



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107141309 A

(43)申请公布日 2017. 09. 08

(21)申请号 201710186503.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2012.01.10

C07D 519/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/431,769 2011.01.11 US

(62)分案原申请数据

201280011263.1 2012.01.10

(71)申请人 桑诺维恩药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 约翰·埃默森·坎贝尔

菲利普·琼斯

迈克尔·查尔斯·赫维特

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限
责任公司 11287

代理人 章蕾

权利要求书2页 说明书81页

(54)发明名称

杂芳基化合物及其使用方法

(57)摘要

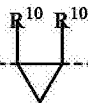
本文提供了杂芳基化合物及其使用方法、其合成方法、以及包含该化合物的药物组合物。在一种实施方式中,本文提供的化合物可用于治疗、预防和/或控制各种疾病,如CNS疾病和代谢性疾病,包括但不限于,例如,神经性疾病、精神病、精神分裂症、肥胖症和糖尿病。

1. 式 (I) 所示的化合物:

A-L-B

(I)

或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中

L为 $-(C(R^{10})_2)_m-$ 、 $-CR^{10}=CR^{10}-$ 、、 $-K-C(R^{10})_2-$ 、 $-C(R^{10})_2-K-$ 或 $-S-$;

K为 $-NR^{11}-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$;

m为2或3;

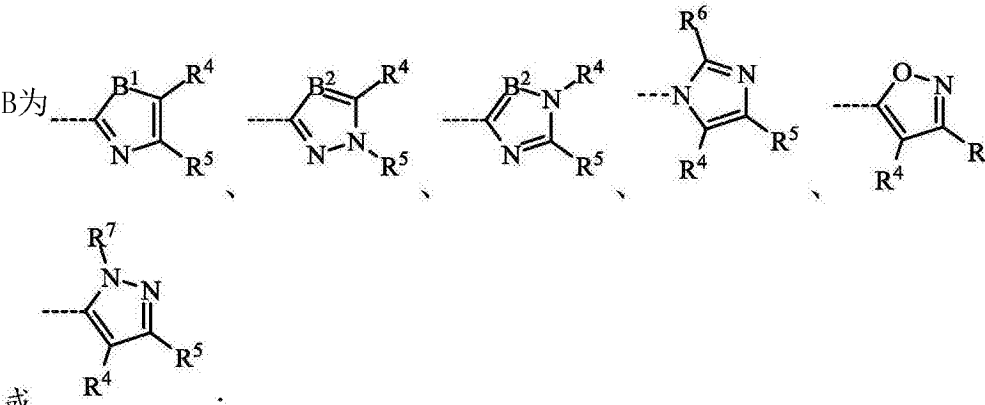
A为  ;

X为 (i) CR^1 或 N; 或 (ii) O 或 NR^2 ;

每个Y独立地为N或 CR^3 ;

每个Z独立地为N或C;

如果A含有1、2、3或4个氮环原子;

B为  ;

B^1 为O、S或 NR^8 ;

B^2 为 CR^9 或 N;

R^1 为氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基;

R^2 为氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

每个 R^3 独立地为 (i) 氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基; 或 (ii) 出现的两个邻近的 R^3 与其相连的原子一起形成芳环或杂芳环;

R^4 和 R^5 与其相连的原子一起形成单环或多环芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环;

R^6 为氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基;

R^7 为氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

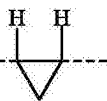
R^8 为氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

R^9 为氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、

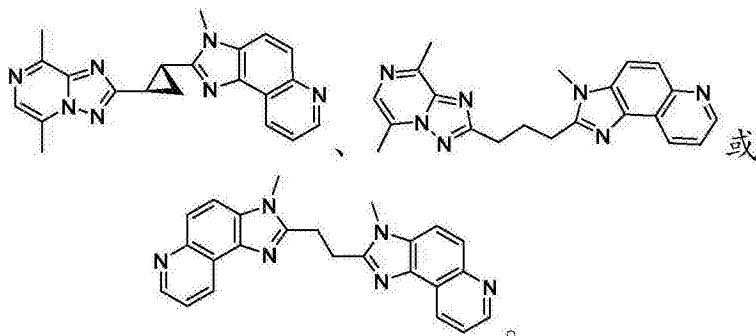
芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基；

每个 R^{10} 独立地为氢、卤素或烷基；和

每个 R^{11} 为氢或烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中，L为 $-(C(R^{10})_2)_m-$ 或。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中，所述化合物为：



4. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中， m 为2。

5. 根据权利要求1、2或4所述的化合物，其中，每个 R^{10} 独立地为氢或甲基。

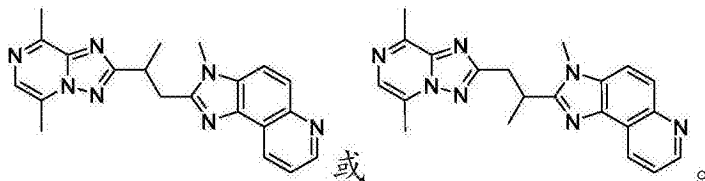
6. 根据权利要求5所述的化合物，其中， R^{10} 为氢。

7. 根据权利要求5所述的化合物，其中，至少一个 R^{10} 为甲基。

8. 根据权利要求1所述的化合物，其中，L为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$ 。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其中，L为 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$ 。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其中，所述化合物为：



杂芳基化合物及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2010年1月10日、申请号为201280011263.1、发明名称为“杂芳基化合物及其使用方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] I. 相关申请的引用

[0003] 本申请要求于2011年1月11日提交的美国临时专利申请第61/431,769号的优先权,将其全部内容以引用方式并入本文。

II. 技术领域

[0004] 本文提供了用于治疗各种病症或疾病的杂芳基化合物,如中枢神经系统的病症或疾病和代谢性疾病。本文还提供了包含所述化合物的组合物,及其使用方法。

III. 背景技术

[0005] 中枢神经系统(CNS)疾病以不同的严重程度影响了广泛的人群。例如,精神分裂症是一种不明原因的精神病理学疾病,其通常在成年早期第一次出现,并且特征在于,例如,精神病症状、阶段性的进展和发展、以及社会行为和专业能力的退化。典型的精神病症状包括思想内容的障碍(例如,多重的、零碎的、不连贯的、难以置信的或只是妄想的内容,或困扰的想法)和心态的障碍(例如,丧失联想、想入非非、无条理或难以理解),以及感知障碍(例如,幻觉),情绪障碍(例如,表面的或不足的情绪),自我认知障碍,目的障碍、冲动障碍和人际关系障碍,以及精神运动障碍(例如,紧张症)。其他症状也与该疾病相关。参见例如Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第四版,美国精神病学会(1997)(DSM-IV™)。

[0006] 精神分裂症可以分类成不同的亚组。例如,偏执型的特征在于妄想和幻觉,而不存在思维障碍、行为紊乱和情感淡漠。错乱型也被称为青春型精神分裂症,特征是同时存在思维障碍和情感淡漠。紧张型的特征为显著的精神运动障碍,包括紧张性木僵和蜡样屈曲(waxy flexibility)的症状。在未分型中,存在精神病症状,但不满足偏执型、错乱型或紧张型的标准。

[0007] 精神分裂症的症状通常表现为三大类,即阳性症状、阴性症状和认知症状。阳性症状是那些表现超出正常经验的症状,如幻觉、语无伦次和妄想。阴性症状是患者遭受正常经验缺乏的症状,如快感缺乏、缺乏动力、不能体验快感和缺乏社交互动。认知症状涉及精神分裂症患者中的认知障碍,如缺乏持续性注意力、记忆障碍和缺乏决策力。目前的抗精神病药物在治疗阳性症状时有些许效果,但在治疗阴性症状或认知症状时效果较差。例如,目前的典型或非典型的抗精神病药物不能解决精神分裂症的认知症状或阴性症状,并且仅治疗约40%的患者的阳性症状。

[0008] 认知障碍包括认知功能或认知领域下降,所述认知功能或认知领域例如工作记忆、注意力和警惕性、言语学习和记忆、视觉学习和记忆、推理与问题解决,例如执行功能、处理速度和/或社交认知。特别地,认知障碍可以表现为注意力缺乏、思维混乱、思考缓慢、理解困难、注意力不集中、解决问题障碍、记忆力差、难以表达想法、难以整合想法、感觉和

行为,或难以消除不相关的想法。

[0009] 焦虑不安是公认的行为障碍,其具有一系列症状,包括敌意、极度兴奋、冲动控制差、紧张和不合作。焦虑不安在老年人中常见,并且通常与例如由阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病导致的以及由影响血管的疾病如中风导致的痴呆,或由脑部的多发性中风引起的多发梗死性痴呆相关。据估计,5%年龄为65岁及以上的人,以及高达20%年龄为80岁及以上的人患有痴呆。在这些患者中,将近半数显示行为障碍,如焦虑不安、神志恍惚和暴力爆发(violent outbursts)。焦虑不安的行为也可以显示在认知正常的老年人中,并且显示在患有精神疾病而不是痴呆的人中。

[0010] 痴呆的特征在于几种认知障碍,包括显著的记忆缺损并且可以单独存在,或是多种疾病的潜在典型特征,所述疾病包括但不限于,阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病和多发性硬化症。

[0011] 因此,仍然非常需要各种CNS疾病的有效治疗。

[0012] 环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)是由二十一个基因编码的酶的超家族,并且根据结构和功能细分为十一个已知的家族。PDE是调节酶,其在蛋白的C端部分具有催化结构域,在N端部分具有调控元件。PDE水解PDE环核苷酸例如环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)的磷酸二酯键,将其转化为相应的单磷酸酯。cAMP和cGMP充当细胞内第二信使,调节广泛的细胞内过程。例如,在神经元中,cAMP和cGMP激活环核苷酸依赖性激酶和在突触传递的急性调节和在神经元分化和存活中涉及的随后的蛋白的磷酸化。因此,PDE是多种生理过程重要的调节剂。PDE在有机体中表达不同,并且环核苷酸信号在单个细胞中高度区分。因此,不同的PDE同工酶可以发挥不同的生理功能。选择性地抑制不同的PDE家族或同工酶的化合物可以提供另外的治疗益处,更少的副作用,或两者兼有。

[0013] PDE-10于1999年被首次报导(Soderling等人,Proc.Natl.Acad.Sci.,1999,96,7071-76;Loughney等人,Genes,1999,234,109-17;Fujishige等人,J.Biol.Chem.,1999,274,18438-45)。同源筛选显示小鼠PDE-10A作为PDE-10酶家族的第一个成员。人PDE-10序列与大鼠和小鼠PDE-10酶都高度同源。与先前确定的PDE家族相比,PDE-10酶家族具有较低程度的序列同源性。PDE-10可以水解cAMP($K_m=0.26\mu M$)和cGMP($K_m=7.2\mu M$),并且cGMP的 V_{max} 比cAMP的 V_{max} 高五倍。

[0014] PDE-10A主要在大脑中表达,也在睾丸中发现。PDE-10A mRNA和蛋白在脑组织中很丰富,并且主要检测到在纹状体的中型多棘神经元(MSN)中具有高水平,在哺乳动物物种中保守分布。纹状体MSN提供向基底神经节回路的输入,影响行动选择和执行,并抑制不希望的对感官刺激的响应。PDE-10A已成为用于开发新型抗精神病药物的新兴靶标。已显示PDE-10A的抑制提高纹状体组织中的cAMP和cGMP水平,并且在精神分裂症的动物模型中不仅显示出对阳性症状的疗效,也显示出对阴性症状和认知症状的疗效。PDE-10A也用于治疗代谢性疾病,如糖尿病、肥胖和代谢综合征。

[0015] 在本申请的本节中引用的任何参考文献不应解释为承认这样的参考文献是本申请的现有技术。

IV. 发明内容

[0016] 本文提供了式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐或其立体异构体:

[0017] A-L-B

[0018] (I)

[0019] 其中,A、L和B如本文别处所定义。该化合物用于治疗各种疾病或病症,如CNS疾病和代谢性疾病。

[0020] 本文还提供了包含本文所提供的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物和剂型。本文所提供的组合物和剂型还可以包括一种或多种另外的活性成分。

[0021] 本文还提供了用于治疗、预防和/或控制各种疾病的方法,所述疾病如CNS疾病和代谢性疾病,例如,使用本文提供的化合物和组合物治疗、预防和/或改善疾病的一种或多种症状。在一种实施方式中,本文所提供的疾病包括但不限于,精神分裂症、精神病、认知障碍、情绪障碍、注意缺陷障碍和神经退行性疾病。在一种实施方式中,所述疾病包括但不限于,神经性疾病、精神分裂症、精神分裂症相关的疾病、精神分裂症谱系障碍、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、情感性精神分裂障碍、精神分裂症样障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想症、精神病、具有精神病构成的疾病(disease having a psychosis component)、精神病性障碍、短暂性精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共有型精神障碍、物质诱发型精神障碍(例如,可卡因、酒精、安非他明)、由一般躯体状态引起的精神病(psychotic disorder due to a general medical condition)、心理情感障碍、敌对行为、精神错乱、兴奋性精神病、抽动秽语综合征(Tourette's syndrome)、躁狂症、器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫样发作、焦虑不安、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、双相障碍、焦虑症、抑郁症、重度抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、心境恶劣、情感障碍、季节性情感障碍、强迫症、注意缺陷障碍(ADD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、眩晕、疼痛、神经性疼痛、伴有致敏的神经性疼痛、炎性痛、纤维肌痛、偏头痛、认知障碍、与精神分裂症相关的认知障碍、阿尔茨海默氏病中的认知缺陷、帕金森氏病中的认知缺陷、运动障碍、不宁腿综合症(RLS)、多发性硬化症、睡眠障碍、药物滥用或依赖(例如,尼古丁、可卡因)、成瘾、进食障碍、孤独症、肥胖症、不希望的重量滞留或重量增加、代谢综合征、糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量受损或高血糖症。

[0022] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制精神分裂症或相关疾病的方法,所述疾病包括但不限于,分裂情感性障碍、精神分裂症样障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、分裂样人格障碍和分裂型人格障碍;具有精神病构成的疾病,包括但不限于,阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共有型精神障碍和物质诱发型精神障碍;认知障碍,包括但不限于,与精神分裂症相关的认知障碍、阿尔茨海默氏病中的认知缺陷和帕金森氏病中的认知缺陷;情绪障碍,包括但不限于,双相障碍;注意缺陷障碍,包括但不限于注意缺陷多动障碍;神经退行性疾病,包括但不限于,亨廷顿氏病;或抑郁症,包括但不限于,重度抑郁症、单相抑郁症和难治性抑郁症。在一种实施方式中,本文提供了在受试者中治疗、预防和/或控制本文别处披露的疾病(例如,CNS疾病或代谢性疾病)的方法,其中所述受试者例如是哺乳动物,例如人类、啮齿类动物(例如,小鼠和大鼠)、猫、狗和非人灵长类动物。在一种实施方式中,本文提供了在受试者中治疗、预防和/或改善与本文别处披露的疾病(例如,CNS疾病或代谢性疾病)有关的一种或多种症状,其中所述受试者例如是哺乳动物,例如人类、啮齿类动物(例如,小鼠和大鼠)、猫、狗和非人灵长类动物。在一种实施方式中,该方法包括将

本文提供的化合物与PDE酶接触。在一种实施方式中,该方法包括将本文提供的化合物与在中枢神经系统中表达的PDE酶接触。在一种实施方式中,该方法包括将本文提供的化合物与PDE-10A接触。在一种实施方式中,该方法包括将细胞与本文提供的化合物接触。在一种示例性的实施方式中,细胞为脑细胞,例如,MSN细胞、神经细胞或神经胶质细胞。

V. 具体实施方式

[0023] 除非另有定义,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。本文提及的所有出版物和专利的全部内容均以引用方式并入本文。

[0024] A. 定义

[0025] 如本说明书和所附权利要求所使用的,除非上下文另有明确规定,不定冠词“一个(a)”和“一种(an)”和定冠词“该(the)”包括复数和以及单数对象。

[0026] 如本文所使用,除非另有规定,术语“烷基”是指直链或支链饱和一价烃基,其中所述烷基可以可选地被一个或多个取代基取代。在某些实施方式中,烷基为具有1至20 (C_{1-20})、1至15 (C_{1-15})、1至12 (C_{1-12})、1至10 (C_{1-10}) 或1至6 (C_{1-6}) 个碳原子的直链饱和一价烃基,或具有3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至12 (C_{3-12})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链饱和一价烃基。如本文所使用的,直链 C_{1-6} 和支链 C_{3-6} 烷基也称为“低级烷基”。烷基的实例包括但不限于,甲基、乙基、丙基(包括所有异构体形式,例如,正丙基、异丙基)、丁基(包括所有异构体形式,例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(包括所有异构体形式)和己基(包括所有异构体形式)。例如, C_{1-6} 烷基是指1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或3至6个碳原子的支链饱和一价烃基。在某些实施方式中,烷基可选地如本文别处所述被取代。在一些实施方式中,烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0027] 如本文所使用,除非另有规定,术语“烯基”是指含有一个或多个,在一种实施方式中含含有一个到五个碳-碳双键的直链或支链一价烃基。烯基可以可选地被一个或多个取代基取代。如本领域普通技术人员所理解的,术语“烯基”也包括具有“顺式”和“反式”构型的基团,或可替代地,具有“E”和“Z”构型的基团。如本文所使用,除非另有规定,术语“烯基”包括直链和支链烯基。例如, C_{2-6} 烯基是指具有2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基,或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在某些实施方式中,烯基是2至20 (C_{2-20})、2至15 (C_{2-15})、2至12 (C_{2-12})、2至10 (C_{2-10}) 或2至6 (C_{2-6}) 个碳原子的直链一价烃基,或3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至12 (C_{3-12})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链一价烃基。烯基的实例包括但不限于,乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。在某些实施方式中,烯基可选地如本文别处所述被取代。在一些实施方式中,烯基可选地被一个或多个卤素取代。

[0028] 如本文所使用,除非另有规定,术语“炔基”是指含有一个或多个,在一种实施方式中含含有一个至五个碳-碳三键的直链或支链一价烃基。炔基可以可选地被一个或多个取代基取代。除非另有规定,术语“炔基”包括直链和支链炔基。在某些实施方式中,炔基是2至20 (C_{2-20})、2至15 (C_{2-15})、2至12 (C_{2-12})、2至10 (C_{2-10}) 或2至6 (C_{2-6}) 个碳原子的直链一价烃基,或3至20 (C_{3-20})、3至15 (C_{3-15})、3至12 (C_{3-12})、3至10 (C_{3-10}) 或3至6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链一价烃基。炔基的实例包括但不限于,乙炔基 ($-C\equiv CH$) 和炔丙基 ($-CH_2C\equiv CH$)。例如, C_{2-6} 炔基是指2

至6个碳原子的直链不饱和一价烃基,或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在某些实施方式中,炔基可选地被本文别处所述被取代。在一些实施方式中,炔基可选地被一个或多个卤素取代。

[0029] 如本文所使用,除非另有规定,术语“环烷基”是指环状的完全或部分饱和的桥联和/或非桥联烃基或环系统,其可以可选地被一个或多个取代基取代。在某些实施方式中,环烷基具有3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至12 (C₃₋₁₂)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至7 (C₃₋₇) 个碳原子。环烷基的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢化萘基和金刚烷基。在某些实施方式中,环烷基可选地被本文别处所述被取代。在一些实施方式中,环烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0030] 如本文所使用,除非另有规定,术语“杂烷基”是指由规定数量的碳原子和一个或多个,在一种实施方式中,一个至三个选自O、N、Si和S组成的组的杂原子构成的稳定的直链或支链,其中氮原子和硫原子可选地被氧化,并且氮杂原子可以可选地被季铵化。在一种实施方式中,杂原子O和N可以被置于杂烷基的任意内部位置。在一种实施方式中,杂原子S和Si可以被置于杂烷基的任意位置(例如,内部或末端位置),包括将烷基连接于分子其余部分的位置。实例包括但不限于-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。最多两个杂原子可以是连续的,例如,-CH₂-NH-O-CH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。在某些实施方式中,杂烷基可选地被本文别处所述被取代。在一些实施方式中,杂烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0031] 如本文所使用,除非另有规定,术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxy)”是指由规定数量的碳原子和一个或多个,在一种实施方式中,一个至三个O原子构成的稳定的直链或支链,或环状烃基或其组合,其中至少一个O原子在烷氧基或烷氧基团连接于分子的其余部分的位置。烷氧基的实例包括但不限于,-O-CH₃、-O-CF₃、-O-CH₂-CH₃、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH-(CH₃)₂和-O-CH₂-CH₂-O-CH₃。在一种实施方式中,烷氧基可选地被本文别处所述被取代。在一些实施方式中,烷氧基可选地被一个或多个卤素取代。

[0032] 如本文所使用,除非另有规定,术语“氨基烷基”或“烷基氨基”是指由规定数量的碳原子和一个或多个,在一种实施方式中,一个到三个N原子构成的稳定的直链或支链,或环状烃基或其组合,其中至少一个N原子在氨基烷基或烷基氨基连接于分子的其余部分的位置。氨基烷基的实例包括但不限于,-NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-NH-CH₂-CH₃、-N(CH₃)-CH₂-CH₃、-NH-CH-(CH₃)₂和-NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂。在一种实施方式中,氨基烷基可选地被本文别处所述被取代。在一些实施方式中,氨基烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0033] 如本文所使用,除非另有规定,术语“芳基”是指含有至少一个芳香烃环的可选地取代的单环或多环基团或环系统。在某些实施方式中,芳基具有6至20、6至15或6至10个环原子。芳基的实例包括但不限于,苯基、萘基、苊基、蒽基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。在某些实施方式中,芳基也指双环、三环或四环碳环,其中一个环是芳族的,其他环可以是饱和的、部分饱和的或芳族的,例如,二氢萘基、茚基、二氢茚基或四氢萘基(四氢化萘基)。在某些实施方式中,芳基可以是双环、三环或四环环系统,其中至少一个环是芳族的,并且一个或多个环是饱和或部分饱和的,含有一个或多个独立地选自O、S和N的杂原子。在某些实施方式中,芳基可选地被本文别处所述的一个或多个取代基取代。

[0034] 如本文所使用,除非另有规定,术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指被芳基取代的一价烷基。芳烷基的实例包括但不限于,苄基。在某些实施方式中,烷基和芳基均可以可选地被如本文别处所述的一个或多个取代基取代。

[0035] 如本文所使用,除非另有规定,术语“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的一价烷基。在某些实施方式中,烷基和杂芳基均可以可选地被如本文别处所述的一个或多个取代基取代。

[0036] 如本文所使用,除非另有规定,术语“杂芳基”是指可选地取代的单环或多环基团或环系统,其含有至少一个具有一个或多个独立地选自O、S和N的杂原子的芳族环。在一种实施方式中,如果每个环中的杂原子的总数为四或更少并且每个环含有至少一个碳原子,则杂芳基的每个环可以含有一个或两个O原子,一个或两个S原子,和/或一个至四个N原子。在某些实施方式中,杂芳基具有5至20、5至15或5至10个环原子。在某些实施方式中,杂芳基也是指双环、三环或四环,其中一个环是芳族的,具有一个或多个独立地选自O、S和N的杂原子,其他的环是饱和的、部分饱和的或芳族的,并且可以是碳环或含有一个或多个独立地选自O、S和N的杂原子。单环杂芳基的实例包括但不限于,呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。双环杂芳基的实例包括但不限于,苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基,异吡啶基、异噻啶基,异噻唑基、茶啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括但不限于,吡啶基、苯并吡啶基、呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基(perimidinyl)、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基(phenarsazinyl)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和咕吨基。在某些实施方式中,杂芳基可选地被如本文别处所述的一个或多个取代基取代。

[0037] 如本文所使用,除非另有规定,术语“杂环烷基”或“杂环基”是指可选地取代的单环或多环基团或环系统,其含有至少一个具有一个或多个独立地选自O、S和N的杂原子的非芳族环。在某些实施方式中,杂环基或杂环烷基具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5至6个环原子。在某些实施方式中,杂环基或杂环烷基是单环、双环、三环或四环系统,其可以包括稠环或桥环系统,其中氮或硫原子可以可选地被氧化,氮原子可以可选地被季铵化,环碳原子可以可选地被氧取代,一些环可以是部分或完全饱和的,或是芳族的。杂环烷基或杂环基可以在杂原子或碳原子处连接于主体结构,使得产生稳定化合物。实例包括但不限于,氮杂环烷基(azepinyl)、苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、苯并噁嗪基、β-咔啉基、苯并二氢吡喃基、色酮基(chromonyl)、噌啉基、香豆素基(coumarinyl)、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吡啶基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吡啶基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并二氢吡喃基、异香豆素基、异吡啶基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉

基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫吗啉基(thiamorpholinyl)、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施方式中,当杂环基或杂环烷基环含有一个或多个O时,杂环基或杂环烷基也可以称为“环烷氧基”。在某些实施方式中,杂环基或杂环烷基可选地被如本文别处所述的一个或多个取代基取代。

[0038] 如本文所使用,除非另有规定,术语“卤素”、“卤化物”或“卤”是指氟、氯、溴和碘。

[0039] 如本文所使用,除非另有规定,术语“氢”包括质子(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H),和/或其混合物。在本文所述的化合物中,被氢占据的一个或多个位置可以是氘和/或氚富集的。这样的同位素富集类似物可以由合适的同位素标记的起始原料制备,所述起始原料获得自商业来源或使用已知文献的程序制备。

[0040] 如本文所使用,除非另有规定,术语“可选地取代的”意在表示基团如烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、烷氧基、氨基烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂芳基或杂环基可以被一个或多个独立地选自以下的取代基取代,例如:(a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,各自可选地被一个或多个,在一种实施方式中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^1 取代;和(b) 卤素、氰基($-\text{CN}$)、硝基($-\text{NO}_2$)、氧($=\text{O}$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$,其中每个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地为(i) 氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,各自可选地被一个或多个,在一种实施方式中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^1 取代;或(iii) R^b 和 R^c 与它们连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基,可选地被一个或多个,在一种实施方式中被一个、两个、三个或四个取代基 Q^1 取代。如本文所使用,所有可以被取代的基团为“可选地取代的”,除非另有规定。

[0041] 在一种实施方式中,每个 Q^1 独立地选自由以下组成的组:(a) 氰基、卤素、氧、和硝基;和(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$;其中每个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为(i) 氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii) R^f 和 R^g 与它们连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0042] 如本文所使用,除非另有规定,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸制备的盐,所述无毒酸包括无机酸和有机酸;或由药学上可接受的无毒碱制备的盐,所述无毒碱包括无机碱和有机碱。在一种实施方式中,合适的无毒酸包括但不限于,乙酸、海藻酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、缩水甘油酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸。

[0043] 如本文所使用,除非另有规定,术语“溶剂化物”是指本文提供的化合物或其盐,其还包括通过分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂。当溶剂为水时,溶剂化物是水合物。

[0044] 如本文所使用,除非另有规定,术语“立体异构体”包括本文所提供的所有对映异构/立体异构纯和对映异构体/立体异构体富集的化合物。

[0045] 如本文所使用,除非另有规定,术语“立体异构纯”是指包括化合物的一种立体异构体并且基本上没有该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物基本上没有该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物基本上没有该化合物的其他对映异构体。典型的立体异构纯化合物包括按重量计约80%的该化合物的一种立体异构体以及按重量计小于约20%的该化合物的另一种立体异构体,按重量计约90%的该化合物的一种立体异构体以及按重量计小于约10%的该化合物的另一种立体异构体,按重量计大于约95%的该化合物的一种立体异构体以及按重量计小于约5%的该化合物的另一种立体异构体,按重量计大于约97%的该化合物的一种立体异构体以及按重量计小于约3%的该化合物的另一种立体异构体,或按重量计大于约99%的该化合物的一种立体异构体以及按重量计小于约1%的该化合物的另一种立体异构体。

[0046] 如本文所使用,除非另有规定,术语“立体异构体富集”是指包括按重量计大于约55%的化合物的一种立体异构体的组合物,包括按重量计大于约60%的化合物的一种立体异构体的组合物,包括按重量计大于约70%,或按重量计大于约80%的化合物的一种立体异构体的组合物。

[0047] 如本文所使用,除非另有规定,术语“对映异构纯”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物。类似地,术语“对映异构体富集”是指具有一个中心的化合物的立体异构富集的组合物。

[0048] 在某些实施方式中,如本文所使用,除非另有规定,“光学活性”和“对应异构活性”是指具有不低于约50%,不低于约70%的对映体过量,不低于约80%,不低于约90%,不低于约91%,不低于约92%,不低于约93%,不低于约94%,不低于约95%,不低于约96%,不低于约97%,不低于约98%,不低于约99%,不低于约99.5%,或不低于约99.8%的对映体过量的分子集合。在某些实施方式中,化合物包含基于所讨论的外消旋体总重量的约95%或更多的需要的对映异构体和约5%或更少的不优选的对映异构体。

[0049] 在描述光学活性化合物时,前缀R和S用于表示分子对于其手性中心(或多个手性中心)的绝对构型。(+)和(-)用于表示化合物的旋光性,即,偏振光的平面被光学活性的化合物旋转的方向。(-)前缀表示该化合物是左旋的,即,化合物使偏振光的平面向左旋转或逆时针旋转。(+)前缀表示该化合物是右旋的,即,化合物使偏振光的平面向右旋转或顺时针旋转。然而,旋光性的符号(+)和(-)与分子的绝对构型R和S无关。

[0050] 如本文所使用,除非另有规定,术语“约”或“大约”是指当本领域普通技术人员确定的针对特定值的可接受误差,其部分取决于所述值是如何测量或测定的。在某些实施方式中,术语“约”或“大约”是指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方式中,术语“约”或“大约”是指在给定的值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0051] 如本文所使用,除非另有规定,术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或溶媒,如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或包封材料。在一种实施方式中,每种组分是“药学上可接受的”,意味着与药物制剂的其他成分是相容的,并且适用于与人类和动物的组织或器官接触而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性、或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相对应。参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,Rowe等人,Eds.,The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;和Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版,Ash and Ash Eds.,Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版,Gibson Ed.,CRC Press LLC:Boca Raton,FL, 2009。

[0052] 如本文所使用,除非另有规定,术语“活性成分”和“活性物质”是指单独或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合物给予受试者以用于治疗、预防或改善病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物。如本文所使用,“活性成分”和“活性物质”可以是本文所述的化合物的光学异构体。

[0053] 如本文所使用,除非另有规定,术语“药物”和“治疗剂”是指给予受试者以治疗、预防、控制或改善病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0054] 如本文所使用,除非另有规定,术语“治疗”和“处理”是指消除或改善疾病或病症,或消除或改善与疾病或病症相关的一种或多种症状。在某些实施方式中,该术语是指由于给予患有疾病或病症的受试者一种或多种预防或治疗剂而使该疾病或病症的传播或恶化最小化。在一些实施方式中,该术语是指在具体疾病的症状发病后,在其他另外的活性剂存在或不存在下,给予本文提供的化合物。

[0055] 如本文所使用,除非另有规定,术语“预防”是指预防疾病或病症或其一种或多种症状的发作、复发或传播。在某些实施方式中,该术语是指在症状发病前,在其他另外的活性剂存在或不存在下,使用本文提供的化合物进行治疗或给予本文提供的化合物,特别是使用本文提供的化合物治疗或将本文提供的化合物给予具有本文提供的疾病或病症的风险的患者。该术语包括抑制或降低具体疾病的症状。在某些实施方式中,具有疾病家族史的患者是预防方案的特别的候选对象。此外,具有复发病史的患者也是预防的潜在候选对象。在这方面,术语“预防”可以与术语“预防性治疗”互换使用。

[0056] 如本文所使用,除非另有规定,术语“控制(manage)”是指预防或减缓疾病或病症或其一种或多种症状的进展、传播或恶化。通常,受试者从预防和/或治疗剂中得到的有益效果不会导致疾病或病症的治愈。在这方面,术语“控制”包括治疗患有具体疾病的患者,以尝试预防疾病的复发或使疾病的复发最小化。

[0057] 如本文所使用,除非另有规定,通过给予特定药物组合物而“改善”特定病症的症状是指永久的或暂时的、持续的或短暂的、由组合物的给予造成的或与组合物的给予相关的任何减轻。

[0058] 如本文所使用,除非另有规定,化合物的“治疗有效量”是在疾病或病症的治疗或控制中足以提供治疗益处,或延迟与疾病或病症相关的一种或多种症状或使其最小化的

量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他治疗组合的治疗剂的量,所述量可以在疾病或病症的治疗或控制中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括提高整体治疗,降低或避免疾病或病症的症状或成因,或提高另一种治疗剂的治疗效果的量。

[0059] 如本文所使用,除非另有规定,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症,或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药物组合的治疗剂的量,所述量可以在疾病的预防中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括提高整体预防或提高另一种预防剂的预防效果的量。

[0060] 如本文所使用,除非另有规定,本文所定义的术语“受试者”包括动物如哺乳动物,包括但不限于,灵长类动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在具体的实施方式中,受试者是人。

[0061] 如本文所使用,除非另有规定,术语“神经性疾病”是指哺乳动物的中枢或外周神经系统的任意疾病。术语“神经性疾病”包括但不限于,神经退行性疾病(例如,阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和肌肉萎缩性侧索硬化症),神经精神疾病(例如,精神分裂症和焦虑症,如广泛性焦虑症),和情感障碍(例如,抑郁症和注意缺陷障碍)。示例性的神经性疾病包括但不限于,MLS(小脑性共济失调)、亨廷顿氏病、唐氏综合症、多发梗塞性痴呆、抑郁症(例如,重度抑郁症,和双相抑郁症)、痴呆、运动障碍、精神病、酒精中毒、创伤后应激障碍等。“神经性疾病”还包括与疾病相关的任何病症。例如,治疗神经退行性疾病的方法包括治疗与神经退行性疾病相关的记忆丧失和/或认知丧失的方法。示例性的方法也可以包括治疗或预防神经退行性疾病的神经元功能特征的丧失。

[0062] 如本文所使用,除非另有规定,本文别处所述的术语“精神病”、“精神分裂症”、“强迫症”、“药物滥用”、“焦虑症”、“进食障碍”、“偏头痛”和其他CNS疾病以与其在本领域内接受的含义一致的方式在本文中使用。参见,例如,Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版,American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™)。

[0063] 如本文所使用,除非另有规定,术语“情感障碍”包括抑郁症、注意缺陷障碍、注意缺陷多动障碍、双相躁狂疾病等。术语“注意缺陷障碍”(ADD)和“注意缺陷多动障碍”(ADHD),或注意力缺失/多动症(AD/HD)根据Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版,美国精神病学学会(1997) (DSM-IV™)中出现的可接受含义在本文中使用。

[0064] 如本文所使用,除非另有规定,术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症,包括但不限于,重度抑郁症(MDD)、双相障碍、季节性情感障碍(SAD)、心境恶劣和难治性抑郁症。“重度抑郁症”在本文中与“单相抑郁症”和“重度抑郁”互换使用。“抑郁”还可以包括与抑郁相关的任何疾病,如所有类型的疲劳(例如,慢性疲劳综合征)和认知缺陷。

[0065] 如本文所使用,除非另有规定,术语“疼痛”是指不愉快的感觉和情感体验。如本文所使用,术语“疼痛”是指所有类型的疼痛,包括所描述的关于刺激或神经反应的疼痛,例如,躯体痛(针对有害刺激的正常神经反应)和神经性疼痛(受伤或改变的感觉通路的异常反应,通常没有明确的有害输入);按时间分类的疼痛,例如,慢性疼痛和急性疼痛;按照其严重程度分类的疼痛,例如,轻度、中度或重度;和作为疾病状态或综合症的症状或由疾病状态或综合症引起的疼痛,例如,炎性疼痛、癌性疼痛、AIDS疼痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心肌缺血和糖尿病周围神经痛(参见,例如,Harrison's Principles of Internal

Medicine, pp.93-98 (Wilson等人, eds., 第12版, 1991); Williams等人, J. of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999), 将其全部内容以引用方式并入本文)。“疼痛”也包括混合病因疼痛、双重机制疼痛、触摸痛、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏、痛觉过敏、触物感痛和痛觉过敏。此外, 术语“疼痛”包括由神经系统功能障碍导致的疼痛: 神经性疼痛的共有临床特征和可能的共同病理生理机制, 但不是由神经系统的任何部分的可确定病变引发的器质性疼痛状态。

[0066] 如本文所使用, 除非另有规定, 术语“纤维肌痛”是指一种慢性疾病, 其特征存在于弥漫性或特定的肌肉、关节、或骨骼疼痛, 伴有疲劳和一系列其他症状。此前已知纤维肌痛的其他名称, 如纤维组织炎、慢性肌肉疼痛综合征、精神性风湿病和紧张性肌痛。

[0067] 如本文所使用, 除非另有规定, 术语“超重”和“肥胖”是指具有高于理想体重(例如, 高于理想体脂肪)的18岁或年龄更大的成年人, 所述体重可以通过身体质量指数(BMI)测量, 其通常与总体脂和经历由超重或肥胖疾病导致的过早死亡和残疾的相对风险相关。BMI通过以公斤计的体重除以以米计的身高的平方(kg/m^2)来计算, 或可替代地通过以磅计的体重, 乘以703, 除以以英寸计的身高的平方($\text{lbs} \times 703/\text{in}^2$)。超重的个体通常具有约25至约29的BMI, 而肥胖的个体通常具有约30或更大的BMI(参见, 例如, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, 和 Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services, NIH 出版号 98-4083, 1998)。用于表明体重过重、体脂过多和肥胖的其他手段包括直接测量体脂和/或腰臀比测量。

[0068] 如本文所使用, 除非另有规定, 术语“代谢综合征”根据其在领域中的通常含义来使用。美国心脏学会(The American Heart Association)将代谢综合征描述为具有至少三种或更多种以下症状: 1) 腰围增加[在男性中 $>102\text{cm}$ (40英寸); 在女性中 $>88\text{cm}$ (35英寸)]; 2) 甘油三酯升高[$\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ ($>1.695\text{mmol}/\text{L}$)或对甘油三酯升高进行药物治疗]; 3) 降低的HDL胆固醇[在男性中 $<40\text{mg}/\text{dL}$ ($1.036\text{mmol}/\text{L}$); 在女性中 $<50\text{mg}/\text{dL}$ ($1.295\text{mmol}/\text{L}$); 或针对降低的HDL-C进行药物治疗]; 4) 血压升高[$\geq 130/85\text{mmHg}$ 或针对高血压进行药物治疗]; 和5) 空腹血糖升高[$\geq 110\text{mg}/\text{dL}$ 或对血糖升高进行药物治疗]。根据世界卫生组织的标准, 代谢综合征包括患有糖尿病、糖耐量受损、空腹血糖异常或胰岛素抵抗, 加上两种或更多种以下症状的个体: 1) 高血压[$\geq 160/90\text{mmHg}$]; 2) 高脂血症[甘油三酯浓度 $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ ($1.695\text{mmol}/\text{L}$)和/或HDL胆固醇在男性中 $<35\text{mg}/\text{dL}$ ($0.9\text{mmol}/\text{L}$)和在女性中 $<39\text{mg}/\text{dL}$ ($1.0\text{mmol}/\text{L}$)]; 3) 中央型肥胖[男性腰臀比 >0.90 和女性 >0.85 和/或BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$]; 和4) 微量白蛋白尿[尿白蛋白排泄率 $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$ 或白蛋白肌酐比 $\geq 20\text{mg}/\text{kg}$]。

[0069] B. 化合物

[0070] 在一种实施方式中, 本文提供了式(I)的化合物:

[0071] A-L-B

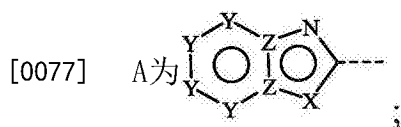
[0072] (I)

[0073] 或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中

[0074] L为 $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_m-$ 、 $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{10}-$ 、 $-\text{K}-\text{C}(\text{R}^{10})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{10})_2-\text{K}-$ 或 $-\text{S}-$;

[0075] K为-NR¹¹-、-O-或-S-;

[0076] m为2或3;

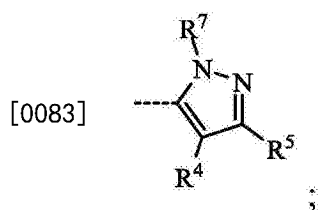
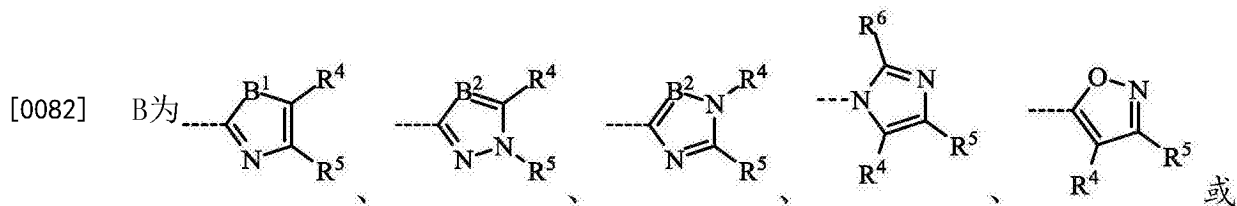


[0078] X为(i) CR¹或N;或(ii) O或NR²;

[0079] 每个Y独立地为N或CR³;

[0080] 每个Z独立地为N或C;

[0081] 如果A含有1、2、3或4个氮环原子;



[0084] B¹为O、S或NR⁸;

[0085] B²为CR⁹或N;

[0086] R¹为氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基;

[0087] R²为氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

[0088] 每个R³独立地为(i) 氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基;或(ii) 出现的两个邻近的R³与其相连的原子一起形成芳环或杂芳环;

[0089] R⁴和R⁵与其相连的原子一起形成单环或多环芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环;

[0090] R⁶为氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基;

[0091] R⁷为氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

[0092] R⁸为氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

[0093] R⁹为氢、卤素、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基;

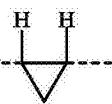
[0094] 每个R¹⁰独立地为氢、卤素或烷基;和

[0095] 每个R¹¹为氢或烷基。

[0096] 在一种实施方式中,L为-(C(R¹⁰)₂)_m-或-CR¹⁰=CR¹⁰-。在一种实施方式中,每个R¹⁰独立地为氢或甲基。在一种实施方式中,R¹⁰为氢。在一种实施方式中,至少一个R¹⁰为甲基。在一种实施方式中,至少两个出现的R¹⁰为甲基。在一种实施方式中,至少一个R¹⁰为甲基,而另一个或多个R¹⁰为氢。在一种实施方式中,L为-(CH₂)_m-。在一种实施方式中,L为-CH=CH-。

在一种实施方式中,L为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在一种实施方式中,L为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$ 。在一种实施方式中,L为 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-$ 。在一种实施方式中,L为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。在一种实施方式中,L为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。在一种具体的实施方式中,m为2。在一种具体的实施方式中,m为3。

[0097] 在一种实施方式中,L为 (即,亚环丙基接头)。在一种实施方式中,L为反式亚环丙基。在一种实施方式中,L为顺式亚环丙基。

[0098] 在一种实施方式中,L为 $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_m-$ 或.

[0099] 在一种实施方式中,L为 $-\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{R}^{10})_2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{10})_2-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{10})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{10})_2-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{10})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{10})_2-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-$ 。在一种实施方式中,每个 R^{10} 和 R^{11} 独立地为氢或甲基。在一种实施方式中,L为 $-\text{NR}^{11}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-$ 。在一种实施方式中,每个 R^{11} 独立地为氢或甲基。

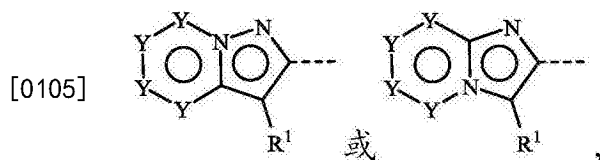
[0100] 在一种实施方式中,A含有1至2个、1至3个、1至4个、2至3个、2至4个或3至4个氮环原子。在一种实施方式中,A含有一个氮环原子。在一种实施方式中,A含有两个氮环原子。在一种实施方式中,A含有三个氮环原子。在一种实施方式中,A含有四个氮环原子。

[0101] 在一种实施方式中,A为:



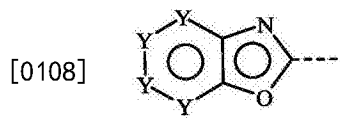
[0103] 其中Y在本文别处定义。

[0104] 在一种实施方式中,A为:



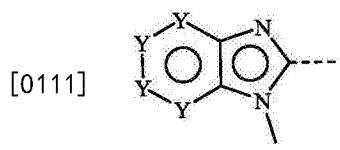
[0106] 其中Y和 R^1 在本文别处定义。在一种实施方式中, R^1 为H、卤素、氰基、甲基或 CF_3 。

[0107] 在一种实施方式中,A为:



[0109] 其中Y在本文别处定义。

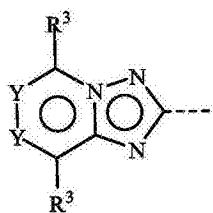
[0110] 在一种实施方式中,A为:



[0112] 其中Y在本文别处定义。

[0113] 在一种实施方式中,A为:

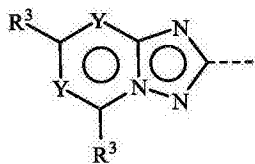
[0114]



[0115] 其中R³和Y在本文别处定义。

[0116] 在一种实施方式中,A为:

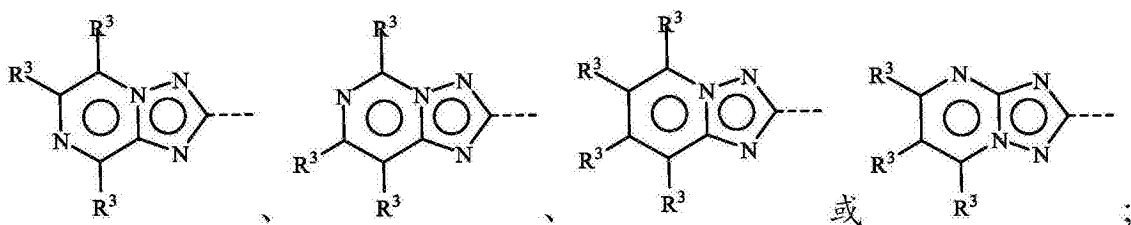
[0117]



[0118] 其中R³和Y在本文别处定义。

[0119] 在一种实施方式中,A为:

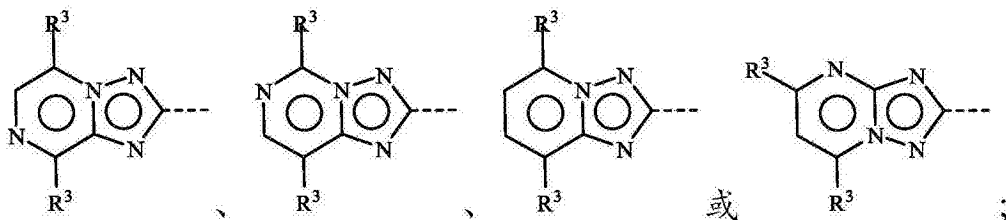
[0120]



[0121] 其中R³在本文别处定义。

[0122] 在一种实施方式中,A为:

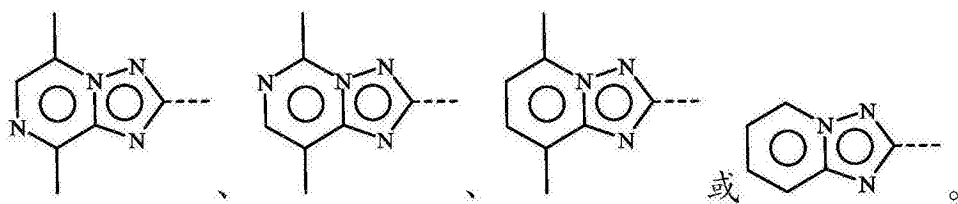
[0123]



[0124] 其中R³在本文别处定义。

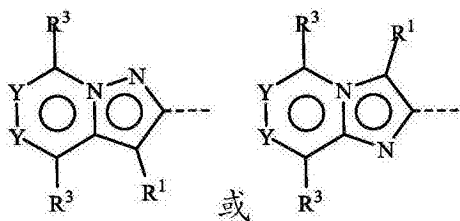
[0125] 在一种实施方式中,A为:

[0126]



[0127] 在一种实施方式中,A为:

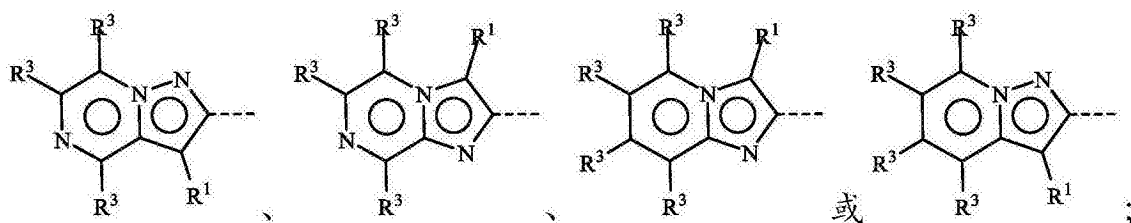
[0128]



[0129] 其中R¹、R³和Y在本文别处定义。在一种实施方式中,R¹为H、卤素、氰基、甲基或CF₃。

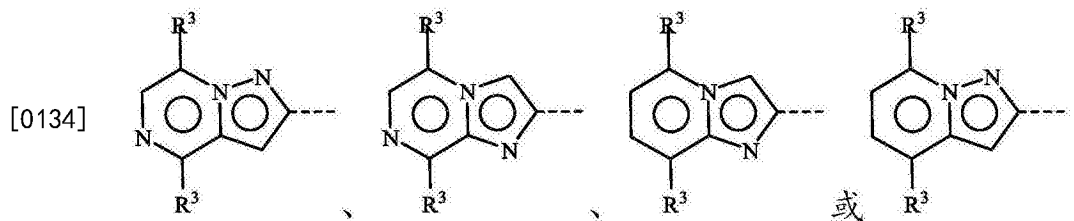
[0130] 在一种实施方式中,A为:

[0131]



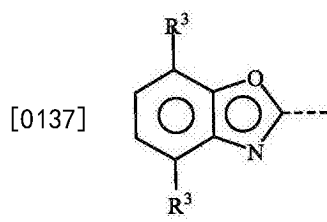
[0132] 其中R¹和R³在本文别处定义。

[0133] 在一种实施方式中,A为:



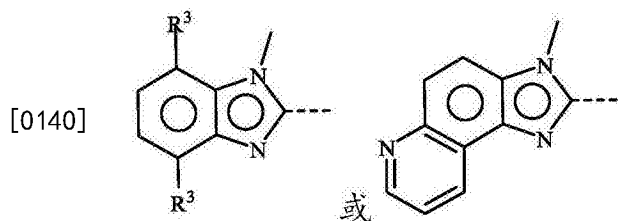
[0135] 其中R³在本文别处定义。

[0136] 在一种实施方式中,A为:



[0138] 其中R³在本文别处定义。

[0139] 在一种实施方式中,A为:



[0141] 其中R³在本文别处定义。

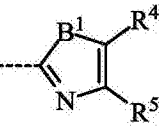
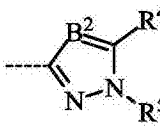
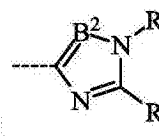
[0142] 在一种实施方式中,A可选地被多达三个取代基取代。在一种实施方式中,出现的多达三个取代A的R³不是氢。

[0143] 在一种实施方式中,每个R³独立地为氢、卤素、氰基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)氨基烷基、(C₁-C₆)杂烷基、芳基或杂芳基。在一种实施方式中,每个R³独立地为氢、卤素、氰基、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基。在一种实施方式中,每个R³独立地为氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃或OCF₃。在一种实施方式中,每个R³独立地为氢、F、Cl、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃或OCF₃。在一种实施方式中,每个R³独立地为氢、F、Cl、甲基、乙基或CF₃。在一种实施方式中,每个R³独立地为氢、Cl、甲基或CF₃。在一种实施方式中,每个R³独立地为氢或甲基。在一种实施方式中,出现的两个邻近的R³与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环或杂芳环(例如,可选地被取代的苯或吡啶)。

[0144] 在一种实施方式中, X为 CR^1 或N。在一种实施方式中, X为O、S、或 NR^2 。在一种实施方式中, X为O或 NR^2 。在一种实施方式中, R^1 为氢或甲基。在一种实施方式中, R^2 为氢或甲基。

[0145] 在一种实施方式中, Y为N。在一种实施方式中, Y为 CR^3 。在一种实施方式中, 每个 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、氯或 CF_3 。在一种实施方式中, 每个 R^3 独立地为氢或甲基。出现的一个Y可以与出现的另一个Y相同或不同。

[0146] 在一种实施方式中, Z为N。在一种实施方式中, Z为C。出现的一个Z可以与出现的另一个Z相同或不同。在一种实施方式中, 出现的两个Z中的一个为C, 另一个为N。在一种实施方式中, 出现的两个Z中的一个为N。在一种实施方式中, 出现的两个Z中的至少一个为N。在一种实施方式中, 出现的两个Z均为C。

[0147] 在一种实施方式中, B为 、 或  其中 B^1 、 B^2 、 R^4

和 R^5 在本文别处定义。在一种实施方式中, R^4 和 R^5 一起形成单环, B为双环系统。在一种实施方式中, R^4 和 R^5 一起形成多环, B为三环系统。

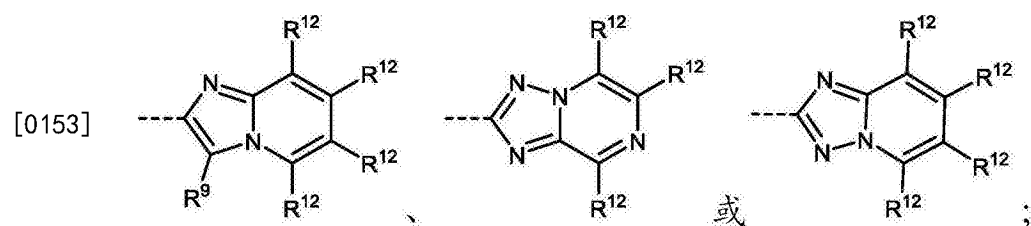
[0148] 在一种实施方式中, B^1 为 NR^8 , B^2 为 CR^9 或N。

[0149] 在一种实施方式中, B^1 为NH或 NCH_3 。在一种实施方式中, B^2 为CH或N。

[0150] 在一种实施方式中, B为双环。在一种实施方式中, B为三环。在一种实施方式中, B含有1至6个、1至5个、1至4个、2至6个、2至5个、2至4个、2至3个、3至4个或3至5个氮环原子。在一种实施方式中, B含有一个氮环原子。在一种实施方式中, B含有两个氮环原子。在一种实施方式中, B含有三个氮环原子。在一种实施方式中, B含有四个氮环原子。在一种实施方式中, B含有五个氮环原子。在一种实施方式中, B含有六个氮环原子。

[0151] 在一种实施方式中, B可选地被多达一个、多达两个、多达三个、多达四个、多达五个或多达六个取代基取代。在一种实施方式中, B可选地被一个或多个卤素、氰基或甲基取代。

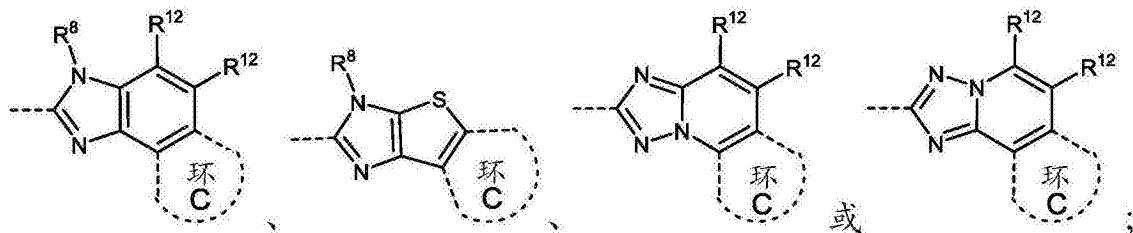
[0152] 在一种实施方式中, B为双环系统。在一种实施方式中, B为:



[0154] 其中 R^9 在本文别处定义; 每个 R^{12} 独立地为氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基; 其中每个 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基; 或当 R^{13} 和 R^{14} 均连接于一个氮原子时, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起形成3至10元环。

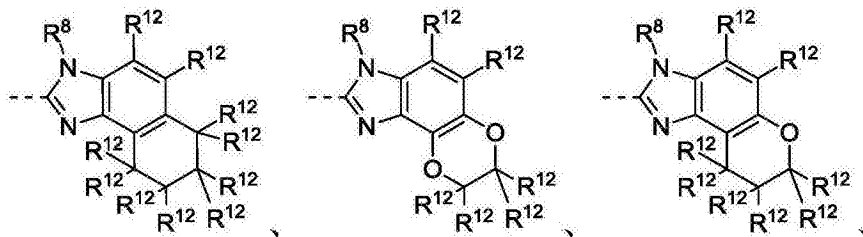
[0155] 在一种实施方式中, B为三环系统。在一种实施方式中, B为:

[0156]

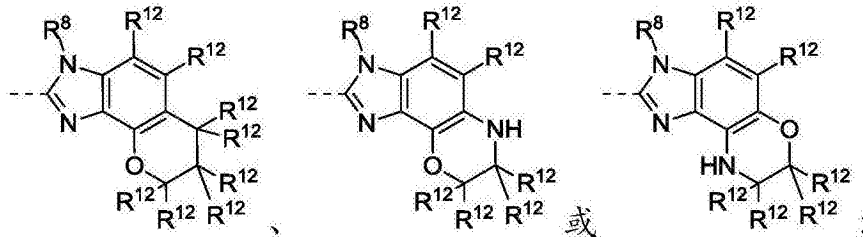


[0157] 其中 R^8 在本文别处定义；每个 R^{12} 独立地为氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；其中每个 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；或当 R^{13} 和 R^{14} 均连接于一个氮原子时， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起形成3至10元环；环C为5-元或6-元杂芳基环或5-至7-元环烷基或杂环基环。在一种实施方式中，环C为5-元或6-元杂芳基环（例如，可选地被取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑环）。在另一种实施方式中，环C为5-元至7-元环烷基或杂环基环（例如，可选地被取代的亚环己基或二氢呋喃环）。在一些实施方式中，杂环基环含有一至两个独立地选自N、O和S的杂原子。在又一种实施方式中，环C为6-元芳环（例如，可选地被取代的苯环）。在一种实施方式中，环C可选地被一个或多个 R^{12} 取代，其中 R^{12} 在本文别处定义。在具体的实施方式中， R^8 为氢或甲基。在具体的实施方式中， R^{12} 为氢。

[0158] 在一种实施方式中，B为：

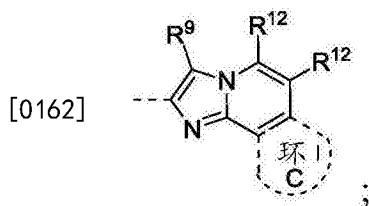


[0159]



[0160] 其中 R^8 和 R^{12} 在本文别处定义。

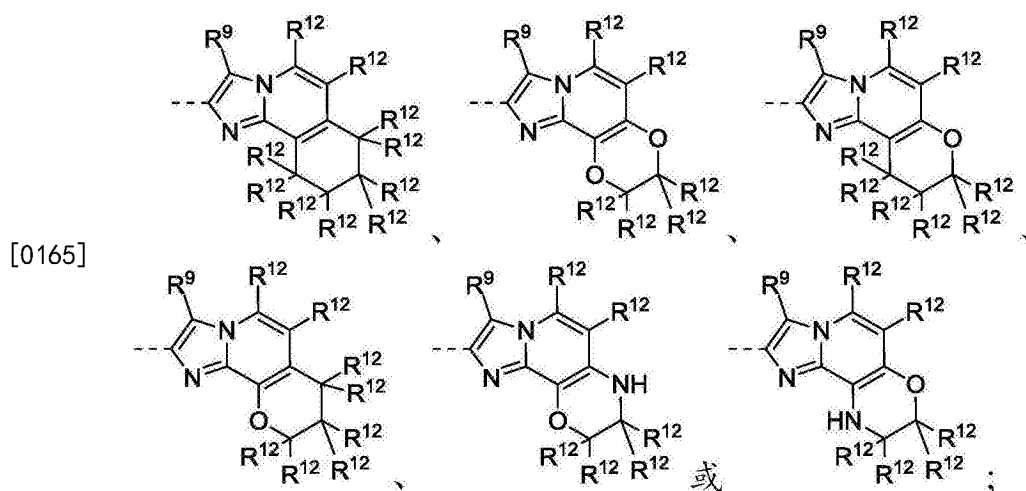
[0161] 在一种实施方式中，B为：



[0163] 其中 R^9 在本文别处定义；每个 R^{12} 独立地为氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；其中每个 R^{13}

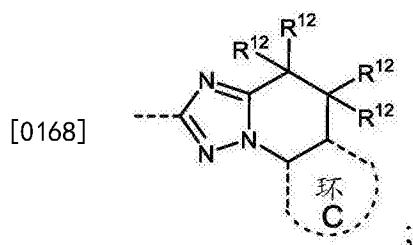
和 R^{14} 独立地为氢、芳基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；或当 R^{13} 和 R^{14} 均连接于一个氮原子时， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起形成3至10元环；环C为5-元或6-元杂芳基环或5-至7-元环烷基或杂环基环。在一种实施方式中，环C为5-元或6-元杂芳基环（例如，例如，可选地被取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑环）。在另一种实施方式中，环C为5-元至7-元环烷基或杂环基环（例如，可选地被取代的亚环己基或二氢呋喃环）。在一些实施方式中，杂环基环含有一至两个独立地选自N、O和S的杂原子。在又一种实施方式中，环C为6-元芳环（例如，可选地被取代的苯环）。在一种实施方式中，环C可选地被一个或多个 R^{12} 取代，其中 R^{12} 在本文别处定义。在具体的实施方式中， R^9 为氢或甲基。在具体的实施方式中， R^{12} 为氢。

[0164] 在一种实施方式中，B为：



[0166] 其中 R^9 和 R^{12} 在本文别处定义。

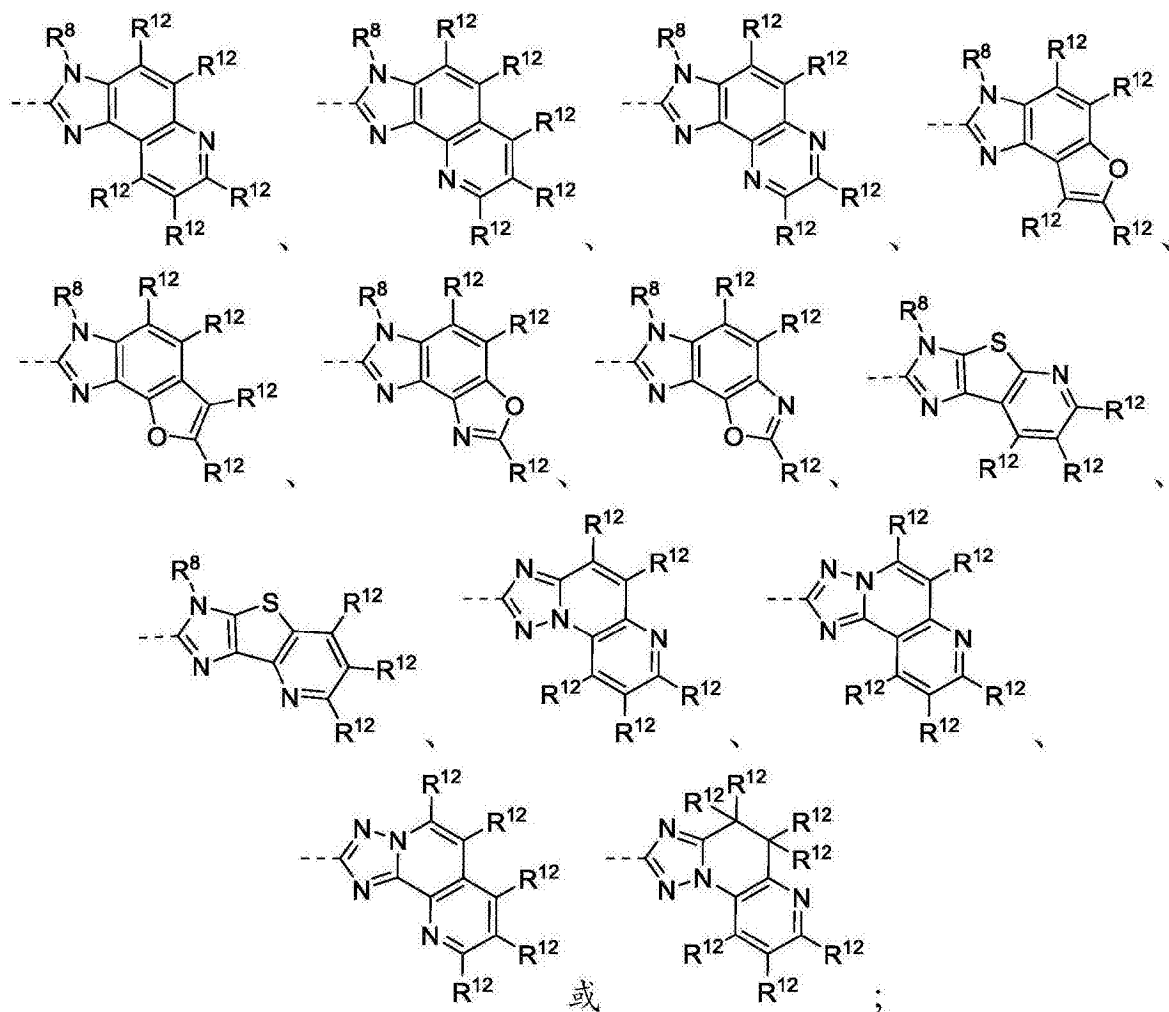
[0167] 在一种实施方式中，B为：



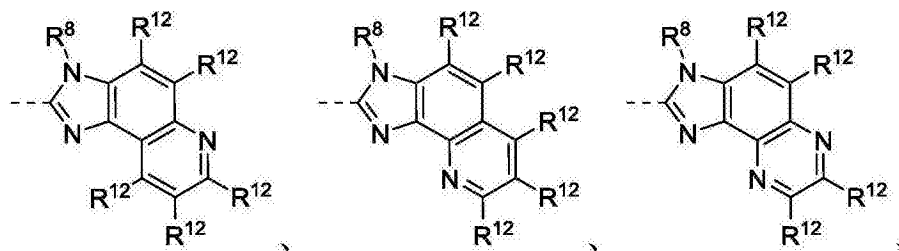
[0169] 其中每个 R^{12} 独立地为氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；其中每个 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；或当 R^{13} 和 R^{14} 均连接于一个氮原子时， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起形成3到10元环；环C为5-元或6-元杂芳基环、5-至7-元环烷基或杂环基环或6-元芳环。在一种实施方式中，环C可选地被一个或多个 R^{12} 取代，其中 R^{12} 在本文别处定义。

[0170] 在一种实施方式中，B为：

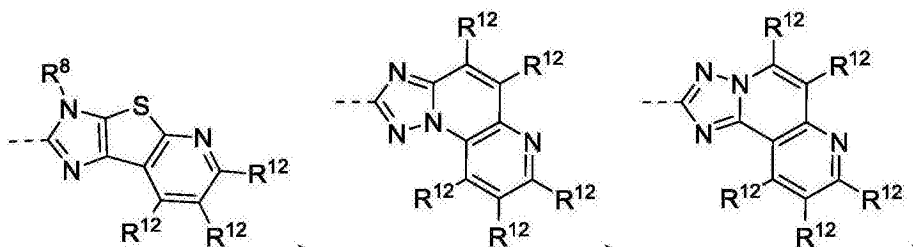
[0171]

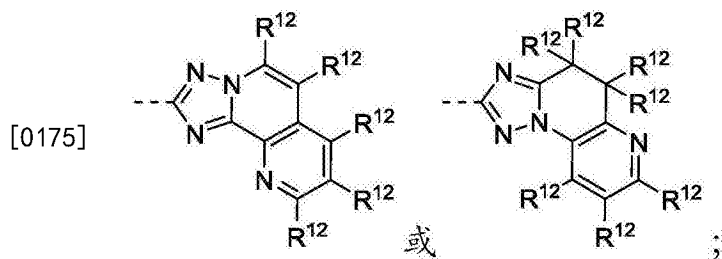
[0172] 其中 R^8 和 R^{12} 在本文别处定义。

[0173] 在一种实施方式中,B为:



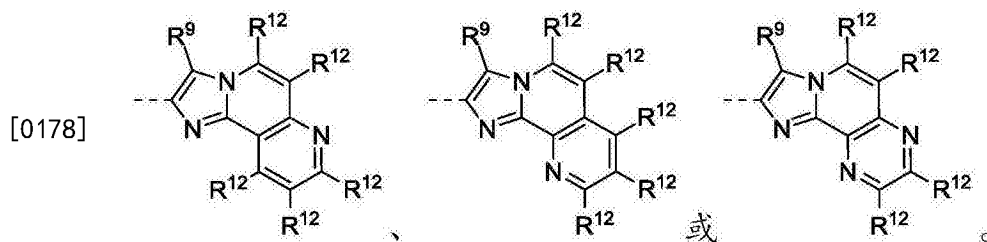
[0174]





[0176] 其中R⁸和R¹²在本文别处定义。

[0177] 在一种实施方式中,B为:

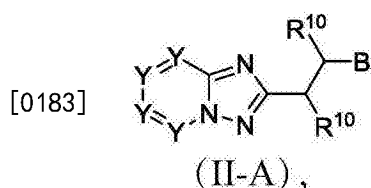


[0179] 其中R⁹和R¹²在本文别处定义。

[0180] 在一种实施方式中,每个R⁸和R¹²独立地为氢、卤素、氰基、烷基或烷氧基。在一种实施方式中,每个R⁸和R¹²独立地为氢、卤素(例如,F或Cl)、氰基、(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或CF₃)或(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基或OCF₃)。在一种实施方式中,每个R⁸和R¹²独立地为氢或甲基。在一种实施方式中,R⁸为氢或烷基。在一种实施方式中,每个R¹²独立地为氢、卤素、氰基、烷基或烷氧基(例如,-OR¹³)。在一种实施方式中,R⁸为氢或(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或乙基)。在一种实施方式中,每个R¹²独立地为氢、卤素(例如,F或Cl)、氰基、(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或CF₃)或(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基或OCF₃)。在一种实施方式中,R⁸为氢或甲基。在一种实施方式中,每个R¹²独立地为氢或甲基。在一种实施方式中,每个R⁹和R¹²独立地为氢、卤素、氰基、烷基或烷氧基。在一种实施方式中,每个R⁹和R¹²独立地为氢、卤素(例如,F或Cl)、氰基、(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或CF₃)或(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基或OCF₃)。在一种实施方式中,每个R⁹和R¹²独立地为氢或甲基。

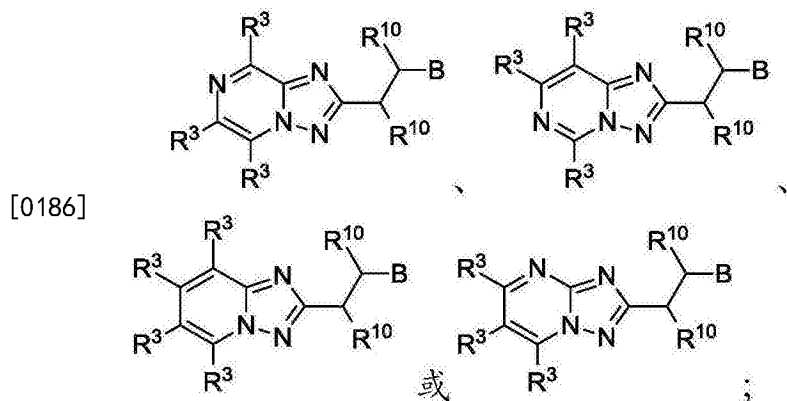
[0181] 在一种实施方式中,出现的两个R³与它们所连接的原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环,包括但不限于,可选地被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噻吩基或噻唑基、或5-元或6-元杂环基环。在一种实施方式中,出现的两个邻近的R³与它们所连接的原子一起形成芳环或杂芳环,包括但不限于,可选地被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噻吩基或噻唑基。在一种实施方式中,R⁴和R⁵与它们所连接的原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环,包括但不限于,可选地被取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噻吩基或噻唑基或5-元或6-元杂环基环。

[0182] 在一种实施方式中,本文提供了如式(II-A)的化合物:

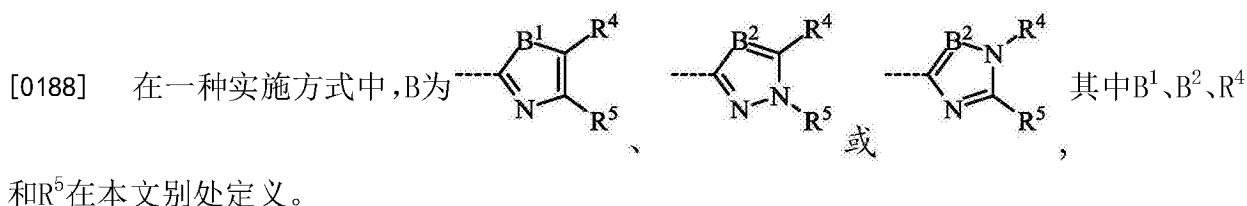


[0184] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y、R¹⁰和B在本文别处定义。

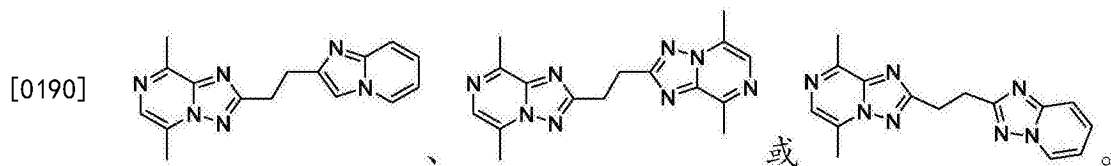
[0185] 在一种实施方式中,本文提供了下式的化合物:



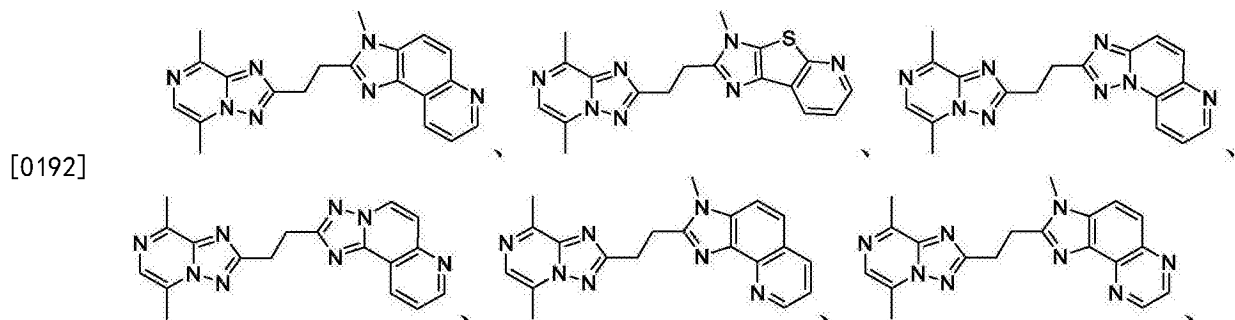
[0187] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 R^3 、 R^{10} 和B在本文别处定义。在具体的实施方式中,每个 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、 CF_3 或卤素。在具体的实施方式中, R^{10} 为氢。在具体的实施方式中, R^{10} 为氢或甲基。



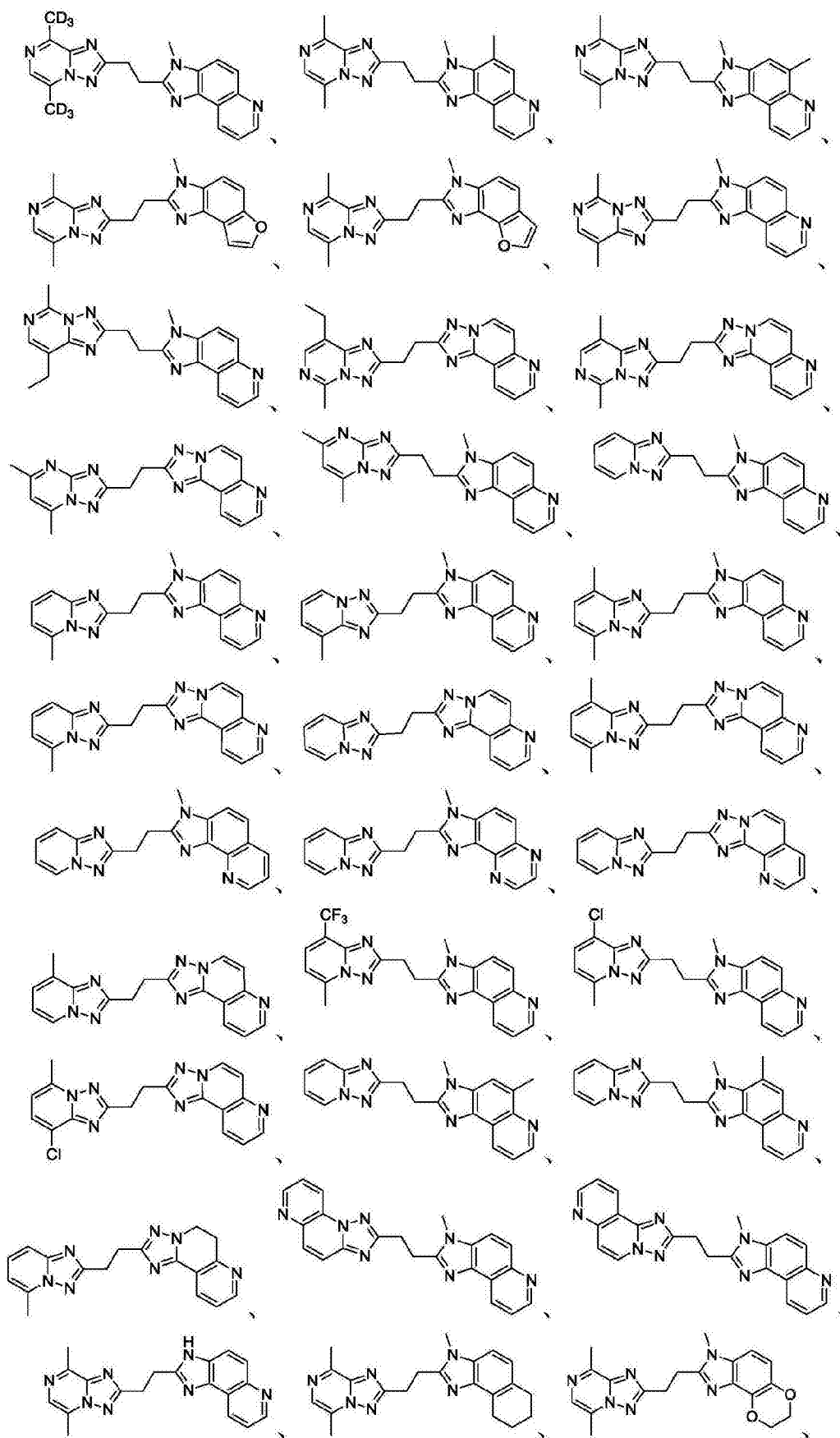
[0189] 在一种实施方式中,B为双环系统。实例包括但不限于:



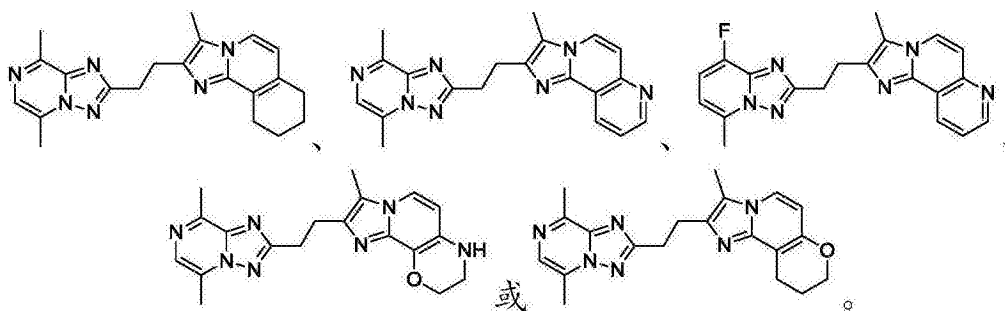
[0191] 在一种实施方式中,B为三环系统。实例包括但不限于:



[0193]

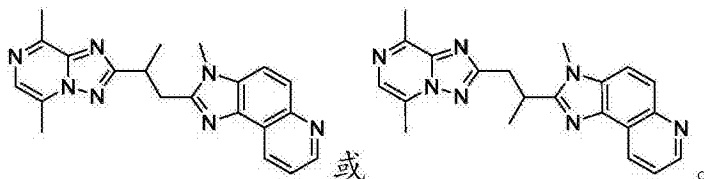


[0194]



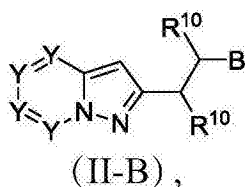
[0195] 在一种实施方式中,每个 R^{10} 独立地为氢或甲基。在一种实施方式中,至少一个 R^{10} 为甲基。实例包括但不限于:

[0196]



[0197] 在一种实施方式中,本文提供了式 (II-B) 的化合物:

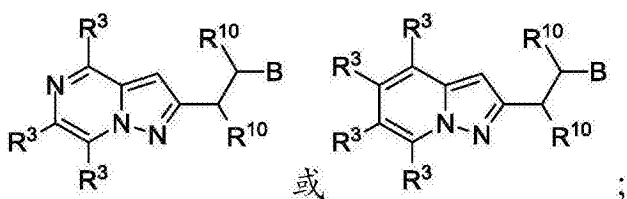
[0198]



[0199] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y、 R^{10} 和B在本文别处定义。

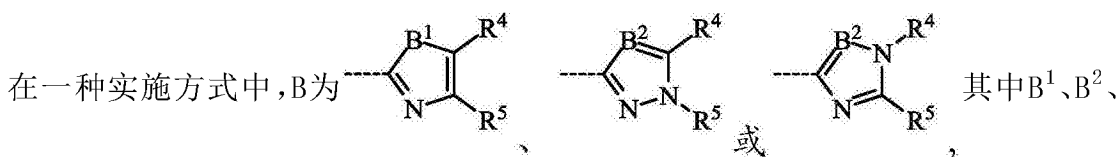
[0200] 在一种实施方式中,本文提供了下式的化合物:

[0201]

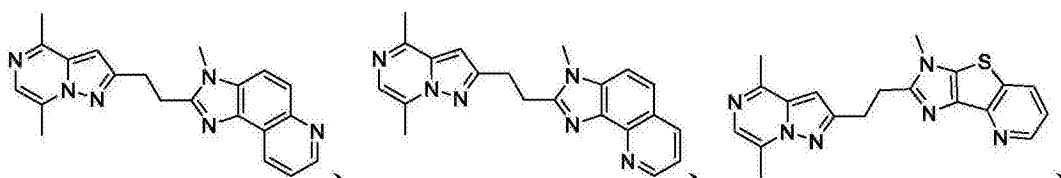


[0202] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中 R^3 、 R^{10} 和B在本文别处定义。在具体的实施方式中,每个 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、 CF_3 或卤素。在具体的实施方式中, R^{10} 为氢。在具体的实施方式中, R^{10} 为氢或甲基。

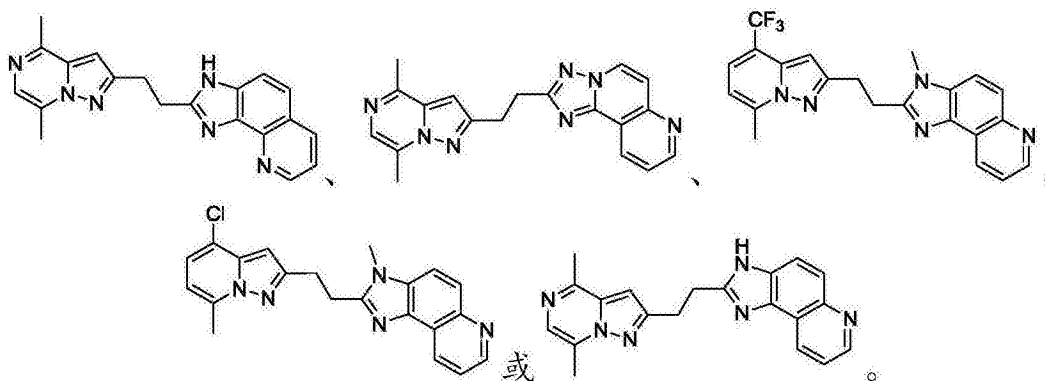
[0203]



[0204]

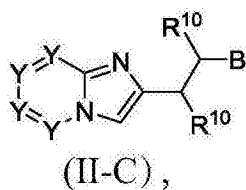


[0205]



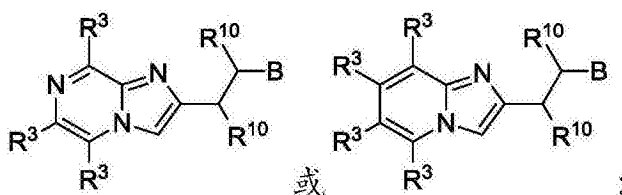
[0206] 在一种实施方式中,本文提供了式 (II-C) 的化合物:

[0207]

[0208] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y、R¹⁰和B如本文别处定义。

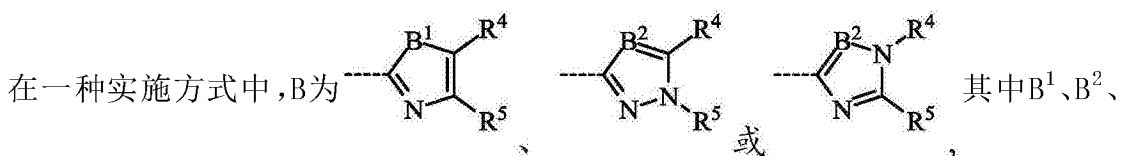
[0209] 在一种实施方式中,本文提供了下式的化合物:

[0210]



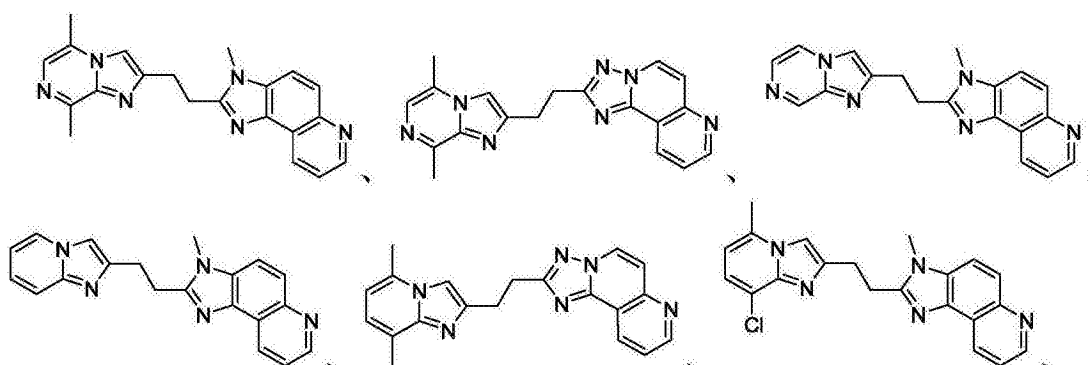
[0211] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R³、R¹⁰和B在本文别处定义。在具体的实施方式中,每个R³独立地为氢、甲基、乙基、CF₃或卤素。在具体的实施方式中,R¹⁰为氢。在具体的实施方式中,R¹⁰为氢或甲基。

[0212]

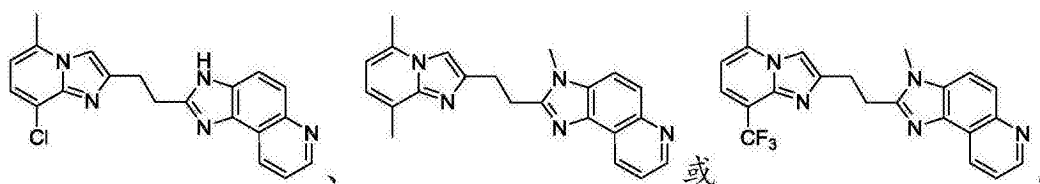


R⁴和R⁵在本文别处定义。在一种实施方式中,B为三环系统。实例包括但不限于:

[0213]

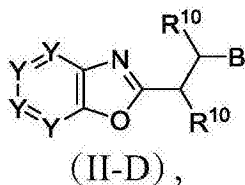


[0214]



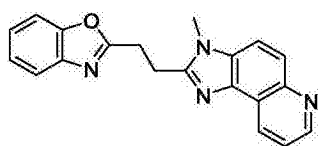
[0215] 在一种实施方式中,本文提供了式 (II-D) 的化合物:

[0216]



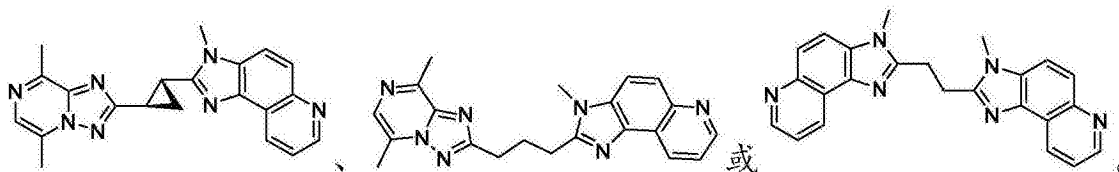
[0217] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y、R¹⁰和B在本文别处定义。在一种实施方式中,B为三环系统。实例包括但不限于:

[0218]



[0219] 在其他实施方式中,本文提供了式 (I) 的化合物,其中所述化合物为:

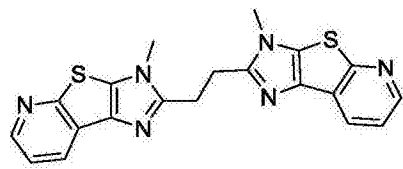
[0220]



[0221] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0222] 在其他实施方式中,本文提供了具有以下结构的化合物:

[0223]



[0224] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0225] 在一种实施方式中,R¹为(i)氢、卤素或氰基;或(ii)(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)氨基烷基、(C₁-C₆)杂烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基,其各自可选地被一个或多个R¹²取代,其中R¹²在本文中定义。

[0226] 在一种实施方式中,R²为(i)氢;或(ii)(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)杂烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基、其各自可选地被一个或多个R¹²取代,其中R¹²如本文所定义。

[0227] 在一种实施方式中,每个R³独立地为(i)氢、卤素或氰基; (ii) (C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)氨基烷基、(C₁-C₆)杂烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基,其各自可选地被一个或多个R¹²取代;或 (iii) 出现的两个邻近的R³与它们所连接的原子一起形成可选地被一个或多个R¹²取代的芳

环或杂芳环;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0228] 在一种实施方式中, R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起形成单环或多环芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环,其各自可选地被一个或多个 R^{12} 取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0229] 在一种实施方式中, R^6 为(i)氢、卤素或氰基;或(ii)(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)氨基烷基、(C_1 - C_6)杂烷基、(C_3 - C_6)环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基,其各自可选地被一个或多个 R^{12} 取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0230] 在一种实施方式中, R^7 为(i)氢;或(ii)(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_1 - C_6)杂烷基、(C_3 - C_6)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基,其各自被一个或多个 R^{12} 取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0231] 在一种实施方式中, R^8 为(i)氢;或(ii)(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_1 - C_6)杂烷基、(C_3 - C_6)环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基,其各自被一个或多个 R^{12} 取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0232] 在一种实施方式中, R^9 为(i)氢、卤素或氰基;或(ii)(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)氨基烷基、(C_1 - C_6)杂烷基、(C_3 - C_6)环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、巯基、亚磺酰基或磺酰基,其各自被一个或多个 R^{12} 取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0233] 在一种实施方式中,每个 R^{10} 独立地为氢、卤素或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_1 - C_6)烷基;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0234] 在一种实施方式中,每个 R^{11} 为氢或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_1 - C_6)烷基;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0235] 在一种实施方式中,每个 R^{12} 独立地为(i)氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;或(ii)可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(C_1 - C_{10})烷基、可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(C_1 - C_{10})杂烷基、可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(C_3 - C_{10})环烷基、可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(C_7 - C_{12})芳烷基、可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(C_3 - C_{12})杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(6至10元)芳基、(5至10元)杂芳基或可选地被一个或多个 R^{15} 取代的(3至12元)杂环基;其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 在本文中定义。

[0236] 在一种实施方式中,出现的每个 R^{15} 独立地为氢、可选地被一个或多个 R^{13} 取代的(C_1 - C_6)烷基、可选地被一个或多个 R^{13} 取代的(C_3 - C_6)环烷基、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 或 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;其中 R^{13} 和 R^{14} 在本文中定义。

[0237] 在一种实施方式中,每个 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)杂烷基、(C_3 - C_6)环烷基、(C_7 - C_{10})芳烷基、(C_3 - C_{12})杂芳烷基、(6至10元)芳基、(5至10元)杂芳基或(3至12元)杂环基;或当 R^{13} 和 R^{14} 均连接于一个氮原子时, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子一起形成3至10元环。

[0238] A 、 B 、 L 、 m 、 K 、 X 、 Y 、 Z 、 B^1 、 B^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和环 C 的任意组合都包括在本文公开内容中并具体地提供在本文中。

[0239] 应当指出的是,如果有一个描述的结构和描述该结构的化学名称,应更侧重于描

述的结构。此外,如果没有用例如粗体或虚线表示结构或部分结构的立体化学,那么该结构或部分结构应解释为包括所有其立体异构体。当本文提供的化合物含有烯基或亚烯基时,化合物可以作为几何(即,顺式/反式)异构体或几何(即,顺式/反式)异构体的混合物存在。

[0240] 当结构异构体可相互转化时,化合物可以作为互变异构体或互变异构体的混合物存在。在含有例如亚氨基、酮基或肟基的化合物中,这可以呈现质子互变异构的形式;或在含有例如芳香部分的化合物中呈现所谓的价互变异构形式。它遵循单一化合物可以显示一种以上类型的异构现象。

[0241] 除非另有规定,本文涉及的术语“化合物”,例如,式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)或(II-D)所示的化合物意在包括以下的一种或多种:该化合物的游离碱或其盐、立体异构体或两种或更多种立体异构体的混合物、固体形式(例如,晶体形式或无定形形式)或其两种或更多种固体形式的混合物,或其溶剂化物(例如,水合物)。在某些实施方式中,本文提及的术语“化合物”是指意在包括化合物的药学上可接受的形式,包括但不限于,游离碱、药学上可接受的盐、立体异构体或两种或更多种立体异构体的混合物、固体形式(例如,晶体形式或无定形形式)或其两种或更多种固体形式的混合物或其共晶。在一种实施方式中,本文涉及的术语“化合物”,例如式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)或(II-D)所示的化合物意在包括其溶剂化物(例如,水合物)。

[0242] 本文提供的化合物可以是对映异构纯的,如单一对映异构体或单一非对映异构体,或立体异构混合物,如非对映异构体的混合物,例如,外消旋混合物;或两种或更多种非对映异构体的混合物。在一些情况下,对于在体内发生差向异构化的化合物,本领域技术人员将认识到,给予(R)形式的化合物等同于给予(S)形式的化合物,反之亦然。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体合成、由手性起始原料不对称合成或对映体混合物的拆分,所述拆分例如通过手性色谱法、重结晶、拆分、形成非对映异构体盐或衍生成非对映异构体加合物然后分离。

[0243] 当本文提供的化合物含有酸性或碱性部分,其也可以作为药学上可接受的盐来提供(参见,例如,Berge等人,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19;和“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,”Stahl和Wermuth,Ed.;Wiley-VCH and VHCA,苏黎世,2002)。

[0244] 适用于制备药学上可接受的盐的酸包括但不限于,乙酸、2,2-二氯乙酸、乙酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸或乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、糖酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0245] 适用于制备药学上可接受的盐的碱包括但不限于,无机碱,如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,如伯胺、仲胺、叔胺和季胺、脂肪族胺和芳族胺,包括L-精氨酸、苄基胺、苄基青霉素、胆碱、二甲基乙醇胺、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、

二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)-吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、吡啶、喹核碱、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0246] 本文提供的化合物还可以作为前药提供,所述前药是化合物例如式I所示化合物的功能性衍生物,并且在体内容易转化为母体化合物。前药通常是有用的,这是由于在某些情况下,它们比母体化合物更容易给予。它们,例如,通过口服给予是生物可利用的,而母体化合物不可以。前药在药物组合物中也可以具有比母体化合物更高的溶解度。前药可以通过各种机制转化为母体药物,所述机制包括酶促过程和代谢水解。参见Harper, *Progress in Drug Research* 1962,4,221-294;Morozowich等人的“Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,”Roche Ed.,APHA Acad.Pharm.Sci.1977;“Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design,Theory and Application,”Roche Ed.,APHA Acad.Pharm.Sci.1987;“Design of Prodrugs,”Bundgaard,Elsevier,1985;Wang等人, *Curr.Pharm.Design* 1999,5,265-287;Pauletti等人, *Adv.Drug.Delivery Rev.*1997,27,235-256;Mizen等人, *Pharm.Biotech.*1998,11,345-365;Gagnault等人, *Pract.Med.Chem.*1996,671-696;Asgharnejad的“Transport Processes in Pharmaceutical Systems,”Amidon等人,Ed.,Marcell Dekker,185-218,2000;Balant等人, *Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet.*1990,15,143-53;Balimane和Sinko, *Adv.Drug Delivery Rev.*1999,39,183-209;Browne, *Clin.Neuropharmacol.*1997,20,1-12;Bundgaard, *Arch.Pharm.Chem.*1979,86,1-39;Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987,17,179-96;Bundgaard, *Adv.Drug Delivery Rev.*1992,8,1-38;Fleisher等人, *Adv.Drug Delivery Rev.*1996,19,115-130;Fleisher等人, *Methods Enzymol.*1985,112,360-381;Farquhar等人, *J.Pharm.Sci.*1983,72,324-325;Freeman等人, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*1991,875-877;Friis和Bundgaard, *Eur.J.Pharm.Sci.*1996,4,49-59;Gangwar等人, *Des.Biopharm.Prop.Prodrugs Analogs*,1977,409-421;Nathwani和Wood, *Drugs* 1993,45,866-94;Sinhbabu和Thakker, *Adv.Drug Delivery Rev.*1996,19,241-273;Stella等人, *Drugs* 1985,29,455-73;Tan等人, *Adv.Drug Delivery Rev.*1999,39,117-151;Taylor, *Adv.Drug Delivery Rev.*1996,19,131-148;Valentino和Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997,2,148-155;Wiebe和Knaus, *Adv.Drug Delivery Rev.*1999,39,63-80;和Waller等人, *Br.J.Clin.Pharmac.*1989,28,497-507。

[0247] 在一种实施方式中,本文提供的化合物是PDE酶的调节剂。在一种实施方式中,本文提供的化合物是PDE酶的抑制剂。在一种实施方式中,本文提供的化合物是PDE-10的抑制剂。在一种实施方式中,本文提供的化合物是PDE-10A的抑制剂。在一种实施方式中,本文提供的化合物是PDE-10的选择性抑制剂。在一种实施方式中,本文提供的化合物是PDE-10A的选择性抑制剂。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对本文别处提供的疾病的一个或多个动物模型中是有效的。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对本文别处提供的CNS疾病的一个或多个动物模型中是有效的。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性的一个或多个动物模型中是有效的,所述动物模型包括但不限于,回避性条件反应(CAR)试验,和在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性

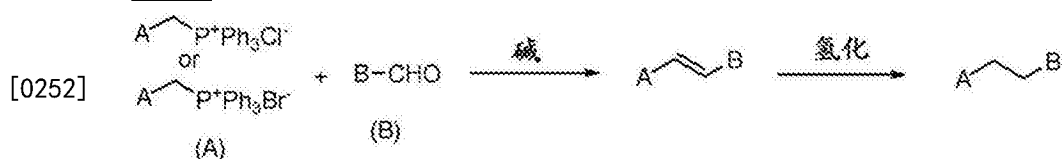
的本领域已知的任意其他动物模型中是有效的。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性的一个或多个动物模型中是有效的,所述动物模型包括但不限于,回避性条件反应(CAR)试验、前脉冲抑制(PPI)、PCP-诱导的兴奋性运动或本文别处提供的其他动物模型。在一种实施方式中,在体外试验(例如,PDE-10A抑制)或在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性(例如,CAR)的体内模型中有效的化合物被进一步优化,以提高在体外和体内试验中的效价和类药性质,如溶解度和亲脂性。在一种实施方式中,本文提供的化合物可用于治疗、预防或改善一种或多种精神分裂症的症状,包括阳性症状、阴性症状和认知症状。在一种实施方式中,本文提供的化合物在使用该化合物治疗的受试者中诱发更少的副作用,如体重增加。在一种实施方式中,本文提供的化合物在使用该化合物治疗的受试者中诱发更少的副作用,如锥体外副作用。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对肥胖、不希望的重量滞留或重量增加、代谢综合征、糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量受损或高血糖症的动物模型中是有效的,所述动物模型包括但不限于,体内葡萄糖耐量测试(GTT)、饮食诱导的肥胖模型、肥胖食物摄取模型和本领域已知的或本文别处提供的任意其他动物模型。在一种实施方式中,在体外试验(例如,PDE-10A抑制)或在针对肥胖、不希望的重量滞留或重量增加、代谢综合征、糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量受损或高血糖症的体内模型中有效的化合物被进一步优化,以提高在体外和体内试验中的效价和类药性质,如溶解度和亲脂性。

[0248] C. 合成方案

[0249] 以下方案提供了用于制备本文提供的化合物的示例性的合成方法。本领域普通技术人员应懂得可采用类似的方法来制备本文提供的化合物。换言之,本领域普通技术人员将认识到,可以采用对试剂、保护基、反应条件和反应顺序的合适的调整来制备需要的实施方式。反应的规模可以放大或减小以适应待制备材料的量。

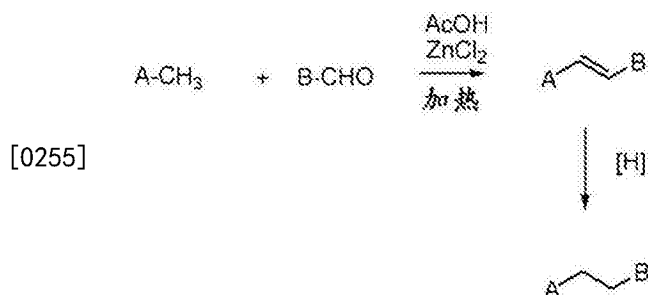
[0250] 在一种实施方式中,式(II)的化合物可以利用本领域已知的合适的起始原料按照方案1-4制备,和/或得自商业来源。在一种实施方式中,方案1-4的起始原料可以利用本领域已知的程序和条件,由市售的化合物制备。示例性的程序和条件在本文别处提供。

[0251] 方案1



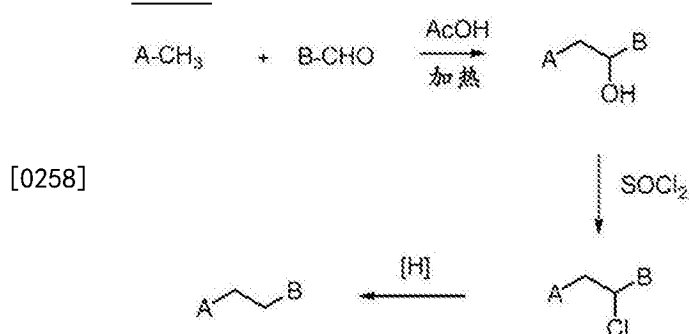
[0253] 在一种实施方式中,如方案1所示,在碱的存在下使合适的卤化三苯基膦(例如,取代的氯化或溴化甲基三苯基膦)与合适的醛或酮反应,产生取代的乙烯(方案1),所述乙烯进一步被还原(例如,通过氢化)产生取代的乙烷化合物。在一种实施方式中,可以使用本领域已知的程序和条件将A或B进一步转化为其他合适的A或B的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0254] 方案2



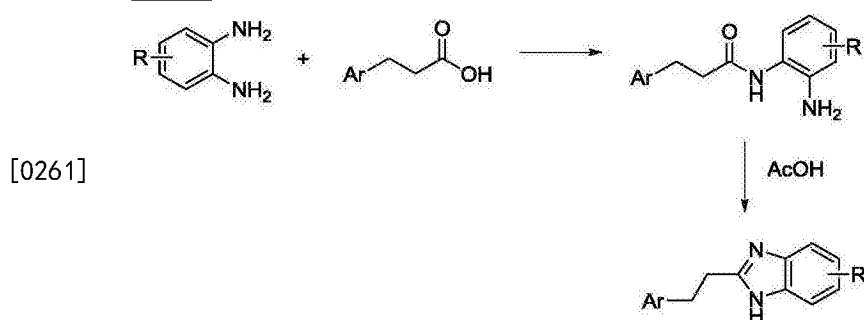
[0256] 在一种实施方式中,如方案2所示,在酸(例如,乙酸,氯化锌,加热)的存在下使合适的A-CH₃与合适的醛反应,得到取代的乙烯(方案2),所述乙烯可以进一步被还原(例如,通过氢化)产生取代的乙烷化合物。在一种实施方式中,可以使用本领域已知的程序和条件将A或B进一步转化为其他合适的A或B的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0257] 方案3



[0259] 在另一种实施方式中,如方案3所示,在酸(例如,乙酸,加热)的存在下使合适的A-CH₃与合适的醛反应,得到取代的羟基亚乙基化合物(方案3),将所述化合物进一步转化为相应的氯化物(例如,使用SOCl₂)并还原(例如,使用钯碳)以产生取代的乙烷化合物。在一种实施方式中,可以使用本领域已知的程序和条件,将A或B进一步转化为其他合适的A或B的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0260] 方案4



[0262] 在一种实施方式中,如方案4所示,在酰胺偶联条件下使合适的取代的二氨基芳基或取代的二氨基杂芳基与合适的取代的丙酸反应,产生相应的酰胺(方案4),所述酰胺在酸性条件下(例如,乙酸)环化得到取代的乙基-咪唑化合物。在一种实施方式中,二氨基芳基或二氨基杂芳基化合物被一个或多个R取代,所述R是合适的取代基,其可以是相同或不同的,并且出现的两个邻近的R可以与它们连接的原子一起形成环(芳基、杂芳基、杂环基、或环烷基环,其可选地如本文别处所定义地被取代)。在一种实施方式中,可以使用本领域已知的程序和条件,将Ar或R进一步转化为其他合适的Ar或R的实施方式(例如,取代基的转

化)。在一种实施方式中,咪唑环可以进一步被烷基化以产生N-取代的咪唑化合物。

[0263] 在其他实施方式中,可以使用下文中描述的一般程序制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序A制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序B制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序C制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序D制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序E制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序F制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序G制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序H制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序I制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序J制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序K制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序L制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序M制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序N制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序O制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序P制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序Q制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序R制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序S制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序T制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序U制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序V制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序W制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序X制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序Y制备本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用一般程序Z制备本文提供的化合物。

[0264] 在某些实施方式中,将本文提供的化合物制备成两种或更多种立体异构体或非对映异构体的混合物。在一种实施方式中,利用本领域技术人员已知的技术分离立体异构体或非对映异构体,所述技术包括但不限于手性柱色谱和通过与合适的手性反离子形成盐而进行手性拆分。在某些实施方式中,通过一个或多个立体选择性反应制备本文提供的化合物。在一些实施方式中,将本文提供的化合物制备成基本纯的立体异构体。

[0265] D. 使用方法

[0266] 1. PDE酶活性的调节

[0267] 在一种实施方式中,本文提供了将本文提供的化合物与PDE酶结合的方法,所述PDE酶如PDE-10,在一种实施方式中为PDE-10A。所述方法包括将PDE酶与本文提供的化合物接触。在一种实施方式中,使用体外结合试验评估与PDE酶的结合,所述体外结合试验如本领域已知的那些。

[0268] 在一种实施方式中,本文提供了调节(例如,抑制或增强)PDE酶活性的方法,所述PDE酶如PDE-10,在一种实施方式中为PDE-10A。在一种实施方式中,本文提供了抑制PDE酶活性的方法,所述PDE酶如PDE-10,在一种实施方式中为PDE-10A。在一种实施方式中,所述方法包括在体外或体内将PDE酶与本文提供的化合物接触,所述PDE酶如PDE-10A。在一种实施方式中,通过给予受试者治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体而将PDE酶与本文提供的化合物接触,所述PDE酶如PDE-10A。受试者可以是人类。在一种实施方式中,PDE酶为PDE-10。在一种实施方式中,PDE酶为PDE-10A。

[0269] 在其他实施方式中,本文提供的化合物抑制PDE酶的活性,所述PDE酶如PDE-10A。PDE活性的抑制可以使用本领域已知的试验来测量。在一些实施方式中,与未使PDE酶与本文提供的化合物接触的活性(例如,溶媒条件)相比,PDE酶的活性抑制或降低了约1%、约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约99%或约99%以上。在一种实施方式中,酶活性的抑制是剂量依赖性的。示例性试验方法包括但不限于,体外结合试验和体外功能试验。在一种实施方式中,功能试验利用表达所需PDE酶的合适的细胞系,所述PDE酶如PDE-10A。在一种实施方式中,功能试验利用通过使用合适的重组系统表达纯化的PDE酶。在一种实施方式中,PDE酶活性的抑制可以使用荧光试验评估,例如利用荧光素标记的cAMP/cGMP底物。在一种实施方式中,功能试验利用从合适的生物体的脑组织中分离的突触体。在一种实施方式中,试验在体内进行并且涉及使用本文提供的化合物治疗测试受试者(例如,啮齿动物)。在一种实施方式中,使用参比化合物或溶媒作为阳性或阴性对照来测试受试者。在一种实施方式中,试验之后是分离脑组织并离体分析脑组织中的底物浓度(例如,cAMP或cGMP)。在一种实施方式中,试验之后是分离脑微透析液并离体分析该微透析液中的底物浓度例如,cAMP或cGMP)。

[0270] 在某些实施方式中,本文提供了在受试者(例如,人类)内抑制PDE酶如PDE-10A活性的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一些实施方式中,当使用本文别处所述的试验测量时,PDE酶的活性被抑制了约1%、约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约99%或约99%以上。

[0271] 在一种实施方式中,本文提供了抑制PDE酶以提高环核苷酸底物的浓度的方法。在一种实施方式中,该方法包括将本文提供的化合物与细胞接触。在一种实施方式中,所述细胞为脑细胞,例如中型多棘神经元。在一种实施方式中,酶抑制发生在体外。在一种实施方式中,酶抑制发生在体内。因此,在某些实施方式中,本文提供了升高环核苷酸底物(例如,cAMP或cGMP)水平的方法,所述方法包括给予受试者(例如,人类)有效量的本文提供的化合物。

[0272] PDE酶的抑制可以例如通过利用表达某种类型的PDE酶如PDE-10A的细胞类型,以及适当标记的环核苷酸底物进行各种体外功能试验来显示。在一些实施方式中,本文提供的化合物在功能PDE抑制试验(如本文所描述的那些)中以剂量依赖性方式抑制PDE酶,EC₅₀为,例如约0.1nM至约10 μ M,约1nM至约1 μ M,约1nM至约500nM,以及约1nM至约100nM。在一种实施方式中,EC₅₀小于约0.01nM,小于约0.1nM,小于约1nM,小于约3nM,小于约10nM,小于约30nM,小于约100nM,小于约300nM,小于约1000nM,小于约3000nM,或小于约10000nM。在一种实施方式中,EC₅₀为约0.01nM、约0.1nM、约1nM、约3nM、约10nM、约30nM、约100nM、约300nM、约1000nM、约3000nM,或约10000nM。

[0273] 2. 疾病的治疗、预防和/或控制

[0274] 在一种实施方式中,本文提供了用于治疗、预防和/或控制各种疾病的方法,所述疾病包括中枢神经系统疾病,所述方法包括给予本文提供的化合物或组合物。在一种实施方式中,本文提供了用于治疗、预防和/或改善疾病(例如,CNS疾病)的一种或多种症状的方法,所述方法包括给予本文提供的化合物或组合物。在一种实施方式中,本文提供的疾病包括但不限于,精神分裂症、精神病、认知障碍、情绪障碍、抑郁症、注意缺陷障碍和神经退行性疾病。在一种实施方式中,疾病包括但不限于,神经性疾病、精神分裂症、精神分裂症相关

的疾病、精神分裂症谱系障碍、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、情感性精神分裂障碍、精神分裂症样障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想症、精神病、具有精神病构成的疾病、精神病性障碍、短暂性精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共有型精神障碍、物质诱发型精神障碍(例如,可卡因、酒精、安非他明)、由一般躯体状态引起的精神病、心理情感障碍、敌对行为、精神错乱、兴奋性精神病、抽动秽语综合征、躁狂症、器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫、焦虑不安、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、双相障碍、焦虑症、抑郁症、重度抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、心境恶劣、情感障碍、季节性情感障碍、强迫症、注意缺陷障碍(ADD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、眩晕、疼痛、神经性疼痛、伴有致敏的神经性疼痛、炎性痛、纤维肌痛、偏头痛、认知障碍、与精神分裂症相关的认知障碍、阿尔茨海默氏病中的认知缺陷、帕金森氏病中的认知缺陷、运动障碍、不宁腿综合症(RLS)、多发性硬化症、睡眠障碍、药物滥用或依赖(例如,尼古丁、可卡因)、成瘾、进食障碍、孤独症、肥胖症、不希望的重量滞留或重量增加、代谢综合征、糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量受损或高血糖症。在一种实施方式中,本文提供的疾病是本领域已知的影响中枢神经系统的疾病(即,CNS疾病)。

[0275] 在一种实施方式中,本文提供了在本领域已知的疾病模型中给予化合物的方法。在一种实施方式中,所述疾病模型是动物模型。在一种实施方式中,本文提供了在动物模型中给予本文提供的化合物的方法,所述动物模型可以预测在人类的某些疾病的治疗中的效果。所述方法包括在受试者中给予本文提供的化合物。在一种实施方式中,方法包括给予受试者治疗有效量的本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一种实施方式中,所述方法包括使用本文提供的化合物治疗测试受试者(例如,小鼠或大鼠)。在一种实施方式中,方法包括使用本文提供的化合物以及参比化合物治疗测试受试者(例如,小鼠或大鼠)。在一种实施方式中,本文提供的化合物的体内活性是剂量依赖性的。在一种实施方式中,不被特定的理论限制,本文提供的方法包括给予有效量的本文提供的化合物以在受试者中抑制PDE-10活性。在一种实施方式中,不被特定的理论限制,本文提供的方法包括给予有效量的本文提供的化合物以在受试者中抑制PDE-10A活性。

[0276] 在一种实施方式中,本文提供的化合物在一个或多个精神分裂症或精神病的动物模型中是有效的,所述模型如条件回避反应(CAR)、听觉门控(例如,安非他明诱导的听觉门控缺陷)、苯环利定(PCP)诱导的快速移动行为(hyperlocomotion)、兴奋剂诱导的快速移动行为/过动行为、PCP诱导的过动行为和安非他明诱导的过动行为。在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制由多巴胺释放剂如安非他明和/或NMDA受体拮抗剂如苯环利定(PCP)引起的探究行为活动性(exploratory locomotor activity)和/或过动行为。在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制条件回避反应。在一种实施方式中,本文提供的化合物在声惊吓反应模型的前脉冲抑制(PPI)中是有效的。在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制自发活动。在一种实施方式中,本文提供的化合物在治疗的受试者中提高认知功能。在一种实施方式中,本文提供的化合物在治疗的受试者中提高社交互动。在一种实施方式中,本文提供的化合物在治疗的受试者中提高社交认知。在一种实施方式中,本文提供的化合物在治疗的受试者中提高执行功能。在一种实施方式中,本文提供的化合物在治疗的受试者中导致帕金森氏病的副作用降低。在一种实施方式中,本文提供的化合物产生比其他治疗剂相

对低水平的僵住症。在一种实施方式中,本文提供的化合物在治疗的受试者中提供对神经元的神经元保护作用,如中型多棘神经元。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对亨廷顿氏病的纹状体喹啉酸损伤模型中是有效的。在一种实施方式中,本文提供的化合物在地佐环平诱导的活动过度和针对精神病的刻板嗅舔模型(stereotyped sniffing model)中是有效的。在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制阿扑吗啡诱导的攀爬。在一种实施方式中,本文提供的化合物在声惊吓反应的前脉冲抑制中抑制N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂诱导的缺陷。在一种实施方式中,本文提供的化合物提高基线感觉门控。在一种实施方式中,本文提供的化合物在社会方法/社会回避试验中提高社会性。在一种实施方式中,本文提供的化合物提高社交气味识别。在一种实施方式中,本文提供的化合物提高新物体识别。在一种实施方式中,本文提供的化合物在针对本文别处提供的疾病的疾病模型中是有效的,所述本文别处披露的疾病在本领域是已知的。参见,例如Grauer等人,Phosphodiesterase 10A Inhibitor Activity in Preclinical Models of the Positive,Cognitive,and Negative Symptoms of Schizophrenia,Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2009,331(2),574-90;Threlfell等人,Inhibition of Phosphodiesterase 10A Increases the Responsiveness of Striatal Projection Neurons to Cortical Stimulation,Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2009,328(3),785-95;Schmidt等人,Preclinical Characterization of Selective Phosphodiesterase 10A Inhibitors:A New Therapeutic Approach to the Treatment of Schizophrenia,Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2008,325(2),681-90。

[0277] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制各种疾病的方法,所述疾病包括但不限于,神经系统的疾病。在一种实施方式中,该方法包括给予受试者(例如,人)治疗或预防有效量的本文提供的组合物或化合物。在一种实施方式中,所述受试者是人。在一种实施方式中,所述受试者是动物。在一种实施方式中,本文提供的化合物在受试者中是脑高度渗透的。在某些实施方式中,本文提供的化合物的有效浓度小于10nM、小于100nM、小于1μM、小于10μM、小于100μM或小于1mM。在一种实施方式中,化合物的活性可以在如本文别处所述的或文献中已知的各种领域认可的动物模型中评估。

[0278] 在一种实施方式中,不被特定的理论限制,治疗、预防和/或控制是通过给予本文提供的化合物实现的,所述化合物在能够预测在人类中的功效的动物模型中已显示体内功效。

[0279] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制与以下相关的疾病的方法:CNS疾病、神经性疾病、精神分裂症、精神分裂症相关的疾病、精神分裂症谱系障碍、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、情感性精神分裂障碍、精神分裂症样障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想症、精神病、具有精神病构成的疾病、精神病性障碍、短暂性精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共有型精神障碍、物质诱发型精神障碍(例如,可卡因、酒精、安非他明)、由一般躯体状态引起的精神病、心理情感障碍、敌对行为、精神错乱、兴奋性精神病、抽动秽语综合征、躁狂症、器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫、焦虑不安、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、双相障碍、焦虑症、

抑郁症、重度抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、心境恶劣、情感障碍、季节性情感障碍、强迫症、注意缺陷障碍(ADD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、眩晕、疼痛、神经性疼痛、伴有致敏的神经性疼痛、炎性痛、纤维肌痛、偏头痛、认知障碍、与精神分裂症相关的认知障碍、阿尔茨海默氏病中的认知缺陷、帕金森氏病中的认知缺陷、运动障碍、不宁腿综合症(RLS)、多发性硬化症、睡眠障碍、药物滥用或依赖(例如,尼古丁、可卡因)、成瘾、进食障碍、孤独症、肥胖症、不希望的重量滞留或重量增加、代谢综合征、糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量受损或高血糖症,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,本文提供了治疗和/或控制选自以下的疾病的方法:精神分裂症、与精神分裂症相关的认知障碍、认知障碍、精神病、抑郁症和亨廷顿氏疾病,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0280] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制本文别处所提供的神经性疾病的方法,所述神经性疾病如精神分裂症、精神病、认知障碍、抑郁症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和注意缺陷多动障碍(ADHD)等,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0281] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制精神分裂症或精神分裂症相关的疾病的方法,所述疾病包括但不限于,精神分裂症谱系障碍、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症、情感性精神分裂障碍、精神分裂症样障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想症和精神病,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,本文提供的化合物治疗、预防和/或改善精神分裂症的一种或多种阳性症状。在一种实施方式中,本文提供的化合物治疗、预防和/或改善精神分裂症的一种或多种阴性症状。在一种实施方式中,本文提供的化合物治疗、预防和/或改善精神分裂症的一种或多种认知症状。

[0282] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制具有精神病成分的疾病的方法,所述疾病包括但不限于精神病性障碍、短暂性精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共有型精神障碍、物质诱发型精神障碍(例如,可卡因、酒精或安非他明)、由一般躯体状态引起的精神病、心理情感障碍、敌对行为、精神错乱、兴奋性精神病、抽动秽语综合征、躁狂症、器质性精神病和NOS精神病,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0283] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制认知障碍的方法,所述认知障碍包括但不限于,与精神分裂症相关的认知障碍、阿尔茨海默氏病中的认知缺陷、帕金森氏病中的认知缺陷,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0284] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制以下疾病的方法:情绪障碍、双相障碍、焦虑症、抑郁症、重度抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、心境恶劣、情感障碍、季节性情感障碍或强迫症,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0285] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制注意缺陷障碍(ADD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0286] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制神经退行性疾病的方法,所述神经退行性疾病包括但不限于亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/

或控制亨廷顿氏病的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0287] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制焦虑不安、创伤后应激障碍或行为障碍的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0288] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制痴呆症的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0289] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制眩晕的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0290] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制疼痛、神经性疼痛、伴有致敏的神经性疼痛、炎性痛、偏头痛或纤维肌痛的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0291] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制运动障碍或不宁腿综合症(RLS)的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0292] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制多发性硬化症、睡眠障碍、药物滥用或依赖(例如,尼古丁、可卡因)、成瘾、进食障碍或孤独症的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0293] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制与认知障碍相关的疾病的方法,所述疾病如与阿尔茨海默氏病相关的认知障碍、与帕金森氏病相关的认知障碍、与精神分裂症相关的认知障碍和注意缺陷多动障碍(ADHD)等,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。例如,不被特定理论限制,本文提供的化合物可以具有前认知作用,如被动回避、新物体识别、社交识别和注意力定势转移。此外,不被特定理论限制,本文提供的化合物可以改善社会记忆,提高环境获取和逆转东莨菪碱诱导的缺陷。本文提供的化合物还可以在被动回避记忆测试中逆转东莨菪碱诱导的缺陷。

[0294] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制精神病性障碍或精神病的方法,所述精神病性障碍或精神病包括但不限于,精神分裂症、妄想症和药物诱发的精神病,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0295] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制焦虑症的方法,所述焦虑症包括但不限于,恐慌和强迫症,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0296] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制运动障碍的方法,所述运动障碍包括但不限于帕金森氏病和亨廷顿氏病,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0297] 在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控制的本文提供的精神病性障碍包括但不限于,精神分裂症,例如偏执型、错乱型、紧张型、未分化型和/或残留型;精神分裂症样障碍;情感性精神分裂障碍,例如,妄想型和/或抑郁型;妄想症;物质诱发型精神障碍,例如,酒精、安非他明、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片类药物和/或苯环利定诱发的精神病;偏执型人格障碍;和分裂样人格障碍。

[0298] 在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控制的本文提供的运动障碍包括但不限于,亨廷顿氏病、与多巴胺激动剂治疗相关的运动障碍、帕金森氏病、不宁腿综合症和特发性震颤。

[0299] 在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控

制的本文提供的其他疾病包括但不限于,强迫症、抽动秽语综合征和抽动障碍。

[0300] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制焦虑症的方法,所述焦虑症包括但不限于,恐慌症、广场恐惧症、特定对象恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍和广泛性焦虑症,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0301] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制药物成瘾的方法,所述药物成瘾包括但不限于,酒精、安非他明、可卡因和/或阿片成瘾,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,本文提供的药物成瘾代表对药物的异常渴望并且其特征一般为动机性干扰如服用想要的药物的强迫症和强烈的药物渴求的发作。

[0302] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制包括注意力和/或认知缺陷的症状的疾病的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,本文提供的注意力和/或认知缺陷可以代表相对于在相同的一般群体和/或年龄组中的其他受试者,在特定受试者中的一个或多个认知方面的功能低于正常,例如,记忆、智力、学习能力和/或逻辑能力。在一种实施方式中,本文提供的注意力和/或认知缺陷代表在特定的亚群体中,一个或多个认知方面功能降低,例如,年龄相关性认知减退。

[0303] 在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控制的本文提供的包括注意力和/或认知缺陷症状的疾病包括但不限于,痴呆,例如阿尔茨海默氏病中的痴呆、多发梗死性痴呆、酒精中毒性痴呆、药物相关的痴呆、与颅内肿瘤相关的痴呆、与大脑创伤相关的痴呆、与亨廷顿氏病相关的痴呆、与帕金森氏病相关的痴呆或AIDS相关的痴呆;精神错乱;健忘症;创伤后应激障碍;智力迟钝;学习障碍,例如,阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍;注意力缺乏/多动症;和年龄相关性认知减退。

[0304] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制情绪障碍或情绪发作的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控制的本文提供的情绪障碍情绪发作包括但不限于,轻度、中度或严重类型的重度抑郁症发作;躁狂或混合情绪发作;轻度躁狂情绪发作;具有非典型特征的抑郁发作;具有忧郁症特征的抑郁发作;具有紧张性特征的抑郁发作;产后发作的情绪发作;中风后抑郁症;重度抑郁症;难治性抑郁症;心境恶劣障碍;轻度抑郁症;经前烦躁症;精神分裂症的精神病后抑郁症;叠加在精神病性障碍上的重度抑郁症,如妄想症或精神分裂症;双相障碍,例如,I型双相障碍、II型双相障碍和循环性情感障碍。

[0305] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防和/或控制神经退行性疾病或神经退行性病症的方法,所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控制的本文提供的神经退行性疾病或神经退行性病症代表由中枢神经系统中的神经元功能障碍和/或死亡导致的疾病或病症。可以通过给予防止处于危险的神经元功能障碍或死亡和/或提高受损的或健康神经元的功能以弥补由处于危险的神经元功能障碍或死亡导致的功能丧失的药物来促进这些疾病或病症的治疗。在一种实施方式中,可以使用本文提供的化合物或药物组合物治疗、预防和/或控制的本文提供的神经退行性疾病或神经退行性病症包括但不限于,帕金森氏病;亨廷顿氏病;痴呆,例如,阿尔茨海默氏病、多发梗死性痴呆、AIDS相关的痴呆和额颞痴呆;与大脑创伤相关的神经变性;与中风相关的神经变性;与脑梗死相关的神经变性;低血糖诱

发的神经变性；与神经毒素中毒相关的神经变性；和多系统萎缩。在一种实施方式中，本文提供的神经退行性疾病或神经退行性病症包括在受试者中的纹状体中型多棘神经元的神经变性。在一种实施方式中，神经退行性疾病或神经退行性病症为亨廷顿氏病。

[0306] 在一种实施方式中，本文提供了治疗、预防和/或控制以下疾病的方法：精神病性障碍、妄想症、药物诱发的精神病、焦虑症、运动障碍、情绪障碍、神经退行性疾病或药物成瘾，所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0307] 在一种实施方式中，本文提供了治疗、预防和/或控制神经性疾病的方法，所述神经性疾病包括但不限于，痴呆、阿尔茨海默氏病、多发梗死性痴呆、酒精中毒性痴呆、药物相关的痴呆、与颅内肿瘤相关的痴呆、与大脑创伤相关的痴呆、与亨廷顿氏病相关的痴呆、与帕金森氏病相关的痴呆或AIDS相关的痴呆、精神错乱、健忘症、创伤后应激障碍、智力迟钝；学习障碍、阅读障碍、数学障碍、书面表达障碍、注意力缺乏-多动症、年龄相关性认知减退、轻度、中度或严重类型的重度抑郁症发作、躁狂或混合情绪发作、轻度躁狂情绪发作、具有非典型特征的抑郁发作、具有忧郁症特征的抑郁发作、具有紧张性特征的抑郁发作、产后发作的情绪发作、中风后抑郁症、重度抑郁症、心境恶劣障碍、轻度抑郁症、经前烦躁症、精神分裂症的精神病后抑郁症、包括妄想症或精神分裂症的叠加在精神病性障碍上的重度抑郁症、双相障碍、I型双相障碍、II型双相障碍和循环性情感障碍、帕金森氏病、亨廷顿氏病、痴呆、阿尔茨海默氏病、多发梗死性痴呆、AIDS相关的痴呆、额颞痴呆、与大脑创伤相关的神经变性、与中风相关的神经变性、与脑梗死相关的神经变性、低血糖诱发的神经变性、与神经毒素中毒相关的神经变性、多系统萎缩、偏执型、错乱型、紧张型、未分化型或残留型精神分裂症、精神分裂症样障碍、妄想型或抑郁型情感性精神分裂障碍、妄想症、物质诱发型精神障碍、酒精、安非他明、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片类药物或苯环利定诱发的精神病、偏执型人格障碍和分裂样人格障碍，所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0308] 在一种实施方式中，本文提供了治疗、预防和/或控制神经性疾病的方法，所述神经性疾病包括但不限于，精神病性障碍、妄想症、药物诱发的精神病、焦虑症、运动障碍、情绪障碍、神经退行性疾病和药物成瘾，所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0309] 在一种实施方式中，本文提供了治疗、预防和/或控制药物滥用的方法，所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。例如，不被特定理论限制，本文提供的化合物可以改变大鼠中甲基苯丙胺的自我给药，因此本文提供的化合物可以改善对成瘾性药物的渴求。

[0310] 在一种实施方式中，本文提供了将本文提供的化合物用作精神兴奋剂的方法，所述精神兴奋剂可以缺少一般地与其他类型的精神兴奋剂相关的滥用倾向。

[0311] 在一种实施方式中，本文提供了治疗、预防和/或控制运动障碍的方法，所述运动障碍如帕金森氏病、L-多巴诱导的运动障碍、峰剂量运动障碍、不宁腿综合症(RLS)和亨廷顿氏病，所述方法包括给予受试者有效量的本文提供的化合物。

[0312] 在一些实施方式中，本文提供的化合物在至少一个模型中是有效的，所述模型可以用于测量化合物的活性并估计其在治疗CNS疾病中的功效。例如，本文提供的化合物在针对精神分裂症的至少一个模型中是有效的，所述模型例如条件性回避反应、安非他明诱导

的听觉门控缺陷、苯环利定诱导的兴奋性运动或活动过度,和安非他明诱导的活动过度模型。与溶媒处理的动物相比,当化合物在动物(例如,小鼠)中诱导统计学显著量的希望的反应时,该化合物是有效的。

[0313] 在其他实施方式中,本文提供了影响如本文别处所述的治疗效果的方法。所述方法包括给予受试者(例如,哺乳动物)治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。特定的治疗效果可以使用本领域已知的和本文描述的任意模型进行测量,所述模型涉及疾病的动物模型。

[0314] 在一些实施方式中,本文提供的神经性疾病是:抑郁症(例如,重度抑郁症、双相抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、心境恶劣和季节性情感障碍);认知缺陷;纤维肌痛;疼痛(例如,神经痛);睡眠相关疾病(例如,睡眠呼吸暂停、失眠症、嗜睡症、猝倒症),包括由精神疾病产生的睡眠疾病;慢性疲劳综合症;注意缺陷障碍(ADD);注意缺陷多动障碍(ADHD);不宁腿综合症;精神分裂症;焦虑症(例如,广泛性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症);强迫症;创伤后应激障碍;季节性情感障碍(SAD);经前烦躁症;绝经后血管舒缩症状(例如,潮红、盗汗);神经退行性疾病(例如,帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症);躁狂症;心境恶劣障碍;循环性情绪障碍;肥胖;和药物滥用或依赖(例如,可卡因成瘾、尼古丁成瘾)。在另一种实施方式中,本文提供的化合物用于治疗、预防和/或控制两种或多种病症/疾病,所述疾病是共病态的,如精神病和抑郁症。

[0315] 神经性疾病还可以包括大脑功能障碍,包括但不限于,老年性痴呆、阿尔茨海默氏型痴呆、认知、记忆力减退、健忘/健忘综合症、注意力降低、语言障碍、孤独症和多动症。

[0316] 神经性疼痛包括但不限于,疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、反射性交感性营养不良/灼痛或神经损伤、幻肢痛、腕管综合征和周围神经病变(如由慢性酒精使用导致的糖尿病性神经病变)。

[0317] 可以使用本文提供的方法、化合物和/或组合物治疗、预防和/或控制的其他示例性疾病和病症包括但不限于:肥胖、超重、代谢综合征、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、糖耐量受损和高血糖症。

[0318] 在一种实施方式中,神经性疾病是白天过度嗜睡。在另一种实施方式中,神经性疾病是认知障碍。在另一种实施方式中,神经性疾病是情绪障碍。在其他实施方式中,神经性疾病是运动障碍。在另一种实施方式中,神经性疾病是精神分裂症。在另一种实施方式中,神经性疾病是注意力障碍。在另一种实施方式中,神经性疾病是焦虑症。在另一种实施方式中,神经性疾病是癫痫。在另一种实施方式中,神经性疾病是精神病。在另一种实施方式中,神经性疾病是眩晕。在另一种实施方式中,神经性疾病是疼痛。在另一种实施方式中,神经性疾病是神经性疼痛。在另一种实施方式中,神经性疼痛是糖尿病性神经痛。

[0319] 在一种实施方式中,神经性疾病是神经退行性疾病。在一种实施方式中,神经退行性疾病是帕金森氏病。在另一种实施方式中神经退行性疾病是阿尔茨海默氏病。

[0320] 在一种实施方式中,本文描述的化合物治疗、预防和/或控制中枢神经疾病,而不引起对所述化合物的成瘾性。

[0321] 可以采用合适的给药途径向患者提供治疗或预防有效剂量的活性成分。例如,可以采用口服、粘膜(例如,鼻、舌下、颊、直肠、阴道)、肠胃外(例如,静脉内、肌肉内)、透皮和皮下途径。示例性的给药途径包括口服、透皮和粘膜。用于这样的途径的合适的剂型包括但

不限于,透皮贴剂、眼用溶剂、喷雾剂和气雾剂。透皮组合物也可以采取乳膏剂、洗剂和/或乳剂的形式,其可以包括在适当的粘合剂以应用于皮肤或可以包括在如用于该目的在本领域常规的基质或储库型的透皮贴剂中。示例性的透皮剂型是“储库型”或“基质型”贴剂,将其应用于皮肤并穿戴特定的一段时间,以允许所需量的活性成分的渗透。当必要时可以使用新的贴剂替换贴剂,以将活性成分持续给予患者。

[0322] 待给予患者以治疗、预防和/或控制本文所述的疾病的量将取决于多种因素,包括采用的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性,给药途径,给药时间,所采用的特定化合物的排泄率或代谢率,治疗的持续时间,与所采用的特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,年龄,性别,体重,疾病,一般健康状况和被治疗的患者的先前病史,和医疗领域熟知的类似因素。

[0323] 具有本领域一般技术的医生或兽医可以容易地确定和开具所需的有效量。例如,医生或兽医可以开始采用比所需的水平低的化合物的剂量以实现所需的治疗效果并逐渐增加剂量,直到实现希望的效果。

[0324] 一般而言,本文提供的合适的每日剂量是化合物的量,所述化合物的量是有效产生治疗或预防效果的最低剂量。这样的有效剂量将通常取决于上述因素。剂量可以配制成单一或多个单位剂量制剂。在一种实施方式中,每日以单一或分次剂量给予化合物。

[0325] 在一些实施方式中,本文公开的化合物可以与一种或多种第二活性剂组合使用,以治疗、预防和/或控制本文所述的疾病(例如,给予需要其的受试者)。在某些实施方式中,第二活性剂是抗精神病药。在某些实施方式中,第二活性剂是非典型的抗精神病药。在某些实施方式中,第二活性剂是用于治疗阿尔茨海默氏病的药物。在某些实施方式中,第二活性剂是胆碱酯酶抑制剂。在某些实施方式中,第二活性剂是抗抑郁药。在某些实施方式中,第二活性剂选自SSRI、SNRI和三环类抗抑郁药。在某些实施方式中,第二活性剂为鲁拉西酮、奥氮平、利培酮、阿立哌唑、氨磺必利、阿塞那平、布南色林、氯氮平、氯噻平、伊潘立酮、莫沙帕明、帕潘立酮、噻硫平、瑞莫必利、舍吲哚、舒必利、齐拉西酮、佐替平、哌马色林、洛沙平、多奈哌齐、利斯的明、美金刚胺、加兰他敏、他克林、安非他明、哌醋甲酯、阿托西汀、莫达非尼、舍曲林、氟西汀、文拉法辛、度洛西汀或L-DOPA。

[0326] 3. 药物组合物和剂型

[0327] 药物组合物可以用于单个、单一单位剂型的制备。本文提供的药物组合物和剂型包括本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、包合物或前药。药物组合物和剂型可以进一步包括一种或多种赋形剂。

[0328] 本文提供的药物组合物和剂型还可以包括一种或多种另外的活性成分(例如,本文别处提供的第二活性剂)。可选的第二或另外的活性成分的实例也公开于本文。

[0329] 本文提供的单一单位剂型适用于口服、经粘膜(例如,鼻、舌下、阴道、颊或直肠)、经肠胃外(例如,皮下、静脉、推注、肌内或动脉内)、局部(例如,滴眼液或其他眼用制剂)、透皮或经皮给予患者。剂型的实例包括但不限于:片剂;囊片剂;胶囊剂,如弹性软明胶胶囊;扁囊剂;糖锭剂;锭剂;分散剂;栓剂;粉末剂;气雾剂(例如,喷鼻剂或吸入剂);凝胶;适用于口腔或粘膜给予患者的液体剂型,包括混悬剂(例如,水性或非水性液体混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂)、溶液剂或酊剂;适用于肠胃外给予患者的液体剂型;适用于局部给药的滴眼剂或其他眼用制剂;和可以复溶以提供适用于肠胃外给予患者的液体剂型的无菌

固体(例如,晶体或无定形固体)。

[0330] 组合物、形状和剂型的类型通常根据其用途而有所不同。例如,用于疾病的急性治疗的剂型可以含有比用于相同疾病的慢性治疗的剂型更大量的一种或多种活性成分。类似的,肠胃外剂型可以含有比用于相同疾病的口服剂型更小量的一种或多种活性成分。特定剂型使用的这些和其他方式将彼此不同,并且对本领域技术人员是显而易见的。参照例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)。

[0331] 在一种实施方式中,药物组合物和剂型包括一种或多种赋形剂。合适的赋形剂为药学领域的技术人员熟知,并且本文提供了合适的赋形剂的非限定性实例。特定的赋形剂是否适合加入药物组合物或剂型中取决于本领域公知的多种因素,包括但不限于,剂型给予患者的方式。例如,口服剂型如片剂可以含有不适合用于肠胃外剂型中的赋形剂。特定赋形剂的适用性也可以取决于剂型中的具体活性成分。例如,一些活性成分的分解可以被某些赋形剂如乳糖加速,或当暴露于水中时。包括伯胺或仲胺的活性成分对这样的加速分解特别敏感。因此,提供了药物组合物和剂型,所述药物组合物和剂型含有很少,如果有的话,乳糖、其他单糖或二糖。如本文所使用,术语“不含乳糖”是指如果有的话,存在的乳糖的量不足以大幅提高活性成分的降解速率。

[0332] 不含乳糖的组合物可以包括本领域熟知的赋形剂,并列于例如美国药典 (USP) 25NF20 (2002) 中。一般而言,不含乳糖的组合物包括药学上相容的和药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。在一种实施方式中,不含乳糖的剂型包括活性成分、微晶纤维素、预胶化的淀粉和硬脂酸镁。

[0333] 由于水会促进一些化合物的降解,因此还提供了包括活性成分的无水药物组合物和剂型。例如,水的加入(例如,5%) 在药学领域被广泛接受作为模拟长期储存的手段,以确定随时间推移的特征如货架期或剂型的稳定性。参见, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热加速一些化合物的分解。由于在生产、处理、包装、储存、装运和使用制剂时通常会遇到水分和/或湿气,因此水对制剂的影响具有重要的意义。

[0334] 无水药物组合物和剂型可以使用无水或含有低水分的成分和低水分或低湿气条件来制备。如果预期在生成、包装和/或储存过程中大量接触水分和/或湿气,包括乳糖和至少一种包括伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选地是无水的。

[0335] 应对无水药物组合物进行制备和储存以保持其无水性质。因此,在一种实施方式中,使用已知放置暴露于水的材料包装无水组合物以使其可以包括在合适的配方试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于,密封金属箔、塑料、单位剂量的容器(例如,小瓶)、泡罩包装和条带包装。

[0336] 还提供了包括一种或多种降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。这样的化合物在本文中称为“稳定剂”,包括但不限于,抗氧化剂如抗坏血酸、pH缓冲剂或盐缓冲剂。

[0337] 与赋形剂的量和类型相似的是,在剂型中的活性成分的量 and 具体类型可以根据多种因素而有所不同,所述因素例如但不限于,其给予患者的途径。

[0338] 在其他实施方式中,剂型包括第二活性成分。第二活性剂的具体的量将取决于使用的具体药物、被治疗或控制的疾病或病症和本文提供的化合物的量,和同时给予患者的

任意可选的另外的活性剂。

[0339] (a) 口服剂型

[0340] 适用于口服给予的药物组合物可以作为离散的剂型提供,例如但不限于,片剂(例如,咀嚼片)、囊片剂、胶囊剂和液体剂(例如,调味糖浆)。这样的剂型含有预定量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员已知的药学方法制备。一般参见,Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)。

[0341] 本文提供的口服剂型是根据传统药物复合技术,通过将紧密混合物(intimate admixture)中的活性成分与至少一种赋形剂组合而制备的。赋形剂可以根据给药所需的制剂形式而采用各种形式。例如,适用于口服液体或气雾剂剂型的赋形剂包括但不限于,水、乙二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型(例如,粉末剂、片剂、胶囊剂和囊片剂)的赋形剂的实例包括但不限于,淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0342] 在一种实施方式中,口服剂型是片剂或胶囊剂,在这种情况下采用固体赋形剂。在另一种实施方式中,片剂可以通过标准水性或非水性技术包被。这些剂型可以通过任意药学方法制备。一般而言,通过以下步骤来制备药物组合物和剂型:均匀地和紧密地将活性成分和液体载体、磨碎的固体载体或两者混合,然后如果需要的话,将产物形成希望的外形。

[0343] 例如,片剂可以通过压制或模制制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒来制备,所述活性成分可选地与赋形剂混合。模制的片剂可以通过在合适的机器中模制粉末化的化合物的混合物来制备,所述化合物使用惰性液体稀释剂润湿。

[0344] 可以用于本文提供的口服剂型的赋形剂的实例包括但不限于,粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型中的粘合剂包括但不限于,玉米淀粉、马铃薯淀粉、或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐、粉末化的黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如,2208、2906、2910号)、微晶纤维素及其混合物。

[0345] 微晶纤维素的合适形式包括但不限于,作为AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(来自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)出售的材料,及其混合物。具体的粘合剂是作为AVICEL RC-581出售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103TM和Starch 1500LM。

[0346] 适用于本文提供的药物组合物和剂型的填充剂的实例包括但不限于,滑石粉、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末化的纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。在一种实施方式中,药物组合物中的粘合剂或填充剂以药物组合物或剂型的约50至约99的重量百分比存在。

[0347] 崩解剂可以用于组合物中以提供当暴露于水性环境中时崩解的片剂。含有过多崩解剂的片剂会在储存过程中崩解,而含有过少的那些不会以希望的速率崩解或在希望条件下崩解。因此,既不过多也过少的足量的崩解剂可以用于形成固体口服剂型,所述过多

或过少会有害地改变活性成分的释放。使用的崩解剂的量根据制剂的类型而有所不同,并且本领域一般技术人员容易辨别。在一种实施方式中,药物组合物包含约0.5至约15重量百分比的崩解剂,或包含约1至约5重量百分比的崩解剂。

[0348] 可以用于药物组合物和剂型中的崩解剂包括但不限于,琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预糊化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶及其混合物。

[0349] 可以用于药物组合物和剂型中的润滑剂包括但不限于,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸已知、琼脂及其混合物。另外的润滑剂包括,例如,sylloid硅胶(AEROSIL200,由W.R.Grace Co.of Baltimore,MD生产),合成硅胶的凝聚型气溶胶(由Degussa Co.of Plano,TX销售),CAB-O-SIL(由Cabot Co.of Boston,MA销售的焦化二氧化硅产品),及其混合物。如果使用的话,可以小于润滑剂所加入的药物组合物或剂型的约1重量百分比的量使用润滑剂。

[0350] 在一种实施方式中,固体口服剂型包括本文所提供的化合物,和可选的赋形剂,如无水乳酸、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶体无水二氧化硅和明胶。

[0351] (b) 控释剂型

[0352] 本文提供的活性成分可以通过控释方式或通过本领域技术人员熟知的递送装置给药。实例包括但不限于,在第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号和第5,733,566号美国专利中所描述的那些,将其内容以引用方式并入本文。这样的剂型可以使用例如,羟丙基纤维素,其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球或其组合,用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,以提供不同比例的希望的释放曲线。本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂,包括本文描述的那些,可以容易地选择与本文提供的活性剂使用。在一种实施方式中,提供了适用于口服给药的单一单位剂型,例如但不限于,适合控释的片剂、胶囊剂、软胶囊剂和囊片剂。

[0353] 在一种实施方式中,控释的药用物品的药物治疗比其非控释的对应物所实现的药物治疗提高。在另一种实施方式中,在医学治疗中的控释制剂的使用的特征是采用最小量的药物在最小量的时间内治疗或控制疾病。控释制剂的优点包括延长的药物活性,降低的给药频率和提高的患者依从性。此外,控释制剂可以用于影响作用的开始时间或其他特征,如药物的血药浓度,因此可以影响副(例如,不良)作用的发生。

[0354] 在另一种实施方式中,控释制剂设计为最初释放迅速产生所需的治疗或预防效果的药物(活性成分)量,并逐渐地和连续地释放其他药物量以在较长的一段时间维持该治疗或预防效果的水平。在一种实施方式中,为了在体内维持恒定的药物水平,药物可以从剂型中以一定速率释放,所述速率可以取代被代谢和从身体排泄的药物量。活性成分的控释可以被各种条件激发,所述条件包括但不限于,pH、温度、酶、水或其他生理条件或化合物。

[0355] (c) 肠胃外剂型

[0356] 肠胃外剂型可以通过各种途径给予患者,所述途径包括但不限于,皮下、静脉内

(包括推注)、肌内和动脉内。在一些实施方式中,肠胃外剂型的给药绕过患者的针对污染物的天然防御,因此,在这些实施方式中,肠胃外剂型是无菌的或能够在给予患者前灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于,随时用于注射的溶液剂,随时可溶解或混悬在药学上可接受的溶媒中而用于注射的干燥产品,随时用于注射的混悬剂,和乳剂。

[0357] 可以用于提供肠胃外剂型的合适的溶媒对于本领域技术人员是熟知的。实例包括但不限于:USP级注射用水;水性溶媒,例如但不限于,氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸林格氏注射液;与水混溶的溶媒,例如但不限于,乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性溶媒,例如但不限于,玉米油、棉籽油、花生油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0358] 提高本文公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物还可以加入到肠胃外剂型中。例如,环糊精及其衍生物可以用于提高本文所提供的化合物的溶解度。参见例如,第5,134,127号美国专利,将其内容以引用方式并入本文。

[0359] (d) 局部和粘膜剂型

[0360] 本文提供的局部和粘膜剂型包括但不限于,喷雾剂、气雾剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、滴眼剂或其他眼用制剂、或本领域技术人员已知的其他形式。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第16和第18版,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990);和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第4版,Lea&Febiger,Philadelphia(1985)。适用于在口腔内治疗粘膜组织的剂型可以配制成漱口水或口腔凝胶。

[0361] 可用于提供本文包括的局部和粘膜剂型的合适的赋形剂(例如,载体和稀释剂)和其他材料对于药学领域的技术人员是熟知的,并取决于给定的药物组合物或剂型应用的特定组织。在一种实施方式中,赋形剂包括但不限于,水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物,以形成无毒和药学上可接受的溶液剂、乳剂或凝胶剂。保湿剂或湿润剂也可以加入药物组合物和剂型中。另外的成分的实例在本领域是已知的。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版和第18版,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990)。

[0362] 也可以调节药物组合物或剂型的pH以提高一种或多种活性成分的递送。此外,可以调节溶剂载体的极性、其离子强度或渗透压以提高输送。化合物如硬脂酸盐也可加入药物组合物或剂型中以改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性以提高输送。在其他实施方式中,硬脂酸盐可以充当用于制剂的脂类溶媒,充当乳化剂或表面活性剂,或充当输送增强剂或渗透增强剂。在其他实施方式中,活性成分的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体可以用于进一步调节所产生组合物的性质。

[0363] 4. 试剂盒

[0364] 在一种实施方式中,本文提供的活性成分不同时或通过相同的给药途径给予患者。在另一种实施方式中,提供了可以简化合适量的活性成分的给予的试剂盒。

[0365] 在一种实施方式中,试剂盒包括本文提供的化合物的剂型。试剂盒还可以包括本文所述的一种或多种第二活性成分,或其药理学活性突变体或衍生物,或其组合物。

[0366] 在其他实施方式中,试剂盒还可以包括用于给予活性成分的装置。这样的装置的实例包括但不限于,注射器、点滴袋、贴剂和吸入器。

[0367] 试剂盒还可以包括用于移植的细胞或血液以及可以用于给予一种或多种活性成

分的药学上可接受的溶媒。例如,如果活性成分以必须复溶以肠胃外给药的固体剂型提供,试剂盒可以包括合适溶媒的密封容器,活性成分在所述容器中可以溶解以形成适用于肠胃外给予的无颗粒的无菌溶液。药学上可接受的溶媒的实例包括但不限于:USP级注射用水;水性溶媒,例如但不限于,氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸林格氏注射液;与水混溶的溶媒,例如但不限于,乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性溶媒,例如但不限于,玉米油、棉籽油、花生油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0368] VI. 实施例

[0369] 通过以下非限制性实例说明特定实施方式。

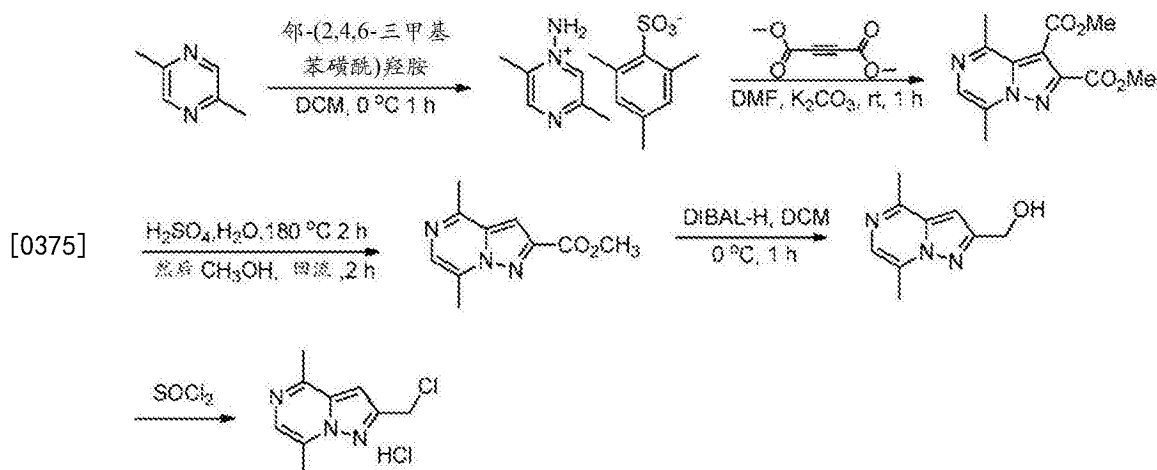
[0370] A. 化合物合成的一般程序

[0371] 在下面的实例中,除非另有说明,所有温度均以摄氏度陈述,所有的份数和百分数均以重量计。试剂可购自商业供应商,如Sigma-Aldrich®化学公司,除非另有说明,可以不经进一步纯化使用。试剂也可根据本领域技术人员已知的标准文献程序制备。溶剂可购自Aldrich,装在Sure-Seal®瓶里,直接使用。所有的溶剂可以用本领域技术人员已知的标准方法纯化,除非另有说明。

[0372] 下面所陈述的反应一般在环境温度下进行,除非另有说明。反应烧瓶配有橡胶隔垫,以便通过注射器引入底物和试剂。用玻璃支持的硅胶预制板进行分析薄层色谱(TLC),并用合适的溶剂比例(v/v)洗脱。通过TLC或液相色谱质谱(LCMS)检测反应,并以起始原料的消耗作为判断终止反应。TLC板的显色用UV光(波长254)进行,或用合适的TLC显色溶剂,如碱性KMnO₄水溶液,加热活化。使用硅胶60或不同的中压液相色谱(MPLC)系统(例如Biotage®或ISCO®分离系统)进行快速柱色谱(参见,例如,Still等,J.Org.Chem.,43:2923(1978))。

[0373] 下面实施例中的化合物结构,由以下方法中的一种或多种证实:质子磁共振波谱、质谱、元素微量分析和熔点。质子核磁共振谱(¹H NMR)使用NMR波谱仪测定,在一定的场强度下操作。化学位移被报告为从内标降低磁场的百万分之份数(ppm,δ),所述内标如四甲基硅烷(TMS)。可替代地,¹H NMR谱图以来自如下所述的氘化溶剂的残留质子信号作为参考:CDCl₃=7.25ppm;DMSO-d₆=2.49ppm;C₆D₆=7.16ppm;CD₃OD=3.30ppm。峰的多重性被指定如下:s,单峰;d,双峰;dd,双重双峰;t,三重峰;dt,双三重峰;q,四重峰;br,宽单峰;和m,多重峰。偶合常数以赫兹(Hz)表示。利用APCI或ESI电离质谱仪获得质谱(MS)数据。

[0374] 1. 一般程序A



[0376] a. 1-氨基-2,5-二甲基吡嗪-1-鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0377] 将2,5-二甲基吡嗪 (3.24g, 30.0mmol) 的二氯甲烷 (DCM) (30mL) 溶液冷却至0℃。加入邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺 (O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine) (12.9g, 60.0mmol) 的DCM (30mL) 溶液。在0℃下搅拌化合物1h。然后加入乙醚 (Et₂O) (150mL)。过滤并收集沉淀得到9.42g (97%产率) 标题化合物, 为白色固体。ESI MS: m/z 124.1 [M+H]⁺。

[0378] b. 4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,3-二羧酸二甲酯

[0379] 向1-氨基-2,5-二甲基吡嗪-1-鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (4.72g, 14.6mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (50mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (4.44g, 32.1mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。然后加入丁-2-炔二酸二甲酯 (1.87g, 13.2mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液。将产生的混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物倒入水 (400mL) 中, 用EtOAc (3×200mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 蒸发, 在硅胶上进行色谱分离, 用20%乙酸乙酯 (EtOAc) 在石油醚 (PE) 中的溶液为洗脱剂, 得到1.04g (27%产率) 标题化合物, 为黄色固体。ESI MS: m/z 124.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=0.8Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

[0380] c. 4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸甲酯

[0381] 搅拌4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,3-二羧酸二甲酯 (900mg, 3.42mmol) 在硫酸 (4mL) 和水 (1mL) 中的溶液并加热至180℃。在该温度下搅拌2小时后, 冷却反应混合物, 加入40mL甲醇 (MeOH)。将混合物在70℃下回流2小时。然后将混合物浓缩至干燥。用水处理残余物, 用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH 8, 然后用EtOAc萃取 (3×100mL)。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到560mg (80%产率) 标题化合物, 为黄色固体。ESI MS: m/z 206.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

[0382] d. (4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基) 甲醇

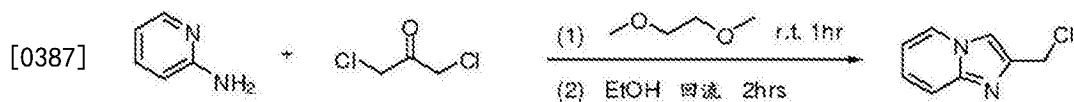
[0383] 将4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸甲酯 (62mg, 0.30mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液冷却至0℃。将二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) (1M于环己烷中的溶液, 1mL, 0.33mmol) 在5分钟内滴加到上述溶液中。滴加后, 将混合物在0℃下搅拌1小时。加入饱和氯化铵水溶液 (2mL) 淬灭反应。然后加入5mL饱和碳酸氢钠水溶液。用DCM (3×15mL) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 在硅胶上进行色谱分离, 用5% MeOH的DCM溶液作为洗脱剂得到41mg (77%产率) 的标题化合物, 为黄色固体。ESI MS: m/z 178.1 [M+H]⁺。¹H

NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.98 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

[0384] e. 2-(氯甲基)-4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪盐酸盐

[0385] 将(4,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(41mg, 0.23mmol)在氯化亚砷(2mL)中的溶液在室温下搅拌5分钟。将混合物浓缩至干燥得到53mg (100%产率)的标题化合物,为黄色固体。ESI MS: m/z 196.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

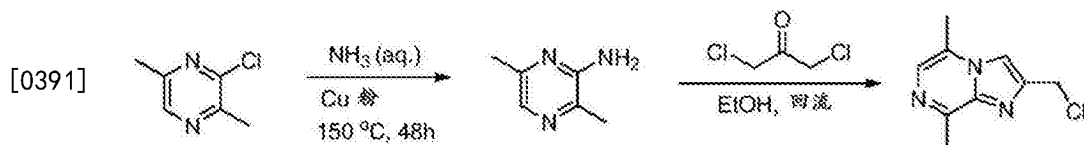
[0386] 2.一般程序B



[0388] a. 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0389] 向1,3-二氯丙烷-2-酮(1.40g, 11mmol)于1,2-二甲氧基乙烷(5mL)的溶液中加入吡啶-2-胺(0.94g, 10mmol)。固体立即溶解并观察到白色沉淀。将混合物在室温下搅拌1小时,然后冷却至0℃下20分钟。过滤产生的混合物得到白色固体。将沉淀悬浮于乙醇(EtOH)(40mL)中并加热回流得到澄清溶液。回流2小时后,减压浓缩反应混合物。将残余物溶于水中,加入饱和 NaHCO_3 水溶液调节pH至 ~ 7.0 。在加入过程中形成白色悬浮液。将产生的混合物搅拌20分钟然后过滤得到标题化合物,为白色固体(0.5g, 30%产率)。ESI MS: m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H)。

[0390] 3.一般程序C



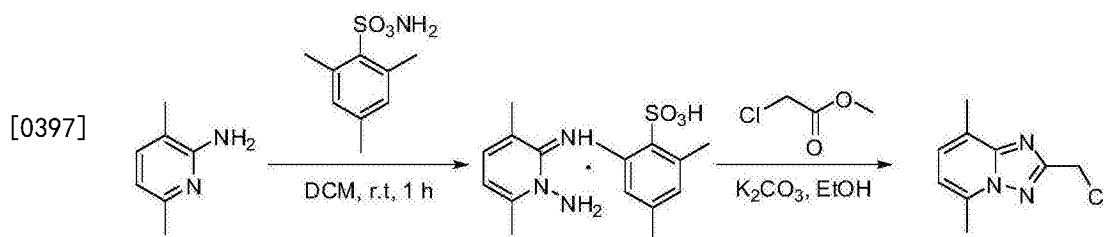
[0392] a. 3,6-二甲基吡嗪-2-胺

[0393] 向100mL高压容器装入3-氯-2,5-二甲基吡嗪(25.0g, 176mmol)、 NH_3 (aq. 25~28% w/w, 80mL)和铜粉(1.69g, 26.4mmol)并密封该高压容器。将产生的混合物加热至150℃并剧烈搅拌48小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用盐水(100mL)稀释残余物并用EtOAc (4 $\times$ 100mL)萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的萃取液,过滤,并减压浓缩。用PE洗涤残余物得到标题化合物,为淡黄色固体(17.6g, 产率81%)。ESI MS: m/z 124 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0394] b. 2-(氯甲基)-5,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0395] 向3,6-二甲基吡嗪-2-胺(1.0g, 8.1mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中加入1,3-二氯丙-2-酮(1.03g, 8.1mmol)。将反应混合物回流搅拌1小时。然后除去溶剂。用反向柱色谱纯化产物得到标题化合物,为棕色固体(570mg, 产率85%)。ESI MS: m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

[0396] 4.一般程序D



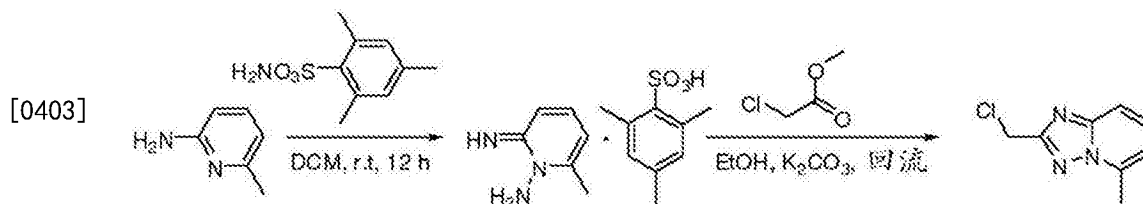
[0398] a. 1-氨基-3,6-二甲基吡啶-2(1H)-亚胺肼-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0399] 将邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(5.3g, 24.6mmol)于DCM(20mL)中的溶液缓慢加入到3,6-二甲基吡啶-2-胺(1.0g, 8.2mmol)于DCM(5mL)中的溶液中。逐渐形成黄色沉淀, 搅拌1小时后, 过滤并收集沉淀, 不经进一步纯化用于下一步。ESI MS:m/z 138[M+H]⁺。

[0400] b. 2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶

[0401] 将1-氨基-3,6-二甲基吡啶-2(1H)-亚胺肼-2,4,6-三甲基苯磺酸酯(来自前一步的粗产物, 8.2mmol)、2-氯乙酸甲酯(1.78g, 16.4mmol)和碳酸钾(2.26g, 16.4mmol)于EtOH(30mL)中的混悬液在80℃下搅拌16小时。冷却至室温后, 浓缩反应混合物, 用硅胶柱色谱纯化残余物(用20%v/v EtOAc在PE中的溶液洗脱)得到标题化合物(920mg, 产率36%, 2步)。ESI MS:m/z 196, 198[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 6.77(d, J=7.2Hz, 1H), 4.85(s, 2H), 2.74(s, 3H), 2.62(s, 3H)。

[0402] 5. 一般程序E



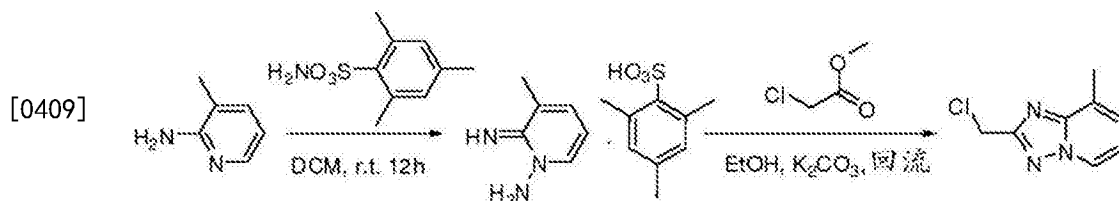
[0404] a. 1-氨基-6-甲基吡啶-2(1H)-亚胺肼-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯

[0405] 将邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(6.45g, 30.0mmol)于DCM(30mL)在室温下搅拌, 然后缓慢加入2-氨基-6-甲基吡啶(1.08g, 10.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时, 过滤以移除溶剂。收集黄色固体, 不经进一步纯化用于下一步。ESI MS:m/z 124[M+H]⁺。

[0406] b. 2-(氯甲基)-5-甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶

[0407] 将1-氨基-6-甲基吡啶-2(1H)-亚胺肼-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯(520mg, 来自前一步的粗产物, 1.61mmol)、2-氯乙酸甲酯(700mg, 7.80mmol)和碳酸钾(444mg, 3.22mmol)于EtOH(10mL)中的混悬液在80℃下搅拌16小时。冷却至室温后, 浓缩反应混合物并用硅胶柱色谱纯化(用EtOAc的PE溶液洗脱, 梯度从17%至30%)得到标题化合物(290mg, 产率84%)。ESI MS:m/z 182, 184[M+H]⁺。

[0408] 6. 一般程序F



[0410] a. 1-氨基-3-甲基吡啶-2(1H)-亚胺肼-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯

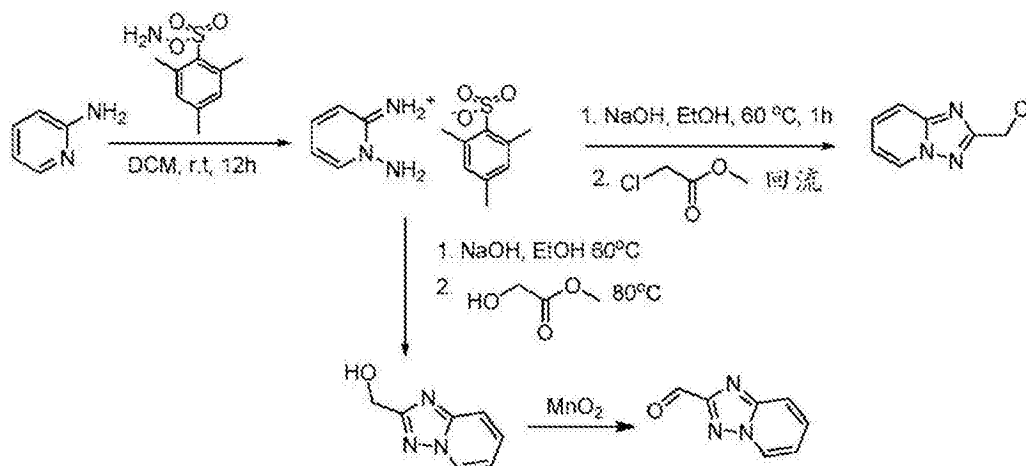
[0411] 将邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(6.45g, 30.0mmol)于DCM(30mL)的溶液在室

温下搅拌,然后加入2-氨基-3-甲基吡啶(1.08g,10.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,真空下移除溶剂,粗产物不经进一步纯化用于下一步。ESI MS:m/z 124[M+H]⁺。

[0412] b. 2-(氯甲基)-8-甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶

[0413] 将1-氨基-3-甲基吡啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯(630mg,来自前一步的粗产物,1.95mmol)、2-氯乙酸甲酯(423mg,3.90mmol)和碳酸钾(540mg,3.9mmol)于EtOH(10mL)中的混悬液在80℃下搅拌4小时。冷却至室温后,浓缩反应混合物并用硅胶柱色谱纯化残余物(用25%v/v EtOAc的PE溶液洗脱)得到标题化合物(95mg,产率27%)。ESI MS:m/z 182,184[M+H]⁺。

[0414] 7. 一般程序G



[0416] a. 1-氨基吡啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0417] 将吡啶-2-胺(6.6g,20.0mmol)于DCM(15mL)中的混合物在室温下搅拌,并缓慢加入邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(1.0g,10.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,并在真空下除去溶剂。粗产物不经进一步纯化用于下一步。ESI MS:m/z 110[M+H]⁺。

[0418] b. 2-(氯甲基)-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶

[0419] 将1-氨基吡啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯(来自前一步的粗产物)和氢氧化钠(NaOH)(0.55g,13.8mmol)于EtOH(30mL)中的混合物在60℃下搅拌1小时,然后加入2-氯乙酸甲酯(1.12g,10.4mmol)。将反应混合物回流4小时,然后除去溶剂。用硅胶柱色谱纯化产物(用20%v/v EtOAc的PE溶液)得到标题化合物(512mg,产率:29%,2步)。ESI MS:m/z 168[M+H]⁺。

[0420] c. [1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲醇

[0421] 向1-氨基吡啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯(1.24g,4mmol)于EtOH(15mL)中的溶液中加入NaOH(320mg,8mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌1小时。加入2-羟基乙酸甲酯(720mg,8mmol)并将混合物加热至80℃并搅拌3小时。将产生的混合物冷却至室温并减压浓缩。用水(10mL)洗涤残余物,用DCM(15mL×3)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到标题化合物为淡黄色固体(350mg,59%产率)。ESI MS:m/z 150[M+H]⁺。

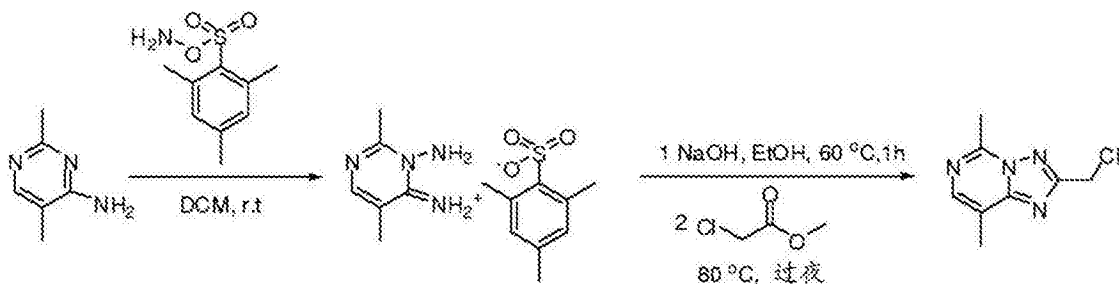
[0422] d. [1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛

[0423] 向[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲醇(0.35g,2.3mmol)于EtOH(50mL)中的溶液中加入氧化锰(IV)(1.02g,11.5mmol)。将混合物回流2天。冷却至室温后,用硅藻土过

滤混合物。浓缩滤液,用反向柱色谱纯化残余物(用含有0.01% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的10%v/v乙腈水溶液洗脱)得到标题化合物(0.15g,43%产率),为白色固体。ESI MS: m/z 148 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0424] 8.一般程序H

[0425]



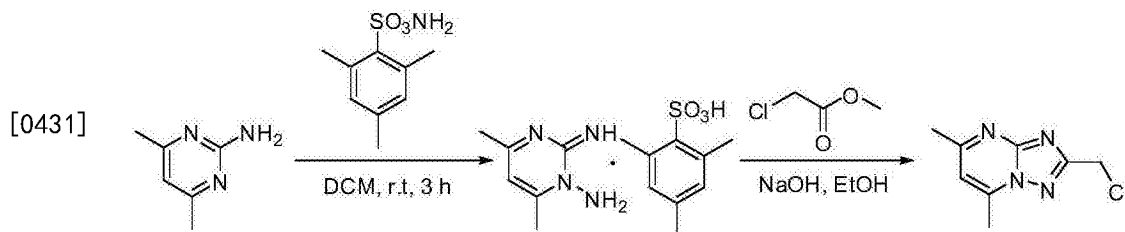
[0426] a. 3-氨基-2,5-二甲基嘧啶-4(3H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0427] 将2,5-二甲基嘧啶-4-胺(15.2g,49.0mmol)于DCM(30mL)中的混合物在室温下搅拌,并缓慢加入邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(2.0g,16.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,然后减压除去溶剂。粗产物不经进一步纯化用于下一步。ESI MS: m/z 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0428] b. 2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-f]嘧啶

[0429] 将3-氨基-2,5-二甲基嘧啶-4(3H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯(来自前一步的粗产物)、NaOH(1.33g,33.1mmol)于EtOH(100mL)中的混合物在60℃下搅拌1小时,然后加入2-氯乙酸甲酯(10.8g,99.3mmol)。搅拌反应混合物并回流过夜,然后减压除去溶剂。用硅胶柱纯化产物(用20%v/v EtOAc的PE溶液洗脱)得到标题化合物(72mg,产率2%,2步)。ESI MS: m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0430] 9.一般程序I



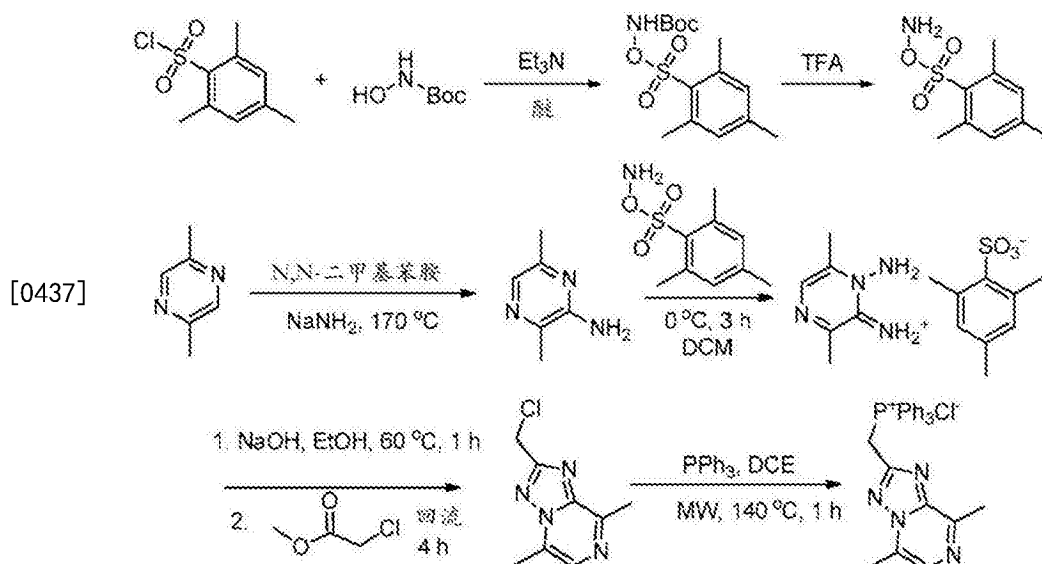
[0432] a. 1-氨基-4,6-二甲基嘧啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯

[0433] 将邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(1.65g,7.65mmol)于DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌,并缓慢加入4,6-二甲基嘧啶(0.313g,2.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后减压除去溶剂,粗产物不经进一步纯化用于下一步。ESI MS: m/z 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0434] b. 2-(氯甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]嘧啶

[0435] 将1-氨基-4,6-二甲基嘧啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯(来自前一步的粗产物,2.55mmol)、2-氯乙酸甲酯(550mg,5.10mmol)和NaOH(410mg,10.20mmol)于EtOH(10mL)中的混悬液在80℃下搅拌4小时。冷却至室温后,浓缩反应混合物,用硅胶柱色谱纯化残余物(用25%v/v EtOAc的PE溶液)得到标题化合物(110mg,产率22%)。ESI MS: m/z 197,199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0436] 10.一般程序J



[0438] (a) 邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺

[0439] 在1小时内向2,4,6-三甲基苯-1-磺酰氯 (30g, 0.148mol) 和羟基氨基甲酸叔丁酯 (18g, 0.148mol) 于Et₂O (500mL) 中的溶液中滴加Et₃N (15g, 0.148mol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 然后过滤。浓缩滤液。用硅胶柱色谱纯化产物 (5% v/v EtOAc的PE溶液) 得到2,4,6-三甲基苯磺酰氧基氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体 (31g, 产率72%)。ESI MS:m/z 338 [M+Na]⁺。

[0440] 将2,4,6-三甲基苯磺酰氧基氨基甲酸叔丁酯 (3g, 9.5mmol) 于三氟乙酸 (7mL) 中的溶液在0 °C下搅拌40分钟, 然后倒入冰/水 (10mL) 中, 过滤并收集产生的固体。将固体溶于DCM (12mL) 中, 用Na₂SO₄干燥, 过滤。不经进一步纯化使用含有邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺的溶液。

[0441] (b) 3,6-二甲基吡嗪-2-胺

[0442] 将2,5-二甲基吡嗪 (14g, 0.13mol) 于N,N-二甲基苯胺 (50mL) 中的混合物加热至170 °C, 分批加入NaNH₂ (22g, 0.56mol)。将反应混合物在170 °C下搅拌1小时, 除去溶剂。用硅胶柱色谱纯化产物得到3,6-二甲基吡嗪-2-胺, 为棕色固体 (1.6g, 产率10%)。ESI MS:m/z 124 [M+1]⁺。

[0443] (c) 1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0444] 将3,6-二甲基吡嗪-2-胺 (1.23g, 10mmol) 于DCM (20mL) 中的混合物冷却至0 °C, 缓慢加入邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺 (4.3g, 20mmol)。反应混合物被允许升至室温下3小时并过滤。用DCM (50mL) 洗涤固体得到1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (2.0g, 产率59%)。ESI MS:m/z 139 [M-199]⁺。

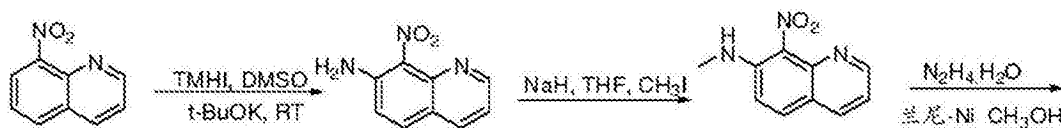
[0445] (d) 将1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (2.0g, 5.9mmol) 和NaOH (480mg, 12mmol) 于EtOH (20mL) 中的混合物在60 °C下搅拌1小时。然后缓慢加入2-氯乙酸甲酯 (1.34g, 12.4mmol)。将反应混合物回流4小时, 然后除去溶剂。用硅胶柱色谱纯化产物得到2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪, 为黄色固体 (420mg, 产率36.3%)。ESI MS:m/z 197 [M+1]⁺。

[0446] (e) ((5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)三苯基氯化磷

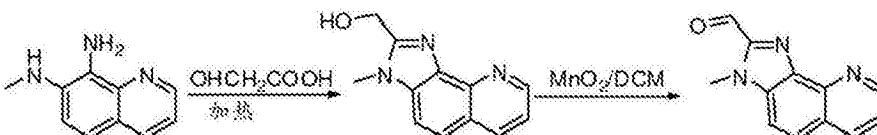
[0447] 2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪 (420mg, 2.14mmol) 和三

苯基膦 (672mg, 2.57mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (10mL) 中的混合物在微波反应器中加热至 140℃ 持续 1 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩得到标题化合物, 为黄色固体 (980mg, 产率 100%)。ESI MS: m/z 424 $[M-35]^+$ 。

[0448] 11. 一般程序 K



[0449]



[0450] a. 8-硝基喹啉-7-胺

[0451] 向 8-硝基喹啉 (1.88g, 10mmol) 和 1,1,1-三甲基碘化胍 (3.03g, 15mmol) 于无水二甲基亚砜 (DMSO) (20mL) 中的溶液中加入固体叔丁醇钾 (3.36g, 30mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液中, 用 EtOAc 萃取。浓缩有机层并用硅胶柱色谱纯化残余物 (用 PE/EtOAc v/v 2:1 洗脱) 得到 8-硝基喹啉-7-胺, 为黄色固体 (300mg, 产率 18%)。ESI MS: m/z 189 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (dd, 1H, $^1J=3.2Hz$, $^2J=1.6Hz$), 8.00 (dd, 1H, $^1J=6.4Hz$, $^2J=1.6Hz$), 7.69 (d, 1H, $J=6.8Hz$), 7.29 (dd, 1H, $^1J=6.0Hz$, $^2J=3.2Hz$), 7.00 (d, 1H, $J=7.2Hz$), 5.60 (s, 2H)。

[0452] b. N-甲基-8-硝基喹啉-7-胺

[0453] 向 8-硝基喹啉-7-胺 (1.89g, 10mmol) 于四氢呋喃 (THF) (10mL) 中的溶液中加入氢化钠 (60%wt 于矿物油中, 800mg, 20mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入碘甲烷 (1.42g, 10mmol)。将混合物在室温下搅拌 5 小时。然后加入水 (10mL)。用 EtOAc 萃取混合物, 浓缩有机层。用硅胶柱色谱纯化残余物 (用 PE/EtOAc v/v 2:1 洗脱) 得到 N-甲基-8-硝基-7-胺, 为黄色固体 (1.6g, 产率 79%)。ESI MS: m/z 204 $[M+H]^+$ 。

[0454] c. N⁷-甲基喹啉-7,8-二胺

[0455] 向 N-甲基-8-硝基喹啉-7-胺 (1.6g, 7.9mmol) 于 MeOH (25mL) 中的溶液中加入水合肼 (2.25g, 45.5mmol) 和 兰尼 Ni (8 滴)。将混合物在室温下搅拌 20 分钟。过滤除去催化剂, 浓缩滤液得到 N⁷-甲基喹啉-7,8-二胺, 为黄色固体 (1.2g, 产率 80%)。ESI MS: m/z 174 $[M+H]^+$ 。

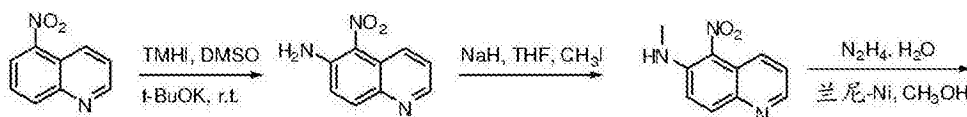
[0456] d. (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉-2-基) 甲醇

[0457] 将 N⁷-甲基喹啉-7,8-二胺 (1.0g, 5.8mmol) 和 2-羟基乙酸 (2.2g, 29mmol) 的混合物在 115℃ 下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液。用 EtOAc 萃取混合物。浓缩有机层得到残余物, 将其用硅胶柱色谱纯化 (用 DCM/MeOH v/v 30:1 洗脱) 得到 (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉-2-基) 甲醇, 为黄色固体 (1.0g, 产率 83%)。ESI MS: m/z 214 $[M+H]^+$ 。

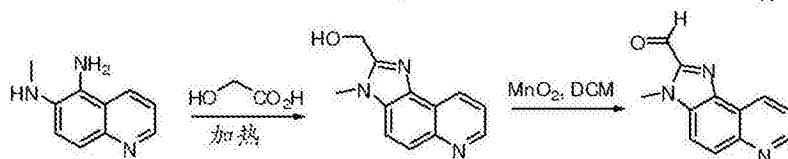
[0458] e. 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉-2-甲醛

[0459] 向 (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉-2-基) 甲醇 (560mg, 2.62mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液中加入氧化锰 (IV) (2.28g, 26.2mmol)。将混合物在室温下搅拌 12h。过滤移除固体, 浓缩滤液。用硅胶柱色谱纯化粗产物 (用 PE/EtOAc v/v 2:1 洗脱) 得到 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉-2-甲醛, 为黄色固体 (370mg, 产率: 67.5%)。ESI MS: m/z 212 $[M+H]^+$ 。

[0460] f. 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-甲醛

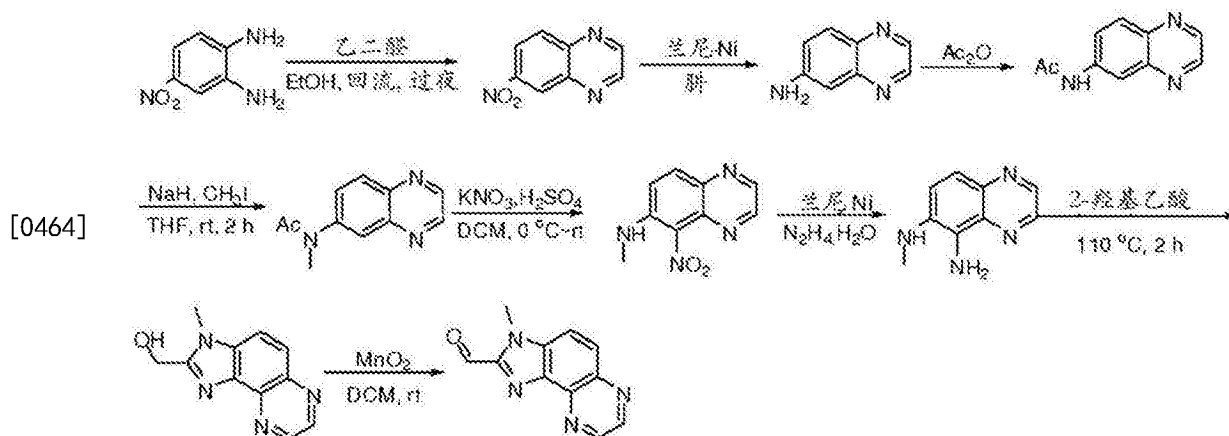


[0461]



[0462] 使用与上述一般程序K的步骤(例如,步骤a至e)类似的化学程序制备甲基和去甲基咪唑并[4,5-f]喹啉。在上述反应式中,用柱色谱纯化甲醛粗品(用PE/EtOAc v/v 2:1洗脱)得到3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-甲醛,为黄色固体。ESI MS:m/z 212[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.19 (s, 1H), 9.02–8.99 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J=7.8, 4.2Hz, 1H), 4.30 (s, 3H)。

[0463] 12. 一般程序L



[0465] a. 6-硝基喹啉

[0466] 4-硝基苯-1,2-二胺(15.3g, 0.1mol)和乙二醛(40%水溶液, 17.4g, 0.12mol)于EtOH(150mL)中的悬浮液回流搅拌16小时。然后过滤混合物,收集固体得到6-硝基喹啉,为黄色固体(17.0g,产率97%)。ESI MS:m/z 176.0[M+H]⁺。

[0467] b. 喹啉-6-胺

[0468] 向6-硝基喹啉(17.0g, 0.097mol)于MeOH(500mL)中的溶液中加入水合肼(19.4g, 0.39mol)和兰尼Ni(2.0g)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后过滤混合物,减压浓缩滤液得到喹啉-6-胺,为黄色固体(14.0g,产率99%)。ESI MS:m/z 146.1[M+H]⁺。

[0469] c. N-(喹啉-6-基)乙酰胺

[0470] 将喹啉-6-胺(14.0g, 0.097mol)于乙酸酐(120mL)中的溶液在100°C下搅拌1小时。减压除去过量的乙酸酐。向残余物中加入150mL饱和碳酸氢钠水溶液。用DCM(3×150mL)萃取混合物,用硫酸钠干燥合并的有机层并减压浓缩得到N-(喹啉-6-基)乙酰胺,为黄色固体(8.4g,产率47%)。ESI MS:m/z 188.1[M+H]⁺。

[0471] d. N-甲基-N-(喹啉-6-基)乙酰胺

[0472] 向N-(喹啉-6-基)乙酰胺(8.0g, 0.043mol)于THF(120mL)中的溶液中加入氢化钠(60%wt于矿物油中, 3.42g, 0.086mol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。加入碘甲烷

(7.28g, 0.051mol)。将混合物在室温下搅拌2h。小心加入水(60mL)。用EtOAc (3×150mL) 萃取混合物。用硫酸钠干燥萃取液, 浓缩得到N-甲基-N-(喹喔啉-6-基) 乙酰胺, 为棕色固体(8.04g, 产率93%)。ESI MS:m/z 202.1 [M+H]⁺。

[0473] e. N-甲基-5-硝基喹喔啉-6-胺

[0474] 向N-甲基-N-(喹喔啉-6-基) 乙酰胺(4.02g, 0.02mol) 于DCM(60mL) 中的溶液中加入冷却至0℃的硝酸钾(4.02g, 0.04mol) 于硫酸(10mL) 中的溶液。然后将混合物升温并在室温下搅拌4小时。加入水(20mL)。用饱和NaOH水溶液将混合物调节至pH~9。然后用EtOAc (5×150mL) 萃取混合物。用硫酸钠干燥萃取液并浓缩得到粗产物, 将其用硅胶柱色谱纯化(用PE/EtOAc v/v 2:1洗脱) 得到N-甲基-5-硝基喹喔啉-6-胺, 为黄色固体(1.4g, 产率35%)。ESI MS:m/z 205.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.85 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.62 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.18 (s, 3H)。

[0475] f. N⁶-甲基喹喔啉-5,6-二胺

[0476] 向N-甲基-5-硝基喹喔啉-6-胺(1.3g, 6.4mmol) 于MeOH(100mL) 中的溶液中加入水合肼(1.27g, 25.5mmol) 和兰尼Ni (0.2g)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后过滤混合物, 减压浓缩滤液得到N⁶-甲基喹喔啉-5,6-二胺, 为黑色固体(1.14g, 100%)。ESI MS:m/z 175.1 [M+H]⁺。

[0477] g. (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹喔啉-2-基) 甲醇

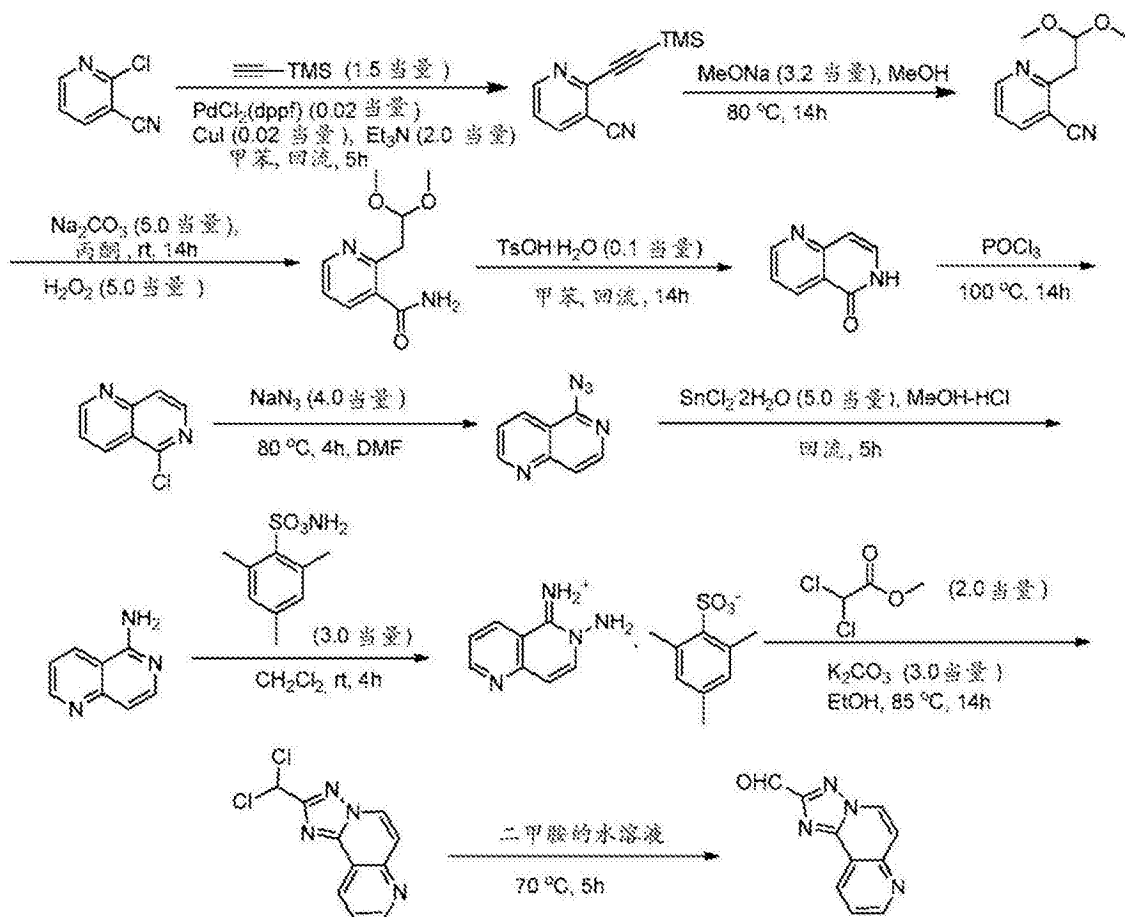
[0478] 将N⁶-甲基喹喔啉-5,6-二胺(1.14g, 6.4mmol) 和2-羟基乙酸(486mg, 6.4mmol) 的混合物在110℃下搅拌2小时。然后用硅胶柱色谱纯化混合物(DCM/MeOH v/v 30:1) 得到(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹喔啉-2-基) 甲醇, 为黄色固体(880mg, 产率39%)。ESI MS:m/z 215.1 [M+H]⁺。

[0479] h. 3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹喔啉-2-甲醛

[0480] 向(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹喔啉-2-基) 甲醇(880mg, 4.03mmol) 于DCM(100mL) 中的溶液中加入活化的氧化锰(IV) (3.5g, 40.3mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。过滤混合物, 减压浓缩滤液得到粗产物, 将其用硅胶柱纯化(用DCM/MeOH v/v 30:1洗脱) 得到3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹喔啉-2-甲醛为黄色固体(310mg, 产率36%)。ESI MS:m/z 213.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ10.25 (s, 1H), 9.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.95 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.33 (s, 3H)。

[0481] 13. 一般程序M

[0482]



[0483] a. 2-((三甲基硅基)乙炔基)烟腈

[0484] 向2-氯烟腈(21.6g, 156mmol)于甲苯(200mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(2.3g, 3.12mmol), 碘化亚铜(I)(594mg, 3.12mmol), 三乙胺(32mL, 312mmol)和乙炔基三甲基硅烷(23g, 234mmol)。将反应混合物在70 °C在N₂下搅拌5小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物。减压浓缩滤液得到残余物。将40mL水加到残余物中, 用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。用盐水(1×100mL)洗涤合并的有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物。用硅胶柱色谱纯化粗产物(用梯度PE/EtOAc v/v 40:1, 20:1, 10:1, 5:1洗脱)得到2-((三甲基硅基)乙炔基)烟腈, 为黄色固体(19.14g, 产率61%)。ESI MS:m/z 201[M+H]⁺。

[0485] b. 2-(2,2-二甲氧基乙基)烟腈

[0486] 向2-((三甲基硅基)乙炔基)烟腈(19.14g, 95.7mmol)于MeOH(200mL)中的溶液中加入甲醇钠(16.5g, 306.2mmol)。在N₂下将反应混合物在80 °C下回流14小时。移除MeOH后, 用H₂O稀释残余物并用DCM(3×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物。用硅胶柱色谱纯化粗产物(用DCM洗脱)得到2-(2,2-二甲氧基乙基)烟腈, 为黄色油状物(13.76g, 产率75%)。ESI MS:m/z 193[M+H]⁺。

[0487] c. 2-(2,2-二甲氧基乙基)烟酰胺

[0488] 2-(2,2-二甲氧基乙基)烟腈(7g, 36.42mmol), Na₂CO₃水溶液(3N, 145mL), H₂O₂(15%, 145mL)于丙酮(73mL)中的混合物在室温下搅拌14h。除去丙酮后, 用水稀释残余物并用DCM(3×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物。用硅胶柱色谱纯化粗产物(用PE/EtOAc v/v 1:1和EtOAc洗脱)得到2-(2,2-

二甲氧基乙基)烟酰胺,为固体(6g,产率78%)。ESI MS:m/z 211 [M+H]⁺, 233 [M+Na]⁺。

[0489] d. 1,6-萘啶-5(6H)-酮

[0490] 将2-(2,2-二甲氧基乙基)烟酰胺(8.33g, 39.7mmol)和TsOH·H₂O(940mg)于甲苯(100mL)中的混合物回流14小时。减压除去甲苯,然后用硅胶柱色谱纯化残余物(用PE/EtOAc v/v 1:1和EtOAc洗脱)产生1,6-萘啶-5(6H)-酮,为淡黄色固体(3.87g,产率66%)。ESI MS:m/z 147 [M+H]⁺。

[0491] e. 5-氯-1,6-萘啶

[0492] 将1,6-萘啶-5(6H)-酮(500mg, 3.42mmol)于POCl₃(10mL)中的溶液在100℃下搅拌14小时。减压除去POCl₃。将残余物溶于DCM(40mL)中,在0℃下搅拌溶液。小心加入Na₂CO₃溶液调节pH至6-7。然后将有机相与水相分离,用EtOAc(4×15mL)萃取水相。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩得到5-氯-1,6-萘啶,为黄色固体(533mg, 95%)。ESI MS:m/z 165 [M+H]⁺。

[0493] f. 5-叠氮基-1,6-萘啶

[0494] 在室温下搅拌5-氯-1,6-萘啶(500mg, 3.04mmol)于DMF(5mL)中的溶液。将叠氮钠(592mg, 9.12mmol)加到混合物中,并将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温,用硅藻土过滤除去白色固体。用EtOAc(25mL)稀释滤液,用盐水(5×5mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,减压除去溶剂产生5-叠氮基-1,6-萘啶,为黄色固体,不经进一步纯化用于用于下一步(500mg,产率96%)。ESI MS:m/z 172 [M+H]⁺。

[0495] g. 1,6-萘啶-5-胺

[0496] 在室温下搅拌5-叠氮基-1,6-萘啶(3.2g, 18.7mmol)于MeOH(30mL)中的溶液。将SnCl₂·2H₂O(21g, 93.6mmol)加到混合物中,接着加入浓HCl(10mL),然后将混合物回流5h。将混合物冷却至室温,用饱和NaHCO₃中和调节pH至7-8。过滤混合物,用EtOAc(5×30mL)萃取水相。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,减压除去溶剂产生1,6-萘啶-5-胺,为淡黄色固体,不经进一步纯化用于用于下一步(2.20g,产率81%)。ESI MS:m/z 146 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.91(dd, ¹J=1.6Hz, ²J=4.8Hz, 1H), 8.62(d, J=8.0Hz, 1H), 8.00(d, J=6.0Hz, 1H), 7.47(dd, ¹J=4.8Hz, ²J=8.0Hz, 1H), 7.09(br, 2H), 6.98(d, J=6.0Hz, 1H)。

[0497] h. 6-氨基-1,6-萘啶-5(6H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0498] 向三氟乙酸(10mL),在0℃下搅拌,加入2,4,6-三甲基苯磺酰氧基氨基甲酸叔丁酯(6.50g, 20.6mmol),将混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物倒入冰-水(10mL)中。形成白色沉淀,过滤收集。将白色沉淀溶于DCM(20mL),用Na₂SO₄干燥。向该DCM溶液中加入1,6-萘啶-5-胺(1.0g, 6.88mmol),将混合物在室温下搅拌4小时。减压除去溶剂,用Et₂O(3×15mL)洗涤残余物。获得的黄色固体不经进一步纯化用于用于下一步(3.30g)。ESI MS:m/z 161 [M+H]⁺。

[0499] i. 2-(二氯甲基)-[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啶

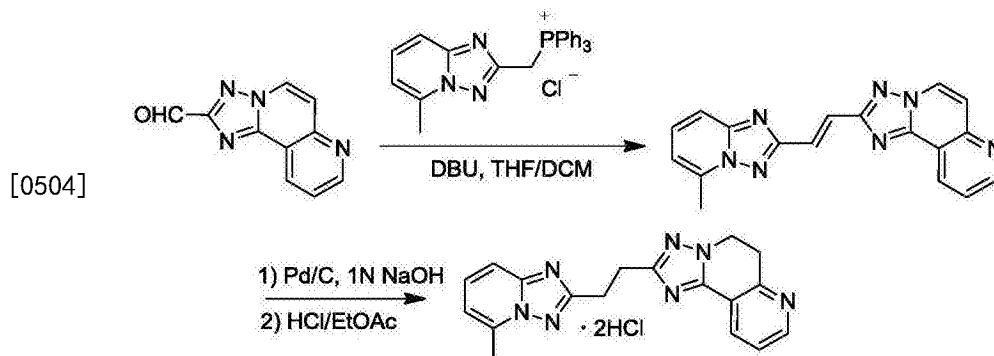
[0500] 将6-氨基-1,6-萘啶-5(6H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基苯-磺酸酯(3.30g, 9.17mmol)、2,2-二氯乙酸甲酯(3.93g, 27.5mmol)和K₂CO₃(3.80g, 27.5mmol)于EtOH(30mL)中的混合物回流14小时。然后将混合物冷却至室温,过滤,用DCM(3×20mL)洗涤。减压浓缩合并的有机层。用EtOAc(100mL)溶解残余物,用盐水(5×10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。以DCM为洗脱剂用硅胶柱色谱纯化残余物,产生2-(二氯甲基)-[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘

啉,为白色固体(500mg,产率29%)。ESI MS:m/z 253,255[M+H]⁺。

[0501] j. [1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉-2-甲醛

[0502] 向微波管中2-(二氯甲基)-[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉(180mg, 0.71mmol)于二甲胺水溶液(5mL,33%wt水溶液)中的混合物并在70℃油浴中加热5小时,然后冷却至室温。用EtOAc(3×20mL)萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(DCM/MeOH v/v 100/1和50/1洗脱)产生[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉-2-甲醛,为白色固体(85mg,产率60%)。ESI MS:m/z 199[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ10.22(s,1H),9.06(m,1H),8.97(m,1H),8.56(d,J=7.2Hz,1H),7.65(m,2H)。

[0503] 14.一般程序N



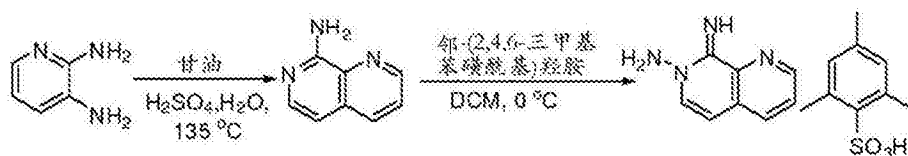
[0505] a. (E)-2-(2-(5-甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉

[0506] 在0℃在N₂气氛下向[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉-2-甲醛(20mg,0.1mmol)于THF(1mL)中的溶液中加入((5-甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)三苯基氯化磷(49mg,0.11mmol)于DCM(3mL)中的溶液,接着加入DBU(45mg,0.3mmol)。将产生的反应液在室温下搅拌4h,用DCM(15mL)稀释。用水(10mL),盐水(10mL)洗涤混合物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩得到粗残余物,将其用制备TLC纯化得到标题化合物(17mg,产率52%)。ESI MS:m/z 328[M+H]⁺。

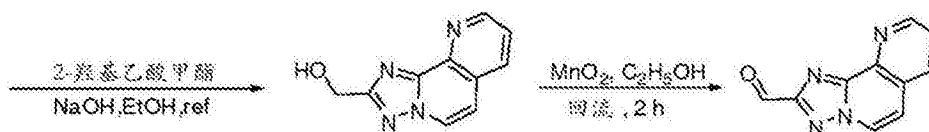
[0507] b. 2-(2-(5-甲基-[1,2,4]三氮唑[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-5,6-二氢-[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉

[0508] 在氮气气氛下向(E)-2-(2-(5-甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三氮唑并[5,1-f][1,6]萘啉(17mg,0.52mmol)于MeOH(3mL)和NaOH水溶液(1N,1mL)中的溶液中加入10%Pd/C(17mg)。将反应容器脱气三次,接着在室温下用H₂处理1小时。然后将混合物进行制备HPLC纯化得到标题化合物的游离碱,为白色固体。用HCl(气体)于EtOAc(2mL)中的溶液研磨固体得到标题化合物的二HCl盐,为黄色固体(7.83mg,产率37%)。ESI MS:m/z 332[M+H]⁺。

[0509] 15.一般程序O



[0510]



[0511] a. 1,7-萘啉-8-胺

[0512] 将吡啶-2,3-二胺 (5.0g, 45.9mmol), 甘油 (21.1g, 229mmol)、3-硝基苯磺酸钠 (20.6g, 91.7mmol)、硫酸 (20mL) 和水 (30mL) 的混合物加热至 135℃ 并搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温然后倒入冰/水 (150g)。用饱和 NaOH 水溶液将混合物调节至 pH~9。然后用 EtOAc (3×100mL) 萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层, 减压浓缩得到粗产物, 将其用硅胶柱纯化 (用 PE/EtOAc v/v 2:1 洗脱) 得到 1,7-萘啉-8-胺, 为黄色固体 (2.6g, 产率 39%)。ESI MS:m/z 146.1 [M+H]⁺。

[0513] b. 8-亚氨基-1,7-萘啉-7(8H)-氨基-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0514] 在 0℃ 下向 1,7-萘啉-8-胺 (600mg, 4.13mmol) 于 DCM (5mL) 中的溶液中加入邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺 (2.7g, 12.4mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时。过滤收集沉淀得到 8-亚氨基-1,7-萘啉-7(8H)-氨基-2,4,6-三甲基苯磺酸酯, 为棕色固体 (1.2g, 产率 67%)。ESI MS:m/z 161.1 [M+H]⁺。

[0515] c. [1,2,4]三氮唑并[1,5-h][1,7]萘啉-2-基甲醇

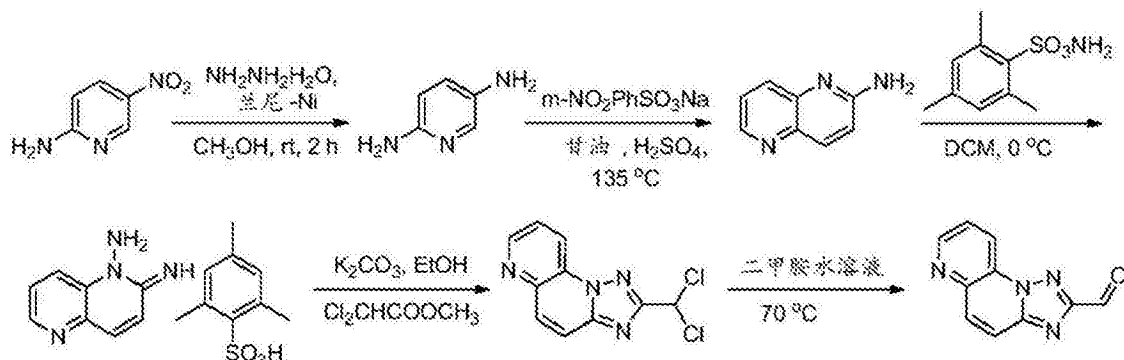
[0516] 向 8-亚氨基-1,7-萘啉-7(8H)-氨基-2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (1.2g, 2.83mmol) 于 EtOH (30mL) 中的混悬液中加入 NaOH (227mg, 5.67mmol)。将混合物在 60℃ 下搅拌 1 小时。然后加入 2-羟基乙酸甲酯 (773mg, 8.50mmol)。回流搅拌产生的混合物 2 小时。浓缩混合物并用硅胶柱色谱纯化 (用 DCM/MeOH v/v 30:1 洗脱) 得到 [1,2,4]三氮唑并[1,5-h][1,7]萘啉-2-基甲醇, 为黄色固体 (280mg, 产率 49%)。ESI MS:m/z 201.1 [M+H]⁺。

[0517] d. [1,2,4]三氮唑[1,5-h][1,7]萘啉-2-甲醛

[0518] 向 [1,2,4]三氮唑并[1,5-h][1,7]萘啉-2-基甲醇 (280mg, 1.4mmol) 于 EtOH (20mL) 中的溶液中加入活化的氧化锰 (IV) (1.21g, 14.0mmol)。回流搅拌混合物 2 小时。然后过滤混合物, 减压浓缩滤液得到 [1,2,4]三氮唑[1,5-h][1,7]萘啉-2-甲醛, 为黄色固体 (280mg, 产率 88%)。ESI MS:m/z 199.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 9.16 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.28 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0519] 16. 一般程序 P

[0520]



[0521] a. 吡啶-2,5-二胺

[0522] 向5-硝基吡啶-2-胺(6.95g, 50.0mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中加入水合肼(5.00g, 100.0mmol)和兰尼Ni(700mg)。将混合物在室温下搅拌2h。然后过滤除去催化剂, 浓缩滤液得到粗产物, 为深色油(5.2g, 产率68%)。ESI MS:m/z 110[M+H]⁺。

[0523] b. 1,5-萘啶-2-胺

[0524] 将吡啶-2,5-二胺(5.2g, 33.9mmol)、甘油(15.6g, 169.5mmol)、3-硝基苯磺酸钠(15.2g, 67.8mmol)、硫酸(20mL)和水(30mL)的混合物加热至135℃并搅拌16小时。将混合物冷却至室温下然后倒入冰/水(150g)中。用饱和NaOH水溶液调节混合物的pH至~9。然后用EtOAc(3×100mL)萃取混合物, 用无水硫酸钠干燥合并的有机层, 减压浓缩得到粗产物, 将其用硅胶柱色谱纯化(用DCM/MeOH v/v 20:1纯化)得到产物, 为黄色固体(2.0g, 产率41%)。ESI MS:m/z 146[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.50(dd, J=1.6Hz, 4.4Hz, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.47(dd, J=4.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.00(d, J=9.2Hz, 1H), 6.72(s, 2H)。

[0525] c. 1-氨基-1,5-萘啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯

[0526] 在0℃下向1,5-萘啶-2-胺(2.0g, 13.8mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入邻-(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺(8.9g, 41.3mmol)于DCM(20mL)的溶液。将混合物在0℃下搅拌3小时。过滤收集沉淀得到粗产物, 为黄色固体(4.2g, 产率85%)。ESI MS:m/z 161[M+H]⁺。

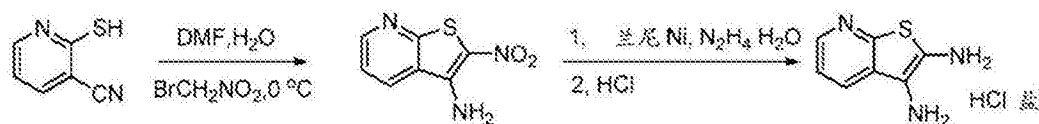
[0527] d. 2-(二氯甲基)-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a][1,5]萘啶

[0528] 将1-氨基-1,5-萘啶-2(1H)-亚胺鎓-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯(来自前一步的粗产物, 3.0mmol), 2,2-二氯乙酸甲酯(0.86g, 6.0mmol)和碳酸钾(0.62g, 4.5mmol)于EtOH(30mL)中的混悬液在80℃下搅拌16小时。冷却至室温后, 浓缩反应混合物, 用硅胶柱色谱纯化残余物(用2%v/v MeOH的DCM溶液)得到标题化合物, 为紫色固体(300mg, 产率39%)。ESI MS:m/z 253, 255[M+H]⁺。

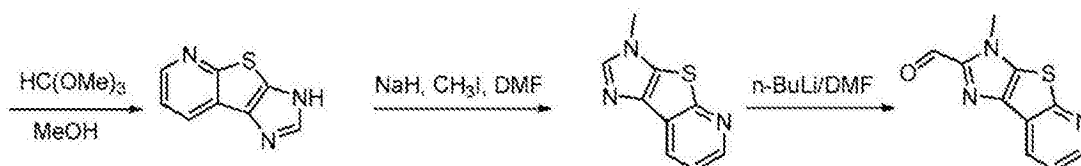
[0529] e. [1,2,4]三氮唑并[1,5-a][1,5]萘啶-2-甲醛

[0530] 2-(二氯甲基)-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a][1,5]萘啶(115mg, 0.455mmol)于二甲胺水溶液(3mL, 33%w水溶液)中的混悬液加热至70℃持续3小时。将混合物冷却至室温, 用DCM(10mL)稀释, 用填有硅胶的短柱过滤除去主要杂质, 浓缩得到标题化合物, 为白色固体(65mg, 产率72%)。ESI MS:m/z 199[M+H]⁺。

[0531] 17. 一般程序Q



[0532]



[0533] a. 2-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺

[0534] 0℃下向2-巯基烟腈(1g, 7.4mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入NaOH(0.88g, 22mmol)的水(5mL)溶液。将混合物搅拌20分钟,然后滴加溴代硝基甲烷(2g, 14.7mmol)。将产生的混合物在0℃下搅拌1小时,用水(100mL)稀释,过滤。用水(20mL×3)洗涤滤饼得到黄色固体(1.1g, 产率78%),不经进一步纯化用于下一步。ESI MS:m/z 196[M+H]⁺。

[0535] b. 噻吩并[2,3-b]吡啶-2,3-二胺HCl盐

[0536] 向2-硝基噻吩并[2,3-b]吡啶-3-胺(1.1g, 5.6mmol)于EtOH(60mL)中的悬浮液中加入兰尼Ni(1g),接着缓慢加入N₂H₄·H₂O(1.4g, 22mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将HCl的EtOAc溶液(1M, 18mL, 18mmol)缓慢加到反应混合物,过滤混合物。用EtOAc(20mL×3)洗涤滤饼,然后减压干燥得到粗产物,为黄色固体(2.7g)。ESI MS:m/z 166[M+H]⁺。

[0537] c. 3H-噻吩并[2,3-b]吡啶[2,3-d]咪唑

[0538] 将噻吩并[2,3-b]吡啶-2,3-二胺HCl盐(2.7g, 来自前一步的粗产物, 5.6mmol)和原甲酸三甲酯(3mL)于MeOH(10mL)中的悬浮液加热回流过夜,然后浓缩得到粗残余物,为黄色固体,不经进一步纯化用于下一步(900mg, 产率92%)。ESI MS:m/z 176[M+H]⁺。

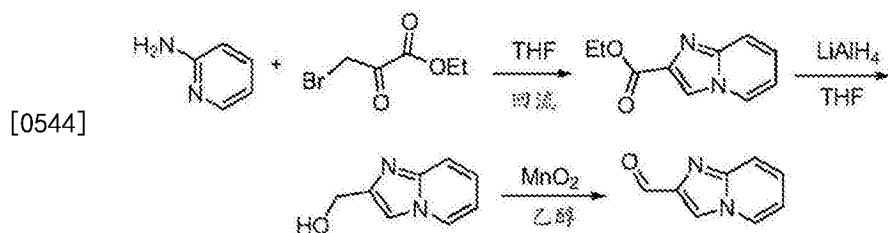
[0539] d. 3-甲基-3H-噻吩并[2,3-b]吡啶并[2,3-d]咪唑

[0540] 在0℃下向3H-噻吩并[2,3-b]吡啶[2,3-d]咪唑(900mg, 5.14mmol)于DMF(5mL)中的溶液中缓慢加入氢化钠(60%wt于矿物油中, 412mg, 10.3mmol)。在0℃下将混合物搅拌0.5小时然后用碘甲烷处理(730mg, 5.14mmol),然后将产生的混合物搅拌16小时。用DCM(15mL)稀释混合物,用水(15mL×3)、盐水(15mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩得到粗残余物,用制备HPLC纯化得到标题化合物,为黄色固体(194mg, 产率20%)。ESI MS:m/z 190[M+H]⁺。

[0541] e. 3-甲酰基-3H-噻吩并[2,3-b]吡啶并[2,3-d]咪唑

[0542] 在-78℃下向预冷的3-甲基-3H-噻吩并[2,3-b]吡啶并[2,3-d]咪唑(57mg, 0.3mmol)于THF(2.0mL)中的溶液中加入n-BuLi(0.48mL, 1.2mmol),将混合物搅拌0.5小时。然后在-78℃下用DMF(44mg, 0.6mmol)于THF(0.5mL)中的溶液处理混合物,将产生的混合物在-78℃下搅拌1小时,然后将其升温至室温。用饱和氯化铵(5mL)淬灭反应混合物,用DCM(10mL)稀释,用水(5mL)、盐水(15mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩得到粗残余物,不经进一步纯化用于下一步(50mg, 产率51%)。ESI MS:m/z 218[M+H]⁺。见例如, J. Het. Chem., 1975, 119-22; Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 626-33。

[0543] 18. 一般程序R



[0545] a. 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯

[0546] 室温下用溴代丙酮酸乙酯 (10.32g, 57.0mmol) 处理 2-氨基吡啶 (5.0g, 53.2mmol) 于 THF (150mL) 中的溶液, 接着加热回流混合物 16 小时。过滤收集产生的白色沉淀, 用 (10mL) 洗涤。用沸腾的 EtOH (20mL) 重结晶固体得到咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯 (6.10g, 60% 产率)。ESI MS: m/z 191 [M+1]⁺。见例如, J. Med. Chem., 2003, 46, 3914-29。

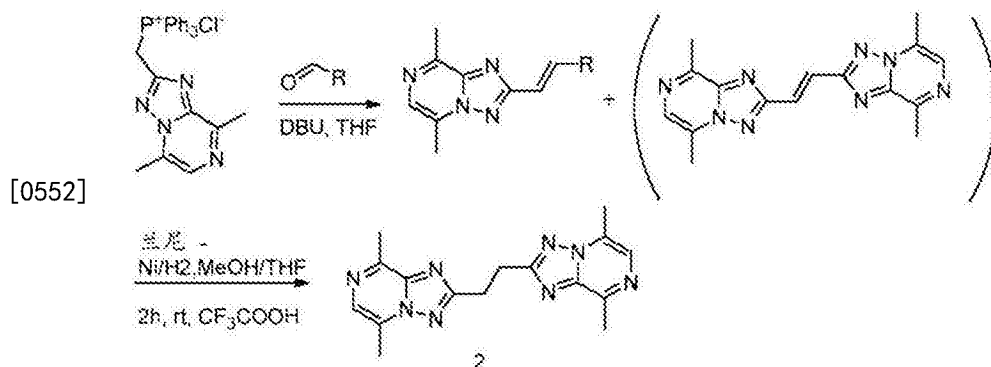
[0547] b. 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲醇

[0548] 向冰冷的咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (6.1g, 32mmol) 于干燥 THF (300mL) 中的溶液中分批加入氢化锂铝 (LAH) (2.4g, 64mmol), 将温度维持在 <5°C 2 小时。缓慢加入 THF 和水 (50mL, 1:1v/v), 过滤混合物。蒸干滤液。将残余物重新溶解于 EtOAc (60mL), 用盐水 (10mL × 3) 洗涤。合并有机层, 除去溶剂得到标题化合物 (4.3g, 产率 90%)。ESI MS: m/z 149 [M+H]⁺。

[0549] c. 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛

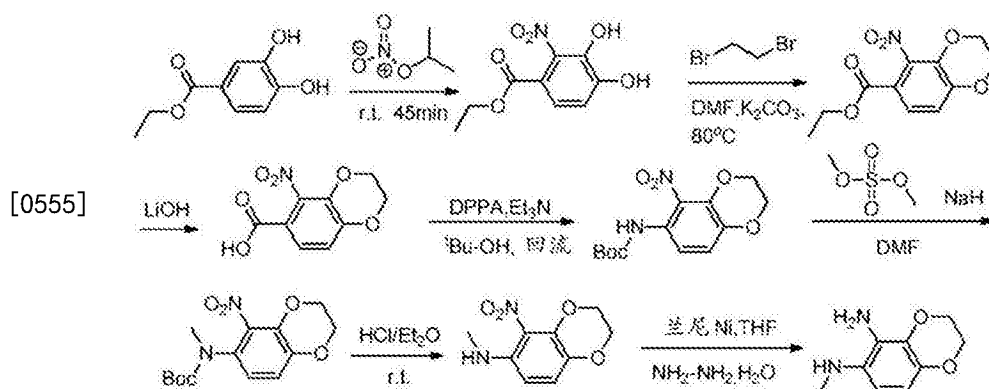
[0550] 向咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲醇 (3.0g, 20mmol) 于 EtOH (50mL) 中的溶液中加入氧化锰 (IV) (8.8g, 100mmol)。将混合物回流 2 天。冷却至室温后, 用硅藻土过滤混合物, 浓缩滤液。用反向柱色谱纯化残余物 (用含有 0.01% NH₃ · H₂O 的乙腈水溶液 25% v/v 洗涤) 得到标题化合物 (0.45g, 15% 产率), 为黄色固体。ESI MS: m/z 147 [M+H]⁺。

[0551] 19. 一般程序 S



[0553] 通过如下方法制备二聚的三氮唑吡啶: 以由一般程序 J 制备的 Wittig 试剂作为起始原料。在随后的与芳基卤化物 (RCHO) 的反应过程中, 以约 20% 的产率形成作为副产物的二聚的三氮唑吡啶。用快速柱色谱纯化烯烃副产物并用标准方案还原得到二聚化合物。

[0554] 20. 一般程序 T



[0556] a. 3,4-二羟基-2-硝基苯甲酸乙酯

[0557] 在0℃下向3,4-二羟基苯甲酸乙酯(9.5g, 52.2mmol), 异丙基硝酸酯(13.5g, 130.5mmol)和四丁基硫酸氢铵(0.884g, 2.61mmol)于DCM(100mL)中的溶液中缓慢加入硫酸(14.25g, 145.6mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌45分钟, 然后用冰/水(150mL)淬灭, 用DCM(150mL×2)萃取。合并萃取液, 减压除去溶剂。用硅胶柱纯化产物(20%v/v EtOAc的PE溶液)得到3,4-二羟基-2-硝基苯甲酸乙酯(4.97g, 40%产率)。ESI MS:m/z 228[M+H]⁺。

[0558] b. 5-硝基-2,3-二羟基苯并[b][1,4]二噁烷-6-羧酸乙酯

[0559] 将3,4-二羟基-2-硝基苯甲酸乙酯(4.97g, 21.9mmol), 1,2-二溴乙烷(6.70g, 43.8mmol)和碳酸钾(6.04g, 43.8mmol)于DMF(100mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。向反应混合物中加入冰/水(100mL), 用EtOAc(200mL×2)萃取产生的混合物。合并萃取液, 干燥, 除去溶剂。用硅胶柱(10%v/v EtOAc的PE溶液)纯化产物得到5-硝基-2,3-二羟基苯并[b][1,4]二噁烷-6-羧酸乙酯(4.30g, 78%产率)。ESI MS:m/z 254[M+H]⁺。

[0560] c. 5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-羧酸

[0561] 将5-硝基-2,3-二羟基苯并[b][1,4]二噁烷-6-羧酸乙酯(4.30g, 17.0mmol)和氢氧化锂(2.86g, 68mmol)于乙腈(20mL)和水(20mL)中的混合物在室温下搅拌6小时。然后除去乙腈, 用EtOAc(100mL×2)萃取产生的混合物。合并滤液, 干燥, 移除溶剂。粗产物不经进一步纯化用于下一步。ESI MS:m/z 226[M+H]⁺。

[0562] d. 5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基氨基甲酸叔丁酯

[0563] 将5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-羧酸(3.80g, 16.9mmol), 叠氮磷酸二苯酯(5.10g, 18.6mmol)和三乙胺(1.88g, 18.6mmol)于叔丁醇(50mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至20℃, 除去溶剂。将残余物溶解于DCM(150mL), 用水(150mL×2)洗涤, 除去溶剂。用硅胶柱(10%v/v EtOAc的PE溶液)纯化残余物得到5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基氨基甲酸叔丁酯(2.30g, 46%产率)。ESI MS:m/z 297[M+H]⁺。

[0564] e. 甲基(5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0565] 在0℃下搅拌5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 7.8mmol)于DMF(25mL)中的溶液。缓慢加入氢化钠(373mg, 9.3mmol)。滴加硫酸二甲酯(1.017g, 9.3mmol), 将混合物在0℃下搅拌0.5小时。向反应混合物中缓慢加入水(40mL)。用甲苯(40mL)萃取混合物, 用水(40mL)洗涤有机相, 干燥, 除去溶剂。用硅胶柱(5%v/v EtOAc的PE溶液)纯化产物得到甲基(5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯(2.2g, 92%)。ESI MS:m/z 311[M+H]⁺。

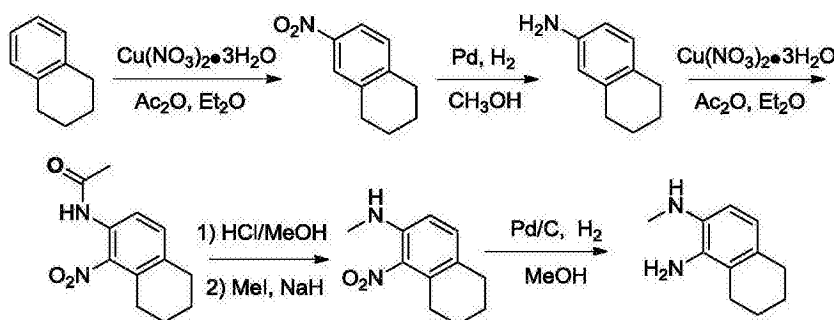
[0566] f. N-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-胺

[0567] 将甲基(5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯(2.2g, 7.1mmol)于2.0M盐酸的Et₂O溶液(30mL)在室温下搅拌3小时。除去挥发物得到N-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-胺(1.42g, 95%产率)。ESI MS:m/z 211[M+H]⁺。

[0568] g. N-6-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5,6-二胺

[0569] 在室温下搅拌N-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-胺(1.42g, 6.7mmol)和兰尼Ni(192mg)于THF(40mL)中的混合物。滴加水合肼(1.14g, 22.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后过滤,除去溶剂得到粗产物。用硅胶柱(20%v/v EtOAc的PE溶液)纯化粗产物得到N-6-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5,6-二胺(1.0g, 83%产率)。ESI MS:m/z 181[M+H]⁺。

[0570] 21. 一般程序U



[0572] a. 6-硝基-1,2,3,4-四氢萘和5-硝基-1,2,3,4-四氢萘

[0573] 向1,2,3,4-四氢萘(26.4g, 200mmol)于Et₂O(200mL)的溶液中加入乙酸酐(67mL, 760mmol)和硝酸铜三水合物(48.4g, 200mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌16小时。过滤后,浓缩滤液,用硅胶柱(PE/EtOAc v/v 100:2)纯化残余物得到黄色的油(5.5g, 产率15.6%)为6-硝基-1,2,3,4-四氢萘和5-硝基-1,2,3,4-四氢萘的混合物,用于下一步。ESI MS:m/z 178[M+H]⁺。

[0574] b. 5,6,7,8-四氢萘-2-胺

[0575] 在氮气下向6-硝基-1,2,3,4-四氢萘和5-硝基-1,2,3,4-四氢萘(5.5g, 31.1mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中加入10%钯碳(3.18g, 3.0mmol),然后用氢气气氛替换(2L)。将产生的混合物在室温下搅拌16小时,用硅藻土过滤。浓缩滤液,用硅胶柱(PE/EtOAc v/v 10:1)纯化残余物得到5,6,7,8-四氢萘-2-胺,为白色固体(2g, 40%产率)。ESI MS:m/z 148[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.49(dd, J=2.0Hz, J=8.0Hz, 1H), 6.44(d, J=2.0Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 2.69-2.67(m, 4H), 1.78-1.75(m, 4H)。

[0576] c. N-(1-硝基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙酰胺

[0577] 向5,6,7,8-四氢萘-2-胺(2g, 13.6mmol)于Et₂O(50mL)中的溶液中加入乙酸酐(4.6mL, 51.7mmol)和硝酸铜三水合物(3.3g, 13.6mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌4小时并过滤。浓缩滤液,用硅胶柱色谱(PE/EtOAc v/v 5:1)纯化残余物得到N-(1-硝基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙酰胺,为白色固体(800mg, 25%产率)。ESI MS:m/z 235[M+H]⁺。

[0578] d. N-甲基-1-硝基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺

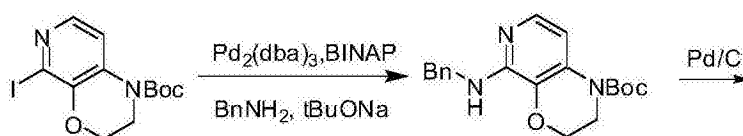
[0579] 将N-(1-硝基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙酰胺(800mg, 3.88mmol)于10M盐酸MeOH溶液中的混合物加热回流4小时。浓缩后,用2N NaOH水溶液碱化残余物至pH 9,然后EtOAc

(50mL×2) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤有机层, 干燥, 浓缩。将残余物溶解于 DMF (20mL) 中, 冷却至 0℃, 一批次加入 NaH (60% 于矿物油中的分散物, 0.155mg, 3.88mmol)。滴加碘甲烷 (582mg, 3.88mmol)。将产生的混合物在同样的温度下再搅拌 2 小时。用冰 (20g) 淬灭反应混合物, 然后用 EtOAc (50mL×2) 萃取。用盐水 (20mL) 洗涤有机层, 干燥, 浓缩得到黄色固体 (190mg)。ESI MS:m/z 207 [M+H]⁺。

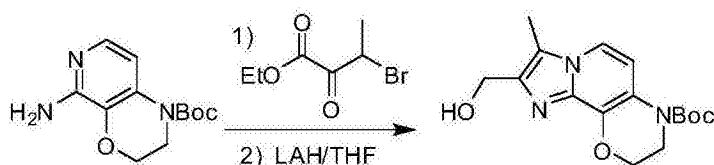
[0580] e. N²-甲基-5,6,7,8-四氢萘-1,2-二胺

[0581] 在氮气下向 N-甲基-1-硝基-5,6,7,8-四氢萘-2-胺 (来自前一步的粗产物, 190mg, 0.918mmol) 于 MeOH (20mL) 中的溶液中加入 10% Pd 碳 (98mg, 0.0918mmol), 然后用氢气气氛替换 (1L)。将产生的混合物在室温下搅拌 16h。用硅藻土过滤后, 浓缩滤液并用制备 TLC (DCM/MeOH v/v 10:1) 纯化残余物得到 N²-甲基-5,6,7,8-四氢萘-1,2-二胺, 为白色固体 (100mg, 61% 产率)。ESI MS:m/z 177 [M+H]⁺。

[0582] 22. 一般程序 V



[0583]



[0584] a. 5-(苄氨基)-2,3-二氢吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯

[0585] 将 5-碘-2,3-二氢[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 (5g, 13.8mmol), 苄胺 (1.776g, 16.6mmol), 双(二苄叉丙酮)钯 (397mg, 0.79mmol), (+/-)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘 (858mg, 1.38mmol), 和叔丁醇钠 (2.65g, 27.6mmol) 于二氧杂环戊烷 (50mL) 中的混合物在氮气下加热至 120℃ 持续 16 小时。过滤混合物。浓缩滤液。用硅胶柱色谱 (PE/EtOAc v/v 1:1) 纯化残余物得到 5-(苄氨基)-2,3-二氢吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 (3.6g, 76% 产率) 为黄色固体。ESI MS:m/z 342 [M+H]⁺。

[0586] b. 5-氨基-2,3-二氢吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯

[0587] 在氢气 (2L) 气氛下将 5-(苄氨基)-2,3-二氢吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 (3.6g, 10.56mmol) 和 10% Pd 碳 (1.12g, 1.06mmol) 于 MeOH (100mL) 中的混合物在 35℃ 下搅拌 48 小时。然后用硅藻土过滤混合物, 用 MeOH (3×25mL) 洗涤。减压浓缩合并的有机层。将残余物从新溶解于 EtOAc (100mL), 用盐水洗涤 (2×50mL)。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 减压除去溶剂。用反相柱色谱 (用含有 0.1% NH₃·H₂O 的 22% 乙腈水溶液洗脱) 纯化残余物得到 5-氨基-2,3-二氢吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.1g, 79% 产率), 为黄色固体。ESI MS:m/z 252 [M+H]⁺。

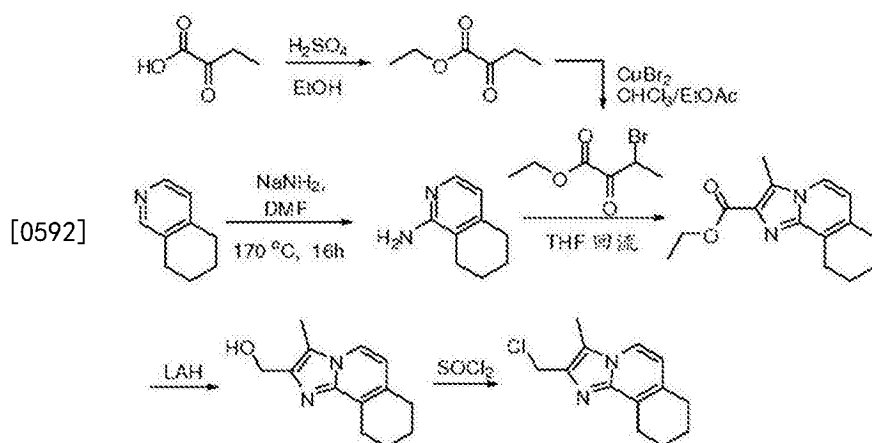
[0588] c. 4-(羟甲基)-5-甲基-13-氧代-3,6,10-三氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三烷-1(9), 2,4,7-四烯-10-羧酸叔丁酯

[0589] 向 5-氨基-2,3-二氢吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.1g, 8.37mmol) 于 100mL 的 THF 中的溶液中加入 3-溴-2-氧代丁酸乙酯 (3.482g, 16.74mmol)。将混合物回流搅拌过夜。除去溶剂后, 用硅胶柱色谱纯化粗产物 (EtOAc/PE v/v 2:1) 得到 10-叔丁基 4-乙基

5-甲基-13-氧代-3,6,10-三氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三烷-1(9),2,4,7-四烯-4,10-二羧酸酯(757mg,25%产率)。

[0590] 在0℃下向10-叔丁基4-乙基5-甲基-13-氧代-3,6,10-三氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三烷-1(9),2,4,7-四烯-4,10-二羧酸酯(757mg,2.09mmol)于50mL的THF中的溶液中加入LAH(2.364g,6.27mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。向混合物中加入硫酸钠十水合物(257mg),并将混合物在室温下搅拌15min。过滤除去固体,浓缩滤液。用反向柱色谱(用含有0.1%NH₃·H₂O的15%乙腈水溶液洗脱)纯化残余物得到4-(羟甲基)-5-甲基-13-氧代-3,6,10-三氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三烷-1(9),2,4,7-四烯-10-羧酸叔丁酯(630mg,94%产率),为白色固体。ESI MS:m/z 320[M+H]⁺。

[0591] 23.一般程序W



[0593] a.5,6,7,8-四氢异喹啉-1-胺

[0594] 向5,6,7,8-四氢异喹啉(5.0g,37.6mmol)于DMF(8mL)中的溶液中加入氨基钠(2.55g,63.9mmol)。将产生的混合物加热至170℃持续16小时,冷却至室温。向混合物中加入2N NaOH水溶液(50mL)。用DCM(100mL×3)萃取混合物,用硫酸钠干燥合并的有机相并浓缩。用硅胶柱色谱(用DCM/MeOH v/v 10:1洗脱)纯化残余物得到5,6,7,8-四氢异喹啉-1-胺,为黄色固体(2.6g,产率46%)。ESI MS:m/z 149[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.80(d,J=5.2Hz,1H),6.44(d,J=5.2Hz,1H),4.34(br,2H),2.67(t,J=12Hz,2H),2.39(t,J=12Hz,2H),1.88(m,2H),1.78(m,2H)。

[0595] b.2-氧代丁酸乙酯

[0596] 室温下向2-氧代丁酸(6.0g,58.8mmol)于EtOH(100mL)中的溶液中加入硫酸(1mL)。将产生的混合物回流搅拌4小时。除去溶剂,用水(50mL)稀释残余物,用NaOH溶液(1N)调节pH至~7。用EtOAc(100mL×3)萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩得到2-氧代丁酸乙酯(7.5g,98%产率)。ESI MS:m/z 131[M+H]⁺。

[0597] c.3-溴代-2-氧代丁酸乙酯

[0598] 向溴化铜(14.7g,66.9mmol)于EtOAc(150mL)中的混悬液中加入2-氧代丁酸乙酯(2.9g,22.3mmol)于氯仿(75mL)中的溶液。将反应物加热回流18h然后冷却。用短硅藻土垫过滤固体。浓缩滤液,用硅胶柱色谱(EtOAc/PE v/v 1:1)纯化得到3-溴代-2-氧代丁酸乙酯,为黄色的油(3.2g,47%产率)。ESI MS:m/z 209[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ5.19(m,1H),4.40(m,2H),1.82(m,3H),1.42(m,3H)。

[0599] d. 3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2-羧酸乙酯

[0600] 向5,6,7,8-四氢异喹啉-1-胺(444mg, 3mmol)于10mL的THF中的溶液中加入3-溴代-2-氧代丁酸乙酯(1.248g, 6mmol)。将混合物回流搅拌过夜。除去溶剂后,用硅胶柱色谱纯化粗产物(EtOAc/PE v/v 4:1)得到3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2-羧酸乙酯,为白色固体。(170mg, 22%产率)。ESI MS:m/z 259[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.66(d, J=7.2Hz, 1H), 6.63(d, J=7.2Hz, 1H), 4.48(q, J=7.2Hz, 2H), 3.09(br, 2H), 2.745(m, 5H), 1.87(m, 4H), 1.46(q, J=7.2Hz, 3H)。

[0601] e. (3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2-基)甲醇

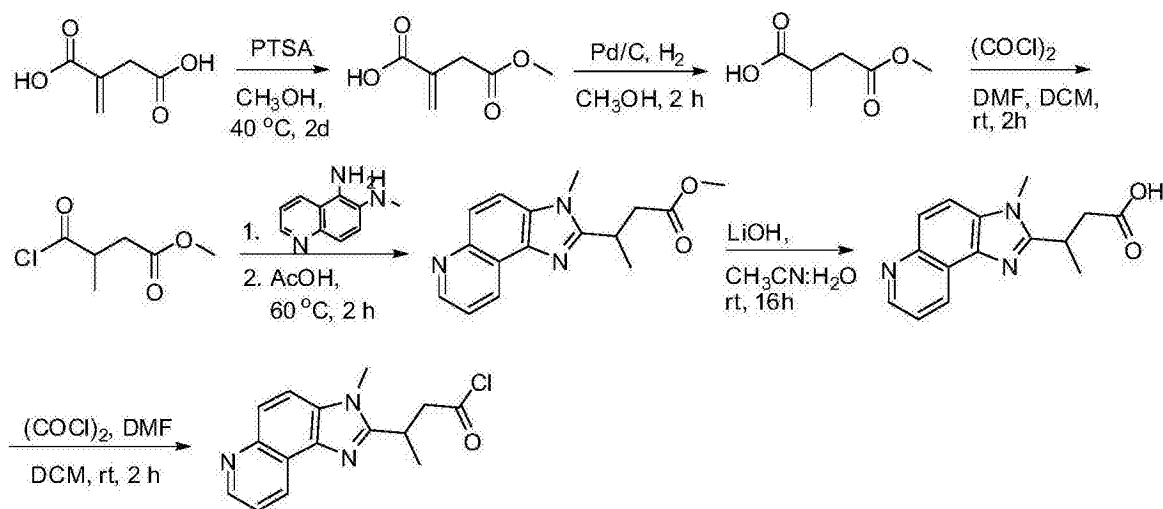
[0602] 在0℃下向3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2-羧酸乙酯(210mg, 0.81mmol)于5mL的THF中的溶液中加入LAH(920mg, 2.44mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。向混合物中加入十水硫酸钠(100mg),并将混合物在室温下搅拌15分钟。过滤除去固体,浓缩滤液得到粗产物3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2-基)甲醇(200mg)。ESI MS:m/z 217[M+H]⁺。此粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[0603] f. 2-(氯甲基)-3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉

[0604] 将(3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉-2-基)甲醇(200mg)粗产物溶解于5mL的DCM中。0℃下向混合物中加入氯化亚砷(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。移除溶剂后,真空干燥残余物得到2-(氯甲基)-3-甲基-7,8,9,10-四氢咪唑并[2,1-a]异喹啉(200mg)。ESI MS:m/z 235[M+H]⁺。

[0605] 24. 一般程序X

[0606]



[0607] a. 4-甲氧基-2-亚甲基-4-氧代丁酸

[0608] 向2-亚甲基丁二酸(5.0g, 38.4mmol)于MeOH(200mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰胺(100mg)。将混合物在40℃下搅拌2天。将混合物浓缩至干燥。向残余物中加入DCM(200mL)。过滤除去沉淀,将滤液浓缩至干燥得到产物,为白色固体(5.5g, 99%产率)。ESI MS:m/z 145.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 11.17(bs, 1H), 6.48(s, 1H), 5.85(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.36(s, 2H)。

[0609] b. 4-甲氧基-2-甲基-4-氧代丁酸

[0610] 向4-甲氧基-2-亚甲基-4-氧代丁酸(1.44g, 10.0mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中

加入10%Pd碳(200mg)。在室温下将混合物在H₂下搅拌2小时。过滤混合物,将滤液浓缩至干燥得到产物,为无色油(1.4g,96%产率)。ESI MS:m/z 147.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 3.69(s,3H),2.99-2.94(m,1H),2.77(d,J=8.0Hz,0.5H),2.73(d,J=8.4Hz,0.5H),2.46(d,J=5.6Hz,0.5H),2.42(d,J=6.4Hz,0.5H),1.27(d,J=7.6Hz,3H)。

[0611] c. 甲基-4-氯-3-甲基-4-氧代丁酸酯

[0612] 向4-甲氧基-2-甲基-4-氧代丁酸(1.2g,8.2mmol)于草酰氯(15mL)和DCM(15mL)中的溶液中加入DMF(20mg)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩至干燥得到产物,为黄色固体(1.3g,96%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 3.71(s,3H),3.35-3.30(m,1H),2.87(d,J=8.0Hz,0.5H),2.82(d,J=8.0Hz,0.5H),2.56(d,J=5.6Hz,0.5H),2.52(d,J=5.6Hz,0.5H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。

[0613] d. 3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)丁酸甲酯

[0614] 向N⁶-甲基喹啉-5,6-二胺(914mg,5.28mmol)于DCM(30mL)中的溶液中加入三乙胺(1.07g,10.57mmol)。在5分钟内将甲基-4-氯-3-甲基-4-氧代丁酸酯(1.3g,7.90mmol)于DCM(10mL)中的溶液滴加到上述溶液中。将产生的混合物在室温下搅拌20分钟。将混合物浓缩至干燥。向残余物中加入乙酸(10mL)。将溶液在60℃下搅拌2小时。减压除去溶剂,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)。用DCM(3×40mL)萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,浓缩至干得到粗产物,用硅胶柱色谱(DCM/MeOH v/v 30:1)纯化得到标题化合物,为黄色固体(560mg 33%产率)。ESI MS:m/z 284.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.94-8.88(m,2H),7.95(d,J=9.2Hz,1H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.50(dd,J=4.4,8.4Hz,1H),3.94(s,3H),3.70-3.63(m,4H),3.28(d,J=8.4Hz,0.5H),3.23(d,J=8.4Hz,0.5H),2.86(d,J=6.0Hz,0.5H),2.82(d,J=6.0Hz,0.5H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。

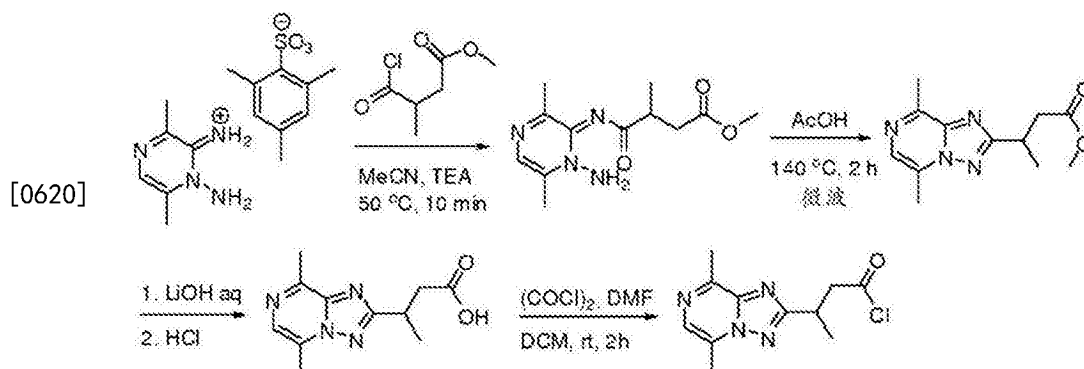
[0615] e. 3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)丁酸

[0616] 向3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)丁酸甲酯(560mg,1.97mmol)于乙腈(20mL)和水(8mL)的溶液中加入氢氧化锂水合物(249mg,5.94mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至约8mL。用1N HCl水溶液将溶液的pH调节至~4。将混合物浓缩至干燥,向残余物中加入50mL的DCM/MeOH v/v 10:1。过滤除去沉淀,将滤液浓缩至干燥得到产物,为黄色固体(480mg,90%产率)。ESI MS:m/z 270.1 [M+H]⁺。

[0617] f. 3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)丁酰氯

[0618] 向3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)丁酸(200mg,0.74mmol)于草酰氯(8mL)和DCM(8mL)中的溶液中加入DMF(5mg)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩至干燥得到产物,为黄色固体(160mg,75%产率)。参见例如,Indian Journal of Chemistry,Section B:Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry,2000,294-296;Tetrahedron Letters,2000,4165-4168。

[0619] 25. 一般程序Y



[0621] a. (Z)-4-(1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚基氨基)-3-甲基-4-氧代丁酸甲酯

[0622] 向2-亚氨基-3,6-二甲基吡嗪-1(2H)-胺-2,4,6-三甲基苯-磺酸酯(2g, 5.92mmol)于乙腈(60mL)的溶液中加入三乙胺(1.8g, 17.76mmol)。将混合物在50℃下搅拌30分钟。加入4-氯-3-甲基-4-氧代丁酸甲酯(1.35g, 8.23mmol)。将混合物再搅拌10分钟。然后蒸干溶液得到1.1g的粗产物,为棕色固体。ESI MS:m/z 267[M+H]⁺。

[0623] b. 3-(5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丁酸甲酯

[0624] 在微波反应器中将(Z)-4-(1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚基氨基)-3-甲基-4-氧代丁酸甲酯(1.10g, 4.14mmol)于醋酸(15mL)中的溶液在140℃搅拌2小时。蒸干溶液得到1.15g的产物,为棕色固体。ESI MS:m/z 248[M+H]⁺。

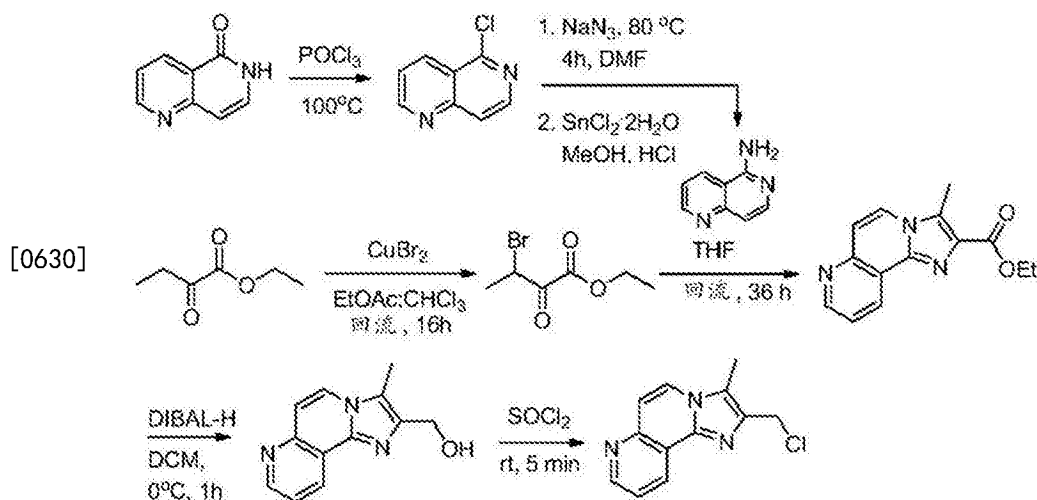
[0625] c. 3-(5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丁酸

[0626] 3-(5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丁酸甲酯(1.15g, 4.64mmol)于氢氧化锂水溶液(15mL)中在室温下搅拌16h。然后用氯化氢水溶液将混合物的pH调节至6。浓缩混合物,用反相柱色谱(用含有0.1%三氟乙酸的5%乙腈水溶液)纯化得到产物,为黄色固体(420mg, 39%产率)。ESI MS:m/z 235[M+H]⁺。

[0627] d. 3-(5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丁酰氯

[0628] 向3-(5,8-二甲基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丁酸(200mg, 0.086mmol)于DCM(15mL)中的溶液中加入草酰氯(3mL)和DMF(0.1mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后减压蒸干混合物得到产物,为棕色固体(208mg, 96%产率)。

[0629] 26.一般程序Z



[0631] a. 5-氯-1,6-萘啶

[0632] 将1,6-萘啶-5(6H)-酮(3.2g, 21.9mmol)于三氯氧磷(50mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。减压除去挥发物。将残余物冷却至0℃。加入NaOH(饱和水溶液)调节pH至9。用EtOAc(200mL×3)萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层,浓缩得到3.3g的粗产物,为黄色固体。ESI MS:m/z 165[M+H]⁺。

[0633] b.5-叠氮基-1,6-萘啶

[0634] 向5-氯-1,6-萘啶(3.3g, 20.1mmol)于DMF(40mL)中的溶液中加入叠氮钠(6.0g, 88.5mmol)。将混合物在80℃下搅拌4小时。然后将混合物倒入水(120mL)中。用EtOAc(150mL×4)萃取水相。用盐水(100mL×3)洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到3.4g的粗产物为棕色固体。ESI MS:m/z 172[M+H]⁺。

[0635] c.1,6-萘啶-5-胺

[0636] 向5-叠氮基-1,6-萘啶(3.4g, 19.9mmol)于MeOH(40mL)中的混悬液中加入盐酸(30mL)。加入氯化亚锡二水合物(22.5g, 99.5mmol)。将混合物在75℃下搅拌3.5小时。形成黄色沉淀。过滤混合物得到黄色固体。将固体悬浮于EtOAc(200mL)中。加入NaOH(饱和水溶液)调节pH至9。形成白色沉淀。过滤混合物,用EtOAc(200mL×6)萃取滤液。用硫酸钠干燥有机相,减压浓缩得到2.0g的粗产物,为黄色固体。ESI MS:m/z 146[M+H]⁺。

[0637] d.3-溴-2-氧代丁酸乙酯

[0638] 向CuBr₂(20.6g, 92.3mmol)于EtOAc(500mL)中的悬浮液中加入2-氧代丁酸乙酯(4.0g, 30.7mmol)于250mL的氯仿中的溶液。将混合物加热回流16小时。然后冷却混合物并用硅胶短垫过滤。减压浓缩滤液得到产物,为浅绿色液体(3.8g)。

[0639] e.3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-羧酸甲酯

[0640] 向1,6-萘啶-5-胺(700mg, 4.83mmol)于THF(25mL)中的溶液中加入3-溴-2-氧代丁酸乙酯(1.51g, 7.24mmol)。将混合物回流搅拌36小时。然后减压浓缩混合物,用硅胶柱色谱纯化得到产物,为黄色固体(740mg, 60%)。ESI MS:m/z 256.1[M+H]⁺。

[0641] f.(3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-基)甲醇

[0642] 将3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-羧酸甲酯(100mg, 0.39mmol)于DCM(8mL)中的溶液中冷却至0℃。在10分钟内滴加DIBAL-H(1M的环己烷溶液, 1.2mL, 1.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。缓慢加入2mL饱和氯化铵水溶液淬灭反应。然后加入5mL饱和碳酸氢钠水溶液。用DCM(3×10mL)萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,浓缩得到粗产物,用柱色谱纯化得到42mg产物,为黄色固体。ESI MS:m/z 214.1[M+H]⁺。

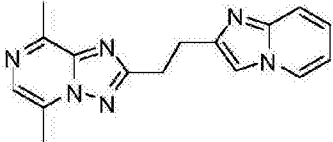
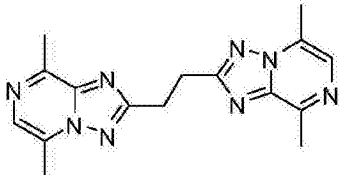
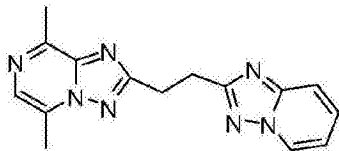
[0643] g.2-(氯甲基)-3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶

[0644] 根据一般程序W-(f)制备标题化合物。ESI MS:m/z 232.1[M+H]⁺。

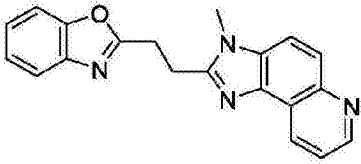
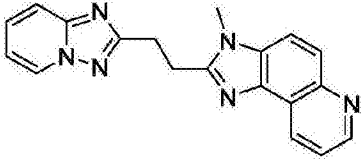
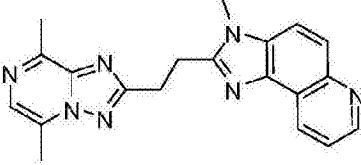
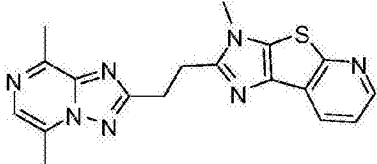
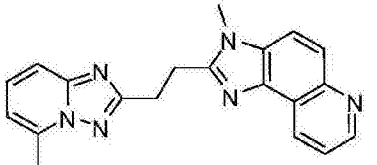
[0645] B.化合物

[0646] 以下化合物由上述程序制备。

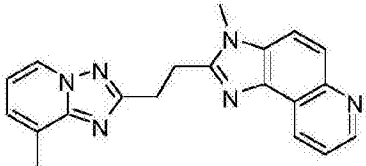
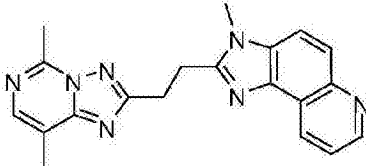
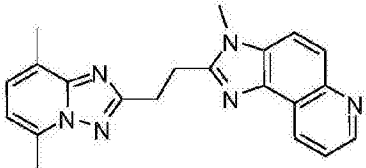
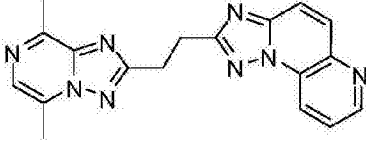
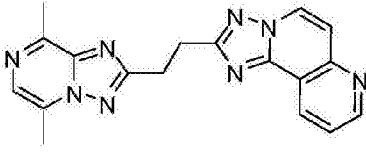
[0647]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
1		J, R	LC-MS: m/z 293.1 (MH^+) @ 1.29 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.04 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 9.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (td, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
2		I, S	LC-MS: m/z 323.1 (MH^+) @ 1.27 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.88 (s, 6H), 2.69 (s, 6H).
3		J, G	MS (ESI): m/z 294 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.50-8.53 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.67-7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

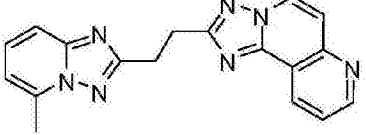
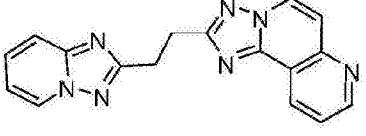
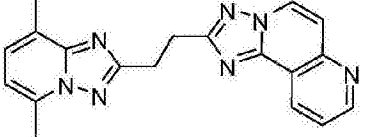
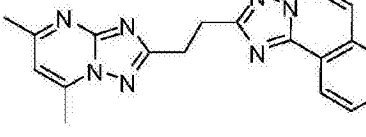
[0648]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
4		K	LC-MS: m/z 329.2 (MH^+) @ 1.28 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8.92-8.89 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H).
5		G, K	LC-MS: m/z 329.1 (MH^+) @ 0.85 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.95 (ddd, $J = 8.4, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 6.99 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 4H).
6		J, K	LC-MS: m/z 358.1 (MH^+) @ 1.28 min; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.93 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (ABq, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $V_{AB} = 29$ Hz, 2H), 7.86 (brd, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).
7		J, Q	LC-MS: m/z 364.0 (MH^+) @ 1.36 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.42 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.29 (brd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
8		E, K	LC-MS: m/z 343.1 (MH^+) @ 1.23 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (ABq, $J_{AB} = 8.8$ Hz, $V_{AB} = 108$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 4H), 2.76 (s, 3H).

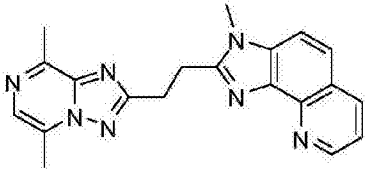
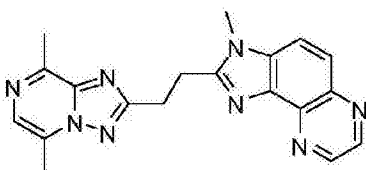
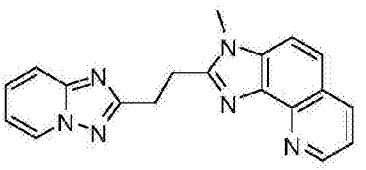
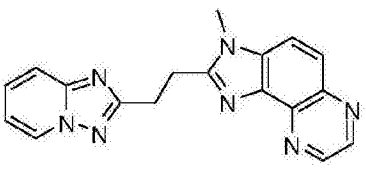
[0649]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
9		F, K	LC-MS: m/z 343.0 (MH^+) @ 1.09 min; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 9.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.11 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.26 (ABq, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $V_{AB} = 104.4$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.69-3.31 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).
10		H, K	LC-MS: m/z 358.1 (MH^+) @ 1.01 min; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 8.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (ABq, $J_{AB} = 8.5$ Hz, $V_{AB} = 92.6$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
11		D, K	LC-MS: m/z 357.1 (MH^+) @ 1.06 min; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (ABq, $J_{AB} = 4.8$ Hz, $V_{AB} = 22.3$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 4H), 2.601 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
12		J, P	LC-MS: m/z 345.1 (MH^+) @ 1.30 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.91 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.97 (ABq, $J_{AB} = 10.0$ Hz, $V_{AB} = 88.2$ Hz, 2H), 7.83 (brs, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
13		J, M	LC-MS: m/z 345.2 (MH^+) @ 1.40 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.04 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

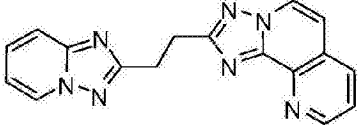
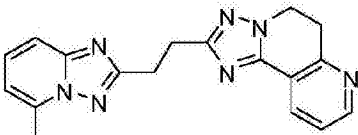
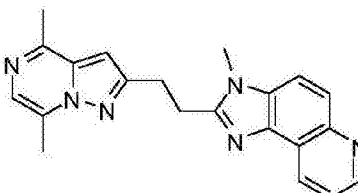
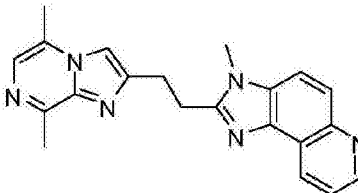
[0650]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
14		E, M	LC-MS: m/z 330.1 (MH^+) @ 1.32 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (ABq, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $V_{AB} = 67.1$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.76 (s, 3H).
15		G, M	LC-MS: m/z 316.1 (MH^+) @ 1.24 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.03 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 6.96 (dt, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 4H).
16		D, M	LC-MS: m/z 344.1 (MH^+) @ 1.48 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.03 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
17		I, M	LC-MS: m/z 345.1 (MH^+) @ 1.23 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

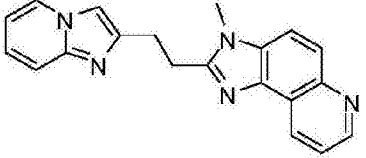
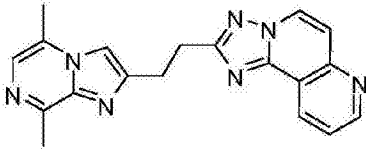
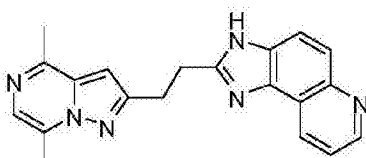
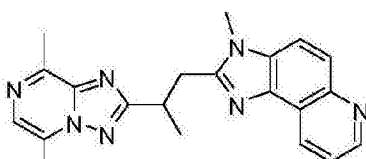
[0651]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
18		J, K	LC-MS: m/z 358.1 (MH^+) @ 1.36 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.00 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (ABq, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $V_{AB} = 34.6$, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
19		J, L	LC-MS: m/z 359.2 (MH^+) @ 0.99 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87 (ABq, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $V_{AB} = 62.1$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
20		G, K	LC-MS: m/z 329.0 (MH^+) @ 1.34 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.01 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (ABq, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $V_{AB} = 36.9$ Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H).
21		G, L	MS (ESI): m/z 330 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.53 (ddd, $J = 0.8, 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.2, 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 2H).

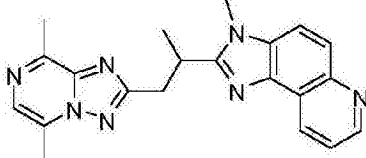
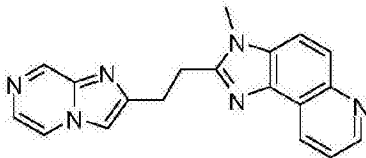
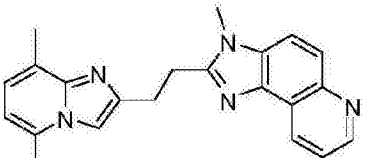
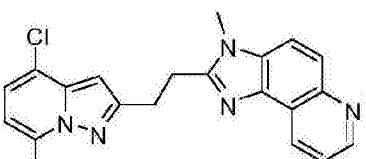
[0652]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
22		G, O	LC-MS: m/z 316.0 (MH^+) @ 1.22 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.07 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.65 (brs, 4H).
23		E, N	LC-MS: m/z 332.1 (MH^+) @ 1.27 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50-3.46 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).
24		A, K	LC-MS: m/z 357.1 (MH^+) @ 1.37 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.01 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.92 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (ABq, $J_{AB} = 8.8$ Hz, $V_{AB} = 115.7$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).
25		C, K	LC-MS: m/z 357.1 (MH^+) @ 1.26 min; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.87 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (ABq, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $V_{AB} = 21.3$, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

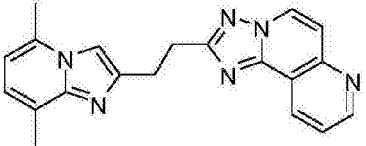
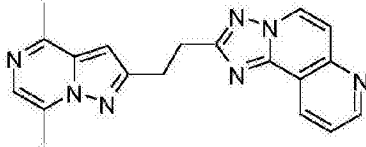
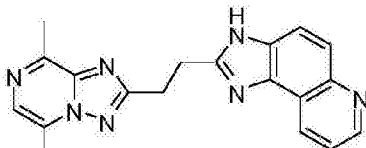
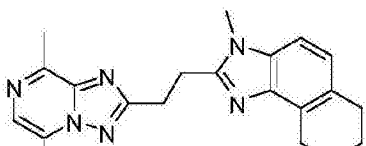
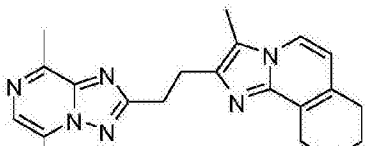
[0653]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
26		B, K	LC-MS: m/z 328.1 (MH^+) @ 1.31 min; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.98 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.90 (ABq, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $V_{AB} = 15.0$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 9.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H).
27		C, M	LC-MS: m/z 344.2 (MH^+) @ 1.21 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.04 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
28		A, K	LC-MS: m/z 343.1 (MH^+) @ 1.37 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12.30 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.53 (ddd, $J = 18.0, 7.2, 4.0$ Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
29		Y, K	LC-MS: m/z 372.1 (MH^+) @ 1.36 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.11 (sxt, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0654]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
30		J, X	LC-MS: m/z 372.1 (MH^+) @ 1.36 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.96 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.86 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.00 (sxt, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
31		C, K	LC-MS: m/z 329.1 (MH^+) @ 1.22 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.96 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.81 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 4H).
32		C, K	LC-MS: m/z 356.1 (MH^+) @ 1.44 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.97 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
33		A, K	LC-MS: m/z 376.1 (MH^+) @ 1.81 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.97 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.69 (s, 3H).

[0655]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
34		C, M	LC-MS: m/z 343.1 (MH^+) @ 1.13 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.04 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.53 (brs, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
35		A, M	LC-MS: m/z 344.2 (MH^+) @ 1.40 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.05 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
36		J, K	LC-MS: m/z 344.2 (MH^+) @ 1.18 min; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.75 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.56 (brs, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
37		J, U	LC-MS: m/z 361.2 (MH^+) @ 1.35 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.00 (ABq, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $V_{AB} = 29.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.14 (apt, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.88-2.68 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 4H).
38		J, W	LC-MS: m/z 361.1 (MH^+) @ 2.08 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.04 (apt, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.72 (apt, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 4H).

[0656]

化合物 编号	结构	制备 方法	分析数据
39		J, Z	LC-MS: m/z 358.1 (MH^+) @ 1.35 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.95-8.85 (m, 1H), 8.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
40		D, Z	LC-MS: m/z 361.1 (MH^+) @ 1.42 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
41		J, V	LC-MS: m/z 364.1 (MH^+) @ 1.28 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.38-3.28 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
42		J, T	LC-MS: m/z 365.1 (MH^+) @ 1.70 min; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (ABq, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $V_{AB} = 29.2$ Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

[0657] C. 体外药理学

[0658] 在一种实施方式中,对本文提供的化合物抑制人PDE-10A的能力进行了分析。在一种实施方式中,使用在杆状病毒系统中表达的重组人PDE-10酶,使用Molecular Devices IMAP PDE Fluorescence Polarization测定了化合物的活性。简言之,根据生产商的说明,将10 μ L的化合物(0.2nM-20 μ M)与10 μ L荧光素标记的cAMP/cGMP底物和10 μ L的PDE酶(活性0.1U)加入96孔半区黑色板或384孔黑色板。在37 $^{\circ}$ C下孵育40分钟后,加入60 μ L的IMAP结合试剂。然后在伯金艾尔莫公司的维克多(Perkin Elmer Victor) (480-535nm)上进行读板。使用Prism软件(GraphPad Inc, San Diego, CA)分析数据。

[0659] 本文提供的化合物在PDE-10抑制分析(酶分析IC₅₀)中的效力总结于下表中。

[0660] IC₅₀ ≤ 0.01 μM++++;

[0661] 0.01 < IC₅₀ ≤ 0.1 μM+++;

[0662] 0.1 < IC₅₀ ≤ 0.5 μM++;

[0663] IC₅₀ > 0.5 μM+。

[0664]

化合物编号	PDE-10IC ₅₀ (μM)
1	+++
2	+
3	+
4	++
5	+++
6	++++
7	++++
8	++++
9	++++
10	+++
11	++++
12	++
13	+++
14	+++
15	+
16	++++
17	+++
18	++++
19	++++
20	++
21	++
22	+
23	+
24	++++
25	+++
26	+
27	+++
28	+++
29	++++
30	+++
31	+

[0665]

化合物编号	PDE-10IC ₅₀ (μM)
32	+++
33	++++
34	++
35	+++
36	++++
37	++++
38	++++
39	++++
40	++++
41	+++
42	++++

[0666] 上述实施方式仅仅是示例性的,本领域技术人员将认识到,或仅使用常规实验就能够确定具体化合物、材料和程序的许多等价方式。认为所有这样的等价方式落入本公开的范围并包括在所附权利要求内。

[0667] 将本文参照的所有专利、专利申请和出版物的全部内容以引用方式并入本文。在该申请中,对任何参考文献的引用或证实并不是承认这样的参考文献可作为该申请的现有技术。参照所附权利要求可以更好地理解本公开的全部范围。