(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117062815 A
(43)申请公布日 2023.11.14

(21)申请号 202280023462.8
(22)申请日 2022.03.21
(30)优先权数据
63/164,135 2021.03.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/021080 2022.03.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/203984 EN 2022.09.29
(71)申请人 纽罗克里生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 尼科尔·哈里奥特
尼古拉斯·帕加诺
拜伦·A·布恩
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

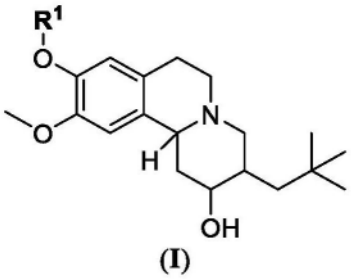
权利要求书22页 说明书112页 附图25页

(54)发明名称

VMAT2抑制剂及使用方法

(57)摘要

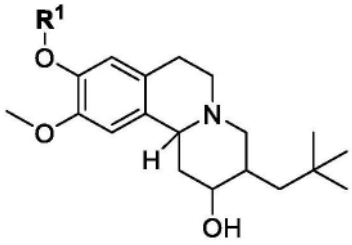
本公开内容通常涉及式(I)的VMAT2抑制剂化合物、与其相关的组合物和方法。



(I)

CN 117062815 A

1.式(I)化合物,



(I)

,

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1是R^{2A}、-$(CH_2)_m$-R^{2B}或-$(CH_2)_n$-OR^{2C};

R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基;

每个R^A独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代;

R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基;

每个R^B独立地选自:C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_1-C_4烷基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、卤素、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_1-C_4烷基磺酰基、氧代和-OH;

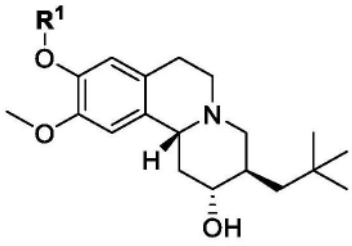
R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^C取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基;

每个R^C独立地是-CN或C_3-C_6环烷基;

m是0、1、2、3或4;以及

n是1、2或3。

2.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ia):

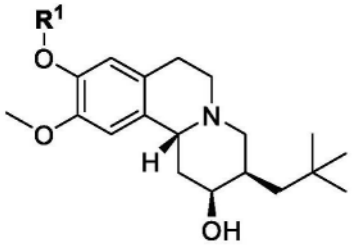


(Ia)

,

或其药学上可接受的盐。

3.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ic):

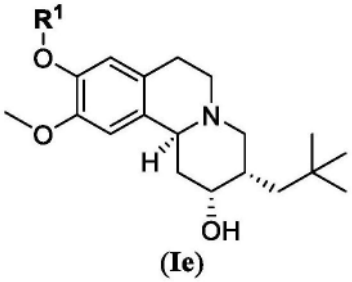


(Ic)

,

或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ie):

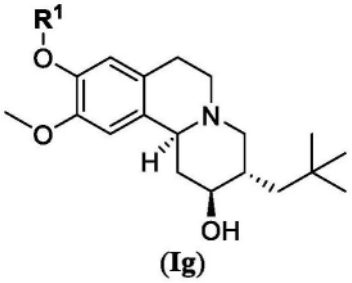


(Ie)

,

或其药学上可接受的盐。

5.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ig):



(Ig)

,

或其药学上可接受的盐。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是R^{2A}。

在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基。

7.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基。

8.如权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的甲基烯丙基。

9.如权利要求7或8所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^A是卤素。

10.如权利要求7至9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^A是氟。

11.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是未取代的或者被一个或多个甲基取代的丙-2-烯-1-基。

12.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是甲基烯丙基。

13.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_1-C_6烷基。

14.如权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的正丁基、乙基、2-乙基丁基、正丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、甲基或正戊基。

15.如权利要求13或14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^A独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代。

16.如权利要求13或15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^A独

立地选自:甲氧基、甲基氨基、甲基磺酰基、二甲基氨基、N,N-二甲基氨磺酰基、氯、氟、三氟甲氧基、甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基、甲基(三氟甲基)氨基、吗啉基、-CN、-OH和氧代。

17.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的正丁基、乙基、2-乙基丁基、正丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、甲基或正戊基,R^{A}独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代。

18.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、5,5,5-三氟戊基或4,4,4-三氟丁基。

19.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的C_3-C_8环烷基。

20.如权利要求19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的环丁基、环丙基、环戊基或环己基。

21.如权利要求19或20所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{A}独立地选自:卤素和卤代C_1-C_4烷基。

22.如权利要求19至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{A}独立地选自:氟和三氟甲基。

23.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的环丁基、环丙基、环戊基或环己基,R^{A}独立地选自:氟和三氟甲基。

24.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基或3,3-二氟环戊基。

25.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的4-7元杂环基。

26.如权利要求25所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基或吡咯烷-3-基。

27.如权利要求25或26所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{A}独立地选自:C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_4烷基和氧代。

28.如权利要求25至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{A}独立地选自:甲基、2,2,2-三氟乙基和氧代。

29.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基或吡咯烷-3-基,R^{A}独立地选自:甲基、2,2,2-三氟乙基和氧代。

30.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基或1-甲基氮杂环丁烷-3-基。

31.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的甲基烯丙基、正丁基、乙基、2-乙基丁基、正丙基、丙-2-基、2-甲基丙基(异丁基)、甲基、正戊基、环丁基、环丙基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基或吡咯烷-3-基;R^{A}独立地选自:甲氧基、甲基氨基、甲基磺酰基、二甲基氨基、N,N-二甲基氨磺酰基、氯、氟、三氟甲氧基、甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基、甲基(三氟甲基)氨基、吗啉基、-CN、-OH、三氟甲基、甲基、2,2,2-三氟乙基和氧代。

32.如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2A}是甲基烯丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、5,5,5-三氟戊基或4,4,4-三氟丁基。

33.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1}是-$(CH_2)_m$-R^{2B}。

34.如权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是0。

35.如权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是1。

36.如权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是2。

37.如权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是3。

38.如权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是4。

39.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的芳基。

40.如权利要求39所述的化合物,其中R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的苯基。

41.如权利要求39或40所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{B}独立地选自:卤素、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_1-C_4烷基磺酰基和-CN。

42.如权利要求39至41中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{B}独立地选自:氟、三氟甲基、(二氟甲基)磺酰基和-CN。

43.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的苯基,R^{B}独立地选自:氟、三氟甲基、(二氟甲基)磺酰基和-CN。

44.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-((二氟甲基)磺酰基)苯基或3-氰基苯基。

45.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的C_3-C_8环烷基。

46.如权利要求45所述的化合物,其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的环丁基、环丙基、环己基、环戊基或双环[1.1.1]戊烷-1-基。

47.如权利要求45或46所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{B}独立地选自:C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_1-C_4烷基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、卤素、卤代C_1-C_4烷基和-OH。

48.如权利要求45至47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{B}独立地选自:乙基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、氟、二氟甲基、三氟甲基和-OH。

49.如权利要求33至38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的环丁基、环丙基、环己基、环戊基或双环[1.1.1]戊烷-1-基,R^{B}独立地选自:乙基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、氟、二氟甲基、三氟甲基和-OH。

50.如权利要求33至38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是1-羟基环丁基、环丙基、1-氰基环丙基、1-氟环丙基、环丁基、1-氰基环丁基、1-(氰基甲基)环丙基、4,4-二氟-1-羟基环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基、1-(二氟甲基)环丙基、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基、3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基、1-(三氟甲基)环戊基、2-乙基环丙基、1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基、1-(甲基磺酰基)环丙基或2,2-二氟环丙基。

51.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的5-10元杂芳基。

52.如权利要求51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1H-咪唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1H-四唑-5-基、呋喃-2-基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或噻唑-4-基。

53.如权利要求51或52所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{B}独立地选自:C_1-C_4烷基和-CN。

54.如权利要求51至53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{B}独立地选自:甲基和-CN。

55.如权利要求33至38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1H-咪唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1H-四唑-5-基、呋喃-2-基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或噻唑-4-基,R^{B}独立地选自:甲基和-CN。

56.如权利要求33至38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是咪唑-1-基、5-甲基-1,3-噁唑-2-基、5-氰基呋喃-2-基、异噁唑-3-基、噁唑-4-基、6-氰基吡啶-2-基、5-氰基吡啶-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、异噁唑-5-基、1H-咪唑-2-基或1H-四唑-5-基。

57.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的4-7元杂环基。

58.如权利要求57所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是未取代的或者被一

个或多个R^B取代的氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、氮杂环丁烷-3-基、1,4-二氧杂环庚烷-6-基或四氢-2H-噻喃-4-基。

59.如权利要求57或58所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^B独立地选自:C_1-C_4烷基、卤素、氧代和-CN。

60.如权利要求57至59中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^B独立地选自:甲基、氟、氧代和-CN。

61.如权利要求33至38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、氮杂环丁烷-3-基、1,4-二氧杂环庚烷-6-基或四氢-2H-噻喃-4-基,R^B独立地选自:甲基、氟、氧代和-CN。

62.如权利要求33至38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是3-氟氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、3,3-二氟吡咯烷-1-基、1-氰基哌啶-4-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基或1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基。

63.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,4-二氧杂环庚烷-6-基、1H-咪唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1H-四唑-5-基、氮杂环丁烷-3-基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、环丁基、环已基、环戊基、环丙基、呋喃-2-基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、噁唑-4-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、苯基、哌啶-4-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、吡咯烷-1-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基或噻唑-4-基;各自未取代的或者被一个或多个独立地选自以下的基团取代:-CH_2CN、-CN、二氟甲基、乙基、氟、甲基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氧基、-OH、氧代、苯基和三氟甲基。

64.如权利要求33至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基、1-(氰基甲基)环丙基、1-(二氟甲基)环丙基、1-(甲基磺酰基)环丙基、1-(三氟甲基)环戊基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1-氰基环丁基、1-氰基环丙基、1-氰基哌啶-4-基、1-氟环丁基、1-氟环丙基、1H-咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、1-羟基环丁基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、2-乙基环丙基、2-氟环戊基、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基、3,3-二氟环戊基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基、3-氟氧杂环丁烷-3-基、3-氟苯基、3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基、4-((二氟甲基)磺酰基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4,4-二氟-1-羟基环已基、4-氟苯基、5-氰基呋喃-2-基、5-氰基吡啶-2-基、5-甲基-1,3-噁唑-2-基、6-氰基吡啶-2-基、6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基、环丁基、环丙基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、噁唑-4-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、苯基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或3-氰基苯基。

65.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是-$(CH_2)_n$-OR^{2C}。

66.如权利要求65所述的化合物,其中n是1。

67.如权利要求65所述的化合物,其中n是2。

68.如权利要求65所述的化合物,其中n是3。

在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基。

69.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_1-C_4烷基。

70.如权利要求69所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的乙基、异丙基或甲基。

71.如权利要求69或70所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{C}独立地是-CN或C_3-C_6环烷基。

72.如权利要求69至71中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{C}独立地选自:环丙基和-CN。

73.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的乙基、异丙基或甲基,R^{C}独立地选自:环丙基和-CN。

74.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是甲基、氰基(环丙基)甲基、2-氰基丙-2-基、氰基甲基或1-氰基乙基。

75.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_3-C_8环烷基。

76.如权利要求75所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的环丁基。

77.如权利要求75或76所述的化合物,其中每个R^{C}是-CN。

78.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是未取代的或者被一个或多个-CN取代的环丁基。

79.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,其中R^{2C}是1-氰基环丁基。

80.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的4-7元杂环基。

81.如权利要求80所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的氧杂环丁烷-3-基或四氢-2H-吡喃-4-基。

82.如权利要求80或81所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{C}是-CN。

83.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个-CN取代的氧杂环丁烷-3-基或四氢-2H-吡喃-4-基。

84.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是氧杂环丁烷-3-基或4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基。

85.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个独立地选自环丙基和-CN的基团取代的乙基、异丙基、甲基、环丁基、氧杂环丁烷-3-基或四氢-2H-吡喃-4-基。

86.如权利要求65至68中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是甲基、氰基(环丙基)甲基、2-氰基丙-2-基、氰基甲基、1-氰基乙基、1-氰基环丁基、氧杂环丁烷-3-基或4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基。

87.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1}是甲基烯

丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、(1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基)甲基、(1-(氰基甲基)环丙基)甲基、(1-(二氟甲基)环丙基)甲基、(1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基、(1-(三氟甲基)环戊基)甲基、(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基、(1,2,4-噁二唑-5-基)甲基、(1-氰基环丁基)甲基、(1-氰基环丙基)甲基、(1-氰基哌啶-4-基)甲基、(1-氟环丁基)甲基、(1-氟环丙基)甲基、(1H-咪唑-2-基)甲基、(1H-四唑-5-基)甲基、(1-羟基环丁基)甲基、(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基、(2-乙基环丙基)甲基、(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基、(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基、(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基、(5-氰基呋喃-2-基)甲基、(5-氰基吡啶-2-基)甲基、(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲基、(异噁唑-3-基)甲基、(异噁唑-5-基)甲基、(噁唑-4-基)甲基、(氧杂环丁烷-2-基)甲基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、2-(1-氰基环丙基)乙基、2-(1H-咪唑-1-基)乙基、2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基、3-氟苄基、4-((二氟甲基)磺酰基)苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-(三氟甲基)苯乙基、4-氟苄基、苄基、环丙基甲基、嘧啶-2-基甲基、(2-氰基丙-2-基)氧基)乙基、2-((4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基、2-(1-氰基环丁氧基)乙基、2-(1-氰基乙氧基)乙基、2-(氰基(环丙基)甲氧基)乙基、2-(氰基甲氧基)乙基、2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基、2-甲氧基乙基、5,5,5-三氟戊基、3-氰基苄基、4-氟苯乙基、环丁基甲基、4,4,4-三氟丁基或(2,2-二氟环丙基)甲基。

88.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是甲基烯丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、5,5,5-三氟戊基或4,4,4-三氟丁基。

89.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是(1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基)甲基、(1-(氰基甲基)环丙基)甲基、(1-(二氟甲基)环丙基)甲基、

(1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基、(1-(三氟甲基)环戊基)甲基、(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基、(1,2,4-噁二唑-5-基)甲基、(1-氰基环丁基)甲基、(1-氰基环丙基)甲基、(1-氰基哌啶-4-基)甲基、(1-氟环丁基)甲基、(1-氟环丙基)甲基、(1H-咪唑-2-基)甲基、(1H-四唑-5-基)甲基、(1-羟基环丁基)甲基、(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基、(2-乙基环丙基)甲基、(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基、(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基、(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基、(5-氰基呋喃-2-基)甲基、(5-氰基吡啶-2-基)甲基、(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲基、(异噁唑-3-基)甲基、(异噁唑-5-基)甲基、(噁唑-4-基)甲基、(氧杂环丁烷-2-基)甲基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、2-(1-氰基环丙基)乙基、2-(1H-咪唑-1-基)乙基、2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、3-氟苄基、4-((二氟甲基)磺酰基)苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-(三氟甲基)苯乙基、4-氟苄基、苄基、环丁基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、嘧啶-2-基甲基、3-氰基苄基、4-氟苯乙基、环丁基甲基或(2,2-二氟环丙基)甲基。

90.如权利要求1至5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是(2-氰基丙-2-基)氧基)乙基、2-((4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基、2-(1-氰基环丁氧基)乙基、2-(1-氰基乙氧基)乙基、2-(氰基(环丙基)甲氧基)乙基、2-(氰基甲氧基)乙基、2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基或2-甲氧基乙基。

91.如权利要求1所述的化合物,选自以下化合物:

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1);

(2R,3S,11bS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-2);

(2R,3S,11bS)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-3);

(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-4);

(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-5);

(2S,3S,11bS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-6);

(2S,3S,11bS)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-7);

(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-8);

(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-9);

(2S,3R,11bR)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-10);

(2S,3R,11bR)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-11)；

(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-12)；

(2R,3R,11bR)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-13)；

(2R,3R,11bR)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-14)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)；

(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-16)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-乙氧基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-17)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-氟乙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-18)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-19)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-20)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基甲氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-21)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-22)；

1-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)环丁烷-1-甲腈(化合物4-23)；

2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙腈(化合物4-24)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-羟基环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-25)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2-甲氧基乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-26)；

(2R,3R,11bR)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-27)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-氟丙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-28)；

1-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙烷-1-甲腈(化合物4-29)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H,2H,

3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-30)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-31)；

(2R,3R,11bR)-9-环丁氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-32)；

2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-N,N-二甲基乙酰胺(化合物4-33)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-34)；

2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-N-甲基乙酰胺(化合物4-35)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-36)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-37)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(丙-2-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-38)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-39)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(乙氧基-d5)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-40)；

4-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)氧杂环己烷-4-甲腈(化合物4-41)；

1-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丁烷-1-甲腈(化合物4-42)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-环丙基乙腈(化合物4-43)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-甲基丙腈(化合物4-44)；

1-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙基)环丙烷-1-甲腈(化合物4-45)；

2-[1-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基]乙腈(化合物4-46)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-47)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2S)-2-羟基-3-甲氧基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-48)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-49)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-50)；

(2R,3R,11bR)-9-(3,3-二氟-2-羟基丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-51)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(甲氧基-d3)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-52)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-53)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-54)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-56)；

(2R,3R,11bR)-9-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-57)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丁氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-58)；

5-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)呋喃-2-甲腈(化合物4-59)；

(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-60)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-61)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(4,4,4-三氟-2-羟基丁氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-62)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(4-氟苯基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-63)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟苯基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-64)；

(2R,3R,11bR)-9-(2-氯-2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-65)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-66)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲氧基}-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-67)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2S)-2-羟基丁氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-68)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2-噁唑-3-基甲氧基)-1H,2H,

3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-69)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)乙腈(化合物4-70)；

(2R,3R,11bR)-9-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-71)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-72)；

4-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲腈(化合物4-73)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙氧基}-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-74)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-75)；

(2R,3R,11bR)-9-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-76)；

6-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)吡啶-2-甲腈(化合物4-77)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-{[3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基]甲氧基}-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-78)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-79)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[1-(三氟甲基)环戊基]甲氧基}-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-80)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-81)；

6-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)吡啶-3-甲腈(化合物4-82)；

(2R)-3-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}丙烷-1,2-二醇(化合物4-83)；

2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(化合物4-84)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-甲磺酰基丙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-85)；

1-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-N,N-二甲基甲烷磺酰胺(化合物4-86)；

3-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(化合物4-87)；

(2R,3R,11bR)-9-(环丙基甲氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-88)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-羟基丙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-89)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-{[(1R,2R)-2-乙基环丙基]甲氧基}-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-90)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2R)-2-甲氧基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-91)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-92)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-乙基-2-羟基丁氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-93)；

1-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基甲烷磺酸酯(化合物4-94)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-95)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-甲磺酰基环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-96)；

4-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)-1λ6-硫杂环己烷-1,1-二酮(化合物4-97)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基乙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-98)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[4-(三氟甲基)环己基]氧基}-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-99)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2-氟环戊基)氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-100)；

(2R,3R,11bR)-9-[(3,3-二氟环戊基)氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-101)；

(2R,3R,11bR)-9-[(4-二氟甲磺酰基苯基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-102)；

(2R,3R,11bR)-9-(3-氯-3,3-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-103)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-104)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)丙腈(化合物4-105)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-106)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(吡啶-3-基甲氧基)-1H,2H,3H,

4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-107)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(嘧啶-2-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-108)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2-噁唑-5-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-109)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(1H-咪唑-2-基甲氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-110)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-111)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基-3-甲氧基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-112)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-113)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2S)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-114)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(5,5,5-三氟戊基)氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-115)；

3-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)苯甲腈(化合物4-116)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-117)；

(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-118)；

(2R,3R,11bR)-9-(环丁基甲氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-119)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(4,4,4-三氟丁氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-120)；

(2R,3R,11bR)-9-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-121)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1)；

(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-2)；

(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-3)；以及

(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-4)；

或其药学上可接受的盐。

92.如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,

其中：

R^1是R^{2A}、-$(CH_2)_m$-R^{2B}或-$(CH_2)_n$-OR^{2C}；

R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_1-C_4烷基；

每个R^A独立地选自：氟和-OH；

R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的C_3-C_8环烷基或4-6元杂环基；

每个R^B独立地选自：氟、-CN、-CH_2CN和-OH；

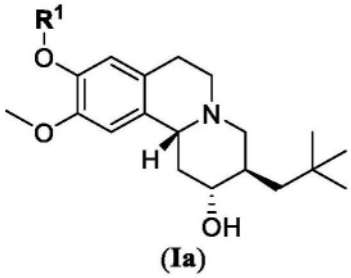
R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^C取代的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基；

每个R^C独立地是-CN或C_3-C_6环烷基；

m是0、1、2或3；以及

n是1、2或3。

93.如权利要求92所述的化合物，其中所述化合物具有式(Ia)：



(Ia)，

或其药学上可接受的盐。

94.如权利要求92或93所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是未取代的或者被一个、两个、三个或四个R^A取代的C_1-C_4烷基；并且每个R^A独立地选自：氟和-OH。

95.如权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是未取代的或者被一个、两个或三个R^A取代的C_1-C_4烷基；并且每个R^A独立地选自：氟和-OH。

96.如权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是C_2-C_4烷基。

97.如权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$或-$CH(CH_3)_2$。

98.如权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是被一个、两个或三个氟取代的C_1-C_4烷基。

99.如权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CHF_2$或-$CH_2CH_2CF_3$。

100.如权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2A}是-$CH_2CH_2CHF_2$或-$CH_2CH_2CF_3$。

101.如权利要求92或93所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2B}是未取代的或者被一个或两个R^B取代的C_3-C_6环烷基；并且每个R^B独立地选自：氟、CN、-CH_2CN和-OH。

102.如权利要求101所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个或两个氟取代的环丙基、环丁基或环戊基。

103.如权利要求92或93所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2B}是具有选自氧和硫的一个成环杂原子的4-5元单环杂环基，其中所述4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或多个R^B取代的；并且每个R^B独立地选自：氟和-OH。

104.如权利要求103所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{2B}是具有一个成环氧

的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中所述4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟和-OH。

105.如权利要求104所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是具有一个成环氧的4-5元单环杂环基,其中所述4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个氟取代的。

106.如权利要求105所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2B}是各自未取代的或者被一个氟取代的氧杂环丁烷-3-基或氧杂环戊烷-3-基。

107.如权利要求92或93所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是各自被一个、两个、三个或四个R^C取代的C_1-C_4烷基或C_3-C_5环烷基;并且每个R^C独立地是-CN或C_3-C_6环烷基。

108.如权利要求107所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是被一个-CN取代的环丁基。

109.如权利要求107所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是被一个-CN和一个C_3-C_5环烷基取代的C_1-C_3烷基。

110.如权利要求109所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是被一个-CN和一个C_3-C_4环烷基取代的C_1-C_2烷基。

111.如权利要求110所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是被一个-CN和一个环丙基取代的C_1-C_2烷基。

112.如权利要求109所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2C}是被一个-CN取代的C_1-C_3烷基。

113.如权利要求92、93和101至106中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是0、1或2。

114.如权利要求92、93和101至106中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是0或1。

115.如权利要求92、93和101至106中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是1。

116.如权利要求92、93和101至106中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是0。

117.如权利要求92、93和107至112中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n是1或2。

118.如权利要求92、93和107至112中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n是1。

119.如权利要求92所述的化合物,选自以下化合物:

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1);

(2R,3R,11bR)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-13);

(2R,3R,11bR)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-14);

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,

4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-50)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-49)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-氟乙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-18)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-39)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-乙氧基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-17)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(丙-2-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-38)；

(2R,3R,11bR)-9-(3,3-二氟-2-羟基丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-51)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-47)；

1-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙基)环丙烷-1-甲腈(化合物4-45)；

2-[1-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基]乙腈(化合物4-46)；

(2R,3R,11bR)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-27)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-羟基环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-25)；

(2R,3R,11bR)-9-环丁氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-32)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-30)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-22)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-19)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-53)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-54)；

1-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)环丁烷-1-甲腈(化合物4-23)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-31)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-环丙基乙腈(化合物4-43)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-甲基丙腈(化合物4-44)；以及

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2-甲氧基乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-26)；

或其药学上可接受的盐。

120.如权利要求92所述的化合物,选自以下化合物：

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)；

(2R,3R,11bR)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-13)；

(2R,3R,11bR)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-14)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-50)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-49)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-氟乙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-18)；以及

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-39)；

或其药学上可接受的盐。

121.如权利要求92所述的化合物,选自以下化合物：

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-乙氧基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-17)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(丙-2-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-38)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,

4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-47)；

1-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙基)环丙烷-1-甲腈(化合物4-45)；

2-[1-({[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基]乙腈(化合物4-46)；

(2R,3R,11bR)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-27)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-羟基环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-25)；以及

(2R,3R,11bR)-9-环丁氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-32)；

或其药学上可接受的盐。

122.如权利要求92所述的化合物,选自以下化合物：

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-30)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-22)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-19)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-53)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-54)；

1-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)环丁烷-1-甲腈(化合物4-23)；

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-31)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-环丙基乙腈(化合物4-43)；

2-(2-{[(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-甲基丙腈(化合物4-44)；以及

(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2-甲氧基乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-26)或其药学上可接受的盐。

123.药物产品,所述药物产品选自:药物组合物、制剂、单位剂型和试剂盒;各自包含权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

124.药物产品,所述药物产品选自:药物组合物、制剂、单位剂型和试剂盒;各自包含权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受

的赋形剂。

125.药物组合物,其包含权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

126.治疗有需要的个体中的囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法,包括向所述个体施用权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物。

127.治疗有需要的个体中的囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法,包括向所述个体施用权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物;其中所述VMAT2疾病或病症选自:共济失调或脊髓性肌萎缩;舞蹈症;先天性畸形、变形或异常;痴呆;口腔、唾液腺或颌疾病;运动障碍;肌张力障碍;内分泌、营养或代谢性疾病;癫痫;习惯或冲动障碍;亨廷顿病或相关病症;心境或精神病性障碍;神经症性、应激相关的和躯体形式障碍;基底神经节的退行性疾病;锥体外系和运动障碍;神经或精神疾病或病症;神经系统或运动功能障碍;帕金森氏病症/帕金森综合征;儿童发病的行为与情绪障碍;广泛性发育障碍;和物质滥用或依赖性障碍。

128.治疗有需要的个体中的神经或精神疾病或病症的方法,包括向所述个体施用权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物。

129.治疗有需要的个体中的神经或精神疾病或病症的方法,包括向所述个体施用权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物;其中所述神经或精神疾病或病症选自:多动性运动障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激越、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征和舞蹈症-棘红细胞增多症。

130.权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物在制备用于治疗囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的药物中的用途。

131.权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物在制备用于治疗囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的药物中的用途,所述VMAT2疾病或病症选自:共济失调或脊髓性肌萎缩;舞蹈症;先天性畸形、变形或异常;痴呆;口腔、唾液腺或颌疾病;运动障碍;肌张力障碍;内分泌、营养或代谢性疾病;癫痫;习惯或冲动障碍;亨廷顿病或相关病症;心境或精神病性障碍;神经症性、应激相关的、和躯体形式障碍;基底神经节的退行性疾病;锥体外系和运动障碍;神经或精神疾病或病症;神经系统或运动功能障碍;帕金森氏病症/帕金森综合征;儿童发病的行为与情绪障碍;广泛性发育障碍;和物质滥用或依赖性障碍。

132.权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物在制备用于治疗神经或精神疾病或病症的药物中的用途。

133.权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或

124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物在制备用于治疗神经或精神疾病或病症的药物中的用途,所述神经或精神疾病或病症选自:多动性运动障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激越、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征和舞蹈症-棘红细胞增多症。

134.用于通过疗法治疗人或动物身体的方法的权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物。

135.用于治疗囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法的权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物。

136.用于治疗囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法的权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物,所述VMAT2疾病或病症选自:共济失调或脊髓性肌萎缩;舞蹈症;先天性畸形、变形或异常;痴呆;口腔、唾液腺或颌疾病;运动障碍;肌张力障碍;内分泌、营养或代谢性疾病;癫痫;习惯或冲动障碍;亨廷顿病或相关病症;心境或精神病性障碍;神经症性、应激相关的和躯体形式障碍;基底神经节的退行性疾病;锥体外系和运动障碍;神经或精神疾病或病症;神经系统或运动功能障碍;帕金森氏病症/帕金森综合征;儿童发病的行为与情绪障碍;广泛性发育障碍;和物质滥用或依赖性障碍。

137.用于治疗神经或精神疾病或病症的方法的权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物。

138.用于治疗神经或精神疾病或病症的方法的权利要求1至122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;权利要求123或124所述的药物产品;或者权利要求125所述的药物组合物,所述神经或精神疾病或病症选自:多动性运动障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激越、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征和舞蹈症-棘红细胞增多症。

VMAT2抑制剂及使用方法

[0001] 背景

技术领域

[0002] 本公开内容一般涉及VMAT2抑制剂化合物、与其相关的组合物和方法。

[0003] 相关技术描述

[0004] 多巴胺能系统的失调对多种中枢神经系统(CNS)病症(包括神经及精神疾病和病症)是不可或缺的。这些神经及精神疾病和病症包括多动性运动障碍以及诸如精神分裂症和心境障碍的病况。转运蛋白囊泡单胺转运体-2(VMAT2)在突触前多巴胺释放中起重要作用,并且调节从细胞质至突触囊泡的单胺摄取用于储存和释放。

[0005] (±)-丁苯那嗪((±)-TBZ)已经作为药物使用了数十年。据报道(±)-TBZ是VMAT2摄取儿茶酚胺的有效的、可逆性抑制剂(IC_{50}=3.2nM)(参见,例如,Scherman等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,(1983)80:584-8),并且现今用于治疗多种多动性障碍。(±)-TBZ对VMAT2的抑制导致体内脑单胺的耗竭(参见,例如,Pettibone等人,Eur.J.Pharmacol.(1984)102:431-6)。(±)-TBZ还抑制大鼠脑中的突触前和突触后多巴胺受体(参见,例如,Login等人,(1982)Ann.Neurology 12:257-62;Reches等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.(1983)225:515-521)。(±)-TBZ在对人类口服施用后表现出广泛的首过代谢,在体循环中观察到很少或没有(±)-TBZ。因此认为(±)-TBZ的药理学活性主要由活性代谢物介导。(±)-TBZ具有两个手性中心并且是两种立体异构体的外消旋混合物。已经确定(±)-TBZ在体内被羰基还原酶快速且广泛地代谢成3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(也称为二氢丁苯那嗪(DHTBZ))的四种代谢立体异构体。已经报道了这四种代谢物对VMAT2的抑制常数,例如在WO2008/058261实施例7中。如所示,四种DHTBZ异构体中的仅两种异构体([+]-α-DHTBZ和[+]-β-DHTBZ)显示出作为VMAT2抑制剂的显著效力。

[0006]

(±)-TBZ代谢物	pKi	Ki
[+]-α-DHTBZ(2R,3R,11bR)	8.7±0.2(n=6)	1.9nM
[+]-β-DHTBZ(2S,3R,11bR)	7.9±0.1(n=5)	13nM
[-]-α-DHTBZ(2S,3S,11bS)	6.7±0.1(n=3)	202nM
[-]-β-DHTBZ(2R,3S,11bS)	6.1±0.1(n=4)	714nM

[0007] 在施用(±)-TBZ的患者中,[-]-α-DHTBZ(2S,3S,11bS-DHTBZ)和[+]-β-DHTBZ(2S,3R,11bR-DHTBZ)是最丰富的DHTBZ异构体,而[-]-β-DHTBZ(2R,3S,11bS-DHTBZ)和[+]-α-DHTBZ(2R,3R,11bR-DHTBZ)作为次要代谢物存在。确定[+]-α-DHTBZ(2R,3R,11bR-DHTBZ)异构体以全部四种异构体中的最少量存在。因此,[+]-β-DHTBZ(2S,3R,11bR-DHTBZ)似乎是有助于(±)-TBZ的药理学活性的主要DHTBZ异构体。一旦形成,[+]-β-DHTBZ(2S,3R,11bR-DHTBZ)的半衰期相对较短(约5小时),这需要(±)-TBZ具有次佳(TID)给药方案。

[0008] (±)-TBZ具有窄的治疗窗,并且其临床使用需要仔细的剂量调整。与(±)-TBZ和/或其代谢物相关的副作用包括精神阻滞剂恶性综合征、瞌睡、乏力、神经质、焦虑、失眠、激

越、意识错乱、直立性低血压、恶心、头晕、镇静、抑郁、静坐不能和帕金森氏综合征。一般而言，观察到副作用的概率与从给定的给药方案获得的血浆浓度呈函数。在给定相等的给药间隔的情况下，具有较长半衰期($t_{1/2}$)和较低清除率的化合物将在血浆暴露中具有较低的峰-至-谷波动。通过将药物浓度维持在功效所需的水平但低于可能引起副作用的水平，这些较长半衰期的化合物可以表现出改善的耐受性。

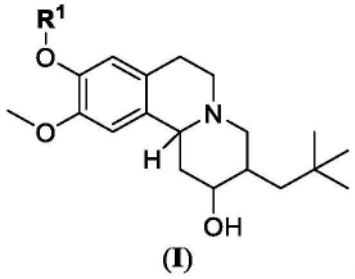
[0009] 改善药物半衰期的基本且有效的策略是降低清除率。术语清除率描述了药物从体内或从单个器官清除的过程，定义为每单位时间内药物从体内清除的流体的体积。清除率是基本的药代动力学参数，并且通常在药物研究和开发中测量，因为该参数影响药物属性，例如半衰期，并且最终影响给药方案。当优化化合物和剂量选择时，在具有低清除率的化合物中观察到的小血浆浓度波动的益处包括潜在降低的稳态峰值浓度、增加的谷浓度以及由于可能改善的风险-益处特性而改善药物依从性的前景。

[0010] 尽管在本领域已经取得了进展，但本领域中仍然需要改善的VMAT2抑制剂，包括化合物、与其相关的组合物和方法。鉴定长半衰期/低清除率的VMAT2小分子对于药物开发是有利的，特别是当被开发用于长期施用时。在患者依从性和药物负担是持续挑战的某些疾病人群中，高度期望降低的给药频率并且提供增加的患者益处。

[0011] 本公开内容满足这些需求，例如，改善的体外VMAT2效力或改善的药代动力学或两者，以及其它需求，如参考以下公开内容显而易见的。

发明内容

[0012] 一些实施方案提供式(I)化合物：

[0013] 

(I)，

[0014] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0015] R^1是R^{2A}、-$(CH_2)_m$-R^{2B}或-$(CH_2)_n$-OR^{2C}；

[0016] R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基；

[0017] 每个R^A独立地选自：C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代；

[0018] R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基；

[0019] 每个R^B独立地选自：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_1-C_4烷基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、卤素、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_1-C_4烷基磺酰基、氧代和-OH；

[0020] R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^C取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基；

[0021] 每个R^C独立地是-CN或C_3-C_6环烷基;

[0022] m是0、1、2、3或4;以及

[0023] n是1、2或3。

[0024] 本文还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品。

[0025] 本文还提供了药物产品,其选自:药物组合物、制剂、单位剂型和试剂盒;各自包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] 本文还提供了包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物产品。

[0027] 本文还提供了药物产品,其选自:药物组合物、制剂、单位剂型和试剂盒;各自包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0028] 本文还提供了药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0029] 本文还提供了用于治疗有需要的个体中的神经或精神疾病或病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 本文还提供了抑制VMAT2的方法,包括使所述VMAT2与式(I)化合物接触。

[0031] 本文还提供了降低个体的中枢神经系统中的单胺水平的方法,包括向个体施用相对于施用前的水平足以降低中枢神经系统中的单胺水平的量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0032] 本文还提供了治疗有需要的个体中的囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法,包括向个体施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品;或者包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0033] 本文还提供了治疗有需要的个体中的神经或精神疾病或病症的方法,包括向个体施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品;或者包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0034] 本文还提供了治疗个体中的神经或精神疾病或病症的方法,包括向个体施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0035] 本文还提供了治疗有需要的个体中的神经或精神疾病或病症的方法,包括向个体施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐与选自抗抑郁药、抗精神病药(典型的或非典型的)、抗癫痫药、抗微生物药、抗心律失常药、情绪稳定药和胃肠药的其它药剂的组合。

[0036] 本文还提供了改善神经或精神疾病或病症的一种或多种症状的方法,包括向有需要的个体施用有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐;其中所述神经或精神疾病或病症选自:多动性运动障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激越、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征和舞蹈症-棘红细胞增多症。

[0037] 本文还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物;在制备用于治疗囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的药物中的用途。

[0038] 本文还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,包含式(I)化合物或其药学上

可接受的盐的药物产品,包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于治疗神经或精神疾病或病症的药物中的用途。

[0039] 本文还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗神经或精神疾病或病症的药物中的用途。

[0040] 本文还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗神经或精神疾病或病症的用途,其中所述神经或精神疾病或病症选自:多动性运动障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激越、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征和舞蹈症-棘红细胞增多症。

[0041] 本文还提供了用于通过疗法治疗人或动物身体的方法的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0042] 本文还提供了用于通过疗法治疗人或动物身体的方法的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0043] 本文还提供了用于治疗囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品;包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0044] 本文还提供了用于治疗神经或精神疾病或病症的方法的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物产品,包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0045] 本文还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗神经或精神疾病或病症。

[0046] 在一些实施方案中,神经或精神疾病或病症选自:多动性运动障碍、精神分裂症、分裂情感障碍、心境障碍、难治性强迫症、与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍、与阿尔茨海默氏病相关的激越、脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征、孤独症谱系障碍、雷特氏综合征和舞蹈症-棘红细胞增多症。

[0047] 在一些实施方案中,囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症选自:共济失调或脊髓性肌萎缩;舞蹈症;先天性畸形、变形或异常;痴呆;口腔、唾液腺或颌疾病;运动障碍;肌张力障碍;内分泌、营养或代谢性疾病;癫痫;习惯或冲动障碍;亨廷顿病或相关病症;心境或精神病性障碍;神经症性、应激相关的和躯体形式障碍;基底神经节的退行性疾病;锥体外系和运动障碍;神经或精神疾病或病症;神经系统或运动功能障碍;帕金森氏病症/帕金森综合征;儿童发病的行为与情绪障碍;广泛性发育障碍;和物质滥用或依赖性障碍。

附图说明

[0048] 图1A示出了(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))的单晶结构的表示。

[0049] 图1B示出了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的单晶结构的表示。

[0050] 图2示出了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧

基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)游离碱晶型I的粉末X射线衍射(PXRD)衍射图。

[0051] 图3示出了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)游离碱晶型I的DSC和TGA热谱图。

[0052] 图4示出了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)游离碱晶型I的粉末X射线衍射(PXRD)衍射图。

[0053] 图5示出了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)游离碱晶型I的DSC和TGA热谱图。

[0054] 图6示出了制备式(I)化合物和与其相关的中间体的通用合成方案,其中R^1具有与本文所述相同的含义,并且X是离去基团,例如卤素(例如I、Cl和Br)或$OS(O)_2R^Z$(例如甲磺酸酯(-OMs)、三氟甲磺酸酯(-OTf)和甲苯磺酸酯(-OTS),其中R^Z具有与本文所述相同的含义)。如图6所示,中间体、化合物1-B、化合物1-C和化合物1-D(包括其相应的立体异构体)是新的并且可用于制备如本文所述的式(I)化合物及其药用盐。

[0055] 图7示出了制备(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的通用合成方案,使用9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C)与(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸(DPTTA)的拆分步骤,以提供(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C(2R,3R,11bR)),其随后被脱保护以提供化合物1-D(2R,3R,11bR)。

[0056] 图8示出了制备(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C(2R,3R,11bR))和(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸(DPTTA)的盐的代表性反应,参见实施例1B。

[0057] 图9示出了使用手性超临界流体色谱法(SFC)制备(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))和(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))的通用合成方案,参见实施例2。

[0058] 图10示出了如实施例3中所述的由(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))制备(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的代表性还原步骤;以及由(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))制备(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3S,11bS))的代表性还原步骤。

[0059] 图11示出了如实施例4中所述的由(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-

甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))制备(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3R,11bR))的代表性还原步骤;以及由(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))制备(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3S,11bS))的代表性还原步骤。

[0060] 图12示出了用于在碳酸铯和丙酮的存在下,使用(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(CF_3CH_2OTf)制备(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)的代表性反应,参见实施例5A。图12还示出了用于在碳酸铯和DMF的存在下,使用(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))和(R)-2-甲基氧杂环丙烷制备(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55)的代表性反应,参见实施例5F。

[0061] 图13示出了用于制备(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1)的代表性反应方案,参见实施例7;和用于制备(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-3)的代表性反应方案,参见实施例8;两个反应均使用硫酸二甲酯作为甲基化剂和硼氢化钠作为还原剂。

[0062] 图14示出了用于制备(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-2)的代表性还原反应,参见实施例9;和用于制备(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-4)的代表性还原反应,参见实施例10;两个反应均在THF中使用三仲丁基硼氢化锂作为还原剂。

[0063] 图15示出了本文提供的化合物(即,化合物4-1、化合物4-13和化合物4-14)与比较化合物(即,化合物4-1C、化合物4-13C和化合物4-14C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0064] 图16示出了本文提供的化合物(即,化合物4-15、化合物4-17和化合物4-18)与比较化合物(即,化合物4-15C、化合物4-17C和化合物4-18C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0065] 图17示出了本文提供的化合物(即,化合物4-22、化合物4-26和化合物4-28)与比较化合物(即,化合物4-22C、化合物4-26C和化合物4-28C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0066] 图18示出了本文提供的化合物(即,化合物4-30、化合物4-32和化合物4-38)与比较化合物(即,化合物4-30C、化合物4-32C和化合物4-38C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0067] 图19示出了本文提供的化合物(即,化合物4-39和化合物5-1)与比较化合物(即,化合物4-39C和化合物5-1C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0068] 图20示出了本文提供的化合物(即,化合物4-27、化合物4-88和化合物4-119)与比较化合物(即,化合物4-27C、化合物4-88C和化合物4-119C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0069] 图21示出了本文提供的化合物(即,化合物4-120和化合物4-121)和比较化合物

(即,化合物4-120C和化合物4-121C)之间的VMAT2 K_i值(nM)。

[0070] 图22示出了如实施例12所述的旷场运动减弱模型中的化合物4-1和化合物4-15在Sprague Dawley大鼠中的体内药理学。

[0071] 图23示出了如实施例12所述的旷场运动减弱模型中的化合物4-27、化合物4-50和化合物4-55在Sprague Dawley大鼠中的体内药理学。

[0072] 图24示出了如实施例12所述的旷场运动减弱模型中的化合物4-31在Sprague Dawley大鼠中的体内药理学。

[0073] 详细说明

[0074] 定义

[0075] 为了清楚和一致,在本专利文献中将通篇使用以下定义。

[0076] 如本文使用,“约”意指所述值的±20%,并且更具体地包括所述值的±10%、±5%、±2%和±1%的值。

[0077] 如本文使用,“施用”是指以可以以治疗上有用的形式和治疗上有用的量引入个体体内的形式向个体提供本文所述的化合物或其它疗法,包括但不限于:口服剂型,例如片剂、胶囊、糖浆剂、混悬剂等;可注射剂型,例如IV、IM、IP等;透皮剂型,包括霜剂、凝胶剂、散剂和贴剂;口腔剂型;吸入粉末、喷雾剂、混悬剂等;和直肠栓剂。

[0078] 健康护理从业者可以直接向个体提供样品形式的本文所述的化合物,或者可以通过提供化合物的口头或书面处方来间接向个体提供化合物。此外,例如,个体可以自行获得化合物,而无需健康护理从业者的参与。当向个体施用化合物时,身体以某种方式被化合物转变。当本文所述的化合物与一种或多种其它药剂组合提供时,“施用”应理解为包括化合物和其它药剂在相同时间或不同时间施用。当同时施用药剂的组合时,它们可以在单一组合物中一起施用,或者它们可以单独施用。优选的施用方法可以根据各种因素而变化,例如药物制剂的组分、疾病的部位和疾病的严重程度。

[0079] 术语“组合物”是指化合物或其晶型(包括但不限于本文所述的化合物的盐、溶剂化物和水合物)与至少一种另外的组分的组合,例如在合成、预配制、过程中测试(例如,TLC、HPLC、NMR样品)等期间获得/制备的组合物。

[0080] 如本文使用的术语“化合物”意指包括所示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素变体。该术语还意指本文所述的化合物,而不管它们如何制备的,例如,合成的,通过生物过程(例如,代谢或酶转化)或其组合。所有化合物及其药学上可接受的盐可以与其它物质(例如,水和溶剂)一起存在(例如,水合物和溶剂化物),或者可以被分离。当处于固态时,本文所述的化合物及其盐可以以各种形式存在,并且可以例如采取共晶体或溶剂化物(包括水合物)的形式。化合物可以是任何固态形式,例如多晶型物或溶剂化物,因此除非另外明确指示,否则说明书中提及的化合物及其盐应理解为涵盖所述化合物的任何固态形式。在一些实施方案中,本文所述的化合物或其盐是基本上分离的。“基本上分离的”意指化合物与其形成或检测的环境至少部分地分离或基本上分离。部分分离可以包括例如富含本文所述的化合物的组合物。基本上分离可以包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本文所述的化合物或其盐的组合物。

[0081] 如本文使用的术语“溶剂化物”是指本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的

固态形式,其包括化学计量量或非化学计量量的通过非共价分子间力结合的溶剂。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。

[0082] 如本文使用的术语“水合物”是指还包括化学计量量或非化学计量量的通过非共价分子间力结合的水的本文所述的化合物或其盐。

[0083] 术语“需要治疗”和术语“有需要的”在涉及治疗时可互换使用,意指由护理者(例如,在人类情况下,医师、护士、护师等;在动物(包括非人的哺乳动物)情况下,兽医)作出的个体或动物需要治疗或将受益于治疗的判断。这种判断是基于护理者的专业知识领域内的各种因素作出的,但包括个体或动物由于可由本文所述的化合物治疗的疾病、病况或病症而生病或将生病的知识。因此,本文所述的化合物可以以保护性或预防性的方式使用;或者本文所述的化合物可用于缓解、抑制或改善疾病、病况或病症。

[0084] 术语“个体”是指任何动物,包括哺乳动物,例如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类和人。在临床试验或筛选或活性实验的情况下,个体可以是没有潜在的VMAT2介导的病症或病况的健康志愿者或健康参与者,或者接受了由健康护理专业人员确定的需要医学治疗的病症或病况的诊断的志愿者或参与者。在临床试验之外的情况下,已经接受病症或病况的诊断的在健康护理专业人员护理下的对象通常被描述为个体。

[0085] 术语“儿科个体”是指在诊断或治疗时21岁以下的个体。术语“儿科”可以进一步分成各种亚群,包括:新生儿(从出生到第一个月的生命);婴儿(1个月至两岁);儿童(2岁至12岁);和青少年(12岁至21岁(直至但不包括第二十二个生日))参见例如,Berhman等人,Textbook of Pediatrics,第15版Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996;Rudolph等人,Rudolph'sPediatrics,第21版.New York:McGraw-Hill,2002;以及Avery等人,Pediatric Medicine,第2版Baltimore:Williams&Wilkins;1994。

[0086] 短语“药学上可接受的”是指化合物(及其盐)、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比相称。

[0087] 术语“药物组合物”是指包含至少一种活性成分(包括但不限于本文所述的化合物的盐、溶剂化物和水合物)的具体组合物;由此该组合物适于在哺乳动物(例如但不限于人)中研究特定的有效结果。本领域普通技术人员应理解和了解适用于确定基于技术人员的需要,活性成分是否具有所需有效结果的技术。

[0088] 术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指消除或减少与具体病症相关的一种或多种症状的发生或发作。例如,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”可以是指在预防性或防止性的基础上向可能最终表现出病症的至少一种症状但尚未这样表现的个体施用疗法。可以基于已知与疾病的随后发生相关的风险因素(例如,生物标志物的存在)来鉴定这样的个体。替代地,预防性疗法可以作为预防性措施施用,而不需要预先鉴定风险因素。延迟病症的至少一种发作和/或症状的开始也可被认为是防止或预防。在一些实施方案中,个体可以是儿科个体。

[0089] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指个体(例如,个体)的疾病、病症或病况的医学管理(参见,例如,Stedman's Medical Dictionary)。通常,适当的剂量和治疗方案提供足以提供治疗益处的量的VMAT2抑制剂。向其施用本文所述的VMAT2抑制剂化合物的个体的治疗益处包括例如改善的临床结果,其中目的在于预防或减

缓或延缓(减轻)与疾病相关的不期望的生理变化,或者预防或减缓或延缓(减轻)此类疾病的扩展或严重程度。一种或多种VMAT2抑制剂的有效性可以包括有益的或期望的临床结果,包括但不限于消除、减轻或缓解由待治疗的疾病引起的或与待治疗的疾病相关的症状;减少症状的发生;改善生活质量;延长无病状态(即,降低个体将出现症状的可能性或倾向,基于所述症状进行疾病的诊断);减小疾病的程度;稳定(即,不恶化)疾病的状态;延缓或减缓疾病进展;改善或减轻疾病状态;以及缓解(不论是部分还是全部),不论是可检测的还是不可检测的;和/或总存活期。在一些实施方案中,个体可以是儿科个体。

[0090] 术语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物或人类中引起个体、研究者、兽医、医师或其他临床医生或护理人员所寻求的生物学或医学反应的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的量,或包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的量,所述生物学或医学反应可以包括以下中的一种或多种:

[0091] (1)预防病症,例如,预防可能易患疾病、病症或病况但尚未经历或显示相关病理学或症状学的个体中的疾病、病况或病症;

[0092] (2)抑制病症,例如,抑制正在经历或显示相关病理学或症状学的个体中的疾病、病况或病症(即,阻止该病理学和/或症状学的进一步发展);和

[0093] (3)改善病症,例如,改善正在经历或显示相关病理学或症状学的个体中的疾病、病况或病症(即,逆转该病理学和/或症状学)。

[0094] 如本文使用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中将指定的部分集合在一起。例如,将VMAT2蛋白与本文提供的化合物“接触”包括向具有VMAT2蛋白的个体(例如,人)施用本文提供的化合物(或其药学上可接受的盐),以及例如将本文提供的化合物引入包含含有VMAT2蛋白的细胞制剂或纯化制剂的样品中。

[0095] 化学基团

[0096] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。所有专利、申请、公开的申请以及其它出版物均通过援引整体并入本文。在本文中对术语存在多个定义的情况下,除非另外说明,否则以本节中的定义为准。

[0097] 其中n是整数的术语“n元”通常描述了其中成环原子的数量是n的部分中的成环原子的数量。例如,哌啶基是6元杂环基环的实例,吡唑基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烃基基团的实例。

[0098] 对于其中变量多于一次出现的式(I)化合物及其药学上可接受的盐,每个变量可以是独立地选自限定该变量的组的不同部分。例如,当结构被描述为具有例如同时存在于同一化合物上的两个R基团时,两个R基团可以表示独立地选自为R限定的组的不同部分,或两个R基团可以相同。

[0099] 每当基团被描述为“取代的”时,所述基团可以被所示取代基中的一个或多个取代。同样,当基团被描述为“未取代的或取代的”时,如果是取代的,则取代基可以选自所示取代基中的一个或多个。应理解,在给定原子处的取代受到化合价限制。

[0100] 如本文使用,其中“a”和“b”是整数的“C_a-C_b”是指例如烷基、烯基或炔基基团中的碳原子数,或者环烷基、环烯基或芳基基团的环中的碳原子数。即,这些基团可以含有“a”至“b”个(包括a和b)碳原子。因此,例如,“C_1-C_4烷基”基团是指具有1个至4个碳的所有烷基基

团,即,甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、异丙基($(CH_3)_2CH$-)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、异丁基($(CH_3)_2CHCH_2$-)、仲丁基($CH_3CH_2CH(CH_3)$-)和叔丁基($(CH_3)_3C$-)。如果烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或芳基基团没有指定"a"和"b",则假定在这些定义中描述的最宽范围。

[0101] 除了前述内容之外,除非指明相反,否则说明书和所附权利要求中使用的以下术语具有以下指定的含义:

[0102] 术语"烯基"是指在直链或支链烃链中含有一个或多个双键的烷基基团。烯基基团的实例包括丙二烯基、乙烯基甲基和乙烯基。烯基基团的实例包括:乙烯基(CH_2=CH-)、丙-1-烯-2-基(CH_2=C(Me)-)、丙-1-烯-1-基(MeCH=CH-)、烯丙基(CH_2=$CHCH_2$-)、丁-2-烯-2-基(CH_3CH=C(Me)-)、丁-1-烯-1-基($MeCH_2CH$=CH-)、丁-1-烯-2-基(CH_2=C(Et)-)、2-甲基丙-1-烯-1-基(Me_2C=CH-)、丁-3-烯-2-基(CH_2=CHCH(Me)-)、2-甲基烯丙基(CH_2=C(Me)CH_2-)、丁-2-烯-1-基(MeCH=$CHCH_2$-)、丁-3-烯-1-基(CH_2=$CHCH_2CH_2$-)和丁-1,3-二烯-1-基(CH_2=CHCH=CH-)。在一些实施方案中,烯基基团可以是未取代的或取代的。在一些实施方案中,烯基基团可以具有2至6个碳原子。在一些实施方案中,烯基基团可以具有2至4个碳原子。化合物的烯基基团可以指定为"C_2-C_6烯基"、"C_2-C_4烯基"或类似的指定。

[0103] 术语"烷氧基"是指式-OR,其中R是本文所定义的烷基。烷氧基的非限制性列表是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。烷氧基基团可以是"C_1-C_6烷氧基"、"C_1-C_4烷氧基"或类似的指定。在一些实施方案中,烷氧基基团可以是未取代的或取代的。

[0104] 术语"烷基"是指完全饱和的直链或支链烃基。烷基基团可以具有1至20个碳原子(每当在本文中出现时,诸如"1至20"的数值范围是指给定范围内的每个整数;例如,"1至20个碳原子"意指烷基基团可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等,至多并且包括20个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基基团可以具有1个至6个碳(即,"C_1-C_6烷基")。一些实施方案是1至5个碳(即,C_1-C_5烷基),一些实施方案是1至4个碳(即,C_1-C_4烷基),一些实施方案是1至3个碳(即,C_1-C_3烷基),并且一些实施方案是1或2个碳。仅举例而言,"C_1-C_4烷基"表示在烷基链中有1个至4个碳原子,即,烷基链选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。烷基基团的实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即,$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$]、2-甲基丁基[即,$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、正己基等。当一个或多个取代基存在于烷基基团上时,取代基可以键合在任何可用碳原子处。在一些实施方案中,烷基基团可以是取代的或未取代的。

[0105] 术语"烷基氨基"是指氨基基团($-NH_2$),其中氮原子被一个烷基基团取代。术语"烷基"具有与本文所述相同的定义。"烷基氨基"基团可以具有1至4个碳原子(即,C_1-C_4烷基氨基)。烷基氨基基团的实例包括$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-NH(CH_2CH_2CH_3)$等。

[0106] 术语"炔基"是指在直链或支链烃链中含有一个或多个叁键的烷基基团。炔基的实例包括乙炔基和丙炔基。炔基基团可以是未取代的或取代的。在一些实施方案中,炔基基团可以是未取代的或取代的。在一些实施方案中,炔基基团可以具有2至6个碳原子。可以将化合物的炔基基团指定为"C_2-C_6炔基"或类似的指定。

[0107] 术语"烷基磺酰基"是指由与式$-S(=O)_2$-的砜基的硫键合的烷基组成的基团,其中烷基具有与本文所述相同的定义。"烷基磺酰基"基团可以具有1至4个碳原子(即,C_1-C_4烷

基磺酰基)。实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等。

[0108] 术语“烷基磺酰基氧基”是指由与式-S(=O)$_2$O-的磺酰基氧基的硫键合的烷基组成的基团,其中烷基具有与本文所述相同的定义。“烷基磺酰基氧基”基团可以具有1至4个碳原子(即,C_1-C_4烷基磺酰基氧基)。实例包括甲基磺酰基氧基($CH_3S(=O)_2O$-)、乙基磺酰基氧基、正丙基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基、正丁基磺酰基氧基、仲丁基磺酰基氧基、异丁基磺酰基氧基、叔丁基磺酰基氧基等。

[0109] 术语“氨基”是指基团-NH_2。

[0110] 术语“芳基”是指含有6、10或14个碳原子的芳香族环系,其可以含有单环、两个稠环或三个稠环,例如苯基、萘基和菲基。在一些实施方案中,芳基基团可以具有6或10个碳原子(即,C_6或C_{10}芳基)。在一些实施方案中,芳基基团是苯基。当一个或多个取代基存在于“芳基”环上时,该取代基可以键合在任何可用的环碳处。在一些实施方案中,芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0111] “C-酰氨基”基团是指“-C(=O)N(R^AR^B)”基团,其经由碳原子连接至分子的其余部分,并且其中R^A和R^B可以独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7环烷基、C_5-C_8环烯基、C_6或C_{10}芳基、杂芳基或杂环基。

[0112] 术语“羰基”是指基团-C(=O)-。

[0113] 术语“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系;然而,如果存在多于一个双键,则双键不能形成遍及所有环的完全离域的π电子体系(即,芳香族体系),否则该基团将是如本文所定义的“芳基”。当由两个或更多个环组成时,环可以以稠合、桥接或螺环的方式连接在一起。环烯基可以在环中含有3至12个原子或者在环中含有3至8个原子。在一些实施方案中,环烯基基团可以是未取代的或取代的。在一些实施方案中,环烯基基团可以具有4至8个碳原子(即,“C_4-C_8环烯基”)。实例是环己烯基。

[0114] 术语“环烷基”是指完全饱和的所有碳单环或多环环系。在一些实施方案中,环烷基是含有3至8个碳原子的单环环(即,“C_3-C_8环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基是含有3至7个碳原子的单环环(即,“C_3-C_7环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基是含有3至7个碳原子的单环或双环环(即,“C_3-C_7环烷基”)。一些实施方案含有3至6个碳(即,“C_3-C_6环烷基”)。一些实施方案含有3至5个碳。一些实施方案含有5至7个碳。一些实施方案含有3至4个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊烷和环己基。当一个或多个取代基存在于环烷基基团上时,取代基可以键合在任何可用的碳原子处。在一些实施方案中,环烷基基团可以是取代的或未取代的。

[0115] 术语“二烷基氨基”是指氨基基团(-NH_2),其中氮被两个烷基基团取代。两个烷基基团可以相同或不同。术语“烷基”具有与本文所述相同的定义。“二烷基氨基”基团可以具有1至4个碳原子(即,C_2-C_4二烷基氨基),条件是两个烷基基团在两个基团之间不超过总共4个碳原子。实例包括-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$等。

[0116] 术语“二烷基氨磺酰基”是指磺酰胺基团(-$S(=O)_2NH_2$),其中氮被两个烷基基团取代,烷基基团可以相同或不同。术语“烷基”具有与本文所述相同的定义。“二烷基氨磺酰基”基团可以具有1至4个碳原子(即,C_2-C_4二烷基氨磺酰基),条件是两个烷基基团在两个烷基基团之间不超过总共4个碳原子。实例包括-$SO_2N(CH_3)_2$、-$SO_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$SO_2N(CH_3)$

$(CH_2CH_2CH_3)$、$-SO_2N(CH_2CH_3)_2$、$-SO_2N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$等。

[0117] 术语“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。在一些实施方案中,卤代烷氧基基团可以具有1至6个碳原子。化合物的卤代烷氧基基团可以被指定为“卤代C_1-C_6烷氧基”、“卤代C_1-C_4烷氧基”或类似的指定。

[0118] 术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基基团,其中烷基基团的一个或多个氢原子被卤素原子替代(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。在一些实施方案中,卤代烷基基团可以具有1至6个碳(即,“卤代C_1-C_6烷基”)。卤代C_1-C_6烷基可以是完全取代的,在这种情况下它可以由式C_nL_{2n+1}表示,其中L是卤素并且“n”是1、2、3、4、5或6。当存在多于一个卤素时,则它们可以相同或不同并且选自:氟、氯、溴和碘。在一些实施方案中,卤代烷基含有1至5个碳(即,卤代C_1-C_5烷基)。在一些实施方案中,卤代烷基含有1至4个碳(即,卤代C_1-C_4烷基)。在一些实施方案中,卤代烷基含有1至3个碳(即,卤代C_1-C_3烷基)。在一些实施方案中,卤代烷基含有1或2个碳。卤代烷基基团的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、4,4,4-三氟丁基等。

[0119] 术语“卤代烷基磺酰基”是指由与式$-S(=O)_2-$的砜基的硫键合的卤代烷基组成的基团,其中卤代烷基具有与本文所述相同的定义。“卤代烷基磺酰基”基团可以具有1至4个碳原子(即,卤代C_1-C_4烷基磺酰基)。实例包括氟甲基磺酰基、二氟甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、氯二氟甲基磺酰基、1-氟乙基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、五氟乙基磺酰基、4,4,4-三氟丁基磺酰基等。

[0120] 术语“卤代二烷基氨基”是指氨基基团($-NH_2$),其中氮或者被一个烷基基团和一个卤代烷基基团取代,或者被两个卤代烷基基团取代。当氮被两个卤代烷基基团取代时,这些基团可以相同或不同。术语“烷基”和“卤代烷基”具有与本文所述相同的定义。“卤代二烷基氨基”基团可以具有1至4个碳原子(即,卤代C_2-C_4二烷基氨基),条件是两个基团在两个基团之间不超过总共4个碳原子。实例包括$-N(CH_3)(CF_3)$、$-N(CH_3)(CF_3)$、$-N(CF_3)_2$、$-N(CH_3)(CH_2CF_3)$、$-N(CH_2CF_3)_2$等。

[0121] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘基团。在一些实施方案中,卤素或卤代是氟、氯或溴。在一些实施方案中,卤素或卤代是氟或氯。在一些实施方案中,卤素或卤代是氟。

[0122] 术语“杂芳基”是指单环或稠合多环芳香族环系,并且在环系中具有至少一个杂原子,即,除了碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。一些实施方案是“5-6元杂芳基”并且是指在单个环中含有5至6个环原子并且在环系中具有至少一个杂原子的芳香族环。杂芳基环的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、异吲哚基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咔唑基、二苯并[b,d]呋喃、二苯并[b,d]噻吩、菲啶基、苯并咪唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基等。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。在一些实施方案中,杂芳基基团具有5至10个环成员或5至7个环成员。杂芳基基团可以被指定为“5-7元杂芳基”、“5-10元杂芳基”或类似的指定。在一些实施方案中,杂芳基可以是取代的或未

取代的C_1-C_{13} 5元、6元、7元、8元、9元、10元、至多14元单环、双环或三环环系，包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基可以是取代的或未取代的C_1-C_5五元或六元单环环，其包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基可以是取代的或未取代的C_5-C_9 8元、9元或10元双环环系，其包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基是取代的或未取代的C_5-C_9 8元、9元或10元杂芳基。在一些实施方案中，C_5-C_9 8元、9元或10元双环杂芳基是咪唑并[2,1-b]噻唑基、1H-吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基或吡啶并[4,3-d]嘧啶基。在一些实施方案中，杂芳基是取代的或未取代的C_8-C_{13}13元或14元三环环系，其包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中，杂芳基可以是唑基，例如咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,2,4-噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基，其各自可以是取代的或未取代的。在一些实施方案中，杂芳基是C_1-C_4 5元杂芳基。在一些实施方案中，C_1-C_4 5元杂芳基是呋喃基、噻吩基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、异噻唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基。在一些实施方案中，杂芳基是C_3-C_5 6元杂芳基。在一些实施方案中，C_3-C_5 6元杂芳基是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。在一些实施方案中，“5-10元杂芳基”是指：呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹喔啉基、三嗪基、苯并呋喃基、1H-吲哚基、苯并[b]噻吩基等。在一些实施方案中，“5-10元杂芳基”是指：吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、1H-吲哚基、喹喔啉基、噻二唑基等。在一些实施方案中，“5-10元杂芳基”是指：吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、1H-吲哚基、喹喔啉基、噻二唑基、咪唑并[4,5-c]吡啶基等。在一些实施方案中，杂芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0123] 术语“杂环基”是指3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、至多18元单环、双环和三环环系，其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环系，并且任选地含有一个或多个不饱和键，然而，所述不饱和键定位成使得在单环或者双环或三环环系的至少一个环中不存在完全离域的π电子体系(芳香族体系)。杂原子是除了碳之外的元素，包括但不限于氧、硫和氮。当由两个或更多个环组成时，环可以以稠合、桥接或螺环的方式连接在一起，其中杂原子可以存在于环系中的非芳香族或芳香族环中。在一些实施方案中，“4-7元杂环基”是指含有4至7个环原子的饱和非芳香族环系，其中至少一个环原子是杂原子。在一些实施方案中，“3-6元杂环基”是指含有3至6个环原子的饱和非芳香族环基团，其中至少一个环原子是杂原子。在一些实施方案中，“4-6元杂环基”是指含有4至6个环原子的饱和非芳香族环基团，其中至少一个环原子是杂原子。在一些实施方案中，环系中的一个或两个杂原子独立地选自：O(氧)和N(氮)。在一些实施方案中，杂环基可以包含与杂原子相邻的羰基(C=O)基团，即在与杂原子相邻的碳上被氧代取代，其中取代的环系是内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺或环状氨基甲酸酯。未取代的或氧代取代的“杂环基”基团的实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧杂环己烯基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,2-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环戊烷基、1,3-氧硫杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己二烯基、1,3-氧硫杂环戊烷基、1,3-二硫杂环戊二烯基、1,3-二硫杂环戊烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、四氢-1,4-噻嗪基、2H-1,2-噁嗪基、马来酰亚

胺基、琥珀酰亚胺基、二氧代哌嗪基、乙内酰脲基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、异二氢吲哚基、二氢吲哚基、噁唑啉基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、噻唑啉基、噻唑烷基、吗啉基、环氧乙烷基、哌啶基N-氧化物、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷二酮基、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑烷基、2-氧代吡咯烷基、四氢吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚烷、2-氮杂螺[3,3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3,3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3,3]庚烷及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑烷酮基、四氢喹啉基和3,4-亚甲基二氧基苯基)。杂环基基团可以被指定为“3-10元杂环基”或类似的指定。在一些实施方案中,杂环基可以是C_2-C_{12} 3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、至多13元单环、双环或三环环系,包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环基可以是取代的或未取代的C_2-C_6 3元、4元、5元、6元或7元单环环,其包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环基可以是取代的或未取代的C_2-C_{10} 4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元或11元双环环系,其包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环基可以是取代的或未取代的C_7-C_{12} 12元或13元三环环系,其包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,六元单环杂环基的杂原子选自O(氧)、N(氮)或S(硫)中的一个至多三个,并且五元单环杂环基的杂原子选自选自O(氧)、N(氮)或S(硫)中的一个或两个杂原子。在一些实施方案中,杂环基可以是氮丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧杂环己烯基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,2-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-氧硫杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、1,3-二硫杂环戊二烯基、1,3-二硫杂环戊烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、四氢-1,4-噻喃基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、异二氢吲哚基、二氢吲哚基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吗啉基、氧杂环丙烷基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚烷、2-氮杂螺[3,3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3,3]庚烷、四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶基、1,2,3,4-四氢-1,7-萘啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶基、[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶基、[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-d]嘧啶基或3,4-亚甲基二氧基苯基。在一些实施方案中,未取代的或取代的杂环基可以选自氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、2-哌啶酮、1,1-二氧代硫代吗啉基、氧杂环戊烷基(四氢呋喃基)和氧杂环己烷基(四氢吡喃基)。当一个或多个取代基存在于杂环基基团上时,取代基可以键合在任何可用的碳原子和/或杂原子处。在一些实施方案中,杂环基基团可以是取代的或未取代的。

[0124] 术语“氧代”是指=O取代基。

[0125] 术语“硝基”是指-NO_2基团。

[0126] 术语“氨磺酰基”是指基团-$S(=O)_2NH_2$。

[0127] 如本文使用,“赋形剂”是指添加到组合物中以向组合物提供(但不限于)体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑性、崩解能力等的物质。“稀释剂”是一种类型的赋形剂并且是指药物组合物中的成分,其缺乏药理学活性但可以是药学上必需的或期望的。例如,稀释剂可以用于增加有效药物的体积,所述有效药物的质量对于制造和/或施用而言太小。它也可以

是用于溶解待通过注射、摄取或吸入施用的药物的液体。药学上可接受的赋形剂是生理学和药学上合适的无毒且无活性的材料或成分,其不干扰药物物质的活性。药学上可接受的赋形剂在制药领域中是熟知的,并且描述于例如Rowe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients:A Comprehensive Guide to Uses,Properties,and Safety,第5版,2006和Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版,Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。可以在药物组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料、缓冲剂等。本领域技术人员可以进一步以适当的方式并根据公认的实践(例如,上文Remington中所公开的那些)来配制如本文所公开和描述的化合物。

[0128] 如本文使用,“剂量(dose)”或“剂量(dosage)”是指个体一次服用的药物物质的测量的量。在某些实施方案中,在药物物质不是游离碱或游离酸的情况下,所述量是与相应量的游离碱或游离酸等效的摩尔量。

[0129] 如本文使用,术语“药学上可接受的盐”是指不是生物学或其它方面不期望用于药物的具有酸性或碱性部分的化合物的盐。在许多情况下,本文公开的化合物能够借助于酸性或碱性部分(例如氨基和/或羧基基团或与其类似的基团)的存在形成酸式和/或碱式盐。可以通过结合具有碱性部分的化合物与无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可以通过结合具有酸性部分的化合物与无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。

[0130] 本文所述的化合物可以具有一个或多个立体中心。除非另外指出,否则所有立体异构体,如对映异构体和非对映异构体都是预期的。应理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果没有明确指出绝对立体化学,则每个中心可以独立地是(R)-构型或(S)-构型或其混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映异构体纯的、对映异构体富集的、外消旋混合物、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的或立体异构体的混合物。制备对映异构体纯的或对映异构体富集的形式可以通过拆分外消旋混合物或通过使用对映异构体纯的或富集的原料或通过立体选择性或立体特异性合成来实现。立体化学定义可见于E.L.Eliel,S.H.Wilen&L.N.Mander,Stereochemistry of Organic Compounds,John Wiley&Sons,Inc.,New York,NY,1994,其通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,在本文所述的化合物是手性的或另外包括一个或多个立体中心的情况下,可以以大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约95%、大于约99%、大于约99.5%或大于约99.9%的对映异构体过量或非对映异构体过量制备化合物。

[0131] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的多种方法中的任一种进行。示例性方法包括使用手性拆分有机酸与含有碱性基团的外消旋化合物的分级重结晶。适用于分级结晶方法的其它手性拆分剂包括立体异构体纯形式的甲基苄胺(例如,S和R形式,或非对映异构体纯形式)、2-苯基甘氨醇、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。类似地,使用手性拆分碱的分级重结晶可用于含有碱性基团的外消旋化合物。

[0132] 外消旋混合物的拆分也可以通过在手性柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组成可以由本领域技术人员确定。

[0133] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可以被制备成具有至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%、至少约99.5%或至少约99.9%的对映异构体

过量,或者在由前述数字中的任一个限定的范围内的对映异构体过量。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以被制备成具有至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少99%、至少99.5%或至少99.9%的对映异构体过量,或者在由前述数字中的任一个限定的范围内的对映异构体过量。

[0134] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可以被制备成具有至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%、至少约99.5%或至少约99.9%的非对映异构体过量,或者在由前述数字中的任一个限定的范围内的非对映异构体过量。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以被制备成具有至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少99%、至少99.5%或至少99.9%的非对映异构体过量,或者在由前述数字中的任一个限定的范围内的非对映异构体过量。

[0135] 此外,应理解,当本文所述的化合物含有一个或多个双键(例如,C=C、C=N等)或其它几何不对称中心时,且除非另外规定,应理解,该化合物包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。本文所述的化合物的顺式和反式几何异构体可以作为异构体的混合物或作为单独的异构体形式分离。

[0136] 本文所述的化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生。互变异构体形式包括质子移变互变异构体,其是具有相同经验式和总电荷的异构的质子化状态。示例性质子移变互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和其中质子可以占据杂环体系的两个或更多个位置的环状形式,例如1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吲哚,以及1H-和2H-吡唑。互变异构体形式可以处于平衡或通过适当的取代而空间锁定成一种形式。

[0137] 本文所述的化合物及其药学上可接受的盐可以与其它物质(例如,水和溶剂)一起存在,例如,呈水合物或溶剂化物的形式。当处于固态时,本文所述的化合物及其盐可以以各种形式存在,并且可以例如采取溶剂化物(包括水合物)的形式。化合物可以是任何固态形式,例如结晶形式、无定形形式、溶剂化的形式等,并且除非另外明确指示,否则说明书中提及的化合物及其盐应理解为涵盖所述化合物的任何固态形式。

[0138] 本文所述的化合物可以以中性形式使用,例如游离酸或游离碱形式。替代地,化合物可以以药学上可接受的盐的形式使用,例如酸或碱的药学上可接受的加成盐。

[0139] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其盐是基本上分离的。短语“基本上分离的”是指化合物与其形成或检测的环境至少部分地或基本上分离。部分分离可以包括例如富含本文所述的化合物的组合物。基本上分离可以包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约65重量%、至少约70重量%、至少约75重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本文所述的化合物或其盐的组合物。

[0140] 同位素

[0141] 本文公开和描述的化合物允许和涵盖在化合物的每个位置处的原子独立地具有:1)与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布,或者2)与自然界中通

常发现的那些不同的成比例的量的同位素分布,除非上下文另外明确指出。特定的化学元素具有由原子核内的质子数定义的原子序数。每个原子序数标识特定的化学元素,但不标识同位素;给定元素的原子可以在其中子数量上具有宽范围。核中的质子和中子的数量是原子的质量数,并且给定元素的每种同位素具有不同的质量数。其中一种或多种原子具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布的化合物通常被称为是同位素标记的。化合物结构中表示的每种化学元素可以包括所述元素的任何同位素分布。例如,在化合物结构中,氢原子可以明确地公开或理解为存在于该化合物中。在可以存在氢原子的化合物的任何位置处,氢原子可以是氢的同位素分布,包括但不限于与自然界中通常发现的那些成比例的量和与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的氕(^{1}H)和氘(^{2}H)。因此,除非上下文另外明确指出,否则本文提及的化合物涵盖每种原子的所有可能的同位素分布。同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素。如本领域技术人员应理解的,如本文公开和描述的任何化合物可以包含放射性同位素。因此,还涵盖如本文公开和描述的化合物的用途,其中一种或多种原子具有与自然界中通常发现的那些不同的同位素分布,例如,具有较大比例的^{2}H或^{3}H,或者比自然界中发现的更大比例的^{11}C、^{13}C或^{14}C。举个一般实例且不限于此,氢的同位素包括氕(^{1}H)、氘(^{2}H)和氚(^{3}H)。碳的同位素包括碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)和碳-14(^{14}C)。氮的同位素包括氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)和氮-15(^{15}N)。氧的同位素包括氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)和氧-18(^{18}O)。氟的同位素包括氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)和氟-19(^{19}F)。磷的同位素包括磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、磷-34(^{34}P)、磷-35(^{35}P)和磷-36(^{36}P)。硫的同位素包括硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)和硫-38(^{38}S)。氯的同位素包括氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)和氯-37(^{37}Cl)。溴的同位素包括溴-75(^{75}Br)、溴-76(^{76}Br)、溴-77(^{77}Br)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)和溴-82(^{82}Br)。碘的同位素包括碘-123(^{123}I)、碘-124(^{124}I)、碘-125(^{125}I)、碘-131(^{131}I)和碘-135(^{135}I)。在一些实施方案中,化合物的每个位置处的原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的每种化学元素的同位素分布。在一些实施方案中,化合物的一个位置上的原子具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布(其余原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布)。在一些实施方案中,化合物的至少两个位置上的原子独立地具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布(其余原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布)。在一些实施方案中,化合物的至少三个位置上的原子独立地具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布(其余原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布)。在一些实施方案中,化合物的至少四个位置上的原子独立地具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布(其余原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布)。在一些实施方案中,化合物的至少五个位置上的原子独立地具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布(其余原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布)。在一些实施方案中,化合物的至少六个位置上的原子独立地具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的化学元素的同位素分布(其余原子具有与自然界中通常发现的那些成比例的量的化学元素的同位素分布)。

[0142] 某些化合物,例如掺入放射性同位素如^{3}H和^{14}C的那些,还可用于药物或底物组织分布测定。特别优选氚(^{3}H)和碳14(^{14}C)同位素因为它们易于制备和可检测性。具有大于自然界中通常发现的成比例的量的诸如氘(^{2}H)的同位素的化合物可以由于较高的代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求。同位素标记的化合物通常可以通过进行化学领域常规实践的程序来制备。容易使用方法来测量这种同位素干扰或富集,诸如质谱;并且对于是放射性同位素的同位素,可以使用其他方法,诸如与HPLC或GC联用的放射性检测器。

[0143] 如本文使用,"同位素变体"意指在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施方案中,化合物的"同位素变体"含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于,氕(^{1}H)、氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,化合物的"同位素变体"是稳定形式,即非放射性的。在某些实施方案中,化合物的"同位素变体"含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于,氢(^{1}H)、氘(^{2}H)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)和氧-18(^{18}O)。在某些实施方案中,化合物的"同位素变体"是不稳定形式,即放射性的。在某些实施方案中,本文所述的化合物的"同位素变体"含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于,氚(^{3}H)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氧-14(^{14}O)和氧-15(^{15}O)。应理解,在如本文提供的化合物中,任何氢可以包括^{2}H作为主要的同位素形式,作为实例,或者任何碳包括^{13}C作为主要的同位素形式,作为实例,或者任何氮可以包括^{15}N作为主要的同位素形式,作为实例,以及任何氧可以包括^{18}O作为主要的同位素形式,作为实例。在某些实施方案中,化合物的"同位素变体"含有非天然比例的氘(^{2}H)。

[0144] 关于本文提供的化合物,当特定原子位置被指定为具有氘或"D"或"d"时,应理解,该位置处的氘的丰度显著大于氘的天然丰度,其为约0.015%。在某些实施方案中,被指定为具有氘的位置通常在每个指定的氘位置处具有至少3500(52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的最小同位素富集因子。类似地,关于本文提供的化合物,当任何原子位置被指定为特定同位素时,应理解,该位置处的特定同位素的丰度显著大于该同位素的天然丰度。在某些实施方案中,被指定为具有特定同位素的位置通常在每个指定的位置处具有至少52.5%、至少60%、至少67.5%、至少75%、至少82.5%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或至少99.5%的同位素掺入的最小同位素富集因子。

[0145] 将放射性同位素掺入有机化合物的合成方法适用于本文所述的化合物,并且是本领域熟知的。例如,将活度水平的氚掺入目标分子的这些合成方法如下:

[0146] A.用氚气催化还原:该程序通常产生高比活度产物,并且需要卤代或不饱和的前体。

[0147] B.用硼氢[^{3}H]化钠还原:该程序相当便宜,并且需要含有诸如醛、酮、内酯、酯等可还原的官能团的前体。

[0148] C.用氢[^{3}H]化铝锂还原:该程序提供了几乎理论比活度的产品。也需要含有诸如醛、酮、内酯、酯等可还原的官能团的前体。

[0149] D.氚气曝射标记:该程序包括在合适的催化剂的存在下将含有可交换的质子的前体曝射于氚气。

[0150] E.使用甲基碘[^{3}H]进行N-甲基化:通常使用该程序以通过用高比活度的甲基碘(^{3}H)处理合适的前体来制备O-甲基或N-甲基(^{3}H)产物。该方法通常允许更高的比活度,例如,约70-90Ci/mmol。

[0151] 用于将活度水平的^{125}I掺入目标分子的合成方法包括:

[0152] A.Sandmeyer反应和类似的反应:该程序将芳基胺或杂芳基胺转化为重氮盐,例如四氟硼酸重氮盐,随后使用Na^{125}I转化为^{125}I标记的化合物。Zhu,G-D和同事在J.Org.Chem.,2002,67,943-948中报道了代表性程序。

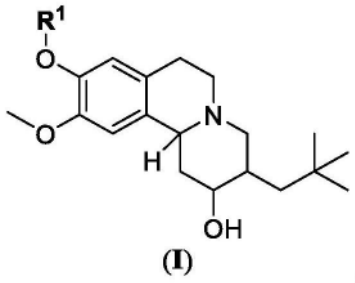
[0153] B.苯酚的邻位^{125}碘化:该程序允许在苯酚的邻位处掺入^{125}I,如Collier,T.L.和同事在J.Labelled Compd.Radiopharm.,1999,42,S264-S266中报道的。

[0154] C.用^{125}I与芳基和杂芳基溴化物交换:该方法通常是两步法。第一步是使用例如Pd催化的反应[即Pd(Ph_3P)$_4$]将芳基或杂芳基溴化物转化成相应的三烷基锡中间体,或者在三烷基锡卤化物或六烷基二锡[例如,(CH_3)$_3$SnSn(CH_3)$_3$]的存在下,通过芳基或杂芳基锂进行该转化。Le Bas,M.-D.和同事在J.Labelled Compd.Radiopharm.2001,44,S280-S282中报道了代表性程序。

[0155] 本文所述的化合物的放射性标记形式可以用于筛选测定以鉴定/评估化合物。一般而言,可以评估新合成或鉴定的化合物(即,测试化合物)的降低本文公开的化合物的放射性标记形式与VMAT2的结合的能力。测试化合物与本文所述的化合物的放射性标记形式竞争结合VMAT2的能力与其结合亲和力相关。

[0156] 化合物

[0157] 一些实施方案提供式(I)化合物:

[0158] 

(I),

[0159] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0160] R^1是R^{2A}、-(CH_2)$_m$-R^{2B}或-(CH_2)$_n$-OR^{2C};

[0161] R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基;

[0162] 每个R^A独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代;

[0163] R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基；

[0164] 每个R^{B}独立地选自：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_1-C_4烷基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、卤素、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_1-C_4烷基磺酰基、氧代和-OH；

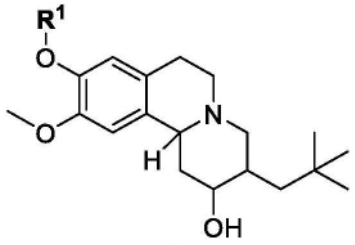
[0165] R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基；

[0166] 每个R^{C}独立地是-CN或C_3-C_6环烷基；

[0167] m是0、1、2、3或4；以及

[0168] n是1、2或3。

[0169] 一些实施方案提供式(I)化合物：

[0170] 

(I)，

[0171] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0172] R^1是R^{2A}、-$(CH_2)_m$-R^{2B}或-$(CH_2)_n$-OR^{2C}；

[0173] R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^{A}取代的C_1-C_4烷基；

[0174] 每个R^{A}独立地选自：氟和-OH；

[0175] R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的C_3-C_8环烷基或4-6元杂环基；

[0176] 每个R^{B}独立地选自：氟、-CN、-CH_2CN和-OH；

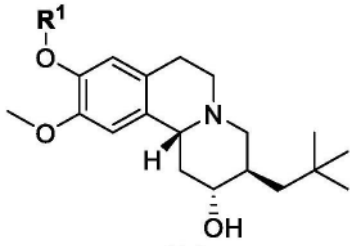
[0177] R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_1-C_4烷基或C_3-C_8环烷基；

[0178] 每个R^{C}独立地是-CN或C_3-C_6环烷基；

[0179] m是0、1、2或3；以及

[0180] n是1、2或3。

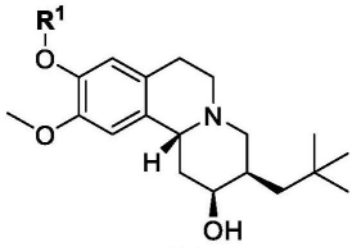
[0181] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(Ia)化合物：

[0182] 

(Ia)，

[0183] 或其药学上可接受的盐。式(Ia)化合物的立体化学是2R,3R,11bR。

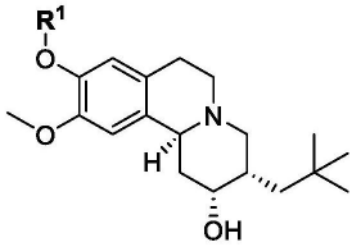
[0184] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(Ic)化合物：

[0185] 

(Ic)，

[0186] 或其药学上可接受的盐。式(Ic)化合物的立体化学是2S,3R,11bR。

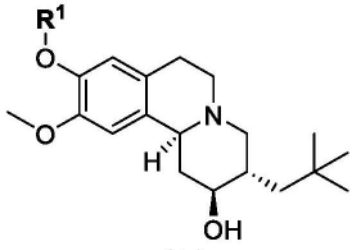
[0187] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Ie)化合物:

[0188] 

(Ie)，

[0189] 或其药学上可接受的盐。式(Ie)化合物的立体化学是2R,3S,11bS。

[0190] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Ig)化合物:

[0191] 

(Ig)，

[0192] 或其药学上可接受的盐。式(Ig)化合物的立体化学是2S,3S,11bS。

[0193] 在一些实施方案中,R^1是R^{2A}。

[0194] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基,其中R^A如本文上文和下文所述。在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基,每个R^A独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代。应理解,当存在多于一个R^A时,它们可以相同或不同。在一些实施方案中,当存在多于一个R^A时,它们是相同的。在一些实施方案中,当存在多于一个R^A时,它们是不同的。

[0195] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个、两个、三个或四个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被两个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被三个R^A取代的C_2-C_4烯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8

环烷基或4-7元杂环基。

[0196] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_2-C_4烯基,其中R^A如本文上文和下文所述。

[0197] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的甲基烯丙基。

[0198] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个甲基取代的丙-2-烯-1-基。在一些实施方案中,R^{2A}是甲基烯丙基。

[0199] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_1-C_6烷基,其中R^A如本文上文和下文所述。

[0200] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_1-C_6烷基。

[0201] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的正丁基、乙基、2-乙基丁基、正丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、甲基或正戊基。

[0202] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代。在一些实施方案中,每个R^A独立地选自:甲氧基、甲基氨基、甲基磺酰基、二甲基氨基、N,N-二甲基氨磺酰基、氯、氟、三氟甲氧基、甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基、甲基(三氟甲基)氨基、吗啉基、-CN、-OH和氧代。

[0203] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的正丁基、乙基、2-乙基丁基、正丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、甲基或正戊基,R^A独立地选自:C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_2-C_4二烷基氨基、C_2-C_4二烷基氨磺酰基、卤素、卤代C_1-C_4烷氧基、卤代C_2-C_4二烷基氨基、4-7元杂环基、-CN、-OH和氧代。

[0204] 在一些实施方案中,R^{2A}是2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、5,5,5-三氟戊基或4,4,4-三氟丁基。

[0205] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个、两个、三个或四个R^A取代的C_1-C_4烷基;并且每个R^A独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个、两个或三个R^A取代的C_1-C_4烷基;并且每个R^A独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2A}是C_2-C_4烷基。在一些实施方案中,R^{2A}是-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$或-$CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中,R^{2A}是被一个、两个或三个氟取代的C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^{2A}是被一个、两个或三个基团取代的C_1-C_4烷基,该基团各自独立地选自氟和C-酰氨基基团。在一些实施方案中,R^{2A}是被一个、两个或三个氟取代的C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^{2A}是-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH_2CH_2CHF_2$或-$CH_2CH_2CF_3$。在一些实施方案中,R^{2A}是-$CH_2CH_2CHF_2$或-$CH_2CH_2CF_3$。

[0206] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_3-C_8环烷基,其中R^A如本文上文和下文所述。

[0207] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的C_3-C_8环烷基。

[0208] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的环丁基、环丙基、环戊基或环己基。

[0209] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自:卤素和卤代C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,每个R^A独立地选自:氟和三氟甲基。

[0210] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的环丁基、环丙基、环戊基或环己基,R^A独立地选自:氟和三氟甲基。在一些实施方案中,R^{2A}是环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基或3,3-二氟环戊基。

[0211] 在一些实施方案中,R^{2A}是未取代的或者被一个或多个R^A取代的4-7元杂环基,其中R^A如本文上文和下文所述。

[0212] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基或吡咯烷-3-基。

[0213] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自:C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_4烷基和氧代。在一些实施方案中,每个R^A独立地选自:甲基、2,2,2-三氟乙基和氧代。

[0214] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基或吡咯烷-3-基,R^A独立地选自:甲基、2,2,2-三氟乙基和氧代。在一些实施方案中,R^{2A}是氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基或1-甲基氮杂环丁烷-3-基。

[0215] 在一些实施方案中,R^{2A}是各自未取代的或者被一个或多个R^A取代的甲基烯丙基、正丁基、乙基、2-乙基丁基、正丙基、丙-2-基、2-甲基丙基(异丁基)、甲基、正戊基、环丁基、环丙基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基或吡咯烷-3-基;R^A独立地选自:甲氧基、甲基氨基、甲基磺酰基、二甲基氨基、N,N-二甲基氨磺酰基、氯、氟、三氟甲氧基、甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基、甲基(三氟甲基)氨基、吗啉基、-CN、-OH、三氟甲基、甲基、2,2,2-三氟乙基和氧代。

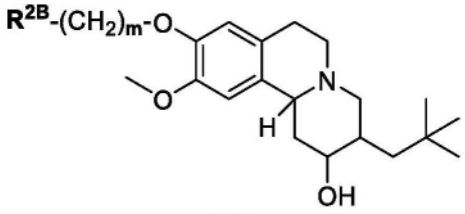
[0216] 在一些实施方案中,R^{2A}是甲基烯丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、5,5,5-三氟戊基或4,4,4-三氟丁基。

[0217] 在一些实施方案中,R^{2A}是甲基烯丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2,2,2-三氟乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2,2-二氟乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2,2-二氟丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是3,3,3-三氟丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-氟乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是3-氟丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是丙-2-基。在一些实

施方案中,R^{2A}是1,1,1-三氟丙-2-基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基-2-甲基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是3,3,3-三氟-2-羟基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是3,3-二氟-2-羟基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是甲基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基丁基。在一些实施方案中,R^{2A}是4,4,4-三氟-2-羟基丁基。在一些实施方案中,R^{2A}是3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2,3-二羟基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是3-羟基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是氰基甲基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-(甲基氨基)-2-氧代乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基-3-甲氧基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-氯-2,2-二氟乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基。在一些实施方案中,R^{2A}是3-(甲基磺酰基)丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-甲氧基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-乙基-2-羟基丁基。在一些实施方案中,R^{2A}是3-氯-3,3-二氟丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-羟基-3-吗啉基丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是环丙基。在一些实施方案中,R^{2A}是环丁基。在一些实施方案中,R^{2A}是4-(三氟甲基)环己基。在一些实施方案中,R^{2A}是2-氟环戊基。在一些实施方案中,R^{2A}是3,3-二氟环戊基。在一些实施方案中,R^{2A}是氧杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2A}是氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)。在一些实施方案中,R^{2A}是2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2A}是1-甲基氮杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2A}是5,5,5-三氟戊基。在一些实施方案中,R^{2A}是4,4,4-三氟丁基。

[0218] 在一些实施方案中,R^{1}是-$(CH_2)_m$-R^{2B}。

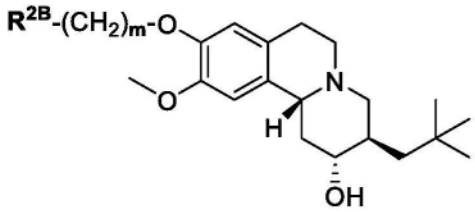
[0219] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(III)化合物:

[0220] 

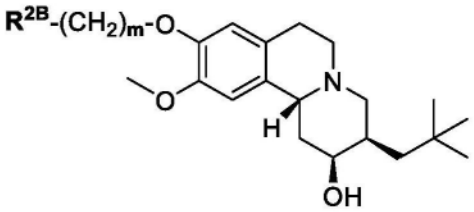
(III),

[0221] 或其药学上可接受的盐,其中:m和R^{2B}具有与本文所述相同的定义,并且各自可以独立地选自如本文上文和下文所述的任何实施方案。

[0222] 在一些实施方案中,式(I)化合物是选自式(IIIa)、式(IIIc)、式(IIIe)或式(IIIg)化合物:

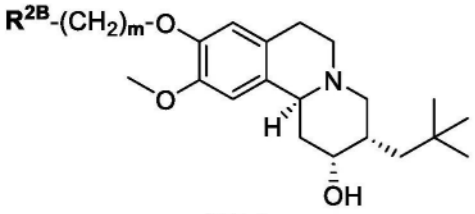


(IIIa)

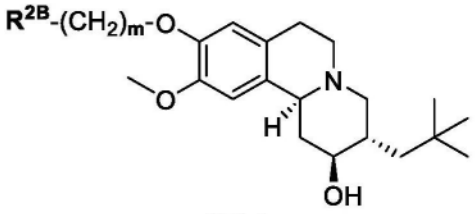


(IIIc)

[0223]



(IIIe)



(IIIg)

,

[0224] 或其药学上可接受的盐,其中:m和R^{2B}具有与本文所述相同的定义,并且各自可以独立地选自如本文上文和下文所述的任何实施方案。

[0225] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(IIIa)化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物是式(IIIc)化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物是式(IIIe)化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物是式(IIIg)化合物。

[0226] 在一些实施方案中,m是0、1、2、3或4。

[0227] 在一些实施方案中,m是0、1、2或3。

[0228] 在一些实施方案中,m是0、1或2。

[0229] 在一些实施方案中,m是0或1。

[0230] 在一些实施方案中,m是0。

[0231] 在一些实施方案中,m是1。

[0232] 在一些实施方案中,m是2。

[0233] 在一些实施方案中,m是3。

[0234] 在一些实施方案中,m是4。

[0235] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基。应理解,当存在多于一个R^{B}时,它们可以相同或不同。在一些实施方案中,当存在多于一个R^{B}时,它们是相同的。在一些实施方案中,当存在多于一个R^{B}时,它们是不同的。

[0236] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个、两个、三个或四个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基。

[0237] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被两个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被三个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被四个R^{B}取代的芳基、C_3-C_8环烷基、5-10元杂芳基或4-7元杂环基。

[0238] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的芳基,其中R^{B}如本文上文和下文所述。

[0239] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的苯基。

[0240] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自:卤素、卤代C_1-C_4烷基、卤代C_1-C_4烷基磺酰基和-CN。在一些实施方案中,每个R^B独立地选自:氟、三氟甲基、(二氟甲基)磺酰基和-CN。

[0241] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^B取代的苯基,R^B独立地选自:氟、三氟甲基、(二氟甲基)磺酰基和-CN。在一些实施方案中,R^{2B}是苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-((二氟甲基)磺酰基)苯基或3-氰基苯基。

[0242] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^B取代的C_3-C_8环烷基,其中R^B如本文上文和下文所述。

[0243] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的环丁基、环丙基、环己基、环戊基或双环[1.1.1]戊烷-1-基。

[0244] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自:C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基磺酰基、C_1-C_4烷基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、卤素、卤代C_1-C_4烷基和-OH。

[0245] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自:乙基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、氟、二氟甲基、三氟甲基和-OH。

[0246] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的环丁基、环丙基、环己基、环戊基或双环[1.1.1]戊烷-1-基,R^B独立地选自:乙基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氧基、-CN、-CH_2CN、氟、二氟甲基、三氟甲基和-OH。

[0247] 在一些实施方案中,R^{2B}是1-羟基环丁基、环丙基、1-氰基环丙基、1-氟环丙基、环丁基、1-氰基环丁基、1-(氰基甲基)环丙基、4,4-二氟-1-羟基环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基、1-(二氟甲基)环丙基、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基、3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基、1-(三氟甲基)环戊基、2-乙基环丙基、1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基、1-(甲基磺酰基)环丙基或2,2-二氟环丙基。

[0248] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或两个R^B取代的C_3-C_6环烷基;并且每个R^B独立地选自:氟、CN、-CH_2CN和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或两个氟取代的环丙基、环丁基或环戊基。

[0249] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^B取代的5-10元杂芳基,其中R^B如本文上文和下文所述。

[0250] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1H-咪唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1H-四唑-5-基、呋喃-2-基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或噻唑-4-基。

[0251] 在一些实施方案中,每个R^B独立地选自:C_1-C_4烷基和-CN。在一些实施方案中,每个R^B独立地选自:甲基和-CN。

[0252] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^B取代的1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1H-咪唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1H-四唑-5-基、呋喃-2-基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基或噻唑-4-基,R^B独立地选自:甲基和-CN。在一些实施方案中,R^{2B}是咪唑-1-基、5-甲基-1,3-噁唑-2-基、5-氰基呋喃-2-基、异噁唑-3-基、噁唑-4-基、6-氰基吡啶-2-基、5-氰基吡啶-2-基、1,2,4-噁二唑-5-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、异噁唑-5-基、1H-咪唑-2-基或1H-四唑-5-基。

[0253] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的4-7元杂环基,其中R^{B}如本文上文和下文所述。

[0254] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、氮杂环丁烷-3-基、1,4-二氧杂环庚烷-6-基或四氢-2H-噻喃-4-基。

[0255] 在一些实施方案中,每个R^{B}独立地选自:C_1-C_4烷基、卤素、氧代和-CN。在一些实施方案中,每个R^{B}独立地选自:甲基、氟、氧代和-CN。

[0256] 在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、吡咯烷-1-基、哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、氮杂环丁烷-3-基、1,4-二氧杂环庚烷-6-基或四氢-2H-噻喃-4-基,R^{B}独立地选自:甲基、氟、氧代和-CN。在一些实施方案中,R^{2B}是3-氟氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、3,3-二氟吡咯烷-1-基、1-氰基哌啶-4-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基或1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基。

[0257] 在一些实施方案中,R^{2B}是具有选自氧和硫的一个成环杂原子的4-5元单环杂环基,其中4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的4-5元单环杂环基,其中4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个氟取代的。在一些实施方案中,R^{2B}是具有选自氧和硫的一个成环杂原子的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中C_3-C_4 4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的4-5元单环杂环基,其中4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中C_3-C_4 4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的4-5元单环杂环基,其中4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个氟取代的。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中C_3-C_4 4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个氟取代的。在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个氟取代的氧杂环丁烷-3-基或氧杂环戊烷-3-基。

[0258] 在一些实施方案中,R^{2B}是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的杂环基;并且每个R^{B}独立地选自:氟、氯、溴、-CN、-CH_2CN、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-OH、-OCF_3、-OCH_3和-OCH_2CH_3。在一些实施方案中,R^{2B}是具有1至5个选自氮、氧和硫的成环杂原子的3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元或13元单环、双环或三环杂环基环系,其中杂环基是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟、氯、溴、-CN、-CH_2CN、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-OH、-OCF_3、-OCH_3和-OCH_2CH_3。在一些实施方案中,R^{2B}是具有1至5个选自氮、氧和硫的成环杂原子的3元、4元、5元、6元或7元单环杂环基环,其中杂环基是未取代的或者被一个或多个R^{B}取代的;并且每个R^{B}独立地选自:氟、氯、溴、-CN、-CH_2CN、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-OH、-OCF_3、-OCH_3和-OCH_2CH_3。在一些实施方案中,R^{2B}是具有1至5个选自氮、氧和硫的成环杂原子

的4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元或11元双环杂环基环系,其中杂环基是未取代的或者被一个或多个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟、氯、-CN、$-CHF_2$、$-CF_3$、-OH和$-OCH_3$。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的4-5元单环杂环基,其中4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有1至5个选自氮、氧和硫的成环杂原子的C_2-C_{12} 3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、至多13元单环、双环或三环杂环基环系,其中杂环基是未取代的或者被一个或多个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟、氯、溴、-CN、$-CH_2CN$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、-OH、$-OCF_3$、$-OCH_3$和$-OCH_2CH_3$。在一些实施方案中,R^{2B}是具有1至5个选自氮、氧和硫的成环杂原子的C_2-C_6 3元、4元、5元、6元或7元单环杂环基环,其中杂环基是未取代的或者被一个或多个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟、氯、溴、-CN、$-CH_2CN$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、-OH、$-OCF_3$、$-OCH_3$和$-OCH_2CH_3$。在一些实施方案中,R^{2B}是具有1至5个选自氮、氧和硫的成环杂原子的C_2-C_{10} 4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元或11元双环杂环基环系,其中杂环基是未取代的或者被一个或多个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟、氯、-CN、$-CHF_2$、$-CF_3$、-OH和$-OCH_3$。在一些实施方案中,R^{2B}是具有选自氧和硫的一个成环杂原子的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中C_3-C_4 4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或多个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是具有一个成环氧的C_3-C_4 4-5元单环杂环基,其中C_3-C_4 4-5元单环杂环基是未取代的或者被一个或两个R^B取代的;并且每个R^B独立地选自:氟和-OH。在一些实施方案中,R^{2B}是各自未取代的或者被一个氟取代的氧杂环丁烷-3-基或氧杂环戊烷-3-基。

[0259] 在一些实施方案中,R^{2B}是:1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,4-二氧杂环庚烷-6-基、1H-咪唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1H-四唑-5-基、氮杂环丁烷-3-基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、环丁基、环已基、环戊基、环丙基、呋喃-2-基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、噁唑-4-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、苯基、哌啶-4-基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、吡咯烷-1-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基或噻唑-4-基;各自未取代的或者被一个或多个独立地选自以下的基团取代:$-CH_2CN$、-CN、二氟甲基、乙基、氟、甲基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氧基、-OH、氧代、苯基和三氟甲基。

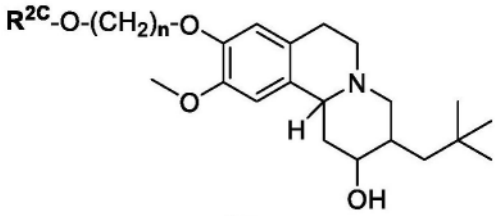
[0260] 在一些实施方案中,R^{2B}是1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基、1-(氰基甲基)环丙基、1-(二氟甲基)环丙基、1-(甲基磺酰基)环丙基、1-(三氟甲基)环戊基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1-氰基环丁基、1-氰基环丙基、1-氰基哌啶-4-基、1-氟环丁基、1-氟环丙基、1H-咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、1-羟基环丁基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、2-乙基环丙基、2-氟环戊基、3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基、3,3-二氟环戊基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基、3-氟氧杂环丁烷-3-基、3-氟苯基、3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基、4-((二氟甲基)磺酰基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4,4-二氟-1-羟基环已基、4-氟苯基、5-氰基呋喃-2-基、5-氰基吡啶-2-基、5-甲基-1,3-噁唑-2-基、6-氰基吡啶-2-基、6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基、环丁基、环丙基、咪唑-1-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、噁唑-4-基、氧杂环丁烷-2-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、苯基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、3-氰基苯基或2,2-二氟环丙基。

[0261] 在一些实施方案中,R^{2B}是1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-(氰基甲基)环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-(二氟甲基)环丙基。在一些实施方案

中,R^{2B}是1-(甲基磺酰基)环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-(三氟甲基)环戊基。在一些实施方案中,R^{2B}是1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基。在一些实施方案中,R^{2B}是1,2,4-噁二唑-5-基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-氰基环丁基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-氰基环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-氰基哌啶-4-基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-氟环丁基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-氟环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是1H-咪唑-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是1H-四唑-5-基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-羟基环丁基。在一些实施方案中,R^{2B}是1-甲基氮杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2B}是2-乙基环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是2-氟环戊基。在一些实施方案中,R^{2B}是2-甲基噻唑-4-基。在一些实施方案中,R^{2B}是3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基。在一些实施方案中,R^{2B}是3,3-二氟环戊基。在一些实施方案中,R^{2B}是3,3-二氟吡咯烷-1-基。在一些实施方案中,R^{2B}是3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基。在一些实施方案中,R^{2B}是3-氟氧杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2B}是3-氟苯基。在一些实施方案中,R^{2B}是3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基。在一些实施方案中,R^{2B}是4-((二氟甲基)磺酰基)苯基。在一些实施方案中,R^{2B}是4-(三氟甲基)苯基。在一些实施方案中,R^{2B}是4,4-二氟-1-羟基环已基。在一些实施方案中,R^{2B}是4-氟苯基。在一些实施方案中,R^{2B}是5-氰基呋喃-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是5-氰基吡啶-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是5-甲基-1,3-噁唑-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是6-氰基吡啶-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基。在一些实施方案中,R^{2B}是环丁基。在一些实施方案中,R^{2B}是环丙基。在一些实施方案中,R^{2B}是咪唑-1-基。在一些实施方案中,R^{2B}是异噁唑-3-基。在一些实施方案中,R^{2B}是异噁唑-4-基。在一些实施方案中,R^{2B}是异噁唑-5-基。在一些实施方案中,R^{2B}是噁唑-4-基。在一些实施方案中,R^{2B}是氧杂环丁烷-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是氧杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2B}是氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)。在一些实施方案中,R^{2B}是苯基。在一些实施方案中,R^{2B}是吡啶-3-基。在一些实施方案中,R^{2B}是嘧啶-2-基。在一些实施方案中,R^{2B}是3-氰基苯基。在一些实施方案中,R^{2B}是2,2-二氟环丙基。

[0262] 在一些实施方案中,R^{1}是-$(CH_2)_n$-OR^{2C}。

[0263] 在一些实施方案中,化合物是式(V)化合物:

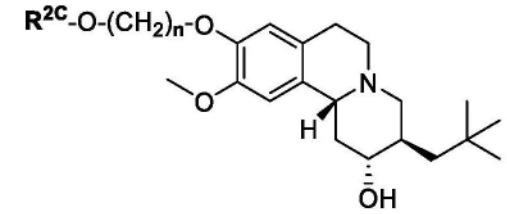
[0264] 

(V),

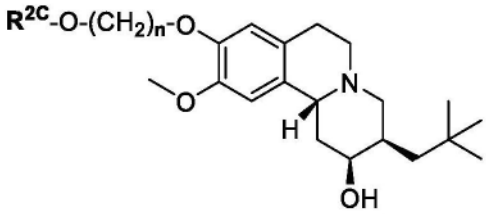
[0265] 或其药学上可接受的盐,其中:n和R^{2C}具有与本文所述相同的定义,并且各自可以独立地选自如本文上文和下文所述的任何实施方案。

[0266] 在一些实施方案中,化合物是选自式(Va)、式(Vc)、式(Ve)或式(Vg)化合物:

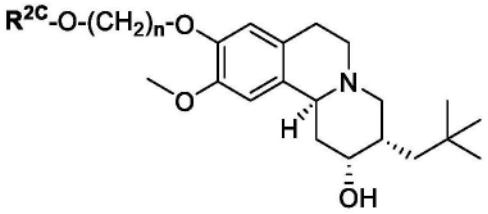
[0267]



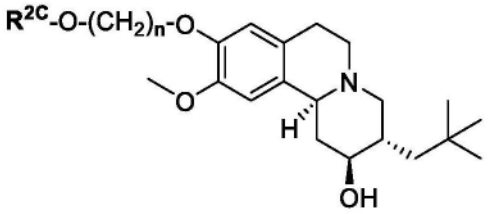
(Va)



(Vc)



(Ve)



(Vg)

,

[0268] 或其药学上可接受的盐,其中:n和R^{2C}具有与本文所述相同的定义,并且各自可以独立地选自如本文上文和下文所述的任何实施方案。

[0269] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Va)化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Vc)化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Ve)化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物是式(Vg)化合物。

[0270] 在一些实施方案中,n是1、2或3。

[0271] 在一些实施方案中,n是1或2。

[0272] 在一些实施方案中,n是1。

[0273] 在一些实施方案中,n是2。

[0274] 在一些实施方案中,n是3。

[0275] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、卤代C_1-C_4烷基或4-7元杂环基。应理解,当存在多于一个R^{C}时,它们可以相同或不同。在一些实施方案中,当存在多于一个R^{C}时,它们是相同的。在一些实施方案中,当存在多于一个R^{C}时,它们是不同的。

[0276] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个、两个、三个或四个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、卤代C_1-C_4烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、卤代C_1-C_4烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被两个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、卤代C_1-C_4烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被三个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、卤代C_1-C_4烷基或4-7元杂环基。在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被四个R^{C}取代的C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、卤代C_1-C_4烷基或4-7元杂环基。

[0277] 在一些实施方案中,R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的C_1-C_4烷基,其中R^{C}如本文上文和下文所述。在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的乙基、异丙基或甲基。

[0278] 在一些实施方案中,每个R^{C}独立地是-CN或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,每个R^{C}独立地选自:环丙基和-CN。

[0279] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^{C}取代的乙基、异丙基

或甲基,R^C独立地选自:环丙基和-CN。在一些实施方案中,R^{2C}是甲基、氰基(环丙基)甲基、2-氰基丙-2-基、氰基甲基或1-氰基乙基。

[0280] 在一些实施方案中,R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^C取代的C_3-C_8环烷基,其中R^C如本文上文和下文所述。

[0281] 在一些实施方案中,R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^C取代的环丁基。

[0282] 在一些实施方案中,每个R^C是-CN。

[0283] 在一些实施方案中,R^{2C}是未取代的或者被一个或多个-CN取代的环丁基。在一些实施方案中,R^{2C}是1-氰基环丁基。

[0284] 在一些实施方案中,R^{2C}是未取代的或者被一个或多个R^C取代的4-7元杂环基,其中R^C如本文上文和下文所述。

[0285] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个R^C取代的氧杂环丁烷-3-基或四氢-2H-吡喃-4-基。在一些实施方案中,R^C是-CN。

[0286] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个-CN取代的氧杂环丁烷-3-基或四氢-2H-吡喃-4-基。在一些实施方案中,R^{2C}是氧杂环丁烷-3-基或4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基。

[0287] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自被一个、两个、三个或四个R^C取代的C_1-C_4烷基或C_3-C_5环烷基;并且每个R^C独立地是-CN或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R^{2C}是各自被一个或多个R^C取代的C_1-C_4烷基或C_3-C_5环烷基;并且每个R^C独立地是-CN或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R^{2C}是被一个-CN取代的环丁基。在一些实施方案中,R^{2C}是被一个-CN和一个C_3-C_5环烷基取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^{2C}是被一个-CN和一个C_3-C_4环烷基取代的C_1-C_2烷基。在一些实施方案中,R^{2C}是被一个-CN和一个环丙基取代的C_1-C_2烷基。在一些实施方案中,R^{2C}是被一个-CN取代的C_1-C_3烷基。

[0288] 在一些实施方案中,R^{2C}是各自未取代的或者被一个或多个独立地选自环丙基和-CN的基团取代的乙基、异丙基、甲基、环丁基、氧杂环丁烷-3-基或四氢-2H-吡喃-4-基。

[0289] 在一些实施方案中,R^{2C}是甲基、氰基(环丙基)甲基、2-氰基丙-2-基、氰基甲基、1-氰基乙基、1-氰基环丁基、氧杂环丁烷-3-基或4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基。

[0290] 在一些实施方案中,R^{2C}是甲基。在一些实施方案中,R^{2C}是氰基(环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^{2C}是2-氰基丙-2-基。在一些实施方案中,R^{2C}是氰基甲基。在一些实施方案中,R^{2C}是1-氰基乙基。在一些实施方案中,R^{2C}是1-氰基环丁基。在一些实施方案中,R^{2C}是氧杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^{2C}是4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基。

[0291] R^1基团

[0292] 在一些实施方案中,R^1是甲基烯丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、环丙基、环

丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、(1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基)甲基、(1-(氰基甲基)环丙基)甲基、(1-(二氟甲基)环丙基)甲基、(1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基、(1-(三氟甲基)环戊基)甲基、(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基、(1,2,4-噁二唑-5-基)甲基、(1-氰基环丁基)甲基、(1-氰基环丙基)甲基、(1-氰基哌啶-4-基)甲基、(1-氟环丁基)甲基、(1-氟环丙基)甲基、(1H-咪唑-2-基)甲基、(1H-四唑-5-基)甲基、(1-羟基环丁基)甲基、(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基、(2-乙基环丙基)甲基、(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基、(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基、(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基、(5-氰基呋喃-2-基)甲基、(5-氰基吡啶-2-基)甲基、(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲基、(异噁唑-3-基)甲基、(异噁唑-5-基)甲基、(噁唑-4-基)甲基、(氧杂环丁烷-2-基)甲基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、2-(1-氰基环丙基)乙基、2-(1H-咪唑-1-基)乙基、2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基、3-氟苄基、4-((二氟甲基)磺酰基)苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-(三氟甲基)苯乙基、4-氟苄基、苄基、环丙基甲基、嘧啶-2-基甲基、(2-氰基丙-2-基)氧基)乙基、2-((4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基、2-(1-氰基环丁氧基)乙基、2-(1-氰基乙氧基)乙基、2-(氰基(环丙基)甲氧基)乙基、2-(氰基甲氧基)乙基、2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基、2-甲氧基乙基、5,5,5-三氟戊基、3-氰基苄基、4-氟苯乙基、环丁基甲基、4,4,4-三氟丁基或(2,2-二氟环丙基)甲基。

[0293] 在一些实施方案中,R^1是甲基烯丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、丙-2-基、1,1,1-三氟丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3-二氟-2-羟基丙基、甲基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、4,4,4-三氟-2-羟基丁基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基、2,3-二羟基丙基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、氰基甲基、2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基、2-(甲基氨基)-2-氧代乙基、2-羟基-3-甲氧基丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基、2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基、3-(甲基磺酰基)丙基、(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基、2-甲氧基丙基、2-乙基-2-羟基丁基、3-氯-3,3-二氟丙基、2-羟基-3-吗啉基丙基、环丙基、环丁基、4-(三氟甲基)环己基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、5,5,5-三氟戊基或4,4,4-三氟丁基。

[0294] 在一些实施方案中,R^1是(1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基)甲基、(1-(氰基甲基)环丙基)甲基、(1-(二氟甲基)环丙基)甲基、(1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基、(1-(三氟甲基)环戊基)甲基、(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基、(1,2,4-噁二唑-5-基)甲基、(1-氰基环丁基)甲基、(1-氰基环丙基)甲基、(1-氰基哌啶-4-基)甲基、(1-氟环丁基)甲基、(1-氟环丙基)甲基、(1H-咪唑-2-基)甲基、(1H-四唑-5-基)甲基、(1-羟基环丁基)甲基、(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基、(2-乙基环丙基)甲基、(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基、(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基、(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基、(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基、(5-氰基呋喃-2-基)甲基、(5-氰基吡啶-2-基)甲基、(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-氟-1,4-二氧杂环庚

烷-6-基)甲基、(异噁唑-3-基)甲基、(异噁唑-5-基)甲基、(噁唑-4-基)甲基、(氧杂环丁烷-2-基)甲基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、2-(1-氰基环丙基)乙基、2-(1H-咪唑-1-基)乙基、2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基、2-氟环戊基、3,3-二氟环戊基、3-氟苄基、4-((二氟甲基)磺酰基)苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-(三氟甲基)苯乙基、4-氟苄基、苄基、环丁基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)、嘧啶-2-基甲基、3-氰基苄基、4-氟苯乙基、环丁基甲基或(2,2-二氟环丙基)甲基。

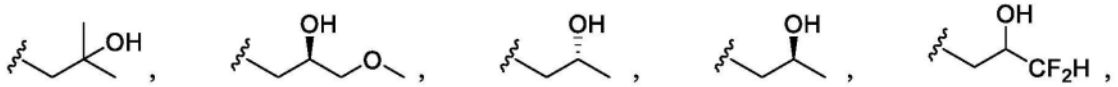
[0295] 在一些实施方案中,R^1是(2-氰基丙-2-基)氧基)乙基、2-((4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基、2-(1-氰基环丁氧基)乙基、2-(1-氰基乙氧基)乙基、2-(氰基(环丙基)甲氧基)乙基、2-(氰基甲氧基)乙基、2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基或2-甲氧基乙基。

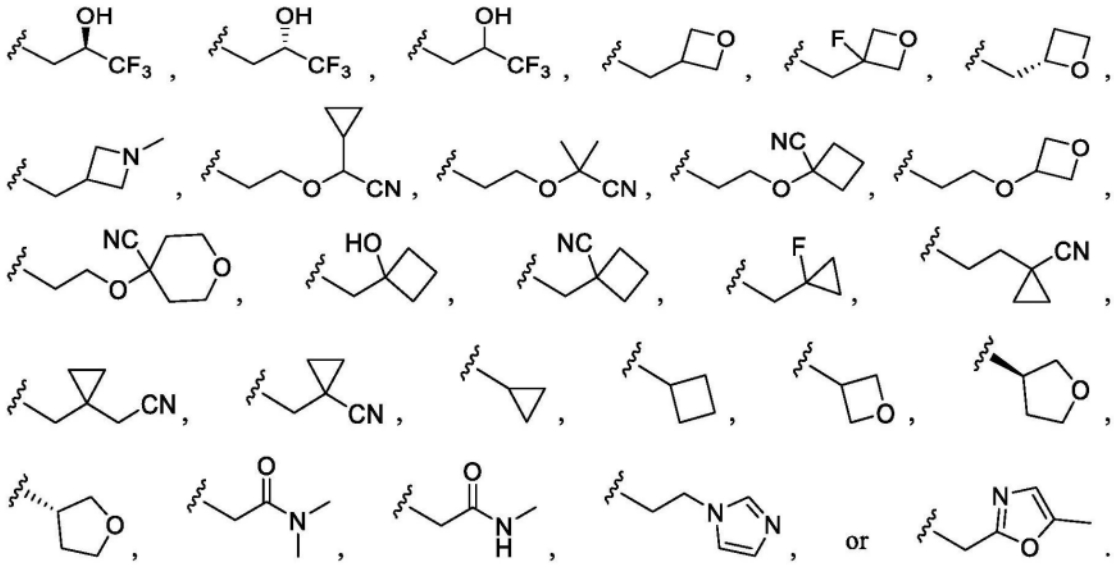
[0296] 在一些实施方案中,R^1是甲基烯丙基。在一些实施方案中,R^1是2,2,2-三氟乙基。在一些实施方案中,R^1是2,2-二氟乙基。在一些实施方案中,R^1是2,2-二氟丙基。在一些实施方案中,R^1是3,3,3-三氟丙基。在一些实施方案中,R^1是乙基。在一些实施方案中,R^1是2-氟乙基。在一些实施方案中,R^1是3-氟丙基。在一些实施方案中,R^1是丙-2-基。在一些实施方案中,R^1是1,1,1-三氟丙-2-基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基-2-甲基丙基。在一些实施方案中,R^1是3,3,3-三氟-2-羟基丙基。在一些实施方案中,R^1是3,3-二氟-2-羟基丙基。在一些实施方案中,R^1是甲基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基丙基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基丁基。在一些实施方案中,R^1是4,4,4-三氟-2-羟基丁基。在一些实施方案中,R^1是3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基。在一些实施方案中,R^1是2,3-二羟基丙基。在一些实施方案中,R^1是3-羟基丙基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基乙基。在一些实施方案中,R^1是氰基甲基。在一些实施方案中,R^1是2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(甲基氨基)-2-氧代乙基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基-3-甲氧基丙基。在一些实施方案中,R^1是2-氯-2,2-二氟乙基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基。在一些实施方案中,R^1是2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代乙基。在一些实施方案中,R^1是3-(甲基磺酰基)丙基。在一些实施方案中,R^1是(N,N-二甲基氨磺酰基)甲基。在一些实施方案中,R^1是2-甲氧基丙基。在一些实施方案中,R^1是2-乙基-2-羟基丁基。在一些实施方案中,R^1是3-氯-3,3-二氟丙基。在一些实施方案中,R^1是2-羟基-3-吗啉基丙基。在一些实施方案中,R^1是环丙基。在一些实施方案中,R^1是环丁基。在一些实施方案中,R^1是4-(三氟甲基)环己基。在一些实施方案中,R^1是2-氟环戊基。在一些实施方案中,R^1是3,3-二氟环戊基。在一些实施方案中,R^1是氧杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^1是氧杂环戊烷-3-基(四氢呋喃-3-基)。在一些实施方案中,R^1是2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基。在一些实施方案中,R^1是1-甲基氮杂环丁烷-3-基。在一些实施方案中,R^1是(1-((甲基磺酰基)氧基)环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-(氰基甲基)环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-(二氟甲基)环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-(甲基磺酰基)环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-(三氟甲基)环戊基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1,2,4-噁二唑-5-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-氰基环丁基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-氰基环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-氰基哌啶-4-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-氟环丁基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-氟环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1H-咪唑-2-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1H-四唑-5-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(1-羟基环丁基)甲基。在一些实

施方案中,R^1是(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(2-乙基环丙基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(5-氰基呋喃-2-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(5-氰基吡啶-2-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(6-氰基吡啶-2-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(异噁唑-3-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(异噁唑-5-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(噁唑-4-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(氧杂环丁烷-2-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(氧杂环丁烷-3-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是(吡啶-3-基)甲基。在一些实施方案中,R^1是2-(1-氰基环丙基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(1H-咪唑-1-基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基。在一些实施方案中,R^1是3-氟苄基。在一些实施方案中,R^1是4-((二氟甲基)磺酰基)苄基。在一些实施方案中,R^1是4-(三氟甲基)苄基。在一些实施方案中,R^1是4-(三氟甲基)苯乙基。在一些实施方案中,R^1是4-氟苄基。在一些实施方案中,R^1是苄基。在一些实施方案中,R^1是环丙基甲基。在一些实施方案中,R^1是嘧啶-2-基甲基。在一些实施方案中,R^1是(2-氰基丙-2-基)氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-((4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(1-氰基环丁氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(1-氰基乙氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(氰基(环丙基)甲氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(氰基甲氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基。在一些实施方案中,R^1是2-甲氧基乙基。在一些实施方案中,R^1是5,5,5-三氟戊基。在一些实施方案中,R^1是3-氰基苄基。在一些实施方案中,R^1是4-氟苯乙基。在一些实施方案中,R^1是环丁基甲基。在一些实施方案中,R^1是4,4,4-三氟丁基。在一些实施方案中,R^1是(2,2-二氟环丙基)甲基。应理解,当R^1基团具有手性碳时,手性碳可以是(R)或(S)。在一些实施方案中,当R^1基团具有手性碳时,手性碳是(R)。在一些实施方案中,当R^1基团具有手性碳时,手性碳是(S)。此外,应理解,当R^1基团具有两个手性碳时,手性碳可以独立地是(R)或(S)。在一些实施方案中,当R^1基团具有两个手性碳时,两个手性碳均是(R)。在一些实施方案中,当R^1基团具有两个手性碳时,两个手性碳均是(S)。在一些实施方案中,当R^1基团具有两个手性碳时,一个手性碳是(R)并且另一个手性碳是(S)。

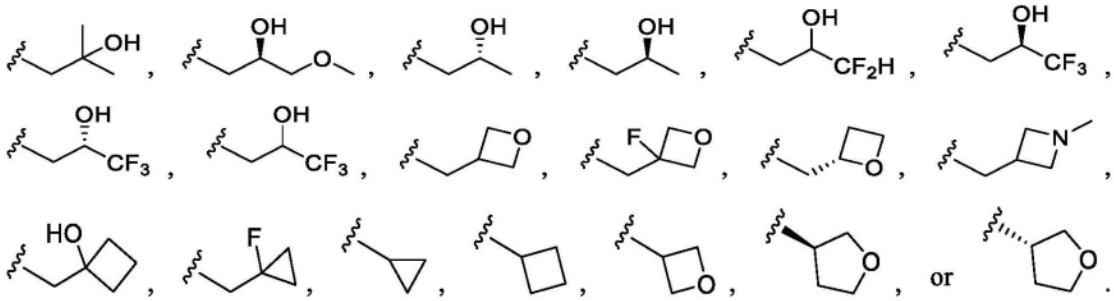
[0297] 在一些实施方案中,R^1是$-CH_3$。在一些实施方案中,R^1是$-CD_3$。在一些实施方案中,R^1是$-CH_2CH_3$。在一些实施方案中,R^1是$-CD_2CD_3$。在一些实施方案中,R^1是$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH(OH)CH_3$、$-CH_2CH(OH)CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CF_2H$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CHF_2$、$-CH_2CH_2CH_2F$或$-CH(CH_3)(CF_3)$。在一些实施方案中,R^1是$-CH_2CF_3$、$-CH_2CF_2H$、$-CH_2CH_2CF_3$或$-CH_2CH_2CHF_2$。

[0298] 在一些实施方案中,R^1是$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CN$、$-CH_2CF_3$、$-CH(CH_3)(CF_3)$、$-CH_2CF_2H$、$-CH_2CF_2H$、$-CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2H$、$-CH_2CH_2OCH_3$。

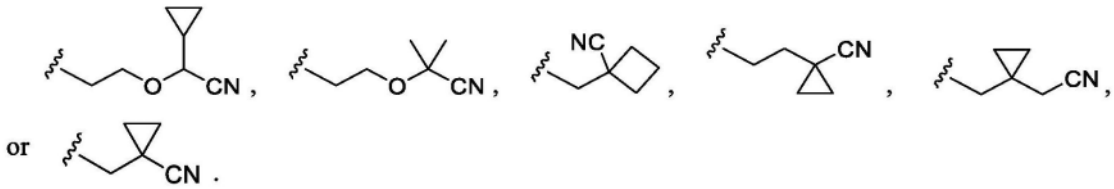
[0299] 

[0300] 

[0301] 在一些实施方案中,R^1是-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CF_3、-$CH(CH_3)(CF_3)$、-CH_2CF_2H、-CH_2CF_2H、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH_2CH_2H$、-$CH_2CH_2OCH_3$。

[0302] 

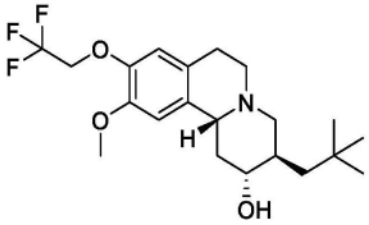
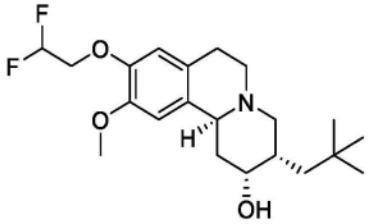
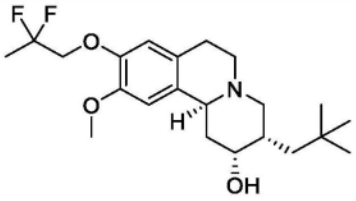
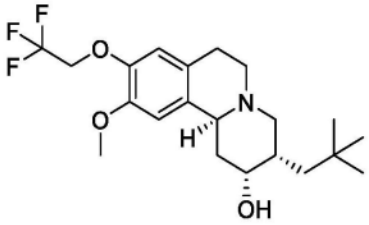
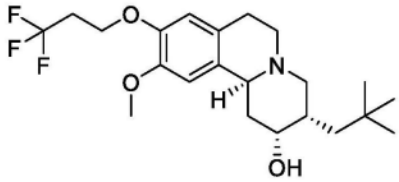
[0303] 在一些实施方案中,R^1是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-CH_2CN。

[0304] 

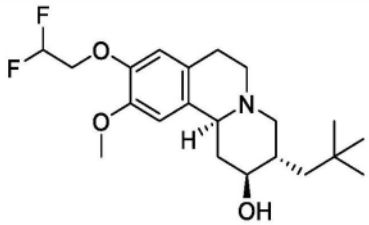
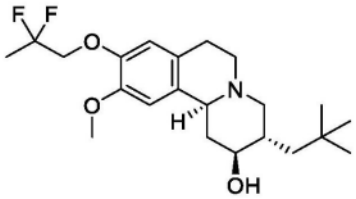
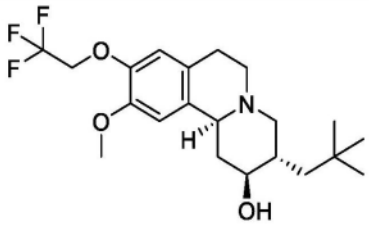
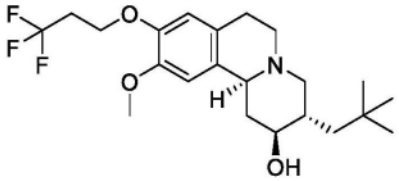
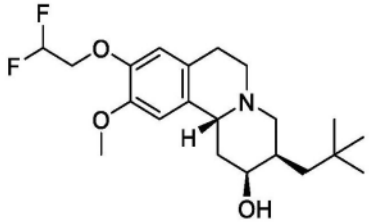
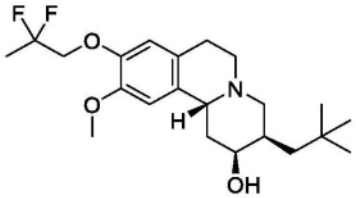
[0305] 一些实施方案包括选自表A中所示的如下群组中的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐的每种组合。一些实施方案包括选自表A中所示的如下群组中的一种或多种化合物的每种组合。

[0306] 表A

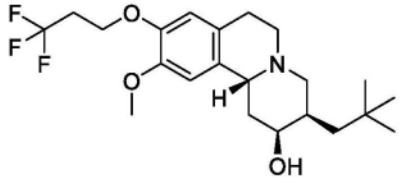
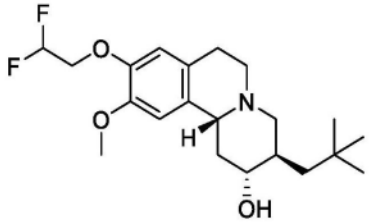
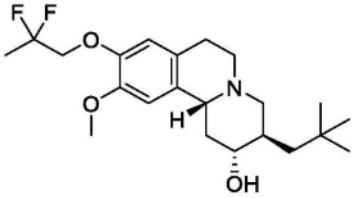
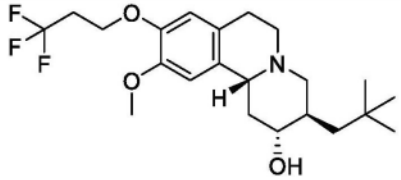
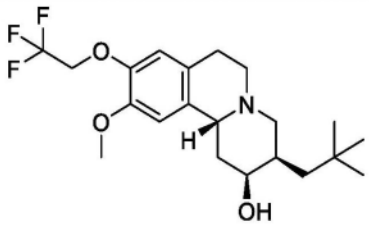
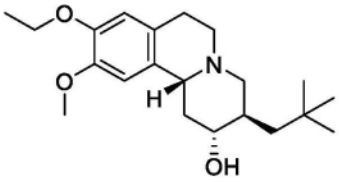
[0307]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-1		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-2		(2*R*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-3		(2*R*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-4		(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-5		(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇

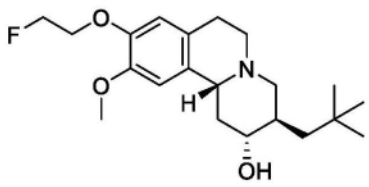
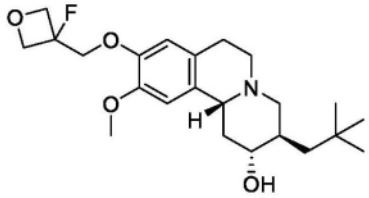
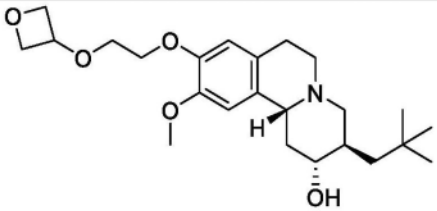
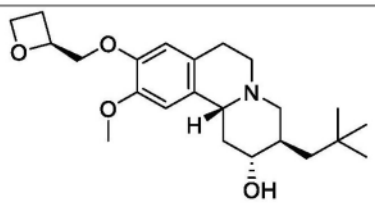
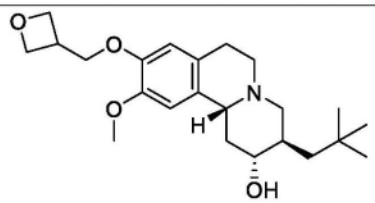
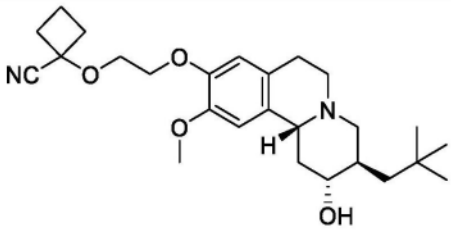
[0308]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-6		(2*S*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-7		(2*S*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-8		(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-9		(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-10		(2*S*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-11		(2*S*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇

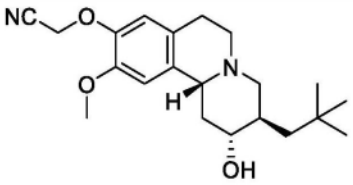
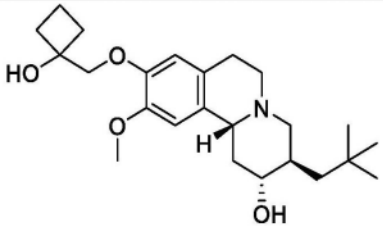
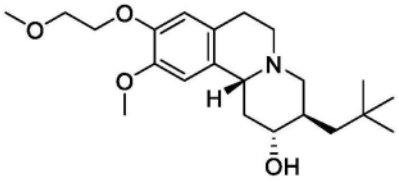
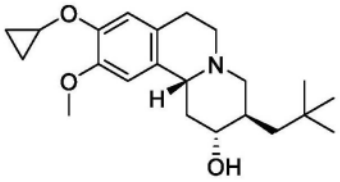
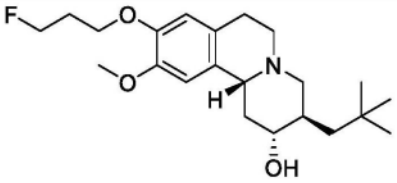
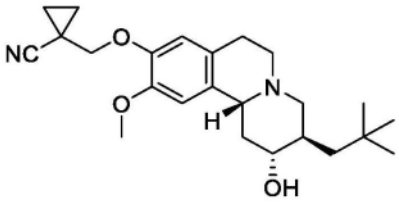
[0309]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-12		(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-13		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-14		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-15		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-16		(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-17		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-乙氧基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇

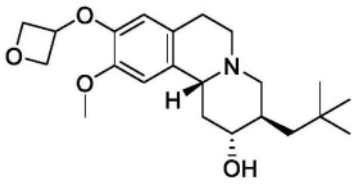
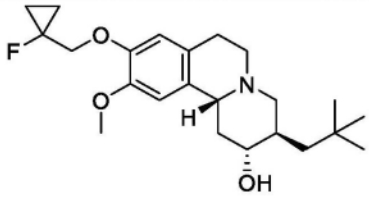
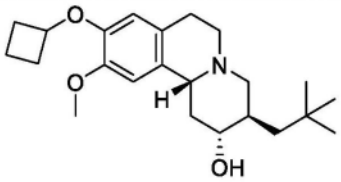
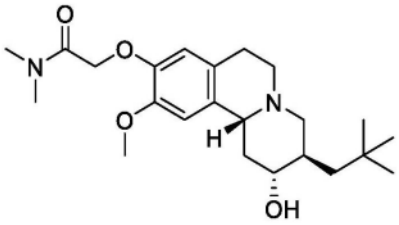
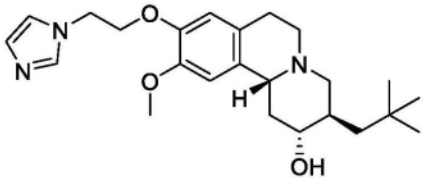
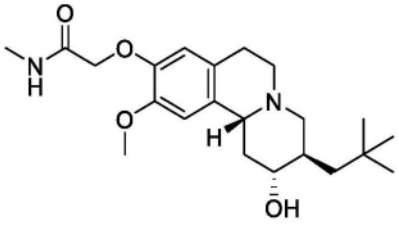
[0310]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-18		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-氟乙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-19		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-20		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-21		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-22		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-23		1-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)环丁烷-1-甲腈

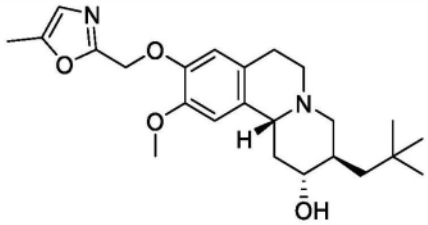
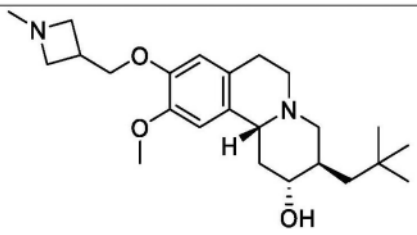
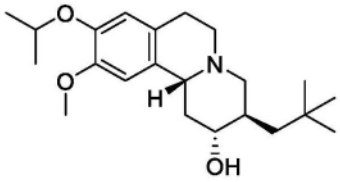
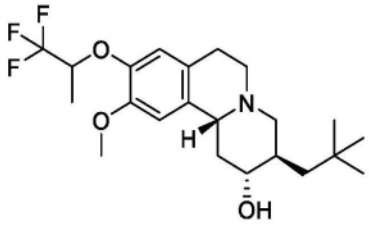
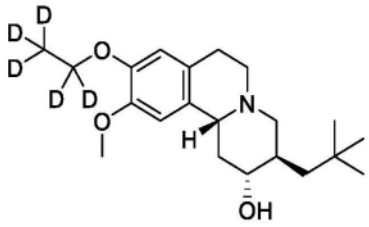
[0311]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-24		2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙腈
4-25		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-羟基环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-26		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2-甲氧基乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-27		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-28		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-氟丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-29		1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙烷-1-甲腈

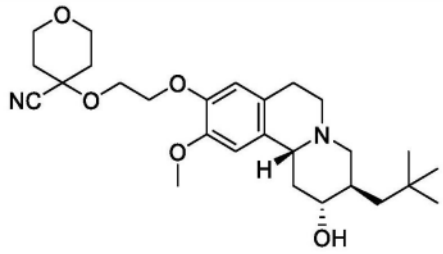
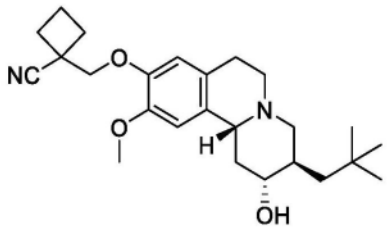
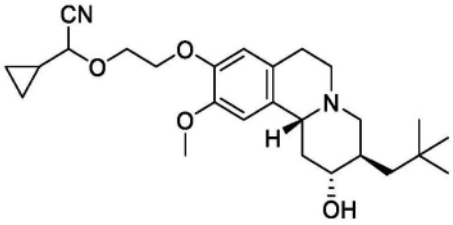
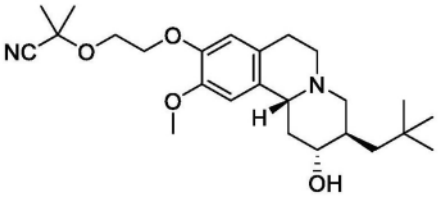
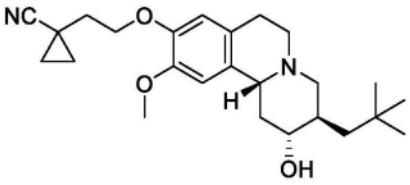
[0312]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-30		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-31		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-32		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-环丁氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-33		2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙酰胺
4-34		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-(1*H*-咪唑-1-基)乙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-35		2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}-*N*-甲基乙酰胺

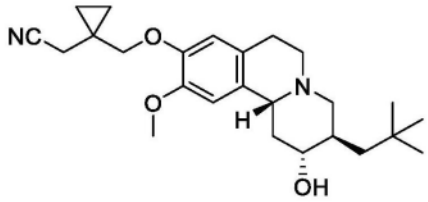
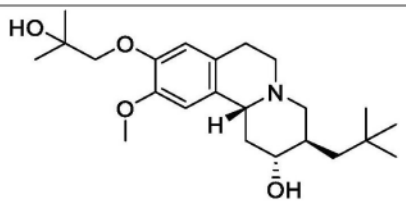
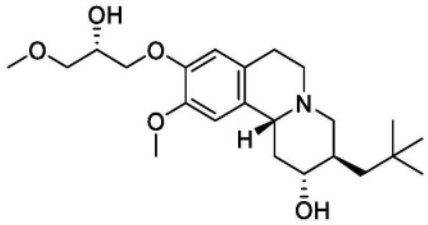
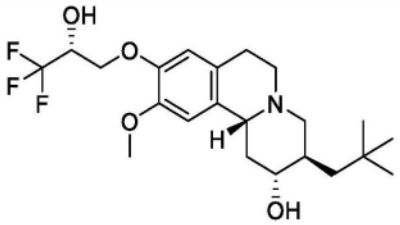
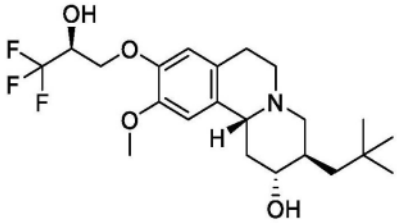
[0313]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-36		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-37		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-38		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(丙-2-基氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-39		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-40		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(乙氧基-d_5)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇或(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-($^2H_5$)乙氧基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇

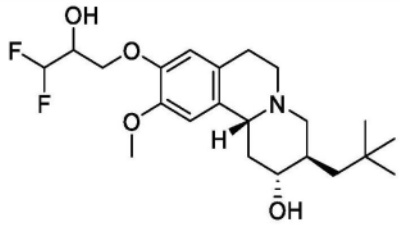
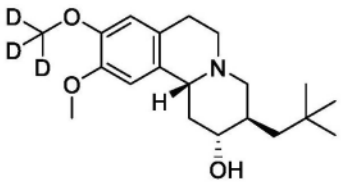
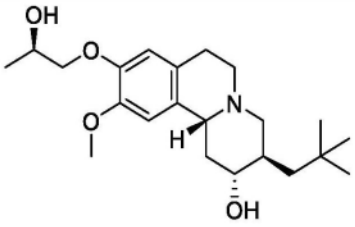
[0314]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-41		4-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)氧杂环己烷-4-甲腈
4-42		1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丁烷-1-甲腈
4-43		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-环丙基乙腈
4-44		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-甲基丙腈
4-45		1-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙基)环丙烷-1-甲腈

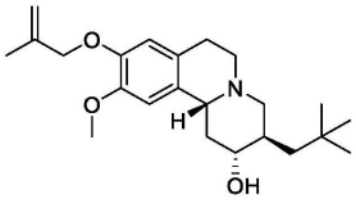
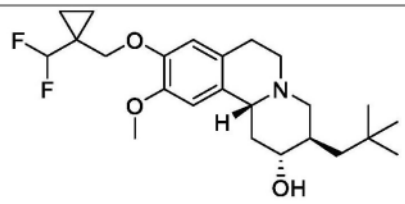
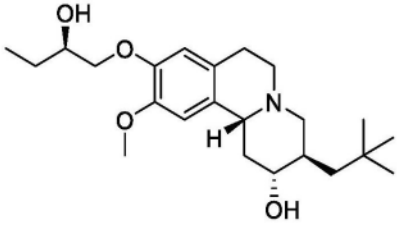
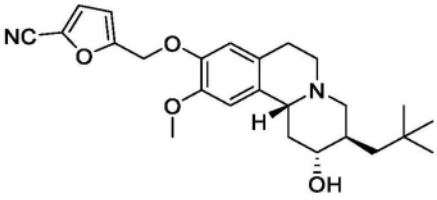
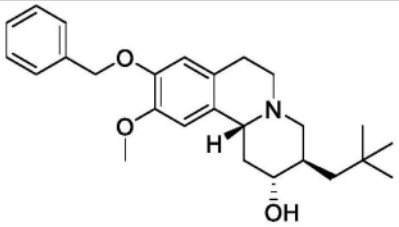
[0315]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-46		2-[1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基]乙腈
4-47		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-48		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*S*)-2-羟基-3-甲氧基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-49		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-50		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇

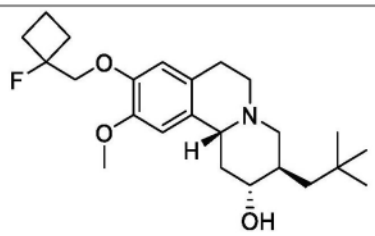
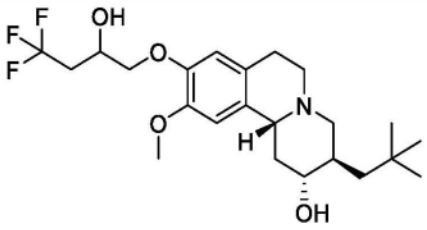
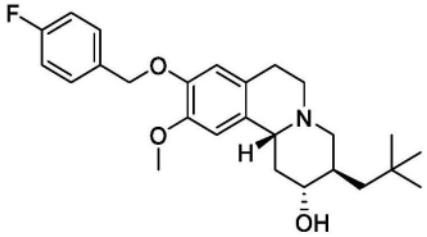
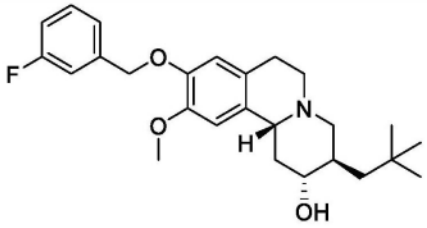
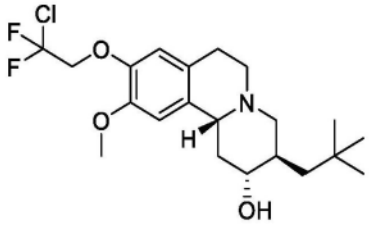
[0316]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-51		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3,3-二氟-2-羟基丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-52		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(甲氧基-d_3)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇或(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(²H3)甲氧基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇
4-53		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3*R*)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-54		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3*S*)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-55		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*R*)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

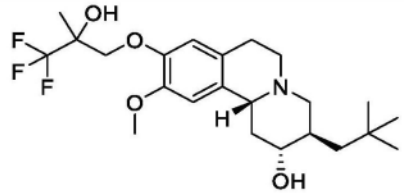
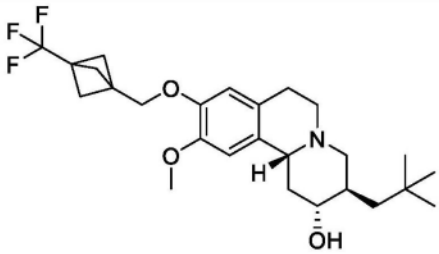
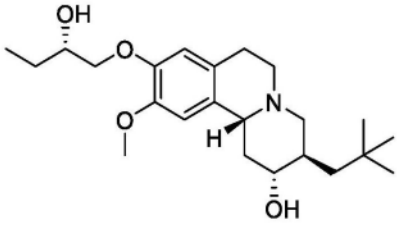
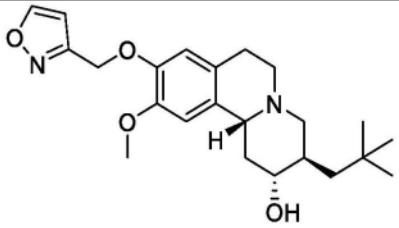
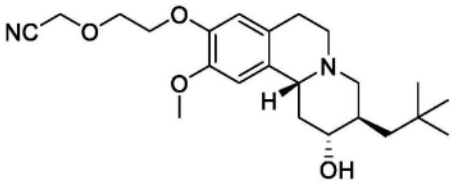
[0317]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-56		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-57		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-58		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*R*)-2-羟基丁氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-59		5-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)呋喃-2-甲腈
4-60		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

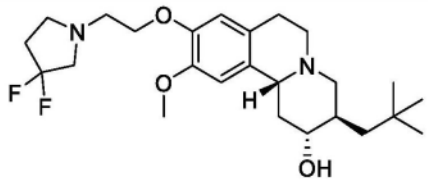
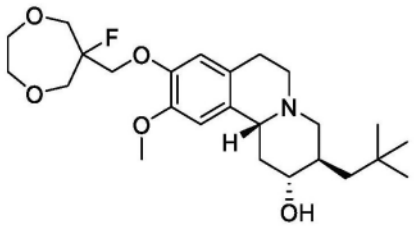
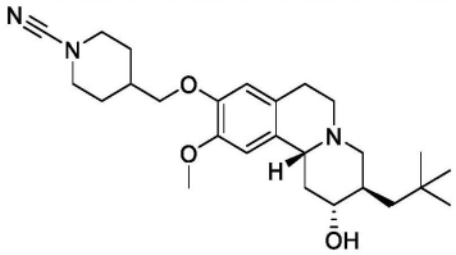
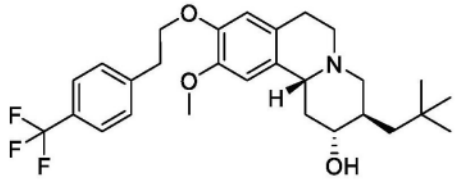
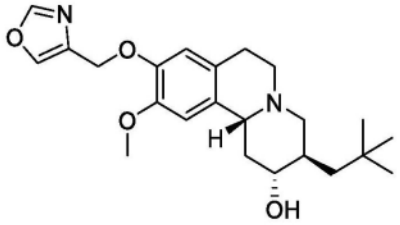
[0318]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-61		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-62		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(4,4,4-三氟-2-羟基丁氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-63		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(4-氟苯基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-64		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟苯基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-65		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(2-氯-2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

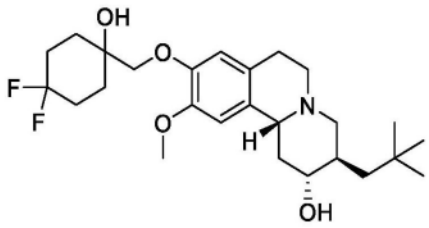
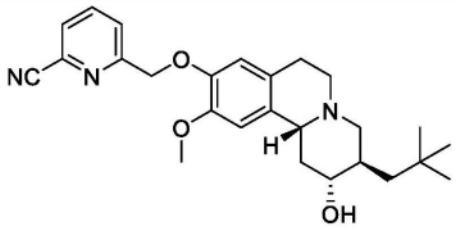
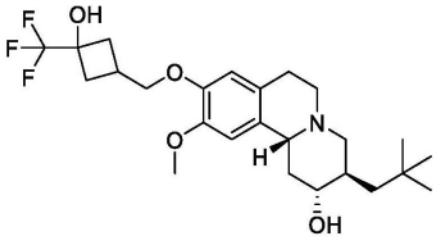
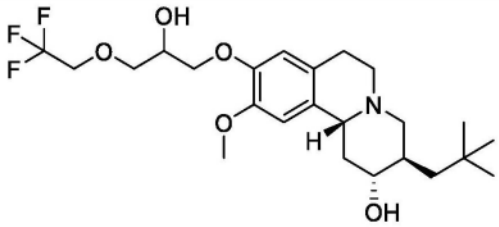
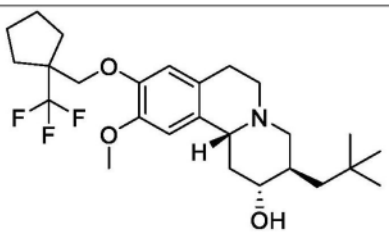
[0319]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-66		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-67		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-68		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*S*)-2-羟基丁氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-69		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2-噁唑-3-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-70		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)乙腈

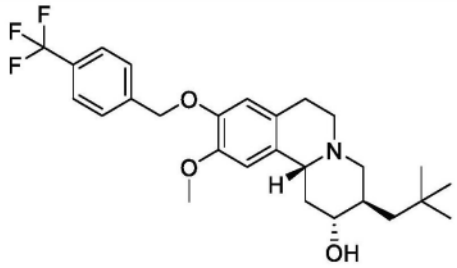
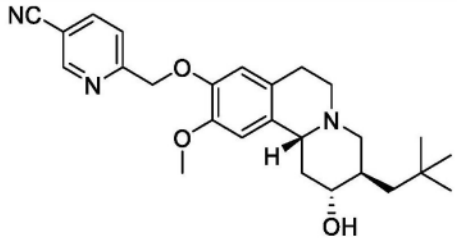
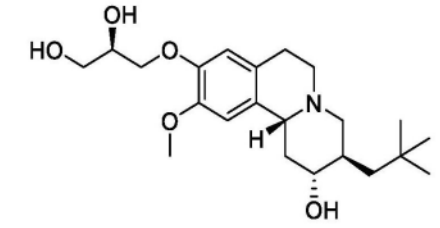
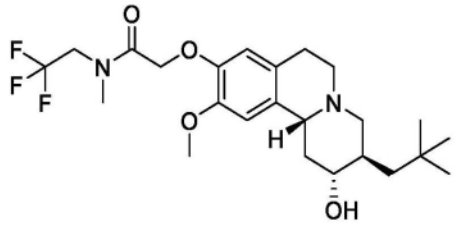
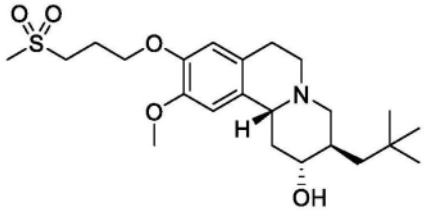
[0320]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-71		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-72		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-73		4-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲腈
4-74		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-75		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

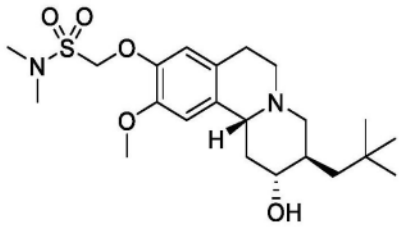
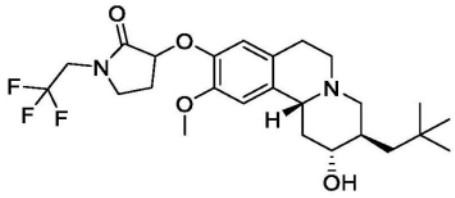
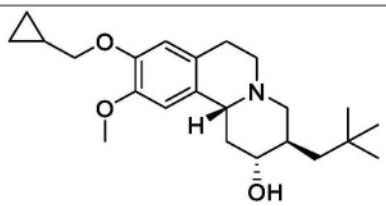
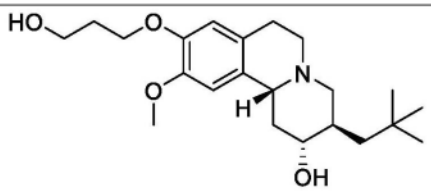
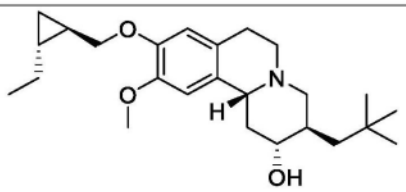
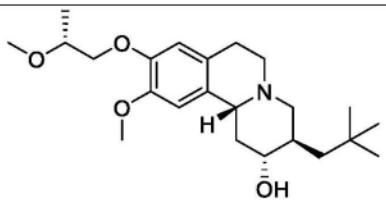
[0321]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-76		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-77		6-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)吡啶-2-甲腈
4-78		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-{[3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基]甲氧基}-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-79		((2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-80		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[1-(三氟甲基)环戊基]甲氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

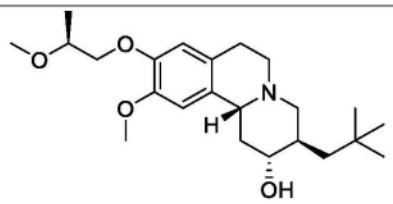
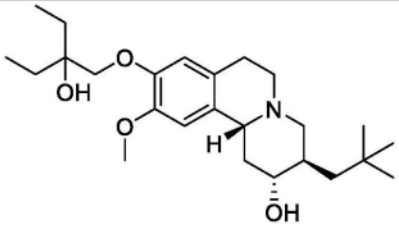
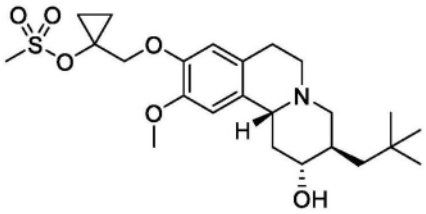
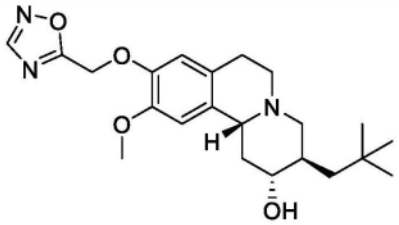
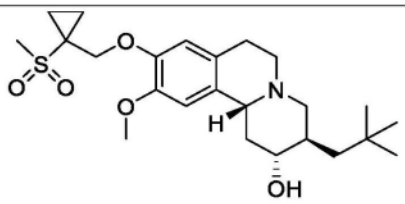
[0322]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-81		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-82		6-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)吡啶-3-甲腈
4-83		(2*R*)-3-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}丙烷-1,2-二醇
4-84		2-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-*N*-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺
4-85		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-甲磺酰基丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

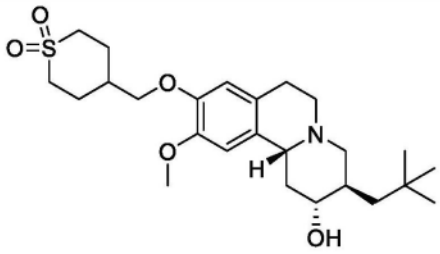
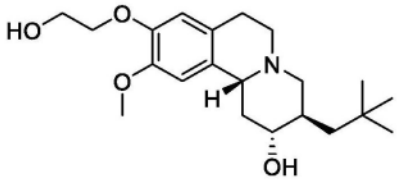
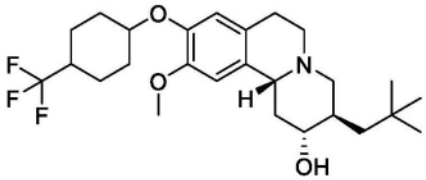
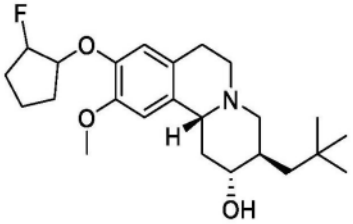
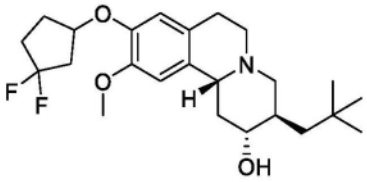
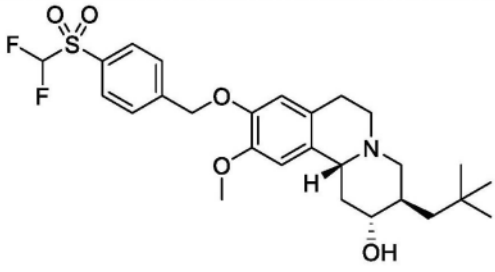
[0323]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-86		1-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-*N*,*N*-二甲基甲烷磺酰胺
4-87		3-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮
4-88		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(环丙基甲氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-89		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-羟基丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-90		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-{[(1*R*,2*R*)-2-乙基环丙基]甲氧基}-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-91		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*R*)-2-甲氧基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

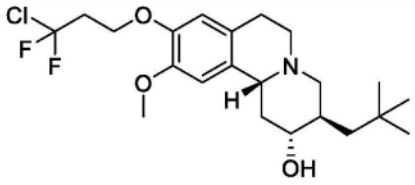
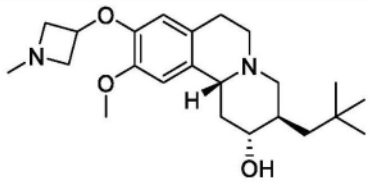
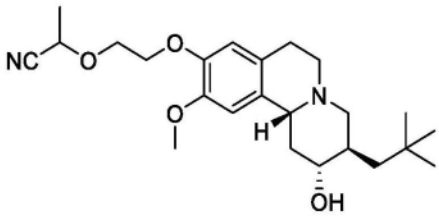
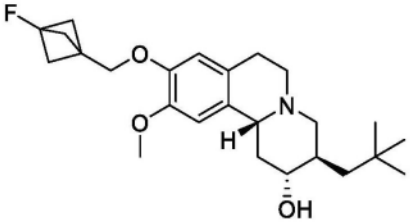
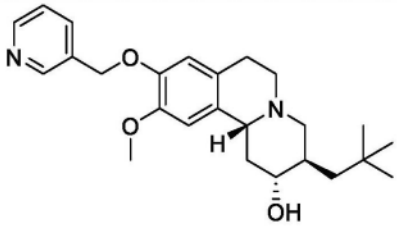
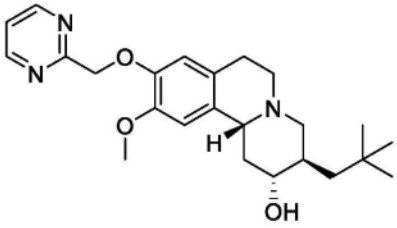
[0324]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-92		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*S*)-2-甲氧基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-93		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-乙基-2-羟基丁氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-94		1-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基 甲烷磺酸酯
4-95		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-96		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-甲磺酰基环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

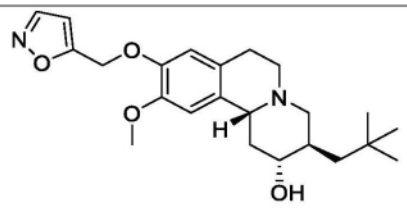
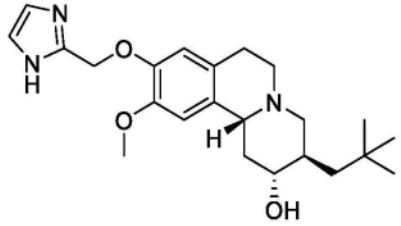
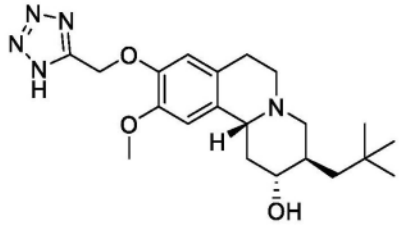
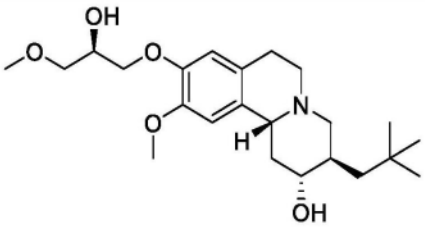
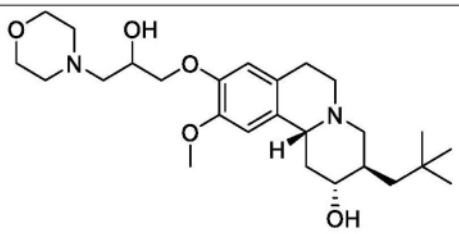
[0325]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-97		4-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)-1λ⁶-硫杂环己烷-1,1-二酮
4-98		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基乙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-99		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[4-(三氟甲基)环己基]氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-100		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2-氟环戊基)氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-101		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(3,3-二氟环戊基)氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-102		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(4-二氟甲磺酰基苯基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

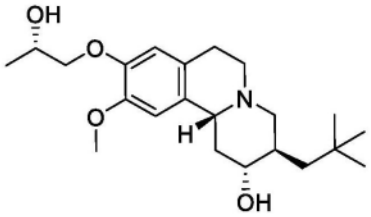
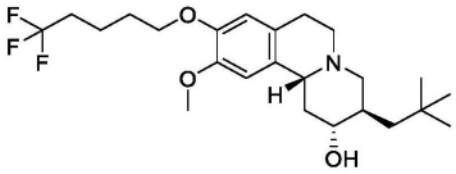
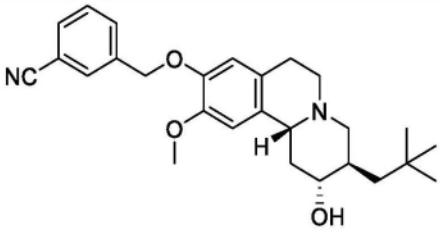
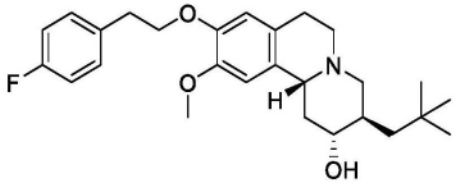
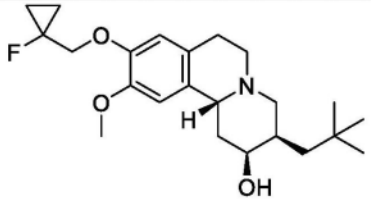
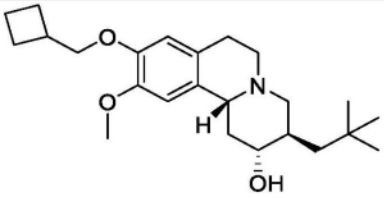
[0326]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-103		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(3-氯-3,3-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-104		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-105		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)丙腈
4-106		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-107		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(吡啶-3-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-108		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(嘧啶-2-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

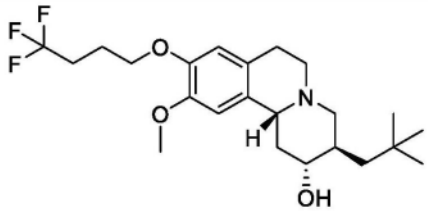
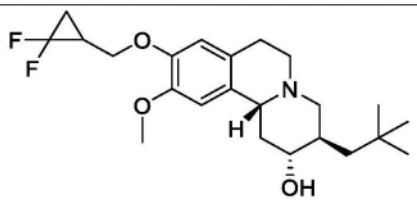
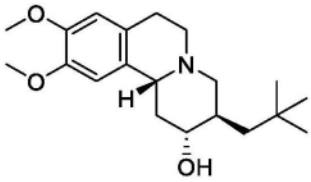
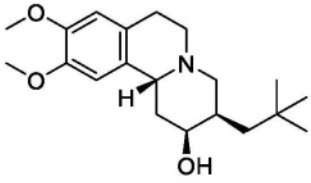
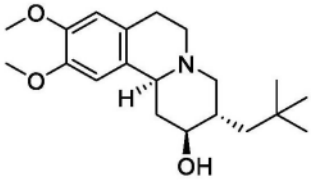
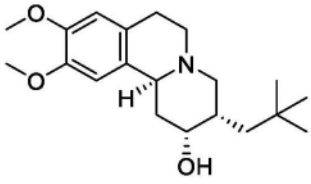
[0327]

化合物编号	化学结构	化学名称
4-109		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2-噁唑-5-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-110		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(1*H*-咪唑-2-基甲氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-111		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-112		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*R*)-2-羟基-3-甲氧基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-113		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

[0328]

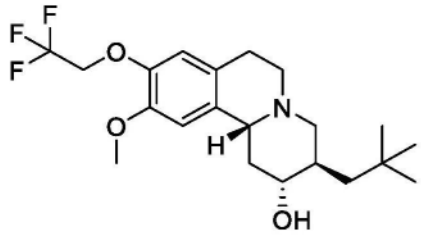
化合物编号	化学结构	化学名称
4-114		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*S*)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-115		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(5,5,5-三氟戊基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-116		3-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)苯甲腈
4-117		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-118		(2*S*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-119		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(环丁基甲氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

[0329]

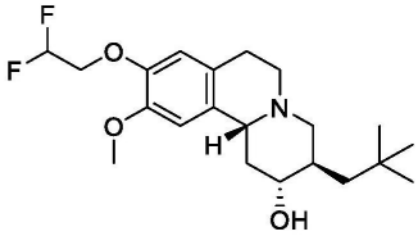
化合物编号	化学结构	化学名称
4-120		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(4,4,4-三氟丁氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
4-121		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
5-1		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
5-2		(2*S*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
5-3		(2*S*,3*S*,11b*S*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇
5-4		(2*R*,3*S*,11b*S*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇

[0330] 本文所述的式(I)的每个和每种化合物、方法、组合物或用途还任选地包括以下限制:式(I)化合物不是选自以下的一种或多种化合物:化合物4-33、化合物4-34、化合物4-35、化合物4-37、化合物4-95、化合物4-96、化合物4-97、化合物4-100、化合物4-101、化合物4-102、化合物4-103、化合物4-104、化合物4-105、化合物4-106、化合物4-107、化合物4-108、化合物4-109、化合物4-110、化合物4-111、化合物4-112、化合物4-113和化合物5-4。

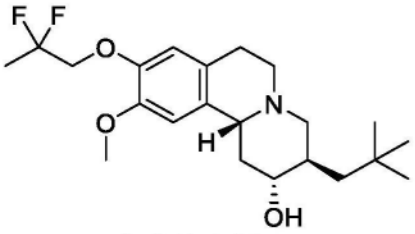
[0331] 一些实施方案提供表10A和/或表10B的化合物或其药学上可接受的盐。一些实施方案提供具有以下结构的化合物:



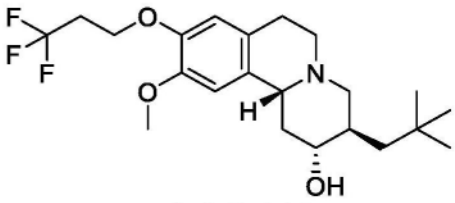
化合物 4-1 、



化合物 4-13 ，

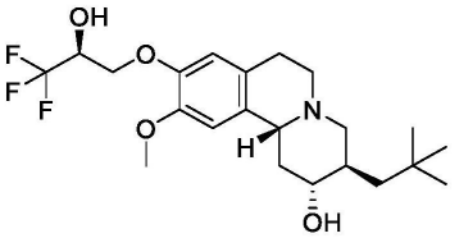


化合物 4-14 、

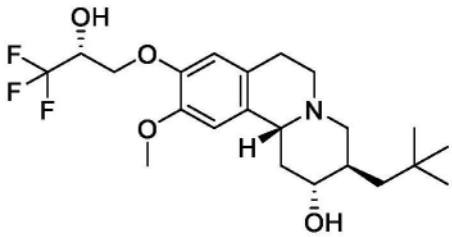


化合物 4-15 ，

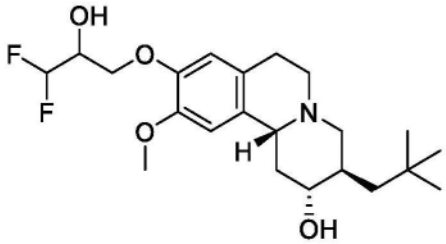
[0332]



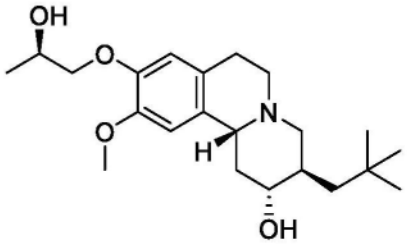
化合物 4-50 、



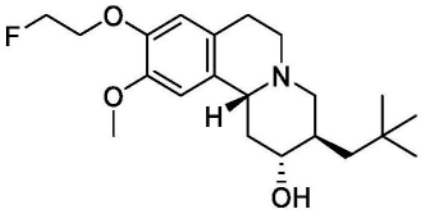
化合物 4-49 ，



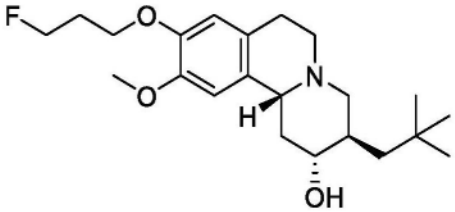
化合物 4-51 、



化合物 4-55 ，

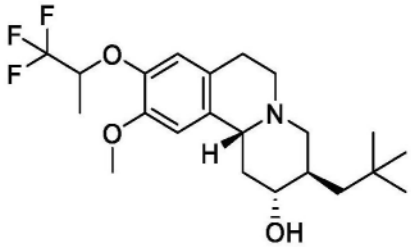


化合物 4-18 、



化合物 4-28，或者

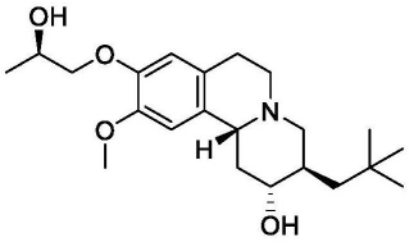
[0333]



化合物 4-39 ，

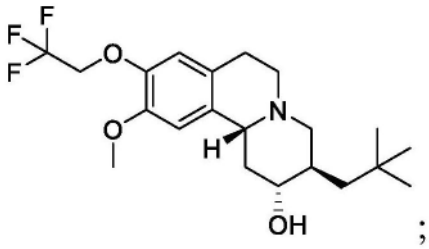
[0334] 或其药学上可接受的盐。

[0335] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0336] 

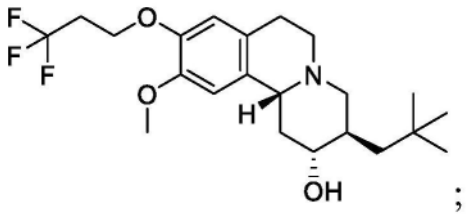
[0337] 或其药学上可接受的盐。

[0338] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0339] 

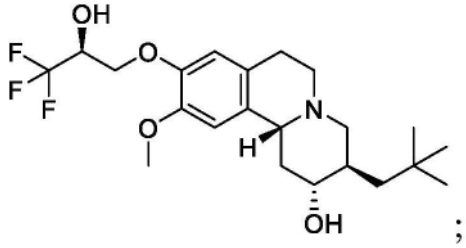
[0340] 或其药学上可接受的盐。

[0341] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0342] 

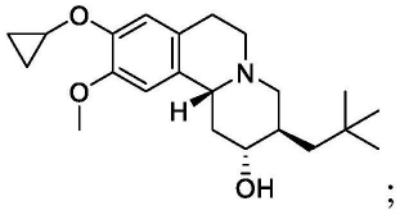
[0343] 或其药学上可接受的盐。

[0344] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0345] 

[0346] 或其药学上可接受的盐。

[0347] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0348] 

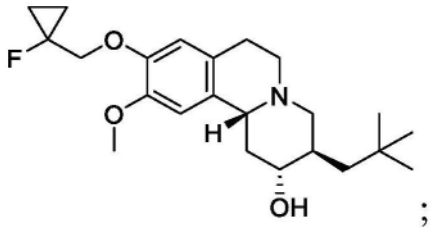
[0349] 或其药学上可接受的盐。

[0350] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0351] 

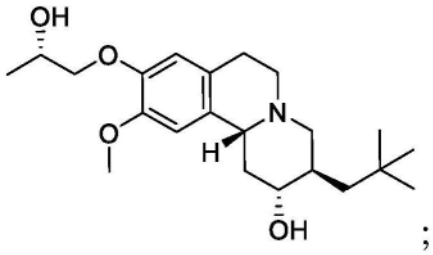
[0352] 或其药学上可接受的盐。

[0353] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0354] 

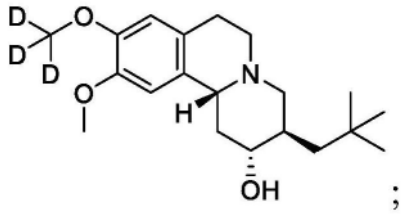
[0355] 或其药学上可接受的盐。

[0356] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0357] 

[0358] 或其药学上可接受的盐。

[0359] 一些实施方案提供具有以下结构的化合物：

[0360] 

[0361] 或其药学上可接受的盐。

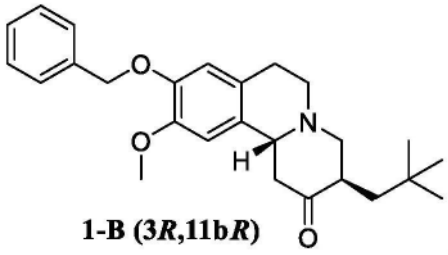
[0362] 用于制备式(I)化合物的中间体

[0363] 如本文上文和下文所述的某些中间体是新的并且可用于制备式(I)化合物。

[0364] 在一些实施方案中,化合物选自:9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B);9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C);10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D);和9-羟基-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B)或其盐。

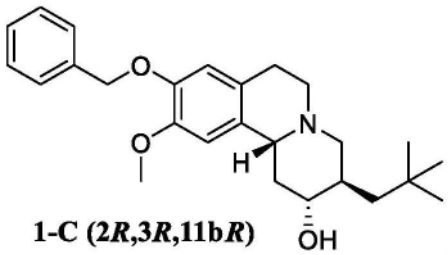
[0365] 在一些实施方案中,化合物是:9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B)或其盐。在一些实施方案中,化合物选自:(3R,11bR)-9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,

1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B(3R,11bR));和(3S,11bS)-9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B(3S,11bS))或其盐。在一些实施方案中,化合物是:(3R,11bR)-9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B(3R,11bR))或其盐。在一些实施方案中,化合物是:

[0366] 

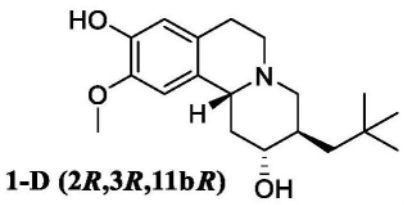
1-B (3*R*,11b*R*)。

[0367] 在一些实施方案中,化合物是:9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C)或其盐。在一些实施方案中,盐是DPTTA。在一些实施方案中,化合物是:(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C(2R,3R,11bR))或其盐。在一些实施方案中,盐是DPTTA。在一些实施方案中,化合物是:

[0368] 

1-C (2*R*,3*R*,11b*R*)。

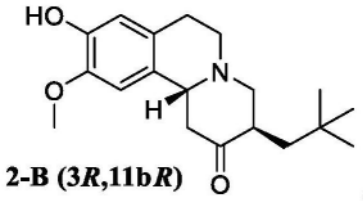
[0369] 在一些实施方案中,化合物是:10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D)或其盐。在一些实施方案中,化合物选自:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR));(2S,3S,11bS)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3S,11bS));(2S,3R,11bR)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3R,11bR));和(2R,3S,11bS)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3S,11bS))或其盐。在一些实施方案中,化合物是:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))或其盐。在一些实施方案中,化合物是:

[0370] 

1-D (2*R*,3*R*,11b*R*)。

[0371] 在一些实施方案中,化合物是:9-羟基-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B)或其盐。。在一些实施方案中,化合物选自:

(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR));和(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))或其盐。在一些实施方案中,化合物是:(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))或其盐。在一些实施方案中,化合物是:

[0372] 

2-B (3*R*,11b*R*)。

[0373] 还应理解,为了清楚,在单独的实施方案的上下文中描述的某些特征也可以组合成单个实施方案提供。相反,为了简洁,在单个实施方案的上下文中描述的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。

[0374] 药物组合物、制剂和剂型

[0375] 本公开内容还提供了药物产品,例如药物组合物、制剂、单位剂型和试剂盒;各自包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0376] 本公开内容还提供了药物组合物,其包含本文所述的VMAT2抑制剂化合物(例如,式(I)化合物,包括本文所述的具体化合物)中的任一种和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于本文所述的方法,例如用于治疗多动性运动障碍。药学上可接受的赋形剂是生理学和药学上合适的无毒且无活性的材料或成分,其不干扰药物物质的活性;赋形剂也可以被称为载体。本文所述的配制方法和赋形剂是示例性的并且决不是限制性的。药学上可接受的赋形剂在制药领域中是熟知的,并且描述于例如Rowe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients:A Comprehensive Guide to Uses,Properties,and Safety,第5版,2006和Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版,Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0377] 组合物也可以被配制成丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂,其除了VMAT2抑制剂之外还包含稀释剂、分散剂和表面活性剂、粘合剂和润滑剂。本领域技术人员还可以以适当的方式并根据公认的实践(例如,上文Remington中所公开的那些)来配制VMAT2抑制剂。

[0378] 施用方法包括全身施用本文所述的VMAT2抑制剂,优选以如以上所述的药物组合物的形式施用。如本文使用,全身施用包括口服和肠胃外施用方法。对于口服施用,合适的药物组合物包括散剂、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂以及液体剂、糖浆剂、混悬剂和乳剂。

[0379] 用于口服施用的药物制剂可以通过任何合适的方法获得,通常通过将化合物与液体或细分散的固体载体或两者以所需的比例均匀混合,然后,如果需要,加工混合物,(如果需要)在添加合适的辅助剂之后,将所得混合物形成所需的形状以获得片剂或糖衣丸芯。

[0380] 常规的赋形剂,例如粘合剂、填充剂、辅助剂、载体、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可以用于口服施用的片剂和胶囊剂。用于口服施用的液体制剂可以是溶液剂、乳剂、水性或油性混悬剂和糖浆剂的形式。替代地,口服制剂可以是干粉形式,其可以在使用前用水或其它合适的液体媒介物重组。肠胃外剂型可以通过将化合物溶解在合适的液体媒

介物中并且在冻干之前将溶液过滤灭菌,或者简单地填充和密封合适的小瓶或安瓿来制备。

[0381] 一些实施方案提供了用于制备药物组合物的方法,所述方法包括将式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体混合的步骤。

[0382] 适于阴道施用的制剂可以作为阴道栓剂、棉条、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂存在,其除了药物物质之外还含有本领域已知合适的载体。

[0383] 在制备药物组合物中,药物物质通常与赋形剂混合(即,掺混),用赋形剂稀释,或者包封在呈例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,其用作药物物质的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以是片剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气溶胶剂(作为固体或在液体介质中)、软膏剂、软和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装散剂的形式。

[0384] 为了制备固体形式的药物组合物(例如,散剂、片剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂),赋形剂可以是一种或多种物质,其也可以用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。还包括用于在使用前不久被转化成用于口服施用的液体形式制剂的固体形式制剂。此类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除了活性组分之外,这些制剂还可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0385] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡,例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,并且通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0386] 液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水或水-丙二醇溶液。可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬剂。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。

[0387] 药物组合物可以采取在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。替代地,药物组合物可以是粉末形式,通过无菌分离无菌固体或通过从溶液中冻干获得,用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌、无热原的水)重组。

[0388] 药物组合物可以配制成水溶液、水-醇溶液、固体悬浮液、乳液、脂质体悬浮液或用于重组的冻干粉末。此类药物组合物可以直接施用或作为用于进一步稀释/重组的混合物施用。施用途径包括静脉内推注、静脉内输注、灌注和滴注。

[0389] 适于口服使用的水性制剂可以通过将活性组分溶解或悬浮于水中并且根据需要添加合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0390] 适于口服使用的水性悬浮液可以通过将细分散的药物物质分散在含有粘性物质的水中来制备。

[0391] 为了局部施用于表皮,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以被配制成凝胶剂、软膏剂、乳膏剂或洗剂,或者被配制成透皮贴剂。此外,适于在口腔中局部施用的制剂包括在矫味基质中包含药物物质的锭剂。

[0392] 溶液或悬浮液可以通过常规方法直接施用于鼻腔,例如用滴管、移液管或喷雾。制剂可以以单剂量或多剂量形式提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以通过患者施用适当的预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾的情况下,这可以例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[0393] 还可以通过在具有合适推进剂的加压包装中提供的气溶胶制剂来实现对呼吸道的施用。如果本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或包含它们的药物组合物作为气溶胶施用,例如作为鼻用气溶胶或通过吸入施用,这可以例如使用喷雾剂、雾化器、泵式雾化器、吸入设备、计量吸入器或干粉吸入器进行。

[0394] 替代地,药物组合物可以以干粉形式提供,例如,化合物在合适的粉末基质(例如,乳糖、淀粉、淀粉衍生物)中的粉末混合物。方便地,粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂量形式存在,例如,在例如明胶的胶囊或药筒中,或泡罩包装中,粉末可以通过吸入器从其中施用。

[0395] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可以经由快速溶解或缓释组合物施用,其中组合物包含可生物降解的快速溶解或缓释载体。

[0396] 药物制剂优选为单位剂型。在这种形式中,制剂被细分成含有适量药物物质的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,该包装含有离散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊剂,以及在小瓶或安瓿中的粉末。此外,单位剂型可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可以是包装形式的适当数量的任何这些剂型。在一些实施方案中,药物制剂是用于口服施用的片剂或胶囊剂。在一些实施方案中,药物组合物是被配制用于静脉内施用的液体。

[0397] 组合物可以被配制成单位剂型,每个剂量含有药物物质或等效质量的药物物质。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类个体和其它哺乳动物的单位剂量的制剂的物理上离散的单位,每个单位含有经计算产生所需的治疗效果的预定量的活性物质以及合适的赋形剂,如本文所述。

[0398] 包含药物物质的液体形式可以被掺入用于口服或通过注射施用,包括水溶液、适当矫味的糖浆、水性或油性悬浮液和用食用油矫味的乳液。

[0399] 本文所述的药物组合物可以通过常规灭菌技术灭菌,或者可以无菌过滤。水溶液可以原样包装待用或者冻干,冻干制剂在施用前与无菌水性载体组合。

[0400] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以含有如本文所述的合适的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口服或鼻呼吸途径施用用于局部或全身作用。组合物可以通过使用惰性气体雾化。雾化的溶液可以直接从雾化装置吸入,或者雾化装置可以连接至面罩吸入器或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式递送制剂的装置中口服施用或鼻施用。

[0401] 如果需要,组合物可以存在于包装或分配器装置中,其可以含有一个或多个含有药物物质的单位剂型。包装可以例如包含金属箔或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可以附有给药说明书。包装或分配器还可以附有与容器有关的注意事项,其是由管理医药品的制造、使用或销售的政府机构所指定的形式,该注意事项反映该机构批准该药物形式用于人类或兽医学施用。此类注意事项可以是例如美国食品药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)批准的用于处方药的标签,或批准的产品插页。还可以制备可以包

含在相容性药物载体中配制的本文所述的化合物的组合物,并且置于适当的容器中,并标记用于指定病况的治疗。

[0402] 为了制备固体组合物,例如片剂,可以将药物物质与赋形剂混合以形成含有各组分的均匀混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物为均匀的时,药物物质通常均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地细分成等效的单位剂型,例如片剂和胶囊剂。

[0403] 提供了具有通常为口服剂量或可注射剂量的单位剂量的本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。此类试剂盒可以包括含有单位剂量的容器,描述药物在治疗所关注的病理学病况中的用途和伴随益处的信息包装插页,以及任选的用于递送组合物的器具或装置。

[0404] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以在宽的剂量范围内有效并且通常以治疗有效量施用。然而,应理解,实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定,包括待治疗的病况,所选择的施用途径,所施用的实际化合物,个体对象的年龄、体重和响应,个体的症状的严重程度等。

[0405] 向个体施用的化合物或组合物的量也将根据所施用的物质、施用的目的(例如,预防或治疗)、个体的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,组合物可以以足以治愈或至少部分遏制疾病及其并发症的症状和/或病理学的量施用于已经患有所述疾病的个体。治疗有效剂量将取决于所治疗的疾病状态以及主治临床医师根据诸如疾病的严重程度、个体的年龄、体重和一般状况等因素的判断。

[0406] 所需剂量可以方便地以单剂量呈现,或者作为以适当间隔施用的分剂量呈现(例如,作为每天两次、三次、四次或更多次的亚剂量)。亚剂量本身可以被进一步分成,例如,多个离散的松散间隔的施用。日剂量可以被分成几个,例如两个、三个或四个部分施用,特别是当认为相对大量的给药是合适的时。如果合适,根据个体行为,可能需要向上或向下偏离所示的日剂量。

[0407] 对于本领域技术人员显而易见的是,本文所述的剂型可以包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0408] 制剂

[0409] 如本文使用,“制剂”是用于制备或分离如本文公开和描述的化合物的方法的产物,其中除了所述化合物之外,所述制剂还包含至少一种其它组分。在一些实施方案中,制剂包含化学实体。

[0410] 如本文使用,在“制剂”的上下文中定义的“化学实体”是指如本文公开和描述的化合物以及除了所述化合物之外的至少一种其它组分。例如,化学实体可以是如本文公开和描述的化合物的共晶体或盐。

[0411] 一些实施方案提供了包含如本文公开和描述的化合物的制剂。在一些实施方案中,化合物是化学实体的组分。在一些实施方案中,化学实体是如本文公开和描述的化合物的盐。在一些实施方案中,化学实体是如本文公开和描述的化合物的(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸(DPTTA)盐。

[0412] 在一些实施方案中,制剂的化合物是至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%的对映异构体过量,或者由前述数字中的任

一个限定的范围内的对映异构体过量。在一些实施方案中,制剂的化合物是至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的对映异构体过量,或者由前述数字中的任一个限定的范围内的对映异构体过量。

[0413] 在一些实施方案中,制剂的化合物是至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99.9%的非对映异构体过量,或者由前述数字中的任一个限定的范围内的非对映异构体过量。在一些实施方案中,制剂的化合物是至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的非对映异构体过量,或者由前述数字中的任一个限定的范围内的非对映异构体过量。

[0414] 在一些实施方案中,制剂包含至少5重量%、10重量%、20重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%或93重量%的化合物,或者由前述数字中的任一个限定的范围内的重量%。在一些实施方案中,制剂包含至少50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%或93重量%的化合物,或者由前述数字中的任一个限定的范围内的重量%。在一些实施方案中,制剂包含至多50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、93重量%或95重量%的化合物,或者由前述数字中的任一个限定的范围内的重量%。

[0415] 在一些实施方案中,制剂包含至少50重量%的化合物。在一些实施方案中,制剂为固体形式,即固体制剂。在一些实施方案中,制剂用于制备药物组合物。

[0416] 使用方法

[0417] 如本文公开和描述的式(I)化合物是VMAT2抑制剂。因此,本公开内容包括通过使VMAT2与如本文公开和描述的化合物或其药学上可接受的盐接触来抑制VMAT2(即,降低VMAT2的至少一种功能或降低VMAT2的表达)的方法。在一些实施方案中,接触可以在体外发生,例如,其中VMAT2位于纯化的制剂中或位于活生物体外的细胞中(例如,在组织样品或细胞制剂中)。在一些实施方案中,接触可以在体内发生,例如,其中VMAT2位于活生物体中。

[0418] 本文所述的VMAT2抑制剂可以降低中枢神经系统中的单胺水平。因此,本公开内容包括降低个体的中枢神经系统中的单胺水平的方法,包括向个体施用相对于施用前的水平足以降低单胺水平的量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0419] 如本文公开和描述的VMAT2抑制剂据信在广泛的治疗应用中具有效用,并且可以用于治疗或预防由人囊泡单胺转运体同工型2的抑制引起或与之相关的多种病症。这些病症包括神经和精神病症,例如多动性运动障碍、精神分裂症和心境障碍。式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以用于本文公开和描述的任何治疗方法。此外,(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3R,11bR))或其药学上可接受的盐,或者(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3S,11bS))或其药学上可接受的盐,或者化合物5-A(3R,11bR)或化合物5-A(3S,11bS)的同位素变体可以用于本文公开和描述的任何治疗方法。在一些实施方案中,化合物5-A(3R,11bR)或化合物5-A(3S,11bS)的同位素变体可以在同位素分布中在三个或更多个位置具有与自然界中通常发现的那些不同的成比例的量的氘。在一些实施方案中,化合物5-A(3R,11bR)或化合物5-A(3S,11bS)可以在三个或更多个位置中具有至少95%、97%、99%、99.5%或99.9%的氘掺入,或者在三个或更多个位置中具有由前述数字中的任一个限定的范围内的氘掺入。

[0420] 因此,在如本文公开的各种实施方案中,提供了通过向个体施用药学有效量的本文所述的VMAT2抑制剂或其药学上可接受的盐来治疗或预防有需要的个体中的神经和/或精神疾病或病症的方法。神经和/或精神疾病或病症可以是例如多动性运动障碍,精神分裂症,分裂情感障碍,心境障碍,难治性强迫症,与莱希-尼亨综合征相关的神经功能障碍,与阿尔茨海默氏病相关的激越,脆性X综合征或脆性X相关的震颤-共济失调综合征,孤独症谱系障碍(例如,与孤独症谱系障碍(ASD)相关的重复刻板行为)、雷特氏综合征或舞蹈症-棘红细胞增多症。

[0421] 在本文公开的各种其它实施方案中,提供了通过向个体施用药学有效量的本文所述的VMAT2抑制剂或其药学上可接受的盐来治疗或预防有需要的个体中的囊泡单胺转运体-2(VMAT2)疾病或病症的方法。VMAT2疾病或病症可以是例如共济失调或脊髓性肌萎缩;舞蹈症;先天性畸形、变形或异常;痴呆;口腔、唾液腺或颌疾病;运动障碍;肌张力障碍;内分泌、营养或代谢性疾病;癫痫;习惯或冲动障碍;亨廷顿病或相关病症;心境或精神病性障碍;神经症性、应激相关的和躯体形式障碍;基底神经节的退行性疾病;锥体外系和运动障碍;神经或精神疾病或病症;神经系统或运动功能障碍;帕金森氏病症/帕金森综合征;儿童发病的行为与情绪障碍;广泛性发育障碍;和物质滥用或依赖性障碍。

[0422] 因此,在本文公开的各种实施方案中,提供了通过向有需要的个体施用药学有效量的本文所述的VMAT2抑制剂或其药学上可接受的盐来治疗或预防有需要的个体中的多动性运动障碍的方法。在一些实施方案中,多动性运动障碍是迟发性运动障碍、图雷特综合征、亨廷顿病、与亨廷顿病相关的舞蹈症或抽搐症。在其它实施方案中,多动性运动障碍是共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、偏侧面肌痉挛、肌阵挛、下肢不宁综合征或震颤。

[0423] 在一些实施方案,提供了通过向有需要的个体施用药学有效量的本文所述的VMAT2抑制剂或其药学上可接受的盐来治疗或预防有需要的个体中的心境障碍的方法。在一些实施方案中,心境障碍是双相障碍、重度抑郁症、心境障碍中的躁狂症或心境障碍中的抑郁症。

[0424] 在本文公开的一些实施方案中,提供了通过向有需要的个体施用药学有效量的本文所述的VMAT2抑制剂或其药学上可接受的盐来治疗或预防有需要的个体中的精神分裂症和分裂情感障碍的方法。

[0425] 在一些实施方案中,神经或精神疾病或病症是多动性运动障碍。

[0426] 在一些实施方案中,多动性运动障碍是迟发性运动障碍。

[0427] 在一些实施方案中,多动性运动障碍是图雷特综合征。

[0428] 在一些实施方案中,多动性运动障碍是亨廷顿病。

[0429] 在一些实施方案中,多动性运动障碍是抽搐症。

[0430] 在一些实施方案中,多动性运动障碍是与亨廷顿病相关的舞蹈症。

[0431] 在一些实施方案中,多动性运动障碍是共济失调、舞蹈症、肌张力障碍、偏侧面肌痉挛、亨廷顿病、肌阵挛、下肢不宁综合征或震颤。

[0432] 在一些实施方案中,神经或精神疾病或病症是与孤独症谱系障碍(ASD)相关的重复刻板行为。

[0433] 在一些实施方案中,神经或精神疾病或病症是患有强迫症(OCD)的部分响应和无响应者(或完全难治型)的强迫性思维和强制性行为。在一些实施方案中,神经或精神疾病

或病症是患有强迫症(OCD)的部分响应和无响应者(或完全难治型)的强迫性思维和强制性行为,并且本文所述化合物作为辅助疗法施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物作为辅助疗法施用,而主要疗法是使用抗抑郁药进行治疗。

[0434] 在一些实施方案中,神经或精神疾病或病症是双相I型障碍。在一些实施方案中,本文所述的化合物作为单一疗法施用以治疗双相I型障碍。在一些实施方案中,本文所述的化合物作为维持疗法施用以治疗双相I型障碍。在一些实施方案中,本文所述的化合物作为单一疗法维持疗法施用以治疗双相I型障碍。

[0435] 在一些实施方案中,向患者施用式(I)的抑制VMAT2的化合物或其药学上可接受的盐以治疗或预防选自以下的疾病或病症:

[0436] 共济失调或脊髓性肌萎缩,例如脊髓小脑性共济失调17型(SCA17)/HDL4、共济失调、脊髓性肌萎缩、肌萎缩性侧索硬化、家族性肌萎缩性侧索硬化、先天性球脊髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩、遗传性运动神经元疾病和遗传性痉挛性截瘫;

[0437] 舞蹈症,例如良性遗传性舞蹈症、舞蹈症、与线粒体疾病/病因相关的舞蹈症、与威尔逊病相关的舞蹈症、妊娠舞蹈症、舞蹈症-棘红细胞增多症、药物诱导的舞蹈症、偏身颤搐、风湿病/西登哈姆舞蹈症和甲状腺毒性舞蹈症/甲状腺机能亢进性舞蹈症;

[0438] 先天性畸形、变形或异常,例如,天使综合征、先天性神经系统疾病、艾卡尔迪综合征、神经纤维瘤病、先天性面神经发育不良、莫比乌斯II综合征、柯凯恩综合征、舍格伦-拉松综合征、劳蒙毕综合征、脆性X综合征和普拉德-威利综合征;

[0439] 痴呆,例如AIDS相关的痴呆、阿尔茨海默病、先天性神经变性、路易体痴呆、微梗塞性痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和血管性痴呆;

[0440] 口腔、唾液腺和颌疾病,例如舌痛/灼口综合征和颞下颌关节病症;

[0441] 运动障碍,例如咽运动障碍、运动障碍、运动障碍(新生儿)、运动障碍(食管)、左旋多巴诱导的运动障碍、阵发性运动性运动障碍、阵发性非运动性运动障碍和呼吸运动障碍;

[0442] 肌张力障碍,例如睑痉挛、颊舌综合征、药物诱导的急性肌张力障碍、肌张力障碍、早发原发性肌张力障碍、遗传性扭转肌张力障碍、手部肌张力障碍/书写者痉挛、特发性非家族性肌张力障碍、特发性口面肌张力障碍/迈热病、喉肌张力障碍、口下颌肌张力障碍和痉挛性斜颈/颈肌张力障碍;

[0443] 内分泌、营养和代谢性疾病,例如威尔逊病、糖尿病、肥胖、X综合征和莱施-尼汉综合征;

[0444] 癫痫,例如波罗的海肌阵挛型癫痫、良性家族性新生儿惊厥、癫痫、先天性癫痫、拉福纳肌阵挛性癫痫、婴儿期严重肌阵挛性癫痫和惊厥;

[0445] 习惯和冲动障碍,例如暴饮暴食症、盗窃癖、冲动控制障碍、拔毛癖、间歇性爆发性障碍、病理性赌博和纵火癖;

[0446] 亨廷顿舞蹈症或相关病症,例如亨廷顿舞蹈症、亨廷顿舞蹈症样综合征1-3、亨廷顿舞蹈症和X-连锁的麦克劳德神经棘细胞增多症综合征;

[0447] 心境或精神病性障碍,例如精神分裂症、精神病、躁狂症、双相障碍、抑郁症和心境障碍;

[0448] 其它疾病或病症,例如摸索、运动功能减退、运动功能减退(新生儿)、运动障碍、兔综合征、痉挛、上下现象、哮喘、癌症、先天性眼球震颤、家族性偏瘫性偏头痛、胎儿运动障碍

和类风湿性关节炎;

[0449] 神经症性、应激相关的和躯体形式障碍,例如社交焦虑症、惊恐性障碍、广泛性焦虑症、强迫性障碍、创伤后应激障碍和心因性运动障碍;

[0450] 基底神经节的其它退行性疾病,例如泛酸激酶相关的神经退行性疾病、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、阅读障碍、基底神经节变性和神经铁蛋白病;

[0451] 其它锥体外系和运动障碍,例如偏侧投掷症、锥体外系障碍、原发性震颤、生殖痉挛、过度惊吓反应症、静坐不能、投掷症/偏侧投掷症、肌阵挛和不安腿综合征/威利斯-埃克博姆综合征;

[0452] 其它神经系统或运动功能,例如睡眠相关的磨牙症、异常非自主运动障碍、异肢综合征、阿尔茨海默病(激越)、笨拙、阵挛性偏侧面肌痉挛、嗅觉神经发育不全、先天性脑神经麻痹、运动性共济失调综合征、家族性周期性麻痹、先天性偏瘫、精细运动迟缓、精细运动技能功能障碍、粗大运动迟缓、多发性硬化、先天性迟缓性麻痹、先天性霍纳综合征、儿童交替性偏瘫、运动发育迟缓、脑性瘫痪、手足徐动型脑性瘫痪、体位、假性麻痹、精神运动机能亢进、运动迟缓、连带运动、运动不能、莱利-戴综合征、手足徐动症;

[0453] 帕金森病/帕金森综合征,例如帕金森综合征、药物诱导的帕金森综合征、写字过小症和帕金森病;

[0454] 儿童发病的行为与情绪障碍,例如注意力缺陷多动症、注意力缺陷障碍、运动机能亢进、运动机能亢进(新生儿)、对立违抗性障碍、暂时性抽搐障碍、持续性(慢性)运动或发声抽搐障碍、刻板运动障碍、刻板症和图雷特综合征;

[0455] 广泛性发育障碍,例如孤独症谱系障碍、雷特综合征、阿斯波格综合征、广泛性发育障碍NOS和阅读障碍;以及

[0456] 药物滥用或依赖,例如成瘾性障碍、酗酒、可卡因依赖、非法药物滥用、甲基苯丙胺滥用、甲基苯丙胺成瘾/依赖、甲基苯丙胺使用障碍、吗啡滥用、吗啡类似物滥用、尼古丁依赖、多药物滥用和处方药物滥用。

[0457] 在一些实施方案中,已经确定所治疗的患者患有22q11.2缺失综合征。在一些实施方案中,由于患者患有22q11.2缺失综合征,患者倾向于发展成精神病症。在一些实施方案中,已经确定患者患有COMT单倍性不足。在一些实施方案中,由于患者患有COMT单倍性不足,患者倾向于发展成精神病症。

[0458] 在另一实施方案中,本文所述的VMAT2抑制剂可以在哺乳动物的体内水解成可以抑制人囊泡单胺转运体同工型2的化合物。如此,这些VMAT2抑制剂可以在改变哺乳动物中的代谢物的体内性质,例如最大浓度或作用持续时间方面具有额外的效用。

[0459] 可以使用本文所述的方法和本领域中的方法来确定本文所述的任何VMAT2抑制剂的表征。例如,可以使用自主活动(LMA)测定法确定多巴胺耗竭。另一种体内动物模型包括条件性回避反应(CAR)测试,该测试已经显示是用于评估化合物的抗精神病药活性的有效且可靠的临床前模型。

[0460] 组合疗法

[0461] 本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐可以用作单一疗法,或者与一种或多种其它药剂组合使用。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种选自抗抑郁药、抗精神病药(典型的或非典型的)、抗癫痫药、抗微生物药、抗心律失常药、

情绪稳定药和胃肠药的药剂一起(同时或相继)施用。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于辅助疗法,所述辅助疗法是指与主要治疗组合使用的治疗,并且其目的在于辅助主要治疗。辅助疗法通常是共施用疗法。作为辅助疗法的实例,如果正治疗强迫症,主要疗法可以是例如抗抑郁药,并且共施用本文所述的化合物将被认为是辅助疗法。

[0462] 化合物合成

[0463] 本文在实施例中描述了详细的化合物合成方法。通常,起始组分是可商购的化学品并且可以从商业来源获得或者可以根据本领域技术人员已知的有机合成技术、从可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始制备。

[0464] 通常,在本文所述的反应中使用的化合物可以根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始制备。本领域普通技术人员已知的方法可以通过各种参考书籍和数据库确定。详述在制备本公开内容的化合物中有用的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参考的合适的参考书籍和论文包括例如"Synthetic Organic Chemistry,"John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,"Organic Functional Group Preparations,"第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,"Modern Synthetic Reactions",第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,"Heterocyclic Chemistry",第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,"Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure,"第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。

[0465] 通过由美国化学学会(American Chemical Society)的化学文摘服务(Chemical Abstract Service)制备的已知化学品的索引(在大多数公共图书馆和大学图书馆可获取),以及通过在线数据库(对于更多细节,可以联系华盛顿特区的美国化学学会)还可以鉴定具体的反应物和类似的反应物。已知的但在目录中不可商购的化学品可以由定制的化学合成公司根据已知方法制备,其中许多标准化学品供应公司(例如,以上列出的那些)提供定制的合成服务。

[0466] 术语"还原剂"是指将氢化物贡献给反应物化合物的亲电位置(例如,不饱和碳(例如,羰基部分的碳))的化合物,例如将含酮的反应物化合物转化为醇产物化合物或者将含酯的反应物化合物转化为醇产物化合物。还原剂可以是氢化物还原剂。示例性氢化物还原剂包括但不限于二硼烷、硼烷(例如硼烷四氢呋喃复合物)、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷、氢化铝锂、二异丁基氢化铝、二异丁基-叔丁氧基氢化铝锂、三叔丁氧基氢化铝锂、三[(3-乙基-3-戊基)氧基]氢化铝锂、双(2-甲氧基乙氧基)二氢化铝钠、氢化铝钠、硼氢化钙、硼氢化锂、硼氢化镁、硼氢化钾、四丁基硼氢化铵、四乙基硼氢化铵、四甲基硼氢化铵、双(三苯基膦)硼氢化铜(I)、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠、三仲丁基硼氢化钾、三仲丁基硼氢化钠、三二异戊基硼氢化钾、三乙基硼氢化锂、三乙基硼氢化钾、三乙基硼氢化钠、三苯基硼氢化钾、二甲基氨基硼氢化锂、吡咯烷硼氢化锂、氰基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠、硼氢化钠等。

[0467] 术语"卤化剂"是指将卤素原子贡献给反应物化合物的化合物,例如,将醇反应物化合物转化为烷基卤化物产物化合物。卤化剂的实例包括但不限于亚硫酰氯、草酰氯、三氯氧磷、五氯化磷、三氯化磷、甲磺酰氯和NaI、对甲苯磺酰氯和NaI、三溴化磷、二溴化三苯基膦、五溴化磷或亚硫酰溴等。

[0468] 术语“碱”是指在酸-碱反应中是电子对供体的化合物。

[0469] 碱可以是无机碱或有机碱。

[0470] 术语“有机碱”是指包含至少一个C-H键的碱(例如胺碱)。在一些实施方案中,胺碱可以是伯胺、仲胺或叔胺。

[0471] 术语“无机碱”是指不包含至少一个C-H键并且包含至少一种碱金属或碱土金属的碱。

[0472] 术语“酸”是指在酸-碱反应中是电子对受体的化合物。

[0473] 酸可以是无机酸或有机酸。

[0474] 术语“无机酸”是指不包含碳键的酸。无机酸可以是强酸或弱酸。

[0475] 术语“有机酸”是指包含至少一个C-H键、C-F键或C-C键的酸。

[0476] 某些缩写

[0477] 本说明书包括许多缩写,其定义在下表中列出:

[0478]

缩写	定义
ACN	乙腈
aq.	水溶液
EtOAc	乙酸乙酯
DCM	二氯甲烷(Dichloromethane或methylene chloride)
d	天
de	非对映异构体过量
DPTTA	(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸
ee	对映异构体过量
EtOH	乙醇
h	小时
HPLC	高效液相色谱法
i-PrOH	异丙醇
min.	分钟
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
RT	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

实施例

[0479] 包括以下实施例以说明本公开内容的实施方案。然而,根据本公开内容,本领域技术人员应理解,在不背离本公开内容的精神和范围的情况下,可以对所公开的具体实施方案进行许多改变,并且仍然获得相同或类似的结果。

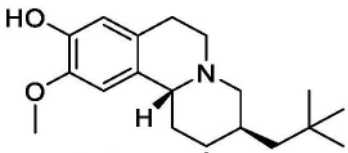
[0480] 在具有UV检测器(Dionex™ UVD 170u UV/VIS检测器)、电晕阵列检测器(Thermo™ Veo™ RS)和质谱仪(Dionex MSQ Plus™)的LC-MS系统上进行分析性HPLC分析。在液相色谱-质谱(LCMS)系统C18 Kinetix 5μ100A 150x21.2mm柱上通过Phenomenex使用含有

0.05% TFA的ACN/水梯度在1.1mL/min和50℃下运行进行反相制备型HPLC纯化。使用配备有UV检测器(Waters™ 2998光电二极管阵列检测器™)和质谱仪(Waters™ Acquity QDa检测器™)的Waters™ Prep 100qTM系统进行超临界流体色谱法纯化(SFC)。Waters™ Viridis™ BEH 2-乙基吡啶130 Å5μm、30mm x100mm柱与CO_2和0.3% NH_4OH/MeOH梯度一起使用,在100mL/min、40℃和105巴背压调节器下运行。通过分析性HPLC-MS分析所有最终化合物,并且在UV中在220、212、270和254nm处监测峰,通过质谱仪和带电气溶胶检测器检测纯度。在合适的NMR溶剂如二甲亚砜-d_6(DMSO-d_6)中,在配备有Broad Band NMR探针的Bruker 400MHz光谱仪上,或在配备有具有Z梯度的5mm QNP探针的Bruker 500MHz光谱仪上记录^1H。^1H化学信号以百万分率(ppm)给出,其中残余溶剂信号用作参考。化学位移以ppm(δ)表示,并且耦合常数(J)以赫兹(Hz)报告。除非另外说明,反应在干燥氮气气氛下进行。

[0481] I.制备式(I)化合物的通用合成方案显示在图6中,其中X是卤素(例如,I、Cl或Br)、$OS(O)_2OR^1$或$OS(O)_2R^z$,其中R^z是C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基或苯基,所述苯基是未取代的或被一个或多个卤素、硝基、C_1-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或卤代C_1-C_6烷氧基取代。替代地,R^1-X(其中X是I、Cl或Br)可以通过使商购的HO-R^1与卤化剂反应来制备。

[0482] 根据图6,如本文所述的式(I)化合物可以在几个步骤中由化合物1-A合成。在一个实例中,用于形成式(I)化合物的时序包括化合物1-A与3-[(二甲基氨基)甲基]-5,5-二甲基己-2-酮的缩合,任选地在酸和添加剂(例如,NaI)的存在下,在溶剂或溶剂混合物(例如,i-PrOH/水等)中,得到化合物1-B。还原化合物I-B,在还原剂的存在下,例如氢化铝钠、硼氢化钙、硼氢化锂、硼氢化镁、硼氢化钾、四丁基硼氢化铵、四乙基硼氢化铵、四甲基硼氢化铵、双(三苯基膦)硼氢化铜(I)、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠、三仲丁基硼氢化锂、三仲丁基硼氢化钾、三仲丁基硼氢化钠、三二异戊基硼氢化钾、三乙基硼氢化锂、三乙基硼氢化钾、三乙基硼氢化钠、三苯基硼氢化钾、二甲基氨基硼氢化锂、吡咯烷基硼氢化锂、氰基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠、硼氢化钠等;在溶剂或溶剂混合物中,例如甲醇、MTBE等;任选地在添加剂的存在下,例如乙酸,得到化合物1-C。化合物1-D的制备可以通过氢解或溶剂分解来完成,例如用酸在溶剂如甲醇等中处理化合物1-C。最后,化合物1-D可以用R^1-X处理,其中X是离去基团,例如I、Br、Cl、三氟甲磺酸酯等;或环氧化物,在碱的存在下在溶剂(例如,DMF、丙酮等)中反应,得到通式(I)化合物。

[0483] 实施例1A:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的制备,参见图7。

[0484] 

1-D
(2*R*,3*R*,11b*R*)

[0485] 步骤1:9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B)的合成。

[0486] 制备6-(苄氧基)-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉(化合物1-A,25g,93.5mmol,1.2当量)在水(63mL)中的悬浮液并且冷却至0℃。然后添加HCl水溶液(6.7mL,12.1N,1.05当量),随后添加碘化钠(5.83g,38.9mmol,0.5当量),并且将所得混合物升温至RT。最后,添加3-

[(二甲基氨基)甲基]-5,5-二甲基己-2-酮(14.4g,77.9mmol,1.0当量)的i-PrOH(22mL)溶液,并且将反应混合物在45℃下剧烈搅拌3天。将所得悬浮液冷却,收集沉淀,并且将滤液萃取到DCM中。将收集的沉淀物溶解在DCM中并且加入到合并的有机层中,经$MgSO_4$干燥,过滤以去除固体并且真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(220g x 2,120g x 1),并且以增加梯度的EtOAc(0-40%,历时20分钟)/己烷运行,得到9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B,22.6g,55.5mmol,71%)。

[0487] 步骤2:9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C)的合成。

[0488] 向9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物1-B,22.6g,55.5mmol,1.0当量)在MTBE:MeOH(4:1,113mL)和乙酸(3.2mL,55.5mmol,1.0当量)中的溶液中小心地分批添加固体硼氢化钠(2.3g,61.0mmol,1.1当量)。通过LC/MS每小时监测反应进程。随后,向搅拌的混合物中添加4:1MTBE:MeOH(56mL)、0.5当量的乙酸和另外的2.0当量的硼氢化钠。在RT下搅拌过夜后,添加1N NaOH(180mL),并且将所得混合物加热至50℃,持续3小时。将混合物冷却至室温并且使其静置1小时。通过真空过滤收集所得沉淀,用过量的水(~600mL)冲洗直至pH<10,并且最后用MTBE洗涤。将滤饼干燥,得到9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C,18.7g,42.1mmol,76%)。

[0489] 步骤3:(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C(2R,3R,11bR),在表A中也称为化合物4-60)的合成。

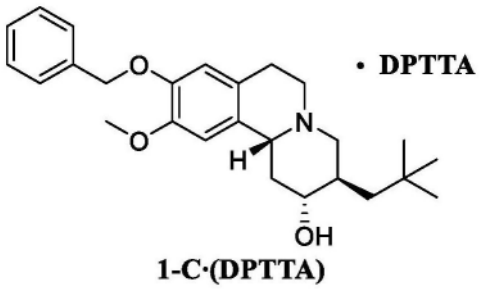
[0490] 向9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C,18.7g,42.1mmol,1.0当量)的MeOH(150mL)悬浮液中分批添加(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸(DPTTA,17.9g,46.3mmol,1.1当量)。需要另外的MeOH(100mL)和加热(65℃)以溶解固体。将所得溶液冷却至60℃,用预先制备的化合物1-C(2R,3R,11bR)·(DPTTA)(138mg,例如,参见,实施例1B)种晶,并且在60℃下搅拌30分钟。然后,将混合物以4℃/h的速率冷却至室温,然后在室温下搅拌过夜。通过真空过滤收集所得沉淀物并干燥,得到呈白色固体的化合物1-C(2R,3R,11bR)(DPTTA)(14.7g,18.5mmol,44%)。通过手性超临界流体色谱法(SFC)分析测定作为单一非对映异构体的100%ee的光学纯度。使用配备有UV检测器(Waters™ Acquity UPC2PDA Detector™)和质谱仪(Waters™ Acquity QDa Detector™)的Waters™ Ultra-Performance Convergence Chromatography(UPC2)™超临界流体色谱(SFC)系统进行手性纯度分析。使用Chiral Technologies Inc™ ChiralPak™ IC/SFC 1.6μm、2.1mm x 50mm柱,使用85%CO_2和15%0.5%DMEA的MeOH的等度梯度,以1.5mL/min、55℃和1500psi背压调节器。将285nm的提取的波长用于%ee定量和分析。

[0491] 将手性盐对悬浮在DCM中并且添加水。将混合物用饱和NH_4OH水溶液碱化,直至pH~10。将混合物用DCM萃取三次。将有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤和真空浓缩,得到(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C(2R,3R,11bR),7.41g,18.1mmol,43%)。

[0492] 步骤4:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的合成。

[0493] 在30分钟内向冷却至0℃的(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C(2R,3R,11bR),6.9g,16.8mmol,1.0当量)的MeOH(68mL)溶液中滴加37％ HCl水溶液。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,升温至室温并且搅拌30分钟,最后在80℃下搅拌过夜。将混合物转移至2L烧瓶,用水(60mL)和DCM(100mL)稀释并且冷却至0℃。然后,滴加饱和$NaHCO_3$水溶液直至达到pH～8,按需要添加另外的DCM以帮助搅拌。通过真空过滤收集所得沉淀,用水和MTBE冲洗,干燥并且静置。用5:1DCM:i-PrOH萃取滤液。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥、过滤以去除固体并且真空浓缩。将所得固体与滤饼合并,得到(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),5.5g,17.2mmol),接近定量产率。

[0494] 实施例1B:(2R,3R,11bR)-9-(苄氧基)-10-甲氧基-3-新戊基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇和(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸(化合物1-C•(2R,3R,11bR)(DPTTA))的盐的制备,参见图8。

[0495] 

1-C·(DPTTA)

[0496] 向9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物1-C,506mg,1.24mmol,1.0当量)的MeOH(7mL)悬浮液中分批添加(2S,3S)-2,3-双(4-甲基苯甲酰基氧基)丁二酸(DPTTA,494mg,1.24mmol,1.0当量)。在搅拌下将所得混合物加热至回流以获得澄清溶液。将混合物在没有搅拌的情况下冷却至室温并且在室温下静置16小时。通过真空过滤收集所得沉淀物,用甲醇(1mL)冲洗并干燥,得到呈白色固体的化合物1-C(2R,3R,11bR)(DPTTA)(365mg,37％)。通过手性SFC分析测定90％ee的光学纯度。使用配备有UV检测器(WatersTM Acquity UPC2 PDA Detector™)和质谱仪(Waters™ Acquity QDa Detector™)的Waters™ Ultra-Performance Convergence Chromatography(UPC2)™超临界流体色谱(SFC)系统进行手性纯度分析。使用Chiral Technologies Inc™ ChiralPak™ IC/SFC 1.6μm、2.1mm x 50mm柱,使用85％CO_2和15％0.5％DMEA的MeOH的等度梯度,以1.5mL/min、55℃和1500psi背压调节器。将285nm的提取的波长用于％ee定量和分析。将20mg固体样品放置在一边用于进一步重结晶,将母液和剩余的白色固体重新合并并且真空浓缩。将该混合物悬浮在MeOH(5mL)中并且加热至回流以获得澄清溶液。停止搅拌,并且将混合物冷却至60℃,用2mg先前的90％ee化合物1-C(2R,3R,11bR)(DPTTA)固体种晶。使混合物在60℃下静置1小时,然后每小时将温度降低5℃直至室温,然后静置16小时。通过真空过滤收集所得沉淀物,用甲醇(1mL)冲洗并干燥,得到化合物1-C(2R,3R,11bR)(DPTTA)(200mg,20％)。通过手性SFC分析测定作为单一非对映异构体的100％ee的光学纯度。

[0497] 实施例2:(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))和(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))的制备,参见图9。

[0498] 步骤1:3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B)的合成

[0499] 向7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-6-醇(化合物2-A,7.2g,40.7mmol,1.2当量)的EtOH(66mL)溶液中添加[2-(2,2-二甲基丙基)-3-氧代丁基]三甲基碘化氮鎓(azanium)(11.1g,33.9mmol,1.0当量),并且将所得混合物回流搅拌3天。将混合物冷却,用$NaHCO_3$水溶液稀释,并且用DCM萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥、过滤和真空浓缩。将粗物质干法装载在硅藻土上,并且在硅胶柱(220g)上实施色谱分离,使用增加梯度的EtOAc(0-60%,历时20分钟)/己烷。由于共洗脱杂质,将材料干法装载在硅藻土上,并且在硅胶柱(80g)上再进行色谱分离,使用浅梯度的EtOAc(0-45%,历时20分钟)/己烷,得到呈外消旋非对映异构体的7:1混合物的3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B,4.2g,13.3mmol,39%)。

[0500] 步骤2:(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))和(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))的分离。

[0501] 3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B)对映异构体的分离通过在最小体积的MeOH中制备溶液并进行制备性手性SFC来实现。使用配备有UV检测器和Advion™质谱仪的Pic Solution™ SFC-PICLAB-Prep 200™超临界流体色谱(SFC)系统进行手性化合物分离。使用Chiral Technologies Inc™ ChiralPak™ IG/SFC 5μm、20mm x 250mm柱,使用80%CO_2和20%0.5% DMEA的MeOH的等度梯度,以150mL/min、55℃和100bar背压调节器。纯化后,分离各1.6g的(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR))(99%ee)和(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))(100%ee)。

[0502] 通过缓慢蒸发化合物2-B(3S,11bS)的丙酮溶液产生合适的晶体。通过获得化合物2-B(3S,11bS)的小分子晶体结构来确认绝对立体化学。

[0503] 化合物2-B(3S,11bS)的单晶X射线结构。

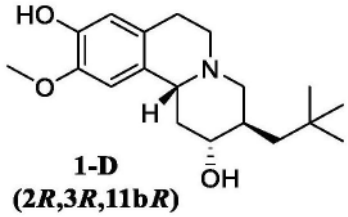
[0504] 测定(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))的单晶结构。当配置分配正确时,绝对配置参数(Flack参数)接近零,而当配置错误时,接近+1。对于该数据集,对于图1A所示的分配,Flack参数是0.06(3)。在表1中显示晶体学信息。

[0505]

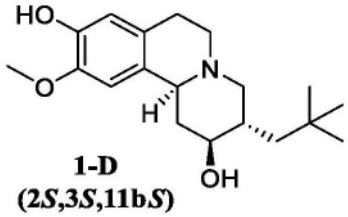
表 1: **化合物 2-B (3*S*,11b*S*)**的晶体数据		
分子式	$C_{19}H_{27}NO_3$	
分子量(g/mol)	317.41	
波长	1.54178 Å	
辐射(Å)	Cu Kα (λ =1.54178 Å)	
仪器	Bruker Microstar APEX II CCD	
晶系	单斜	
空间群	P 1 2_1 1	
温度(K)	100.0	
晶胞尺寸		
	a = 6.8023(2) Å	α = 90°
	b = 8.9511(3) Å	β = 94.837(3)°
	c = 13.9008(5) Å	γ = 90°
体积	843.38(5) $Å^3$	
Z, Z'	2	
密度(计算值)	1.250 Mg/m^3	
F(000)	344	
晶体尺寸	0.18 x 0.12 x 0.02 mm^3	

[0506] 实施例3:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的替代制备和(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3S,11bS))的制备,参见图10。

[0507]



1-D
(2*R*,3*R*,11b*R*)



1-D
(2*S*,3*S*,11b*S*)

[0508] (2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR))的合成。

[0509] 向(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR),733mg,2.31mmol,1.0当量)的MeOH(5mL)溶液中添加硼氢化钠(131mg,3.46mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌16小时,此时添加另外的硼氢化钠(44mg,1.16mmol,0.5当量)。将混物在室温下再搅拌3小时。用水淬灭过量的试剂,并且将所得混合物用5:1DCM:i-PrOH萃取三次。将合并的有机层

经$MgSO_4$干燥、过滤去除固体并且真空浓缩。将所得固体悬浮在MTBE(5.9mL)和MeOH(1.5mL)中,并且在搅拌下将所得混合物加热至50℃,持续1小时。将悬浮液冷却至RT,并且通过过滤收集固体。将滤饼用MTBE(2.2mL)冲洗,并且收集固体,得到(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),567mg,1.77mmol,35:1dr,77%)。

[0510] 化合物1-D(2R,3R,11bR)的单晶X射线结构。

[0511] 使用CrystalBreeder系统生长化合物1-D(2R,3R,11bR)的晶体。将约5mg的化合物1-D(2R,3R,11bR)在0.25mL的DMF(~20mg/mL)中从5℃至80℃缓慢热循环数次。使用了多个小瓶。在热循环后,在小瓶的侧壁上形成了大的针状物。倾析溶剂,并且分析晶体。选择合适的晶体进行单晶X射线结构测定。使用ACN的类似制备也得到了晶体,但由DMF生长的晶体提供了更适合进一步分析的更好的晶体。

[0512] 解释化合物1-D(2R,3R,11bR)的晶体结构。该结构被确定为无水的且未溶剂化的;C2、C3和C11b处的三个手性中心均被确定为具有R构型。关于晶体结构的不对称单元,参见图1B。化合物1-D(2R,3R,11bR)的晶体数据、单元系统和空间群如表2所示。化合物1-D(2R,3R,11bR)的数据收集和细化参数如表3所示。

[0513]

表 2: 化合物 1-D (2*R*,3*R*,11*bR*)的晶体数据	
化学式	$C_{19}H_{29}NO_3$
Mr	319.43
晶系、空间群	正交晶系,$P2_12_12_1$
数据收集温度(K)	150
a (Å)	9.1345 (3)
b (Å)	12.3990 (4)
c (Å)	14.9842 (6)
体积(Å3)	1697.09 (10)
Z	4
辐射类型	Cu Kα
晶体形状	片状
颜色	无色
晶体尺寸(mm)	0.13 × 0.11 × 0.04

[0514]

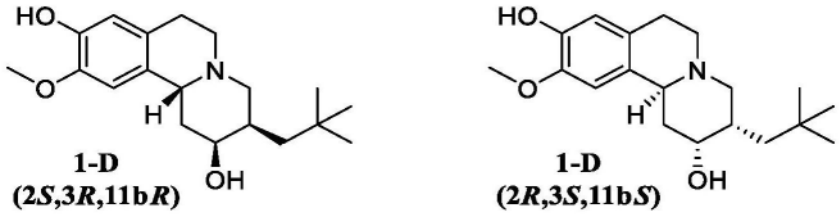
表 3: 化合物 1-D (2*R*,3*R*,11*bR*)的数据收集和细化参数	
衍射仪	带 PhotonIII_C14 电荷积分和光子计数像素阵列检测器的 Bruker AXS D8 Quest 衍射仪
辐射源	I-mu-S microsource X 射线管
绝对结构参数	0.03 (10)

[0515] (2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶

并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3S,11bS))的合成。

[0516] 以与制备化合物1-D(2R,3R,11bR)的类似方式,使用(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))作为起始材料和硼氢化钠作为还原剂制备(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3S,11bS))。

[0517] 实施例4:(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3R,11bR))和(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3S,11bS))的制备,参见图11。

[0518] 

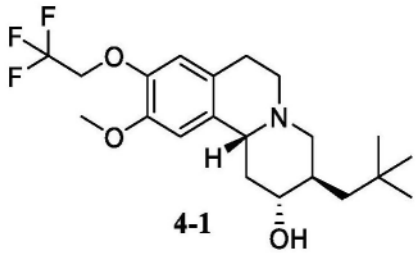
[0519] (2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3R,11bR))的合成。

[0520] 将(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR),48mg,0.15mmol,1.0当量)的THF(0.75mL)溶液冷却至0℃。然后,滴加三仲丁基硼氢化锂(1M THF,0.30mL,0.30mmol,2.0当量)的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,升温至RT并且搅拌3小时。将混合物真空浓缩,用水稀释,并且用DCM萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤以去除固体,并且真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(4g),使用增加梯度的EtOAc(0-60%,历时30分钟)/己烷运行。级分分成纯产物(化合物1-D(2S,3R,11bR),16mg)和具有少量非对映异构体的产物(28mg,10:1非对映异构体比的化合物1-D(2S,3R,11bR):化合物1-D(2R,3R,11bR))。合起来,以91%的合并产率分离(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2S,3R,11bR),44mg)。

[0521] (2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3S,11bS))的合成。

[0522] 以与制备化合物1-D(2S,3R,11bR)类似的方式,使用(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3S,11bS))作为起始材料和三仲丁基硼氢化锂作为还原剂制备(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-diol(化合物1-D(2R,3S,11bS))。

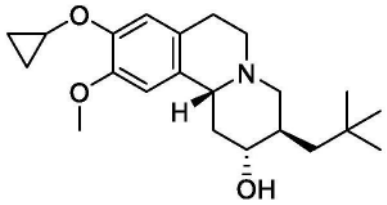
[0523] 实施例5A:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)的制备,参见图12。

[0524] 

4-1

[0525] 向(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),0.20g,0.63mmol,1.0当量)的丙酮(6.3mL)溶液中添加碳酸铯(0.61g,1.9mmol,3.0当量),并且将所得混合物在室温下搅拌10分钟。然后,添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.19g,,0.82mmol,1.3当量),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释并且用5:1DCM:i-PrOH萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥、过滤以去除固体并且真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(40g),并且使用增加梯度的EtOAc(0-50%,历时25分钟)/己烷运行,得到呈白色固体的(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1,0.19g,0.47mmol,75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.81(s,1H),6.79(s,1H),4.63(q,J=8.9Hz,2H),4.56(d,J=6.4Hz,1H),3.76(s,3H),3.13-3.00(m,2H),2.99-2.83(m,3H),2.57-2.44(m,2H),2.32-2.26(m,1H),1.94(t,J=11.2Hz,1H),1.70(d,J=13.6Hz,1H),1.48-1.40(m,1H),1.27(q,J=11.5Hz,1H),0.91(s,9H),0.81(dd,J=14.0,7.6Hz,1H)。

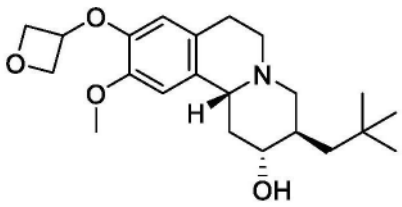
[0526] 实施例5B:(2R,3R,11bR)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-27)的制备。

[0527] 

[0528] 在50℃下,向(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),0.80g,2.50mmol,1.0当量)的DMF(40mL)溶液中添加碳酸铯(2.44g,7.50mmol,3.0当量)。通过注射泵在6小时内添加三氟甲磺酸环丙酯(0.60g,3.13mmol,1.25当量)的DMF(3mL)溶液。将所得混合物在50℃下再搅拌10小时。将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用水洗涤五次,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(24g),并且使用增加梯度的EtOAc(0-100%,历时25分钟)/己烷运行,得到呈灰白色固体的不纯的(2R,3R,11bR)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-27,0.83g,2.31mmol)。为了去除痕量杂质,将粗化合物4-27(0.83g,2.31mmol,1.0当量)在0℃下氮气气氛下在搅拌下溶解在无水THF(14mL)中。在10分钟内滴加2M的氢化铝锂的THF溶液(2.3mL,4.62mmol,2.0当量)。将温度升高至60℃并且搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,然后在10分钟内添加十二水硫酸钠(0.65g,2.02mmol,0.9当量),然后搅拌20分钟。将混合物经硅藻土过滤,并且将滤饼用丙酮、MeOH和DCM冲洗。将滤液真空浓缩,然后再溶解在1:1DCM/EtOAc中,并用1M NaOH水溶液洗涤三次。将有机层用$MgSO_4$干

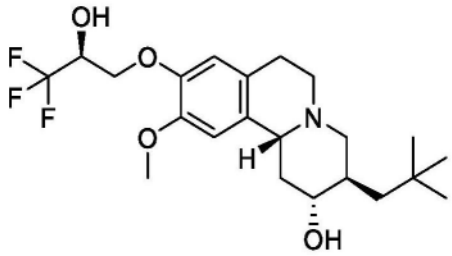
燥、过滤并且真空浓缩。将粗物质进行三次色谱分离:使用DCM加载的硅胶柱(12g),使用增加梯度的EtOAc(0-75%,历时25分钟)/己烷运行;碱性氧化铝柱(24g),使用增加梯度的EtOAc(0-75%,历时25分钟)/己烷运行;和使用DMSO加载的反相C18柱(30g),使用增加梯度的MeCN(10-70%,历时20分钟)/水中运行,得到呈白色固体的(2R,3R,11bR)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-27,0.40g,1.11mmol,两步44%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.89(s,1H),6.71(s,1H),4.55(d,J=6.3Hz,1H),3.75(tt,J=6.0,3.0Hz,1H),3.69(s,3H),3.11-3.04(m,1H),3.00(br d,J=11.2Hz,1H),2.94(dd,J=11.8,4.4Hz,1H),2.92-2.86(m,2H),2.55(dd,J=14.3,3.8Hz,1H),2.48-2.42(m,1H),2.33-2.25(m,1H),1.92(t,J=11.5Hz,1H),1.69(d,J=12.9Hz,1H),1.48-1.39(m,1H),1.25(q,J=11.5Hz,1H),0.90(s,9H),0.80(dd,J=13.8,7.5Hz,1H),0.75-0.70(m,2H),0.64-0.60(m,2H)。

[0529] 实施例5C:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-30)的制备。

[0530] 

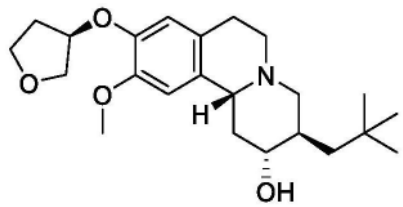
[0531] 向(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),0.20g,0.63mmol,1.0当量)的DMF(6mL)溶液中添加碳酸铯(0.61g,1.88mmol,3.0当量),并且所得混合物在RT下搅拌10分钟。然后,添加3-溴氧杂环丁烷(0.12mL,1.56mmol,2.5当量),并且将混合物在60℃下搅拌6小时。将混合物冷却至RT,用水稀释并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用水洗涤五次,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗物质进行两次色谱分离:使用DCM加载的硅胶柱(4g),使用增加梯度的EtOAc(0-100%,历时30分钟)/己烷运行;和使用DMSO加载的反相C18柱(16g),使用增加梯度的MeCN(10-100%,历时25分钟)/水运行,得到呈白色固体的(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-30,0.15g,0.41mmol,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.77(s,1H),6.31(s,1H),5.15(quin,J=5.5Hz,1H),4.88(t,J=6.7Hz,2H),4.57-4.51(m,3H),3.75(s,3H),3.12-3.04(m,1H),3.04-2.91(m,2H),2.90-2.79(m,2H),2.46-2.42(m,1H),2.31-2.23(m,1H),1.92(br t,J=11.3Hz,1H),1.70(d,J=13.6Hz,1H),1.47-1.38(m,1H),1.25(q,J=1.0Hz,1H),0.90(s,9H),0.81(dd,J=13.8,7.5Hz,1H)。

[0532] 实施例5D:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-50)的制备。

[0533] 

[0534] 向(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),0.20g,0.63mmol,1.0当量)的DMF(6mL)溶液中添加碳酸铯(0.61g,1.88mmol,3.0当量),并且所得混合物在RT下搅拌10分钟。然后,添加(2S)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷(72μL,0.94mmol,1.5当量),并且将混合物在RT下搅拌6小时。添加另外量的(2S)-2-(三氟甲基)氧杂环丙烷(24μL,0.31mmol,0.5当量),并且将混合物在RT下再搅拌1小时。将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用水洗涤五次,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗物质进行两次色谱分离:使用DCM加载的硅胶柱(12g),使用增加梯度的EtOAc(0-65%,历时20分钟)/己烷运行;和使用DMSO加载的反相C18柱(16g),使用增加梯度的MeCN(10-40%,历时25分钟,然后40%-90%,历时15分钟)/水运行,得到呈白色固体的(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-50,0.13g,0.31mmol,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.76(s,1H),6.72(s,1H),6.60(d,J=6.2Hz,1H),4.55(d,J=6.5Hz,1H),4.41-4.30(m,1H),4.12(dd,J=10.5,4.0Hz,1H),3.98(dd,J=10.3,6.7Hz,1H),3.74(s,3H),3.12-2.83(m,5H),2.59-2.54(m,1H),2.46-2.43(m,1H),2.32-2.23(m,1H),1.93(br t,J=11.2Hz,1H),1.70(bd,J=14.1Hz,1H),1.48-1.38(m,1H),1.26(q,J=11.5Hz,1H),0.91(s,9H),0.81(br dd,J=13.8,7.5Hz,1H)。

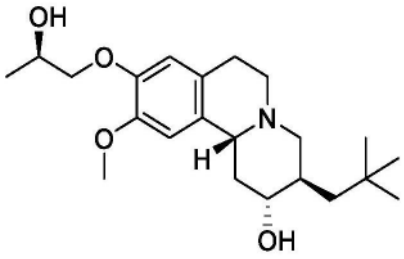
[0535] 实施例5E:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-53)的制备。

[0536] 

[0537] 向(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR)(2R,3R,11bR),0.30g,0.94mmol,1.0当量)的DMF(3mL)溶液中添加碳酸铯(0.92g,2.82mmol,3.0当量),并且所得混合物在RT下搅拌10分钟。然后,添加(3S)-3-碘氧杂环戊烷(0.15mL,1.41mmol,1.5当量),并且将混合物在RT下搅拌过夜。将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用水洗涤五次,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗物质进行四次色谱分离:干法加载的(硅藻土)碱性氧化铝柱(24g),使用增加梯度的MeOH(0-5%,历时10分钟,然后100%,历时10分钟)/DCM运行;干法加载的(硅藻土)硅胶柱(4g),使用增加梯度的EtOAc(0-100%,历时20分钟)/己烷运行;使用DMSO加载的反相C18柱(30g),使用增加梯度的MeCN(10-50%,历时20分钟)/

水运行;和干法加载的(硅藻土)的硅胶柱(4g),使用增加梯度的EtOAc(0-100%,历时20分钟)/己烷,得到(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-53,0.14g,0.35mmol,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.74(s,1H),6.62(s,1H),4.95-4.89(m,1H),4.55(d,J=6.5Hz,1H),3.86-3.73(m,4H),3.72(s,3H),3.13-3.04(m,1H),3.01(br d,J=11.5Hz,1H),2.95(dd,J=11.7,4.2Hz,1H),2.92-2.82(m,2H),2.58-2.53(m,1H),2.49-2.44(m,1H),2.32-2.24(m,1H),2.19-2.08(m,1H),1.99-1.88(m,2H),1.70(d,J=13.1Hz,1H),1.48-1.39(m,1H),1.26(q,J=11.4Hz,1H),0.91(s,9H),0.81(dd,J=13.9,7.4Hz,1H)。

[0538] 实施例5F:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55)的制备,参见图12。

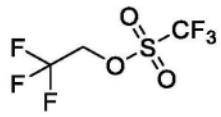
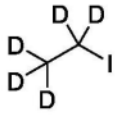
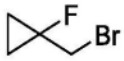
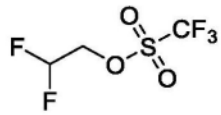
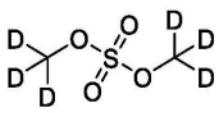
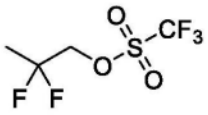
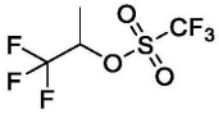
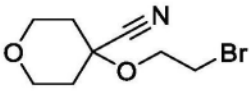
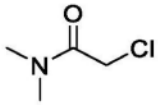
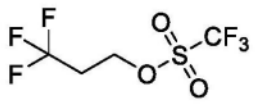
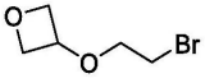
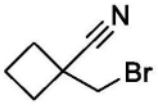
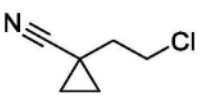
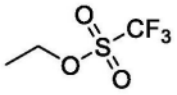
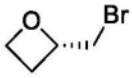
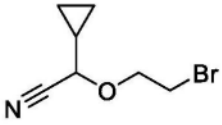
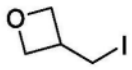
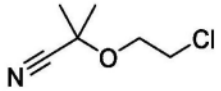
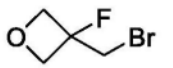
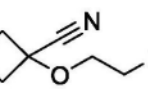
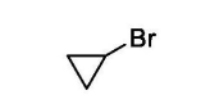
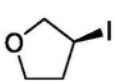
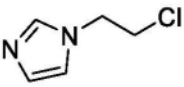
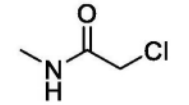
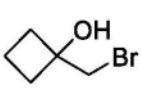
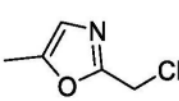
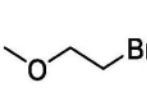
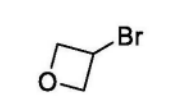
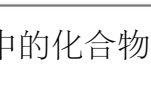
[0539] 

[0540] 向(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇(化合物1-D(2R,3R,11bR),1.00g,3.13mmol,1.0当量)的DMF(28mL)溶液中添加碳酸铯(3.06g,9.39mmol,3.0当量),并且所得混合物在RT下搅拌10分钟。然后,添加(R)-2-甲基氧杂环丙烷(0.31mL,6.26mmol,2当量),并且将混合物在80℃下搅拌16小时。添加另外量的(R)-2-甲基氧杂环丙烷(0.16mL,3.13mmol,1当量),并且将混合物在80℃下再搅拌4小时。再添加另外量的(R)-2-甲基氧杂环丙烷(39μL,0.78mmol,0.25当量),并且将混合物在80℃下再搅拌3小时。将混合物冷却至RT,用水稀释并且用5:1DCM:i-PrOH萃取三次。将合并的有机萃取物用水洗涤五次,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。使用DCM加载的硅胶柱(24g),并且使用增加梯度的EtOAc(0-100%,历时20分钟)/己烷运行,得到呈灰白色固体的不纯的(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55,0.95g)。将粗制的白色固体从1:1己烷/EtOAc中重结晶,得到呈灰白色固体的粗品4-55(0.70g)。使用DMSO加载的反相C18柱(100g),并且使用增加梯度的MeCN(10-70%,历时25分钟)/水运行,得到呈白色固体的(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2R)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-55,0.59g,1.55mmol,50%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.71(s,1H),6.63(s,1H),4.77(d,J=4.4Hz,1H),4.54(d,J=6.6Hz,1H),3.96-3.87(m,1H),3.77(dd,J=9.3,6.3Hz,1H),3.72(s,3H),3.68(dd,J=9.5,5.5Hz,1H),3.11-3.05(m,1H),2.99(br d,J=11.0Hz,1H),2.94(dd,J=11.8,4.1Hz,1H),2.90-2.83(m,2H),2.55-2.51(m,1H),2.47-2.42(m,1H),2.30-2.24(m,1H),1.91(t,J=11.2Hz,1H),1.69(d,J=12.6Hz,1H),1.47-1.40(m,1H),1.25(q,J=11.5Hz,1H),1.13(d,J=6.0Hz,3H),0.90(s,9H),0.80(dd,J=13.7,7.7Hz,1H)。

[0541] 用于合成表10A和表10B中的化合物的代表性试剂(即,R^1-X)包括表8中显示的那些。

[0542] 表8

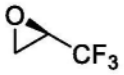
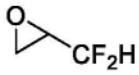
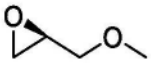
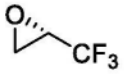
[0543]

R^1-X	R^1-X	R^1-X	R^1-X
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

[0544] 用于合成表10A和表10B中的化合物的代表性环氧化物试剂包括表9中显示的那些。

[0545] 表9

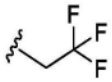
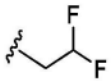
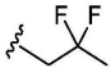
[0546]

环氧化物	环氧化物	环氧化物
		
		

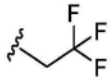
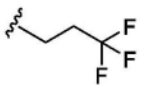
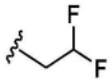
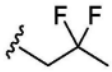
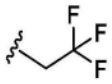
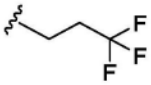
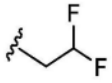
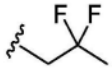
[0547] 以下显示的表10A和表10B提供了化合物4-1、化合物4-27、化合物4-30、化合物4-50、化合物4-55和其它代表性化合物(其类似于以上实施例中描述的程序制备)的所观察到的(Obs)离子m/z比。在许多情况下,使用表8中显示的硫酸二烷基酯、烷基溴、烷基氯或烷基碘代替三氟甲磺酸酯。在其它情况下,使用表9中显示的环氧化物代替三氟甲磺酸酯。同样经常地,将最终化合物直接通过制备型HPLC进行纯化。

[0548] 表10A

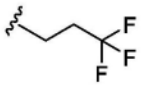
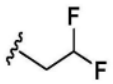
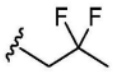
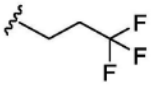
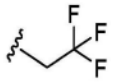
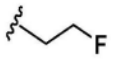
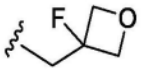
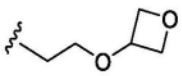
[0549]

化合物编号	-R^1	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-1		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	402.2
4-2		(2*R*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	384.2
4-3		(2*R*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	398.3

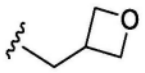
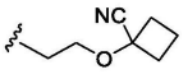
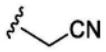
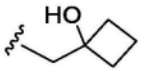
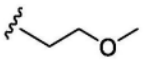
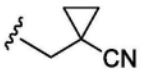
[0550]

化合物编号	-R[1]	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-4		(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	402.2
4-5		(2*R*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	416.2
4-6		(2*S*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	384.2
4-7		(2*S*,3*S*,11*bS*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	398.3
4-8		(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	402.2
4-9		(2*S*,3*S*,11*bS*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	416.2
4-10		(2*S*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	384.2
4-11		(2*S*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	398.3

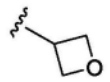
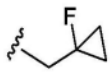
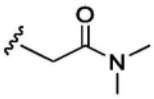
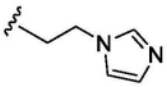
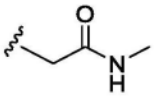
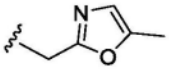
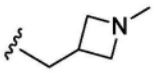
[0551]

化合物编号	-R[1]	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-12		(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	416.2
4-13		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	384.2
4-14		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(2,2-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	398.3
4-15		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	416.2
4-16		(2*S*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	402.2
4-17		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-乙氧基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	348.3
4-18		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-氟乙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	366.2
4-19		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	408.3
4-20		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	420.3

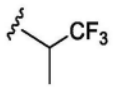
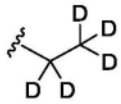
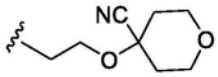
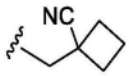
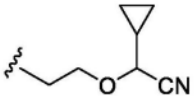
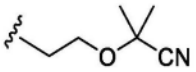
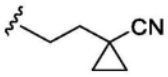
[0552]

化合物编号	-R[1]	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-21		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*S*)-氧杂环丁烷-2-基甲氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	390.3
4-22		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	390.3
4-23		1-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)环丁烷-1-甲腈	443.3
4-24		2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙腈	359.2
4-25		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-羟基环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	404.3
4-26		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2-甲氧基乙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	378.3
4-27		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-环丙氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	360.3
4-28		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-氟丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	380.3
4-29		1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙烷-1-甲腈	399.3

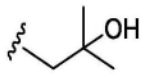
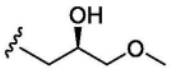
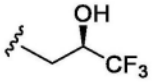
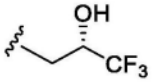
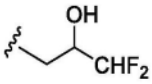
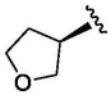
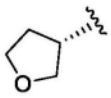
[0553]

化合物编号	-R[1]	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-30		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	376.3
4-31		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	392.3
4-32		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-环丁氧基-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	374.3
4-33		2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}-*N*,*N*-二甲基乙酰胺	405.3
4-34		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-(1*H*-咪唑-1-基)乙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	414.3
4-35		2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}-*N*-甲基乙酰胺	391.3
4-36		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	415.3
4-37		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	403.3
4-38		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(丙-2-基氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	362.3

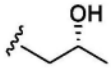
[0554]

化合物编号	-R[1]	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-39		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	416.2
4-40		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(乙氧基-d_5)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇或(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-($^2H_5$)乙氧基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	353.3
4-41		4-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)氧杂环己烷-4-甲腈	473.3
4-42		1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丁烷-1-甲腈	413.3
4-43		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-环丙基乙腈	443.3
4-44		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)-2-甲基丙腈	431.3
4-45		1-(2-{[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}乙基)环丙烷-1-甲腈	413.3
4-46		2-[1-({[(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基]乙腈	413.3

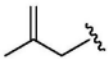
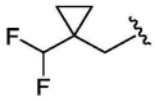
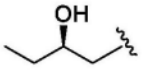
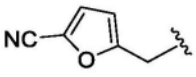
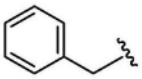
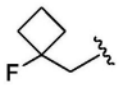
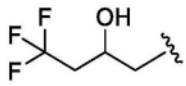
[0555]

化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-47		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	392.3
4-48		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*S*)-2-羟基-3-甲氧基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	408.3
4-49		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	432.2
4-50		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	432.2
4-51		(2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3,3-二氟-2-羟基丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	414.5
4-52		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(甲氧基-d_3)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇或(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(^{2}H3)甲氧基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-2-醇	337.3
4-53		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3*R*)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	390.3
4-54		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(3*S*)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	390.3

[0556]

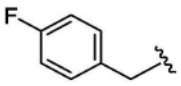
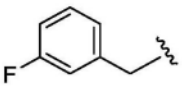
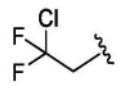
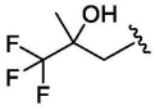
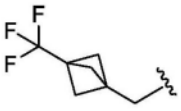
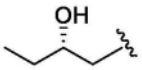
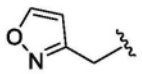
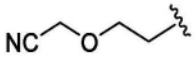
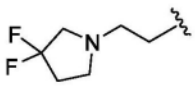
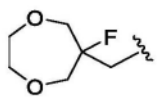
化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-55		(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*R*)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	378.3

[0557] 表10B

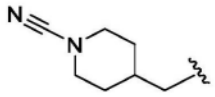
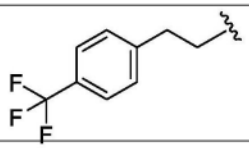
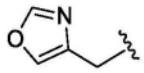
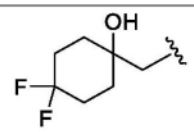
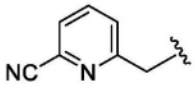
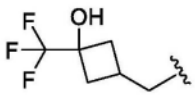
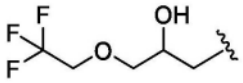
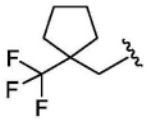
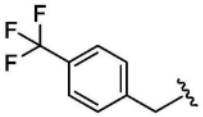
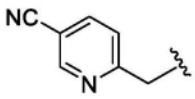
化合物编号	-R^1	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-56		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	374.3
4-57		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	424.3
4-58		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*R*)-2-羟基丁氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	392.3
4-59		5-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)呋喃-2-甲腈	425.2
4-60		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(苄氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	410.3
4-61		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丁基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	406.3
4-62		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(4,4,4-三氟-2-羟基丁氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	446.3

[0558]

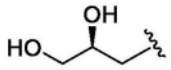
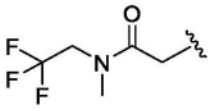
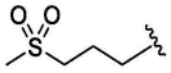
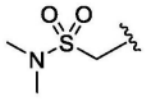
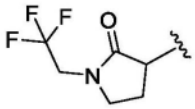
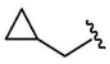
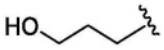
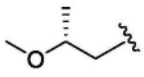
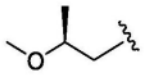
[0559]

化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-63		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(4-氟苯基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	428.3
4-64		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(3-氟苯基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	428.3
4-65		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(2-氯-2,2-二氟乙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	418.2
4-66		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	446.2
4-67		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]甲氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	468.2
4-68		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*S*)-2-羟基丁氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	392.3
4-69		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2-噁唑-3-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	401.3
4-70		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)乙腈	403.3
4-71		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	453.3
4-72		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(6-氟-1,4-二氧杂环庚烷-6-基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	452.3

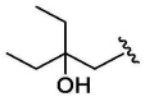
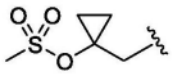
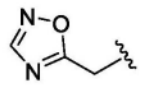
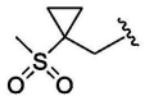
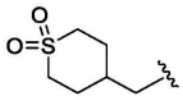
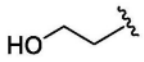
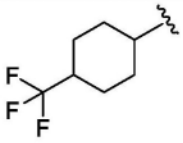
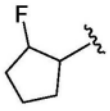
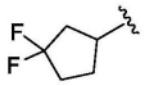
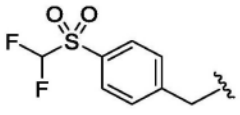
[0560]

化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-73		4-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲腈	442.3
4-74		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	492.3
4-75		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	401.3
4-76		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	468.3
4-77		6-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)吡啶-2-甲腈	436.3
4-78		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-{[3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基]甲氧基}-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	472.3
4-79		((2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-羟基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	476.3
4-80		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[1-(三氟甲基)环戊基]甲氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	470.3
4-81		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	478.3
4-82		6-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)吡啶-3-甲腈	436.3

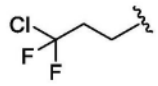
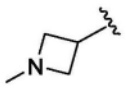
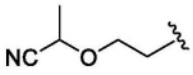
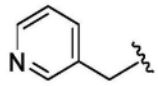
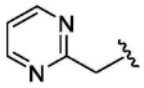
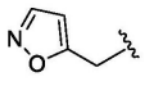
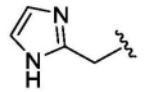
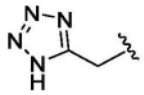
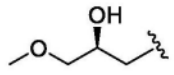
[0561]

化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-83		(2*R*)-3-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}丙烷-1,2-二醇	394.3
4-84		2-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-*N*-甲基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺	473.2
4-85		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-甲磺酰基丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	440.2
4-86		1-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-*N*,*N*-二甲基甲烷磺酰胺	441.3
4-87		3-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮	485.2
4-88		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(环丙基甲氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	374.3
4-89		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(3-羟基丙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	378.3
4-90		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-{[(1*R*,2*R*)-2-乙基环丙基]甲氧基}-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	402.3
4-91		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*R*)-2-甲氧基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	392.3
4-92		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(2*S*)-2-甲氧基丙氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	392.3

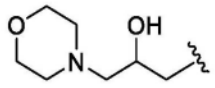
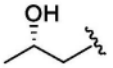
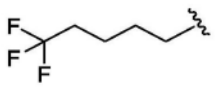
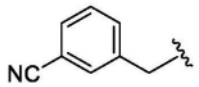
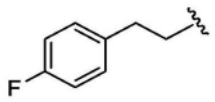
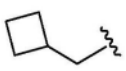
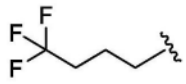
[0562]

化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-93		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-乙基-2-羟基丁氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	420.3
4-94		1-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)环丙基甲烷磺酸酯	468.3
4-95		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	402.3
4-96		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-甲磺酰基环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	452.3
4-97		4-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)-1λ⁶-硫杂环己烷-1,1-二酮	466.3
4-98		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(2-羟基乙氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	364.3
4-99		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-{[4-(三氟甲基)环己基]氧基}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	470.3
4-100		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2-氟环戊基)氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	405.3
4-101		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(3,3-二氟环戊基)氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	424.3
4-102		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(4-二氟甲磺酰基苯基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	524.2

[0563]

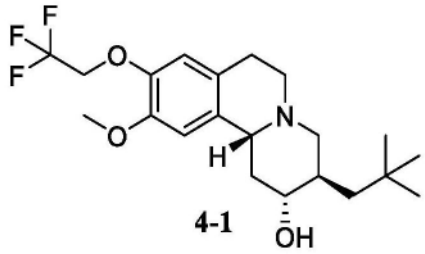
化合物编号	-R[1]	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-103		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(3-氯-3,3-二氟丙氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	431.2
4-104		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	389.3
4-105		2-(2-{[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}乙氧基)丙腈	417.3
4-106		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-({3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基}甲氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	418.3
4-107		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(吡啶-3-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	411.3
4-108		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(嘧啶-2-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	412.3
4-109		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1,2-噁唑-5-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	401.3
4-110		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-(1*H*-咪唑-2-基甲氧基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	400.3
4-111		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(1*H*-1,2,3,4-四唑-5-基甲氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	402.3
4-112		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*R*)-2-羟基-3-甲氧基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	407.3

[0564]

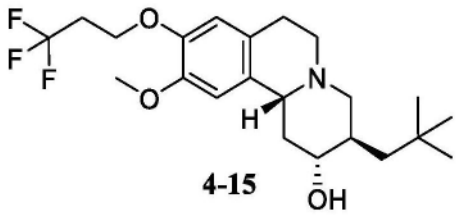
化合物编号	-R¹	化学名称	Obs. Ion(m/z)
4-113		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-羟基-3-(吗啉-4-基)丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	462.3
4-114		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(2*S*)-2-羟基丙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	378.3
4-115		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-[(5,5,5-三氟戊基)氧基]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	444.4
4-116		3-({[(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-羟基-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-基]氧基}甲基)苯甲腈	435.3
4-117		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	442.3
4-118		(2*S*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-[(1-氟环丙基)甲氧基]-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	392.3
4-119		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-(环丁基甲氧基)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	388.4
4-120		(2*R*,3*R*,11b*R*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(4,4,4-三氟丁氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	430.3
4-121		(2*R*,3*R*,11b*R*)-9-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11b*H*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇	410.3

[0565] 根据本文公开的方法制备的化合物4-1的代表性物理性质的概述提供于表11和表12中,并且根据本文公开的方法制备的化合物4-15的代表性物理性质的概述提供于表13和表14中。

[0566] 实施例6:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)和(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)的粉末X射线衍射(PXRD)、差式扫描量热法(DSC)和热重(TGA)分析。

[0567] 

4-1



4-15

[0568] 粉末X射线衍射(PXRD)

[0569] 在Rigaku Powder X射线衍射仪Miniflex 600序列号BD66000190-01上进行粉末X射线粉末衍射(PXRD)分析。为了分析,将约0.5-1mg的样品添加到零背景样品架中。用一片称量纸将粉末轻轻地下压,并且将样品架放置在样品转换器中。运行参数:Miniflex计数器检测器,Kb滤波器(x2),扫描轴θ/2-θ,连续模式,开始(度)2.0,终止(度)45.0,步长(度)0.020,速度度/min)10.0,自旋-是,电压(kV)40,电流(mA)15。报告的2θ值可以以正或负0.2°(即,±0.2°)变化。

[0570] 应理解,基于本领域技术人员已知的许多因素,例如优选的取向效应、制备技术、样品安装程序、使用的仪器、样品纯度等,对于相同的晶型,峰强度可以从一个衍射图变化到另一个衍射图。本领域技术人员应理解,尽管在峰强度方面存在差异,但可以通过其特征峰来鉴定具体晶型。

[0571] 差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA):

[0572] DSC和TGA分析在具有序列号为2500-00547(DSC)的TA Instruments Discovery 2500量热计和序列号为5500-0126(TGA)的Discovery 5500上进行。对于DSC分析,获得并且记录Tzero盘和Tzero盖的重量。称量～1-3mg的材料到Tzero盘中,并且用镊子按压Tzero盖。将盘转移到DSC自动进样器中进行分析。用于分析的方法是以10℃/min升温至275℃。用相同的程序制备参考盘,但没有材料。

[0573] 为了进行TGA分析,将标准铝样品盘置于铂TGA盘中,并且用仪器给空白对照配衡。将约1-5mg的材料添加到标准铝盘中并且以10℃/min升温至约400℃进行分析。对于TGA和DSC,本文报道的温度特征可以以正或负3℃(即,±3℃)变化。

[0574] 表11提供了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)游离碱晶型I的峰位置在2θ处的选定的粉末X射线衍射(PXRD)衍射图、DSC和TGA数据。

[0575]

表 11	(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)- 1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(**化合物 4-1**)
PXRD	图 2: 在 10.2 ± 0.2°、11.7 ± 0.2°、15.2 ± 0.2°和 17.0 ± 0.2° 2θ处的峰
DSC	图 3: 表观起始温度: 约 154.7°C
TGA	图 3: 重量损失百分比: 约 4.0%

[0576] 表12提供了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-1)游离碱晶型I的峰

位置在2θ处的粉末X射线衍射(PXRD)衍射图。

[0577] 表12

[0578]

角 2θ (2-θ)	高度(cps)
6.6 ± 0.2°	2546 (146)
10.2 ± 0.2°	17569 (383)
11.7 ± 0.2°	6874 (239)
13.2 ± 0.2°	3069 (160)
13.9 ± 0.2°	2883 (155)
14.1 ± 0.2°	5957 (223)

[0579]

角 2θ (2-θ)	高度(cps)
15.2 ± 0.2°	8497 (266)
16.4 ± 0.2°	1461 (110)
17.0 ± 0.2°	10114 (290)
19.1 ± 0.2°	15522 (360)
19.5 ± 0.2°	5227 (209)
19.7 ± 0.2°	4430 (192)
20.6 ± 0.2°	1622 (116)
21.6 ± 0.2°	14740 (350)
21.9 ± 0.2°	9609 (283)
22.8 ± 0.2°	13213 (332)
23.7 ± 0.2°	3139 (162)
24.0 ± 0.2°	8568 (267)
25.4 ± 0.2°	2646 (148)
25.6 ± 0.2°	5154 (207)
27.2 ± 0.2°	7410 (248)
27.6 ± 0.2°	6166 (227)
27.9 ± 0.2°	1120 (97)
29.8 ± 0.2°	1596 (115)
30.3 ± 0.2°	642 (73)
31.2 ± 0.2°	1408 (108)
31.9 ± 0.2°	1120 (97)
32.3 ± 0.2°	1013 (92)
34.0 ± 0.2°	380 (56)
34.9 ± 0.2°	1948 (127)
35.4 ± 0.2°	750 (79)
35.8 ± 0.2°	617 (72)
37.6 ± 0.2°	431 (60)
39.3 ± 0.2°	566 (69)
40.2 ± 0.2°	251 (46)
41.2 ± 0.2°	1987 (129)
41.6 ± 0.2°	1642 (117)
42.0 ± 0.2°	550 (68)
43.1 ± 0.2°	1155 (98)
44.4 ± 0.2°	507 (65)

[0580] 表13提供了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)游离碱晶型I的峰位置在2θ处的选定的粉末X射线衍射(PXRD)衍射图、DSC和TGA数据。

[0581]

表 13	(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(**化合物 4-15**)
PXRD	**图 4**: 在 11.4 ± 0.2°、14.1 ± 0.2°、15.7 ± 0.2°和 18.9 ± 0.2° 2θ处的峰
DSC	**图 5**: 表观起始温度: 约 146.2°C 和约 153.4°C
TGA	**图 5**: 重量损失百分比: 约 0.17%

[0582] 表14提供了(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-9-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物4-15)游离碱晶型I的峰位置在2θ处的粉末X射线衍射(PXRD)衍射图。

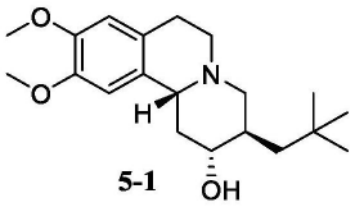
[0583] 表14

[0584]

角 2θ (2-θ)	高度(cps)
5.6 ± 0.2°	1248 (102)
6.7 ± 0.2°	1744 (121)
7.1 ± 0.2°	1151 (98)
8.4 ± 0.2°	2630 (148)
9.2 ± 0.2°	5583 (216)
10.6 ± 0.2°	8271 (263)
11.4 ± 0.2°	13856 (340)
12.3 ± 0.2°	1809 (123)
12.8 ± 0.2°	1234 (101)
13.3 ± 0.2°	4742 (199)
14.1 ± 0.2°	12229 (319)
14.6 ± 0.2°	489 (64)
15.7 ± 0.2°	24533 (452)
16.0 ± 0.2°	4993 (204)
16.9 ± 0.2°	8830 (271)
17.3 ± 0.2°	2584 (147)
17.6 ± 0.2°	8835 (271)
17.9 ± 0.2°	8446 (265)
18.5 ± 0.2°	5690 (218)
18.9 ± 0.2°	16374 (369)
19.6 ± 0.2°	11400 (308)
20.1 ± 0.2°	13479 (335)
20.4 ± 0.2°	6903 (240)
21.2 ± 0.2°	10829 (300)
21.9 ± 0.2°	6742 (237)
22.4 ± 0.2°°	1919 (126)
22.9 ± 0.2°	15091 (355)
23.1 ± 0.2°	19640 (405)
23.7 ± 0.2°	3951 (181)

角 2θ (2-θ)	高度(cps)
24.6 ± 0.2°	3618 (174)
24.9 ± 0.2°	3464 (170)
25.2 ± 0.2°	957 (89)
26.1 ± 0.2°	2206 (136)
27.1 ± 0.2°	6631 (235)
27.9 ± 0.2°	3317 (166)
28.4 ± 0.2°	2722 (151)
29.9 ± 0.2°	3566 (172)
30.9 ± 0.2°	794 (81)
31.7 ± 0.2°	2852 (154)
32.6 ± 0.2°	1383 (107)
33.1 ± 0.2°	1610 (116)
33.8 ± 0.2°	558 (68)
34.3 ± 0.2°	1942 (127)
35.2 ± 0.2°	418 (59)
36.6 ± 0.2°	1069 (94)
37.1 ± 0.2°	921 (88)
37.7 ± 0.2°	481 (63)
38.4 ± 0.2°	1013 (92)
40.0 ± 0.2°	675 (75)
40.3 ± 0.2°	989 (91)
41.0 ± 0.2°	563 (68)
42.1 ± 0.2°	854 (84)
44.2 ± 0.2°	1678 (118)

[0585] 实施例7:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1)的制备,参见图13。

[0586] 

5-1

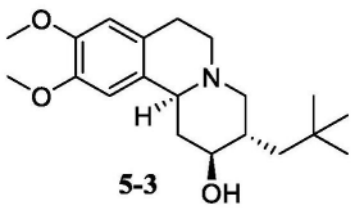
[0587] 步骤1:(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3R,11bR))的合成。

[0588] 向(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物2-B(3R,11bR),95mg,0.30mmol,1.0当量)的丙酮(1.5mL)溶液中添加碳酸铯(0.19g,0.60mmol,2.0当量),并且将所得混合物在室温下搅拌10分钟。然后,添加硫酸二甲酯(17μL,0.18mmol,0.6当量),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。添加另外的0.1当量的硫酸二甲酯,并且将混合物再搅拌30分钟。将所得悬浮液过滤以去除固体并且真空浓缩。将粗物质再溶解在DCM中,用1M NaOH水溶液淬灭并且用DCM萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥、过滤以去除固体并且真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(12g),并且使用增加梯度的EtOAc(0-40%,历时25分钟)/己烷运行,得到(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3R,11bR),75mg,0.23mmol,77%)。

[0589] 步骤2:(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1)的合成

[0590] 向冷却至0℃的(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3R,11bR),33mg,0.10mmol,1.0当量)的EtOH(0.6mL)溶液中添加硼氢化钠(7.4mg,0.20mmol,2.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,升温至室温并且搅拌1小时。将混合物用DCM稀释,用饱和K_2CO_3水溶液洗涤两次,并且将水层进一步用DCM萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥、过滤以去除固体并且真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(12g),并且使用增加梯度的EtOAc(0-60%)/己烷运行,历时15分钟,得到呈白色固体的(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-1,20mg,0.06mmol,60%)。将10mg溶解在MeOH(1mL)中并且通过制备型HPLC进行另外的纯化。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.72(s,1H),6.64(s,1H),4.55(d,J=6.4Hz,1H),3.72(s,3H),3.71(s,3H),3.13-3.05(m,1H),3.01(d,J=11.2Hz,1H),2.95(dd,J=11.8,4.2Hz,1H),2.91-2.82(m,2H),2.58-2.54(m,1H),2.48-2.43(m,1H),2.33-2.25(m,1H),1.93(t,J=11.4Hz,1H),1.70(d,J=12.8Hz,1H),1.48-1.39(m,1H),1.25(q,J=12.8Hz,1H),0.91(s,9H),0.81(dd,J=13.6,7.6Hz,1H)。化合物5-1的观察到的(Obs)离子m/z比是334.2。

[0591] 实施例8:(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-3)的制备,参见图13。

[0592] 

5-3

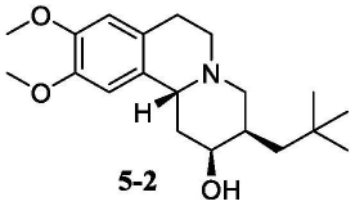
[0593] 步骤1:(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3S,11bS))的合成。

[0594] 根据用于制备化合物5-A(3R,11bR)(参见实施例7,步骤1)的相同程序,使用化合物2-B(3S,11bS)代替化合物2-B(3R,11bR)制备化合物5-A(3S,11bS),参见图13。

[0595] 步骤2:(2S,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-3)的合成。

[0596] 根据用于制备化合物5-1(参见实施例7,步骤2)的相同程序,使用化合物5-A(3S,11bS)代替化合物5-A(3R,11bR)制备化合物5-3。化合物5-3的观察到的(Obs)离子m/z比是334.2。

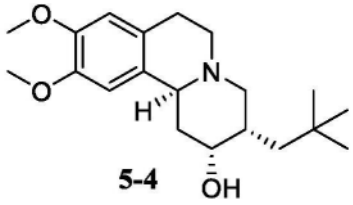
[0597] 实施例9:(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-2)的制备,参见图14。

[0598] 

5-2

[0599] 制备(3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(化合物5-A(3R,11bR),27mg,0.08mmol,1.0当量)的THF(0.6mL)溶液,并且冷却至0℃。然后,滴加三仲丁基硼氢化锂(1M THF,0.16mL,0.16mmol,2.0当量)。用水淬灭过量的试剂。将所得水性混合物用DCM萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥、过滤以去除固体并且真空浓缩。使用DCM加载硅胶柱(4g),并且使用增加梯度的EtOAc/已烷运行,得到(2S,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-2,17mg,0.05mmol,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ(ppm)6.64(s,1H),6.63(s,1H),4.46(d,J=4.0Hz,1H),3.84-3.80(m,1H),3.70(s,6H),3.38(d,J=11.2Hz,1H),2.94-2.83(m,2H),2.56-2.46(m,2H),2.41-2.26(m,3H),1.72-1.65(m,1H),1.50-1.43(m,2H),0.90(s,9H),0.84(dd,J=14.2,4.6Hz,1H)。化合物5-2的观察到的(Obs)离子m/z比是334.2。

[0600] 实施例10:(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-4)的制备,参见图14。

[0601] 

5-4

[0602] 根据用于制备化合物5-2(参见实施例9)的相同程序,使用化合物5-A(3S,11bS)代替化合物5-A(3R,11bR)制备(2R,3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9,10-二甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(化合物5-4)。化合物5-4的观察到的(Obs)离子m/z比是334.2。

[0603] 实施例11:测定化合物的VMAT2抑制活性的方法

[0604] 以下提供用于测定化合物抑制VMAT2能力的技术的实施例。该程序修改自先前所

述的程序(参见,例如,Near,(1986),Mol.Pharmacol.30:252-57;Teng等人,J.Neurochem.71,258-65,1998)。如先前所述(参见,例如,Hoare等人,(2003)Peptides 24:1881-97),通过均质化制备来自人血小板的匀浆,然后通过离心洗涤。

[0605] 表15A和表15B中列出的化合物的人VMAT2 Ki值使用以下程序测定。在DMSO中的化合物稀释系列是手动由粉末原料产生,或者由DMSO储备液在Vantage(Hamilton)上使用系列稀释产生,或者使用Echo 655(Beckman)直接稀释产生。在总体积为0.145至0.150mL的低结合的96孔板(Corning#3605)中,十二种浓度的测试化合物与10nM ^{3}H-二氢丁苯那嗪(American Radiolabeled Chemicals)在VMAT2结合缓冲液(Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水,1mM EDTA,pH 7.4)中在人血小板匀浆(每孔30μg膜蛋白)上竞争。在25℃下孵育90分钟后,使用Unifilter-96收集器(PerkinElmer)或Microlab Star(Hamilton)通过快速过滤到用0.1%聚乙烯亚胺预处理的GF/B或GF/C玻璃纤维过滤器上来收集结合的放射性配体。收集后,用0.8mL VMAT2结合缓冲液洗涤过滤板,并且通过使用Topcount NXT或Microplate Counter Microbeta(PerkinElmer)进行闪烁计数来定量结合的放射性配体。使用四参数逻辑回归算法分析来自12点浓度响应曲线的数据以计算IC_{50},其中顶部被限制为100且底部被限制为0。使用Cheng-Prusoff方程计算每种化合物的Ki值,对于^{3}H-二氢丁苯那嗪使用2.5nM或4.06nM的Kd,这取决于每个实验中使用的血小板和放射性标记的批次。

[0606] 化合物Ki(nM)值提供于表15A和表15B中。

[0607] 表15A

[0608]

化合物编号	VMAT2 K_i (nM)	化合物编号	VMAT2 K_i (nM)	化合物编号	VMAT2 K_i (nM)
4-1	2.4	4-21	28	4-41	238
4-2	467	4-22	14	4-42	35
4-3	152	4-23	0.41	4-43	4.8
4-4	170	4-24	35	4-44	2.4
4-5	135	4-25	5.5	4-45	7.3
4-6	860	4-26	14	4-46	25
4-7	539	4-27	1.0	4-47	15
4至8	597	4-28	0.48	4-48	313
4至9	277	4-29	83	4-49	20
4-10	15	4-30	12	4-50	1.4
4-11	14	4-31	1.6	4-51	9.4
4-12	3.4	4-32	0.59	4-52	2.5
4-13	2.2	4-33	> 10,000	4-53	12
4-14	2.6	4-34	> 10,000	4-54	12
4-15	1.1	4-35	> 10,000	4-55	4.8
4-16	22	4-36	51	5-1	6.6
4-17	1.1	4-37	> 10,000	5-2	50
4-18	5.5	4-38	3.7	5-3	700
4-19	8.1	4-39	12	5-4	> 10,000
4-20	336	4-40	1.4		

[0609] 表15B

[0610]

化合物编号	VMAT2 K_i (nM)	化合物编号	VMAT2 K_i (nM)	化合物编号	VMAT2 K_i (nM)
4-56	0.52	4-78	92	4-100	NT
4-57	0.93	4-79	99	4-101	NT
4-58	1.1	4-80	133	4-102	NT
4-59	1.5	4-81	177	4-103	NT

[0611]

化合物编号	VMAT2 K_i (nM)	化合物编号	VMAT2 K_i (nM)	化合物编号	VMAT2 K_i (nM)
4-60	3.1	4-82	198	4-104	NT
4-61	3.5	4-83	207	4-105	NT
4-62	3.7	4-84	272	4-106	NT
4-63	4.2	4-85	276	4-107	NT
4-64	5.5	4-86	287	4-108	NT
4-65	8.7	4-87	650	4-109	NT
4-66	10	4-88	0.68	4-110	NT
4-67	14	4-89	140	4-111	NT
4-68	29	4-90	0.29	4-112	NT
4-69	32	4-91	28	4-113	NT
4-70	36	4-92	51	4-114	70
4-71	37	4-93	281	4-115	6.1
4-72	51	4-94	387	4-116	56
4-73	51	4-95	> 10,000	4-117	2.2
4-74	65	4-96	> 10,000	4-118	13
4-75	76	4-97	> 10,000	4-119	0.29
4-76	82	4-98	NT	4-120	1.5
4-77	85	4-99	NT	4-121	0.82

[0612] NT＝未测试

[0613] 图15至图21提供了代表性的式(I)化合物和比较化合物的VMAT2 K_i(nM)值。根据实施例11测定VMAT2 K_i值。如第WO2018/195121A1号国际公开中所述制备比较化合物,其通过援引整体并入本文。代表性的式(I)化合物在VMAT2 K_i值(例如,4.1倍至20.9倍)方面比比较化合物更有效。

[0614] 实施例12:VMAT2抑制剂诱导了减少的旷场运动减弱。

[0615] 使用自主活动(LMA)测定法测量VMAT2抑制剂对多巴胺耗竭的影响。在60分钟或120分钟的预处理时间后,将雄性Sprague-Dawley大鼠(200-250g)放置在被光电池检测器(San Diego Instruments)包围的透明的笼子中。通过光电池光束的中断来检测大鼠自主活动,并且将活动定义为30分钟内光束中断的次数。数据通过单因素方差分析(ANOVA;SigmaStat version 3.0.1,SPSS,Chicago,IL)进行分析,然后通过Student Newman Keuls事后检验进行显着性分析。计算化合物4-1(0.24mg/kg,参见图22)、化合物4-15(0.18mg/kg,参见图22)、化合物4-27(0.14mg/kg,参见图23)、化合物4-31(0.31mg/kg,参见图24)、化合物4-50(0.21mg/kg,参见图23)和化合物4-55(0.29mg/kg,参见图23)的ED_{50}。

[0616] 实施例13A:抗精神病药活性的条件性回避反应测定

[0617] 条件性回避反应(CAR)测试已经表明是用于评估化合物的抗精神病药活性的有效且可靠的临床前模型。在CAR范例中,将大鼠在两室穿梭箱中训练,以通过负强化响应于条件性刺激(听觉)。如果动物在呈现听觉刺激后未能移动至另一室,则向大鼠所处一侧施加

轻微的足底电击。大鼠学会在听觉信号启动后通过移动至另一室来避免轻微的足底电击，这被称为条件性回避反应。在施加电击期间横穿至另一室被称为逃避反应。如果大鼠即使在施加足底电击后仍未能移动至另一室，则大鼠被视为逃避失败。大量研究已经表明，典型的和非典型的抗精神病药物选择性地抑制CAR，因此使其成为筛选潜在的抗精神病药化合物的理想测定(参见，例如，Wadenberg等人，Biobehav.Rev.(1999)23:851-62)。

[0618] 每天训练雄性Wistar大鼠，持续3至4周。在训练期间，将大鼠置于CAR双向穿梭箱中，并且随即进行20次试验的训练期。试验由呈现10秒的80dB白噪声，随后持续长达20秒的杂乱的0.6mA足底电击组成。试验间的间隔为20至60秒。当呈现条件性刺激时，大鼠学会通过从一个隔室移动至另一隔室来避免电击(条件性回避反应)。如果大鼠在20次试验中的至少19次当呈现条件性刺激时避免了电击，则认为大鼠已充分受训。不使用不符合这些标准的大鼠。

[0619] 在测试当天，使受训的动物在测试前在测试室中适应30分钟。然后对它们给药化合物，然后置于CAR双向穿梭箱中。在测试中，每只大鼠进行20次试验。在每次试验中，施加条件性刺激(呈现10秒的80dB白噪声)，随后施加足底电击(持续长达20秒的杂乱的0.6mA足底电击)。如果动物在呈现条件性刺激时移动至另一室，则评定为条件性回避反应。如果在呈现足底电击时移动，则评定为逃避。如果在呈现足底电击时未移动，则评定为逃避失败。通过逃避次数的增加，抗精神病药的功效是明显的。通过方差分析(ANOVA)，随后在适当时用Bonferroni检验进行事后比较来分析数据。如果$p<0.05$，则认为效果显著。检测被定义为高于或低于平均值的两个标准偏差的离群值，并且将其从所有分析中去除。

[0620] 实施例13B:抗精神病药活性的条件性回避反应(CAR)测定

[0621] 材料和方法

[0622] 动物:将来自Envigo(Indianapolis,IN)的成年雄性Wistar大鼠用于本研究。接受约150g的大鼠，分配唯一的识别号，并且在通风笼中每笼2-3只分组圈养。在研究开始之前对所有大鼠进行检查、处理和称重以确保足够的健康和适应性。在研究过程中，维持12/12光/暗周期。将RT保持在20℃至23℃，相对湿度约50％。在研究期间随意提供食物和水。在大鼠的光循环期间进行所有测试。

[0623] 化合物制剂

[0624] 将化合物4-1(0.03、0.1、0.3和1mg/kg)配制在0.25％甲基纤维素中，并且在测试前120分钟以3mL/kg的给药体积口服施用。

[0625] 将化合物4-15(0.03、0.1、0.3和1mg/kg)配制在0.25％甲基纤维素中，并且在测试前120分钟以3mL/kg的给药体积口服施用。

[0626] 行为测试-条件性回避反应

[0627] 已经表明条件性回避反应(CAR)测试是筛选抗精神病药的非常可靠的动物模型(参见Wadenberg&Hicks,Neuroscience and Biobehavioral Reviews,(1999)23:851-862)。在CAR范例中，通过负强化(足底电击)训练动物对条件性刺激(听觉和视觉)作出反应。大量研究已经表明，典型的和非典型的抗精神病药物选择性地抑制CAR，因此使其成为筛选潜在的抗精神病药化合物的理想测定(Wadenberg&Hicks,Neuroscience and Biobehavioral Reviews,(1999)23:851-862)。

[0628] 将大鼠置于CAR双向穿梭箱中，并且随即进行20次试验的训练期。试验由呈现10秒

的80dB白噪声,随后持续长达20秒的杂乱的0.6mA足底电击组成。试验间的间隔为20至60秒。当呈现提示时,大鼠学会通过从一个隔室移动至另一隔室来避免电击。如果不能这样做,它就会受到足底电击,在此期间,它很可能穿越隔室以逃避电击。最后,如果大鼠未能离开隔室,则它会忍受全部20秒的足底电击。从测定中捕获以下测量:

[0629] 回避反应:如果大鼠在呈现提示刺激(CS)期间从一个隔室移动到另一个隔室。回避反应降低是有效剂量的抗精神病药的典型特征。

[0630] 逃避失败:如果大鼠在20秒的足底电击期间没有移动到另一个隔室中。

[0631] 数据分析

[0632] 回避反应数据表示为回避反应的数量以及基于药物测试前的三个基线反应的回避反应的百分比。逃避失败表示为在测试期间失败的总数量。

[0633] 通过方差分析(ANOVA),然后在适当时进行Dunnett事后比较来分析体重和回避数据。通过Kruskal-Wallis非参数分析,然后在适当时进行Dunn事后比较来分析逃避失败。结果报告为平均值±SEM。如果$p<0.05$,则认为效果具有统计显著性。

[0634] 计算化合物4-1(0.55mg/kg)的ED_{50}。还计算化合物4-15(0.44mg/kg)的ED_{50}(mg/kg)。此外,观察到用化合物4-1或化合物4-15处理的大鼠在0.3mg/kg时表现出回避减少,而逃避失败没有显著增加。

[0635] 实施例14:测定化合物在人肝微粒体中的稳定性的方法。

[0636] 在含有50mM、pH7.4的磷酸钾缓冲液、3mM氯化镁、1mM EDTA、1mM NADP、5mM葡萄糖-6-磷酸酯和1单位/mL葡萄糖-6-磷酸酯脱氢酶的NADPH-产生系统的存在下,在37℃下,将测试化合物(0.5μM)与来自人的混合性别肝微粒体(0.5mg/mL总蛋白)一起孵育。所有浓度相对于125μL的最终孵育体积。在水浴中在37℃下孵育0分钟、5分钟、10分钟、20分钟、40分钟和60分钟,并且通过与150μL的含有内标的冰冷乙腈快速混合而终止。在LC-MS/MS分析之前通过离心去除沉淀的蛋白质。通过LC-MS/MS监测母体化合物的耗竭来分析所得上清液级分的等分试样。使用XLfit科学曲线拟合软件(IDBS有限公司,Surrey,UK)将所得峰面积比相对于时间数据拟合为非线性回归,并且根据斜率计算消除半衰期($t_{1/2}$,min)。使用Obach等人(J.Pharmcol.Exp.Ther.1997;283:46.58)描述的方法预测药代动力学参数。简而言之,根据消除半衰期数据计算固有清除率的值,然后按比例表示整个动物的预期清除率,参见表16(人)。计算的其它值,包括预测的提取率和预测的最大生物利用度。

[0637] 对于非常稳定的化合物,根据HLM方法计算的体外半衰期最大为420分钟。因此,对于这些稳定的化合物,体外半衰期至少为420分钟,但可能更大。此外,对于这些稳定的化合物,预测的全身清除率和成比例的固有清除率分别为至少2.59和2.97,但可能更低,并且预测的最大生物利用度(%F)为至少87,但可能更高。

[0638] 表16(人LM)

[0639]

化合物编号	HLM 消除半衰期 ($t_{1/2}$，分钟)	HLM 预测的全身清除率 (ml/min/kg)	HLM 成比例的固有清除率 (ml/min/kg)	预测的最大生物利用度(%F)
4-1	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-9	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-10	342	3.09	3.65	85
4-11	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-12	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-13	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-14	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-15	308	3.37	4.05	83
4-16	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-17	38	12.44	32.9	38
4-18	155	5.74	8.05	71
4-19	88	8.3	14.18	59

[0640]

化合物编号	HLM 消除半衰期 ($t_{1/2}$，分钟)	HLM 预测的全身清除率 (ml/min/kg)	HLM 成比例的固有清除率 (ml/min/kg)	预测的最大生物利用度(%F)
4-22	130	6.49	9.6	68
4-23	21	14.9	58.49	25
4-24	117	6.97	10.7	65
4-25	109	7.26	11.41	64
4-26	88	8.32	14.24	58
4-27	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-28	39	12.28	31.79	39
4-29	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-30	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-31	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-32	19	15.38	66.53	23
4-36	93	8.02	13.39	60
4-38	58	10.35	21.46	48
4-40	52	10.88	23.86	46
4-41	28	13.87	45.21	31
4-42	51	10.98	24.33	45
4-43	18	15.5	68.8	23
4-44	46	11.47	26.9	43
4-45	129	6.53	9.7	67
4-46	28	13.86	45.1	31
4-47	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-49	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-50	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-51	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-52	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-53	146	6	8.57	70
4-54	164	5.5	7.59	73
4-55	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-56	10	17.16	120.93	14
4-57	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-58	208	4.61	5.99	77
4-59	50	11.08	24.82	45
4-60	37	12.58	33.93	37
4-61	30	13.55	42.02	32

[0641]

化合物编号	HLM 消除半衰期 ($t_{1/2}$，分钟)	HLM 预测的全身清除率 (ml/min/kg)	HLM 成比例的固有清除率 (ml/min/kg)	预测的最大生物利用度(%F)
4-62	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-63	29	13.58	42.33	32
4-64	33	13.1	37.96	35
4-65	227	4.31	5.5	78
4-66	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-67	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-68	196	4.83	6.37	76
4-69	80	8.74	15.51	56
4-70	110	7.25	11.37	64
4-71	33	13.15	38.38	34
4-72	80	8.77	15.62	56
4-73	119	6.88	10.48	66
4-74	36	12.68	34.62	37
4-75	104	7.48	11.94	63
4-76	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-77	156	5.72	8.01	71
4-78	195	4.86	6.41	76
4-79	212	4.54	5.88	77
4-88	44	11.68	28.05	42
4-90	8	17.72	155.72	11
4-91	63	9.92	19.7	50
4-92	49	11.2	25.46	44
4-114	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-115	133	6.39	9.38	68
4-116	57	10.44	21.84	48
4-117	11	16.98	112.26	15
4-118	189	4.96	6.6	75
4-119	9	17.4	133.88	13.00
4-120	≥ 420	≤ 2.59	≤ 2.97	≥ 87
4-121	280	3.64	4.46	82
5-1	80	8.77	15.63	56
5-2	38	12.39	32.56	38

[0642] 可以将以上描述的各种实施方案组合以提供其它实施方案。本说明书中提及和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过援引整体并入本文。如果需要，可以修改实施方案的方面以采用各种专利、申请和出版物的构思来提供其它实施方案。

[0643] 可以根据以上具体实施方式对实施方案进行这些和其它的改变。通常,在以下权利要求书中,所使用的术语不应解释为将权利要求局限于说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应解释为包括所有可能的实施方案以及被授权的此权利要求的等同物的全部范围。因此,权利要求不受本公开内容限制。

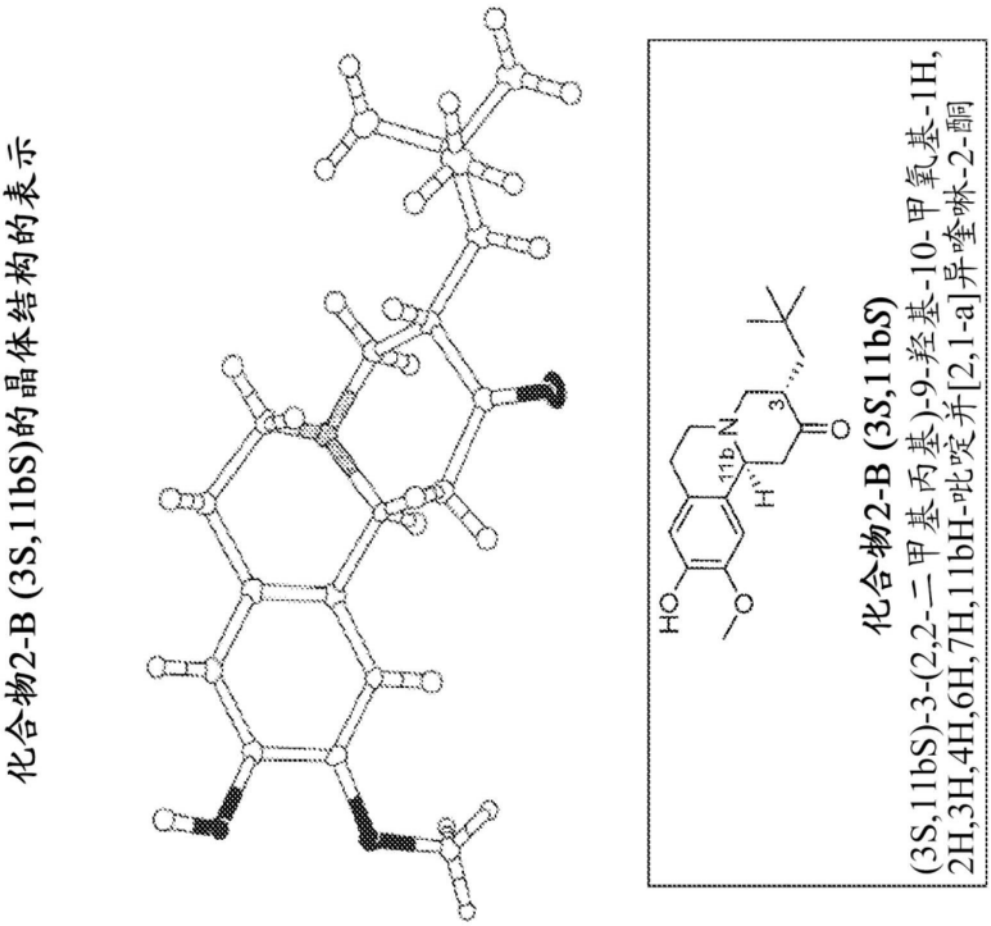

化合物2-B (3S,11bS)的晶体结构的表示
HO
O
11b
N
H
3
O
化合物2-B (3S,11bS)
(3S,11bS)-3-(2,2-二甲基丙基)-9-羟基-10-甲氧基-1H,
2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮

图1A

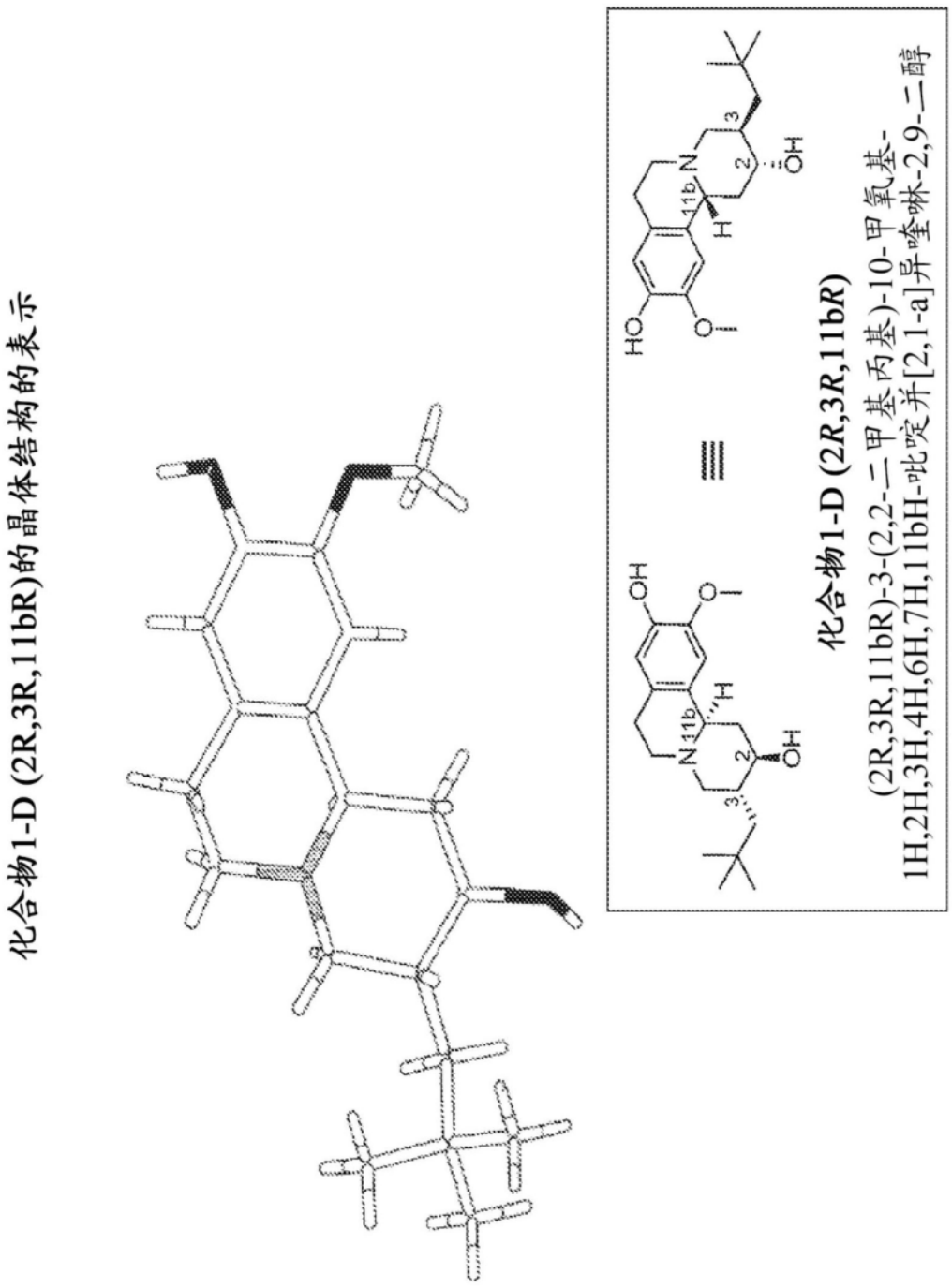

化合物1-D (2R,3R,11bR)的晶体结构的表示
化合物1-D (2R,3R,11bR)
(2R,3R,11bR)-3-(2,2-二甲基丙基)-10-甲氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2,9-二醇

图1B

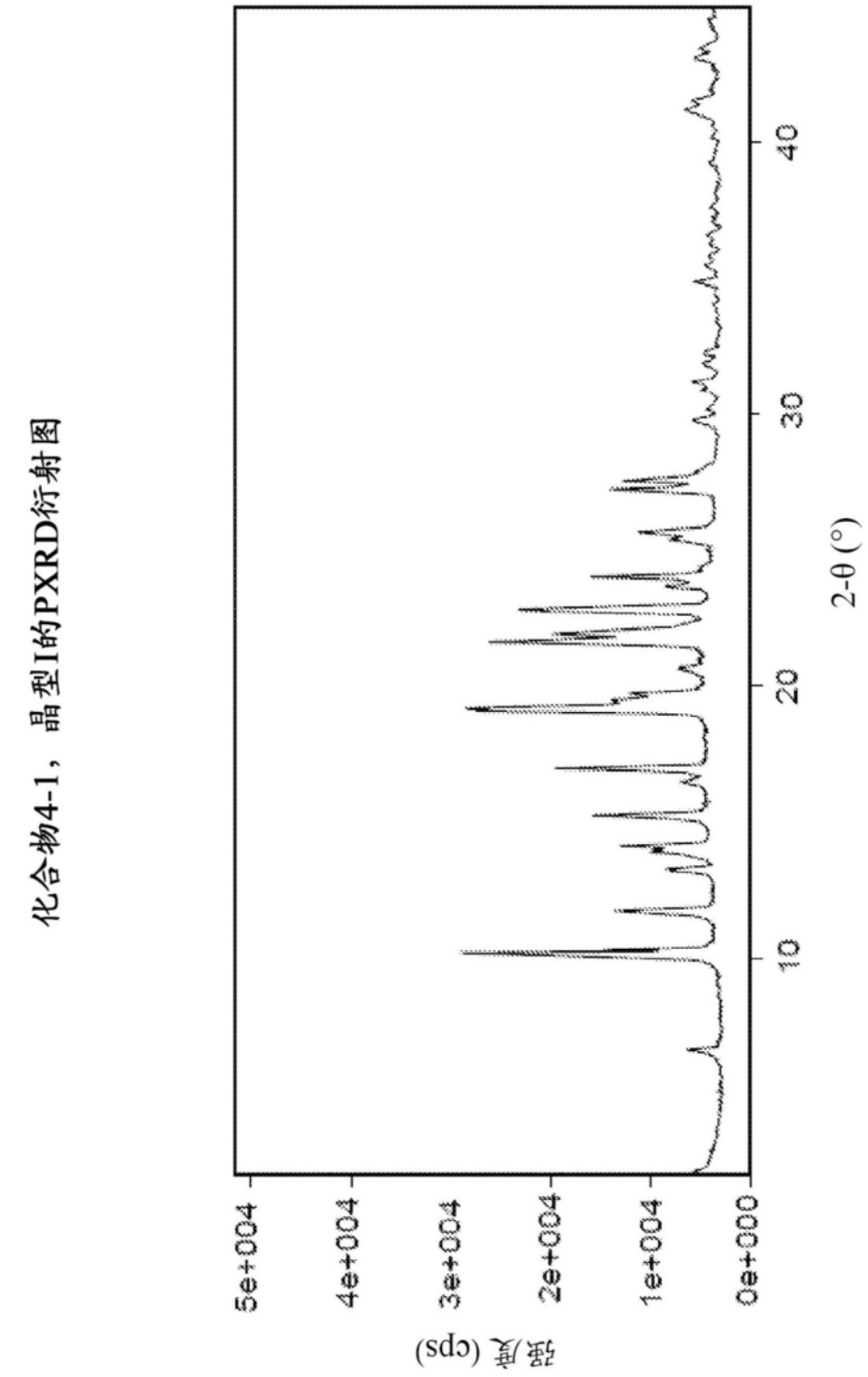

化合物4-1，晶型I的PXRD衍射图
强度 (cps)
5e+004
4e+004
3e+004
2e+004
1e+004
0e+000
10
20
30
40
2-θ (°)

图2

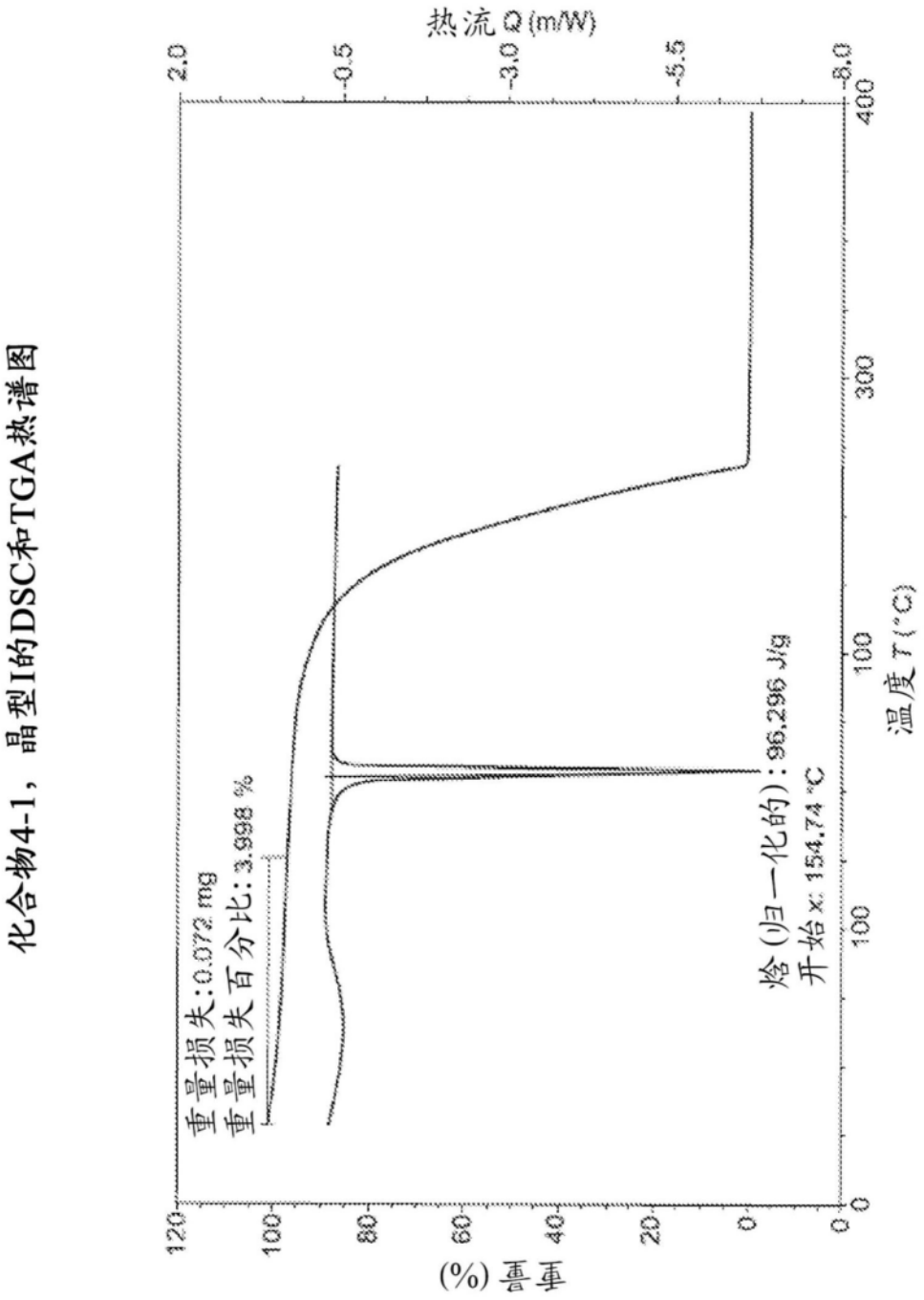

化合物4-1，晶型I的DSC和TGA热谱图
热流 Q (mW)
2.0
-0.5
-3.0
-5.5
-8.0
重量损失:0.072 mg
重量损失百分比:3.998 %
焓(归一化的):96.296 J/g
开始 x: 154.74 °C
重量 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
100
100
300
400
温度 T (°C)

图3

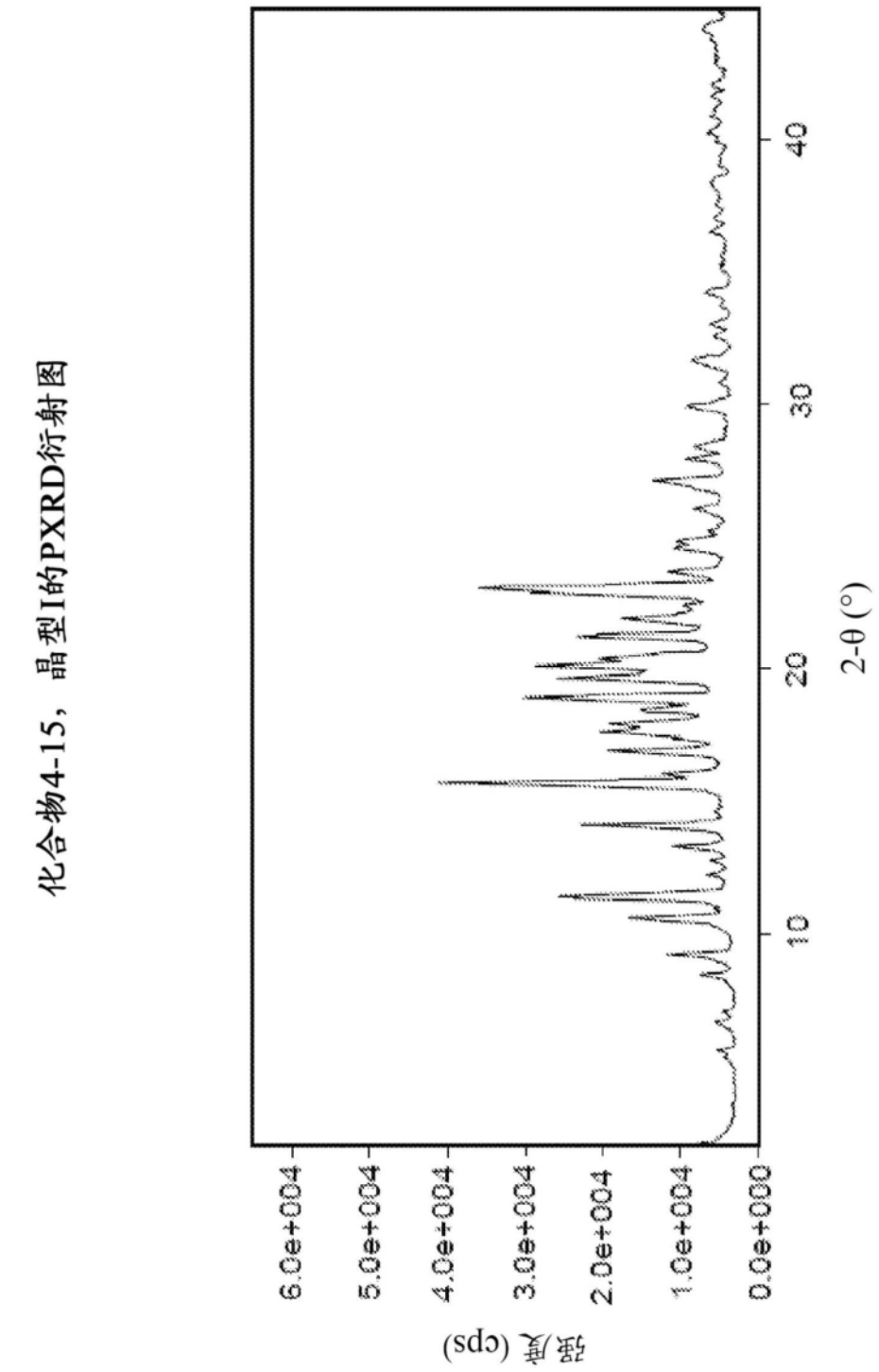

化合物4-15，晶型I的PXRD衍射图
强度 (cps)
6.0e+004
5.0e+004
4.0e+004
3.0e+004
2.0e+004
1.0e+004
0.0e+000
10
20
30
40
2-θ (°)

图4

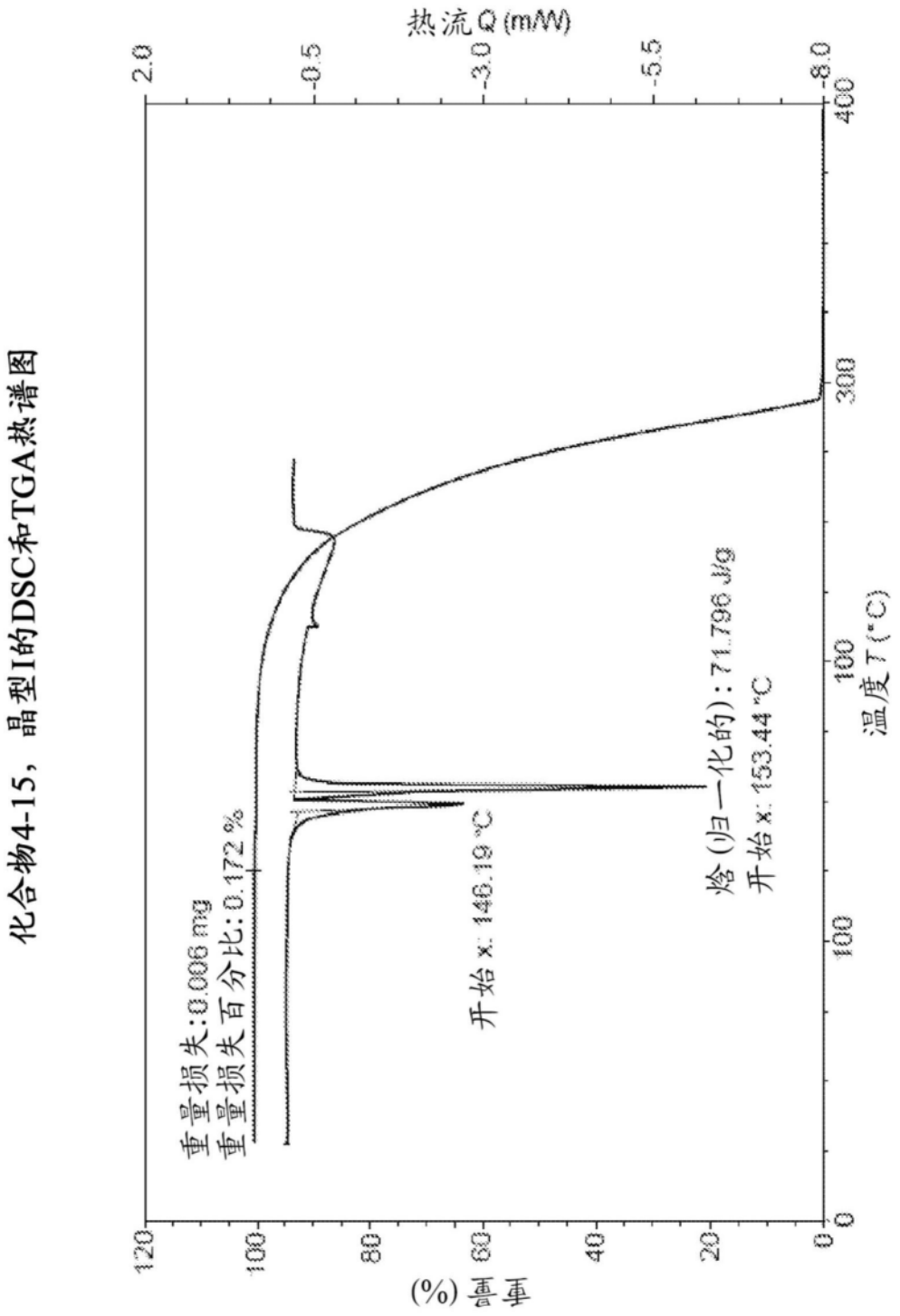

化合物4-15，晶型I的DSC和TGA热谱图
热流 Q (mW)
2.0
-0.5
-3.0
-5.5
-8.0
重量损失:0.006 mg
重量损失百分比:0.172 %
开始 x: 146.19 °C
熔(归一化的):71.796 J/g
开始 x: 153.44 °C
重量 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
温度 T (°C)

图5

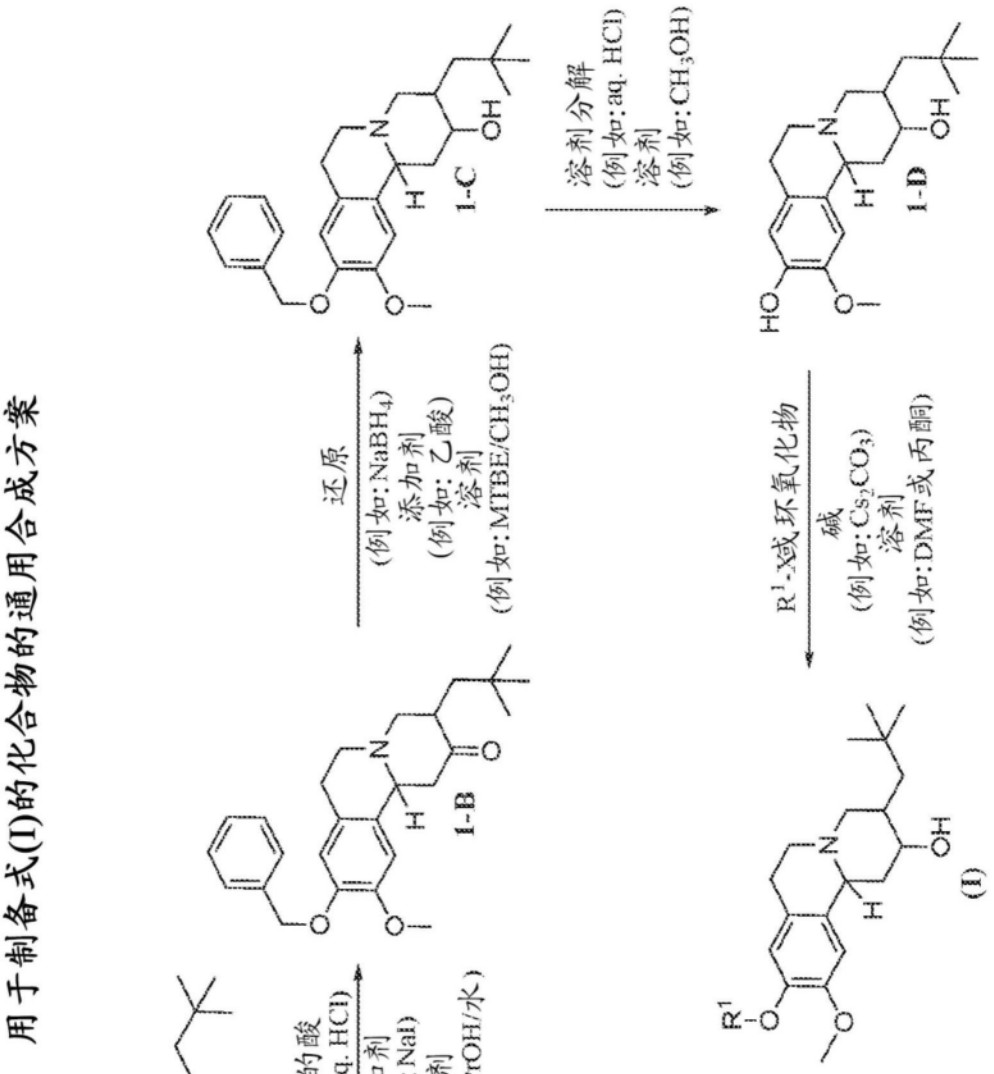

用于制备式(I)的化合物的通用合成方案
任选的酸
(例如:aq. HCl)
添加剂
(例如:NaI)
溶剂
(例如:i-PrOH/水)
1-A
还原
(例如:NaBH4)
添加剂
(例如:乙酸)
溶剂
(例如:MTBE/CH3OH)
1-B
1-C
溶剂分解
(例如:aq. HCl)
溶剂
(例如:CH3OH)
1-D
R1-X或环氧化物
碱
(例如:Cs2CO3)
溶剂
(例如:DMF或丙酮)
(I)

图6

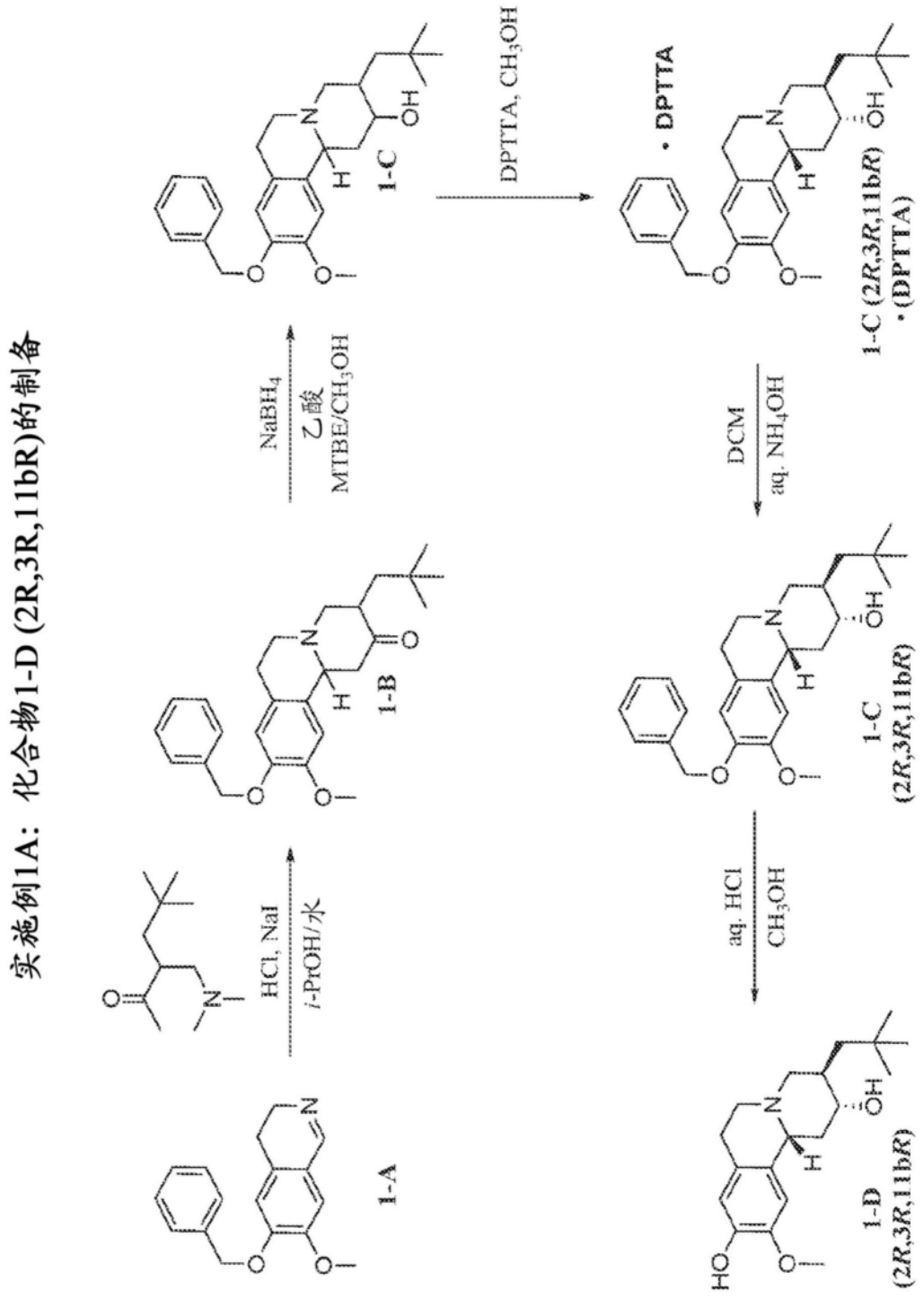

实施例1A：化合物1-D (2R,3R,11bR)的制备
1-A
HCl, NaI
i-PrOH/水
1-B
NaBH4
乙酸
MTBE/CH3OH
1-C
DPTTA, CH3OH
• DPTTA
1-C (2R,3R,11bR) •(DPTTA)
DCM
aq. NH4OH
1-C (2R,3R,11bR)
aq. HCl
CH3OH
1-D (2R,3R,11bR)

图7

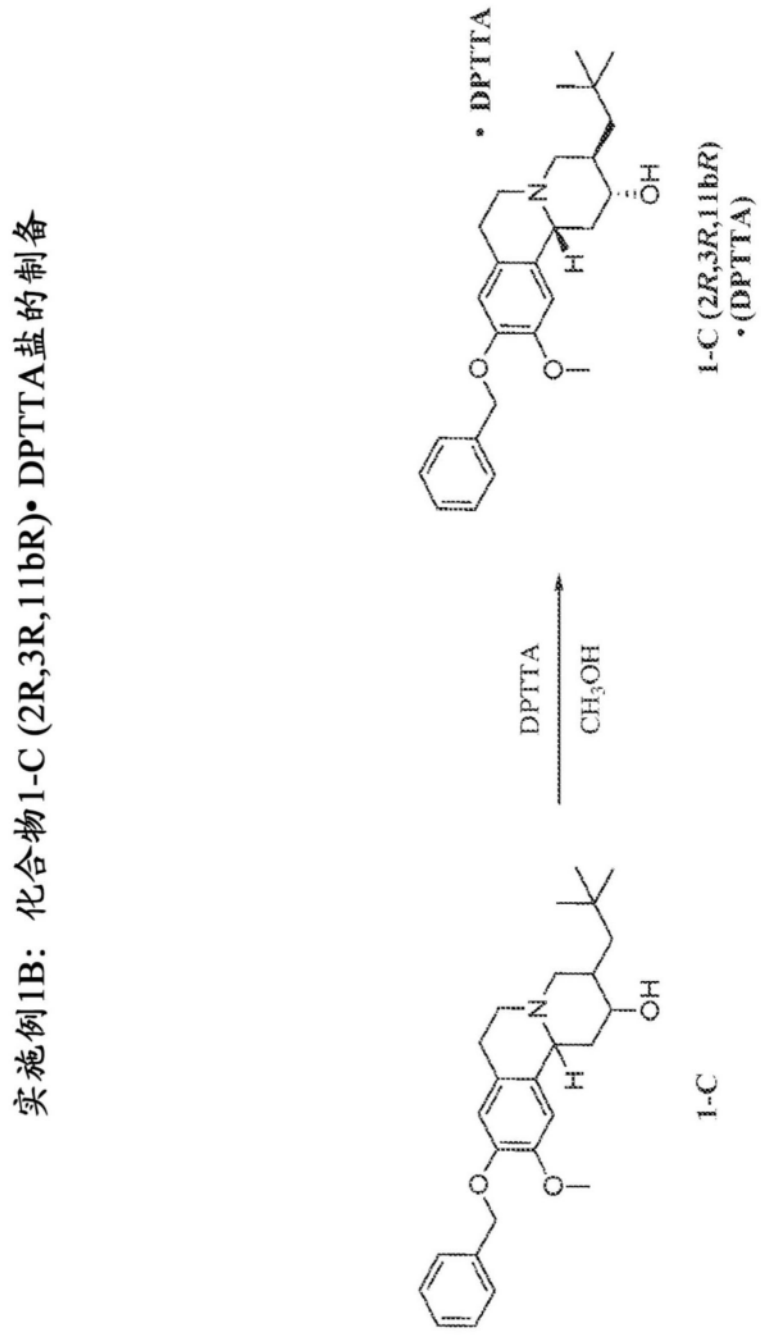

实施例1B：化合物1-C (2R,3R,11bR)• DPTTA盐的制备
DPTTA
CH3OH
1-C
• DPTTA
1-C (2R,3R,11bR)
• (DPTTA)

图8

实施例2：化合物2-B (3R,11bR)和化合物2-B (3S,11bS)的制备

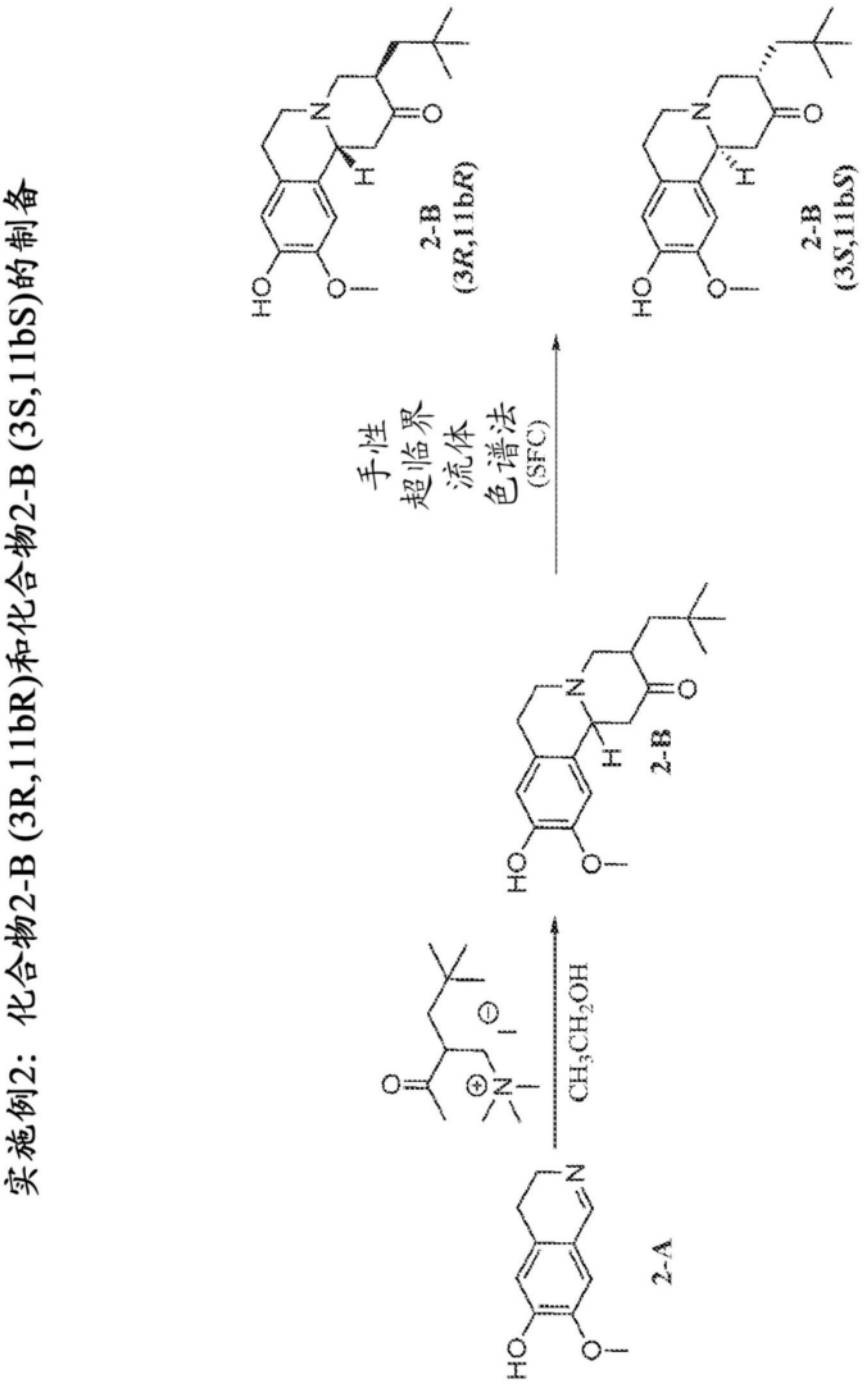


图9

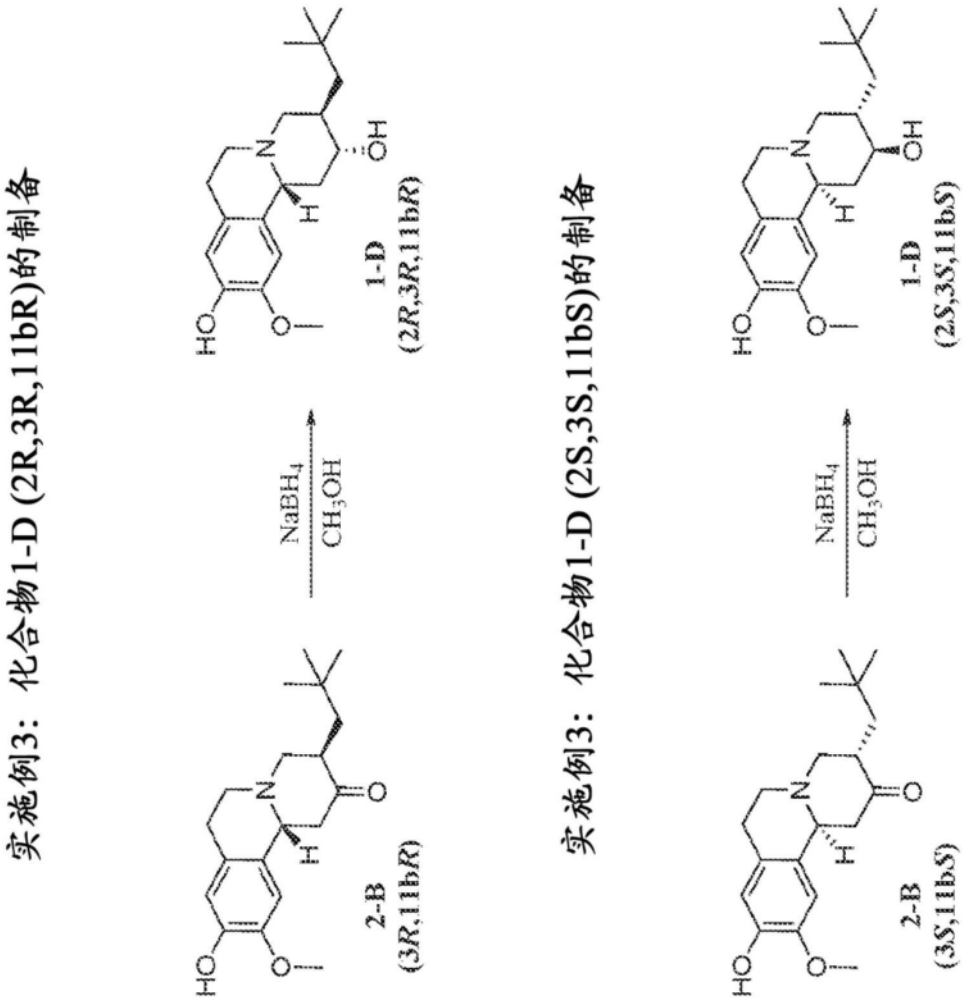

实施例3：化合物1-D (2R,3R,11bR)的制备
2-B
(3R,11bR)
NaBH4
CH3OH
1-D
(2R,3R,11bR)
实施例3：化合物1-D (2S,3S,11bS)的制备
2-B
(3S,11bS)
NaBH4
CH3OH
1-D
(2S,3S,11bS)

图10

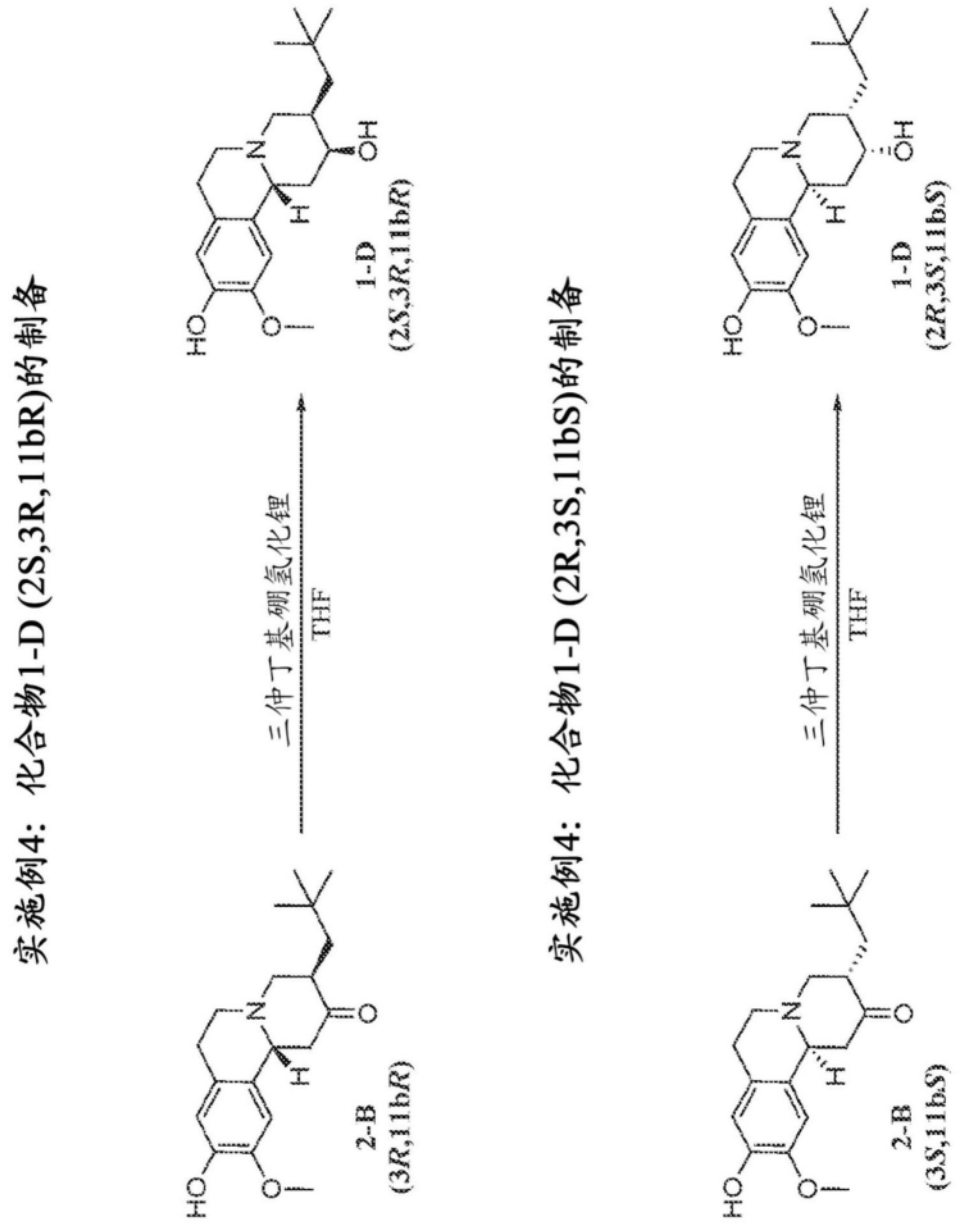

实施例4：化合物1-D (2S,3R,11bR)的制备
2-B
(3R,11bR)
三仲丁基硼氢化锂
THF
1-D
(2S,3R,11bR)
实施例4：化合物1-D (2R,3S,11bS)的制备
2-B
(3S,11bS)
三仲丁基硼氢化锂
THF
1-D
(2R,3S,11bS)

图11

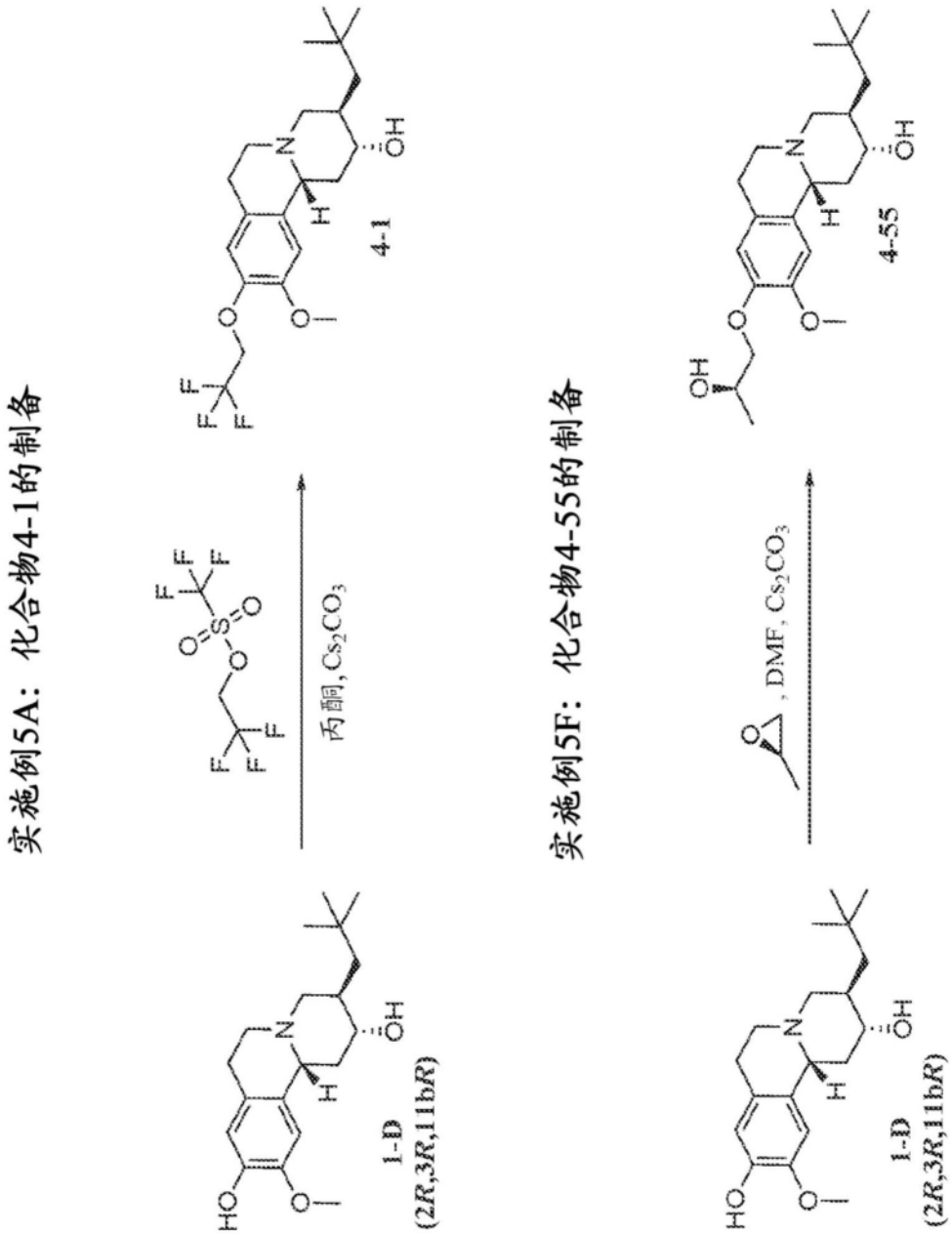

实施例5A：化合物4-1的制备
丙酮, Cs_2CO_3
1-D
(2R,3R,11bR)
4-1
实施例5F：化合物4-55的制备
, DMF, Cs_2CO_3
1-D
(2R,3R,11bR)
4-55

图12

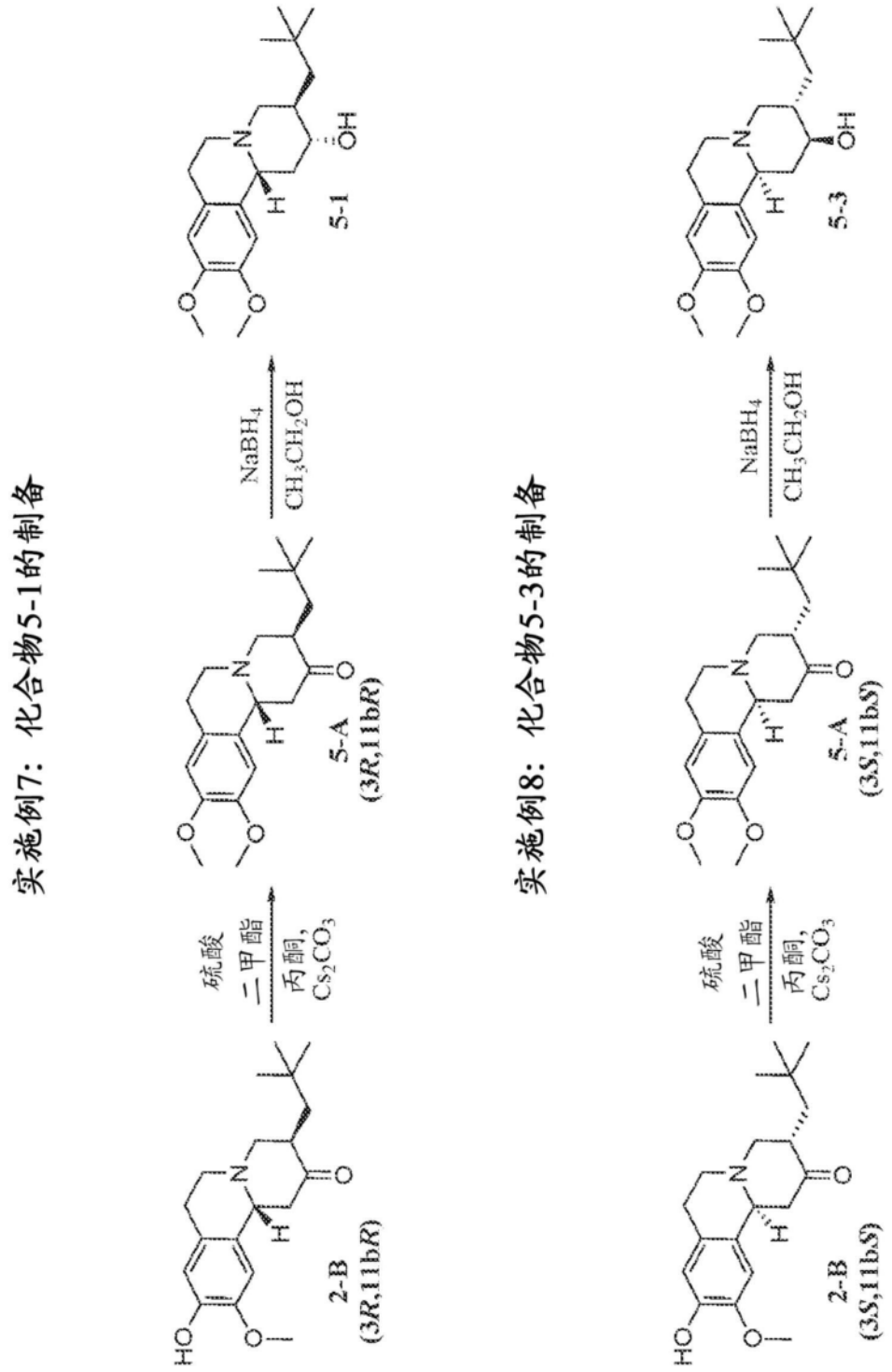

实施例7：化合物5-1的制备
硫酸
二甲酯
丙酮，
Cs_2CO_3
$NaBH_4$
CH_3CH_2OH
2-B
(3R,11bR)
5-A
(3R,11bR)
5-1
实施例8：化合物5-3的制备
硫酸
二甲酯
丙酮，
Cs_2CO_3
$NaBH_4$
CH_3CH_2OH
2-B
(3S,11bS)
5-A
(3S,11bS)
5-3

图13

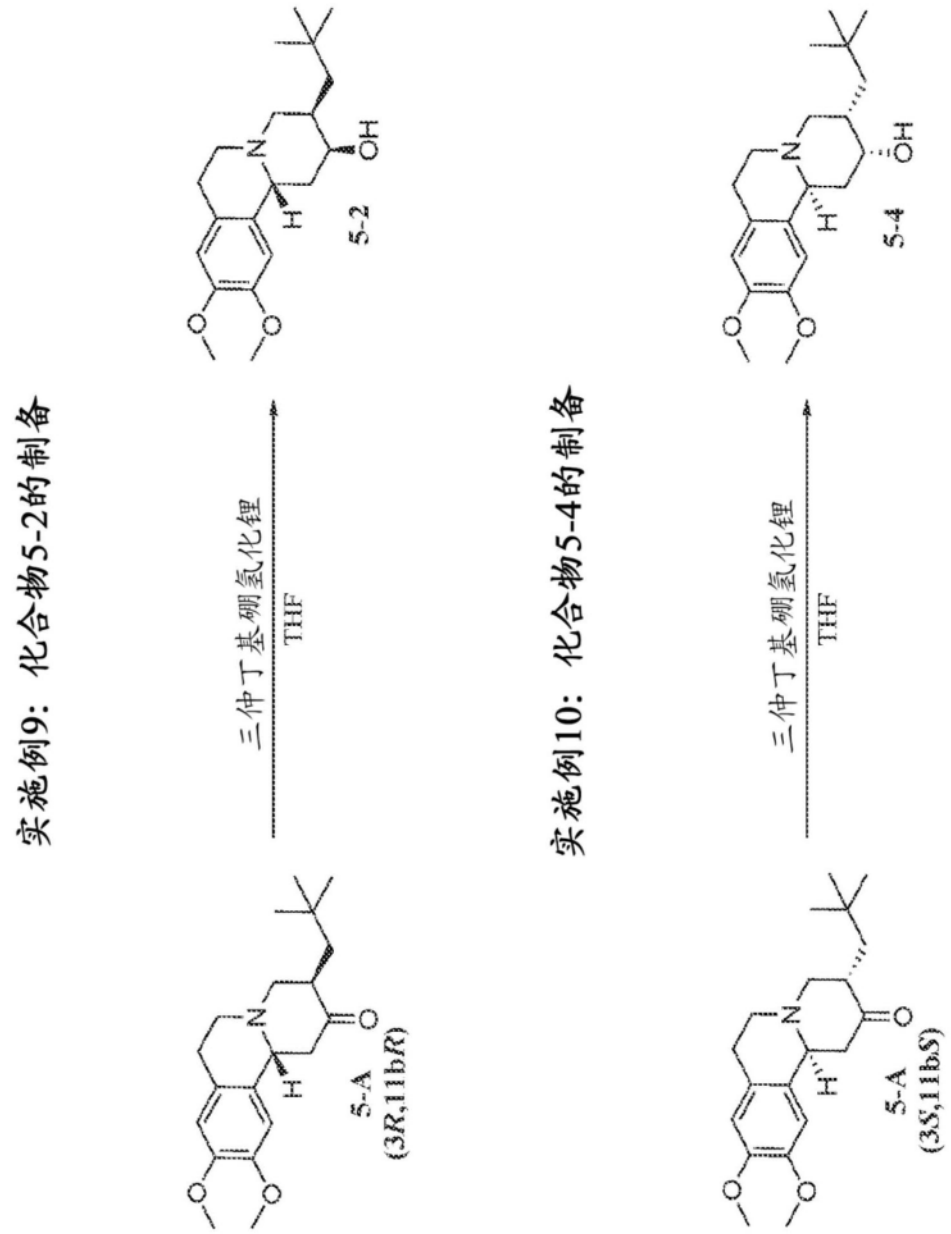

实施例9：化合物5-2的制备
三仲丁基硼氢化锂
THF
5-A
(3R,11bR)
5-2
实施例10：化合物5-4的制备
三仲丁基硼氢化锂
THF
5-A
(3S,11bS)
5-4

图14

VMAT2 Ki值(nM)比较

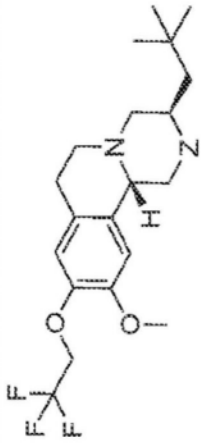
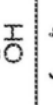
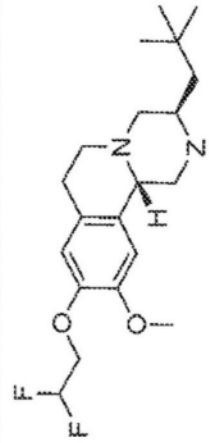
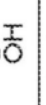
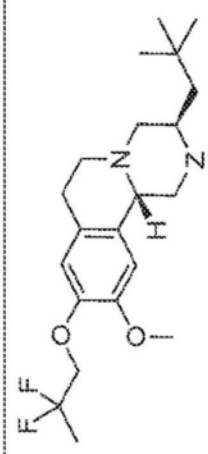
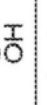
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-1		2.4	6.7x
	4-1C		16	
	4-13		2.2	12.3x
	4-13C		27	
	4-14		2.6	5.8x
	4-14C		15	

图15

VMAT2 Ki值(nM)比较

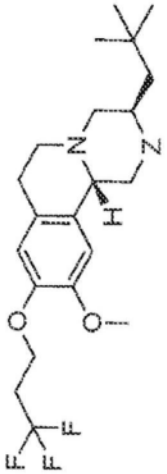
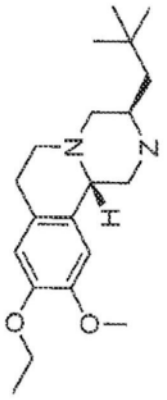
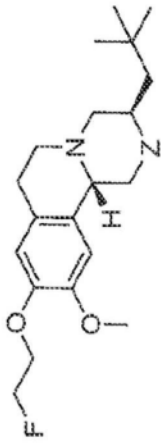
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-15		1.1	10.0x
	4-15C		11	
	4-17		1.1	8.1x
	4-17C		8.9	
	4-18		5.5	5.3x
	4-18C		29	

图16

VMAT2 Ki值(nM)比较

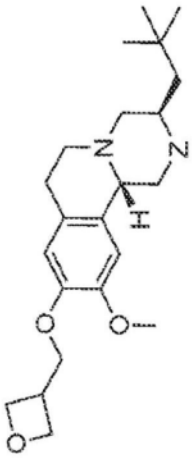
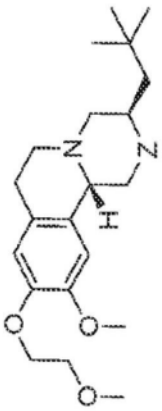
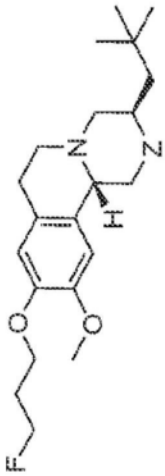
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-22		14	6.6x
	4-22C		93	
	4-26		14	12.1x
	4-26C		169	
	4-28		0.48	7.1x
	4-28C		3.4	

图17

VMAT2 Ki值(nM)比较

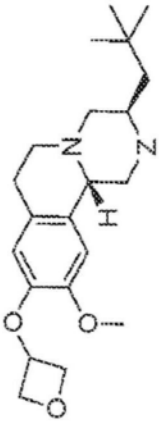
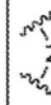
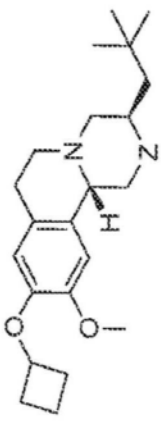
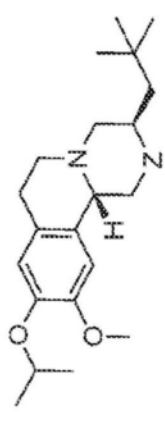
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-30		12	20.9x
	4-30C		251	
	4-32		0.59	5.8x
	4-32C		3.4	
	4-38		3.7	7.0x
	4-38C		26	

图18

VMAT2 Ki值(nM)比较

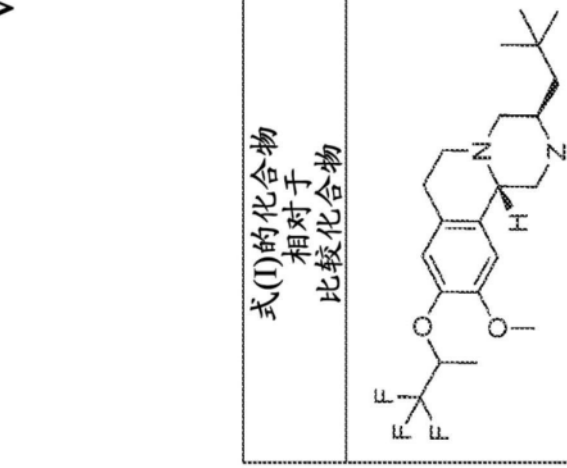
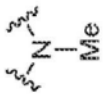
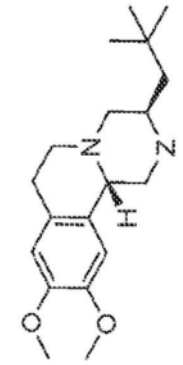
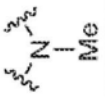
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-39		12	15.1x
	4-39C		181	
	5-1		6.6	4.4x
	5-1C		29	

图19

VMAT2 Ki值(nM)比较

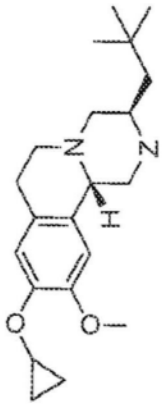
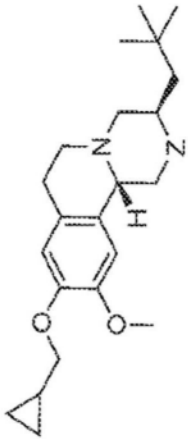
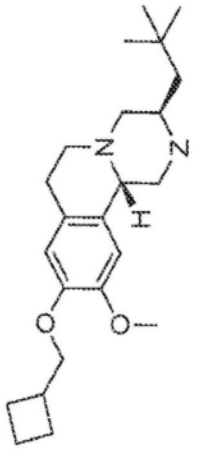
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-27		1.0	4.4x
	4-27C		4.4	
	4-88		0.68	4.1x
	4-88C		2.8	
	4-119		0.29	9.7x
	4-119C		2.8	

图20

VMAT2 Ki值(nM)比较

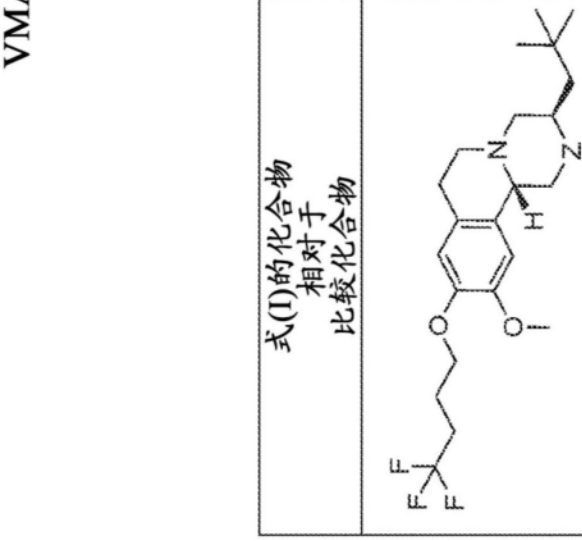
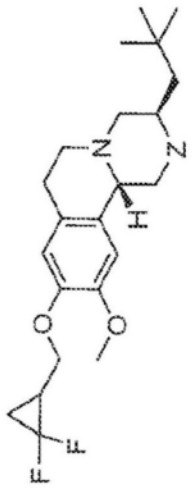
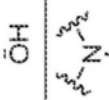
式(I)的化合物 相对于 比较化合物	化合物编号	Z基团	VMAT Ki (nM)	效力改善
	4-120		1.5	13.3x
	4-120C		20	
	4-121		0.82	6.0x
	4-121C		4.9	

图21

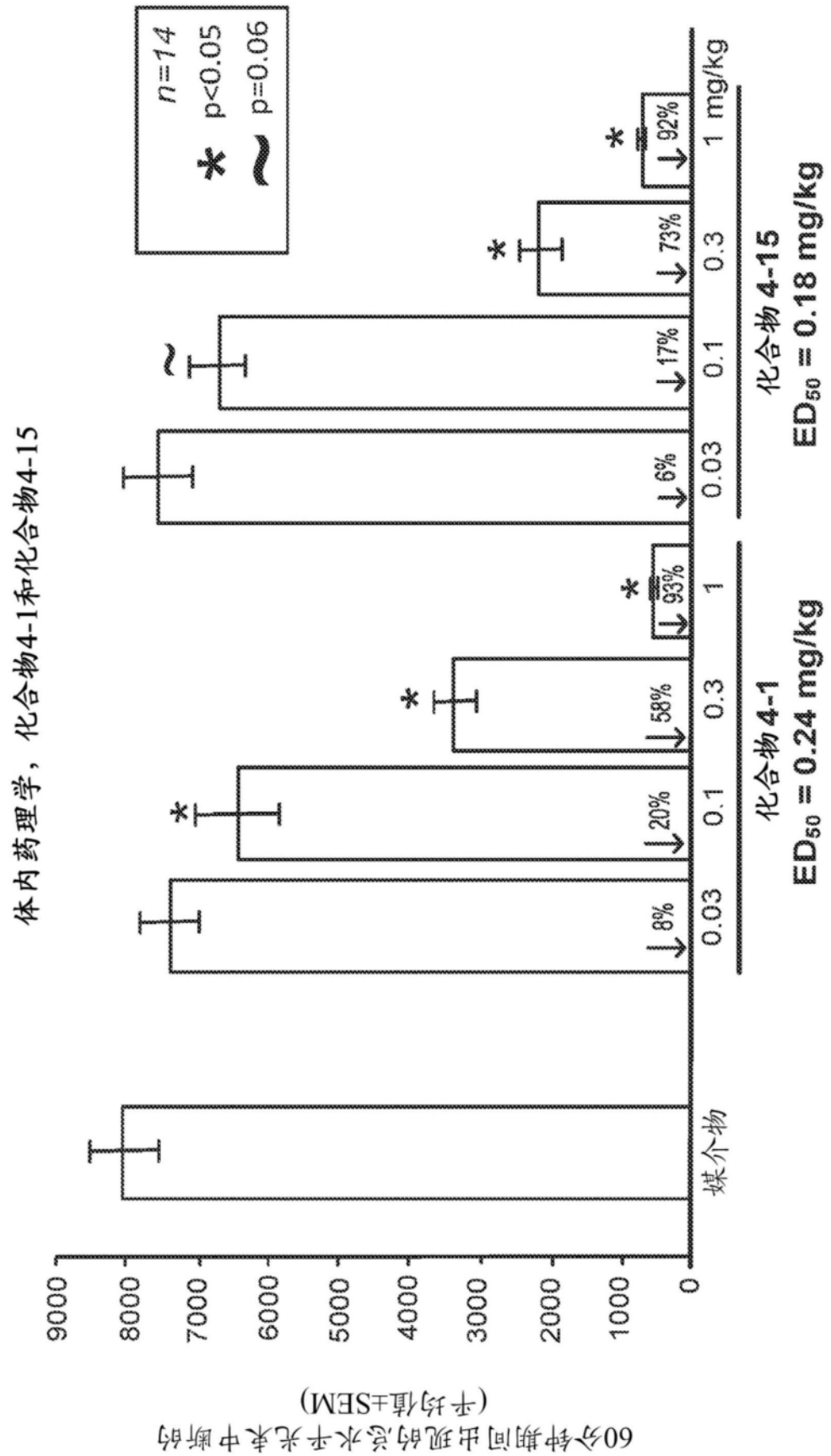

体内药理学，化合物4-1和化合物4-15
60分钟期间出现的总水平光束中断的
(平均值±SEM)
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
媒介物
0.03
0.1
0.3
1
0.03
0.1
0.3
1 mg/kg
8%
20%
58%
93%
6%
17%
73%
92%
化合物4-1
ED50 = 0.24 mg/kg
化合物4-15
ED50 = 0.18 mg/kg
n=14
p<0.05
p=0.06

图22

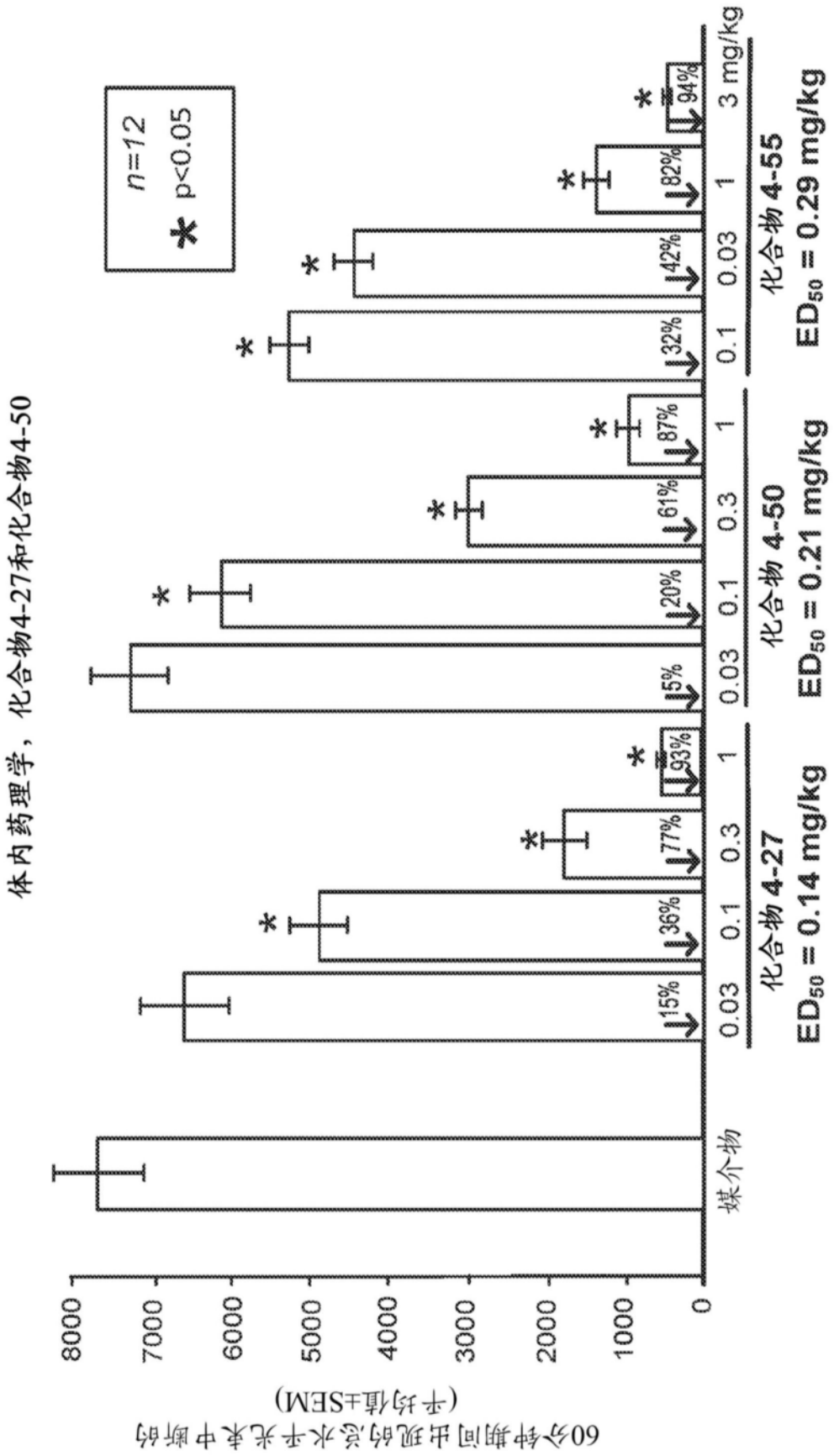

体内药理学，化合物4-27和化合物4-50
60分钟期间出现的总水平光束中断的
(平均值±SEM)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
媒介物
0.03
0.1
0.3
1
3 mg/kg
化合物 4-27
化合物 4-50
化合物 4-55
ED50 = 0.14 mg/kg
ED50 = 0.21 mg/kg
ED50 = 0.29 mg/kg
15%
36%
77%
93%
5%
20%
61%
87%
32%
42%
82%
94%
n=12
p<0.05

图23

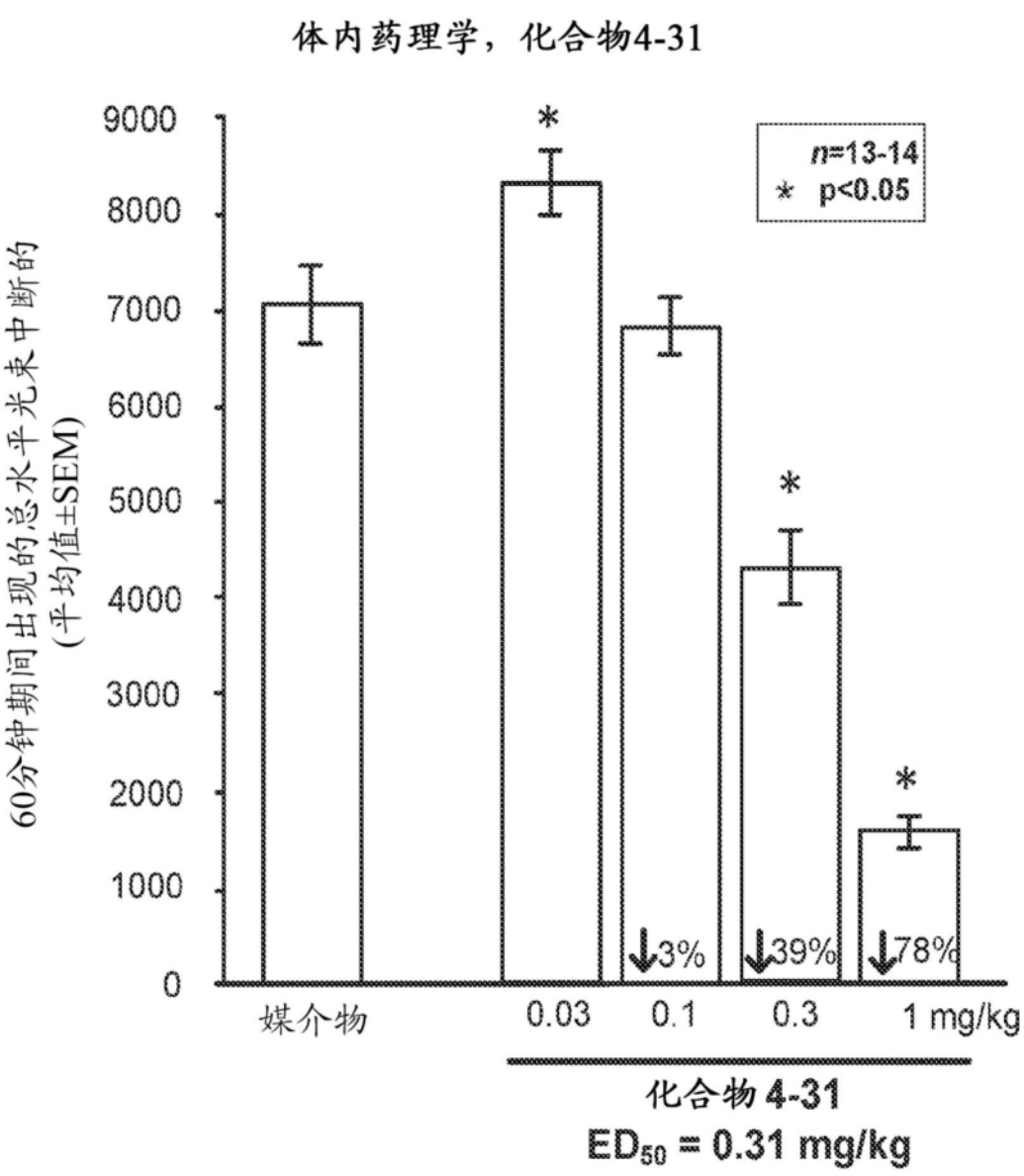

体内药理学，化合物4-31
60分钟期间出现的总水平光束中断的
(平均值±SEM)
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
n=13-14
* p<0.05
*
*
*
↓3%
↓39%
↓78%
媒介物
0.03
0.1
0.3
1 mg/kg
化合物 4-31
ED50 = 0.31 mg/kg

图24