



(10) 授权公告号 CN 110678205 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 23

(21) 申请号 201880024564.5

(22) 申请日 2018.02.16

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110678205 A

(43) 申请公布日 2020.01.10

(30) 优先权数据  
62/459,784 2017.02.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.10.11

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/000078 2018.02.16

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/151861 EN 2018.08.23

(73) 专利权人 桑诺维恩药品公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·霍普金斯 K·柯布兰  
A·勒贝尔 A·奥格拉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

专利代理师 邹宗亮

(51) Int.Cl.  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
C07D 333/76 (2006.01)  
C07D 333/78 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
C07D 495/20 (2006.01)  
C07D 277/60 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)

(56) 对比文件  
车文博主编.急性精神分裂症.《心理咨询大百科全书》.2001,第293页.

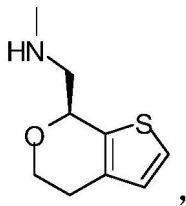
审查员 王震

权利要求书1页 说明书121页 附图4页

(54) 发明名称  
治疗精神分裂症的方法

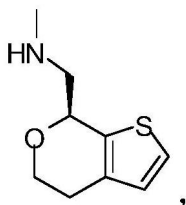
(57) 摘要  
本文提供了用于确定化合物是否具有治疗精神分裂症的特定症状域,例如治疗精神分裂症的阴性症状的潜在功效的方法。另外,本文提供了确定患有精神分裂症的受试者的突出症状域的方法。此外,本文提供了用于治疗与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的各种方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的各种化合物。

1. 治疗有效量的化合物在制备用于治疗具有显著的精神分裂症阴性症状的受试者的药物组合物中的用途,所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的用途,其中,所述治疗有效量是10mg至40mg之间的量。
3. 如权利要求1所述的用途,其中,所述治疗有效量是40mg至70mg之间的量。
4. 如权利要求1所述的用途,其中,所述治疗有效量是70mg至100mg之间的量。
5. 如权利要求1所述的用途,其中,所述治疗有效量是100mg至130mg之间的量。
6. 如权利要求1所述的用途,其中,有效量为日剂量。
7. 如权利要求1所述的用途,其中,所述药物组合物包含



以及药学上可接受的赋形剂或载体。



## 治疗精神分裂症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年2月16日提交的美国临时专利申请No.62/459,784的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文提供了用于治疗精神分裂症的方法,以及用于此目的包含所述化合物的各种化合物和组合物。

### 背景技术

[0004] 中枢神经系统疾病不同严重程度的影响广泛人群。通常,这类疾病的主要特征包括认知或记忆的显著损害,其表现出与先前功能水平的显著恶化。

[0005] 精神分裂症是一种来源不明的精神病性疾病,其通常在成年早期首次出现并且具有诸如精神病症状,阶段性进展和发展,和/或社交行为和专业能力恶化的特征。精神分裂症也是一种慢性和致残性疾病,具有异质性临床表现,其特征在于一系列心理、行为和认知领域的症状。精神分裂症的DSM-5诊断要求在阳性症状(妄想或幻觉行为),阴性症状(情绪表达减弱或意志缺乏),或紊乱的思维/行为(紊乱的言语或严重混乱的行为或紧张症)中存在至少3个标准。支持诊断的相关症状包括在抑郁/焦虑和敌对性/兴奋的另外两个领域中出现的症状。参见,例如,Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第五版,美国精神病学协会(2013)(DSM-V™, aka DSM-5)。

[0006] 自从1987年引入以来,由30个项目组成的阳性与阴性症状量表是最广泛使用的精神分裂症疾病严重程度测量指标,PANSS总分是精神分裂症急性治疗研究中的金标准主要疗效指标。PANSS的因子分析一致地确定了5个因素,这些因素经常被用作次要疗效指标,并且映射到DSM-5核心和相关的诊断标准:阳性症状,阴性症状,思维紊乱,敌对性/兴奋,以及抑郁/焦虑的症状。

[0007] 阳性症状是那些代表正常经历的“过量”的症状,例如幻觉行为和妄想。阴性症状是患者缺乏正常经历的情况,例如快感缺乏和缺乏社交互动。认知症状与精神分裂症患者的认知障碍有关,例如缺乏持续关注和决策缺陷。目前的抗精神病药可能在治疗阳性症状方面是成功的,但对于阴性和认知症状则不太好。

[0008] 确定用于治疗特定症状域(例如,阴性症状或认知功能障碍)的新药的功绩的显著障碍是PANSS因子彼此相关的程度。因此,无法确定五种PANSS因子中症状严重程度的改善是否是特定于域的治疗效果,或者是否是观察到的相关PANSS项目改善的继发性的非特异性效应。

[0009] 因此,尽管第一代和第二代抗精神病药物在治疗精神分裂症的阳性症状,敌对性/兴奋和(在较小程度上)抑郁/焦虑症状方面已经证明具有显著功效。然而,对阴性症状和认知功能障碍的相对有效的治疗仍然是未满足的需求。

[0010] 因此,非常需要有效治疗精神分裂症的阴性症状和认知功能障碍症状。

## 发明内容

[0011] 本文提供了用于治疗与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的各种方法。在各个方面,本文提供了鉴定在治疗与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者中具有潜在功效的化合物的方法。在各个方面,本文提供了在显著的阴性症状类型受试者中治疗精神分裂症的阴性症状域的方法。此外,本文提供了治疗与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

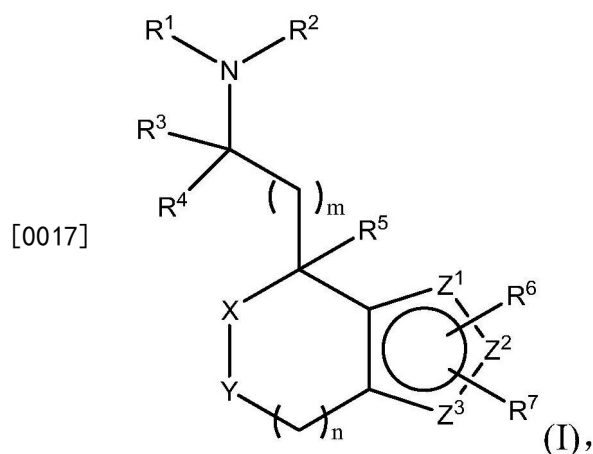
[0012] 在本文提供的各个方面中,提供了用于治疗以下一种或多种的各种方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群。

[0013] 在本文提供的各个方面中,提供了用于治疗以下一种或多种的各种方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0014] 在各种实施方案中,精神分裂症症状域是阳性域,阴性域,无序域,情感域和敌对性域中的一种或多种。在各种实施方案中,精神分裂症症状亚域是冷漠/意志缺乏中的一种或多种;和表达不足。在各种实施方案中,精神分裂症症状亚域是抑郁和焦虑中的一种或多种。

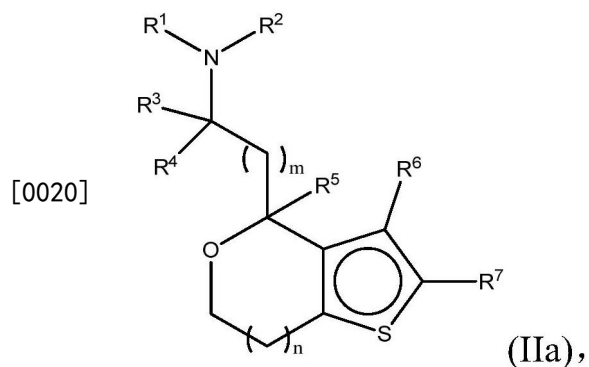
[0015] 在本文提供的各个方面是鉴定在治疗精神分裂症的症状域、精神分裂症的症状亚域或两者中具有潜在功效的化合物的方法。在本文提供的各个方面是鉴定在精神分裂症的症状域中突出显示症状的受试者的方法,在精神分裂症的症状亚域中突出的症状,或两者。在各种实施方案中,提供了鉴定在治疗阴性症状中具有潜在功效的化合物的方法。在各种实施方案中,本文提供了鉴定具有显著阴性症状的受试者的方法,以及治疗这些受试者的方法,包括向该受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0016] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:



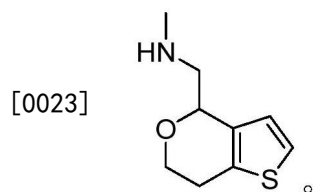
[0018] 其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、 $m$ 、和 $n$ 在本文别处定义。

[0019] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式(IIa)化合物:

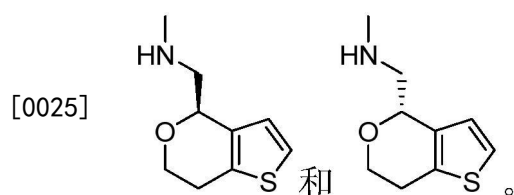


[0021] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

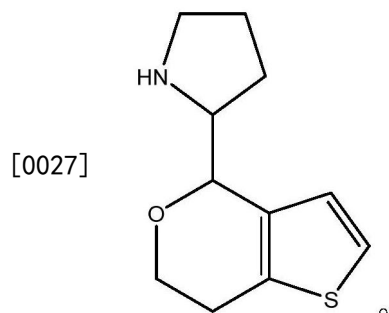
[0022] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含下式的化合物:



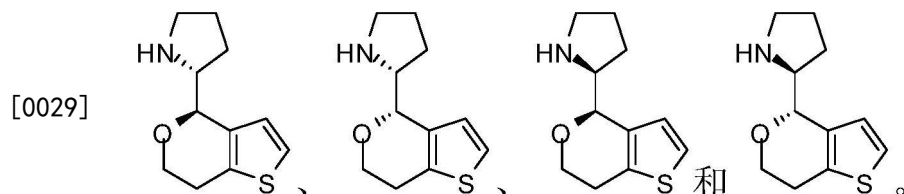
[0024] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含含有一种或多种下式的化合物的化合物:



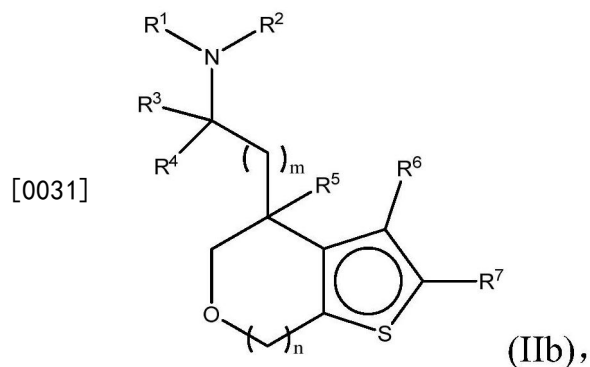
[0026] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含下式的化合物:



[0028] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含含有一种或多种下式的化合物的化合物:

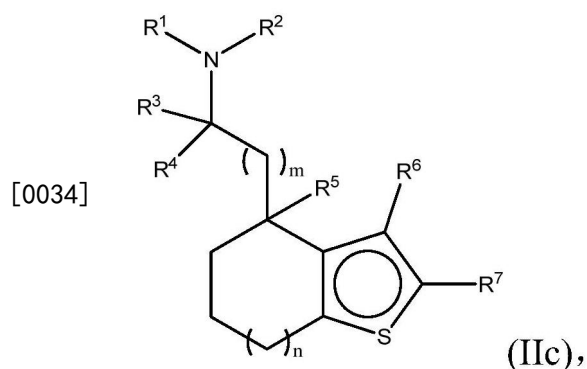


[0030] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (IIb) 化合物:



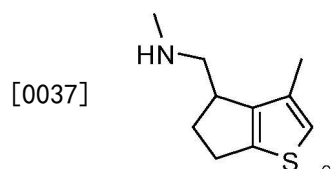
[0032] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0033] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式(IIc)化合物:



[0035] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0036] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含下式的化合物:

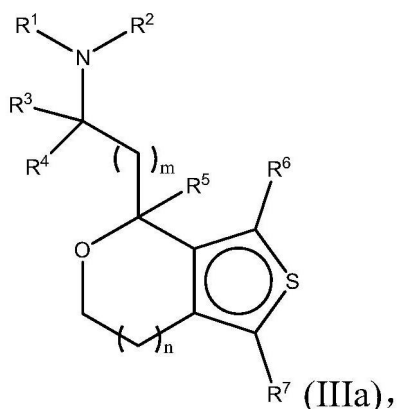


[0038] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含含有一种或多种下式的化合物的化合物:



[0040] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式(IIIa)化合物:

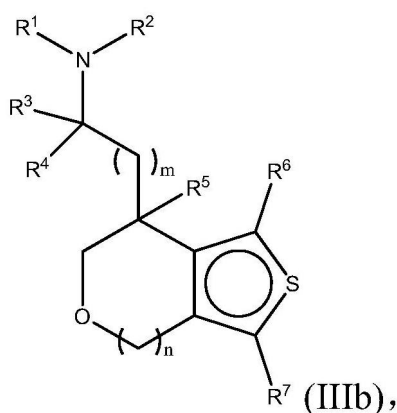
[0041]



[0042] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0043] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (IIIb) 化合物:

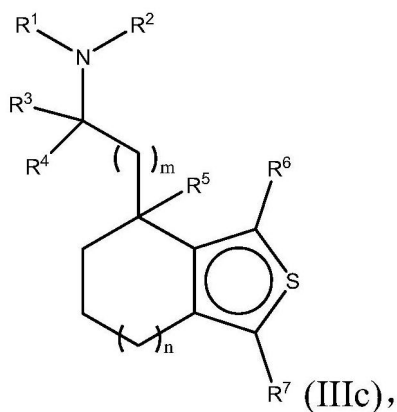
[0044]



[0045] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

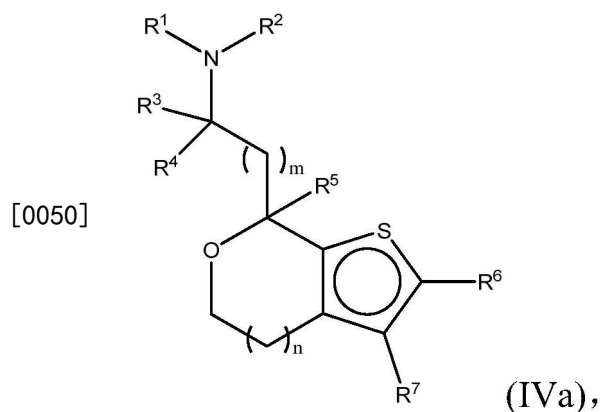
[0046] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (IIIc) 化合物:

[0047]



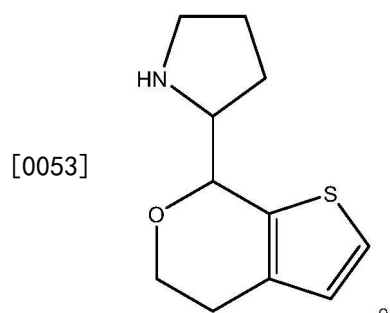
[0048] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0049] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (IVa) 化合物:

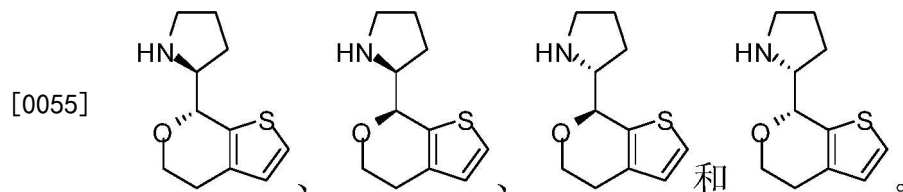


[0051] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

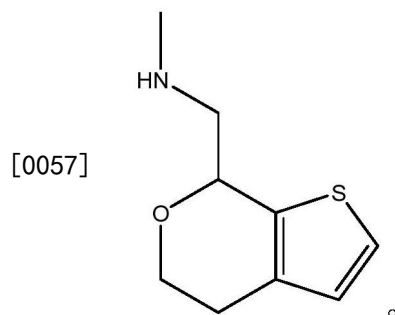
[0052] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含下式的化合物:



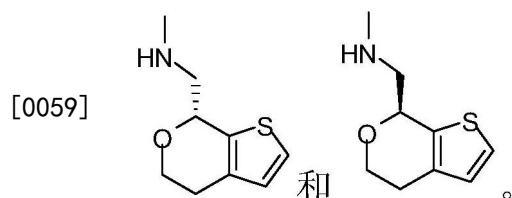
[0054] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含含有一种或多种下式的化合物的化合物:



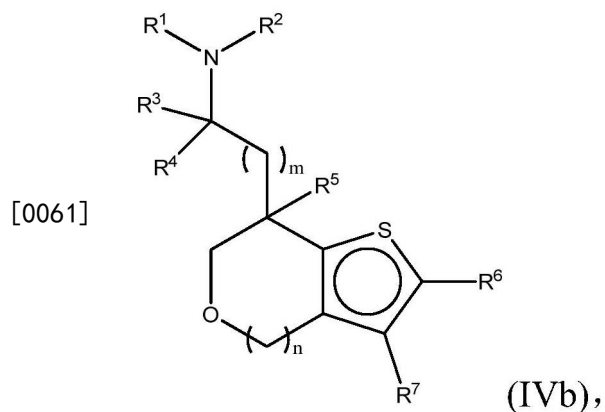
[0056] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含下式的化合物:



[0058] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含含有一种或多种下式的化合物的化合物:

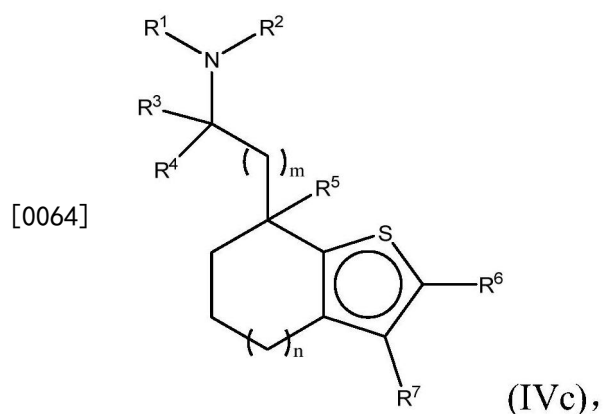


[0060] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (IVb) 的化合物:



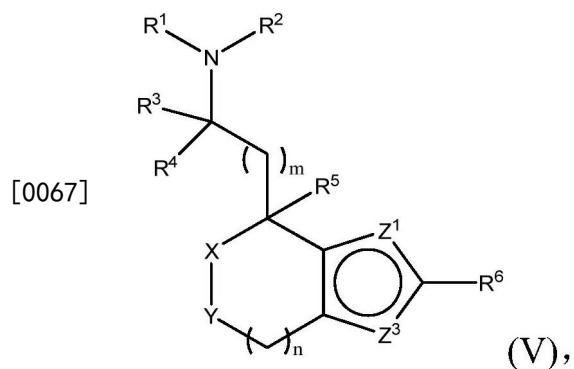
[0062] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m和n如本文其他地方所定义。

[0063] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (IVc) 化合物:



[0065] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m和n如本文其他地方所定义。

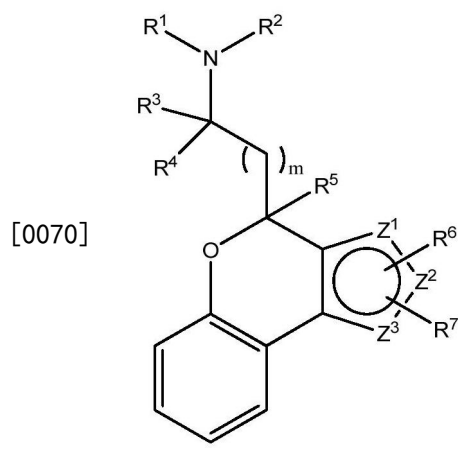
[0066] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式 (V) 的化合物:



[0068] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Z^1$ 、 $Z^3$ 、X、Y、m和n如

本文其他地方所定义。

[0069] 在本文提供的方法的各种实施方案中,治疗剂包含式(VI)的化合物:



[0071] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $m$ 如本文其他地方所定义。

[0072] 在各个方面,提供了治疗精神分裂症的特定症状、症状域和/或亚域的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。如本文所用,精神分裂症的“症状域”是指精神分裂症的五个通常认可的域之一:(1)阳性,(2)阴性,(3)紊乱,(4)情感和(5)敌对性。参见,例如,Marder SR,Davis JM,Chouinard G., J.Clin.Psychiatry.1997;58:538-546。此外,阴性症状域和情感症状域各自具有两个公认的症状亚域。阴性域症状亚域是(a)冷漠/意志缺乏;(b)表达不足。情感域症状亚域是(a)抑郁;(b)焦虑。

[0073] 另外,应理解精神分裂症受试者群体可通过其突出的症状学来分类。例如,精神分裂症受试者可被归类为具有突出的阳性,突出的敌对,突出的紊乱,突出的情感或突出的阴性症状。

[0074] 在各种实施方案中,本发明方法的治疗剂是抗精神病药。在各种实施方案中,抗精神病药选自典型的抗精神病药和非典型抗精神病药。在各种实施方案中,治疗剂是典型的抗精神病药。在各种实施方案中,治疗剂是非典型抗精神病药。在各种实施方案中,治疗剂是多巴胺拮抗剂。在各种实施方案中,治疗剂是D2受体拮抗剂。

[0075] 在各个方面,提供了治疗与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的鲁拉西酮(lurasidone)。

[0076] 在提供的各种方面,提供了治疗与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的一种或多种:阿立哌唑氯丙嗪(aripiprazole chlorpromazine),丙嗪(promazine),甲硫哒嗪(thioridazine),氟哌啶醇(haloperidol),氯噻吨(clopenthixol),硫噻蒎(thiothixene),舒必利(sulpride),螺哌隆(spiperone),匹莫齐特(pimozide),氯氮平(clozapine),氟奋乃静(fluphenazine),卡匹帕明(carpipramine),溴哌利多(bromperidol),佐替平(zotepine),氨磺必利(amisulpride),左舒必利(levosulpride),依莫必利(emonapride),利培酮(risperidone),奥氮平(olanzapine),喹硫平(quetiapine),齐拉西酮(ziprasidone),哌罗匹隆(perospirone),舍吩朵(sertindole),帕利哌酮(paliperidone),布南色林



(blonanserin), 阿塞那平 (asennapine), 伊潘立酮 (iloperidone), 依匹哌唑 (brepiprazole), 和卡利拉嗪 (cariprazine)。

[0077] 本文在各种实施方案中提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法, 其包括施用治疗剂, 其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的精神分裂症域, 并且其中所述精神分裂症域选自由以下组成的组: 突出的阳性, 突出的紊乱的思维/认知功能障碍, 突出的情感(抑郁/焦虑), 突出的敌对性/兴奋, 以及突出的阴性症状(冷漠/意志缺乏和表达不足)。

[0078] 在所提供的各个方面, 提供了治疗作为精神分裂症症状亚群的一部分的受试者的方法(即, 在特定症状域、亚域或多个亚域中具有突出症状的受试者), 所述方法包括向受试者施用, 治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。在各种优选的实施方案中, 根据本文提供的方法的实施方案, 使用转换PANSS因子确定症状域、亚域和/或多个亚域。

[0079] 在各种实施方案中, 精神分裂症受试者亚群选自具有显著的阳性, 显著的敌对性, 显著的紊乱, 显著的情感或显著的阴性症状的受试者。在各种实施方案中, 受试者是精神分裂症症状亚群的一部分, 所述精神分裂症症状亚群的症状主要在阳性症状域, 恶意域, 紊乱的思想或思维症状域, 情感症状域或阴性症状域中。在各种实施方案中, 所述受试者是精神分裂症症状亚群的一部分, 所述精神分裂症症状亚群在冷漠/意志缺乏和表达不足的一个或多个阴性症状亚域中显著地具有症状。在各种实施方案中, 受试者是精神分裂症症状亚群的一部分, 所述精神分裂症症状亚群在一个或多个抑郁/焦虑症状亚域抑郁和焦虑中具有显著症状。

[0080] 本发明人已发现可用于最小化PANSS因子的相关性或去除相关性的方法, 从而确定化合物和/或治疗对精神分裂症的特定症状的潜在功效, 并且在各种特定实施方案中, 潜在的化合物和/或治疗对精神分裂症的阴性症状的功效。

[0081] 在各个方面, 本发明利用现有的PANSS数据并利用分数矩阵加权系数对该数据进行转换, 以生成具有最小的因子间相关性(增强的正交性)的转换的PANSS因子, 同时保持与Marder PANSS因子的对应关系(Marder SR, Davis JM, Chouinard G., J.Clin.Psychiatry.1997;58:538-546)。

[0082] 因此, 在提供的各个方面中, 提供了用于确定药物是否具有治疗精神分裂症的特定症状的潜在功效的方法, 并且在各种具体实施方案中, 提供了用于治疗精神分裂症的阴性症状的化合物的潜在功效。

[0083] 另外, 本发明人已经发现, 在用于使PANSS因子的相关性或去相关性最小化的方法的各个方面中, 可以用于通过其突出的症状学对受试者进行分类。因此, 在各种实施方案中, 提供了鉴定具有显著阳性, 显著的恶意, 显著紊乱, 显著情感或显著阴性症状的受试者的方法, 以及治疗此类受试者的方法, 包括向该受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0084] 本文还提供了组合物和剂型, 其包含本文提供的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文提供的组合物和剂型可进一步包含一种或多种另外的活性成分。

[0085] 在各种实施方案中, 本文提供了治疗、预防和/或控制与精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的方法。在各种实施方案中, 本文提供治疗、预防和/或控制与

受试者,例如哺乳动物,例如人,啮齿动物(例如,小鼠和大鼠),猫,狗,非人灵长类动物等,的精神分裂症相关的阴性症状、认知功能障碍症状或两者的方法。在各种实施方案中,所述方法包括使化合物(本文提供和/或使用本文提供的方法选择)与一种或多种中枢神经系统受体接触。在各种实施方案中,所述方法包括使细胞接触,其中在各种实施方案中,所述细胞是脑细胞,例如神经元细胞或神经胶质细胞。

## 附图说明

[0086] 在附图中,相同的附图标记表示各个附图中的相同元素和特征。为清楚起见,并非每个图中都标记了每个元素。另外,当在不参考文本的情况下查看时,附图不一定是完整的,而是将重点放在说明本发明的原理上。

[0087] 图1呈现了基线(N=1710)的所有患者的PANSS项目得分的相关矩阵热图。树形图(最右侧)根据距离度量(1-r<sup>2</sup>)显示相关项目的聚类,其中密切相关的项目与远距离相关项目(x轴)相关性更高。分支根据项目的聚类进行标记。每行对应于PANSS中的项目(在最左侧标记),其对应于沿对角线的相关矩阵中的每列。标题MARDER因子下的列收集每个项目评级与5个Marder PANSS因子得分与行之间的相关性。由Marder模型识别的项目用字母标记如下:P表示阳性,D表示紊乱,A表示焦虑/抑郁,H表示敌对性,N表示阴性。相关矩阵根据在每个项目之间的皮尔逊r值(具有较暗阴影的r的较高绝对值)进行着色,并且在对角线上是对称的。加框区域识别具有较高相关性的项目簇(较暗的阴影)并且对应于树状图分支中的聚类。

[0088] 图2呈现了所有观察结果与基线的变化的PANSS项目得分的相关矩阵热图。相对于转换PANSS因子变化分数(标题变换因子下的列)或相对于Marder PANSS因子,显示各个项目变化分数(行)的相关性。使用分数矩阵的系数计算转换的PANSS因子(参见图4和表4A)。在它们各自(变换的)因子之外的项目之间的相对低的相关性说明了具有不同转换PANSS因子的项目的特定关联,相对于在其各自的PANSS因子之外具有实质相关性的Marder PANSS因子分数。对每个转换PANSS因子,确定并标记每个PANSS因子解释的方差量。相关矩阵根据在每个项目之间的皮尔逊r值进行着色,并按行与最右侧的树形图对应。树形图中的分支根据项目的聚类进行标记,并且对应于沿相关矩阵的对角线的框。

[0089] 图3A显示了安慰剂相对于基线的效应量变化的森林图。使用PANSS因子估计的精神分裂症症状的改善概况(从基线变化)。在图3A的左图中,基于Marder PANSS因子,示出了安慰剂的治疗效应量(具有95%CI),用于在第6周终点处从基线变化。在图3A的右图中,基于转换PANSS因子示出了端点处的相同治疗内效果大小。使用分数矩阵的系数计算转换的PANSS因子(参见图4和表4A)。

[0090] 图3B显示了用鲁拉西酮治疗后从基线的效应量变化的森林图。活性药物对精神分裂症症状域的影响。在图3B的左图中,基于Marder PANSS因子,显示了在第6周终点鲁拉西酮相对安慰剂的效应量(具有95%CI)从基线的变化。在图3B的右图中,基于转换PANSS因子显示了在端点处相同的鲁拉西酮对安慰剂效应量。使用所有鲁拉西酮剂量池(40,80,120或160mg/天,总N=993)构建药物效应并排除活性比较物(奥氮平,喹硫平-XR)。为了检查安慰剂对PANSS因子的影响,将安慰剂治疗的患者(N=484)汇集在所有研究中。使用分数矩阵的系数计算转换的PANSS因子(参见图4和表4A)

[0091] 图4呈现了变换矩阵,在此也称为分数矩阵和不相关PANSS分数矩阵(UPSM),其用于将Marder PANSS因子数据变换为转换PANSS因子数据。分数矩阵本身包括第7列至第13列(包括第7列)和第2至第30行(包括第3列)的矩阵,并且也在表4A中给出。第1列提供转换的PANSS因子(例如提供PANSS列向量的顺序),第14列提供该PANSS因子的名称。第2至6列说明了PANSS因子与相关的Marder PANSS因子(此处也是诊断症状域)之间的对应关系,以及PANSS因子的传统加权为“0”或“1”。在图4中,使用以下缩写:“POS”表示阳性症状;“DIS”意味着紊乱的思想;“NAA”意味着冷漠/意志缺乏的阴性症状;“NDE”是指表达不足的阴性症状;“HOS”意味着敌对性;“NEG”表示阴性症状;“ANX”意味着焦虑;而“DEP”意味着抑郁;“DEP/ANX”意味着抑郁/焦虑。

[0092] 图5表示实施例1的验证数据的转换PANSS因子得分之间的相关系数。图5表格的列表示所用的研究是来自分析还是验证数据集;第2列,研究;第3列,研究设计;第4列,受试者数量;第5列,研究期限;第6列,转换后的PANSS因子(Nfactor)总数与PANSS因子总数的比值;第7-10列,阳性症状(POS)的转换PANSS因子得分和其他转换PANSS因子得分(例如DIS, AA, DE和HOS)之间的皮尔逊相关系数;和第11-13列,转换后的PANSS因子小计与阳性症状的转换PANSS因子得分。对于第5栏的指示持续时间,给出了研究终点的变化分数的相关性。使用以下缩写:“RCT”表示急性精神分裂症中的随机安慰剂对照试验;“RWS”是指在开放标签(“OL”)或双盲(“DB”)期间的终点的随机撤回研究;“POS”表示阳性症状;“DIS”或“Dis”表示紊乱的思想;“AA”或“NAA”表示冷漠/意志缺乏的阴性症状;“DE”或“NDE”表示表达不足的阴性症状;“HOS”或“Hos”表示敌对性;而“NEG”或“Neg”表示阴性症状。

## 具体实施方式

### [0093] 定义

[0094] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在某些实施方案中,缩写如J. Org. Chem. 2007, 72, 23A。本文提及的所有出版物和专利均以引用的方式整体并入本文。如说明书和所附权利要求中所使用的,不定冠词“一”和“一个”以及定冠词“该”包括复数以及单数指示物,除非上下文另有明确规定。

[0095] 如本文所用,并且除非另有说明,术语“药物”和“治疗剂”是指化合物或其药物组合物,其施用于受试者以治疗、预防、控制或改善一种或多种更多的病症、障碍或疾病。

[0096] 如本文所用,除非另有说明,术语“活性成分”和“活性物质”是指化合物,其单独或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合施用于受试者以进行治疗、预防或改善病症、障碍或疾病的一种或多种症状。如本文所用,“活性成分”和“活性物质”可以是本文所述化合物的光学活性异构体。

[0097] 如本文所用,术语“受试者”包括但不限于人(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成年人或老年人))和/或其他灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业上相关的哺乳动物,如牛,猪,马,绵羊,山羊,猫和/或狗;和/或鸟类,包括商业上相关的鸟类,如鸡,鸭,鹅,鹌鹑和/或火鸡。

[0098] 如本文所用,术语“治疗”和“处理”是指逆转、缓解、延迟疾病或病症的发作或抑制

疾病或病症的进展,或其一种或多种症状,包括但不限于治疗效益。在各种实施方案中,可以在一种或多种症状已经发展之后施用治疗。在其他实施方案中,可以在没有症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前(例如,根据症状病史和/或根据遗传或其他易感因素)向受试者施用治疗。症状消退后也可继续治疗,例如预防或延缓其复发。

[0099] 治疗益处包括根除和/或改善所治疗的潜在病症;它还包括根除和/或改善与潜在病症相关的一种或多种症状,使得在受试者中观察到改善,尽管受试者仍然可能患有潜在病症。在各种实施方案中,“治疗”或“处理”包括以下一种或多种:(a) 抑制病症(例如,减少由病症引起的一种或多种症状,和/或减少病症的程度);(b) 减慢或阻止与该病症相关的一种或多种症状的发展(例如,稳定该病症和/或延迟该病症的恶化或进展);和/或(c) 缓解疾病(例如,导致临床症状消退,改善疾病,延迟疾病的进展和/或提高生活质量。)

[0100] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”是指有效引发所需生物学或医学反应的量,包括当给予受试者治疗病症时化合物的量,足以实现这种疾病的治疗。有效量将根据化合物、病症及其严重程度以及待治疗受试者的年龄、体重等而变化。有效量可以是一个或多个剂量(例如,可能需要单剂量或多剂量以达到所需的治疗终点)。如果与一种或多种其他药剂一起可以或可以实现期望的或有益的结果,则可以认为有效量是以有效量给出的。取决于化合物的组合作用、添加剂或协同作用,任选共同施用的化合物的合适剂量可任选地降低。

[0101] 如本文所用,“有风险”的个体是有发展待治疗的病症的风险的个体。这可以例如通过一种或多种风险因子显示,所述风险因子是与疾病发展相关并且是本领域已知的可测量参数。

[0102] 如本文所用,“预防”是指保护免于疾病发作的方案,使得疾病的临床症状不会发展。因此,“预防”涉及在受试者中可检测到疾病迹象之前向受试者施用治疗,包括施用本文公开的化合物(例如,在没有可检测的疾病综合征的情况下向受试者施用本文公开的化合物)。受试者可以是有患病风险的个体。该术语包括抑制或减少特定疾病的症状。在某些实施方案中,具有疾病家族史的患者特别是预防方案的候选者。此外,具有复发病状病史的患者也是预防的潜在候选人。在这方面,术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

[0103] 如本文所用,并且除非另有说明,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症或预防其复发的量。预防有效量的化合物是指单独或与其他药剂组合的治疗剂的量,其在预防疾病中提供预防益处。术语“预防有效量”可包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0104] 如本文所用,并且除非另有说明,术语“管理”是指预防或减缓疾病或病症的进展、扩散或恶化,或与疾病或病症相关的一种或多种症状。在一个实施方案中,这些症状是本领域技术人员已知的与所管理的疾病或病症相关的症状。通常,受试者来自预防和/或治疗剂的有益效果不会导致疾病或病症的治愈。在这方面,术语“管理”包括治疗患有特定疾病的患者以试图预防或最小化疾病的复发。

[0105] 如本文所用,除非另有说明,各种PANSS因子术语:(P01) 妄想,(P02) 概念紊乱,(P03) 幻觉行为,(P04) 兴奋,(P05) 夸大,(P06) 猜疑/被害,以及(P07) 敌对性,(N01) 情感迟钝,(N02) 情绪退缩,(N03) 交流障碍,(N04) 被动/淡漠社交退缩,(N05) 抽象思维困难,(N06) 交谈缺乏自发性和流畅性,和(N07) 刻板思维,(G01) 关注身体健康,(G02) 焦虑,(G03) 自罪

感, (G04) 紧张, (G05) 装相和作态, (G06) 抑郁, (G07) 动作迟缓, (G08) 不合作, (G09) 不寻常思维内容, (G10) 定向障碍, (G11) 注意障碍, (G12) 判断和自知力缺乏, (G13) 意志障碍, (G14) 冲动控制障碍, (G15) 先占观念, (G16) 主动回避社交; 本文使用的术语与本领域公认的含义一致。参见, 例如, Marder SR, Davis JM, Chouinard G., J.Clin.Psychiatry.1997; 58:538-546)。应当理解, 括号中的符号, 例如 (P01)、(N05)、(G12) 等, 是为了便于参考和方便而使用的。

[0106] 一般的精神病理学因素是 (G01) 关注身体健康, (G03) 焦虑, (G03) 自罪感, (G04) 紧张, (G05) 装相和作态, (G06) 抑郁, (G07) 动作迟缓, (G08) 不合作, (G09) 不寻常思维内容, (G10) 定向障碍, (G11) 注意障碍, (G12) 判断和自知力缺乏, (G13) 意志障碍, (G14) 冲动控制障碍, (G15) 先占观念, (G16) 主动回避社交。

[0107] Marder PANSS因子域是积极的, 紊乱的, 情感的, 敌对性的和阴性的。阴性的Marder PANSS因子域包括两个亚域: 冷漠/意志缺乏和表达不足。情感的Marder PANSS因子域包括两个亚域: 抑郁和焦虑。在各种实施方案中, 未转换Marder PANSS阳性因子基于由PANSS因子组成的Marder PANSS阳性因子域: (P01) 妄想, (P03) 幻觉行为, (P05) 夸大, (P06) 猜疑/被害, (N07) 刻板思维, (G01) 关注身体健康, (G09) 不寻常思维内容, 以及 (G12) 判断和自知力缺乏。在各种实施方案中, 未转换Marder PANSS紊乱因子基于由PANSS因子组成的Marder PANSS紊乱因子域: (P02) 概念紊乱, (N05) 抽象思维困难, (G05) 装相和作态, (G10) 定向障碍, (G11) 注意障碍, (G13) 意志障碍, (G15) 先占观念。在各种实施方案中, 未转换Marder PANSS情感因子基于由PANSS因子组成的Marder PANSS情感因子域: (G02) 焦虑, (G03) 自罪感, (G04) 紧张和 (G06) 抑郁。在各种实施例中, 未转换的Marder PANSS敌对性因子基于由PANSS因子组成的Marder PANSS敌对因子域: (P04) 兴奋, (P07) 敌对性, (G08) 不合作, 以及 (G14) 冲动控制障碍。在各种实施方案中, 未转换Marder PANSS阴性因子基于由PANSS因子组成的Marder PANSS阴性因子域: (N01) 情感迟钝, (N02) 情绪退缩, (N03) 不良融洽, (N04) 被动/冷漠社交退缩, (N06) 缺乏自发性和谈话流, (G07) 动作迟缓, 和 (G16) 主动回避社交。在各种实施例中, 未转换Marder PANSS抑郁亚域因子基于PANSS因子: (G03) 自罪感和 (G06) 抑郁。在各种实施例中, 未转换Marder PANSS焦虑亚域因子基于PANSS因子: (G02) 焦虑和 (G04) 紧张。在各种实施例中, 未转换Marder PANSS冷漠/意志缺乏亚域因子基于PANSS因子: (N02) 情绪退缩, (N04) 被动/淡漠社交退缩, 以及 (G16) 主动回避社交。在各种实施方案中, 表达亚域因子的未转换Marder PANSS缺陷基于PANSS因子: (N01) 情感迟钝, (N03) 不良关系, (N06) 交谈缺乏自发性和流畅性, 以及 (G07) 动作迟缓。

[0108] 应当理解, 未转换Marder PANSS因子在本文中也简称为PANSS因子或未转换PANSS因子, 这对于本领域普通技术人员而言基于上下文是显而易见的。

[0109] 应当理解, 典型的阳性精神分裂症症状是: (1) 妄想, (2) 概念性解体, (3) 幻觉, (4) 兴奋, (5) 夸大, (6) 猜疑/被害, 和 (7) 敌对性。

[0110] 应理解, 典型的阴性精神分裂症症状是: (1) 情感迟钝, (2) 情绪退缩, (3) 不良融洽, (4) 被动/淡漠社交退缩, (5) 抽象思维困难, (6) 缺乏自发性和谈话流, 以及 (7) 刻板思维。

[0111] 如本文所用, 并且除非另有说明, 否则术语“精神病”, “精神分裂症”, “情感迟钝”, “情绪退缩”, “交流障碍”, “被动/淡漠社交退缩”, “抽象思维困难”, “交谈缺乏自发性和流

畅性”，“刻板思维”，“妄想”，“概念紊乱”，“幻觉行为”，“兴奋”，“夸大”，“猜疑/被害”，“敌对性”以及本文其他地方描述的其他CNS或神经障碍或症状以与本领域公认的含义一致的方式使用。参见，例如，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association (2013) (DSM-V™)。

[0112] 如本文所用，并且除非另有说明，术语“癫痫发作”是指神经障碍并且可以与“惊厥”互换使用，尽管存在许多类型的癫痫发作，其中一些具有微妙或轻微的症状而不是惊厥。在一个实施方案中，如本文所用的术语“癫痫发作”旨在包括“惊厥”。在各种实施方案中，癫痫发作可以由脑中的紊乱和突然的电活动引起。在各种实施例中，抽搐是快速且不可控制的摇动，在此期间肌肉反复收缩和放松。除非另有说明，术语“惊厥”和“癫痫发作”在本文中根据Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Ed., American Psychiatric Association (2013) (DSM-V™) 中所接受的公认含义使用。

[0113] 如本文所用，除非另有说明，术语“情感障碍”包括抑郁症，注意力缺陷障碍，具有活动过度的注意力缺陷障碍，双相情感障碍和躁狂障碍等。

[0114] 如本文所用，并且除非另有说明，术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症，包括但不限于重度抑郁症 (MDD) 或单相抑郁症，心境恶劣，季节性情感障碍 (SAD)，和双相抑郁症。“重度抑郁症”在本文中可与“单相抑郁症”互换使用。“抑郁症”还可包括通常与抑郁症相关的任何病症，例如所有形式的疲劳 (例如，慢性疲劳综合症) 和认知缺陷。

[0115] 除非另有说明，本文所用的术语“烷基”是指直链或支链的饱和一价烃基，其中烷基可任选地被一个或多个取代基取代。在某些实施方案中，烷基是具有1至20 ( $C_{1-20}$ )、1至15 ( $C_{1-15}$ )、1至12 ( $C_{1-12}$ )、1至10 ( $C_{1-10}$ )、或1至6 ( $C_{1-6}$ ) 个碳原子的直链饱和一价烃基，或3至20 ( $C_{3-20}$ )、3至15 ( $C_{3-15}$ )、3至12 ( $C_{3-12}$ )、3至10 ( $C_{3-10}$ )、或3至6 ( $C_{3-6}$ ) 个碳原子的支链饱和一价烃基。如本文所用，直链 $C_{1-6}$ 和支链 $C_{3-6}$ 烷基也称为“低级烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基，乙基，丙基 (包括所有异构形式，例如，正丙基和异丙基)，丁基 (包括所有异构形式，例如正丁基、异丁基和叔丁基)，戊基 (包括所有异构形式) 和己基 (包括所有异构形式)。例如， $C_{1-6}$ 烷基是指具有1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或具有3至6个碳原子的支链饱和一价烃基。在某些实施方案中，烷基如本文其他地方所述任选被取代。

[0116] 除非另有说明，本文所用的术语“链烯基”是指直链或支链的一价烃基，其在一个实施方案中含有一个或多个碳-碳双键。链烯基可任选地被一个或多个取代基取代。术语“链烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型的基团，或者可选地，“E”和“Z”构型，如本领域普通技术人员所理解的。例如， $C_{2-6}$ 链烯基是指具有2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基或具有3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在某些实施方案中，链烯基是2至20 ( $C_{2-20}$ )、2至15 ( $C_{2-15}$ )、2至12 ( $C_{2-12}$ )、2至10 ( $C_{2-10}$ )、或2至6 ( $C_{2-6}$ ) 个碳原子的直链一价烃基，或3至20 ( $C_{3-20}$ )、3至15 ( $C_{3-15}$ )、3至12 ( $C_{3-12}$ )、3至10 ( $C_{3-10}$ )、或3至6 ( $C_{3-6}$ ) 个碳原子的支链单价烃基。链烯基的实例包括但不限于乙烯基，丙烯-1-基，丙烯-2-基，烯丙基，丁烯基和4-甲基丁烯基。在某些实施方案中，链烯基如本文别处所述任选被取代。

[0117] 如本文所用，除非另有说明，术语“炔基”是指直链或支链的一价烃基，其包含一个或多个，在一个实施方案中，一至五个碳-碳三键。炔基可任选地被一个或多个取代基取代。在某些实施方案中，炔基是2至20 ( $C_{2-20}$ )、2至15 ( $C_{2-15}$ )、2至12 ( $C_{2-12}$ )、2至10 ( $C_{2-10}$ )、或2至6 ( $C_{2-6}$ ) 个碳原子的线性一价烃基，或3至20 ( $C_{3-20}$ )、3至15 ( $C_{3-15}$ )、3至12 ( $C_{3-12}$ )、3至10 ( $C_{3-10}$ )、

或3至6(C<sub>3-6</sub>)个碳原子的支链单价烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)。例如,C<sub>2-6</sub>炔基是指具有2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基或具有3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在某些实施方案中,炔基如本文别处所述任选被取代。

[0118] 如本文所用,除非另有说明,术语“环烷基”是指环状完全或部分饱和的桥连和/或非桥连烃基或环系,其可任选地被一个或多个取代基取代。在某些实施方案中,环烷基具有3至20(C<sub>3-20</sub>)、3至15(C<sub>3-15</sub>)、3至12(C<sub>3-12</sub>)、3至10(C<sub>3-10</sub>)、3至7(C<sub>3-7</sub>)个碳原子。环烷基的实例包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,十氢萘基和金刚烷基。在某些实施方案中,环烷基任选地被如本文其他地方所述被取代。

[0119] 如本文所用,并且除非另有说明,术语“杂烷基”是指稳定的直链或支链,或环烷基,或其组合,由所述数目的碳原子和一个或多个碳原子组成。在一个实施方案中,一至三个选自O,N,Si和S的杂原子,并且其中氮和硫原子任选被氧化,氮杂原子可任选被季铵化。在一个实施方案中,杂原子O,N和S可以位于杂烷基的任何内部位置。在一个实施方案中,杂原子Si可以位于杂烷基的任何位置(例如,内部或末端位置),包括烷基与分子其余部分连接的位置。实例包括但不限于-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>和-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>。最多两个杂原子可以是连续的,例如-CH<sub>2</sub>-NH-O-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。在某些实施方案中,杂烷基如本文其他地方所述任选被取代。

[0120] 如本文所用,并且除非另有说明,术语“烷氧基”是指稳定的直链或支链,或环状烷基,或其组合,由所述数量的碳原子和一个或多个,在一个实施方案中,一至三个氧原子组成。烷氧基的实例包括但不限于-O-CH<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。在一个实施方案中,烷氧基如本文其他地方所述任选被取代。

[0121] 除非另有说明,本文所用的术语“氨基烷基”是指稳定的直链或支链,或环状烷基,或其组合,由所述数量的碳原子和一个或多个,在一个实施方案中,一至三个N原子组成。氨基烷基的实例包括但不限于-NH-CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一个实施方案中,氨基烷基任选地被如本文其他地方所述被取代。在各种实施方案中,氨基烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0122] 除非另有说明,本文所用的术语“芳基”是指含有至少一个芳烃环的任选取代的单环或多环基团或环系。在某些实施方案中,芳基具有6至20,6至15,或6至10个环原子。芳基的实例包括但不限于苯基,萘基,茚基,蒽基,蒽基,菲基,蒽基,联苯基和三联苯基。在某些实施方案中,芳基还指双环,三环或四环碳环,其中一个环是芳族的,环的其他环可以是饱和的,部分不饱和的或芳族的,例如二氢萘基,茚基,茚满基或四氢萘基(四氢萘基)。在某些实施方案中,芳基可以是双环,三环或四环环系,其中至少一个环是芳族的并且一个或多个环是饱和的或部分不饱和的,含有一个或多个独立选择的杂原子。在某些实施方案中,芳基任选地被一个或多个如本文其他地方所述的取代基取代。

[0123] 如本文所用,除非另有说明,术语“芳烷基”是指被芳基取代的一价烷基。芳烷基的实例包括但不限于苄基。在某些实施方案中,烷基和芳基均可任选地被一个或多个如本文其他地方所述的取代基取代。

[0124] 如本文所用,除非另有说明,术语“环烷基烷基”是指被环烷基取代的一价烷基。在某些实施方案中,烷基和环烷基可任选地被一个或多个如本文其他地方所述的取代基取

代。

[0125] 除非另有说明,本文所用的术语“杂芳基”是指任选取代的单环或多环基团或环系,其含有至少一个具有一个或多个独立地选自O,S和N的杂原子的芳环。在一个实施方案中,杂芳基的每个环可含有一个或两个O原子,一个或两个S原子,和/或一个至四个N原子,条件是每个环中杂原子的总数为四个或更少,并且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施方案中,杂芳基具有5至20,5至15,或5至10个环原子。在某些实施方案中,杂芳基还指双环,三环或四环,其中一个环是芳族的,具有一个或多个独立地选自O,S和N的杂原子,并且其它环可以是饱和的可以是碳环或含有一个或多个独立地选自O,S和N的杂原子。单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基,咪唑基,异噻唑基,异噁唑基,噁二唑基,噁唑基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,吡啶基,嘧啶基,吡咯基,噻二唑基,噻唑基,噻吩基,四唑基,三嗪基和三唑基。双环杂芳基的实例包括,但不限于,苯并呋喃基,苯并咪唑基,苯并异,苯并吡喃基,苯并噻二唑,苯并噻唑基,苯并噻吩基,苯并三唑基,苯并恶唑基,呋喃并吡啶,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑,中氮茛基,吲哚基,吲唑基,异苯并呋喃基,异苯并,异吲哚基,异喹啉基,异噻唑基,萘啶基,恶唑并吡啶基,酞嗪基,哌啶基,嘌呤基,吡啶并吡啶基,吡咯并吡啶基,喹啉基,喹喔啉基,喹唑啉基,噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基,苯并吲哚基,呋唑基,二苯并呋喃基,啶基,菲咯啉基,菲啶基,啡啉基,吩嗪基,吩噻嗪基,苯并噻嗪基和咕吨基。在某些实施方案中,杂芳基任选地被一个或多个如本文其他地方所述的取代基取代。

[0126] 除非另有说明,本文所用的术语“杂环烷基”或“杂环基”是指任选取代的单环或多环基团或环系统,其含有至少一个具有一个或多个独立选自的杂原子的非芳族环。O,S和N,其余的环原子是碳原子。在某些实施方案中,杂环基或杂环烷基具有3至20个,3至15个,3至10个,3至8个,4至7个,或5至6个环原子。在某些实施方案中,杂环基或杂环烷基是单环,双环,三环或四环环系,其可包括稠合或桥环系统,并且其中氮或硫原子可任选被氧化,氮原子可任选地被氧化。季铵化,环碳原子可以任选地被氧代取代,并且一些环可以是部分或完全饱和的,或芳族的。杂环烷基或杂环基可以在杂原子或碳原子上与主结构连接,这导致产生稳定的化合物。实例包括,但不限于,氮杂基,苯并二烷基,苯并二氧杂环戊,苯并呋喃基,苯并哌喃基,苯并吡喃基,苯并四氢呋喃基,苯并四氢噻吩基,苯并噻喃基,苯并恶嗪基, $\beta$ 呋啉基,色满,色酮,噌啉基,香豆素基,十氢异喹啉,二氢苯并异噻嗪基,二氢苯并异氧氮芑基,二氢呋喃基,二氢异吲哚基,二氢吡喃基,二氢吡唑基,二氢吡嗪基,二氢吡啶基,二氢嘧啶基,二氢吡咯基,二氧戊环基,1,4-二噻烷基,呋喃基,咪唑烷基,咪唑啉基,二氢吲哚基,异苯并四氢呋喃基,异苯并四氢噻吩基,异色满,异香豆素基,异二氢吲哚,异噻唑烷基,异恶唑烷基,吗啉基,八氢吲哚基,八氢异吲哚基,恶唑烷酮基,恶唑烷基,环氧乙烷基,哌嗪基,哌啶基,4-哌啶基,吡唑烷基,吡唑啉基,吡咯烷基,吡咯啉基,奎宁环基,四氢呋喃基,四氢异喹啉基,四氢吡喃基,四氢噻吩基,硫代吗啉基,噻唑烷基,四氢喹啉基和1,3,5-三硫杂环戊烷。在某些实施方案中,当杂环基或杂环烷基环含有一个或多个O时,杂环基或杂环烷基也可称为“环烷氧基”。在某些实施方案中,杂环基或杂环烷基任选被一个或多个如本文其他地方所述的取代基取代。

[0127] 如本文所用,除非另有说明,术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”是指氟,氯,溴和碘。

[0128] 如本文所用,除非另有说明,术语“氢”包括质子( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )和/或其混合



物。在本文所述的化合物中,氢占据的一个或多个位置可以富含氘和/或氚。这种同位素富集类似物可以从合适的同位素标记的起始材料制备,该起始材料得自商业来源或使用已知的文献方法制备。

[0129] 如本文所用,除非另有说明,术语“任选取代的”旨在表示基团,例如烷基,烯基,炔基,环烷基,杂烷基,芳基,芳烷基,环烷基烷基,杂芳基或杂环基,可以被一个或多个独立地选自例如以下的取代基取代:(a)  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $C_{6-14}$  芳基,  $C_{7-15}$  芳烷基,杂芳基和杂环基,各自任选地被一个或多个,在一个实施方案中,一个,两个,三个或四个取代基 $Q^1$ 取代;(b) 卤素,氰基( $-CN$ ),硝基( $-NO_2$ ),  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^d$ ,  $-NR^aC(O)OR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^d$ ,  $-NR^aS(O)_2R^d$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)NR^bR^c$ , 和  $-S(O)_2NR^bR^c$ , 其中每个 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , 和  $R^d$  独立地为 (i) 氢; (ii)  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $C_{6-14}$  芳基,  $C_{7-15}$  芳烷基, 杂芳基, 或杂环基, 各自任选地被一个或多个,在一个实施方案中,一个,两个,三个或四个取代基 $Q^1$ 取代;或者 (iii)  $R^b$  和  $R^c$  与它们所连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基,任选地被一个或多个,在一个实施方案中,一个,两个,三个或四个取代基 $Q^1$ 取代。如本文所用,除非另有说明,否则所有可被取代的基团是“任选取代的”。

[0130] 在一个实施方案中,每个 $Q^1$ 独立地选自:(a) 氰基,卤素和硝基;(b)  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $C_{6-14}$  芳基,  $C_{7-15}$  芳烷基, 杂芳基, 和杂环基;和 (c)  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C(NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)OR^e$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(O)R^h$ ,  $-NR^eC(O)OR^h$ ,  $-NR^eC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)R^h$ ,  $-NR^eS(O)_2R^h$ ,  $-NR^eS(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-SR^e$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)NR^fR^g$ , and  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; 其中每个 $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ , 和  $R^h$  独立地是 (i) 氢; (ii)  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $C_{6-14}$  芳基,  $C_{7-15}$  芳烷基, 杂芳基, 或杂环基;或 (iii)  $R^f$  和  $R^g$  与它们所连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0131] 如本文所用,除非另有说明,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸制备的盐,包括无机酸和有机酸。合适的无毒酸包括无机酸和有机酸,例如包括但不限于乙酸,海藻酸,邻氨基苯甲酸,苯磺酸,苯甲酸,樟脑磺酸,柠檬酸,乙烯磺酸,甲酸,富马酸,糠酸,葡萄糖酸,谷氨酸,葡萄糖核酸,半乳糖醛酸,缩水甘油,氢溴酸,盐酸,羟乙基,乳酸,马来酸,苹果酸,扁桃酸,甲磺酸,粘液,硝酸,双羟萘酸,泛酸,苯乙酸,丙酸,磷酸,水杨酸,硬脂酸,琥珀酸,磺胺酸,硫酸,酒石酸和对甲苯磺酸。

[0132] 如本文所用,除非另有说明,术语“溶剂化物”是指本文提供的化合物或其盐,其还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。

[0133] 如本文所用,除非另有说明,术语“立体异构体”包括本文提供的所有对映异构/非对映异构/立体异构纯和对映异构/非对映异构/立体异构富集的化合物。

[0134] 除非另有说明,本文所用的术语“立体异构纯”是指包含化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物基本上不含该化合物的相反对映体。具有两个手性中心的化合物的立

体异构纯组合物基本上不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包含大于约80重量%的化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的化合物的其他立体异构体,大于约90重量%的化合物的一种立体异构体且小于约10%重量的该化合物的其他立体异构体,大于约95%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约5%重量的该化合物的其它立体异构体,大于约97%重量的化合物。该化合物的一种立体异构体和该化合物的其它立体异构体的重量小于约3%,或大于约99%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约1%重量的该化合物的其它立体异构体。

[0135] 除非另有说明,本文所用的术语“立体异构富集的”是指包含大于约55%重量的化合物的一种立体异构体,大于约60%重量的化合物的一种立体异构体的组合物,大于约70重量%,或大于约80重量%的化合物的一种立体异构体。

[0136] 如本文所用,除非另有说明,术语“对映体纯的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物。类似地,术语“对映体富集的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的组合物。

[0137] 在某些实施方案中,如本文所用,并且除非另有说明,“光学活性的”和“对映体活性的”是指分子的集合,其具有不小于约50%,不小于约70%,不小于约80%,不小于约90%,不小于约91%,不小于约92%,不小于约93%,不小于约94%,不小于约95%,不小于约96%,不小于约97%,不小于约98%,不小于约99%,不小于约99.5%,或不小于约99.8%的对映体过量或非对映体过量。在某些实施方案中,基于所讨论的外消旋物的总重量,化合物包含约95%或更多的所需对映异构体或非对映异构体和约5%或更少的不太优选的对映异构体或非对映异构体。

[0138] 在描述光学活性化合物时,前缀R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。(+)和(-)用于表示化合物的旋光度,即,偏振光平面被光学活性化合物旋转的方向。(-)前缀表示该化合物是左旋的,即化合物将偏振光平面向左或逆时针旋转。(+)前缀表示该化合物是右旋的,即该化合物将偏振光平面向右或顺时针旋转。然而,旋光的符号(+)和(-)与分子的绝对构型R和S无关。

[0139] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“约”或“近似”意指对于本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定该值。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”意指在50%,30%,25%,20%,15%,10%,9%,8%,7%,6%,5%,4%,3%,2%,1%,0.5%,0.1%或0.05%的给定值或范围内。

[0140] 如本文所用,除非另有说明,术语“药学上可接受的载体”,“药学上可接受的赋形剂”,“生理学上可接受的载体”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料,组合物或媒介物,例如液体或固体填料、稀释剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学上可接受的”,并且适合用于与人和动物的组织或器官接触而没有过多的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性、或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition,Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,5th Edition,Rowe et al.,Eds.,The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;和Handbook of

Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

[0141] B. 方法

[0142] 几十年来, PANSS一直是用于评估急性精神分裂症的随机临床试验中的功效的最广泛使用的措施。然而, PANSS中各种症状域之间特定治疗相关改善的归因受到PANSS因子之间高度相关性的限制。因此, 关键临床领域(例如, 阴性症状, 紊乱的思维/行为)的明显改善可主要归因于相关临床领域的评分, 例如阳性症状, 通常称为假特异性的问题。

[0143] 先前针对特定症状域、亚域或患者亚群(例如, 在特定症状亚域中突出症状的患者)的尝试未获得监管批准, 在很大程度上是因为多维量表例如PANSS没有克服伪特异性的障碍, 即传统PANSS因素之间的强相关性。

[0144] 本发明人已发现可用于最小化PANSS因子的相关性或去除相关性的方法, 从而确定化合物和/或治疗对精神分裂症的特定症状的潜在功效, 并且在各种特定实施方案中, 潜在的化合物和/或治疗对精神分裂症的阴性症状的功效。

[0145] 在各种实施方案中, 本发明的方法通过验证关键临床域的正交最小相关测量来提供对伪特异性问题的解决方案。

[0146] 传统的PANSS因子可以显著相关, 因此, 不可能确定五种PANSS因子中症状严重性的改善是否是域特异治疗效果, 或者是否是观察到的相关PANSS项目的改进的次要非特异性效果。本发明人对来自鲁拉西酮的6周治疗研究的PANSS数据进行了分析, 该研究说明了这种相关性。

[0147] 分析样品由PANSS数据组成, 所述PANSS数据源自5种类似设计的, 随机, 双盲, 安慰剂对照, 6周的鲁拉西酮或活性比较物的治疗研究, 用于治疗精神分裂症急性加重的患者。如果患者(至少1,710例)接受了至少一剂研究药物, 并且至少进行了一次基线后PANSS评估, 则将其纳入该分析。该分析合并了所有鲁拉西酮剂量(40、80、120或160mg/d, 总N=993), 并排除了有效比较物(奥氮平, 喹硫平-XR)。为了检查安慰剂对PANSS因子的影响, 将安慰剂治疗的患者(N=484)汇集在所有研究中。这里也称为“PANSS分析研究”。

[0148] 为了使PANSS项目之间的相关性可视化, 使用基线处的项目之间的相关性来计算树形图, 并且分别使用基线之后的变化中的项目之间的相关性来计算树形图。具有更多相关性的项目被认为更密切相关, 并且在树状图中显示具有更短的成对分支距离。树形图基于MATLAB R2016a2中的未加权平均距离方法计算, 并使用 $1-r^2$ 的距离度量, 其中r是两个项目之间的皮尔逊相关性。

[0149] 图1呈现了针对基线处的所有患者计算的PANSS项目得分的相关矩阵热图。根据30个PANSS项目之间的相对相关性, 对合并样本中存在于基线的精神分裂症症状(N=1,710)进行聚类。基线相关矩阵确定了PANSS项目之间的实质相关性。为了识别相关项目的聚类, 使用相关矩阵作为距离度量来绘制基线症状的树状图。图1的树形图(最右侧)根据距离度量 $1-r^2$ 显示相关项目的聚类, 其中密切相关的项目与远距离相关项目(x轴)相关性更高。在树状图中作为5个主要分支可见的项目集群被确定为5个精神病理学领域。分支根据项目的聚类进行标记。

[0150] 对由Marder的原始PANSS因子模型(Marder SR, Davis JM, Chouinard G.,

J.Clin.Psychiatry.1997;58:538-546) 确定的项目的评分进行求和(具有相等的权重)以显示个体PANSS之间的相关性项目和5个Marder PANSS因子(见图1)。在Marder PANSS因子和树形图中的分支之间发现了对应关系。

[0151] 然后在30个PANSS项目中检查从基线的变化。相关矩阵识别出各个PANSS项目变化分数之间的实质相关性。参考图2,绘制PANSS项目变化分数的第二树形图以使用变化分数的相关矩阵作为距离度量来识别相关项目的聚类,如图2所示。图2的树形图表明改变-来自-PANSS项目中的基线显示出与基线时PANSS项目观察到的类似的聚类。例如,在阴性症状的分支中,相同的两个不同的子因素(冷漠/意志缺乏和表达不足)在基线变化和基线变化中都很明显。表1显示了Marder PANSS因子之间的皮尔逊相关系数,其中使用了以下缩写:POS,阳性症状;DIS,紊乱的思想;Neg,阴性症状;Hos/Exc,敌对性/兴奋;Anx/Dep,焦虑/抑郁;Tot,总计。

[0152] 表1 Marder PANSS因子得分之间的相关性(第6周从基线变化)

[0153]

Marder PANSS因子	Pos	Neg	Anx/Dep	Dis	Hos/Exc	Tot
阳性症状	1					
阴性症状	0.57	1				
焦虑/抑郁	0.52	0.40	1			
紊乱的思想	0.74	0.62	0.45	1		
敌对性/兴奋	0.64	0.43	0.46	0.59	1	
PANSS总分	0.90	0.77	0.66	0.86	0.77	1

[0154] 当前合并数据集中的基线到终点变化的分析揭示了Marder PANSS因子之间的显著相关性,如表1中可见。例如,Marder PANSS阳性因子得分中的终点(第6周)变化与Marder PANSS阴性( $r=0.57$ ),PANSS紊乱( $r=0.74$ ),PANSS恶意( $r=0.64$ )和PANSS抑郁( $r=0.52$ )因子得分的终点变化高度相关。

[0155] 本发明人已发现可用于最小化PANSS因子的相关性或去相关的方法。尽管两代抗精神病药物中存在数十种药物,但人们普遍认为,对精神分裂症的关键临床维度的有效治疗仍存在未得到满足的需求,最显著的是阴性症状和认知功能障碍。在各个方面和实施方案中,本发明提供关键症状域和/或患者亚群的严重性的正交最低相关性测量,例如,临床医生可以使用这些测量值来更清楚地描述药物在治疗症状域,症状亚域和/或患者亚群(例如在特定症状亚域或多个亚域中突出症状的患者)中的功效。

[0156] 在各种实施例中,所述方法通过对每个PANSS项目进行差分加权来提供转换PANSS因子得分估计,以优化其对相关因子的贡献,同时最小化项目对其他PANSS因子的贡献。

[0157] 在各种实施例中,分数矩阵(在本文中也称为不相关的PANSS分数矩阵,缩写为UPSM)用于将PANSS因子数据变换为转换PANSS因子数据,其中转换PANSS因子具有减小的或最小的它们之间的相关性。

[0158] 在各种实施例中,该方法变换包括30个PANSS因子的PANSS数据集(参见例如表4A,第8列和表4B)以产生由7个转换PANSS因子描述的数据集。例如,在各种实施例中,PANSS因子如表4B中所列,并且表4A的分数矩阵部分用于基本上如下转换PANSS数据:

[0159]  $[\text{PANSS数据}]_{(N \times 30)} * [\text{UPSM}]_{(30 \times 7)} = [\text{转换的PANSS因子数据}]_{(N \times 7)}$

[0160] 其中[PANSS数据] $(N \times 30)$ 是一个具有N个PANSS评估的矩阵和30个用于转换的30个

PANSS因子的列; [UPSM] (30x7) 是一个30行 (每个PANSS项目一个) 和7列 (7个转换PANSS因子各一个) 的矩阵; [转换的PANSS因子数据] (Nx7) 是在7列中对7个转换PANSS因子进行N PANSS评估的转换矩阵。也就是说, 不相关的PANSS评分矩阵的系数 (UPSM是30行的矩阵, 每个PANSS项目中的一个, x 7列, 每个转换的PANSS因子一个) 用于转换单个PANSS评估 (评级表达为从每个PANSS评估中将30个项目减少到7个因子得分 (转换的PANSS因子得分) 作为从基线或绝对评级的变化。UPSM的每列包含用于乘以PANSS的相应项目分数的系数。

[0161] 在各种实施方案中, 任何PANSS因子组的分数矩阵通过对未转换因子矩阵的最大似然因子分析确定, 然后进行正交旋转, 例如, 一个varimax旋转, 以产生分数矩阵。最大似然因子分析中大于1的社区使用Heywood标准进行补偿 (即, 大于1的社区被设置为1, 因此不允许公共区域超过1), 而不限限制所产生的因子数量。

[0162] 应当理解, 最大似然因子分析可能具有共性问题 (可以从估计社区的交互方式产生), 此外, 最大似然因子分析比主要因子分析更加计算密集。两个或更多数量级。此外, 应该理解, 旋转一组因子不会改变因子的统计解释力。因此, 对于正交旋转没有预先选择, 并且旋转的选择不能基于统计理由。然而, 发明人意外地发现, 尽管存在问题, 但通过最大似然因子分析产生的具有最大似然旋转的UPSM具有普遍适用性, 如实施例进一步讨论的。

[0163] 例如, 表4A的UPSM由PANSS数据产生, 所述PANSS数据源自5个类似设计的, 随机、双盲、安慰剂对照, 6周治疗研究的鲁拉西酮或活性对照, 用于治疗患者。上述精神分裂症的急性恶化 (PANSS分析研究) 并在表1和图1和图2的背景下讨论。

[0164] 图4和表4A的不相关PANSS分数矩阵 (UPSM) 使用SAS 9.4的PROC FACTOR程序和最大似然法 (最大似然因子分析) 导出, 使用varimax算法旋转并使用大于1的公共性补偿Heywood标准没有限制产生的因素数量。最后一个观察结果 (LOCF) 数据插补方法应用于缺失的基线后PANSS评估。

[0165] 在PANSS分析研究数据上进行对所有基线后观察结果汇总的PANSS评估的分析。通过患者内部的重复测量以及患者之间的测量来对变化分数的因子进行加权, 并且用于增加因子分析的输出的统计置信度。PANSS项目的变化-基线变换 (分数矩阵) 是有意识地从对研究人群的PANSS随时间的变化 (研究访问) 得出的, 这样一起变化的项目 (相对于单独变化) 被捕获在结构和系数中分数矩阵。值得注意的是, 发现应用于不同患者样本, 不同试验设计和持续时间的固定分数矩阵仍然保留了正交性和高总方差的特性, 这些特性是根据PANSS的已知因子结构解释的。

[0166] PANSS分析研究的PANSS数据中的30个项目的评级使用通过对来自5个短期的基线PANSS数据的所有变化进行的最大似然方法因子分析所识别的分数矩阵转换为转换PANSS因子分数。汇总分析样本中的临床试验。分数矩阵 (在此也称为UPSM) 由系数乘以每个PANSS项的数值等级以对每个因子分数进行差分组成。

[0167] 对于所有患者和所有观察N的基线变化PANSS数据是维度矩阵 (N个观察值×30个项目)。为了提高精确度, 使用第1-6周的所有基线变化观察确定分数矩阵系数。得到的分数矩阵 (30项×7因子) 或UPSM用于转换单个PANSS项目变化得分 (没有标准化), 以将维度降低为每个PANSS评估的7个因子值。图4和表4A总结了用于生成转换的PANSS因子的各个PANSS项的分数矩阵 (UPSM) 权重。

[0168] 对每个PANSS项目基线到端点变化分数执行加权分数矩阵变换。这种转变产生了5个转换PANSS因子,这些因子与Marder PANSS因子相对应,其中两个因素(阴性症状和抑郁/焦虑)进一步细分为亚因子(对应于症状亚域分别为:冷漠/意志缺乏和表达不足;和抑郁和焦虑)。

[0169] 每个转换PANSS因子优先与每个Marder PANSS因子相对应,如表2所示。转换PANSS阳性症状因子(POS)与Marder阳性症状因子良好相关( $r=0.79$ ) (见表2)。针对阴性、紊乱和敌对症状的转换PANSS因子各自优先与其各自的Marder PANSS因子相关。转换PANSS焦虑和抑郁亚因子(代表症状亚域)各自与组合的Marder PANSS抑郁/焦虑因子良好相关(分别为 $r=0.74$ 和 $r=0.76$ )。

[0170] 由每个转换PANSS因子解释的方差量在图2中记录,其中由7个转换PANSS因子得分中的每一个解释的8%至19%的方差。PANSS总得分通过7个转换PANSS因子得分的总和充分描述,回归分析的估计产生 $r^2$ 值拟合优度, $p<0.0001$ 为0.93。

[0171] 当与Marder PANSS因子之间观察到的实质相关性相比时,转换PANSS因子导致不同因子之间的相关性显著降低,参见例如表1。在Marder PANSS因子中明显的非对角项目相关性(参见表1)在转换PANSS因子相关性中显著降低(参见表3)。当与表1中所示的Marder PANSS因子的较高的非对角线相关性相比时,转换的PANSS因子之间的较低相关性证明了表3中所示的变换的PANSS因子的正交性。

[0172] 在各个方面,本发明利用现有的PANSS数据并利用分数矩阵加权系数对该数据进行变换,以生成具有最小因子间相关性(增强的正交性)的转换PANSS因子,同时保持与Marder PANSS因子的对应关系。

[0173] 转换PANSS因子之间的低因子间相关性(参见表3)表明转换PANSS因子正在测量独立的症状域和/或亚域,从而减少或消除假特异性问题。此外,转换PANSS因子与Marder PANSS因子之间的强相关性证实,每个因子都在测量精神分裂症的相似的既定症状域,而没有实质性的统计有效性损失。如实施例1-3中所讨论的,这些结果进一步得到验证,并且出乎意料地发现这些方法的各种实施方案提供了一种稳健且可通用的方法来解决假特异性的挑战,迄今为止,这种挑战一直是对有用性的限制。PANSS因素作为疗效指标。

[0174] 因此,在提供的各个方面中,提供了用于确定药物是否具有治疗精神分裂症的特定症状的潜在功效的方法,并且在各种具体实施方案中,提供了用于治疗精神分裂症的阴性症状的化合物的潜在功效。

[0175] 表2 Marder与转换PANSS因子得分之间的相关性

Marder PANSS 因子	转换 PANSS 因子							
	POS	DIS	NAA	NDE	HOS	ANX	DEP	TOT
阳性症状	0.79	0.52	0.24	0.15	0.44	0.28	0.28	0.85
紊乱的思想	0.44	0.79	0.30	0.27	0.39	0.24	0.20	0.79
阴性症状	0.32	0.33	0.75	0.65	0.28	0.13	0.23	0.78
敌对性/兴奋	0.38	0.30	0.16	0.02	0.94	0.29	0.12	0.73
焦虑/抑郁	0.26	0.14	0.17	0.10	0.30	0.74	0.76	0.73
PANSS 总分	0.59	0.55	0.42	0.31	0.57	0.37	0.36	0.97

[0177] 表3 转换PANSS因子得分之间的相关性

[0178] (第6周从基线变更)

转换PANSS因子	POS	DIS	NAA	NDE	HOS	ANX	DEP
阳性	1						
紊乱	0.20	1					
阴性否定/冷漠	0.10	0.08	1				
阴性表达不足	0.04	0.12	0.22	1			
敌对性	0.21	0.12	0.07	-0.02	1		
焦虑	0.09	0.04	-0.01	-0.08	0.13	1	
抑郁	0.10	0.00	0.12	0.13	0.04	0.27	1
PANSS总分	0.59	0.55	0.42	0.31	0.57		0.36

[0180] 在各个方面,本发明利用现有的PANSS数据并且利用分数矩阵加权系数对该数据进行变换,以生成具有最小的因子间相关性(增强的正交性)的转换PANSS因子,同时保持与Marder PANSS因子的对应关系。

[0181] 转换PANSS因子之间的低因子间相关性(参见表3)表明转换PANSS因子正在测量独立的症状域和/或亚域,从而减少或消除假特异性问题。此外,转换PANSS因子与Marder PANSS因子之间的强相关性证实,每个因子都在测量精神分裂症的相似的既定症状域,而没有实质性的统计有效性损失。如实施例1-3中所讨论的,这些结果进一步得到验证,并且出乎意料地发现这些方法的各种实施方案提供了一种稳健且可通用的方法来解决假特异性的挑战,迄今为止,这种挑战一直是对有用性的限制。PANSS因素作为疗效指标。

[0182] 因此,在各个方面,提供了用于确定药物是否具有治疗精神分裂症的特定症状的潜在功效的方法,并且在各种具体实施方案中,提供了用于治疗精神分裂症的阴性症状的化合物的潜在功效。

[0183] 在表4A中,使用以下缩写:“POS”表示阳性症状;“DIS”意味着紊乱的思想;“NAA”意味着冷漠/意志缺乏的阴性症状;“NDE”是指表达不足的阴性症状;“HOS”意味着敌对性;“ANX”意味着焦虑;而“DEP”意味着抑郁。表4B提供了转换的30个PANSS因子的PANSS项目名称。

[0184] 表4A 分数矩阵(UPSM)和PANSS因子

HOS	DIS	POS	NAA	ANX	NDE	DEP	PANSS 因子
-0.059303151	-0.154712684	0.57927306	-0.082893265	-0.073544962	0.007192722	0.002048441	01
-0.036875601	0.197582458	0.029244439	-0.026017326	-0.001239624	-0.02347538	-0.036164505	02
-0.030050707	-0.017941982	0.206578833	-0.025066345	0.000150601	-0.013303188	0.029300172	03
0.137935863	0.011528435	-0.033679063	0.001165239	0.110819466	-0.072389146	-0.104522446	04
-0.0069204	-0.030187543	-0.034150858	-0.004101956	-0.031327706	-0.02334591	0.030828842	05
0.019206744	-0.062627075	0.353725463	0.047732995	-0.016139814	0.001212671	0.006326424	06
0.50254111	-0.176791937	-0.038346899	-0.02993407	-0.09971212	0.031465286	0.057360408	07
-0.0388464	-0.029140028	-0.005423027	0.056870294	0.018823539	0.247417621	-0.009152487	08
-0.050709628	-0.024392585	-0.031576569	0.331790758	-0.014565383	-0.022820458	0.011268907	09
0.024553635	-0.040131302	-0.074207289	-0.009748512	-0.017616152	0.016151367	-0.017221804	10
-0.018906239	-0.085636419	-0.094353259	0.46115038	-0.018582518	-0.02868251	-0.013043389	11
-0.013349757	0.106249635	0.004333869	0.025591059	0.009606579	-0.030147041	-0.068680239	12
-0.008500464	0.00515219	0.00412747	0.000955886	0.019423501	0.25768135	-0.103745952	13

[0186]

-0.005529127	0.146226869	-0.01112673	-0.027641626	-0.01184278	0.002301719	0.004012879	14
-0.030917629	0.055250829	-0.035627201	-0.038262772	0.044494408	0.011015249	0.105984519	15
-0.038647338	-0.082189447	-0.033105283	-0.032737664	0.457657982	-0.053317814	0.11978003	16
-0.027217213	-0.00043631	-0.03688546	-0.00206815	-0.025316364	-0.040797646	0.245965461	17
-0.028752975	-0.03326176	-0.093136769	-0.013294393	0.512385016	0.02319047	-0.031252256	18
-0.013667619	0.049411355	-0.045519943	-0.032417456	0.029350727	0.102625566	-0.044173526	19
0.004221962	-0.068819767	-0.034475189	-0.041273835	-0.063510109	0.038179376	0.451442685	20
-0.007324041	-0.036613781	-0.034889002	-0.077978283	-0.019265529	0.440989521	0.046413188	21
0.285870078	0.033402594	-0.080369092	-0.008848889	-0.056716786	-0.020048317	-0.053107613	22
-0.067585698	0.09392137	0.142896674	-0.03261436	-0.020907284	-0.036752464	-0.017789007	23
-0.02661807	-0.032458408	-0.038304777	-0.025539389	-0.021006853	-0.018011534	-0.017602911	24
0.003765645	0.281436726	-0.103631152	-0.047891864	-0.022652024	0.002998624	0.040135105	25
0.026229599	0.154863574	0.014298759	-0.030608933	-0.057629355	-0.033158169	-0.062618049	26
-0.014549433	0.186791423	-0.057351327	-0.014348916	-0.037178831	0.058153415	0.045541208	27
0.254666994	0.016627203	-0.074838781	-0.026749802	-0.020124919	-0.003163278	-0.007642028	28
-0.044233735	0.29122955	-0.052081246	0.002977548	-0.004799129	-0.032435046	0.056719123	29
0.018359839	-0.000724698	-0.011203099	0.286013681	-0.030234777	-0.060620143	0.037074873	30

[0187] 表4B PANSS因子(项目)名称

[0188]

PANSS 因子	PANSS 因子名称
01	P01 妄想
02	P02 概念紊乱
03	P03 幻觉行为
04	P04 兴奋
05	P05 夸大
06	P06 猜疑/被害
07	P07 敌对性
08	N01 情感迟钝
09	N02 情绪退缩
10	N03 交流障碍
11	N04 被动/淡漠社交退缩
12	N05 抽象思维困难
13	N06 交谈缺乏自发性和流畅性
14	N07 刻板思维
15	G01 关注身体健康
16	G02 焦虑
17	G03 自罪感
18	G04 紧张



[0189]	19	G05 装相和作态
	20	G06 抑郁
	21	G07 动作迟缓
	22	G08 不合作
	23	G09 不寻常思维内容
	24	G10 定向障碍
	25	G11 注意障碍
	26	G12 判断和自知力缺乏
	27	G13 意志障碍
	28	G14 冲动控制障碍
	29	G15 先占观念
	30	G16 主动回避社交

[0190] 在本文提供的各个方面中,提供了在精神分裂症的症状域中突出显示症状、精神分裂症的症状亚域中突出的症状或两者的受试者的方法。在各种实施方案中,提供了鉴定在治疗阴性症状中具有潜在功效的化合物的方法。在各种实施方案中,本文提供了鉴定具有显著阴性症状的受试者的方法,以及治疗这些受试者的方法,包括向该受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0191] 在所提供的各个方面中,提供了用于鉴定具有显著阳性,显著敌对性,显著紊乱,显著情感或显著阴性症状的受试者的方法,以及治疗这些受试者的方法,包括给予这样的受试者治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0192] 在各种实施方案中,所述方法包括用显著阳性症状治疗受试者的阳性症状域,所述症状包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。在各种实施方案中,所述方法包括治疗具有显著敌对性症状的受试者的恶劣症状域,所述症状包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。在各种实施方案中,所述方法包括用显著紊乱的症状治疗受试者的紊乱症状域,所述症状包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0193] 在各种实施方案中,所述方法包括用显著情感症状治疗受试者的情感症状域,所述症状包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。在各种实施方案中,所述方法包括治疗具有显著情感症状的受试者的冷漠/意志缺乏亚域和表达不足亚域中的一个或多个,所述症状包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0194] 在各种实施方案中,所述方法包括治疗具有显著阴性症状的受试者的阴性症状域,所述症状包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或其药学上可接受的盐或立体异构体。在各种实施方案中,所述方法包括治疗具有显著的阴性症状的受试者的抑郁亚域和焦虑亚域中的一个或多个,包括向所述受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂或药学上可接受的盐或其立体异构体。

[0195] 在各种实施方案中,可以使用UPSM(评分矩阵)(参见图4和表4A)对在基线(“BL”)评估的PANSS因子进行分类,以产生转换PANSS因子,从中可以进行受试者分类。在各种实施方案中,使用评分矩阵(参见图4和表4A)转换受试者PANSS得分,并通过k-均值聚类受试者

以识别不同的聚类,每个聚类的特征在于明显突出的基线转换PANSS因子得分。然后在基线处对这些群集分配训练SVM(支持向量机)分类器,随后用于在基线后和外部数据集中识别受试者亚群类型。

[0196] 例如,在各种实施例中,线性支持向量机器分类器基本上如下确定,其中分数矩阵(例如,UPSM)将PANSS数据变换为七个因子。对于训练器数据中的每个聚类(转换PANSS因子),计算聚类内和聚类外部的每个笛卡尔坐标点之间的所有可能距离,其中笛卡尔坐标点的数量等于转换因子的数量。在该示例实施例中,PANSS因子数据被变换为七个转换PANSS因子,因此坐标指向7D(七维)。

[0197] 两个7D笛卡尔坐标点 $(a_i, b_i, c_i, d_i, e_i, f_i, g_i)$ 和 $(a_j, b_j, c_j, d_j, e_j, f_j, g_j)$ 之间的距离可使用以下公式计算:

$$[0198] \quad d_k = \sqrt{(a_i - a_j)^2 + (b_i - b_j)^2 + (c_i - c_j)^2 + (d_i - d_j)^2 + (e_i - e_j)^2 + (f_i - f_j)^2 + (g_i - g_j)^2}$$

[0199] 该过程继续选择两个坐标点,例如称为A和B的目的,给出最小距离 $\min(d_k)$ ,其中点A在集群内,点B在集群外。

[0200] 确定超平面(比坐标维度少一个维度,这里是6D超平面),其中超平面上的所有点与A和B等距离。即,如果P在超平面上,

$$[0201] \quad I. |AP| = |BP|$$

$$[0202] \quad \sqrt{(a_i - a_k)^2 + (b_i - b_k)^2 + (c_i - c_k)^2 + (d_i - d_k)^2 + (e_i - e_k)^2 + (f_i - f_k)^2 + (g_i - g_k)^2} \\ = \sqrt{(a_j - a_k)^2 + (b_j - b_k)^2 + (c_j - c_k)^2 + (d_j - d_k)^2 + (e_j - e_k)^2 + (f_j - f_k)^2 + (g_j - g_k)^2}$$

[0203] 其中上面的等式可用于提供超平面,其中 $|AP|$ 是A和P之间的距离; $|BP|$ 是B和P之间的距离;A是 $(a_i, b_i, c_i, d_i, e_i, f_i, g_i)$ ;B是 $(a_j, b_j, c_j, d_j, e_j, f_j, g_j)$ ;P是 $(a_k, b_k, c_k, d_k, e_k, f_k, g_k)$ 。

[0204] 7D笛卡尔坐标系的7轴(或N维坐标系的N轴,例如5D坐标系的5轴)以及7个超平面(或N维坐标系的N个超平面)将每个聚类分开,给出每个聚类的边距(边界)。基于沿每个轴的最大值,可以定义新的轴常数(线 $x=k$ 或 $y=t$ )以完成多边形边距。这些聚类边缘完成了训练或聚类边界,从而完成了分类器确定,在本例中为线性SVM。因此,任何新的笛卡尔坐标(这里是7D),即转换PANSS因子矢量,即给定对象的七个转换PANSS因子,可以基于如此定义的聚类边缘被分类为聚类。

[0205] 在各种实施例中,使用转换PANSS症状域得分的比较来确定哪个症状域是突出的。在各种实施例中,具有最高域得分的症状域被确定为突出的。

[0206] 在各种实施方案中,本文提供了治疗受试者精神分裂症的阳性域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以治疗阳性症状。

[0207] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗受试者中精神分裂症的敌对域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以治疗敌对域症状。

[0208] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗受试者中精神分裂症的紊乱域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受

的盐或立体异构体,以治疗紊乱域症状。

[0209] 在各种实施方案中,本文提供了治疗受试者中精神分裂症的情感域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以治疗情感域症状。

[0210] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗精神分裂症的情感症状域的冷漠/意志缺乏和表达不足的一个或多个亚域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,用于治疗一种或多种亚域症状。

[0211] 在各种实施方案中,本文提供了治疗受试者中精神分裂症的阴性域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以治疗阴性域症状。

[0212] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗精神分裂症的阴性症状域的抑郁和焦虑的一个或多个亚域症状的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以治疗一种或多种亚域症状。

[0213] 在某些实施方案中,本文提供的化合物的有效浓度小于10nM,小于100nM,小于1 $\mu$ M,小于10 $\mu$ M,小于100 $\mu$ M或小于1mM。在一个实施方案中,可以在各种本领域公认的动物模型中评估化合物的活性。

[0214] 在其他实施方案中,本文提供了实现如本文其他地方所述的治疗效果的方法。该方法包括向受试者(例如哺乳动物)施用治疗或预防有效量的本文提供的化合物或组合物。可以使用本领域已知的或本文描述的任何模型系统测量特定的治疗效果,例如涉及精神分裂症的动物模型的那些。

[0215] 在各种实施方案中,使用如本文提供的转换PANSS总分来测量特定的治疗效果。在各种实施方案中,使用本文提供的转换PANSS域评分测量特定的治疗效果。在其中测量治疗剂对症状域(和/或亚域)的治疗效果的各种实施方案中,该域(和/或亚域)的转换PANSS评分用于测量治疗效果。例如,在测量治疗剂对阴性症状域的治疗效果的各种实施方案中,使用阴性域转换PANSS评分。如本领域所理解的,当使用PANSS评分来评估治疗效果时,将治疗后的评分与相应的基线评分进行比较。

[0216] 在各种实施方案中,未转换PANSS评分总数用于测量治疗剂的治疗效果。在各种优选的实施方案中,未转换PANSS评分总数用于评估用于治疗精神分裂症症状域中显著症状突出症,精神分裂症的症状亚域中突出的症状,或两者的受试者的治疗剂的治疗效果。

[0217] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的突出阳性精神分裂症域。

[0218] 在各种实施方案中,转换PANSS阳性域得分包括PANSS因子(P01)妄想,(P03)幻觉行为,(P05)夸大和(P06)猜疑/被害。在各种实施方案中,当阳性域包括PANSS因子(P01)妄想,(P03)幻觉行为,(P05)夸大和(P06)猜疑/被害的转换PANSS评分以及域得分大于2.5,大于约3.8,大于约5.1,和/或大于约6.3时,受试者表现出显著阳性的精神分裂症域。

[0219] 在各种实施方案中,转换PANSS阳性域得分包括PANSS因子(P01)妄想,(P03)幻觉行为,(P05)夸大,(P06)猜疑/被害,(N07)刻板思维,(G01)关注身体健康,(G09)不寻常思维

内容和 (G12) 判断和自知力缺乏。在各种实施方案中,当对阳性域包括PANSS因子 (P01) 妄想, (P03) 幻觉行为, (P05) 夸大, (P06) 猜疑/被害, (N07) 刻板思维, (G01) 关注身体健康, (G09) 不寻常思维内容和 (G12) 判断和自知力缺乏的转换PANSS评分,以及域得分大于2.4, 大于约3.6, 大于约4.8, 和/或大于约6.0时,受试者表现出显著阳性的精神分裂症域。

[0220] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出显著紊乱的精神分裂症域,其特征在于转换PANSS评分。

[0221] 在各种实施例中,转换PANSS紊乱域得分包括PANSS因子 (P02) 概念紊乱, (N05) 抽象思维困难, (N07) 刻板思维, (G09) 不寻常思维内容, (G12) 判断和自知力缺乏, (G11) 注意障碍, (G13) 意志障碍, (G15) 先占观念。在各种实施方案中,当紊乱域包括PANSS因子 (P02) 概念紊乱, (N05) 抽象思维困难, (N07) 刻板思维, (G09) 不寻常思维内容, (G12) 判断和自知力缺乏, (G11) 注意障碍, (G13) 意志障碍, (G15) 先占观念,的转换PANSS评分,以及领域得分大于2.6, 大于约4.0, 大于约5.3, 和/或大于约6.7时,受试者表现出显著紊乱的精神分裂症域。

[0222] 在各种实施方案中,转换PANSS紊乱域评分包括PANSS因子 (P02) 概念紊乱, (N05) 抽象思维困难, (G05) 装相和作态, (G10) 定向障碍, (G11) 注意障碍, (G13) 意志障碍,以及 (G15) 先占观念。在各种实施方案中,当紊乱的域包括PANSS因子 (P02) 概念紊乱, (N05) 抽象思维困难, (G05) 装相和作态, (G10) 定向障碍, (G11) 注意障碍, (G13) 意志障碍和 (G15) 先占观念,的转换PANSS评分以及所述域得分大于2.1, 大于约3.2, 大于约4.3, 和/或大于约5.4时,受试者表现出显著紊乱的精神分裂症域。

[0223] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的显著情感的精神分裂症域。

[0224] 在各种实施方案中,转换PANSS情感域得分包括PANSS因子 (G02) 焦虑, (G03) 自罪感, (G04) 紧张和 (G06) 抑郁。在各种实施方案中,当紊乱域包括PANSS因子 (G02) 焦虑, (G03) 自罪感, (G04) 紧张和 (G06) 抑郁的转换PANSS评分以及域得分大于1.5, 大于约2.3, 大于约3.1, 和/或大于约3.9时,受试者表现出显著紊乱的精神分裂症域。

[0225] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的突出焦虑精神分裂症亚域。在各种实施方案中,转换PANSS焦虑精神分裂症亚域评分包括PANSS因子 (G02) 焦虑和 (G04) 紧张。

[0226] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的显著敌对性的精神分裂症域。

[0227] 在各种实施例中,转换PANSS敌对域得分包括PANSS因子 (P04) 兴奋, (P07) 敌对性, (G08) 不合作,以及 (G14) 冲动控制障碍。在各种实施方案中,当紊乱域包括PANSS因子, (P04) 兴奋, (P07) 敌对性, (G08) 不合作和 (G14) 冲动控制障碍的转换PANSS评分以及域得分大于2.3, 大于约3.5, 大于约4.7, 和/或大于约5.9时,受试者表现出显著紊乱的精神分裂症域。

[0228] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的显著的阴性精神分裂症域。

[0229] 在各种实施方案中,转换PANSS阴性域评分包括PANSS因子 (N01) 情感迟钝, (N02) 情绪退缩, (N03) 交流障碍, (N04) 被动/淡漠社交退缩, (N06) 交谈缺乏自发性和流畅性, (G07) 动作迟缓,以及 (G16) 主动回避社交。在各种实施方案中,当紊乱域包括PANSS因子, (N01) 情感迟钝, (N02) 情绪退缩, (N03) 交流障碍, (N04) 被动/淡漠社交退缩, (N06) 交谈缺乏自发性和流畅性, (G07) 动作迟缓,以及 (G16) 主动回避社交的转换PANSS评分以及域得分大于1.7,大于约2.5,大于约3.5,和/或大于约4.2时,受试者表现出显著紊乱的精神分裂症域。

[0230] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的显著的冷漠/意志缺乏精神分裂症亚域。在各种实施方案中,转换PANSS冷漠/意志缺乏精神分裂症亚域得分包括PANSS因子 (N02) 情绪退缩, (N04) 被动/淡漠社交退缩和 (G16) 主动回避社交。

[0231] 在各种实施方案中,本文提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,其包括施用治疗剂,其中所述受试者表现出以转换PANSS评分为特征的表达精神分裂症亚域的显著缺陷。在各种实施方案中,表达精神分裂症亚域评分的转换PANSS缺陷包括PANSS因子 (N01) 情感迟钝, (N03) 交流障碍, (N06) 交谈缺乏自发性和流畅性,以及 (G07) 动作迟缓。

[0232] 在各种实施方案中,提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,其包括施用抗精神病药,其中所述受试者是精神分裂症亚群的一部分,其特征是转换PANSS评分。在各种实施方案中,精神分裂症亚群选自突出阳性,显著紊乱的思维/认知功能障碍,显著情感(抑郁/焦虑),显著的敌对性/兴奋和显著的阴性(冷漠/意志缺乏和表达不足)。在各种实施方案中,精神分裂症亚群显著是阳性的,显著紊乱的思维/认知功能障碍,显著的情感(抑郁/焦虑),显著的敌对性/兴奋,或显著的阴性(冷漠/意志缺乏和表达不足)。在各种实施方案中,精神分裂症亚群显著为阳性。在各种实施方案中,精神分裂症亚群体是显著紊乱的思维/认知功能障碍。在各种实施方案中,精神分裂症亚群显著地是情感(抑郁/焦虑)。在各种实施方案中,精神分裂症亚群体显著地是敌对性/兴奋。在各种实施方案中,精神分裂症亚群显著为阴性(冷漠/意志缺乏和表达不足)。

[0233] 在各种实施方案中,受试者是精神分裂症亚群的一部分,所述精神分裂症亚群选自显著阳性,显著紊乱的思维/认知功能障碍,显著情感(抑郁/焦虑),显著的敌对性/兴奋和显著的阴性(冷漠/意志缺乏和表达的不足)。在各种实施方案中,受试者是精神分裂症亚群的一部分,其中精神分裂症亚群显著为阳性,显著紊乱的思维/认知功能障碍,显著的情感(抑郁/焦虑),显著的敌对性/兴奋,或显著的阴性(冷漠/意志缺乏和表达的不足)。在各种实施方案中,受试者是突出阳性精神分裂症亚群的一部分。在各种实施方案中,受试者是显著紊乱的思维/认知功能障碍精神分裂症亚群的一部分。在各种实施方案中,受试者是显著情感(抑郁/焦虑)精神分裂症亚群的一部分。在各种实施方案中,受试者是突出的敌对/兴奋精神分裂症亚群的一部分。在各种实施方案中,受试者是显著负性精神分裂症亚群的一部分。

[0234] 在各种实施方案中,提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,其包括施用抗精神病药,其中所述受试者优先表现出以转换PANSS评分为特征的精神分裂症域。

[0235] 在各种实施方案中,精神分裂症域选自阳性症状,阴性症状,紊乱的思维/认知功能障碍,敌对性/兴奋和情感(抑郁/焦虑)。在各种实施方案中,精神分裂症域是阳性症状,阴性症状,紊乱的思维/认知功能障碍,敌对性/兴奋或抑郁/焦虑。在各种实施方案中,精神分裂症域是阳性症状。在各种实施方案中,精神分裂症域是阴性症状。在各种实施方案中,精神分裂症域是紊乱的思维/认知功能障碍。在各种实施方案中,精神分裂症域是敌对性/兴奋。在各种实施方案中,精神分裂症域是情感(抑郁/焦虑)。

[0236] 在各种实施方案中,受试者优先表现出选自阳性症状,阴性症状,紊乱的思维/认知功能障碍,敌对性/兴奋和抑郁/焦虑的精神分裂症域。在各种实施方案中,受试者优先表现出精神分裂症域,其中精神分裂症域是阳性症状,阴性症状,紊乱的思维/认知功能障碍,敌对性/兴奋或抑郁/焦虑。在各种实施方案中,受试者优先表现出阳性症状。在各种实施方案中,受试者优先表现出阴性症状。在各种实施方案中,受试者优先表现出紊乱的思维/认知功能障碍。在各种实施方案中,受试者优先表现出敌对性/兴奋。在各种实施方案中,受试者优先表现出情感(抑郁/焦虑)。

[0237] 在各种实施方案中,提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,包括施用抗精神病药,其中所述抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域。

[0238] 在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域选自阳性域、恶意域、无序域、情感域和阴性域。在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域是阳性域、恶意域、无序域、情感域或阴性域。在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域是阳性域。在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域是恶意域。在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域是无序的域。在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域是情感域。在各种实施方案中,转换PANSS精神分裂症域是阴性域。

[0239] 在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域,其选自阳性域,恶意域,无序域,情感域和阴性域。在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域,其中转换PANSS精神分裂症域是阳性域、恶意域、无序域,情感域或阴性域。在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域阳性域。在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域恶意域。在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域紊乱的域。在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域情感域。在各种实施方案中,抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域阴性域。

[0240] 在各种实施方案中,提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法,其包括施用抗精神病药,其中所述抗精神病药通过转换PANSS测定。

[0241] 在各种实施方案中,提供了治疗有需要的受试者的精神分裂症的方法,包括施用抗精神病药,其中所述抗精神病药治疗阳性症状,敌对症状,紊乱症状,情感症状或阴性症状中的任何一种或多种。

[0242] 在各种实施方案中,提供了治疗有此需要的受试者的精神分裂症的方法,包括:  
(a) 确定受试者的PANSS评分; (b) 使用不相关的PANSS分数矩阵 (UPSM) 将PANSS分数转换为转换PANSS分数; (c) 相对于转换PANSS评分向受试者施用抗精神病药。

[0243] 在各种实施方案中,提供了治疗有此需要的受试者的精神分裂症的方法,包括:

(a) 确定受试者的PANSS评分; (b) 使用不相关的PANSS分数矩阵 (UPSM) 将PANSS分数转换为转换PANSS分数; (c) 相对于转换PANSS评分向受试者施用抗精神病药, 其中受试者是以转换PANSS为特征的精神分裂症亚群的一部分。

[0244] 在各种实施方案中, 提供了在有此需要的受试者中治疗精神分裂症的方法, 其包括: (a) 确定受试者的PANSS评分; (b) 使用不相关的PANSS分数矩阵 (UPSM) 将PANSS分数转换为转换PANSS分数; (c) 相对于转换PANSS评分向受试者施用抗精神病药, 其中抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域。

[0245] 在各种实施方案中, 提供了治疗有此需要的受试者的精神分裂症的方法, 包括: (a) 确定受试者的PANSS评分; (b) 使用不相关的PANSS分数矩阵 (UPSM) 将PANSS分数转换为转换PANSS分数; (c) 相对于转换PANSS评分向受试者施用抗精神病药, 其中: 受试者是以转换PANSS为特征的精神分裂症亚群的一部分, 并且抗精神病药治疗转换PANSS精神分裂症域。

[0246] 在各种实施例中, 经转换的PANSS使用不相关的PANSS分数矩阵 (UPSM)。

[0247] 在各种实施方案中, 不相关的PANSS评分矩阵 (UPSM) 在五个域中单独地对每个PANSS因子评级进行加权, 所述五个域选自由阳性症状, 阴性症状, 紊乱的思维/认知功能障碍, 敌对性/兴奋和抑郁/焦虑组成的组。

[0248] 在各种实施方案中, 本文提供了用于治疗受试者中精神分裂症症状的特定症状、症状域和/或亚域的方法, 包括向受试者 (例如人) 施用治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0249] 在一个实施方案中, 不受特定理论的限制, 治疗、预防和/或管理通过施用本文提供的化合物来完成, 所述化合物在预测人类抗精神病活性的动物模型中显示出体内功效。开发抗精神病药物的表型方法已被用于精神药理学, 其中以这种方式开发抗精神病药物氯丙嗪。表型方法也可以提供优于传统的基于体外的药物发现方法开发的化合物的优势, 因为使用表型方法开发的化合物已经建立了药物特性和体内活性, 而不是针对给定分子靶标的活性, 这可能不太具有预测性, 并导致在例如临床开发的后期阶段的消耗。

[0250] 在一个实施方案中, 本文提供治疗, 预防和/或控制神经病症的方法, 包括精神分裂症, 精神分裂症谱系障碍, 急性精神分裂症, 慢性精神分裂症, 非器质性精神分裂症, 精神分裂症人格障碍, 精神分裂型人格障碍, 妄想症, 精神异常 (psychosis), 精神障碍 (psychotic disorder), 短期性精神障碍 (brief psychotic disorder), 共享精神障碍 (shared psychotic disorder), 一般疾病引起的精神障碍, 药物引起的精神障碍, 例如 (可卡因、酒精、苯丙胺), 心理情感障碍, 攻击性, 谵妄, 帕金森氏症, 兴奋性精神病 (excitatory psychosis), Tourette综合症, 器质性或非器质性精神病, 癫痫发作, 激动, 创伤后应激障碍, 行为障碍, 神经退行性疾病, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 运动障碍, 亨廷顿病, 痴呆, 情绪障碍, 焦虑, 情感障碍 (如抑郁症, 例如, 重度抑郁症和心境恶劣; 双相情感障碍, 例如, 双相障碍抑郁症; 躁狂症; 季节性情绪失调; 注意力缺陷障碍 (ADD) 和注意力缺陷多动障碍 (ADHD), 强迫症, 眩晕, 癫痫, 疼痛 (如神经性疼痛, 神经性疼痛致敏和炎性疼痛), 纤维肌痛, 偏头痛, 认知障碍, 运动障碍, 不安腿综合征 (RLS), 多发性硬化症, 睡眠障碍, 睡眠呼吸暂停, 发作性睡病, 白天过度嗜睡, 时差, 药物昏昏欲睡的副作用, 失眠, 药物滥用或依赖 (如尼古丁, 可卡因), 成瘾, 进食障碍, 性功能障碍, 高血压, 呕吐, Lesche-Nyhan病, Wilson病, 孤

独症,亨廷顿氏舞蹈病和经前烦躁不安,包括给受试者施用有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0251] 在一个实施方案中,本文提供治疗、预防和/或控制与精神病、精神分裂症、ADHD、情绪障碍或情感障碍(例如抑郁和焦虑)相关的病症的方法,包括向受试者施用有效量的本文提供的化合物。例如,不受特定理论的限制,本文提供的化合物可改善在脉冲前抑制(PPI)试验中观察到的DBA/2小鼠的门控缺陷并逆转甲基苯丙胺诱导的超运动活性。不受特定理论的限制,本文提供的化合物可以:1)逆转苯丙胺诱导的超运动活性;2)可用作抗精神病药物和剂量保留剂;3)提高注意力并调节冲动性;4)改善ADHD的学习参数;5)提高学习能力,减少行为测试中的焦虑;和/或6)具有抗抑郁作用。

[0252] 可以采用任何合适的给药途径为患者提供治疗或预防有效剂量的活性成分。例如,可以使用口服,粘膜(例如,鼻,舌下,口腔,直肠,阴道),肠胃外(例如,静脉内,肌肉内),透皮和皮下途径。示例性给药途径包括口服、透皮和粘膜。用于此类途径的合适剂型包括但不限于透皮贴剂,眼用溶液,喷雾剂和气溶胶。透皮组合物还可以采取乳膏,乳液和/或乳液的形式,其可以包含在适当的粘合剂中以施用于皮肤,或者可以包含在本领域常规的基质或储库类型的透皮贴剂中。以此目的。示例性透皮剂型是“储库型”或“基质型”贴剂,其施用于皮肤并穿戴特定的一段时间以允许渗透所需量的活性成分。必要时可以用新的贴剂替换贴剂,以向患者提供持续的活性成分给药。

[0253] 给予患者以治疗、预防和/或控制本文所述病症的量将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性,或其酯,盐或酰胺,给药途径,给药时间,所用特定化合物的排泄或代谢速率,治疗持续时间,与所用特定化合物联合使用的其他药物,化合物和/或物质,年龄,性别,所治疗患者的体重,状况,一般健康状况和既往病史,以及医学领域中众所周知的相似因素。

[0254] 具有本领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定和开出所需的有效量。例如,医生或兽医可以开始使用低于所需水平的化合物剂量以达到所需的治疗效果,并逐渐增加剂量直至达到所需效果。

[0255] 通常,本文提供的化合物的合适日剂量是化合物的量,其是有效产生治疗或预防效果的最低剂量。这种有效剂量通常取决于上述因素。通常,本文提供的用于患者的口服,静脉内,脑室内和皮下剂量的化合物的范围为每天每千克体重约0.005mg至约5mg。在一个实施方案中,本文提供的化合物的口服剂量为每天约10mg至约300mg。在另一个实施方案中,本文提供的化合物的口服剂量为每天约20mg至约250mg。在另一个实施方案中,本文提供的化合物的口服剂量为每天约100mg至约300mg。在另一个实施方案中,本文提供的化合物的口服剂量为每天约10mg至约100mg。在另一个实施方案中,本文提供的化合物的口服剂量为每天约25mg至约50mg。在另一个实施方案中,本文提供的化合物的口服剂量为每天约50mg至约200mg。上述剂量范围中的每一个可以配制成单个或多个单位剂量制剂。

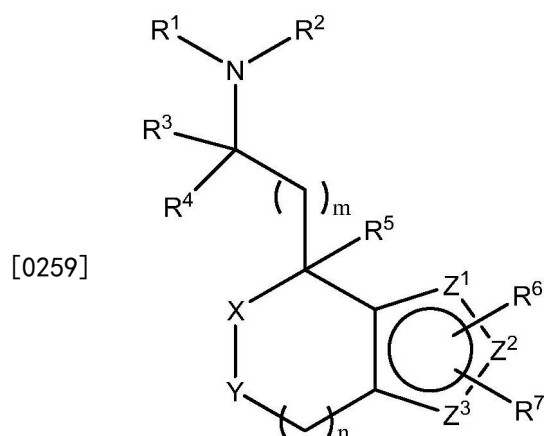
[0256] 在各种实施方案中,本文公开的化合物可以与一种或多种第二活性剂组合使用,以治疗、预防和/或控制本文所述的病症。

[0257] C. 治疗化合物

[0258] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群;



和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(I)化合物:



(I),

[0260] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中,

[0261] X和Y中的一个为O,另一个为CH<sub>2</sub>;或者X和Y都是CH<sub>2</sub>;

[0262] Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>中的一个为S;并且(i) Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>为C;或者(ii) Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>中的一个为C并且Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>中的一个为N;

[0263] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或者(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>8</sup>,其中R<sup>8</sup>是SO<sub>2</sub>烷基或SO<sub>2</sub>芳基,它们各自是任选被取代;或者(iii) R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或杂芳基;

[0264] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地是(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,链烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或者(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>9</sup>,其中R<sup>9</sup>是CF<sub>3</sub>, CN, 硝基, 氨基, 羟基或环烷氧基,它们各自任选被取代;或者(iii) R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基;或者(iv) R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基, R<sup>4</sup>是(i)或(ii);或者(v) R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>结合在一起形成双键并与R<sup>1</sup>和/或R<sup>2</sup>一起形成双键,它们所连接的原子形成任选取代的杂芳基;

[0265] R<sup>5</sup>是(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,链烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或者(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>10</sup>,其中R<sup>10</sup>是CF<sub>3</sub>, CN, 硝基, 氨基, 羟基或环烷氧基,其各自任选被取代;或者(iii) R<sup>5</sup>和R<sup>1</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基;

[0266] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为(i)氢,卤素,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,其各自任选被取代;或者(ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>11</sup>,其中R<sup>11</sup>是CF<sub>3</sub>, CN, 硝基, 氨基, 羟基, 环烷氧基, 杂芳基或杂环基,它们各自任选被取代;或者(iii) R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基, 杂芳基, 环烷基或杂环基环;条件是当Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>之一为N时, R<sup>7</sup>不存在;

[0267] m是0, 1, 或2;

[0268] n是0, 1, 或2;

[0269] p每次出现独立地为0, 1, 或2。

[0270] 在一个实施方案中,本文提供如本文其他地方所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0271] X和Y中的一个为0,另一个为CH<sub>2</sub>;或者X和Y都是CH<sub>2</sub>;

[0272] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>中的两个为C,并且Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>中的一个为S;

[0273] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或者(ii)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>8</sup>,其中R<sup>8</sup>是SO<sub>2</sub>烷基或SO<sub>2</sub>芳基,它们各自是任选被取代;或者(iii)R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或杂芳基;

[0274] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地是(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,链烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或者(ii)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>9</sup>,其中R<sup>9</sup>是CF<sub>3</sub>,CN,硝基,氨基,羟基或环烷氧基,它们各自任选被取代;或者(iii)R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基;或者(iv)R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基,R<sup>4</sup>是(i)或(ii);或者(v)R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>结合在一起形成双键并与R<sup>1</sup>和/或R<sup>2</sup>一起形成双键,它们所连接的原子形成任选取代的杂芳基;

[0275] R<sup>5</sup>是(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,链烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或者(ii)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>10</sup>,其中R<sup>10</sup>是CF<sub>3</sub>,CN,硝基,氨基,羟基或环烷氧基,其各自任选被取代;或者(iii)R<sup>5</sup>和R<sup>1</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基;

[0276] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为(i)氢,卤素,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,其各自任选被取代;或者(ii)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>11</sup>,其中R<sup>11</sup>是CF<sub>3</sub>,CN,硝基,氨基,羟基,环烷氧基,杂芳基或杂环基,它们各自任选被取代;或者(iii)R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基,杂芳基,环烷基或杂环基;

[0277] m是0,1,或2;

[0278] n是0,1,或2;

[0279] p每次出现独立地为0,1,或2。

[0280] 在一个实施方案中,X为0且Y为CH<sub>2</sub>。在一个实施方案中,X为CH<sub>2</sub>且Y为0。在一个实施方案中,X和Y均为CH<sub>2</sub>。

[0281] 在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>2</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>3</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>是C,Z<sup>3</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>和Z<sup>3</sup>是C,Z<sup>2</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>是C,Z<sup>1</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是N,Z<sup>2</sup>是C,Z<sup>3</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是C,Z<sup>2</sup>是N,Z<sup>3</sup>是S。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是N,Z<sup>2</sup>是S,Z<sup>3</sup>是C。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是C,Z<sup>2</sup>是S,Z<sup>3</sup>是N。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是S,Z<sup>2</sup>是N,Z<sup>3</sup>是C。在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>是S,Z<sup>2</sup>是C,Z<sup>3</sup>是N。在一个实施方案中,当Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>中的一个为N时,R<sup>7</sup>不存在且R<sup>6</sup>取代碳环原子。

[0282] 在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是氢。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的烷基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是烷基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是烷氧基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是氨基烷基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的烯基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是烯基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的炔基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是炔基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的环烷基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是环烷基。在一个实施方案中,R<sup>1</sup>是任选取代的环烷基烷基。在

一个实施方案中,  $R^1$  是环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^1$  是任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^1$  是芳基。在一个实施方案中,  $R^1$  是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中,  $R^1$  是芳烷基。在一个实施方案中,  $R^1$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基, 其中所述烷基任选被取代。在一个实施方案中,  $R^1$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基。在一个实施方案中,  $R^1$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基, 其中所述芳基任选被取代。在一个实施方案中,  $R^1$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基。在一个实施方案中,  $R^1$  是任选被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基, 其中每个任选被取代。在一个实施方案中,  $R^1$  是任选被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方案中, 所述烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0283] 在一个实施方案中,  $R^2$  是氢。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中,  $R^2$  是烷氧基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的烯基。在一个实施方案中,  $R^2$  是烯基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的炔基。在一个实施方案中,  $R^2$  是炔基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的环烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是环烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^2$  是芳基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是芳烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基, 其中所述烷基任选被取代。在一个实施方案中,  $R^2$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  烷基。在一个实施方案中,  $R^2$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基, 其中所述芳基任选被取代。在一个实施方案中,  $R^2$  是  $-(CH_2)_p-SO_2$  芳基。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基, 其中每个任选被取代。在一个实施方案中,  $R^2$  是任选被  $-SO_2$  烷基或  $-SO_2$  芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基。在一个实施方案中, 所述烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0284] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基。在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的氮原子一起形成杂环基。在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂芳基。在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基。

[0285] 在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地为 (i) 氢, 烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基或芳烷基, 其各自任选地被取代; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ ,  $CN$ , 硝基, 氨基, 羟基或环烷氧基, 它们各自任选被取代; 或 (iii)  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基; 或 (iv)  $R^3$  和  $R^1$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基,  $R^4$  是 (i) 或 (ii); 或 (v)  $R^3$  和  $R^4$  结合在一起形成双键并与  $R^1$  和它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基 (例如咪唑基)。

[0286] 在一个实施方案中,  $R^3$  是氢。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中,  $R^3$  是烷氧基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的烯基。在一个实施方案中,  $R^3$  是烯基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的炔基。在一个实施方案中,  $R^3$  是炔基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的环烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是环烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的芳基。在一个实施方案中,

案中,  $R^3$  是芳基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是芳烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -硝基。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基, 其中所述氨基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基, 其中所述羟基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷基, 其中环烷基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中每个进一步被任选取代。在一个实施方案中,  $R^3$  是任选被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基。在一个实施方案中, 所述烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0287] 在一个实施方案中,  $R^4$  是氢。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中,  $R^4$  是烷氧基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的烯基。在一个实施方案中,  $R^4$  是烯基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的炔基。在一个实施方案中,  $R^4$  是炔基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的环烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是环烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^4$  是芳基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是芳烷基。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -硝基。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基, 其中所述氨基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基, 其中所述羟基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷氧基, 其中所述环烷氧基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^4$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷氧基。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中每个进一步被任选取代。在一个实施方案中,  $R^4$  是任选被  $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基。在一个实施方案中, 所述烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0288] 在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的碳原子一起形成环烷基。在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基。在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的碳原子一起形成杂环基。

[0289] 在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^1$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基, 并且  $R^4$  是 (i) 氢, 烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基或芳烷基, 其中的每一个都是任选取代的; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ ,  $CN$ , 硝基, 氨基, 羟基或环烷氧基, 它们各自是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^1$  与它们所连接的原子一起形成杂环基,  $R^4$  是 (i) 氢, 烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基或芳烷基; 或 (ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ , 其中  $R^9$  是  $CF_3$ ,  $CN$ , 硝基, 氨基, 羟基或环烷氧基。

[0290] 在一个实施方案中,  $R^3$  和  $R^4$  结合在一起形成双键并与  $R^1$  和它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基 (例如咪唑)。本领域技术人员将理解, 当  $R^3$  和  $R^4$  结合在一起形成双键

并且与 $R^1$ 和它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基时,该实施方案也可以描述为: $R^3$ 和 $R^4$ 中的一个不存在, $R^3$ 和 $R^4$ 中的另一个与 $R^1$ 以及它们所连接的原子形成任选取代的杂芳基(例如,咪唑),其被 $R^2$ (例如,环氮原子上的取代基)取代。在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 结合在一起形成双键并与 $R^1$ 和它们所连接的原子一起形成杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于咪唑基、吡咯基、苯并咪唑基或吲唑基。在各种实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 也结合形成双键并与 $R^3$ 和 $R^4$ 一起与它们连接的原子形成任选取代的杂芳基(例如噻唑)。本领域技术人员将理解,当 $R^1$ 和 $R^2$ 也结合在一起形成双键并且与 $R^3$ 和 $R^4$ 以及它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基时,该实施方案也可以描述为: $R^3$ 和 $R^4$ 中的一个不存在并且 $R^1$ 和 $R^2$ 中的一个不存在, $R^3$ 和 $R^4$ 中的另一个与 $R^1$ 和 $R^2$ 中的另一个以及它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基(例如噻唑)。在各种实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 也结合形成双键并与 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成双芳基,并且它们所连接的原子形成杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于恶唑基,异恶唑基,噻唑基,吡啶基或苯并恶唑基。在一个实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子结合在一起形成任选取代的杂芳基(例如咪唑或噻唑)。

[0291] 在一个实施方案中, $R^5$ 是氢。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中, $R^5$ 是烷氧基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是氨基烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的烯基。在一个实施方案中, $R^5$ 是烯基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的炔基。在一个实施方案中, $R^5$ 是炔基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的环烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是环烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的环烷基烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是环烷基烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的芳基。在一个实施方案中, $R^5$ 是芳基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是芳烷基。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -硝基。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -氨基,其中所述氨基是任选取代的。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -氨基。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -羟基,其中所述羟基是任选取代的。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -羟基。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -环烷氧基,其中所述环烷氧基是任选取代的。在一个实施方案中, $R^5$ 是 $-(CH_2)_p$ -环烷氧基。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选被 $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基取代的 $C_1-C_4$ 烷基,其中每个进一步被任选取代。在一个实施方案中, $R^5$ 是任选被 $CF_3$ 、 $CN$ 、硝基、氨基、羟基或环烷氧基取代的 $C_1-C_4$ 烷基。在一个实施方案中,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0292] 在一个实施方案中, $R^5$ 和 $R^1$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基。在一个实施方案中, $R^5$ 和 $R^1$ 与它们所连接的原子一起形成杂环基。

[0293] 在一个实施方案中, $R^6$ 是氢。在一个实施方案中, $R^6$ 是卤素。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中, $R^6$ 是烷氧基。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是氨基烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的烯基。在一个实施方案中, $R^6$ 是烯基。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的炔基。在一个实施方案中, $R^6$ 是炔基。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的环烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是环烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是任选取代的环烷基烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是环烷基烷基。在一个实施方案中, $R^6$ 是

任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  是芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中,  $R^6$  是芳烷基。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -硝基。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基, 其中所述氨基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基, 其中所述羟基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷氧基, 其中所述环烷氧基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷氧基。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -杂芳基, 其中所述杂芳基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -杂芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -杂环基, 其中所述杂环基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^6$  是  $-(CH_2)_p$ -杂环基。在一个实施方案中, 烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0294] 在一个实施方案中,  $R^7$  是氢。在一个实施方案中,  $R^7$  是卤素。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的烷氧基。在一个实施方案中,  $R^7$  是烷氧基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是氨基烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的烯基。在一个实施方案中,  $R^7$  是烯基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的炔基。在一个实施方案中,  $R^7$  是炔基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的环烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是环烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是环烷基烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^7$  是芳基。在一个实施方案中,  $R^7$  是任选取代的芳烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是芳烷基。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-CF_3$ 。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p-CN$ 。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -硝基。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基, 其中所述氨基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -氨基。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基, 其中所述羟基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -羟基。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷氧基, 其中所述环烷氧基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -环烷氧基。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -杂芳基, 其中所述杂芳基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -杂芳基。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -杂环基, 其中所述杂环基是任选取代的。在一个实施方案中,  $R^7$  是  $-(CH_2)_p$ -杂环基。在一个实施方案中, 烷基, 烷氧基, 氨基烷基, 烯基, 炔基和环烷基任选被一个或多个卤素取代。

[0295] 在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成杂芳基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成部分饱和的任选取代的环烷基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成部分饱和的环烷基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成杂环基。

[0296] 在一个实施方案中,  $m$  为 0。在一个实施方案中,  $m$  为 1。在一个实施方案中,  $m$  为 2。

[0297] 在一个实施方案中,  $n$  为 0。在一个实施方案中,  $n$  为 1。在一个实施方案中,  $n$  为 2。

[0298] 在一个实施方案中,  $p$  为 0。在一个实施方案中,  $p$  为 1。在一个实施方案中,  $p$  为 2。

[0299] 在一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 中的至少一个不是氢。在一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢(例如, 当 $R^7$ 不存在时)。在一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 中的至少一个不是氢。在一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢(例如, 当 $R^7$ 不存在时)。在一个实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 中的至少一个不是氢。在一个实施方案中,  $R^3$ 和 $R^4$ 中的至少一个不是氢。在一个实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 中的至少一个不是氢。在一个实施方案中, 当 $R^5$ 不是氢时,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 中的至少一个不是氢。在一个实施方案中, 当 $R^5$ 不是氢时,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢(例如, 当 $R^7$ 不存在时)。在一个实施方案中,  $R^5$ 不是羟基。在一个实施方案中,  $R^5$ 不是取代的羟基(例如, 烷氧基)。在一个实施方案中,  $R^5$ 不是烷基。在一个实施方案中,  $R^5$ 不是甲基。

[0300] 在一个实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 不是任选取代的酰基。在一个实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 不是任选取代的酰胺。在一个实施方案中,  $R^{11}$ 不是任选取代的酰胺。在一个实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 不是任选取代的酰基。在一个实施方案中,  $R^{11}$ 不是任选取代的酰基。

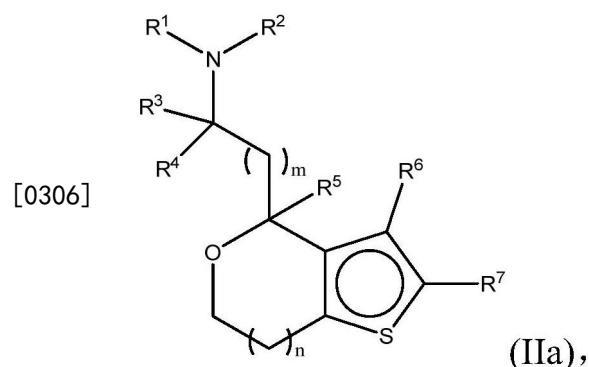
[0301] 在一个实施方案中, 当X和Y为 $CH_2$ 时,  $R^3$ 和 $R^4$ 不与 $R^1$ 或 $R^2$ 结合在一起, 并且它们所连接的原子形成环(例如咪唑或咪唑啉)。在一个实施方案中, 当X和Y为 $CH_2$ 时,  $R^3$ 和 $R^4$ 不与 $R^1$ 和 $R^2$ 以及它们所连接的原子结合在一起形成环(例如噻唑)。

[0302] 在一个实施方案中, 当X和Y为 $CH_2$ 时,  $R^1$ (或 $R^2$ )和 $R^5$ 不与它们所连接的原子结合在一起形成环(例如, 吡咯烷或氮杂环丁烷)。

[0303] 在一个实施方案中, 当 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、或 $R^7$ 中的任何一个为烷基或环烷基时, 烷基或环烷基任选被一个或多个卤素(例如氟)取代。

[0304] 本公开内容涵盖X、Y、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m、n、和p的任何组合, 并且在本文中具体提供。

[0305] 在各种实施方案中, 本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法: 精神分裂症的症状域, 精神分裂症的症状亚域, 在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群; 和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群, 包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂, 所述治疗剂包含式(IIa)化合物:



[0307] 或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、m和n如本文其他地方所定义。

[0308] 在一个实施方案中, m为0或1。在一个实施方案中, n为1或2。在一个实施方案中, m为0且n为1。在一个实施方案中, n为0或1。在一个实施方案中, n为0。

[0309] 在一个实施方案中,  $R^5$ 是氢。

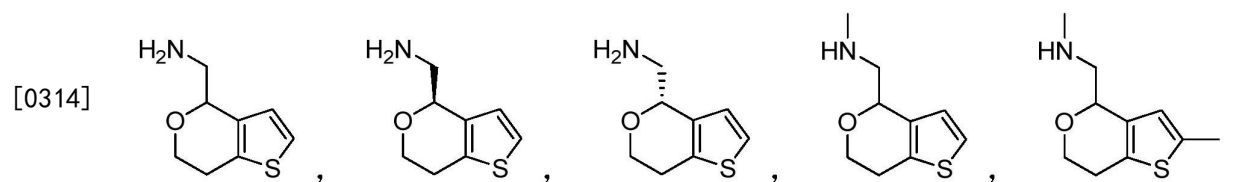
[0310] 在一个实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢,  $C_1$ - $C_4$ 烷基(例如甲基, 乙基或丙基(例

如,正丙基或异丙基)),或 $C_3-C_6$ 环烷基(例如环丙基)。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基或丙基(例如,正丙基或异丙基))。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为 $C_1-C_4$ 烷基,其中烷基中的一个或多个氢被氘(例如 $CD_3$ )取代。

[0311] 在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢或 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基或丙基(例如,正丙基或异丙基))。在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢。

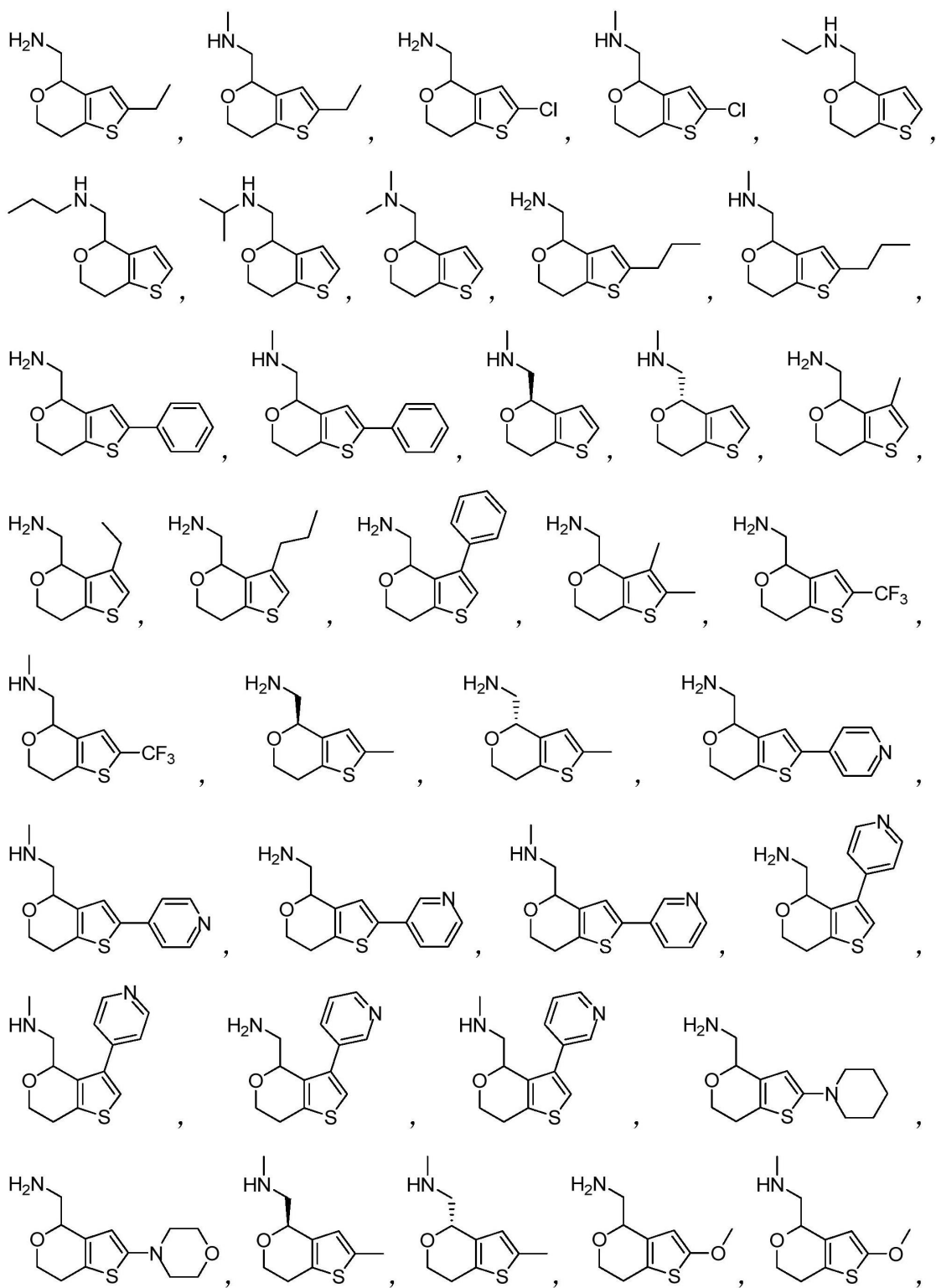
[0312] 在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素(例如F或Cl), $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基,丙基或 $CF_3$ ),芳基(例如苯基),杂芳基(例如,吡啶基),杂环基(例如,吡咯烷基,哌啶基或吗啉基),烷氧基(例如,OMe),或氨基烷基(例如, $NMe_2$ ),其各自任选被取代。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素, $C_1-C_4$ 烷基,芳基,杂芳基,杂环基,烷氧基或氨基烷基。在一个实施方案中, $C_1-C_4$ 烷基任选地被一个或多个氟取代。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,氟,氯,甲基, $CF_3$ ,乙基,丙基,异丙基,苯基,吡啶基,吡咯烷基,哌啶基,吗啉基,甲氧基或二甲基氨基。

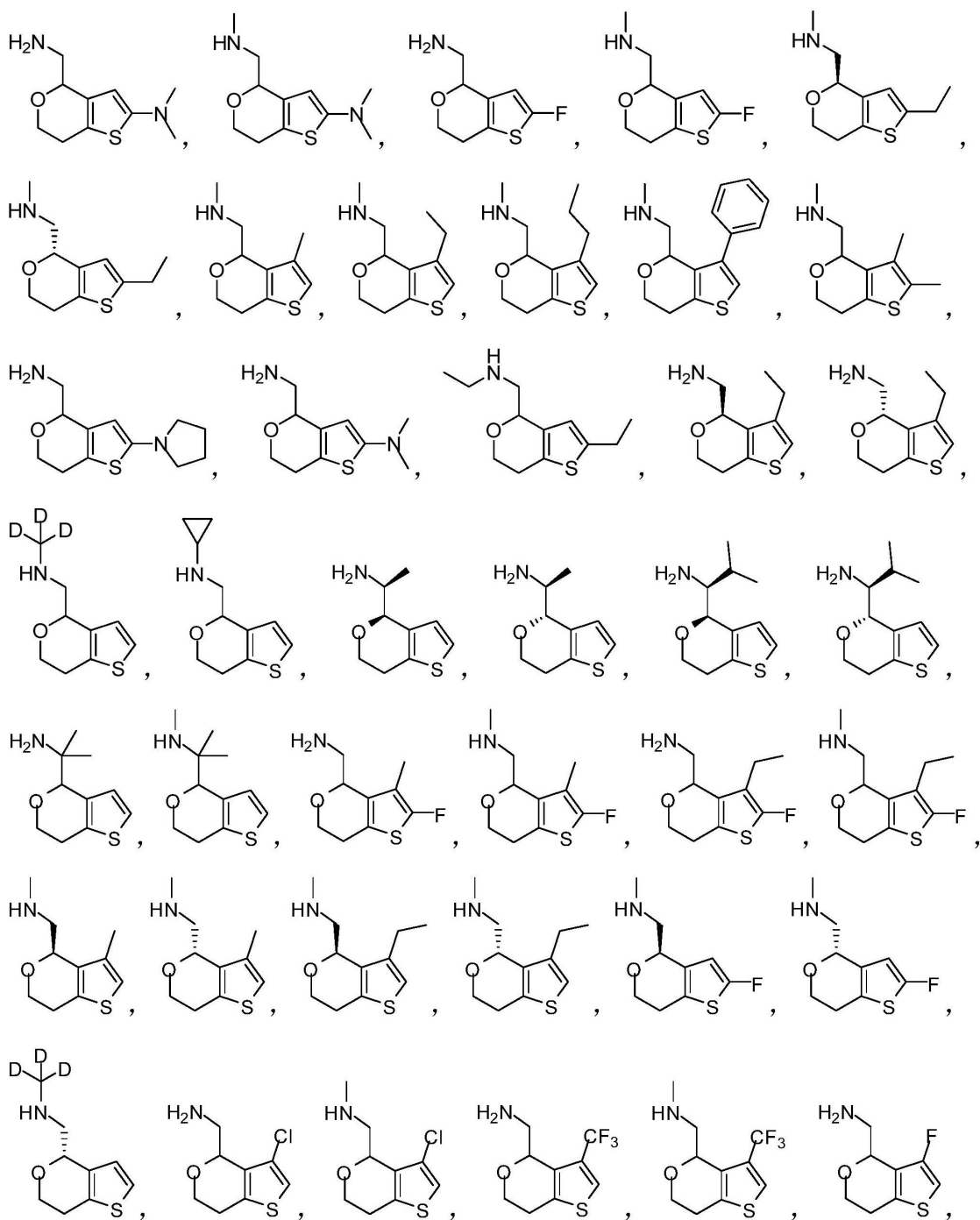
[0313] 具体实例包括但不限于以下化合物:

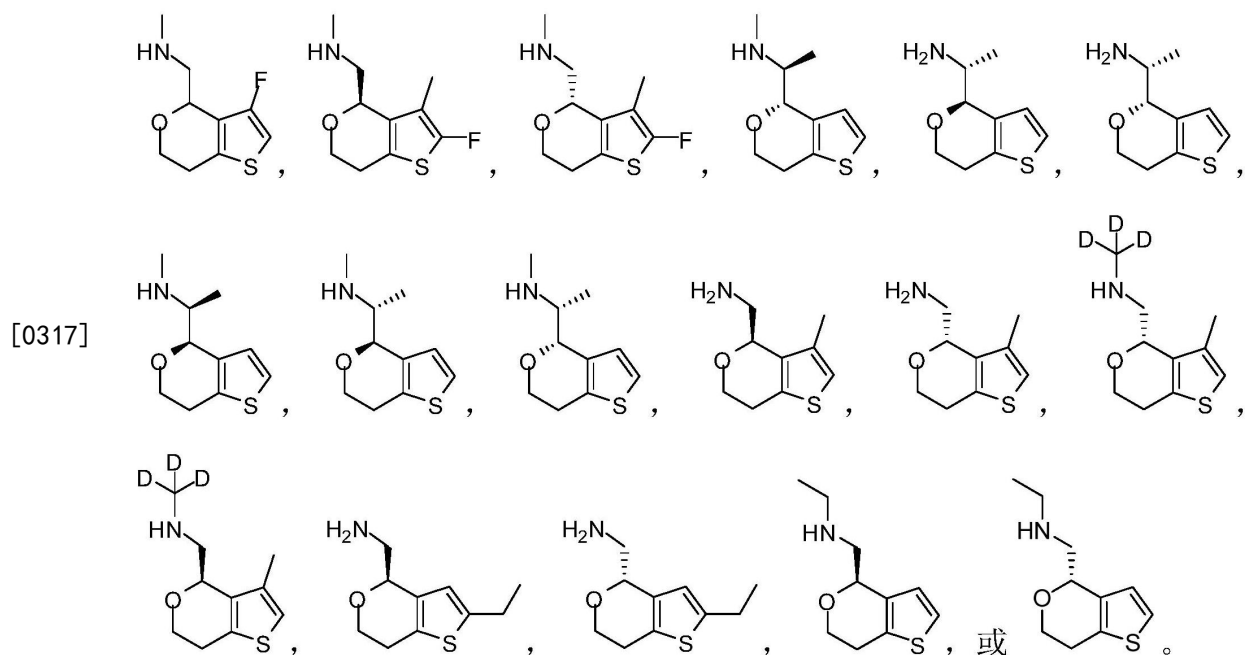




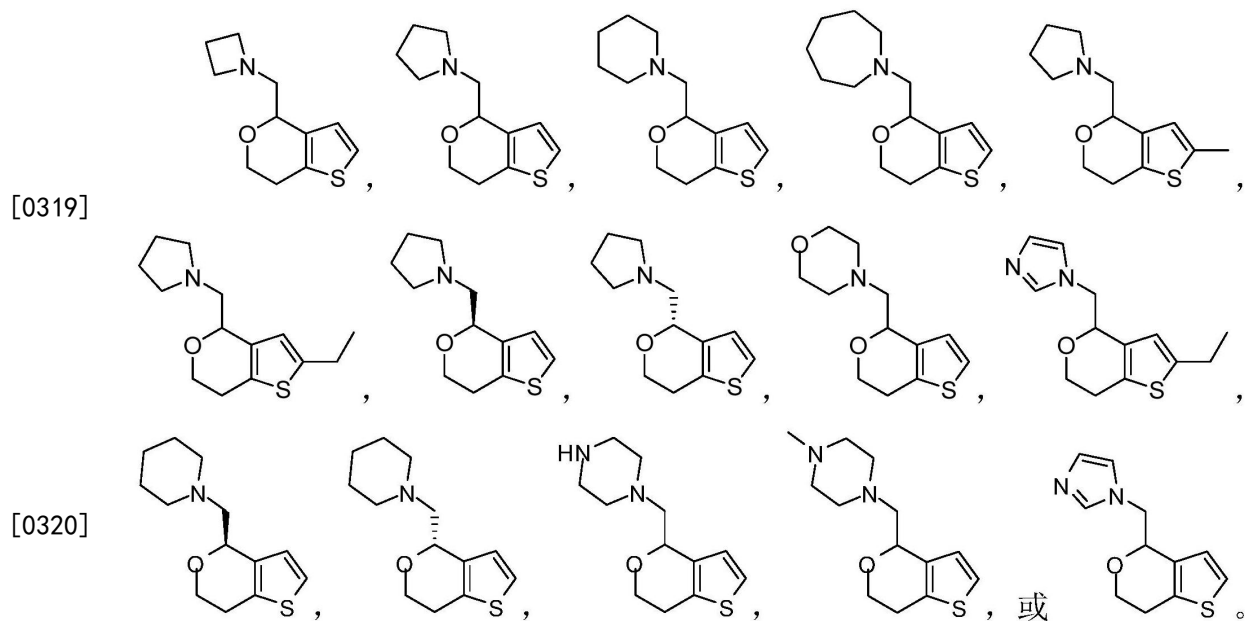
[0315]



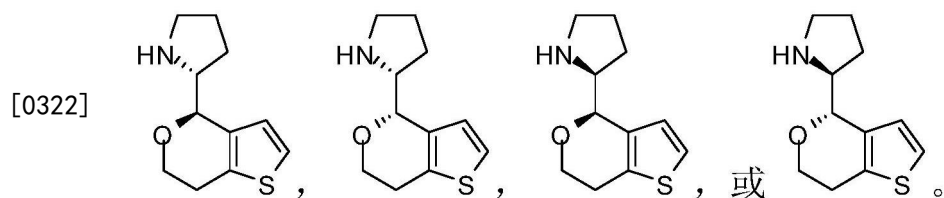




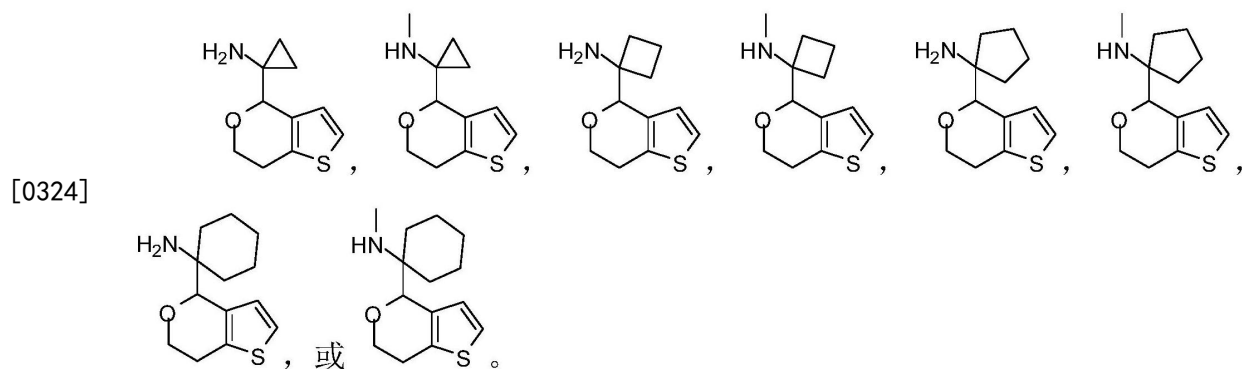
[0318] 在一个实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基,其各自任选被取代。在一个实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基。在一个实施方案中,  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基。实例包括但不限于氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,氮杂环庚烷基,吗啉基,咪唑基,哌嗪基和N-甲基-哌嗪基。具体实例包括但不限于以下化合物:



[0321] 在一个实施方案中, R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基环(例如, 吡咯烷, 包括例如未取代的吡咯烷和N-甲基-吡咯烷)。具体实例包括但不限于以下化合物:

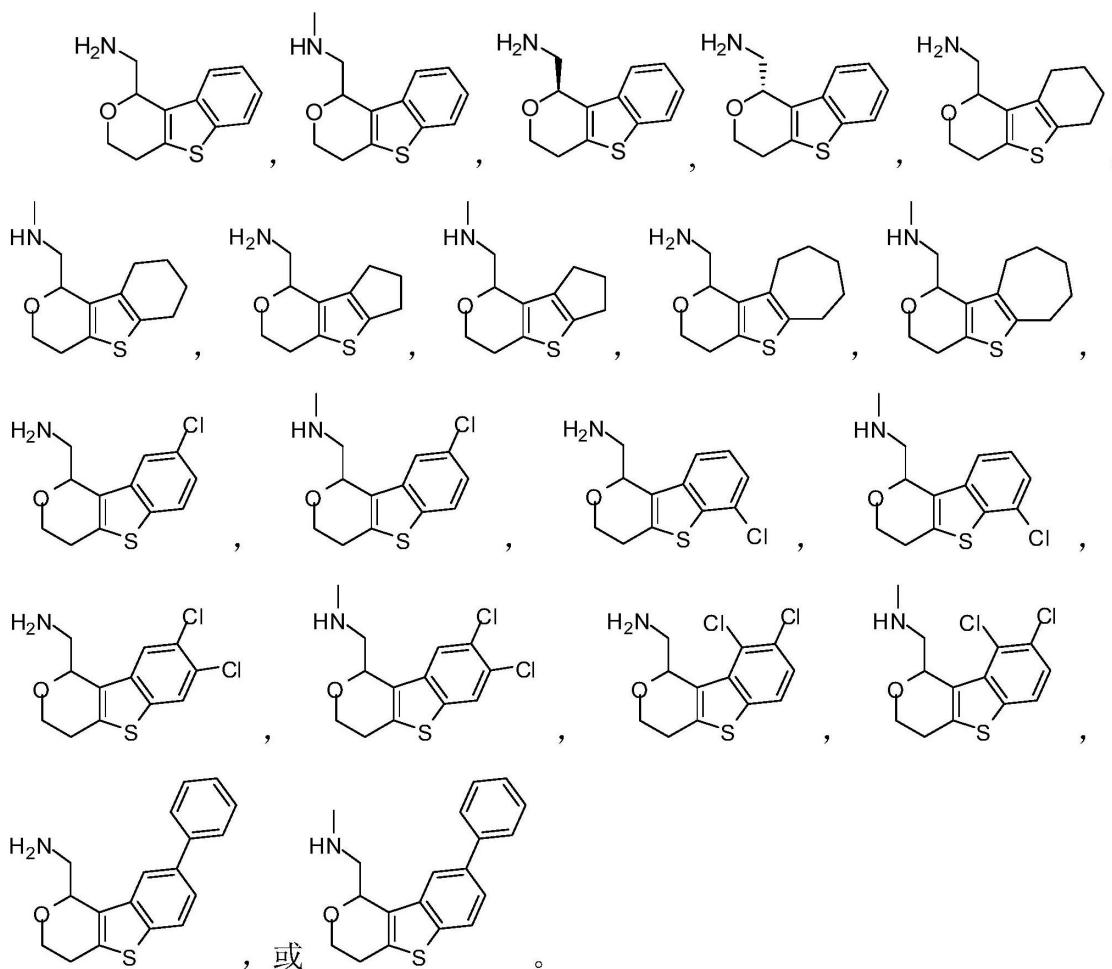


[0323] 在一个实施方案中,  $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成环烷基(例如环丙基, 环丁基, 环戊基或环己基)或杂环基(例如四氢呋喃基)环, 其各自任选被取代。具体实例包括但不限于以下化合物:



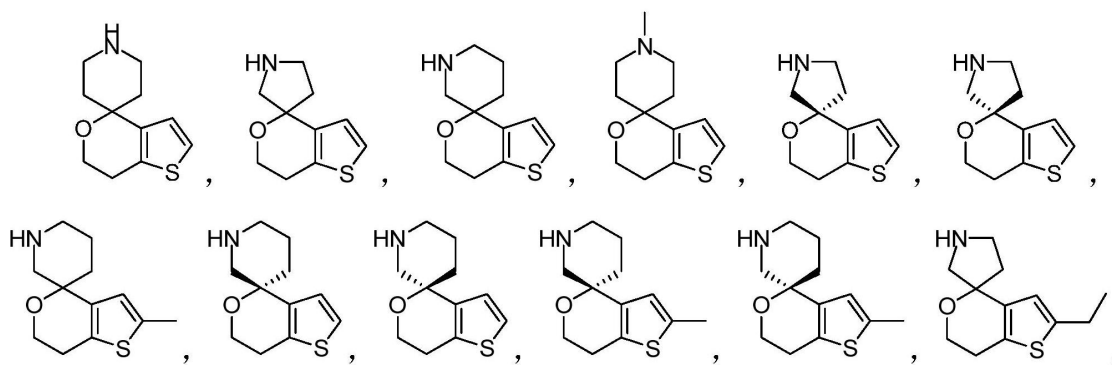
[0325] 在一个实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成芳基(例如, 苯基)或环烷基(例如, 5-, 6-或7-元)环, 其中每个环是任选取代的(例如, 被一个或多个卤素或苯基取代)。在一个实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基。在一个实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成芳基。实例包括但不限于苯基, 环戊烯基, 环己烯基和环庚烯基。具体实例包括但不限于以下化合物:

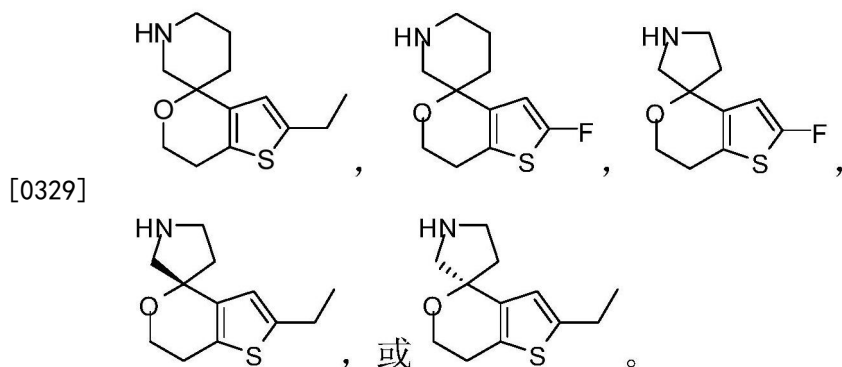
[0326]



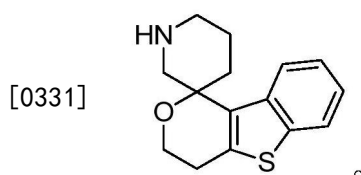
[0327] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基。在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成杂环基。实例包括但不限于吡咯烷基和哌啶基。具体实例包括但不限于以下化合物:

[0328]

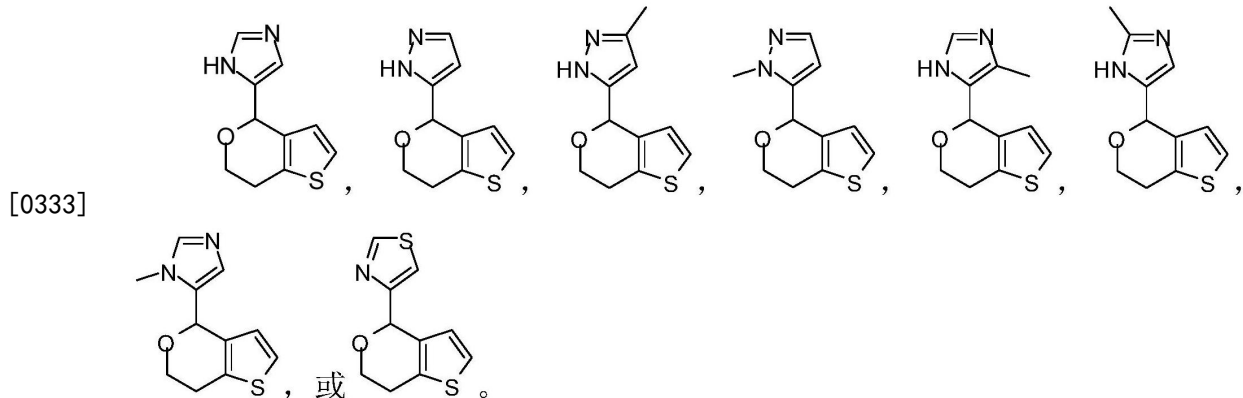




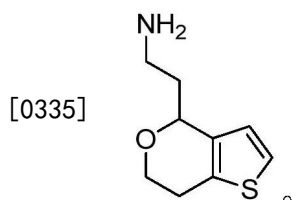
[0330] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基 (例如, 哌啶基),  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基 (例如, 苯基)。在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成杂环基,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成芳基。具体实例包括但不限于以下化合物:



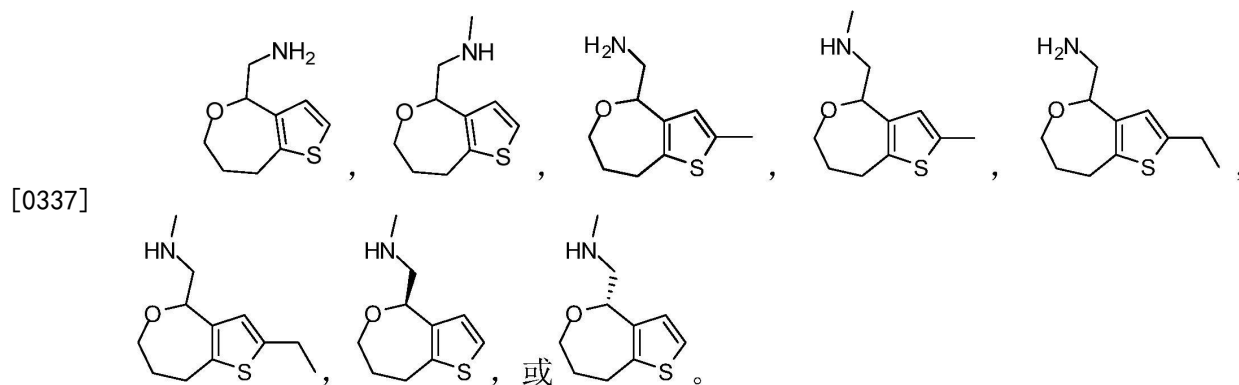
[0332] 在一个实施方案中,  $m$  为 0 且  $R^3$  和  $R^4$  结合在一起形成双键并与  $R^1$  和/或  $R^2$  一起形成双键, 并且它们所连接的原子形成任选取代的杂芳基。在一个实施方案中, 杂芳基含有一个或多个选自 N, O 和 S 的杂原子。实例包括但不限于咪唑基, 吡唑基或噻唑基。具体实例包括但不限于以下化合物:



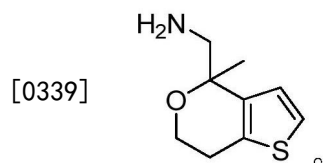
[0334] 在一个实施方案中,  $m$  为 1。具体实例包括但不限于以下化合物:



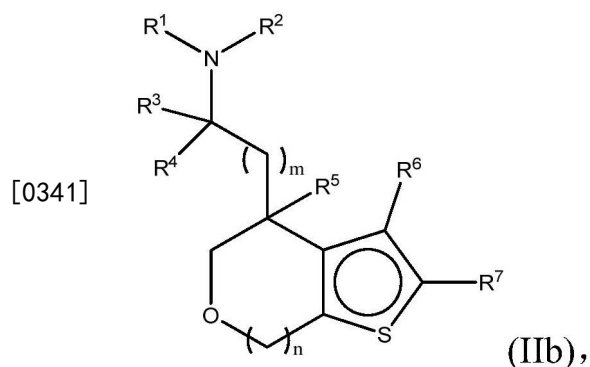
[0336] 在一个实施方案中,  $n$  为 2。在一个实施方案中,  $R^1, R^2, R^6$  和  $R^7$  各自独立地为氢或任选取代的  $C_1-C_4$  烷基 (例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:



[0338] 在一个实施方案中,  $R^5$  是烷基。在一个实施方案中,  $R^5$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基。在一个实施方案中,  $R^5$  是甲基。具体实例包括但不限于以下化合物:

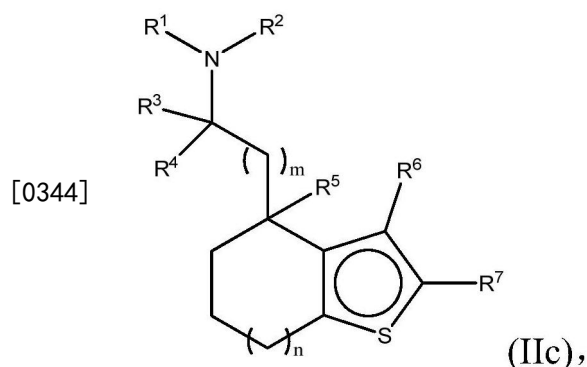


[0340] 在各种实施方案中, 本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法: 精神分裂症的症状域, 精神分裂症的症状亚域, 在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群; 和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群, 包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂, 所述治疗剂包含式 (IIb) 化合物:



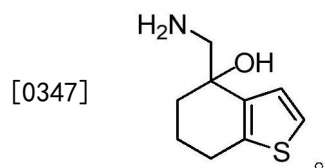
[0342] 或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  和  $n$  如本文其他地方所定义。

[0343] 在各种实施方案中, 本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法: 精神分裂症的症状域, 精神分裂症的症状亚域, 在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群; 和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群, 包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂, 所述治疗剂包含式 (IIc) 化合物:



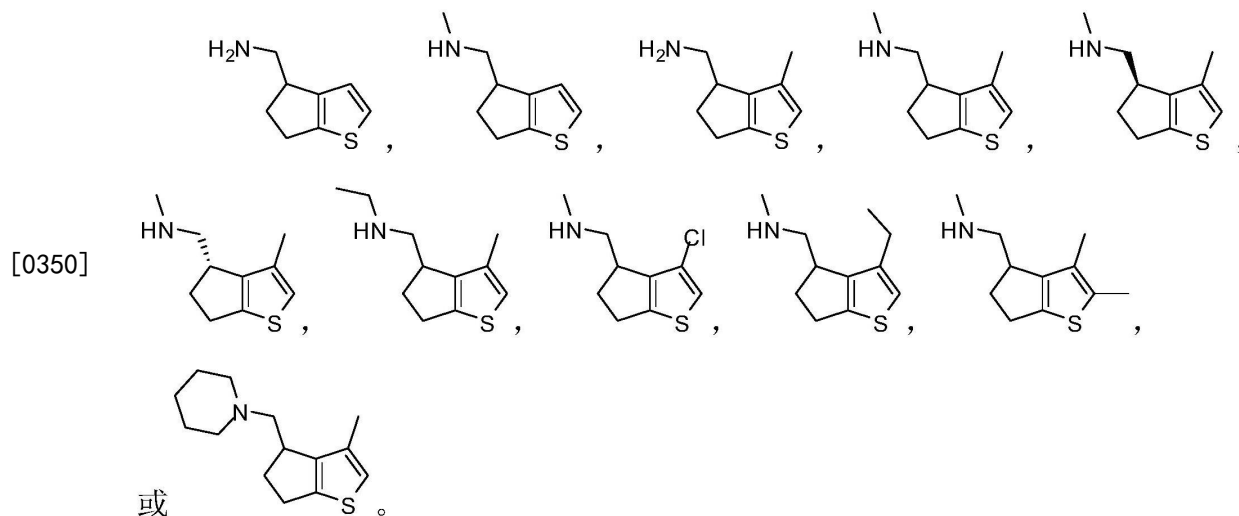
[0345] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0346] 在一个实施方案中, $R^5$ 是OH。具体实例包括但不限于以下化合物:



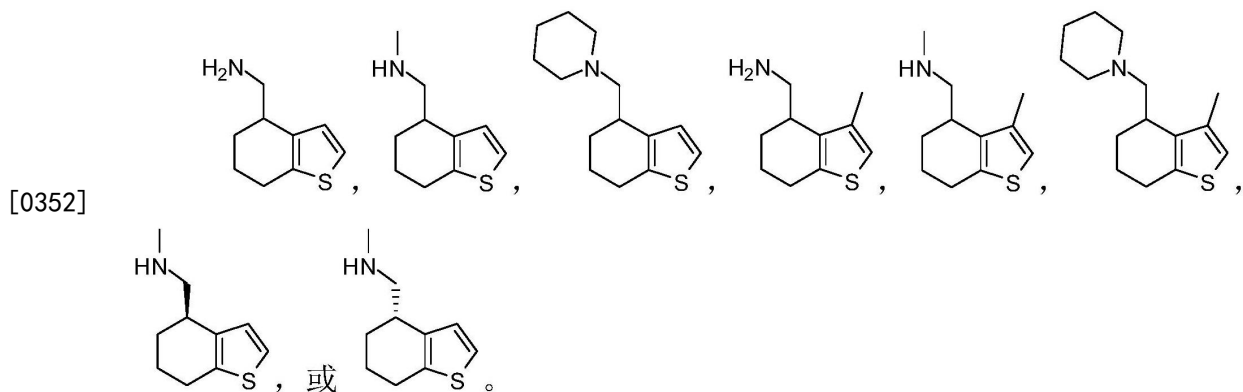
[0348] 在一个实施方案中, $R^5$ 是氢。

[0349] 在一个实施方案中, $n$ 为0。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素(例如F或Cl),或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:

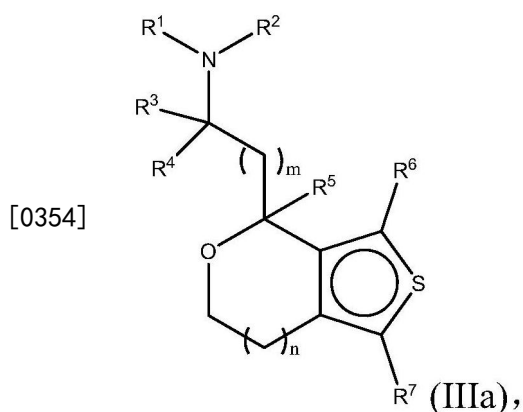


[0351] 在一个实施方案中, $n$ 为1。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基(例如,哌啶基)。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:



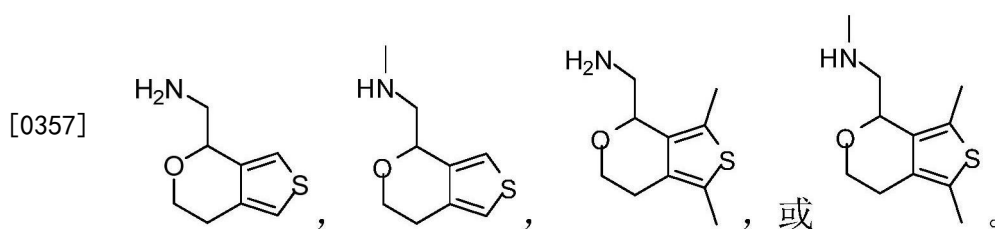


[0353] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(IIIa)化合物:

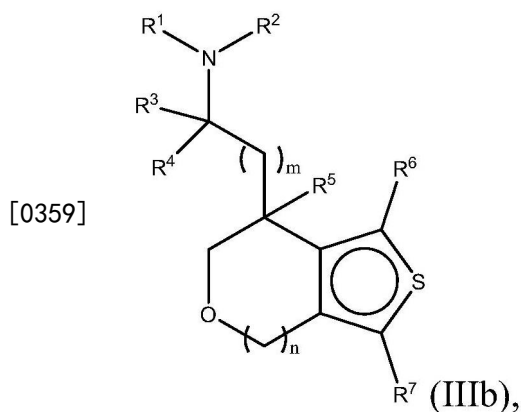


[0355] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0356] 在一个实施方案中, $R^1, R^2, R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:

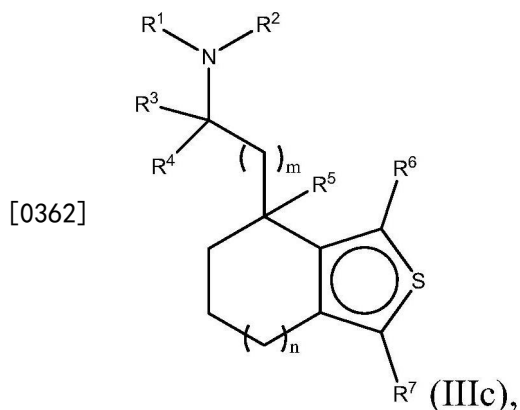


[0358] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出显著症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(IIIb)化合物:



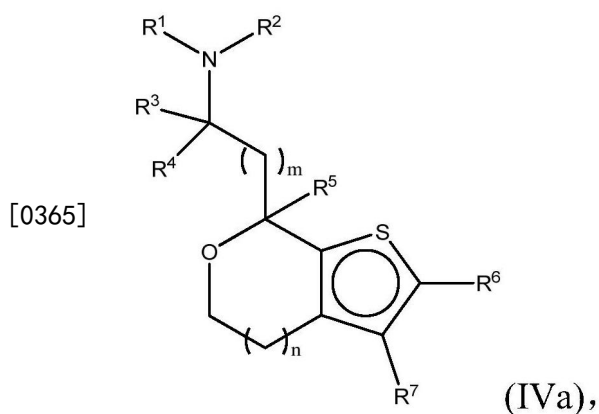
[0360] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0361] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出显著症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(IIIc)化合物:



[0363] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0364] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(IVa)化合物:



[0366] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0367] 在一个实施方案中, $m$ 为0或1。在一个实施方案中, $n$ 为1或2。在一个实施方案中, $m$ 为0且 $n$ 为1。在一个实施方案中, $n$ 为0或1。在一个实施方案中, $n$ 为0。

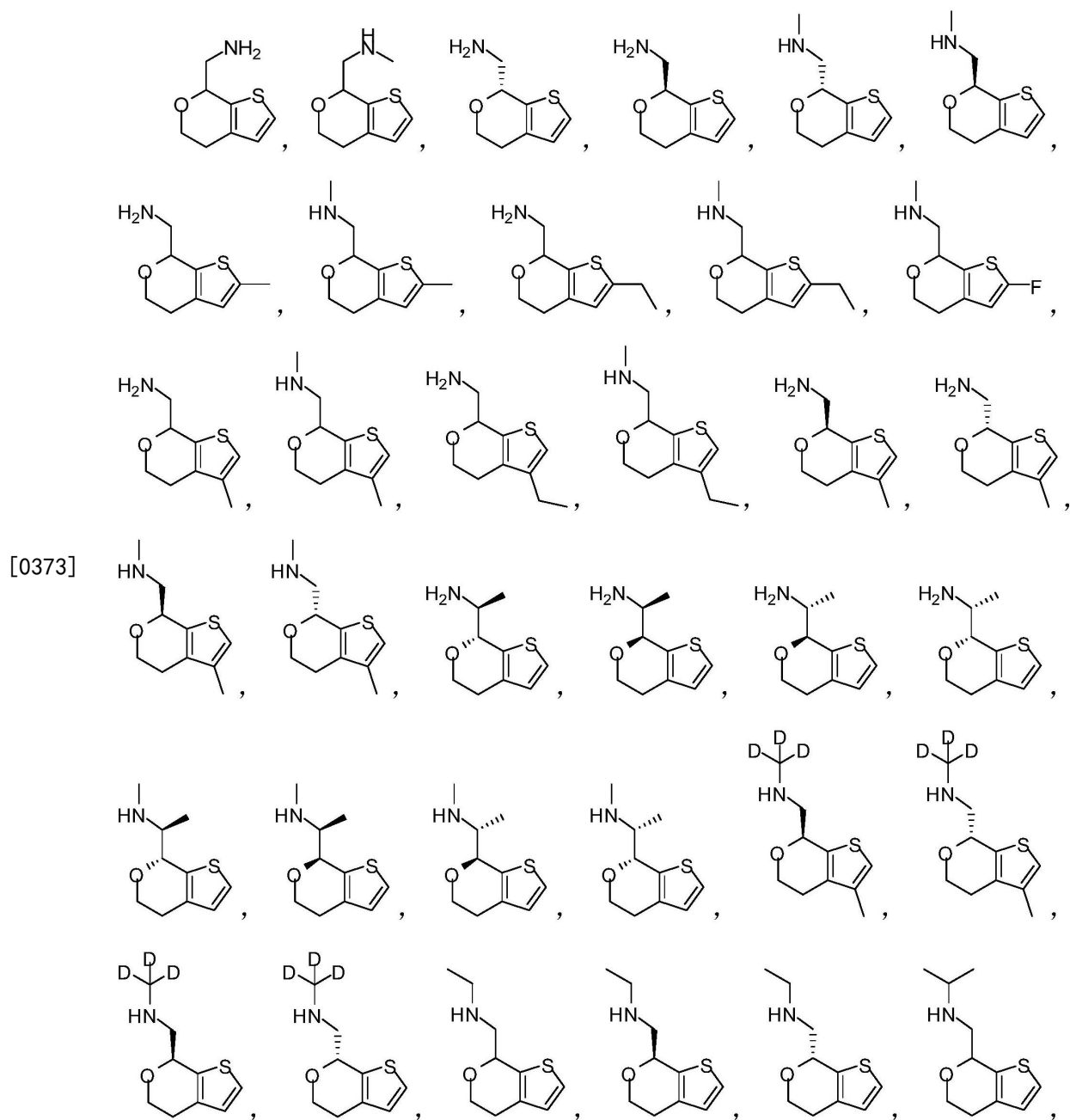
[0368] 在一个实施方案中, $R^5$ 是氢。

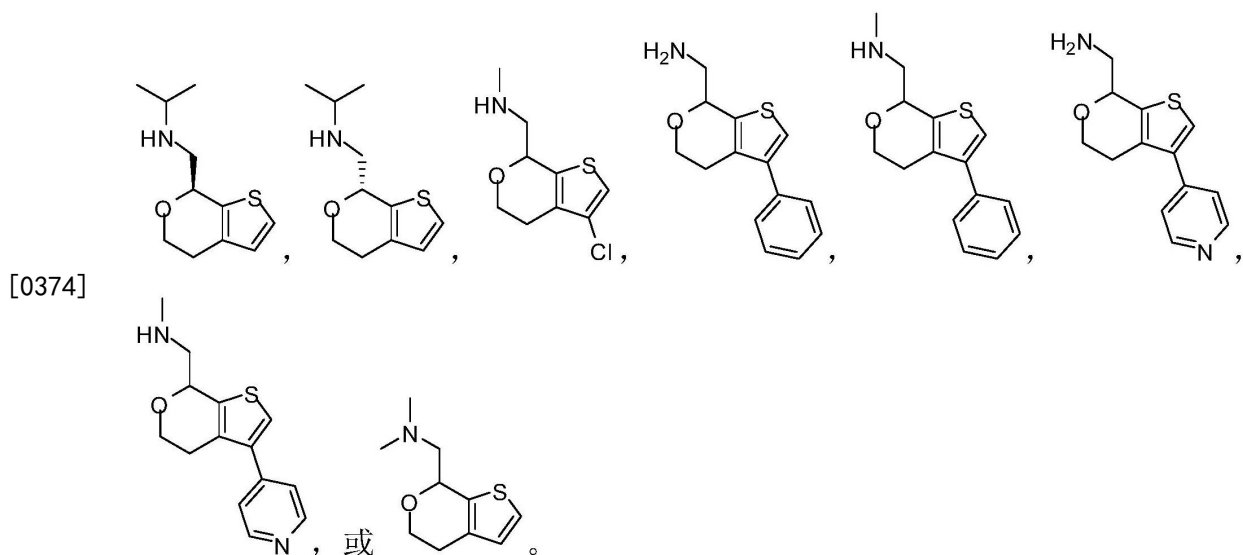
[0369] 在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢, $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基或丙基(例如,正丙基或异丙基)),或 $C_3-C_6$ 环烷基(例如环丙基))。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢或 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基或丙基(例如,正丙基或异丙基))。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为 $C_1-C_4$ 烷基,其中烷基中的一个或多个氢被氘(例如 $CD_3$ )取代。

[0370] 在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢或 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基或丙基(例如,正丙基或异丙基))。在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢。

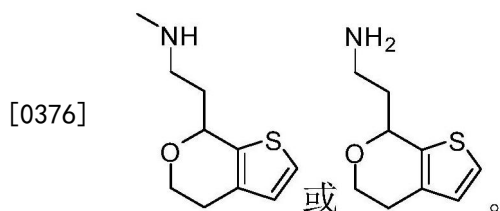
[0371] 在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素(例如F或Cl), $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基,乙基,丙基或 $CF_3$ ),芳基(例如苯基),杂芳基(例如,吡啶基),杂环基(例如,吡咯烷基、哌啶基或吗啉基),烷氧基(例如,OMe),或氨基烷基(例如, $NMe_2$ ),其各自任选被取代。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素, $C_1-C_4$ 烷基,芳基,杂芳基,杂环基,烷氧基或氨基烷基。在一个实施方案中, $C_1-C_4$ 烷基任选地被一个或多个氟取代。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,氟,氯,甲基, $CF_3$ ,乙基,丙基,异丙基,苯基,吡啶基,吡咯烷基,哌啶基,吗啉基,甲氧基或二甲基氨基。

[0372] 具体实例包括但不限于以下化合物:





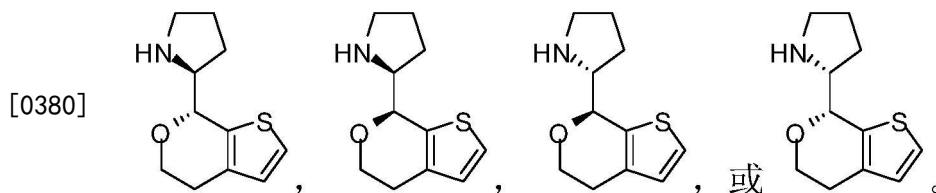
[0375] 在一个实施方案中,  $m$  为 1。具体实例包括但不限于以下化合物:



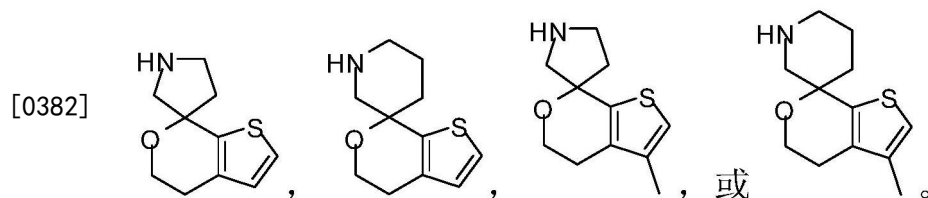
[0377] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基, 其各自任选被取代。在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基 (例如, 吡咯烷基或哌啶基)。实例包括但不限于氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 氮杂环庚烷基, 吗啉基, 咪唑基, 哌嗪基和  $N$ -甲基-哌嗪基。具体实例包括但不限于以下化合物:



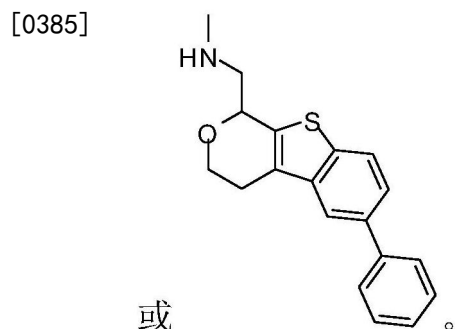
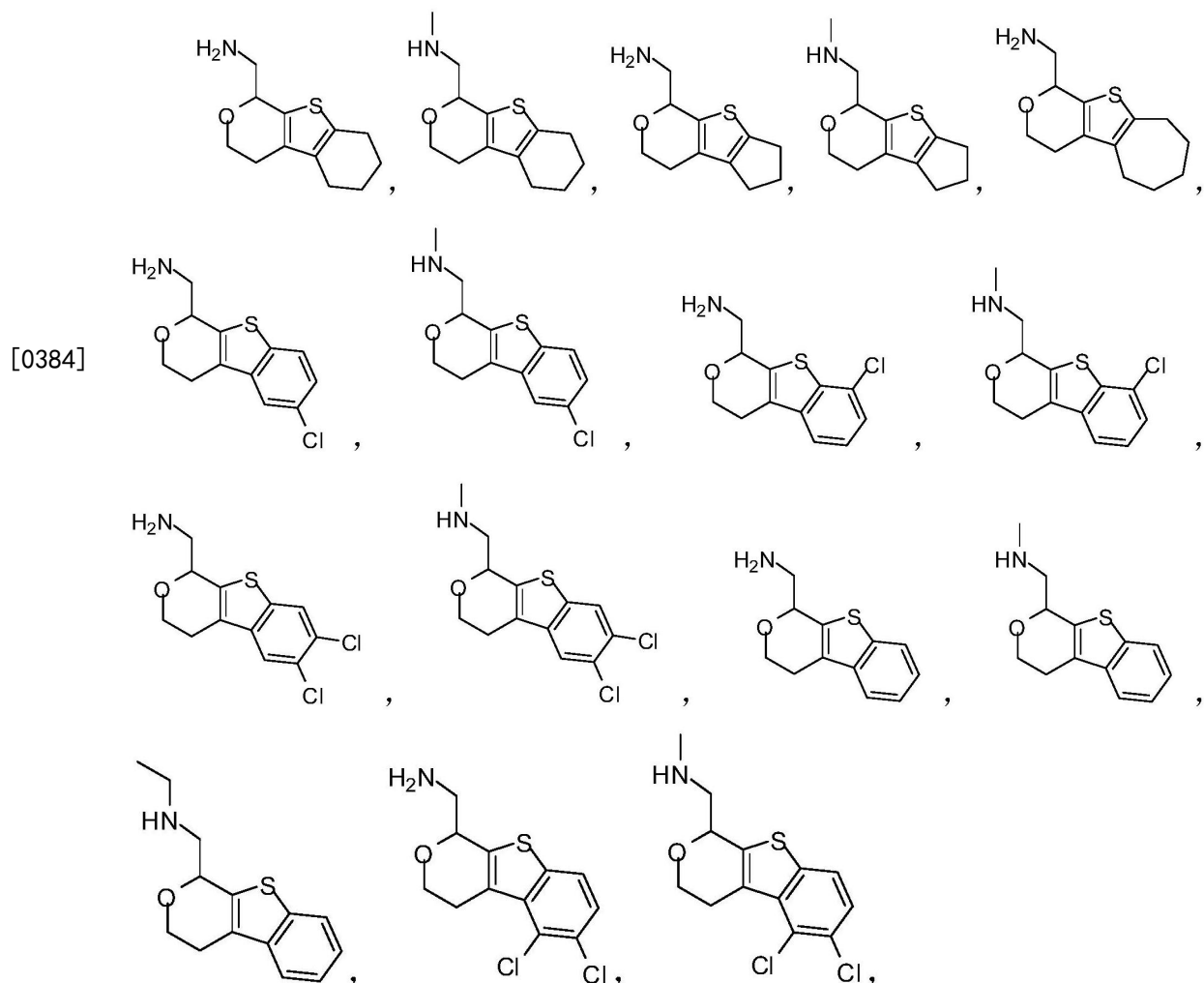
[0379] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^3$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基环 (例如, 吡咯烷, 包括例如未取代的吡咯烷和  $N$ -甲基-吡咯烷)。具体实例包括但不限于以下化合物:



[0381] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基。实例包括但不限于吡咯烷基和哌啶基。具体实例包括但不限于以下化合物:

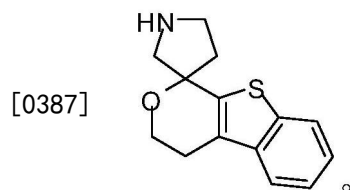


[0383] 在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成芳基 (例如, 苯基) 或环烷基 (例如, 5-, 6- 或 7- 元) 环, 其中每个环是任选取代的 (例如, 被一个或多个卤素或苯基取代)。在一个实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基。实例包括但不限于苯基, 环戊烯基, 环己烯基和环庚烯基。具体实例包括但不限于以下化合物:

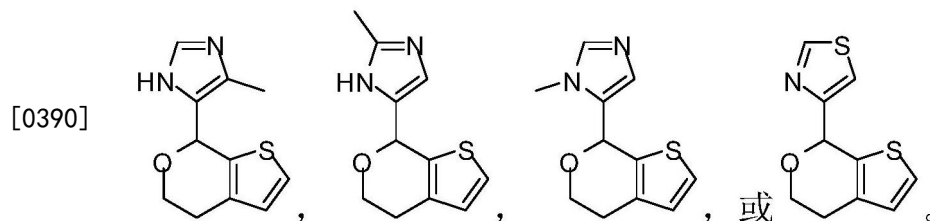
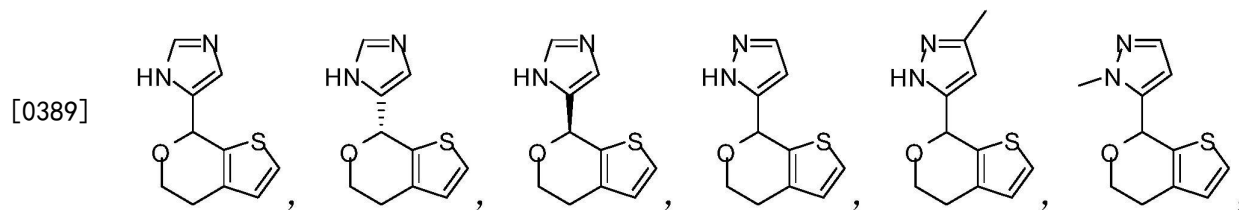


[0386] 在一个实施方案中,  $R^1$  和  $R^5$  与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基 (例

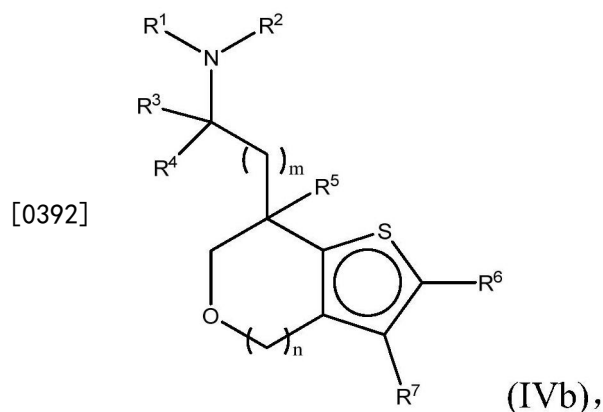
如,吡咯烷基), $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基(例如,苯基)。具体实例包括但不限于以下化合物:



[0388] 在一个实施方案中, $m$ 为0且 $R^3$ 和 $R^4$ 结合在一起形成双键并与 $R^1$ 和/或 $R^2$ 以及它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基。在一个实施方案中,杂芳基含有选自N,O和S的一个或多个杂原子。实例包括但不限于咪唑基,吡唑基或噻唑基。具体实例包括但不限于以下化合物:

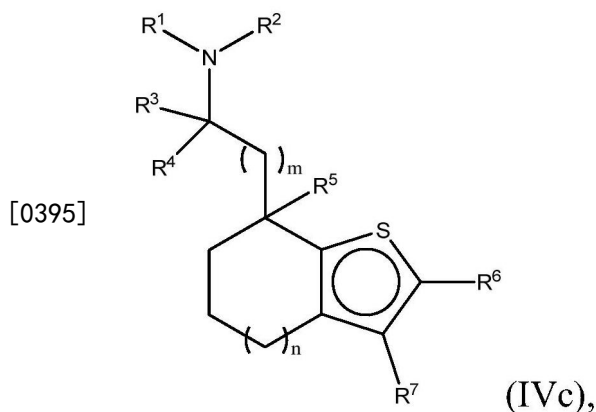


[0391] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出显著症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(IVb)化合物:



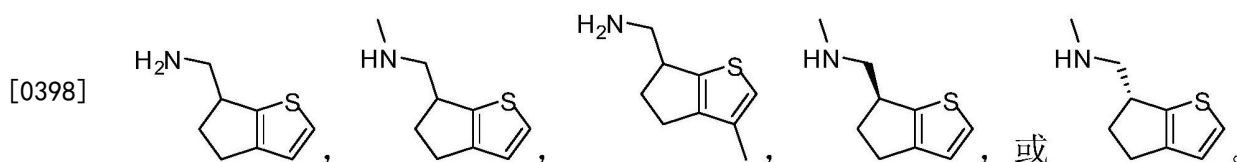
[0393] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1$ , $R^2$ , $R^3$ , $R^4$ , $R^5$ , $R^6$ , $R^7$ , $m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

[0394] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出显著症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(IVc)化合物:

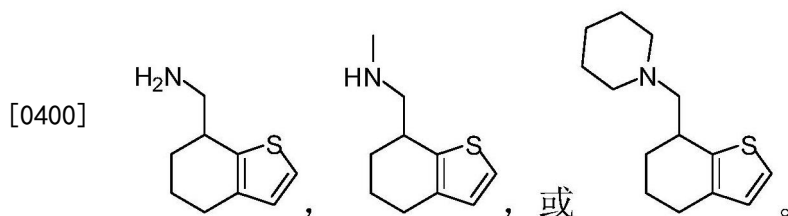


[0396] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。

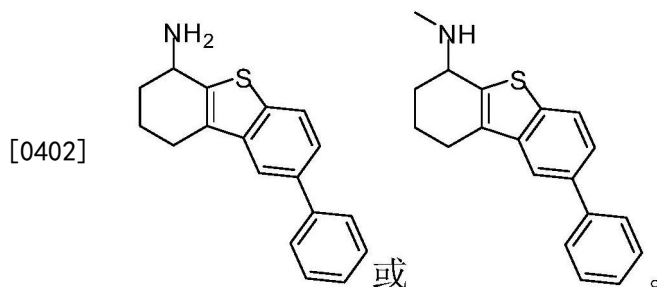
[0397] 在一个实施方案中, $n$ 为0。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素(例如F或Cl),或任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:



[0399] 在一个实施方案中, $n$ 为1。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基(例如,哌啶基)。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:



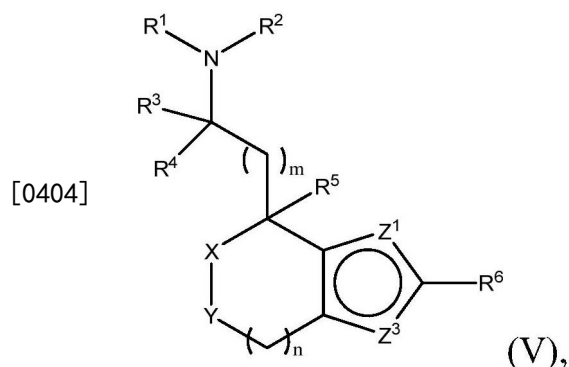
[0401] 在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成芳基(例如,苯基)或环烷基(例如,5-,6-或7-元)环,其中每个环是任选取代的(例如,被一个或多个卤素或苯基取代)。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基。实例包括但不限于苯基,环戊烯基,环己烯基和环庚烯基。具体实例包括但不限于以下化合物:



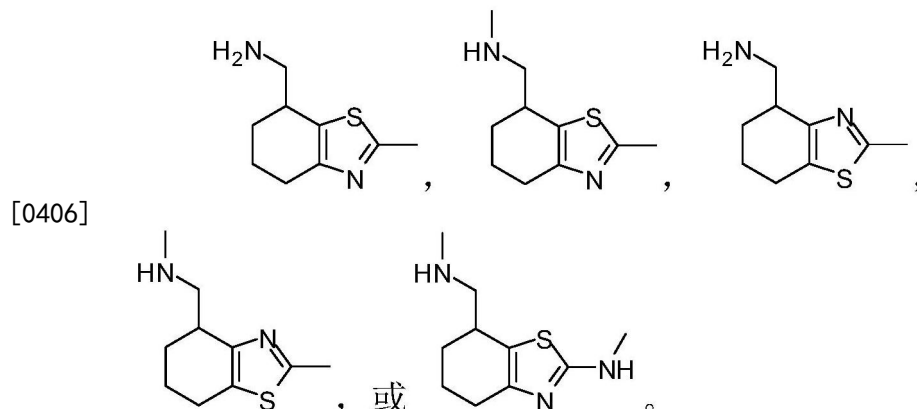
[0403] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中具有突出症状的受试者亚群;



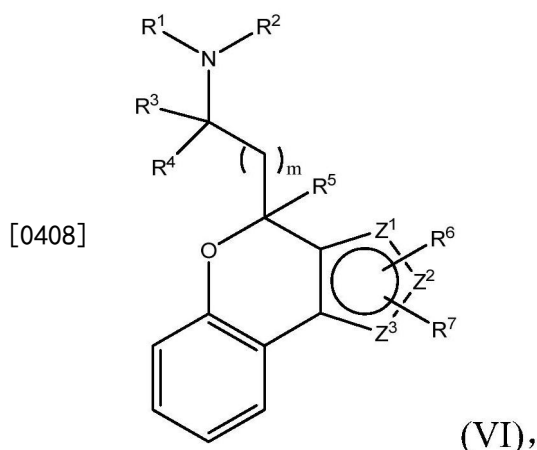
和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(V)化合物:



[0405] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z^1, Z^3, X, Y, m$ 和 $n$ 如本文其他地方所定义。在一个实施方案中, $Z^1$ 为N且 $Z^3$ 为S。在一个实施方案中, $Z^1$ 为S且 $Z^3$ 为N。在一个实施方案中, $X$ 和 $Y$ 为 $CH_2$ 。在一个实施方案中, $m$ 为0且 $n$ 为1。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。在一个实施方案中, $R^3, R^4$ 和 $R^5$ 是氢。在一个实施方案中, $R^6$ 是氢,卤素(例如F或Cl),任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基),或任选取代的氨基(例如氨基烷基,例如甲氨基)。具体实例包括但不限于以下化合物:



[0407] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出显著症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含式(VI)的化合物:



[0409] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0410]  $Z^1, Z^2$ , 和  $Z^3$  中的两个是C,  $Z^1, Z^2$ , 和  $Z^3$  中的一个S;

[0411]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,其各自任选被取代;或(ii)  $-(CH_2)_p-R^8$ ,其中 $R^8$ 是 $SO_2$ 烷基或 $SO_2$ 芳基,它们各自任选被取代;或(iii)  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或杂芳基;

[0412]  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地为(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,其各自任选被取代;或(ii)  $-(CH_2)_p-R^9$ ,其中 $R^9$ 是 $CF_3$ ,CN,硝基,氨基,羟基或环烷氧基,其各自任选被取代;或(iii)  $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基;或(iv)  $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基, $R^4$ 是(i)或(ii);或(v)  $R^3$ 和 $R^4$ 结合在一起形成双键,并与 $R^1$ 和/或 $R^2$ 以及它们所连接的原子一起形成任选取代的杂芳基;

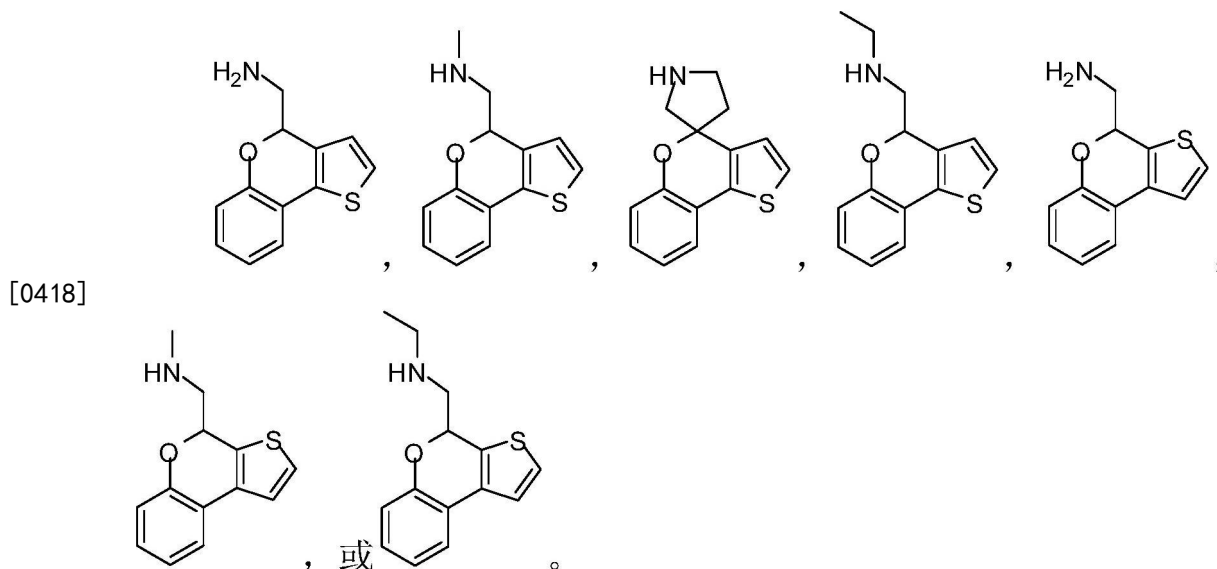
[0413]  $R^5$ 是(i)氢,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,它们各自任选被取代;或(ii)  $-(CH_2)_p-R^{10}$ ,其中 $R^{10}$ 是 $CF_3$ ,CN,硝基,氨基,羟基或环烷氧基,其各自任选被取代;或(iii)  $R^5$ 和 $R^1$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基;

[0414]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为(i)氢,卤素,烷基,烷氧基,氨基烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基或芳烷基,其各自任选被取代;或(ii)  $-(CH_2)_p-R^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 是 $CF_3$ ,CN,硝基,氨基,羟基,环烷氧基,杂芳基或杂环基,它们各自任选被取代;或(iii)  $R^6$ 和 $R^7$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的芳基,杂芳基,环烷基或杂环基;和

[0415]  $m$ 是0,1或2;

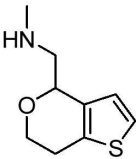
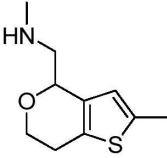
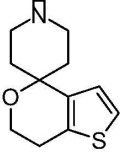
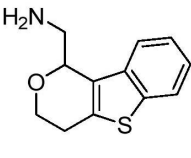
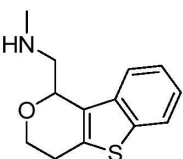
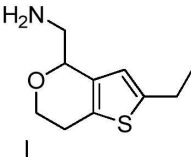
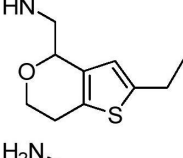
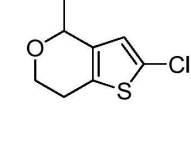
[0416]  $p$ 每次出现独立地为0,1或2。

[0417] 在一个实施方案中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Z^1, Z^2, Z^3$ , 和 $m$ 如本文其他地方所定义。在一个实施方案中, $Z^1$ 和 $Z^2$ 是C,并且 $Z^3$ 是S。在一个实施方案中, $Z^1$ 是S,并且 $Z^2$ 和 $Z^3$ 是C。在一个实施方案中, $m$ 是0。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地是氢或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^4$ 是氢。在一个实施方案中, $R^5$ 是氢。在一个实施方案中, $R^1$ 和 $R^5$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基(例如吡咯烷基)。在一个实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢,卤素(例如F或Cl),或任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基(例如甲基或乙基)。具体实例包括但不限于以下化合物:

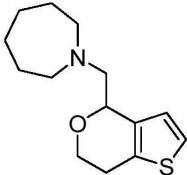
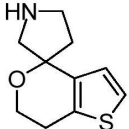
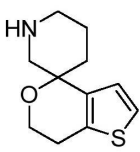
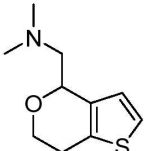
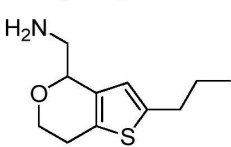
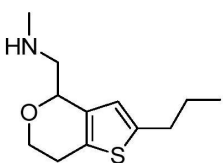
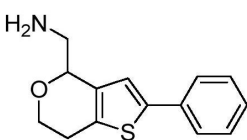
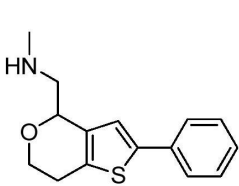


[0419] 在各种实施方案中,本文提供了用于治疗以下一种或多种的方法:精神分裂症的症状域,精神分裂症的症状亚域,在精神分裂症的症状域中突出显著症状的受试者亚群;和/或在精神分裂症的症状亚域中具有突出症状的受试者亚群,包括向受试者施用治疗或预防有效量的治疗剂,所述治疗剂包含一种或多种下列化合物:

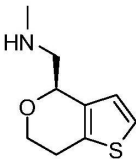
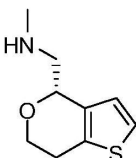
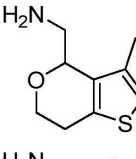
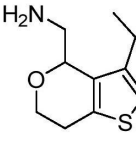
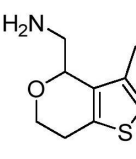
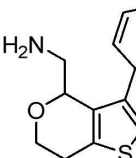
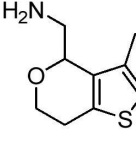
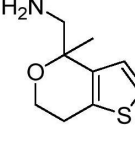
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
1		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 9.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).
2		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 9.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).
3		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 9.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
4		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.24 分, $M^+$ 184 @ 0.26 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.30 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 2.57, 8.80$ Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
5		HCl	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, $J = 3.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
6		HCl	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.22 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 5.50$ Hz, 2H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H).
[0421] 7		HCl	LC-MS (3.0 分方法): 0.98 分, $M^+$ 220 ; $^1H$ -NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.00 (m, 2H).
8		HCl	LC-MS (3.0 分方法): 1.00 分, $M^+$ 234 ; $^1H$ -NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).
9		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H).
10		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.07 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.94-4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.46-3.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.24-1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
11		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6 + D_2O$ ): 7.02 (s, 1H), 4.81-4.78 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.35-3.29 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 13.3$ Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H).

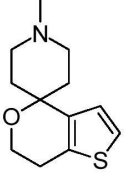
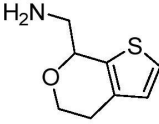
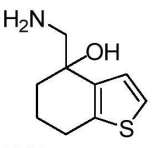
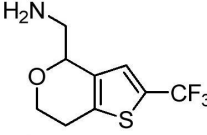
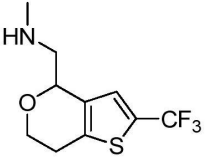
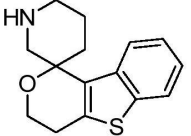
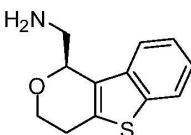

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
12		HCl	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.26 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.98-4.94 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.47-3.36 (d, $J = 29.1$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.56 (s, 3H). GC-MS m/z 139 ( $M^+$ ); $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, $J = 12.43$ Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H). GC-MS m/z 211 ( $M^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.12-7.11 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.79-6.78 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 4.85-4.82 (dd, $J_1 = 2.04$ Hz, $J_2 = 8.82$ Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, $J = 14.80$ Hz, 3H).
13		HCl	
14		FB	
[0422] 15		FB	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.12-7.10 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 6.79-6.78 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 4.82-4.79 (dd, $J_1 = 2.34$ Hz, $J_2 = 9.18$ Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). GC-MS m/z 209 ( $M^+$ ); $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.35 (br s, 1H), 9.03 (br s, 9.03, 1H), 7.41-7.40 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 5.08-5.05 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.62-3.58 (d, $J = 12.82$ Hz, 1H), 3.22-3.14 (t, $J = 11.65$ Hz, 1H), 2.96-2.72 (m, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H). GC-MS m/z 223 ( $M^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.10-7.08 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 6.86-6.84 (d, $J = 4.95$ Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 4H).
16		HCl	
17		FB	
18		FB	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.10-7.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
19		FB	GC-MS m/z 251 ( $M^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 7.28-7.27 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 7.03-7.02 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.68-4.64 (t, J = 5.82 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 8H), 1.55 (s, 8H).
20		HCl	$^1H$ NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
21		HCl	$^1H$ NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
22		formate	$^1H$ NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.14 (apd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (dr, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.04-2.77 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).
23		HCl	$^1H$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 8.18 (br s, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.84-4.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.95-2.66 (m, 5H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.04-0.92 (t, J = 7.32 Hz, 3H).
24		HCl	$^1H$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.11 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95-4.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 3H).
25		HCl	$^1H$ NMR (DMSO- $d^6$ + D <sub>2</sub> O): 7.59-7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.38 (t, 3H), 7.32-7.27 (t, 1H), 4.90-4.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.45-3.40 (dd, J <sub>1</sub> = 2.8 Hz, J <sub>2</sub> = 13.3 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H).
26		HCl	$^1H$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 9.01 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.53-2.48 (t, J = 5.31 Hz, 3H).

[0423]

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
27		HCl	LC-MS (6 分方法基于 209 实验室设备): 0.24 分, $M^+$ 184 @ 0.26 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.30 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 2.57, 8.80$ Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
28		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.24 分, $M^+$ 184 @ 0.26 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.30 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 2.57, 8.80$ Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
29		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, $J = 10.66$ Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H).
30		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.06 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, $J = 7.41$ Hz, 3H).
31		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 7.96 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.92-4.90 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09-3.08 (d, $J = 3.96$ Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.43-2.38 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, $J = 7.31$ Hz, 3H).
32		HCl	$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6 + D_2O$ ): 7.46-7.35 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 5.27-5.24 (d, $J = 8.49$ Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.47-2.46 (d, $J = 2.85$ Hz, 1H).
33		HCl	GC-MS $m/z$ 197 ( $M^+$ ); $^1H$ NMR ( $D_2O$ ): 4.95-4.91 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.30-3.28 (d, $J = 5.01$ Hz, 2H), 2.76-2.72 (t, $J = 5.33$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).
34		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.48 分, $M^+$ 184 @ 0.48 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.33-3.00 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).

[0424]

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
35		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.17-1.18 (m, 4H).
36		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.77 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H).
37		formate	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H).
38		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.44 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.86 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H).
[0425] 39		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.42 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84 (t, J = 13.0, 1H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
40		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 1.5, 5.5 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.00 (dt, J = 1.5, 5.5 Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.27 (tq, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 2.0, 14.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
41		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 1.5, 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
42		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 1.5, 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).



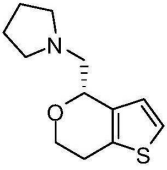
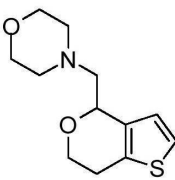
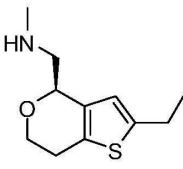
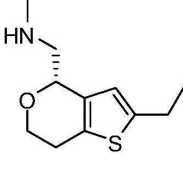
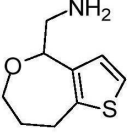
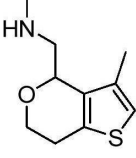
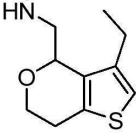
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
43		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.26 (d, $J = 5.1$ , Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, $J = -6.8$ Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
44		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 2.93, 13.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 8.06, 13.2$ Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
45		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 2.93, 13.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 8.06, 13.2$ Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
46		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.26 (d, $J = 5.1$ , Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, $J = -6.8$ Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
[0426] 47		HCl	LC-MS $m/z$ 247.2 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.83-8.81 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 8.38 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 5.02-5.00 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 3H).
48		HCl	LC-MS $m/z$ 261.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.61 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.84-8.82 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 5.16-5.13 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, $J = 5.19$ Hz, 3H).
49		HCl	LC-MS $m/z$ 247.2 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.11 (br s, 1H), 8.98-8.95 (d, $J = 4.83$ Hz, 1H), 8.51-8.48 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 8.35 (br s, 3H), 7.94-7.86 (m, 2H), 4.99-4.97 (d, $J = 7.74$ Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 3H).
50		HCl	LC-MS $m/z$ 261.2 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.37 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, $J = 5.01$ Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 5.10-5.08 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, $J = 5.31$ Hz, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
51		HCl	LC-MS m/z 247.2 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 8.87-8.85 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 8.22 (br s, 3H), 8.09-8.07 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.62-5.60 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H).
52		HCl	LC-MS m/z 261.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 9.72 (br s, 1H), 8.88-8.86 (d, J = 6.75 Hz, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.17-8.15 (d, J = 6.75 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 5.77-5.73 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.42-2.41 (t, J = 5.28 Hz, 3H).
53		HCl	LC-MS m/z 247.2 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 8.97-8.96 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.84-8.83 (d, J = 4.53 Hz, 1H), 8.54-8.51 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 8.07-7.95 (dd, J <sub>1</sub> = 5.49 Hz, J <sub>2</sub> = 8.01 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.50-5.47 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H).
[0427]			LC-MS m/z 261.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 9.26 (br s, 1H), 8.90-8.89 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 8.79-8.77 (dd, J <sub>1</sub> = 1.22 Hz, J <sub>2</sub> = 5.27 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.39-8.36 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.87-7.83 (dd, J <sub>1</sub> = 5.43 Hz, J <sub>2</sub> = 7.83 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.59-5.56 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.39-2.35 (t, J = 5.28 Hz, 3H).
54		HCl	LC-MS m/z 253.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> + D <sub>2</sub> O): 4.69-4.67 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.28-3.22 (dd, J <sub>1</sub> = 2.52 Hz, J <sub>2</sub> = 13.30 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.56 (s, 5H), 1.47-1.46 (m, 2H).
55		HCl	LC-MS m/z 277.3 (M+ Na <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 8.01 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 4.74-4.72 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 5H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H).
56		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
57		HCl	

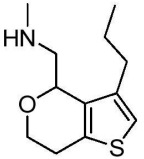
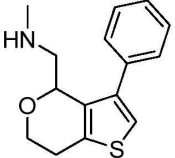
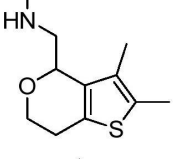
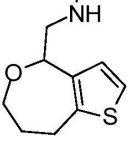
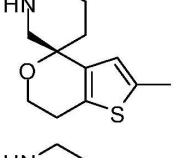
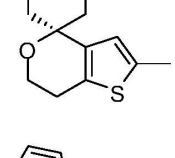
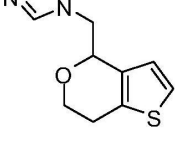
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
58		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, $J = 3.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). LC-MS $m/z$ 200.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 8.11 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.76-4.73 (d, $J = 7.14$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).
59		HCl	LC-MS $m/z$ 214.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 9.09 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.87-4.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 4H).
60		HCl	LC-MS $m/z$ 213.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6 + \text{D}_2\text{O}$ ): 5.74 (s, 1H), 4.71-4.68 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H).
61		HCl	LC-MS $m/z$ 227.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 9.11 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.87-4.83 (d, $J = 9.54$ Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 7H), 2.58-2.55 (m, 4H).
62		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).
63		HCl	LC-MS $m/z$ 184.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 8.04 (s, 3H), 7.36-7.34 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 6.85-6.84 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 4.76-4.74 (d, $J = 7.38$ Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H).
64		HCl	LC-MS $m/z$ 207.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 14.65 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 6.74-6.72 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H).
65		HCl	

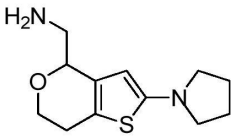
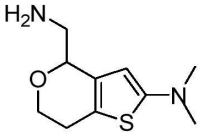
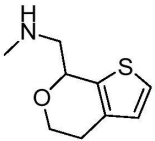
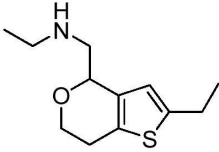
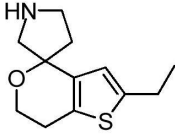
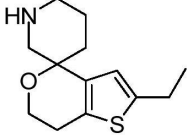
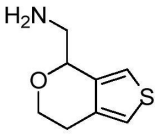
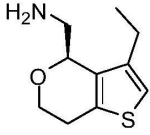
[0428]

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
66		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
67		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
68		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 3.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 8.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 2.0, 16.0$ Hz, 1H).
[0429] 69		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 8.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 1H).
70		HCl	LC-MS $m/z$ 238.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.57 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, $J = 9.62$ Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.89-3.55 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, $J = 16.44$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 4H).
71		HCl	LC-MS $m/z$ 252.3 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.36 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.07-5.04 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.23-1.18 (t, $J = 7.49$ Hz, 3H).
72		HCl	LC-MS (6 分方法): broad peak at 0.23-0.67 分, $\text{M}^+$ 224 @ 0.56 min.; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.28 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.90, 12.8$ Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
73		HCl	LC-MS (6 分方法基于 209 实验室设备): broad peak at 0.23-0.67 分, $M^+$ 224 @ 0.56 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.28 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.90, 12.8$ Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).
74		HCl	LC-MS (6 分方法): 2.24 分, $M^+$ 240 @ 2.25 min.; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.30 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 2.57, 10.3$ Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, $J = 2.93, 13.2$ Hz, 1H), 3.70-3.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H).
75		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.6 min, $M^+$ 212 @ 1.71 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 2.93, 12.8$ Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).
76		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.6 min, $M^+$ 212 @ 1.71 min; $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 2.93, 12.8$ Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).
77		HCl	$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 3.5, 10.0$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 5.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 3.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H).
78		HCl	LC-MS $m/z$ 198.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, $J = 6.63$ Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, $J = 1.68$ Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
79		HCl	LC-MS $m/z$ 212.3 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H).

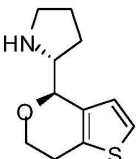
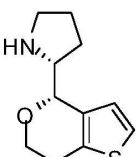
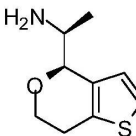
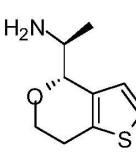
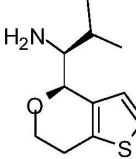
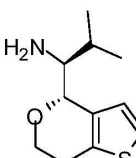
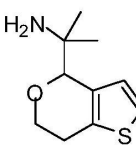
[0430]

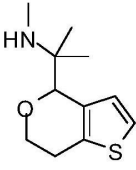
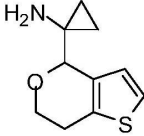
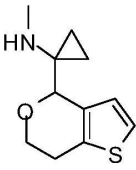
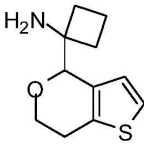
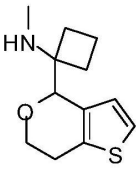
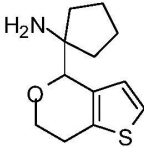
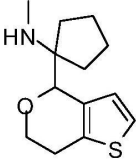
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
80		HCl	LC-MS m/z 226.0 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.99 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.04-5.01 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46-2.40 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 7.31 Hz, 3H).
81		HCl	LC-MS m/z 260.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.55-7.39 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (dd, J <sub>1</sub> = 3.3 Hz, J <sub>2</sub> = 12.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).
82		HCl	LC-MS m/z 212.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.10 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 4.98-4.95 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
[0431] 83		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 4.5, 12.5 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
84		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
85		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
86		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.85 min, M <sup>+</sup> 221 @ 1.83 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 2.57, 14.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 6.60, 14.3 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
87		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.64 (dd, J = 3.0, 9.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 3.5, 11.5 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.87 (td, J = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.5, 13.0 Hz, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 1.96-1.89 (td, J = 5.0, 12.5 Hz, 1H).
88		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.28 分, M <sup>+</sup> 213 @ 0.33 min.; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.61 (dd, J = 3.0, 10.0 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.86 (td, J = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.92 (td, J = 4.0, 13.0 Hz, 1H).
89		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.27-0.45 min, M <sup>+</sup> 184 @ 0.38 min.; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H).
[0432] 90		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.37 min, M <sup>+</sup> 226 @ 1.44 min.; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.60 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.27 (t, 3H).
91		HCl	LC-MS m/z 224.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): 6.75 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.52 Hz, 3H).
92		HCl	LC-MS m/z 238.3 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.04 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.93-3.89 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.24-1.19 (t, J = 7.52 Hz, 3H).
93		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.71 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 7.5, 13.0 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).
94		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.49-1.01 min, M <sup>+</sup> 198 @ 0.73 min.; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J <sub>1</sub> = 3.5 Hz, J <sub>2</sub> = 9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).

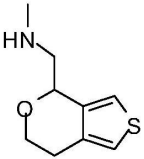
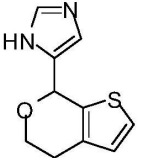
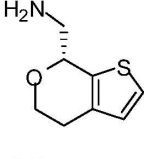
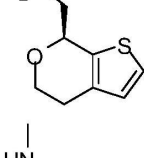
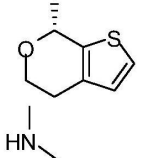
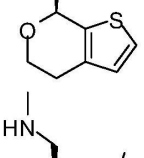
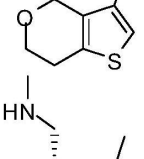
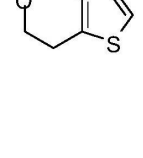
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
95		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.49-1.01 min, M <sup>+</sup> 198 @ 0.73 min; <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> ): 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J <sub>1</sub> = 3.5 Hz, J <sub>2</sub> = 9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).
96		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.37 min, M <sup>+</sup> 187 @ 0.35 min.; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.27 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 8.43, 12.8 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H).
97		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.936-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).
[0433] 98		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.50 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 4.0, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 4.0, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H).
99		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.51 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H).
100		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.53 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.2, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 3.2, 2.7 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.24 (t, J = 3H).
101		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.54 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.02 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.25 (t, J = 1.9 Hz, 3H).



化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
102		HCl	LC-MS: $m/z$ 210 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, $J = 5.19$ Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, $J = 5.22$ Hz, 1H), 5.06-5.05 (d, $J = 2.10$ Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).
103		HCl	LC-MS: $m/z$ 210 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 9.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, $J = 4.50$ Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, $J = 4.20$ Hz, 1H), 4.89-4.88 (d, $J = 4.20$ Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 4H).
104		HCl	LC-MS: $m/z$ 184 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.39 (s, 3H), 7.40-7.38 (d, $J = 5.16$ Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, $J = 5.22$ Hz, 1H), 4.99-4.98 (d, $J = 1.78$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (dd, $J = 11.24$ Hz, 5.12 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 0.91-0.89 (d, $J = 6.69$ Hz, 3H).
[0434]			LC-MS: $m/z$ 184 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.84 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 4.71-4.70 (d, $J = 2.11$ Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
105		HCl	LC-MS: $m/z$ 212 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.59 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, $J = 5.40$ Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H).
106		HCl	LC-MS: $m/z$ 212 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.33-7.31 (d, $J = 5.40$ Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H).
107		HCl	LC-MS: $m/z$ 198 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.16 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, $J = 5.28$ Hz, 1H), 6.98-6.97 (d, $J = 5.22$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.50 (dd, $J = 10.85$ Hz, 3.20 Hz, 1H), 2.96-2.74 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).
108		HCl	

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
109		HCl	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.34-7.32 (dd, <i>J</i> = 5.03 Hz, 5.03 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, <i>J</i> = 5.34 Hz, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, <i>J</i> = 11.13 Hz, 2.94 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).
110		HCl	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8.25-8.21 (brs, 3H), 7.40-7.39 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 7.25-7.23 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H).
111		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.03 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, <i>J</i> = 4.51 Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, <i>J</i> = 3.92 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.01 (m, 4H).
[0435] 112		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 7.86 (s, 3H), 7.37-7.36 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 7.05-7.04 (d, <i>J</i> = 5.31 Hz, 1H), 4.10-4.05 (dd, <i>J</i> = 11.49 Hz, 4.71 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H).
113		HCl	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 4H).
114		HCl	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 7.85 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, <i>J</i> = 4.82 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, <i>J</i> = 4.83 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.61-3.54 (t, <i>J</i> = 10.24 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.54 (s, 2H).
115		HCl	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8.66 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, <i>J</i> = 3.95 Hz, 1H), 7.00-9.99 (d, <i>J</i> = 3.96 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
116		HCl	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.73 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, <i>J</i> = 4.84 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, <i>J</i> = 4.85 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 8H), 1.26 (s, 1H).
117		HCl	LC-MS: m/z 252 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.45-7.44 (d, <i>J</i> = 4.88 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, <i>J</i> = 1.86 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.32 (m, 10H).
118		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.48-9.47 (d, <i>J</i> = 2.07 Hz, 1H), 8.40-8.39 (d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 4.89-4.87 (d, <i>J</i> = 5.31 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.13-1.84 (m, 4H).
[0436] 119		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.94 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, <i>J</i> = 4.20 Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 5.05-5.04 (d, <i>J</i> = 2.07 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 4H).
120		HCl	LC-MS: m/z 202 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.19 (s, 3H), 4.89-4.86 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.99-1.98 (d, <i>J</i> = 2.14 Hz, 3H).
121		HCl	LC-MS: m/z 216 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, <i>J</i> = 2.10 Hz, 3H).
122		HCl	LC-MS: m/z 216 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.91-4.85 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 3H).
123		HCl	LC-MS: m/z 230 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.98-4.94 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.22-1.17 (t, <i>J</i> = 7.55 Hz, 3H).

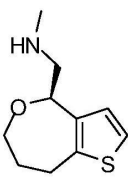
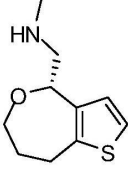
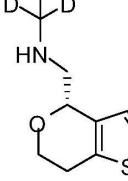
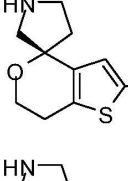
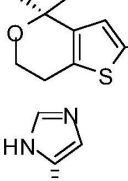
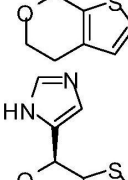
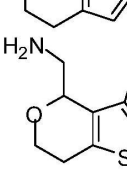

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
124		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H) 2.69 (s, 3H).
125		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.17 min, M <sup>+</sup> 207 @ 1.1 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD-d <sup>4</sup> ): 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
126		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.34 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H).
[0437] 127		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.34 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H).
128		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H).
129		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H).
130		HCl	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
131		HCl	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sup>6</sup> ): 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
132		HCl	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H).
133		HCl	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H).
134		HCl	LC-MS: $m/z$ 184 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 8.15 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.98-4.96 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
135		HCl	LC-MS: $m/z$ 198 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 9.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.62-6.61 (s, $J = 0.95$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 5.09-5.06 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 5H), 2.40 (s, 3H).
136		HCl	LC-MS: $m/z$ 198 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 8.23 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, $J = 7.85$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 1.23-1.18 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H).
137		HCl	LC-MS: $m/z$ 212 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ + $\text{D}_2\text{O}$ ): 6.64 (s, 1H), 5.02-5.00 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 5H), 1.21-1.16 (t, $J = 7.56$ Hz, 3H).
138		HCl	LC-MS: $m/z$ 202 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 9.31-9.29 (d, $J = 6.24$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06-5.03 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 5H).
139		HCl	LC-MS: $m/z$ 184 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, $J = 8.93$ Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

[0438]

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
140		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.87 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.11-5.08 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.09 (s, 3H).
141		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.21 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 1.18-1.14 (t, J = 7.59 Hz, 3H).
142		HCl	LC-MS: m/z 212 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 7.08 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 6H), 1.19-1.14 (t, J = 7.49 Hz, 3H).
[0439] 143		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 2.5, 3.0 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H).
144		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
145		HCl	LC-MS: m/z 154 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.10-7.98 (d, J = 9.68 Hz, 2H), 7.39-7.38 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H).
146		HCl	LC-MS: m/z 168 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.33-7.31 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 6.91-6.90 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.11-2.80 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H).
147		HCl	LC-MS: m/z 228 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.56-9.53 (d, J = 7.21 Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 6.76-6.75 (d, J = 2.46 Hz, 1H), 3.96-3.92 (t, J = 5.45 Hz, 2H), 3.33-3.13 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
148		HCl	LC-MS: m/z 214 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 9.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 6.80-6.79 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 3.98-3.86 (t, J = 5.51 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.30-3.21 (m, 2H), 2.71-2.67 (t, J = 5.01 Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H).
149		HCl	LC-MS: m/z 218 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 7.35-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.65-5.63 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 3H).
150		HCl	LC-MS: m/z 232 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.70-7.62 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.12-7.33 (dd, J = 7.47 Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.85-5.81 (dd, J = 9.36 Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
151		HCl	LC-MS: m/z 244 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.16-10.14 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H).
152		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.17 min, M <sup>+</sup> 238 @ 1.21 min; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
153		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.17 min, M <sup>+</sup> 238 @ 1.21 min; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
154		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H).
155		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H).

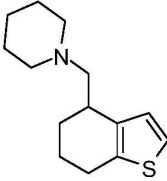
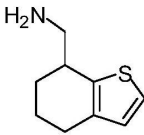
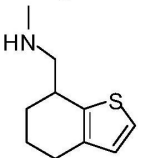
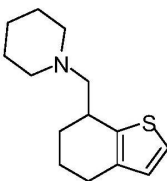
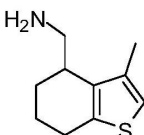
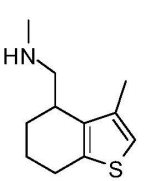
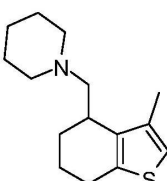
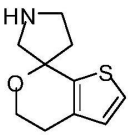
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
156		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
157		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
158		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.19 min, $\text{M}^+$ 187 @ 0.38 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.28 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.57, 12.8$ Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H).
[0441] 159		HCl	LC-MS (6 分方法): 2.03 min, $\text{M}^+$ 224 @ 2.13 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.70$ Hz, 3H).
160		HCl	LC-MS (6 分方法): 2.03 min, $\text{M}^+$ 224 @ 2.13 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.70$ Hz, 3H).
161		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.42 min, $\text{M}^+$ 207 @ 1.41 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 4.76$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
162		HCl	LC-MS (6 分方法): 1.42 min, $\text{M}^+$ 207 @ 1.41 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 4.76$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
163		HCl	LC-MS: $m/z$ 204 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.82-4.80 (d, $J = 6.95$ Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H).



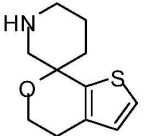
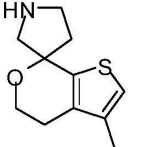
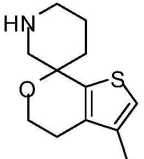
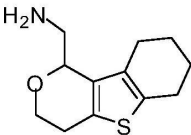
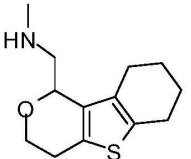
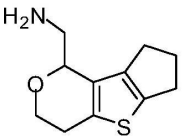
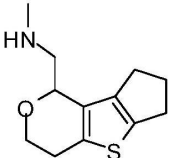
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
164		HCl	LC-MS: m/z 218 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.84 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
165		HCl	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.45 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.56-3.51 (dd, J = 13.12 Hz, 2.68 Hz, 1H), 3.23-3.02 (dd, J = 13.10 Hz, 18.16 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H).
166		HCl	LC-MS: m/z 252 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 9.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.55-3.52 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (s, 1H).
167		HCl	LC-MS: m/z 188 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 6.27-6.26 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H).
168		HCl	LC-MS: m/z 202 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.28 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H), 6.64-6.63 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 3H).
169		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
170		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
171		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.46 min, M <sup>+</sup> 198 @ 0.48 min; <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.99 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 8.43, 12.83 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

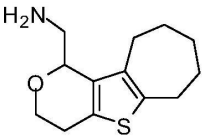
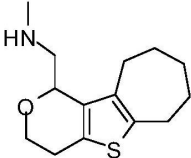
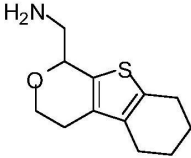
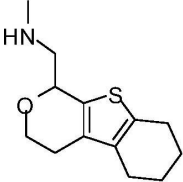
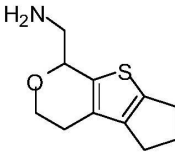
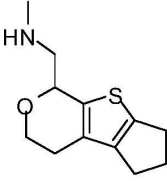
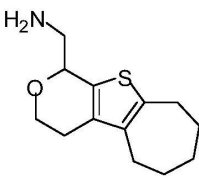
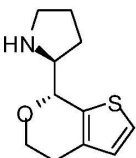
[0442]

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
172		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.46 min, $M^+$ 198 @ 0.48 min; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.99 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 8.43, 12.83$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).
173		HCl	LC-MS: $m/z$ 216 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, $J = 2.10$ Hz, 3H).
174		HCl	LC-MS: $m/z$ 216 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, $J = 2.10$ Hz, 3H).
[0443] 175		HCl	LC-MS: $m/z$ 168 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.11 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.13-2.13 (d, $J = 0.84$ Hz, 3H).
176		HCl	LC-MS: $m/z$ 182 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.89 (s, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.44-2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).
177		HCl	LC-MS: $m/z$ 154 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.23 (s, 3H), 7.44-7.43 (d, $J = 4.50$ Hz, 1H), 6.87-6.86 (d, $J = 4.85$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.79-2.56 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H).
178		HCl	LC-MS: $m/z$ 168 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.07-9.06 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 6.88-6.86 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H), 3.60-3.58 (d, $J = 3.39$ Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H).
179		HCl	LC-MS: $m/z$ 168 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.10 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.09-2.08 (d, $J = 0.93$ Hz, 3H).

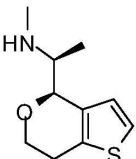
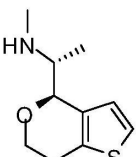
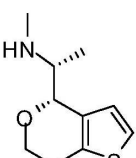
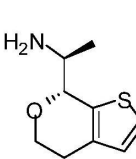
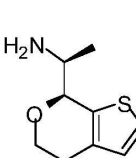
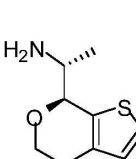
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
180		HCl	LC-MS: m/z 236 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 7.27-7.26 (d, <i>J</i> = 3.99 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, <i>J</i> = 4.23 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.77-1.72 (m, 9H), 1.38 (s, 1H).
181		HCl	LC-MS: m/z 168 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 7.11-7.10 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.80-6.78 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.71 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 2H).
182		HCl	LC-MS: m/z 182 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.26-7.24 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 6.82-6.81 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.320-2.07 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H).
183		HCl	LC-MS: m/z 236 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.15-7.14 (d, <i>J</i> = 5.15 Hz, 1H), 6.76-6.74 (d, <i>J</i> = 5.17 Hz, 1H), 4.09-4.05 (t, <i>J</i> = 12.90 Hz, 2H), 3.59-3.55 (t, <i>J</i> = 12.90 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 2H).
184		HCl	LC-MS: m/z 182 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.84 (s, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 4H).
185		HCl	LC-MS: m/z 196 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.74 (s, 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 11.86 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52-2.45 (dd, <i>J</i> = 12.55 Hz, 6.96 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.30-2.26 (d, <i>J</i> = 13.27 Hz, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.182-2.179 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H).
186		HCl	LC-MS: m/z 250 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 6.72 (s, 1H), 3.01-2.97 (d, <i>J</i> = 10.96 Hz, 1H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.49 (m, 8H).
187		HCl	LC-MS: m/z 195 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.42-7.40 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.90-6.89 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.39-2.84 (m, 1H).

[0444]

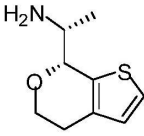
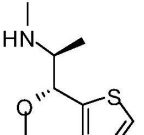
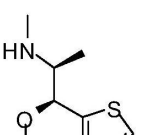
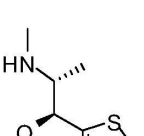
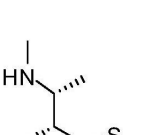
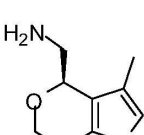
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
188		HCl	LC-MS: m/z 209 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.26-9.23 (d, <i>J</i> = 8.75 Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 7.49-7.44 (dd, <i>J</i> = 8.75 Hz, 5.10 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.71-1.67 (m, 1H).
189		HCl	LC-MS: m/z 209 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 6.94 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).
190		HCl	LC-MS: m/z 223 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 6.89 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.44-3.39 (d, <i>J</i> = 13.56 Hz, 1H), 3.24-3.20 (d, <i>J</i> = 12.30 Hz, 1H), 3.07-3.03 (d, <i>J</i> = 13.44 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
[0445] 191		HCl	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.22-8.16 (d, <i>J</i> = 13.20 Hz, 3H), 4.90-4.86 (t, <i>J</i> = 12.15 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 2H).
192		HCl	LC-MS: m/z 238 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.39-9.36 (d, <i>J</i> = 11.15 Hz, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 7H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H).
193		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.23 (s, 3H), 4.91-4.88 (d, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H).
194		HCl	LC-MS: m/z 224 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.24-3.01 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 5H), 2.42-2.35 (m, 2H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
195		HCl	LC-MS: $m/z$ 238 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.09 (s, 3H), 4.88-4.85 (d, $J$ = 9.81 Hz, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 4H).
196		HCl	LC-MS: $m/z$ 252 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $D_2O$ ): 4.91-4.89 (d, $J$ = 7.82 Hz, 1H), 3.88-3.87 (d, $J$ = 4.74 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.43 (s, 4H).
197		HCl	LC-MS: $m/z$ 224 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $D_2O$ ): 5.02-5.00 (d, $J$ = 5.72 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.36-1.68 (m, 3H), 1.66 (s, 4H).
198		HCl	LC-MS: $m/z$ 238 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $D_2O$ ): 5.06 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 3H), 1.68 (m, 4H).
[0446]			
199		HCl	LC-MS: $m/z$ 210 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.14 (s, 3H), 4.98-4.95 (d, $J$ = 8.71 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
200		HCl	LC-MS: $m/z$ 224 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 9.13 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, $J$ = 6.00 Hz, 1H), 5.09-5.05 (d, $J$ = 9.20 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.60-2.57 (t, $J$ = 2.57 Hz, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
201		HCl	LC-MS: $m/z$ 238 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.30 (s, 3H), 4.96-4.93 (d, $J$ = 7.92 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H).
202		HCl	LC-MS: $m/z$ 210 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 9.82-9.80 (d, $J$ = 4.11 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, $J$ = 5.04 Hz, 1H), 6.96-6.74 (d, $J$ = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, $J$ = 7.17 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).

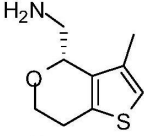
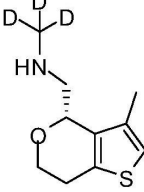
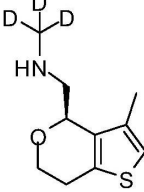
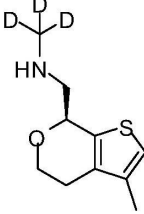
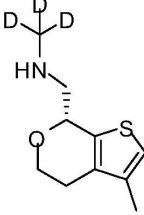
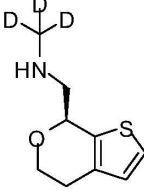
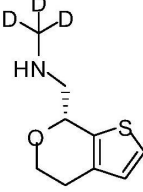
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
203		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.19 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 7.51-7.49 (dd, <i>J</i> = 5.01 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, <i>J</i> = 5.01 Hz, 1H), 5.22-5.21 (d, <i>J</i> = 1.83 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, <i>J</i> = 11.34 Hz, 5.31 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.75-3.66 (td, <i>J</i> = 11.34 Hz, 3.60 Hz, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H).
204		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.82 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 4.51-7.49 (d, <i>J</i> = 5.01 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, <i>J</i> = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.01 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).
[0447] 205		HCl	LC-MS: m/z 210 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, <i>J</i> = 5.78 Hz, 1H), 6.94-6.92 (s, <i>J</i> = 5.16 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.25-4.19 (dd, <i>J</i> = 11.24 Hz, 5.45 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.74-3.66 (td, <i>J</i> = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.91-1.63 (m, 4H).
206		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.02-9.00 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, <i>J</i> = 5.12 Hz, 1H), 4.82-4.81 (d, <i>J</i> = 2.15 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 3H), 1.39-1.37 (d, <i>J</i> = 6.96 Hz, 3H).
207		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.90 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 4.72-4.71 (d, <i>J</i> = 2.13 Hz, 1H), 4.70-4.12 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 3H).
208		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.38 (s, 3H), 7.43-7.39 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 6.70-6.98 (d, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.97-4.22 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, <i>J</i> = 11.13 Hz, <i>J</i> = 3.53 Hz, 1H), 2.97-2.50 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 0.91-0.88 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
209		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.24-9.14 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 5.42 Hz, 1H), 5.17-5.16 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.93-0.91 (d, J = 6.62 Hz, 3H).
210		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.41-2.37 (t, J = 5.42 Hz, 3H), 1.39-1.37 (d, J = 6.75 Hz, 3H).
211		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.20-9.10 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.94-6.72 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.74-3.65 (td, J = 11.18 Hz, 3.42 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.92-0.90 (d, J = 6.66 Hz, 3H).
212		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.03 (s, 3H), 7.52-7.50 (dd, J = 0.58 Hz, J = 5.03 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.83-4.82 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 1.43-1.40 (d, J = 6.63 Hz, 3H).
213		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.42 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.11 Hz, J = 0.62 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 5.14-5.13 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.12 Hz, 3.64 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, J = 6.95 Hz, 3H).
214		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7.87 (s, 3H), 7.53-7.51 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.82-4.80 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 1.40-1.38 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

[0448]

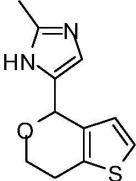
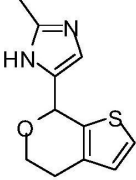
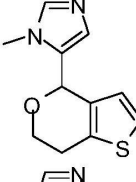
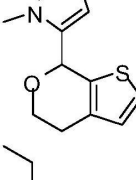
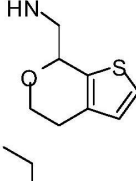
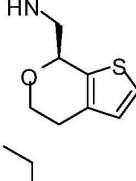
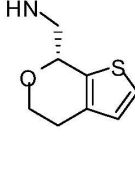
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
215		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.32 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.01 Hz, J = 0.57 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.11-5.10 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, J = 11.34 Hz, 4.98 Hz, 1H), 3.72-3.63 (td, J = 11.27 Hz, 3.51 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, J = 6.75 Hz, 3H).
216		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.09 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.53-7.52 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, J = 6.64 Hz, 3H).
[0449] 217		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.42-9.17 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 5.18 Hz, 1H), 5.33-5.33 (d, J = 1.27 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, J = 11.28 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, J = 11.31 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.02-1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
218		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.07-9.06 (d, J = 5.45 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53-7.52 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.94-4.92 (s, J = 5.28 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, J = 6.63 Hz, 3H).
219		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.39-9.38 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 9.16-9.14 (d, J = 4.92 Hz, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 4.95 Hz, 0.42 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.33-5.32 (d, J = 1.49 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, J = 11.33 Hz, 5.21 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, J = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 4H), 1.10-0.99 (d, J = 6.72 Hz, 3H).
220		HCl	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

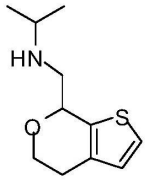
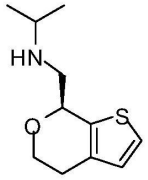
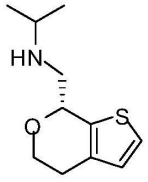
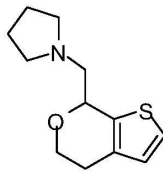
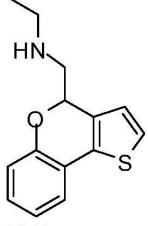
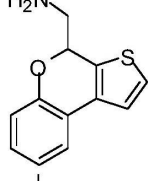
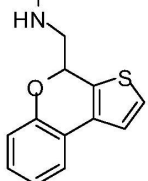


化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
221		HCl	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, $J$ = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, $J$ = 0.8 Hz, 3H).
222		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.67 min, $M^+$ 201 @ 0.63 min; $^1\text{H}$ NMR (CD $_3$ OD): 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).
223		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.67 min, $M^+$ 201 @ 0.63 min; $^1\text{H}$ NMR (CD $_3$ OD): 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).
[0450] 224		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.70 min, $M^+$ 201 @ 0.73 min; $^1\text{H}$ NMR (CD $_3$ OD): 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, $J$ = 8.07 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).
225		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.70 min, $M^+$ 201 @ 0.73 min; $^1\text{H}$ NMR (CD $_3$ OD): 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, $J$ = 8.07 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).
226		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.17-0.36 min, $M^+$ 187 @ 0.35 min; $^1\text{H}$ NMR (CD $_3$ OD): 7.37 (d, $J$ = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 2.93 Hz, 1H), 5.16 (d, $J$ = 7.33 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
227		HCl	LC-MS (6 分方法): 0.17-0.36 min, $M^+$ 187 @ 0.35 min; $^1\text{H}$ NMR (CD $_3$ OD): 7.37 (d, $J$ = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 2.93 Hz, 1H), 5.16 (d, $J$ = 7.33 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).

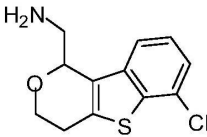
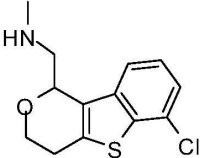
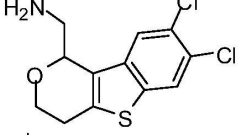
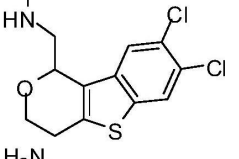
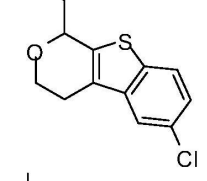
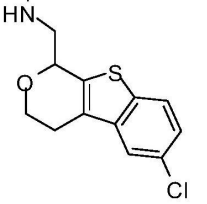
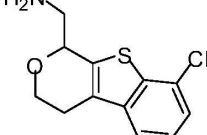
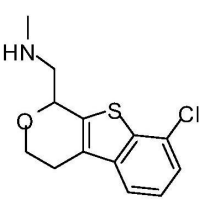
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
228		HCl	LC-MS: m/z 207 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.20-8.19 (d, <i>J</i> = 2.61 Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H).
229		HCl	LC-MS: m/z 207 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 7.73 (s, 1H), 7.23-7.22 (d, <i>J</i> = 3.72 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H).
230		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.31-7.29 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 6.81-6.79 (d, <i>J</i> = 5.22 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
231		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.41-7.39 (dd, <i>J</i> = 5.09 Hz, 0.71 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).
232		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.71-9.66 (d, <i>J</i> = 15.52 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.91-5.90 (d, <i>J</i> = 1.77 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.86 (t, <i>J</i> = 5.27 Hz, 2H).
233		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 12.01 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.91-6.87 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.50-6.49 (d, <i>J</i> = 2.34 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H).
234		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.67 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 6.57-6.56 (d, <i>J</i> = 5.28 Hz, 1H), 5.97-5.96 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).
235		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.17 (s, 1H), 7.33-7.31 (dd, <i>J</i> = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.92-6.70 (d, <i>J</i> = 5.07 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

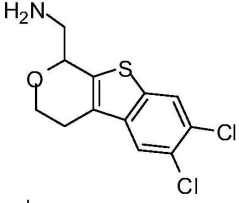
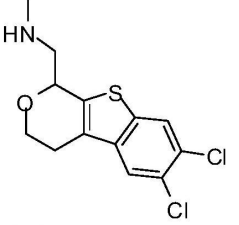
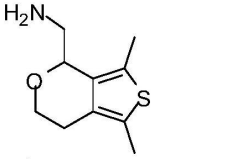
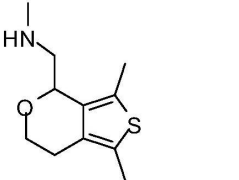
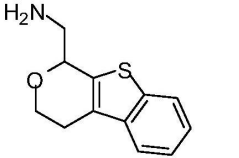
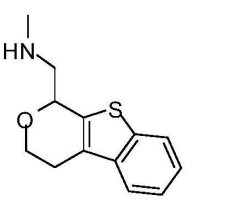
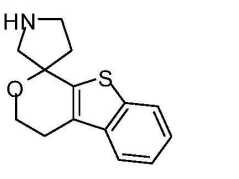
[0451]

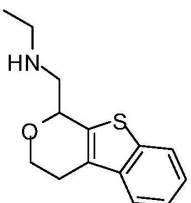
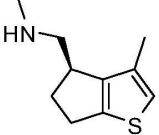
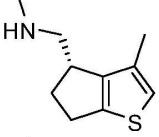
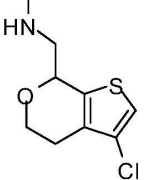
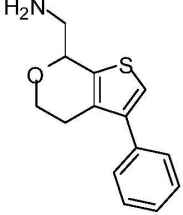
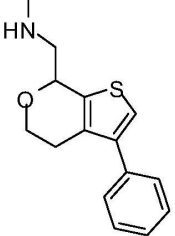
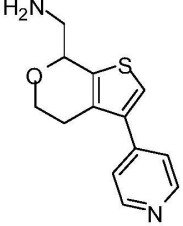
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
236		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.16-7.14 (d, <i>J</i> = 5.19 Hz, 1H), 6.68-6.67 (d, <i>J</i> = 0.48 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, <i>J</i> = 5.16 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
237		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.27-7.25 (dd, <i>J</i> = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.87-6.85 (d, <i>J</i> = 5.04 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).
238		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.95 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.75-6.73 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 2H).
[0452] 239		HCl	LC-MS: m/z 221 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.96 (s, 1H), 7.48-7.47 (d, <i>J</i> = 1.11 Hz, 1H), 7.45-7.44 (dd, <i>J</i> = 5.07 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.88-3.87 (d, <i>J</i> = 0.45 Hz, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H).
240		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, <i>J</i> = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, <i>J</i> = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H).
241		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, <i>J</i> = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, <i>J</i> = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H).
242		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.36 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, <i>J</i> = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, <i>J</i> = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
243		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).
244		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).
245		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).
[0453] 246		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.24 (apd, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.85 (dt, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H).
247		HCl	LC-MS: $m/z$ 246 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.10-7.37 (dd, $J = 7.47$ Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.88-5.84 (dd, $J = 9.36$ Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 1.27-1.22 (t, $J = 7.23$ Hz, 3H).
248		HCl	LC-MS: $m/z$ 218 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.40 (s, 3H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.87-5.82 (dd, $J = 8.90$ Hz, 3.23 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H).
249		HCl	LC-MS: $m/z$ 232 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.67-7.75 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.01-5.96 (dd, $J = 8.18$ Hz, $J = 4.28$ Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
250		HCl	LC-MS: m/z 246 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.55 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.93-5.88 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.24-1.19 (t, J = 7.22 Hz, 3H).
251		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
252		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
[0454] 253		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 9.85 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.3, 1H), 6.73 (d, J = 1.3 H, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 2.99 (ddt, J = 11.0, 4.0, 1.5 Hz, 2H).
254		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 9.52 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.3, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 H, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15 (dt, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).
255		HCl	LC-MS: m/z 254.4 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.89-7.86 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.76-7.76 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, J = 8.60 Hz, 1.97 Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H).
256		HCl	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O): 7.89-7.85 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, J = 8.80 Hz, 1.70 Hz, 1H), 5.34-5.31 (d, J = 7.77 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
257		HCl	LC-MS: m/z 254 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.69-7.66 (dd, <i>J</i> = 6.95 Hz, 1.94 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.40-3.92 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (dd, <i>J</i> = 13.42 Hz, 8.45 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H).
258		HCl	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.72-7.70 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.92-4.26 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
259		HCl	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.25-5.22 (d, <i>J</i> = 8.50, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H).
260		HCl	LC-MS: m/z 302 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.48-3.41 (dd, <i>J</i> = 13.10 Hz, 9.17 Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
[0455] 261		HCl	LC-MS: m/z 254 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.88-7.85 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 1H), 7.74-7.73 (d, <i>J</i> = 1.65 Hz, 1H), 7.38-7.35 (dd, <i>J</i> = 8.57 Hz, 1.79 Hz, 1H), 5.21-8.19 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H).
262		HCl	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.90-7.87 (d, <i>J</i> = 8.55 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, <i>J</i> = 1.98 Hz, 1H), 7.40-7.36 (dd, <i>J</i> = 8.58 Hz, 2.04 Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.43-3.35 (dd, <i>J</i> = 12.95 Hz, 8.42 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).
263		HCl	LC-MS: m/z 254 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8.24 (s, 3H), 7.78-7.75 (dd, <i>J</i> = 7.31 Hz, 1.40 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.21-2.19 (d, <i>J</i> = 6.24 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 2H).
264		HCl	LC-MS: m/z 268 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9.44-9.38 (m, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H), 7.80-7.75 (dd, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1.43 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 5.34-5.32 (d, <i>J</i> = 7.65 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.62-2.59 (t, <i>J</i> = 4.80 Hz, 3H).

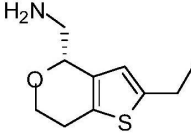
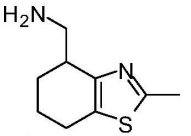
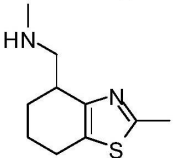
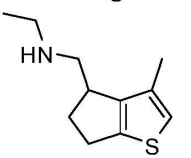

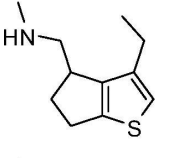
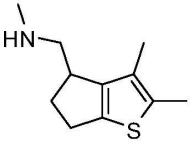
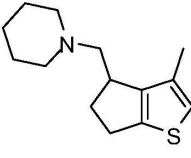
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
265		HCl	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.90-2.83 (s, 1H).
266		HCl	LC-MS: m/z 302 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.26-5.22 (dd, J = 8.51 Hz, 2.64 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).
267		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 4.97 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
[0456] 268		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 5.03 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
269		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H).
270		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 2.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).
271		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 4.18-3.72 (m, 2H), 3.74 (apd, J = 2.0 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H).

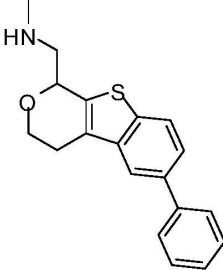
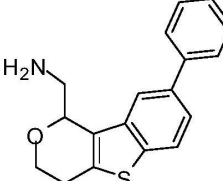
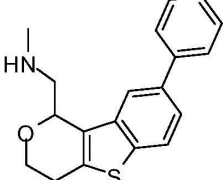
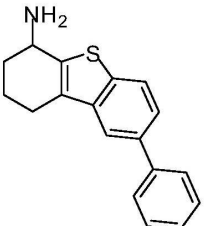
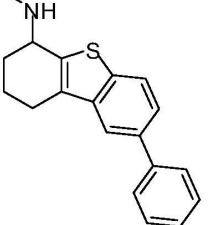
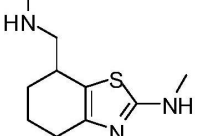
化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
272		HCl	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.40 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.98 (dt, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.14 (dq, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H).
273		HCl	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.87 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
274		HCl	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.87 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
275		HCl	LC-MS: $m/z$ 218 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (MeOD): 6.84 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H).
276		HCl	LC-MS: $m/z$ 246 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (MeOD): 7.49-7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H).
277		HCl	LC-MS: $m/z$ 260 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ (MeOD): 7.50-7.38 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
278		HCl	LC-MS: $m/z$ 247 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.90-8.88 (d, $J = 6.87$ Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, $J = 6.87$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.22-2.85 (m, 4H).

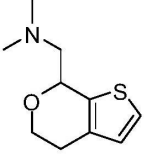
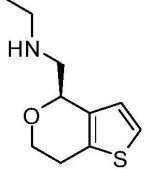
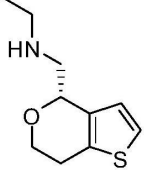


化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
279		HCl	LC-MS: m/z 261 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 8.90-8.88 (d, <i>J</i> = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, <i>J</i> = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.32-2.94 (m, 4H), 2.61 (s, 3H).
280		HCl	LC-MS: m/z 288 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.85-7.82 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, <i>J</i> = 9.92 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H).
281		HCl	LC-MS: m/z 302 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O): 7.42-7.41 (d, <i>J</i> = 2.42 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H).
[0458] 282		HCl	LC-MS: m/z 184 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.28 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.24 (ddd, <i>J</i> = 2.8, 1.4, 0.3 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).
283		HCl	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (MeOD): 7.29 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.25 (ddd, <i>J</i> = 2.9, 1.5, 0.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H).
284		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H).
285		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H).
286		HCl	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.23 (apd, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.29 (ddd, <i>J</i> = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.46 (m, 6H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
287		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 4.82-4.25 (m, 2H), 3.85 (dt, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 6H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H).
288		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.29 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.77-3.40 (m, 6H), 3.39-3.12 (m, 3H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H).
289		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.29 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.80-3.32 (m, 9H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H).
[0459] 290		HCl	LC-MS: $m/z$ 183 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.47-3.42 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H).
291		HCl	LC-MS: $m/z$ 197 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.21 (s, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H).
292		HCl	LC-MS: $m/z$ 288 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.86-7.83 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, $J = 9.90$ Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.66-3.62 (d, $J = 11.19$ Hz, 1H), 3.42-3.38 (d, $J = 9.48$ Hz, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H).
293		HCl	LC-MS: $m/z$ 302 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.85-7.82 (d, $J = 8.55$ , 1H), 7.51-7.49 (d, $J = 8.58$ , 1H), 5.84-5.81 (d, $J = 9.55$ , 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.72-3.67 (dd, $J = 13.43$ Hz, 2.48 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).
294		HCl	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d^6$ ): 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
295		HCl	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d^6$ ): 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, $J$ = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, $J$ = 7.50 Hz, 3H).
296		HCl	LC-MS: $m/z$ 183 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.46-3.35 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.85 (t, $J$ = 5.43 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H).
297		HCl	LC-MS: $m/z$ 197 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.51-3.33 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.13-1.90 (m, 4H).
298		HCl	LC-MS: $m/z$ 196 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.88 (s, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 8.24-2.22 (m, 3H), 1.39-1.36 (t, $J$ = 7.29 Hz, 3H).
299		HCl	LC-MS: $m/z$ 202 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.89 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 1H).
300		HCl	LC-MS: $m/z$ 196 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.93 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.29-1.24 (t, $J$ = 7.52 Hz, 3H).
301		HCl	LC-MS: $m/z$ 196 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.39 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
302		HCl	LC-MS: $m/z$ 236 ( $\text{MH}^+$ ); $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.89 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.23-2.22 (d, $J$ = 0.96 Hz, 3H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.59 (s, 1H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
303		HCl	LC-MS: $m/z$ 310 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.98-7.75 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 3H), 7.50-7.45 (t, $J = 7.47$ Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
304		HCl	LC-MS: $m/z$ 296 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.97-7.94 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.65-7.62 (dd, $J = 8.37$ Hz, 1.65 Hz, 1H), 7.51-7.48 (t, $J = 7.47$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.37-5.34 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 4.81-4.25 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.01 (m, 2H).
[0461] 305		HCl	LC-MS: $m/z$ 310 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.96-7.91 (m, 2H), 7.74-7.71 (d, $J = 7.11$ Hz, 2H), 7.65-7.62 (dd, $J = 8.40$ Hz, 1.68 Hz, 1H), 7.50-7.48 (t, $J = 7.47$ Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.43-5.40 (d, $J = 6.24$ Hz, 1H), 4.84-4.28 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.77-3.72 (dd, $J = 13.07$ Hz, $J = 2.60$ Hz, 1H), 3.53-3.33 (m, 1H), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
306		HCl	LC-MS: $m/z$ 280 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 7.87-7.84 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.58-7.57 (d, $J = 1.80$ Hz, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H).
307		HCl	LC-MS: $m/z$ 294 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ): 7.99-7.97 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.51-7.46 (t, $J = 7.49$ Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 2H).
308		2HCl	LC-MS: $m/z$ 212 ( $MH^+$ ); $^1H$ NMR ( $CD_3OD$ ): 3.49-3.43 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.62-2.61 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 4H).

化合物编号	结构式	盐或FB*	分析数据
309		formate	LC-MS: m/z 198 (MH <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD): 7.33 (d, J = 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.04 (dd, J = 1.2, 0.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H).
[0462] 310		HCl	GC-MS m/z 139 (M <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).
311		HCl	GC-MS m/z 139 (M <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).

[0463] \*FB是“游离碱(free base)”的缩写。

[0464] 应该注意的是,如果给出该结构的所描绘的结构和化学名称之间存在差异,则所描绘的结构将被赋予更多的权重。另外,如果结构或结构的一部分的立体化学未用例如粗体或虚线表示,则结构的结构或部分应解释为包括其的所有立体异构体或其混合物。当本文提供的化合物含有烯基或亚烯基时,该化合物可以以几何顺式/反式(或Z/E)异构体之一或其混合物的形式存在。当结构异构体是可相互转换时,化合物可以作为单一的互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可以采取含有例如亚氨基,酮基或肟基的化合物中质子互变异构的形式;或在含有例如芳族部分的化合物中的所谓的价态互变异构。因此,单一化合物可能表现出一种以上的异构现象。

[0465] 本文提供的化合物可以是对映体纯的或非对映体纯的,例如单一对映体或单一非对映体,或者是立体异构体混合物,例如对映体和/或非对映体的混合物,例如两种外消旋或对映体富集的混合物。对映异构体;或两种或多种非对映异构体的混合物。在一些情况下,对于在体内进行差向异构化的化合物,本领域技术人员将认识到以其(R)形式给予化合物等同于以其(S)形式给予化合物,反之亦然。用于制备/分离单个对映异构体或非对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体合成,从非手性起始材料不对称合成,或立体异构体混合物的拆分,例如,通过手性色谱,重结晶,拆分,非对映异构体盐形成,或衍生成非对映体加合物,然后分离。

[0466] 当本文提供的化合物含有酸性或碱性部分时,它也可以作为药学上可接受的盐提供(参见Berge等,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19;和“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,”Stahl and Wermuth,Ed.;Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002)。

[0467] 用于制备药学上可接受的盐的合适的酸包括但不限于乙酸,2,2-二氯乙酸,酰化氨基酸,己二酸,海藻酸,抗坏血酸,天冬氨酸,L-天冬氨酸,苯磺酸,苯甲酸,4-乙酰氨基苯甲酸,硼酸,樟脑酸,(+)-樟脑酸,樟脑磺酸,(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸,癸酸,己酸,辛酸,肉桂酸,柠檬酸,环己基氨基磺酸,环己烷氨基磺酸,十二烷基硫酸,乙烷-1,2-二磺酸,乙磺酸,2-羟基-乙磺酸,甲酸,富马酸,半乳糖二酸,龙胆酸,葡庚糖酸,葡萄糖酸,D-葡萄糖酸,

葡糖醛酸,D-葡糖醛酸,谷氨酸,L-谷氨酸, $\alpha$ -氧代戊二酸,乙醇酸,马尿酸,氢溴酸,盐酸,氢碘酸,异丙酸; (+) -L-乳酸, (±) -DL-乳酸,乳糖酸,月桂酸,马来酸,苹果酸, (-) -L-苹果酸,丙二酸, (±) -DL-扁桃酸,甲磺酸,萘-2-磺酸,萘-1,5-二磺酸,1-羟基-2-萘甲酸,烟酸,硝酸,油酸,乳清酸,草酸,棕榈酸,双羟萘酸,高氯酸,磷酸,焦谷氨酸,焦谷氨酸,L-焦谷氨酸,糖酸,水杨酸,4-氨基水杨酸,癸二酸,硬脂酸,琥珀酸,硫酸,单宁酸,酒石酸, (+) -L-酒石酸,硫氰酸,对甲苯磺酸,十一碳烯酸和戊酸。

[0468] 用于制备药学上可接受的盐的合适的碱,包括但不限于无机碱,例如氢氧化镁,氢氧化钙,氢氧化钾,碳酸钾,氢氧化锌,氢氧化钠或氨; 和有机碱,如伯胺,仲胺,叔胺和季胺,脂肪胺和芳香胺,包括L-精氨酸,苄乙苄胺,苄星,胆碱,二甲基乙醇胺,二乙醇胺,二乙胺,二甲胺,二丙胺,二异丙胺,2-(二乙氨基)-乙醇,乙醇胺,乙胺,乙二胺,异丙胺,N-甲基-葡萄糖胺,氢化胺,1H-咪唑,L-赖氨酸,吗啉,4-(2-羟乙基)-吗啉,甲胺,哌啶,哌嗪,丙胺,吡咯烷,1-(2-羟乙基)-吡咯烷,吡啶,奎宁环,喹啉,异喹啉,仲胺,三乙醇胺,三甲胺,三乙胺,N-甲基-D-葡萄糖胺,2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0469] 除非另有说明,否则本文提及的术语“化合物”,例如式(I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V) 或 (VI) 的化合物,旨在包括以下一种或多种:化合物的游离碱或其盐,立体异构体或混合物两种或更多种立体异构体,固体形式(例如,晶形或无定形形式)或其两种或更多种固体形式的混合物,或其溶剂化物(例如水合物)。在某些实施方案中,本文提及的术语“化合物”旨在涵盖化合物的药学上可接受的形式,包括但不限于游离碱,药学上可接受的盐,立体异构体或两种或更多种立体异构体的混合物,固体形式(例如,晶形或无定形形式)或两种或更多种固体形式的混合物,溶剂化物(例如水合物)或其共晶体。

[0470] 本文提供的方法中使用的化合物可以通过本领域已知的多种方法制备,包括但不限于美国专利号8,710,245和9,351,954中公开的那些,其内容结合在本文中。在此通过引用将其全部翻译。

[0471] 本文提供的方法中使用的化合物还可以作为前药提供,所述前药是化合物的功能性衍生物,例如式(I)的化合物,并且在体内易于转化为母体化合物。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可能比母体化合物更容易给药。例如,它们可以通过口服给药是生物可利用的,而母体化合物则不是。与药物组合物相比,前药在药物组合物中的溶解度也可提高。前药可通过各种机制转化为母体药物,包括酶促过程和代谢水解。参见Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs,” Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in “Transport Processes in Pharmaceutical Systems,” Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne,

Clin.Neuropharmacol.1997,20,1-12;Bundgaard,Arch.Pharm.Chem.1979,86,1-39;Bundgaard,Controlled Drug Delivery 1987,17,179-96;Bundgaard,Adv.Drug Delivery Rev.1992,8,1-38;Fleisher et al.,Adv.Drug Delivery Rev.1996,19,115-130;Fleisher et al.,Methods Enzymol.1985,112,360-381;Farquhar et al.,J.Pharm.Sci.1983,72,324-325;Freeman et al.,J.Chem.Soc.,Chem.Comm.1991,875-877;Friis and Bundgaard,Eur.J.Pharm.Sci.1996,4,49-59;Gangwar et al.,Des.Biopharm.Prop.Prodrugs Analogs,1977,409-421;Nathwani and Wood,Drugs 1993,45,866-94;Sinhbabu and Thakker,Adv.Drug Delivery Rev.1996,19,241-273;Stella et al.,Drugs 1985,29,455-73;Tan et al.,Adv.Drug Delivery Rev.1999,39,117-151;Taylor,Adv.Drug Delivery Rev.1996,19,131-148;Valentino and Borchardt,Drug Discovery Today 1997,2,148-155;Wiebe and Knaus,Adv.Drug Delivery Rev.1999,39,63-80;以及Waller et al.,Br.J.Clin.Pharmac.1989,28,497-507。

[0472] 在各种实施方案中,本文提供的方法中使用的化合物制备为两种或更多种立体异构体或非对映异构体的混合物。在一个实施方案中,使用本领域技术人员已知的技术分离立体异构体或非对映异构体,包括但不限于手性柱色谱和通过与合适的手性抗衡离子形成盐的手性拆分。

[0473] 在各种实施方案中,本文提供的方法中使用的化合物作为药物组合物提供。药物组合物可用于制备单独的单一单位剂型。本文提供的药物组合物和剂型包含本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐,立体异构体,包合物或前药。药物组合物和剂型可进一步包含一种或多种赋形剂。

[0474] 本文提供的药物组合物和剂型还可包含一种或多种另外的活性成分。本文还公开了任选的第二种或另外的活性成分的实例。

[0475] 本文提供的单一单位剂型适用于口服,粘膜(例如,鼻,舌下,阴道,口腔或直肠),肠胃外(例如,皮下,静脉内,推注,肌肉内或动脉内),局部(例如,滴眼剂或其他眼科制剂),透皮或经皮给予患者。剂型的实例包括但不限于:片剂;囊片;胶囊,如软弹性明胶胶囊;药包(cachet);锭剂;含片;分散剂;栓剂;粉末;气溶胶(例如,鼻腔喷雾剂或吸入器);凝胶;适用于对患者口服或粘膜给药的液体剂型,包括悬浮液(例如水性或非水性液体悬浮液,水包油乳液或油包水液体乳液),溶液和酞剂;适用于对患者进行肠胃外给药的液体剂型;适合局部给药的滴眼剂或其他眼用制剂;和无菌固体(例如,结晶或无定形固体),其可以重构以提供适合于对患者进行肠胃外给药的液体剂型。

[0476] 剂型的组成、形状和类型通常根据其用途而变化。例如,用于疾病急性治疗的剂型可以含有比用于长期治疗相同疾病的剂型更大量的一种或多种活性成分。类似地,肠胃外剂型可以含有比用于治疗相同疾病的口服剂型更少量的一种或多种活性成分。使用特定剂型的这些和其他方式彼此不同,并且对于本领域技术人员来说是显而易见的。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.,Mack Publishing,Easton PA(1990)。

[0477] 在一个实施方案中,药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药学领域技术人员熟知的,并且本文提供了合适的赋形剂的非限制性实例。特定赋形剂是否适合掺入药物组合物或剂型取决于本领域熟知的多种因素,包括但不限于将剂型给予患者的方式。例如,口服剂型如片剂可含有不适合用于肠胃外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适

用性还可取决于剂型中的特定活性成分。例如,一些活性成分的分解可以通过一些赋形剂如乳糖或当暴露于水时加速。包含伯胺或仲胺的活性成分特别容易受到这种加速分解的影响。因此,提供了含有很少(如果有的话)乳糖其他单糖或二糖的药物组合物和剂型。如本文所用,术语“不含乳糖”是指存在的乳糖量(如果有的话)不足以显著提高活性成分的降解速率。

[0478] 不含乳糖的组合物可包含本领域熟知的赋形剂,并列于例如U.S.Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) 中。通常,不含乳糖的组合物包含活性成分、粘合剂/填充剂和药学上相容的和药学上可接受的量的润滑剂。在一个实施方案中,不含乳糖的剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉和/或硬脂酸镁。

[0479] 提供了包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可以促进一些化合物的降解。例如,添加水(例如5%)在制药领域中被广泛接受,作为模拟长期储存的手段,以确定诸如保质期或制剂随时间的稳定性等特征。参见,例如,Jens T.Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热会加速某些化合物的分解。因此,水对制剂的影响可能是非常重要的,因为在制剂的制造、处理、包装、储存、运输和使用过程中通常会遇到水分和/或湿气。

[0480] 可以使用无水或含水量低的成分和低水分或低湿度条件来制备无水药物组合物和剂型。包含乳糖和至少一种包含伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选是无水的,如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿气充分接触。

[0481] 应制备和储存无水药物组合物,以保持其无水性质。因此,在一个实施方案中,使用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物,使得它们可以包含在合适的配方试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密密封的箔,塑料,单位剂量容器(例如小瓶),泡罩包装和条带包装。

[0482] 还提供了药物组合物和剂型,其包含一种或多种降低活性成分分解速率的化合物。此类化合物在本文中称为“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂,例如抗坏血酸,pH缓冲剂或盐缓冲剂。

[0483] 与赋形剂的量和类型一样,剂型中活性成分的量 and 具体类型可以根据因素而不同,所述因素例如但不限于给予患者的途径。在一个实施方案中,剂型包含本文提供的化合物,其量为约0.10至约500mg。在其他实施方案中,剂型包含本文提供的化合物,其量为约0.1,1,2,5,7.5,10,12.5,15,17.5,20,25,50,100,150,200,250,300,350,400,450或500毫克。

[0484] 在其他实施方案中,剂型包含第一活性成分,其量为1至约1000mg,约5至约500mg,约10至约350mg,或约50至约200mg。当然,第二活性剂的具体量将取决于所用的具体药剂,所治疗或管理的疾病或病症,以及本文提供的化合物的量,以及同时给予患者的任何另外的活性剂。

[0485] 适于口服给药的药物组合物可以作为离散剂型提供,例如但不限于片剂(例如,可咀嚼片剂),囊片,胶囊和液体(例如调味糖浆)。这些剂型含有预定量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员熟知的药学方法制备。一般参见Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)。

[0486] 本文提供的口服剂型通过根据常规药物配制技术将活性成分与至少一种赋形剂



紧密混合而制备。赋形剂可以根据给药所需的制剂形式采取多种形式。例如,适用于口服液体或气溶胶剂型的赋形剂包括但不限于水,二醇,油,醇,调味剂,防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型(例如,粉末,片剂,胶囊和囊片)的赋形剂的实例包括但不限于淀粉,糖,微晶纤维素,稀释剂,造粒剂,润滑剂,粘合剂和崩解剂。

[0487] 在一个实施方案中,口服剂型是片剂或胶囊,在这种情况下使用固体赋形剂。在另一个实施方案中,片剂可以通过标准水性或非水性技术包衣。这些剂型可以通过任何药学方法制备。通常,药物组合物和剂型通过将活性成分与液体载体,细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果需要将产物成形为所需的呈现来制备。

[0488] 例如,片剂可通过压缩或模塑制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒,任选地与赋形剂混合来制备。模制片剂可以通过用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物在合适的机器中模制来制备。

[0489] 可用于本文提供的口服剂型的赋形剂的实例包括但不限于粘合剂,填充剂,崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉,马铃薯淀粉或其他淀粉,明胶,天然和合成树胶如阿拉伯树胶,海藻酸钠,海藻酸,其他藻酸盐,粉末黄蓍胶,瓜尔胶,纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素,乙酸纤维素,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预胶化淀粉,羟丙基甲基纤维素,(例如,第2208、2906、2910号),微晶纤维素及其混合物。

[0490] 合适形式的微晶纤维素包括但不限于以AVICEL-PH-101,AVICEL-PH-103AVICEL RC-581,AVICEL-PH-105(可从FMC Corporation,American Viscose Division,Avicel Sales,Marcus Hook,PA获得)及其混合物。粘合剂的具体实例是以AVICEL RC-581出售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103TM和Starch 1500LM。

[0491] 适用于本文提供的药物组合物和剂型的填充剂的实例包括但不限于滑石,碳酸钙(例如,颗粒或粉末),微晶纤维素,粉末纤维素,葡聚糖,高岭土,甘露醇,硅酸,山梨糖醇,淀粉,预胶化淀粉及其混合物。在一个实施方案中,药物组合物中的粘合剂或填充剂以药物组合物或剂型的约50至约99重量%存在。

[0492] 可以在组合物中使用崩解剂以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。含有过多崩解剂的片剂可能在储存中崩解,而含有太少崩解剂的片剂可能不会以所需的速率或在所需的条件下崩解。因此,足够量的崩解剂既不太多也不太少而不利地改变活性成分的释放可用于形成固体口服剂型。所用崩解剂的量根据制剂的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员而言是容易辨别的。在一个实施方案中,药物组合物包含约0.5至约15重量%的崩解剂,或约1至约5重量%的崩解剂。

[0493] 可用于药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂,海藻酸,碳酸钙,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,波拉克林钾,羟基乙酸淀粉钠,马铃薯或木薯淀粉,其他淀粉,预糊化淀粉,其他淀粉,粘土,其他藻类,其他纤维素,树胶及其混合物。

[0494] 可用于药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,轻质矿物油,甘油,山梨糖醇,甘露醇,聚乙二醇,其他二醇,硬脂酸,十二烷基硫酸钠,滑石,氢化植物油(例如,花生油,棉籽油,向日葵油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油),硬脂酸锌,油酸乙酯,月桂酸乙酯,琼脂及其混合物。另外的润滑剂包括,例如,滑石硅胶(AEROSIL200,

由马里兰州巴尔的摩的WRGrace公司制造),合成二氧化硅的凝固气溶胶(由德克萨斯州普莱诺的Degussa公司销售),CAB-O-SIL(一种热解二氧化硅产品,由马萨诸塞州波士顿的Cabot公司销售)及其混合物。如果使用的话,润滑剂的用量可以小于它们掺入的药物组合物或剂型的约1重量%。

[0495] 在一个实施方案中,固体口服剂型包含本文提供的化合物和任选的赋形剂,例如无水乳糖,微晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,硬脂酸,胶体无水二氧化硅和明胶。

[0496] 各种实施方案中,本文提供的方法中使用的组合物的活性成分和本文提供的方法中使用的化合物可以通过控制释放方式或通过本领域普通技术人员熟知的递送装置施用。实例包括但不限于美国专利3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;和4,008,719,5,674,533,5,059,595,5,591,767,5,120,548,5,073,543,5,639,476,5,354,556,和5,733,566,它们各自通过引用并入本文。此类剂型可用于提供一种或多种活性成分的缓慢或控制释放,例如使用羟丙基甲基纤维素,其他聚合物基质,凝胶,渗透膜,渗透系统,多层涂层,微粒,脂质体,微球或其组合以提供不同比例的所需释放曲线。可以容易地选择本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂,包括本文所述的那些,与本文提供的活性剂一起使用。在一个实施方案中,提供了适于口服给药的单一单位剂型,例如但不限于适于控制释放的片剂,胶囊,软胶囊和囊片。

[0497] 在一个实施方案中,控释药物产品改善药物治疗超过其非受控对应物实现的药物治疗。在另一个实施方案中,控释制剂在医学治疗中的用途的特征在于使用最少的药物物质在最短的时间内治愈或控制病症。控释制剂的优点包括延长药物活性,降低剂量频率和增加患者依从性。另外,控释制剂可用于影响作用开始的时间或其他特征,例如药物的血液水平,并因此可影响副作用(例如,不良反应)的发生。

[0498] 在另一个实施方案中,控释制剂被设计成最初释放一定量的药物(活性成分),其迅速产生所需的治疗或预防效果,并逐渐和持续释放其他量的药物以维持该水平。长期治疗或预防效果。在一个实施方案中,为了在体内维持恒定水平的药物,药物可以以将取代从体内代谢和排泄的药物量的速率从剂型中释放。可以通过各种条件刺激活性成分的控制释放,包括但不限于pH,温度,酶,水或其他生理条件或化合物。

[0499] 肠胃外剂型可通过各种途径给予患者,包括但不限于皮下,静脉内(包括推注),肌肉内和动脉内。在各种实施方案中,肠胃外剂型的施用绕过患者对污染物的天然防御,因此,在这些实施方案中,肠胃外剂型是无菌的或能够在施用于患者之前进行灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于即用于注射的溶液,准备溶解或悬浮在药学上可接受的注射用载体中的干燥产品,即用于注射的悬浮液,和乳液。

[0500] 可用于提供肠胃外剂型的合适载体是本领域技术人员熟知的。实例包括但不限于:注射用水USP;含水载体,例如但不限于氯化钠注射液,林格氏注射液,葡萄糖注射液,葡萄糖和氯化钠注射液,以及乳酸林格氏注射液;可与水混溶的载体,例如但不限于乙醇,聚乙二醇和聚丙二醇;非水性载体,例如但不限于玉米油,棉籽油,花生油,芝麻油,油酸乙酯,肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0501] 增加本文公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物也可以掺入肠胃外剂型中。例如,环糊精及其衍生物可用于增加本文提供的化合物的溶解度。参见,例如,美国专利No.5,134,127,其通过引用并入本文。

[0502] 本文提供的局部和粘膜剂型包括但不限于喷雾剂,气溶胶,溶液,乳液,悬浮液,滴眼液或其他眼科制剂,或本领域技术人员已知的其他形式。参见,例如,Remington's The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed.,Lippincott Williams&Wilkins (2005); 和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,4th ed.,Lea&Febiger, Philadelphia (1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以配制成漱口水或口服凝胶。

[0503] 可用于提供本文所涵盖的局部和粘膜剂型的合适的赋形剂(例如载体和稀释剂)和其他材料是制药领域的技术人员所熟知的,并且取决于给定的药物组合物或剂型将应用于的特定组织。在一个实施方案中,赋形剂包括但不限于水,丙酮,乙醇,乙二醇,丙二醇,丁-1,3-二醇,肉豆蔻酸异丙酯,棕榈酸异丙酯,矿物油及其混合物以形成溶液,乳液或凝胶,它们是无毒的和药学上可接受的。保湿剂也可以加入药物组合物和剂型中。其他成分的实例是现有技术中熟知的。参见,例如,Remington's The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed.,Lippincott Williams&Wilkins (2005)。

[0504] 还可以调节药物组合物或剂型的pH以改善一种或多种活性成分的递送。此外,可以调节溶剂载体的极性,其离子强度或紧张以改善递送。还可以将诸如硬脂酸盐的化合物添加到药物组合物或剂型中,以改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善递送。在其他实施方案中,硬脂酸盐可用作制剂的脂质载体,乳化剂或表面活性剂,或递送增强剂或渗透增强剂。在其他实施方案中,活性成分的盐,溶剂化物,前药,包合物或立体异构体可用于进一步调节所得组合物的性质。

[0505] 在一个实施方案中,本文提供的活性成分不是同时或通过相同的施用途径施用于患者。在另一个实施方案中,提供了可以简化适当量的活性成分的给药的试剂盒。

[0506] 在一个实施方案中,试剂盒包含本文提供的化合物的剂型。试剂盒可进一步包含一种或多种如本文所述的第二活性成分,或其药理学活性突变体或衍生物,或其组合。

[0507] 在其他实施方案中,试剂盒可进一步包含用于施用活性成分的装置。这种装置的实例包括但不限于注射器、滴液袋、贴剂和吸入器。

[0508] 试剂盒可以进一步包含用于移植的细胞或血液以及可以用于施用一种或多种活性成分的药学上可接受的载体。例如,如果活性成分以固体形式提供,其必须重构用于肠胃外给药,则试剂盒可包括合适载体的密封容器,其中活性成分可溶解以形成无颗粒的无菌溶液,其为适合肠胃外给药。药学上可接受的载体的实例包括但不限于:注射用水USP;含水载体,例如但不限于氯化钠注射液,林格氏注射液,葡萄糖注射液,葡萄糖和氯化钠注射液,以及乳酸林格氏注射液;可与水混溶的载体,例如但不限于乙醇,聚乙二醇和聚丙二醇;非水性载体,例如但不限于玉米油,棉籽油,花生油,芝麻油,油酸乙酯,肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0509] 实施例

[0510] 通过以下非限制性实施例进一步说明本发明的各种实施方案和方面。

[0511] 实施例1:转换矩阵的验证

[0512] 通过计算在鲁拉西酮(lurasidone)数据库中未包括在分析样品(PANSS分析研究)中的12个额外临床试验(“验证研究”数据集)中的所有受试者的转换PANSS因子得分,来研究该发现的稳健性和一般适用性,用于得出图4和表4A的分数矩阵。其他12项临床试验包括短期急性精神分裂症研究,开放标签研究,长期延伸研究和随机戒断研究。对于验证数据集

中的每个研究,评估转换PANSS因子的总方差(转换PANSS因子之和与PANSS总分之间的高 $r$ 平方值),特异性/正交性(个体转换PANSS因子之间的低相关性)和高表面有效性(与Marder PANSS因子高度一致)。

[0513] 所有研究患者都是患有精神分裂症的成人,除了D1050301,其是患有精神分裂症的青少年(13-17岁)。单独的PANSS分析研究数据集用于导出分数矩阵(表4A)以将验证数据集中的PANSS项转换为转换PANSS因子得分。

[0514] 使用从对于验证集合的PANSS数据操作的PANSS分析研究数据集建立的相同分数矩阵来确定转换PANSS因子,以确定验证数据集的转换PANSS因子数据,即:

[0515]  $[\text{PANSS验证数据}]_{(N \times 30)} * [\text{UPSM分析研究}]_{(30 \times 7)}$

[0516]  $= [\text{转换PANSS因子验证数据}]_{(N \times 7)}$

[0517] 图5总结了PANSS分析研究数据集(图5中标记为“分析”)和验证研究数据集(图5中标记为“验证”)的结果。对于图5中总结的每项研究,利用转换PANSS因子的终点变化得分产生显著降低的因子间相关性,而不管研究治疗的持续时间(6周至1年),或研究设计或疾病阶段的其他差异。此外,端点处每个患者的7个转换PANSS因子的总和保留了未转换PANSS总数的90%以上的方差。

[0518] 转换PANSS因子也与Marder PANSS因子( $r, 0.65-0.94$ )很好地对应,因此表明两种因子都测量非常相似的精神分裂症症状域。基于变化分析,PANSS阴性症状因子被细分为两个子因素:冷漠/意志缺乏和表达不足(代表这些症状亚域),PANSS抑郁/焦虑因子被细分为两个子因素,抑郁和焦虑(代表这些症状亚域)。转换PANSS阴性症状亚因子(冷漠/意志缺乏和表达不足)对应于先前在Liemburg等人的因子分析中鉴定的两个亚群(参见J.Psychiatr Res, Jun2013;47(6):718-725)。经验导出的PANSS阴性症状子因素也与先前报道的阴性症状的临床表现的差异一致(参见Blanchard JJ, Cohen AS., Schizophr Bull, Apr2006;32(2):238-245)并且报道的差异在每种阴性症状表型的结果中(参见, Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B等人, J.Psychiatr Res, Jun2013;47(6):783-790)。此外,有证据表明这些相应的阴性症状子因子可以通过不同的神经电路得到(参见, Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA等人, Mol Neuropsychiatry, Dec 2015;1(4):191-200)。转换PANSS抑郁/焦虑因子将抑郁和焦虑分为两个子因素,这与这些子因子彼此部分独立的观点是一致的。

[0519] 从PANSS项目的加权分数矩阵转换导出的该实施例的转换PANSS因子被发现满足三个重要标准:具有良好的表面有效性,以考虑在PANSS总分改变中观察到的几乎所有总方差,并表现出最小的因素间相关性(高特异性/正交性)。使用用于推导分数矩阵转换的5个鲁拉西酮临床试验(PANSS分析研究数据)来满足这些标准。在另外12项鲁拉西酮临床试验中也满足了这些标准,表明了高交叉研究的稳定性和普遍适用性。下面将更具体地讨论这些标准。

[0520] 表面有效性。发现每个转换PANSS因子与Marder PANSS因子得分强烈相关,在基线处的皮尔逊 $r$ 值在0.65-0.94范围内,表明每个因子测量相似的功效域。

[0521] 总方差。转换PANSS因子保留了转换PANSS总分中包含的方差的90%以上,因此表明使用转换,转换PANSS因子存在与总症状严重性相关的最小(但可量化的)信息损失。因此,转换PANSS因子得分的总和准确地捕获了整体药物治疗效果大小。

[0522] 特异性。在第6周时,转换PANSS因子变化得分的皮尔逊相关性分析表明,与Marder

PANSS因子相比,相关性降低,表明转换PANSS因子在某种程度上独立于相关得分的任何变化来测量变化,从而降低了假特异性问题。因此,在各种实施例,使用这些转换PANSS因子的分析可用于确定和/或确保一个症状域中的改善不会在很大程度上通过交叉相关域的改进来解决。

[0523] 交叉研究稳定性。在12项临床研究(验证研究数据)的独立验证样本中,使用分数矩阵生成的转换PANSS因子得分在转换PANSS阳性因子变化得分和其他6种转换PANSS因子的变化得分之间表现出类似的低相关性( $r < 0.25$ )。值得注意的是,本实施例中使用的12项临床研究涵盖了多种患者群体,从13至17岁的青少年到18至55岁的成年人;在包括美国在内的广泛不同的地理区域,以及欧洲和亚洲的国家。在验证研究数据的分析中,当分数矩阵转换应用于精神分裂症患者群体(即患者亚域)时,转换PANSS因子也证明了正交性和特异性,无论患者是否患有急性病,慢性病或症状稳定。该结果表明,分数矩阵公式在整个研究和跨临床群体中表现良好,因此可以在分析计划中预先指定。

[0524] 实施例2:鲁拉西酮亚域

[0525] 使用实施例1的验证研究数据转换PANSS因子来比较抗精神病药(鲁拉西酮)对已建立的精神分裂症症状域的治疗效果与使用Marder PANSS因子估计的那些。总方差的高度表明,转换PANSS因子和PANSS总和之和的效应量几乎相同(在转换PANSS和未转换PANSS因子之间),表明药物对精神分裂症症状的影响的估计在方法之间没有变化。

[0526] 图3A比较了鲁拉西酮和安慰剂的基线与第6周(治疗组内)效应量,使用Marder PANSS因子(左图)和转换PANSS因子(右图)估计。在左图中,对于所有Marder PANSS因子中的鲁拉西酮,观察到中等至高的前,治疗组内的一致模式,效应量(0.5至1.1)。在所有Marder PANSS因子中,安慰剂的前后效应量处于低至中等范围(效果大小 $< 0.5$ ,除了PANSS阳性因子变化得分;图3A)。对于鲁拉西酮和安慰剂,转换PANSS阳性因子(右图)具有与Marder PANSS阳性因子相似的终点效应量(左图)。对于其他转换PANSS因子(紊乱,阴性冷漠/意志缺乏和表达不足,敌对性,抑郁和焦虑),鲁拉西酮和安慰剂的终点效应量较小。

[0527] 图3B呈现了5个合并的临床试验(分析研究数据),使用Marder PANSS因子(图3B,左图)和转换PANSS因子(图3B,右图)计算了基线-终点变化的药物与安慰剂效应量。在左图中,对于所有Marder PANSS因子中的鲁拉西酮,观察到相对一致的中等效应量模式(范围从0.31到0.43)。在右图中,使用转换的PANSS阳性因子计算的效应量与使用Marder PANSS阳性因子的效应量近似相似(左图)。对于其他转换PANSS因子,与相同的Marder PANSS因子相比,终点药物效应量更小。针对其他转换PANSS因子(右图)计算的终点效应量范围为0.05至0.29。转换PANSS敌对性因子的终点效应量大于在转换PANSS紊乱,阴性冷漠/意志缺乏,表达不足和焦虑/抑郁因素中观察到的效应量。

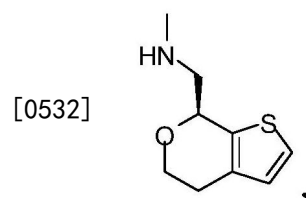
[0528] 再次参考图3B,在未转换PANSS方法和目前转换PANSS方法之间,对阳性和敌对性症状估计的效应量非常相似。然而,与在Marder阴性症状因子( $r = 0.35$ )上观察到的效应量相比,冷漠/意志缺乏( $r = 0.22$ )和表达不足( $r = 0.04$ )的阴性症状的效果大小略低。这似乎是将PANSS阳性和阴性因子之间的相关性从 $r = 0.57$ 降低到 $r \leq 0.10$ 的结果。与Marder PANSS因子变化得分相比,其他转换PANSS因子变化得分的效应量也减少( $r = 0.45$  vs.  $0.59$ ),紊乱( $r = 0.23$  vs.  $0.48$ ),敌对性( $r = 0.31$  vs.  $0.43$ )和焦虑( $r = 0.24$  对  $0.38$ )和抑郁( $r = 0.16$  对  $0.38$ )因素。在传统的PANSS因子使用中,在症状域之间相似的效应量可

能部分归因于假特异性。相反,根据本发明的各种实施方案,使用转换PANSS因子测量功效允许更清楚地理解跨精神分裂症的症状域的治疗效果的概况。

[0529] 此外,发现增加PANSS因子的正交性(例如,通过本实施例的方法)揭示了安慰剂对精神分裂症的特定临床域的影响。尽管安慰剂反应较大,但与安慰剂治疗相关的转换PANSS敌对因子表明敌对症状的特定恶化(术前效应量, -0.10),并且表明Marder PANSS因素对敌对性的明显改善很可能取决于与其他PANSS项目的改善相关性。

[0530] 实施例3:化合物129的应用

[0531] 将本发明方法的一个实施方案应用于为化合物129获得的PANSS数据:



[0533] 在一项精神分裂症患者的研究(n=16)中。进行该研究以测试每日剂量75mg化合物129给药28天的影响。在给药前的基线(“BL”),给药后第1天和第7、21和28天(终点)评估PANSS总分。根据以下分类,n=16个受试者中的每一个被分类为不同的受试者亚群体类型,受试者亚群体类型,受试者具有:(1)显著阳性症状(表5A和5B中的“阳性”组;受试者ID号35、48、28、44、34、30、53和56);(2)明显紊乱的症状(表5A和5B中的“紊乱”组;受试者ID号50);(3)显著的情感症状(表5A和5B中的“情感”组;受试者ID号54、51、47和45);或(4)显著的阴性症状(表5A和5B中的“阴性”组;受试者ID号37、29和49)。

[0534] 使用表4A的UPSM(评分矩阵)对在基线(“BL”)评估的PANSS因子进行分类,以产生转换PANSS因子,从中进行受试者分类。使用本文其他地方描述的鲁拉西酮的PANSS分析研究数据确定分类,其中基线的每个受试者(N=1710)PANSS因子得分用表4A的UPSM(分数矩阵)转换(参见图4)。通过k均值聚类受试者(N=1,710)用于鉴定不同的簇,每个簇的特征在于明显突出的基线转换PANSS因子得分。SVM(支持向量机)分类器在基线上对这些群集分配进行了训练,随后用于在基线后和外部数据集中识别受试者亚群类型。这些亚群体类型(使用鲁拉西酮的PANSS分析研究数据鉴定),其用于对化合物129的受试者(N=16)的受试者亚群体类型进行分类,其中表4A的UPSM(分数矩阵)用于转换该实施例3中受试者的基线PANSS因子得分以通过亚群体类型对受试者进行分类。

[0535] 表5A显示了在给药后基线(给药前)和第1、7、14、21和28天(终点)的每个受试者总PANSS评分(基于未转换PANSS评分)。表5B显示了在第1、7、14、21和28天(终点)的未转换PANSS评分的%基线的变化。应当理解,从基线100%得分改善或降低20%通常被认为是急性精神分裂症试验中的临床显著变化。发现化合物129对具有显著的阴性症状的受试亚群提供了总体精神分裂症症状(未转换PANSS总量)的临床显著改善。这些结果表明,化合物129在患者亚群类型中是特别有效的治疗,其特征在于显著的阴性症状。

[0536] PANSS因子数据的UPSM转换显示了精神分裂症领域内治疗效果的特异性。预期对精神分裂症的给定症状域(例如,阴性症状)具有治疗效果的药物证明在该特定域中具有更突出症状(例如,阴性症状)的患者类型中的总体改善(PANSS总计)。基线UPSM因子得分可用于证明在精神分裂症的5个维度中具有突出特定症状的特定精神分裂症患者类型。

[0537] 应当理解,本实施例中使用的评分矩阵是如本文所讨论的,来自鲁拉西酮研究(PANSS分析研究数据)的评分矩阵,其是SVM分类器,其是在用UPSM转换PANSS分析研究数据上训练的。也就是说,表4A的UPSM在该实施例中显示为对于评估精神分裂症治疗对其他受试者(例如患者)组与其他药物的功效的一般适用性,即使表4A的UPSM(分数矩阵)(也见图4)仅使用来自鲁拉西酮研究的数据确定也是如此。

[0538] 表5A

[0539]

受试者 亚群类型	受试者 ID	未转换 PANSS 总计					
		BL	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
阳性	35	74	71	70	69	69	68
	48	75	74	76	-	-	-
	28	66	66	61	57	63	57
	44	70	70	67	66	66	63
	34	75	75	79	73	-	-
	30	70	69	73	73	67	67
	53	73	75	79	78	81	75
	56	80	76	74	77	58	57
紊乱	50	82	79	86	83	84	89
情感	54	72	62	64	58	62	56
	51	70	72	68	64	69	66
	47	70	74	65	67	69	71
	45	67	66	72	58	69	66
阴性	37	76	77	65	59	58	57
	29	80	78	85	73	75	68
	49	72	72	75	69	58	57

[0540] 表5B

受试者 亚群类型	受试者 ID	基线 PANSS 总数的百分比					
		BL	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
[0541] 阳性	35	100%	96%	95%	93%	93%	92%
	48	100%	99%	101%			
	28	100%	100%	92%	86%	95%	86%
	44	100%	100%	96%	94%	94%	90%
	34	100%	100%	105%	97%		
	30	100%	99%	104%	104%	96%	96%
	53	100%	103%	108%	107%	111%	103%
	56	100%	95%	93%	96%	73%	71%
	紊乱	50	100%	96%	105%	101%	102%
	情感	54	100%	86%	89%	81%	86%
[0542] 阴性	51	100%	103%	97%	91%	99%	94%
	47	100%	106%	93%	96%	99%	101%
	45	100%	99%	107%	87%	103%	99%
	37	100%	101%	86%	78%	76%	75%
	29	100%	98%	106%	91%	94%	85%
	49	100%	100%	104%	96%	81%	79%

[0543] 实施例4:动物模型

[0544] 使用精神分裂症的PCP活动过度和预脉冲抑制 (PPI) 模型在小鼠中评估化合物的抗精神病样活性。表6A和6B总结了结果。

[0545] 方法:动物:使用来自Jackson实验室(缅因州巴尔港)的雄性C57B1/6J小鼠。收到后,给小鼠分配唯一的识别号码(尾部标记),并在OptiMICE通风笼中每组饲养4只小鼠。在研究的剩余时间内,所有动物仍然以四只一组的形式饲养。在测试之前,使所有小鼠适应菌落室至少两周。在适应期间,定期检查小鼠,处理并称重以确保足够的健康和适合性。将动物维持在12/12光/暗循环。室温保持在20和23℃之间,相对湿度保持在30%和70%之间。在研究期间随意提供食物和水。在每次测试中,将动物随机分配到治疗组。

[0546] PCP活动过度:开放场 (OF) 室是有机玻璃方形室 (27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 被红外光束 (16×16×16) 包围以测量水平和垂直活动。分析被配置为将开放场分成中心和外围区域。当鼠标移动时,从水平光束断裂测量行进距离,而从垂直光束断裂测量饲养活动。

[0547] 用载体、测试化合物或氯氮平 (1mg/kg; i.p) 注射小鼠,并置于OF室中30分钟测量基线活性。然后给小鼠注射水或PCP (5mg/kg; i.p) 并放回OF室中60分钟。在每个OF测试阶段结束时,OF室彻底清洁。

[0548] 惊跳反射前脉冲抑制 (Prepulse Inhibition of Startle):听觉惊跳反射是对外部听觉刺激的无条件反射响应。惊跳反射前脉冲抑制 (PPI) 是指在惊吓刺激之前由低强度听觉刺激的呈现引起的惊恐反应的减少。由于人类和啮齿动物研究结果之间的相似性,PPI范例用于研究精神分裂症和抗精神病作用。PPI已被用作评估精神分裂症中观察到的感觉-



运动门控缺陷的工具,并用于筛选潜在的抗精神病药物。各种拟精神病药物如PCP可以破坏PPI。在小鼠中,抗精神病药物如氯氮平可逆转PCP诱导的PPI破坏。

[0549] 将小鼠置于PPI室(Med Associates)中5分钟的白噪声(70dB)适应期。在适应期后,开始测试阶段。本次测试以6个单独的惊吓刺激的呈现开始,然后是10个PPI模块,每个模块由6种不同类型的试验组成。试验类型为:“空白”(无刺激),“惊吓”(120分贝),“惊吓加前脉冲”(比背景噪音高4、8和12分贝,即74、78或82分贝)和“前脉冲”(82分贝)。在每个区块内以随机顺序呈现试验类型。每次试验都以50毫秒无刺激期开始,在此期间记录基线运动。接下来是随后的20ms时段,在此期间呈现前脉冲刺激并测量对前脉冲的反应。在进一步的100ms周期后,惊恐刺激呈现40ms并且从惊恐发作开始记录100ms的反应。每隔ms对响应进行采样。试验间隔变化,平均为15秒(范围从10到20秒)。在“惊吓”试验中,测量了基本的听觉惊恐反应。基本的惊恐反应计算为所有“惊吓”试验的平均惊吓反应(即排除第一个习惯性阻滞)。在“惊吓加前脉冲”试验中,计算正常惊吓的抑制程度并表示为基本惊恐反应的百分比。

[0550] 在PPI测试前30分钟用载体、氟哌啶醇(1mg/kg;i.p)或测试化合物处理小鼠。每次测试后都要清洁PPI外壳。

[0551] 表6A:化合物对小鼠前脉冲抑制(PPI)的影响

[0552]

化合物/剂量	效果
<b>化合物 5</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
<b>化合物 58</b>	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+
100 mg/kg	+++

[0553]

化合物/剂量	效果
<b>化合物 57</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	++
<b>化合物 4</b>	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
<b>化合物 27</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
<b>化合物 28</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
<b>化合物 1</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
<b>合物 2</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
<b>化合物 3</b>	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	-
<b>化合物 10</b>	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
<b>化合物 75</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
<b>化合物 76</b>	
10 mg/kg	-

[0554]

化合物/剂量	效果
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
<b>化合物 13</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
<b>化合物 140</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
<b>化合物 78</b>	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
<b>化合物 158</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
<b>化合物 130</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
<b>化合物 131</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
<b>化合物 171</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
<b>化合物 172</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
<b>化合物 129</b>	

[0555]

化合物/剂量	效果
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
<b>化合物 310</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
<b>化合物 205</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
<b>化合物 311</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
<b>化合物 213</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
<b>化合物 170</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
<b>化合物 242</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
<b>化合物 127</b>	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
<b>化合物 102</b>	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-

[0556] \*P&lt;0.05vs.载体

[0557] -:PPI没有变化

[0558] +: 在一个预脉冲强度下PPI显著增加 (P值<0.05) ++: 在两个前脉冲强度下PPI显著增加 (P值<0.05) +++: 在三个前脉冲强度下PPI显著增加 (P值<0.05) 表6B: 化合物对PCP诱导的小鼠肺活动反应的影响

[0559]

化合物/剂量	行走总距离 (cm)
<b>化合物 4</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	+
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 27</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	-
3 mg/kg 化合物+ PCP	-
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 28</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	+
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 2</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	-

[0560]

化合物/剂量	行走总距离 (cm)
<b>化合物 3</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	-
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
100 mg/kg 化合物+ PCP	-
<b>化合物 1</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	-
<b>化合物 5</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 57</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 58</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 10</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 75</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 76</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	-
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 140</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	-

[0561]

化合物/剂量	行走总距离 (cm)
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 78</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 129</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	+
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 130</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	-
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 119</b>	
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 158</b>	
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
100 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 131</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+

[0562]

化合物/剂量	行走总距离 (cm)
<b>化合物 171</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	-
3 mg/kg 化合物+ PCP	-
10 mg/kg 化合物+ PCP	-
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 172</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	-
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
<b>化合物 127</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	-
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
<b>化合物 310</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	+
1 mg/kg 化合物+ PCP	-
3 mg/kg 化合物+ PCP	-
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 311</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 205</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	+
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+



[0563]

化合物/剂量	行走总距离 (cm)
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 213</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	+
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 170</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	-
3 mg/kg 化合物+ PCP	-
10 mg/kg 化合物+ PCP	-
30 mg/kg 化合物+ PCP	-
<b>化合物 242</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+
<b>化合物 102</b>	
0.3 mg/kg 化合物+ PCP	-
1 mg/kg 化合物+ PCP	+
3 mg/kg 化合物+ PCP	+
10 mg/kg 化合物+ PCP	+
30 mg/kg 化合物+ PCP	+

[0564] \*P&lt;0.05vs.载体+PCP

[0565] -:没有抑制PCP活动过度

[0566] +:显著抑制PCP活动过度 (P值&lt;0.05)

[0567] 以上描述的实施方案仅仅是示例性的,并且本领域技术人员将认识到或将能够使用不超过常规的实验确定特定化合物,材料和程序的许多等同物。所有这些等同物都被认为是在本公开的范围,并且包含在所附权利要求中。

[0568] 本文提及的所有专利、专利申请和出版物均通过引用整体并入本文。本申请中任何参考文献的引用或标识不是承认这种参考可作为本申请的现有技术。参考所附权利要求,可以更好地理解本发明的全部范围。

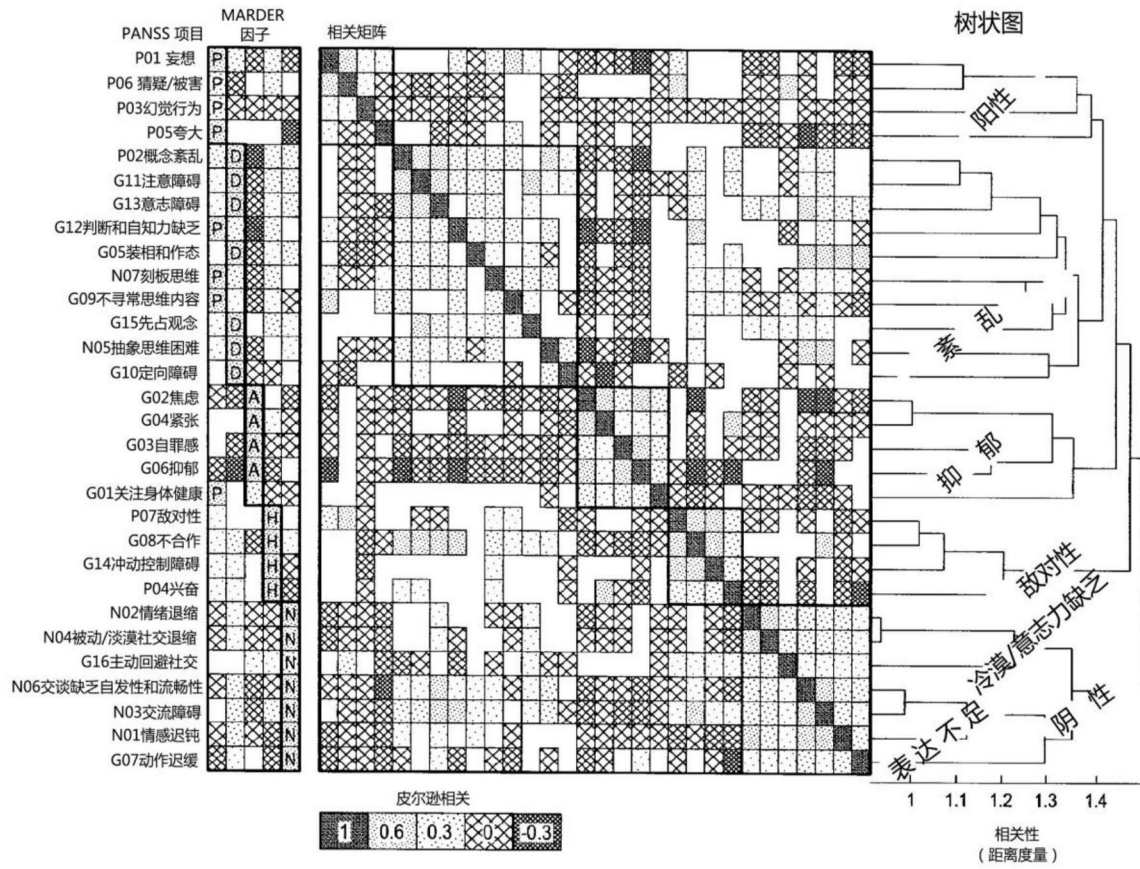


图1

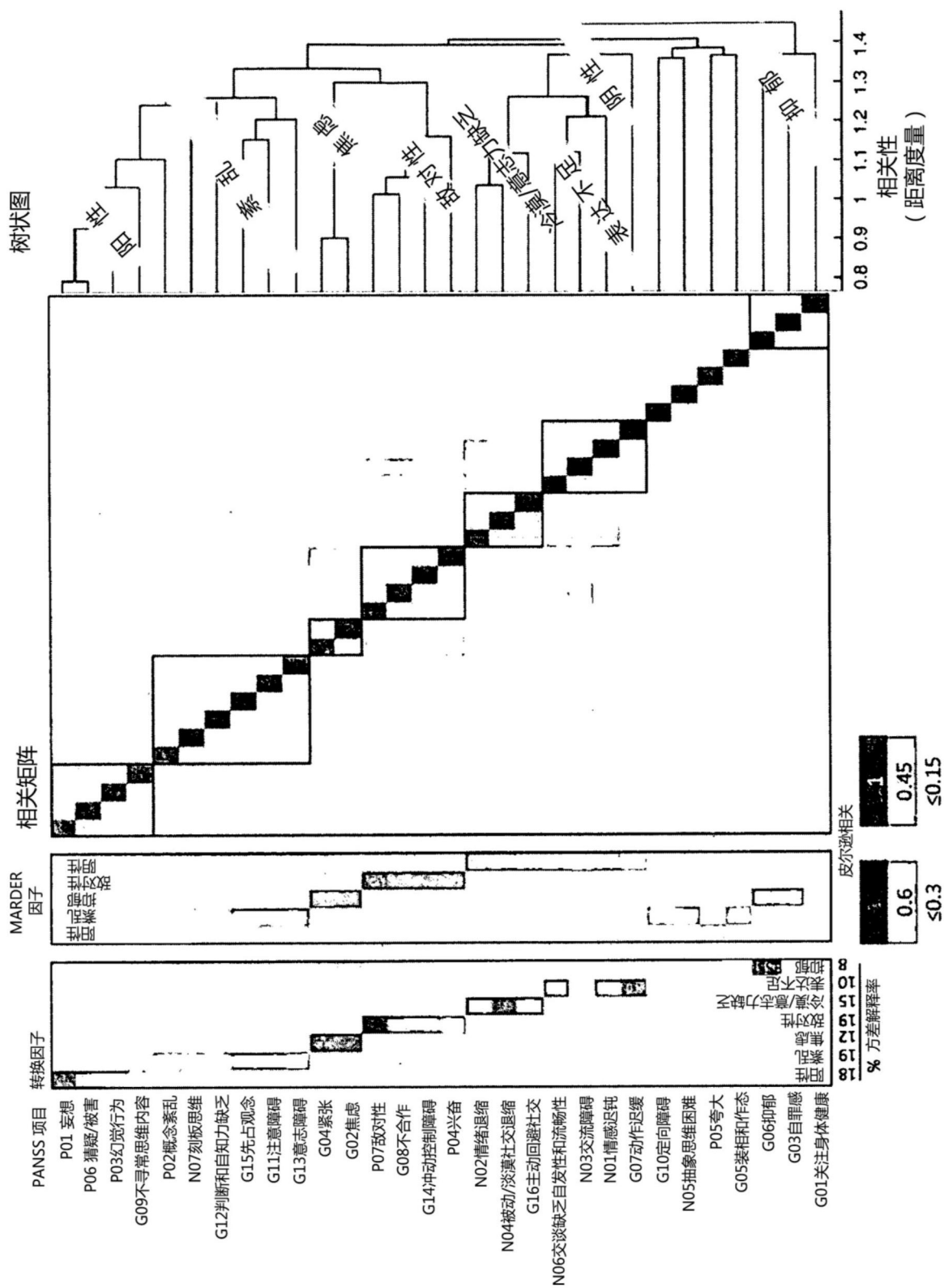


图2

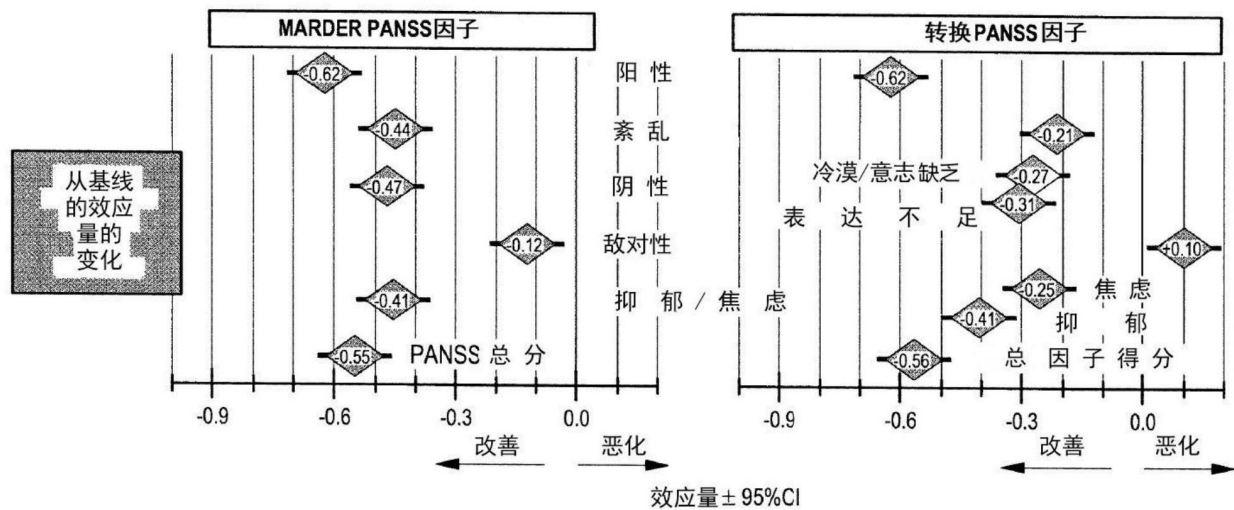


图3A

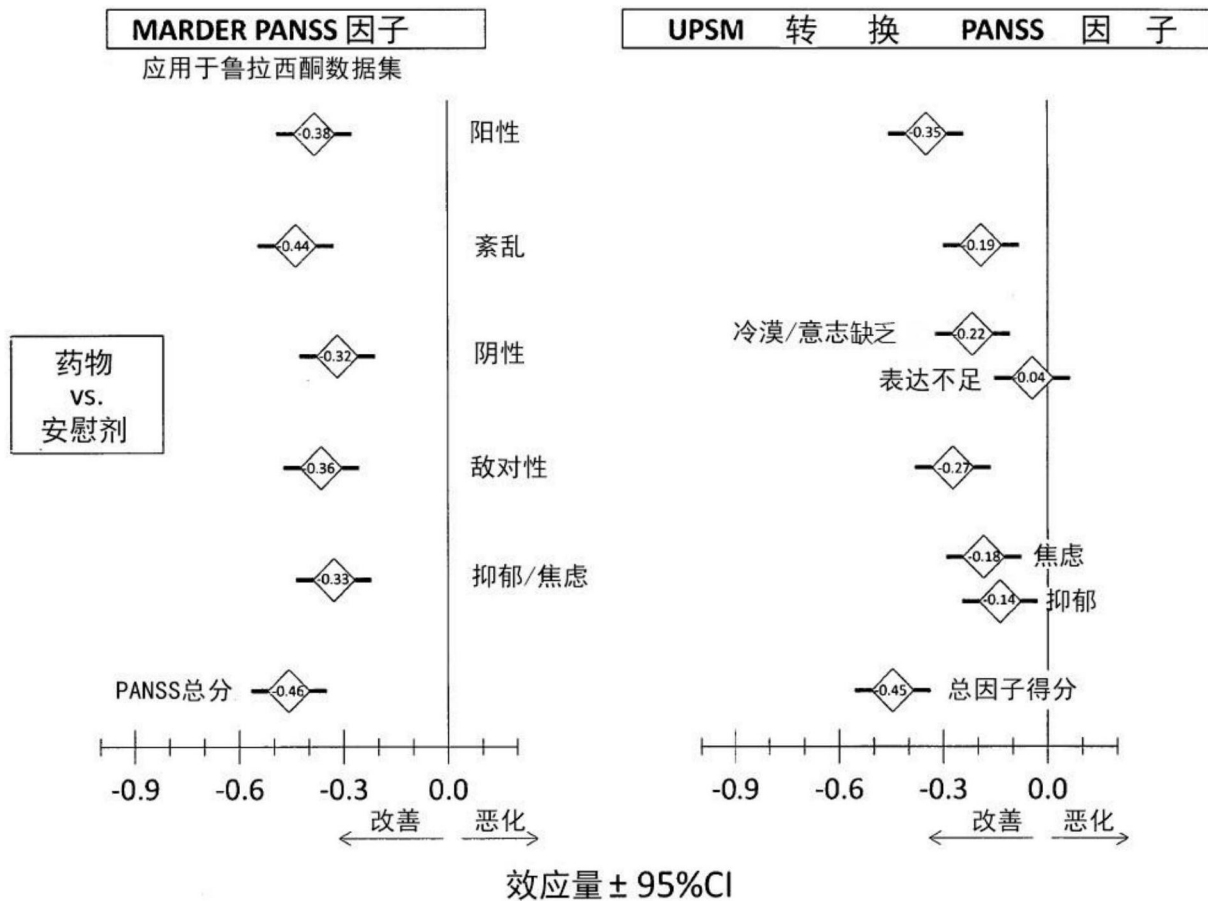


图3B

PANSS	MARDER PANSS 因子					转换PANSS因子							项目
	POS	DIS	NEG	HOS	DEP/	POS	DIS	NAA	NDE	HOS	ANX	DEP	
PANSS01	1	0	0	0	0	0.58	-0.15	-0.08	0.01	-0.06	-0.07	0.00	P01 妄想
PANSS06	1	0	0	0	0	0.35	-0.06	0.05	0.00	0.02	-0.02	0.01	P06 猜疑/被害
PANSS03	1	0	0	0	0	0.21	-0.02	-0.03	-0.01	-0.03	0.00	0.03	P03 幻觉行为
PANSS23	1	0	0	0	0	0.14	0.09	-0.03	-0.04	-0.07	-0.02	-0.02	G09 不寻常思维内容
PANSS26	1	0	0	0	0	0.01	0.15	-0.03	-0.03	0.03	-0.06	-0.06	G12 判断和自知力缺乏
PANSS14	1	0	0	0	0	-0.01	0.15	-0.03	0.00	-0.01	-0.01	0.00	N07 刻板思维
PANSS05	1	0	0	0	0	-0.03	-0.03	0.00	-0.02	-0.01	-0.03	0.03	P05 夸大
PANSS15	1	0	0	0	0	-0.04	0.06	-0.04	0.01	-0.03	0.04	0.11	G01 关注身体健康
PANSS29	0	1	0	0	0	-0.05	0.29	0.00	-0.03	-0.04	0.00	0.06	G15 先占观念
PANSS25	0	1	0	0	0	-0.10	0.28	-0.05	0.00	0.00	-0.02	0.04	G11 注意障碍
PANSS02	0	1	0	0	0	0.03	0.20	-0.03	-0.02	-0.04	0.00	-0.04	P02 概念紊乱
PANSS27	0	1	0	0	0	-0.06	0.19	-0.01	0.06	-0.01	-0.04	0.05	G13 意志障碍
PANSS12	0	1	0	0	0	0.00	0.11	0.03	-0.03	-0.01	0.01	-0.07	N05 抽象思维困难
PANSS19	0	1	0	0	0	-0.05	0.05	-0.03	0.10	-0.01	0.03	-0.04	G05 装相和作态
PANSS24	0	1	0	0	0	-0.04	-0.03	-0.03	-0.02	-0.03	-0.02	-0.02	G10 定向障碍
PANSS11	0	0	1	0	0	-0.09	-0.09	0.46	-0.03	-0.02	-0.02	-0.01	N04 被动/淡漠社交退缩
PANSS09	0	0	1	0	0	-0.03	-0.02	0.33	-0.02	-0.05	-0.01	0.01	N02 情绪退缩
PANSS30	0	0	1	0	0	-0.01	0.00	0.29	-0.06	0.02	-0.03	0.04	G16 主动回避社交
PANSS21	0	0	1	0	0	-0.03	-0.04	-0.08	0.44	-0.01	-0.02	0.05	G07 动作迟缓
PANSS13	0	0	1	0	0	0.00	0.01	0.00	0.26	-0.01	0.02	-0.10	N06 交谈缺乏自发性 and 流畅性
PANSS08	0	0	1	0	0	-0.01	-0.03	0.06	0.25	-0.04	0.02	-0.01	N01 情感迟钝
PANSS10	0	0	1	0	0	-0.07	-0.04	-0.01	0.02	0.02	-0.02	-0.02	N03 交流障碍
PANSS07	0	0	0	1	0	-0.04	-0.18	-0.03	0.03	0.50	-0.10	0.06	P07 敌对性
PANSS22	0	0	0	1	0	-0.08	0.03	-0.01	-0.02	0.29	-0.06	-0.05	G08 不合作
PANSS28	0	0	0	1	0	-0.07	0.02	-0.03	0.00	0.25	-0.02	-0.01	G14 冲动控制障碍
PANSS04	0	0	0	1	0	-0.03	0.01	0.00	-0.07	0.14	0.11	-0.10	P04 兴奋
PANSS18	0	0	0	0	1	-0.09	-0.03	-0.01	0.02	-0.03	0.51	-0.03	G04 紧张
PANSS16	0	0	0	0	1	-0.03	-0.08	-0.03	-0.05	-0.04	0.46	0.12	G02 焦虑
PANSS20	0	0	0	0	1	-0.03	-0.07	-0.04	0.04	0.00	-0.06	0.45	G06 抑郁
PANSS17	0	0	0	0	1	-0.04	0.00	0.00	-0.04	-0.03	-0.03	0.25	G03 自罪感

图4

数据集	研究	设计	受试者	周期	Nfactors vs. Nfactors vs. POS					Subtotals vs. Pos		
					PANSS总分	DIS	AA	DE	HOS	Dis	Neg	Hos
分析	D1050006	RCT	132	Week 6	0.91	0.21	-0.03	0.03	0.00	0.72	0.50	0.52
	D1050196		174		0.94	0.25	0.00	-0.02	0.17	0.76	0.51	0.59
	D1050229		471		0.93	0.15	0.09	0.02	0.27	0.71	0.54	0.67
	D1050231		456		0.95	0.20	0.13	-0.02	0.17	0.74	0.56	0.62
	D1050233		477		0.94	0.20	0.16	0.13	0.22	0.75	0.62	0.67
验证	D1001002	RCT	455	Week 6	0.95	0.06	-0.04	-0.08	0.24	0.72	0.56	0.74
	D1001056		450		0.96	0.16	0.07	0.08	0.18	0.75	0.65	0.68
	D1050049		325		0.93	0.11	0.09	0.01	0.04	0.69	0.54	0.56
	D1050301		326		0.92	0.00	0.13	-0.02	0.13	0.63	0.55	0.60
	D1050303		402		0.94	0.14	0.09	-0.02	0.17	0.70	0.56	0.59
	D1050307	RWS - DB	191	Week 12	0.94	-0.06	0.16	-0.02	0.11	0.61	0.59	0.54
	D1050237		615	Week 28	0.86	-0.08	-0.09	-0.09	-0.07	0.40	0.28	0.28
	D1050290		145	Month 6	0.88	0.06	0.04	-0.30	-0.14	0.48	0.28	0.34
	D1050234	RWS - OL	292	Month 12	0.91	0.13	0.16	-0.03	0.17	0.68	0.51	0.62
	D1050238		284	Week 28	0.94	0.07	0.14	0.05	0.24	0.70	0.61	0.64
	D1050238		655	Week 24	0.91	0.08	0.16	0.02	0.09	0.65	0.55	0.59
	D1050289	OL	236	Week 6	0.86	-0.01	-0.03	-0.12	-0.02	0.40	0.31	0.32
	D1001057		281	Week 26	0.95	0.10	0.01	-0.08	0.18	0.75	0.61	0.72

图5