(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120091999 A
(43)申请公布日 2025.06.03

(21)申请号 202380064358.8
(22)申请日 2023.08.04
(30)优先权数据
63/395,534 2022.08.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2023/051049 2023.08.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/026574 EN 2024.02.08
(71)申请人 思维模式制药公司
地址 加拿大安大略省
(72)发明人 A·斯拉西 J·A·阿劳约
(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有限公司 44205
专利代理师 黄琳娟
(51)Int.Cl.
C07D 403/14(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
C07F 9/6558(2006.01)

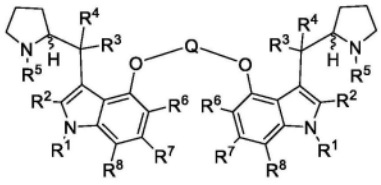
权利要求书10页 说明书63页

(54)发明名称

作为血清素能剂用于治疗相关病症的3-吡咯烷-吲哚二聚体

(57)摘要

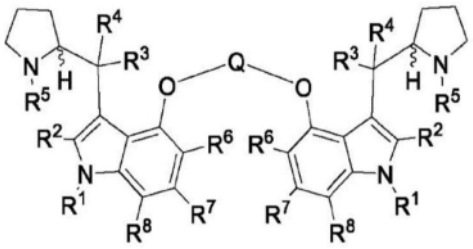
本申请涉及通式(I)的3-环胺-吲哚二聚体、其制备方法、包含所述化合物的组合物及其在活化细胞中的血清素受体中的用途,以及通过活化细胞中或细胞上的血清素受体来治疗疾病、病症或疾患。所述疾病、病症或疾患包括例如精神病、精神疾病和CNS病症。



I

CN 120091999 A

1.式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药：



I

其中：

Q选自P(O)OR^{9}、C_1-C_4亚烷基-P(O)OR^{9}-C_1-C_6亚烷基、C(O)、$S(O)_2$、C(O)Q'C(O)、C(O)OQ'OC(O)和C(O)NR$^{9'}$Q'NR$^{9'}$C(O)；

R^{1}选自H、C_1-C_3烷基、C(O)R^{10}、CO_2R^{10}、C(O)N(R^{10})(R^{11})、S(O)R^{10}和SO_2R^{10}；

R^{2}、R^{3}、R^{4}和R^{5}独立地选自H和C_1-C_6烷基；

R^{6}、R^{7}和R^{8}独立地选自H、卤素、CN、OR^{12}、N(R^{12})(R^{13})、SR^{12}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、C(O)N(R^{12})(R^{13})、S(O)R^{12}、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{14}的杂部分的C_3-C_7杂环烷基，其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{15}、N(R^{15})(R^{16})和SR^{15}的取代基取代，并且其中所述C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自卤素、CO_2R^{17}、C(O)N(R^{17})(R^{18})、SO_2R^{17}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{19}的杂部分的C_3-C_6杂环烷基的取代基取代；

Q'选自直接键、C_1-C_{20}亚烷基、C_1-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_{20}亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_2-C_{20}亚炔基、C_2-C_{20}卤代亚炔基、C_3-C_7亚环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{20}的杂部分的C_3-C_7亚杂环烷基，其中所述C_1-C_{20}亚烷基、C_2-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_6亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{21}、N(R^{21})(R^{22})和SR^{21}的取代基取代，和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环，并且其中所述C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代，条件是当Q是C(O)OQ'OC(O)或C(O)NR$^{9'}$Q'NR$^{9'}$C(O)时，则Q'不是直接键；

每个R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基芳基和取代或未取代的C_1-C_6亚烷基杂芳基；并且

R$^{9'}$独立地选自H和C_1-C_6烷基；

其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

2.如权利要求1所述的化合物,其中R^1选自H、C_1-C_3烷基、C(O)R^{10}、CO_2R^{10}和C(O)N(R^{10})(R^{11}),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

3.如权利要求2所述的化合物,其中R^1选自H、CH_3和CH_2CH_3,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

4.如权利要求3所述的化合物,其中R^1独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。

5.如权利要求4所述的化合物,其中在一些实施方案中,R^1选自H、D、CH_3和CD_3。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^2、R^3和R^4独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

7.如权利要求6所述的化合物,其中R^2选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。

8.如权利要求7所述的化合物,其中R^2选自H和D。

9.如权利要求6至8中任一项所述的化合物,其中R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。

10.如权利要求9所述的化合物,其中R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3和CD_3。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^5选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。

12.如权利要求11所述的化合物,其中R^5选自H、D、CH_3和CD_3。

13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OR^{12}、N(R^{12})(R^{13})、SR^{12}、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、C(O)N(R^{12})(R^{13})、S(O)R^{12}、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6卤代炔基,其中所述C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6卤代炔基基团任选地被一至三个独立地选自CN、OR^{15}、N(R^{15})(R^{16})和SR^{15}的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

14.如权利要求13所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8独立地选自H、D、F、Cl、Br和CN。

15.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中Q选自P(O)OR^9和C_1-C_2亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_2亚烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

16.如权利要求15所述的化合物,其中Q是CH_2-P(O)OR^9-CH_2,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

17.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中Q选自C(O)、C(O)Q'C(O)、C(O)OQ'OC(O)和C(O)N$R^{9'}$Q'N$R^{9'}$C(O),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

18.如权利要求17所述的化合物,其中Q'选自C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基和C_2-C_{10}亚炔基,其中所述C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基和C_2-C_{10}亚炔基任选地被一至三个独立地选自CN、OR^{21}、N(R^{21})(R^{22})和SR^{21}的取代基取代,和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环,其中所述C_3-C_7环烷基进一步任选地被选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代

烷基的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

19.如权利要求18所述的化合物,其中Q′选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基,它们任选地被一个或两个独立地选自OR^{21}和$N(R^{21})(R^{22})$的取代基取代,和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环,其中所述C_3-C_7环烷基环进一步任选地被选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

20.如权利要求19所述的化合物,其中Q′选自C_1-C_4亚烷基和C_2-C_4亚烯基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

21.如权利要求17所述的化合物,其中Q′是直接键。

22.如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_4卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

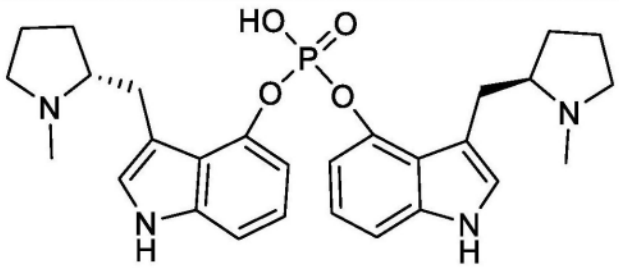
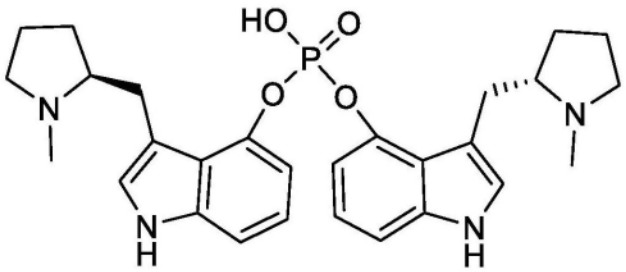
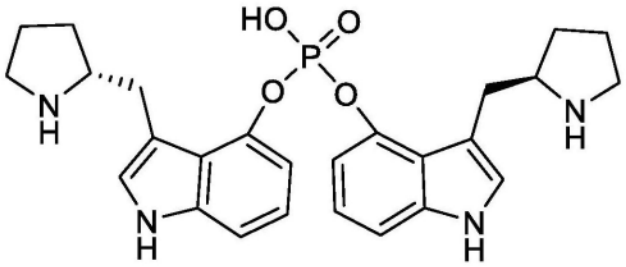
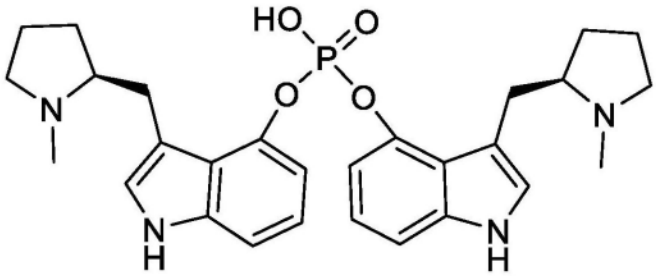
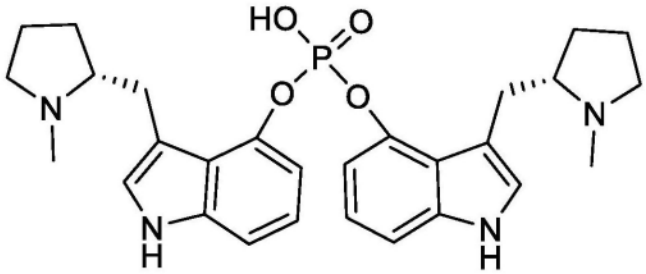
23.如权利要求22所述的化合物,其中每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基和取代或未取代的C_1-C_4卤代烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

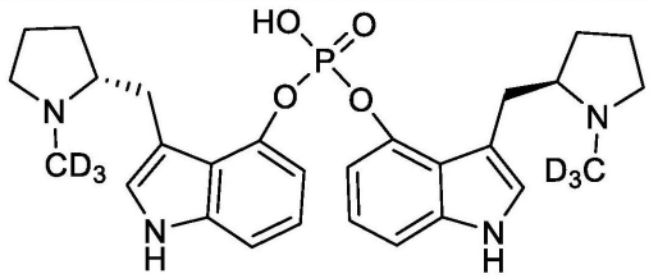
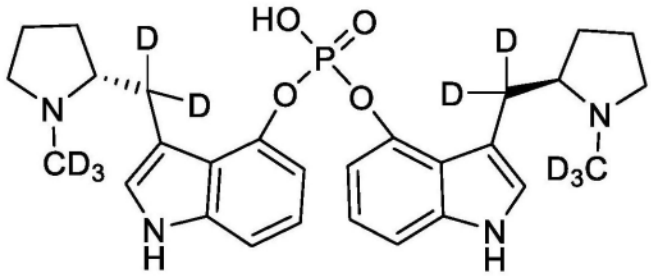
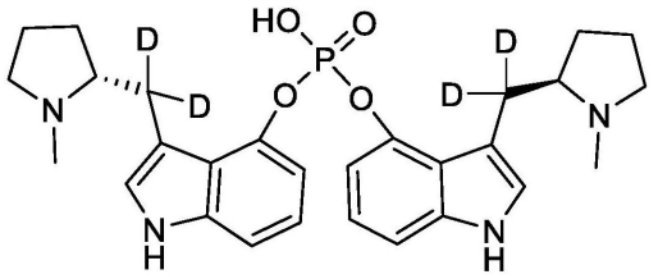
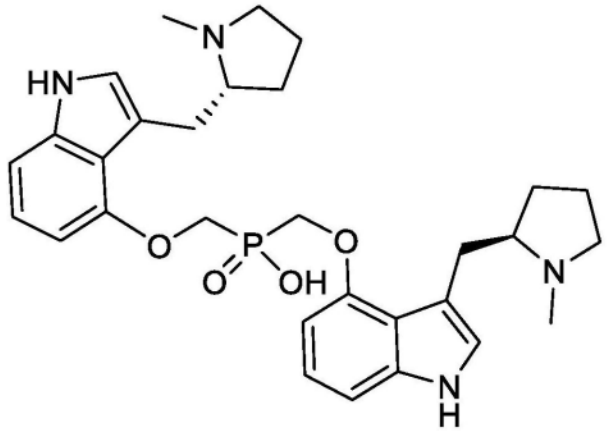
24.如权利要求23所述的化合物,其中每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、D、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H、CH_2CH_3和CD_2CD_3。

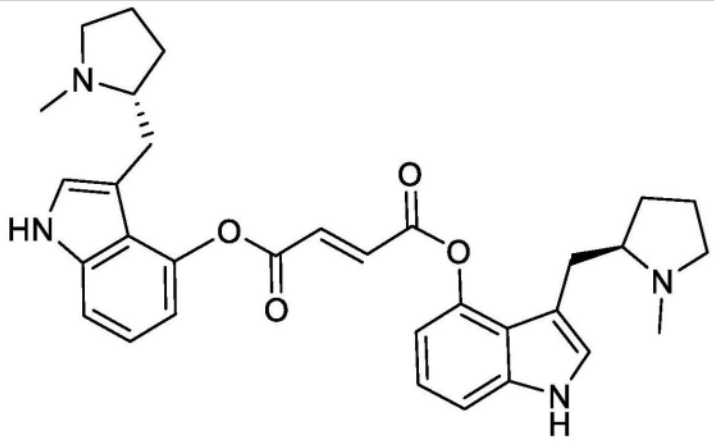
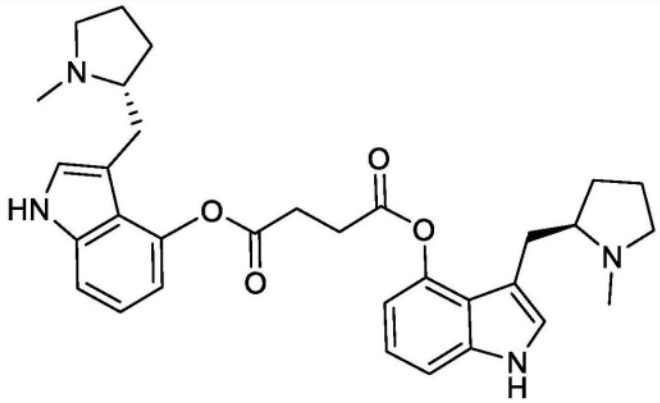
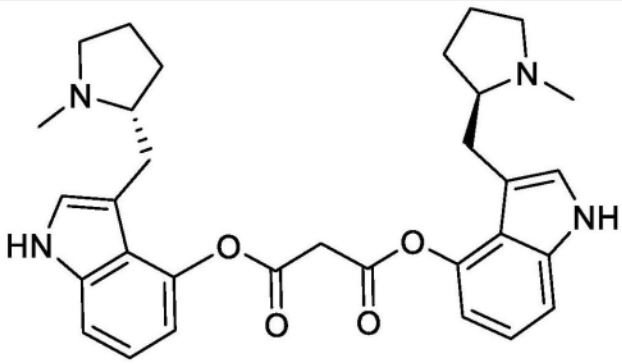
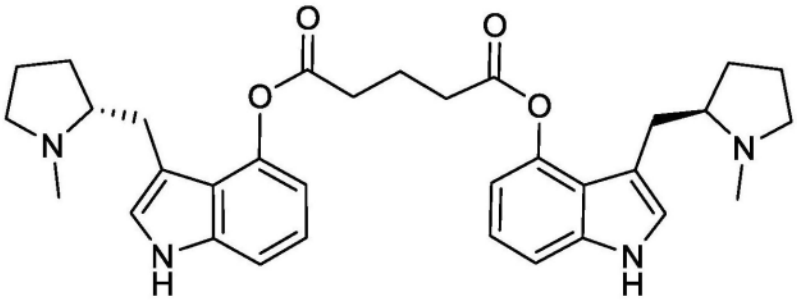
25.如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中$R^{9'}$选自H和C_1-C_4烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用氢原子任选地被氘取代。

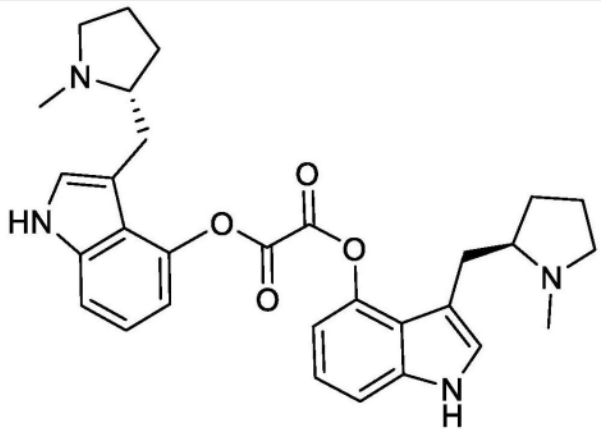
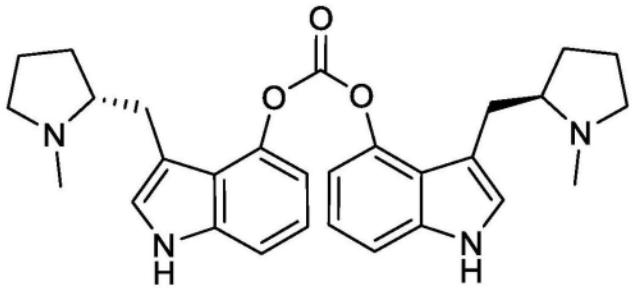
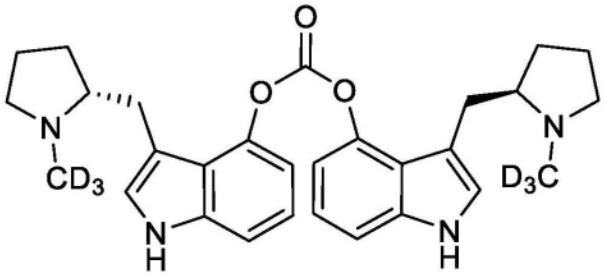
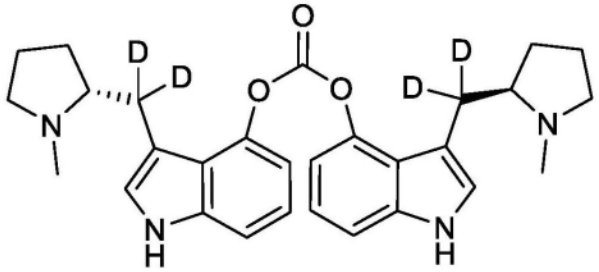
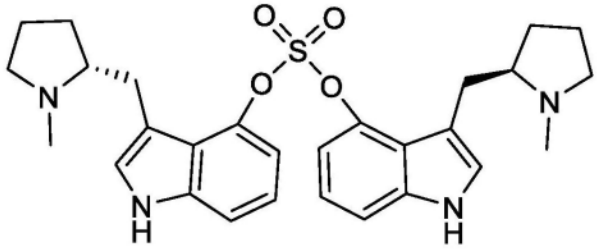
26.如权利要求1所述的化合物,其选自:

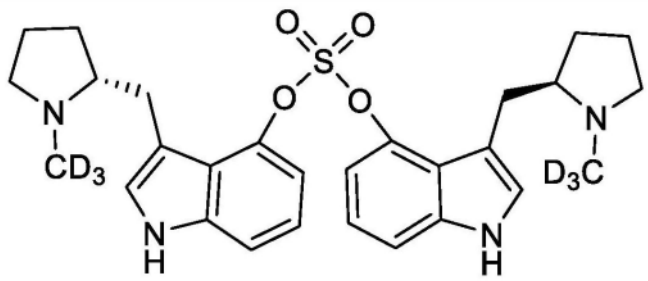
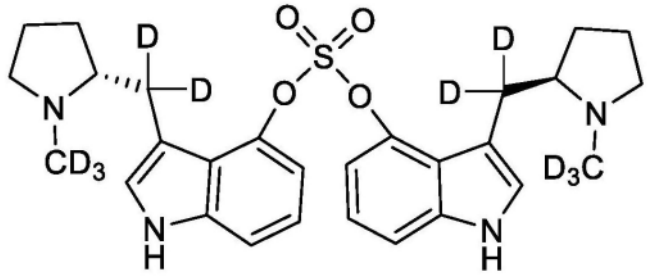
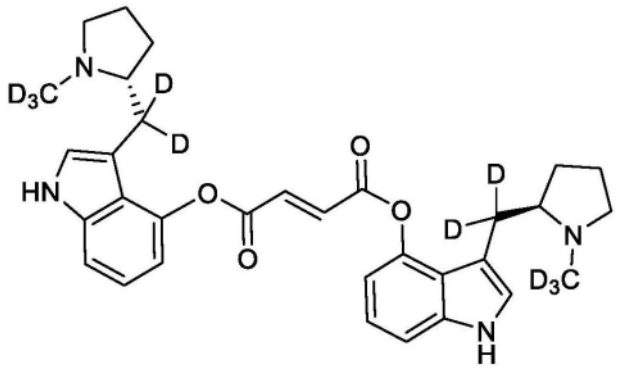
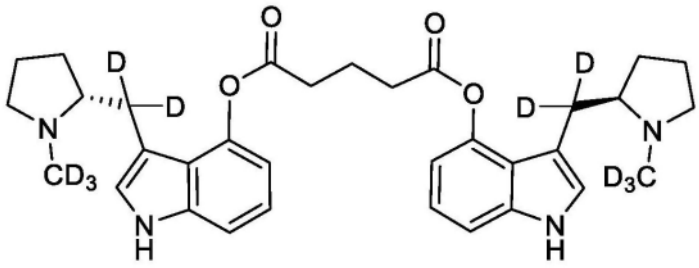
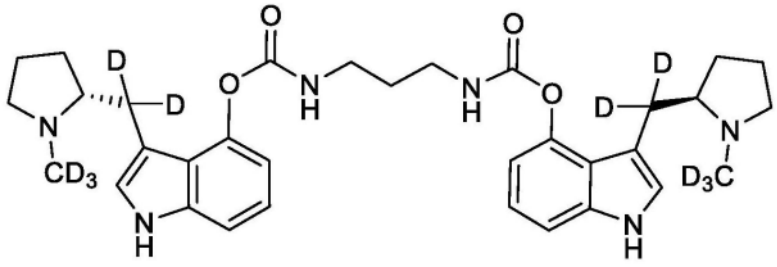
化合物ID	化学结构

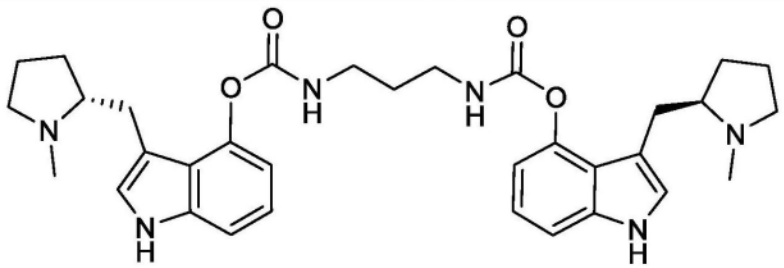
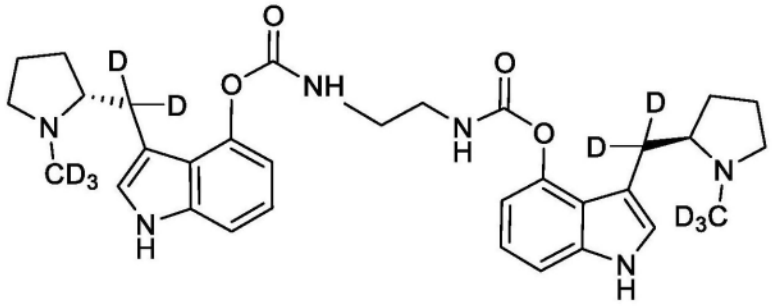
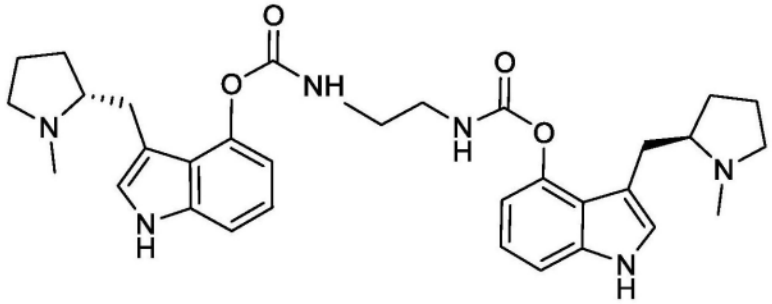
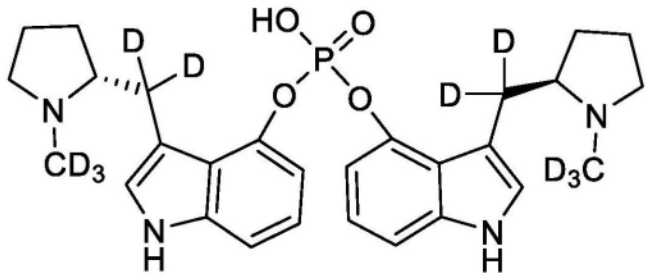
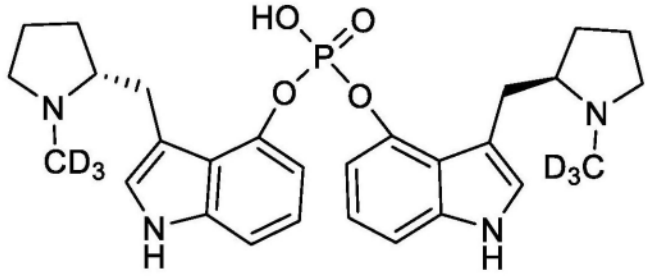
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

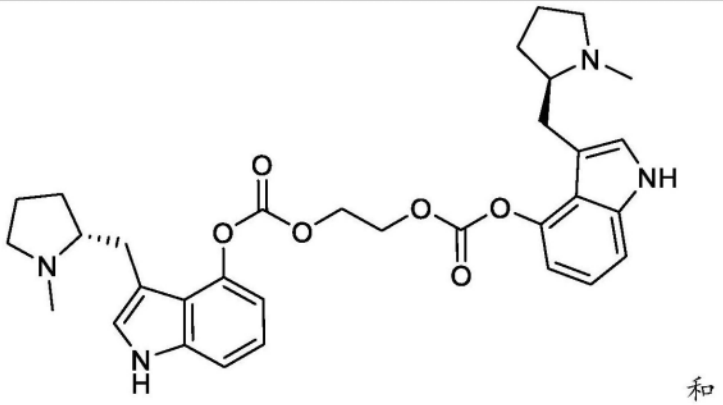
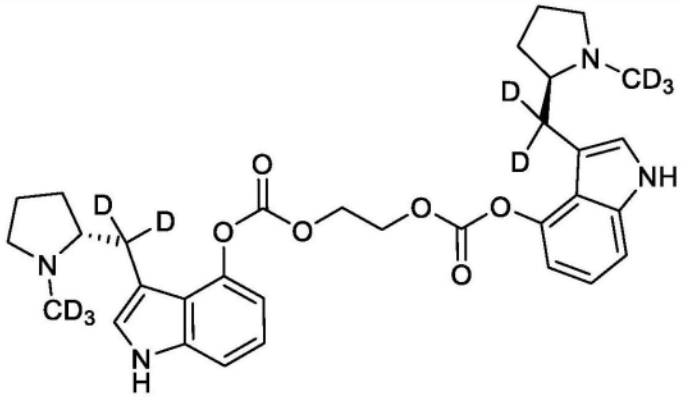
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

I-29	 和
I-30	

或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药。

27.一种药物组合物,其包含一种或多种如权利要求1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药,以及药学上可接受的载体。

28.一种治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的方法,所述方法包括向患有所述疾病、病症或疾患的受试者施用治疗有效量的一种或多种如权利要求1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药。

作为血清素能剂用于治疗相关病症的3-吡咯烷-吲哚二聚体

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年8月5日提交的共同未决的美国临时专利申请号63/395,534的优先权,所述专利申请的内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及在精神病学、神经生物学和药物治疗领域中用于治疗通过活化血清素受体来治疗的不同疾患,例如精神疾病和神经疾病的通式(I)的3-吡咯烷-吲哚二聚体。

背景技术

[0004] 精神健康障碍或精神疾病是指范围广泛的病症,这些病症包括但不限于抑郁症、焦虑症和恐慌症、精神分裂症、进食障碍、物质滥用障碍、创伤后应激障碍、注意力缺陷/多动症和强迫症。许多精神健康障碍以及神经障碍受到大脑的血清素能系统的改变、功能障碍、退化和/或损伤的影响,这可以部分解释神经精神疾病和神经疾病中常见的内表型和并存病。

[0005] 由于其法律地位在经过数十年受限的研究之后,迷幻剂神经科学领域最近出现了复兴。迷幻剂(血清素能致幻剂)是改变感知和情绪并影响许多认知过程的强大的精神活性物质。现今有一个共识,即迷幻剂是血清素5-羟色胺2A(5-HT2A)受体的激动剂或部分激动剂。

[0006] 迷幻剂在其急性效应(包括情绪和大脑功能的变化)后很长时间内具有快速起效和持续效应。长期效应可能是由于其独特的受体亲和力,该亲和力经由用于调节大脑活动的神经调节系统影响神经传递(即,神经可塑性),并促进细胞存活,具有神经保护作用,并调节大脑神经免疫系统。导致这些长期神经调节变化的机制可能与表观遗传修饰、基因表达变化以及突触前和突触后受体密度的调节有关。这些以前研究不足的迷幻药物可以潜在地提供下一代神经病疗法,其中难治性精神和神经疾病(例如,抑郁症、创伤后应激障碍、痴呆和成瘾)可能变得可用减弱的药理学风险特征来治疗。

[0007] 尽管人们普遍认为迷幻药物是危险的,但从生理安全的角度来看,它们是已知最安全的CNS药物类别之一。初步数据表明,人体的迷幻剂施用会产生独特特征的效果和潜在的不良反应,这些需要适当解决以最大限度地提高安全性。主要的安全问题本质上主要是心理上的,而不是生理上的。躯体效应各不相同,但相对不显著,即使在引发强烈心理效应的剂量下也是如此。据频繁报道,当在受控环境下施用时,赛洛西宾(Psilocybin)会引起短暂的延迟性头痛,其发病率、持续时间和严重程度以剂量相关的方式增加[Johnson et al.,Drug Alcohol Depend(2012)123(1-3):132-140]。已经发现,重复施用迷幻剂导致称为快速抗药反应(tachyphylaxis)的耐受性的非常快速的发展(一种被认为部分是由5-HT2A受体介导的现象)。事实上,几项研究表明,对迷幻剂的快速耐受性与5-HT2A受体的下调相关。例如,每日LSD施用选择性地降低大鼠脑中的5-HT2受体密度[Buckholtz et al.,Eur.J.Pharmacol.1990,109:421-425.1985;Buckholtz et al.,Life Sci.1985,42:2439-

2445]。

[0008] 与任何目前可用的治疗不同,经典迷幻剂和解离性迷幻剂已知具有快速起效的抗抑郁和抗成瘾作用。随机临床对照研究已经证实了经典迷幻剂在人类中的抗抑郁和抗焦虑作用。

[0009] 赛洛西宾(4-磷酰氧基-N,N-二甲基色胺)具有化学式$C_{12}H_{17}N_2O_4P$。赛洛西宾是一种基于色胺的前药并且是裸盖菇(psilocybe)属蘑菇中的主要精神活性成分之一。赛洛西宾由Hofmann于1957年首次从裸盖菇属蘑菇中分离出,后来于1958年由他合成[Passie et al.Addict Biol.,2002,7(4):357-364],并在20世纪60年代初至中期期间在精神病学、心理学研究和心理疗法中使用,直到1970年在美国以及20世纪80年代在德国被列入受控药物[Passie 2005;Passie et al.Addict Biol.,2002,7(4):357-364]。对赛洛西宾作用的研究在20世纪90年代中期重新开始,可能是因为赛洛西宾的作用持续时间更短,并且不像LSD那样臭名昭著,目前它是用于血清素能致幻剂作用研究的优选化合物[Carter et al.J.Cogn.Neurosci.,2005 17(10):1497-1508;Gouzoulis-Mayfrank et al.Neuropsychopharmacology 1999,20(6):565-581;Hasler et al,Psychopharmacology(Berl)2004,172(2):145-156]。像这一类的其他成员一样,赛洛西宾有时会引起感知、认知和情绪的深刻变化,包括情绪不稳定。

[0010] 在人类以及其他哺乳动物中,赛洛西宾转化为活性代谢物光盖伞素(psilocin),或4-羟基-N,N-二甲基色胺母体化合物。光盖伞素可能部分或全部产生赛洛西宾在人类和非人类动物中的大部分主观和生理效应。最近,人类赛洛西宾研究证实了赛洛西宾经由母体光盖伞素的5-HT2A活性,并为通过5-HT2A活性和其他血清素受体的可能活性对多巴胺的间接影响提供了一些支持。事实上,关于其他受体参与迷幻剂作用的最一致的发现是5-HT1A受体。对于色胺和LSD来说尤其如此,它们通常对该受体具有显著的亲和力和功能效力。已知5-HT1A受体与5-HT2A受体共同位于皮质锥体细胞上[Martín-Ruiz et al.J Neurosci.2001,21(24):9856-986],其中两种受体类型具有相反的功能效应[Araneda et al.Neuroscience 1991,40(2):399-412]。

[0011] 尽管5-HT2A受体和其他5-HT2受体家族成员在杏仁核方面的确切作用尚不清楚,但很明显5-HT2A受体在情绪反应中起重要作用,并且是5-HT2A激动剂迷幻剂作用中要考虑的重要靶点。事实上,大多数已知的5-HT2A激动剂在人类和啮齿动物中产生致幻作用,从一种5-HT2A激动剂推广至其他激动剂,如赛洛西宾和LSD[Aghajanian et al.,Eur J Pharmacol.,1999,367(2-3):197-206;Nichols et al.,J Neurochem.,2004,90(3):576-584]。赛洛西宾对人5-HT2A受体的亲和力比对大鼠受体的亲和力更强,并且它对5-HT2A和5-HT2C受体两者的K(i)比LSD低。此外,一系列大鼠药物鉴别研究的结果发现,5-HT2A拮抗剂而不是5-HT1A拮抗剂阻止大鼠识别赛洛西宾[Winter et al.,Pharmacol Biochem Behav.,2007,87(4):472-480]。每日剂量的LSD和赛洛西宾降低大鼠脑中的5-HT2受体密度。

[0012] 如今,由于赛洛西宾在受试者中具有相对安全性,适度长的活性持续时间和良好的吸收性,它是人体研究中最广泛使用的迷幻剂之一。由于最近的研究显示了在神经症性障碍、酒精中毒、与重度抑郁症相关的抑郁症、难治性抑郁症以及晚期癌症患者、强迫症、成瘾、焦虑症、创伤后应激障碍和甚至丛集性头痛方面取得不同程度的成功,赛洛西宾仍然具

有很强的研究和治疗潜力。

[0013] 最近的进展包括对患有难治性抑郁症、重度抑郁症和癌症相关心理痛苦的患者进行的赛洛西宾辅助心理疗法的几项双盲安慰剂对照2期研究,这些研究显示出前所未有的焦虑症和抑郁症的积极缓解。最近两项关于赛洛西宾辅助心理疗法的小型试点研究也显示了在治疗酒精和尼古丁成瘾方面的积极益处。最近,血氧水平依赖性功能性磁共振成像(fMRI)和脑磁图(MEG)已被用于人在施用迷幻剂后的体内脑成像,并且结果表明静脉内施用的赛洛西宾和LSD会降低大脑默认模式网络区域的振荡功率[Nichols DE.Pharmacol Rev.,2016,68(2):264-355]。

[0014] 使用正电子发射断层扫描(PET)的初步研究表明,在健康参与者中,赛洛西宾摄入(口服15mg或20mg)增加了额叶中葡萄糖的绝对代谢率,并在较小程度上增加了其他皮质区域以及纹状体和边缘皮质下结构中葡萄糖的绝对代谢率,这表明赛洛西宾的一些关键行为效应涉及额叶皮层[Gouzoulis-Mayfrank et al.,Neuropsychopharmacology,1999,20(6):565-581;Vollenweider et al.,Brain Res.Bull.2001,56(5):495-507]。尽管5-HT2A激动作用被广泛认为是经典迷幻剂的主要作用,但赛洛西宾对许多其他突触前和突触后血清素和多巴胺受体以及血清素再摄取转运蛋白的亲和力较低[Tyls et al.,Eur.Neuropsychopharmacol.,2014,24(3):342-356]。赛洛西宾使5-HT1A受体活化,这可能有助于抗抑郁/抗焦虑作用。

[0015] 抑郁症和焦虑症是世界上最常见的两种精神障碍。抑郁症是一种多层面的疾患,其特征在于情绪障碍发作以及其他症状,诸如快感缺乏、精神运动性症状、内疚感、注意力缺陷和自杀倾向,所有这些症状的严重程度都可能不同。类似地,焦虑症是一组病因复杂的病症,其特征在于强烈的心理痛苦和其他取决于亚型的症状。与危及生命的疾病相关的焦虑症是唯一在迷幻剂辅助疗法方面进行研究的焦虑症亚型。药物和心理社会干预通常用于管理这种类型的焦虑症,但它们的功效是混合的和有限的,使得它们通常不能提供令人满意的情绪缓解。最近对使用迷幻剂辅助疗法的兴趣可能代表了一种对常规方法控制无效的抑郁症和焦虑症患者有希望的替代方案。

[0016] 通常,迷幻剂治疗模型由施用口服活性药物以诱导持续约4-9h的神秘体验组成,该神秘体验取决于迷幻剂[Halberstadt,Behav Brain Res.,2015,277:99-120;Nichols,Pharmacol Rev.,2016,68(2):264-355]。这使参与者能够解决和整合困难的感觉和情况,从而产生持久的抗抑郁和抗焦虑作用。经典迷幻剂如赛洛西宾和LSD正在作为潜在的候选物进行研究。在一项用经典致幻剂治疗与危及生命的疾病相关的抑郁症和焦虑症的研究中,发现在支持性环境中,赛洛西宾和LSD持续产生显著和持续的抗抑郁和抗焦虑作用。

[0017] 迷幻剂治疗通常耐受性良好,几乎没有任何持续的副作用。关于它们的作用机制,它们经由血清素受体激动以生物化学方式并通过产生有助于心理灵活性的有意义的心理-精神体验在心理上来调节其主要治疗作用。鉴于目前治疗焦虑症和情绪障碍的成功率有限,并考虑到与这些疾患相关的高发病率,迷幻剂有可能为常规方法控制不充分的患者提供症状缓解。

[0018] 进一步新兴的临床研究和证据表明,迷幻剂辅助疗法也显示出作为难治性物质使用障碍和精神健康疾患的替代治疗的潜力,因此可能是在现有方法取得有限成功的危机中的重要工具[dos Santos et al.,Ther Adv Psychopharmacol.,2016,6(3):193-213]。同

样令人鼓舞的是,最近一项针对烟草使用障碍的赛洛西宾辅助疗法的试点研究的结果表明,六个月随访时的戒断率为80％,12个月随访时的戒断率为67％[Johnson et al., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441452J Drug Alcohol Abuse,2017,43(1):55-60;Johnson et al.,Psychopharmacol.2014,28(11):983-992];此类比率大大高于戒烟文献中记载的任何比率。值得注意的是,由赛洛西宾疗程产生的神秘型体验与积极的治疗结果显著相关。这些结果与最近临床试验的新兴证据相一致,这些证据支持赛洛西宾辅助疗法对难治性抑郁症和临终焦虑症的有效性[Carhart-Harris et al.Neuropsychopharmacology,2017,42(11):2105-2113]。关于迷幻剂辅助疗法对阿片类药物使用障碍(OUD)的潜在益处的研究开始出现,并且越来越多的证据支持推进这条研究路线的必要性。来自早期随机临床试验的可用证据表明,对于治疗OUD具有有希望的作用:与长期随访的对照组相比,在接受针对海洛因成瘾的高剂量LSD和氯胺酮辅助疗法的参与者中观察到更高的戒断率。最近,一项对44,000人进行的大型美国人口研究发现,根据DSM-IV标准的定义,迷幻剂的使用与次年阿片类药物滥用风险降低40％和阿片类药物依赖风险降低27％相关[Pisano et al.,J Psychopharmacol.,2017,31(5):606-613]。类似地,在边缘化妇女中,发现迷幻剂的使用对处方阿片类药物的使用和自杀风险之间的关系具有保护性调节作用[Argento et al.,J Psychopharmacol.,2018,32(12):1385-1391]。尽管经典迷幻剂的这些初步发现有希望,但仍有必要进行进一步的研究,以确定迷幻剂如何改善阿片类药物危机。同时,越来越多的关于赛洛西宾治疗精神和物质使用障碍的安全性和功效的证据应有助于将进一步的临床研究推动作为OUD新型干预措施。

[0019] 常规剂量的迷幻剂还改善睡眠障碍,睡眠障碍在抑郁症患者中非常普遍,超过80％的患者抱怨睡眠质量差。睡眠症状通常无法通过一线治疗解决,并且与更大的复发和重现风险相关。令人感兴趣的是,睡眠问题通常出现在其他抑郁症症状之前,并且主观睡眠质量在复发性抑郁症发作之前就会恶化。两项其他评估睡眠期间脑电图(EEG)大脑活动的研究表明,迷幻剂(诸如LSD)对睡眠模式有积极影响。进一步的研究表明,单剂量的迷幻剂会导致睡眠/觉醒周期背后的生物钟重置,从而增强抑郁人群的认知-情绪过程,但也会改善健康个体的幸福感并增强其情绪[Kuypers,Medical Hypotheses,2019,125:21-24]。

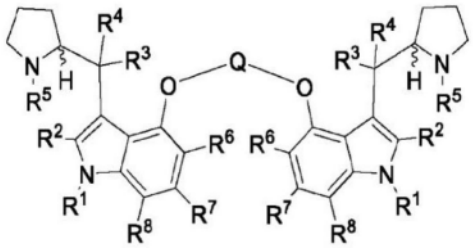
[0020] 在一项对1960年-2018年临床试验的系统meta-分析中,研究了迷幻剂治疗在患有严重或晚期疾病及相关精神疾病的患者中的治疗用途,发现迷幻剂疗法(主要用LSD)可以改善癌症相关的抑郁症、焦虑症和对死亡的恐惧。2011年至2016年间发表了四项随机对照临床试验,主要采用赛洛西宾治疗,证明迷幻剂辅助治疗可以在癌症相关的心理和生存痛苦方面产生快速、稳健和持续的改善[Ross S,Int Rev Psychiatry,2018,30(4):317-330]。许多面临癌症或其他危及生命的疾病的患者经历了与失去生命意义或目的相关的重大生存痛苦,这可能与绝望、意志消沉、无能为力、感觉负担沉重和渴望加速死亡相关。这些特征通常也是临床上显著的焦虑症和抑郁症的核心,并且它们可以大大降低该患者群体的生活质量。减轻这些生存痛苦的核心特征应该是姑息治疗的核心目标之一。因此,近年来已经开发了几种针对癌症相关的生存痛苦的人工心理疗法(manualized psychotherapies),重点是尊严和意义创造。然而,目前还没有针对生存痛苦本身的药理学干预措施,并且针对癌症患者抑郁症状的可用药理学治疗也没有表现出优于安慰剂的优势。仍然需要对这些疾患进行附加有效治疗[Rosenbaum et al.,Curr.Oncol.,2019,26(4):225-226]。

[0021] 最近,人们对迷幻剂(诸如赛洛西宾和LSD)的俗称微量给药的新给药范式越来越感兴趣。在这种范式下,约为全剂量的10%或更少的血清素能致幻剂的亚感知剂量在更一致的基础上每天一次、每隔一天或每三天一次或以相同的排列服用一次。这种给药范式不仅更符合当前药理学护理的标准,而且可能对于某些疾患(诸如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、其他神经变性疾病、注意缺陷障碍、注意缺陷多动障碍)以及对于某些患者群体(诸如老年人、青少年和害怕或反对迷幻剂辅助疗法的患者)特别有益。此外,这种方法可能特别适合于管理认知缺陷并预防神经变性。例如,在低于用于引发与致幻剂量相关的经典湿狗抖动行为反应的阈值的赛洛西宾剂量下,低注意力和低动机大鼠的亚群分别在5个选择系列反应时间和累进比率任务上显示出改进的性能(Blumstock et al.,WO 2020/157569 A1)。类似地,用致幻剂量的5-HT2A激动剂治疗患者与增加的BDNF和mTOR途径的活化相关,其被认为促进神经可塑性并被假设作为用于治疗痴呆和其他神经变性病症的分子靶点(Ly et al.Cell Rep.,2018,23(11):3170-3182)。另外,一些研究小组已经证明,低剂量、非致幻性和非拟精神病剂量的5-HT2A激动剂也显示出类似的神经保护作用和增加的神经可塑性作用(神经重塑剂)和减少神经炎症,这可能对神经变性疾病和神经发育疾病以及慢性病症都有益(Manfredi et al.,WO 2020/181194,Flanagan et al.,Int.Rev.Psychiatry,2018,13:1-13;Nichols et al.,2016,Psychedelics as medicines;an emerging new paradigm)。这种重复的、较低剂量范式可以将这些化合物的效用扩展至另外的适应症并且可以证明对健康应用有用。

[0022] 精神病通常是指一种以幻觉体验、妄想性思维和思维紊乱为特征的异常精神状态。此外,这种状态伴随着社会认知障碍、不恰当的情绪表达和怪异的行为。最常见的是,精神病发展为精神障碍的一部分,其中,它代表了精神分裂症的一个组成部分。它对应于疾病最充分发展的阶段。患者精神病的最初表现被称为首次发作精神病。它反映了朝向疾病慢性建立的关键过渡阶段,这推测是由诊断的患者中出现的进行性结构和功能异常介导的。[ACS Chem.Neurosci.,2018,9,2241-2251]。轶事证据表明,定期施用低剂量、非致幻性(微剂量)迷幻剂可以减轻精神分裂症和精神病的症状。

发明内容

[0023] 本申请包括式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

[0024] 

I

[0025] 其中:

[0026] Q选自P(O)OR^{9}、C_1-C_4亚烷基-P(O)OR^{9}-C_1-C_6亚烷基、C(O)、SO_2、C(O)Q'C(O)、C(O)OQ'OC(O)和C(O)NR$^{9'}$Q'NR$^{9'}$C(O);

[0027] R^{1}选自H、C_1-C_3烷基、C(O)R^{10}、CO_2R^{10}、C(O)N(R^{10})(R^{11})、S(O)R^{10}和SO_2R^{10};

[0028] R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H和C_1-C_6烷基；

[0029] R^6、R^7和R^8独立地选自H、卤素、CN、OR^{12}、$N(R^{12})(R^{13})$、SR^{12}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、$C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{14}的杂部分的C_3-C_7杂环烷基，其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{15}、$N(R^{15})(R^{16})$和SR^{15}的取代基取代，并且其中所述C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自卤素、CO_2R^{17}、$C(O)N(R^{17})(R^{18})$、SO_2R^{17}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{19}的杂部分的C_3-C_6杂环烷基的取代基取代；

[0030] Q'选自直接键、C_1-C_{20}亚烷基、C_1-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_{20}亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_2-C_{20}亚炔基、C_2-C_{20}卤代亚炔基、C_3-C_7亚环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{20}的杂部分的C_3-C_7亚杂环烷基，其中所述C_1-C_{20}亚烷基、C_2-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_6亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{21}、$N(R^{21})(R^{22})$和SR^{21}的取代基取代，和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环，并且其中所述C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代，条件是当Q是C(O)OQ'OC(O)或C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O)时，则Q'不是直接键；

[0031] 每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、$R^{18}R^{19}$、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基芳基和取代或未取代的C_1-C_6亚烷基杂芳基；并且

[0032] $R^{9'}$独立地选自H和C_1-C_6烷基；

[0033] 其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0034] 在另一个实施方案中，本申请的化合物用作药物。因此，本申请还包括用作药物的本申请的化合物。

[0035] 本申请还包括治疗精神病或精神病性症状的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。

[0036] 本申请还包括治疗精神疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。

[0037] 本申请另外提供了用于制备本申请的化合物的方法。一般和特定方法将在下文更详细地讨论，并在以下实施例中阐述。

[0038] 从以下具体实施方式中，本申请的其他特征和优点将变得显而易见。然而，应理解的是，具体实施方式和具体实施例虽然指示了本申请的实施方案，但是仅通过说明的方式给出，并且权利要求书的范围不应被这些实施方案限制，而是应给出与本说明书整体一致的最广泛的解释。

具体实施方式

[0039] I.定义

[0040] 除非另有说明,否则本部分和其他部分中描述的定义和实施方案旨在适用于本文描述的本申请的所有实施方案和方面,如本领域技术人员将理解的那样。

[0041] 如本文所用,术语“本申请的化合物(compound(s)of the application)”或“本申请的化合物(compound(s)of the present application)”等是指式I的化合物(包括落入式I的范围内的式IA、IB、IC、ID、IE和IF),并且包括其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药以及所有立体异构体和区域异构体。

[0042] 如本文所用,术语“本申请的组合物(composition(s)of the application)”或“本申请的组合物(composition(s)of the present application)”等是指包含一种或多种本申请的化合物的组合物,例如药物组合物。

[0043] 如本文所用,术语“和/或”意味着单独或组合地存在或使用所列项目。实际上,此术语意味着使用或存在“至少一个”或“一个或多个”所列项目。关于其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的术语“和/或”意味着本申请的化合物以单独的盐和溶剂化物以及例如本申请的化合物的盐或溶剂化物的组合的形式存在。

[0044] 如本申请所用,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数指代,除非上下文清楚地另外指出。例如,包括“一种化合物”的实施方案应理解为用一种化合物或两种或更多种附加化合物来表示某些方面。

[0045] 如在本申请和权利要求书中所用,词语“包含(comprising)”(和任何形式的包含,例如“包含(comprise)”和“包含(comprises)”)、“具有(having)”(和任何形式的具有,例如“具有(have)”和“具有(has)”)、“包括(including)”(和任何形式的包括,例如“包括(include)”和“包括(includes)”)或“含有(containing)”(和任何形式的含有,例如“含有(contain)”和“含有(contains)”),是包含性的或开放式的,并且不排除附加的、未引用的元件或方法步骤。

[0046] 如本文所用,术语“由...组成(consisting)”及其衍生词是封闭式术语,其指定了所陈述的特征、元件、组分、组、整体和/或步骤的存在,并且也排除了其他未陈述的特征、元件、组分、组、整体和/或步骤的存在。

[0047] 如本文所用,术语“基本上由...组成(consisting essentially of)”旨在指定所陈述的特征、元件、组分、组、整体和/或步骤的存在,以及不会实质上影响这些特征、元件、组分、组、整体和/或步骤的基本和新颖特征的其他存在。

[0048] 在包含“附加”或“第二”组分(例如附加或第二化合物)的实施方案中,如本文所用,第二组分在化学上不同于其他组分或第一组分。“第三”组分不同于其他组分,第一组分和第二组分以及其他列举组分或“附加”组分类似地不同。

[0049] 如本文所用,术语“合适的”意味着特定化合物或条件的选择将取决于有待进行的特定合成操作、有待转化的分子的身份和/或所述化合物的特定用途,但是所述选择完全在本领域技术人员的技能范围内。本文所述的所有过程/方法步骤都将在足以提供所示产物的条件下进行。本领域技术人员将理解,可以改变所有反应条件,包括例如反应溶剂、反应时间、反应温度、反应压力、反应物比率以及反应是否应在无水或惰性气氛下进行,以优化所需产物的产率,并且这样做在本领域技术人员的技能范围内。

[0050] 如本文所用,术语“约”、“基本上”和“近似”意指被修饰术语的合理偏离量,使得最终结果不会显著改变。在偏差不会否定它所修饰的词语的含义的情况下,或者除非上下文对本领域技术人员另有暗示,这些程度术语应被解释为包括被修饰术语的至少±5%的偏差。

[0051] 本说明书涉及本领域技术人员所用的许多化学术语和缩写。然而,为了清楚和一致性,提供了所选术语的定义。

[0052] 如本文所用,术语“溶剂化物”意指化合物、或盐和/或化合物的前药,其中合适溶剂的分子被掺入到晶格中。

[0053] 如本文所用,术语“前药”意指在施用后转化为活性药物的化合物或化合物的盐。

[0054] 如本文所用,无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“烷基”意指直链或支链的饱和烷基。在提及的烷基中可能的碳原子数用前缀“C_{n1-n2}”表示。因此,例如,术语“C_{1-6}烷基”(或“C_1-C_6烷基”)意指具有1、2、3、4、5个碳原子的烷基。

[0055] 无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“烯基”意指直链或支链饱和亚烷基,即在其两端含有取代基的饱和碳链。在提及的亚烷基中可能的碳原子数用前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C_{2-6}亚烷基意指具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烷基。

[0056] 如本文所用,无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“炔基”意指含有至少一个三键的直链或支链不饱和炔基。在提及的烷基中可能的碳原子数用前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C_{2-6}炔基意指具有2、3、4、5或6个碳原子的炔基。

[0057] 如本文所用,术语“烷氧基”在本文中单独或组合使用时,包括连接至氧连接原子的烷基。

[0058] 如本文所用,无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“环烷基”意指含有3至6个碳原子和一个或多个环的饱和碳环基团。在提及的环烷基中可能的碳原子数由数字前缀“C_{n1-n2}”表示。例如,术语C_{3-10}环烷基意指具有3、4、5或6个碳原子的环烷基。

[0059] 如本文所用,无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“杂环烷基”是指含有至少一个非芳环且含有3至6个原子的环状基团,其中一个或多个原子是选自O、S、S(O)、SO_2和N的杂部分,并且其余原子是C。杂环烷基是饱和的或不饱和的(即含有一个或多个双键)。当杂环烷基含有前缀C_{n1-n2}或“n1至n2”时,此前缀表示相应碳环基团中的碳原子数,其中一个或多个,合适地1至4个环原子被选自O、S、S(O)、SO_2和N的杂原子取代,并且其余原子是C。

[0060] 如本文所用,无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“芳基”是指含有至少一个芳环并含有6至20个碳原子的碳环基团。

[0061] 如本文所用,无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“杂芳基”是指含有至少一个包含5-6个原子的杂芳环的环状基团,其中一个或多个原子是选自O、S和N的杂原子,并且其余原子是C。当杂芳基含有前缀C_{n1-n2}时,此前缀表示相应碳环基团中的碳原子数,其中一个或多个,合适地1-4个环原子被如上文定义的杂原子替代。

[0062] 所有环状基团,包括芳基、杂芳基、杂环烷基和环烷基,都含有一个或多于一个环(即,多环)。当环状基团含有多于一个环时,这些环可以通过键稠合、桥连、螺稠合或连接。

[0063] 如本文所用,术语“苯并稠合”是指其中苯环与另一个环稠合的多环基团。

[0064] 第一个环与第二个环“稠合”意指第一个环和第二个环共享其间的两个相邻原子。

[0065] 第一个环与第二个环“桥连”意指第一个环和第二个环共享其间的两个不相邻原子。

[0066] 第一个环与第二个环“螺稠合”意指第一个环和第二个环共享其间的一个原子。

[0067] 无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用,术语“卤素”(或“卤代”)是指卤素原子,并且包括氟、氯、溴和碘。

[0068] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指如上文定义的烷基,其中一个或多个可用氢原子被卤素替代。因此,例如,“C_{1-6}卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基的如上文定义的C_1至C_6直链或支链烷基。

[0069] 如本文所用,术语“卤代烯基”是指如上文定义的烯基,其中一个或多个可用氢原子被卤素替代。因此,例如,“C_{1-6}卤代烯基”(或“C_1-C_6卤代烯基”)是指具有一个或多个卤素取代基的如上文定义的C_1至C_6直链或支链烯基。

[0070] 如本文所用,术语“卤代炔基”是指如上文定义的炔基,其中一个或多个可用氢原子被卤素替代。因此,例如,“C_{1-6}卤代炔基”(或“C_1-C_6卤代炔基”)是指具有一个或多个卤素取代基的如上文定义的C_1至C_6直链或支链炔基。

[0071] 如本文所用,术语“氘代烷基”是指如上文定义的烷基,其中一个或多个可用氢原子被氘替代。因此,例如,“C_{1-6}氘代烷基”是指具有一个或多个氘取代基的如上文定义的C_1至C_6直链或支链烷基。

[0072] 在基团末端处的后缀“亚基(ene)”(例如“亚烷基”或“亚烯基”)意指该基团是二价的,即它与两个变量键合,每个变量位于基团的不同末端。

[0073] 如本文所用,术语“任选取代的”意指主体基团是未取代的或取代的,并且术语“任选取代的”和“未取代的或取代的”在本文中可互换使用。

[0074] 术语“本文取代的”意指基团中的一个或多个氢原子被独立地选自以下项的取代基取代或替代:卤素、C_1-C_4烷基、OC_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、OC_1-C_4卤代烷基、CN、OH、NH_2、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、SC_1-C_4烷基、S(O)C_1-C_4烷基、SO_2C_1-C_4烷基、CO_2H、CO_2C_1-C_4烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_1-C_4烷基、C(O)N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N、NH和NC_1-C_4烷基的环杂部分的3至6元杂环。

[0075] 在“可用氢原子”或“可用原子”中,术语“可用”是指本领域技术人员已知能够被取代基替代的原子。

[0076] 如本文所用,术语“一个或多个”项目包括选自列表的单个项目以及选自列表的两个或多个项目的混合物。

[0077] 如本文所用,术语“其替代同位素”是指除自然界中最丰富的同位素以外的元素的同位素。

[0078] 在通式I的化合物及其药学上可接受的盐和/或溶剂化物中,原子可以表现出它们的天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以人工富集具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于主要在自然界中发现的原子质量或质量数的特定同位素。本公开旨在包括通式I的化合物及其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(^{1}H)、氘(^{2}H)和氚(^{3}H)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。

[0079] 术语“化合物”是指所述化合物,并且在某些实施方案中,就其稳定程度而言,是指其任何水合物或溶剂化物。水合物是与水络合的化合物,并且溶剂化物是与溶剂络合的化

合物,溶剂可以是有机溶剂或无机溶剂。“稳定的”化合物是可以制备和分离的化合物,并且其结构和性质在足以允许使用所述化合物用于本文所述目的(例如,对受试者进行治疗性施用)的一定时间段内保持或可以导致保持基本不变。本申请的化合物限于由通式(I)涵盖的稳定化合物、或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0080] 术语“药学上可接受的”意指与受试者的治疗相容。

[0081] 术语“药学上可接受的载体”意指与活性成分混合,以便允许形成药物组合物(即能够向受试者施用的剂型)的无毒溶剂、分散剂、赋形剂、佐剂或其他物质。

[0082] 术语“药学上可接受的盐”意指适用于受试者治疗或与受试者治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0083] 适用于受试者治疗或与受试者治疗相容的酸加成盐是任何碱性化合物的任何无毒有机酸加成盐或无机酸加成盐。

[0084] 适用于受试者治疗或与受试者治疗相容的碱加成盐是任何酸性化合物的任何无毒有机碱加成盐或无机碱加成盐。

[0085] 如本文所用,术语“保护基团”或“PG”等是指保护或掩蔽分子的反应部分以预防分子的那些反应部分中的副反应,同时操纵分子的不同部分或使其反应的化学部分。在操作或反应完成后,在不降解或分解分子剩余部分的条件下去除保护基团。本领域技术人员可以选择合适的保护基团。许多常规的保护基团是本领域已知的,例如如“Protective Groups in Organic Chemistry”McOmie,J.F.W.Ed,Plenum Press,1973;Greene,T.W.and Wuts,P.G.M.,″Protective Groups in Organic Synthesis″,John Wiley&Sons,3rd Edition,1999;以及Kocienski,P.Protecting Groups,3rd Edition,2003,Georg Thieme Verlag(The Americas)中所述的。

[0086] 如本文所用,术语“受试者”包括动物界的所有成员,包括哺乳动物,并且适当地指人。因此,本申请的方法适用于人类治疗和兽医应用。

[0087] 如本文所用且如本领域熟知的,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指获得有益的或期望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或期望的临床结果包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或疾患、减轻疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、预防疾病传播、延缓或减缓疾病进展、减轻或缓和疾病状态、减少疾病复发以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”也可以意指与不接受治疗时的预期存活相比,延长存活。如本文所用,“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”也包括预防性治疗。例如,可以治疗患有早期癌症的受试者以预防进展,或者可以用本申请的化合物或组合物治疗处于缓解期的受试者以预防复发。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物,并且任选地由单次施用组成,或者替代地包括一系列施用。

[0088] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”意指一种或多种本申请的化合物在达到所需结果所需的剂量和时间内有效的量。例如,在治疗通过激动或活化血清素能受体和下游第二信使来介导或治疗的疾病、病症或疾患的上下文中,有效量是例如与没有施用一种或多种化合物的活化相比增加所述活化的量。

[0089] “缓和”疾病、病症或疾患意指与不治疗病症相比,疾病、病症或疾患的程度和/或不良临床表现减轻和/或进展的时间进程减缓或延长。

[0090] 如本文所用,术语“施用”意指将治疗有效量的一种或多种本申请的化合物或组合物施用至细胞、组织、器官或受试者。

[0091] 如本文所用,术语“预防(prevention)”或“预防(prophylaxis)或其同义词是指降低患者罹患疾病、病症或疾患或表现出与疾病、病症或疾患相关的症状的风险或概率。

[0092] 如本文所用,“疾病、病症或疾患”是指通过活化血清素受体(例如5-HT2A),特别是使用血清素受体激动剂(例如本文所述的一种或多种本申请的化合物)来治疗或可治疗的疾病、病症或疾患。

[0093] 如本文所用,术语“通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患”意指有待治疗的疾病、病症或疾患直接或间接受到某些生物学基础的影响、调节和/或具有某些生物学基础,所述生物学基础包括血清素能活性,特别是血清素能活性的增加。当与疾病、病症或疾患相关的血清素能活性被一种或多种本申请的化合物或组合物激动时,这些疾病有良好的反应。

[0094] 如本文所用,术语“活化”包括血清素受体的激动、部分激动和正变构调节。

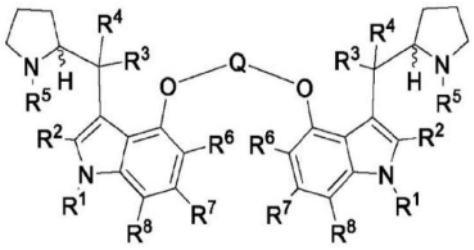
[0095] 如本文所用,术语“5-HT_{1A}”和“5-HT_{2A}”意指5-HT_2血清素受体的5-HT_{2A}受体亚型和5-HT_{2A}受体亚型。

[0096] 如本文所用,术语“治疗剂”是指当向受试者施用时具有药理作用的任何药物或活性剂。

[0097] II.化合物

[0098] 申请人开发并制备了新型吡咯烷-吲哚二聚体化合物。在一些实施方案中,二聚体化合物在体内代谢以提供活性代谢物。例如,在一些实施方案中,示例性二聚体化合物I-13和I-122在体内代谢以分别提供化合物10和化合物13的活性代谢物,如本文所述。

[0099] 本申请包括式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

[0100] 

I

[0101] 其中:

[0102] Q选自P(O)OR^9、C_1-C_4亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_6亚烷基、C(O)、SO_2、C(O)Q'C(O)、C(O)OQ'OC(O)和C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O);

[0103] R^1选自H、C_1-C_3烷基、C(O)R^{10}、CO_2R^{10}、C(O)N(R^{10})(R^{11})、S(O)R^{10}和SO_2R^{10};y

[0104] R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[0105] R^6、R^7和R^8独立地选自H、卤素、CN、OR^{12}、N(R^{12})(R^{13})、SR^{12}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、C(O)N(R^{12})(R^{13})、S(O)R^{12}、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{14}的杂部分的C_3-C_7杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{15}、N(R^{15})(R^{16})和SR^{15}的取

代基取代,并且其中所述C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自卤素、CO_2R^{17}、C(O)N(R^{17})(R^{18})、SO_2R^{17}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{19}的杂部分的C_3-C_6杂环烷基的取代基取代;

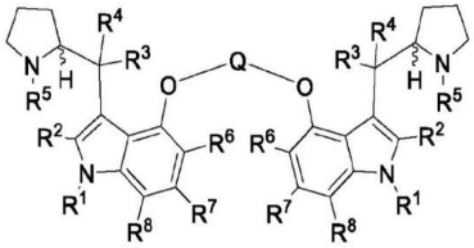
[0106] Q'选自直接键、C_1-C_{20}亚烷基、C_1-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_{20}亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_2-C_{20}亚炔基、C_2-C_{20}卤代亚炔基、C_3-C_7亚环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{20}的杂部分的C_3-C_7亚杂环烷基,其中所述C_1-C_{20}亚烷基、C_2-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_6亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{21}、N(R^{21})(R^{22})和SR^{21}的取代基取代,和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环,并且其中所述C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代,条件是当Q是C(O)OQ'OC(O)或C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O)时,则Q'不是直接键;

[0107] 每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基芳基和取代或未取代的C_1-C_6亚烷基杂芳基;并且

[0108] $R^{9'}$独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[0109] 其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0110] 本申请包括式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

[0111] 

I

[0112] 其中:

[0113] Q选自P(O)OR^9、C_1-C_4亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_6亚烷基、C(O)、SO_2和C(O)Q'C(O);

[0114] R^1选自H、C_1-C_3烷基、C(O)R^{10}、CO_2R^{10}、C(O)N(R^{10})(R^{11})、S(O)R^{10}和SO_2R^{10};

[0115] R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[0116] R^6、R^7和R^8独立地选自H、卤素、CN、OR^{12}、N(R^{12})(R^{13})、SR^{12}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、C(O)N(R^{12})(R^{13})、S(O)R^{12}、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{14}的杂部分的C_3-C_7杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{15}、N(R^{15})(R^{16})和SR^{15}的取代基取代,并且其中所述C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选

自卤素、CO_2R^{17}、$C(O)N(R^{17})(R^{18})$、SO_2R^{17}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{19}的杂部分的C_3-C_6杂环烷基的取代基取代，

[0117] Q'选自直接键、C_1-C_{20}亚烷基、C_1-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_{20}亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_2-C_{20}亚炔基、C_2-C_{20}卤代亚炔基、C_3-C_7亚环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{20}的杂部分的C_3-C_7亚杂环烷基，其中所述C_1-C_{20}亚烷基、C_2-C_{20}卤代亚烷基、C_2-C_6亚烯基、C_2-C_{20}卤代亚烯基、C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{21}、$N(R^{21})(R^{22})$和SR^{21}的取代基取代，和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环，并且其中所述C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代；并且

[0118] 每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_6亚烷基芳基和取代或未取代的C_1-C_6亚烷基杂芳基；

[0119] 其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0120] 在一些实施方案中，所有可用氢原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中，氢的替代同位素是氘。因此，在一些实施方案中，本申请的化合物同位素富集氘。

[0121] 在一些实施方案中，R^1选自H、C_1-C_3烷基、$C(O)R^{10}$、CO_2R^{10}和$C(O)N(R^{10})(R^{11})$，其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中，R^1选自H、C_1-C_3烷基、$C(O)R^{10}$和CO_2R^{10}，其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中，R^1选自H、CH_3和CH_2CH_3，其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中，R^1选自H、CH_3、CH_2CH_3，其中所有可用氢原子任选地且独立地被氟原子或氘原子替代。在一些实施方案中，R^1选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中，R^1独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中，R^1选自H、D、CH_3和CD_3。在一些实施方案中，R^1选自H、CH_3、CH_2CH_3、$C(O)R^{10}$和CO_2R^{10}，其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中，R^1选自H、CH_3和CH_2CH_3，其中所有可用氢原子任选地且独立地被氟原子或氘原子替代。在一些实施方案中，R^1选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中，R^1选自H和D。在一些实施方案中，R^1是H。在一些实施方案中，R^1选自$S(O)R^{10}$和SO_2R^{10}，其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0122] 在一些实施方案中，R^2、R^3和R^4独立地选自氢和C_1-C_4烷基，其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代，和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中，R^2、R^3和R^4独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$，其中所有可用氢原子任选

地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,R^2选自氢、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$,其中所有可用氢原子任选地且独立地被氟原子或氘原子替代。在一些实施方案中,R^2、R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中,R^2选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中,R^2选自H、D、F、CH_3、CF_3、CH_2CH_3、CD_2CD_3、CF_2CF_3、$CH(CH_3)_2$、$CD(CD_3)_2$、$CF(CF_3)_2$、$C(CD_3)_3$、$C(CF_3)_3$和$C(CH_3)_3$。在一些实施方案中,R^2选自H和D。在一些实施方案中,R^2是H。

[0123] 在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用氢原子任选地被氘取代。在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$,其中所有可用氢原子任选地且独立地被氟原子或氘原子替代。在一些实施方案中,R^3和R^4中的至少一个是D,或者R^3和R^4中的至少一个包含D。在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2和CD_3。在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、D、F、CH_3和CD_3。在一些实施方案中,R^3和R^4独立地选自H、D和F。在一些实施方案中,R^3和R^4中的至少一个是F。在一些实施方案中,R^3和R^4都是H。在一些实施方案中,R^3和R^4都是F。在一些实施方案中,R^3和R^4中的至少一个是H。在一些实施方案中,R^3和R^4都是H。在一些实施方案中,R^3和R^4都是D。

[0124] 在一些实施方案中,R^5选自H和C_1-C_4烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,R^5选自H和C_1-C_4烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用氢原子任选地被氘取代。在一些实施方案中,R^5选自氢、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用氢原子任选地被氘取代。在一些实施方案中,R^5选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中,R^5选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CF_2H、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H和CD_2CD_3。在一些实施方案中,R^5选自H、D、CH_3和CD_3。在一些实施方案中,R^5选自H和D。在一些实施方案中,R^5是H。在一些实施方案中,R^5选自CH_3和CD_3。在一些实施方案中,R^5是CD_3。

[0125] 在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H、卤素、CN、OR^{12}、$N(R^{12})(R^{13})$、SR^{12}、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、$C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{14}的杂部分的C_3-C_7杂环烷基,其中所述C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{15}、$N(R^{15})(R^{16})$和SR^{15}的取代基取代,并且其中所述C_3-C_7环烷基和C_3-C_7杂环烷基各自进一步任选地被一个或多个选自卤素、CO_2R^{17}、$C(O)N(R^{17})(R^{18})$、SO_2R^{17}、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6卤代炔基、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和NR^{19}的杂部分的C_3-C_6杂环烷基的取代基取代;其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0126] 在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H、卤素、CN、OR^{12}、$N(R^{12})(R^{13})$、SR^{12}、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、$C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6卤代炔基,其中所述C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6卤代炔基基团任选地被一个或多个独立地选自CN、OR^{15}、$N(R^{15})(R^{16})$和SR^{15}的取代基取代,并且其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OR^{12}、$N(R^{12})(R^{13})$、SR^{12}、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、$C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6卤代炔基,其中所述C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6卤代炔基基团任选地被一至三个独立地选自CN、OR^{15}、$N(R^{15})(R^{16})$和SR^{15}的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OR^{12}、$N(R^{12})(R^{13})$、SR^{12}、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)N(R^{12})(R^{13})$、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基,其中所述C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6卤代烯基和C_2-C_6炔基基团任选地被一个或两个独立地选自CN、OR^{15}、$N(R^{15})(R^{15})_2$和SR^{15}的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OR^{12}、$N(R^{12})(R^{13})$、SR^{12}、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6卤代烯基、CO_2R^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}和C_2-C_6烯基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自氢、F、Cl、Br和CN。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H、D、F、Cl、Br和CN。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8独立地选自H和D。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8都是H。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8都是D。在一些实施方案中,R^7选自H、D、F、Cl、Br和CN,并且R^6和R^8选自氢和氘。在一些实施方案中,R^7选自H、D、F和CN,并且R^6和R^8选自H和D。在一些实施方案中,R^7选自H、F和CN,并且R^6和R^8选自H和D。在一些实施方案中,R^7选自氢、F和CN,并且R^6和R^8都是H。

[0127] 在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8中的C_3-C_7环烷基独立地选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0128] 在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8中的C_3-C_7杂环烷基独立地是饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8中的C_3-C_7杂环烷基独立地是饱和或不饱和的桥连双环杂环。在一些实施方案中,饱和或不饱和的桥连双环杂环独立地选自氮杂双环己基(azabicyclohexanyl)、二氮杂双环庚基(diazabicycloheptanyl)、氧代双环己基(oxobicyclohexanyl)、氧代双环庚基(oxobicycloheptanyl)和氧代双环庚烯基(oxobicycloheptanenyl),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0129] 在一些实施方案中,R^6、R^7和R^8中的C_3-C_7杂环烷基独立地选自氮丙啶基(aziridinyl)、氧杂环丙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiiranyl)、氧杂氮杂环丙烷基(oxaziridinyl)、二氧杂环丙烷基(dioxiranyl)、氮杂环丁烷基(azetidinyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(theitanyl)、二氮杂环丁烷基(diazetidinyl)、二氧杂环丁

烷基(dioxetanyl)、二硫杂环丁烷基(dithietanyl)、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噁噻烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧杂环戊烷基(dioxolanyl)、二硫杂环戊烷基(dithiolanyl)、哌啶基、三唑基、呋咱基(furazanyl)、噁二唑基、噻二唑基、二噁唑基、二噻唑基、四唑基、噁四唑基、四氢吡喃基、二嗪烷基(例如,哌嗪基)、吗啉基、硫代吗啉基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)、二噻烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基和二氮杂环庚烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0130] 在一些实施方案中,Q选自P(O)OR^9、C_1-C_2亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_2亚烷基、C(O)、SO_2、C(O)Q'C(O)、C(O)OQ'OC(O)和C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q选自直接键、P(O)OR^9、C_1-C_2亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_2亚烷基、C(O)、SO_2和C(O)(Q')C(O),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q选自P(O)OR^9和C_1-C_2亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_2亚烷基。在一些实施方案中,Q是C_1-C_2亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_2亚烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q是CH_2-P(O)OR^9-CH_2,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q选自C(O)、C(O)Q'C(O)、C(O)OQ'OC(O)和C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q选自直接键、C(O)和C(O)(Q')C(O),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q是直接键。在一些实施方案中,Q是C(O)。在一些实施方案中,Q是C(O)(Q')C(O)。在一些实施方案中,Q是C(O)OQ'OC(O)。在一些实施方案中,Q是C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O)。在一些实施方案中,Q是SO_2。

[0131] 在一些实施方案中,Q'选自C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基和C_2-C_{10}亚炔基,其中所述C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基和C_2-C_{10}亚炔基任选地被一至三个独立地选自CN、OR^{21}、N(R^{21})(R^{22})和SR^{21}的取代基取代,和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环,其中所述C_3-C_7环烷基进一步任选地被选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q'选自C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和C_2-C_6亚炔基,它们任选地被一个或两个独立地选自OR^{21}和N(R^{21})(R^{22})的取代基取代,和/或在同一碳原子上被C_{1-6}烷基或被C_{2-6}亚烷基二取代以形成C_3-C_7环烷基环,其中所述C_3-C_7环烷基环进一步任选地被选自C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q'选自C_1-C_4亚烷基和C_2-C_4亚烯基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,Q'选自CH_2、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$和CH=CH。

[0132] 在一些实施方案中,当Q是C(O)Q'C(O)时,Q'是直接键。在一些实施方案中,Q'是直接键。

[0133] 在一些实施方案中,Q'选自C_3-C_7亚环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N和

NR^{20}的杂部分的C_3-C_7亚杂环烷基,其中所述C_3-C_7亚环烷基和C_3-C_7亚杂环烷基任选地被一至三个独立地选自CN、OR^{21}、$N(R^{21})(R^{22})$、SR^{21}、C_1-C_3烷基和C_1-C_3卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中,Q'中的C_3-C_7环烷基选自亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0134] 在一些实施方案中,Q'中的C_3-C_7杂环烷基选自饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,Q'选自亚氮丙啶基(aziridinylene)、亚氧杂环丙烷基(oxiranylene)、亚硫杂环丙烷基(thiiranylene)、亚氧杂氮杂环丙烷基(oxaxiridinylene)、亚二氧杂环丙烷基(dioxiranylene)、亚氮杂环丁烷基(azetidinylene)、亚氧杂环丁烷基(oxetanylene)、亚硫杂环丁烷基(theitanylene)、亚二氮杂环丁烷基(diazetidinylene)、亚二氧杂环丁烷基(dioxetanylene)、亚二硫杂环丁烷基(dithietanylene)、亚四氢呋喃基(tetrahydrofuranylene)、亚四氢噻吩基(tetrahydrothiophenylene)、亚吡咯烷基(pyrrolidinylene)、亚咪唑烷基(imidazolidinylene)、亚吡唑烷基(pyrazolidinylene)、亚异噁噻烷基(isoxthiolidinylene)、亚噻唑烷基(thiazolidinylene)、亚异噻唑烷基(isothiazolidinylene)、亚二氧杂环戊烷基(dioxolanylene)、亚二硫杂环戊烷基(dithiolanylene)、亚哌啶基(piperidinylene)、亚三唑基(triazolylene)、亚呋喃基(furazanylene)、亚噁二唑基(oxadiazolyene)、亚噻二唑基(thiadiazolylene)、亚二噁唑基(dioxazolylene)、亚二噻唑基(dithiazolylene)、亚四唑基(tetrazolylene)、亚噁四唑基(oxatetrazolylene)、亚四氢吡喃基(tetrahydropyranylene)、亚二嗪烷基(diazinanylene)(例如,亚哌嗪基(piperazinylene))、亚吗啉基(morpholinylene)、亚硫代吗啉基(thiomorpholinylene)、亚二氧杂环己烷基(dioxanylene)、亚二噻烷基(dithianylene)、亚氮杂环庚烷基(azepanylene)、亚氧杂环庚烷基(oxepanylene)、亚硫杂环庚烷基(thiepanylene)和亚二氮杂环庚烷基(diazepanylene),其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0135] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_4卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C_1-C_4亚烷基C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_1-C_4亚烷基C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_4亚烷基芳基和取代或未取代的C_1-C_4亚烷基杂芳基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0136] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的C_1-C_4卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_7环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

[0137] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}中的C_3-C_7环烷基独立地选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0138] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}中

的C_3-C_7杂环烷基独立地选自饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}中的C_3-C_7杂环烷基独立地选自氮丙啶基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氧杂氮杂环丙烷基、二氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、二氮杂环丁烷基、二氧杂环丁烷基、二硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噁噻烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基、哌啶基、三唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、二噁唑基、二噻唑基、四唑基、噁四唑基、四氢吡喃基、二𠰌烷基(例如,哌嗪基)、吗啉基、硫代吗啉基、二氧杂环己烷基、二噻烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基和二氮杂环庚烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0139] 在一些实施方案中,R^9和R^{10}中的C_3-C_7杂环烷基独立地选自饱和或不饱和的桥连双环杂环。在一些实施方案中,饱和或不饱和的桥连双环杂环独立地选自氮杂双环己基、二氮杂双环庚基、氧代双环己基、氧代双环庚基和氧代双环庚烯基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0140] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}中的杂芳基独立地选自氮杂卓基(azepinyl)、苯并异噁唑基(benzisoxazolyl)、苯并呋咱基(benzofurazanyl)、苯并吡喃基(benzopyranyl)、苯并噻喃基(benzothiopyranyl)、苯并呋喃基(benzofuryl)、苯并噻唑基(benzthiazolyl)、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并二氢吡喃基(chromanyl)、噌啉基(cinnolinyl)、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢苯并噻喃基砜、1,3-二氧杂环戊烷基(1,3-dioxolanyl)、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吲哚啉基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基(isochromanyl)、异吲哚啉基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吗啉基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基(2-oxoazepinyl)、噁唑基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砜、噻唑基、噻唑啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并噻吩基、三唑基和噻吩基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。

[0141] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基和取代或未取代的C_1-C_4卤代烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、C_1-C_4烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和C_1-C_4卤代烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、C_1-C_4烷基和C_2-C_6烯基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H和C_1-C_4烷基,其中所有可用氢原子任选地且独立地被氟原子或氘原子替代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、D、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、

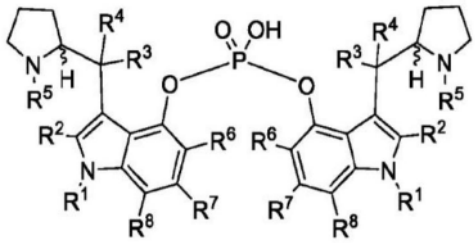
CF_2H、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H、CH_2CH_3和CD_2CD_3。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自H、D、CH_3和CD_3。

[0142] 在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自取代或未取代的C_1-C_4亚烷基C_3-C_7环烷基、取代或未取代的C_1-C_4亚烷基C_3-C_7杂环烷基、取代或未取代的C_1-C_4亚烷基芳基、取代或未取代的C_1-C_4亚烷基杂芳基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地选自取代或未取代的C_1-C_4亚烷基芳基和取代或未取代的C_1-C_4亚烷基杂芳基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地是取代或未取代的C_1-C_4亚烷基芳基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}独立地是取代或未取代的CH_2芳基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,每个R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}独立地是取代或未取代的CH_2苯基。

[0143] 当R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}被取代时,在一些实施方案中,取代基独立地选自Br、Cl、F、CO_2H、CO_2CH_3、C(O)NH_2、C(O)$N(CH_3)_2$、C(O)$NHCH_3$、SO_2CH_3、C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6氟烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6氟炔基、C_3-C_6环烷基和包含1至2个选自O、S、S(O)、SO_2、N、NH和NCH_3的环杂部分的3至6元杂环中的一个或多个。在一些实施方案中,R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}上的取代基独立地选自Br、Cl、F、C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6氟烯基、C_2-C_6炔基和C_2-C_6氟炔基中的一个至三个。在一些实施方案中,R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}和R^{22}上的取代基独立地选自Br、Cl、F、CH_3和CF_3中的一个或两个。

[0144] 在一些实施方案中,$R^{9'}$选自H和C_1-C_4烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用原子任选地被其替代同位素取代。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自H和C_1-C_4烷基,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用氢原子任选地被氘取代。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自氢、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$和$C(CH_3)_3$,其中所有可用氢原子任选地被氟原子或氯原子取代,和/或所有可用氢原子任选地被氘取代。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自H、D、F、CH_3、CD_2H、CDH_2、CD_3、CF_3、CHF_2、CFH_2、CH_2CH_3、CH_2CH_2D、CH_2CD_2H、CD_2CD_3、$CD(CD_3)_2$和$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自H、D、CH_3、CD_3、CH_2CH_3和$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自H、D、CH_3和CD_3。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自H和D。在一些实施方案中,$R^{9'}$选自CH_3和CD_3。在一些实施方案中,$R^{9'}$是CD_3。在一些实施方案中,$R^{9'}$是H。

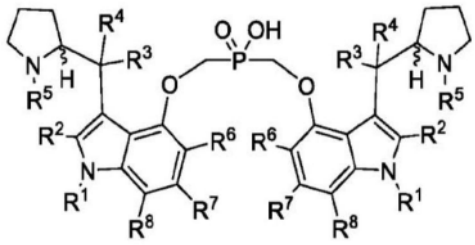
[0145] 在一些实施方案中,Q是P(O)(OH),并且式I的化合物是式IA的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

[0146] 

IA

[0147] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如式I中所定义。

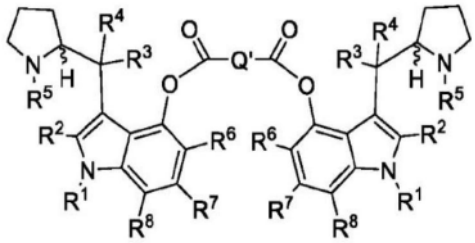
[0148] 在一些实施方案中,Q是$CH_2P(O)(OH)CH_2$,并且式I的化合物是式IB的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

[0149] 

IB

[0150] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如式I中所定义。

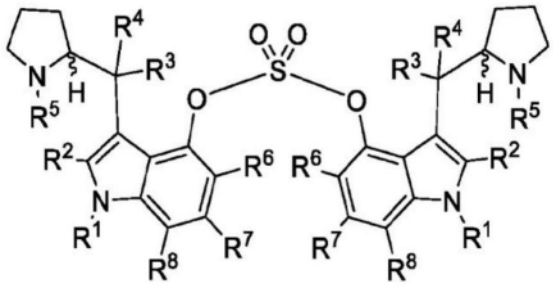
[0151] 在一些实施方案中,Q是C(O)-Q'-C(O),并且式I的化合物是式IC的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

[0152] 

IC

[0153] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8和Q'如式I中所定义。

[0154] 在一些实施方案中,Q是SO_2,并且式I的化合物是式ID的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药:

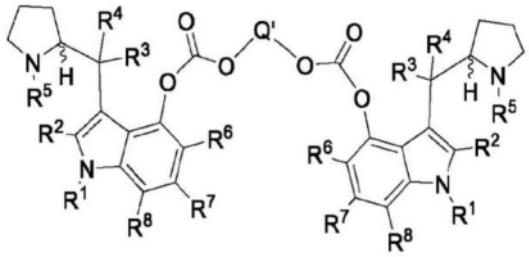
[0155] 

ID

[0156] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如式I中所定义。

[0157] 在一些实施方案中,Q是C(O)-Q'-C(O),并且式I的化合物是式IE的化合物或其药

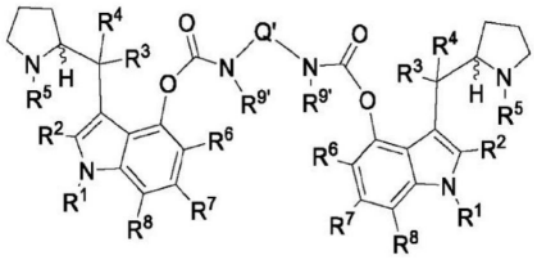
学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药：

[0158] 

IE

[0159] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8和Q'如式I中所定义。

[0160] 在一些实施方案中，Q是C(O)-Q'-C(O)，并且式I的化合物是式IF的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药：

[0161] 

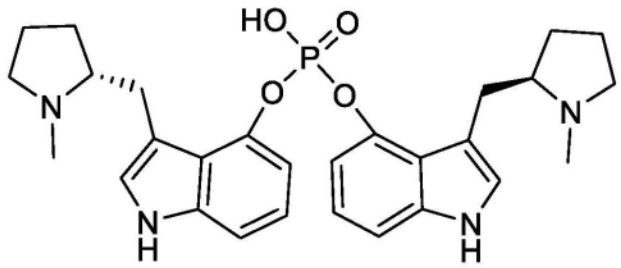
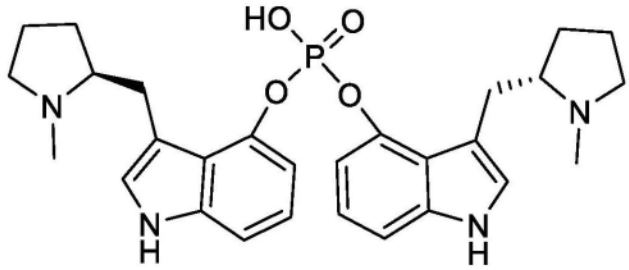
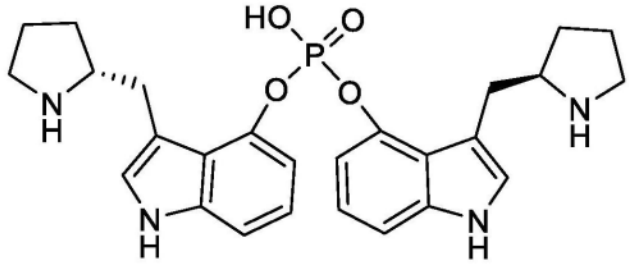
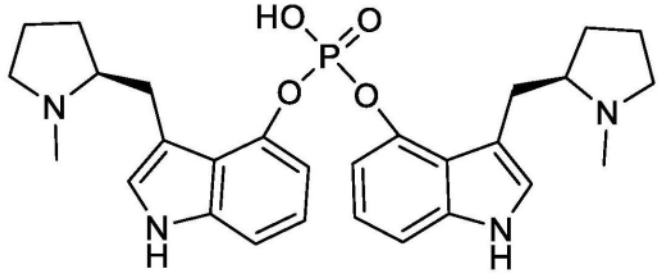
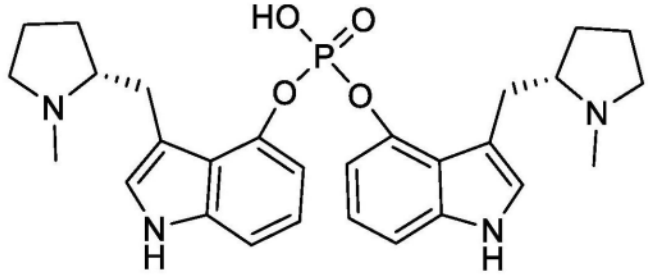
[0162] IF

[0163] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、$R^{9'}$和Q'如式I中所定义。

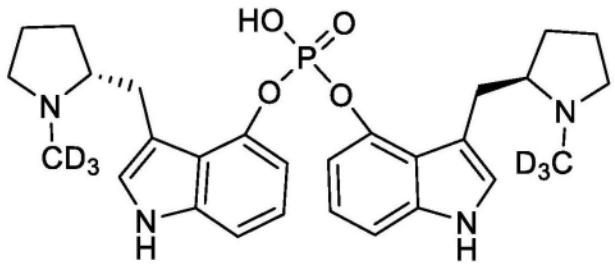
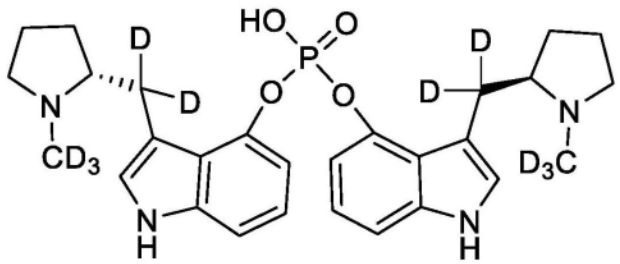
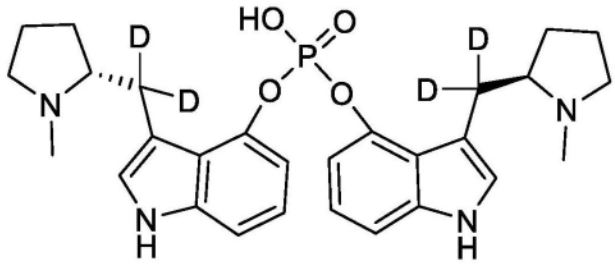
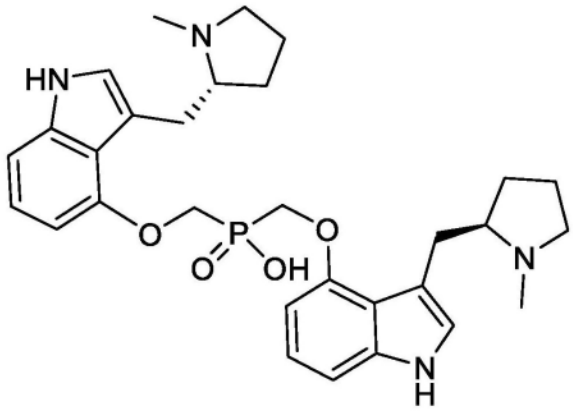
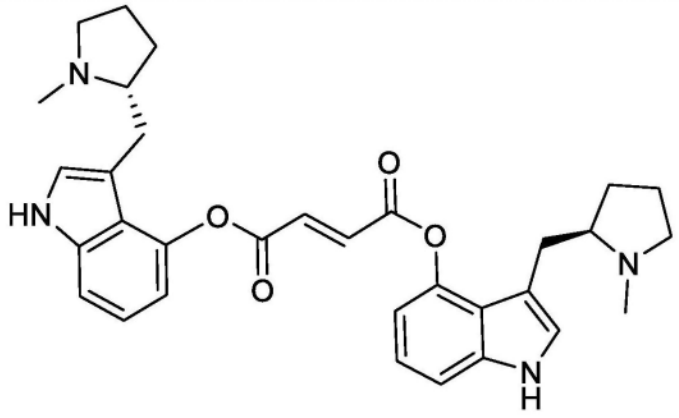
[0164] 在一些实施方案中，式I的化合物选自下表1中列出的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药。

[0165] 表1

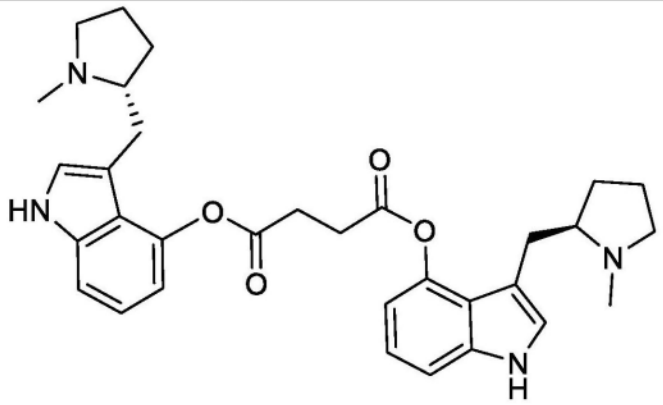
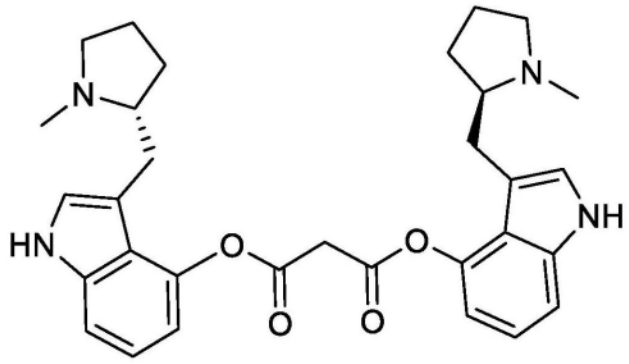
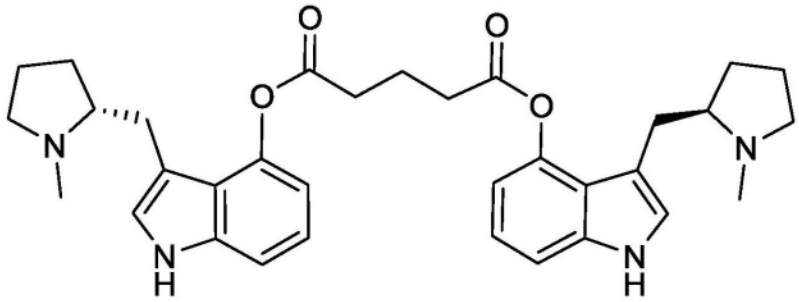
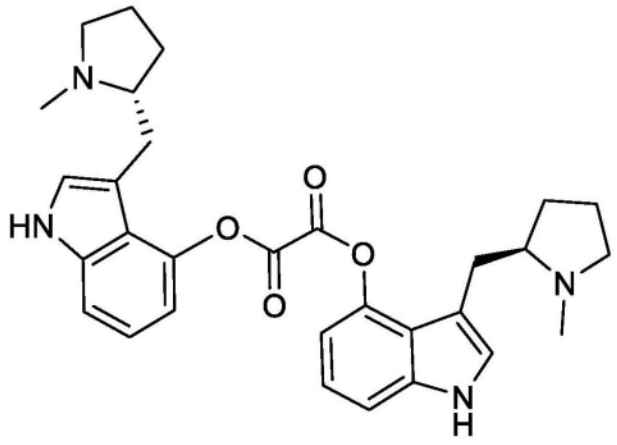
[0166]

化合物 ID	化学结构
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

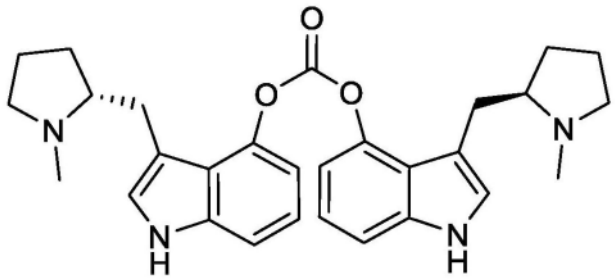
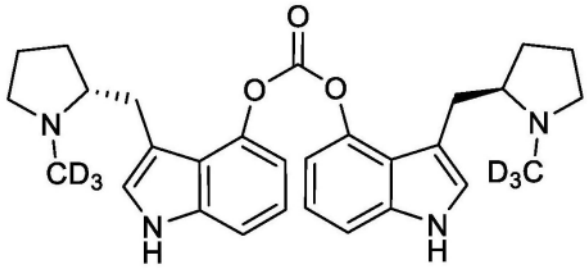
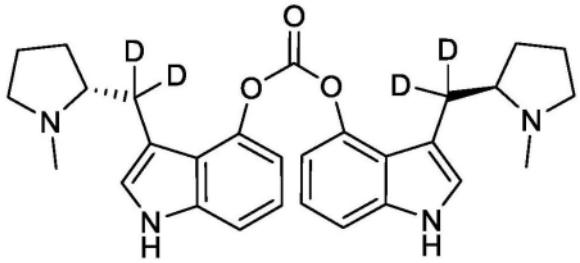
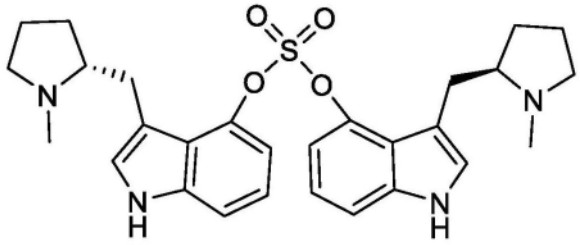
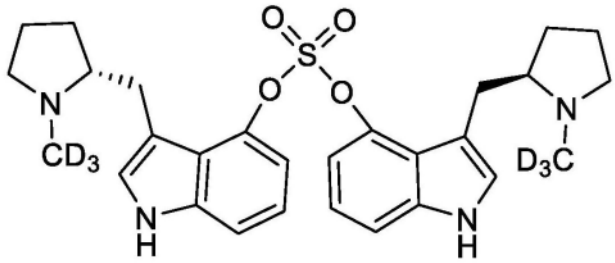
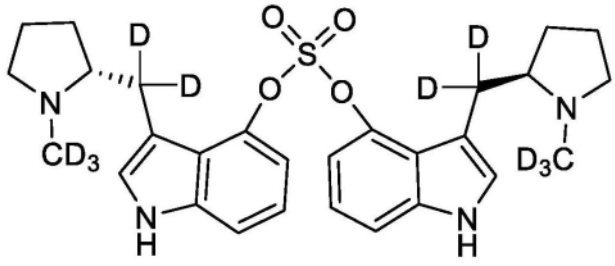
[0167]

I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

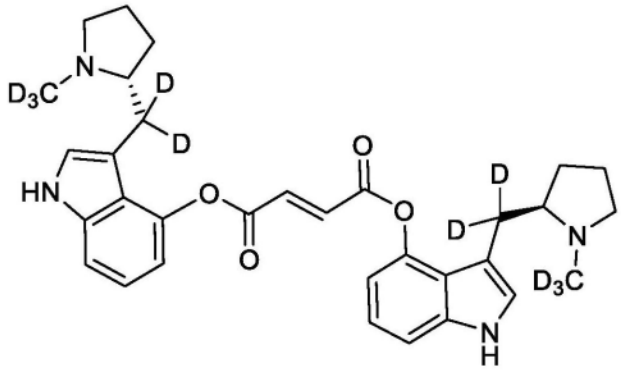
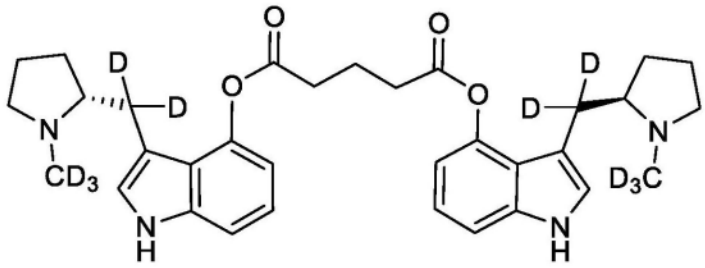
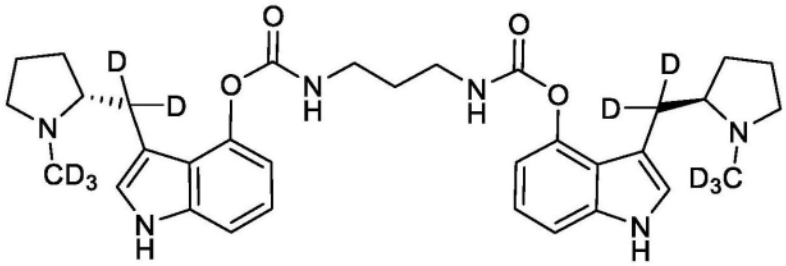
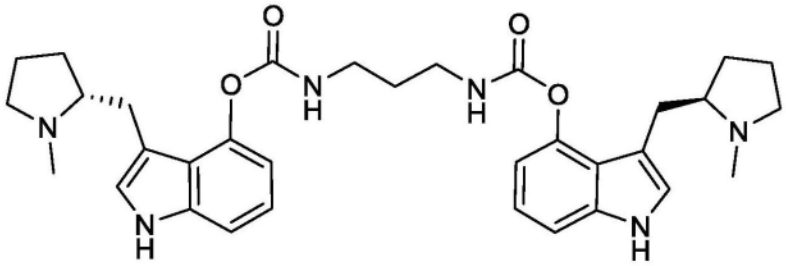
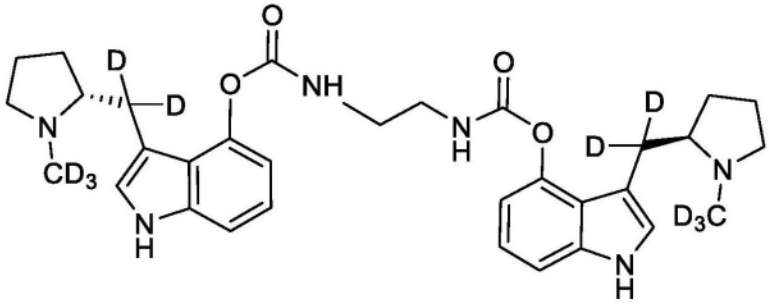
[0168]

I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

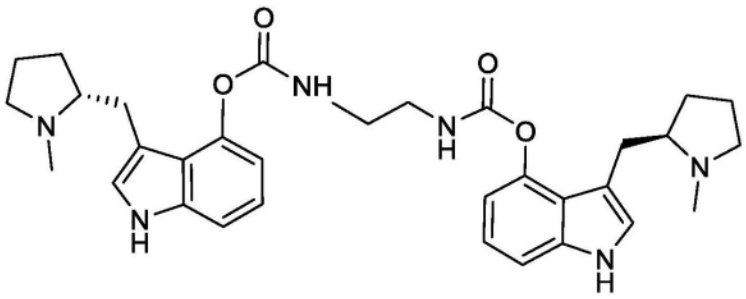
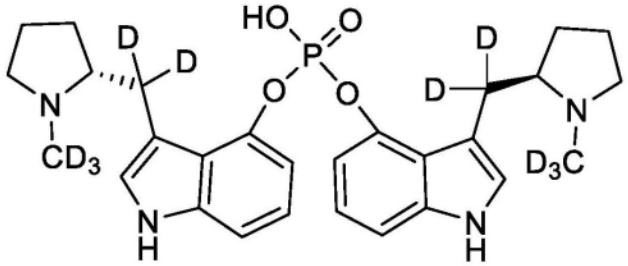
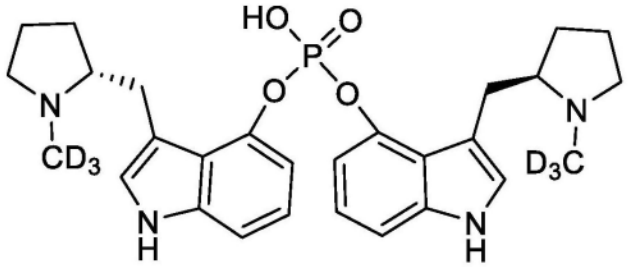
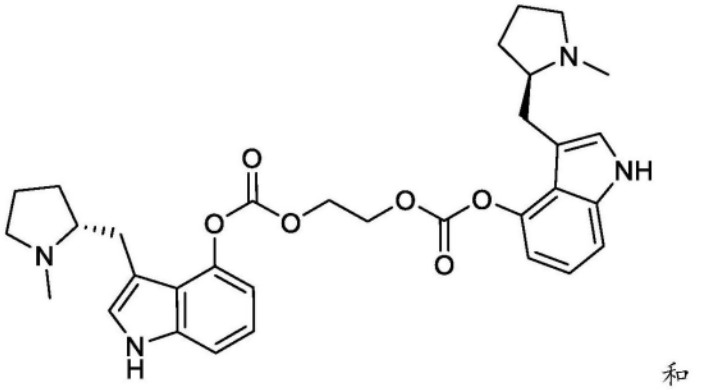
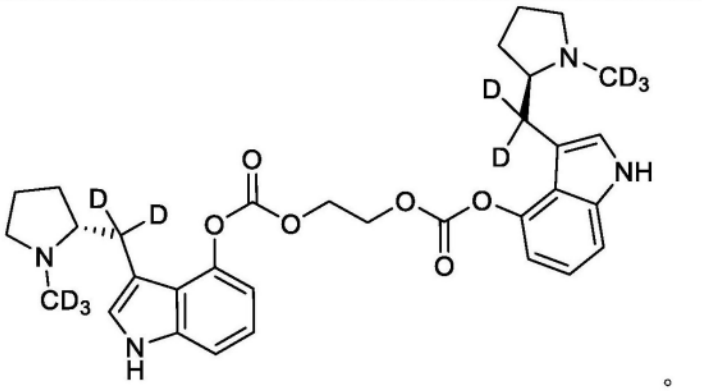
[0169]

I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

[0170]

I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

[0171]

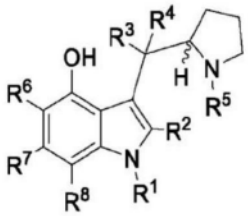
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

[0172] 在一些实施方案中,式I的化合物选自表1中列出的化合物中的一种或多种或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药。在一些实施方案中,式I的化合物选自表1中列出的

化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药及它们的组合。

[0173] 在一些实施方案中,式I的化合物在体内分解以提供活性代谢物。因此,在一些实施方案中,本申请包括式I的化合物及其代谢物。在一些实施方案中,本申请包括式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物和/或前药。

[0174] 在一些实施方案中,活性代谢物是式II的化合物:

[0175] 

II

[0176] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如上文针对式I所定义,包括其实施方案。

[0177] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是酸加成盐或碱加成盐。本领域技术人员可以选择合适的盐。合适的盐包括酸加成盐,其可以例如通过将化合物的溶液与药学上可接受的酸(诸如盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或苯甲酸)的溶液混合而形成。此外,通常被认为适用于从碱性药物化合物形成药学上有用的盐的酸由例如以下文献讨论:P.Stahl et al.,Camille G.(eds)and Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.(2002)Zurich:Wiley VCH;S.Berge et al.,Journal of Pharmaceutical Sciences 1977 66(1)1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33 201-217;Anderson et al.,The Practice of Medicinal Chemistry(1996),Academic Press,New York;以及The Orange Book(Food&Drug Administration,Washington,D.C.on their website)。

[0178] 适用于受试者治疗或与受试者治疗相容的酸加成盐是任何碱性化合物的任何无毒有机酸加成盐或无机酸加成盐。形成酸加成盐的碱性化合物包括例如包含胺基的化合物。形成合适盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸,以及酸性金属盐,诸如磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成合适盐的示例性有机酸包括一元羧酸、二元羧酸和三元羧酸。此类有机酸的实例是例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和其他磺酸(例如甲磺酸、乙磺酸和2-羟基乙磺酸)。在一些实施方案中,示例性酸加成盐还包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate)(“甲磺酸盐(mesylate)”)、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(也称为甲苯磺酸盐(tosylate))等。在一些实施方案中,形成单酸盐或二酸盐,并且此类盐以水合、溶剂化或基本无水的形式存在。一般来说,酸加成盐更易溶于水和各种亲水性有机溶剂,并且与其游离碱形式相比,通常表现出更高的熔点。合适盐的选择标准是本领域技术人员已知的。可以使用其他非药学上可接受的盐,例如但不限于草酸盐,例如用于分离本申请的化合物用于实验室应用,或用于随后转化成药学上可接受的酸加成盐。

[0179] 适用于受试者治疗或与受试者治疗相容的碱加成盐是任何酸性化合物的任何无毒有机碱加成盐或无机碱加成盐。形成碱性加成盐的酸性化合物包括例如包含羧酸基团的化合物。形成合适盐的示例性无机碱包括锂、钠、钾、钙、镁或钡的氢氧化物以及氨。形成合适盐的示例性有机碱包括脂肪族、脂环族或芳香族有机胺,例如异丙胺、甲胺、三甲胺、甲基吡啶(picoline)、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。示例性有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。选择合适的盐可能是有用的,例如,使得化合物中别处的酯官能团(如果有的话)不被水解。合适盐的选择标准是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,示例性碱性盐还包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(诸如钙盐和镁盐)、与有机碱(例如有机胺(诸如二环己胺、苘麻胺、胆碱))形成的盐以及与氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。碱性含氮基团可以用试剂(例如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如二甲基硫酸酯、二乙基硫酸酯和二丁基硫酸酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴化物)等)季铵化。携带酸性部分的化合物可以与合适的药学上可接受的盐混合,以提供例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)和与合适的有机配体形成的盐(例如季铵盐)。此外,在存在酸(-COOH)或醇基团的情况下,可以使用药学上可接受的酯来改变化合物的溶解度或水解特性。

[0180] 所有此类酸盐和碱盐都旨在为本申请的范围内的药学上可接受的盐,并且所有酸盐和碱盐都被认为等同于用于本申请的目的的相应化合物的游离形式。此外,当本申请的化合物既含有碱性部分(例如但不限于脂肪族伯胺、仲胺、叔胺或环胺、芳香族胺或杂芳基胺、吡啶或咪唑),又含有酸性部分(例如但不限于四唑或羧酸)时,可以形成两性离子(“内盐”),并且包括在如本文所用的术语“盐”中。应理解,本申请的某些化合物可以两性离子形式存在,在同一化合物中具有阴离子中心和阳离子中心以及净中性电荷。此类两性离子包括在本申请中。

[0181] 本申请的化合物的溶剂化物包括例如用药学上可接受的溶剂制成的溶剂化物。此类溶剂的实例包括水(所得溶剂化物称为水合物)和乙醇等。合适的溶剂在施用剂量下是生理上可耐受的。

[0182] 本申请的化合物的前药包括例如与可用羟基、硫醇基、氨基或羧基形成的常规酯。已用作前药的一些常见酯是苯基酯、脂肪族(C_1-C_{24})酯、酰氧基甲酯、氨基甲酸酯和氨基酸酯。

[0183] 应理解并了解的是,在一些实施方案中,本申请的化合物可以具有至少一个手性中心,因此可以作为对映异构体和/或非对映异构体存在。应理解,所有此类异构体及其任何比例的混合物都包括在本申请的范围内。还应理解,虽然化合物的立体化学可以如本文列出的任何给定化合物所示,但此类化合物也可以包含一定量(例如,小于20%,合适地小于10%,更合适地小于5%)的具有替代性立体化学的本申请的化合物。预期任何光学异构体,如分离的、纯的或部分纯化的光学异构体或其外消旋混合物都包括在本申请的范围内。

[0184] 在一些实施方案中,本申请的化合物还可以包括互变异构体形式,例如酮-烯醇互

变异构体等。通过适当的取代,互变异构体可以处于平衡中或空间锁定成一种形式。预期该化合物形成的任何互变异构形式及其混合物都包括在本申请的范围内。

[0185] 本申请的化合物还可以各种无定形和多晶型形式存在,并且预期任何无定形形式、多晶型或它们的混合物都包括在本申请的范围内。

[0186] 本申请的化合物还可以被放射性标记,因此本申请的化合物的所有放射性标记形式都包括在本申请的范围内。本申请的化合物还包括其中一个或多个放射性原子掺入其结构中的那些化合物。

[0187] III.组合物

[0188] 使用一种或多种载体,以常规方式将本申请的化合物合适地配制成组合物。因此,本申请还包括组合物,其包含一种或多种本申请的化合物和载体。本申请的化合物适合配制成药物组合物,以适用于体内施用的生物相容性形式施用于受试者。因此,本申请还包括药物组合物,其包含一种或多种本申请的化合物和药学上可接受的载体。在本申请的实施方案中,药物组合物用于治疗本文所述的任何疾病、病症或疾患。

[0189] 如本领域技术人员所理解的,根据所选择的施用途径,本申请的化合物以多种形式向受试者施用。例如,本申请的化合物通过口服、吸入、肠胃外、经颊、舌下、吹入、硬膜外、鼻内、直肠、阴道、贴片、泵、微型泵、局部或透皮施用来施用,并且相应地配制药物组合物。在一些实施方案中,通过泵用于定期或连续递送来进行施用。用于选择和制备合适组合物的常规程序和成分在例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2000-20th edition)以及于1999年出版的美国药典:The National Formulary(USP 24NF19)中有所描述。

[0190] 肠胃外施用包括除胃肠(GI)道以外的全身递送途径,并且包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、鼻内、肺内(例如,通过使用气雾剂)、鞘内、直肠和局部(包括使用贴剂或其他透皮递送装置)施用方式。肠胃外施用可以通过在选定的时间段内连续输注来进行。

[0191] 在一些实施方案中,本申请的化合物口服施用,例如,与惰性稀释剂或可同化的可食用载体一起施用,或者将其封装在硬壳或软壳明胶胶囊中,或者将其压制成片剂,或者将其直接掺入饮食的食物中。在一些实施方案中,将化合物与赋形剂混合,并以可摄入片剂、口含片、糖锭剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、锭剂、口香糖、粉剂、糖浆剂、酏剂、威化剂、水溶液和悬浮液等形式使用。在片剂的情况下,使用的载体包括乳糖、玉米淀粉、柠檬酸钠和磷酸盐。药学上可接受的赋形剂包括粘合剂(例如,预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠);或湿润剂(例如月桂基硫酸钠),或溶剂(例如中链甘油三酯、乙醇、水)。在实施方案中,通过本领域公知的方法对片剂进行包衣。对于口服施用的片剂、胶囊、囊片、丸剂或颗粒剂,可任选使用pH敏感型肠溶包衣(诸如设计用于控制活性成分释放的Eudragits™)。口服剂型还包括改良释放制剂,例如立即释放制剂和定时释放制剂。改良释放制剂的实例包括例如持续释放(SR)、延长释放(ER、XR或XL)、定时释放(time-release或timed-release)、受控释放(CR)或持续释放(CR或Contin),例如以包衣片剂、渗透递送装置、包衣胶囊、微囊化微球、附聚颗粒(例如分子筛型颗粒)或细中空可渗透纤维束或短切中空可渗透纤维、附聚或保持在纤维包中的形式使用。定时释放组合物被配制成例如脂质体或其中活性化合物被不同的可降解包衣(例如通过微囊化、

多层包衣等)保护的组合物。脂质体递送系统包括例如小的单层囊泡、大的单层囊泡和多层囊泡。在一些实施方案中,脂质体由多种磷脂(例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)形成。对于胶囊形式的口服施用,有用的载体、溶剂或稀释剂包括乳糖、中链甘油三酯、乙醇和干燥的玉米淀粉。

[0192] 在一些实施方案中,用于口服施用的液体制剂采取例如溶液、糖浆或悬浮液的形式,或者它们适合作为干燥产品存在,用于在使用前用水或其他合适的媒介物重构。当口服施用水悬浮液和/或乳液时,本申请的化合物适当地悬浮或溶解在与乳化剂和/或悬浮剂结合的油相中。如果需要,可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。此类用于口服施用的液体制剂通过常规方法用药学上可接受的添加剂制备,所述添加剂诸如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性媒介物(例如,中链甘油三酯、杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。有用的稀释剂包括乳糖和高分子量聚乙二醇。

[0193] 也可以冷冻干燥本申请的化合物,并使用所获得的冻干物,例如用于制备注射用产品。

[0194] 在一些实施方案中,本申请的化合物是肠胃外施用的。例如,本申请的化合物的溶液是在水中制备的,与表面活性剂(诸如羟丙基纤维素)适当混合。在一些实施方案中,分散体在甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其含有或不含醇的混合物中以及在油中制备。在普通储存和使用条件下,这些制剂含有预防微生物生长的防腐剂。本领域技术人员知道如何制备合适的制剂。对于肠胃外施用,通常制备本申请的化合物的无菌溶液,并适当调节和缓冲溶液的pH。对于静脉内使用,应控制溶质的总浓度,使制剂等渗。对于眼部施用,例如,通过本领域已知的眼部递送系统(诸如涂药器或滴眼管)来递送软膏或可滴入液体。在一些实施方案中,此类组合物包括粘液模拟物(诸如透明质酸、硫酸软骨素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇)、防腐剂(诸如山梨酸、EDTA或氯化苄基铬),以及常用量的稀释剂或载体。对于肺部施用,将选择稀释剂或载体以适于形成气雾剂。

[0195] 在一些实施方案中,本申请的化合物被配制用于通过注射进行肠胃外施用,包括使用常规导管插入技术或输注。注射用制剂例如以单位剂型存在,例如在安瓿或多剂量容器中,并添加有防腐剂。在一些实施方案中,组合物采取在油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液的形式,并含有配制剂(诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂)。在所有情况下,剂型必须是无菌的,并且必须是易于注射的流体。或者,本申请的化合物合适地为无菌粉末形式,用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌无热原水)重构。

[0196] 在一些实施方案中,用于鼻内施用的组合物方便地配制成气雾剂、滴剂、凝胶剂和粉剂。对于鼻内施用或吸入施用,本申请的化合物方便地以溶液、干粉制剂或悬浮液的形式从患者挤压或泵送的泵喷雾容器中递送,或作为气雾剂喷雾从加压容器或喷雾器中递送。气雾剂制剂通常包含活性物质在生理上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或微细悬浮液,并且通常以无菌形式以单剂量或多剂量存在于密封容器中,所述容器例如采用与雾化装置一起使用的药筒或再填充剂的形式。或者,密封容器是整体式分配装置,例如单剂量鼻吸入器或装有计量阀的气雾剂分配器,其预期在使用后丢弃。当剂型包括气雾剂分配器时,它将包含推进剂(例如压缩气体(诸如压缩空气)或有机推进剂(诸如氟氯烃))。合适的推进剂包括但不限于二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、七氟烷烃、二氧化碳或另一种

合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位通过提供递送计量的量的阀门来适当确定。在一些实施方案中,加压容器或喷雾器含有活性化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如由明胶制成)例如被配制成含有本申请的化合物和合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。气雾剂剂型也可以采用泵雾化器的形式。

[0197] 适于经颊或舌下施用的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂,其中本申请的化合物与载体(诸如糖、阿拉伯胶、黄蓍胶或明胶)和甘油一起配制。用于直肠施用的组合物方便地为含有常规栓剂基质(诸如可可脂)的栓剂形式。

[0198] 本申请的化合物的栓剂形式可用于阴道施用、尿道施用和直肠施用。此类栓剂通常由在室温下为固体但在体温下熔化的物质的混合物构成。通常用于产生此类媒介物的物质包括但不限于可可油(也称为可可脂)、甘油明胶、其他甘油酯、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇脂肪酸酯的混合物。关于对栓剂剂型的进一步讨论,参见例如:Remington's Pharmaceutical Sciences,16th Ed,Mack Publishing,Easton,PA,1980,pp.1530-1533。

[0199] 在一些实施方案中,本申请的化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物包括例如聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺-苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,在一些实施方案中,本申请的化合物与一类可用于实现药物受控释放的生物可降解聚合物偶联,所述聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚ε己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0200] 本申请的化合物特别适于与纳米载体系统的空气一起施用,所述纳米载体系统例如脂质体、胶束、纳米颗粒、纳米乳液、脂质纳米系统等(参见例如Bhat,M.et al.Chem.And Phys.Of Lipids,2021,236,105053)。因此,本申请包括组合物,其包含一种或多种本申请的化合物和一种或多种纳米载体系统的组分。

[0201] 包括其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的本申请的化合物适合单独使用,但通常以药物组合物的形式施用,其中一种或多种本申请的化合物(活性成分)与药学上可接受的载体结合。根据施用方式,药物组合物将包含约0.05重量%至约99重量%或约0.10重量%至约70重量%的活性成分和约1重量%至约99.95重量%或约30重量%至约99.90重量%的药学上可接受的载体,所有重量百分比均基于总组合物。

[0202] 在一些实施方案中,包括其药学上可接受的盐和/或溶剂化物的本申请的化合物以包含另外的治疗剂的组合物的形式使用或施用。因此,本申请还包括药物组合物,其包含一种或多种本申请的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物和另外的治疗剂,以及任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述另外的治疗剂是另一种已知可用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的药剂,例如在下文的方法和用途部分中列出的那些。在一些实施方案中,另外的治疗剂是精神活性药物。

[0203] 在上文中,术语"化合物"还包括提及一种或多种化合物的实施方案。

[0204] IV.本申请的方法和用途

[0205] 本申请的化合物用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患。因此,本申请的化合物可用作药物。因此,本申请还包括用作药物的本申请的化合物。

[0206] 本申请还包括治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的方法,该方

法包括向有需要的受试者(即患有该疾病、病症或疾患的受试者)施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。

[0207] 本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,其用于治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患。

[0208] 在一些实施方案中,血清素受体是5-HT_{2A}。因此,本申请包括用于活化生物样品或患者体内细胞中的5-HT_{2A}的方法,其包括向细胞施用有效量的一种或多种本申请的化合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于活化细胞中的5-HT_{2A}的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于活化细胞中的5-HT_{2A}的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,用于活化细胞中的5-HT_{2A}。在一些实施方案中,用于活化5-HT2A的方法在细胞中或在细胞上。

[0209] 本申请还包括治疗通过活化5-HT_{2A}来治疗的疾病、病症或疾患的方法,该方法包括向有需要的受试者(即患有该疾病、病症或疾患的受试者)施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于治疗通过活化5-HT_{2A}来治疗的疾病、病症或疾患的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于治疗通过活化5-HT_{2A}来治疗的疾病、病症或疾患的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,其用于治疗通过活化5-HT_{2A}来治疗的疾病、病症或疾患。

[0210] 在一些实施方案中,本申请的化合物可用于预防、治疗和/或减轻受试者的通过活化5-HT_{2A}来治疗的精神疾病病症和/或疾患的严重程度。因此,在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神疾病。因此,本申请还包括治疗精神疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于治疗精神疾病的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于治疗精神疾病的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,用于治疗精神疾病。

[0211] 在一些实施方案中,精神疾病选自焦虑症(例如广泛性焦虑症、恐慌症、社交焦虑症和特异性恐惧症);抑郁症(诸如绝望、乐趣丧失、疲劳和自杀念头);心境障碍(例如抑郁症、双相情感障碍、癌症相关的抑郁症、焦虑症和循环情感性障碍);精神病性障碍(诸如幻觉、妄想、精神分裂症);冲动控制和成瘾障碍(诸如纵火癖(纵火)、盗窃癖(偷窃)和强迫性赌博);酒精成瘾;药物成瘾(诸如阿片成瘾);人格障碍(诸如反社会型人格障碍、强迫型人格障碍和偏执型人格障碍);强迫症(obsessive-compulsive disorder,OCD)(诸如导致受试者执行某些仪式或生活习惯的想法或恐惧);创伤后应激障碍(PTSD);应激反应综合征(以前称为适应障碍);解离性障碍(以前称为多重人格障碍,或“分裂人格”)和人格解体障碍;造作性障碍;性和性别障碍(诸如性功能障碍、性别认同障碍和性欲倒错);躯体症状障碍(以前称为心身障碍或躯体形式障碍);以及它们的组合。

[0212] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患包括认知障碍;缺血(包括中风);神经变性;难治性物质使用障碍;睡眠障碍;疼痛(例如社交疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、慢性疼痛、爆发性疼痛、骨痛、软组织疼痛、神经痛、牵涉痛、幻肢痛、神经性疼痛、丛集性头痛和偏头痛);肥胖和饮食失调;癫痫和痉挛疾病;神经元细胞死亡;兴奋毒

性细胞死亡;或它们的组合。

[0213] 在一些实施方案中,精神疾病选自幻觉和妄想及它们的组合。

[0214] 在一些实施方案中,幻觉选自视觉幻觉、听觉幻觉、嗅觉幻觉、味觉幻觉、触觉幻觉、本体感受幻觉、平衡感受幻觉、伤害感受幻觉、热感受幻觉和时间感受幻觉及它们的组合。

[0215] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神病或精神病性症状。因此,本申请还包括治疗精神病或精神病性症状的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。

[0216] 本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于治疗精神病或精神病性症状的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于治疗精神病或精神病性症状的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,用于治疗精神病或精神病性症状。

[0217] 在一些实施方案中,向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本申请的化合物不会导致精神病或精神病性症状的恶化,所述精神病或精神病性症状例如但不限于幻觉和妄想。在一些实施方案中,向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本申请的化合物导致精神病或精神病性症状的改善,所述精神病或精神病性症状例如但不限于幻觉和妄想。在一些实施方案中,向所述有需要的受试者施用治疗有效量的本申请的化合物导致精神病或精神病性症状的改善。

[0218] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是中枢神经系统(CNS)疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患。因此,本申请还包括治疗通过活化血清素受体来治疗的CNS疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患的方法,该方法包括向有需要的受试者(即患有中枢神经系统(CNS)疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患的受试者)施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于治疗通过活化血清素受体来治疗的CNS疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于治疗通过活化血清素受体来治疗的CNS疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,用于治疗通过活化血清素受体来治疗的CNS疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患。

[0219] 在一些实施方案中,CNS疾病、病症或疾患和/或神经疾病、病症或疾患选自神经疾病,包括神经发育性疾病和神经变性疾病,例如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease);早老性痴呆;老年痴呆症;血管性痴呆;路易体痴呆;认知障碍、帕金森病(Parkinson's disease)和帕金森相关疾病(例如帕金森痴呆、皮质基底节变性和核上性麻痹);癫痫;CNS创伤;CNS感染;CNS炎症;中风;多发性硬化症;亨廷顿氏病(Huntington's disease);线粒体疾病;脆性X综合征;安格尔曼综合征(Angelman syndrome);遗传性共济失调;神经耳科学和眼球运动病症;视网膜神经变性疾病;肌萎缩性侧索硬化症;迟发性运动障碍;多动症;注意缺陷多动障碍和注意缺陷障碍;不宁腿综合征;妥瑞综合症(Tourette's syndrome);精神分裂症;自闭症谱系障碍;结节性硬化症;雷特综合征(Rett syndrome);脑瘫;奖赏系统病症(包括进食障碍(诸如神经性厌食症("AN")和神经性贪食症("BN"));以及暴食症(binge eating disorder,"BED")、拔毛癖、皮肤癣(dermotillomania)、咬指甲;偏头痛;纤维肌痛;和任何病因的周围神经病,以及它们的组合。

[0220] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在另一个实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人动物。在一些实施方案中,受试者是犬科动物。在一些实施方案中,受试者是猫科动物。因此,本申请的化合物、方法和用途针对人类和兽类疾病、病症和疾患。

[0221] 在一些实施方案中,“有需要的受试者”是患有有待治疗的疾病、病症或疾患的受试者。

[0222] 在一些实施方案中,本申请的化合物可用于治疗猫科动物或犬科动物受试者的行为问题。

[0223] 因此,在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是猫科动物或犬科动物受试者的行为问题。因此,本申请还包括治疗行为问题的方法,该方法包括向有需要的非人受试者(即具有行为问题的非人受试者)施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物。本申请还包括一种或多种本申请的化合物用于治疗非人受试者的行为问题的用途,以及一种或多种本申请的化合物用于制备用于治疗非人受试者的行为问题的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物,用于治疗非人受试者的行为问题。

[0224] 在一些实施方案中,行为问题选自但不限于焦虑、恐惧、压力、睡眠障碍、认知功能障碍、攻击行为、制造过多噪音、抓挠、咬伤及它们的组合。

[0225] 在一些实施方案中,非人受试者是犬科动物。在一些实施方案中,非人受试者是猫科动物。

[0226] 本申请还包括一种通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请的化合物与另一种已知用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的药剂的组合。本申请还包括一种或多种本申请的化合物与另一种已知可用于治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的药剂的组合用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的用途,以及一种或多种本申请的化合物与另一种已知可用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的药剂的组合用于制备用于治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的药物的用途。本申请还包括一种或多种本申请的化合物与另一种已知可用于治疗通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患的药剂的组合,用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患。

[0227] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神疾病。在一些实施方案中,精神疾病选自幻觉和妄想及它们的组合。在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是中枢神经系统(CNS)病症。在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神病或精神病性症状。在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是非人受试者的行为问题。

[0228] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神疾病,并且一种或多种本申请的化合物与一种或多种用于精神疾病的另外治疗组合施用。在一些实施方案中,用于精神疾病的另外治疗选自抗精神病药(包括典型抗精神病药和非典型抗精神病药);抗抑郁药(包括选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、三环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如安非他酮(bupropion)),$GABA_A$受体的变构调节剂(包括但不限于抑制性孕烷神经甾体(诸如舒拉诺龙(zuranolone)和布瑞诺龙(brexanolone));抗焦虑药物(包括苯二氮卓类(诸如阿普唑仑(alprazolam));

情绪稳定剂(诸如锂和抗惊厥药(诸如卡马西平(carbamazepine)、双丙戊酸钠(丙戊酸)、拉莫三嗪(lamotrigine)、加巴喷丁(gabapentin)和托吡酯(topiramate))。在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神疾病,并且一种或多种本申请的化合物与一种或多种用于精神疾病的另外治疗组合施用。在一些实施方案中,用于精神疾病的另外治疗选自抗精神病药(包括典型抗精神病药和非典型抗精神病药);抗抑郁药(包括选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、三环抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如安非他酮));抗焦虑药物(包括苯二氮卓类(诸如阿普唑仑));情绪稳定剂(诸如锂和抗惊厥药(诸如卡马西平、双丙戊酸钠(丙戊酸)、拉莫三嗪、加巴喷丁和托吡酯))。

[0229] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患选自注意缺陷多动障碍和注意缺陷障碍及它们的组合。在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是注意力缺陷多动障碍和/或注意力缺陷障碍及它们的组合,并且一种或多种本申请的化合物与一种或多种用于注意缺陷多动障碍和/或注意缺陷障碍及它们的组合的另外治疗组合施用。在一些实施方案中,用于注意缺陷多动障碍和/或注意力缺陷障碍及它们的组合的另外治疗选自哌甲酯、托莫西汀和苯丙胺及它们的组合。

[0230] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是痴呆或阿尔茨海默病,并且一种或多种本申请的化合物与一种或多种用于痴呆或阿尔茨海默病的另外治疗组合施用。在一些实施方案中,用于痴呆和阿尔茨海默病的另外治疗是选定的乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA拮抗剂和毒蕈碱激动剂和拮抗剂以及烟碱激动剂。

[0231] 在一些实施方案中,乙酰胆碱酯酶抑制剂选自多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀和苯丝氨酸及它们的组合。

[0232] 在一些实施方案中,NMDA拮抗剂选自MK-801、氯胺酮、苯环己哌啶和美金刚胺及它们的组合。

[0233] 在一些实施方案中,烟碱激动剂是烟碱、烟酸、烟碱α7激动剂或α2β4激动剂或它们的组合。

[0234] 在一些实施方案中,毒蕈碱激动剂是毒蕈碱M1激动剂或毒蕈碱M4激动剂或它们的组合。

[0235] 在一些实施方案中,毒蕈碱拮抗剂是毒蕈碱M2拮抗剂。

[0236] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神病或精神病性症状,并且一种或多种本申请的化合物与一种或多种用于精神病或精神病性症状的另外治疗组合施用。在一些实施方案中,用于精神病或精神病性症状的另外治疗选自典型抗精神病药物和非典型抗精神病药物。

[0237] 在一些实施方案中,典型抗精神病药物选自乙酰丙嗪(acepromazine)、乙酰奋乃静(acetophenazine)、苯哌利多(benperidol)、溴哌利多(bromperidol)、布他哌嗪(butaperazine)、卡奋乃静(carfenazine)、氯丙沙嗪(chlorproethazine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氯哌噻吨(clopenthixol)、氰美马嗪(cyamemazine)、地西拉嗪(dixyrazine)、氟哌利多(droperidol)、氟阿尼酮(fluanisone)、氟哌噻吨(flupentixol)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟司必林(fluspirilene)、氟哌啶醇(haloperidol)、左美丙嗪(levomepromazine)、仑哌隆(lenperone)、洛沙平(loxapine)、美

索达嗪(mesoridazine)、甲替平(metitepine)、吗茚酮(molindone)、莫哌隆(moperone)、奥昔哌汀(oxypertine)、oxyprotepine、五氟利多(penfluridol)、培拉嗪(perazine)、氰噻嗪(periciazine)、奋乃静(perphenazine)、哌咪清(pimozide)、匹泮哌隆(pipamperone)、哌西他嗪(piperacetazine)、哌泊噻嗪(pipotiazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、普马嗪(promazine)、丙硫喷地(prothipendyl)、螺哌隆(spiperone)、磺达嗪(sulforidazine)、硫普哌嗪(thiopropazate)、硫丙拉嗪(thioproperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、替沃噻吨(thiothixene)、替米哌隆(timiperone)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、三氟哌多(trifluperidol)、三氟丙嗪(triflupromazine)和珠氯噻醇(zuclopenthixol)及它们的组合。

[0238] 在一些实施方案中,非典型抗精神病药物选自阿莫沙平(amoxapine)、氨磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、布南色林(blonanserin)、依匹哌唑(brexpiprazole)、卡利拉嗪(cariprazine)、卡匹帕明(carpipramine)、氯卡帕明(clocapramine)、氯替平(clorotepine)、氯噻平(clotiapine)、氯氮平(clozapine)、洛哌酮(iloperidone)、左舒必利(levosulpiride)、鲁拉西酮(lurasidone)、美哌隆(melperone)、莫沙帕明(mosapramine)、奈莫必利(nemonapride)、奥氮平(olanzapine)、帕利哌酮(paliperidone)、哌罗匹隆(perospirone)、奎硫平(quetiapine)、瑞莫必利(remoxipride)、利血平(reserpine)、利培酮(risperidone)、舍吲哚(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒托必利(sultopride)、硫必利(tiapride)、维拉必利(veralipride)、齐拉西酮(ziprasidone)和佐替平(zotepine)及它们的组合。

[0239] 在一些实施方案中,通过活化血清素受体来治疗的疾病、病症或疾患是精神疾病,并且一种或多种本申请的化合物与一种或多种用于精神疾病的另外治疗组合施用。在一些实施方案中,用于精神疾病的另外治疗选自典型抗精神病药物和非典型抗精神病药物。

[0240] 在一些实施方案中,有效量根据诸如受试者或物种的疾病状态、年龄、性别和/或体重因素而变化。在一些实施方案中,将对应于有效量的一种或多种给定化合物的量将根据多种因素(例如给定的药物或化合物、药物制剂、施用途径、疾患、疾病或病症的类型、有待治疗的受试者的身份等)而变化,但仍可由本领域技术人员常规确定。

[0241] 在一些实施方案中,本申请的化合物每年施用一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,本申请的化合物每周施用至少一次。然而,在另一个实施方案中,化合物以每两周、三周或一个月约一次的频率施用于受试者。在另一个实施方案中,化合物每周施用一次至每天施用一次。在另一个实施方案中,化合物每天施用1、2、3、4、5或6次。治疗期的长度取决于多种因素,例如疾病、病症或疾患的严重程度、受试者的年龄、本申请的化合物的浓度和/或活性和/或它们的组合。还应理解,用于治疗的化合物的有效剂量可以在特定治疗方案的过程中增加或减少。通过本领域已知的标准诊断测定,可能会产生剂量的变化并且变得明显。在某些情况下,需要长期施用。例如,将化合物以足以治疗受试者的量和持续时间施用于受试者。

[0242] 在一些实施方案中,本申请的化合物以致幻或拟精神病的剂量施用,并与心理疗法或疗法结合服用,并且可以一年进行一次、两次、三次或四次。然而,在一些实施方案中,化合物以非致幻或拟精神病的剂量每日一次、每两天一次、每3天一次、每周一次、每两周一次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次施用于受试者。

[0243] 本申请的化合物单独使用,或者与另一种已知可用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的药剂(例如本申请的化合物)组合使用。当与另一种已知可用于通过活化血清素受体来治疗疾病、病症或疾患的药剂组合使用时,一个实施方案是将本申请的化合物与那些药剂同时施用。如本文所用,向受试者"同时施用"两种物质意指提供两种物质中的每一种,使得它们同时在个体中具有活性。施用的确切详情将取决于两种物质在相互存在时的药代动力学,并且可以包括在相互间隔几小时内施用两种物质,或者如果药代动力学合适,甚至在施用另一种物质的24小时内施用一种物质。合适的给药方案的设计对于本领域技术人员来说是常规的。在特定实施方案中,两种物质将基本上同时施用,即彼此相隔几分钟,或者在含有两种物质的单一组合物中施用。本申请的另一个实施方案是以非同时的方式向受试者施用药剂的组合。在一些实施方案中,本申请的化合物与另一种治疗剂以分开的单位剂型同时或依次施用,或者以单一单位剂型一起施用。因此,本申请提供了单一单位剂型,其包含一种或多种本申请的化合物、另外的治疗剂和药学上可接受的载体。

[0244] 本申请的化合物的剂量根据许多因素而变化,例如化合物的药效动力学性质、施用方式、接受者的年龄、健康和体重、症状的性质和程度、治疗的频率和同时治疗的类型(如果有的话)以及有待治疗的受试者中化合物的清除率。本领域技术人员可以根据上述因素确定合适的剂量。在一些实施方案中,一种或多种本申请的化合物最初以合适的剂量施用,所述剂量根据临床反应按需调整。通常选择剂量来维持一种或多种本申请的化合物的血清水平为约0.01μg/cc至约1000μg/cc或约0.1μg/cc至约100μg/cc。作为代表性实例,对于成人,一种或多种本申请的化合物的口服剂量将在约10μg/天至约1000mg/天,合适地为约10μg/天至约500mg/天,更合适地为约10μg/天至约200mg/天的范围内。对于肠胃外施用,施用的代表性量为约0.0001mg/kg至约10mg/kg、约0.0001mg/kg至约1mg/kg、约0.01mg/kg至约0.1mg/kg或约0.0001mg/kg至约0.01mg/kg。对于口服施用,代表性量为约0.001μg/kg至约10mg/kg、约0.1μg/kg至约10mg/kg、约0.01μg/kg至约1mg/kg或约0.1μg/kg至约1mg/kg。对于栓剂形式的施用,代表性量为约0.1mg/kg至约10mg/kg或约0.1mg/kg至约1mg/kg。在本申请的一些实施方案中,配制组合物用于口服施用,并且一种或多种化合物合适地为片剂形式,每个片剂含有0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、5.0mg、10.0mg、20.0mg、25.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、70.0mg、75.0mg、80.0mg、90.0mg、100.0mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1000mg的活性成分(一种或多种本申请的化合物)。在本申请的一些实施方案中,一种或多种本申请的化合物以每日、每周或每月一次的剂量施用,或者将总日剂量分成两次、三次或四次日剂量。

[0245] 在一些实施方案中,本申请的化合物以有效量使用或施用,包括施用没有临床意义的致幻/拟精神作用的剂量或剂量方案。在一些实施方案中,本申请的化合物以有效量使用或施用,其包括施用剂量或剂量方案,所述剂量或剂量方案提供的临床效果类似于4ng/mL或更低的人血浆赛洛西宾Cmax和/或40%或更低的人5-HT_{2A}人CNS受体占用率所表现出的临床效果或1ng/mL或更低的人血浆赛洛西宾Cmax和/或30%或更低的人5-HT_{2A}人CNS受体占用率所表现出的临床效果。在一些实施方案中,本申请的化合物以有效量使用或施用,包括施用剂量或剂量方案,所述剂量或剂量方案提供的临床效果类似于人血浆赛洛西宾Tmax超过60分钟、超过120分钟或超过180分钟所表现出的临床效果。

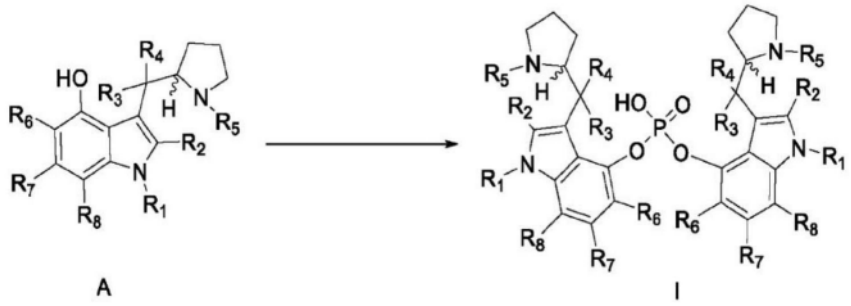
[0246] 为了清楚起见,在上文中,术语“化合物”也包括提及一种或多种化合物的实施方案。同样,术语“本申请的化合物”也包括仅提及一种化合物的实施方案。

[0247] V.化合物的制备

[0248] 本申请的化合物可以通过各种合成方法制备。特定结构特征和/或取代基的选择可能影响一种方法相对于另一种方法的选择。选择制备本申请的给定化合物的特定方法在本领域技术人员的知识范围内。用于制备本申请的化合物的一些起始材料可从商业化学来源获得,或者可从细胞、植物、动物或真菌中萃取。使用本领域熟知的直接转化,由可获得的前体容易地制备其他起始材料,例如如下所述。在下文显示本申请的化合物的制备方法的一些实施方案的方案中,所有变量如式I中所定义,除非另有说明。

[0249] 在本申请的一些实施方案中,本申请的化合物通常根据方案I-III中说明的方法制备。

[0250] 在一些实施方案中,如方案I所示制备式(I)的化合物,其中Q是P(O)OR^9,并且R^9是H。因此,在合适的碱(诸如三乙胺)的存在下,在合适的溶剂(诸如二氯甲烷)中,使式A的化合物与磷酸化剂(诸如磷酰氯)反应,得到式I的化合物。

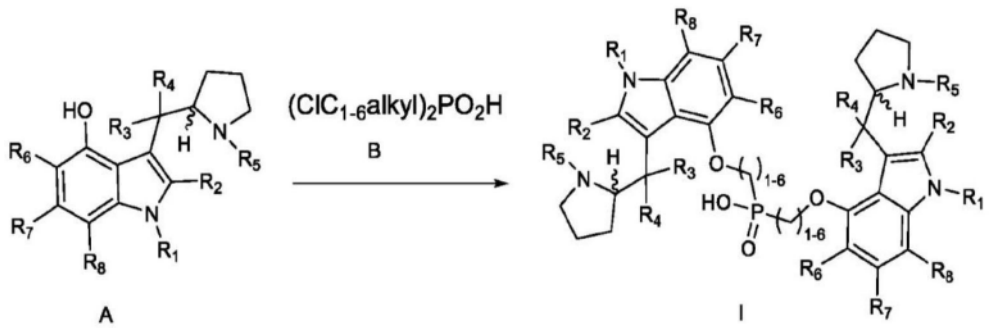
[0251] 

A I

[0252] 方案I

[0253] 在一些实施方案中,如方案I所示,使用例如在CN 102382135(Faming Zhuanli Shenqing)和Mondal et al.,Tetrahedron Letters,58(25),2460-2464;2017中发现的反应条件来提供式I的化合物。

[0254] 在一些实施方案中,如方案II所示制备式(I)的化合物,其中Q是C_1-C_4亚烷基-P(O)OR^9-C_1-C_6亚烷基,并且R^9是H。因此,在合适的碱(诸如钠碱)的存在下,在合适的溶剂(诸如二甲基甲酰胺)中,在合适的温度(诸如约140℃)下,使式A的化合物与式B的化合物反应,得到式I的化合物。

[0255] 

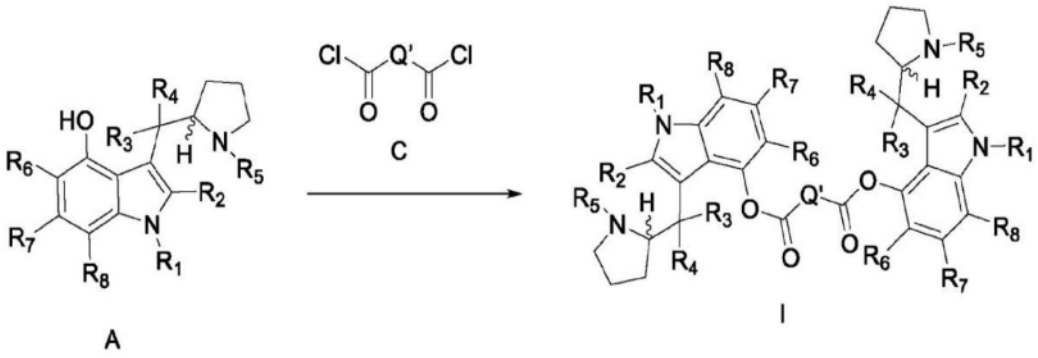
A I

[0256] 方案II

[0257] 在一些实施方案中,如方案II所示,使用例如在Mukhametzyanova et al.,Izvestiya Akademii Nauk SSSR,Seriya Khimicheskaya,Issue 2,pages:373-380,1969

中发现的反应条件来提供式(I)的化合物。

[0258] 在一些实施方案中,如方案III所示制备式(I)的化合物,其中Q是C(O)Q'C(O。因此,在合适的碱(诸如三乙胺)的存在下,在合适的溶剂(诸如二氯甲烷)中,在合适的温度(诸如约0℃至约室温(例如约18℃至约25℃))下,使式A的化合物与式C的化合物反应,得到式I的化合物。

[0259] 

A C I

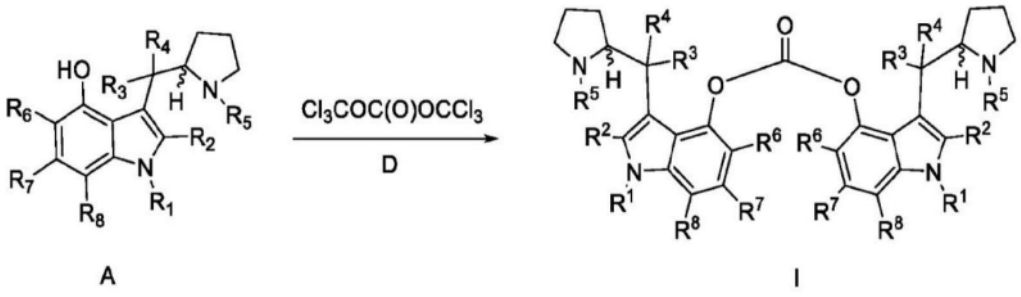
[0260] 方案III

[0261] 在一些实施方案中,如方案III所示,使用例如Derosa J.et al.,Journal of the American Chemical Society,2021Volume 143,Issue 25,pp 9303-9307中发现的反应条件来提供式(I)的化合物。

[0262] 在一些实施方案中,如方案III所示,使用例如在Gerasimov et al.,J.Med.Chem.1999,42,4257-4263和/或Macor et al.J.Med.Chem.1992,35,4503-4505中发现的反应条件来提供式(I)的化合物。

[0263] 在一些实施方案中,如方案III所示制备式I的化合物,其中Q是C(O)OQ'OC(O)或C(O)NR$^{9'}$Q'NR$^{9'}$C(O),不同之处在于使用适当的式C的化合物。

[0264] 在一些实施方案中,如方案IV所示制备式I的化合物,其中Q是C(O)。因此,在合适的碱(诸如三乙胺和氢氧化钠)的存在下,在合适的溶剂(诸如二氯甲烷和H_2O)中,在合适的温度(诸如在加热(例如大于约25℃))下,使式A的化合物与式D的化合物(三磷杂环戊二烯(triphosphene))反应,得到式I的化合物。

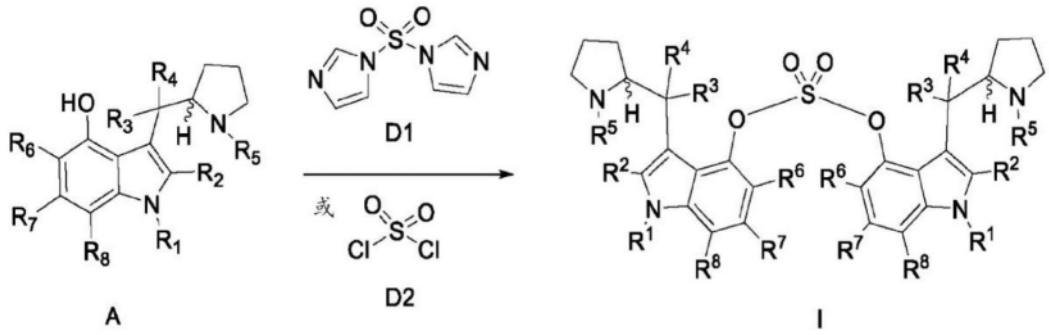
[0265] 

A I

[0266] 方案IV

[0267] 在一些实施方案中,如方案IV所示,使用例如在Guangzhou Huagong,39(14),81-82;201中发现的反应条件来提供式I的化合物。

[0268] 在一些实施方案中,如方案V所示制备式(I)的化合物,其中Q是SO_2。因此,在合适的碱(诸如碳酸铯)的存在下,在合适的溶剂(诸如四氢呋喃)中,在合适的温度(诸如约回流至约室温(例如约70℃至约25℃))下,使式A的化合物与N,N'-磺酰二咪唑D1反应和/或使用磺酰氯D_2,得到式I的化合物。

[0269] 

[0270] 方案V

[0271] 在一些实施方案中,如方案V所示,使用例如在Guan,Bing-Tao et al.,Organic Letters,12(2),396-399;2010和/或Younker,Jarod M.,Journal of Organic Chemistry,69(26),9043-9048;2004中发现的反应条件来提供式(I)的化合物。

[0272] 在一些实施方案中,使用已知方法,例如使用$WO_2021/155467A1$(Mindset Pharma Inc.)中发现的合成程序来制备式A的化合物。

[0273] 本领域技术人员将会理解,可以使用已知化学对上述方案中的中间体和最终化合物进行取代基的进一步操作,以提供本申请的替代性化合物。

[0274] 本申请的化合物的盐可以通过本领域普通技术人员已知的方法形成,例如通过将本申请的化合物与一定量的酸或碱(例如等量的酸或碱)在介质(例如盐在其中沉淀的介质)中或在水性介质中反应,然后冻干。

[0275] 溶剂化物的形成将根据化合物和溶剂化物而变化。通常,溶剂化物通过将化合物溶解在适当的溶剂中,并通过冷却或使用反溶剂来分离溶剂化物而形成。溶剂化物通常在环境条件下干燥或共沸。本领域技术人员可以选择形成特定溶剂化物的合适条件。合适的溶剂的实例是乙醇、水等。当水是溶剂时,该分子被称为"水合物"。本申请的化合物的溶剂化物的形成将根据化合物和溶剂化物而变化。通常,溶剂化物通过将化合物溶解在适当的溶剂中,并通过冷却或使用反溶剂来分离溶剂化物而形成。溶剂化物通常在环境条件下干燥或共沸。本领域技术人员可以选择形成特定溶剂化物的合适条件。

[0276] 本申请的富含同位素的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或前药可以通过本领域技术人员熟知的常规技术或通过类似于本文方案和实施例中所述的方法,使用合适的富含同位素的试剂和/或中间体来制备,而无需过度实验。

[0277] 在本文所述的整个过程中,应理解的是,在适当的情况下,将以本领域技术人员容易理解的方式将合适的保护基团添加至各种反应物和中间体中,并随后从其中去除。使用此类保护基团的常规程序以及合适的保护基团的实例描述于例如"Protective Groups in Organic Synthesis",T.W.Green,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,New York,(1999)。还应理解,通过化学操作将一个基团或取代基转化为另一个基团或取代基可以在朝向最终产物的合成路径上对任何中间体或最终产物进行,其中可能的转化类型仅受限于在该阶段下该分子所携带的其他官能团与转化中所用的条件或试剂的固有不相容性。此类固有不相容性和通过以合适顺序进行适当转化和合成步骤来克服它们的方法是本领域技术人员容易理解的。本文给出了转化的实例,并且应理解,所描述的转化没有仅限于作为转化实例的一般基团或取代基。在"Comprehensive Organic Transformations-AGuide to Functional Group Preparations"R.C.Larock,VHC Publishers,Inc.(1989)中给出了其他合适的转化

的参考文献和描述。其他合适反应的参考文献和描述描述于有机化学教科书,例如“Advanced Organic Chemistry”,March,4th ed McGraw Hill(1992)或“Organic Synthesis”,Smith,McGraw Hill,(1994)中。

[0278] 亲核置换反应条件包括任何已知用于使亲核试剂置换离去基团以形成键的反应方法,所述键与上述方案中所示的中间体和产物相容,或者可用于制备本申请的化合物。在一些实施方案中,此类条件包括在碱的存在下在合适的溶剂中将反应物合并。

[0279] 用于纯化中间体和最终产物的技术包括例如柱或旋转板上的正相和反相色谱、重结晶、蒸馏和液-液萃取或固-液萃取,这是本领域技术人员容易理解的。

[0280] 实施例

[0281] 以下非限制性实施例是对本申请的说明。

[0282] A.合成方案

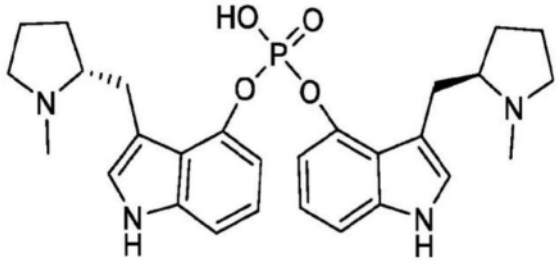
[0283] 一般方法

[0284] 本文所用的所有起始材料都是可商购的或文献中已有描述。^{1}H和^{13}C NMR谱在Bruker300、Bruker DPX400或Varian+400分光仪上记录,所述分光仪对于^{1}H NMR分别在300MHz、400MHz和400MHz下操作,在作为溶剂的氘代氯仿中,除非另有说明,使用TMS或残留溶剂信号作为内部参考。所有报道的化学位移在δ标度上以ppm计,并且记录中出现的信号的精细分裂通常表示为例如s:单峰,br s:宽单峰,d:双峰,t:三峰,q:四峰,m:多峰。除非另有说明,否则在下表中,^{1}H NMR数据是在400MHz下使用$CDCl_3$作为溶剂获得。

[0285] 使用Chem Elut萃取柱(Varian,货号1219-8002)、Mega BE-SI(Bond Elut Silica)SPE柱(Varian,货号12256018;12256026;12256034)或通过填充二氧化硅的玻璃柱中的快速色谱法来纯化产物。

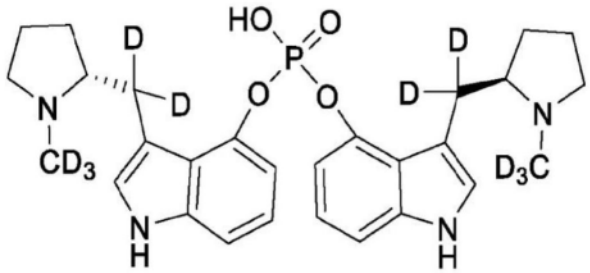
[0286] 本申请的代表性示例性化合物的合成

[0287] 使用方案I至方案III中概述的一种或多种合成方法来制备以下化合物:

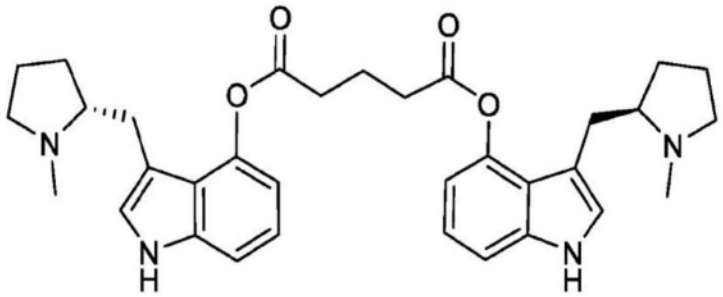


I-1

[0288]

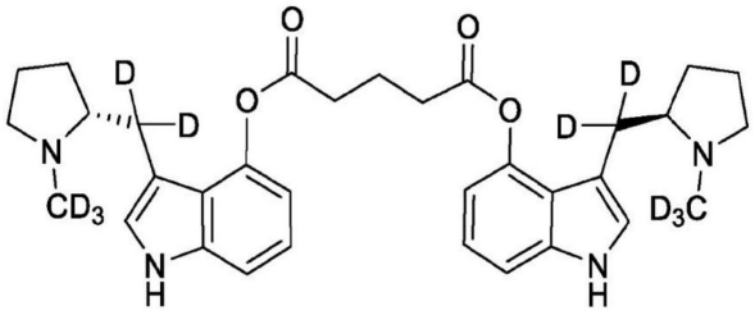


I-7



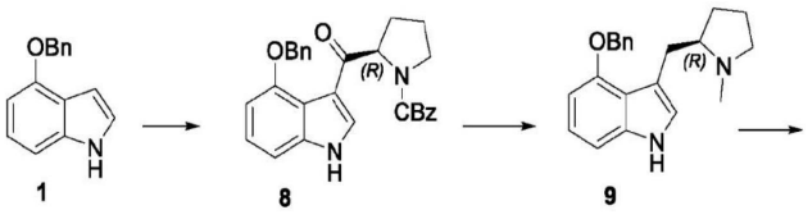
I-13

[0289]

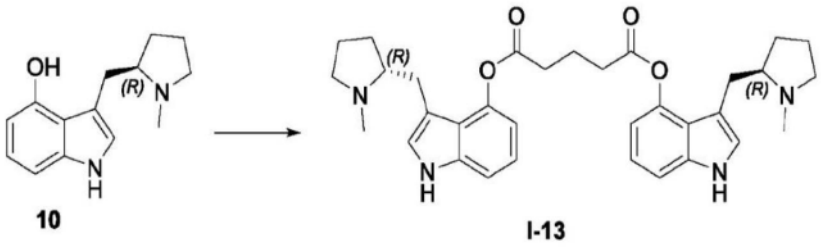


I-22

[0290] 实施例1:双(3-(((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-基)戊二酸酯(I-13)



[0291]



[0292] (R)-2-(2-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-羰基)吡咯烷-1-基)-1-苯基-21²-乙-1-酮(8)的合成:

[0293] 在0℃下,将(2-氧代-2-苯基-11²-乙基)-D-脯氨酸(1.67g,6.71mmol)的无水THF(20mL)溶液用亚硫酰氯(0.98mL,13.434mmol)处理。将反应升温至室温,然后回流2h。将反应升温至室温,蒸发溶剂并在真空下干燥粗制物,以获得相应酰基氯(acid chloride)。

[0294] 在5-10℃下,将4-(苄氧基)-1H-吲哚(1.5g,6.71mmol)的无水CH_2Cl_2(50mL)溶液同时用上述粗制酰基氯的无水CH_2Cl_2(10mL)和乙基溴化镁(4.48mL,13.434mmol,3M于THF中)溶液处理15min。并在同一温度下搅拌另外15min。将反应物用浓HCl(10mL)淬灭,随后用水(50mL)淬灭,并且将产物萃取至CH_2Cl_2(2x 50mL)中。将CH_2Cl_2层用$NaHCO_3$饱和溶液(50mL)、盐水(25mL)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。蒸发溶剂并且通过快速柱色谱法(CH_2Cl_2至EtOAc:CH_2Cl_2,

1:4)在硅胶上纯化粗制物,获得获得呈白色泡沫的标题化合物8(1.41g,46%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ9.90,9.30(2s,1H),7.72,7.70(2d,1H,J=3.0Hz),7.54-7.02(m,12H),6.59,6.57(2d,1H,J=3.0Hz),5.59-5.55(m,1H),5.32-4.96(m,4H),3.67-3.60(m,1H),3.50-3.30(m,1H),1.90-1.50(m,4H);ESI-MS(m/z,%):477(M+Na,100),455(MH^+)。

[0295] (R)-4-(苄氧基)-3-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吲哚(9)的合成:

[0296] 在0℃下,将氢化铝锂(0.63g,16.720mmol)于无水THF(10mL)中的悬浮液用(R)-2-(2-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-羰基)吡咯烷-1-基)-1-苯基-21^2-乙-1-酮(1.52g,3.344mmol)的无水THF(25mL)溶液处理10min。将反应物升温至室温,然后再回流16小时。如针对化合物3所述对反应物进行处理和纯化,获得呈灰白色固体的标题化合物9(0.858g,80%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ8.07(s,1H),7.52-7.29(m,5H),7.07-6.91(m,3H),6.58-6.55(m,1H),5.25-5.17(m,2H),3.51-3.44(m,1H),3.08-3.03(m,1H),2.62-2.50(m,2H),2.15-2.10(m,1H),2.08(s,3H),1.68-1.57(m,4H)。

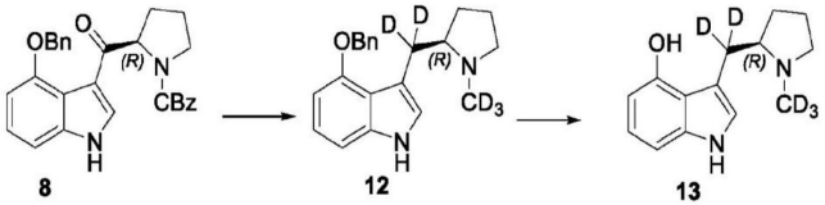
[0297] (R)-3-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-醇(10)的合成:

[0298] 将(R)-4-(苄氧基)-3-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吲哚(0.87g,2.71mmol)的甲醇(25mL)溶液用10%碳载钯(0.15g,10%)处理并在球囊压力下氢化2h。通过硅藻土垫过滤反应物并用甲醇(2x 20mL)洗涤。蒸发合并的甲醇层并且通过快速柱色谱法(含2M NH_3的MeOH:CH_2Cl_2,5:95)在硅胶上纯化粗制物,获得呈灰白色固体的标题化合物10(0.52g,85%)。TFA盐的^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ10.81(s,1H),9.61(brs,1H),7.06(d,1H,J=3.0Hz),6.87-6.79(m,2H),6.36(dd,1H,J=3.0Hz),3.70-3.58(m,2H),3.46-3.41(m,1H),3.16-3.09(m,1H),2.98-2.84(m,4H),2.06-1.76(m,4H);ESI-MS(m/z,%):231(MH^+,100)。

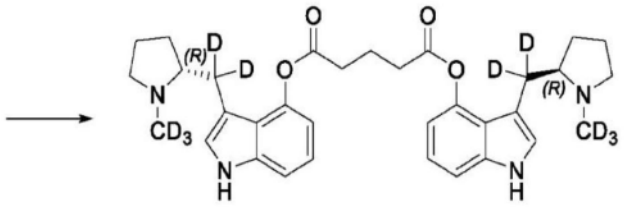
[0299] 双(3-(((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-基)戊二酸酯(I-13)的合成:

[0300] 在0℃下,在10min时间段内将(R)-3-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-醇(1.28g,5.59mmol)的无水THF(50mL)溶液用Et_3N(1.41mL,10.16mmol)处理,随后用戊二酰基二氯(0.32mL,2.54mmol)的无水THF(20mL)溶液处理。将反应物升温至室温并搅拌过夜(16h)。将反应物用水(100mL)淬灭,将产物萃取至乙酸乙酯(2x 100mL)中。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。蒸发溶剂并且通过快速柱色谱法(含2M NH_3的MeOH:CH_2Cl_2,5:95至1:9)在硅胶上纯化粗制物,获得呈浅黄色油状物的标题化合物I-13(0.42g,29.6%),将该标题化合物用2M HCl的乙醚溶液转化为二盐酸盐。^{1}H NMR(HCl盐,DMSO-d_6):δ11.31(s,2H),10.85(s,2H),7.33-7.27(m,4H),7.11-7.06(m,2H),6.81-6.74(m,2H),3.63-3.59(m,3H),3.42-3.31(m,3H),3.12-3.02(m,6H),2.81-2.73(m,6H),2.52-2.48(m,2H),2.16-1.71(m,10H);ESI-MS(m/z,%):557(MH^+,100)。

[0301] 实施例2:双双(3-(((R)-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-基)甲基-d_2)-1H-吲哚-4-基)戊二酸酯(I-22)



[0302]



I-22

[0303] (R)-4-(苄氧基)-3-((1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-基)甲基-d_2)-1H-吲哚(12)的合成:

[0304] 如针对化合物3所述由(R)-2-(2-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-羰基)吡咯烷-1-基)-1-苯基-21^2-乙-1-酮(1.41g,2.58mmol)制备获得呈白色泡沫的标题化合物12(0.98g,97%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ10.77(s,1H),7.54-7.51(m,2H),7.42-7.32(m,3H),6.98-6.90(m,3H),6.54-6.50(m,1H),5.20-5.13(m,2H),2.91-2.86(m,1H),2.40-2.36(m,1H),2.06-2.00(m,1H),1.61-1.45(m,4H);ESI-MS(m/z,%):326(MH^+,100)。

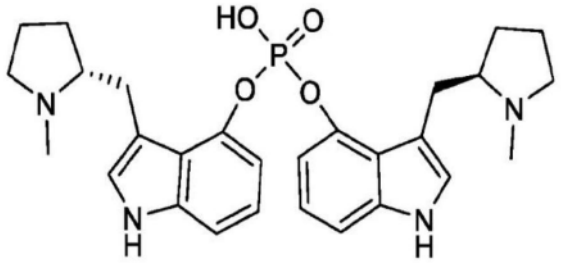
[0305] (R)-3-((1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-基)甲基-d_2)-1H-吲哚-4-醇(13)的合成:

[0306] 将(R)-2-(2-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-羰基)吡咯烷-1-基)-1-苯基-21^2-乙-1-酮(0.95g,2.91mmol)的无水甲醇(20mL)溶液用Pd-C(0.25g)处理并在氢气气氛下再氢化2h。通过硅藻土垫过滤反应并用甲醇(2x 15mL)洗涤。蒸发合并的甲醇层并且通过快速柱色谱法(含2M NH_3的MeOH:CH_2Cl_2,5:95)在硅胶上纯化粗制物,获得呈白色泡沫的标题化合物13(0.6g,87%)。TFA盐的^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ10.80(s,1H),9.54(brs,1H),7.11-7.06(m,1H),6.87-6.79(m,2H),6.37(d,1H,J=3.0Hz),3.68-3.57(m,2H),3.16-3.07(m,1H),2.11-1.73(m,4H);ESI-MS(m/z,%):236(MH^+,100)。

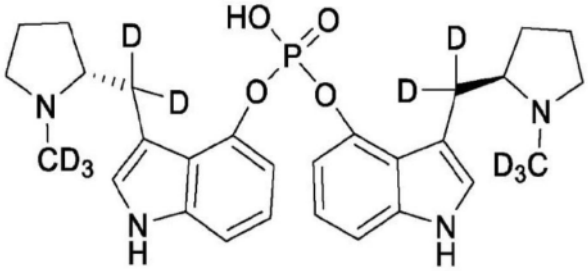
[0307] 双(3-(((R)-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-基)甲基-d_2)-1H-吲哚-4-基)戊二酸酯(I-22)的合成:

[0308] 在0℃下,在10min时间段内将(R)-3-((1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-基)甲基-d_2)-1H-吲哚-4-醇(1.38g,5.86mmol)的无水THF(50mL)溶液用Et_3N(1.55mL,11.16mmol)处理,随后用戊二酰基二氯(0.35mL,2.79mmol)的无水THF(20mL)处理。将反应物升温至室温并搅拌过夜(16h)。如针对化合物I-13所述对反应物进行处理和纯化,获得呈浅黄色油状物的标题化合物I-22(0.8g,50.6%),将该标题化合物用2M HCl的乙醚溶液转化为二盐酸盐。^{1}H NMR(HCl盐,DMSO-d_6):δ11.31(s,2H),10.80(s,2H),7.33-7.27(m,4H),7.11-7.07(m,2H),6.81-6.74(m,2H),3.64-3.56(m,3H),3.42-3.37(m,2H),3.12-3.02(m,3H),2.52-2.48(m,2H),2.13-1.75(m,10H);ESI-MS(m/z,%):567(MH^+,100)。

[0309] 使用方案I至方案III和实施例1和2中概述的一种或多种合成方法来制备以下化合物:

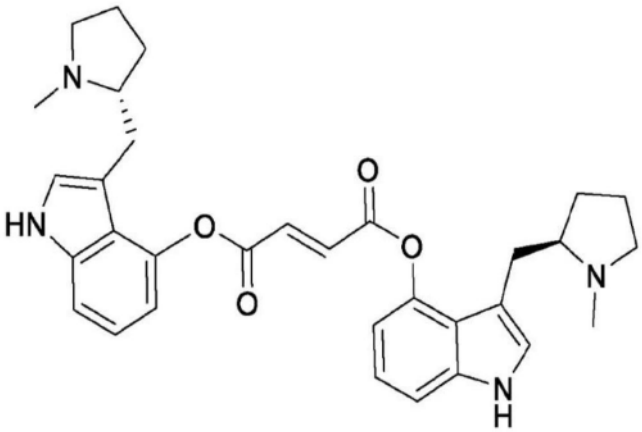


I-1

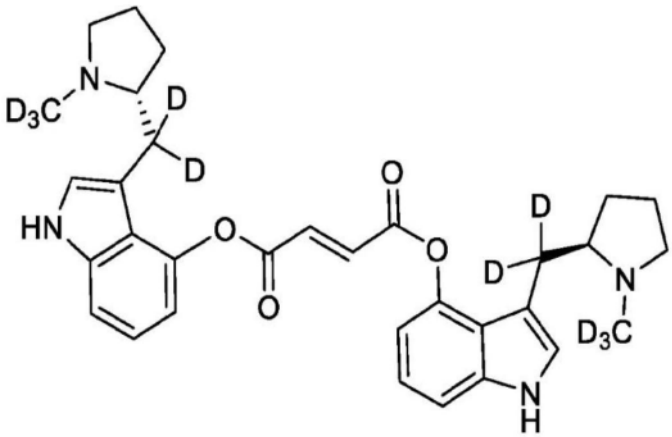


I-7

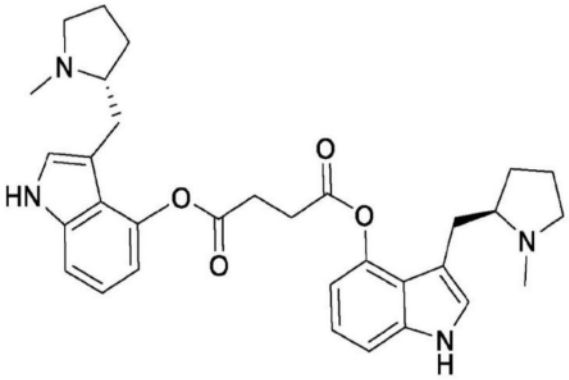
[0310]



I-10



I-21

[0311] 

I-11

[0312] B.生物测试

[0313] 实施例3:人5-HT2A:功能性FLIPR测定

[0314] 目标:

[0315] 评估了在激动剂模式下靶向人5-羟色胺受体2A(5-HT2A)的化合物的潜在兴奋作用。

[0316] 1材料和使用仪器

[0317] 1.1细胞系

[0318]

细胞系名称	靶标	宿主细胞
HTR2A&Gα15-HEK293	5HT2A	Flp-In-293

[0319] 1.2材料

[0320]

试剂	供应商	货号
DMEM	Gibco	10569-010
透析 FBS	BIOSUN	BS-0005-500
青霉素-链霉素	Invitrogen	15140
潮霉素 B	Invivogen	Ant-hg-5
盐酸四环素	Abcam	ab141223
TrypLE™Express	Gibco	12604-013
DPBS	Gibco	14190250
DMSO	Millipore	1029312500
丙磺舒	Sigma	P8761
FLIPR 钙 6 测定试剂盒	Molecular Device	R8191
HEPES	Invitrogen	15630
Hank 氏缓冲盐水溶液	Invitrogen	14025
血清素 HCl	Selleck	S4244

[0321] 1.3使用仪器和消耗品

[0322]

项目	供应商	货号
荧光成像板读取器（FLIPR）	Molecular Device	Tetra
Countess 自动化细胞计数器	Invitrogen	Countess
细胞计数室载玻片	Invitrogen	C_{10}312
STERI-CYCLE CO_2 孵育器	Thermo	371
1300 系列 II 类生物学安全工作橱	Thermo	1389
台式大容量低速离心机	Cence	L550
离心机	Eppendorf	5702
Echo	Labcyte	550
Echo	Labcyte	655
电热孵育器	上海沂蒙	DHP-9031
板振荡器	IKA	MS3 数字
水纯化系统	ULUPURE	UPH-III-20T
通用 pH 和电导率计	梅特勒-托利多 (Mettler Toledo)	S220
384 孔板	Corning	3764
384 孔 LDV 透明微板	LABCYTE	LP-0200
384 孔聚丙烯微板	LABCYTE	PP-0200
384 孔化合物板	Corning	3657
T25 细胞培养烧瓶	Corning	430639
50 mL 聚丙烯离心管	JET	CFT011500
15 mL 聚丙烯离心管	JET	CFT011150

[0323] 2实验方法

[0324] 2.1细胞培养

[0325] 将HTR2A&Gα15-HEK293细胞在含有10％透析FBS和1×青霉素-链霉素、100μg/mL潮霉素B和300μg/mL G418的DMEM培养基中培养。细胞一周传代约三次，保持约30％至约90％的汇合度。

[0326] 2.2细胞铺板

[0327] 1.预先将细胞培养基(含有10％透析FBS和1×青霉素-链霉素、100μg/mL潮霉素B和300μg/mL G418的DMEM培养基)、TrypLE™Express和DPBS温热至室温。

[0328] 2.为了诱导，将1μg/ml四环素(终浓度)添加至细胞培养基中并在将细胞在37℃、5％(v/v)CO_2下接种至板中之前孵育48小时。从烧瓶中取出细胞培养基。将细胞用DPBS洗

涤。

[0329] 3.将2mL TrypLE™Express添加至烧瓶中,通过轻轻摇动充分混合,并且将细胞在37℃下孵育几分钟。

[0330] 4.在显微镜下检查细胞的形态变化,当大多数细胞变圆时,通过将4mL细胞培养基添加至烧瓶中来停止消化。

[0331] 5.将细胞悬浮液转移至15mL离心管中,然后以1,200rpm离心5分钟。

[0332] 6.除去上清液。将细胞团块用2mL细胞培养基重悬。

[0333] 7.使用细胞计数器计算细胞密度。仅将存活率>85%的细胞用于测定。

[0334] 8.将细胞用细胞培养基稀释至6.67×10^5/mL。

[0335] 9.将30μL/孔的细胞悬浮液添加至384孔细胞板中(细胞密度为20,000个细胞/孔)。

[0336] 10.将细胞板在37℃,5%(v/v)CO_2下孵育过夜。

[0337] 2.3细胞处理

[0338] 在实验当天,从细胞板中取出培养基。

[0339] 将10μL测定缓冲液(20mM HEPES,在1×HBSS中,pH 7.4)添加至细胞板的每个孔中。

[0340] 按照FLIPR®钙6测定试剂盒的使用手册制备2倍染料溶液:

[0341] i.用测定缓冲液稀释染料。

[0342] ii.添加丙磺舒至终浓度为5mM。

[0343] iii.剧烈涡旋1-2分钟。

[0344] 4.将10μL 2倍染料溶液添加至细胞板的每个孔中。

[0345] 5.将细胞板置于板振荡器上,随后以600rpm摇动2分钟。

[0346] 6.将板在37℃下孵育2小时,随后在25℃下再孵育15分钟。

[0347] 2.4制备3倍化合物

[0348] 1.用DMSO将血清素HCl制备成10mM的浓度。

[0349] 2.用DMSO将测试化合物制备成10mM的浓度。

[0350] 3.将化合物添加至384孔化合物源板上。

[0351] 4.用DMSO进行3倍系列稀释。

[0352] 5.通过使用Echo将90nL/孔的系列稀释化合物从源板转移至384孔化合物板。

[0353] 6.将30μL/孔的测定缓冲液(20mM HEPES在1×HBSS中,pH 7.4)添加至化合物板中。

[0354] 7.将板在板振荡器上混合2分钟。

[0355] 2.5FLIPR测定

[0356] 1.在细胞与染料溶液孵育后,将细胞板、含有3倍化合物的化合物板和FLIPR尖端置于FLIPR中。

[0357] 2.通过FLIPR将10μL 3倍化合物从化合物板转移至细胞板。

[0358] 3.以1秒的间隔对板读取160秒,并且获得激动剂模式的数据。

[0359] 3数据分析

[0360] 1.归一化荧光读数(RFU)的计算如下所示,其中Fmax和Fmin代表在定义的时间窗

内钙信号的最大值和最小值:

[0361] RFU=Fmax-Fmin

[0362] 2.使用XLfit,通过用Hill方程拟合RFU对化合物浓度的对数来计算EC_{50}。

[0363] 结果和讨论

[0364] 本申请的示例性二聚体化合物(I-13和I-22)和它们相应的靶向人5-羟色胺受体2A(5-HT2A)的代谢物(10和13,分别参见实施例1和实施例2)的潜在竞争结合特性的结果总结在表2中。本申请的示例性化合物的结果如IC_{50}所示,在表2中提供。

[0365] 表2:使用FLIPR功能性测定的式I的示例性化合物对人5-HT2A受体的作用

[0366]

化合物ID#	h5-HT2A,EC_{50}[nM]	在10μM时的RFU(1)
赛洛西宾	ND(2)	257
光盖伞素	72.5	308
I-13(实施例1)	32.33	3887
10(I-13的代谢物)	47	2929
I-22(实施例2)	13.06	5409
13(I-22的代谢物)	44	3108

[0367] (1)用在10mM时的活化(%)与RFU进行曲线拟合

[0368] (2)ND:未检测到

[0369] 使用对人5-HT2A受体的放射性配体结合测定来评价式I的示例性化合物。EC_{50}(nM)浓度如表2所示。该测定证实了本申请的化合物或代谢物是靶标人5-HT2A受体的有效配体。

[0370] 实施例4:人5-HT2A:放射性配体结合测定:

[0371] 目标

[0372] 本研究的目标是评价式I的示例性化合物对5-羟色胺受体2A(5-HT2A)的结合特性。

[0373] 1 材料和使用仪器

[0374] 1.1 试剂

[0375]

项目	供应商	货号
盐酸酮色林, [乙烯-3H]	PerkinElmer	NET791250UC
酮色林	MedChemExpress	HY-10562
牛血清白蛋白 (BSA)	Sigma	A1933
氯化钙 ($CaCl_2$)	Sigma	C5670
三(羟甲基)氨基甲烷 (Tris)	Alfa Aesar	A18494
支化聚乙烯亚胺 (PEI)	Sigma	408727

[0376] 1.2 使用仪器和消耗品

[0377]

项目	供应商	货号
Microbeta^2 微板计数器	PerkinElmer	2450-0060
UniFilter-96 GF/B	PerkinElmer	6005177
TopSeal	Biotss	SF-800
MicroBeta Filtermate-96	PerkinElmer	D961962

[0378]

项目	供应商	货号
七个小型 pH 计	梅特勒-托利多	S220
超纯水计	四川优普	UPH-III-20T
台式离心机	湖南湘仪	L550
微板振荡器	傲胜	MX100-4A
384 孔聚丙烯微板	Labcyte	PP-0200
96 圆孔板	Corning	3799
96 圆形深孔板	Axygen	P-DW-11-C
Echo	LABCYTE	550

[0379] 2实验方法

[0380] 1.按照下表制备测定缓冲液。

[0381]

试剂	浓度
Tris	50 mM
$CaCl_2$	4 mM
BSA	0.1%（w/v）

[0382] 将pH调节至7.4,然后进行0.2μM无菌过滤

[0383] 2.根据需要,从10mM储备溶液开始,通过100％(v/v)DMSO的5倍系列稀释制备8个剂量的参考化合物和测试化合物。

[0384] 3.对UniFilter-96 GF/B板进行预处理:

[0385] i.将50μl/孔的0.5％(v/v)PEI添加至UniFilter-96 GF/C板中。将板密封并在4℃下孵育3小时。

[0386] ii.孵育后,将板用冰冷的洗涤缓冲液(50mM Tris,pH 7.4)洗涤3次。

[0387] 4.制备测定板:

[0388] i.将细胞膜用测定缓冲液稀释,并且以330μl/孔添加至96个圆形深孔板中以达到20μg/孔的浓度。

[0389] ii.制备8个浓度的参考化合物或测试化合物,并且以110μl/孔添加至96个圆形深孔板中。

[0390] iii.将[3H]-酮色林用测定缓冲液稀释至5nM(5X终浓度),并且以110μl/孔添加至

96个圆形深孔板中。

[0391] 5.将板以1000rpm离心30秒,然后以600rpm在室温下搅拌5分钟。

[0392] 6.将板密封,并且将板在27℃下孵育90min。

[0393] 7.通过在GF/B过滤板上真空过滤来停止孵育,然后用冰冷的洗涤缓冲液(50mM Tris,pH 7.4)洗涤4次。

[0394] 8.将板在37℃下干燥45min。

[0395] 8.将过滤板密封,并添加40μl/孔的闪烁混合物。

[0396] 10.通过使用Microbeta2微板计数器读取板。

[0397] 3数据分析

[0398] 1.对于参考化合物和测试化合物,使用归一化方程将结果表示为%抑制:N＝100-100×(U-C2)/(C1-C2),其中U为未知值,C1为高对照平均值,并且C2为低对照平均值。

[0399] 2.IC50通过使用XLfit用Hill方程拟合作为化合物浓度函数的抑制百分比来确定。

[0400] 结果和讨论

[0401] 本申请的示例性前药化合物I-13和I-22和它们相应的靶向人5-羟色胺受体2A(5-HT2A)的代谢物10和13的潜在竞争结合特性的结果总结在表3中。本申请的示例性化合物的结果如表3中提供的IC_{50}所示。

[0402] 表3:使用放射性配体结合测定的式I的示例性化合物对人5-HT2A受体的作用

[0403]

化合物ID#	h5-HT2A,IC_{50}[nM]
赛洛西宾	4248
光盖伞素	187.2
I-13(实施例1)	37.01
10(I-13的代谢物)	218.8
I-22(实施例2)	44.81
13(I-22的代谢物)	219.2

[0404] II.结果和讨论

[0405] 使用对人5-HT2A受体的放射性配体结合测定来评价式I的示例性化合物。IC_{50}(nM)浓度如表3所示。该测定证实了本申请的前体母体化合物或它们相应的代谢物是靶标人5-HT2A受体的有效配体。

[0406] 实施例5:人5-HT1A:功能性FLIPR测定

[0407] 1目标

[0408] 评估了在激动剂模式下靶向5-羟色胺受体1A(5-HT1A)的化合物的潜在兴奋作用。

[0409] 2 材料和使用仪器

[0410] 2.1 细胞系

[0411]

细胞系名称	靶标	宿主细胞
HTR1A&Gα15-CHO	5HT1A	Flp-in CHO

[0412] 2.2 材料

[0413]

试剂	供应商	货号
DMEM/F12	Gibco	11330057
透析 FBS	BIOSUN	BS-0005-500
青霉素-链霉素	Invitrogen	15140
潮霉素 B	Invivogen	Ant-hg-5
TrypLE™Express	Gibco	12604-013
DPBS	Gibco	14190250
DMSO	Millipore	1029312500
丙磺舒	Sigma	P8761
FLIPR 钙 6 测定试剂盒	Molecular Device	R8191
HEPES	Invitrogen	15630
Hank 氏缓冲盐水溶液	Invitrogen	14025
血清素 HCl	Selleck	S4244

[0414]

[0415] 2.3使用仪器和消耗品

项目	供应商	货号
荧光成像板读取器（FLIPR）	Molecular Device	Tetra
Countess 自动化细胞计数器	Invitrogen	Countess
细胞计数室载玻片	Invitrogen	C_{10}312
STERI-CYCLE CO_2 孵育器	Thermo	371
1300 系列 II 类生物学安全工作橱	Thermo	1389
台式大容量低速离心机	Cence	L550
离心机	Eppendorf	5702
Echo	Labcyte	550
Echo	Labcyte	655
电热孵育器	上海沂蒙	DHP-9031
板振荡器	IKA	MS3 数字
水纯化系统	ULUPURE	UPH-III-20T
通用 pH 和电导率计	梅特勒-托利多	S220
384 孔板	Corning	3764
384 孔 LDV 透明微板	LABCYTE	LP-0200
384 孔聚丙烯微板	LABCYTE	PP-0200
384 孔化合物板	Corning	3657
T25 细胞培养烧瓶	Corning	430639
50 mL 聚丙烯离心管	JET	CFT011500
15 mL 聚丙烯离心管	JET	CFT011150

[0416]

[0417] 3 实验方法

[0418] 3.1 细胞培养

[0419] 将HTR1A&Gα15-CHO细胞在含有10％透析FBS、1×青霉素-链霉素和600μg/mL潮霉素B的DMEM/F12培养基中培养。细胞一周传代约三次,保持约30％至约90％的汇合度。

[0420] 3.2细胞铺板

[0421] 1.预先将细胞培养基(含有10％透析FBS、1×青霉素-链霉素和600μg/mL潮霉素B的DMEM/F12培养基)、TrypLE™Express和DPBS温热至室温。

[0422] 2.从烧瓶中取出细胞培养基。用DPBS洗涤细胞。

[0423] 3.将1mL TrypLE™Express添加至烧瓶中,通过轻轻摇动充分混合,并且将细胞在37℃下孵育几分钟。

[0424] 4.在显微镜下检查细胞的形态变化,当大多数细胞变圆时,通过将2mL细胞培养基添加至烧瓶中来停止消化。

[0425] 5.将细胞悬浮液转移至15mL离心管中,然后以1,200rpm离心5分钟。

[0426] 6.除去上清液。将细胞团块用2mL细胞培养基重悬。

[0427] 7.使用细胞计数器计算细胞密度。仅将存活率>85％的细胞用于测定。

[0428] 8.将细胞用细胞培养基稀释至4×10^5/mL。

[0429] 9.将30μL/孔细胞悬浮液添加至384孔细胞板中(细胞密度为12,000个细胞/孔)。

[0430] 10.将细胞板在37℃,5％(v/v)CO_2下孵育过夜。

[0431] 3.3细胞处理

[0432] 1.在实验当天,从细胞板中取出培养基。

[0433] 2.将10μL测定缓冲液(20mM HEPES,在1×HBSS中,pH 7.4)添加至细胞板的每个孔中。

[0434] 3.按照FLIPR®钙6测定试剂盒的制造商说明书制备2倍染料溶液:

[0435] i.用测定缓冲液稀释染料。

[0436] ii.添加丙磺舒至终浓度为5mM。

[0437] iii.剧烈涡旋1-2分钟,将pH值调节至7.4。

[0438] 4.将10μL 2倍染料溶液添加至细胞板的每个孔中。

[0439] 5.将细胞板置于板振荡器上,随后以600rpm摇动2分钟。

[0440] 6.将板在37℃下孵育2小时,随后在25℃下再孵育15分钟。

[0441] 3.4制备3倍化合物.

[0442] 1.用DMSO将血清素制备成10mM的浓度,用DMSO进行3倍系列稀释。

[0443] 2.用DMSO将测试化合物制备成10mM的浓度,用DMSO进行3倍系列稀释。

[0444] 3.将化合物添加至384孔化合物源板上。

[0445] 4.通过使用Echo将90nL/孔的系列稀释化合物从源板转移至384孔化合物板。

[0446] 5.将30μL/孔的测定缓冲液添加至化合物板中。

[0447] 6.将板在板振荡器上混合2分钟。

[0448] 3.5FLIPR测定

[0449] 1.在细胞与染料溶液孵育后,将细胞板、含有3倍化合物的化合物板和FLIPR尖端置于FLIPR中。

[0450] 2.通过FLIPR将10μL 3倍化合物从化合物板转移至细胞板。

[0451] 3.以1秒的间隔对板读取160秒以获得激动剂模式的数据。

[0452] 4数据分析

[0453] 1.归一化荧光读数(RFU)的计算如下所示,其中Fmax和Fmin代表在定义的时间窗内钙信号的最大值和最小值:

[0454] RFU=Fmax-Fmin

[0455] 2.使用XLfit,通过用Hill方程拟合RFU对化合物浓度的对数来计算EC_{50}。

[0456] 结果和讨论

[0457] 本申请的示例性前药化合物(I-13和I-22)和它们相应的靶向人5-羟色胺受体1A(5-HT1A)的代谢物(10和13)的潜在竞争结合特性的结果总结在表4中。本申请的示例性化合物的结果如表4中提供的EC_{50}所示。

[0458] 表4:使用FLIPR功能性测定的式I的示例性化合物对人5-HT1A受体的作用

[0459]

化合物ID#	h5-HT1A,EC_{50}[nM]	在10μM时的RFU(1)
赛洛西宾	ND(2)	143
光盖伞素	ND	140
I-13(实施例1)	ND	87
10(I-13的代谢物)	ND	425
I-22(实施例2)	ND	130
13(I-22的代谢物)	ND	307

[0460] (1)用在10mM时的活化(%)与RFU进行曲线拟合

[0461] (2)未检测到

[0462] 使用对人5-HT1A受体的功能性FLIPR测定来评价式I的示例性化合物。EC_{50}(nM)浓度如表4所示。该测定证实了本申请的化合物或代谢物在靶标人5-HT1A受体处具有中等功能活性。

[0463] 实施例6:人5-HT1A:放射性配体结合测定:

[0464] 1目标

[0465] 本研究的目标是评价测试化合物对5-羟色胺受体1A(5-HT1A)的结合特性。

[0466] 2 材料和使用仪器

[0467] 2.1 试剂

[0468]

项目	供应商	货号
[3H]-8-羟基-DPAT	PE	NET929250UC
血清素 HCl	Selleck	S4244
牛血清白蛋白 (BSA)	Sigma	A1933
氯化钙 ($CaCl_2$)	Sigma	C5670
$MgCl_2$	Sigma	M1028
三(羟甲基)氨基甲烷 (Tris)	Alfa Aesar	A18494
支化聚乙烯亚胺 (PEI)	Sigma	408727

[0469] 2.2 使用仪器和消耗品

[0470]

项目	供应商	货号
Microbeta^2 微板计数器	PerkinElmer	2450-0060
UniFilter-96 GF/B	PerkinElmer	6005177
TopSeal	Biotss	SF-800
MicroBeta Filtermate-96	PerkinElmer	D961962
七个小型 pH 计	梅特勒-托利多	S220
超纯水计	四川优普	UPH-III-20T
台式离心机	湖南湘仪	L550
微板振荡器	傲胜	MX100-4A
384 孔聚丙烯微板	Labcyte	PP-0200
96 圆孔板	Corning	3799
96 圆形深孔板	Axygen	P-DW-11-C
Echo	LABCYTE	550

[0471] 3实验方法

[0472] 1.按照下表制备测定缓冲液。

[0473]

试剂	浓度
Tris	25 mM
$MgCl_2$	10 mM
$CaCl_2$	1 mM
BSA	0.5%（w/v）

[0474] 将pH调节至7.4,然后进行0.2μM无菌过滤

[0475] 2.根据需要,从10mM储备溶液开始,通过100％(v/v)DMSO的5倍系列稀释来制备8个剂量的参考化合物和测试化合物。

[0476] 3.对UniFilter-96 GF/B板进行预处理:

[0477] i.将50μl/孔的0.5％(v/v)PEI添加至UniFilter-96 GF/B板中。将板密封并在4℃下孵育3小时。

[0478] ii.孵育后,将板用冰冷的洗涤缓冲液(50mM Tris,pH 7.4)洗涤3次。

[0479] 4.制备测定板:

[0480] i.将细胞膜用测定缓冲液稀释,并且以100μl/孔添加至96个圆形孔板中以达到20μg/孔的浓度。

[0481] ii.制备8个浓度的参考化合物或测试化合物,并且以50μl/孔添加至96个圆形深孔板中。

[0482] iii.将[3H]-8-羟基-DPAT用测定缓冲液稀释至2nM(4X终浓度),并且以50μl/孔添加至96个圆形孔板中。

[0483] 5.将板以1000rpm离心30秒,然后以600rpm在室温下搅拌5分钟。

[0484] 6.将板密封,并且将板在27℃下孵育90min。

[0485] 7.通过在GF/B过滤板上真空过滤来停止孵育,然后用冰冷的洗涤缓冲液(50mM Tris,pH 7.4)洗涤4次。

[0486] 8.将板在37℃下干燥45min。

[0487] 9.将过滤板密封,并添加40μl/孔的闪烁混合物。

[0488] 10.通过使用Microbeta2微板计数器读取板。

[0489] 4数据分析

[0490] 1.对于参考化合物和测试化合物,使用归一化方程将结果表示为%抑制:N=100-100×(U-C2)/(C1-C2),其中U为未知值,C1为高对照平均值,并且C2为低对照平均值。

[0491] 2.IC_{50}通过使用XLfit用Hill方程拟合作为化合物浓度粘结的抑制百分比来确定。

[0492] 结果和讨论

[0493] 本申请的示例性前药化合物I-13和I-22和它们相应的靶向人5-羟色胺受体(5-HT1A)的代谢物10和13的潜在竞争结合特性的结果总结在表5中。本申请的示例性化合物的结果如表5中提供的IC_{50}所示。

[0494] 表5:使用放射性配体结合测定的式I的示例性化合物对人5-HT1A受体的作用

[0495]

化合物ID#	h5-HT1A,IC_{50}[nM]
赛洛西宾	4785
光盖伞素	195.7
I-13(实施例1)	153.6
10(I-13的代谢物)	148
I-22(实施例2)	123.9
13(I-22的代谢物)	156

[0496] 结果和讨论

[0497] 使用对人5-HT1A受体的放射性配体结合测定来评价式I的示例性化合物及其代谢物。IC50(nM)浓度如表5所示。该测定证实了本申请的前体母体化合物或它们相应的代谢物是靶标人5-HT1A受体的有效配体。

[0498] 实施例7:人、大鼠和小鼠肝微粒体稳定性

[0499] 目标

[0500] 本研究的目标是评估在合并的人、雄性大鼠和雄性小鼠肝微粒体中本申请的示例性化合物的体外代谢稳定性。通过LC-MS/MS评价反应系统中母体化合物的浓度,用于评估合并的人、雄性大鼠和雄性小鼠肝微粒体中的稳定性。还测定了测试化合物的体外固有清除率。

[0501] 方案

[0502] 根据表6制备含有磷酸盐缓冲液、超纯H_2O、MgCl2溶液和肝微粒体的“孵育板”中的母液。将混合物在37℃水浴中预热5分钟。

[0503] 表6:母液的制备

[0504]

试剂	储备溶液浓度	体积	终浓度
磷酸缓冲液	200 mM	200 μL	100 mM
超纯 H_2O	-	106 μL	-
$MgCl_2$ 溶液	50 mM	40 μL	5 mM
微粒体	20 mg/mL	10 μL	0.5 mg/mL

[0505]

[0506] 向每个孔中添加40μL 10mM NADPH溶液。NADPH的终浓度为1mM。通过用40μL超纯H_2O代替NADPH制备阴性对照样品。样品一式两份地制备。阴性对照以单份制备。

[0507] 开始反应时,向每个母液中添加4μL 200μM本申请的示例性测试化合物或对照化合物,以获得2μM的终浓度。本研究一式两份地进行。

[0508] 在0分钟、15分钟、30分钟、45分钟和60分钟时从反应溶液中取出50μL的等分试样。通过添加4体积的冷甲醇和IS(100nM阿普唑仑、200nM丙咪嗪、200nM拉贝洛尔和2μM酮洛芬)来终止反应溶液。将样品在3,220g下离心40分钟。将90μL上清液的等分试样与90μL超纯H_2O混合,然后用于LC-MS/MS分析。

[0509] 使用Shimadzu液相色谱分离系统对本研究的所有样品进行LC/MS分析,该系统配备有脱气器DGU-20A5R;溶剂递送装置LC-30AD;系统控制器SIL-30AC;柱温箱CTO-30A;CTC分析HTC PAL系统。使用Triple QuadTM 5500仪器进行质谱分析。

[0510] 所有计算均使用Microsoft Excel进行。测试化合物与内标物的峰面积比(下表中列出)由提取离子色谱图确定。

[0511] 所有计算均使用Microsoft Excel进行。从提取离子色谱图中确定峰面积。斜率值k由母体药物剩余百分比对比孵育时间曲线的自然对数的线性回归确定。

[0512] 体外半衰期(体外t1/2)由斜率值确定:

[0513] 体外$t_{1/2}$=-(0.693/k)

[0514] 体外t1/2(min)转化为体外固有清除率(体外CLint,以μL/min/mg蛋白质计)使用以下方程(两次测定的平均值)进行:

[0515] $$体外\ CL_{int}=\left(\frac{0.693}{t_{1/2}}\right)*\left(\frac{孵育体积(\mu L)}{蛋白质含量(mg)}\right)$$

[0516] 对于显示初始快速消失然后缓慢消失的本申请的示例性化合物或对照化合物,计算中仅包括初始速率内的时间点。

[0517] 结果和讨论

[0518] 人、大鼠和小鼠肝微粒体含有多种药物代谢酶,通常用于支持体外ADME(吸收、分布、代谢和排泄)研究。这些微粒体用于检查口服施用的药物的潜在首过代谢副产物。评价本申请的示例性化合物在人、大鼠和小鼠肝微粒体中的稳定性。在三个物种,人、大鼠和小鼠肝微粒体中,本申请的大多数示例性化合物在60分钟时间段内被回收,表明这些化合物没有被快速清除(参见表7的式I的示例性化合物)。

[0519] 表7:式I的示例性二聚体化合物(I-13和I-22)和对照化合物双氯芬酸和光盖伞素在患有NADPH的人、大鼠和小鼠中的代谢稳定性

[0520]

实施例 ID#	$t_{1/2}$ (min)			CL_{int} (μL/min/mg 蛋白质)		
	人	大鼠	小鼠	人	大鼠	小鼠
双氯芬酸	10.35	15.73	40.63	133.92	88.12	34.11
光盖伞素	117.32	89.01	141.71	11.81	15.57	9.78
实施例 1 (I-13)	<4.51	<4.51	<4.51	>307.01	>307.01	>307.01
实施例 2 (I-22)	4.67	<4.51	<4.51	296.69	>307.01	>307.01

[0521]

[0522] *如果30分钟时的剩余百分比低于1%,则CLint和t1/2分别报告为“>307.01”和“<4.51”。表8:式I的示例性二聚体化合物(I-13和I-22)和对照化合物双氯芬酸和光盖伞素在人、大鼠和小鼠肝微粒体中的代谢稳定性

[0523]

实施例 ID#	剩余百分比 (%) 60 min 后					
	人		大鼠		小鼠	
	含有辅因子	不含辅因子	含有辅因子	不含辅因子	含有 辅因子	不含辅因子
双氯芬酸	1.90	95.90	7.11	97.86	35.94	97.86
光盖伞素	70.16	NT(1)	62.68	NT	96.89	NT
实施例 1 (I-13)	0	0	0	0	0	0
实施例 2 (I-22)	0	1.38	0	0.22	0	0

[0524] (1)未测试

[0525] 讨论:

[0526] 结果表明示例性化合物(I-13和I-22)被快速代谢。

[0527] 实施例8:人、大鼠、小鼠和狗:血浆稳定性

[0528] 1.储备溶液的制备

[0529] 测试化合物的储备溶液在DMSO中制备并稀释至200μM的终浓度。1mM洛伐他汀(lovastatin)和丙胺太林(propantheline)工作溶液分别在DMSO和乙腈中制备。洛伐他汀用作大鼠和狗血浆稳定性测定的阳性对照。丙胺太林在人、小鼠和猴血浆稳定性测定中用作阳性对照。

[0530] 2.血浆稳定性程序

[0531] a.将2.5μL的200μM或1mM测试化合物或对照化合物溶液掺入497.5μL血浆中以达到1μM或5μM的终浓度。有机溶剂的终浓度为0.5%。该测定一式两份地进行。

[0532] b.将反应样品在水浴中以约60rpm在37℃下孵育。

[0533] c.在0、30、60、120、180和240分钟时从反应样品中取出50μL的等分试样。通过添加7体积的含有内标物(IS:100nM阿普唑仑、200nM丙咪嗪、200nM拉贝洛尔和2μM酮洛芬)的冷乙腈来终止反应。

[0534] d.将所有样品涡旋2分钟,随后以3,220g离心30分钟以沉淀蛋白质。将100μL的上清液转移至新板。根据LC-MS信号响应和峰形,用超纯水稀释上清液。

[0535] 3.样品分析

[0536] 通过LC-MS/MS分析样品。

[0537] • LC系统:Shimadzu

[0538] • MS分析:来自AB Inc(加拿大)的带ESI接口的Triple QuadTM 6500+

[0539] • 柱温:40℃

[0540] • 柱:与预护柱(preguard column)联用的Xselect®Hss T3 2.5μ(2.1×30mm)

[0541] • 流动相:0.1%甲酸的水溶液(A)和0.1%甲酸的乙腈溶液(B)

[0542]

时间 (min)	0	0.1	0.5	0.8	0.81	1.0
%B	5	5	100	100	5	5

[0543] 4.数据分析

[0544] 所有计算均使用Microsoft Excel进行。通过由提取离子色谱图确定峰面积比来估计每个时间点时母体化合物的剩余百分比。

[0545] 表9.不同物种血浆中示例性化合物的稳定性结果

[0546]

化合物	物种	$T_{1/2}$ (min)	剩余百分比(%)					
			0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
丙胺太林	人	9.53	100.00	18.68	1.28	0.00	0.00	0.00
I-13		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-22		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
洛伐他汀	大鼠	N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-13		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-22		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
丙胺太林	小鼠	34.36	100.00	65.32	32.49	9.12	2.90	0.87
I-13		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-22		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
洛伐他汀	狗	73.25	100.00	100.99	64.77	40.82	22.40	11.03
I-13		49.20	100.00	67.21	44.90	15.17	8.32	3.48
I-22		24.89	100.00	39.05	14.86	3.51	0.92	0.56

[0547] 1.如果在30min时未检测到峰,则将T1/2报告为“N.A.”。

[0548] 2.对于显示初始快速消失然后缓慢消失的化合物,计算中仅包括初始速率内的时间点。

[0549] 实施例9:使用Caco-2细胞单层的本申请的示例性化合物及其代谢物的肠粘膜渗透

[0550] 1.细胞接种准备

[0551] 1)Caco-2细胞培养基由补充有10％ FBS、1×青霉素-链霉素混合物和1×非必需氨基酸(NEAA)的含有高葡萄糖和L-谷氨酰胺的达尔伯克改良的伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium,DMEM)组成制备。

[0552] 2)将50μL的培养基添加至Transwell插入物的每个孔中。从储存瓶(reservoir)中取出Transwell插入物并且添加25mL的培养基。

[0553] 3)在37℃,5％ CO_2下孵育1小时。板准备用于细胞接种。

[0554] 4)将细胞在设定为37℃,5％ CO_2,95％相对湿度的细胞培养孵育箱中在T-75烧瓶中培养。在分离和分裂之前,使细胞达到80％-90％汇合度。

[0555] 5)将培养的细胞在T-75烧瓶中用5mL PBS冲洗。吸出细胞,然后添加1.5mL胰蛋白酶/EDTA,并在37℃下孵育约5至10分钟或直到细胞分离并漂浮。通过添加过量的含血清培养基来使胰蛋白酶/EDTA失活。

[0556] 6)将细胞悬浮液移至锥形管中,并且通过以120×g离心10分钟使细胞沉淀。

[0557] 7)将细胞以6.86×10^5个细胞/mL的密度重悬于接种培养基中。该细胞浓度用于接种2.40×10^5个细胞/cm^2。

[0558] 2.Caco-2细胞在Transwell板中的接种和饲养

[0559] 1)将50μL的上述细胞悬浮液添加至预先制备的Transwell板的每个孔中。

[0560] 2)将板孵育14-18天。培养基每隔一天更换一次,在初始铺板后不早于48小时开始。

[0561] 3)培养基更换的程序如下:将板从孵育箱中取出并置于通风橱中。从储存瓶和每个Transwell插入物中吸出培养基。将75μL的培养基添加至Transwell插入物的每个孔中,并且将25mL的培养基添加至储存瓶盘中。将板放回孵育箱。

[0562] 3.细胞单层完整性的评估

[0563] 1)当14天的Caco-2培养细胞达到汇合度并分化时,它们准备用于转运研究。

[0564] 2)从储存瓶和Transwell插入物中取出培养基。

[0565] 3)将75μL的预热的培养基添加至每个transwell插入物和25mL的储存瓶盘中。

[0566] 4)使用自动组织电阻测量系统(World Precision Instruments,Sarasota,FL)测量单层上的电阻。

[0567] 5)记录每个孔的电阻。

[0568] 6)一旦测量所有的孔,就将板放回孵育箱。

[0569] 7)每个孔的TEER通过下文的等式计算。每个孔的TEER值应大于230ohms·cm^2。

[0570] TEER测量值(ohms)×膜面积(cm^2)＝TEER值(ohm·cm^2)

[0571] 4.进行药物转运测定

[0572] 1)从孵育箱中取出Caco-2板。接下来,洗涤单层,使用预热的HBSS(10mM HEPES,pH 7.4)将体积交换两次。然后将板在37℃下孵育30分钟。

[0573] 2)对照化合物和测试化合物的1mM储备溶液在DMSO中制备并用HBSS(10mM HEPES,pH 7.4)稀释以达到5μM的终浓度。孵育系统中DMSO的终浓度为0.5％。地高辛(Digoxin)、哌

唑嗪(prazosin)和普萘洛尔(propranolol)在该测定中用作对照化合物。

[0574] 3)在预孵育30分钟后,除去HBSS(10mM HEPES,pH 7.4)。

[0575] 4)为了测定在顶端至基底外侧方向上的药物转运速率:将75μL对照化合物和测试化合物添加至Transwell插入物(顶端隔室)中。用235μL HBSS(10mM HEPES,pH 7.4)填充接收器板中的孔(基底外侧隔室)。

[0576] 5)为了测定在基底外侧至顶端方向上的药物转运速率:将235μL对照化合物和测试化合物添加至接收器板孔(基底外侧隔室)中。用75μL HBSS(10mM HEPES,pH 7.4)填充Transwell插入物(顶端隔室)。

[0577] 6)通过将50μL工作溶液转移至96深孔板的孔中,随后添加200μL含有适当内标物(100nM阿普唑仑、200nM拉贝洛尔、200nM咖啡因和200nM双氯芬酸)的冷甲醇来制备0时的样品。

[0578] 7)在37℃下孵育2小时。

[0579] 8)在转运期结束时,将50μL样品从供体侧和受体侧取出并转移至新板。然后添加200μL含有内标物(100nM阿普唑仑、200nM拉贝洛尔、200nM咖啡因和200nM双氯芬酸)的冷甲醇来终止反应。涡旋5分钟。将样品在3,220g下离心40分钟。将100μL上清液的等分试样与100μL超纯水混合以用于LC-MS/MS分析。所有的孵育一式两份地进行。

[0580] 9)丢弃来自transwell板的溶液。将100μL Lucifer Yellow溶液(100μM的HBSS溶液)添加至transwell插入物的每个孔中,并且将300μL HBSS添加至接收器的每个孔中。在37℃下孵育30分钟。从顶端侧和基底外侧的每个孔中取出80μL至实心黑色板。用Tecan InfiniteTM M 200(激发/发射波长485nM/530nM)读取板。

[0581] 结果和讨论

[0582] 化合物10(I-13的代谢物)的Papp(A→B)和Papp(B→A)值分别为23.20cm/s×10^{-6}和18.75cm/s×10^{-6},对应的外排率为0.81。化合物10在Caco-2细胞单层中的渗透性结果列于表10中。

[0583] 结果表明,式I的示例性二聚体化合物和它们相应的代谢物具有高渗透性化合物,并且不可能是外排转运蛋白的底物。

[0584] 表10:式I的代表性化合物和它们相应的代谢物在Caco-2细胞单层中的渗透性结果(平均值,n=2)

[0585]

测试化合物	P_{app} (cm/s × 10^{-6})		百分回收率(%)		外排率
	A→B	B→A	A→B	B→A	
*普萘洛尔	33.5	23.09	91.34	92.59	0.69
*地高辛	0.53	18.89	86.58	104.27	35.38
*哌唑嗪	10.14	33.06	79.47	104.81	3.28
赛洛西宾	0.06	0.03	41.39	103.77	0.45
光盖伞素	24.57	18.71	100.30	102.03	0.76
实施例 1（I-13）	0.63	4.10	94.72	109.81	6.50
化合物 10	23.20	18.75	82.74	92.04	0.81
实施例 2（I-22）	<0.25	1.01	<125.72	100.86	>4.08
**化合物 13	NT	NT	NT	NT	NT

[0586] *值表示n＝3的平均值

[0587] **未测试

[0588] 表11:Caco-2细胞单层完整性的评估

[0589]

化合物 ID	$TEER_{A-B}$ (W × cm^2)	$TEER_{B-A}$ (W × cm^2)	$LY\ 泄露_{A-B}$ (%)	$LY\ 泄露_{B-A}$ (%)
*普萘洛尔	807	835	0.50	0.43
*地高辛	817	851	0.53	0.46
*哌唑嗪	815	841	0.39	0.41
I-22	738	740	0.71	0.31
I-13	769	809	0.33	0.46

[0590] *值表示n＝3的平均值

[0591] 虽然已经参考实施例描述了本申请,但是应理解,权利要求书的范围不应被实施例中阐述的实施方案所限制,而是应被给予与描述整体一致的最广泛的解释。

[0592] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物都以引用的方式整体并入本文。这些出版物的公开内容以引入的方式并入本申请中,以便更充分地描述本领域技术人员所知的截至本文描述和要求保护的申请日期的现有技术。