基氨基)乙酸乙酯(8.965g,46.39mmol)。将反应缓慢温热至室温并搅拌过夜。过滤混合物并用DCM洗涤。浓缩滤液。将残余物溶于MTBE中并在室温下静置1小时。通过过滤除去形成的另外的沉淀,并将滤液真空浓缩,得到标题化合物(23.13g,100%),为浅黄色粘性油状物。LCMS m/z=499.4 [M+H]⁺。

[1475] 步骤B:(R)-2-(4-苄基-3,6-二氧化哌嗪-2-基)乙酸苄酯的制备。

[1476] 向(R)-4-(苄基(2-乙氧基-2-氧化乙基)氨基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧化丁酸苄酯(23.13g,46.39mmol)在DCM(80mL)中的溶液中加入TFA(30mL)。将反应在室温下搅拌过夜。浓缩混合物。将残余物溶于IPA(100mL)中并在80°C下加热1小时并浓缩。加入饱和碳酸氢钠和水。收集灰白色固体并用水洗涤,得到标题化合物(15.838g,96.9%)。LCMS m/z=353.4 [M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 2.86 (dd,J=17.5 and 9.0Hz,1H),3.16 (dd,J=17.6 and 3.2Hz,1H),3.84 (dd,J=3.6 and 1.0Hz,2H),4.40-4.46 (m,1H),4.57 (AB,J=27.6 and 14.5Hz,2H),5.10 (d,J=2.2Hz,2H),6.48 (s,1H),7.22-7.42 (m,10H)。

[1477] 步骤C:制备(R)-4-苄基-2-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[1478] 在N₂下在冰水浴中向(R)-2-(4-苄基-3,6-二氧化哌嗪-2-基)乙酸苄酯(25.935g,73.60mmol)的THF(150mL)溶液中缓慢加入LiAlH₄在THF(96.00mL,192.0mmol)中的2M溶液。将反应在60°C加热过夜。在冰水浴中冷却后,小心地用水(7.28mL)、15%NaOH(7.28mL)和水(3×7.28mL)淬灭反应。将混合物搅拌30分钟,然后通过硅藻土过滤,并用THF-MeOH洗涤。浓缩滤液。将残余物溶解在THF(80mL)中,加入饱和碳酸氢钠(50毫升),随后是二碳酸二叔丁酯(19.28克,88.32毫摩尔)。将反应在室温下搅拌过夜,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(17.22g,73.0%)。LCMS m/z=321.2 [M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.48 (s,9H),2.00-2.08 (m,1H),2.20-2.30 (m,2H),2.70-2.80 (m,2H),2.98-3.08 (m,1H),3.34-3.54 (m,3H),3.60-3.68 (m,1H),3.78-4.05 (m,2H),4.22-4.36 (m,1H),7.24-7.40 (m,5H)。

[1479] 步骤D:制备(R)-6-苄基六氢-3H-吡嗪并[1,2-C][1,2,3]噁噻嗪1,1-二氧化物。

[1480] 在室温下搅拌(R)-4-苄基-2-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(17.22g, 53.74mmol)的DCM(100mL)/TFA(25mL)溶液过夜,并真空浓缩。将残余物溶于DCM(200mL)中,在冰水浴中冷却,并加入咪唑(14.63g,215.0mmol)和三乙胺(22.47mL,161.2mmol)。10分钟后,在N₂下用亚硫酰氯(5.866mL,80.61mmol)处理混合物。将反应温热至室温并搅拌过夜。将混合物用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机物干燥并浓缩。将残余物溶于CH₃CN-H₂O(200mL,1:1)的溶剂混合物中并在冰水浴中冷却。加入氯化钌(III)水合物(0.111g, 0.537mmol),然后加入高碘酸钠(20.69g,96.73mmol)。将反应缓慢温热至室温并搅拌2小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(3.207g,21.1%)。LCMS m/z=283.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.38-1.45 (m, 1H) , 2.42-2.60 (m, 4H) , 2.65-2.72 (m, 1H) , 3.22-3.28 (m, 1H) , 3.39-3.46 (m, 1H) , 3.50 and 3.56 (AB, J=13.1Hz, 2H) , 3.84-3.92 (m, 1H) , 4.48-4.54 (m, 1H) , 4.70-4.78 (m, 1H) , 7.27-7.38 (m, 5H) 。

[1481] 步骤E:制备(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1482] 在-78℃、在N₂下,向2,2,6,6-四甲基哌啶(3.07m1,18.17mmol)的THF(80mL)溶液中加入2.5M正丁基锂的己烷溶液(7.27mL,18.17mmol)。搅拌30分钟后,加入含有HMPA(六甲基磷酰胺)(9.88mL,56.79mmol)的4-溴-2-氟吡啶(3.198g,18.17mmol)的THF(10mL)溶液。将反应搅拌1小时。加入(R)-6-苄基六氢-3H-吡嗪并[1,2-C][1,2,3]噁噻嗪1,1-二氧化物(3.207g,11.36mmol)在THF(10毫升)中的溶液。将冷却浴切换至冰水浴。将反应缓慢温热至室温并搅拌过夜。将混合物用1.25MHC1的MeOH溶液(20mL)淬灭。将混合物搅拌10分钟并真空浓缩。将残余物溶于MeOH(50mL)中并用1N HCl水溶液(40mL)处理。将反应在60℃下加热2小时,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃之间分配。将合并的有机物浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,得到标题化合物(2.33g,57.3%),为灰白色固体。LCMS m/z=359.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.63-1.74 (m, 1H) , 1.84-1.95 (m, 2H) , 2.13-2.21 (m, 1H) , 2.58-2.68 (m, 1H) , 2.84-2.97 (m, 4H) , 3.25-3.32 (m, 1H) , 3.48 and 3.58 (AB, J=13.0Hz, 2H) , 4.65-4.72 (m, 1H) , 6.76 (d, J=5.3Hz, 1H) , 7.26-7.37 (m, 5H) , 7.76 (d, J=5.4Hz, 1H) 。

[1483] 步骤F:制备(R)-N-(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)吡咯烷-1-甲酰胺。

[1484] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(30mg, 83.73μmol)、吡咯烷-1-甲酰胺(10.51mg,92.11μmol)、氯化烯丙基钯(II)二聚体(306.4μg, 0.837μmol)和二叔丁基(1-甲基-2,2-二苯基环丙基)膦(1.181mg,3.3μmol)在2wt%TPGS-750M/H₂O(0.25mL)中的脱气混合物中加入叔丁醇钾(14.09mg,0.126mmol)。将反应在50℃下搅拌24小时。将混合物用H₂O稀释并用EtOAc萃取。通过硅胶柱色谱法纯化有机萃取物,得到标题化合物(7.7mg,24%)。LC/MS m/z=392.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.58-1.72 (m, 1H) , 1.88-2.00 (m, 6H) , 2.12-2.23 (m, 1H) , 2.56-2.73 (m, 2H) , 2.78-2.88 (m, 1H) , 2.89-3.00 (m, 2H) , 3.18-3.28 (m, 1H) , 3.41-3.50 (m, 4H) , 3.52-3.62 (m, 2H) , 4.47-4.56 (m, 1H) , 6.92 (d, J=5.7Hz, 1H) , 7.23-7.40 (m, 5H) , 7.80 (d, J=5.7Hz, 1H) 。

[1485] 步骤G.: (R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)吡咯

烷1-甲酰胺(化合物131)的制备。

[1486] 向(R)-N-(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)吡咯烷-1-甲酰胺(6.5mg,16.60 μ mol)在CH₂Cl₂(0.2mL)的搅拌溶液中在室温下加入三乙胺(6.942 μ l,49.81 μ mol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(5.395 μ l,49.81 μ mol)。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释并加入饱和NaHCO₃。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于甲醇(1mL)中并加热回流1小时。浓缩混合物。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物(5.2mg,59%)。LC/MS m/z=302.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.73-1.86(m,1H),2.00(bs,4H),2.19-2.29(m,1H),2.64-2.75(m,1H),2.75-2.86(m,1H),3.04-3.12(m,1H),3.25-3.36(m,1H),3.44-3.65(m,7H),3.73-3.83(m,1H),4.36-4.45(m,1H),7.54(d,J=7Hz,1H),7.82(d,J=7Hz,1H)。

[1487] 实施例1.2:(R)-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)氨基甲酸乙酯(化合物123)的制备。

[1488] 步骤A:(R)-(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)氨基甲酸乙酯的制备。

[1489] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(68mg,0.190mmol)、氨基甲酸乙酯(18.60mg,0.209mmol)、氯化烯丙基钯(II)二聚体(1.389mg,3.8 μ mol)和二叔丁基(1-甲基-2,2-二苯基环丙基)膦(5.352mg,15.18 μ mol)在2wt%TPGS-750M/H₂O(0.6mL)中的脱气混合物中加入叔丁醇钾(31.95mg,0.285mmol)。将反应在50℃下搅拌24小时。将反应用H₂O稀释并用EtOAc萃取。通过硅胶柱色谱法纯化有机萃取物,得到标题化合物(14.2mg,20%)。LC/MS m/z=367.4[M+H]⁺。

[1490] 步骤B.: (R)-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)氨基甲酸乙酯(化合物123)的制备。

[1491] 向(R)-(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)氨基甲酸乙酯(14mg,38.20 μ mol)在CH₂Cl₂(0.5mL)的搅拌溶液中在室温下加入三乙胺(15.97 μ l,0.115mmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(12.41 μ l,0.115mmol)。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释并加入饱和NaHCO₃。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤,然后浓缩。将残余物溶于甲醇(1mL)中,加热回流1小时。浓缩混合物。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物(15.6mg,81%)。LC/MS m/z=277.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.34(t,J=7Hz,3H),1.72-1.85(m,1H),2.18-2.29(m,1H),2.60-2.73(m,1H),2.79-2.90(m,1H),3.03-3.14(m,1H),3.26-3.37(m,1H),3.48-3.66(m,3H),3.75-3.85(m,1H),4.28(q,J=7Hz,2H),4.34-4.42(m,1H),7.83-7.90(m,2H)。

[1492] 实施例1.3:(R)-N-(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(化合物140)的制备。

[1493] 步骤A:制备(R)-8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-羧酸。

[1494] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(0.050g,0.140mmol)、2,2-二氟乙胺(33.94mg,0.419mmol)和碳酸钠(29.58mg,0.279mmol)的H₂O(1mL)溶液的混合物,加入Herrmann-Beller催化剂(7.868mg,8.4 μ mol)、三-叔丁基鏌四氟硼酸盐(4.842mg,16.75 μ mol)和六羰基钼(36.85mg,0.140mmol)。在微波辐射下将反应

在170°C加热20分钟。将混合物用2M HCl酸化,用MeOH稀释并过滤。通过HPLC纯化滤液,得到标题化合物(29.7mg,38.6%)和(R)-8-苯基-N-(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(1.5mg,1.7%)。LC/MS m/z=324.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.67-1.81 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.05 (t, J=12Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.52-3.80 (m, 3H), 4.37-4.47 (m, 2H), 7.12 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 5H), 8.04 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[1495] 步骤B: (R)-8-苯基-N-(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺的制备。

[1496] 向(R)-8-苯基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-羧酸(29.7mg,53.86μmol)、HATU(26.62mg,70.02μmol)和三乙胺(22.52μl,0.162mmol)的混合物的MeCN(0.6mL)溶液,加入2,2-二氟乙胺(5.676mg,70.02μmol)。将反应在23°C下搅拌1小时。浓缩混合物。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物的TFA盐。将上述TFA盐溶解在DCM中,加入10μL三乙胺,并通过硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物的游离碱(9.3mg,44.7%)。LC/MS m/z=387.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.66-1.80 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 2H), 2.95-3.23 (m, 3H), 3.50-3.66 (m, 3H), 3.66-3.79 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.50 (d, J=14Hz, 1H), 5.83-6.18 (m, 1H), 6.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 5H), 8.05 (d, J=5.1Hz, 1H)。

[1497] 步骤C.: (R)-N-(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(化合物140)的制备。

[1498] 向(R)-8-苯基-N-(2,2-二氟乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(9.3mg,24.07μmol)在CH₂Cl₂(0.4mL)的搅拌溶液中在室温下加入三乙胺(10.06μl,72.20μmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(7.820μL,72.20μmol)。将反应在40°C下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释并加入饱和NaHCO₃。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤,然后浓缩。将残余物溶于甲醇(1mL)中,加热回流1小时。浓缩混合物。向残余物中加入DCM(0.2mL)、三乙胺(7.333μl,52.61μmol)和(BOC)₂O(5.741mg,26.31μmol)。将反应在室温下搅拌1小时。将混合物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(R)-4-((2,2-二氟乙基)氨基甲酰基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁酯(7.7mg,80.7%)。LC/MS m/z=397.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.48 (s, 9H), 1.60-1.73 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.61-2.88 (m, 4H), 2.88-3.06 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.61-3.80 (m, 2H), 4.02-4.15 (m, 2H), 4.63-4.73 (m, 1H), 5.84-6.18 (m, 1H), 6.58 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.1Hz, 1H)。

[1499] 向上述物质中加入1.25M HCl的MeOH溶液(2mL)。将反应在55°C加热1小时并浓缩,得到标题化合物(2.8mg,22.2%)。LC/MS m/z=297.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.75-1.89 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.80-3.02 (m, 2H), 3.17 (t, J=12Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.54-3.85 (m, 5H), 3.95-4.07 (m, 1H), 4.49-4.58 (m, 1H), 5.90-6.23 (m, 1H), 7.01 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[1500] 实施例1.4: (R)-N-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(化合物102)的制备。

[1501] 步骤A: (R)-8-苯基-N-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-

4-羧基酰胺的制备。

[1502] 向 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(0.050g,0.140mmol)、乙醇中的苄星(0.434mL,3.489mmol)和碳酸钠(29.58mg,0.279mmol)的H₂O(1mL)溶液的混合物,加入Herrmann-Beller催化剂(7.868mg,8.4μmol)、三-叔丁基鏌四氟硼酸盐(4.842mg,16.75μmol)和六羰基钼(25.79mg,97.69μmol)。在微波辐射下将反应在170℃加热20分钟。过滤混合物。将滤液用2M HC1稀释,并通过HPLC纯化,得到标题化合物(5.9mg,12.6%)。LC/MS m/z=337.4[M+H]⁺。

[1503] 步骤B.: (R)-N-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(化合物102)的制备。

[1504] 向(R)-8-苄基-N-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-甲酰胺(5.9mg,17.54μmol)在CH₂C1₂(0.2mL)的搅拌溶液中在室温下加入三乙胺(7.333μL,52.61μmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(5.698μl,52.61μmol)。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释并加入饱和NaHCO₃。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于甲醇(1mL)中,加热回流1小时。浓缩混合物。通过HPLC纯化残余物。向获得的物质中加入DCM(0.2mL)、三乙胺(7.333μl,52.61μmol)和(BOC)₂O(5.741mg,26.31μmol)。将反应在室温下搅拌1小时。将混合物通过硅胶柱色谱法纯化,然后是HPLC纯化,得到(R)-4-(甲基氨基甲酰基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁酯(4.1mg)。LC/MS m/z=347.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.49(s,9H),1.61-1.77(m,1H),2.13-2.24(m,1H),2.73-2.85(m,1H),2.85-3.04(m,4H),3.31-3.43(m,2H),3.68-3.80(m,1H),4.02-4.18(m,3H),6.85(d,J=6.4Hz,1H),7.86(d,J=6.4Hz,1H)。

[1505] 向上述物质中加入1.25M HC1的MeOH溶液(2mL)。将反应在55℃加热1小时并浓缩,得到标题化合物(2.4mg,42.9%)。LC/MS m/z=247.0[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.74-1.88(m,1H),2.19-2.31(m,1H),2.78-3.00(m,5H),3.17(t,J=12.5Hz,1H),3.33-3.44(m,1H),3.54-3.74(m,3H),3.95-4.06(m,1H),4.49-4.58(m,1H),6.99(d,J=6.4Hz,1H),7.97(d,J=6.4Hz,1H)。

[1506] 实施例1.5:制备(R)-4-环己基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物127)。

[1507] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-环己基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1508] 在二氯双(对二甲基氨基苯基二叔丁基鏌)钯(2.973mg,4.2μmol)和锌粉(27.37mg,0.419mmol)在4% BrijTM 30(2.397mL,0.251mmol)中的混合物中加入N,N,N',N'-四甲基乙二胺(44.23μl,0.293mmol)、溴代环己烷(34.13mg,0.209mmol)和(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(30mg,83.73μmol)。将反应在23℃下搅拌96小时。将混合物通过注射过滤器过滤并用ACN洗涤。通过HPLC纯化滤液,得到标题化合物(6.1mg,12.4%)。LC/MS m/z=362.6[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.26-1.56(m,5H),1.68-1.83(m,4H),1.83-1.95(m,2H),2.15-2.25(m,1H),2.72-2.92(m,2H),2.95-3.06(m,2H),3.15-3.25(m,1H),3.40-3.51(m,1H),3.51-3.66(m,2H),3.72-3.83(m,1H),4.36(s,2H),4.45-4.55(m,1H),6.99(d,J=6.4Hz,1H),7.48-7.57(m,5H),7.86(d,J=6.4Hz,1H)。

[1509] 步骤B.:制备(R)-4-环己基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物127)。

[1510] 向(R)-8-苄基-4-环己基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(2.6mg,7.2μmol)在CH₂Cl₂(0.2mL)中的搅拌溶液,在室温下加入三乙胺(3.007μl,21.58μmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(2.337μl,21.58μmol)。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释并加入饱和NaHCO₃。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于甲醇(1mL)中,加热回流1小时。浓缩混合物。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物(2.2mg,61.2%)。LC/MS m/z=272.4[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.27-1.40(m,1H),1.40-1.57(m,4H),1.69-1.85(m,4H),1.85-1.96(m,2H),2.18-2.28(m,1H),2.73-2.92(m,2H),2.95-3.11(m,2H),3.23-3.32(m,1H),3.38-3.48(m,1H),3.50-3.62(m,2H),3.71-3.81(m,2H),4.47-4.56(m,1H),6.98(d,J=6.3Hz,1H),7.88(d,J=6.3Hz,1H)。

[1511] 实施例1.6:5-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物158)的制备。

[1512] 步骤A:4-(2-氯吡啶-3-基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯的制备。

[1513] 将二异丙胺(2.178mL,15.54mmol)溶解在THF(15mL)中并在冰浴中冷却。小心加入正丁基锂(6.217mL,15.54mmol),搅拌反应30分钟,形成LDA。将丙炔酸乙酯溶液(1.525克,15.54毫摩尔)在THF(50mL)中的溶液冷却至-77℃(干冰/IPA),并通过套管加入LDA溶液。搅拌30分钟后,加入2-氯烟碱醛(2.0g,14.13mmol)的THF(15mL)溶液。在-77℃将反应混合物搅拌1小时。除去干冰浴,用饱和NH₄Cl淬灭反应。升温至室温后,将混合物用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到4-(2-氯吡啶-3-基)-4-羟基丁-2-炔酸乙酯(2.6g,10.85mmol,76.8%)。LCMS m/z=240.0[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.32(t,J=7.2Hz,3H),2.78(d,J=5.3Hz,1H),4.26(q,J=7.1Hz,2H),5.89(d,J=5.1Hz,1H),7.34(dd,J=7.6,4.8Hz,1H),8.07(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),8.41(dd,J=4.7,1.9Hz,1H)。

[1514] 将上述4-(2-氯吡啶-3-基)-4-羟基丁-2-炔酸乙酯溶解在二噁烷(30mL)中,加入三乙胺(3.151mL,22.61mmol)。将反应混合物在60℃加热过夜,浓缩至干,得到标题化合物(2.6g,10.85mmol,76.8%)。LCMS m/z=240.0[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.34(t,J=7.1Hz,3H),4.29(q,J=7.2Hz,2H),6.70(d,J=15.7Hz,1H),7.39(dd,J=7.6,4.8Hz,1H),7.56(d,J=15.7Hz,1H),7.85(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),8.56(dd,J=4.8,2.0Hz,1H)。

[1515] 步骤B:6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-5,7(8H)-二酮的制备。

[1516] 向4-(2-氯吡啶-3-基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯(2.6g,10.85mmol)的DMF溶液中加入乙烷-1,2-二胺(0.717g,11.93mmol)。将反应在60℃下加热4小时。将混合物冷却至室温并浓缩。通过HPLC纯化残余物。浓缩馏分并用饱和NaHCO₃中和。将混合物用EtOAc(3X)萃取,干燥并浓缩,得到标题化合物(0.4g,1.841mmol,17.0%),为固体。LCMS m/z=218.2[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.39(dd,J=4.7,2.0Hz,1H),8.12(dd,J=7.7,2.0Hz,1H),6.84(dd,J=7.6,4.7Hz,1H),4.93(dd,J=13.4,4.3,2.2Hz,1H),4.23(dd,J=13.9,4.0Hz,1H),3.53(m,1H),3.45(m,1H),3.16-3.08(m,2H),2.85(dd,J=16.8,13.9Hz,1H)。

[1517] 步骤C:5-甲基-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-7(8H)-酮的制备。

[1518] 向溴化甲基三苯基𬭸(0.329g,0.921mmol)的THF(1mL)溶液中加入叔丁醇钾

(0.145g, 1.289mmol), 在室温下搅拌混合物30分钟。将6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-5,7(8H)-二酮(80mg, 0.368mmol)的THF(1mL)溶液加入, 继续反应40分钟。加入水, 水层用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤。将滤液在真空中蒸发, 且将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到5-亚甲基-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-7(8H)-酮(30mg, 0.139mmol, 37.8%)。LCMS m/z=216.2[M+H]⁺。

[1519] 向5-亚甲基-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-7(8H)-酮的甲醇(3mL)溶液加入钯/C(3.919mg, 36.83μmol)。将反应置于氢气氛下并搅拌2小时。将混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 得到标题化合物, 为非对映异构体的9:1混合物。LCMS m/z=218.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35(d, J=6.6Hz, 3H), 1.61(m, 1H), 2.55(ddd, J=13.1, 4.8, 3.8Hz, 1H), 2.97(m, 1H), 3.08(ddd, J=13.4, 10.9, 3.8Hz, 1H), 3.34(m, 1H), 3.44(m, 1H), 4.08(dd, J=11.6, 3.8Hz, 1H), 4.78(ddd, J=13.4, 4.23, 2.5Hz, 1H), 6.63(dd, J=7.4, 5.0Hz, 1H), 7.42(dt, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.89(ddd, J=5.0, 1.7, 0.9Hz, 1H)。

[1520] 步骤D: 5-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物158)的制备。

[1521] 向5-甲基-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-7(8H)-酮(30mg, 0.138mmol)的THF溶液中加入氢化铝锂(0.207mL, 0.414mmol)。将反应在室温下搅拌2小时, 然后小心地用罗谢尔盐淬灭。滤出固体, 浓缩滤液。将残余物用1N HCl酸化, 并通过HPLC纯化, 得到标题化合物(10mg, 31.52μmol, 22.8%), 为固体。LCMS m/z=204.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42(d, J=6.6Hz, 3H), 1.50(m, 1H), 2.23(dt, J=13.3, 4.3Hz, 1H), 2.96(m, 1H), 2.99(dd, J=12.6, 11.6Hz, 1H), 3.29(m, 1H), 3.46(ddd, J=14.7, 12.4, 2.8Hz, 1H), 3.60(m, 2H), 3.90(m, 1H), 4.56(dt, J=14.7, 2.9Hz, 1H), 6.99(dd, J=7.5, 5.9Hz, 1H), 7.85(dt, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.92(dt, J=5.8, 1.5Hz, 1H)。

[1522] 实施例1.7: (R)-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶并[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓(化合物159)的制备。

[1523] 步骤A: 制备(R)-4-苄基-2-(2-氧代乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯。

[1524] 向在-78℃、在N₂下用w/DCM(15mL)进一步稀释的草酰氯(在DCM中2.0M)(5.980mL, 11.96mmol)的溶液, 滴加二甲基亚砜(1.487mL, 20.93mmol)。搅拌30分钟后, 将(R)-4-苄基-2-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 5.980mmol)的DCM(12mL)溶液加入反应并在-78℃下搅拌反应1.5小时。加入三乙胺(6.251mL, 44.85mmol), 15分钟后, 将混合物温热至0℃并搅拌45分钟。加入饱和NH₄Cl溶液并分离各相。将有机物用水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(1.2g, 3.610mmol, 60.4%), 为透明油状物。LCMS m/z=333.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.64(m, 1H), 7.34-7.29(m, 4H), 7.26(m, 1H), 4.71(m, 0.51H), 4.49(m, 0.49H), 3.83(m, 0.49H), 3.74-3.63(m, 2.51H), 3.03-2.92(m, 2H), 2.87(dt, J=8.2, 4.2Hz, 1H), 2.65-2.49(m, 2H), 2.45-2.34(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.49(s, 4.41H), 1.48(s, 4.59H)。

[1525] 步骤B: (6aR)-8-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-5-醇的制备。

[1526] 在室温下向在氮气下的4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(0.50g, 2.563mmol)的THF(5.0mL)溶液中加入TMPPMgCl-LiCl(1.0M的THF/PhMe溶液)(3.076mL, 3.076mmol)。搅拌30分

钟后,加入(R)-4-苄基-2-(2-氧代乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(0.852g,2.563mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,然后用NH₄Cl淬灭。将混合物用EtOAc萃取,经MgSO₄干燥,并浓缩,得到(7S)-4-苄基-7-(2-(4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)-2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯,无需进一步纯化。LCMS m/z=527.4[M+H]⁺。

[1527] 将(7S)-4-苄基-7-(2-(4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)-2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯溶于4N HCl/二噁烷中并搅拌1小时。将反应混合物浓缩并在DCM(10mL)中吸收。加入DIEA(2.232mL,12.82mmol)并将反应在室温下搅拌30分钟。浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(325mg,0.831mmol,32.4%),为非对映异构体的混合物。LCMS m/z=391.6[M+H]⁺。

[1528] 步骤C:(R)-8-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓的制备。

[1529] 向(6aR)-8-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓-5-醇(325mg,0.831mmol)中加入三乙基硅烷(2.656mL,16.63mmol)和TFA(2.546mL,33.25mmol)。将反应混合物在45℃加热过夜。浓缩混合物。将残余物溶于EtOAc中,用1M Na₂CO₃和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩,得到标题化合物(0.31g,0.827mmol,99.5%)。LCMS m/z=374.6[M+H]⁺。

[1530] 步骤D:(R)-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶并[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓(化合物159)的制备。

[1531] 从(R)-8-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓,使用与实施例1.1步骤G中所述类似的方法制备标题化合物。LCMS m/z=285.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 2.08-2.01(m,2H), 2.12(m,1H), 2.20(m,1H), 2.67(m,1H), 2.86(dt,J=9.2,4.4Hz,1H), 2.97(s,3H), 3.25-3.15(m,3H), 3.46-3.40(m,2H), 4.08(m,1H), 4.85(m,1H)。

[1532] 实施例1.8:(R)-4-氯-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶并[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓(化合物160)的制备。

[1533] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-氯-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶并[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓。

[1534] 向(R)-8-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓(50mg,0.133mmol)的THF溶液中加入钯/C(14.19mg,0.133mmol)和三乙基硅烷(0.426mL,2.667mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并浓缩,得到标题化合物。LCMS m/z=329.4[M+H]⁺。

[1535] 步骤B:(R)-4-氯-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶并[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓(化合物160)的制备。

[1536] 从(R)-8-苄基-4-氯-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢嘧啶并[5',4':5,6]吡啶并[1,2-a][1,4]二氮杂卓,使用与实施例1.1步骤G中描述的方法类似的方法制备标题化合物。LCMS m/z=239.0[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.98-2.06(m,2H), 2.10(m,1H), 2.18(m,1H), 2.74(m,1H), 2.93(dt,J=9.4,4.7Hz,1H), 3.15-3.27(m,3H), 3.38-3.48(m,2H), 4.11(m,1H), 4.83(m,1H), 8.21(s,1H)。

[1537] 实施例1.9:(R)-4-氯-2-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]

吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物169)的制备。

[1538] 步骤A: (6aR)-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-醇的制备。

[1539] 从4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶和(R)-4-苄基-2-(2-氧代乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,使用与实施例1.7步骤B中描述的方法类似的方法,制备标题化合物,为非对映异构体的混合物。LCMS m/z=277.2[M+H]⁺。

[1540] 步骤B: (R)-4-氯-2-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶(化合物169)的制备。

[1541] 从(6aR)-苄基-4-氯-2-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5-醇,使用与实施例1.1步骤G中所述类似的方法制备标题化合物。LCMS m/z=271.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.76 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (ddd, J=16.7, 11.4, 5.4Hz, 1H), 2.88 (dt, J=16.9, 4.7Hz, 1H), 2.97 (dd, J=12.5, 11.8Hz, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 5.08 (m, 1H)。

[1542] 实施例1.10: (R)-3-氯-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物167)的制备。

[1543] 向(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(15mg, 52.57μmol)的DCM溶液,加入NCS (8.425mg, 63.09μmol)。将反应在室温下搅拌1小时。用水淬灭反应并浓缩。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物(3.1mg, 7.1μmol, 13.6%)。LCMS m/z=320.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.81 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 2H), 2.83 (ddd, J=16.5, 11.4, 5.1Hz, 1H), 2.87-3.02 (m, 5H), 3.13 (td, J=12.7, 3.6Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 3H), 4.97 (ddd, J=14.3, 3.5, 1.9Hz, 1H), 8.00 (s, 1H)。

[1544] 实施例1.11: (R)-8-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物168)的制备。

[1545] 向(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(15mg, 52.57μmol)的乙醇溶液,加入多聚甲醛(9.472mg, 0.315mmol)。然后,加入硼氢化钠(5.967mg, 0.158mmol)并将混合物在60℃下搅拌过夜。用水淬灭反应并浓缩。通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物(2.7mg, 6.5μmol, 12.4%)。LCMS m/z=300.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.05-1.90 (br. s., 3H), 1.68 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 3H) 2.66-2.81 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.63 (m, 1H) 4.21 (m, 1H) 6.14 (br. s., 1H) 6.93 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1546] 实施例1.12: (R)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物105)的制备。

[1547] 步骤A: (R)-8-苄基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(中间体1)和(R)-3-苄基-7-溴-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(中间体2)的制备。

[1548] 向在-78℃、在N₂下的2,2,6,6-四甲基哌啶(0.132mL, 0.781mmol)的THF (5.0mL)溶液中加入正丁基锂(2.5M己烷溶液, 0.312mL, 0.781mmol)。搅拌30分钟后,加入2-溴-4-氯吡啶(141mg, 0.732mmol)的THF (2.5mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,此时加入(R)-6-苄基六氢-3H-吡嗪并[1,2-c][1,2,3]噁唑-1,1-二氧化物(145mg, 0.488mmol)的THF

(2.5mL) 溶液。通过切换到冰水浴立即将反应加热至0℃。搅拌1小时后,通过加入1.25M HCl的MeOH(6mL)溶液淬灭反应。将混合物温热至室温,搅拌过夜并真空浓缩。将残余物溶于MeOH(5mL)中并用1N HCl水溶液(5mL)处理。然后通过微波辐射将反应加热至60℃并保持2小时。浓缩混合物并在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。分离各相,有机物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到:

[1549] 中间体1; (R)-8-苄基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(58mg,0.19mmol,产率39%),为白色固体。LCMS m/z=314.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.69 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 2.18 (td, J=11.5, 3.3Hz, 1H), 2.63 (ddd, J=17.1, 12.3, 5.1Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 4H), 3.28 (tt, J=10.4, 3.1Hz, 1H), 3.49 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.59 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.68 (ddd, J=12.8, 2.9, 1.8Hz, 1H), 6.59 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.87 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[1550] 然后是,

[1551] 中间体2; (R)-3-苄基-7-溴-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(45mg,0.126mmol,26%产率)。LCMS m/z=360.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.69 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.63 (ddd, J=17.2, 11.7, 5.9Hz, 1H), 3.01-2.80 (m, 4H), 3.18 (tt, J=10.4, 3.1Hz, 1H), 3.51 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 6.52 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.86 (d, J=5.8Hz, 1H)。

[1552] 步骤B:制备(R)-8-苄基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1553] 将(R)-8-苄基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(29mg,0.092mmol)、(3-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(38mg,0.19mmol)、X-Phos(6.6mg,0.014mmol)、Pd(OAc)₂(1.6mg,0.007mmol)和K₃PO₄(49mg,0.23mmol)的混合物的二噁烷/水(9:1,1mL)在微波中在100℃加热10小时。将混合物用EtOAc稀释,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(31mg,0.073mmol,79%产率)。LCMS m/z=440.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.60 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.54 (ddd, J=16.2, 4.8, 3.9Hz, 1H), 2.63 (dd, J=11.9, 4.8Hz, 1H), 3.00-2.84 (m, 3H), 3.37 (tt, J=10.2, 3.3Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.60 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[1554] 步骤C:(R)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物105)的制备。

[1555] 向(R)-8-苄基-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(31mg,0.073mmol)的MeOH(1.0mL)溶液中加入甲酸铵(92.2mg,1.46mmol)和10%Pd/C(40mg)。通过微波辐射将混合物加热至65℃并保持10小时。将混合物通过硅藻土过滤并加入三乙胺(81.2μl,0.583mmol)和(BOC)₂O(79.5mg,0.364mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(R)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁基酯。LCMS m/z=450.4[M+H]⁺。

[1556] 将上述(R)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁基酯用4N HCl的二噁烷(2.5mL)溶液处理，并在室温下搅拌2小时。真空浓缩后，将所得残余物溶于水中，冷冻并冻干，得到标题化合物。LCMS $m/z=350.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 1.78 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.77-3.52 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.55 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.34 (m, 3H), 7.67 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H)。

[1557] 实施例1.13: (R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物152)的制备。

[1558] 步骤A: 制备(R)-8-苄基-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1559] 将(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(300mg, 0.837mmol)、3,3,3-三氟丙烷-1-三氟硼酸钾(342mg, 1.68mmol)、RuPhos (58.6mg, 0.126mmol)、Pd(OAc)₂ (14.1mg, 0.0628mmol) 和K₂CO₃ (347mg, 2.51mmol) 在PhMe/水(9:1, 3mL) 中的混合物在微波中在115°C 加热10小时。将混合物用EtOAc稀释，经MgSO₄干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，得到标题化合物(272mg, 0.725mmol, 87%产率)。LCMS $m/z=376.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.69 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 2.18 (td, $J=11.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J=17.3, 12.1, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.28 (tt, $J=10.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.49 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 4.70 (ddd, $J=12.5, 3.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.95 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)。

[1560] 步骤B: (R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物152)的制备。

[1561] 向(R)-8-苄基-4-(3,3,3-三氟丙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(272mg, 0.725mmol)的DCM(5mL)溶液，加入氯甲酸1-氯乙酯(0.235mL, 2.169mmol)和DIEA(0.378mL, 2.169mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并真空浓缩。将浓缩物溶解在MeOH(1.5mL)中并在微波中在60°C下加热2小时。将该物质装载在a Strata[®] SCX (5g)筒上。甲醇(约15mL)通过该筒以除去未结合的杂质。然后通过使2N NH₃的MeOH(15mL)溶液通过该筒洗脱产物。浓缩洗脱液，并将得到的游离碱用水(5mL)和AcOH(2.0当量)处理。搅混并搅拌2分钟后，将混合物过滤，将滤液冷冻并冻干，得到标题化合物(210mg, 0.608mmol, 84%产率)，为白色固体。LCMS $m/z=286.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.72 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.82-2.57 (m, 5H), 2.97-2.83 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.38 (tt, $J=10.5, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)。

[1562] 实施例1.14: (R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物148)的制备。

[1563] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(14.0mg, 15.6μmol)的MeOH(1.5mL)溶液中加入10%Pd/C(25mg)和甲酸铵(14.8mg, 0.234mmol)。通过微波辐射将混合物加热至60°C，持续5小时。将混合物通过硅藻土过滤，向滤液中加入三乙胺(21.8μl, 0.156mmol)和(BOC)₂O(17.1mg, 78.2μmol)。将溶液在室温下搅

拌2小时并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化，得到(R)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-甲酸叔丁酯。LCMS m/z=290.4[M+H]⁺。

[1564] 将上述得到的(R)-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-甲酸叔丁酯用4N HCl/二噁烷(2.5mL)处理并在室温下搅拌45分钟。真空浓缩后，将该物质溶于水中并冷冻干燥，得到标题化合物(2.0mg,6.5μmol,42%收率)。LCMS m/z=190.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD): δ ppm 1.87 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 1H), 3.77-3.54 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.94-7.81 (m, 2H)。

[1565] 实施例1.15: (R)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(化合物155)的制备。

[1566] 步骤A: 制备(R)-3-苄基-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶。

[1567] 向(R)-3-苄基-7-溴-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(23mg,64.2μmol)的THF(0.75mL)溶液中加入(环丁基甲基)溴化锌(II)(0.77mL的0.5M THF溶液,0.385mmol)，然后加入Pd(dppf)Cl₂·DCM加合物(7.9mg,9.6μmol)。将反应在微波中在100℃加热10小时。加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物搅拌10分钟。将混合物用EtOAc萃取，并将有机物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤，经MgSO₄干燥，过滤，并浓缩，得到标题化合物。LCMS m/z=280.2[M+H]⁺。

[1568] 步骤B: (R)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(化合物155)的制备。

[1569] 由(R)-3-苄基-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶，使用在实施例1.12步骤C中描述的类似方法制备标题化合物。LCMS m/z=190.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CD₃OD): δ ppm 1.84 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 3.13 (t, J=12.3Hz, 1H), 3.76-3.49 (m, 4H), 3.94 (m, 1H), 4.50 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.1Hz, 1H)。

[1570] 实施例1.16: (R)-7-(环丁基甲基)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(化合物154)的制备。

[1571] 步骤A: (R)-3-苄基-7-(环丁基甲基)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶的制备。

[1572] 向(R)-3-苄基-7-溴-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶的THF(0.75mL)溶液，加入新鲜来源的(环丁基甲基)溴化锌(II)(0.770mL的0.5MTHF溶液,0.385mmol)，然后加入Pd(dppf)Cl₂·DCM加合物(7.9mg,9.6μmol)。将反应在微波中在100℃加热10小时。加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物搅拌10分钟。将混合物用EtOAc萃取，并将有机物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤，经MgSO₄干燥，过滤，并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，得到标题化合物(6.0mg,17μmol,27%产率)。LCMS m/z=348.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ ppm 1.95-1.48 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.63 (ddd, J=17.3, 12.1, 5.6, Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 3H), 3.14 (tt, J=10.4, 3.0Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 6.45 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 8.06 (d, J=6.1Hz, 1H)。

[1573] 步骤B: (R)-7-(环丁基甲基)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶(化合物154)的制备。

[1574] 由(R)-3-苄基-7-(环丁基甲基)-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1,2-a][1,6]萘啶,使用与实施例1.12步骤C中描述的方法类似的方法制备标题化合物。LCMS $m/z=258.4$ [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 1.97-1.75 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.78 (ddd, J=20.8, 10.7, 6.6Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.78-3.46 (m, 5H), 3.88 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.3Hz, 1H)。

[1575] 实施例1.17: (R)-4-溴-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢-[1,4]二氮杂卓并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物156)的制备。

[1576] 步骤A: 制备(R)-3-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯。

[1577] 向(R)-4-苄基-2-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(7.61g, 22.8mmol)的二噁烷(20mL)溶液中加入4N HCl的二噁烷(56.9ml, 228mmol)溶液。将混合物在室温下搅拌2.5小时并真空浓缩。将残余物在EtOAc和10%NaOH水溶液之间分配。分离各相,有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到(R)-2-(4-苄基-1,4-二氮杂环庚烷-2-基)乙醇(5.33g, 22.7mmol, 100%收率)。LCMS $m/z=235.4$ [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.33 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 2.33 (dd, J=13.4, 9.3Hz, 1H), 2.49 (ddd, J=12.9, 8.1, 5.1Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.94 (ddd, J=14.3, 7.2, 5.2Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.63 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.69 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H)。

[1578] 向(R)-2-(4-苄基-1,4-二氮杂环庚烷-2-基)乙醇(5.33g, 22.7mmol)的MeOH(50mL)溶液中加入10%Pd/C(1.5g)。将混合物置于75psi H₂下的Parr振荡器上18小时。将混合物通过硅藻土过滤并浓缩,得到(R)-2-(1,4-二氮杂环庚烷-2-基)乙醇(2.84g, 19.7mmol, 87%产率),为透明油状物。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ ppm 1.42-1.28 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 2.26 (dd, J=13.4, 9.1Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 3H), 2.90-2.77 (m, 3H), 3.28-3.00 (br s, 3H), 3.49 (t, J=6.3Hz, 2H)。LCMS $m/z=145.4$ [$M+H$]⁺。

[1579] 将(R)-2-(1,4-二氮杂环庚烷-2-基)乙醇(2.84g, 19.7mmol)溶于MeOH(25mL)中,冷却至0℃并且通过注射泵在1小时内逐滴加入在MeOH(25mL)中的(BOC)₂O(4.221g, 19.34mmol)。将混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并在EtOAc和饱和NH₄Cl水溶液之间分配。加入少量1N HCl水溶液以确保水相呈酸性。分离各相,用饱和NH₄Cl水溶液萃取EtOAc层。弃去有机相。用10%NaOH水溶液使水相呈碱性,并用DCM(3x)萃取。有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(3.756g, 15.37mmol, 从(R)-4-苄基-2-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯的收率68%),为透明油状物。LCMS $m/z=245.4$ [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.22-2.94 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H)。

[1580] 步骤B: 制备(R)-六氢-[1,2,3]氧杂噻嗪并[3,4-a][1,4]二氮杂卓-6(7H)-羧酸叔丁酯1,1-二氧化物。

[1581] 向冰冷却的咪唑(7.82g, 115mmol)的DCM(150mL)溶液中逐滴加入亚硫酰氯(2.794ml, 38.31mmol)的DCM(40mL)溶液。移去冰浴,将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物冷却至-78℃并逐滴加入(R)-3-(2-羟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(3.74g, 15.3mmol)的DCM(50mL)溶液。将混合物温热至室温并搅拌过夜。加入饱和NH₄Cl水溶液并分

层。将水相用DCM反萃取，并将合并的有机物用饱和NH₄Cl水溶液(2x)和盐水洗涤。将有机物用MgSO₄干燥，过滤并浓缩，得到(4aR)-六氢-[1,2,3]氧杂噻嗪并[3,4-a][1,4]二氮杂卓-6(7H)-羧酸叔丁酯1-氧化物(3.506g, 13.32mmol, 87%产率)，为透明油状物，为非对映异构体的混合物(1.12:1)。LCMS m/z=291.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.45(m, 9H), 1.55(m, 1H), 2.05-1.69(m, 3H), 2.79(m, 0.47H), 3.29-2.32(m, 3H), 4.29-3.51(m, 4.53H), 4.37(dt, J=12.1, 4.2Hz, 0.47H), 4.87(m, 0.53H)。

[1582] 将RuCl₃-水合物(7.5mg, 33μmol)溶解在水(7.0mL)中。加入少部分高碘酸钠(加入约1.00g高碘酸钠，其完全溶于水溶液中)。将水溶液和剩余的高碘酸钠加入到含有搅拌棒的500mL RB烧瓶中的硅胶(15g)中。5分钟后，加入EtOAc(60mL)并将混合物在冰浴中冷却。将(4aR)-六氢-[1,2,3]氧杂噻嗪并[3,4-a][1,4]二氮杂卓-6(7H)-羧酸叔丁酯1-氧化物(来自上面的3.506g, 13.29mmol)的EtOAc(60mL)溶液滴加到硅胶/氧化剂的浆液中。将混合物搅拌3小时，同时缓慢升温至室温。将浆液通过硅胶垫过滤。将滤液用MgSO₄干燥，过滤并浓缩，得到标题化合物(2.396g, 7.820mmol, 59%产率)，为白色固体。LCMS m/z=307.6[M+H]⁺; ¹H NMR(1:1 mixture of Boc-rotamers, 400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.46(s, 4.5H), 1.47(s, 4.5H), 1.56(m, 1H), 2.02-1.74(m, J=3H), 2.93(m, 0.5H), 3.29-2.99(m, 2.5H), 3.80-3.62(m, 1.5H), 3.98-3.81(m, 1.5H), 4.49-432(m, 2H), 4.70(m, 1H)。

[1583] 步骤C:制备(R)-4-溴-5,6,6a,7,10,11-六氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶-8(9H)-羧酸叔丁酯。

[1584] 在-78℃,在N₂下,向2,2,6,6-四甲基哌啶(0.397mL, 2.350mmol)的THF(6mL)溶液中加入正丁基锂(0.940mL的2.5M己烷溶液, 2.350mmol)。搅拌30分钟后，加入含有HMPA(1.29mL, 7.34mmol)的4-溴-2-氟吡啶(414mg, 2.35mmol)的THF(3mL)溶液。将混合物搅拌另外1小时并在该时间加入(R)-六氢-[1,2,3]氧杂噻嗪并[3,4-a][1,4]二氮杂卓-6(7H)-羧酸叔丁酯1,1-二氧化物(450mg, 1.47mmol)的THF(3mL)溶液。通过切换到冰水浴立即将混合物加热至0℃。将混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜，此时加入乙酸(1.5mL)和水(1.5mL)。将反应混合物转移至密封的小瓶中并加热至80℃保持18小时。将混合物真空浓缩，并在EtOAc和10%NaOH水溶液之间分配。分离各相，有机物用盐水洗涤，经MgSO₄干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，得到标题化合物(88mg, 0.230mmol, 16%产率)。LCMS m/z=384.2[M+H]⁺; ¹H NMR(1.8:1 mixture of Boc-rotamers, 400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.41(s, 3.24H), 1.46(s, 5.76H), 2.05-1.79(m, 3H), 2.17(m, 1H), 3.10(m, 0.64H), 3.21-2.55(m, 5H), 3.72-3.53(m, 2.36H), 3.95(dd, J=13.5, 3.7Hz, 0.64H), 4.61(m, 1H), 6.70(d, J=5.6Hz, 1H), 7.75(d, J=5.3Hz, 1H)。

[1585] 步骤D: (R)-4-溴-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢-[1,4]二氮杂卓并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物156)的制备。

[1586] 将(R)-4-溴-5,6,6a,7,10,11-六氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶-8(9H)-羧酸叔丁酯(9.6mg, 0.025mmol)的DCM/TFA(1:1, 1.0mL)溶液在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩，经HPLC纯化，冷冻干燥后得到标题化合物(6.8mg, 17μmol, 68%收率)。LCMS m/z=282.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm 2.14-2.01(m, 2H), 2.38-2.15(m, 2H), 2.80(m, 1H), 3.05(m, 1H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.55-3.41(m, 3H), 4.24(m, 1H), 4.34(m, 1H), 7.09(d, J=5.6Hz, 1H), 7.77(d, J=6.2Hz, 1H)。

[1587] 实施例1.18:制备(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶(化合物157)。

[1588] 步骤A:制备(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,6a,7,10,11-六氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶-8-(9H)-羧酸叔丁酯。

[1589] 由(R)-4-溴-5,6,6a,7,10,11-六氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶-8(9H)-羧酸叔丁酯,使用与实施例1.13步骤A中所述类似的方法制备标题化合物。LCMS m/z=400.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (2:1 mixture of Boc-rotamers, 400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.44 (s, 9H), 2.05-1.78 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.80-2.56 (m, 4H), 3.14-2.80 (m, 3H), 3.79-3.56 (m, 2.33H), 3.90 (dd, J=13.5, 3.9Hz, 0.66H), 4.65 (ddd, J=14.3, 6.3, 1.4Hz, 1H), 6.33 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[1590] 步骤B:制备(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶(化合物157)。

[1591] 从(R)-4-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,6a,7,10,11-六氢-[1,4]二氮杂卓[1,2-a][1,8]萘啶-8(9H)-羧酸叔丁酯,使用与实施例1.17步骤D中描述的类似方法制得标题化合物。LCMS m/z=300.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 2.19-2.02 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.82 (ddd, J=17.4, 11.8, 5.6Hz, 1H), 3.03-2.94 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.51 (dd, J=14.0, 3.8Hz, 1H), 3.55 (ddd, J=13.8, 7.8, 3.4Hz, 1H), 3.66 (ddd, J=14.5, 8.0, 4.8Hz, 1H), 4.06 (ddd, J=14.5, 6.1, 5.2Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 6.96 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.6Hz, 1H)。

[1592] 实施例1.19:(R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物153)的制备。

[1593] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶。

[1594] 在-78℃,在N₂下,向2,2,6,6-四甲基哌啶(0.136mL,0.807mmol)的THF(4.0mL)溶液中加入正丁基锂(0.323mL的2.5M己烷溶液,0.807mmol)。搅拌30分钟后,加入3-溴-5-氟吡啶(133mg,0.757mmol)的THF(1.5mL)溶液。将混合物搅拌45分钟,此时加入(R)-6-苄基六氢-3H-吡嗪并[1,2-c][1,2,3]噁噻嗪1,1-二氧化物(142mg,0.505mmol)的THF(1.5mL)溶液。通过切换到冰水浴立即将混合物加热至0℃。搅拌2小时后,通过加入1.25M HCl的MeOH溶液(5mL)淬灭混合物。将混合物搅拌10分钟并真空浓缩。将残余物溶于MeOH(4mL)中,用1N HCl水溶液(2mL)处理,并通过微波辐射加热至60℃,保持2小时。通过HPLC纯化混合物。浓缩合并的级分,并在DCM和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。分离各相,水相用DCM反萃取。将合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到(R)-1-苄基-3-(2-(3-溴-5-氟吡啶-4-基)乙基)哌嗪。LCMS m/z=380.2 [M+H]⁺。

[1595] 向(R)-1-苄基-3-(2-(3-溴-5-氟吡啶-4-基)乙基)哌嗪在DMF(2.0mL)中的溶液中加入K₂CO₃(31mg,0.275mmol)。将反应加热至120℃并通过微波辐射搅拌6小时。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(9.4mg,26μmol,5%产率%)。LCMS m/z=360.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.72 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.66 (ddd, J=17.9, 11.7, 6.7Hz, 1H), 3.00-2.81 (m, 4H), 3.05 (tt, J=10.4, 2.9Hz, 1H), 3.51 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.57 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 8.03 (s,

1H) , 8.07 (s, 1H)。

[1596] 步骤B: (R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物153)的制备。

[1597] 由(R)-8-苯基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶,使用与实施例1.12,步骤C中描述的方法类似的方法制得标题化合物。LCMS $m/z=190.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 1.86 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.17-2.98 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 4.23 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。

[1598] 实施例1.20:4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物136)的制备。

[1599] 步骤A:4-(4-溴-2-氟吡啶-3-基)-4-羟基丁-2-炔酸乙酯的制备。

[1600] 在-78℃,在N₂下,向丙-2-炔酸乙酯(2.92g, 29.8mmol)的THF(100mL)溶液中逐滴地加入LDA(14.9mL 2M的THF/庚烷/乙苯溶液, 29.8mmol)。将混合物在-78℃下搅拌20分钟, 并加入4-溴-2-氟-吡啶-3-甲醛(5.79g, 28.38mmol)的THF溶液。将混合物在-78℃下搅拌1小时, 并通过加入饱和NH₄Cl水溶液(100mL)淬灭反应。将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取, 并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(1.47g, 4.87mmol, 17%产率), 为红色油状物。LCMS $m/z=302.0[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.08 (dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.04 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 8.05 (dd, J=5.3, 0.8Hz, 1H)。

[1601] 步骤B: (E)-4-(4-溴-2-氟吡啶-3-基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯的制备。

[1602] 在15℃下向4-(4-溴-2-氟吡啶-3-基)-4-羟基丁-2-炔酸乙酯(1.30g, 4.30mmol)的二噁烷(40mL)溶液中加入Et₃N(653mg, 6.45mmol)溶液。然后将反应加热至60℃并搅拌16小时。将混合物真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(903mg, 2.99mmol, 69%产率), 为黄色油状物。 1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.58 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[1603] 步骤C:4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物136)的制备。

[1604] 向(E)-4-(4-溴-2-氟-3-吡啶基)-4-氧代-丁-2-烯酸乙酯(200mg, 0.662mmol)的THF(10mL)溶液中在室温下加入乙烷-1,2-二胺(35.8mg, 0.596mmol)和K₂CO₃(183mg, 1.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15小时, 在此时将混合物过滤, 浓缩滤液, 得到4-溴-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-5,7(8H)-二酮。LCMS $m/z=296.0[M+H]^+$ 。

[1605] 向4-溴-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-5,7(8H)-二酮(来自上面)的THF(10mL)溶液中在15℃下一次性加入BH₃-Me₂S(0.338mL的10M溶液, 3.38mmol)。将混合物在15-20℃下搅拌15小时。将反应加热至60-80℃并再搅拌16小时。将反应物冷却至0℃, 并通过在0℃加入MeOH(20mL)淬灭。将混合物真空浓缩。将残余物通过HPLC纯化, 得到标题化合物(19mg, 0.071mmol, 产率11%), 为浅黄色固体。LCMS $m/z=268.1[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 1.69 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.59 (td, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 2.70 (ddd, J=17.6, 12.0, 5.6Hz, 1H), 2.82 (td, J=13.2, 3.2Hz, 1H), 2.97 (m, 1H),

3.25-3.12 (m, 2H) , 3.30 (m, 1H) , 4.73 (ddd, J=14.0, 3.6, 1.6Hz, 1H) , 6.90 (d, J=5.6Hz, 1H) , 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[1606] 实施例1.21:4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物137)的制备。

[1607] 步骤A:4-溴-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁酯的制备。

[1608] 向4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(17mg, 0.063mmol)和Et₃N(13μL, 0.095mmol)的THF(0.5mL)溶液中在室温下加入Boc₂O(21mg, 0.095mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,此时加入另外的Boc₂O(28mg, 0.126mmol)和Et₃N(13μL, 0.095mmol)。将混合物再搅拌66小时。将混合物用MeOH(0.5mL)进一步稀释,并加入另外的Boc₂O(21mg, 0.095mmol)和Et₃N(26μL, 0.126mmol)。通过微波辐射将混合物加热至60℃并保持10小时。浓缩混合物并通过硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物(16mg, 40μmol, 63%收率)。LCMS m/z = 370.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.48 (s, 9H) , 1.70 (m, 1H) , 2.03 (m, 1H) , 2.72-2.57 (m, 2H) , 2.79 (td, J=12.8, 3.2Hz, 1H) , 3.00-2.88 (m, 2H) , 3.20 (tt, J=10.5, 3.3Hz, 1H) , 4.22-3.96 (m, 1H) , 4.72 (d, J=12.9Hz, 1H) , 6.79 (d, J=5.6Hz, 1H) , 7.78 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[1609] 步骤B:4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物137)的制备。

[1610] 将4-溴-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁酯(16.2mg, 39.6μmol)溶于(环丁基甲基)溴化锌(II)的THF溶液(0.396mL 0.5M溶液, 0.198mmol)中。加入Pd(dppf)Cl₂·DCM加合物(3.2mg, 4.0μmol)并通过微波辐射将混合物加热至90℃并保持2小时。加入另外的Pd(dppf)Cl₂·DCM加合物(6.4mg, 8.0μmol)和新鲜(环丁基甲基)溴化锌(II)的THF(0.396mL 0.5M溶液, 0.198mmol)溶液。将反应加热至100℃保持10小时。将混合物通过HPLC纯化,得到4-溴-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁酯。LCMS m/z = 358.4 [M+H]⁺。

[1611] 将4-溴-6a,7,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-8(6H)-羧酸叔丁酯在4N HCl/二噁烷(2.5mL)中在室温下搅拌2.5小时并真空浓缩。将残余物溶于水中,冷冻并冻干,得到标题化合物(2.0mg, 5.3μmol, 13%收率)。LCMS m/z = 258.4 [M+H]⁺。

[1612] 实施例1.22:制备(R)-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物150)。

[1613] 向(R)-8-苯基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(20mg, 63.7μmol)的DCM(1.5mL)搅拌溶液中在室温下加入DIEA(33.3μL, 0.191mmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(20.7μL, 0.191mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇(1.5ml)中。将反应加热回流1小时。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干,得到标题化合物(12mg, 41.7%)。LCMS m/z = 224.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.72-1.84 (m, 1H) , 2.14-2.21 (m, 1H) , 2.71-2.81 (m, 1H) , 2.96 (dd, J = 12.4 and 11.7Hz, 1H) , 3.00-3.22 (m, 3H) , 3.45-3.62 (m, 3H) , 4.88-4.94 (m, 1H) , 6.83 (d, J=5.6Hz, 1H) , 7.90 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[1614] 实施例1.23:制备(R)-4-环丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]

萘啶(化合物151)。

[1615] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-环丙基6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1616] 向(R)-8-苄基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(26毫克,82.85微摩尔)的THF(1.5mL)溶液中在室温下N₂下加入双(三叔丁基膦)钯(8.5毫克,16.57微摩尔)和溴化环丙基锌在THF(0.331毫升,0.166毫摩尔)中的0.5M溶液。将反应物在回流下搅拌过夜。在反应混合物中加入0.2当量的另外的双(三叔丁基膦)钯和2当量在THF中的溴化环丙基锌的另外的0.5M溶液。在微波辐射下将反应在100℃加热4小时。用饱和NH₄Cl淬灭反应。用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(19mg,71.8%)。LCMS m/z=320.0[M+H]⁺。

[1617] 步骤B:制备(R)-4-环丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物151)。

[1618] 向(R)-8-苄基-4-环丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(19mg,59.48μmol)在DCM(1.5mL)中的搅拌溶液中在室温下加入DIEA(32.7μL,0.188mmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(20.3μL,0.188mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇(1.5mL)中并加热回流1小时。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干,得到标题化合物(13mg,45.4%)。LCMS m/z=230.2[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 0.88-0.98(m,2H),1.22-1.28(m,2H),1.78-1.90(m,1H),2.11-2.17(m,1H),2.24-2.32(m,1H),2.84-2.94(m,1H),3.10(dd,J=12.5 and 11.8Hz,1H),3.16(dt,J=16.4 and 4.9Hz,1H),3.25-3.35(m,1H),3.50-3.65(m,3H),3.80-3.88(m,1H),4.36-4.43(m,1H),6.57(d,J=6.7Hz,1H),7.78(d,J=6.7Hz,1H)。

[1619] 实施例1.24:制备(R)-4-环丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物149)。

[1620] 使用(R)-8-苄基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化环丁基锌,通过与实施例1.23中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=244.2[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 1.72-1.82(m,1H),1.86-1.94(m,1H),2.08-2.27(m,4H),2.38-2.46(m,2H),2.64-2.74(m,1H),2.87(dt,J=16.4 and 4.9Hz,1H),3.07(dd,J=12.4 and 11.7Hz,1H),3.25-3.35(m,1H),3.45-3.63(m,3H),3.73-3.83(m,2H),4.42-4.48(m,1H),7.04(d,J=6.4Hz,1H),7.90(d,J=6.4Hz,1H)。

[1621] 实施例1.25:制备(R)-4-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物106)。

[1622] 步骤A:制备(R)-4,8-二苄基6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1623] 向(R)-8-苄基-4-氯-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(424mg,1.351mmol)的THF(10mL)溶液中在室温下N₂下加入双(三叔丁基膦)钯(138mg,0.270mmol)和溴化苄基锌在THF(5.404毫升,2.702毫摩尔)中的0.5M溶液。将反应在62℃搅拌过夜。用饱和NH₄Cl淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(422mg,84.5%)。LCMS m/z=370.2[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.62-1.73(m,1H),1.83-1.95(m,2H),2.20-2.29(m,1H),2.50-2.62(m,1H),2.71-2.78(m,1H),2.87-3.04(m,3H),3.24-3.32(m,1H),3.53 and 3.63(AB,J=13.1Hz,2H),3.87(d,J=

2.5Hz, 2H), 4.71-4.78 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 7H), 7.98 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)。

[1624] 步骤B: 制备 (R)-4-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物106)。

[1625] 向 (R)-4,8-二苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶 (470mg, 1.272mmol) 的 DCM (10mL) 搅拌溶液中, 在室温下加入 DIEA (0.665mL, 3.816mmol), 然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯 (0.413mL, 3.816mmol)。将反应在40°C 下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶于甲醇 (10mL) 中并加热回流1小时。浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干, 得到标题化合物, 为TFA盐, 将其溶于1.25M HC1的甲醇 (5mL) 溶液中, 然后浓缩。将该过程重复三次, 得到标题化合物, 为HC1盐 (388mg, 86.6%)。LCMS $m/z=280.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.72-1.84 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.00 (dt, $J=16.5$ and 4.8Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=12.5$ and 11.8Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.53-3.71 (m, 3H), 3.89-3.98 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.92 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.84 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)。

[1626] 实施例1.26: 制备 (R)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物110)。

[1627] 步骤A: 制备 (R)-8-苄基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1628] 向 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶 (25mg, 69.78μmol) 的 THF (2mL) 溶液中在室温下 N_2 下加入双(三叔丁基膦) 钯 (7.2毫克, 13.96微摩尔) 和二乙基锌在己烷 (0.14毫升, 0.140毫摩尔) 中的1M溶液。将反应在62°C 搅拌过夜。过滤混合物。浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (18mg, 83%)。LCMS $m/z=308.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1629] 步骤B: 制备 (R)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物110)。

[1630] 向上面获得的 (R)-8-苄基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶在 DCM (1.5mL) 中的搅拌溶液中在室温下加入 DIEA (36.4μL, 0.209mmol), 然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯 (22.6μL, 0.209mmol)。将反应在40°C 下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇 (1.5mL) 中并加热回流30分钟。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干, 得到标题化合物 (26mg, 83.7%)。LCMS $m/z=218.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.77 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.98 (dt, $J=16.5$ and 4.9Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=12.6$ and 11.8Hz, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 7.00 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)。

[1631] 实施例1.27: 制备 (R)-4-(2-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物116)。

[1632] 使用 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化(2-氟苄基) 锌, 通过与实施例1.26中描述的类似方法, 制备标题化合物。LCMS $m/z=298.4[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.75-1.85 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.72-2.82

(m, 1H), 3.02 (dt, J=16.7 and 4.8Hz, 1H), 3.16 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 6.73 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.08-7.24 (m, 3H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.85 (d, J=6.2Hz, 1H)。

[1633] 实施例1.28:制备(R)-4-(3-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物115)。

[1634] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化(3-氟苄基)锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=298.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.70-1.80 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.54-4.65 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.89 (d, J=5.9Hz, 1H)。

[1635] 实施例1.29:制备(R)-4-(4-氟苄基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物128)。

[1636] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化(4-氟苄基)锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=298.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.70-1.80 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.95 (dt, J=16.6 and 4.8Hz, 1H), 3.03 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 6.78 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.88 (d, J=6.0Hz, 1H)。

[1637] 实施例1.30:制备(R)-4-(环己基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物120)。

[1638] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化(环己基甲基)锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=286.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00-1.15 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 3H), 1.55-1.83 (m, 7H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.96 (dt, J=16.4 and 4.9Hz, 1H), 3.08 (dd, J=12.4 and 11.9Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 6.86 (dd, J=6.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1639] 实施例1.31:制备(R)-4-新戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物121)。

[1640] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化新戊基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=260.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.49-3.62 (m, 3H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 6.86 (dd, J=6.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1641] 实施例1.32:制备(R)-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物113)。

[1642] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴

化正丙基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=232.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 3H), 2.98 (dt, $J=16.5$ and 4.9Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=12.4$ and 11.8Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 3H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 6.95 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1643] 实施例1.33:制备(R)-4-异丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物114)。

[1644] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化异丁基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=246.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.98 (t, $J=6.7$ Hz, 2x 3H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.98 (dt, $J=16.4$ and 4.9Hz, 1H), 3.09 (t, $J=12.6$ and 11.8Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 3H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 6.90 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)。

[1645] 实施例1.34:制备(R)-4-异丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物111)。

[1646] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化异丙基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=232.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.04 (dt, $J=16.4$ and 4.9Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=12.6$ and 11.8Hz, 1H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.52-3.64 (m, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 7.07 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1647] 实施例1.35:制备(R)-4-丁基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物112)。

[1648] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化丁基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=246.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.72 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.97 (dt, $J=16.5$ and 4.9Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=12.6$ and 11.8Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 3H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 6.95 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1649] 实施例1.36:制备(R)-4-环戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物147)。

[1650] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化环戊基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=258.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28-1.33 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 5H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.44-3.64 (m, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 7.00 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1651] 实施例1.37:制备(R)-4-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘

啶(化合物117)。

[1652] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和氯化甲基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=204.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77-1.87 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.95 (dt, $J=16.7$ and 4.8Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=12.7$ and 11.8Hz, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.98 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1653] 实施例1.38:制备(R)-3-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丙腈(化合物142)。

[1654] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化(2-氰乙基)锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=243.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.75-1.85 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 3H), 2.95-3.08 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 6.91 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)。

[1655] 实施例1.39:制备(R)-4-(吡啶-2-基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物143)。

[1656] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和氯化2-吡啶基甲基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=281.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.75-1.85 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.96 (dt, $J=16.5$ and 4.8Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=12.5$ and 11.8Hz, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 6.75 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.91 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.13 (td, $J=7.8$ and 1.5Hz, 1H), 8.62 (dd, $J=5.3$ and 0.8Hz, 1H)。

[1657] 实施例1.40:制备(R,E)-4-(丁-2-烯-1-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物144)。

[1658] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化3-丁烯基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=244.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.69 (dd, $J=5.9$ and 1.1Hz, 3H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.95 (dt, $J=16.5$ and 4.8Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=12.6$ and 11.8Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.48-3.64 (m, 3H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 5.48-5.64 (m, 2H), 6.92 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1659] 实施例1.41:制备(R)-4-异戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物118)。

[1660] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化异戊基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS $m/z=260.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, $J=7.6$ Hz, 2x 3H), 1.44-1.50 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 3H), 2.95 (dt, $J=16.4$ and 4.9Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=12.6$ and 11.8Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 6.94 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

[1661] 实施例1.42:制备(R)-4-(噻吩-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物126)。

[1662] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化2-噻吩基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=272.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.70-1.80 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 7.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.22 (dd, J=5.1 and 3.7Hz, 1H), 7.37 (dd, J=3.6 and 1.1Hz, 1H), 7.68 (dd, J=5.1 and 1.1Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.0Hz, 1H)。

[1663] 实施例1.4344:制备(6aR)-4-(戊-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物109)和(R)-4-戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物108)。

[1664] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化戊烷-2-基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。

[1665] (6aR)-4-(戊-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物109)。

[1666] LCMS m/z=260.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.88-0.95 (m, 3H), 1.22 (dd, J=7.8 and 6.8Hz, 3H), 1.18-1.38 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.98-3.19 (m, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.50-3.63 (m, 3H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 7.02 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[1667] (R)-4-戊基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物108)

[1668] LCMS m/z=260.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90-0.95 (m, 3H), 1.35-1.45 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.40-3.63 (m, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 6.90 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1669] 实施例1.45:制备(R)-4-(异丙氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物145)

[1670] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(25mg, 69.78μmol)的混合溶剂THF (1.5mL)-H₂O (0.15mL)溶液中在室温下N₂下加入三氟(异丙氧基甲基)硼酸钾(25.2mg, 0.14mmol)、碳酸铯(45.5mg, 0.140mmol)和Pd(dppf)Cl₂•DCM加合物(11.4mg, 13.96μmol)。将反应在80℃下搅拌过夜。过滤混合物。浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(R)-8-苄基-4-(异丙氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶,将其溶于DCM (1.5mL)中。在室温下加入DIEA (36.4μL, 0.209mmol),然后加入氯甲酸1-氯乙酯(22.7μL, 0.209mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇(1.5mL)中并加热回流30分钟。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干,得到标题化合物(15mg, 43.9%)。LCMS m/z=262.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (d, J=6.2Hz, 2x 3H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.87 (dt, J=16.7 and 4.9Hz, 1H), 3.08 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.47-3.64 (m, 3H), 3.72-3.87 (m, 2H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.54 and 4.61 (AB, J=14.9Hz, 2H), 7.18 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1671] 实施例1.46:制备(R)-4-(甲氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物119)。

[1672] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟(甲氧基甲基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的相同方法,制备标题化合物。LCMS m/z =234.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77-1.87 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.87 (dt, J=16.7 and 4.9Hz, 1H), 3.13 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.55-3.68 (m, 3H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.52 and 4.59 (AB, J=15.2Hz, 2H), 7.22 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.5Hz, 1H)。

[1673] 实施例1.47:制备(R)-4-(2-甲氧基乙基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物107)。

[1674] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟(2-甲氧基乙基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =248.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.72-1.82 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.66 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 6.96 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.84 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1675] 实施例1.48:制备(6aR)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物132)。

[1676] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =288.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33-1.58 (m, 4H), 1.67-1.88 (m, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 5H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.52-3.64 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.98 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[1677] 实施例1.49:制备(R)-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物133)。

[1678] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)甲基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =318.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.32-1.44 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.87 (dt, J=16.6 and 4.8Hz, 1H), 3.10 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.50-3.65 (m, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.55 and 4.61 (AB, J=14.9Hz, 2H), 7.17 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1679] 实施例1.50:制备(R)-4-苯乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物161)。

[1680] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟(苯乙基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =294.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.56-1.66 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.78 (dt, J=16.6 and 4.9Hz, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.04 (t, J

=6.2Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.92 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.81 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[1681] 实施例1.51:制备(R)-4-(环戊基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物170)。

[1682] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和(环戊基甲基)三氟硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =272.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22-1.33 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.67-1.85 (m, 5H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 3H), 3.01 (dt, J=16.6 and 4.9Hz, 1H), 3.12 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.86-3.93 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 6.98 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[1683] 实施例1.52:制备(R)-4-乙基-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物129)。

[1684] 步骤A:制备(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-A][1,8]萘啶。

[1685] 向(R)-8-苄基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(262mg, 0.852mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入NBS(0.167g, 0.937mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。加入饱和NaHCO₃水溶液。用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物(289mg, 87.8%)。LCMS m/z =387.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.68 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.48 and 3.58 (AB, J=13.1Hz, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 8.08 (s, 1H)。

[1686] 步骤B:制备(R)-4-乙基-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物129)。

[1687] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化丙基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =260.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 1H), 3.40-3.62 (m, 3H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 7.71 (s, 1H)。

[1688] 实施例1.53:制备(R)-3-苄基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物130)。

[1689] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化苄基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z =308.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.71 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.97 (dt, J=16.4 and 4.9Hz, 1H), 3.08 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 3H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.42-4.48 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.68 (s, 1H)。

[1690] 实施例1.54:制备(R)-3-(4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]

萘啶-3-基)丙腈(化合物162)。

[1691] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化(2-氰基乙基)锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=271.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.73-1.85 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 5H), 2.97-3.10 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)。

[1692] 实施例1.55:制备(R)-4-乙基-3-(异丙氧基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-A][1,8]萘啶(化合物163)。

[1693] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟(异丙氧基甲基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=290.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.2Hz, 2x 3H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 3H), 3.01 (dt, J=16.4 and 4.9Hz, 1H), 3.09 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 3H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.86 (s, 1H)。

[1694] 实施例1.56:制备(R)-3-(环己基甲基)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物164)。

[1695] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化环己基甲基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=314.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97-1.10 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.15-1.26 (m, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 6H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.51 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 3H), 3.01 (dt, J=16.4 and 4.9Hz, 1H), 3.10 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 3H), 3.81-3.90 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 7.65 (s, 1H)。

[1696] 实施例1.57:制备(6aR)-4-乙基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物165)。

[1697] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和三氟((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=316.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.14 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 3H), 1.67-1.87 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 5H), 2.97 (dt, J=16.4 and 4.9Hz, 1H), 3.05 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H), 7.76 (s, 1H)。

[1698] 实施例1.58:制备(R)-3-环丁基-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物166)。

[1699] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和溴化环丁基锌,通过与实施例1.26中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=272.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.72-1.91 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 3H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.74 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.78-2.85 (m, 1H), 3.00 (dt, J=16.4 and 4.9Hz, 1H), 3.08 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H), 3.27-3.35 (m,

1H) ,3.50-3.68 (m, 4H) ,3.78-3.88 (m, 1H) ,4.38-4.45 (m, 1H) ,7.68 (s, 1H)。

[1700] 实施例1.59:制备(R)-3-(环戊基甲基)-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物171)。

[1701] 使用(R)-8-苄基-3-溴-4-乙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和(环戊基甲基)三氟硼酸钾,通过与实施例1.45中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=300.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 (t, J=7.6Hz, 3H) ,1.20-1.29 (m, 2H) ,1.53-1.64 (m, 2H) ,1.64-1.84 (m, 5H) ,2.05-2.13 (m, 1H) ,2.20-2.28 (m, 1H) ,2.64 (d, J=7.4Hz, 2H) ,2.76-2.86 (m, 3H) ,3.00 (dt, J=16.6 and 4.9Hz, 1H) ,3.07 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H) ,3.26-3.34 (m, 1H) ,3.46-3.63 (m, 3H) ,3.76-3.84 (m, 1H) ,4.38-4.44 (m, 1H) ,7.70 (s, 1H)。

[1702] 实施例1.60:制备(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丁酰胺(化合物125)。

[1703] 向8-苄基-4-溴--6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(20mg, 55.82μmol)、丁酰胺(7.3mg, 83.73μmol)、Pd₂dba₃(8mg, 8.7μmol)和碳酸铯(27.3mg, 83.73μmol)在二噁烷(1.5mL)中的混合物,加入BINAP(11mg, 17.67μmol)。将反应在85℃加热过夜。过滤混合物并用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱层析纯化,得到N-(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)丁酰胺,将其溶于DCM(1.5mL)中。在室温下加入DIEA(21.5μL, 0.123mmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(13.4μL, 0.123mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇(1.5mL)中,加热回流30分钟。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干,得到标题化合物(9.1mg, 44.0%)。LCMS m/z=275.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H) ,1.68-1.84 (m, 3H) ,2.18-2.25 (m, 1H) ,2.48 (t, J=7.4Hz, 2H) ,2.65-2.74 (m, 1H) ,2.84 (dt, J=16.5 and 4.8Hz, 1H) ,3.05 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H) ,3.22-3.35 (m, 1H) ,3.36-3.44 (m, 1H) ,3.50-3.61 (m, 2H) ,3.70-3.78 (m, 1H) ,4.51-4.58 (m, 1H) ,7.54 (d, J=6.7Hz, 1H) ,7.84 (d, J=6.6Hz, 1H)。

[1704] 实施例1.61:制备(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)-2-苯基乙酰胺(化合物124)。

[1705] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和2-苯基乙酰胺,通过与实施例1.60中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=323.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.68-1.80 (m, 1H) ,2.14-2.20 (m, 1H) ,2.59-2.69 (m, 1H) ,2.75 (dt, J=16.5 and 4.8Hz, 1H) ,3.02 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H) ,3.20-3.28 (m, 1H) ,3.35-3.38 (m, 1H) ,3.48-3.59 (m, 2H) ,3.65-3.73 (m, 1H) ,3.81 (s, 2H) ,4.55-4.62 (m, 1H) ,7.25-7.37 (m, 5H) ,7.43 (d, J=6.5Hz, 1H) ,7.88 (d, J=6.5Hz, 1H)。

[1706] 实施例1.62:制备(R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)环丙烷甲酰胺(化合物141)。

[1707] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和环丙烷甲酰胺,通过与实施例1.60中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=273.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.92-1.03 (m, 4H) ,1.73-1.84 (m, 1H) ,1.95-2.02 (m, 1H) ,2.19-2.26 (m, 1H) ,2.67-2.77 (m, 1H) ,2.89 (dt, J=16.5 and 4.8Hz, 1H) ,3.05 (dd, J=12.5

and 11.8Hz, 1H) , 3.22-3.35 (m, 1H) , 3.35-3.43 (m, 1H) , 3.50-3.62 (m, 2H) , 3.70-3.77 (m, 1H) , 4.51-4.57 (m, 1H) , 7.58 (d, J=6.6Hz, 1H) , 7.87 (d, J=6.7Hz, 1H)。

[1708] 实施例1.63: 制备 (R)-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基) 苯甲酰胺(化合物139)。

[1709] 使用 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和苯甲酰胺,通过与实施例1.60中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=309.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.75-1.85 (m, 1H) , 2.21-2.28 (m, 1H) , 2.74-2.84 (m, 1H) , 2.89 (dt, J=16.5 and 4.8Hz, 1H) , 3.10 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H) , 3.29-3.36 (m, 1H) , 3.50-3.65 (m, 3H) , 3.81-3.89 (m, 1H) , 4.50-4.56 (m, 1H) , 7.50 (d, J=6.8Hz, 1H) , 7.53-7.57 (m, 2H) , 7.62-7.67 (m, 1H) , 7.94 (d, J=6.8Hz, 1H) , 7.95-7.99 (m, 2H)。

[1710] 实施例1.64: (R)-2,3-二氟-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基) 苯甲酰胺(化合物138)。

[1711] 使用 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和2,3-二氟苯甲酰胺,通过与实施例1.60中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=345.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77-1.87 (m, 1H) , 2.23-2.30 (m, 1H) , 2.74-2.84 (m, 1H) , 2.92 (dt, J=16.5 and 4.8Hz, 1H) , 3.10 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H) , 3.28-3.35 (m, 1H) , 3.49-3.65 (m, 3H) , 3.81-3.88 (m, 1H) , 4.50-4.56 (m, 1H) , 7.31-7.36 (m, 1H) , 7.49-7.57 (m, 1H) , 7.59-7.64 (m, 1H) , 7.73 (d, J=6.8Hz, 1H) , 7.96 (d, J=6.8Hz, 1H)。

[1712] 实施例1.65: 制备 (R)-2-氯-N-(6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基) 苯甲酰胺(化合物104)。

[1713] 使用 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和2-氯苯甲酰胺,通过与实施例1.60中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=343.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60-1.70 (m, 1H) , 1.97-2.04 (m, 1H) , 2.54 (dd, J=12.5 and 11.8Hz, 1H) , 2.64-2.74 (m, 1H) , 2.76-2.87 (m, 3H) , 3.03-3.13 (m, 2H) , 3.19-3.26 (m, 1H) , 4.61-4.66 (m, 1H) , 6.96 (m, 1H) , 7.40-7.54 (m, 3H) , 7.58-7.62 (m, 1H) , 7.91 (d, J=5.4Hz, 1H)。

[1714] 实施例1.66: 制备 (R)-4-(5-氯吡啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物146)。

[1715] 将 (R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶 (25mg, 69.78μmol)、Pd (dpfpf) Cl₂ • DCM加合物 (11.4mg, 13.96μmol)、(5-氯吡啶-2-基) 硼酸 (22mg, 0.14mmol) 和碳酸钾 (19.3mg, 0.14mmol) 在二噁烷 (1.5mL) 和水 (100μL) 中的混合物在N₂下在90℃下搅拌过夜。用注射过滤器过滤混合物。浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(R)-8-苄基-4-(5-氯吡啶-2-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶,将其溶于DCM (1.5mL) 中。加入DIEA (36.4μL, 0.209mmol),然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯 (22.7μL, 0.209mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇 (1.5mL) 中并加热回流30分钟。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干,得到标题化合物 (8mg, 21.7%)。LCMS m/z=301.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.67-1.77 (m, 1H) , 2.08-2.16 (m, 1H) , 2.72-2.88 (m, 2H) , 3.03 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H) , 3.21-3.45 (m, 2H) , 3.46-3.52 (m, 1H) , 3.55-3.60 (m, 1H) , 3.70-3.78 (m, 1H) , 4.85-4.90

(m, 1H) , 6.88 (d, J=5.6Hz, 1H) , 7.56 (dd, J=5.4 and 2.0Hz, 1H) , 7.66 (dd, J=2.0 and 0.4Hz, 1H) , 8.06 (d, J=5.6Hz, 1H) , 8.62 (dd, J=5.5 and 0.4Hz, 1H)。

[1716] 实施例1.67:制备(R)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物134)。

[1717] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和2-(三氟甲基)苯硼酸,通过与实施例1.66中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=334.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58-1.82 (m, 1H) , 2.02-2.16 (m, 1H) , 2.28-2.60 (m, 2H) , 2.98-3.14 (m, 1H) , 3.25-3.35 (m, 1H) , 3.40-3.55 (m, 2H) , 3.57-3.64 (m, 1H) , 3.74-3.86 (m, 1H) , 4.68-4.77 (m, 1H) , 6.77-6.81 (m, 1H) , 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.64-7.70 (m, 1H) , 7.71-7.77 (m, 1H) , 7.85-7.89 (m, 1H) , 7.98 (d, J=5.9Hz, 1H)。

[1718] 实施例1.68:制备(R)-4-(4-甲氧基苯基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物135)。

[1719] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和(4-甲氧基苯基)硼酸,通过与实施例1.66中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=296.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66-1.76 (m, 1H) , 2.13-2.20 (m, 1H) , 2.83-2.88 (m, 2H) , 3.11 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H) , 3.35-3.39 (m, 1H) , 3.53-3.58 (m, 1H) , 3.59-3.67 (m, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 3.86-3.96 (m, 1H) , 4.51-4.56 (m, 1H) , 6.97 (d, J=6.4Hz, 1H) , 7.06-7.09 (m, 2H) , 7.36-7.38 (m, 2H) , 7.93 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[1720] 实施例1.69:制备(R)-4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物101)。

[1721] 使用(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基硼酸,通过与实施例1.66中描述的类似方法,制备标题化合物。LCMS m/z=310.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66-1.76 (m, 1H) , 2.13-2.20 (m, 1H) , 2.83-2.88 (m, 2H) , 3.12 (dd, J=12.6 and 11.8Hz, 1H) , 3.35-3.39 (m, 1H) , 3.53-3.58 (m, 1H) , 3.60-3.68 (m, 2H) , 3.90-3.96 (m, 1H) , 4.48-4.55 (m, 1H) , 6.05 (s, 2H) , 6.89-6.93 (m, 2H) , 6.96-6.99 (m, 2H) , 7.92 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[1722] 实施例1.70:制备环丁基((R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)甲醇(化合物122)。

[1723] 步骤A:制备8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶和(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)(环丁基)甲醇。

[1724] 向8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(100mg, 0.279mmol)在THF(4mL)中的溶液,在-78°C下,在N₂下加入2.5M正丁基锂的己烷(0.123mL, 0.307mmol)溶液。5分钟后,加入环丁烷甲醛(25.8mg, 0.307mmol)。将反应搅拌2小时,同时温热至室温。用水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取所得混合物。将合并的有机物浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(44mg, 56.4%)和(8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基)(环丁基)甲醇(15mg, 14.8%),为两种非对映异构体(13mg和2mg)。

[1725] 8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1726] LCMS m/z=280.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.65-1.75 (m, 1H) , 1.85-

2.05 (m, 2H) , 2.15-2.22 (m, 1H) , 2.62-2.69 (m, 1H) , 2.73-2.83 (m, 1H) , 2.86-2.99 (m, 3H) , 3.28-3.36 (m, 1H) , 3.49 and 3.59 (AB, J=13.0Hz, 2H) , 4.68-4.73 (m, 1H) , 6.50 (dd, J=7.1 and 5.0Hz, 1H) , 7.10-7.13 (m, 1H) , 7.25-7.29 (m, 1H) , 7.30-7.37 (m, 4H) , 7.97-8.00 (m, 1H)。

[1727] (8- 苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基) (环丁基) 甲醇。

[1728] 主要异构体:LCMS m/z=364.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60-1.70 (m, 1H) , 1.80-2.05 (m, 7H) , 2.17-2.24 (m, 1H) , 2.56-2.66 (m, 2H) , 2.86-2.99 (m, 5H) , 3.26-3.33 (m, 1H) , 3.51 and 3.61 (AB, J=13.0Hz, 2H) , 4.69-4.77 (m, 2H) , 6.63 (d, J=5.3Hz, 1H) , 7.26-7.40 (m, 5H) , 7.98 (d, J=5.3Hz, 1H)。次要异构体:LCMS m/z=364.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.63-1.73 (m, 1H) , 1.80-2.05 (m, 7H) , 2.17-2.24 (m, 1H) , 2.63-2.75 (m, 2H) , 2.80-3.00 (m, 5H) , 3.22-3.30 (m, 1H) , 3.50 and 3.60 (AB, J=13.0Hz, 2H) , 4.66-4.72 (m, 1H) , 4.74 (d, J=6.8Hz, 1H) , 6.62 (d, J=5.3Hz, 1H) , 7.26-7.40 (m, 5H) , 7.98 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[1729] 步骤B:制备环丁基((R)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶-4-基) 甲醇(化合物122)。

[1730] 在室温下向上面得到的主要异构体(13mg, 35.76μmol)在DCM(1.5mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(18.7μL, 0.107mmol), 然后缓慢加入氯甲酸1-氯乙酯(11.6μL, 0.107mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇(1.5mL)中, 加热回流30分钟。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干, 得到标题化合物, 为TFA盐(7.6mg, 42.4%)。LCMS m/z=274.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.70-1.90 (m, 5H) , 1.90-2.00 (m, 1H) , 2.04-2.13 (m, 1H) , 2.22-2.29 (m, 1H) , 2.56-2.65 (m, 1H) , 2.70-2.80 (m, 1H) , 3.03-3.12 (m, 2H) , 3.27-3.35 (m, 1H) , 3.52-3.64 (m, 3H) , 3.83-3.91 (m, 1H) , 4.43-4.49 (m, 1H) , 4.80-4.90 (buried in water peak, 1H) , 7.15 (d, J=6.5Hz, 1H) , 7.88 (d, J=6.5Hz, 1H)。

[1731] 实施例1.71:制备(R)-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物103)。

[1732] 步骤A:制备(R)-8-苄基-3-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1733] 向(R)-8-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(44mg, 0.157mmol)在乙腈(2mL)中的溶液, 加入N-溴代琥珀酰亚胺(30.8mg, 0.173mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。加入饱和NaHCO₃。用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机物浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(34mg, 60.3%)。LCMS m/z=259.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55-1.65 (m, 1H) , 1.75-1.82 (m, 2H) , 2.04-2.11 (m, 1H) , 2.52-2.59 (m, 1H) , 2.63-2.73 (m, 1H) , 2.76-2.89 (m, 3H) , 3.18-3.26 (m, 1H) , 3.41 and 3.51 (AB, J=13.0Hz, 2H) , 4.52-4.57 (m, 1H) , 7.12-7.13 (m, 1H) , 7.16-7.28 (m, 5H) , 7.90-7.92 (m, 1H)。

[1734] 步骤B:制备(R)-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物103)。

[1735] 向(R)-8-苄基-3-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(30mg,

83.73 μmol)、双(三叔丁基膦)钯(8.6mg,16.75 μmol)在THF(1.5mL)中的混合物,在室温下N₂下加入溴化丙基锌(II)(0.335mL,0.167mmol)。将反应在60℃下搅拌过夜。过滤混合物。浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(R)-8-苄基-3-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶,将其在室温下溶于DCM(1.5mL)中。加入DIEA(32.5 μL ,0.187mmol),然后加入氯甲酸1-氯乙酯(20 μL ,0.187mmol)。将反应在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物溶于甲醇(1.5mL)中,加热回流1小时。浓缩混合物。通过半制备型HPLC纯化残余物。将合并的级分冻干,得到标题化合物(16mg,56.0%)。LCMS m/z=232.2[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 0.95(t,J=7.3Hz,3H),1.58-1.66(m,2H),1.76-1.86(m,1H),2.18-2.25(m,1H),2.55(t,J=7.5Hz,2H),2.85-2.93(m,2H),3.05(dd,J=12.5 and 11.8Hz,1H),3.23-3.35(m,1H),3.40-3.62(m,3H),3.75-3.85(m,1H),4.46-4.54(m,1H),7.66(s,1H),7.73(s,1H)。

[1736] 实施例1.72:制备(R)-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物172)。

[1737] 由(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶,使用与实施例1.13步骤B中描述的方法类似的方法,不同之处在于产物通过HPLC纯化,制得标题化合物。LCMS m/z=268.0[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 1.68(m,1H),2.03(m,1H),2.55(dd,J=12.2,10.7Hz,1H),3.19-2.67(m,8H),3.88(m,1H),7.99(s,1H),8.05(s,1H)。

[1738] 实施例1.73:制备(R)-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物173)。

[1739] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶。

[1740] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(139mg,0.387mmol)和丙基硼酸(170mg,1.93mmol)的甲苯(5mL)和H₂O(1mL)的溶液,在15℃,N₂气氛下,加入[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦(Sphos联苯Pd-预催化剂)(27.9mg,0.0387mmol)和Cs₂CO₃(379mg,1.16mmol)。将反应加热至90℃并保持16小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到标题化合物(105mg,0.325mmol,84%产率),为黄色油状物。LCMS m/z=322.2[M+H]⁺。

[1741] 步骤B:制备(R)-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物173)。

[1742] 由(R)-8-苄基-4-丙基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶,使用与实施例1.13步骤B中描述的方法类似的方法,不同之处在于产物通过HPLC纯化,制得标题化合物。LCMS m/z=232.0[M+H]⁺;¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 0.98(t,J=7.3Hz,3H),1.74-1.53(m,3H),2.02-1.93(m,1H),2.61-2.5-(m,3H),2.96-2.88(m,4H),3.14-2.99(m,2H),3.83(m,1H),7.70(s,1H),7.93(s,1H)。

[1743] 实施例1.74:制备(R)-4-(环己基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物174)。

[1744] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-(环己基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶。

[1745] 由(R)-8-苄基-4-(环己基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶,使用与实施例1.73,步骤A中描述的方法类似的方法制得标题化合物。LCMS m/z=376.4[M+H]⁺。

[1746] 步骤B:制备(R)-4-(环己基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物174)。

[1747] 从(R)-8-苄基-4-(环己基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶,使用与实施例1.13步骤B中描述的方法类似的方法,不同之处在于产物通过HPLC纯化,制得标题化合物。LCMS m/z=286.1[M+H]⁺;¹H NMR (400MHz,CD₃OD):δppm 1.08-0.94(m,2H),1.22(br s,3H),1.49(m,1H),1.77-1.59(m,6H),1.96(dd,J=7.5,3.5Hz,1H),2.50-2.36(m,2H),2.54(t,J=11.4Hz,1H),2.66-2.80(m,3H),2.94-2.84(m,2H),2.99(d,J=12.2Hz,1H),3.09(d,J=12.0Hz,1H),3.82(d,J=11.5Hz,1H),7.64(s,1H),7.91(s,1H)。

[1748] 实施例1.75:制备(R)-4-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物175)。

[1749] 步骤A:制备(R)-4,8-二苄基6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶。

[1750] 向(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(139mg,0.387mmol)和苄基(三氟)硼烷钾(BnBF₃K,307mg,1.55mmol)的二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)溶液中,在15℃,N₂气氛下,加入Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂(63.2mg,0.0774mmol)和Cs₂CO₃(378mg,1.16mmol)。将反应加热至90℃并保持16小时。冷却至室温后,将混合物用盐水(10mL)稀释,并用EtOAc(3×5mL)萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到标题化合物(53mg,0.143mmol,37%产率),为黄色油状物。LCMS m/z=370.1[M+H]⁺。

[1751] 步骤B:制备(R)-4-苄基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶(化合物175)。

[1752] 从(R)-4,8-二苄基6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,7]萘啶,使用与实施例1.13步骤B中描述的方法类似的方法,不同之处在于产物通过HPLC纯化,制得标题化合物。LCMS m/z=280.0[M+H]⁺;¹H NMR (400MHz,CD₃OD):δppm 1.60(m,1H),1.86(m,1H),2.60-2.47(m,2H),2.78-2.66(m,2H),2.91-2.80(m,2H),2.97(m,1H),3.10(m,1H),3.84(m,1H),3.93(s,2H),7.11(m,2H),7.19(m,1H),7.29-7.23(m,2H),7.73(s,1H),8.01(s,1H)。

[1753] 实施例1.76:制备(R)-4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物176)。

[1754] 步骤A:制备(R)-8-苄基-4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶。

[1755] 向纯的(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(40mg,0.11mmol)中加入新鲜来源的(环丁基甲基)溴化锌(II)(1.12mL的0.5M THF溶液,0.558mmol),然后加入Pd(dppf)Cl₂•DCM加合物(9.1mg,11μmol)。将混合物在微波中在100℃下加热5小时。加入饱和NaHCO₃水溶液,用EtOAc萃取混合物。用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤有机物。将有机物用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。浓缩物含有相当多量(¹H NMR测定>30wt.%)的起始材料(R)-8-苄基-4-溴-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶,因此将该材料再溶于(环丁基甲基)溴化锌(II)(1.12mL的0.5M THF溶液,0.558mmol)并加入Pd(dppf)Cl₂•DCM加合物(9.1mg,11μmol)。将混合物在微波中在110℃加热12小时。如

上所述进行后处理。将混合物通过反相HPLC纯化[Phenomenex[®] Luna C18柱(10μ, 250×21.2mm), 5% (v/v) CH₃CN(含有1% v/v TFA) 在H₂O(含有1% v/v TFA) 中, 梯度至95% H₂O, 20mL/min, λ=214nm]。浓缩含有所需中间体的级分, 并在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。分离各相, 有机物用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱进一步纯化(含有0.5% Et₃N的己烷中含有0.5% Et₃N的2% EtOAc, 梯度至己烷中35% EtOAc和添加的Et₃N), 得到(R)-8-苄基-4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(6.8mg, 20μmol, 18%产率)。LCMS m/z=348.6[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.59 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.49 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.25 (tt, J=10.4, 3.0Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.74 (ddd, J=16.2, 5.2, 3.2Hz, 1H), 2.63-2.43 (m, 4H), 2.19 (td, J=11.6, 3.2Hz, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 3H)。

[1756] 步骤B: 制备(R)-4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶(化合物176)。

[1757] 从(R)-8-苄基-4-(环丁基甲基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡嗪并[1,2-a][1,8]萘啶使用与实施例1.13步骤B中描述的方法类似的方法, 不同之处在于产物通过HPLC纯化, 制得标题化合物。LCMS m/z=258.4[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.85 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.54 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.44-3.25 (m, 3H), 3.06 (td, J=12.6, 3.5Hz, 1H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.74-2.51 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 3H)。

[1758] 实施例2-稳定细胞系的产生

[1759] 使用标准分子生物学工具产生编码感兴趣受体的质粒DNA。质粒通常含有其中插入了感兴趣受体的编码序列的多克隆位点、当引入宿主细胞时驱动受体表达的启动子、和导致宿主细胞产生赋予抗生素抗性的蛋白质的抗性基因序列。常用的启动子是巨细胞病毒启动子(CMV), 常用的抗性基因是赋予对新霉素抗性的neo基因。使用脂质转染或电穿孔等方法将质粒DNA导入亲本细胞(常用的细胞系包括CHO-K1和HEK293)。然后使细胞在培养基中恢复1-2天。此时, 将选择剂(例如, 如果表达质粒含有neo基因, 为新霉素)以足以杀死任何不摄取质粒DNA并因此不具有新霉素抗性的细胞的浓度添加到细胞培养基中。

[1760] 由于瞬时转染是将质粒DNA导入细胞的有效方法, 因此培养物中的许多细胞最初将显示新霉素抗性。在一些细胞分裂过程中, 质粒编码的蛋白质的表达通常会丢失, 大多数细胞最终会被抗生素杀死。然而, 在少数细胞中, 质粒DNA可以随机整合到染色体DNA中。如果质粒DNA以允许neo基因持续表达的方式整合, 则这些细胞对新霉素具有永久抗性。通常, 在将转染细胞培养两周后, 大多数剩余细胞是以这种方式整合质粒的细胞。

[1761] 得到的稳定细胞库是高度异质的, 并且可以表达非常不同水平的受体(或根本不表达受体)。虽然这些类型的细胞群在用感兴趣受体的适当激动剂刺激时可以提供功能性反应, 但鉴于由高表达水平引起的受体储备效应, 它们通常不适合于仔细的药理学研究。

[1762] 因此, 克隆细胞系来自该细胞群。将细胞以每孔一个细胞的密度接种在多孔板中。在细胞铺板后, 检查平板并排出含有一个以上细胞的孔。然后将细胞培养一段时间, 并且在新霉素存在下继续分裂的细胞最终扩展到更大的培养容器中, 直到有足够的细胞用于评价。

[1763] 细胞评估

[1764] 可以使用许多方法来评估细胞。功能测定中的表征可揭示一些细胞夸大激动剂的效力和功效,可能表明存在受体储备。用于放射性配体结合测定中的评估的细胞膜的制备允许定量测定膜受体密度。细胞表面受体密度的评估还可以通过使用针对受体的抗体的流式细胞术或可以被工程化到受体中的表位标签来进行,通常在用于GPCR的N-末端。流式细胞术方法允许人们确定克隆细胞群是否以同质方式(其是预期的)表达受体并定量每个克隆细胞群之间的相对表达水平。然而,它不提供绝对受体表达水平。

[1765] 如果细胞系意图不具有受体储备效应,则受体表达应该低(相对于评估的其他克隆)和均质(如果可以进行流式细胞术评估)。在功能测定中,合适的克隆将产生低于其他克隆的激动剂效力(即更高的EC₅₀值)。如果可获得部分激动剂,则相对于完全激动剂,不存在受体储备将反映在低效力中,而具有较高受体表达水平的细胞将夸大部分激动剂功效。在表达高受体水平的细胞中,部分激动剂可能不再显示低于完全激动剂的效力。

[1766] 如果可获得与感兴趣受体不可逆地结合或共价相互作用的试剂,则不含受体储备的细胞系的处理应降低通过放射性配体结合测量的可用受体密度,并可降低对激动剂的功能性反应的量级。然而,应该发生受体密度的降低而不会降低激动剂效力或部分激动剂功效。

[1767] 实施例3:用于放射性配体结合测定的膜制剂。

[1768] 对于表A的化合物,使用以下程序。收获稳定表达重组5-HT₂受体的HEK293细胞,悬浮于冰冷的磷酸盐缓冲盐水,pH 7.4(PBS)中,然后在4°C下以48,000g离心20分钟。然后将得到的细胞沉淀重新悬浮在含有20mM HEPES,pH 7.4和0.1mM EDTA的洗涤缓冲液中,使用Brinkman Polytron在冰上匀浆,并离心(48,000g,4°C,20分钟)。然后将沉淀重悬浮于20mM HEPES,pH 7.4中,在冰上匀浆,并离心(48,000g,4°C,20分钟)。将粗制膜沉淀储存在-80°C直至用于放射性配体结合测定。

[1769] 实施例4:放射性配体结合测定。

[1770] 对于表A的化合物,使用以下程序。使用市售的5-HT₂受体激动剂[¹²⁵I]DOI作为放射性配体进行放射性配体结合测定,并且在未标记的DOI存在下以10μM的饱和浓度测定非特异性结合。竞争实验使用如实施例3中所述获得的表达5-HT₂受体的HEK293细胞膜(15-25 μg膜蛋白/孔)和最终测定浓度为0.4至0.6nM的放射性配体。实验包括添加95μL测定缓冲液(20mM HEPES,pH 7.4,10mM MgCl₂)、50μL膜、50μL放射性配体原液和5μL在测定缓冲液中稀释的测试化合物至96孔微量滴定板,然后将其在室温下孵育1小时。在减压下使用96孔Packard过滤装置快速过滤通过PerkinElmerF/C过滤板,终止测定温育,然后用冰冷的测定缓冲液洗涤三次。然后将板在45°C下干燥至少2小时。最后,向每个孔中加入25μL的BetaScintTM闪烁混合物,并在PackardTopCount[®]闪烁计数器中对板进行计数。在每次竞争研究中,测试化合物以10个浓度给药,每个测试浓度测定三次。

[1771] 在5-HT_{2C}、5-HT_{2B}和5-HT_{2A}受体测试的对于表A的化合物所观察到的DOI结合K_i值列在表B中。

[1772] 表B

[1773]

化合物编号	DOI 结合 5HT _{2C}	DOI 结合 5HT _{2B}	DOI 结合 5HT _{2A}
103	2.5 nM	35.4 nM	22.1 nM
106	277 pM	25.3 nM	1.19 nM
107	7.76 nM	177 nM	99.5 nM
108	401 pM	9.53 nM	2.3 nM
109	4.45 nM	37.7 nM	25.9 nM
110	562 pM	19.3 nM	16.1 nM
111	874 pM	12.5 nM	32.3 nM
112	500 pM	14.5 nM	10.6 nM
113	162 pM	10.8 nM	6.85 nM
114	587 pM	33 nM	28.5 nM
115	195 pM	16.7 nM	506 pM
116	304 pM	35.6 nM	2.65 nM
117	2.47 nM	2.95 nM	44.9 nM

化合物编号	DOI 结合 5HT _{2C}	DOI 结合 5HT _{2B}	DOI 结合 5HT _{2A}
144	548 pM	16.3 nM	5.01 nM
145	13.8 nM	209 nM	222 nM
146	3.11 μM	1.02 μM	5.39 μM
147	9.89 nM	29.3 nM	41.2 nM
149	1.41 nM	2.27 nM	10.3 nM
152	1.65 nM	210 nM	47.6 nM
156	55.2 nM	127 nM	1.39 μM
157	46 nM	721 nM	1.14 μM
158	52.5 nM	66.9 nM	1.08 μM
159	1.6 μM	272 nM	12.3 μM
160	5.56 μM	1.83 μM	100 μM
161	5.52 nM	29.9 nM	10.8 nM
162	71.4 nM	251 nM	1.26 μM

[1774]

化合物编号	DOI 结合 5HT _{2C}	DOI 结合 5HT _{2B}	DOI 结合 5HT _{2A}
118	1.28 nM	29.9 nM	28.8 nM
119	10.5 nM	138 nM	106 nM
120	1.39 nM	58.7 nM	43.4 nM
121	5.2 nM	60.9 nM	118 nM
122	7.42 nM	97.3 nM	58.9 nM
126	22.9 nM	122 nM	68.8 nM
128	1.65 nM	49 nM	2.15 nM
129	2.14 nM	没有测试	24.4 nM
130	49.2 nM	11.4 nM	36.7 nM
132	16.1 nM	1.09 μM	212 nM
133	1.25 μM	844 nM	1.67 μM
136	365 nM	966 nM	3.92 μM
137	7.9 nM	311 nM	134 nM
142	64.8 nM	665 nM	840 nM
143	9.48 nM	376 nM	66.9 nM

化合物编号	DOI 结合 5HT _{2C}	DOI 结合 5HT _{2B}	DOI 结合 5HT _{2A}
163	29.4 nM	47.5 nM	468 nM
164	233 nM	21.1 nM	703 nM
165	570 nM	65.2 nM	890 nM
166	90.4 nM	47.7 nM	958 nM
167	3.67 nM	39.7 nM	34.1 nM
168	3.71 nM	331 nM	58 nM
169	11.2 nM	36.9 nM	129 nM
170	790 pM	23.8 nM	11.4 nM
171	52 nM	6.35 nM	351 nM
172	1.9 nM	13 nM	72.3 nM
173	1.93 nM	126 nM	44 nM
174	9.55 nM	140 nM	107 nM
175	520 pM	270 nM	2.75 nM
176	523 pM	36.3 nM	14.1 nM

[1775] 实施例5: IP累积测定。

[1776] 将表达重组5-HT₂受体的HEK293细胞加入到无菌聚-D-赖氨酸包被的96孔微量滴定板(35,000个细胞/孔)中,并用不含肌醇的DMEM中的0.6μCi/孔[³H]肌醇标记18小时。通过抽吸除去未掺入的[³H]肌醇,并用补充有LiCl(最终10mM)和优降宁(pargyline)(最终10μM)的新鲜无肌醇的DMEM替换。然后加入系列稀释的测试化合物,并在37℃(5-HT_{2B}和5-HT_{2A})和RT(5-HT_{2C})下孵育2小时。然后通过加入冰冷的0.1M甲酸裂解细胞,终止孵育,然后在-80℃冷冻。解冻后,使用AG1-X8离子交换树脂(Bio-Rad)从[³H]肌醇中分离出总[³H]肌醇磷酸酯,并使用Perkin Elmer TopCount®闪烁计数器通过闪烁计数测量[³H]肌醇磷酸酯。使用10种不同浓度进行所有EC₅₀测定,并在每个测试浓度下进行三次重复测定。在5-HT_{2C}、5-HT_{2B}和5-HT_{2A}受体测试的对于表A的化合物所观察到的IP累积EC₅₀值列在表C中。

[1777] 表C

[1778]

化合物 编号	EC ₅₀ 5HT _{2C}	EC ₅₀ 5HT _{2B}	EC ₅₀ 5HT _{2A}
101	7.51 μM	100 μM	100 μM
102	100 μM	100 μM	100 μM
104	100 μM	100 μM	100 μM
105	3.07 μM	100 μM	100 μM
106	116 pM	758 nM	53.2 nM
113	65.6 pM	181 nM	没有测试

化合物 编号	EC ₅₀ 5HT _{2C}	EC ₅₀ 5HT _{2B}	EC ₅₀ 5HT _{2A}
135	5.41 μM	100 μM	100 μM
136	33.6 nM	489 nM	2.88 μM
137	12.3 nM	4.02 μM	2.51 μM
138	5.82 μM	100 μM	100 μM
139	100 μM	100 μM	100 μM
140	4.62 μM	100 μM	100 μM

[1779]

化合物 编号	EC ₅₀ 5HT _{2C}	EC ₅₀ 5HT _{2B}	EC ₅₀ 5HT _{2A}
114	424 pM	351 nM	没有测试
115	190 pM	115 nM	37.2 nM
116	314 pM	485 nM	152 nM
117	2.14 nM	43.3 nM	没有测试
119	5.46 nM	876 nM	没有测试
120	12.5 nM	9.44 μM	3.04 μM
121	5.84 nM	478 nM	1.31 μM
123	898 nM	100 μM	100 μM
124	3.66 μM	100 μM	100 μM
125	100 μM	100 μM	100 μM
127	1.51 μM	919 nM	9.07 μM
128	7.5 nM	307 nM	99.9 nM
131	100 μM	100 μM	100 μM
134	5.61 μM	1.73 μM	100 μM

化合物 编号	EC ₅₀ 5HT _{2C}	EC ₅₀ 5HT _{2B}	EC ₅₀ 5HT _{2A}
141	100 μM	100 μM	100 μM
143	6.76 nM	13.1 μM	没有测试
148	93.4 nM	61.2 nM	100 μM
149	1.14 nM	21.7 nM	236 nM
150	5.19 nM	45.4 nM	1.33 μM
151	6.22 nM	15 nM	435 nM
152	1.33 nM	1.29 μM	980 nM
153	329 nM	779 nM	100 μM
154	5.58 μM	100 μM	100 μM
155	100 μM	100 μM	100 μM
173	1.17 nM	1.29 μM	没有测试
175	622 pM	19.9 μM	没有测试
176	108 pM	165 nM	没有测试

[1780] 实施例6:化合物对雄性Sprague Dawley大鼠的食物摄入的影响。

[1781] 将雄性Sprague Dawley大鼠(225-300g)每笼三只饲养在温度和湿度受控的环境中(12h:12h的光照:黑暗循环,在0600h开灯)。在测试前一天的1600h,将大鼠置于新鲜笼中并取出食物。在测试当天,在1000h将大鼠放入具有网格地板的单独笼子中,无法接近食物。在1130h,在食物呈现前30分钟,通过口服强饲法给予大鼠(n=8)载体(20%羟丙基-β-环糊精)或测试化合物(P0,1mL/kg,测试化合物为1mg/kg、2mg/kg或5mg/kg的量)。在给予后60分钟(食物呈现后30分钟)测量食物摄取。

[1782] 如图9所示,在给予化合物152后1小时,相对于安慰剂,累积食物摄入显著降低。

[1783] 所公开的方法的其它用途将基于本专利文件的内容等等对本领域技术人员变得显而易见。

成合性代表

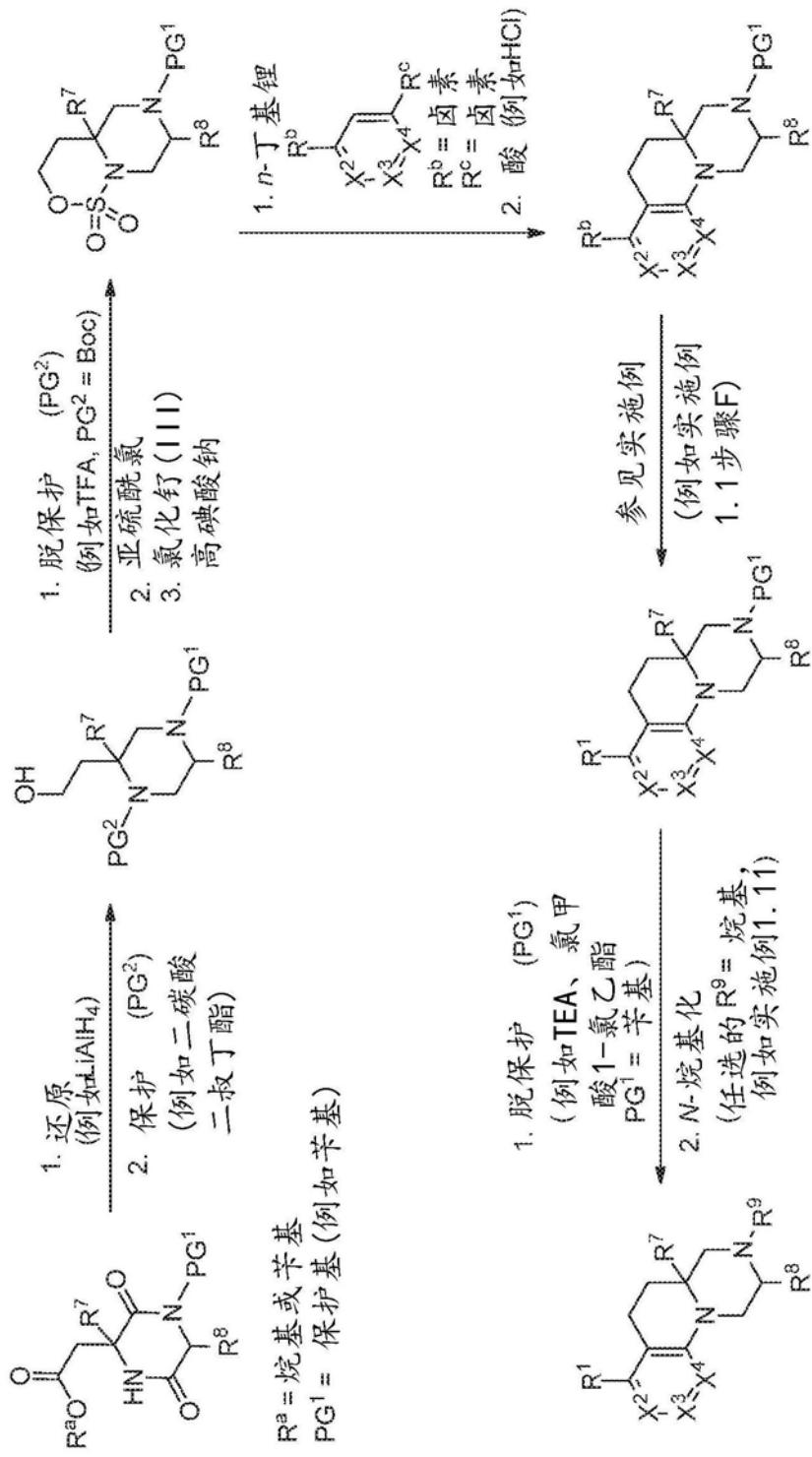


图1

代表性合成

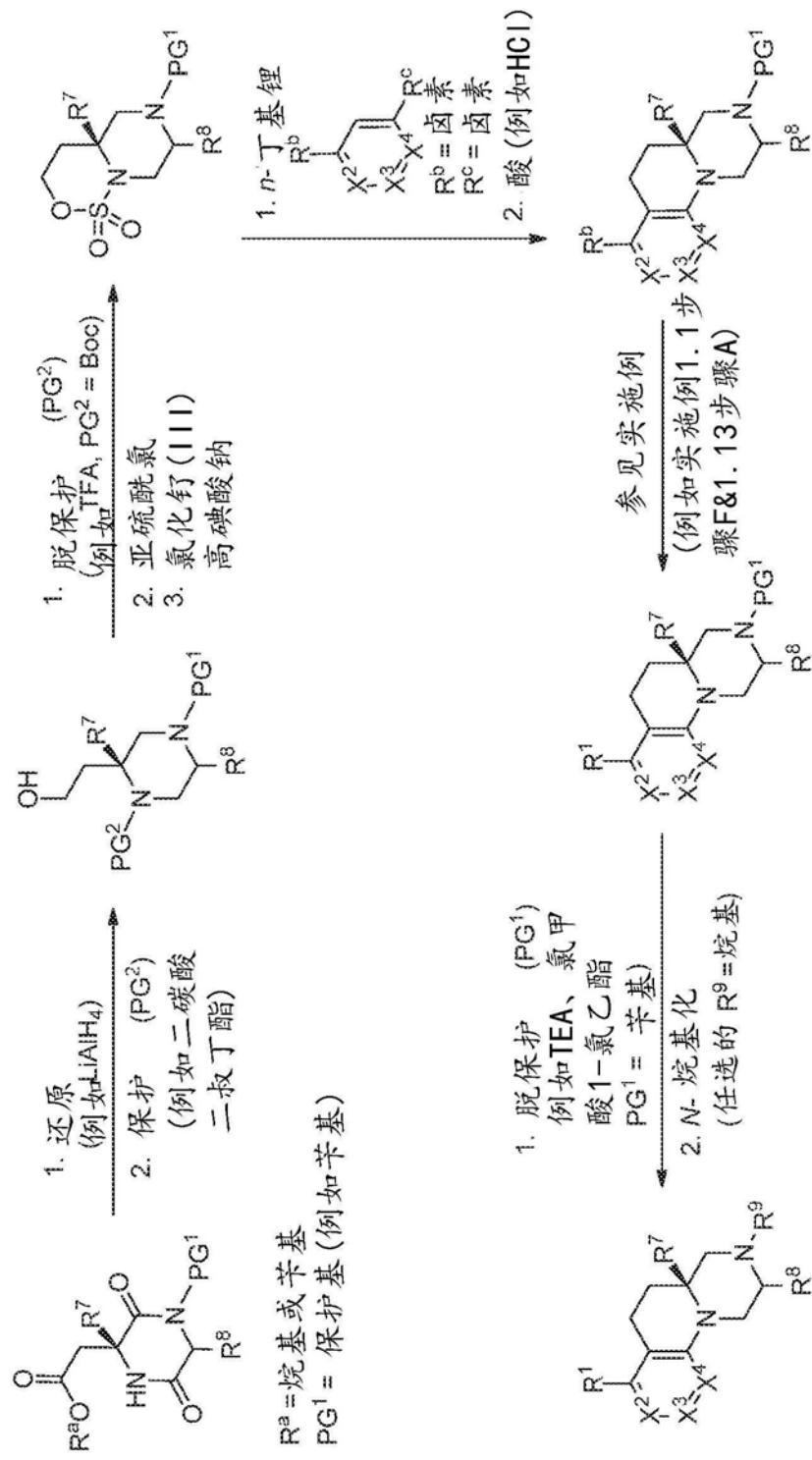
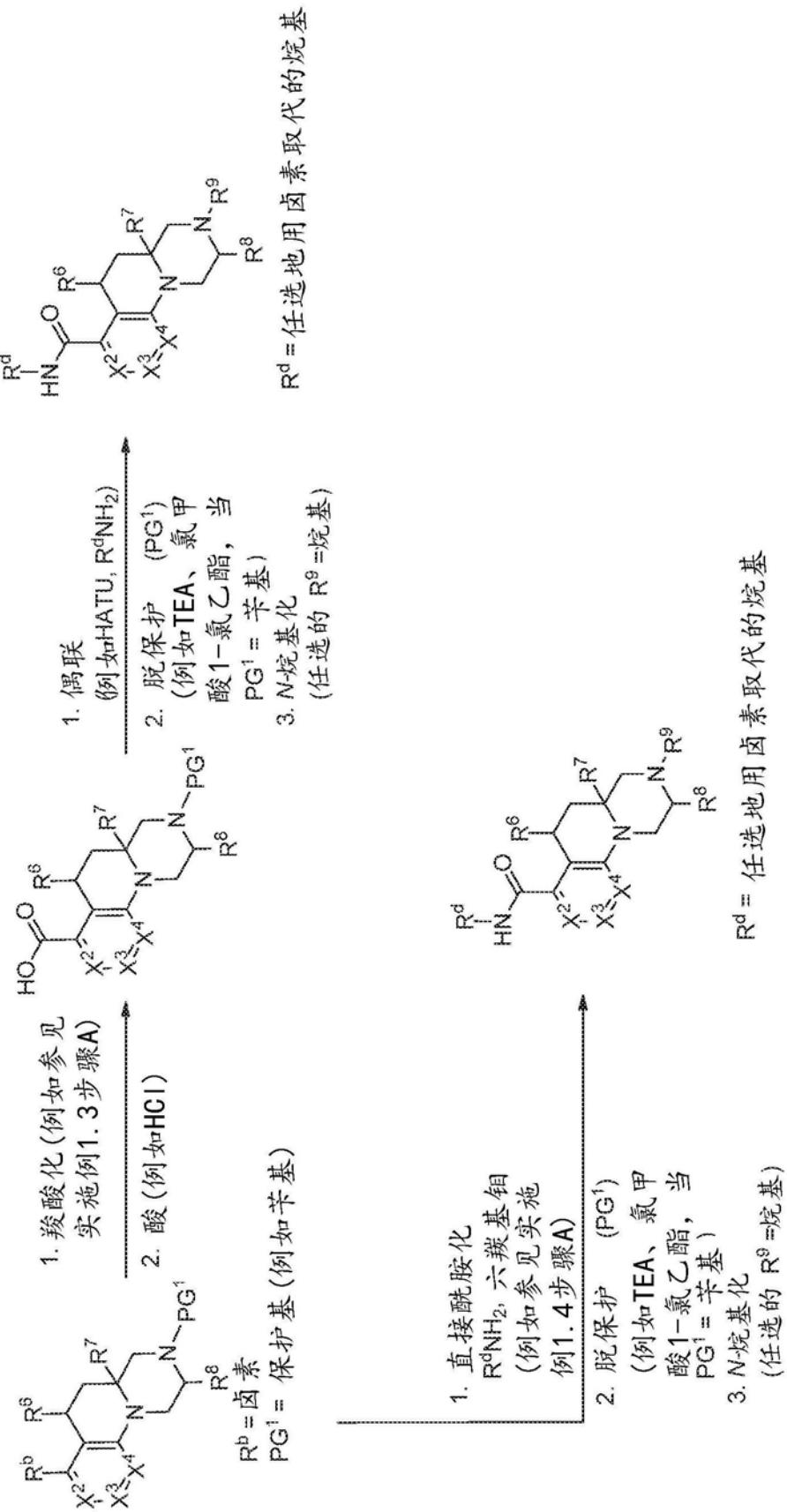


图2

代表性合成



代表性合成

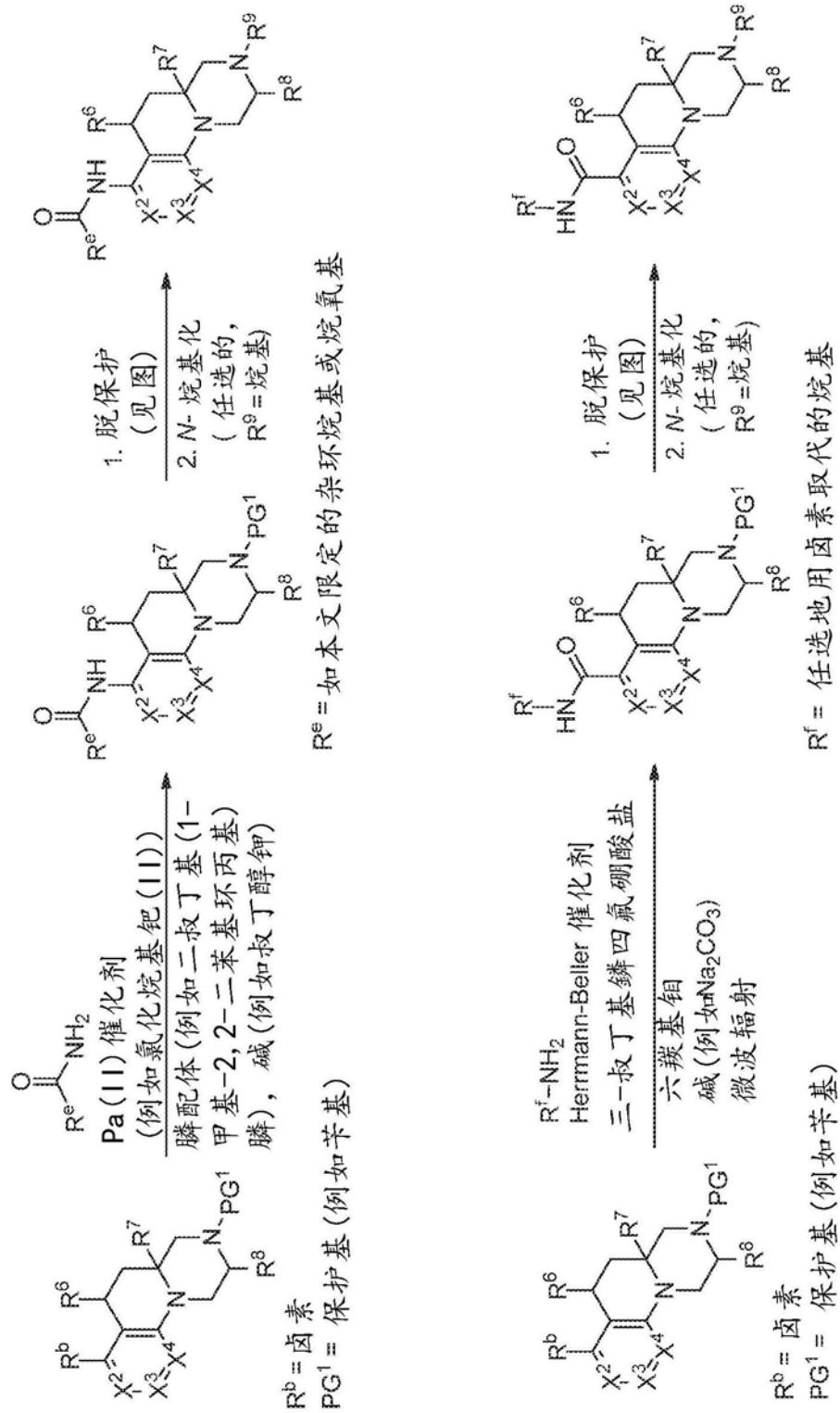


图4

代表性合成

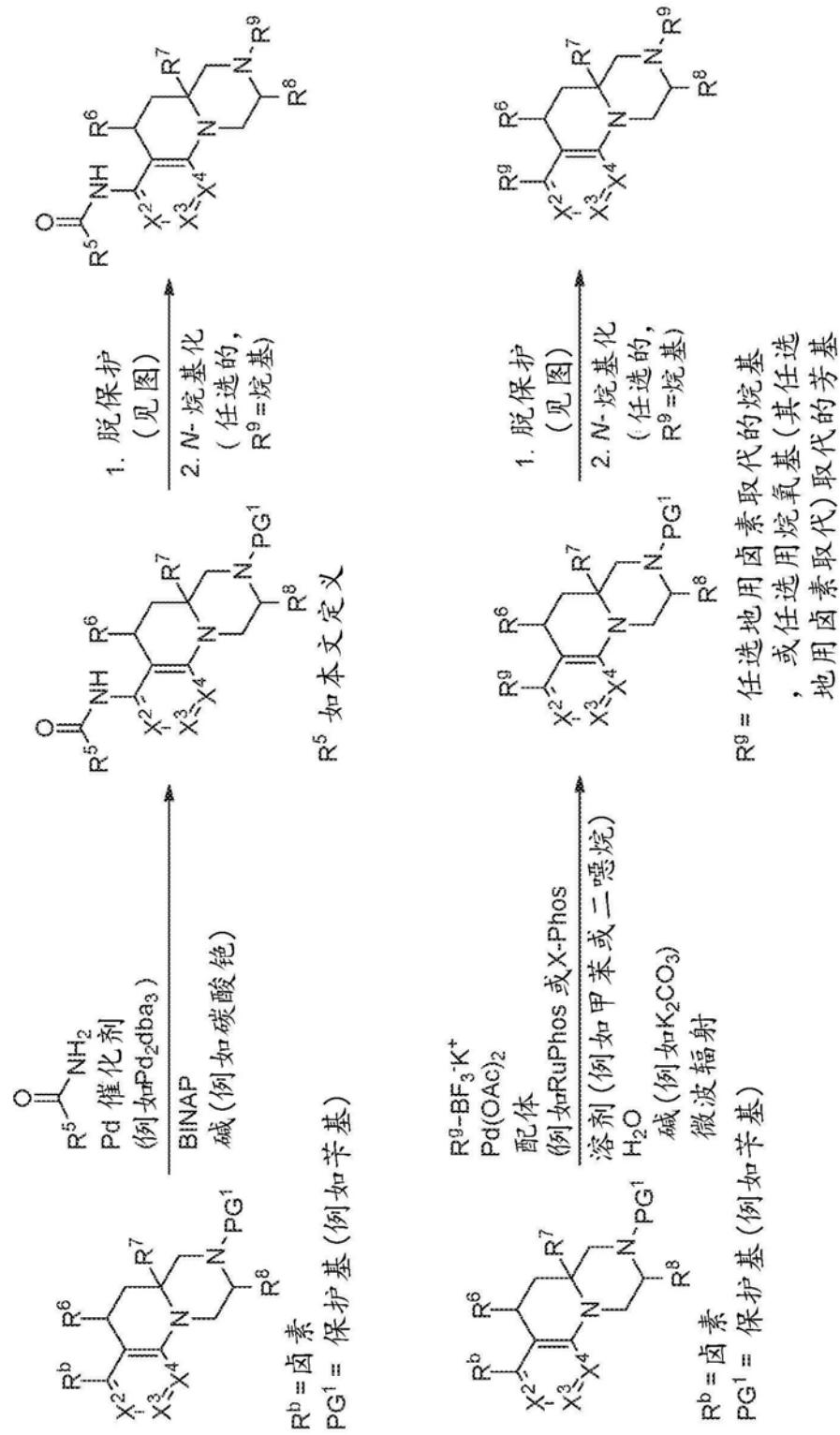


图 5

代表性合成

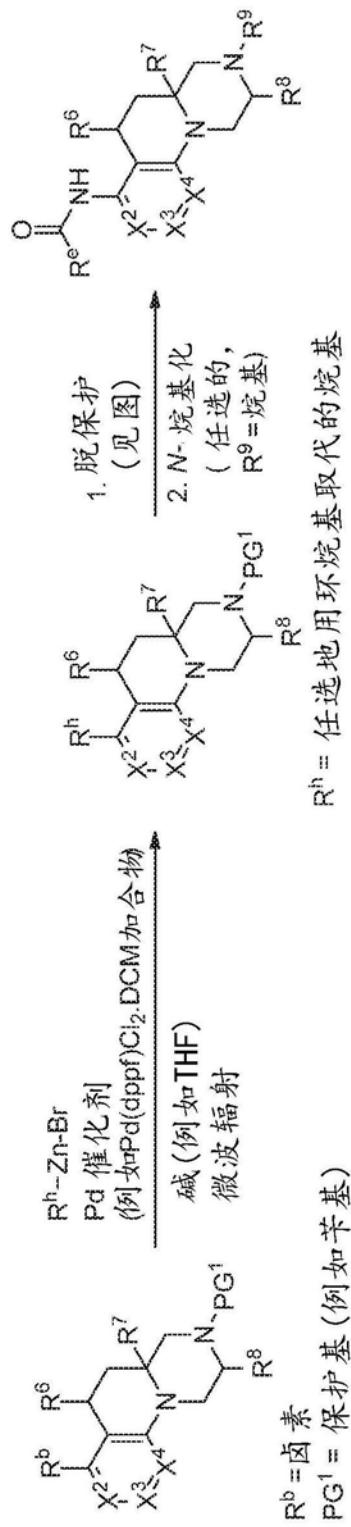


图6

代表性合成

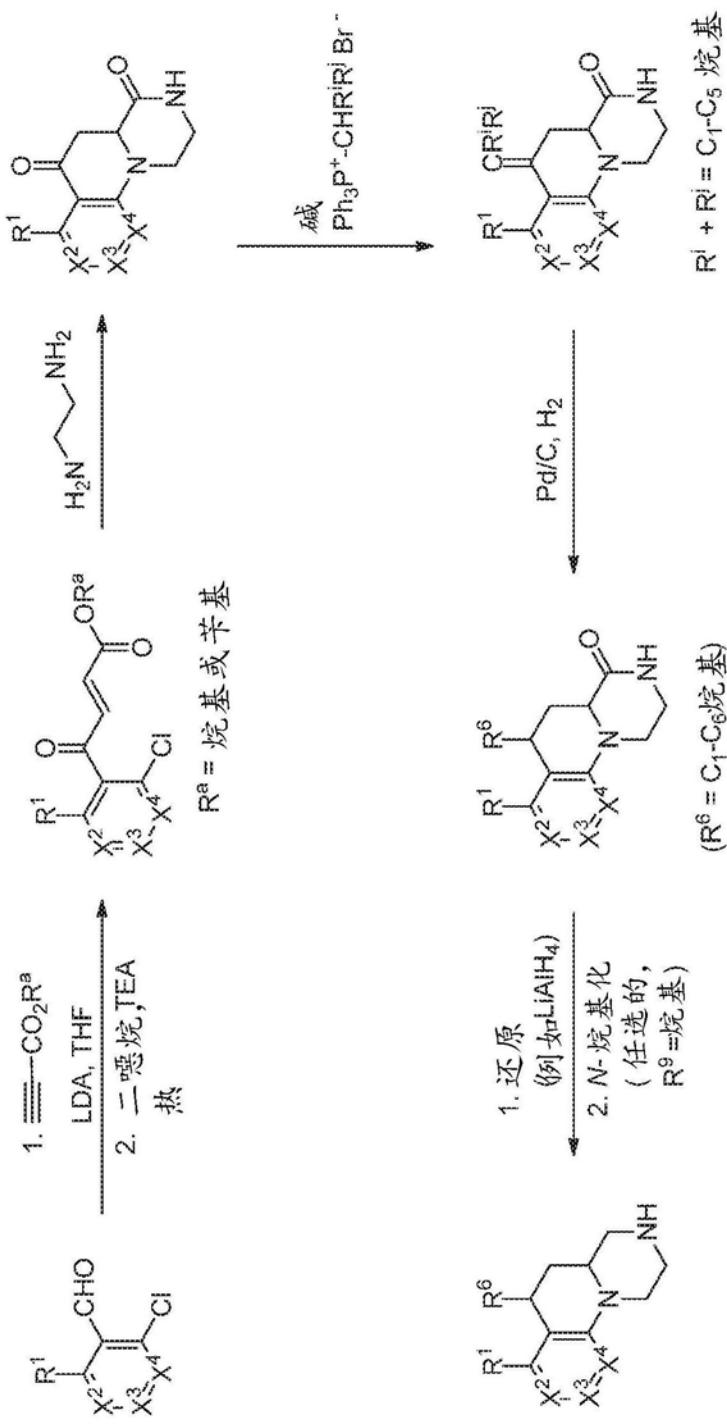


图 7

代表性合成

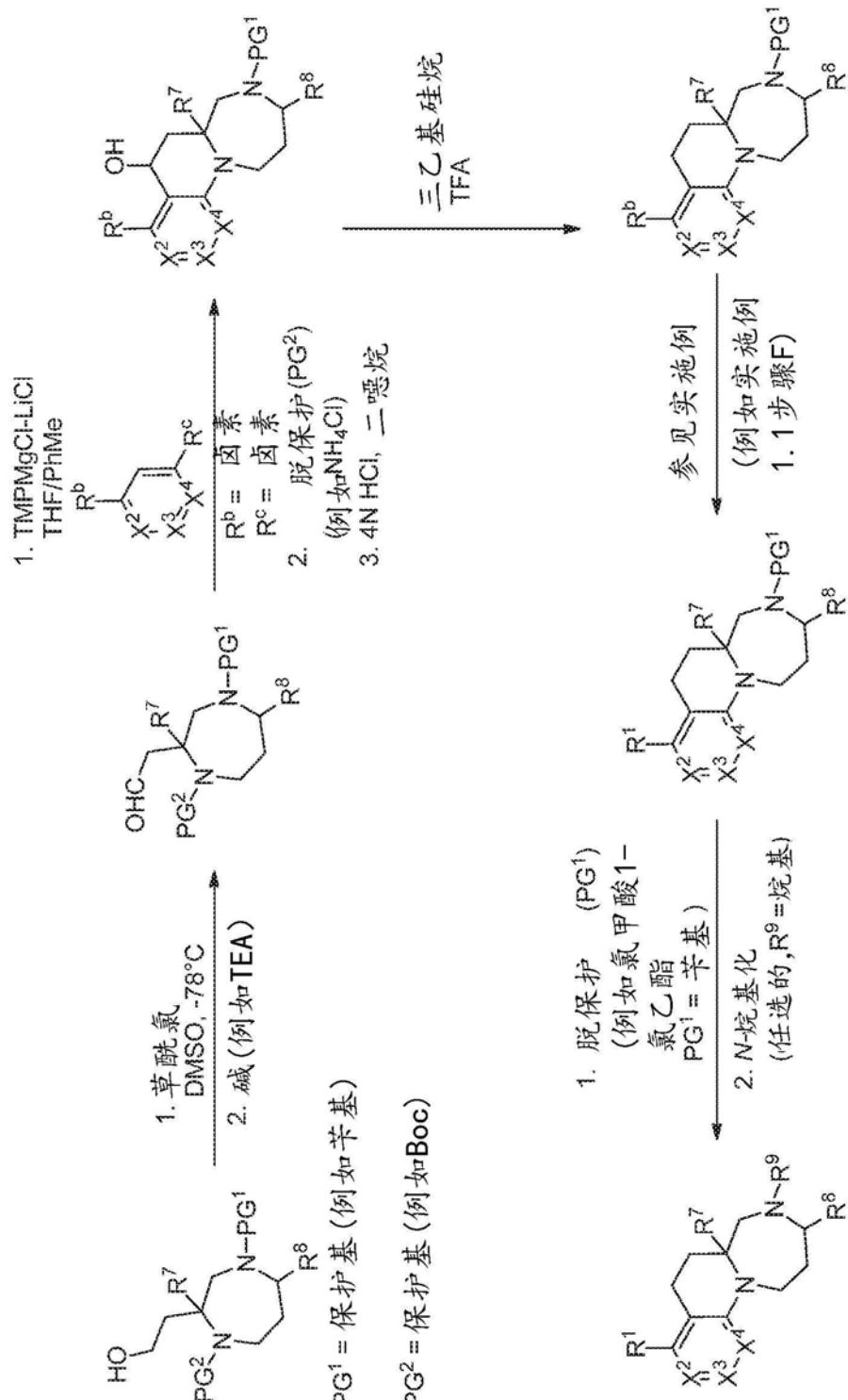


图 8

施用化合物152之后1小时的食物摄入

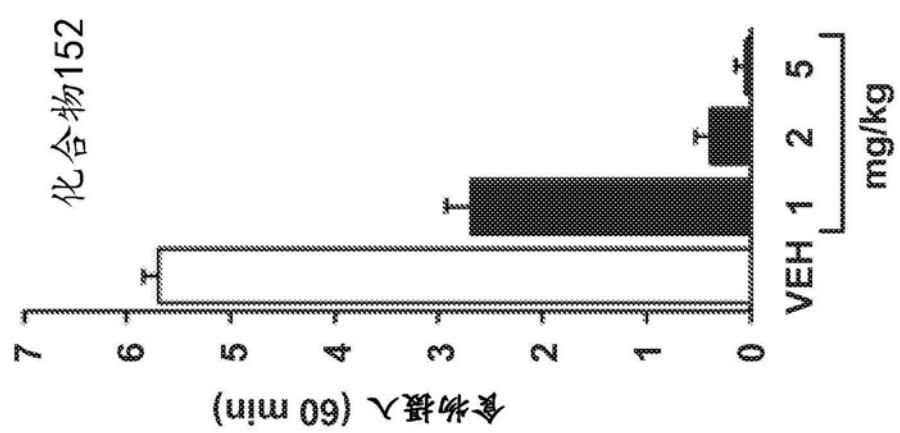


图9