

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880008061.5

[51] Int. Cl.

C07D 471/06 (2006.01)

C07D 487/06 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 20 日

[11] 公开号 CN 101631787A

[22] 申请日 2008.3.13

[21] 申请号 200880008061.5

[30] 优先权

[32] 2007.3.13 [33] SE [31] 0700611-7

[32] 2007.11.5 [33] US [31] 61/002,029

[86] 国际申请 PCT/EP2008/053002 2008.3.13

[87] 国际公布 WO2008/110598 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.11

[71] 申请人 比奥维特罗姆上市公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

[72] 发明人 约翰·昂布朗特 彼得·勃兰特

鲁内·林格姆 本特·林奎斯特

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

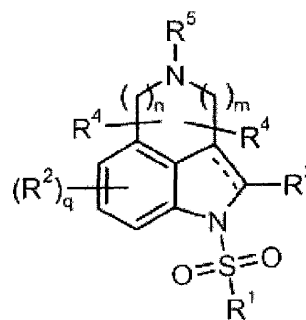
权利要求书 16 页 说明书 87 页

[54] 发明名称

用于肥胖症治疗的三环异喹啉衍生物

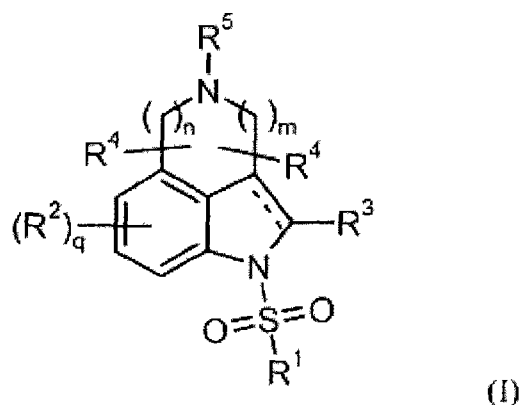
[57] 摘要

本发明涉及新的式(I)的化合物, 涉及包含所述化合物的药物组合物, 涉及用于它们的制备的方法, 以及涉及所述化合物用于制备针对 5-HT₆受体相关病症的药物的应用, 其中 R¹, R², R³, R⁴, 和 R⁵与本文中所述相同。



(I)

1. 一种式(I)的化合物,



包括其药用盐, 溶剂合物, 水合物, 几何异构体, 互变异构体和旋光异构体, 其中:

----- 表示单键或双键;

m 和 n 各自独立选自 1, 2, 和 3, 条件是 $m + n \leq 4$;

R^1 是选自以下的基团:

- (a) C_{1-6} -烷基,
- (b) C_{3-7} -环烷基,
- (c) C_{3-6} -烯基,
- (d) 芳基,
- (e) 芳基- C_{2-6} -烯基,
- (f) 芳基- C_{1-6} -烷基,
- (g) 杂芳基,
- (h) 杂芳基- C_{2-6} -烯基, 和
- (i) 杂芳基- C_{1-6} -烷基,

其中任何杂芳基或芳基残基, 单独地或作为另一个基团的一部分, 任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C_{1-6} -烷基,
- (c) 羟基- C_{1-6} -烷基,

- (d) 氟-C₁₋₆-烷基,
- (e) C₃₋₇-环烷基,
- (f) 羟基-C₃₋₇-环烷基,
- (g) 氟-C₃₋₇-环烷基,
- (h) 甲基-C₃₋₇-环烷基,
- (i) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基,
- (j) C₃₋₄-环烷基(羟基)-C₁₋₃-烷基,
- (k) C₁₋₆-烷氧基,
- (l) 氟-C₁₋₆-烷氧基,
- (m) C₁₋₂-烷氧基-C₁₋₄-烷基,
- (n) C₃₋₇-环烷氧基,
- (o) 氟-C₃₋₇-环烷氧基,
- (p) 甲基-C₃₋₇-环烷氧基,
- (q) C₂₋₆-烯基,
- (r) 氟-C₂₋₆-烯基,
- (s) C₂₋₆-炔基,
- (t) 羟基,
- (u) -SCF₃,
- (v) -SCF₂H,
- (w) -SO₂NR⁶R⁶,
- (x) -S(O)₆R⁷, 其中 e 为 0, 1, 2 或 3,
- (y) -OSO₂R⁷,
- (z) -CN,
- (aa) -NR⁶R⁶,
- (ab) -NH₂SO₂R⁷,
- (ac) -NR⁸COR⁷,
- (ad) -NO₂,
- (ae) -CONR⁶R⁶,
- (af) -CO-R⁷,
- (ag) -COOH,

(ah) C₁₋₆-烷氧基羰基,

(ai) 芳基,

(aj) 杂芳基,

(ak) 芳氧基,和

(al) 杂芳氧基,

其中任何(ai)芳基或(aj)杂芳基, 单独地或作为另一个基团的一部分,
任选在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

(a) 卤素,

(b) C₁₋₄-烷基,

(c) C₁₋₄-烷氧基,

(d) -CF₃,和

(e) -CN;

q 选自 0-3;

每一个 R² 独立选自:

(a) 卤素,

(b) C₁₋₆-烷基,

(c) 羟基-C₁₋₆-烷基,

(d) 氟-C₁₋₆-烷基,

(e) C₃₋₇-环烷基,

(f) 羟基-C₃₋₇-环烷基,

(g) 氟-C₃₋₇-环烷基,

(h) 甲基-C₃₋₇-环烷基,

(i) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基,

(j) C₃₋₄-环烷基(羟基)-C₁₋₃-烷基,

(k) C₁₋₆-烷氧基,

(l) 氟-C₁₋₆-烷氧基,

(m) C₁₋₂-烷氧基-C₁₋₄-烷基,

(n) C₃₋₇-环烷氧基,

(o) 氟-C₃₋₇-环烷氧基,

(p) 甲基-C₃₋₇-环烷氧基,

- (q) C₂₋₆-烯基,
- (r) 氟-C₂₋₆-烯基,
- (s) C₂₋₆-炔基,
- (t) 羟基,
- (u) -SCF₃,
- (v) -SCF₂H,
- (w) -SO₂NR⁶R⁶,
- (x) -S(O)₆R⁷, 其中 e 为 0, 1, 2 或 3,
- (y) -OSO₂R⁷,
- (z) -CN,
- (aa) -NR⁶R⁶,
- (ab) -NH₂SO₂R⁷,
- (ac) -NR⁸COR⁷,
- (ad) -NO₂,
- (ae) -CONR⁶R⁶,
- (af) -CO-R⁷,
- (ag) -OCONR⁶R⁶,
- (ah) -CO-R⁷, 和
- (ai) -O-CH₂-芳基;

其中任何芳基残基任选在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) C₁₋₄-烷氧基,
- (d) -CF₃,和
- (e) -CN;

R³ 为选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₆ -烷基,
- (c) C₃₋₇-环烷基,
- (d) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃ -烷基,

- (e) 羟基-C₁₋₄-烷基
- (f) 羟基-C₃₋₇-环烷基,
- (g) C₃₋₄-环烷基(羟基)-C₁₋₃-烷基,
- (h) C₁₋₂-烷氧基-C₁₋₄-烷基,
- (i) -COOR⁸,
- (j) -CONR⁶R⁶,
- (k) -CO-R⁷,
- (l) -CN,
- (m) 卤素,
- (n) 芳基, 和
- (o) 杂芳基;

其中任何杂芳基或芳基残基任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) C₁₋₄-烷氧基,
- (d) -CF₃, 和
- (e) -CN;

每一个 R⁴ 独立选自:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₄-烷基,
- (d) C₃₋₅-环烷基,
- (e) 氟-C₃₋₅-环烷基,
- (f) C₃₋₅-环烷基-甲基,
- (g) 羟基-C₁₋₄-烷基,
- (h) 氰基;
- (i) 甲氧基,
- (j) 羟基, 和
- (k) 氧基,

条件是当 R^4 为羟基或氧基时, 则 m 或 n 的任一个为 2 或 3, 和 R^4 没有连接到处于相对于环氮原子的 α 位置的碳原子上, R^5 是选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-4} -烷基,
- (c) 氟- C_{1-4} -烷基,
- (d) 2-氰基乙基,
- (e) 羟基- C_{2-4} -烷基,
- (f) C_{3-4} -烯基,
- (g) C_{3-4} -炔基,
- (h) C_{3-7} -环烷基,
- (i) 甲基- C_{3-7} -环烷基
- (j) 氟- C_{3-7} -环烷基,
- (k) C_{3-4} -环烷基- C_{1-4} -烷基,
- (l) C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基,
- (m) $-N(R^6)_2$ - C_{2-4} -烷基,
- (n) 咪唑基-甲基, 和
- (o) 吡咯烷基-甲基;

每一个 R^6 是独立选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-6} -烷基,
- (c) 氟- C_{2-6} -烷基, 和
- (d) C_{3-7} -环烷基, 或

两个 R^6 基与它们连接的氮形成任选被甲基取代的杂环;

每一个 R^7 是独立选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-6} -烷基,
- (c) 氟- C_{1-6} -烷基,
- (d) C_{3-7} -环烷基,
- (e) 甲基- C_{3-7} -环烷基,

(f) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基,

(g) 芳基, 和

(h) 杂芳基,

其中任何杂芳基或芳基残基任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

(a) 卤素,

(b) C₁₋₄-烷基,

(c) C₁₋₄-烷氧基,

(d) -CF₃, 和

(e) -CN;

每一个 R⁸ 是独立选自下列的基团:

(a) 氢,

(b) C₁₋₆-烷基,

(c) 氟-C₁₋₆-烷基, 和

(d) C₃₋₇-环烷基,

或 R⁷ 和 R⁸ 当存在于基团 NR⁸COR⁷ 中时, 与它们连接的原子一起形成内酰胺环, 或 R⁷ 和 R⁸ 当存在于基团 NR⁸SO₂R⁷ 中时, 与它们连接的原子一起形成磺内酰胺环。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

----- 表示双键。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 m 和 n 各自独立选自 1 和 2, 条件是 $m + n \leq 3$ 。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 R¹ 是选自下列的基团:

(a) 芳基, 和

(b) 杂芳基,

其中任何杂芳基或芳基残基任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

(a) 卤素,

(b) C₁₋₆-烷基,

(c) 氟-C₁₋₆-烷基,

- (d) C₁₋₆-烷氧基,
- (e) 氟-C₁₋₆-烷氧基, 和
- (f) -CN。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中任何杂芳基或芳基残基任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₂-烷基,
- (d) C₁₋₂-烷氧基,
- (e) 氟-C₁₋₂-烷氧基, 和
- (f) -CN。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的化合物, 其中 q 为 0。

7. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的化合物, 其中 q 为 1 或 2, 并且每一个 R² 独立地是选自下列的基团:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₂-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₂-烷基,
- (d) C₁₋₂-烷氧基,
- (e) 氟-C₁₋₂-烷氧基,
- (f) 羟基, 和
- (g) -O-SO₂-CF₃。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的化合物, 其中 R³ 是选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₂-烷基,
- (c) -F, 和
- (d) -Cl。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的化合物, 其中每一个 R⁴ 独立地是选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) 甲基, 和
- (c) 氧基。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的化合物, 其中 R^5 是选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-3} -烷基,
- (c) $N(R^6)_2$ - C_{2-4} -烷基-,
- (d) 咪唑基-甲基, 和
- (e) 吡咯烷基-甲基。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的化合物, 其中每一个 R^6 独立地是选自下列的基团:

- (a) 氢, 和
- (b) 甲基。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的化合物, 其中 $m + n = 2$ 。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中:

----- 表示双键;

R^1 是选自下列的基团

- (a) 苯基, 或
- (b) 苯并噻吩基,

其中苯基是未被取代的, 或独立地在一个或两个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 三氟甲基,
- (b) 氯,
- (c) 甲基, 和
- (d) 甲氧基;

q 为 0;

R^3 和 R^4 为氢; 和

R^5 为选自下列的基团:

- (a) 氢,

- (b) 甲基,
- (c) 乙基,
- (d) 二甲基氨基乙基,
- (e) 咪唑-2-基-甲基, 和
- (f) 吡咯烷基-甲基。

14. 根据权利要求 13 的化合物, 所述化合物选自:

- 1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 4-(1H-咪唑-2-基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- N,N-二甲基-2-[1-(苯基磺酰基)-1,5-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-4(3H)-基]乙胺,
- 4-乙基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 1-(苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-2-基甲基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 1-(苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 1-[(2-氯苯基)磺酰基]-4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 4-乙基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 1-(1-苯并噻吩-2-基磺酰基)-4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉, 和
- 4-乙基-1-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)磺酰基]-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉。

15. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的化合物, 其中 $m + n = 3$ 。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其中:

----- 表示双键;

R^1 为选自下列的基团:

- (a) 苯基,
- (b) 呋喃基,

- (c) 噻吩基,
- (d) 异噻唑基,
- (e) 咪唑基,
- (f) 噻唑基,
- (g) 吡啶基,
- (h) 咪唑并噻唑基,
- (i) 苯并呋喃基,
- (j) 二氢苯并呋喃基,
- (k) 苯并噻吩基, 和
- (l) 苯并噻唑基,

其中 R^1 是未被取代的, 或独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 氟,
- (b) 氯,
- (c) 溴,
- (d) 甲基,
- (e) 乙基,
- (f) 正丙基,
- (g) 异丙基,
- (h) 叔丁基,
- (i) 三氟甲基,
- (j) 甲氧基,
- (k) 乙氧基, 和
- (l) 氰基;

q 为 0 或 1;

R^2 为选自下列的基团:

- (a) 甲氧基,
- (b) 乙氧基,
- (c) 羟基, 和
- (d) $-O-SO_2-CF_3$;

R^3 为氢;

每一个 R^4 独立地是选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) 甲基, 和
- (c) 氧基,

其中至少一个 R^4 为氢; 和

R^5 为选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) 甲基, 和
- (c) 乙基。

17. 根据权利要求 16 的化合物, 所述化合物选自:

- 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[3,4,5-cd]吡啶,
- 4-乙基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[3,4,5-cd]吡啶,
- 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 5-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[3,4,5-cd]吡啶,
- 7-甲氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-7-酚,
- 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-7-基三氟甲烷磺酸酯,
- 7-甲氧基-5,6-二甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 7-乙氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-氯-6-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3-氯-2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3-氯-4-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,

- 1-[(2-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(4-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(4-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,6-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,5-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3,5-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3,4-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,5-二甲基-3-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,5-二甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3,5-二甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(1,3-苯并噻唑-6-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(6-氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-{[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(1-苯并噻吩-2-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-氟-2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,

- 1-{[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 4-甲基-2-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 1-[(4,5-二氯-2-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,5-二甲基-3-呋喃基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 4-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 3-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-甲氧基-6-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-甲氧基-4-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(1-苯并噻吩-3-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(4-异丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(4-丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-乙基-2-甲氧基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草

并[5,4,3-cd]吡啶,

- 1-[(5-氯-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,

- 1-[(2-乙氧基-5-异丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,

- 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,

- 1-(苯基磺酰基)-1,4,5,6-四氢-3H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶-3-酮,

- 1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,

- 2-氟-5-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶-1-基磺酰基)苄腈,

- 1-(吡啶-3-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶, 和

- 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶-3-酚。

18. 根据权利要求1至17中任一项的化合物, 所述化合物是5-HT₆受体拮抗剂或部分激动剂。

19. 根据权利要求18的化合物, 所述化合物是5-HT₆受体拮抗剂。

20. 根据权利要求1至19中任一项的化合物, 其用于治疗。

21. 根据权利要求1至19中任一项的化合物, 其用于治疗或预防5-HT₆受体相关病症。

22. 根据权利要求1至19中任一项的化合物, 其用于体重减少或体重增加的减少。

23. 权利要求1-19中任一项的化合物用于制备药物的应用, 所述药物用于治疗或预防5-HT₆受体相关病症。

24. 权利要求1-19中任一项的化合物用于制备药物的应用, 所述药物用于体重减少或体重增加的减少。

25. 一种用于治疗或预防5-HT₆受体相关的病症的方法, 所述方法包括将有效量的根据权利要求1至19中任一项的化合物施用到需要这样治疗的哺乳动物, 所述哺乳动物包括人。

26. 一种用于体重减少或体重增加的减少的方法, 所述方法包括将有效量的根据权利要求1至19的任何一项的化合物施用到需要这样的减少的哺乳动物, 所述哺乳动物包括人。

27. 一种用于调节 5-HT₆ 受体活性的方法，所述方法包括将有效量的根据权利要求 1 至 19 中任一项的化合物施用到哺乳动物，所述哺乳动物包括人。

28. 一种药物制剂，所述药物制剂含有与药用稀释剂或载体组合的、作为活性成分的根据权利要求 1 至 19 中任一项的化合物。

29. 根据权利要求 28 的药物制剂，其用于治疗或预防 5-HT₆ 受体相关病症。

30. 根据权利要求 28 的药物制剂，其用于体重减少或体重增加的减少。

31. 一种用于改善哺乳动物的身体外观的非治疗方法，所述方法包括将根据权利要求 1 至 19 中任一项的化合物以有效降低食欲的剂量施用到所述哺乳动物，并且重复所述剂量直到已经发生了美容上有益的体重减小。

32. 一种美容组合物，所述美容组合物包含与美容可接受的稀释剂或载体组合的、作为活性成分的根据权利要求 1 至 19 中任一项的化合物。

用于肥胖症治疗的三环异喹啉衍生物

技术领域

本发明涉及新的化合物，涉及包含所述化合物的药物组合物，涉及它们的制备方法，以及涉及所述化合物用于制备针对 5-HT₆ 受体相关的病症的药物的应用。

背景技术

肥胖症是一种特征在于身体脂肪含量增加导致体重超过可接受的标准疾病。肥胖症是西方世界最重要的营养性疾病并且代表所有工业化国家的主要健康问题。该疾病由于增加疾病如心血管疾病、消化系统疾病、呼吸道疾病、癌症和 2 型糖尿病的发病率而导致增加的死亡率。对减少体重的化合物的寻找已经进行了数十年。一种研究路线是通过直接活化 5-羟色胺受体亚型或通过抑制 5-羟色胺再摄取来激活 5-羟色胺能系统。但是所需要的精确的受体亚型模式还是未知的。

5-羟色胺(5-羟基色胺或 5-HT)是外周和中枢神经系统的关键递质，并且其调节广泛多样的生理和病理功能，包括焦虑，睡眠调节，攻击，摄食和抑郁。已经鉴定并克隆了多种 5-羟色胺受体亚型。数个小组在 1993 年已经克隆了这些中的一种，5-HT₆ 受体。(Ruat, M. 等(1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*(生物化学生物物理研究通讯)193: 268-276; Sebben, M.等(1994) *NeuroReport*(神经学报道)5: 2553-2557)。该受体与腺苷酸环化酶正偶联并且显示对于抗抑郁药如氯氮平的亲和性。最近，已经报道了 5-HT₆ 拮抗剂和 5-HT₆ 反义寡核苷酸减少大鼠的食物摄取的作用(Bentley, J.C. 等(1999) *Br J Pharmacol.*(英国药理学杂志)增刊 126, 第 66 页; Bentley, J.C. 等(1997) *J. Psychopharmacol.* (精神药理学杂志)增刊 A64, 255; Woolley M.L. 等(2001) *Neuropharmacology*(神经药理学) 41: 210-219)。

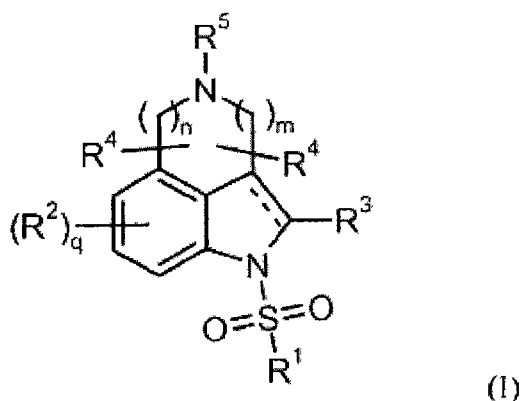
已经鉴定了对于 5-HT₆ 受体具有增加的亲和性和选择性的化合物，例

如参见 WO 00/34242 和 Isaac, M. 等(2000) *6-Bicyclopiperazinyl-1-aryl-Sulphonylindoles and 6-Bicyclopiperidinyl-1-arylsulphonylindoles derivatives as novel, potent and selective 5-HT₆ receptor antagonists*(6-二环哌嗪基-1-芳基磺酰基吲哚和 6-二环哌啶基-1-芳基磺酰基吲哚衍生物作为新的有效的和选择性的 5-HT₆ 受体拮抗剂)。Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (生物有机和医药化学通讯)10: 1719-1721(2000), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (生物有机和医药化学通讯)13: 3355-3359(2003), Expert Opinion Therapeutic Patents (治疗剂专利专家观点)12(4) 513-527(2002)。

发明内容

已经令人惊奇地发现，按照本发明的化合物显示在纳摩尔范围内的对于 5-HT₆ 受体的亲和性。本发明的化合物和它们的药用盐具有 5-HT₆ 受体拮抗剂、激动剂和部分激动剂活性，优选拮抗剂活性，并且认为可以用于下列各项：治疗或预防肥胖症和 2 型糖尿病，实现体重减少和体重增加的减少，以及治疗或预防中枢神经系统的病症，如焦虑，抑郁，惊恐发作，记忆障碍，认知障碍，癫痫，睡眠障碍，偏头痛，厌食症，食欲过盛，狂饮-进食障碍，强迫症，精神病，阿尔茨海默病，帕金森病，亨廷顿舞蹈病和/或精神分裂症，惊恐发作，注意缺陷多动障碍(ADHD)，药物滥用脱瘾病(例如滥用苯丙胺，可卡因滥用和/或烟碱)，特征在于受损的神经元生长的神经变性疾病，和疼痛。体重减少和体重增加的减少(例如治疗体重疾病)可以特别通过减少食物摄取来实现。用于本文时，术语“体重疾病”指由能量摄取和能量消耗之间的不平衡导致异常(例如过量)体重所引起的病症。所述体重病症包括肥胖症。

本发明的一个目的是式(I)的化合物，



其中：

----- 表示单键或双键；

m 和 n 各自独立选自 1, 2, 和 3, 条件是 $m + n \leq 4$;

R^1 是选自以下的基团：

- (a) C_{1-6} -烷基,
- (b) C_{3-7} -环烷基,
- (c) C_{3-6} -烯基,
- (d) 芳基,
- (e) 芳基- C_{2-6} -烯基,
- (f) 芳基- C_{1-6} -烷基,
- (g) 杂芳基,
- (h) 杂芳基- C_{2-6} -烯基, 和
- (i) 杂芳基- C_{1-6} -烷基,

其中任何杂芳基或芳基残基, 单独地或作为另一个基团的一部分, 任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C_{1-6} -烷基,
- (c) 羟基- C_{1-6} -烷基,
- (d) 氟- C_{1-6} -烷基,
- (e) C_{3-7} -环烷基,
- (f) 羟基- C_{3-7} -环烷基,
- (g) 氟- C_{3-7} -环烷基,

- (h) 甲基- C_{3-7} -环烷基,
- (i) C_{3-4} -环烷基- C_{1-3} -烷基,
- (j) C_{3-4} -环烷基(羟基)- C_{1-3} -烷基,
- (k) C_{1-6} -烷氧基,
- (l) 氟- C_{1-6} -烷氧基,
- (m) C_{1-2} -烷氧基- C_{1-4} -烷基,
- (n) C_{3-7} -环烷氧基,
- (o) 氟- C_{3-7} -环烷氧基,
- (p) 甲基- C_{3-7} -环烷氧基,
- (q) C_{2-6} -烯基,
- (r) 氟- C_{2-6} -烯基,
- (s) C_{2-6} -炔基,
- (t) 羟基,
- (u) $-SCF_3$,
- (v) $-SCF_2H$,
- (w) $-SO_2NR^6R^6$,
- (x) $-S(O)_eR^7$, 其中 e 为 0, 1, 2 或 3,
- (y) $-OSO_2R^7$,
- (z) $-CN$,
- (aa) $-NR^6R^6$,
- (ab) $-NHSO_2R^7$,
- (ac) $-NR^8COR^7$,
- (ad) $-NO_2$,
- (ae) $-CONR^6R^6$,
- (af) $-CO-R^7$,
- (ag) $-COOH$,
- (ah) C_{1-6} -烷氧基羰基,
- (ai) 芳基,
- (aj) 杂芳基,
- (ak) 芳氧基,和

(al) 杂芳氧基,

其中任何(ai)芳基或(aj)杂芳基, 单独地或作为另一个基团的一部分, 任选在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) C₁₋₄-烷氧基,
- (d) -CF₃,和
- (e) -CN;

q 选自 0-3;

每一个 R² 独立选自:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₆-烷基,
- (c) 羟基-C₁₋₆-烷基,
- (d) 氟-C₁₋₆-烷基,
- (e) C₃₋₇-环烷基,
- (f) 羟基-C₃₋₇-环烷基,
- (g) 氟-C₃₋₇-环烷基,
- (h) 甲基-C₃₋₇-环烷基,
- (i) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基,
- (j) C₃₋₄-环烷基(羟基)-C₁₋₃-烷基,
- (k) C₁₋₆-烷氧基,
- (l) 氟-C₁₋₆-烷氧基,
- (m) C₁₋₂-烷氧基-C₁₋₄-烷基,
- (n) C₃₋₇-环烷氧基,
- (o) 氟-C₃₋₇-环烷氧基,
- (p) 甲基-C₃₋₇-环烷氧基,
- (q) C₂₋₆-烯基,
- (r) 氟-C₂₋₆-烯基,
- (s) C₂₋₆-炔基,
- (t) 羟基,

- (u) $-\text{SCF}_3$,
- (v) $-\text{SCF}_2\text{H}$,
- (w) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$,
- (x) $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^7$, 其中 e 为 0, 1, 2 或 3,
- (y) $-\text{OSO}_2\text{R}^7$,
- (z) $-\text{CN}$,
- (aa) $-\text{NR}^6\text{R}^6$,
- (ab) $-\text{NHSO}_2\text{R}^7$,
- (ac) $-\text{NR}^8\text{COR}^7$,
- (ad) $-\text{NO}_2$,
- (ae) $-\text{CONR}^6\text{R}^6$,
- (af) $-\text{CO}-\text{R}^7$,
- (ag) $-\text{OCONR}^6\text{R}^6$,
- (ah) $-\text{CO}-\text{R}^7$, 和
- (ai) $-\text{O}-\text{CH}_2$ -芳基;

其中任何芳基残基任选在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C_{1-4} -烷基,
- (c) C_{1-4} -烷氧基,
- (d) $-\text{CF}_3$, 和
- (e) $-\text{CN}$;

R^3 为选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-6} -烷基,
- (c) C_{3-7} -环烷基,
- (d) C_{3-4} -环烷基- C_{1-3} -烷基,
- (e) 羟基- C_{1-4} -烷基
- (f) 羟基- C_{3-7} -环烷基,
- (g) C_{3-4} -环烷基(羟基)- C_{1-3} -烷基,
- (h) C_{1-2} -烷氧基- C_{1-4} -烷基,

- (i) $-\text{COOR}^8$,
- (j) $-\text{CONR}^6\text{R}^6$,
- (k) $-\text{CO-R}^7$,
- (l) $-\text{CN}$,
- (m) 卤素,
- (n) 芳基, 和
- (o) 杂芳基;

其中任何杂芳基或芳基残基任选独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C_{1-4} -烷基,
- (c) C_{1-4} -烷氧基,
- (d) $-\text{CF}_3$, 和
- (e) $-\text{CN}$;

每一个 R^4 独立选自:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-4} -烷基,
- (c) 氟- C_{1-4} -烷基,
- (d) C_{3-5} -环烷基,
- (e) 氟- C_{3-5} -环烷基,
- (f) C_{3-5} -环烷基-甲基,
- (g) 羟基- C_{1-4} -烷基,
- (h) 氰基;
- (i) 甲氧基,
- (j) 羟基, 和
- (k) 氧基,

条件是当 R^4 为羟基或氧基时, 则 m 或 n 的任一个为 2 或 3, 和 R^4 没有连接到处于相对于环氮原子的 α 位置的碳原子上, R^5 是选自下列的基团:

- (a) 氢,

- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₄-烷基,
- (d) 2-氰基乙基,
- (e) 羟基-C₂₋₄-烷基,
- (f) C₃₋₄-烯基,
- (g) C₃₋₄-炔基,
- (h) C₃₋₇-环烷基,
- (i) 甲基-C₃₋₇-环烷基
- (j) 氟-C₃₋₇-环烷基,
- (k) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₄-烷基,
- (l) C₁₋₄-烷氧基-C₂₋₄-烷基,
- (m) -N(R⁶)₂-C₂₋₄-烷基,
- (n) 咪唑基-甲基, 和
- (o) 吡咯烷基-甲基;

每一个 R⁶ 是独立选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₆ -烷基,
- (c) 氟-C₂₋₆-烷基, 和
- (d) C₃₋₇-环烷基, 或

两个 R⁶ 基与它们连接的氮形成任选被甲基取代的杂环;

每一个 R⁷ 是独立选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₆-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₆-烷基,
- (d) C₃₋₇-环烷基,
- (e) 甲基-C₃₋₇-环烷基,
- (f) C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基,
- (g) 芳基, 和
- (h) 杂芳基,

其中任何杂芳基或芳基残基任选独立地在一个或多个位置被选自下

列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₄-烷基,
- (c) C₁₋₄-烷氧基,
- (d) -CF₃, 和
- (e) -CN;

每一个 R⁸ 是独立选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₆-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₆-烷基, 和
- (d) C₃₋₇-环烷基,

或 R⁷ 和 R⁸ 当存在于基团 NR⁸COR⁷ 中时, 与它们连接的原子一起形成内酰胺环, 或 R⁷ 和 R⁸ 当存在于基团 NR⁸SO₂R⁷ 中时, 与它们连接的原子一起形成磺内酰胺环,

及其药用盐, 水合物, 溶剂合物, 几何异构体, 互变异构体, 旋光异构体, 和前药形式。

式(I)的优选化合物包括其中

----- 表示双键的那些。

式(I)的优选化合物包括其中 m 和 n 各自独立选自 1 和 2, 条件是 m + n ≤ 3 的那些。

式(I)的优选化合物包括其中 R¹ 是选自下列的基团的那些:

- (a) 芳基, 特别是苯基
- (b) 杂芳基, 特别是呋喃基, 噻吩基, 异噻唑基, 咪唑基, 噻唑基, 吡啶基, 咪唑并噻唑基, 苯并呋喃基, 二氢苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基,

其中任何杂芳基或芳基残基是未被取代的, 或独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₆-烷基, 特别是 C₁₋₄-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₆-烷基, 特别是氟-C₁₋₂-烷基,

- (d) C₁₋₆-烷氧基, 特别是 C₁₋₂-烷氧基,
- (e) 氟-C₁₋₆-烷氧基, 特别是氟-C₁₋₂-烷氧基, 和
- (f) -CN。

式(I)的优选化合物包括其中 q 为 0, 1, 或 2, 并且(当 q 为 1 或 2 时)每一个 R² 独立地是选自下列的基团的那些:

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₂-烷基,
- (c) 氟-C₁₋₂-烷基,
- (d) C₁₋₂-烷氧基,
- (e) 氟-C₁₋₂-烷氧基,
- (f) 羟基, 和
- (g) -O-SO₂-CF₃。

式(I)的优选化合物包括其中 R³ 是选自下列的基团的那些:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₂-烷基,
- (c) -F, 和
- (d) -Cl。

式(I)的优选化合物包括其中每个 R⁴ 独立地是选自下列的基团的那些:

- (a) 氢,
- (b) 甲基, 和
- (c) 氧基。

式(I)的优选化合物包括其中 R⁵ 是选自下列的基团的那些:

- (a) 氢,
- (b) C₁₋₃-烷基,
- (c) N(R⁶)₂-C₂₋₄-烷基-,
- (d) 咪唑基-甲基, 和
- (e) 吡咯烷基-甲基。

式(I)的优选化合物包括其中每个 R⁶ 独立地是选自下列的基团的那些:

- (a) 氢, 和
- (b) 甲基。

式(I)的优选化合物包括其中 $m + n = 2$ 的那些。

其中 $m + n = 2$ 的优选化合物的实例包括这样的化合物，其中：

----- 表示双键；

R^1 是选自下列的基团

(a) 苯基，或

(b) 苯并噻吩基，

其中苯基是未被取代的，或独立地在一个或两个位置被选自下列的取代基取代：

(a) 三氟甲基，

(b) 氯，

(c) 甲基，和

(d) 甲氧基；

q 为 0；

R^3 和 R^4 为氢；和

R^5 为选自下列的基团：

(a) 氢，

(b) 甲基，

(c) 乙基，

(d) 二甲基氨基乙基，

(e) 咪唑-2-基-甲基，和

(f) 吡咯烷基-甲基。

具体地，式(I)的优选化合物，其中 $m + n = 2$ ，为：

- 1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉，
- 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉，
- 4-(1H-咪唑-2-基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉，
- N,N-二甲基-2-[1-(苯基磺酰基)-1,5-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-4(3H)-基]乙胺，
- 4-乙基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉，
- 1-(苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-2-基甲基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异

喹啉,

- 1-(苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异

喹啉,

- 1-[(2-氯苯基)磺酰基]-4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉,
- 4-乙基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]

异喹啉,

- 1-(1-苯并噻吩-2-基磺酰基)-4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹

啉, 和

- 4-乙基-1-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)磺酰基]-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉。

式(I)的其它优选化合物包括其中 $m + n = 3$ 的那些。

其中 $m + n = 3$ 的优选化合物的实例包括这样的化合物, 其中:

----- 表示双键;

R^1 为选自下列的基团:

- (a) 苯基,
- (b) 呋喃基,
- (c) 噻吩基,
- (d) 异噁唑基,
- (e) 咪唑基,
- (f) 噻唑基,
- (g) 吡啶基,
- (h) 咪唑并噻唑基,
- (i) 苯并呋喃基,
- (j) 二氢苯并呋喃基,
- (k) 苯并噻吩基, 和
- (l) 苯并噻唑基,

其中 R^1 是未被取代的, 或独立地在一个或多个位置被选自下列的取代基取代:

- (a) 氟,
- (b) 氯,

- (c) 溴,
- (d) 甲基,
- (e) 乙基,
- (f) 正丙基,
- (g) 异丙基,
- (h) 叔丁基,
- (i) 三氟甲基,
- (j) 甲氧基,
- (k) 乙氧基, 和
- (l) 氰基;

q 为 0 或 1;

R^2 为选自下列的基团:

- (a) 甲氧基,
- (b) 乙氧基,
- (c) 羟基, 和
- (d) $-O-SO_2-CF_3$;

R^3 为氢;

每一个 R^4 独立地是选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) 甲基, 和
- (c) 氧基,

其中至少一个 R^4 为氢; 和

R^5 为选自下列的基团:

- (a) 氢,
- (b) 甲基, 和
- (c) 乙基。

其中 $m + n = 3$ 的式(I)的更优选的化合物为这样的化合物, 其中:

R^1 为选自下列的基团:

(a) 苯基, 其可以是未被取代的, 或独立地在一个或两个位置被选自下列的取代基取代: 氯, 氟, 甲基, 乙基, 异丙基, 正丙基, 叔丁基, 甲氧基,

乙氧基, 三氟甲基, 和氰基;

(b) 噻吩基, 其独立地在一个或两个位置被选自氯和甲基的取代基取代,

(c) 苯并呋喃基,

(d) 溴-二氢苯并呋喃基,

(e) 苯并噻唑基,

(f) 咪唑基, 其独立地在一个或两个位置被甲基取代,

(g) 氯代咪唑并噻唑基,

(h) 苯并噻吩基, 其可以是未被取代的, 或在一个或两个位置被选自氯和甲基的取代基取代,

(i) 二甲基呋喃基,

(j) 二甲基噻唑基,

(k) 二甲基异噻唑基, 和

(l) 吡啶基。

具体地, 其中 $m + n = 3$ 的式(I)的优选化合物为:

- 4-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[3,4,5-cd]吡啶,
- 4-乙基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[3,4,5-cd]吡啶,
- 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,
- 5-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[3,4,5-cd]吡啶,
- 7-甲氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,
- 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶-7-酚,
- 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶-7-基三氟甲烷磺酸酯,
- 7-甲氧基-5,6-二甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,
- 7-乙氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-氯-6-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]吡啶

哌,

- 1-[(3-氯-2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌

哌,

- 1-[(3-氯-4-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(2-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(3-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(4-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(3-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(4-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(2,6-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(2,5-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(3,5-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(3,4-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(2,5-二甲基-3-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]

哌,

- 1-[(2,5-二甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-[(3,5-二甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并

[5,4,3-cd]哌,

- 1-(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,
- 1-(1,3-苯并噻唑-6-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌

哌,

- 1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]

哌,

- 1-[(6-氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌,

- 1-{[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]哌

哌啶,

- 1-(1-苯并噻吩-2-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-[(5-氟-2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 1-{[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 4-甲基-2-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 1-[(4,5-二氯-2-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 1-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-[(2,5-二甲基-3-呋喃基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 1-[(2,4-二甲基-噻唑-5-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-[(3,5-二甲基异噻唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 1-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 4-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 3-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-[(2-甲氧基-6-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 1-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-[(2-甲氧基-4-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

哌啶,

- 1-(1-苯并噻吩-3-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,
- 1-[(4-异丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-cd]哌啶,

- 1-[(4-丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-乙基-2-甲氧基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(5-氯-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-[(2-乙氧基-5-异丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 1-(苯基磺酰基)-1,4,5,6-四氢-3H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-3-酮,
- 1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶,
- 2-氟-5-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-1-基磺酰基)苄腈,
- 1-(吡啶-3-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶, 和
- 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-3-酚。

式(I)的化合物可以是 5-HT₆ 受体的激动剂, 部分激动剂或拮抗剂。优选地, 所述化合物作为 5-HT₆ 受体的部分激动剂或拮抗剂。更优选地, 所述化合物作为 5-HT₆ 受体的拮抗剂。术语“5-HT₆ 受体的部分激动剂”指的是在这里所描述的内在活性测定中结合到人 5-HT₆ 受体并且不完全拮抗 5-HT-诱导的 cAMP 形成的化合物(见“生物学测试”)。

本发明的另一个目的是用于治疗、特别是用于治疗或预防5-HT₆受体相关的病症的式(I)的化合物。

5-HT₆ 受体相关的病症的实例包括: 肥胖症, II 型糖尿病, 中枢神经系统的疾病如焦虑, 抑郁, 惊恐发作, 记忆障碍, 认知障碍, 癫痫, 睡眠障碍, 偏头痛, 厌食症, 食欲过盛, 狂饮-进食障碍, 强迫症, 精神病, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 亨廷顿舞蹈病, 精神分裂症, 注意缺陷多动障碍(ADHD), 药物滥用脱瘾病(例如滥用可卡因, 苯丙胺和/或烟碱), 特征在于受损的神经元生长的神经变性疾病, 和疼痛。

本发明的另一个目的是一种药物制剂, 所述药物制剂包括作为活性成分的式(I)的化合物, 其与药用稀释剂或载体组合, 所述药物制剂特别是用于治疗或预防 5-HT₆ 受体相关的病症。

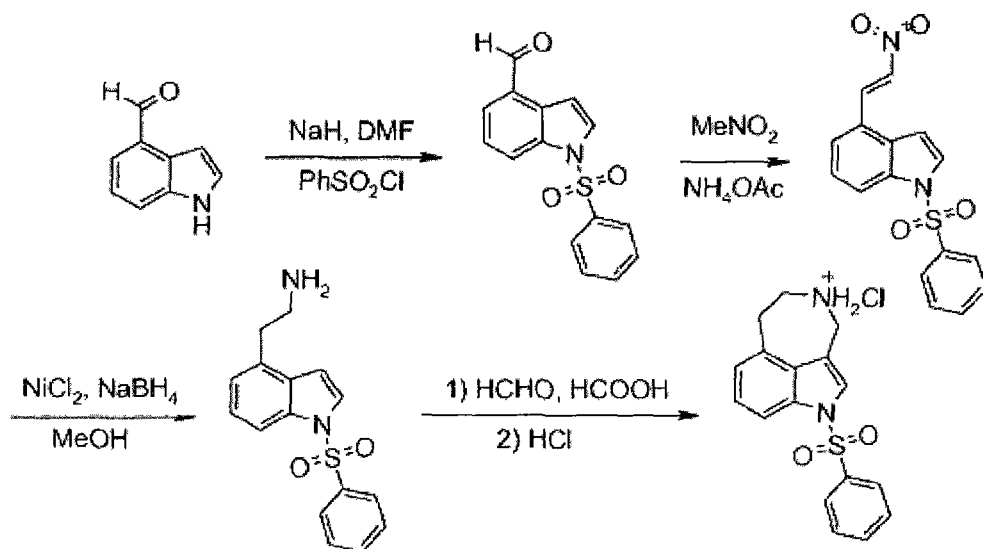
本发明的另一个目的是一种治疗遭受 5-HT₆ 受体相关病症的人或动物受试者的方法。所述方法可以包括将有效量的一种或多种式(I)的化合物, 它们的盐, 或含有所述化合物或盐的组合物施用到需要其的受试者(例如, 人或动物, 狗, 猫, 马, 牛)。

本发明的另一个目的是一种用于减少体重或减少体重增加的方法。所述方法包括将有效量的式(I)化合物施用到需要其的受试者。

本文所述的方法还可以包括鉴定需要治疗 5-HT₆ 受体相关病症的受试者的步骤。鉴定需要所述治疗的受试者可以由受试者或保健专业人员判断并且可以是主观的(例如意见)或客观的(例如, 可通过测试或诊断方法进行测量)。

本发明的另一个目的是一种美容组合物, 所述美容组合物包括作为活性成分的如上所述的化合物, 所述化合物与美容可接受的稀释剂或载体组合, 以实现体重减少和/或体重增加的减少。

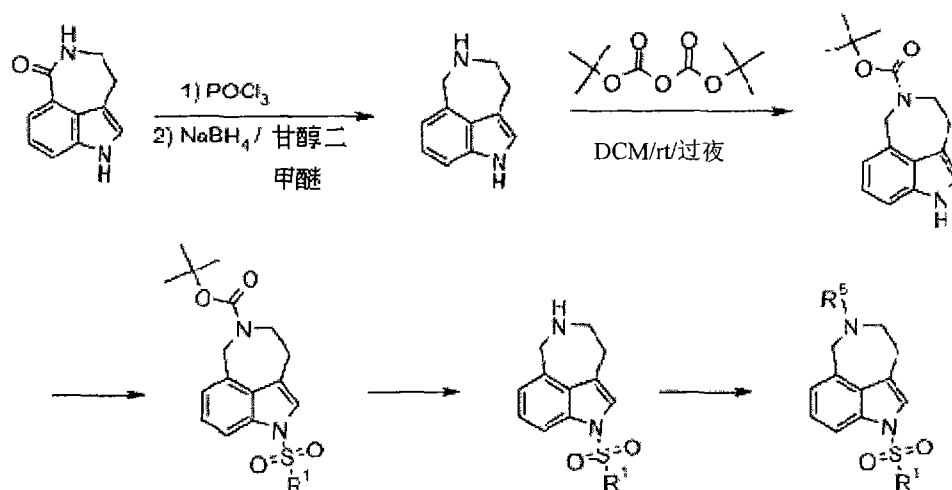
本发明的另一个目的是一种用于制备根据本发明的式(I)的化合物的方法, 所述方法包括下列步骤:



以及任选其后形成式(I)的化合物的药用盐。

本发明的另一个目的是一种用于制备根据本发明的式(I)的化合物的

方法，所述方法包括下列步骤：



以及任选其后形成式(I)的化合物的药用盐。

用于进行上述反应的方法对于本领域的技术人员是熟知的和/或在本文中示例。

在本文所述的合成路线中所用的化学品可以包括例如溶剂，试剂，催化剂和保护基和去保护基试剂。上述方法还可以在本文特别描述的步骤之前或之后另外包括步骤以增加或去除适合的保护基，从而最终容许合成所述化合物。

此外，可以以交替的次序或顺序进行各种合成步骤以获得需要的化合物。用于合成可应用的化合物的合成化学转化是本领域已知的并且包括，例如在 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*(有机转化大全), VCH 出版商(1989); L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*(用于有机合成的 Fieser 和 Fieser's 试剂), John Wiley 和 Sons(1994); 和 L. Paquette, 编辑., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*(有机合成的试剂的百科全书), John Wiley 和 Sons(1995)及其再版中描述的那些。

本文中的方案中的化学结构描绘了可变物，所述可变物在此由本文中的化合物式中的相应位置的化学基团(部分，原子等)相称地限定，而不论是否通过相同的可变物名称(例如，任何 R 基(R_1 , R_2 , 等)识别。用于合成另一种化合物结构的化合物结构中的化学基团的适宜性在本领域普通技术

人员的知识之内。

式(I)的化合物可以具有一个或多个手性碳原子，并且它们可以因此以旋光异构体的形式获得，例如作为纯的对映异构体，或作为对映异构体的混合物(外消旋物)或作为包含非对映异构体的混合物获得。分离旋光异构体的混合物以获得纯的对映异构体是本领域已知的并且可以例如通过使用旋光(手性)酸的盐的分步结晶或通过在手性柱上的色谱分离而获得。对于本文所述的化合物，所有可能的异构体形式(纯的对映异构体，非对映异构体，互变异构体，两种对映异构体的外消旋混合物和不等的混合物)在本发明的范围内。当这里所描述的化合物含有几何不对称性的烯双键时，意欲包括反式和顺式(E 和 Z)两种几何异构体。

式(I)的化合物可以原样使用，或如果适合时作为其药用盐(酸或碱加成盐)使用。上述提及的药用加成盐意欲包括化合物能够形成的治疗活性的非毒性酸和碱加成盐形式。可以通过用适合的酸处理碱形式而将具有碱性性质的化合物转化为它们的药用酸加成盐。示例性的酸包括无机酸，如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，磷酸；和有机酸如甲酸，乙酸，丙酸，羟基乙酸，乳酸，丙酮酸，乙醇酸，马来酸，丙二酸，草酸，苯磺酸，甲苯磺酸，甲磺酸，三氟乙酸，富马酸，琥珀酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，水杨酸，对氨基水杨酸，双羟萘酸，苯甲酸，抗坏血酸等。示例性的碱加成盐形式是钠盐，钾盐，钙盐和与药用胺形成的盐，所述药用胺如例如氨，烷基胺，苄星和氨基酸如例如精氨酸和赖氨酸。术语加成盐用于本文时还包括化合物及其盐能够形成的溶剂合物，如例如水合物，醇化物等。

对于临床应用，可将本发明的化合物配制为用于口服，直肠，肠胃外或其它施用方式的药物制剂。药物制剂通常通过将活性物质或其药用盐与常规药物赋形剂混合而制备。赋形剂的实例是水，明胶，阿拉伯树胶，乳糖，微晶纤维素，淀粉，淀粉羟乙酸钠，磷酸氢钙，硬脂酸镁，滑石，胶体二氧化硅等。所述制剂还可以包含其它药用活性剂和常规添加剂，如稳定剂，湿润剂，乳化剂，调味剂，缓冲剂等。通常，活性化合物的量在制剂的 0.1-95 重量%之间，优选地在用于肠胃外应用的制剂的 0.2-20 重量%之间和更优选地在用于口服给药的制剂的 1-50 重量%之间。

所述制剂还可以通过已知方法如成粒，压制，微囊化，喷涂等进行制

备。所述制剂可以通过常规方法以片剂，胶囊，颗粒，粉末，糖浆，混悬剂，栓剂或注射液等剂型进行制备。液体制剂可以通过将活性物质溶解或悬浮在水或其它适合的赋形剂中进行制备。片剂和颗粒可以以常规方式进行包衣。

具体化合物的剂量水平和给药频率将根据各种因素而变化，所述因素包括所用的具体化合物的效力，代谢稳定性和所述化合物的作用时间长度，患者的年龄，体重，一般健康，性别，饮食，施用的方式和时间，排泄速率，药物组合，待治疗的疾病的严重性，和患者正在进行的治疗。每日剂量可以例如在约 0.001 mg 到 约 100 mg/kg 体重的范围内，以单次或多次剂量给药，例如每次约 0.01 mg 到约 25 mg。一般情况下，所述剂量口服给药，但是也可以选择肠胃外给药。

定义

下列定义将贯穿整个说明书和后附的权利要求使用。

除非另外指出或指定，术语“C₁₋₆-烷基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。所述 C₁₋₆-烷基的实例包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基以及直链和支链戊基和己基。对于范围“C₁₋₆-烷基”的部分，意欲包括其所有的亚群如 C₁₋₅-烷基，C₁₋₄-烷基，C₁₋₃-烷基，C₁₋₂-烷基，C₂₋₆-烷基，C₂₋₅-烷基，C₂₋₄-烷基，C₂₋₃-烷基，C₃₋₆-烷基，C₄₋₅-烷基，等。同样地，“芳基-C₁₋₆-烷基”是指被芳基取代的 C₁₋₆-烷基。实例包括苄基，2-苯基乙基，1-苯基乙基和 1-萘基甲基。

除非另外指出，“氟-C₁₋₆-烷基”是指被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆-烷基。所述氟-C₁₋₆-烷基的实例包括 2-氟乙基，氟甲基，三氟甲基和 2,2,2-三氟乙基。

除非另外指出或指定，术语“羟基-C₁₋₄-烷基”指其氢原子被 OH 替代的直链或支链烷基。所述羟基-C₁₋₄-烷基的实例包括羟甲基，2-羟基乙基，2-羟基丙基和 2-羟基-2-甲基丙基。

除非另外指出或指定，术语“C₁₋₆-烷氧基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基。所述“C₁₋₆ 烷氧基”的实例包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基以及直链和支链戊

氧基和己氧基。对于范围" C_{1-6} -烷氧基"的部分,意欲包括其所有的亚群如 C_{1-5} -烷氧基, C_{1-4} -烷氧基, C_{1-3} -烷氧基, C_{1-2} -烷氧基, C_{2-6} -烷氧基, C_{2-5} -烷氧基, C_{2-4} -烷氧基, C_{2-3} -烷氧基, C_{3-6} -烷氧基, C_{4-5} -烷氧基, 等。

除非另外指出或指定,“氟- C_{1-6} -烷氧基”是指被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} -烷氧基。所述氟- C_{1-6} -烷氧基的实例包括三氟甲氧基, 二氟甲氧基, 单氟甲氧基, 2-氟乙氧基, 2,2,2-三氟乙氧基, 和 1,1,2,2-四氟乙氧基。

除非另外指出或指定,术语“ C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基”指与具有 1-4 个碳原子的烷基连接的、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基。所述 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基的实例包括甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 异丙氧基甲基, 正丁氧基甲基, 和叔丁氧基甲基。对于范围“ C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基”的部分,意欲包括其所有的亚群如 C_{1-3} -烷氧基- C_{2-4} -烷基, C_{1-4} -烷氧基- C_{2-3} -烷基, C_{1-2} -烷氧基- C_{2-3} -烷基, C_{2-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基, C_{2-3} -烷氧基- C_{2-4} -烷基, C_{2-4} -烷氧基- C_{2-3} -烷基, 等。

除非另外指出或指定,术语“ C_{2-6} -烯基”指具有 2-6 个碳原子的直链或支链烯基。所述 C_{2-6} -烯基的实例包括乙烯基, 烯丙基, 2,3-二甲基烯丙基, 1-丁烯基, 1-戊烯基, 和 1-己烯基。对于范围“ C_{2-6} -烯基”的部分,意欲包括其所有的亚群如 C_{2-5} -烯基, C_{2-4} -烯基, C_{2-3} -烯基, C_{3-6} -烯基, C_{4-5} -烯基, 等。同样地,“芳基- C_{2-6} -烯基”是指被芳基取代的 C_{2-6} -烯基。所述芳基- C_{2-6} -烯基的实例包括苯乙烯基和肉桂基。

除非另外指出或指定,术语“氟- C_{2-6} -链烯基”指被一个或多个氟原子取代的具有 2-6 个碳原子的直链或支链链烯基。所述氟- C_{2-6} -链烯基的实例包括 1-氟乙烯基, 1,2-二氟乙烯基, 三氟乙烯基, 和 2-氟-2-丙烯-1-基。

除非另外指出或指定,术语“ C_{3-4} -炔基”指具有 3-4 个碳原子的直链或支链炔基。所述 C_{3-4} -炔基的实例包括 1-丙炔基, 2-丙炔基, 1-丁炔基, 2-丁炔基, 和 1-甲基丙-2-炔-1-基。

除非另外指出或指定,术语“ C_{3-7} -环烷基”指具有 3-7 个碳原子的环大小的环烷基。所述环烷基包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 和环庚基。对于范围“ C_{3-7} -环烷基”的部分,意欲包括其所有的亚群如 C_{3-6} -环烷基, C_{3-5} -环烷基, C_{3-4} -环烷基, C_{4-7} -环烷基, C_{4-6} -环烷基, C_{4-5} -环烷基, C_{5-7} -环烷基, C_{6-7} -环烷基, 等。

除非另外指出或指定，术语“C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基”指被 C₃₋₄-环烷基取代的直链或支链 C₁₋₃-烷基。示例性的“C₃₋₄-环烷基-C₁₋₃-烷基”包括环丙基甲基。

除非另外指出或指定，术语“羟基-C₃₋₇-环烷基”指环尺寸为 3 至 7 个碳原子的环烷基，其氢原子被 OH 代替。所述羟基-C₃₋₇-环烷基的实例包括 1-羟基-环丙基, 2-羟基-环丙基, 1-羟基-环丁基, 2-羟基-环丁基, 等。

除非另外指出或指定，术语“C₃₋₄-环烷基(羟基)-C₁₋₃-烷基”指被 C₃₋₄-环烷基和羟基取代的直链或支链 C₁₋₃-烷基。所述 C₃₋₄-环烷基和羟基可以连接到 C₁₋₃-烷基的同一或不同碳原子上。优选地，所述 C₃₋₄-环烷基和羟基连接到同一碳原子上。示例性的“C₃₋₄-环烷基(羟基)-C₁₋₃-烷基”基团包括环丙基(羟基)-甲基。

除非另外指出或指定，术语“甲基-C₃₋₇-环烷基”指被一个或两个甲基取代的 C₃₋₇-环烷基。所述“甲基-C₃₋₇-环烷基”的实例包括 4-甲基环己基, 3,3-二甲基环戊基和 1-甲基环丙基。

除非另外指出或指定，术语“甲基-C₃₋₇-环烷氧基”指被一个或两个甲基取代的 C₃₋₇-环烷氧基。所述“甲基-C₃₋₇-环烷氧基”的实例包括 4-甲基环己氧基, 3,3-二甲基环戊氧基和 1-甲基环丙氧基。

除非另外指出或指定，术语“氟-C₃₋₇-环烷基”指被一个或两个氟原子取代的 C₃₋₇-环烷基。所述“氟-C₃₋₇-环烷基”的实例包括 2,2-二氟环丙基和 4-氟环己基。

除非另外指出或指定，术语“氟-C₃₋₇-环烷氧基”指被一个或两个氟原子取代的 C₃₋₇-环烷氧基。所述“氟-C₃₋₇-环烷氧基”的实例包括 2,2-二氟环丙氧基和 4-氟环己氧基。

除非另外指出或指定，术语“芳基”指具有至少一个芳环并具有 6-14 个，优选 6-10 个碳原子的一个、两个或三个环(优选一个或两个环)的烃环体系。芳基的实例是苯基，并环戊二烯基，茚基，茚满基，1,2,3,4-四氢萘基, 1-萘基, 2-萘基, 芴基和蒽基。所述芳环可以被任选地取代。同样地，芳氧基指与氧原子连接的芳基。

芳基可以通过任何可用的环碳连接于分子的其余部分，不管所述环碳是在芳环中还是在部分饱和的环中。

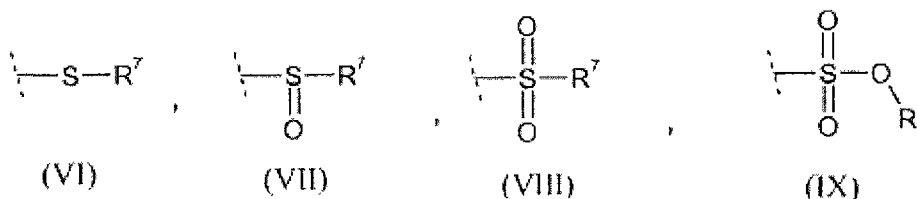
术语"杂芳基"指单环或二环芳环体系，其中仅有一个环需要是芳族的，并且所述杂芳基部分可以通过任何环中的碳或氮原子连接于分子的其余部分，并且具有 5-10 个环原子(单环或二环)，其中一个或多个环原子不是碳，例如是氮，硫，氧和硒。所述杂芳基环的实例包括呋喃基，吡咯基，噻吩基，噁唑基，异噁唑基，咪唑基，噻唑基，异噻唑基，咪唑并噻唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，苯并二氢吡喃基，喹啉基，吲哚基，异吲哚基，二氢吲哚基，异二氢吲哚基，吡唑基，吡啶基，哒嗪基，喹啉基，异喹啉基，苯并呋喃基，二氢苯并呋喃基，苯并间二氧杂环戊烯基，苯并二噁烯基，苯并噻吩基，苯并咪唑基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，和苯并三唑基。如果二环杂芳基环被取代，其可以在任何环中被取代。

除非另外指出或指定，术语“杂环”指具有 4-10 个环原子的非芳族(即，部分或完全饱和的)单或二环体系，所述环原子中具有至少一个杂原子如 O, N, 或 S，并且其余的环原子是碳。优选地，“杂环”是指具有 4-7 个环原子的完全饱和的非芳族单环体系，并且其中一个或两个原子是选自 O、N 和 S 的杂原子并且其余的环原子是碳。杂环基的实例包括哌啶基，四氢吡喃基，四氢呋喃基，氮杂茛基，氮杂环丁烷基，吡咯烷基，吗啉基，咪唑啉基，硫代吗啉基，吡喃基，二噁烷基，和哌嗪基。当在杂环基中出现时，硫原子可以任选地以氧化形式存在(即，S=O 或 O=S=O)。

除非另有说明或指示，术语“碳环”指的是具有 3 到 6 个碳环原子的非芳族(即，部分或完全饱和的)单环体系。碳环的实例包括环丙烷，环丁烷，环戊烷，环己烷，环戊烯，环己烯。

除非另外指出或指定，术语“卤素”是指氟，氯，溴或碘。

术语-S(O)_eR⁷，其中 e 是 0, 1, 2 或 3，具有由式(VI)–(IX)举例说明的含义：



术语“内酰胺”指的是选自 2-吡啶酮-1-基, 2-吡咯烷酮-1-基和 2-哌啶酮-1-基的内酰胺基团。

术语“磺内酰胺”指的是选自四氢-1,1-二氧(dioxido)-2H-1,2-噻嗪-2-基和 1,1-二氧-2-异噻唑烷基的磺内酰胺基团。

除非另外指出或指定, 术语“氧基”指=O(即, 通过双键接合到碳原子的氧原子)。

“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或事实可能发生, 但是不必定发生, 并且所述描述包括其中事件或事实发生和其中事件或事实不发生的情况。

“药用的”是指用于制备药物组合物, 其通常是安全的、非毒性的并且既不是生物学上也不是其它方面不合乎需要的, 包括用于兽医应用以及人的药物应用。

“治疗”用于本文时包括预防所谓的疾病或病症, 或当疾病一旦形成时来改善或消除它。

“有效量”指这样的化合物的量, 其对于被治疗的受试者赋予治疗效果。所述治疗效果可以是客观的(即, 可通过某种测试或标记物来测量)或主观的(即, 受试者给出效果的指示或感觉效果)。

术语“前药形式”意指药用衍生物, 如酯或酰胺, 所述衍生物在体内被生物转化以形成活性药物。参考 Goodman 和 Gilman's, *The Pharmacological basis of Therapeutics*(治疗剂的药理学基础), 第 8 版., Mc-Graw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs(药物的生物转化)", 第 13-15 页; 和 Richard B. Silverman 的"The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action"(药物设计和药物作用的有机化学原理), Richard B. Silverman. 第 8 章, 第 352 页.(Academic Press, Inc.(学术出版社有限公司)1992. ISBN 0-12-643730-0)。

使用下列缩写:

eq. 是指当量

CV 是指变动系数,

DCM 是指二氯甲烷,

DMSO 是指二甲亚砜,

EDTA 是指乙二胺四乙酸,
EGTA 是指乙烯双(氧乙烯基次氨基)四乙酸,
HEPES 是指 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸,
HPLC 是指高效液相色谱,
LSD 是指麦角酸, 二乙胺,
MeCN 是指乙腈,
SPA 是指闪烁亲近测定法
TFA 是指三氟乙酸,
THF 是指四氢呋喃,
UV 是指紫外线,
MeOH 是指甲醇,
MW 是指微波炉,
Boc 是指叔丁氧基羰基,
LAH 是指氢化铝锂,
TEA 是指三乙胺。

对于本文所述的化合物,所有可能的异构体形式(纯的对映异构体,非对映异构体,互变异构体,两种对映异构体的外消旋混合物和不等的混合物)在本发明的范围内。所述化合物还可以以顺式或反式 *E*-或 *Z*-双键异构体形式存在。意欲包括所有的异构体形式。

式(I)的化合物可以原样使用,或如果适合时作为其药用盐(酸或碱加成盐)使用。上述提及的药用加成盐意欲包括化合物能够形成的治疗活性的非毒性酸和碱加成盐形式。可以通过用适合的酸处理碱形式而将具有碱性性质的化合物转化为它们的药用酸加成盐。示例性的酸包括无机酸,如盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸,磷酸;和有机酸如甲酸,乙酸,丙酸,羟基乙酸,乳酸,丙酮酸,乙醇酸,马来酸,丙二酸,草酸,苯磺酸,甲苯磺酸,甲磺酸,三氟乙酸,富马酸,琥珀酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,水杨酸,对氨基水杨酸,双羟萘酸,苯甲酸,抗坏血酸等。示例性的碱加成盐形式是钠盐,钾盐,钙盐和与药用胺形成的盐,所述药用胺如例如氨,烷基胺,苄基和氨基酸如例如精氨酸和赖氨酸。术语加成盐用于本文时还包括化合物及其盐能够形成的溶剂合物,如例如水合物,醇化物等。

对于临床应用，可将本发明的化合物配制为用于口服，直肠，肠胃外或其它施用方式的药物制剂。药物制剂通常通过将活性物质或其药用盐与常规药物赋形剂混合而制备。赋形剂的实例是水，明胶，阿拉伯树胶，乳糖，微晶纤维素，淀粉，淀粉羟乙酸钠，磷酸氢钙，硬脂酸镁，滑石，胶体二氧化硅等。所述制剂还可以包含其它药用活性剂和常规添加剂，如稳定剂，湿润剂，乳化剂，调味剂，缓冲剂等。通常，活性化合物的量在制剂的 0.1-95 重量%之间，优选地在用于肠胃外的制剂的 0.2-20 重量%之间和更优选地在用于口服应用的制剂的 1-50 重量%之间。

所述制剂还可以通过已知方法如成粒，压制，微囊化，喷涂等进行制备。所述制剂可以通过常规方法以片剂，胶囊，颗粒，粉末，糖浆，混悬剂，栓剂或注射剂等剂型进行制备。液体制剂可以通过将活性物质溶解或悬浮在水或其它适合的赋形剂中进行制备。片剂和颗粒可以以常规方式进行包衣。

在另一个方面中，本发明涉及制备本文任一分子式的化合物的方法，所述方法包括使本文所述的分子式的任何一种或多种化合物反应，包括本文所述的任一方法。上述式(I)的化合物可以通过常规方法或以类似于常规方法的方式进行制备。

可以进行上述方法以得到本发明的化合物，其以游离碱的形式或作为酸加成盐的形式存在。可以根据从碱化合物制备酸加成盐的常规方法，通过将游离碱溶解在适合的有机溶剂中并用酸处理该溶液获得药用酸加成盐。形成加成盐的酸的实例在上面提及。

式(I)的化合物可以具有一个或多个手性碳原子，并且它们可以因此以旋光异构体的形式获得，例如作为纯的对映异构体，或作为对映异构体的混合物(外消旋物)或作为包含非对映异构体的混合物获得。分离旋光异构体的混合物以获得纯的对映异构体是本领域已知的并且可以例如通过具有光学活性(手性)酸的盐的分步结晶或通过在手性柱上的色谱分离而获得。

在本文所述的合成途径中所用的化学品可以包括例如溶剂，试剂，催化剂和保护基和去保护基试剂。上述方法还可以在本文特别描述的步骤之前或之后另外包括步骤以增加或去除适合的保护基，从而最终容许合成所

述化合物。

此外，可以以交替的次序或顺序进行各种合成步骤以获得需要的化合物。用于合成可应用的化合物的合成化学转化是本领域已知的并且包括，例如在 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*(有机转化大全), VCH 出版商(1989); L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*(用于有机合成的 Fieser 和 Fieser's 试剂), John Wiley 和 Sons(1994); 和 L. Paquette, 编辑., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*(有机合成的试剂的百科全书), John Wiley 和 Sons(1995)及其再版中描述的那些。

制备式(I)的化合物的必要的原材料是本领域已知的或可以以类似制备已知化合物的方式进行制备。

具体化合物的剂量水平和给药频率将根据各种因素而变化，所述因素包括所用的具体化合物的效力，代谢稳定性和所述化合物的作用时间长度，患者的年龄，体重，一般健康，性别，饮食，施用的方式和时间，排泄速率，药物组合，待治疗的疾病的严重性，和患者正在进行治疗。每日剂量可以例如在约 0.001 mg 到约 100 mg/kg 体重的范围内，以单次或多次剂量给药，例如每次约 0.01 mg 到约 25 mg。一般情况下，所述剂量口服给药，但是也可以选择肠胃外给药。

现在，本发明将通过下面的非限制性实施例进一步举例说明。下面具体的实施例仅被解释为举例说明性的，而不以任何方式对公开内容的其它部分进行限定。不需要进一步阐释，相信本领域技术人员可以基于本文的描述，以最充分的程度使用本发明。特此将本文引用的所有的出版物完全结合在本文作为参考。

方法

^1H 核磁共振(NMR) 和 ^{13}C NMR 在 Bruker Advance DPX 400 分光光度计上分别以 400.1 和 100.6 MHz 进行记录，或备选地，在 Varian Inova 400 分光光度计上分别以 400 和 100.5 MHz 进行记录，或备选地，在 Bruker NMR 500 分光光度计上分别以 500.1 MHz 和 125.1 MHz 进行记录，或备选地，在 JEOL eclipse 270 分光光度计上分别以 270.0 MHz 和 67.5 MHz

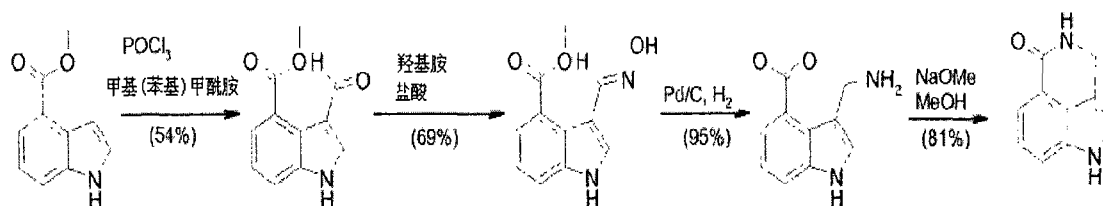
进行记录。使用残余的溶剂作为内标记录所有的光谱。

根据实施例中详述的实验细节，在水 Waters/Micromass 平台 ZQ 系统上进行制备 HPLC/MS，并且在 Gilson 系统上进行制备 HPLC/UV。使用安捷伦(Agilent) 1100 系列液相色谱/质量选择检测器(MSD)进行分析 HPLC-MS，以获得目标分子的假分子 $[M+H]^+$ 离子。在 Merck 硅胶 60(230-400 目)上进行制备快速(flash)色谱法。使用 ACD Name 6.0 来命名化合物(或其后来的形式)。用个人化学 Smith 产生者(Personal Chemistry Smith Creator)，使用 0.5-2 mL 或 2-5 mL Smith 处理瓶进行微波反应，所述瓶配有铝帽和隔片。

中间体 1

3,4-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-5(1H)-酮

此中间体根据文献程序(M. E. Flaugh, T. A. Crowell, J. A. Clemens, B. D. Sawyer *J. Med. Chem.* (药物化学杂志) 1979, 22, 63-68)制备。



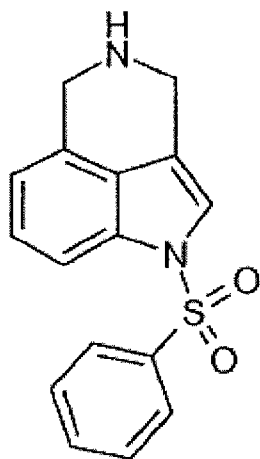
中间体 2

1-(苯基磺酰基)-3,4-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-5(1H)-酮

将苯磺酰氯(140 mg, 0.79 mmol), NBu_4HSO_4 (24 mg, 0.07 mmol)和 4M NaOH(2 mL)水溶液以此顺序加入到在 DCM(10 mL)中的 3,4-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-5(1H)-酮，中间体 1(124 mg, 0.72 mmol)中。将反应在室温搅拌 2 h，然后用水和 DCM 萃取(x2)。产物看起来仅部分地可溶于 DCM 中，将水层中的一些固体物质滤出并且加入到 DCM 层中，将其浓缩并干燥，以提供作为淡棕色固体的 227 mg 标题化合物。MS m/z 313 $[M+H]^+$ 。

实施例 1

1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉

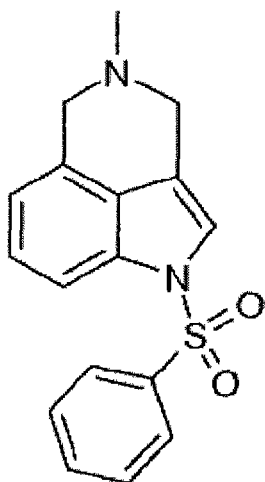


将 $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ (205 μL , 2.2 mmol) 在 5 分钟内逐滴加入到连续回流 2.5 h 的 1-(苯基磺酰基)-3,4-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-5(1H)-酮即中间体 2, (225 mg, 0.72 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中的回流混合物中。加入另外两份 $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ (100 $\mu\text{L} \times 2$) (在加入之间进行 2.5 h 回流)。在最后的加入以后连续回流 5 h, 然后室温过夜。通过加入在 MeOH 中的 HCl (1.25 M, 4 mL) 并回流 1 h 猝灭反应。

将溶剂蒸发并且将粗混合物用 DCM (x2) 和饱和 Na_2CO_3 (水溶液) 萃取。将有机层合并、干燥和浓缩。通过快速柱色谱法 (在 DCM 中的 3-5% MeOH) 进行纯化, 其提供了 66 mg 作为浅褐色固体的标题化合物。MS m/z 299 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

实施例 2

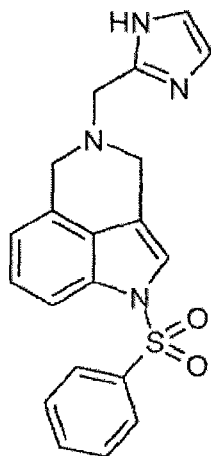
4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉三氟乙酸盐



将甲醛(在水中 37%, 55 μ L, 0.76 mmol)和 NaBH₃CN(104 mg, 1.65 mmol)加入到在无水 MeCN(3 mL)中的实施例 1 的 1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉(23 mg, 0.07 mmol)中。在 130°C 将反应物用微波辐射 10 分钟, 过滤和浓缩。粗产物通过制备 HPLC(YMC 柱 150x30 mm, 20-50% MeCN, 0.1% TFA)纯化。这提供了 17mg 作为棕色胶状物的标题化合物。MS m/z 313[M + H]⁺。

实施例 3

4-(1H-咪唑-2-基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉双(三氟乙酸盐)



使用 1H-咪唑-2-甲醛(carbaldehyde)(16 mg, 0.18 mmol), AcOH(46 μ L, 0.81 mmol), Na(OAc)₃BH₃(51 mg, 0.24 mmol)和在无水 THF(4 mL)中的实施例 1 的 1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉(27 mg, 0.08 mmol)进行实施例 2 的实验。制备 HPLC(YMC 柱 150x30 mm, 32-62% MeCN, 0.1% TFA)。这提供了 1.7mg 作为棕色胶状物的标题化合物。MS m/z 379[M + H]⁺。

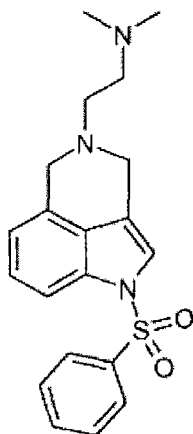
中间体 3

1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉

在 N₂ 下, 将 LAH(在 THF 中 1M, 8.7 mL, 8.7 mmol)加入到在无水 THF 中的 3,4-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-5(1H)-酮即中间体 1(300 mg, 1.72 mmol)(仅部分溶解)中。将混合物在回流下搅拌 2 h 并且在 1 h 以后注意到从浅棕色至绿色的颜色改变。将水(330 μ L), NaOH(水溶液, 15%, 330 μ L)和水(1.0 mL)以此顺序加入并且将产生的沉淀滤出。将洗出液干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩, 以提供粗产物。该物质在没有进一步纯化的情况下使用。

实施例 4

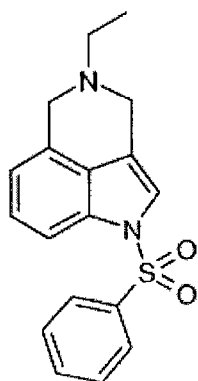
N,N-二甲基-2-[1-(苯基磺酰基)-1,5-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-4(3H)-基]乙胺双(三氟乙酸盐)



将 1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉即中间体 3(45 mg, 0.28 mmol), NEt_3 (236 μL , 1.71 mmol)和 N,N -二甲基甘氨酸氯酸盐(90 mg, 0.57 mmol)通过超声溶解在无水的 DCM(10 mL)中, 并且在室温搅拌 1.5 h。将混合物用 DCM(x2)和饱和 Na_2CO_3 /盐水水溶液萃取。将有机层合并、干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩, 以提供 69 mg 粗物质。将此物质的 2/5(28 mg, 0.12 mmol)加入到无水 THF(3 mL, 不溶解)中, 并且加入 LAH(在 THF 中 1M, 0.575 mL, 0.575 mmol)。将混合物在回流下搅拌 60 分钟。(澄清溶液)。加入水(22 μL), 15% NaOH 水溶液(22 μL)和水(66 μL), 并且将产生的沉淀滤出。将洗出液干燥(Na_2SO_4)、过滤和浓缩, 以提供 26 mg 粗物质。将此粗物质的一半(13 mg, 0.057 mmol)溶解在无水的 THF(2 mL)中并且加入 NaH (60%分散在矿物油中, 11 mg, 0.28 mmol)。将混合物在环境温度搅拌 50 分钟, 然后加入在无水的 THF(0.5 mL)中的苯基磺酰氯(8 mL, 0.06 mmol), 并且继续搅拌 1 h。将反应在冰浴上冷却, 并且用 2 滴水猝灭, 用 1 滴浓 HCl 酸化并浓缩。粗产物通过制备 HPLC(ACE 柱 50x21.1 mm, 16-46% MeCN , 0.1% TFA)纯化。这提供了 15 mg 作为无色固体的标题化合物。MS m/z 370 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 5

4-乙基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉三氟乙酸盐

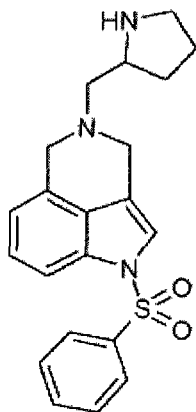


将乙醛(11 μL , 0.18 mmol), AcOH (34 μL , 0.60 mmol)和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}_3$ (52 mg, 0.24 mmol)加入到在无水的 THF(3 mL)中的实施例 1 的

1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉(18 mg, 0.06 mmol)中。在 130℃, 将反应混合物用微波辐射 12 分钟, 过滤并浓缩。粗产物通过制备 HPLC(ACE 柱 50x21.1 mm, 15- 45% MeCN, 0.1% TFA)纯化。这提供了 8 mg 作为无色胶状物的标题化合物。MS m/z 127[M + H]⁺。

实施例 6

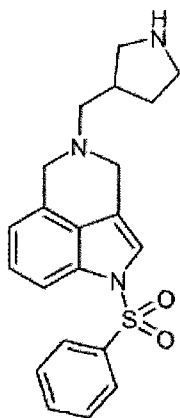
1-(苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-2-基甲基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉双(三氟乙酸盐)



将 2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(18 mg, 0.09 mmol), AcOH(17 μ L, 0.30 mmol)和 Na(OAc)₃BH₃(26 mg, 0.12 mmol)加入到在无水 THF(3 mL)中的实施例 1 的 1-(苯基磺酰基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉(9 mg, 0.03 mmol)中。在 130℃, 将反应混合物用微波辐射 12 分钟, 过滤并浓缩。将残余物溶解在 MeOH/浓 HCl(4:1, 1.5 mL)中, 并且在 100℃用微波辐射 3 分钟, 过滤并浓缩。粗产物通过制备 HPLC(ACE 柱 50x21.1 mm, 11- 41% MeCN, 0.1% TFA)纯化。这提供了 11 mg 作为浅黄色胶状物的标题化合物。MS m/z 382[M + H]⁺。

实施例 7

1-(苯基磺酰基)-4-(吡咯烷-3-基甲基)-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉三氟乙酸盐



使用 3-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(18 mg, 0.09 mmol)进行实施例 6 的实验。制备 HPLC(ACE 柱 50x21.1 mm, 9-39% MeCN, 0.1% TFA)。这提供了 11 mg 作为无色胶状物的标题化合物。MS m/z 382[M + H]⁺。

中间体 4

4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉

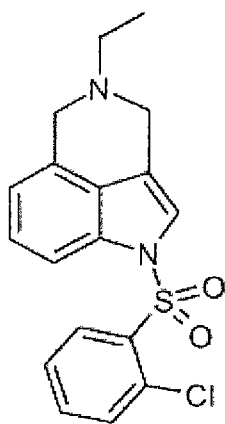
将 LiAlH₄(0.440 g, 11.6 mmol)逐份加入到在无水 THF(20 ml)中的 3,4-二氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉-5(1H)-酮即中间体 1(0.4 g, 2.32 mmol)的溶液中。将混合物回流 3 小时, 冷却, 用水性 THF 稀释并过滤。固体饼用 THF 洗涤(2x)并且将残余物蒸发, 以提供浅棕色固体。将此棕色固体溶解在 MeOH(20 ml)和乙醛(0.334 g, 7.6 mmol)中并且加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.482 g, 2.3 mmol)。将混合物搅拌 1 小时并蒸发至它的体积的一半, 并且在 1N Na₂CO₃ 和二氯甲烷之间分配。将有机相用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。通过使用在具有 1% NEt₃ 的二氯甲烷中为 10% MeOH 至 50% MeOH 的快速色谱法, 将粗产物纯化。收率: 142 mg。灰色固体。MS m/z 187[M + H]⁺。

实施例 8-11 中使用的用于磺酰化的一般步骤:

将 4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉即中间体 4(0.015 g, 0.081 mmol), 需要的磺酰氯(0.16 mmol)和四丁基硫酸氢铵(5 mg, 0.016 mmol)溶解在二氯甲烷(1 ml)中, 并且加入在水(0.3 ml)中的 NaOH(0.01 g, 0.24 mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 并且向每一个管形瓶中加入水(1 ml), 并且如上所述将有机层收集、蒸发并纯化。

实施例 8

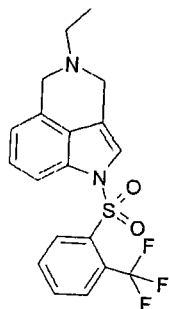
1-[(2-氯苯基)磺酰基]-4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉



磺酰氯: 2-氯苯基磺酰氯(34 mg, 0.16 mmol)。通过使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19x50 mm, 流率 25 ml/min, 50mM pH10 NH_4HCO_3 /ACN 的反相制备 HPLC 纯化, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。制备梯度开始 37。制备梯度停止 67。汇集最纯的级分并且蒸发乙腈。收率: 8.6 mg。浅黄色固体。MS m/z 361 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 9

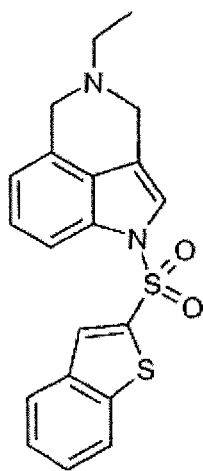
4-乙基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉



磺酰氯：2-(三氟甲基)苯磺酰氯(39 mg, 0.16 mmol)。通过使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19x50 mm, 流率 25 ml/min, 50mM pH10 NH_4HCO_3 /ACN 的反相制备 HPLC 纯化, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。制备梯度开始 39。制备梯度梯度停止 69。汇集最纯的级分并且蒸发。收率: 6.7 mg。棕色固体。MS m/z 395[M + H]⁺。

实施例 10

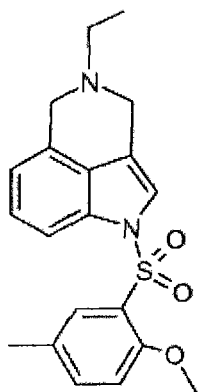
1-(1-苯并噻吩-2-基磺酰基)-4-乙基-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉



磺酰氯：1-苯并噻吩-2-磺酰氯(38 mg, 0.16 mmol)。通过使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19x50 mm, 流率 25 ml/min, 50mM pH10 NH_4HCO_3 /ACN 的反相制备 HPLC 纯化, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。制备梯度开始 44。制备梯度梯度停止 74。汇集最纯的级分并且蒸发。收率: 1.1 mg。黄色固体。MS m/z 383[M + H]⁺。

实施例 11

4-乙基-1-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)磺酰基]-1,3,4,5-四氢吡咯并[4,3,2-de]异喹啉



磺酰氯: 6-甲氧基-间甲苯磺酰氯(0.035 g, 0.16 mmol)。通过使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19x50 mm, 流率 25 ml/min, 50mM pH10 NH_4HCO_3 /ACN 的反相制备 HPLC 纯化, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。制备梯度开始 36。制备梯度梯度停止 66。汇集最纯的级分并且蒸发。收率: 0.5 mg。灰白色固体。MS m/z 371[M + H]⁺。

中间体 5

1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-4-甲醛

将 1H-吲哚-4-甲醛(24.8 g, 0.17 mol)溶解在无水 DMF(500 ml)中, 在冰浴中冷却, 并且加入 NaH(7.5 g(60%在油中悬浮物), 0.19 mol, 1.1 eq.)。在搅拌几分钟以后, 移去冷却浴并且将反应混合物在 Ar 下在室温搅拌 40 分钟。经由超声处理几分钟将不溶的 NaH 块分散在溶液中。将混合物在冰浴中冷却并且在 3 分钟内逐滴加入苯磺酰氯(23.9 ml, 0.188 mol, 1.1 eq.)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后缓慢倾倒到水(1 L)和 EtOAc(200 ml)的混合物中。将水相用 EtOAc 萃取(5x100 ml), 将油相用盐水(200 ml)萃取, 在 Na_2SO_4 上干燥并且蒸发。将残留物在使用石油醚/EtOAc(1:1)的二氧化硅快速柱(flash column)上纯化, 从而提供作为无色结晶固体的产物。收率: 45.5 g。MS m/z 286[M + H]⁺。

中间体 6

4-[(E)-2-硝基乙烯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚

将 1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-4-甲醛即中间体 5(45.4 g, 0.159 mol)溶解在硝基甲烷(300 ml)中, 并且加入乙酸铵(4.9 g, 0.064 mol, 0.4 eq.)。将混合物在回流下加热 4 小时并且在室温留置过夜。加入水(150 ml), 分离有机相。水相用 DCM 萃取(3x50 ml)。将合并的有机相用盐水洗涤并且在 Na₂SO₄ 上干燥。将粗物质(HPLC 纯度 85%)通过使用 DCM/EtOAc(8:1)作为洗脱剂的二氧化硅柱。将含有级分的产物蒸发至小的体积, 此时开始结晶。将黄色晶体过滤, 用石油醚/EtOAc(2:1)洗涤, 并且在真空中干燥。收率: 33.1 g。MS *m/z* 329[M + H]⁺。

中间体 7

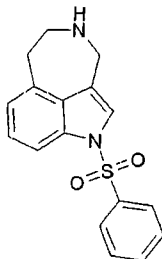
2-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-4-基]乙胺

将 4-[(*E*)-2-硝基乙烯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶即中间体 6(32.1 g, 97.8 mmol)与无水 THF(100 ml)混合, 搅拌 5 分钟, 然后加入无水 MeOH(400 ml)。将混合物在冰浴中冷却并且在 30 分钟的时期内加入小部分的硼氢化钠(14.8 g, 0.39 mol)。

NiB₂ 催化剂的制备: 将六水合氯化镍(II)(46.5 g, 0.196 mol)溶解在 MeOH(200 ml)中, 将溶液在冰浴中冷却, 并且在剧烈搅拌的情况下, 在 30 分钟内以小份加入硼氢化钠(22.3 g, 0.587 mol)(N.B.反应是剧烈放热的, 并且产生大量气体!)。在室温将黑色的悬浮液搅拌另外的 15 分钟。

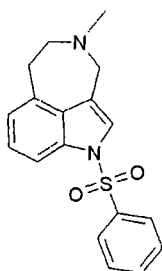
在 0°C, 将此催化剂悬浮液加入到主反应混合物中, 并且在 1 小时内以小的部分小心加入硼氢化钠(38 g, 1.0 mol)。将反应混合物在室温搅拌另外的 2 小时, 过滤通过 MeOH/NH₃ 水溶液浸渍的二氧化硅的垫进行。将二氧化硅垫用 MeOH/NH₃ 水溶液洗涤, 并且在真空中将 MeOH 蒸离滤液。向残留物中加入水(500 ml), 并且用二乙醚萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 蒸发, 并且将残留物在使用 DCM/MeOH/NH₃ 水溶液(40:8:0.5)的二氧化硅上纯化, 从而提供作为浆液的期望的胺。收率: 12.2 g。MS *m/z* 301[M + H]⁺。

实施例 12

1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茚并[3,4,5-*cd*]吡啶盐酸盐

将 2-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-4-基]乙胺即中间体 7(7.05 g, 23.5 mmol) 溶解在甲酸(70 ml)中, 并且加入甲醛溶液(14 ml, 作为在水中的 37% 溶胶, 187 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 20 小时, 倾倒入水(700 ml)中, 并且用 DCM 萃取。将 DCM 萃取液在水中的 2% NaOH 溶液(500 ml), 盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥并且蒸发。将残留物在使用 DCM/MeOH/NH₃ 水溶液(50:5:0.5)的二氧化硅上纯化, 从而提供作为浆液的期望的胺。将此物质溶解在 EtOAc 中并且逐滴加入在二噁烷中的饱和 HCl 溶液, 直至沉淀完全。将溶液用二乙醚稀释, 将盐滤出, 用二乙醚洗涤并干燥。将干燥的盐通过加热溶解在 *i*-PrOH/MeOH 中, 在旋转蒸发器(rotavap)上移去 MeOH, 并且缓慢加入二乙醚, 从而提供期望产物的结晶的灰白沉淀, 将所述沉淀过滤, 用醚洗涤并在真空中干燥。收率: 4.2 g。MS *m/z* 313[M + H]⁺。

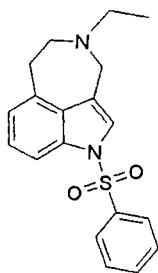
实施例 13

4-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茚并[3,4,5-*cd*]吡啶盐酸盐

将实施例 12 的 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[3,4,5-*cd*]吡啶盐酸盐(100 mg, 0.3 mmol)溶解在 THF(4 mL)中, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(203 mg, 1.0 mmol)和乙酸(191 mg, 3.2 mmol)。加入甲醛水溶液(37 %, 1 mL), 并且将反应混合物在 MW 中在 70°C 加热 300 s。蒸发反应混合物, 并且将粗产物通过使用系统 B, 100 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$ (36-66% MeCN)的制备 HPLC 纯化。产物被分离并转变为盐酸盐。15.2 mg 的纯产物作为黄色油分离, 收率 12%。MS m/z 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 14

4-乙基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[3,4,5-*cd*]吡啶盐酸盐



将实施例 12 的 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[3,4,5-*cd*]吡啶盐酸盐(70 mg, 0.2 mmol)溶解在 THF(4 mL)中, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(142 mg, 0.7 mmol)和乙酸(134 mg, 2.2 mmol), 加入乙醛(14.7 mg, 0.3 mmol), 并且将反应混合物在 MW 中在 70°C 加热 600 s。蒸发反应混合物, 并且将粗产物通过使用 Xterra 柱的制备 HPLC(33-63)纯化。产物被分离并转变为盐酸盐。12.9 mg 的纯产物作为澄清油分离。MS m/z 341 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 8

乙酸 2-硝基乙酯

此化合物根据 M. E. Flaugh, T. A. Crowell, J. A. Clemens, B. D. Sawyer *J. Med. Chem.*(药物化学杂志), **1979**, 22, 第 63-68 页制备。将乙酸酐(8.06 g,

79.0 mmol)和 NaOAc(1.45 g, 17.7 mmol)混合并加热。加入两滴吡啶。在 30-35℃, 在 30 分钟内向悬浮液中小心加入 2-硝基乙醇(6.45 g, 70.8 mmol)。其后将混合物在室温搅拌过夜。第二天早晨, 混合物含有未溶解的 NaOAc 和新的橙色沉淀。将反应混合物吸收在 CHCl₃ 和水之间, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 并且用 MgSO₄ 干燥。其后在减压下, 在 40℃蒸发溶剂。将余下的橙色油首先用氯仿一次, 接着用甲苯 5 次, 并且最后用氯仿共-蒸发, 以得到 6.90 g 纯的化合物。

中间体 9

3-(2-硝基乙基)-1*H*-吡啶-4-羧酸甲酯

将在二甲苯(50 mL)中的 1*H*-吡啶-4-羧酸甲酯(7.34 g, 41.9 mmol), 乙酸 2-硝基乙酯(6.90 g, 51.9 mmol)和 4-叔丁基儿茶酚(0.026 g, 0.16 mmol)中的溶液回流 6 小时。在减压下蒸发溶剂, 以提供残留的暗色油状原产物, 所述产物通过在使用乙酸乙酯-石油醚作为洗脱剂的二氧化硅上的短柱色谱法纯化。产物以 79%收率作为微黄色固体物质得到。Mp: 103℃。MS *m/z* 249[M + H]⁺。

中间体 10

1,3,4,5-四氢-6*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-6-酮

将 3-(2-硝基乙基)-1*H*-吡啶-4-羧酸甲酯即中间体 9(7.38 g, 29.8 mmol)通过加热溶解在甲醇(200 mL)中, 并且加入 2M HCl 水溶液(460 mL)。在剧烈搅拌的情况下, 逐份加入锌粉(46.2 g, 706 mmol)。

将产生的混合物在回流下加热 2 h。过滤热的反应混合物, 并且将滤液用 2M NaOH 水溶液(560 mL)处理, 并且再次过滤。滤饼用甲醇洗涤。在减压下移去甲醇, 并且将水性混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机溶液用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发至干燥。得到收率为 4.62 g 的微黄色结晶物质。从二氯甲烷-甲醇混合物的重结晶提供了非常高纯度的产物。Mp. 234℃。MS *m/z* 187[M + H]⁺。

中间体 11

1,3,4,5-四氢-6H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶和 2,2a,3,4,5,6-六氢-1H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶

将中间体 10(175 mg, 0.94 mmol)在室温加入到磷酰氯(1 mL)中。将溶液搅拌 15 分钟,并且在真空下,在室温移去过量的磷酰氯。得到的油被放置在高真空下历时 20 分钟,以移去残留的磷酰氯,然后溶解在甘醇二甲醚(4 mL)中。将溶液在冰中冷却,并且在剧烈搅拌下加入硼氢化钠(114 mg, 3 mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌 1 h,并且在冰中冷却,以及逐滴加入 10%盐酸(2 mL)。蒸发甘醇二甲醚并且加入水。在用醚萃取以后,向水溶液中加入氢氧化钠(至约 pH 10),随后用醚萃取。将碱性萃取液在 MgSO_4 上干燥并浓缩。粗产物用柱色谱法(SiO_2 : CHCl_3 : MeOH : NH_3 95:4.5:0.5)纯化并且直接在接下来的步骤中使用。在此分离中回收了 30% 的原材料。

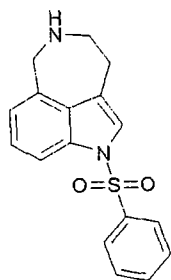
中间体 12

1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯

将 1,3,4,5-四氢-6H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶和 2,2a,3,4,5,6-六氢-1H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶即中间体 11(172 mg, 1 mmol)的纯的 1:1 混合物溶解在 DCM(10 mL)中,并且加入重碳酸二-叔丁基酯(436 mg, 2 mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜。移去溶剂并且通过色谱法(SiO_2 , 乙酸乙酯:环己烷 1:5)纯化残留物。期望的产物 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯是从产物的粗混合物分离的并且纯得足以用于接下来的步骤的合成。

实施例 15

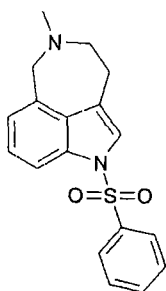
1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶



将 NaH(60%在矿物油中, 66 mg, 0.4 mmol)加入到在 800 μ L 无水的 DMF 中的 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(51 mg, 0.2 mmol)的溶液中。反应混合物在室温振荡 10 分钟, 并且加入苯基磺酰氯(66.2 mg, 0.4 mmol, 在 600 μ L 无水的 DMF 中)。反应混合物在室温振荡 10-20 分钟。通过加入 4 mL 甲醇和乙酸的混合物(1:1)猝灭反应。通过加入 4 mL TFA/DCM(1:1)的溶液进行 Boc-脱保护。将在 MeOH 中的 2M NH_3 加入到粗反应物中(2 X 10 mL), 并且在真空下移去溶剂。将粗产物通过使用系统 B, 100 mM NH_4HCO_3 /MeCN(10-50% MeCN)的制备 HPLC 纯化。50 mg 纯的产物作为灰白色固体分离。MS m/z 313 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 16

5-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚

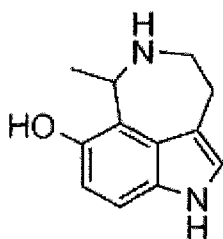


将实施例 15 的 1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚(34.4 mg, 0.11 mmol)溶解在 DME(2 mL)中, 并且加入甲醛(在水中的 37

重量%溶液, 0.1 mL, 1.1 mmol), 乙酸(0.05 mL, 0.7 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(156 mg, 0.7 mmol)。反应混合物在室温搅拌 24 h。通过加入 1 M NaOH(5 mL)猝灭反应。将水相(pH 约 14)分离, 然后用 DCM 萃取(3 X 5 mL)。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 并且用 MgSO_4 干燥。在真空下移去溶剂。20 mg 纯的产物作为灰白色固体得到。MS m/z 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 13

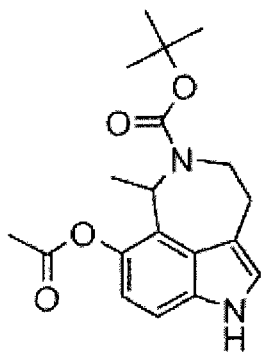
6-甲基-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-7-酚



向在 MeOH(200 mL)中的 5-羟色胺 $\cdot\text{HCl}$ (5.02 g, 23.6 mmol)的溶液中加入 TEA(200 mL), 并且将混合物在室温搅拌 30 分钟。然后将反应混合物放置在氧气气氛下(气球)并且在回流温度(68°C)搅拌 24 小时。在减压从棕色混合物蒸发溶剂, 并且将产生的油(10 g)塞填-施用(plug-applied)在二氧化硅柱(L=90 mm q=60 mm)上, 并且初始用约 2 个柱体积的 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/(25\% \text{NH}_3 \text{ 水溶液})$ 90/10/1, 随着用 80/20/2 进行色谱分离。汇集纯的级分并且在减压下蒸发溶剂, 以提供 0.41 g 棕色固体。MS m/z 203 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 14

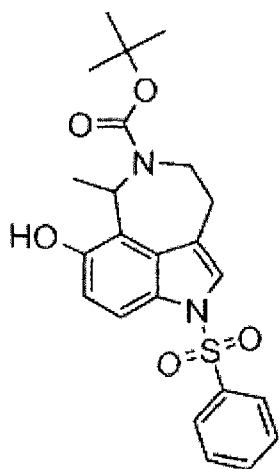
7-(乙酰氧基)-6-甲基-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯



向在 MeOH(10 mL)中的 6-甲基-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-7-酚即中间体 13(340 mg, 1.7 mmol)的溶液中加入(BOC)₂O(513 mg, 2.4 mmol), 并且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟(95%转化率)。加入吡啶(0.5 mL)并且将混合物在室温留置过夜。在减压下蒸发溶剂, 并且将产生的残留物溶解在吡啶(4 mL)中, 在冰浴上冷却, 加入 Ac₂O(1 mL), 并且使得搅拌的混合物缓慢达到室温过夜。将混合物在减压下浓缩, 并且将残留物用甲苯共蒸发两次。将暗棕色油(0.9 g)在二氧化硅柱上初始用 100% CHCl₃, 随后通过 CHCl₃/MeOH 99.5/0.5 色谱分离。对纯的汇集级分的蒸发产生 241 mg 的作为浅黄色油的标题化合物。MS *m/z* 289[M + H - 异丁烯]⁺。

中间体 15

7-羟基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*] 吲哚-5-羧酸叔丁酯

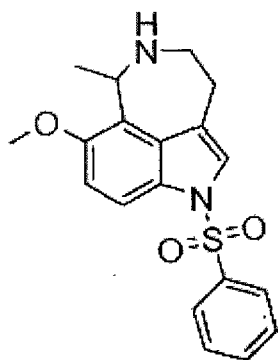


将在无水 DMF(4mL)中的 7-(乙酰氧基)-6-甲基-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂

草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 14(241 mg, 0.7 mmol)的溶液在冰浴上冷却, 加入苯磺酰氯(210 mg, 1.2 mmol), 并且随后在 1 分钟内以小份加入 NaH(34 mg, 1.4 mmol)。将混合物搅拌 2 分钟, 其后加入 2M NaOH(0.5 mL)并且将混合物在室温留置过夜。用水(10 mL)稀释混合物, 并且向棕色的混浊溶液中小心加入 HOAc(0.5 mL), 从而导致灰白色固体的沉淀。加入更多的水(20 mL), 并且将固体滤出并干燥, 以提供 245 mg 灰白色晶体。MS m/z 343[M + H- BOC]⁺。

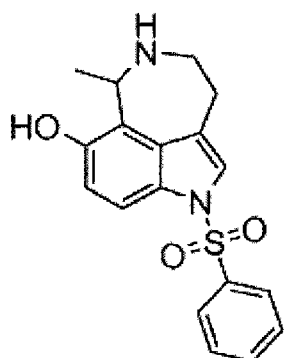
实施例 17

7-甲氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



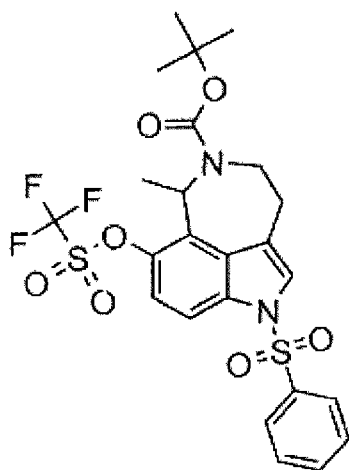
向在丙酮(10 mL)中的 7-羟基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 15(39 mg, 0.079 mmol)的溶液中加入 K₂CO₃(110 mg, 0.79 mmol), 随后加入 MeI(79 mg, 0.55 mmol), 并且将混合物在回流下加热过夜。在减压下从过滤的溶液蒸发溶剂, 并且将产生的油溶解在 DCM/TFA 50/50(1 mL)中并且在室温留置过夜。在减压下蒸发溶剂, 将产生的油溶解在具有一滴 25% NH₃ 水溶液的 MeOH 中, 并且通过制备 HPLC(Xterra C 18, 10 mM NH₄CO₃(pH 10) - CH₃CN)纯化粗产物, 以提供 11.9mg 作为棕色油的标题化合物。MS m/z 357[M + H]⁺。

实施例 18

6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-7-酚

将 DCM/TFA 的 50/50 混合物(1 mL)加入到 7-羟基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 15(16 mg, 0.036 mmol)中, 并且将混合物在室温搅拌 1 小时。在减压下蒸发溶剂并且通过制备 HPLC(Xterra C 18, 10 mM NH₄CO₃(pH 10) - CH₃CN)纯化粗产物, 以提供 6.9 mg 标题化合物。MS m/z 343[M + H]⁺。

中间体 16

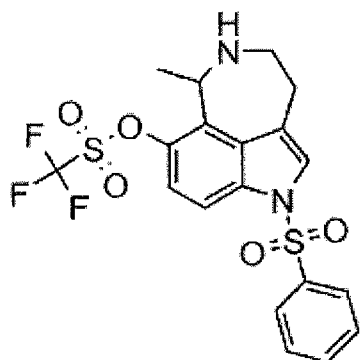
6-甲基-1-(苯基磺酰基)-7-[[三(氟甲基)磺酰基]氧基]-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯

将 7-羟基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 15(80 mg, 0.18 mmol), N-苯基三氟甲基磺酰亚胺(129 mg, 0.36 mmol) DCM(3 mL)和 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(70 mg,

0.54 mmol)混合到 16 mm 的具有旋盖的测试管中。将反应混合物在室温搅拌过夜, 将另外等量的 N-苯基三氟甲基磺酰亚胺和 DIPEA 与更多的 DCM(6 mL)一起加入, 并且将混浊的混合物再搅拌 2 天。用酸性(pH<1, HCl)冰水和盐水洗涤澄清溶液。在减压下蒸发溶剂, 并且将产生的固体用微量的冷 MeOH(1 mL)研制。将白色晶体滤出并干燥, 以提供 60 mg 产物。MS m/z 519[M + H - 异丁烯]⁺。

实施例 19

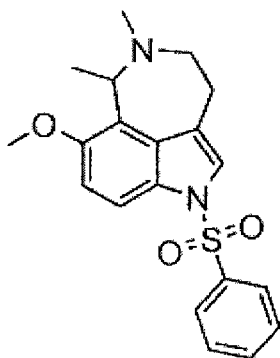
6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茚并[5,4,3-cd]吡啶-7-基三氟甲烷磺酸酯三氟乙酸盐



将 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-7-[[三氟甲基)磺酰基]氧基]-1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茚并[5,4,3-cd]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 16(12.6 mg, 0.022 mmol)溶解在 DCM/TFA 的 50/50 混合物(1 mL)中并且在室温留置 1 小时。通过制备 HPLC(ACE C8 5 mm, 含有 0.1% TFA - CH₃CN 的水)纯化蒸发的粗产物, 以提供 7.2 mg 作为浅棕色油的标题化合物。MS m/z 474[M + H]⁺。

实施例 20

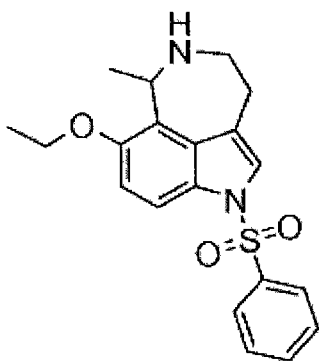
7-甲氧基-5,6-二甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茚并[5,4,3-cd]吡啶



向在 DCE(2 mL)中的实施例 17 的 7-甲氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂萆并[5,4,3-*cd*]吲哚 (11.4 mg, 0.032 mmol)中加入三乙酰氧基硼氢化钠(20 mg, 0.096 mmol), 随后加入一滴浓缩的甲醛水溶液(11 mg, 0.10 mmol), 并且将混合物在 40℃搅拌 1 小时。用 0.1 M NaOH 洗涤有机相 2 次, 并且通过制备 HPLC(Xterra C 18, 10 mM NH₄CO₃(pH 10) - CH₃CN)纯化来自蒸发的有机相的油, 以提供 7.5 mg 作为灰白色油的标题化合物。MS *m/z* 371[M + H]⁺。

实施例 21

7-乙氧基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂萆并[5,4,3-*cd*]吲哚



将 7-羟基-6-甲基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂萆并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 15(16 mg, 0.036 mmol), 丙酮(5 mL), K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol)和 EtI(34 mg, 0.22 mmol)加入到具有旋盖的 16mm 测试管中, 并且将悬浮液在 62℃搅拌过夜。在减压下从过滤的混合物蒸发溶剂, 并且将残留物溶解在 DCM/TFA 50/50(1 mL)中, 并且在室温留置 2

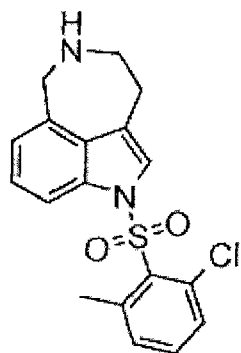
小时。在减压下蒸发溶剂，并且通过制备 HPLC(XterraC 18, 10 mM NH₄CO₃(pH 10) - CH₃CN)纯化粗产物，以提供 9.0 mg(67%)作为棕色油的标题化合物。MS m/z 371[M + H]⁺。

实施例 22-实施例 70 中使用的用于磺酰化的一般步骤：

将 NaH(95%；约 3 mg, 0.125 mmol, 2.5 eq)加入到在无水 CH₃CN(350 μ L)中的 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂萘并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.050 mmol)的浆液中。将管形瓶立即用 N₂ 冲洗，密封并在室温搅动 1.5 h。向反应混合物中加入(通过隔膜)溶解在无水 CH₃CN(150 μ L)中的磺酰氯(0.75 mmol, 1.5 eq)的溶液并且继续搅动 3 h。向该反应混合物中加入 TFA(100 μ L)，从而在 2-16 h 的反应时间以后提供脱保护的产物。将反应混合物用 H₂O(100 μ L)和 MeOH(约 1000 μ L)稀释，并且通过制备反相 HPLC(ACE C₈, 5 μ m 21x50mm, 流率 25ml/min, 0.1% TFA 在 MilliQ H₂O-CH₃CN 中)纯化，以提供作为相应的三氟乙酸盐的产物。将在 CH₃CN 中不溶的磺酰氯直接加入到作为固体的反应混合物中。

实施例 22

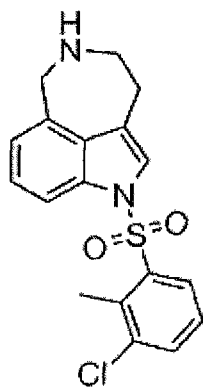
1-[(2-氯-6-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂萘并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-氯-6-甲基苯磺酰氯(17 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 13.3 mg 产物。MS(ESI) m/z 361[M + H]⁺。

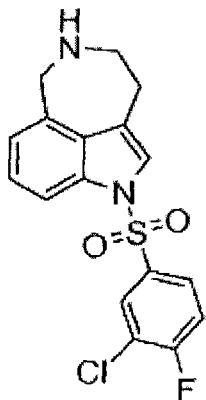
实施例 23

1-[(3-氯-2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



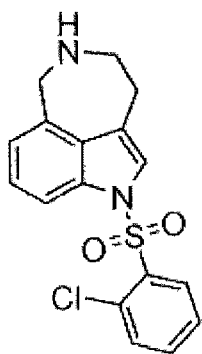
如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-氯-2-甲基苯磺酰氯(17 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 5.2 mg 产物。MS(ESI) m/z 361[M + H]⁺。

实施例 24

1-[(3-氯-4-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐

如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-氯-4-氟苯磺酰氯(17 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 10.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 365[M + H]⁺。

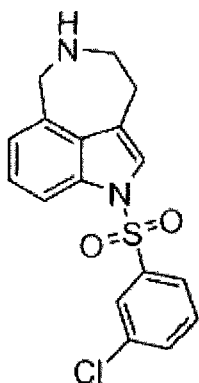
实施例 25

1-[(2-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐

如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-氯苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 11.7 mg 产物。MS(ESI) m/z 347[M + H]⁺。

实施例 26

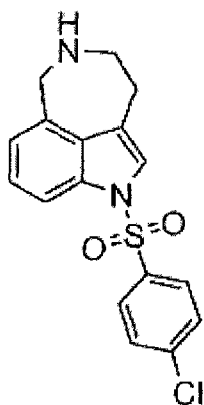
1-[(3-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-氯苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 1.2 mg 产物。MS(ESI) m/z 347[M + H]⁺。

实施例 27

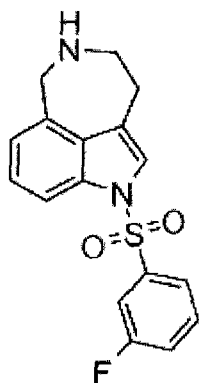
1-[(4-氯苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-氯苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 13.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 331[M + H]⁺。

实施例 28

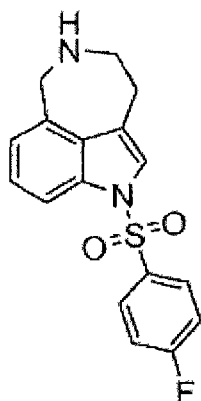
1-[(3-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-氟苯磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 9.7 mg 产物。MS(ESI) m/z 347[M + H]⁺。

实施例 29

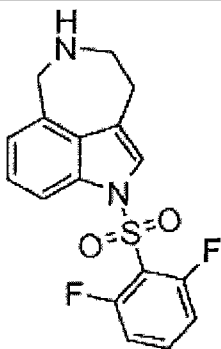
1-[(4-氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-氟苯磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 12.0 mg 产物。MS(ESI) m/z 331[M + H]⁺。

实施例 30

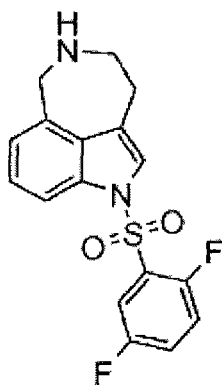
1-[(2,6-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,6-二氟苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 10.8 mg 产物。MS(ESI) m/z 349[M + H]⁺。

实施例 31

1-[(2,5-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐

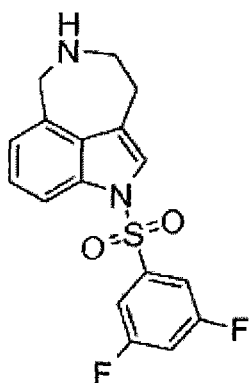


如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,5-二氟苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 9.4 mg 产物。MS(ESI) m/z 349[M + H]⁺。

实施例 32

1-[(3,5-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙

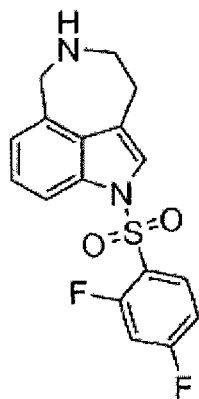
酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茚并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3,5-二氟苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 9.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 349[M + H]⁺。

实施例 33

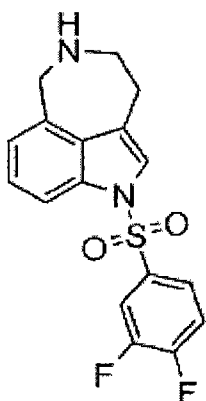
1-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茚并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茚并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,4-二氟苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 9.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 349[M + H]⁺。

实施例 34

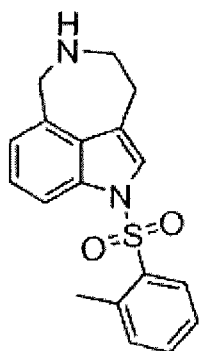
1-[(3,4-二氟苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3,4-二氟苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 7.4 mg (32%)产物。MS(ESI) m/z 349[M + H]⁺。

实施例 35

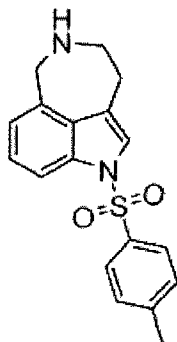
1-[(2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯,即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-甲基苯磺酰氯(14 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 8.2 mg 产物。MS(ESI) m/z 327[M + H]⁺。

实施例 36

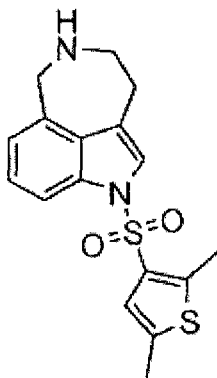
1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-甲基苯磺酰氯(14 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 12.5 mg 产物。MS(ESI) m/z 327[M + H]⁺。

实施例 37

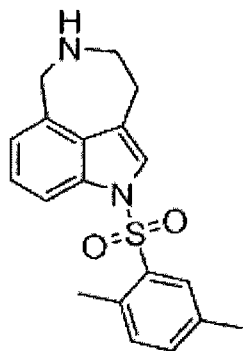
1-[(2,5-二甲基-3-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,5-二甲基噻吩-3-磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 9.8 mg 产物。MS(ESI) m/z 347[M + H]⁺。

实施例 38

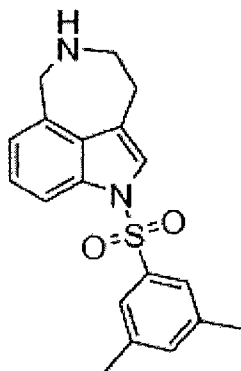
1-[(2,5-二甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,5-二甲基苯磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 12.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 341[M + H]⁺。

实施例 39

1-[(3,5-二甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚盐酸盐

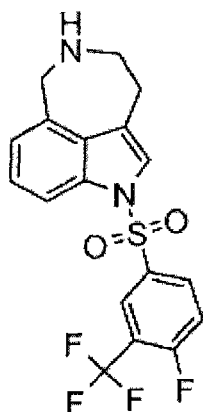


如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3,5-二甲基苯磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 8.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 341[M + H]⁺。

实施例 40

1-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚

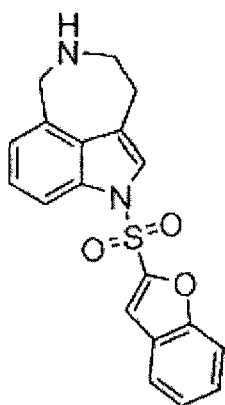
哌三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰氯(20 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 10.3 mg 产物。MS(ESI) m/z 399[M + H]⁺。

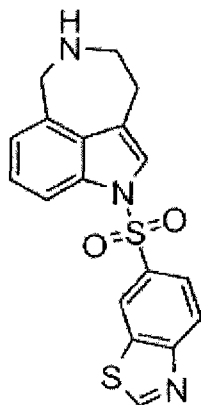
实施例 41

1-(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



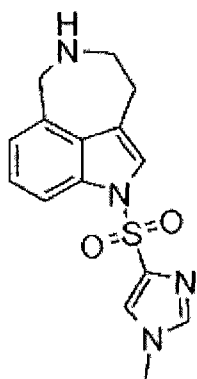
如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 3.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 353[M + H]⁺。

实施例 42

1-(1,3-苯并噻唑-6-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐

如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 1,3-苯并噻唑-6-磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 3.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 370[M + H]⁺。

实施例 43

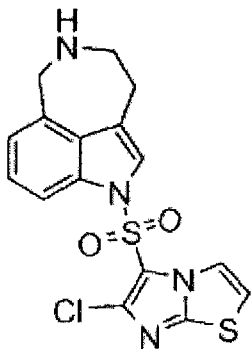
1-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐

如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺酰氯

(14 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 11.0 mg 产物。MS(ESI) m/z 317 $[M + H]^+$ 。

实施例 44

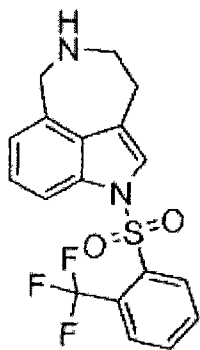
1-[(6-氯咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 6-氯咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-磺酰氯(19 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 3.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 393 $[M + H]^+$ 。

实施例 45

1-{[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐

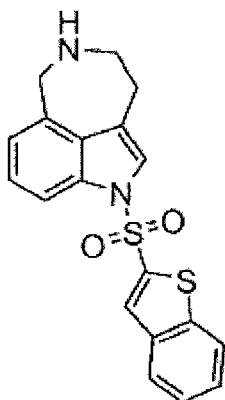


如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-(三氟甲基)苯磺酰氯(18

mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 1.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 381[M + H]⁺。

实施例 46

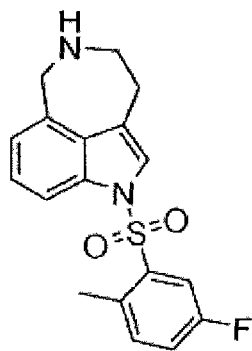
1-(1-苯并噻吩-2-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述, 从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 1-苯并噻吩-2-磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 9.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 369[M + H]⁺。

实施例 47

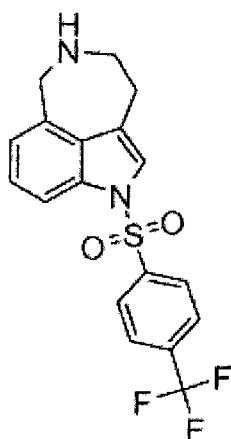
1-[(5-氟-2-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 5-氟-2-甲基苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 14.5 mg 产物。MS(ESI) m/z 345[M + H]⁺。

实施例 48

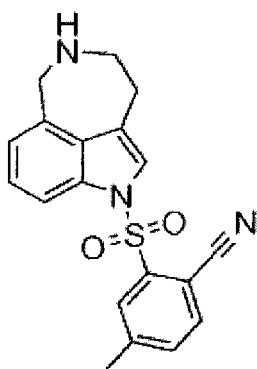
1-{{4-(三氟甲基)苯基}磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-三氟甲基 苯磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 13.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 381[M + H]⁺。

实施例 49

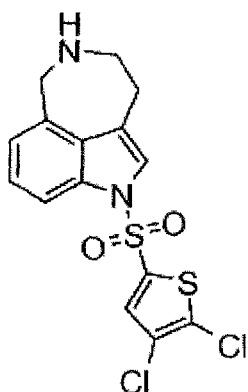
4-甲基-2-(3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吡啶-1-基磺酰基)苄腈三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-氰基-5-甲基苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 1.3 mg 产物。MS(ESI) m/z 352[M + H]⁺。

实施例 50

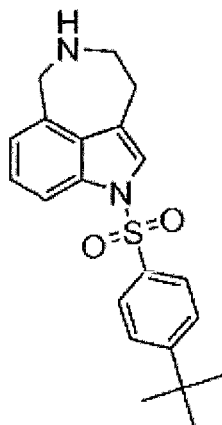
1-[(4,5-二氯-2-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4,5-二氯噻吩-2-磺酰氯(19 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 4.0 mg 产物。MS(ESI) m/z 387[M + H]⁺。

实施例 51

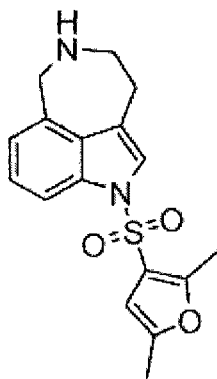
1-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-叔丁基苯磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 13.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 369[M + H]⁺。

实施例 52

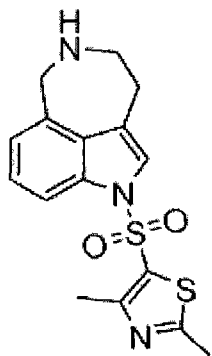
1-[(2,5-二甲基-3-呋喃基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,5-二甲基呋喃-3-磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 11.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 331[M + H]⁺。

实施例 53

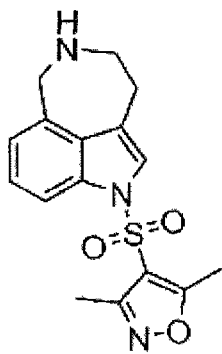
1-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 6.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 348[M + H]⁺。

实施例 54

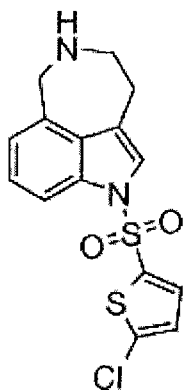
1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 7.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 332[M + H]⁺。

实施例 55

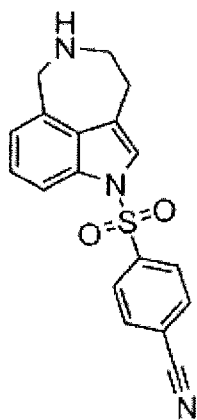
1-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 5-氯噻吩-2-磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 5.7 mg 产物。MS(ESI) m/z 353[M + H]⁺。

实施例 56

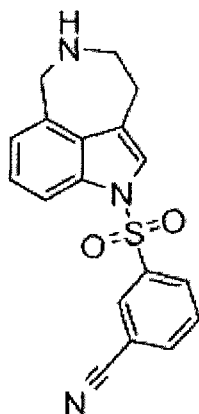
4-(3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-1-基磺酰基)苄腈三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-氰基苯磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 6.4 mg 产物。MS(ESI) m/z 338[M + H]⁺。

实施例 57

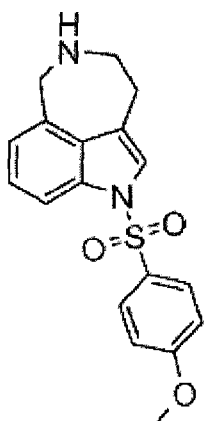
3-(3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-1-基磺酰基)苄腈三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-氰基苯磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 10.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 338[M + H]⁺。

实施例 58

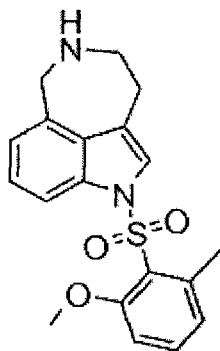
1-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-甲氧基苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 12.3 mg 产物。MS(ESI) m/z 343[M + H]⁺。

实施例 59

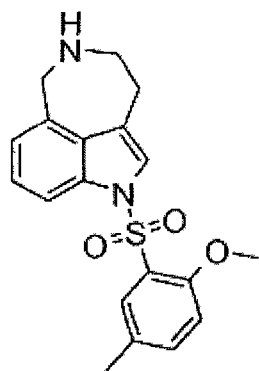
1-[(2-甲氧基-6-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-甲氧基-6-甲基苯磺酰氯(17 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 6.4 mg 产物。MS(ESI) m/z 357[M + H]⁺。

实施例 60

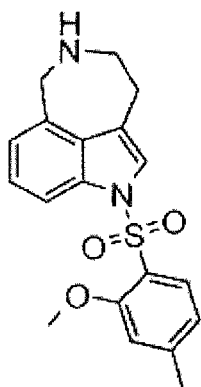
1-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-甲氧基-5-甲基苯磺酰氯(17 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 3.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 357[M + H]⁺。

实施例 61

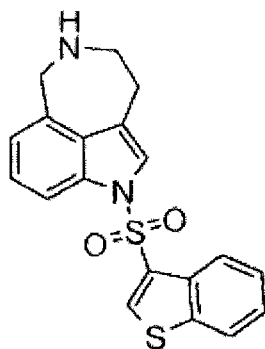
1-[(2-甲氧基-4-甲基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-甲氧基-4-甲基苯磺酰氯(17 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 17.4 mg 产物。MS(ESI) m/z 357[M + H]⁺。

实施例 62

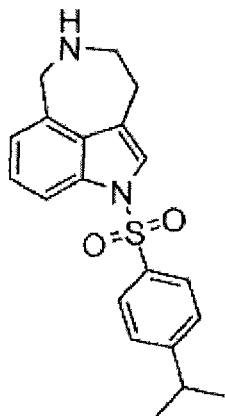
1-(1-苯并噻吩-3-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 1-苯并噻吩-3-磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 5.2 mg 产物。MS(ESI) m/z 369[M + H]⁺。

实施例 63

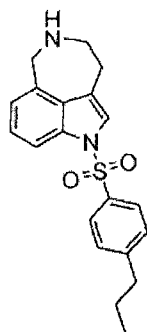
1-[(4-异丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-异丙基苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 9.5 mg 产物。NMR 光谱含有来自看起来是以 3:1 的比例的两个区域异构体(regioisomers)的信号。MS(ESI) m/z 355[M + H]⁺。

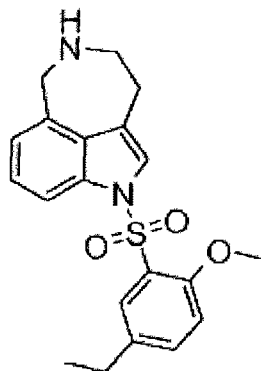
实施例 64

1-[(4-丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



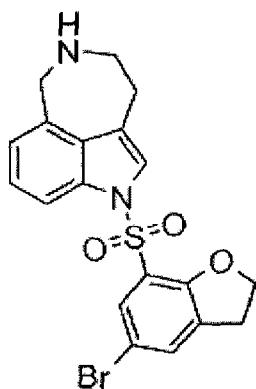
如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 4-正丙基苯磺酰氯(16 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 8.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 355[M + H]⁺。

实施例 65

1-[(5-乙基-2-甲氧基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐

如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 5-乙基-2-甲氧基苯磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物,以提供 9.1 mg 产物。MS(ESI) m/z 371[M + H]⁺。

实施例 66

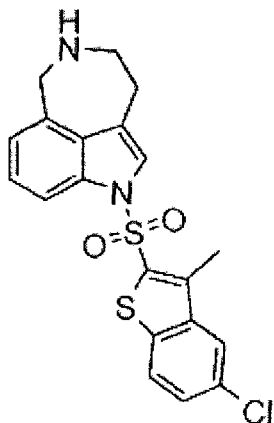
1-[(5-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐

如在以上一般步骤中所述,从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 5-溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃

-7-磺酰氯(22 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 3.9 mg 产物。MS(ESI) m/z 433[M + H]⁺。

实施例 67

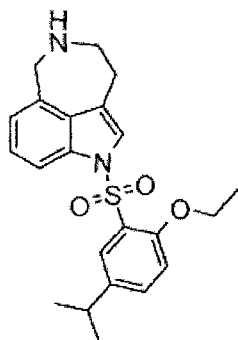
1-[(5-氯-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述, 从 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 5-氯-3-甲基-1-苯并噻吩-2-磺酰氯(21 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 4.2 mg 产物。MS(ESI) m/z 417[M + H]⁺。

实施例 68

1-[(2-乙氧基-5-异丙基苯基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶三氟乙酸盐

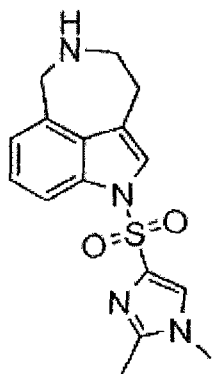


如在以上一般步骤中所述, 从 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂草并[5,4,3-cd]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 2-乙氧基-5-异丙基苯磺酰

氯(20 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 14.5 mg 产物。MS(ESI) m/z 399[M + H]⁺。

实施例 69

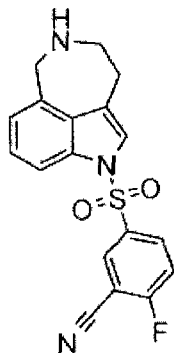
1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述, 从 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯(15 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 15.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 331[M + H]⁺。

实施例 70

2-氟-5-(3,4,5,6-四氢-1H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-1-基磺酰基)苄腈三氟乙酸盐

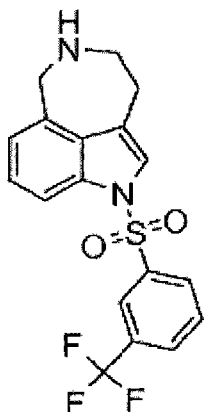


如在以上一般步骤中所述, 从 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-氰基-4-氟苯磺酰氯(17

mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 14.6 mg 产物。MS(ESI) m/z 356[M + H]⁺。

实施例 71

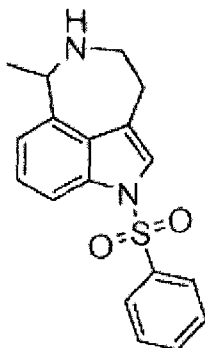
1-{[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶三氟乙酸盐



如在以上一般步骤中所述, 从 1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(14 mg, 0.05 mmol)和 3-三氟甲基苯磺酰氯(18 mg, 0.75 mmol)制备标题化合物, 以提供 1.7 mg 产物。MS(ESI) m/z 381[M + H]⁺。

实施例 72

6-甲基-1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶

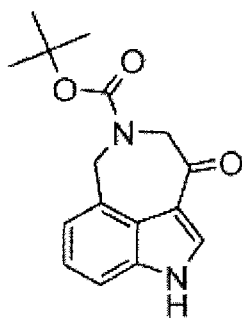


将在 MeOH(4 mL)中的 6-甲基-1-(苯基磺酰基)-7-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体

16(16 mg, 0.028 mmol)的溶液小心加入到含有 Pd/C(35 mg)的 16 mm 测试管中。将悬浮液用 N₂ 吹扫, 以一份加入甲酸铵(88 mg, 1.4 mmol), 将混合物用 N₂ 再次吹扫, 并且将混合物在室温搅拌超过 2 天。将脱三氟甲磺酰化(detriylated)的中间体通过制备 HPLC(ACE C8 5 mm, 含有 0.1% TFA - CH₃CN 的水)纯化。将纯的级分在减压下蒸发, 加入 DCM/TFA 50/50,(1 mL), 并且将混合物在室温留置 1 小时。粗产物通过制备 HPLC(Xterra C 18, 10 mM NH₄CO₃(pH 10) - CH₃CN)纯化, 以提供 0.8 mg 作为白色油的标题化合物。MS(ESI) m/z 326[M + H]⁺。

中间体 17

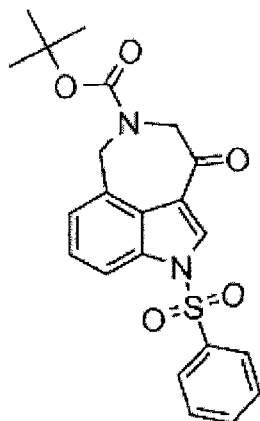
3-氧基-1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茚并[5,4,3-cd]吡啶-5-羧酸叔丁酯



在 N₂ 下, 在室温, 将 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茚并[5,4,3-cd]吡啶-5-羧酸叔丁酯即中间体 12 (100 mg, 0.37 mmol)和 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)(167 mg, 0.73 mmol)在 THF/水 9/1(8ml)中搅拌过夜。在用 40-65℃ 的石油醚中的 15-100% EtOAc 洗脱的 Biotage 制备快速柱上纯化化合物。得到 58 mg 标题化合物。MS(ESI⁺) m/z 231[M + H-异丁烯]⁺。

中间体 18

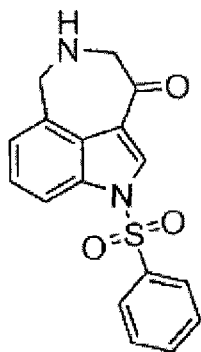
3-氧基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茚并[5,4,3-cd]吡啶-5-羧酸叔丁酯



将 3-氧基-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 17(50 mg, 0.17 mmol), 四丁基硫酸氢铵(8 mg, 0.01 mmol)和苯磺酰氯(25 μ l, 0.19 mmol)溶解在 DCM(2 ml)中。加入 2.5 M NaOH(77 μ l)。将混合物在室温搅拌 1 h。收集 DCM 相并且用 NaHCO₃(饱和)和水洗涤。蒸发提供了残留物, 将所述残留物在 45-60°的石油醚中的二氧化硅 8-66% EtOAc 上纯化。得到 42.4mg 的作为透明玻璃体的标题化合物。MS(ESI⁺) *m/z* 371[M + H - 异丁烯]⁺。

实施例 73

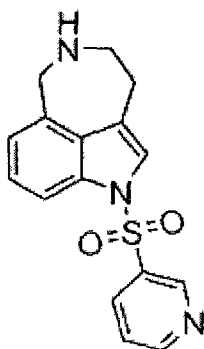
1-(苯基磺酰基)-1,4,5,6-四氢-3*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-3-酮三氟乙酸盐



将 3-氧基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5*H*-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 18(5.0 mg, 0.012 mmol)溶解在 DCM(1 ml)中。加入 TFA(0.5 ml)并且将溶液加热至沸腾。将溶剂蒸发。得到 5.2 mg TFA 盐。MS(ESI⁺) *m/z* 327[M + H]⁺。

实施例 74

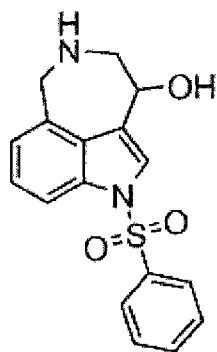
1-(吡啶-3-基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚双(三氟乙酸盐)



向在 DCM(2 mL)中的 1,3,4,6-四氢-5H-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 12(25 mg, 0.092 mmol)的溶液中加入四丁基硫酸氢铵(6.4 mg, 0.02 mmol), 2M NaOH(0.2 mL)和吡啶-3-磺酰氯*HCl(33 mg, 0.18 mmol)。将反应混合物在室温剧烈搅拌 1 小时。将另外的 2M NaOH(1 mL)加入到混合物中, 随后每小时加入一半当量的磺酰氯, 历时 4 小时。加入水(10 mL)并且将水相用 CHCl_3 洗涤 2 次, 并且将合并的有机相在减压下蒸发。向产生的油中加入 TFA/DCM 50/50(1 mL)并且将混合物在室温搅拌过夜。在减压下移去溶剂并且将粗产物用制备 HPLC(ACE C8 5 mm, 含有 0.1% TFA - CH_3CN 的水)纯化, 以提供 4.6 mg 标题化合物。MS(ESI) m/z 314 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例 75

1-(苯基磺酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-氮杂草并[5,4,3-*cd*]吲哚-3-酚三氟乙酸盐



将 3-氧基-1-(苯基磺酰基)-1,3,4,6-四氢-5H-氮杂茛并[5,4,3-*cd*]吲哚-5-羧酸叔丁酯即中间体 18,(11 mg, 0.03 mmol)溶解在 DCM(1 ml)中。加入 TFA(0.5 ml)并且将溶液加热至沸腾,然后蒸发。将残留物溶解在 EtOH(3 ml)中。加入硼氢化钠(7.5 mg, 0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 45 分钟。将溶液用乙酸酸化并且蒸发。在加入甲醇的情况下,将蒸发步骤重复两次。将粗产物通过制备 HPLC(ACE C8 5 mm,含有 0.1% TFA - CH₃CN 的水)纯化,以提供 7 mg 的标题化合物。MS(ESI) m/z 311[M + H - H₂O]⁺和 m/z 329[M + H]⁺。

生物学测试

可以使用本领域已知的体内和体外测试确定根据本发明的化合物与 5-HT₆ 受体结合的能力,以及用于药用的能力。

(a) 5-HT₆ 受体结合测试

根据 Boess F.G 等 Neuropharmacology(神经药理学) 36(4/5) 713-720, 1997 所述的一般方法,使用 [³H]-LSD 作为标记的配体,在用 5-HT₆ 受体转染的 HEK293 细胞中进行人 5-HT₆ 受体的结合亲和性实验。

材料:

细胞培养

将用人 5-HT₆ 受体转染的 HEK-293 细胞系在 Dulbeccos 改良 Eagles 培养基中培养,所述培养基包含 5 % 透析了的胎牛血清(Gibco

BRL10106-169), 0.5 mM 的丙酮酸钠和 400 $\mu\text{g/mL}$ 的遗传霉素(G-418) (Gibco BRL10131-019)。将细胞传代 1:10, 每周两次。

化学品

放射性配体 $[^3\text{H}]$ LSD 60-240 Ci/mmol, 获自 Amersham Pharmacia Biotech (阿莫仙药物科技), (Buckinghamshire, 英格兰)在乙醇中并贮存在 -20°C 。将化合物溶解于 100% DMSO 并用结合缓冲液稀释。

处理

将化合物在 Costar 96 孔 V-底聚丙烯板(Corning Inc. Costar, NY, 美国)中稀释。将样品在 Packard 光学平板(Optiplate)(Packard Instruments(Packard 仪器) B.V., Groningen, 荷兰)中温育。在存在 MicroscintTM 20 闪烁液 (Packard Bioscience(Packard 生物科学), Meriden, CT, 美国)的情况下, 在 Packard 24-孔 Barex 板(Packard Instruments (Packard 仪器)B.V., Groningen, 荷兰)中测量加入的放射性配体的总量。

缓冲液

结合缓冲液由 20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 , 和 1 mM, EDTA, pH 7.4 组成。

方法:

膜分离

将细胞在 24.5 x 24.5 mm 培养皿上培养到约 90%汇合。吸出培养基并在用冰冷的 PBS 洗涤后, 使用 25 mL Tris 缓冲液 (50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, pH 7.4)和窗式刮器(window scraper)将细胞刮掉。接着用 Polytron 匀浆器将细胞破碎, 并通过低速离心 1000x g 5 分钟来去除剩余的颗粒物质。最终, 通过高速离心(20 000x g)收集膜, 将其悬浮在结合缓冲液中, 并以等分试样冷冻在 -70°C 。

放射性配体结合

将冷冻的细胞膜解冻，立即用 Polytron 匀浆器再次匀浆，并在持续摇动管的条件下与 SPA 麦胚凝集素珠(Amersham Life Sciences(阿莫仙生物学), Cardiff, 英格兰)偶联 30 分钟。偶联后，将珠在 1000 g 离心 10 分钟，随后悬浮在 20 mL 结合缓冲液/96 孔板中。接着，通过加入放射性配体和测试化合物到珠-膜混悬液中来起始结合反应。在室温温育后，使测试板进行闪烁计数。

进行起始的 SPA 方法，除了所述膜制备自表达人 5-HT₆ 受体的 HEK293 细胞，而不是制备自 HeLa 细胞(Dinh DM, Zaworski PG, Gill GS, Schlachter SK, Lawson CF, Smith MW。确认在 HeLa 细胞膜中表达的人 5-HT₆ 受体：饱和结合研究，标准的 CNS 试剂的药理学曲线和 SPA 显影(The Upjohn Company Technical Report (Upjohn 公司技术报道)7295-95-064 1995;27 December(1995 年 12 月 27 日))。[³H]-LSD 的特异性结合是可饱和的，而非特异性结合与加入的放射性配体的浓度成线性增加。[³H]-LSD 以高亲和性结合于 5-HT₆ 受体。基于四个单独的实验，估计 K_d 值为 2.6± 0.2 nM。

在 3 nM 下的 [³H]-LSD，这是用在竞争性实验中的放射性配体浓度，其总结合典型地是 6000 dpm 而特异性结合超过 70%。当针对两种不同的膜制剂测试时，5-HT 导致浓度依赖性抑制 [³H]-LSD 结合，其总体平均 K_i 值为 236 nM。在三个实验中的测试间变异性显示 10% 的 CV，其平均 K_i 值为 173 nM (SD 30)，并且希尔系数为 0.94 (SD 0.09)。测试内变异是 3%(n=4)。所有的未标记配体以浓度依赖性方式置换 [³H]-LSD 的特异性结合，尽管是以不同的效力取代。参考化合物与 5-HT₆ 受体的亲和性的等级顺序是美赛西平(K_i 2 nM) > 米安色林(190 nM) ≈ 5-HT (236 nM) > 美西麦角 (482 nM) > 美舒麦角(1970 nM)。

蛋白质测定

用 BioRad 蛋白质测定确定蛋白质浓度(Bradford MM (1976) Anal. Biochem.(分析生物化学) 72:248-254)。使用牛血清白蛋白作为标准。

闪烁计数

在 Packard TopCount™ 闪烁计数器(Packard Instruments(Packard 仪器), Meriden, CT, 美国)中确定放射性活性, 其计数效率为约 20 %。在单独的实验组中确定计数效率。

饱和实验

将至少 6 个浓度的放射性配体(0.1-20 nM 的 [³H]-LSD)一式两份用在饱和和实验中。将特异性结合计算为在总的结合和非特异性结合之间的差异, 将其确定为在存在 5 μM 麦角乙脲的情况下放射性配体的结合。使用等式 1, 通过非线性回归分析确定 $B_{\max}$ 和解离常数 K_d 。 L_u 是未结合的放射性配体的浓度, 并且 y 是结合的量。

$$y = \frac{B_{\max} \cdot Lu}{Lu + Kd} \quad (\text{等式 1})$$

竞争性实验

将放射性配体的总的和非特异性结合分别以 8 次重复进行确定。在 11 个浓度上一式两份运行包含测试化合物的样品。在室温温育 3 小时。将 IC_{50} 值, 即抑制放射性配体的特异性结合的 50% 的测试化合物的浓度, 用非线性回归分析进行确定, 并使用等式 2 [Cheng Y.C. Biochem. Pharmacol(生物化学药物) 22, 3099-3108, 1973] 进行计算 K_i 值。

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{Kd}} \quad (\text{等式 2})$$

L = 放射性配体的浓度

K_d = 放射性配体的亲和性

(b) 5-HT₆ 固有活性测定

通过测量对表达人 5-HT₆ 受体的 HEK 293 细胞中 5-HT 诱导的 cAMP 的增加的抑制来表征针对人 5-HT₆ 受体的拮抗剂(见 Boess 等(1997) Neuropharmacology(神经药理学)36: 713-720)。简而言之,将 HEK293/5-HT₆ 细胞以 25,000 个/孔的密度接种在聚赖氨酸包被的 96-孔板中,并在 37°C,在 5% CO₂ 培养箱中培养在 DMEM (Dulbecco's 改良的 Eagle 培养基) (不含酚红)中达 48 小时,所述培养基包含 5% 透析了的胎牛血清。接着吸出培养基并用 0.1 ml 测试培养基(Hanks 平衡盐溶液,其包含 20 mM HEPES, 1.5 mM 异丁基甲基黄嘌呤和 1 mg/ml 牛血清白蛋白)替代。在加入 50 μl 溶解于测试培养基中的测试物质后,将细胞在+37°C,在 5% CO₂ 培养箱中温育 10 分钟。将培养基再次吸出,并使用放射性 cAMP 试剂盒(Amersham Pharmacia Biotech(阿莫仙药物生物科技), BIOTRAK RPA559)确定 cAMP 含量。通过使用式 $IC_{50,corr} = IC_{50} / (1 + [5HT] / EC_{50})$ 确定导致对 5-HT (在 [5-HT] = EC₅₀ 的 8 倍)诱导的 cAMP 增加的 50% 抑制的浓度来量化拮抗剂的效力。

根据本发明的化合物具有针对人 5-HT₆ 受体的选择亲和性,其 K_i 和 IC_{50,corr} 值在 0.1 nM 和 5 μM 之间,或在 50 nM 显示对 [³H]-LSD 的 % 抑制 ≥ 20 %,并且其是针对人 5-HT₆ 受体的拮抗剂、激动剂或部分激动剂。

表 1

对 h5-HT₆ 受体的结合亲和性(K_i)

实施例	K _i (nM)
5	21
13	6

表 2

对 h5-HT₆ 受体的拮抗剂效力

实施例	IC _{50,corr} (nM)
3	28
15	8

(c) 食物摄取减少的体内测试

对于 5-羟色胺和食物摄取的综述, 见 Blundell, J.E.和 Halford, J.C.G. (1998) Serotonin and Appetite Regulation. Implications for the Pharmacological Treatment of Obesity (5-羟色胺和食欲调节。对于肥胖症药物治疗的启示)。CNS Drugs(CNS 药物)9:473-495。

选择肥胖(ob/ob)小鼠作为初始动物模型来进行筛选, 这是因为这种突变小鼠消耗大量的食物, 导致高信噪比。为了进一步证实和比较功效数据, 还在野生型(C57BL/6J)小鼠中研究所述化合物对食物消耗的影响。记录了在输注化合物 15 小时期间的食物的消耗量。

将具有平均体重为 50 g (肥胖)和 25 g (瘦)的 8-9 周龄的雄性小鼠(肥胖 C57BL/6JBom-Lep^{ob} 和较瘦野生型 C57BL/6JBom; Bomholtsgaard, 丹麦)用在所有的研究中。将动物在 23±1°C, 40-60 %湿度单独容纳在笼中, 随意取用水和标准的实验室食物。设置 12/12-小时光照/黑暗周期, 并且在下午 5 点关灯。在实验开始前使动物至少适应一周。

将测试化合物溶解于适合于每种具体化合物的溶剂如环糊精, 环糊精/甲烷磺酸, 聚乙二醇/甲烷磺酸, 盐水。对于每次研究制备新鲜的溶液。使用 30, 50 和 100 mg kg⁻¹ 天⁻¹ 的剂量。测试化合物的纯度是分析级别的。

在研究开始时称量动物, 并将其基于体重随机分组。使用 Alzet 微型渗透泵(型号 2001D; 输注速率 8 µl/h), 并基本如 Alzet 技术信息手册(Alza Scientific Products(Alza 科技产品), 1997; Theeuwes, F.和 Yam, S.I. Ann. Biomed. Eng. 4(4).343-353, 1976)推荐进行上样。使用持续的皮下输注, 持续时间 24 小时。用溶解于赋形剂的不同浓度的测试化合物或仅用赋形剂溶液填充微型泵, 并将其维持在预加温到 37°C 的赋形剂中(约 1 小时)。在短期作用麻醉(甲氧氟烷/恩氟烷)下, 将微型泵皮下植入颈/后部区。该外科手术方法持续约 5 分钟。

在植入微型渗透泵之前(基线)和之后一天, 在下午 5 点和 8 点测量食物小丸的重量, 测量 2 天。用计算机辅助的 Mettler Toledo PR 5002 天平进行称量。校正偶尔的溢出(spillage)。在研究结束时, 通过颈脱位法处死动物并取躯干血样来进行随后的血浆药物浓度分析。

用甲醇沉淀血浆样品蛋白, 离心, 并将上清液转移到 HPLC 小瓶中, 并将其注射到液相/质谱系统中。将质谱仪设定为电喷雾阳离子模式和多重

反应监测。使用强迫通过原点的标准的线性回归分析来计算未知样品的浓度。

测量食物消耗达 15 个小时，连续测量三天，对于每只动物得出治疗前后日期的基线水平值的百分比。将所述值表示为每个剂量组 8 只动物的平均值 $\pm$ SD 和 $\pm$ SEM。使用百分比基线值，通过 Kruskal-Wallis 单向 ANOVA 进行统计学评估。如果在 $p < 0.05$ 水平上达到统计学显著性，进行 Mann-Whitney U-检验以在对照组和处理组之间进行统计学比较。

本发明的化合物显示了在 5-200 mg/kg/天范围内的效果(即，食物摄取的减少)。