



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104583210 B

(45)授权公告日 2018.06.01

(21)申请号 201380032220.6

(22)申请日 2013.06.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104583210 A

(43)申请公布日 2015.04.29

(30)优先权数据
61/661,710 2012.06.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/046483 2013.06.19

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/192273 EN 2013.12.27

(73)专利权人 桑诺维恩药品公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 约翰·埃墨森·坎贝尔

菲利普·G·琼斯
斯科特·马尔科姆

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287
代理人 章蕾

(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件
William R. Roderick et
al. Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors
of Rhinoviruses.《Journal of Medicinal
Chemistry》.1972,第15卷(第6期),655-658.

审查员 刘长娥

权利要求书4页 说明书85页

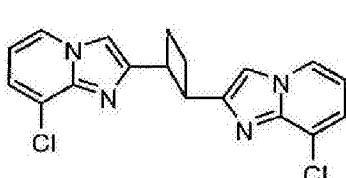
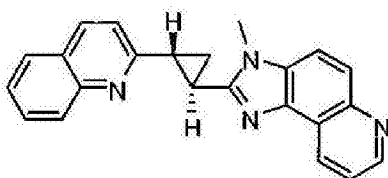
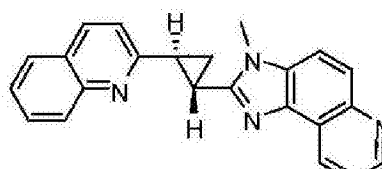
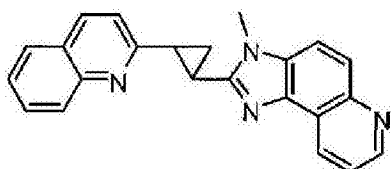
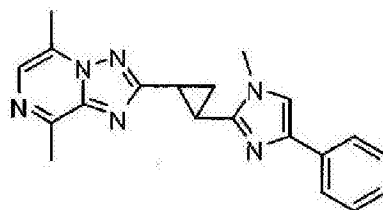
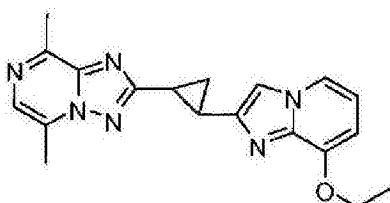
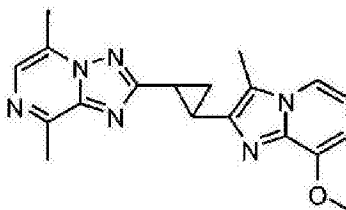
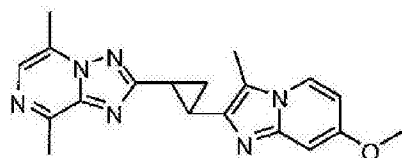
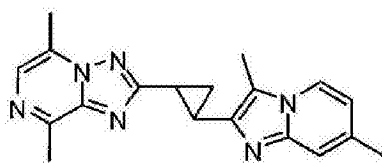
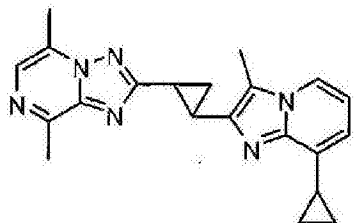
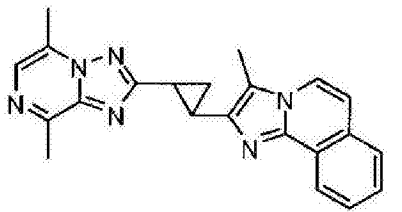
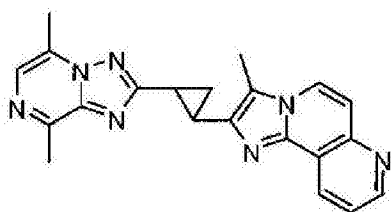
(54)发明名称

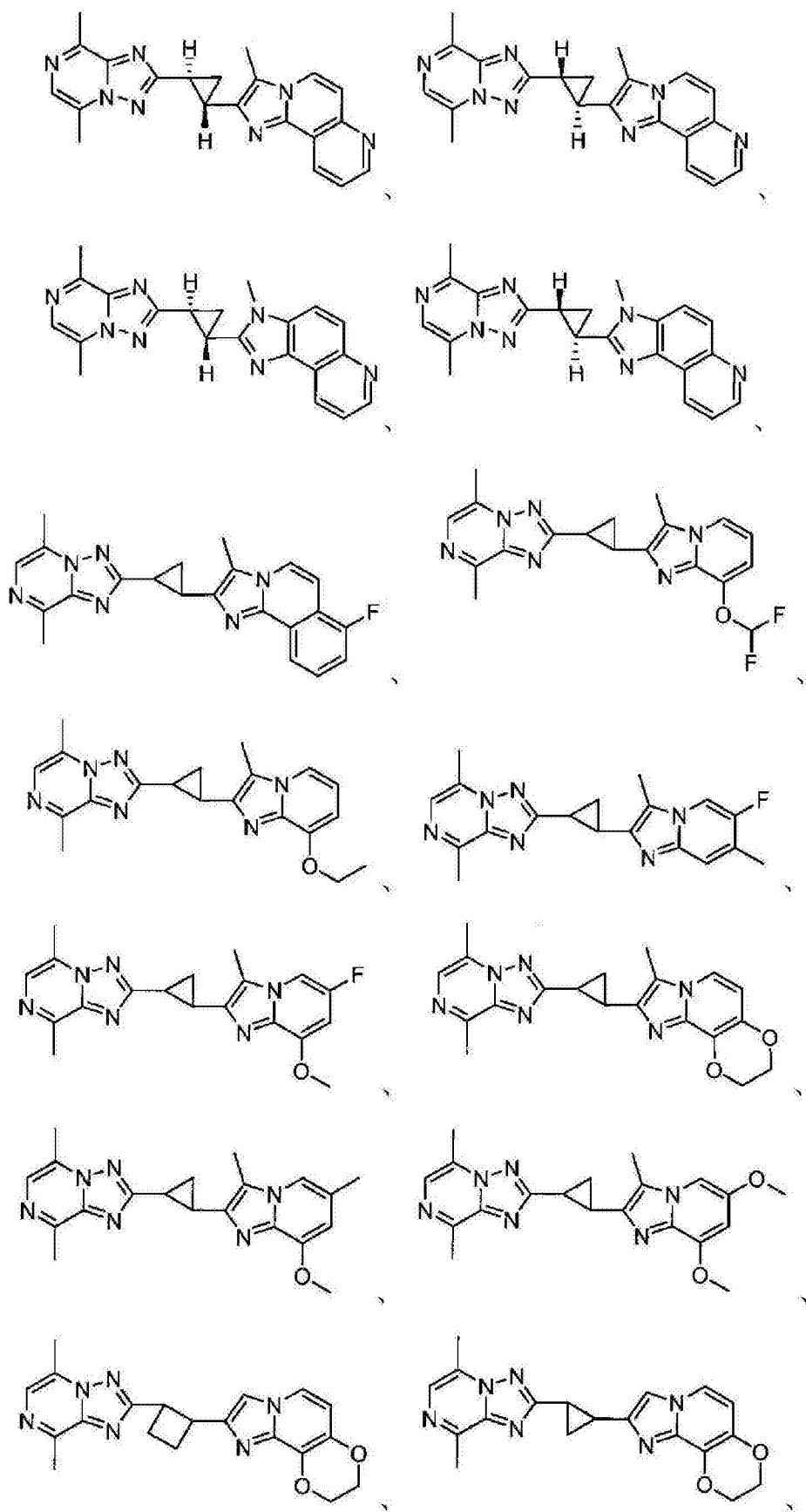
杂芳基化合物及其使用方法

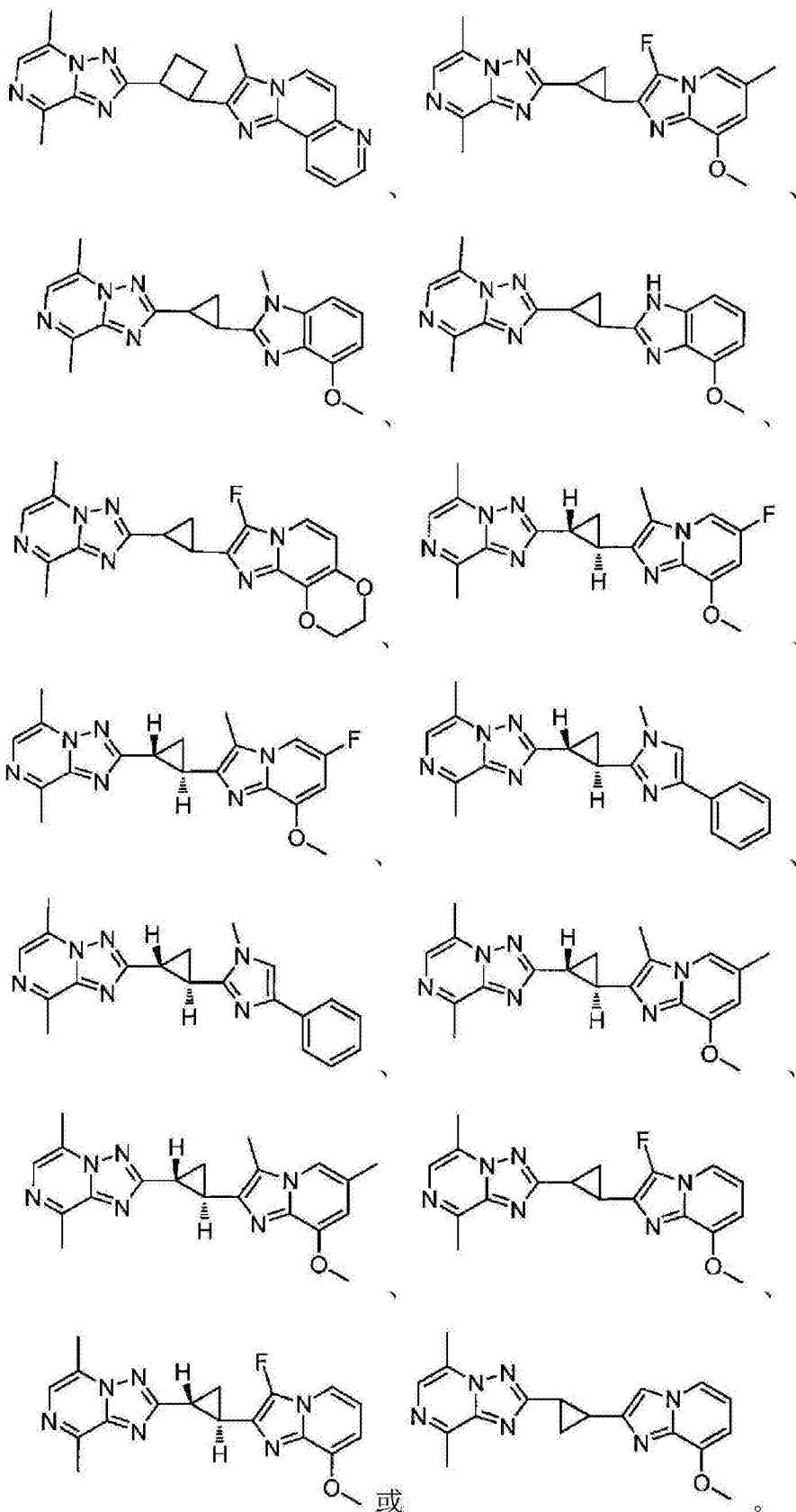
(57)摘要

本文提供杂芳基化合物、其合成方法、包含所述化合物的医药组合物及其使用方法。在一个实施例中,本文提供的化合物可用于治疗、预防和/或控制各种病症,诸如CNS障碍和代谢障碍,包括(但不限于)例如神经障碍、精神病、精神分裂症、肥胖症和糖尿病。

1. 一种选自下列的化合物、或其药学上可接受的盐或立体异构体，







2. 一种医药组合物, 其包含根据权利要求1中所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

3. 根据权利要求2所述的医药组合物, 其还包含一或多种其它活性剂。

4. 一种根据权利要求1中所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的用途，其用于制造用以治疗、预防或控制CNS或代谢病症的药物。

5. 根据权利要求4所述的用途，其中所述病症是神经障碍、精神分裂症、精神分裂症相关病症、精神分裂症谱系障碍、NOS精神分裂症、分裂情感障碍、类精神分裂症、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、妄想性障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共享型精神障碍、物质诱发的精神障碍、躯体状况引起的精神障碍、心理情感障碍、侵犯行为、谵妄、兴奋性精神病、图雷特氏综合症、躁狂症、器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫、躁动、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、躁郁症、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、注意缺陷多动障碍、眩晕、疼痛、伴随神经性疼痛的致敏、认知损害、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、多发性硬化症、睡眠障碍、物质滥用或依赖性、成瘾、进食障碍、自闭症、不受欢迎的体重滞留或体重增加、代谢综合症、。

6. 根据权利要求4所述的用途，其中所述病症是精神分裂症、与精神分裂症相关的认知损害、认知损害、精神病、抑郁症或亨廷顿氏舞蹈病。

7. 根据权利要求4到6中任一权利要求所述的用途，其中所述药物还包含第二活性剂。

8. 根据权利要求5或6中所述的用途，其中所述精神分裂症是急性精神分裂症或慢性精神分裂症。

9. 根据权利要求4所述的用途，其中所述代谢综合症是肥胖症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖症。

10. 根据权利要求4所述的用途，其中所述疼痛是神经性疼痛、炎性痛、纤维肌痛或偏头痛。

11. 根据权利要求4所述的用途，其中所述认知损害是与精神分裂症相关的认知损害。

杂芳基化合物及其使用方法

技术领域

[0001] 本文提供适用于治疗各种病症或疾病,诸如中枢神经系统病症或疾病及代谢障碍的杂芳基化合物。本文还提供包含所述化合物的组合物及其使用方法。

背景技术

[0002] 中枢神经系统(CNS)障碍以不同的严重程度影响广泛人群。举例来说,精神分裂症是一种起源未知的精神病理学病症,通常在早期成年期首次出现且具有诸如精神病性症状、阶段性进展和发育以及社会行为和专业能力退化的特征。特征性的精神病性症状包括思想内容障碍(例如,多样、零碎、不连贯、难以置信或简单的妄想内容或迫害想法)和心态障碍(例如,失去联想、想入非非、不连贯或不可理解),以及感觉力障碍(例如,幻觉)、情感障碍(例如,肤浅情感或情感不足)、自我知觉障碍、意图障碍、冲动障碍和人际关系障碍以及心理计量障碍(例如,紧张症)。其它症状也与此病症相关。例如参考《精神疾病诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders),第4版,美国精神病学学会(American Psychiatric Association)(1997)(DSM-IV™)。

[0003] 精神分裂症可以分成各种亚组。举例来说,偏执型的特征在于妄想和幻觉且不存在思维障碍、行为紊乱和情感冷淡。紊乱型(也称为青春期精神分裂症)的特征在于存在思维障碍和情感冷淡。紧张型的特征在于突出的精神运动性障碍,包括紧张性昏迷和蜡样屈曲症状。在未分化型中,存在精神病性症状,但不满足偏执型、紊乱型或紧张型的标准。

[0004] 精神分裂症的症状本身常表现为三大类,即阳性、阴性和认知症状。阳性症状是代表正常经历过度的那些症状,诸如幻觉、语无伦次和妄想。阴性症状是患者缺乏正常经历的那些症状,诸如快感缺乏、缺乏动力、无法体验快乐和缺乏社交。认知症状涉及精神分裂症中的认知损害,诸如缺乏持续注意力、记忆力损害和决策缺陷。目前的抗精神病药对于治疗阳性症状稍微有效,但对于治疗阴性或认知症状不太有效。举例来说,目前的典型或非典型抗精神病药不解决精神分裂症的认知或阴性症状,且仅治疗约40%患者中的阳性症状。

[0005] 认知损害包括认知功能或认知领域衰退,例如工作记忆、注意力和警觉性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和问题解决,例如执行能力、处理速度和/或社会认知。具体来说,认知损害可指示注意力缺陷、思维紊乱、思维缓慢、理解困难、难以集中精力、解决问题能力受损、记忆力差、难以表达思想、难以整合思想、感觉和行为或难以消除不相关的思考。

[0006] 躁动是具有多种症状的公认行为障碍,包括敌对、极度兴奋、冲动控制障碍、紧张和不合作。躁动在老年人中常见且常与诸如由阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)和亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's disease)以及由影响血管的疾病(诸如中风或由多发性脑中风引起的多发梗塞性痴呆)引起的痴呆相关。估计5%的65岁和65岁以上的人群和高达20%的80岁和80岁以上的人群会受到痴呆的影响。在这些受害者中,近一半展示行为障碍,诸如躁动、神志恍惚和暴力行为。在认知完整的老年人和除痴呆以外的精神障碍患者中也可能表现出躁动行为。

[0007] 痴呆的特征在于包括明显记忆缺失的几种认知损害,且可单独站立或是各种疾病的潜在特征性特征,这些疾病包括(但不限于)阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病和多发性硬化症。

[0008] 因此,仍然极度需要针对各种CNS障碍的有效治疗。

[0009] 环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)是由21种基因编码的超级酶家族,且基于结构和功能再分成11个已知家族。PDE是在蛋白的C端部分具有催化结构域且在N端部分具有调节元件的模块酶。PDE使环核苷酸(例如,环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP))的磷酸二酯键水解,使其转化成相应的单磷酸酯。cAMP和cGMP充当调节多种细胞内过程的细胞内第二信使。举例来说,在神经元中,cAMP和cGMP活化环核苷酸依赖性激酶且接着磷酸化在急性调节突触传导以及神经元分化和存活中涉及的蛋白。因此,PDE是多种生理学过程中的重要调节剂。PDE在整个生物体中区别性地表达,且环核苷酸信号转导在个别细胞内高度区划因此,不同的。PDE同工酶可发挥不同的生理学功能。可选择性地抑制不同PDE家族或同工酶的化合物可提供其它治疗益处、较少副作用或两种情形都存在。

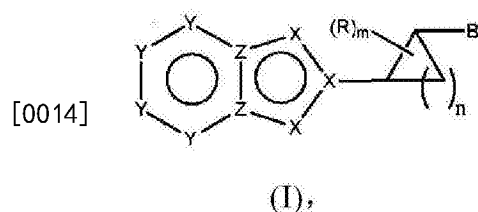
[0010] PDE-10在1999年首次报道(索德林(Soderling)等人,《美国国家科学协会公报》(Proc.Natl Acad.Sci.),1999,96,7071-76;罗格尼(Loughney)等人,《基因》(Gene),1999,234,109-17;藤重(Fujishige)等人,《生物化学杂志》(J.Biol Chem.),1999,274,18438-45)。同源性筛选揭示小鼠PDE-10A作为PDE-10酶家族的首个成员。人类PDE-10序列与大鼠和小鼠PDE-10酶具有高度同源性。PDE-10酶家族与以前识别的PDE家族相比具有较低程度的序列同源性。PDE-10可水解cAMP ($K_m=0.26\mu M$) 和cGMP ($K_m=7.2\mu M$),且cGMP的 V_{max} 比cAMP的 V_{max} 大五倍。

[0011] PDE-10A主要在大脑中表达,在睾丸中也有发现。PDE-10A mRNA和蛋白在大脑组织中充足,且主要在纹状体的中型多棘神经元(MSN)中检测到高含量,这是在哺乳动物物种中保守的一种分布。纹状体MSN为基底神经节回路提供输入,影响行动选择和执行且抑制对感官刺激的不利反应。PDE-10A已成为研发新型抗精神病药的一种新兴目标。PDE-10A抑制剂已证实增加纹状体组织中cAMP和cGMP的含量且已在精神分裂症动物模型中展示出不仅针对阳性症状,而且针对阴性和认知症状的功效。PDE-10A也适用于治疗代谢障碍,诸如糖尿病、肥胖症和代谢综合症。

[0012] 在本申请案的此部分中引用任何参考文献都不应解释为承认所述参考文献是本申请案的现有技术。

发明内容

[0013] 本文提供式(I)化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体:



[0015] 其中X、Y、Z、R、B、m和n如本文其它处定义。所述化合物适用于治疗各种疾病或病症,诸如CNS障碍和代谢障碍。

[0016] 本文也提供包含本文提供的化合物和一或多种医药学上可接受的赋形剂的组合物和剂型。本文提供的组合物和剂型可另外包含一或多种其它活性成分。

[0017] 本文也提供使用本文提供的化合物和组合物治疗、预防和/或控制各种病症(诸如CNS障碍或代谢障碍)的方法,例如治疗、预防和/或改善病症的一或多种症状。在一个实施例中,本文提供的病症包括(但不限于)精神分裂症、精神病、认知病症、情绪障碍、注意缺陷障碍和神经退行性疾病。在一个实施例中,病症包括(但不限于)神经障碍、精神分裂症、精神分裂症相关病症、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、分裂情感障碍、类精神分裂症、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、妄想性障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共享型精神障碍、物质诱发的精神障碍(例如,可卡因(cocaine)、酒精、安非他明(amphetamine))、躯体状况引起的精神障碍、心理情感障碍、侵犯行为、谵妄、兴奋性精神病、图雷特氏综合症(Tourette's syndrome)、躁狂症器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫、躁动、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、躁郁症、焦虑症、抑郁症、重度抑郁障碍、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、伴随神经性疼痛的致敏、炎性痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损害、与精神分裂症相关的认知损害、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、物质滥用或依赖性(例如,烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍、自闭症、肥胖症、不受欢迎的体重滞留或体重增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖症。

[0018] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制精神分裂症或相关病症的方法,包括(但不限于)分裂情感障碍、类精神分裂症、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;具有精神病成分的疾病,包括(但不限于)阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共享型精神障碍和物质诱发的精神障碍;认知损害,包括(但不限于)与精神分裂症相关的认知损害、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)躁郁症;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)亨廷顿氏舞蹈病;或抑郁症,包括(但不限于)重度抑郁障碍、单相抑郁症和难治性抑郁症。在一个实施例中,本文提供一种在受试者(诸如哺乳动物,尤其例如人类、啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)、猫、狗和非人类灵长类动物)中治疗、预防和/或控制本文其它处提供的病症(例如,CNS障碍或代谢障碍)的方法。在一个实施例中,本文提供一种在受试者(诸如哺乳动物,尤其例如人类、啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)、猫、狗和非人类灵长类动物)中治疗、预防和/或改善一或多种与本文其它处提供的病症(例如,CNS障碍或代谢障碍)相关的症状的方法。在一个实施例中,此方法包括使本文提供的化合物与PDE酶接触。在一个实施例中,此方法包括使本文提供的化合物与在中枢神经系统中表达的PDE酶接触。在一个实施例中,此方法包括使本文提供的化合物与PDE-10A接触。在一个实施例中,此方法包括使细胞与本文提供的化合物接触。在一个示例性实施例中,细胞是脑细胞,诸如MSN细胞、神经元细胞或神经胶质细胞。

具体实施方式

[0019] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本领域技术人员通常所理解的含义。本文提到的所有公开案和专利的全文通过引用并入本文中。

[0020] A. 定义

[0021] 除非文中另外明确指示,如说明书和随附权利要求书中所用,不定冠词“一”和定冠词“所述”包括复数以及单数指示物。

[0022] 如本文所用且除非另外指示,否则术语“烷基”是指直链或分支链饱和单价烃基,其中烷基可经一或多个取代基任选取代。在某些实施例中,烷基是具有1至20个(C₁₋₂₀)、1至15个(C₁₋₁₅)、1至12个(C₁₋₁₂)、1至10个(C₁₋₁₀)或1至6个(C₁₋₆)碳原子的直链饱和单价烃基或具有3至20个(C₃₋₂₀)、3至15个(C₃₋₁₅)、3至12个(C₃₋₁₂)、3至10个(C₃₋₁₀)或3至6个(C₃₋₆)碳原子的分支链饱和单价烃基。如本文所用,直链C₁₋₆和分支链C₃₋₆烷基也称为“低级烷基”。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基(包括所有异构形式,例如正丙基、异丙基)、丁基(包括所有异构形式,例如正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(包括所有异构形式)和己基(包括所有异构形式)。举例来说,C₁₋₆烷基是指具有1至6个碳原子的直链饱和单价烃基或具有3至6个碳原子的分支链饱和单价烃基。在某些实施例中,烷基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,烷基经一或多个卤基任选取代。

[0023] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“烯基”是指含有一或多个(在一个实施例中是一至五个)碳碳双键的直链或分支链单价烃基。烯基可经一或多个取代基任选取代。如本领域技术人员所了解,术语“烯基”也涵盖具有“顺”和“反”构型或者“E”和“Z”构型的基团。如本文所用,除非另外规定,否则术语“烯基”涵盖直链和分支链烯基。举例来说,C₂₋₆烯基是指具有2至6个碳原子的直链不饱和单价烃基或具有3至6个碳原子的分支链不饱和单价烃基。在某些实施例中,烯基是具有2至20个(C₂₋₂₀)、2至15个(C₂₋₁₅)、2至12个(C₂₋₁₂)、2至10个(C₂₋₁₀)或2至6个(C₂₋₆)碳原子的直链单价烃基或具有3至20个(C₃₋₂₀)、3至15个(C₃₋₁₅)、3至12个(C₃₋₁₂)、3至10个(C₃₋₁₀)或3至6个(C₃₋₆)碳原子的分支链单价烃基。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。在某些实施例中,烯基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,烯基经一或多个卤基任选取代。

[0024] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“炔基”是指含有一或多个(在一个实施例中是一至五个)碳碳三键的直链或分支链单价烃基。炔基可经一或多个取代基任选取代。除非另外规定,否则术语“炔基”也涵盖直链和分支链炔基。在某些实施例中,炔基是具有2至20个(C₂₋₂₀)、2至15个(C₂₋₁₅)、2至12个(C₂₋₁₂)、2至10个(C₂₋₁₀)或2至6个(C₂₋₆)碳原子的直链单价烃基或具有3至20个(C₃₋₂₀)、3至15个(C₃₋₁₅)、3至12个(C₃₋₁₂)、3至10个(C₃₋₁₀)或3至6个(C₃₋₆)碳原子的分支链单价烃基。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基(-C≡CH)和丙炔基(-CH₂C≡CH)。举例来说,C₂₋₆炔基是指具有2至6个碳原子的直链不饱和单价烃基或具有3至6个碳原子的分支链不饱和单价烃基。在某些实施例中,炔基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,炔基经一或多个卤基任选取代。

[0025] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“环烷基”是指可经一或多个取代基任选取代的环状完全或部分饱和桥式和/或非桥式烃基或环系统。在某些实施例中,环烷基具有3至20个(C₃₋₂₀)、3至15个(C₃₋₁₅)、3至12个(C₃₋₁₂)、3至10个(C₃₋₁₀)或3至7个(C₃₋₇)碳原子。环烷

基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。在某些实施例中,环烷基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,环烷基经一或多个卤基任选取代。

[0026] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“杂烷基”是指由规定数目的碳原子和一或多个(在一个实施例中是一至三个)选自O、N、Si和S组成的群组的杂原子组成且其中氮和硫原子经任选氧化且氮杂原子可经任选季铵化的稳定直链或分支链。在一个实施例中,杂原子O和N可位于杂烷基的任意内部位置处。在一个实施例中,杂原子S和Si可位于杂烷基的任意位置处(例如,内部或末端位置),包括烷基与分子的剩余部分连接的位置。实例包括(但不限于) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多可有两个杂原子连续,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。在某些实施例中,杂烷基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,杂烷基经一或多个卤基任选取代。

[0027] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxy)”是指由规定数目的碳原子和一或多个(在一个实施例中是一至三个)O原子组成的稳定直链或分支链或环状烃基或其组合,其中至少一个O原子位于烷氧基与分子的剩余部分连接的位置处。烷氧基的实例包括(但不限于) $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在一个实施例中,烷氧基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,烷氧基经一或多个卤基任选取代。

[0028] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“氨基烷基”或“烷基氨基”是指由规定数目的碳原子和一或多个(在一个实施例中是一至三个)N原子组成的稳定直链或分支链或环状烃基或其组合,其中至少一个N原子位于氨基烷基或烷基氨基与分子的剩余部分连接的位置处。氨基烷基的实例包括(但不限于) $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施例中,氨基烷基如本文其它处所述经任选取代。在一些实施例中,氨基烷基经一或多个卤基任选取代。

[0029] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“芳基”是指含有至少一个芳族烃环的经任选取代的单环或多环基团或环系统。在某些实施例中,芳基具有6至20个、6至15个或6至10个环原子。芳基的实例包括(但不限于)苯基、萘基、茚基、蒽基、蒽基、菲基、蒽基、联苯和三联苯。在某些实施例中,芳基也是指双环状、三环状或四环状碳环,其中一个环是芳族的且其它环可以是饱和、部分不饱和或芳族的,例如二氢萘基、茚基、茚满基或四氢萘基(tetrahydronaphthyl, tetralinyl)。在某些实施例中,芳基可以是双环状、三环状或四环状环系统,其中至少一个环是芳族的且一或多个环是含有一或多个独立选自O、S和N的杂原子的饱和或部分不饱和的。在某些实施例中,芳基如本文其它处所述经一或多个取代基任选取代。

[0030] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指经芳基取代的单价烷基。芳烷基的实例包括(但不限于)苯甲基。在某些实施例中,烷基和芳基可如本文其它处所述经一或多个取代基任选取代。

[0031] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的单价烷基。在某些实施例中,烷基和杂芳基可如本文其它处所述经一或多个取代基

和碘。

[0035] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“氢”涵盖质子(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)和/或其混合物。在本文所述的化合物中,氢占据的一或多个位置可富集有氘和/或氚。这些同位素富集类似物可以从商业来源获得的或使用已知文献程序制备的经过合适同位素标记的起始物质来制备。

[0036] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“任选取代”打算意思是诸如烷基、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、杂芳基或杂环基的基团可经一或多个独立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,其各自任选地经一或多个(在一个实施例中是一个、两个、三个或四个)取代基 Q^1 取代;和(b) 卤基、氰基($-\text{CN}$)、硝基($-\text{NO}_2$)、氧基($=\text{O}$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自独立为(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,其各自任选地经一或多个(在一个实施例中是一个、两个、三个或四个)取代基 Q^1 取代;或(iii) R^b 和 R^c 与其连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基,其任选地经一或多个(在一个实施例中是一个、两个、三个或四个)取代基 Q^1 取代。除非另外规定,否则如本文所用的可经取代的所有基团都是“任选取代”。

[0037] 在一个实施例中,每个 Q^1 独立选自以下组成的群组:(a) 氰基、卤基、氧基和硝基;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 与其连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0038] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“医药学上可接受的盐”是指由医药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)或由医药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备的盐。在一个实施例中,合适的无毒酸包括(但不限于)乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯基磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、葡糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸(glucorenic)、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、帕莫酸(pamoic)、泛酸、苯基乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。

[0039] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“溶剂合物”是指本文提供的化合物或其盐,其还包括化学计量或非化学计量的量的溶剂通过非共价的分子间力结合。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。

[0040] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“立体异构体”涵盖所有对映异构/立体异构纯的和/或对映异构/立体异构富集的本发明提供的化合物。

[0041] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“立体异构纯”意思是包含化合物的一种立体异构体且基本上不含此化合物的其它立体异构体的组合物。举例来说,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本上不含此化合物的相反对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本上不含此化合物的其它非对映体。一种典型的立体异构纯的化合物包含超过约80重量%的此化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的此化合物的其它立体异构体、超过约90重量%的此化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的此化合物的其它立体异构体、超过约95重量%的此化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的此化合物的其它立体异构体、超过约97重量%的此化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的此化合物的其它立体异构体或超过约99重量%的此化合物的一种立体异构体和小于约1重量%的此化合物的其它立体异构体。

[0042] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“立体异构富集”意思是包含超过约55重量%的化合物的一种立体异构体、超过约60重量%的化合物的一种立体异构体、超过约70重量%或超过约80重量%的化合物的一种立体异构体的组合物。

[0043] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“对映体纯”意思是具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物。与此类似,术语“对映体富集”意思是具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的组合物。

[0044] 在某些实施例中,如本文所用且除非另外规定,否则“光学活性”和“对映体活性”是指分子集合,其具有不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%、不小于约91%、不小于约92%、不小于约93%、不小于约94%、不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%的对映体过量。在某些实施例中,基于讨论中的外消旋物的总重量计,化合物包含约95%或95%以上的所需对映体和约5%或5%以下的较不优选的对映体。

[0045] 在描述光学活性化合物中,使用前缀R和S来表示分子关于其手性中心的绝对构型。使用(+)和(-)来表示化合物的旋光性,即光学活性化合物使偏振光平面旋转的方向。(-)前缀表示化合物是左旋的,即化合物使偏振光平面向左或逆时针旋转。(+)前缀表示化合物是右旋的,即化合物使偏振光平面向右或顺时针旋转。然而,旋光性符号(+)和(-)与分子的绝对构型R和S无关。

[0046] 如本文所用且除非另外指示,术语“约”或“大约”意思是如本领域技术人员确定的某一特定值的可接受误差,部分取决于如何测量或确定此值。在某些实施例中,术语“约”或“大约”意思是在1、2、3或4标准偏差内。在某些实施例中,术语“约”或“大约”意思是在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%以内。

[0047] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“医药学上可接受的载剂”、“医药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载剂”或“生理学上可接受的赋形剂”是指医药学上可接受的材料、组合物或媒剂,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或囊封材料。在一个实施例中,就与药物调配物中其它成分的相容性且适合与人类和动物的组织或器官接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其它问题或并发症的意义而言,每种组分都是“医药学上可接受的”,与合理的效益/风险比相称。参考《雷明顿:药剂学的科学与实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第21版,利平科特·威廉斯·威

尔金斯出版公司 (Lippincott Williams and Wilkins): 宾州费城 (Philadelphia, PA), 2005; 《药用辅料手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients), 第5版, Rowe 等人编, 药理学出版社和美国药理学协会 (The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association): 2005; 和《药用添加剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Additives), 第3版, 阿什 (Ash) 和阿什编, 高尔出版公司 (Gower Publishing Company): 2007; 《药剂处方前和处方研究》(Pharmaceutical Preformulation and Formulation), 第2版, 吉普森 (Gibson) 编, CRC 出版社 (CRC Press LLC): Boca Raton, FL, 2009。

[0048] 如本文所用且除非另外规定, 否则术语“活性成分”和“活性物质”是指单独或与一或多种医药学上可接受的赋形剂相结合向受试者投药时用于治疗、预防或改善病况、病症或疾病的一或多种症状的化合物。如本文所用, “活性成分”和“活性物质”可以是本文所述化合物的光学活性异构体。

[0049] 如本文所用且除非另外规定, 否则术语“药物”和“治疗剂”是指向受试者投药时用于治疗、预防、控制或改善病况、病症或疾病的一或多种症状的化合物或其医药组合物。

[0050] 如本文所用且除非另外指示, 否则术语“治疗” (“treat”、“treating”和“treatment”) 是指根除或改善疾病或病症, 或与疾病或病症相关的一或多种症状。在某些实施例中, 这些术语是指由于向患有这种疾病或病症的受试者投与一或多种预防剂或治疗剂而使该疾病或病症的扩散和恶化减到最小。在一些实施例中, 这些术语是指在特定疾病的症状发作之后投与本文提供的化合物, 有或没有其它附加的活性剂。

[0051] 如本文所用且除非另外指示, 否则术语“预防” (“prevent”、“preventing”和“prevention”) 是指防止疾病或病症或其一或多种症状发作、复发或扩散。在某些实施例中, 这些术语是指在症状发作之前, 尤其是对本文提供的疾病或病症存在风险的患者用本文提供的化合物治疗或给药, 有或没有其它附加的活性化合物。这些术语涵盖抑制或减少特定疾病的症状。在某些实施例中, 具有家族病史的患者尤其作为预防治疗方案的候选者。另外, 具有症状复发史的患者也是预防的潜在候选者。在这一点上, 术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

[0052] 如本文所用且除非另外规定, 否则术语“控制” (“manage”、“managing”和“management”) 是指预防或减缓疾病或病症或其一或多种症状的进展、扩散或恶化。通常, 受试者从预防剂和/或治疗剂获得的有益效果不会导致治愈该疾病或病症。在这点上, 术语“控制”涵盖治疗已患有特定疾病的患者以试图预防疾病复发或将疾病的复发减到最小。

[0053] 如本文所用且除非另外规定, 否则通过投与特定的医药组合物来“改善”特定病症的症状是指可由投与组合物引起或与此相关的任何减轻, 不管是永久性的或是暂时性的、持久的或瞬时的。

[0054] 如本文所用且除非另外规定, 否则化合物的“治疗有效量”是指在治疗或控制疾病或病症中足以提供治疗益处, 或足以延迟或使与疾病或病症相关的一或多种症状减到最小的量。治疗有效量的化合物意思是单独或其它治疗相结合在治疗或控制疾病或病症中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改进总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或病因, 或增强另一种治疗剂的疗效的量。

[0055] 如本文所用且除非另外规定, 否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病

症,或预防其复发的量。预防有效量的化合物意思是单独或与其它药剂相结合在预防疾病中提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可涵盖改进总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0056] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“受试者”在本文中定义为包括动物,诸如哺乳动物,包括(但不限于)灵长类动物(例如人类)、奶牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在具体实施例中,受试者是人类。

[0057] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“神经障碍”是指哺乳动物的中枢或外周神经系统的任何病况。术语“神经障碍”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,诸如一般性焦虑症)和情感障碍(例如,抑郁症和注意缺陷障碍)。示例性的神经障碍包括(但不限于)MLS(小脑共济失调)、亨廷顿氏舞蹈病、唐氏综合症(Down syndrome)、多发梗塞性痴呆、抑郁症(例如,重度抑郁障碍、心境恶劣和双相抑郁障碍)、痴呆、运动障碍、精神病、酒精中毒、创伤后应激障碍等等。“神经障碍”还包括与此病症相关的任何病况。举例来说,一种治疗神经退行性病症的方法包括治疗与神经退行性病症相关的记忆丧失和/或认知丧失的方法。一种示例性的方法也将包括治疗或预防神经退行性病症的神经元功能特征丧失。

[0058] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“精神病”、“精神分裂症”、“强迫症”、“物质滥用”、“焦虑症”、“进食障碍”、“偏头痛”及本文其它处所述的其它CNS障碍在本文中以其在本领域中所接受的含义一致的方式来使用。例如参考《精神疾病诊断与统计手册》,第4版,美国精神病学会(1997)(DSM-IV™)。

[0059] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“情感障碍”包括抑郁症、注意缺陷障碍、注意缺陷多动障碍、双相和躁狂状态等等。术语“注意缺陷障碍”(ADD)和“注意缺陷多动障碍”(ADHD)或注意缺陷/多动障碍(AD/HD)在本文中根据如在《精神疾病诊断与统计手册》,第4版,美国精神病学会(1997)(DSM-IV™)中接受的含义来使用。

[0060] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症,包括(但不限于)重度抑郁障碍(MDD)、躁郁症、季节性情感障碍(SAD)、心境恶劣和难治性抑郁症。“重度抑郁障碍”在本文中与“单相抑郁症”和“重度抑郁症”可互换使用。“抑郁症”也可以包括通常与抑郁症相关的任何病况,诸如所有形式的疲劳(例如,慢性疲劳综合症)和认知缺陷。

[0061] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“疼痛”是指不愉快的感觉和情绪经历。如本文所用的术语“疼痛”是指所有类型的疼痛,包括根据刺激或神经反应所述的疼痛,例如躯体痛(对有害刺激的正常神经反应)和神经痛(感觉传导通路受伤或改变的异常反应,通常没有明确的有害侵入物);依时分类的疼痛,例如慢性疼痛和急性疼痛;根据其严重程度分类的疼痛,例如轻度、中度或严重疼痛;以及作为疾病状态或症状的症状或结果的疼痛,例如炎性痛、癌症疼痛、艾滋病(AIDS)疼痛、关节痛、偏头痛、三叉神经痛、心脏缺血和糖尿病性外周神经痛(例如参考哈里森内科学(Harrison's Principles of Internal Medicine),第93-98页(威尔逊(Wilson)等人编,第12版1991);威廉姆斯(Williams)等人,《医药化学杂志》(J. of Med. Chem.) 42:1481-1485(1999),各自的全文通过引用并入本文中)。“疼痛”还意在包括混合病因性疼痛、双机理疼痛、痛觉异常、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏、痛觉过度、感觉迟钝和痛觉过敏。另外,术语“疼痛”包括由神经系统机能失调导致的疼

痛:具有神经痛和可能共同的病理生理学机理的临床特征,但并非由神经系统的任何部分的可识别病变引发的机体疼痛状态。

[0062] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“纤维肌痛”是指具有弥漫性或特异性肌肉、关节或骨痛特征以及疲劳和多种其它症状的慢性病况。纤维肌痛以前称为其它名称,诸如纤维组织炎、慢性肌肉疼痛综合症、心因性风湿病和张力肌痛。

[0063] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“超重”和“肥胖症”是指具有大于可由体重指数(BMI)测量的理想体重(例如,大于理想体脂肪)的18岁或18岁以上的成人,其通常与总的体脂肪和罹患由于超重或肥胖状态的疾病而导致的过早死亡或能力障碍的相对风险相关。BMI通过以公斤计的重量除以以平方米计的高度(kg/m^2)或者以磅计的重量乘以703,再除以以平方英寸计的高度($1\text{b} \times 703/\text{in}^2$)来计算。超重个体通常具有约25与约29之间的BMI,而肥胖个体通常具有约30或30以上的BMI(例如,参考美国国家心脏、肺和血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute),鉴别、评估和治疗成人超重和肥胖的临床指南(Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults),证据报道(The Evidence Report),华盛顿(Washington, D.C.),美国卫生和公共服务部(U.S. Department of Health and Human Services),NIH公开案第98-4083号,1998)。表示体重过量、体脂肪过量和肥胖症的其它方式包括直接测量体脂肪和/或腰臀比测量。

[0064] 如本文所用且除非另外规定,否则术语“代谢综合症”根据其在领域中的常用含义来使用。美国心脏协会(American Heart Association)将代谢综合症表征成具有至少三种或三种以上的以下症状:1)腰围增加[男性 $>102\text{cm}$ (40英寸);女性 $>88\text{cm}$ (35英寸)];2)三酸甘油酯增加[$>150\text{mg}/\text{dL}$ ($>1.695\text{mmol}/\text{L}$)或针对三酸甘油酯增加的药物治疗];3)HDL胆固醇减少[男性 $<40\text{mg}/\text{dL}$ ($1.036\text{mmol}/\text{L}$);女性 $<50\text{mg}/\text{dL}$ ($1.295\text{mmol}/\text{L}$);或针对HDL-C减少的药物治疗];4)血压上升[$\geq 130/85\text{mmHg}$ 或针对高血压的药物治疗];以及5)空腹血糖增加[$\geq 110\text{mg}/\text{dL}$ 或针对血糖增加的药物治疗]。根据世界卫生组织(World Health Organization),代谢综合症包括患有糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常或胰岛素耐受性外加两种或两种以上的以下症状的个体:1)血压高[$\geq 160/90\text{mmHg}$];2)高脂血症[三酸甘油酯浓度 $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ ($1.695\text{mmol}/\text{L}$)和/或HDL胆固醇男性 $<35\text{mg}/\text{dL}$ ($0.9\text{mmol}/\text{L}$)且女性 $<39\text{mg}/\text{dL}$ ($1.0\text{mmol}/\text{L}$)];3)中心性肥胖症[腰臀比男性 >0.90 且女性 >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 $\geq 20\text{mg}/\text{kg}$]。

[0065] B. 化合物

[0066] 在一个实施例中,本文提供一种式(I)化合物:



(I),

[0068] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0069] n是1、2或3;

[0070] m是0、1、2、3、4、5、6、7或8;其限制条件为(i)当n是1时,m是0、1、2、3或4;(ii)当n是

2时,m是0、1、2、3、4、5或6;且(iii)当n是3时,m是0、1、2、3、4、5、6、7或8;

[0071] 每个R独立为卤基或(C₁-C₄)烷基;

[0072] 每个X独立为N、CR¹、O或NR²;

[0073] 每个Z独立为N或C;

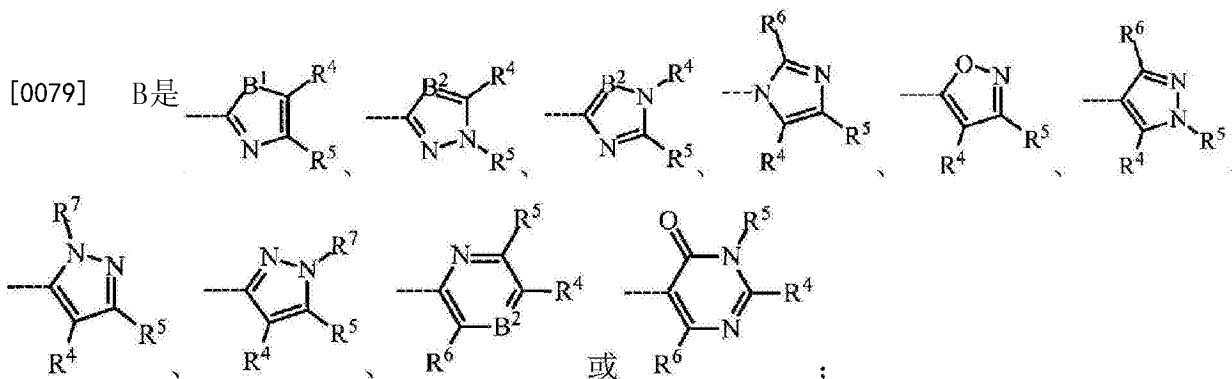
[0074] 每个Y独立为N或CR³;

[0075] 其限制条件为 含有1、2、3、4或5个氮环原子;

[0076] R¹是氢、卤基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0077] R²是氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

[0078] 每个R³独立为(i)氢、卤基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;或(ii)两个相邻出现的R³与其连接的碳原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环;

[0079] B是;

[0080] (i) R⁴和R⁵与其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;或(ii) R⁴和R⁵各自独立为氢、氰基、卤基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0081] B¹是O、S或NR⁸;

[0082] B²是CR⁹或N;

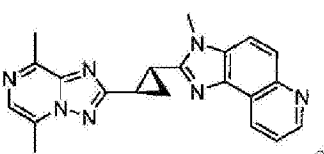
[0083] R⁶是氢、卤基、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0084] R⁷是氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

[0085] R⁸是氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;且

[0086] R⁹是氢、卤基、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0087] 其限制条件为式(I)化合物并非:

[0088] .

[0089] 在一个实施例中,本文提供一种式(I-A)化合物:



(I-A),

[0091] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0092] n是1、2或3;

[0093] m是0、1、2、3、4、5、6、7或8;其限制条件为(i)当n是1时,m是0、1、2、3或4;(ii)当n是2时,m是0、1、2、3、4、5或6;且(iii)当n是3时,m是0、1、2、3、4、5、6、7或8;

[0094] 每个R独立为卤基或(C₁-C₄)烷基;

[0095] X是(i)N或CR¹;或(ii)O或NR²;

[0096] 每个Z独立为N或C;

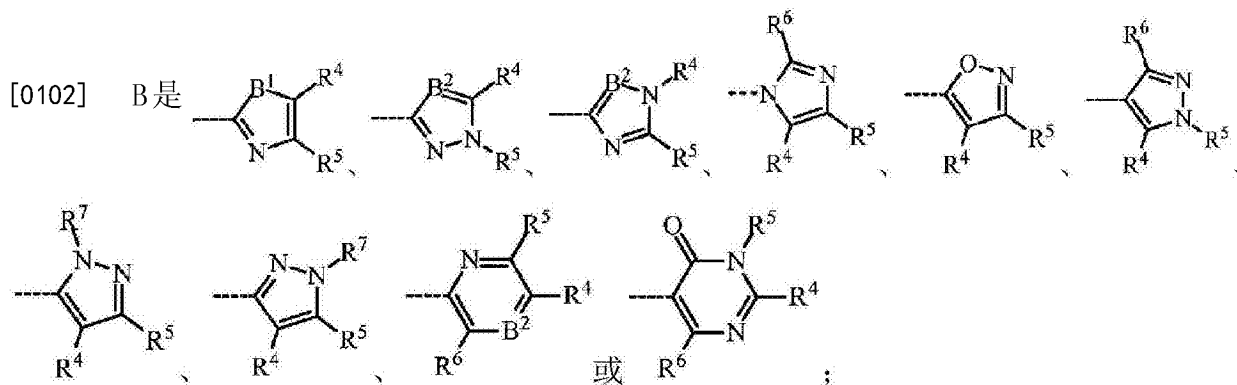
[0097] 每个Y独立为N或CR³;

[0098] 其限制条件为 含有1、2、3、4或5个氮环原子;

[0099] R¹是氢、卤基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0100] R²是氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基;

[0101] 每个R³独立为(i)氢、卤基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;或(ii)两个相邻出现的R³与其连接的碳原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环;



[0103] (i) R⁴和R⁵与其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;或(ii) R⁴和R⁵各自独立为氢、氰基、卤基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0104] B¹是O、S或NR⁸;

[0105] B²是CR⁹或N;

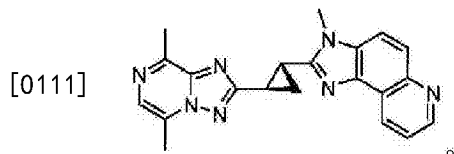
[0106] R⁶是氢、卤基、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基;

[0107] R^7 是氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基；

[0108] R^8 是氢、烷基、烯基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羰基或磺酰基；且

[0109] R^9 是氢、卤基、氰基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基；

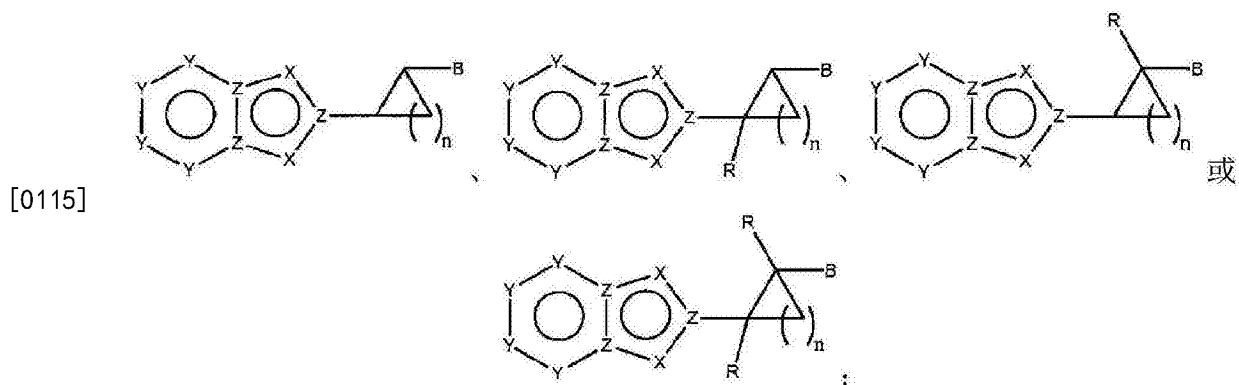
[0110] 其限制条件为式(I)化合物并非：



[0112] 在一个实施例中， n 是1。在一个实施例中， n 是2。在一个实施例中， n 是3。在一个实施例中， n 是1或2。

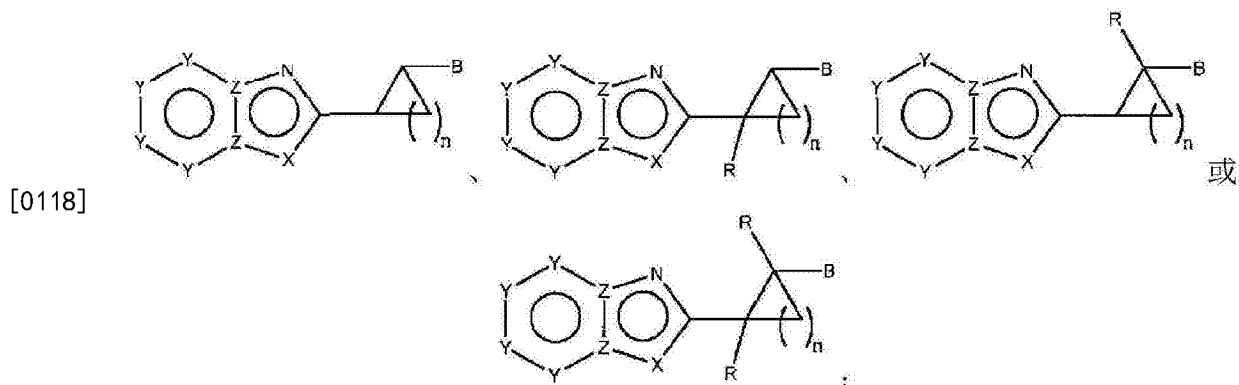
[0113] 在一个实施例中， m 是0。在一个实施例中， m 是1。在一个实施例中， m 是2。在一个实施例中， m 是3。在一个实施例中， m 是4。在一个实施例中， m 是5。在一个实施例中， m 是6。在一个实施例中， m 是7。在一个实施例中， m 是8。在一个实施例中， m 是1或2。

[0114] 在一个实施例中，本文提供一种具有下式的化合物：



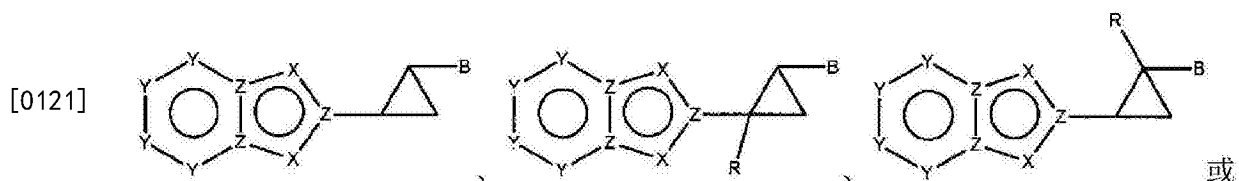
[0116] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体，其中X、Y、Z、 n 、B和R在本文中定义。

[0117] 在一个实施例中，本文提供一种具有下式的化合物：

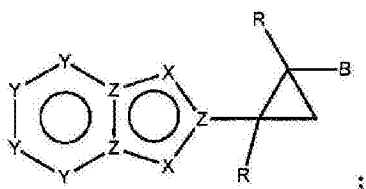


[0119] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体，其中X、Y、Z、 n 、B和R在本文中定义。

[0120] 在一个实施例中，本文提供一种具有下式的化合物：



[0122]



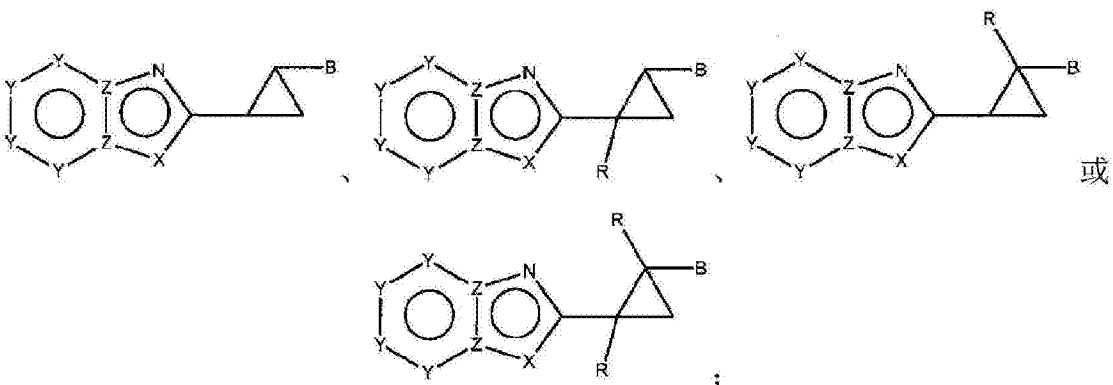
[0123]

或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中X、Y、Z、B和R在本文中定义。

[0124]

在一个实施例中,本文提供一种具有下式的化合物:

[0125]



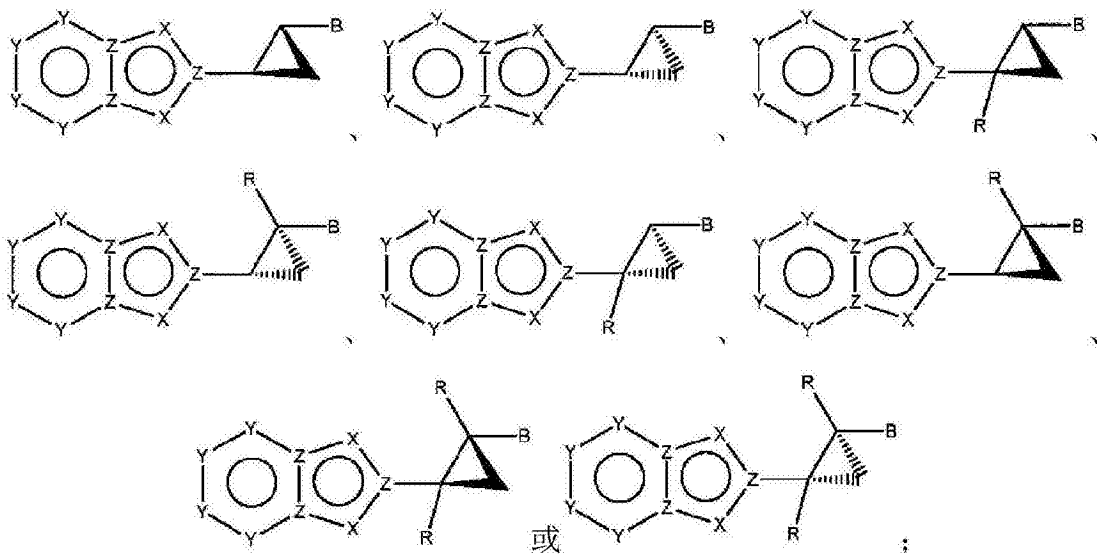
[0126]

或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中X、Y、Z、B和R在本文中定义。

[0127]

在一个实施例中,本文提供一种具有下式的化合物:

[0128]



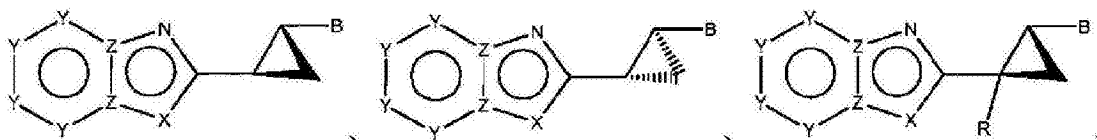
[0129]

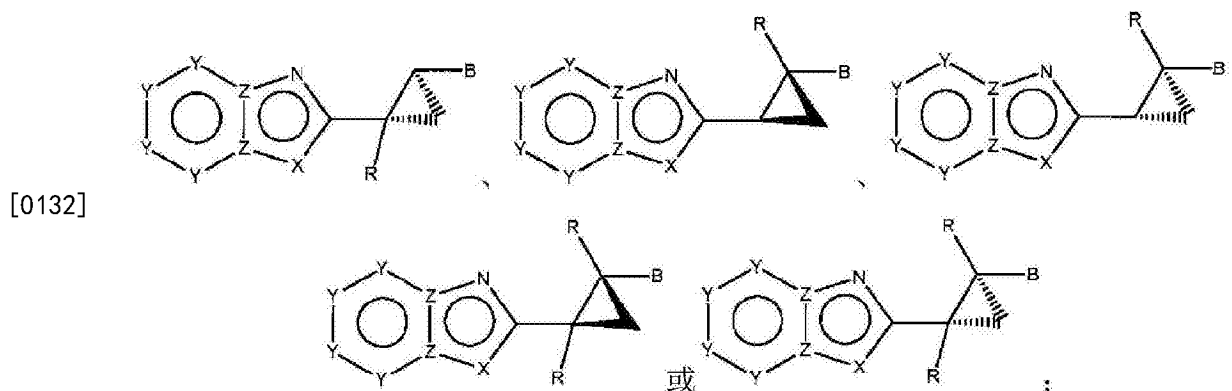
或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中X、Y、Z、B和R在本文中定义。

[0130]

在一个实施例中,本文提供一种具有下式的化合物:

[0131]





[0133] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中X、Y、Z、B和R在本文中定义。

[0134] 在一个实施例中,R是卤基(例如,F、Cl或Br)。在一个实施例中,R是(C₁-C₄)烷基(例如,Me、Et、Pr或Bu,包括经任选取代的Me、Et、Pr或Bu)。在一个实施例中,R是甲基。

[0135] 在一个实施例中,X是N。在一个实施例中,X是CR¹。在一个实施例中,X是O。在一个实施例中,X是NR²。在一个实施例中,X是CR¹或N。在一个实施例中,X是O或NR²。

[0136] 在一个实施例中,Z是N。在一个实施例中,Z是C。一次出现的Z可与另一次出现的Z相同或不同。

[0137] 在一个实施例中,在式(I)化合物中,所有出现的Z都是C。在一个实施例中,至少一次出现的Z是C。在一个实施例中,至少两次出现的Z是C。在一个实施例中,所有出现的Z都是N。在一个实施例中,至少一次出现的Z是N。在一个实施例中,至少两次出现的Z是N。在一个实施例中,一次出现的Z是C且另两次出现的Z是N。在一个实施例中,一次出现的Z是N且另两次出现的Z是C。

[0138] 在一个实施例中,在式(I-a)化合物中,两次出现的Z都是N。在一个实施例中,两次出现的Z都是C。在一个实施例中,一次出现的Z是N且另一次出现的Z是C。在一个实施例中,至少一次出现的Z是N。在一个实施例中,至少一次出现的Z是C。

[0139] 在一个实施例中,Y是N。在一个实施例中,Y是CR³。一次出现的Y可与另一次出现的Y相同或不同。

[0140] 在一个实施例中,R¹是氢。在一个实施例中,R¹是卤基。在一个实施例中,R¹是氰基。在一个实施例中,R¹是烷基。在一个实施例中,R¹是烯基。

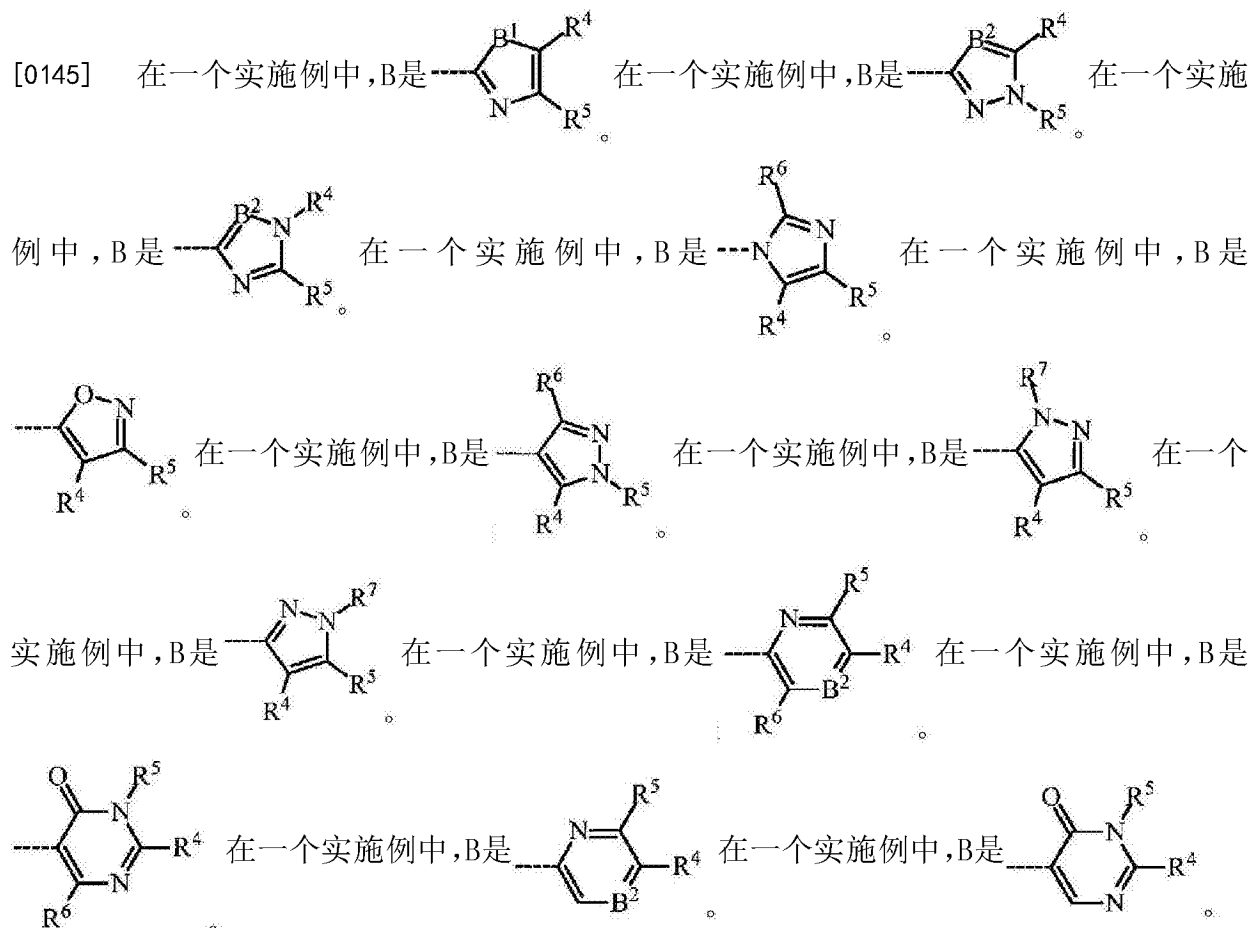
[0141] 在一个实施例中,R¹是烷氧基。在一个实施例中,R¹是氨基烷基。在一个实施例中,R¹是杂烷基。在一个实施例中,R¹是环烷基。在一个实施例中,R¹是芳基。在一个实施例中,R¹是杂芳基。在一个实施例中,R¹是杂环基。在一个实施例中,R¹是氨基。在一个实施例中,R¹是酰胺基。在一个实施例中,R¹是羰基。在一个实施例中,R¹是硫醇基。在一个实施例中,R¹是亚磺酰基。在一个实施例中,R¹是磺酰基。每个R¹经任选取代。

[0142] 在一个实施例中,R²是氢。在一个实施例中,R²是烷基。在一个实施例中,R²是烯基。在一个实施例中,R²是杂烷基。在一个实施例中,R²是环烷基。在一个实施例中,R²是芳基。在一个实施例中,R²是杂芳基。在一个实施例中,R²是杂环基。在一个实施例中,R²是羰基。在一个实施例中,R²是磺酰基。每个R²经任选取代。

[0143] 在一个实施例中,R³是氢。在一个实施例中,R³是卤基。在一个实施例中,R³是氰基。在一个实施例中,R³是烷基。在一个实施例中,R³是烯基。在一个实施例中,R³是烷氧基。在一个实施例中,R³是氨基烷基。在一个实施例中,R³是杂烷基。在一个实施例中,R³是环烷基。在

一个实施例中, R^3 是芳基。在一个实施例中, R^3 是杂芳基。在一个实施例中, R^3 是杂环基。在一个实施例中, R^3 是氨基。在一个实施例中, R^3 是酰胺基。在一个实施例中, R^3 是羰基。在一个实施例中, R^3 是硫醇基。在一个实施例中, R^3 是亚磺酰基。在一个实施例中, R^3 是磺酰基。在一个实施例中, 每个 R^3 独立为氢、卤基、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、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基。在一个实施例中, 两个相邻出现的 R^3 与其连接的碳原子一起形成芳基环。在一个实施例中, 两个相邻出现的 R^3 与其连接的碳原子一起形成杂芳基环。在一个实施例中, 两个相邻出现的 R^3 与其连接的碳原子一起形成环烷基环。在一个实施例中, 两个相邻出现的 R^3 与其连接的碳原子一起形成杂环基环。每个 R^3 经任选取代。

[0144] 在一个实施例中, 两次出现的 R^3 与其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) 经任选取代的苯基、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。在一个实施例中, 两个相邻出现的 R^3 与其连接的原子一起形成芳基或杂芳基环, 包括 (但不限于) 经任选取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噻吩基或噻唑基。在一个实施例中, 两个相邻出现的 R^3 与其连接的原子一起形成经任选取代的吡啶基。



[0146] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 各自独立为氢、氰基、卤基、烷基、烯基、烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基。

[0147] 在一个实施例中, R^4 是氢。在一个实施例中, R^4 是氰基。在一个实施例中, R^4 是卤基。

在一个实施例中, R^4 是烷基。在一个实施例中, R^4 是烯基。在一个实施例中, R^4 是烷氧基。在一个实施例中, R^4 是氨基烷基。在一个实施例中, R^4 是杂烷基。在一个实施例中, R^4 是环烷基。在一个实施例中, R^4 是芳烷基。在一个实施例中, R^4 是杂芳烷基。在一个实施例中, R^4 是芳基。在一个实施例中, R^4 是杂芳基。在一个实施例中, R^4 是杂环基。在一个实施例中, R^4 是羟基。在一个实施例中, R^4 是氨基。在一个实施例中, R^4 是亚氨基。在一个实施例中, R^4 是酰胺基。在一个实施例中, R^4 是羰基。在一个实施例中, R^4 是硫醇基。在一个实施例中, R^4 是亚磺酰基。在一个实施例中, R^4 是磺酰基。

[0148] 在一个实施例中, R^5 是氢。在一个实施例中, R^5 是氰基。在一个实施例中, R^5 是卤基。在一个实施例中, R^5 是烷基。在一个实施例中, R^5 是烯基。在一个实施例中, R^5 是烷氧基。在一个实施例中, R^5 是氨基烷基。在一个实施例中, R^5 是杂烷基。在一个实施例中, R^5 是环烷基。在一个实施例中, R^5 是芳烷基。在一个实施例中, R^5 是杂芳烷基。在一个实施例中, R^5 是芳基。在一个实施例中, R^5 是杂芳基。在一个实施例中, R^5 是杂环基。在一个实施例中, R^5 是羟基。在一个实施例中, R^5 是氨基。在一个实施例中, R^5 是亚氨基。在一个实施例中, R^5 是酰胺基。在一个实施例中, R^5 是羰基。在一个实施例中, R^5 是硫醇基。在一个实施例中, R^5 是亚磺酰基。在一个实施例中, R^5 是磺酰基。

[0149] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 一起形成单环状环且 B 是双环状环系统。在一个实施例中, R^4 和 R^5 一起形成多环状环且 B 是三环状环系统。

[0150] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成单环状芳基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成多环状芳基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成单环状杂芳基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成多环状杂芳基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成单环状环烷基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成多环状环烷基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成单环状杂环基环。在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成多环状杂环基环。每个单环状或多环状芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环经任选取代。

[0151] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成 6 元芳族环 (例如, 芳基或杂芳基环), 包括 (但不限于) 苯基环、吡啶基环、嘧啶基环、吡嗪环或哒嗪环, 其各自经任选取代。

[0152] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其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) 经任选取代的苯基、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。

[0153] 在一个实施例中, B^1 是 O。在一个实施例中, B^1 是 S。在一个实施例中, B^1 是 NR^8 。

[0154] 在一个实施例中, B^2 是 CR^9 。在一个实施例中, B^2 是 N。

[0155] 在一个实施例中, R^6 是氢。在一个实施例中, R^6 是卤基。在一个实施例中, R^6 是氰基。在一个实施例中, R^6 是烷基。在一个实施例中, R^6 是烯基。在一个实施例中, R^6 是烷氧基。在一个实施例中, R^6 是氨基烷基。在一个实施例中, R^6 是杂烷基。在一个实施例中, R^6 是环烷基。在一个实施例中, R^6 是芳烷基。在一个实施例中, R^6 是杂芳烷基。在一个实施例中, R^6 是芳基。在一个实施例中, R^6 是杂芳基。在一个实施例中, R^6 是杂环基。在一个实施例中, R^6 是氨基。在一个实施例中, R^6 是酰胺基。在一个实施例中, R^6 是羰基。在一个实施例中, R^6 是硫醇基。在一个实施例中, R^6 是亚磺酰基。在一个实施例中, R^6 是磺酰基。每个 R^6 经任选取代。

[0156] 在一个实施例中, R^7 是氢。在一个实施例中, R^7 是烷基。在一个实施例中, R^7 是烯基。

在一个实施例中, R^7 是杂烷基。在一个实施例中, R^7 是环烷基。在一个实施例中, R^7 是芳基。在一个实施例中, R^7 是杂芳基。在一个实施例中, R^7 是杂环基。在一个实施例中, R^7 是羰基。在一个实施例中, R^7 是磺酰基。每个 R^7 经任选取代。

[0157] 在一个实施例中, R^8 是氢。在一个实施例中, R^8 是烷基。在一个实施例中, R^8 是烯基。在一个实施例中, R^8 是杂烷基。在一个实施例中, R^8 是环烷基。在一个实施例中, R^8 是芳基。在一个实施例中, R^8 是杂芳基。在一个实施例中, R^8 是杂环基。在一个实施例中, R^8 是羰基。在一个实施例中, R^8 是磺酰基。每个 R^8 经任选取代。

[0158] 在一个实施例中, R^9 是氢。在一个实施例中, R^9 是卤基。在一个实施例中, R^9 是氰基。在一个实施例中, R^9 是烷基。在一个实施例中, R^9 是烯基。在一个实施例中, R^9 是烷氧基。在一个实施例中, R^9 是氨基烷基。在一个实施例中, R^9 是杂烷基。在一个实施例中, R^9 是环烷基。在一个实施例中, R^9 是芳烷基。在一个实施例中, R^9 是杂芳烷基。在一个实施例中, R^9 是芳基。在一个实施例中, R^9 是杂芳基。在一个实施例中, R^9 是杂环基。在一个实施例中, R^9 是氨基。在一个实施例中, R^9 是酰胺基。在一个实施例中, R^9 是羰基。在一个实施例中, R^9 是硫醇基。在一个实施例中, R^9 是亚磺酰基。在一个实施例中, R^9 是磺酰基。每个 R^9 经任选取代。

[0159] 在一个实施例中,  含有1至2个、1至3个、1至4个、1至5个、2至3个、2

至4个、2至5个、3至4个、3至5个或4至5个氮环原子。在一个实施例中,  含有一个

个氮环原子。在一个实施例中,  含有两个氮环原子。在一个实施例中,

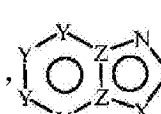
 含有三个氮环原子。在一个实施例中,  含有四个氮环原子。在

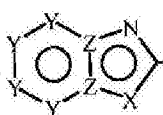
一个实施例中,  含有五个氮环原子。

[0160] 在一个实施例中,  含有1至2个、1至3个、1至4个、1至5个、2至3个、2

至4个、2至5个、3至4个、3至5个或4至5个氮环原子。在一个实施例中,  含有一个

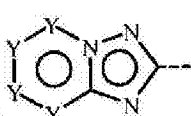
个氮环原子。在一个实施例中,  含有两个氮环原子。在一个实施例中,

 含有三个氮环原子。在一个实施例中,  含有四个氮环原子。在

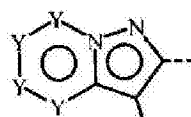
一个实施例中,  含有五个氮环原子。

[0161] 在一个实施例中,  或  是双环状环(即,当两次或两次以上出现的Y是CR³时,两个相邻出现的R³不形成环)。

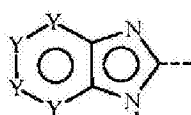
[0162] 在一个实施例中,  或  是三环状环(即,当两次或两次以上出现的Y是CR³时,两个相邻出现的R³形成单环状环)。

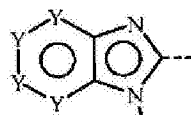
[0163] 在一个实施例中,  或  是  , 其中Y在本文其它处定义。

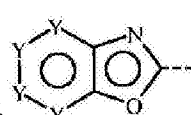
[0164] 在一个实施例中,  或  是  , 其中Y和R¹在本文其它处定义。

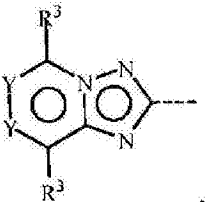
[0165] 在一个实施例中,  或  是  , 其中Y和R¹在本文其它处定义。

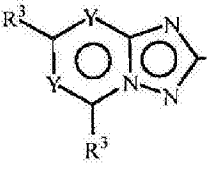
[0166] 在一个实施例中, R¹是H、卤基、氰基、甲基、乙基或CF₃。

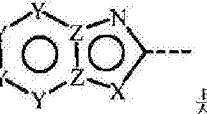
[0167] 在一个实施例中,  或  是  , 其中Y和R²在本文其它处定义。

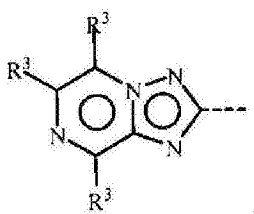
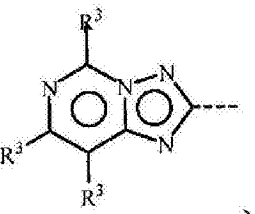
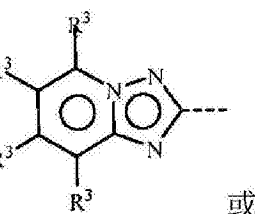
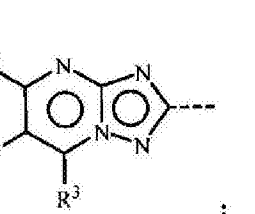
[0168] 在一个实施例中,  或  是  , 其中Y在本文其它处定义。

[0169] 在一个实施例中,  或  是  , 其中Y在本文其它处定义。

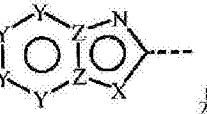
[0170] 在一个实施例中,  或  是  , 其中R³和Y在本文其它处定义。

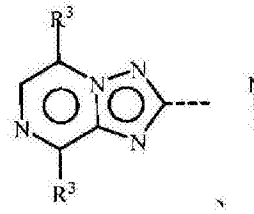
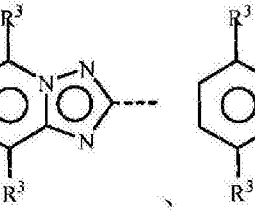
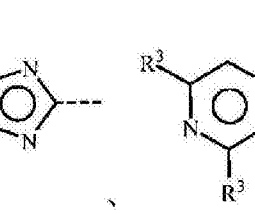
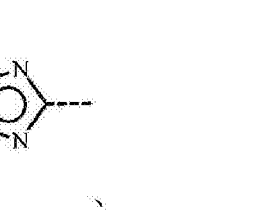
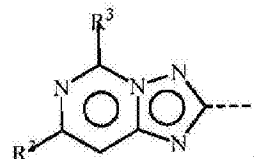
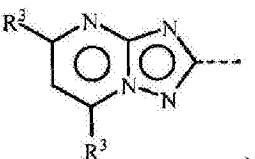
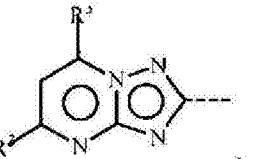
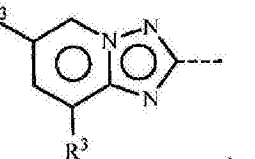
[0171] 在一个实施例中,  或  是  , 其中R³和Y在本文其它处定义。

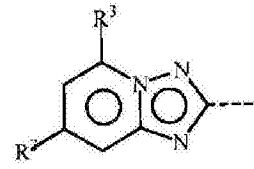
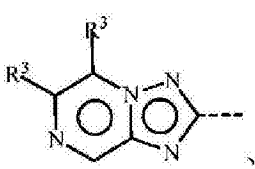
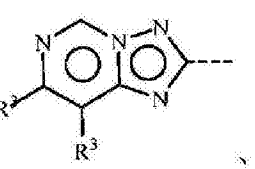
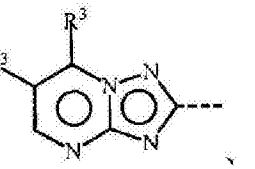
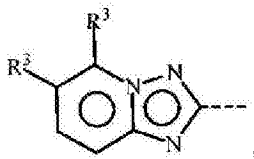
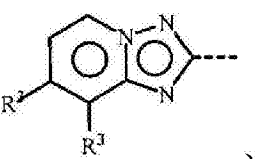
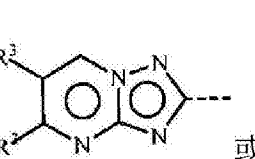
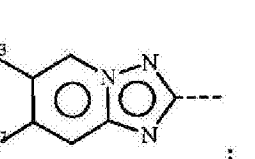
[0172] 在一个实施例中,  或  是:

[0173]  ,  ,  或  ;

[0174] 其中R³在本文其它处定义。

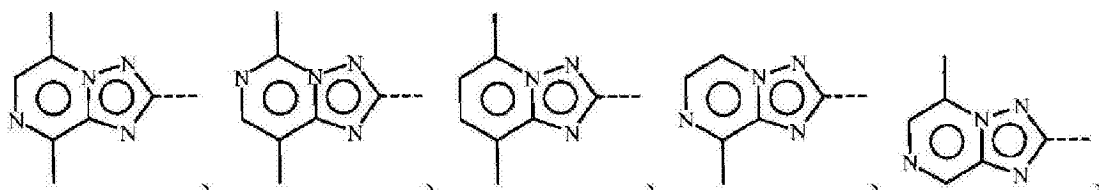
[0175] 在一个实施例中,  或  是:

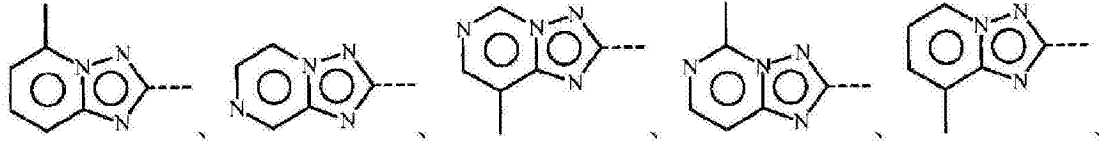
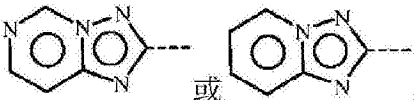
[0176]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

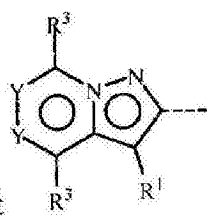
[0177]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  或  ;

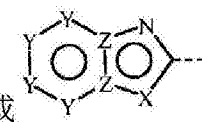
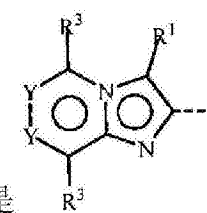
[0178] 其中R³在本文其它处定义。

[0179] 在一个实施例中， 或  是：

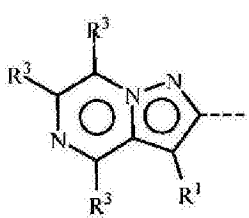
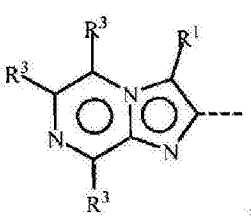
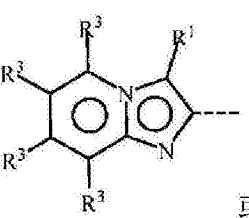
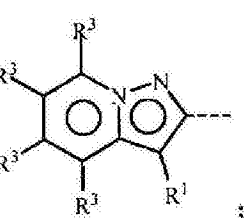


[0180] 
 或 

[0181] 在一个实施例中， 或  是  其中R¹、R³和Y在本文其它处定义。

[0182] 在一个实施例中， 或  是  其中R¹、R³和Y在本文其它处定义。

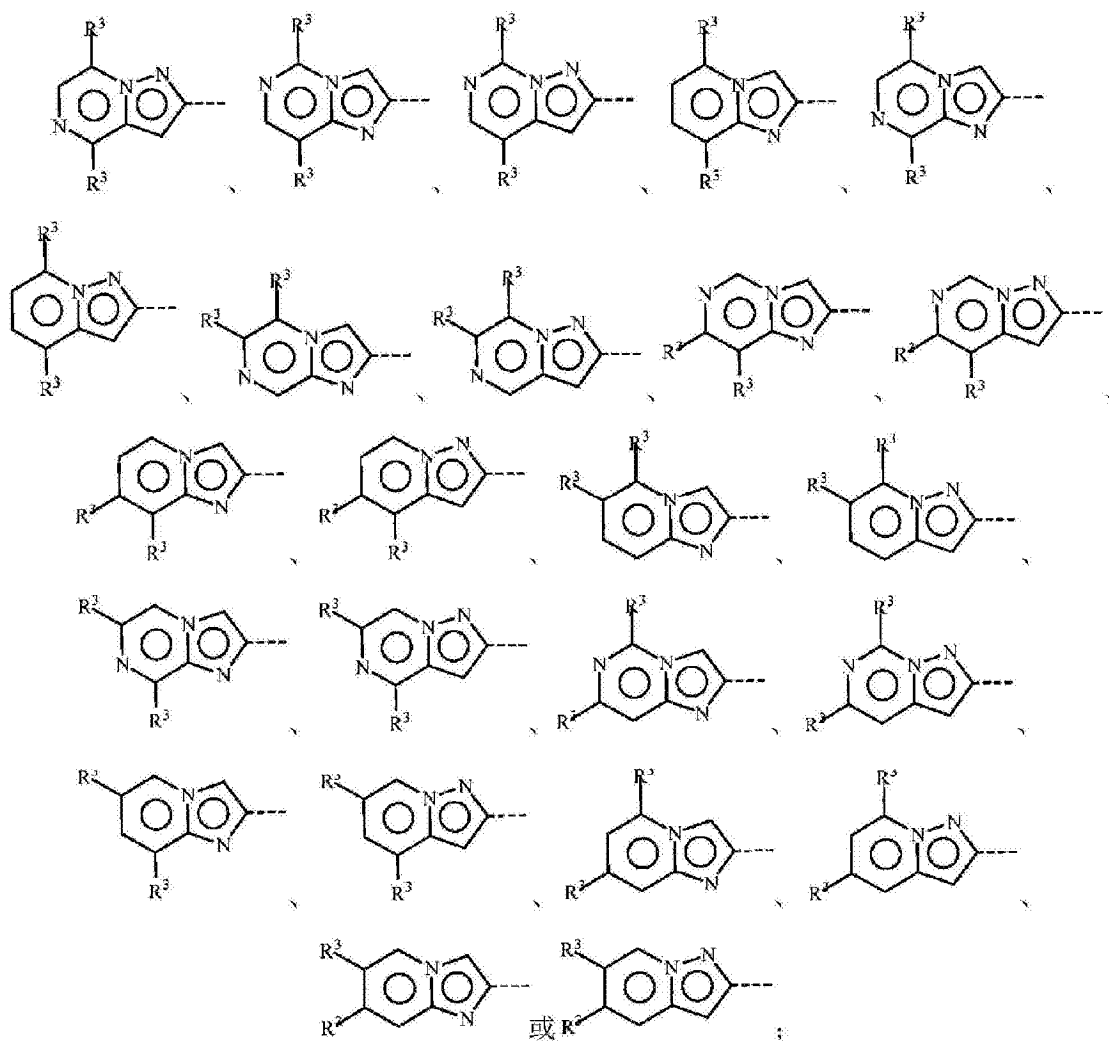
[0183] 在一个实施例中， 或  是：

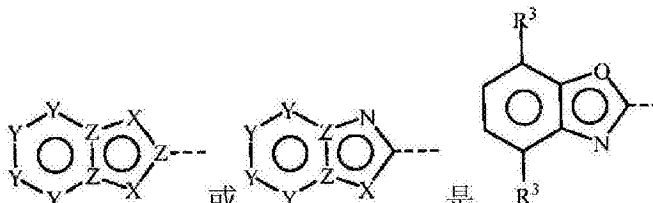
[0184]  ,  ,  或  ;

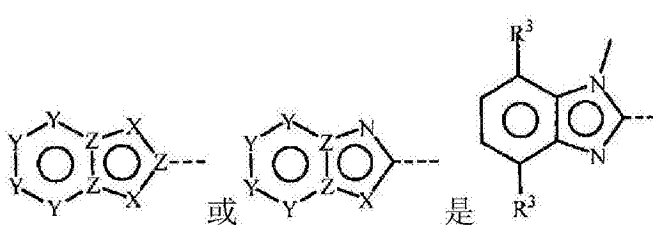
[0185] 其中R¹和R³在本文其它处定义。

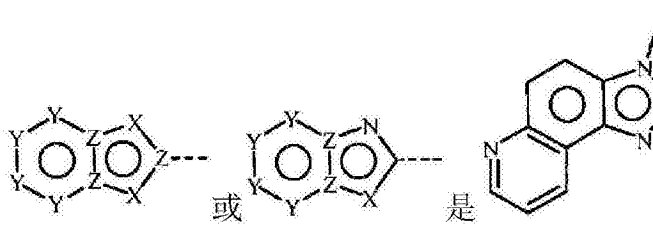
[0186] 在一个实施例中， 或  是：

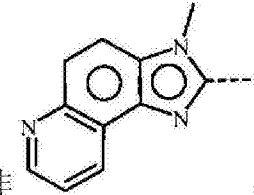
[0187]

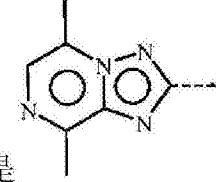
[0188] 其中R³在本文其它处定义。

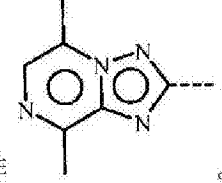
[0189] 在一个实施例中， 其中R³在本文其它处定义。

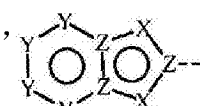
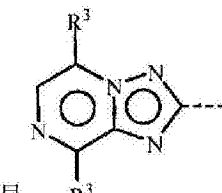
[0190] 在一个实施例中， 其中R³在本文其它处定义。

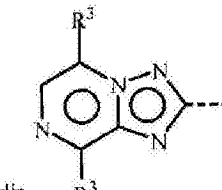
[0191] 在一个实施例中， 。

[0192] 在一个实施例中,  或  非 。

[0193] 在一个实施例中,  或  是 。

[0194] 在一个实施例中,  或  非 。

[0195] 在一个实施例中,  或  是  在一个实施例中, R^3 是甲基。

[0196] 在一个实施例中,  或  非  在一个实施例中, R^3 非甲基。

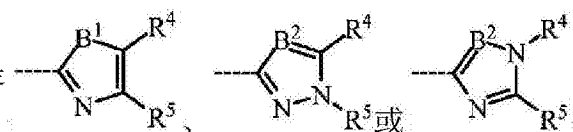
[0197] 在一个实施例中,  或  任选地经至多三个取代基取代。

在一个实施例中, 至多出现三次的取代  或  的 R^3 不为氢。

[0198] 在一个实施例中, R^1 是氢、卤基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 氨基烷基、 (C_1-C_6) 杂烷基、环烷基、芳基或杂芳基。在一个实施例中, R^1 是氢、卤基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 氨基烷基或 (C_1-C_6) 杂烷基。在一个实施例中, R^1 是 H、卤基、氰基、甲基或 CF_3 。在一个实施例中, R^1 是 H 或甲基。

[0199] 在一个实施例中, R^2 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 氨基烷基、 (C_1-C_6) 杂烷基、环烷基、芳基或杂芳基。在一个实施例中, R^2 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 氨基烷基或 (C_1-C_6) 杂烷基。在一个实施例中, R^2 是 H、甲基或乙基。在一个实施例中, R^2 是 H 或甲基。

[0200] 在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、卤基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 氨基烷基、 (C_1-C_6) 杂烷基、环烷基、芳基或杂芳基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、卤基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或3元至6元环烷基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、卤基(例如,F、Cl或Br)、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或环丙基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、F、Cl、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 OCF_3 或环丙基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、F、Cl、甲基、乙基、 CF_3 、甲氧基或环丙基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、甲基、乙基、氯或 CF_3 。在一个实施例中,每个 R^3 独立为H、卤基(例如,F或Cl)、氰基、甲基、 CF_3 、甲氧基、 OCF_3 或环丙基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、甲基、乙基、 CF_3 或卤基。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢、Cl、甲基或 CF_3 。在一个实施例中,每个 R^3 独立为氢或甲基。在一个实施例中,两个相邻出现的 R^3 与其连接的原子一起形成5元或6元芳基或杂芳基环(例如,经任选取代的苯或吡啶)。在一个实施例中,两个相邻出现的 R^3 不形成环。

[0201] 在一个实施例中,B是  其中 B^1 、 B^2 、 R^4 和 R^5

在本文其它处定义。

[0202] 在一个实施例中, B^1 是 NR^8 且 B^2 是 CR^9 或N。

[0203] 在一个实施例中, B^1 是NH或 NCH_3 。在一个实施例中, B^2 是CH或N。

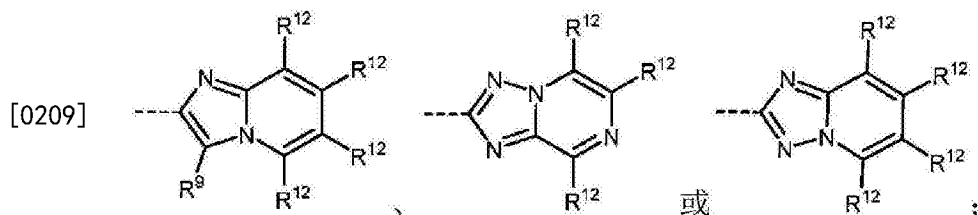
[0204] 在一个实施例中,B是双环状环。在一个实施例中,B是三环状环。

[0205] 在一个实施例中,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。在一个实施例中,B含有一个氮环原子。在一个实施例中,B含有两个氮环原子。在一个实施例中,B含有三个氮环原子。在一个实施例中,B含有四个氮环原子。在一个实施例中,B含有五个氮环原子。在一个实施例中,B含有六个氮环原子。

[0206] 在一个实施例中,B任选地经至多一个、至多两个、至多三个、至多四个、至多五个或至多六个取代基取代。在一个实施例中,B任选地经一或多个卤基、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、 OCF_3 或环丙基取代。

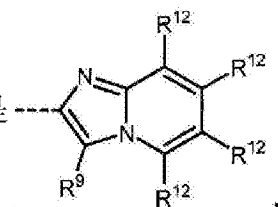
[0207] 在一个实施例中,B是双环状环系统。

[0208] 在一个实施例中,B是:



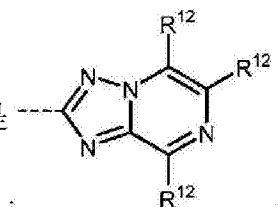
[0210] 其中 R^9 在本文其它处定义;且每个 R^{12} 独立为氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基;其中每个 R^{13} 和 R^{14} 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} 两者连接到一个氮原子时, R^{13} 和 R^{14} 与其连接的氮原子一起形成3至10元环。在其它实施例中, R^{12} 在本文其它处定义。

[0211] 在一个实施例中,B是



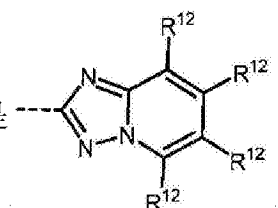
其中 R^9 和 R^{12} 在本文其它处定义。

[0212] 在一个实施例中,B是



其中 R^{12} 在本文其它处定义。

[0213] 在一个实施例中,B是



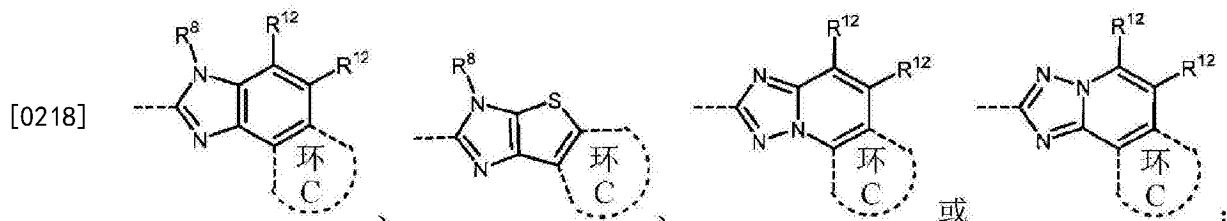
其中 R^{12} 在本文其它处定义。

[0214] 在一个实施例中, R^9 是氢、卤基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 氨基烷基、(C₁-C₆) 杂烷基、环烷基、芳基或杂芳基。在一个实施例中, R^9 是氢、卤基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或3元至6元环烷基。在一个实施例中, R^9 是氢、卤基(例如,F、Cl或Br)、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、OCF₃或环丙基。在一个实施例中, R^9 是氢、F、Cl、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、OCF₃或环丙基。在一个实施例中, R^9 是氢、F、Cl、甲基、乙基、CF₃、甲氧基或环丙基。在一个实施例中, R^9 是氢、甲基、乙基、氯或CF₃。在一个实施例中, R^9 是H、卤基(例如,F或Cl)、氰基、甲基、CF₃、甲氧基、OCF₃或环丙基。在一个实施例中, R^9 是氢、F、Cl、甲基或CF₃。在一个实施例中, R^9 是氢或甲基。

[0215] 在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、卤基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 氨基烷基、(C₁-C₆) 杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、卤基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或3元至6元环烷基。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、卤基(例如,F、Cl或Br)、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、OCF₃或环丙基。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、F、Cl、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、OCF₃或环丙基。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、F、Cl、甲基、乙基、CF₃、甲氧基或环丙基。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、甲基、乙基、氯或CF₃。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为H、卤基(例如,F或Cl)、氰基、甲基、CF₃、甲氧基、OCF₃或环丙基。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、Cl、甲基或CF₃。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢或甲基。

[0216] 在一个实施例中,B是三环状环系统。

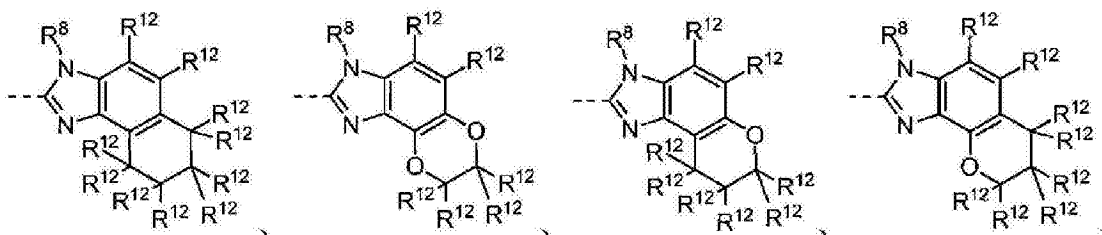
[0217] 在一个实施例中,B是:



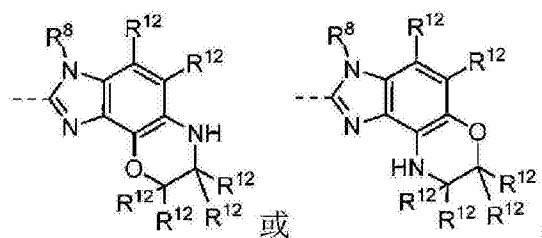
[0219] 其中 R^8 在本文其它处定义;每个 R^{12} 独立为氢、卤素、氰基、=O、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-N

(R¹³) C (O) R¹⁴、-C (O) NR¹³R¹⁴、-C (O) R¹³、-C (O) OR¹³、-OC (O) R¹³、-SR¹³、-S (O) R¹³、-S (O)₂R¹³、-S (O)₂NR¹³R¹⁴、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R¹³和R¹⁴各自独立为氢、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R¹³和R¹⁴两者连接到一个氮原子时，R¹³和R¹⁴与其连接的氮原子一起形成3至10元环；且环C是5元或6元杂芳基环或5元至7元环烷基或杂环基环。在其它实施例中，R¹²在本文其它处定义。在一个实施例中，环C是5元或6元杂芳基环（例如，经任选取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、恶唑、异恶唑、噻唑或异噻唑环）。在另一个实施例中，环C是5元至7元环烷基或杂环基环（例如，经任选取代的环己烯或二氢呋喃环）。在一些实施例中，杂环基环含有一至两个独立选自N、O和S的杂原子。在又一个实施例中，环C是6元芳基环（例如，经任选取代的苯环）。在一个实施例中，环C经一或多个R¹²任选取代，其中R¹²在本文其它处定义。在特定实施例中，R⁸是氢或甲基。在特定实施例中，R¹²是氢。

[0220] 在一个实施例中，B是：

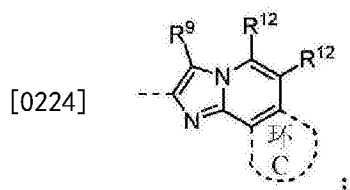


[0221]



[0222] 其中R⁸和R¹²如本文其它处定义。

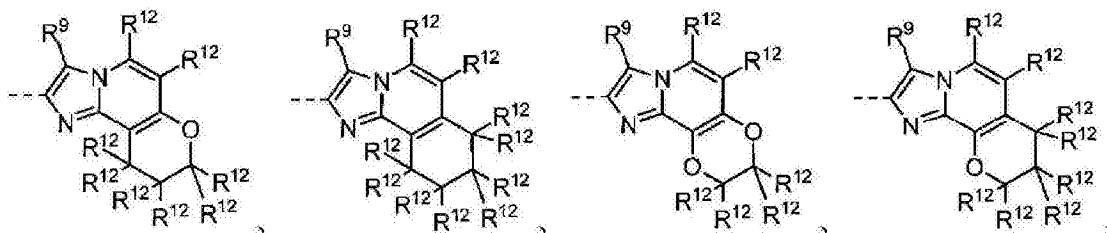
[0223] 在一个实施例中，B是：



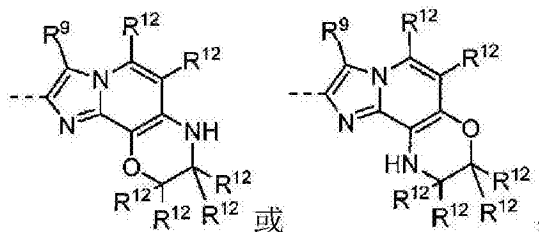
[0225] 其中R⁹在本文其它处定义；每个R¹²独立为氢、卤素、氰基、=O、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-N (R¹³) C (O) R¹⁴、-C (O) NR¹³R¹⁴、-C (O) R¹³、-C (O) OR¹³、-OC (O) R¹³、-SR¹³、-S (O) R¹³、-S (O)₂R¹³、-S (O)₂NR¹³R¹⁴、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；其中R¹³和R¹⁴各自独立为氢、烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基或杂环基；或当R¹³和R¹⁴两者连接到一个氮原子时，R¹³和R¹⁴与其连接的氮原子一起形成3至10元环；且环C是5元或6元杂芳基环或5元至7元环烷基或杂环基环。在其它实施例中，R¹²在本文其它处定义。在一个实施例中，环C是5元或6元杂芳基环（例如，经任选取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、恶唑、异恶唑、噻唑或异噻唑环）。在另一个实施例中，环C是5元至7元环烷基或杂环基环（例如，经任选取代的环己烯或二氢呋喃环）。在一些实施例中，杂环基环含有一至两个独立选自N、O和S的杂原子。在又一个实施例中，环C是6元芳基环（例如，经

任选取代的苯环)。在一个实施例中,环C经一或多个 R^{12} 任选取代,其中 R^{12} 在本文其它处定义。在特定实施例中, R^9 是氢或甲基。在特定实施例中, R^{12} 是氢。

[0226] 在一个实施例中,B是:

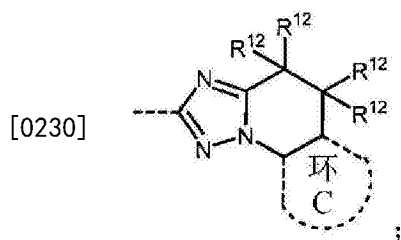


[0227]



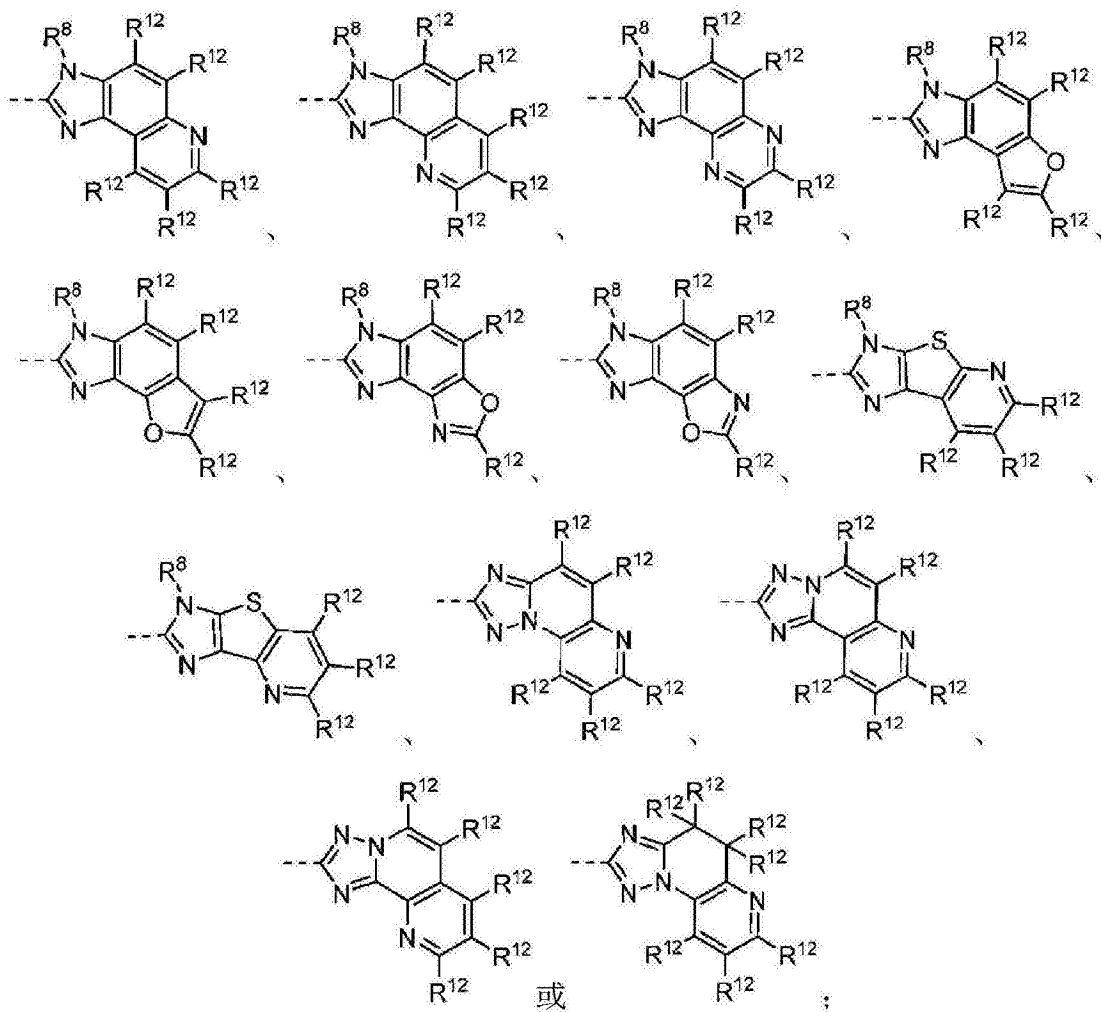
[0228] 其中 R^9 和 R^{12} 如本文其它处定义。

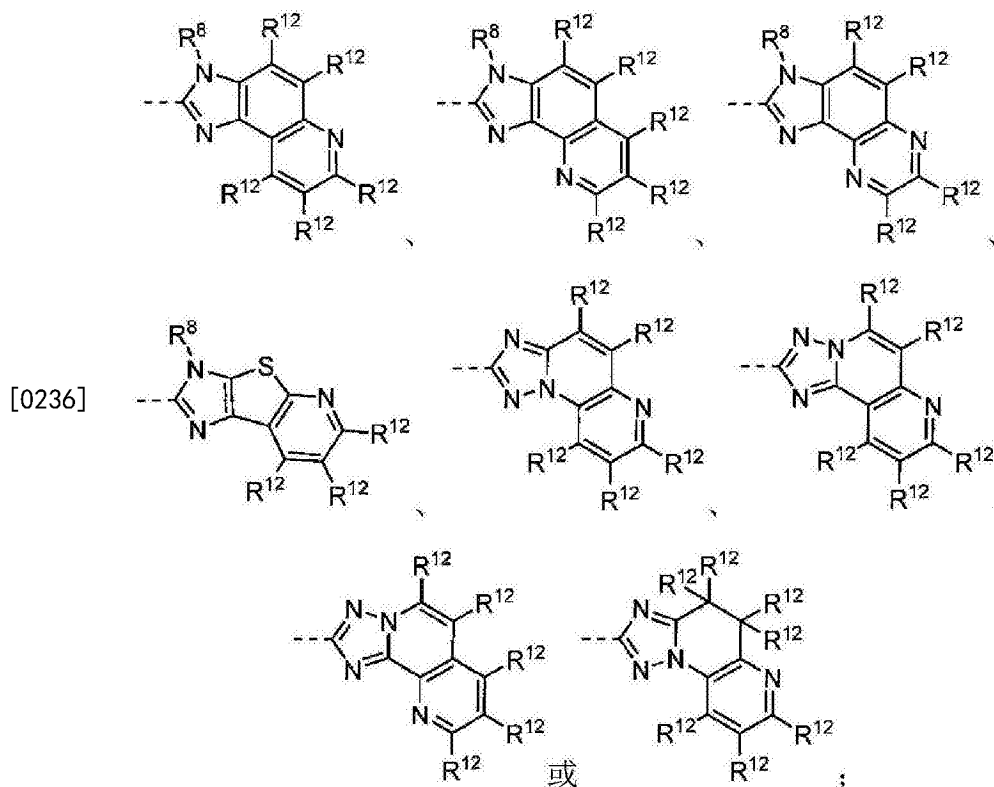
[0229] 在一个实施例中,B是:



[0231] 其中每个 R^{12} 独立为氢、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 R^{13} 和 R^{14} 各自独立为氢、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} 两者连接到一个氮原子时, R^{13} 和 R^{14} 与其连接的氮原子一起形成3至10元环;且环C是5元或6元杂芳基环、5元至7元环烷基或杂环基环或6元芳基环。在其它实施例中, R^{12} 在本文其它处定义。在一个实施例中,环C经一或多个 R^{12} 任选取代,其中 R^{12} 在本文其它处定义。

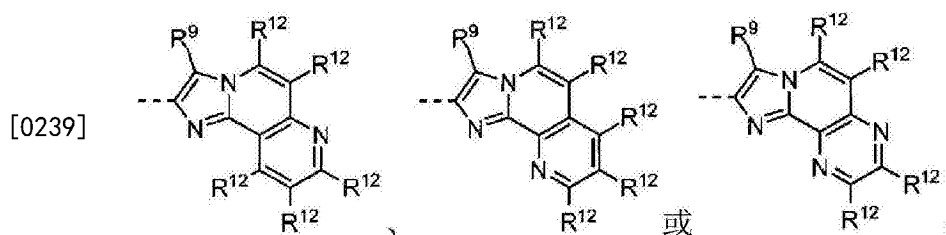
[0232] 在一个实施例中,B是:





[0237] 其中 R^8 和 R^{12} 如本文其它处定义。

[0238] 在一个实施例中,B是:



[0240] 其中 R^9 和 R^{12} 在本文其它处定义。

[0241] 在一个实施例中, R^6 是氢、卤基、氰基或烷基。在一个实施例中, R^6 是氢、卤基、氰基或(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施例中, R^6 是氢、卤基或(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施例中, R^6 是氢或(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施例中, R^6 是氢或甲基。

[0242] 在一个实施例中, R^7 是氢或烷基。在一个实施例中, R^7 是氢或(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施例中, R^7 是氢或甲基。

[0243] 在一个实施例中, R^8 是氢或烷基。在一个实施例中, R^8 是氢或(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或乙基)。在一个实施例中, R^8 是氢或甲基。

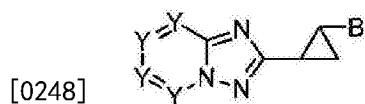
[0244] 在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、卤基、氰基、烷基或烷氧基(例如, $-OR^{13}$)。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢、卤基(例如,F或Cl)、氰基、(C₁-C₄)烷基(例如,甲基或CF₃)或(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基或OCF₃)。在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为氢或甲基。

[0245] 在一个实施例中, R^8 和 R^{12} 各自独立为氢或甲基。

[0246] 在一个实施例中, R^9 和 R^{12} 各自独立为氢、卤基、氰基、烷基或烷氧基。在一个实施例中, R^9 和 R^{12} 各自独立为氢、卤基(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)。在一个实施例中, R⁹ 和 R¹² 各自独立为氢或甲基。

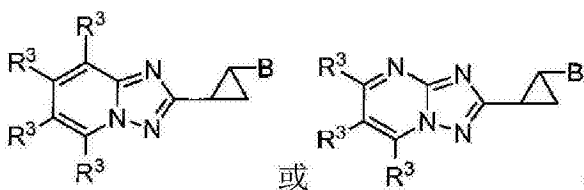
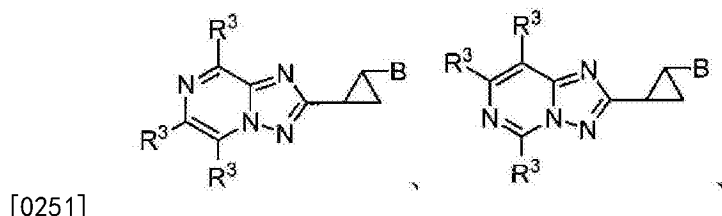
[0247] 在一个实施例中, 本文提供一种式 (II-A) 化合物:



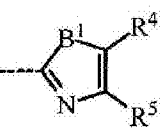
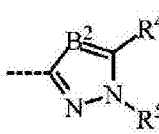
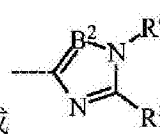
(II-A),

[0249] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 Y 和 B 如本文其它处定义。

[0250] 在一个实施例中, 本文提供一种具有下式的化合物:

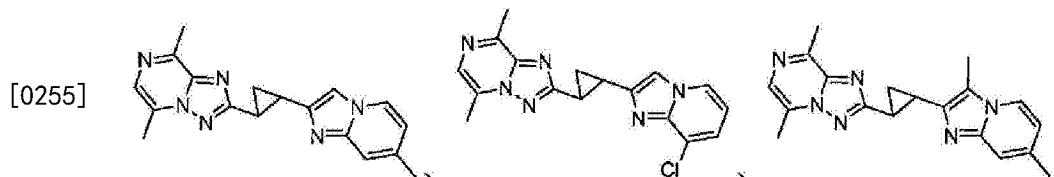


[0252] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R³ 和 B 在本文其它处定义。

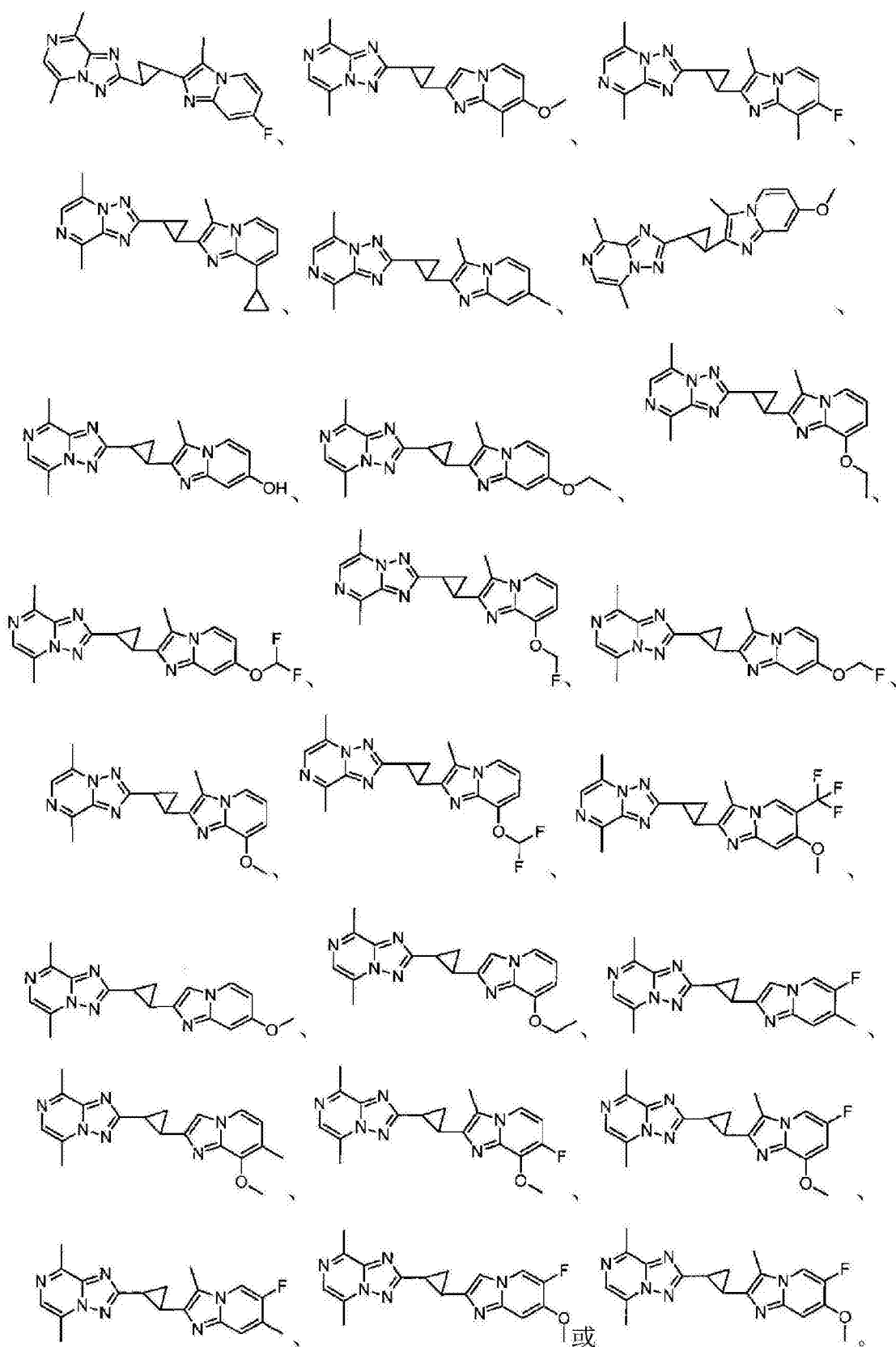
[0253] 在一个实施例中, B 是  或  或  其中 B¹、B²、R⁴ 和 R⁵

在本文其它处定义。

[0254] 在一个实施例中, B 是双环状环系统。实例包括 (但不限于):



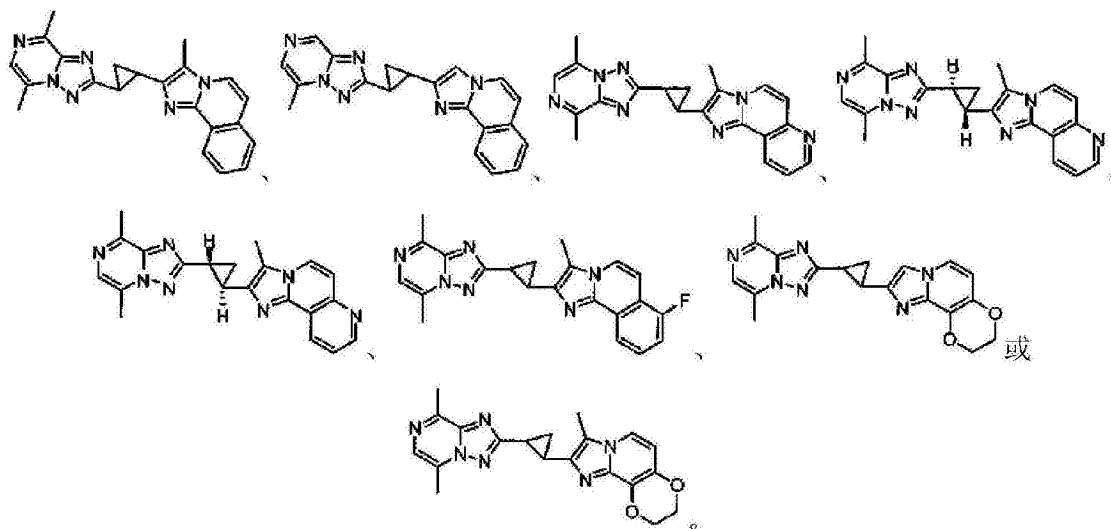
[0256]

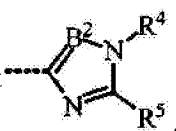


[0257] 在特定实施例中, B^2 是 CH 或 CMe。在特定实施例中, B^1 是 NH 或 NMe。在特定实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成吡啶基环, 其任选地经一或多个诸如 F、Cl、Br、CN、Me、Et、OMe、OEt、CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OH 或环丙基的取代基取代。在特定实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成苯基环, 其任选地经一或多个诸如 F、Cl、Br、CN、Me、Et、OMe、OEt、CF₃、

OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OH或环丙基的取代基取代。

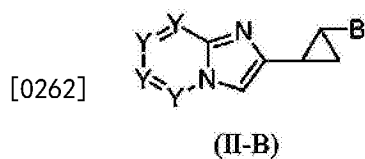
[0258] 在一个实施例中,B是三环状环系统。实例包括(但不限于):



[0260] 在特定实施例中,B²是其中B²是CH或CMe;且R⁴和R⁵在本文中定义。在

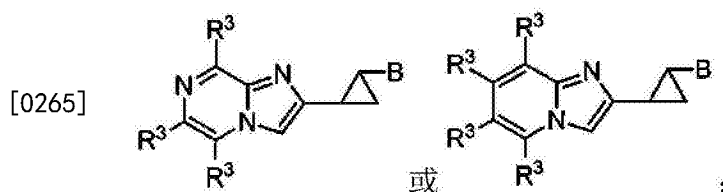
特定实施例中,R⁴和R⁵与其连接的原子一起形成异噻啉基、蔡啶基或2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡啶基环,其各自经任选取代(例如,经诸如卤基的取代基取代)。

[0261] 在一个实施例中,本文提供一种式(II-B)化合物:

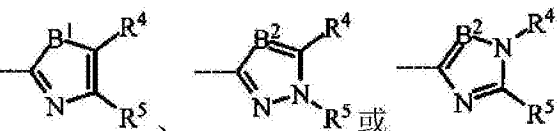


[0263] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y和B在本文其它处定义。

[0264] 在一个实施例中,本文提供一种具有下式的化合物:

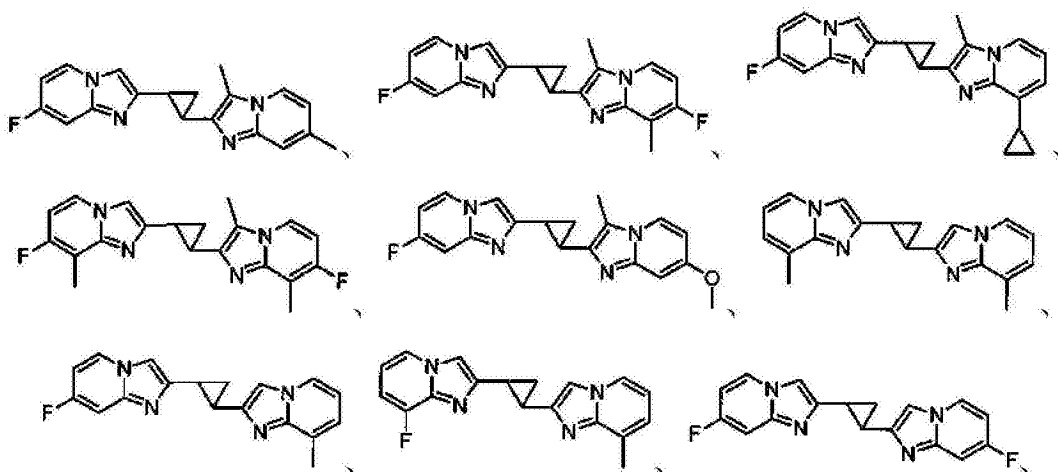


[0266] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中R³和B在本文其它处定义。

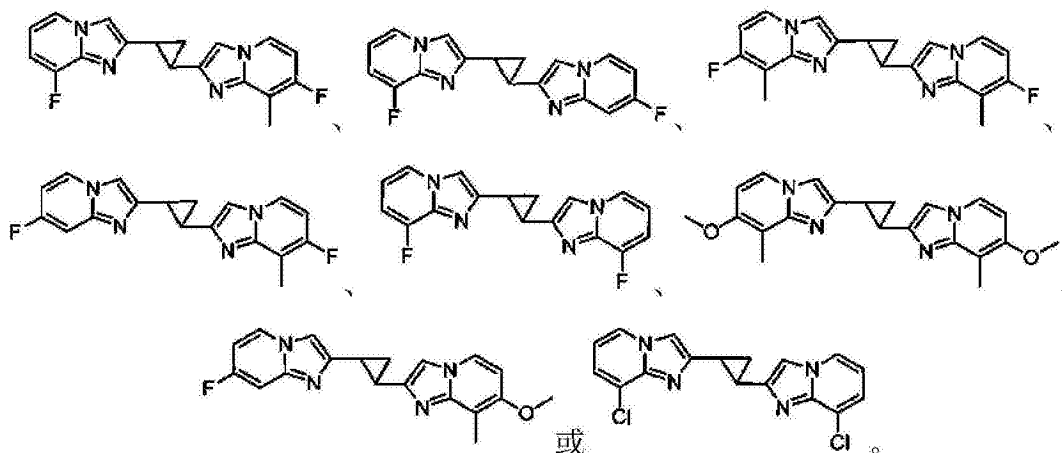
[0267] 在一个实施例中,B是其中B¹、B²、R⁴和R⁵

在本文其它处定义。

[0268] 在一个实施例中,B是双环状环系统。实例包括(但不限于):



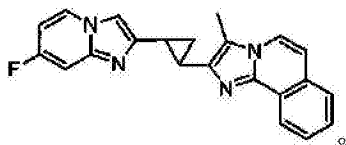
[0269]

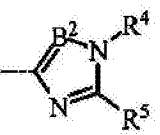


[0270] 在特定实施例中, B^2 是 CH 或 CMe。在特定实施例中, B^1 是 NH 或 NMe。在特定实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成吡啶基环, 其任选地经一或多个诸如 F、Cl、Br、CN、Me、Et、OMe、OEt、CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OH 或环丙基的取代基取代。在特定实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成苯基环, 其任选地经一或多个诸如 F、Cl、Br、CN、Me、Et、OMe、OEt、CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OH 或环丙基的取代基取代。

[0271] 在一个实施例中, B 是三环状环系统。实例包括 (但不限于):

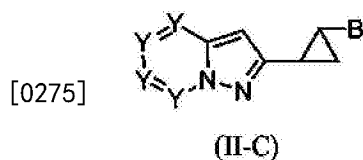
[0272]



[0273] 在特定实施例中, B 是  其中 B^2 是 CH 或 CMe; 且 R^4 和 R^5 在本文中定义。在特

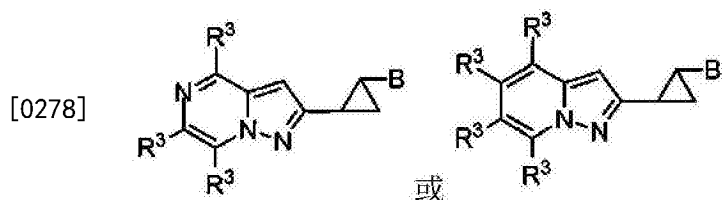
定实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成异喹啉基、萘啶基或 2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]吡啶基环, 其各自经任选取代 (例如, 经诸如卤基的取代基取代)。

[0274] 在一个实施例中, 本文提供一种式 (II-C) 化合物:



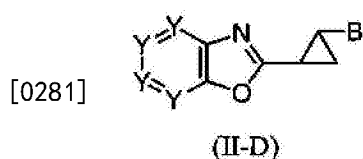
[0276] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y和B在本文其它处定义。

[0277] 在一个实施例中,本文提供一种具有下式的化合物:

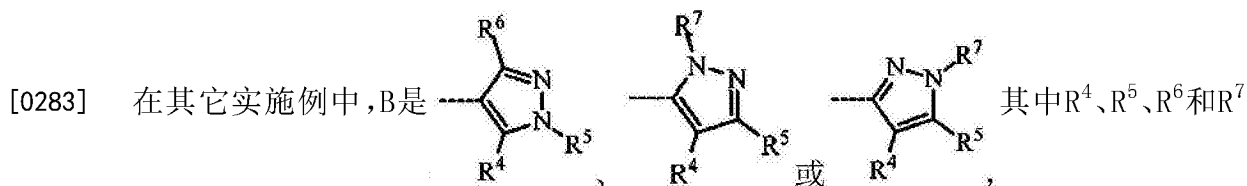


[0279] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中R³和B在本文其它处定义。

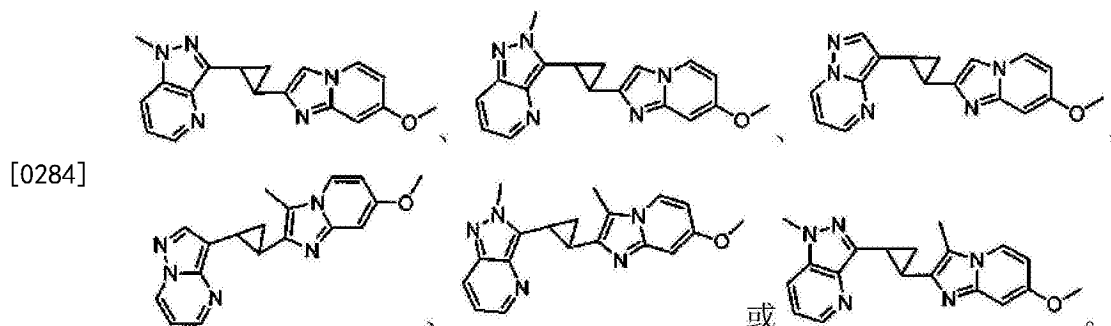
[0280] 在一个实施例中,本文提供一种式 (II-D) 化合物:



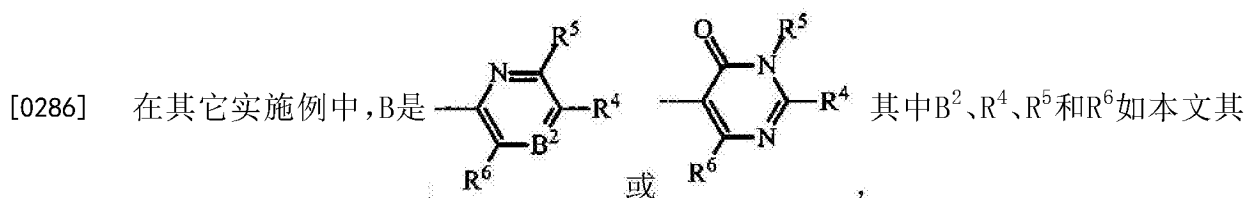
[0282] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体,其中Y和B在本文其它处定义。



如本文其它处定义。实例包括(但不限于):

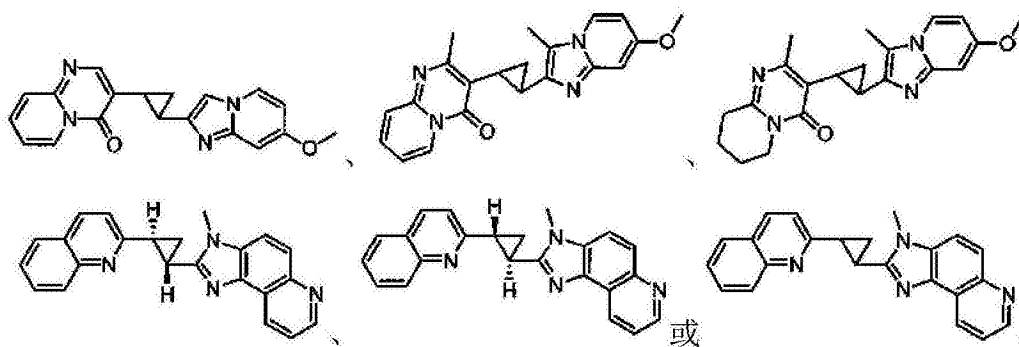


[0285] 在特定实施例中,R⁶是H。在特定实施例中,R⁷是甲基。在特定实施例中,R⁴和R⁵与其连接的原子一起形成吡啶基或嘧啶基环,其各自经任选取代。

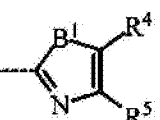


它处定义。实例包括(但不限于):

[0287]

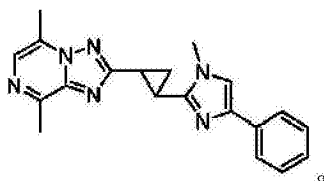


[0288] 在特定实施例中, R^6 是 H 或甲基。在特定实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成苯基、吡啶基或四氢吡啶基环; 其各自经任选取代。在特定实施例中, B^2 是 CH。

[0289] 在一个实施例中, B 是  且 R^4 和 R^5 各自独立为氢、氰基、卤基、烷基、烯基、

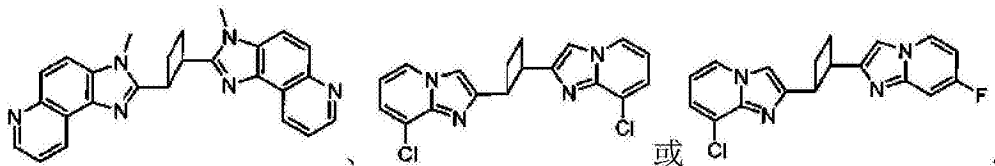
烷氧基、氨基烷基、杂烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基。在一个实施例中, R^4 和 R^5 之一是氢且另一个非氢。在一个实施例中, R^4 和 R^5 之一是氢且另一个是经任选取代的苯基或经任选取代的 5 元或 6 元杂芳基。在特定实施例中, B^1 是 NH 或 NMe。具体实例包括 (但不限于)

[0290]



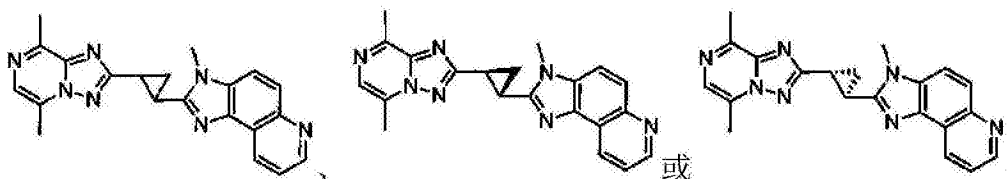
[0291] 在其它实施例中, 本文提供一种式 (I) 化合物, 其中 n 是 2。具体实例包括 (但不限于):

[0292]



[0293] 在一个实施例中, 本文提供一种具有以下结构的化合物:

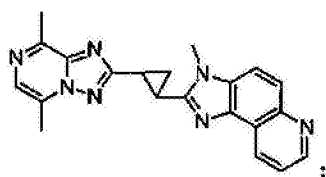
[0294]



[0295] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

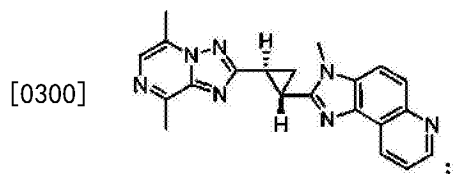
[0296] 在一个实施例中, 本文提供一种具有以下结构的化合物:

[0297]



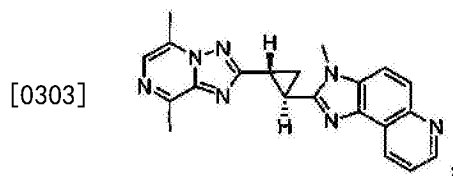
[0298] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0299] 在一个实施例中,本文提供一种具有以下结构的化合物:



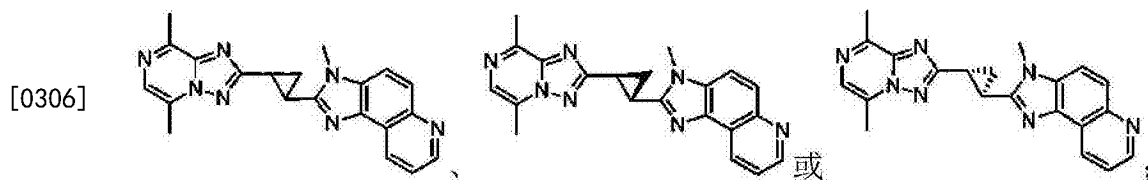
[0301] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0302] 在一个实施例中,本文提供一种具有以下结构的化合物:



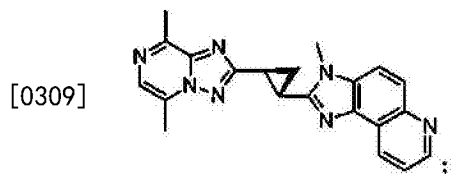
[0304] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0305] 在一个实施例中,如本文提供的式(I)化合物并非:



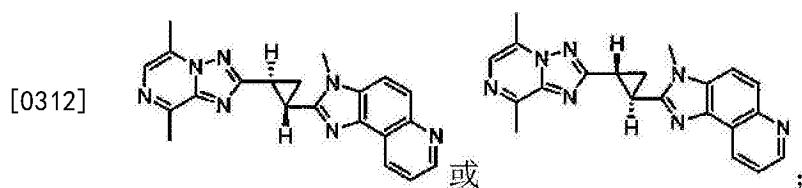
[0307] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0308] 在一个实施例中,如本文提供的式(I)化合物并非:



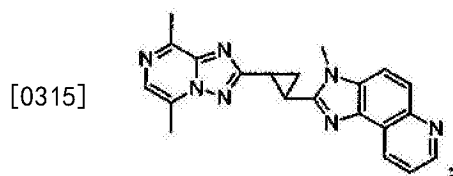
[0310] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0311] 在一个实施例中,如本文提供的式(I)化合物并非:



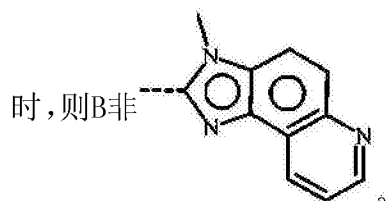
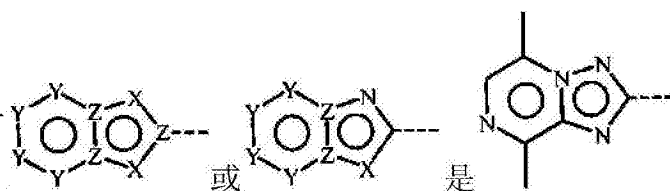
[0313] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0314] 在一个实施例中,如本文提供的式(I)化合物并非:

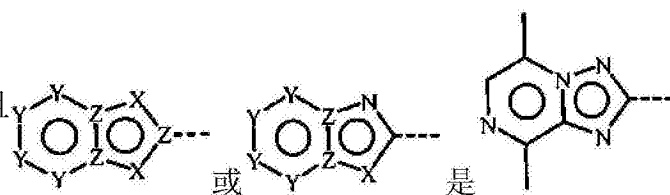


[0316] 或其医药学上可接受的盐或立体异构体。

[0317] 在一个实施例中,当n是1、m是0且

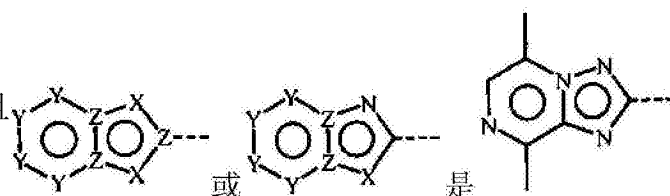


[0318] 在一个实施例中,当n是1、m是0且



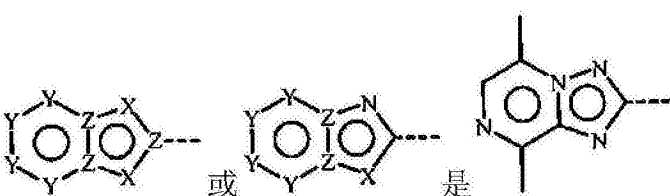
时,则B是双环状环系统。

[0319] 在一个实施例中,当n是1、m是0且



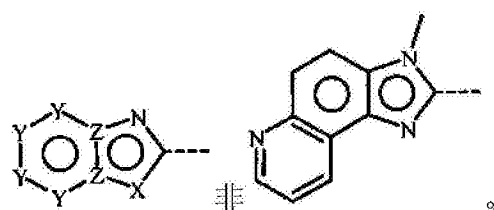
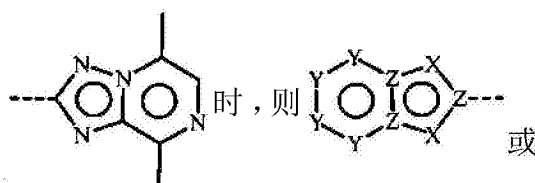
时,则B非 其中R⁴和R⁵与其连接的原子一起形成环。

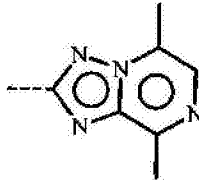
[0320] 在一个实施例中,当n是1、m是0且

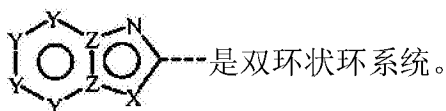


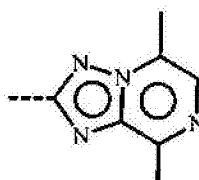
时,则B非三环状环系统。

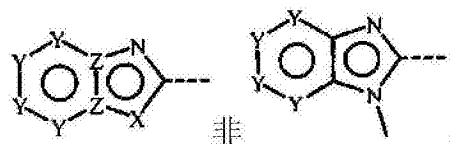
[0321] 在一个实施例中,当n是1、m是0且B是

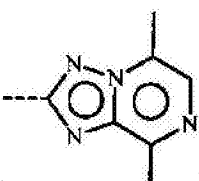
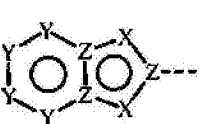


[0322] 在一个实施例中,当n是1、m是0且B是时,则或



[0323] 在一个实施例中,当n是1、m是0且B是时,则或



[0324] 在一个实施例中,当n是1、m是0且B是时,则或



[0325] 在一个实施例中,当n是1且m是0时,B和或都是双环状环系统。

[0326] 在一个实施例中, R^1 是(i)氢、卤基或氰基;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、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代,其中 R^{12} 在本文中定义。

[0327] 在一个实施例中, R^2 是(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,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代,其中 R^{12} 在本文中定义。

[0328] 在一个实施例中,每个 R^3 独立为(i)氢、卤基或氰基;(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、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;或(iii)两个相邻出现的 R^3 与其连接的原子一起形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0329] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 与其连接的原子一起形成单环状或多环状芳基、杂芳基、环烷基或杂环基环,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0330] 在一个实施例中, R^4 和 R^5 各自独立为(i)氢、氰基或卤基;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、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0331] 在一个实施例中, R^6 是(i)氢、卤基或氰基;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、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0332] 在一个实施例中, R^7 是(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,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0333] 在一个实施例中, R^8 是(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,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0334] 在一个实施例中, R^9 是(i)氢、卤基或氰基;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、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、氨基、酰胺基、羰基、硫醇基、亚磺酰基或磺酰基,其各自经一或多个 R^{12} 任选取代;其中 R^{12} 在本文中定义。

[0335] 在一个实施例中,每个 R^{12} 独立为(i)氢、卤素、氰基、=O、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-N(R¹³)C(O)R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、-SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂NR¹³R¹⁴;或(ii)经一或多个 R^{15} 任选取代的(C₁-C₁₀) 烷基、经一或多个 R^{15} 任选取代的(C₁-C₁₀) 杂烷基、经一或多个 R^{15} 任选取代的(C₃-C₁₀) 环烷基、经一或多个 R^{15} 任选取代的(C₇-C₁₂) 芳烷基、经一或多个 R^{15} 任选取代的(C₃-C₁₂) 杂芳烷基、经一或多个 R^{15} 任选取代的(6至10元) 芳基、经一或多个 R^{15} 任选取代的(5至10元) 杂芳基或经一或多个 R^{15} 任选取代的(3至12元) 杂环基;其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 在本文中定义。

[0336] 在一个实施例中,每次出现的 R^{15} 独立为氢、经一或多个 R^{13} 任选取代的(C₁-C₆) 烷基、经一或多个 R^{13} 任选取代的(C₃-C₆) 环烷基、卤素、氰基、=O、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-N(R¹³)C(O)R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、-SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³或-S(O)₂NR¹³R¹⁴;其中 R^{13} 和 R^{14} 在本文中定义。

[0337] 在一个实施例中, R^{13} 和 R^{14} 各自独立为氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 杂烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₇-C₁₀) 芳烷基;(C₃-C₁₂) 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} 两者连接到一个氮原子时, R^{13} 和 R^{14} 与其连接的氮原子一起形成3至10员环。

[0338] 本发明中涵盖B、m、n、X、Y、Z、B¹、B²、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和环C的任意组合且在本文中特别提供。

[0339] 应注意,如果描述的结构与给定结构的化学名称之间存在矛盾,应该更侧重描述的结构。另外,如果一种结构或结构一部分的立体化学例如未以粗体或虚线表示时,此结构或结构部分应解释为涵盖其所有立体异构体。当本文提供的化合物含有烯基或亚烯基时,此化合物可以一种几何(即,顺/反)异构体或几何(即,顺/反)异构体混合物的形式存在。

[0340] 当结构异构体可相互转化时,此化合物可以单一互变异构体或互变异构体混合物的形式存在。这在例如含有亚氨基、酮基或肟基的化合物中可采用质子互变异构,或在例如含有芳族部分的化合物中采用所谓的价互变异构。它遵循一种单一化合物可存在一种以上类型的异构现象。

[0341] 除非另外规定,否则本文提到的术语“化合物”(诸如式(I)、(I-A)、(II-A)、(II-B)、(II-C)或(II-D)化合物)打算涵盖以下中的一或多种:化合物的游离碱或其盐、立体异构体或两种或两种以上立体异构体的混合物、固体形式(例如,晶体形式或非晶形式)或两种或两种以上固体形式的混合物或其溶剂合物(例如,水合物)。在某些实施例中,本文提到的术语“化合物”打算涵盖此化合物的医药学上可接受的形式,包括(但不限于)游离碱、医药学上可接受的盐、立体异构体或两种或两种以上立体异构体的混合物、固体形式(例如,晶体形式或非晶形式)或两种或两种以上固体形式的混合物、其溶剂合物(例如,水合物)或共晶。在一个实施例中,本文提到的术语“化合物”(诸如式(I)、(I-A)、(II-A)、(II-B)、(II-C)或(II-D)化合物)打算涵盖其溶剂合物(例如,水合物)。

[0342] 本文提供的化合物可为对映体纯的,诸如单一对映体或单一非对映体,或为立体异构体混合物,诸如对映体的混合物,例如两种对映体的外消旋混合物;或两种或两种以上非对映体的混合物。在一些情形下,对于经历体内差向异构作用的化合物而言,本领域技术人员将意识到投与(R)形式的化合物与投与(S)形式的化合物等效,且反之亦然。用于制备/分离个别对映体的常规技术包括由合适的光学纯前体合成、由手性起始物质非对称合成或例如通过手性色谱法、再结晶、解析、非对映体盐形成或衍生成非对映体加合物后进行分离来解析对映体混合物。

[0343] 当本文提供的化合物含有酸性或碱性部分时,它也可以以医药学上可接受的盐形式提供(参考贝尔赫(Berge)等人,美国药理学杂志(J.Pharm.Sci.)1977,66,1-19;和“《药物盐手册:性质和应用》(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)”,斯塔尔(Stahl)和维尔穆特(Wermuth)编;威利出版社(Wiley-VCH and VHCA),苏黎世(Zurich),2002)。

[0344] 用于制备医药学上可接受的盐的合适酸包括(但不限于)乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、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、环己烷氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧代戊二酸、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、烟碱酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、过氯酸、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、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0345] 用于制备医药学上可接受的盐的合适碱包括(但不限于)无机碱,诸如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,诸如一级胺、二级胺、三级胺和四级胺、脂族和芳族胺,包括L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、胆碱、二甲氨乙醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙

胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明 (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-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、二级胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和缓血酸胺。

[0346] 本文提供的化合物也可以作为前药提供,它是例如式I化合物的官能化衍生物且在体内可以容易地转化为亲体化合物。在一些情况下,前药常因为比亲体化合物更易于投与而适用。它们例如通过口服生物可用,而亲体化合物不能。前药在医药组合物中也可以具有与亲体化合物相比改进的溶解度。前药可以通过各种机制转化为亲体药物,包括酶促过程和代谢水解。参考哈珀 (Harper), 药物研究的进展 (Progress in Drug Research) 1962, 4, 221-294; 莫洛左齐 (Morozowich) 等人在“通过前药和类以物的生物药理学性质的设计 (Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs)”中, Roche编, 美国药师学会药物科学 (APHA Acad.Pharm.Sci.) 1977; “药物设计、理论和应用中药物的生物可逆载体 (Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application)”, 罗氏 (Roche) 编, 美国药师学会药物科学 1987; “前药设计 (Design of Prodrugs)”, 班格德 (Bundgaard), 爱思唯尔 (Elsevier), 1985; 王 (Wang) 等人, 现代药物设计 (Curr.Pharm.Design) 1999, 5, 265-287; 保莱蒂 (Pauletti) 等人, 先进药物输送评论 (Adv.Drug.Delivery Rev.) 1997, 27, 235-256; 米岑 (Mizen) 等人, 药学生物技术 (Pharm.Biotech.) 1998, 11, 345-365; 盖尼奥 (Gaignault) 等人, 医药化学实践 (Pract.Med.Chem.) 1996, 671-696; 阿斯加内贾德 (Asgharnejad) 在“药物系统中的输送过程 (Transport Processes in Pharmaceutical Systems)”中, 阿米登 (Amidon) 等人编, 马塞尔德克 (Marcell Dekker), 185-218, 2000; 巴朗特 (Balant) 等人, 欧洲药物代谢药动力学杂志 (Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet.) 1990, 15, 143-53; 巴里莫纳 (Balimane) 和辛科 (Sinko), 先进药物输送评论 1999, 39, 183-209; 布朗 (Browne), 临床神经学 (Clin.Neuropharmacol.) 1997, 20, 1-12; 班格德, 医药化学期刊 (Arch.Pharm.Chem.) 1979, 86, 1-39; 班格德, 受控药物传递 (Controlled Drug Delivery) 1987, 17, 179-96; 班格德, 先进药物输送评论 1992, 8, 1-38; 弗莱舍 (Fleisher) 等人, 先进药物输送评论 1996, 19, 115-130; 弗莱舍等人, 酶学方法 (Methods Enzymol.) 1985, 112, 360-381; 法夸尔 (Farquhar) 等人, 美国药理学杂志 1983, 72, 324-325; 弗里曼 (Freeman) 等人, 英国化学会志 (J.Chem.Soc), 化学综合 (Chem.Comm.) 1991, 875-877; 弗里斯 (Friis) 和班格德, 欧洲药物科学杂志 (Eur.J.Pharm.Sci.) 1996, 4, 49-59; 冈瓦尔 (Gangwar) 等人, 前药类似物的生物医学性质说明 (Des.Biopharm.Prop.Prodrugs Analogs), 1977, 409-421; 纳撒尼尔 (Nathwani) 和伍德 (Wood), 药物 (Drugs) 1993, 45, 866-94; 新哈巴布 (Sinhbababu) 和塔克尔 (Thakker), 先进药物输送评论 1996, 19, 241-273; 斯特拉 (Stella) 等人, 药物 1985, 29, 455-73; 塔恩 (Tan) 等人, 先进药物输送评论 1999, 39, 117-151; 泰勒 (Taylor), 先进药物输送评论 1996, 19, 131-148; 瓦伦蒂诺 (Valentino) 和博哈特 (Borchardt), 现代药物探索 (Drug Discovery Today) 1997, 2, 148-155; 维贝 (Wiebe) 和诺斯 (Knaus), 先进药物输送评论 1999, 39, 63-80; 和沃勒 (Waller) 等人, 英国临床医学杂志 (Br.J.Clin.Pharmac.) 1989, 28, 497-507。

[0347] 在一个实施例中, 本文提供的化合物具有改进的特性, 诸如溶解度、代谢稳定性、渗透性和/或生物利用度。在一个实施例中, 本文提供的化合物具有改进的溶解度。在一个

实施例中,本文提供的化合物与参考化合物相比具有减少的PGP流出物。在一个实施例中,本文提供的化合物与参考化合物相比具有增加的脑血浆比。

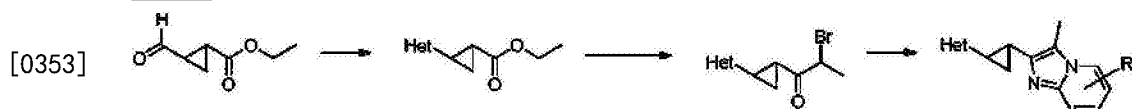
[0348] 在一个实施例中,本文提供的化合物是PDE酶的调节剂。在一个实施例中,本文提供的化合物是PDE酶的抑制剂。在一个实施例中,本文提供的化合物是PDE-10的抑制剂。在一个实施例中,本文提供的化合物是PDE-10A的抑制剂。在一个实施例中,本文提供的化合物是PDE-10的选择性抑制剂。在一个实施例中,本文提供的化合物是PDE-10A的选择性抑制剂。在一个实施例中,本文提供的化合物在本文其它处提供的病症的一或多种动物模型中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物在本文其它处提供的CNS障碍的一或多种动物模型中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物在精神病、精神分裂症或抗精神病活动(包括(但不限于)条件性回避反应(CAR)分析)的一或多种动物模型中和本领域中已知的精神病、精神分裂症或抗精神病活动的任何其它动物模型中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物在精神病、精神分裂症或抗精神病活动(包括(但不限于)条件性回避反应(CAR)、前脉冲抑制(PPI)、PCP诱导的过度移动)的一或多种动物模型中和本文其它处提供的其它动物模型中具有活性。在一个实施例中,在精神病、精神分裂症或抗精神病活动(例如,CAR)的体外分析(例如,PDE-10A抑制)或体内模型中具有活性的化合物经过进一步优化来改进在体外和体内分析中的效能和类药特性,诸如溶解性和亲油性。在一个实施例中,本文提供的化合物适用于治疗、预防或改善精神分裂症的一或多种症状,包括阳性、阴性和认知症状。在一个实施例中,本文提供的化合物在由此化合物治疗的受试者中诱发较少的副作用,诸如体重增加。在一个实施例中,本文提供的化合物在由此化合物治疗的受试者中诱发较少的副作用,诸如锥体外副作用。在一个实施例中,本文提供的化合物在肥胖症、不受欢迎的体重滞留或体重增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖症的一或多种动物模型中(包括(但不限于)体内葡萄糖耐量试验(GTT)、饮食诱发的肥胖症模型、肥胖症食物摄取模型)和本领域中已知或本文其它处提供的的任何其它动物模型中具有活性。在一个实施例中,在肥胖症、不受欢迎的体重滞留或体重增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖症的体外分析(例如,PDE-10A抑制)或体内模型中具有活性的化合物经过进一步优化来改进在体外和体内分析中的效能和类药特性,诸如溶解性和亲油性。

[0349] C. 合成流程

[0350] 下文流程提供用于制备本文提供的化合物的示例性合成方法。本领域技术人员将了解可采用类似的方法来制备本文提供的化合物。换句话说,本领域技术人员将意识到可采用对试剂、保护基、反应条件和反应顺序进行适当调节来制备所需的实施例。可扩大或缩小反应的规模来适应将要制备的材料量。

[0351] 在一个实施例中,可根据流程,使用本领域中已知和/或可从商业来源购得的合适起始材料来制备式(I)化合物。在一个实施例中,起始材料可以使用本领域中已知的程序和条件从市售的化合物来制备。示例性的程序和条件在本文其它处提供。

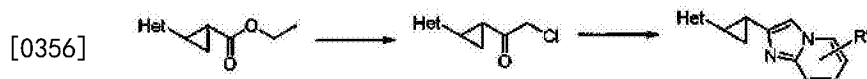
[0352] 流程1



[0354] 在一个实施例中,使合适的环丙烷醛(例如,顺或反异构体)与亚氨基二嗪胺或亚

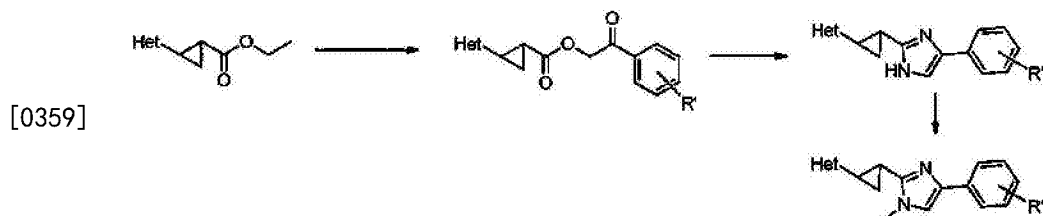
氨基吡啶胺盐(例如,2-亚氨基-3,6-二甲基-吡嗪-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐)在碱和氧存在下反应以形成稠合杂环状化合物,其可进一步转化成式(I)化合物的一或多种实施例。举例来说,可使用本领域中已知的条件使合适的环丙烷羧酸酯水解。将得到的酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理,且接着用乙基溴化镁处理以形成酮中间物。 α -卤素的加入可使用本领域中已知的条件和试剂(例如,NBS、 Br_2 、PTT)来实现。接着使得到的溴乙基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以形成咪唑并吡啶化合物(例如,流程1)。

[0355] 流程2



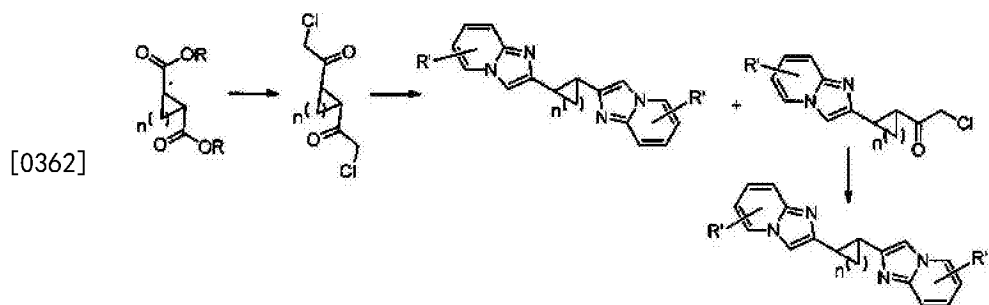
[0357] 在一个实施例中,使用本领域中已知的条件使合适的环丙烷羧酸酯水解,并将得到的酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理,且接着在HCl存在下用重氮甲烷处理。使得到的氯甲基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以形成咪唑并吡啶化合物(例如,流程2)。

[0358] 流程3



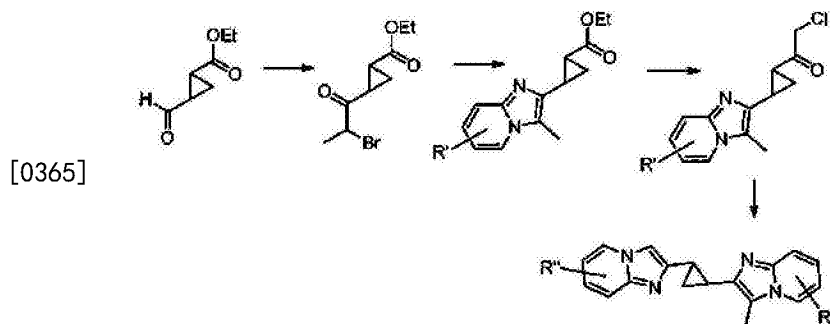
[0360] 在一个实施例中,使用本领域中已知的条件使合适的环丙烷羧酸酯水解,且将得到的酸用适当的溴-苯乙酮起始材料(例如,在碱非质子性溶剂中)处理。使得到的酮酯在适当的铵盐(例如, NH_4OAc 、 NH_4Cl 或 $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$ (甲酸铵))存在下,在热脱水条件下浓缩以产生苯基咪唑化合物。在一些实施例中,咪唑化合物被适当的烷基卤化物烷基化以形成烷基衍生物(例如,流程3)。

[0361] 流程4



[0363] 在一个实施例中,使用本领域中已知的条件使合适的环烷烃二羧酸酯(例如,反异构体)水解,并将得到的二酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理且接着在HCl存在下用重氮甲烷处理。可使得到的氯甲基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以产生对称的二聚体产物。在一些实施例中,不完全反应使得第二氨基吡啶反应可形成混合的双-咪唑并吡啶同源物(例如,流程4)。

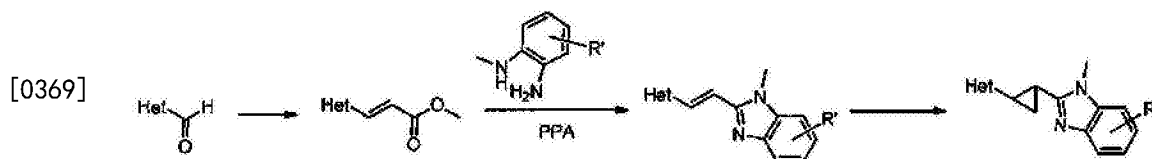
[0364] 流程5



[0366] 在一个实施例中,将市售的2-甲酰基环丙烷甲酸乙酯通过格氏加成(Grignard addition)转化为乙基酮,接着进行适当的氧化方案(例如,戴斯-马丁(Dess-Martin)、PCC或MnO₂)以产生酮产物。 α -卤素的加入可使用本领域中已知的条件和试剂(例如,NBS、Br₂、PTT)来实现。得到的溴乙基酮可与经任选取代的氨基-吡啶反应以产生咪唑并吡啶环丙烷羧酸酯(例如,流程5)。

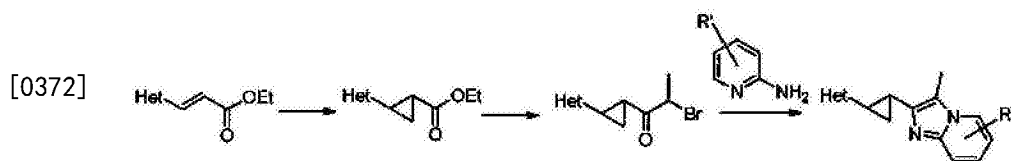
[0367] 在一个实施例中,使用本领域中已知的条件使环丙烷羧酸酯水解,并将得到的酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理,且接着在HCl存在下用重氮甲烷处理。使得到的氯甲基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以形成咪唑并吡啶化合物(例如,流程5)。

[0368] 流程6



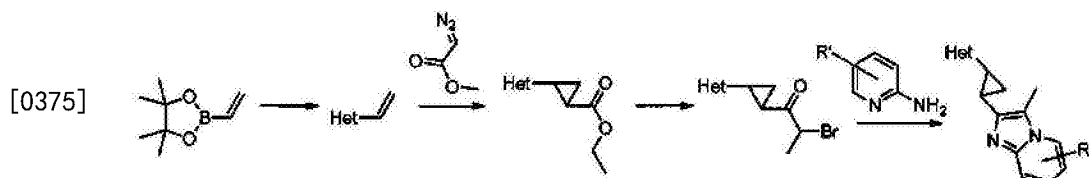
[0370] 在一个实施例中,在霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯(Horner-Wadsworth-Emmons)条件下处理合适的杂芳基醛以产生 α,β -不饱和酯,将其在酸性条件(例如,PPA)下用适当的1,2-二氨基苯环化以产生乙烯基苯并咪唑。可使用本领域中已知的条件和试剂将烯烃转化为环丙烷部分(例如,流程6)。

[0371] 流程7



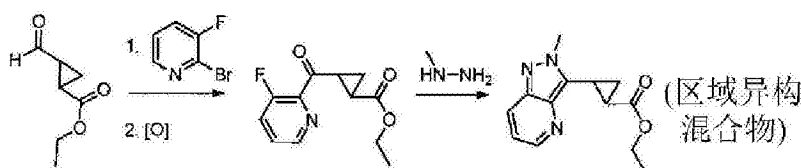
[0373] 在一个实施例中,使用本领域中已知的条件和试剂将合适的 α,β -不饱和酯转化为环丙烷部分以产生环丙烷羧酸酯。使用本领域中已知的条件使环丙烷羧酸酯水解,且将得到的酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理且接着用乙基溴化镁处理以形成酮中间物。 α -卤素的加入可使用本领域中已知的条件和试剂(例如,NBS、Br₂或PTT)来实现。使得到的溴乙基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以形成咪唑并吡啶化合物(例如,流程7)。

[0374] 流程8

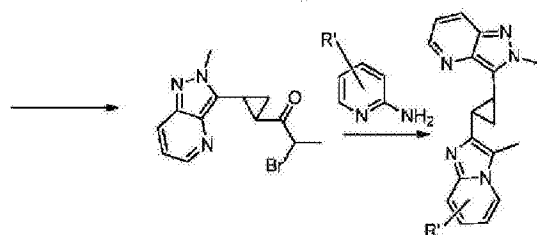


[0376] 在一个实施例中,使合适的硼酸乙烯酯与适当的杂芳基卤化物在铃木(Suzuki)偶合条件下反应。在Pd(II)(例如,Pd(OAc)₂或Pd₂(dba)₃)存在下向得到的乙烯基杂芳基化合物中加入2-重氮乙酸甲酯或2-重氮乙酸乙酯以产生环丙烷羧酸酯。使用本领域中已知的条件使环丙烷羧酸酯水解,且将得到的酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理且接着用乙基溴化镁处理以形成酮中间物。 α -卤素的加入可使用本领域中已知的条件和试剂(例如,NBS、Br₂或PTT)来实现。使得到的溴乙基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以形成咪唑并吡啶化合物(例如,流程8)。

[0377] 流程9



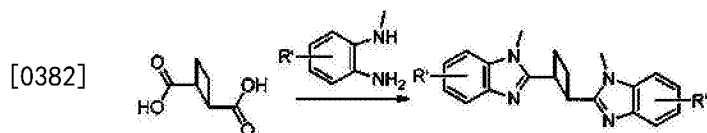
[0378]



[0379] 在一个实施例中,使合适的醛与2-溴-3-氟吡啶在异丙基溴化镁存在下反应以产生吡啶基甲基醇中间物,然后使用合适方案(例如,斯文(Swern)、戴斯-马丁或MnO₂)将其氧化且接着用适当的胍衍生物处理以产生区域异构体混合物形式的经取代咪唑并吡啶(例如,流程9)。

[0380] 在一个实施例中,使咪唑并吡啶附接到环丙烷羧酸酯,可使用本领域中已知的条件使其水解。将得到的酸用适当的活化试剂(例如,草酰氯、磺酰氯或氯甲酸异丁酯)处理且接着用乙基溴化镁处理以形成酮中间物。 α -卤素的加入可使用本领域中已知的条件和试剂(例如,NBS、Br₂或PTT)来实现。使得到的溴乙基酮与经任选取代的氨基吡啶反应以形成咪唑并吡啶化合物(例如,流程9)。

[0381] 流程10



[0383] 在一个实施例中,使环丁烷二羧酸(例如,顺或反异构体)在酸性条件(例如,PPA)下与适当的1,2-二氨基苯环化以产生苯并咪唑化合物(例如,流程10)。

[0384] 在其它实施例中,本文提供的化合物可使用本文所述的通用程序来制备。在一个实施例中,本文提供的化合物可根据本文所述的合成流程来制备。

[0385] 在某些实施例中,本文提供的化合物制备成两种或两种以上立体异构体或非对映

体混合物的形式。在一个实施例中,使用本领域技术人员已知的技术来分离立体异构体或非对映体,包括(但不限于)手性柱色谱法和通过与合适的手性平衡离子形成盐的手性解析。在某些实施例中,本文提供的化合物是根据一或多种立体选择性反应来制备。在一些实施例中,本文提供的化合物制备成实质上纯的立体异构体形式。

[0386] D. 使用方法

[0387] 1. 调节PDE酶活性

[0388] 在一个实施例中,本文提供一种使本文提供的化合物与PDE酶(诸如PDE-10,在一个实施例中是PDE-10A)结合的方法。此方法包括使PDE酶与本文提供的化合物接触。在一个实施例中,使用诸如本领域中已知的体外结合分析来评估与PDE酶的结合。

[0389] 在一个实施例中,本文提供一种调节(例如,抑制或加强)PDE酶(诸如PDE-10,在一个实施例中是PDE-10A)活性的方法。在一个实施例中,本文提供一种抑制PDE酶(诸如PDE-10,在一个实施例中是PDE-10A)活性的方法。在一个实施例中,此方法包括使PDE酶(诸如PDE-10A)与本文提供的化合物体外或体内接触。在一个实施例中,通过向受试者投与治疗有效量的本文提供的化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体使PDE酶(诸如PDE-10A)与本文提供的化合物接触。受试者可以是人类。在一个实施例中,PDE酶是PDE-10。在一个实施例中,PDE酶是PDE-10A。

[0390] 在其它实施例中,本文提供的化合物抑制PDE酶(诸如PDE-10A)的活性。可使用本领域中已知的分析来测量对PDE活性的抑制作用。在一些实施例中,与未使PDE酶与本文提供的化合物(例如,媒剂条件)接触时的活性相比,PDE酶的活性被抑制或减少约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。在一个实施例中,对酶活性的抑制作用具剂量依赖性。示例性的分析方法包括(但不限于)体外结合分析和体外功能分析。在一个实施例中,功能分析利用表达所需PDE酶(诸如PDE-10A)的适当细胞株。在一个实施例中,功能分析利用在表达后使用适当重组系统纯化的PDE酶。在一个实施例中,可使用荧光分析,例如利用荧光素标记的cAMP/cGMP受质来评估对PDE酶活性的抑制作用。在一个实施例中,功能分析利用从适当生物体的脑组织分离的突触体。在一个实施例中,分析在体内进行且涉及用本文提供的化合物治疗测试的受试者(例如,啮齿动物)。在一个实施例中,用参考化合物或媒剂治疗测试的受试者作为阳性或阴性对照。在一个实施例中,分析之后分离脑组织且离体分析脑组织中的受质浓度(例如,cAMP或cGMP)。在一个实施例中,分析之后分离脑微透析物且离体分析微透析物中的受质浓度(例如,cAMP或cGMP)。

[0391] 在某些实施例中,本文提供在受试者(例如,人类)中抑制PDE酶(例如,PDE-10A)活性的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一些实施例中,当使用本文其它处所述的分析测量时,PDE酶的活性被抑制约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。

[0392] 在一个实施例中,本文提供一种抑制PDE酶以增加环核苷酸受质浓度的方法。在一个实施例中,此方法包括使细胞与本文提供的化合物接触。在一个实施例中,细胞是脑细胞,诸如中型多棘神经元。在一个实施例中,酶抑制作用在体外发生。在一个实施例中,酶抑制作用在体内发生。因此,在某些实施例中,本文提供增加环核苷酸受质(例如,cAMP或cGMP)含量的方法,其包括向受试者(例如,人类)投与有效量的本文提供的化合物。

[0393] PDE酶的抑制作用例如可通过利用表达某种类型PDE酶(诸如PDE-10A)的细胞类型以及适当标记的环核苷酸受质进行各种体外功能分析来证实。在一些实施例中,本文提供的化合物在功能性PDE抑制分析中以剂量依赖性方式抑制PDE酶,其EC₅₀例如在约0.1nM与约10μM之间、在约1nM与约1μM之间、在约1nM与约500nM之间及在约1nM和约100nM之间,诸如本文描述的那些。在一个实施例中,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。在一个实施例中,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。

[0394] 2. 治疗、预防和/或控制病症

[0395] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制各种病症(包括中枢神经系统病症)的方法,其包括投与本文提供的化合物或组合物。在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或改善一种病症(例如,CNS障碍)的一或多种症状的方法,其包括投与本文提供的化合物或组合物。在一个实施例中,本文提供的病症包括(但不限于)精神分裂症、精神病、认知病症、情绪障碍、抑郁症、注意缺陷障碍和神经退行性疾病。在一个实施例中,病症包括(但不限于)神经障碍、精神分裂症、精神分裂症相关病症、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、分裂情感障碍、类精神分裂症、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、妄想性障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共享型精神障碍、物质诱发的精神障碍(例如,可卡因、酒精、安非他明)、躯体状况引起的精神障碍、心理情感障碍、侵犯行为、谵妄、兴奋性精神病、图雷特氏综合症、躁狂症器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫、躁动、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、躁郁症、焦虑症、抑郁症、重度抑郁障碍、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、伴随神经性疼痛的致敏、炎性痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损害、与精神分裂症相关的认知损害、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、物质滥用或依赖性(例如,烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍、自闭症、肥胖症、不受欢迎的体重滞留或体重增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖症。在一个实施例中,本文提供的病症是本领域中已知的影响中枢神经系统的病症(即,CNS障碍)。

[0396] 在一个实施例中,本文提供一种在本领域中已知的疾病模型中投与本文提供的化合物的方法。在一个实施例中,疾病模型是动物模型。在一个实施例中,本文提供一种在动物模型中投与本文提供的化合物的方法,其预测在治疗人类的某些疾病中的有效性。此方法包括在受试者中投与本文提供的化合物。在一个实施例中,此方法包括向受试者投与治疗有效量的本文提供的化合物或其医药学上可接受的盐或立体异构体。在一个实施例中,此方法包括用本文提供的化合物治疗试验受试者(例如,小鼠或大鼠)。在一个实施例中,此方法包括用本文提供的化合物以及参考化合物治疗试验受试者(例如,小鼠或大鼠)。在一个实施例中,本文提供的化合物的体内活性具剂量依赖性。在一个实施例中,不受特定理论限制,本文提供的方法包括投与有效量的本文提供的化合物来抑制受试者中的PDE-10活

性。在一个实施例中,不受特定理论限制,本文提供的方法包括投与有效量的本文提供的化合物来抑制受试者中的PDE-10A活性。

[0397] 在一个实施例中,本文提供的化合物在精神分裂症或精神病,诸如条件性回避反应(CAR)、听觉门控(例如,安非他明诱发的听觉门控缺陷)、苯环利定(PCP)诱发的快速移动、兴奋剂诱发的快速移动/多动症、PCP诱发的多动症和安非他明诱发的多动症的一或多种动物模型中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物抑制由多巴胺释放剂(诸如安非他明)和/或NMDA受体拮抗剂(诸如苯环利定(PCP))引起的探索动作活性和/或多动症。在一个实施例中,本文提供的化合物抑制条件性回避反应。在一个实施例中,本文提供的化合物在听觉惊吓反应模型的前脉冲抑制(PPI)中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物抑制自发动作活性。在一个实施例中,本文提供的化合物改善接受治疗的受试者的认知功能。在一个实施例中,本文提供的化合物改善接受治疗的受试者的社交能力。在一个实施例中,本文提供的化合物改善接受治疗的受试者的社会认知。在一个实施例中,本文提供的化合物改善接受治疗的受试者的执行能力。在一个实施例中,本文提供的化合物导致接受治疗的受试者的帕金森氏病副作用减少。在一个实施例中,本文提供的化合物与其它治疗剂相比产生相对低程度的僵硬症。在一个实施例中,本文提供的化合物在接受治疗的受试者中对神经元(诸如中型多棘神经元)提供神经元保护作用。在一个实施例中,本文提供的化合物在亨廷顿氏舞蹈病的纹状体喹啉酸病变模型中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物在精神病的地佐环平(dizocilpine)诱发的多动症和刻板嗅吸模型中具有活性。在一个实施例中,本文提供的化合物抑制阿朴吗啡(apomorphine)诱发的攀爬。在一个实施例中,本文提供的化合物抑制N-甲基-D-天冬氨酸盐拮抗剂诱发的听觉惊吓反应的前脉冲抑制缺陷。在一个实施例中,本文提供的化合物改善基线感觉门控。在一个实施例中,本文提供的化合物增加社交方式/社会回避性分析中的社会性。在一个实施例中,本文提供的化合物增强社会气味识别。在一个实施例中,本文提供的化合物改善新物体识别。在一个实施例中,本文提供的化合物在本领域中已知的本文其它处提供的病症的疾病模型中具有活性。例如参考格劳尔Grauer等人,精神分裂症的阳性、认知性和阴性症状的临床前模型中的磷酸二酯酶10A抑制剂活性(Phosphodiesterase 10A Inhibitor Activity in Preclinical Models of the Positive, Cognitive and Negative Symptoms of Schizophrenia),药理学和实验治疗期刊(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics),2009,331(2),574-90;思雷费尔(Threlfell)等人,磷酸二酯酶10A的抑制作用增加纹状体投射神经元对皮质刺激的反应(Inhibition of Phosphodiesterase 10A Increases the Responsiveness of Striatal Projection Neurons to Cortical Stimulation),药理学和实验治疗期刊,2009,328(3),785-95;施密特(Schmidt)等人,选择性磷酸二酯酶10A抑制剂的临床前特征:治疗精神分裂症的新型治疗方法(Preclinical Characterization of Selective Phosphodiesterase 10A Inhibitors:A New Therapeutic Approach to the Treatment of Schizophrenia),药理学和实验治疗期刊,2008,325(2),681-90。

[0398] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制各种病症的方法,包括(但不限于)中枢神经系统病症。在一个实施例中,此方法包括向受试者(例如,人类)投与或预防有效量的本文提供的组合物或化合物。在一个实施例中,受试者是人类。在一个实施例

中,受试者是动物。在一个实施例中,本文提供的化合物在受试者脑中高度渗透。在某些实施例中,本文提供的化合物的有效浓度小于10nM、小于100nM、小于1 μ M、小于10 μ M、小于100 μ M或小于1mM。在一个实施例中,在如本文其它处所述或文献中已知的各种公认的动物模型中评估化合物的活性。

[0399] 在一个实施例中,不受特定理论限制,通过投与在预测人类功效的动物模型中显示体内功效的本文提供的化合物来进行治疗、预防和/或控制。

[0400] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制与以下病症相关的病症的方法:CNS障碍、神经障碍、精神分裂症、精神分裂症相关病症、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、分裂情感障碍、类精神分裂症、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、妄想性障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共享型精神障碍、物质诱发的精神障碍(例如,可卡因、酒精、安非他明)、躯体状况引起的精神障碍、心理情感障碍、侵犯行为、谵妄、兴奋性精神病、图雷特氏综合症、躁狂症器质性精神病、NOS精神病、惊厥、癫痫、躁动、创伤后应激障碍、行为障碍、神经退行性疾病、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动障碍、痴呆、情绪障碍、躁郁症、焦虑症、抑郁症、重度抑郁障碍、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、伴随神经性疼痛的致敏、炎性痛、纤维肌痛、偏头痛、认知损害、与精神分裂症相关的认知损害、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、物质滥用或依赖性(例如,烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍、自闭症、肥胖症、不受欢迎的体重滞留或体重增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖症,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制选自精神分裂症、与精神分裂症相关的认知损害、认知损害、精神病、抑郁症和亨廷顿氏舞蹈病的病症的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0401] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制如本文其它处提供的神经障碍的方法,诸如精神分裂症、精神病、认知损害、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)等等,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0402] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制精神分裂症或精神分裂症相关病症的方法,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、分裂情感障碍、类精神分裂症、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、妄想性障碍和精神病,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,本文提供的化合物治疗、预防和/或改善精神分裂症的一或多种阳性症状。在一个实施例中,本文提供的化合物治疗、预防和/或改善精神分裂症的一或多种阴性症状。在一个实施例中,本文提供的化合物治疗、预防和/或改善精神分裂症的一或多种认知症状。

[0403] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制具有精神病成分的疾病的方法,包括(但不限于)精神障碍、短时精神障碍、阿尔茨海默氏精神病、帕金森氏精神病、共享型精神障碍、物质诱发的精神障碍(例如,可卡因、酒精或安非他明)、躯体状况引起的精神障碍、心理情感障碍、侵犯行为、谵妄、兴奋性精神病、图雷特氏综合症、躁狂症器质性精神

病和NOS精神病,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0404] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制认知损害的方法,包括(但不限于)与精神分裂症相关的认知损害、阿尔茨海默氏病中的认知缺陷、帕金森氏病中的认知缺陷,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0405] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制情绪障碍、躁郁症、焦虑症、抑郁症、重度抑郁障碍、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的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0406] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制注意缺陷障碍(ADD)或注意缺陷多动障碍(ADHD)的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0407] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制神经退行性疾病的方法,包括(但不限于)亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制亨廷顿氏舞蹈病的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0408] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制躁动、创伤后应激障碍或行为障碍的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0409] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制痴呆的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0410] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制眩晕的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0411] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制疼痛、神经性疼痛、伴随神经性疼痛的致敏、炎性痛、偏头痛或纤维肌痛的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0412] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制运动障碍或不宁腿综合征(RLS)的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0413] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制多发性硬化症、睡眠障碍、物质滥用或依赖性(例如,烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍或自闭症的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0414] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制与认知损害相关的病症的方法,诸如与阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、精神分裂症和注意缺陷多动障碍(ADHD)等等相关的病症,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。举例来说,不受特定理论限制,本文提供的化合物可具有促认知作用,诸如被动回避、新物体识别、社会认知和注意定势转移。此外,不受特定理论限制,本文提供的化合物可改善社会记忆、增加对环境的捕获和逆转莨菪碱(scopolamine)诱发的缺陷。本文提供的化合物也可以在被动回避记忆试验中逆转莨菪碱诱发的缺陷。

[0415] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制精神障碍或精神病态的方法,包括(但不限于)精神分裂症、妄想性障碍和药物诱发的精神病,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0416] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制焦虑症的方法,包括(但不限于)恐慌症和强迫症,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0417] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制运动障碍的方法,包括(但不限于)帕金森氏病和亨廷顿氏舞蹈病,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0418] 在一个实施例中,可使用本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的本文提供的精神障碍包括(但不限于)精神分裂症,例如偏执型、紊乱型、紧张型、未分化型和/或残余型;类精神分裂症;分裂情感障碍,例如妄想型和/或抑郁型;妄想性障碍;物质诱发的精神障碍,例如由酒精、安非他明、大麻、可卡因、迷幻药、吸入剂、类鸦片和/或苯环利定诱发的精神病;偏执型人格障碍;和分裂型人格障碍。

[0419] 在一个实施例中,可使用本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的本文提供的运动障碍包括(但不限于)亨廷顿氏舞蹈病、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。

[0420] 在一个实施例中,可使用本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的本文提供的其它病症包括(但不限于)强迫症、图雷特氏综合症和抽动障碍。

[0421] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制焦虑症的方法,包括(但不限于)恐慌症、畏旷症、特殊恐惧症、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,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0422] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制药物成瘾的方法,包括(但不限于)酒精、安非他明、可卡因和/或鸦片成瘾,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,本文提供的药物成瘾代表一种对药物的异常渴望且一般具有动机干扰的特征,这是一种想要获取所需药物的难以抗拒的冲动并发作强烈的药物渴求。

[0423] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制包含注意力和/或认知不足症状的病症的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,本文提供的注意力和/或认知不足可代表一或多个认知方面的功能低于正常水平,诸如在相对于同一普通群体和/或年龄群中的其它受试者而言的某一特定受试者的记忆、智力、学习能力和/或逻辑能力。在一个实施例中,本文提供的注意力和/或认知不足可代表某一特定亚群体在一或多个认知方面的功能降低,例如与年龄相关的认知衰退。

[0424] 在一个实施例中,可由本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的包含本文提供的注意力和/或认知不足症状的病症包括(但不限于)痴呆,例如阿尔茨海默氏病中的痴呆、多发梗塞性痴呆、酒精性痴呆、药物相关痴呆、与颅内肿瘤相关的痴呆、与脑外伤相关的痴呆、与亨廷顿氏舞蹈病相关的痴呆、与帕金森氏病相关的痴呆或艾滋病相关痴呆;谵妄;健忘症;创伤后应激障碍;智力迟钝;学习障碍,例如阅读障碍、数字障碍或书写表达障碍;注意缺陷/多动障碍;以及年龄相关的认知衰退。

[0425] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制情绪障碍或情绪发作的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,可使用本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的本文提供的情绪障碍或情绪发作包括(但不限于)轻度、中度或重度类型的重郁发作;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;具有忧郁特征的抑郁发作;具有紧张特征的抑郁发作;产后开始的情绪发作;中风后抑郁症;重度抑郁障碍;难治性抑郁症;轻郁症;轻度抑郁障碍;经前不悦症;精神分裂症的精神病后抑郁障碍;与诸如妄想性障碍或精神分裂症的精神障碍叠加的重度抑郁障碍;躁郁症,例如第一型躁郁症、第二型躁郁症和循环性情绪障碍。

[0426] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制神经退行性病症或神经退行性病况的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。在一个实施例中,可使用本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的本文提供的神经退行性病症或神经退行性病况代表由中枢神经系统中的神经元功能障碍和/或死亡引起的病症或病况。可以通过投与预防存在风险的神经元发生功能障碍或死亡和/或增强受损或健康神经元的功能以补偿因存在风险的神经元功能障碍或死亡引起的功能损失的药剂来促进对这些病症和病况的治疗。在一个实施例中,可使用本文提供的化合物或医药组合物来治疗、预防和/或控制的本文提供的神经退行性病症或神经退行性病况包括(但不限于)帕金森氏病;亨廷顿氏舞蹈病;痴呆,例如阿尔茨海默氏病、多发梗塞性痴呆、艾滋相关痴呆和额颞叶痴呆;与脑外伤相关的神经退行性疾病;与中风相关的神经退行性疾病;与脑梗死相关的神经退行性疾病;低血糖诱发的神经退行性疾病;与神经毒素中毒相关的神经退行性疾病;以及多系统萎缩。在一个实施例中,本文提供的神经退行性病症或神经退行性病况包含受试者中纹状体中型多棘神经元的神经退行性疾病。在一个实施例中,神经退行性病症或神经退行性病况是亨廷顿氏舞蹈病。

[0427] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制精神障碍、妄想性障碍、药物诱发的精神病、焦虑症、运动障碍、情绪障碍、神经退行性病症或药物成瘾的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0428] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制神经障碍的方法,包括(但不限于)痴呆、阿尔茨海默氏病、多发梗塞性痴呆、酒精性痴呆、药物相关痴呆、与颅内肿瘤相关的痴呆、与脑外伤相关的痴呆、与亨廷顿氏舞蹈病相关的痴呆、与帕金森氏病相关的痴呆、艾滋相关痴呆、谵妄、健忘症、创伤后应激障碍、智力迟钝、学习障碍、阅读障碍、数字障碍、书写表达障碍、注意缺陷-多动障碍、年龄相关认知衰退、轻度、中度或重度类型的重郁发作、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、具有忧郁特征的抑郁发作、具有紧张特征的抑郁发作、产后开始的情绪发作、中风后抑郁症、重度抑郁障碍、轻郁症、轻度抑郁障碍、经前不悦症、精神分裂症的精神病后抑郁障碍、与包含妄想性障碍或精神分裂症的精神障碍叠加的重度抑郁障碍、躁郁症、第一型躁郁症、第二型躁郁症、循环性情绪障碍、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、痴呆、阿尔茨海默氏病、多发梗塞性痴呆、艾滋相关痴呆、额颞叶痴呆、与脑外伤相关的神经退行性疾病、与中风相关的神经退行性疾病、与脑梗死相关的神经退行性疾病、低血糖诱发的神经退行性疾病、与神经毒素中毒相关的神经退行性疾病、多系统萎缩、偏执型、紊乱型、紧张型、未分化型或残余型精神分裂症、类精神分裂症;妄想型或抑郁型分裂情感障碍、妄想性障碍、物质诱发的精神障碍、酒精、安非他明、大麻、可卡因、迷幻药、吸入剂、类鸦片或苯环利定诱发的精神病、偏执型人格障碍和分裂型人格障碍,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0429] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制神经障碍的方法,包括(但不限于)精神障碍、妄想性障碍、药物诱发的精神病、焦虑症、运动障碍、情绪障碍、神经退行性病况和药物成瘾,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0430] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制物质滥用的方法,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。举例来说,不受特定理论限制,本文提供的化合物可改变甲基苯丙胺在大鼠体内的自身投与,且因此本文提供的化合物可改善对成瘾药物的

渴望。

[0431] 在一个实施例中,本文提供一种使用本文提供的化合物作为精神兴奋剂的方法,这些精神兴奋剂可缺乏通常与其它种类的精神兴奋剂相关的滥用倾向。

[0432] 在一个实施例中,本文提供一种治疗、预防和/或控制运动障碍的方法,诸如帕金森氏病、左旋多巴诱发的动作障碍、剂峰动作障碍、不宁腿综合症(RLS)和亨廷顿氏舞蹈病,其包括向受试者投与有效量的本文提供的化合物。

[0433] 在一些实施例中,本文提供的化合物在至少一种模型中具有活性,其可用来测量化合物的活性并评估其在治疗CNS障碍中的功效。举例来说,本文提供的化合物在精神分裂症(诸如条件性回避反应、安非他明诱发的听觉门控缺陷、苯环利定诱发的快速移动或过动症和安非他明诱发的过动症模型)的至少一种模型中具有活性。与媒介剂治疗的动物相比以统计学上显著的量在动物(例如,小鼠)体内诱发所需的反应时,这些化合物是具有活性的。

[0434] 在其它实施例中,本文提供一种实现如本文其它处所述的治疗作用的方法。此方法包括向受试者(例如,哺乳动物)投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。可以使用本领域中已知和本文所述的任何模型系统(诸如涉及疾病动物模型的那些模型系统)来测量特定的治疗作用。

[0435] 在一些实施例中,本文提供的神经障碍是:抑郁症(例如,重度抑郁障碍、躁郁症、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,神经性疼痛);包括由精神病况产生的那些睡眠障碍的睡眠相关病症(例如,睡眠呼吸暂停、失眠症、嗜眠发作、猝倒);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);经前期焦虑;绝经后血管舒缩性症状(例如,潮热、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侧索硬化症);躁狂病况;轻郁症;循环性情绪障碍;肥胖症;以及物质滥用或依赖性(例如,可卡因成瘾、烟碱成瘾)。在另一个实施例中,本文提供的化合物适用于治疗、预防和/或控制两种或两种以上病况/病症,这些病况/病症是合并的,诸如精神病和抑郁症。

[0436] 神经障碍也可以包括脑功能障碍,包括(但不限于)老年痴呆、阿尔茨海默型痴呆、认知、记忆丧失、健忘症/遗忘性综合症、注意力降低、语言障碍、自闭症和运动过度综合症。

[0437] 神经性疼痛包括(但不限于)带状疱疹后(post herpetic或post-shingle)神经痛、反射交感性营养不良/灼痛或神经损伤、幻肢痛、腕管综合症和周围神经病(诸如糖尿病性神经病或慢性使用酒精引起的神经病)。

[0438] 可使用本文提供的方法、化合物和/或组合物来治疗、预防和/或控制的其它示例性疾病和病况包括(但不限于):肥胖症、超重、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖症。

[0439] 在一个实施例中,神经障碍是过度嗜睡。在另一个实施例中,神经障碍是认知损害。在另一个实施例中,神经障碍是情绪障碍。在另一个实施例中,神经障碍是运动障碍。在另一个实施例中,神经障碍是精神分裂症。在另一个实施例中,神经障碍是注意缺陷。在另一个实施例中,神经障碍是焦虑症。在另一个实施例中,神经障碍是癫痫。在另一个实施例中,神经障碍是精神病。在另一个实施例中,神经障碍是眩晕。在另一个实施例中,神经障碍是疼痛。在另一个实施例中,神经障碍是神经性疼痛。在另一个实施例中,神经性疼痛是糖

尿病性神经病。

[0440] 在一个实施例中,神经障碍是神经退行性疾病。在一个实施例中,神经退行性疾病是帕金森氏病。在另一个实施例中,神经退行性病症是阿尔茨海默氏病。

[0441] 在一个实施例中,本文所述的化合物治疗、预防和/或控制中枢神经病症,而不导致对所述化合物成瘾。

[0442] 可采用任何合适的投药途径来为患者提供治疗或预防有效剂量的活性成分。举例来说,可采用口服、粘膜(例如,鼻、舌下、口腔、直肠、阴道)、肠胃外(例如,静脉内、肌肉内)、透皮和皮下途径。示例性的投药途径包括口服、透皮和粘膜。用于所述途径的合适剂型包括(但不限于)透皮贴剂、眼用溶液、喷雾和气雾剂。透皮组合物也可以采用乳霜、洗剂和/或乳液的形式,它们可以包括在适当的胶粘剂中用于涂到皮肤上或可如本领域中常规包括在基质或储库型的透皮贴片中用于此目的。示例性的透皮剂型是“储库型”或“基质型”的贴片,它被敷到皮肤上并佩戴一定时间段以允许需要量的活性成分渗透。当有必要对患者持续提供活性成分投药时,贴片可用新的贴片来替换。

[0443] 将要投与给患者用来治疗、预防和/或控制本文所述病症的量将取决于多种因素,包括所采用特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、投药途径、投药时间、所采用特定化合物的排泄率或代谢率、治疗持续时间、与所采用特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、受治疗患者的年龄、性别、体重、病况、总体健康状况和前病史以及医学领域熟知的诸如此类因素。

[0444] 具有本领域技术的医师或兽医可容易地确定和开出所需有效量的处方。举例来说,医师或兽医可以从比实现所需治疗作用所需的水平较低的水平开始采用化合物的剂量,并逐渐增加剂量直到实现所需的作用。

[0445] 一般来说,本文提供的化合物的合适每日剂量将是有效产生治疗或预防作用的最低剂量的化合物的量。这种有效剂量一般将取决于上述因素。此剂量可调配成单一或多种单位剂量的调配物。在一个实施例中,每天以单次或分次剂量给与化合物。

[0446] 在一些实施例中,本文公开的化合物可与一或多种第二活性剂组合使用来治疗、预防和/或控制本文所述的病症(例如,投与有需要的受试者)。在某些实施例中,第二活性剂是抗精神病药物。在某些实施例中,第二活性剂是非典型抗精神病药物。在某些实施例中,第二活性剂是适用于治疗阿尔茨海默氏病的药剂。在某些实施例中,第二活性剂是胆碱酯酶抑制剂。在某些实施例中,第二活性剂是抗抑郁剂。在某些实施例中,第二活性剂选自SSRI、SNRI和三环状抗抑郁剂。在某些实施例中,第二活性剂是鲁拉西酮(lurasidone)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、氨磺必利(amisulpride)、阿塞那平(asenapine)、布南色林(blonanserin)、氯氮平(clozapine)、氯噻平(clotiapine)、伊潘立酮(illoperidone)、莫沙帕明(mosapramine)、帕潘立酮(paliperidone)、喹硫平(quetiapine)、瑞莫必利(remoxipride)、舍吲哚(sertindole)、舒必利(sulpiride)、齐拉西酮(ziprasidone)、佐替平(zotepine)、匹莫范色林(pimavanserin)、洛沙平(loxapine)、多奈哌齐(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、美金刚(memantine)、加兰他敏(galantamine)、他克林(tacrine)、安非他明、哌醋甲酯(methylphenidate)、阿托西汀(atomoxetine)、莫达非尼(modafinil)、舍曲林(sertraline)、氟西汀(flouxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)或

L-DOPA。

[0447] 3.医药组合物和剂型

[0448] 医药组合物可用于制备个别的单一单位剂型。本文提供的医药组合物和剂型包含本文提供的化合物或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、笼形物或前药。医药组合物和剂型可另外包含一或多种赋形剂。

[0449] 本文提供的医药组合物和剂型还可以包含一或多种其它活性成分(例如,本文其它处提供的第二活性剂)。任选的第二或其它活性成分的实例也在本文中公开。

[0450] 本文提供的单一单位剂型适合经口服、粘膜(例如,鼻、舌下、阴道、口腔或直肠)、肠胃外(例如,皮下、静脉内、快速浓注、肌肉内或动脉内)、局部(例如,滴眼剂或其它眼用制剂)、透皮或经皮投与患者。剂型的实例包括(但不限于):片剂;囊片;胶囊,诸如软弹性明胶胶囊;扁囊剂;糖锭;锭剂;分散液;栓剂;散剂;气雾剂(例如,鼻用喷雾或吸入剂);凝胶;适合口服或经粘膜投与患者的液体剂型,包括悬浮液(例如,含水或不含水的液体悬浮液、水包油乳液或油包水液体乳液)、溶液和酞剂;适合肠胃外投与患者的液体剂型;适合局部投与的滴眼剂或其它眼用制剂;和可复原来提供适合肠胃外投与患者的液体剂型的无菌固体(例如,结晶或非晶形固体)。

[0451] 剂型的组成、形状和类型典型地将视其用途而变化。举例来说,用于急性治疗疾病的剂型可含有比用于慢性治疗同一疾病的剂型所包含的更大量的一或多种活性成分。同样地,肠胃外剂型可含有比用于治疗同一疾病的口服剂型所包含的更小量的一或多种活性成分。使用特定剂型的这些和其它方式将相互不同且将容易地为本领域技术人员所显而易见。例如,参考雷明顿药物学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第18版,马克出版社(Mack Publishing),宾州伊斯顿(Easton PA)(1990)。

[0452] 在一个实施例中,医药组合物和剂型包含一或多种赋形剂。合适赋形剂为药学领域技术人员所熟知且本文中提供合适赋形剂的非限制性实例。特定赋形剂是否适合并入医药组合物或剂型中取决于本领域中熟知的多种因素,包括(但不限于)剂型投与患者的方式。举例来说,诸如片剂的口服剂型可含有不适用于肠胃外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适合性也可取决于剂型中的具体活性成分。举例来说,可由一些赋形剂(诸如乳糖)或在暴露于水时加速一些活性成分的分解。包含一级或二级胺的活性成分尤其易受这种加速分解的影响。因此,提供含有极少(如果存在)乳糖其它单糖或二糖的医药组合物和剂型。如本文所用,术语“无乳糖”是指存在的乳糖的量(如果存在)不足以基本上增加活性成分的降解速率。

[0453] 无乳糖组合物可包含本领域中熟知的赋形剂且例如列举在美国药典(U.S.Pharmacopeia,USP) 25-NF20(2002)中。一般而言,无乳糖组合物包含药学上相容且医药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。在一个实施例中,无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶凝化淀粉和硬脂酸镁。

[0454] 还提供包含活性成分的无水医药组合物和剂型,因为水可促进一些化合物降解。举例来说,加入水(例如,5%)在药学领域中广泛接受作为模拟长期储存以确定诸如调配物的保质期或随时间变化的稳定性特征的方式。例如,参考延斯·卡斯滕森(Jens T.Carstensen),药物稳定性:原则和实践(Drug Stability:Principles&Practice),第2版,马塞尔德克(Marcel Dekker),NY,NY,1995,第379-80页。实际上,水和热都加速一些化

合物的分解。因此,水对调配物的作用可具有重大意义,因为在调配物的制造、处理、封装、储存、运输和使用期间常遭遇到水分和/或湿气。

[0455] 无水医药组合物和剂型可使用无水或含有低水分的成分和低水分或低湿度条件来制备。如果预期在制造、封装和/或储存期间基本上与水分和/或湿气接触,那么包含乳糖和至少一种包含一级或二级胺的活性成分的医药组合物和剂型优选是无水的。

[0456] 无水医药组合物应以维持其无水性质的方式来制备和储存。因此,无水组合物在一个实施例中使用已知防止暴露于水的材料封装以便可包括在合适的调配物试剂盒中。合适封装的实例包括(但不限于)气密性箔、塑料、单位剂量容器(例如,小瓶)、泡罩包装和带包。

[0457] 还提供包含一或多种减小活性成分分解速率的化合物的医药组合物和剂型。这些化合物(本文中称为“稳定剂”)包括(但不限于)抗氧化剂,诸如抗坏血酸、pH缓冲剂或盐缓冲剂。

[0458] 如同赋形剂的量和类型,剂型中活性成分的量 and 具体类型可视诸如(但不限于)投与患者的途径的因素而不同。

[0459] 在其它实施例中,剂型包含第二活性成分。第二活性剂的具体量将取决于所用的具体药剂、接受治疗或控制的疾病或病症和本文提供的化合物的量以及同时投与给患者的任何任选的其它活性剂。

[0460] (a) 口服剂型

[0461] 适合口服的医药组合物可以离散剂型的形式提供,诸如(但不限于)片剂(例如,咀嚼片剂)、囊片、胶囊和液体(例如,风味糖浆)。这些剂型含有预定量的活性成分且可以通过本领域技术人员熟知的药学方法来制备。通常参考雷明顿:药剂学的科学与实践(Remington's The Science and Practice of Pharmacy),第21版,利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins)(2005)。

[0462] 本文提供的口服剂型是通过将活性成分与至少一种赋形剂根据常规的药学混配技术合并成紧密的混杂物来制备。视投药所需的制剂形式而定,赋形剂可采用多种形式。举例来说,适用于口服液体或气雾剂剂型的赋形剂包括(但不限于)水、二醇、油、醇、增味剂、防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型(例如,散剂、片剂、胶囊和囊片)的赋形剂的实例包括(但不限于)淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0463] 在一个实施例中,口服剂型是片剂或胶囊,在这种情形下采用固体赋形剂。在另一个实施例中,片剂可通过标准水性或非水性技术来涂布。这些剂型可通过任何药学方法来制备。一般而言,通过均匀且紧密地混合活性成分和液体载剂、细粉状固体载剂或两者,然后如果必要使产物成形为所需呈现形式来制备医药组合物和剂型。

[0464] 举例来说,可通过压缩或模制来制备片剂。可通过在合适的机器中压缩任选地与赋形剂混合的自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备压缩片剂。可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂弄湿的粉末化合物混合物来制备模制片剂。

[0465] 可用于本文提供的口服剂型中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。适用于医药组合物和剂型的粘合剂包括(但不限于)玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成胶,诸如阿拉伯胶(acacia)、海藻酸钠、海藻酸、其它海藻酸盐、粉末状黄芪胶、瓜尔胶(guar gum)、纤维素和其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维

素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如,第2208号、第2906号、第2910号)、微晶纤维素及其混合物。

[0466] 合适形式的微晶纤维素包括(但不限于)以AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105出售的材料(可购自FMC公司,American Viscose Division,Avicel销售部,宾州马库斯胡克(Marcus Hook,PA))及其混合物。具体的粘合剂是微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物,以AVICEL RC-581出售。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103TM和Starch 1500LM。

[0467] 适用于本文提供的医药组合物和剂型的填充剂的实例包括(但不限于)滑石、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝化淀粉及其混合物。医药组合物中的粘合剂或填充剂在一个实施例中占医药组合物或剂型的约50至约99重量%。

[0468] 崩解剂可用在组合物中以提供在暴露于水性环境时崩解的片剂。含有过多崩解剂的片剂可在储存时崩解,而含有过少崩解剂的片剂无法以所需速率或在所需条件下崩解。因此,可使用不过多也过少以免不利影响活性成分释放的足量崩解剂来形成固体口服剂型。所用崩解剂的量基于调配物类型而变化,且可容易地由本领域技术人员来辨别。在一个实施例中,医药组合物包含约0.5至约15重量%的崩解剂或约1至约5重量%的崩解剂。

[0469] 可用在医药组合物和剂型中的崩解剂包括(但不限于)琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾(polacrilin potassium)、淀粉乙醇酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶凝化淀粉、其它淀粉、粘土、其它褐藻胶、其它纤维素、胶类及其混合物。

[0470] 可用在医药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、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。其它润滑剂例如包括syloid硅胶(AEROSIL200,由马里兰州巴尔的摩的格雷斯公司(W.R.Grace Co.of Baltimore,MD)制造)、合成二氧化硅的凝聚型气雾剂(由皮亚诺的德固赛公司(Degussa Co.of Piano,TX)销售)、CAB-O-SIL(由美国马萨诸塞州波士顿的卡博特公司(Cabot Co.of Boston,MA)出售的热解二氧化硅产物)及其混合物。如果完全使用,润滑剂可以并入医药组合物或剂型中的小于约1重量%的量使用。

[0471] 在一个实施例中,固体口服剂型包含本文提供的化合物和任选赋形剂,诸如无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶状无水二氧化硅和明胶。

[0472] (b) 控释剂型

[0473] 本文提供的活性成分可通过控释方式或通过本领域技术人员熟知的递送装置来投与。实例包括(但不限于)美国专利第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;以及第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号中描述的那些,其各自通过引用并入本文中。这些剂型可用来提供缓释或控释一或多种活性成分,例如使用羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球体或其组合来提供各种比例的所需释放型态。可容易地选择本领域技术人员已知

的合适控释调配物(包括本文所述的那些)与本文提供的活性剂一起使用。在一个实施例中,提供适合口服的单一单位剂型,诸如(但不限于)适合控释的片剂、胶囊、软胶囊和囊片。

[0474] 在一个实施例中,控释药物产物改善药物的疗效优于其非受控相对物达到的疗效。在另一个实施例中,在医学治疗中使用控释制剂的特征在于采用最小量的药物物质在最小量的时间内治愈或控制病况。控释调配物的优势包括药物的活性延长、剂量频率减小且患者顺应性增加。另外,可使用控释调配物来影响作用发作时间或其它特征,诸如药物的血液水平,且可因此影响副作用(例如,不利作用)的发生。

[0475] 在另一个实施例中,将控释调配物设计成最初释放迅速产生所需治疗或预防作用的量的药物(活性成分),并逐渐且持续释放其它量的药物来长时间维持此水平的治疗或预防作用。在一个实施例中,为了在体内维持恒定水平的药物,可以取代从身体代谢并排泄的药物量的速率从剂型释放药物。可以通过各种条件来刺激活性成分的控释,包括(但不限于)pH、温度、酶、水或其它生理学病况或化合物。

[0476] (c) 肠胃外剂型

[0477] 可以通过各种途径向患者投与肠胃外剂型,包括(但不限于)皮下、静脉内(包括快速浓注)、肌肉内和动脉内。在一些实施例中,投与肠胃外剂型绕开患者对污染物的天然防御,且因此在这些实施方案中,肠胃外剂型是无菌的或在投与患者之前能进行杀菌。肠胃外剂型的实例包括(但不限于)准备注射的溶液、准备溶解或悬浮于医药学上可接受的注射用媒剂中的干燥产品、准备注射的悬浮液和乳液。

[0478] 可用来提供肠胃外剂型的合适媒剂为本领域技术人员所熟知。实例包括(但不限于):注射用水USP;水性媒剂,诸如(但不限于)氯化钠注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;水溶性媒剂,诸如(但不限于)乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水性媒剂,诸如(但不限于)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0479] 使本文公开的一或多种活性成分的溶解度增加的化合物也可以并入肠胃外剂型中。举例来说,可以使用环糊精和其衍生物来增加本文提供的化合物的溶解度。例如,参考美国专利第5,134,127号,其通过引用并入本文中。

[0480] (d) 局部和粘膜剂型

[0481] 本文提供的局部和粘膜剂型包括(但不限于)喷雾、气雾剂、溶液、乳液、悬浮液、滴眼剂或其它眼用制剂或本领域技术人员已知的其它形式。例如,参考雷明顿药理学,第16和18版,马克出版社,宾州伊斯顿(1980年和1990年);和药物剂型导论(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms),第4版,利(Lea)和菲比格(Febiger),费城(Philadelphia)(1985)。适合治疗口腔内的粘膜组织的剂型可调配成漱口剂或口服凝胶。

[0482] 可用来提供本文涵盖的局部和粘膜剂型的合适赋形剂(例如,载剂和稀释剂)和其它材料为药学领域技术人员所熟知,且取决于给定医药组合物或剂型将应用的特定组织。在一个实施例中,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、豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物以形成溶液、乳液或凝胶,其无毒且在药学上可接受。也可以向医药组合物和剂型中加入湿润剂或保湿剂。其它成分的实例在本领域中熟知。例如,参考雷明顿药理学,第16和18版,马克出版社,宾州伊斯顿(1980年和1990年)。

[0483] 也可以调节医药组合物或剂型的pH来改善一或多种活性成分的递送。也可以调节溶剂载剂的极性、其离子强度或张力来改善递送。也可以向医药组合物或剂型中加入诸如硬脂酸盐的化合物来改变一或多种活性成分的亲水性或亲油性从而来改善递送。在其它实施例中,硬脂酸盐可充当调配物的脂质媒剂、充当乳化剂或表面活性剂、或充当递送增强或渗透增强剂。在其它实施例中,可使用活性成分的盐、溶剂合物、前药、笼形物或立体异构体来进一步调节得到的组合物的特性。

[0484] 4. 试剂盒

[0485] 在一个实施例中,本文提供的活性成分不在同一时间或通过同一投药途径投与患者。在另一个实施例中,提供可以简化投与适当量的活性成分的试剂盒。

[0486] 在一个实施例中,一种试剂盒包含一种剂型的本文提供的化合物。试剂盒可另外包含一或多种如本文所述的第二活性成分或其具有药理学活性的突变体或衍生物或其组合。

[0487] 在其它实施例中,试剂盒可另外包含用于投与活性成分的装置。这些装置的实例包括(但不限于)注射器、滴液袋、贴剂和吸入器。

[0488] 试剂盒可另外包含用于移植的细胞或血液以及可用于投与一或多种活性成分的医药学上可接受的媒剂。举例来说,如果活性成分以必须复原用于肠胃外投药的固体形式提供,那么试剂盒可包含具有合适媒剂的密封容器,活性成分可在其中溶解以形成适合肠胃外投药的无微粒无菌溶液。医药学上可接受的媒剂的实例包括(但不限于):注射用水USP;水性媒剂,诸如(但不限于)氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;水溶性媒剂,诸如(但不限于)乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水性媒剂,诸如(但不限于)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0489] V. 实例

[0490] 通过以下非限制性实例说明某些实施例。

[0491] A. 用于化合物合成的通用程序

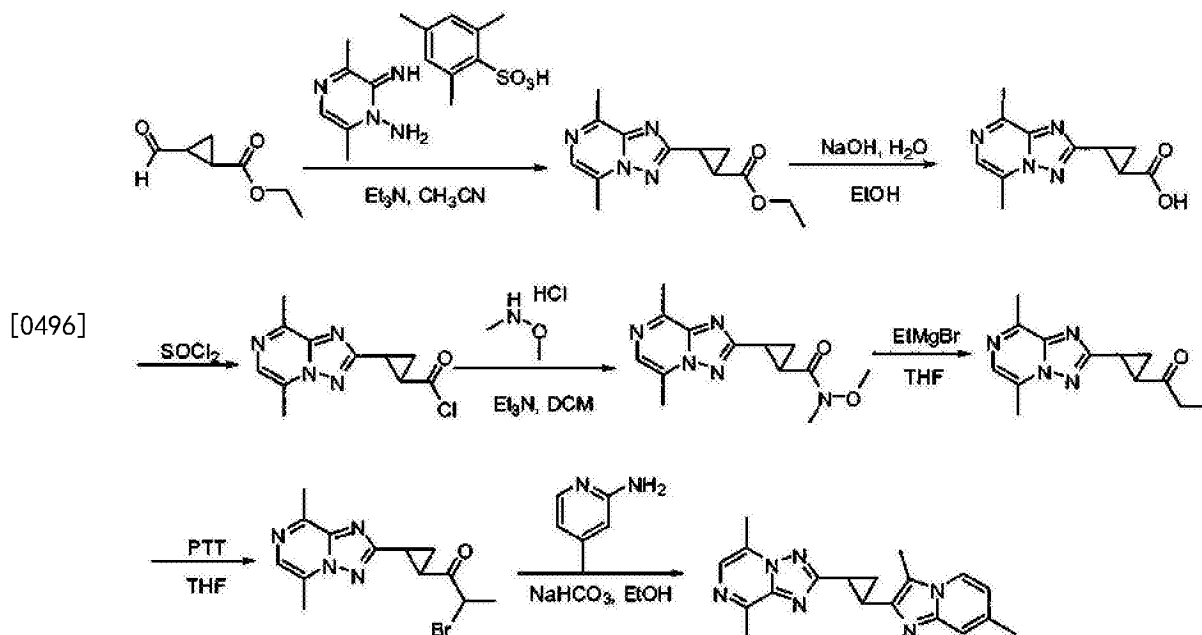
[0492] 在下文的实例中,除非另外说明,否则所有温度都以摄氏度表示且所有份数和百分比都以重量计。试剂可从商业供应商处购买,诸如西格玛奥德里奇化学公司(Sigma-Aldrich® Chemical Company),且除非另外说明,否则可不经进一步纯化即使用。也可以根据本领域技术人员已知的标准文献程序来制备试剂。溶剂可从奥德里奇(Aldrich)购买,置于Sure-Seal®瓶中并原样使用。除非另外规定,否则所有溶剂都可以使用本领域技术人员已知的标准方法来纯化。

[0493] 除非另外规定,否则下文陈述的反应通常在环境温度下进行。反应烧瓶装配有橡胶隔膜用于通过注射器引入受质和试剂。使用玻璃底硅胶预涂板进行分析薄层色谱法(TLC)并以适当的溶剂比(v/v)洗提。通过TLC或液相色谱质谱法(LCMS)分析反应,并根据起始材料的消耗判断终止反应。用UV光(254波长)或用适当的TLC显示溶剂(诸如经热活化的碱性KMnO₄水溶液)对TLC板进行观察。使用硅胶60或各种中压液相色谱(MPLC)系统(诸如Biotage®或ISCO®分离系统)进行快速柱色谱(例如,参考Still等人,J.Org.Chem.,43:2923(1978))。

[0494] 通过一或多种以下方法来证实下文实例中的化合物结构:质子磁共振光谱、质谱、

元素微分析和熔点。使用在一定磁场强度下操作的NMR光谱仪测定质子核磁共振 (^1H NMR) 光谱。化学位移以从诸如四甲基硅烷 (TMS) 的内标低场的每百万份数 (ppm, δ) 来报道。或者, ^1H NMR光谱作为来自如下氘化溶剂中残余质子的信号的参考: $\text{CDCl}_3=7.25\text{ppm}$; $\text{DMSO}-d_6=2.49\text{ppm}$; $\text{C}_6\text{D}_6=7.16\text{ppm}$; $\text{CD}_3\text{OD}=3.30\text{ppm}$ 。峰多重性表示如下: s, 单重峰; d, 双重峰; dd, 双重峰的双重峰; t, 三重峰; dt, 三重峰的双重峰; q, 四重峰; br, 扩展; 且 m, 多重峰。耦合常数以赫兹 (Hz) 给出。使用具有APCI或ESI离子化的质谱仪获得质谱 (MS) 数据。

[0495] 1. 通用程序A



[0497] a. 反-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸乙酯

[0498] 将2-亚氨基-3,6-二甲基吡嗪-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐 (10.1g, 30mmol) 和TEA (8.08g, 80mmol) 在 CH_3CN (100mL) 中的混合物加热至 70°C , 加入反-2-甲酰基环丙烷甲酸乙酯 (2.84g, 20mmol)。将得到的混合物在 70°C 下搅拌2小时。除去溶剂并加入水。用EtOAc (50mL $\times$ 3) 萃取水相, 将合并的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥且在真空中浓缩。粗产物通过色谱法 (PE:EtOAc=5:1) 纯化, 得到呈黄色固体状的2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸乙酯 (3.0g, 58%)。MS (ESI): m/z 261 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J=2.0\text{H}$, 1H), 4.18 (q, $J=7.6, 14.4\text{Hz}$, 2H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.35-2.37 (m, 1H), 1.73 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0499] b. 2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸

[0500] 在室温下搅拌2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸乙酯 (3.0g, 11.5mmol) 在EtOH (40mL) 中的混合物, 加入氢氧化钠 (920mg, 23mmol) 在水 (10mL) 中的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 用浓盐酸将水相调节到pH=5。过滤固体并干燥, 得到呈黄色固体状的2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸 (2.58g, 97%)。MS (ESI): m/z 233 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.94 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.54-1.58 (m, 2H)。

[0501] c. 2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷羧酐

[0502] 将2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸(1.95g, 8.4mmol)在氯化亚砷(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩反应混合物,得到粗2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷羧酰氯(2.1g,100%)即刻用于下一步骤。

[0503] d.2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺

[0504] 在0℃下搅拌N,0-二甲基羟基胺盐酸盐(815mg,8.4mmol)和TEA(1.7g,16.8mmol)在DCM(50mL)中的混合物,加入2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷羧酰氯(2.1g,8.4mmol)在DCM中的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。加入水并用DCM(50mL×3)萃取水相,将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化,得到呈黄色固体状的2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(1.55g,67%)。MS(ESI):m/z 276[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.81(d,J=0.4Hz,1H),3.74(s,3H),3.25(s,3H),2.85-2.87(m,2H),2.70(s,3H),1.65-1.82(m,2H)。

[0505] e.1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮

[0506] 在0℃下搅拌2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(1.55g,5.6mmol)在THF(30mL)中的混合物,缓慢加入乙基溴化镁的THF溶液(1.0M,8.4mL,8.4mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。用EtOAc(50mL×3)萃取氯化铵饱和溶液和含水层,将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化,得到呈黄色固体状的1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮(1.0g,73%)。MS(ESI):m/z 245[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.85(s,1H),2.86-2.91(m,1H),2.85(s,3H),2.70(s,3H),2.63-2.68(m,3H),1.72-1.76(m,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)。

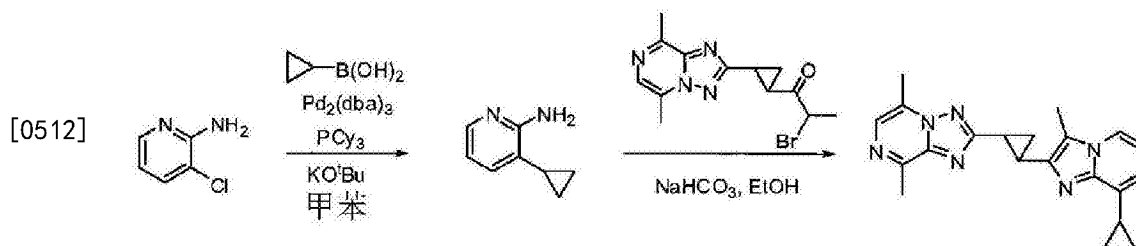
[0507] f.2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮

[0508] 在40℃下加热1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮(530mg,2.2mmol)在THF(20mL)中的混合物,加入PTT(1.24g,3.3mmol)。将得到的混合物搅拌过夜。加入水并用EtOAc(20mL×3)萃取水相,将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化,得到呈黄色固体状的2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮(438mg,62%)。MS(ESI):m/z 323[M+1]⁺。

[0509] g.2-(2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0510] 在80℃下加热2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮(64mg,0.2mmol)、4-甲基吡啶-2-胺(32mg,0.3mmol)和碳酸氢钠(17mg,0.2mmol)在EtOH(1mL)中的混合物并搅拌过夜。除去溶剂,加入水并用EtOAc(10mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,用钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(20mg,30%)。

[0511] 2.通用程序B



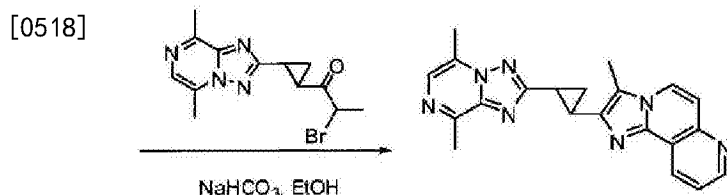
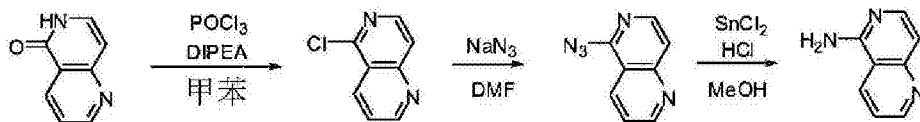
[0513] a. 3-环丙基吡啶-2-胺

[0514] 将3-氯吡啶-2-胺(384mg, 3mmol)、环丙基硼酸(516mg, 6mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(275mg, 0.3mmol)、三环己基膦(168mg, 0.6mmol)和叔丁醇钾(672mg, 6mmol)在甲苯(10mL)中的混合物加热至120℃并搅拌2天。除去溶剂、加入水并用EtOAc(20mL×3)萃取水相,将合并的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过逆相色谱法(30%CH₃CN在水中,具有1%氢氧化铵)纯化,得到呈黄色油状的3-环丙基吡啶-2-胺(50mg, 12%)。MS (ESI): m/z 135[M+1]⁺。

[0515] b. 2-(2-(8-环丙基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0516] 将2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮(通用程序1f, 48mg, 0.15mmol)、3-环丙基吡啶-2-胺(24mg, 0.18mmol)和碳酸氢钠(13mg, 0.15mmol)在EtOH(1mL)中的混合物加热至80℃并搅拌过夜。除去溶剂、加入水并用EtOAc(10mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤、用钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(10mg, 19%)。

[0517] 3. 通用程序C



[0519] a. 5-氯-1,6-萘啶

[0520] 在0℃下搅拌1,6-萘啶-5(6H)-酮(1.46g, 10mmol)在甲苯(50mL)中的混合物、加入三氯氧磷(16g, 100mmol),接着加入N,N-二异丙基乙胺(6.45g, 50mmol)。将得到的混合物加热至100℃并搅拌过夜。除去溶剂并用DCM稀释残余物,用饱和碳酸氢钠溶液将混合物调节到pH=8。将分离的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化,得到呈黄色固体状的5-氯-1,6-萘啶(400mg, 24%)。MS (ESI): m/z 165[M+1]⁺。

[0521] b. 5-叠氮基-1,6-萘啶

[0522] 在室温下搅拌5-氯-1,6-萘啶(378mg, 2.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物,加入叠氮化钠(299mg, 4.6mmol)。将得到的混合物加热至80℃并搅拌过夜。加入水并用EtOAc(20mL×3)萃取水相,将合并的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩,得到呈黄色固体状的5-叠氮基-1,6-萘啶(282mg, 72%)。MS (ESI): m/z 172[M+1]⁺。

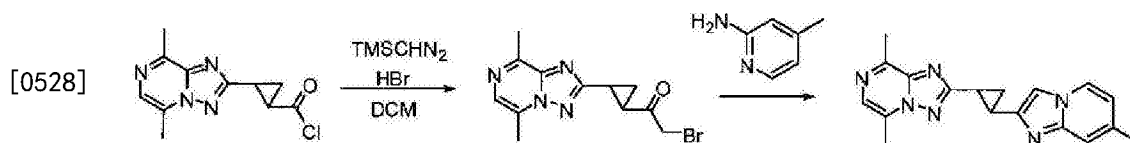
[0523] c. 1,6-萘啶-5-胺

[0524] 在室温下搅拌5-叠氮基-1,6-萘啶(282mg, 1.65mmol)和浓盐酸(2mL)在MeOH(10mL)中的混合物,加入氯化亚锡脱水物(1.56g, 8.25mmol)。将得到的混合物加热至60℃并搅拌4小时。除去溶剂、加入水并用饱和碳酸氢钠溶液将水相调节到pH=8。用DCM(20mL×3)萃取水相,将合并的有机相用盐水洗涤、用钠干燥并浓缩,得到呈黄色固体状的1,6-萘啶-5-胺(120mg, 50%)。MS (ESI): m/z 146 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.44 (q, $J=4.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)。

[0525] d. 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)-3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶

[0526] 将2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)丙-1-酮(通用程序1f, 48mg, 0.15mmol)、1,6-萘啶-5-胺(33mg, 0.23mmol)和碳酸氢钠(13mg, 0.15mmol)在EtOH(1mL)中的混合物加热至80℃并搅拌过夜。除去溶剂、加入水并用EtOAc(10mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤、用钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(10mg, 18%)。

[0527] 4. 通用程序D



[0529] a. 2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷羧酰氯

[0530] 如通用程序1c中所述合成标题化合物。

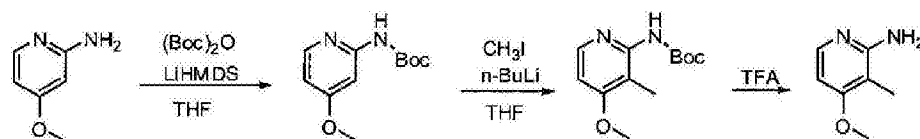
[0531] b. 2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)乙酮

[0532] 在0℃下搅拌2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷羧酰氯(710mg, 2.84mmol)在DCM(10mL)中的混合物,逐滴加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷的己烷溶液(6mL, 11.36mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物冷却至0℃且加入氢溴酸在乙酸中的30%溶液(2mL, 9.94mmol),将得到的混合物在室温下搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠溶液将反应调节到pH=8并用DCM(20mL×3)萃取水相,将合并的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过色谱法(PE:EtOAc=5:1)纯化,得到呈黄色固体状的2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)乙酮(400mg, 40%)。MS (ESI): m/z 349 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 2.95-3.0 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.83-1.92 (m, 2H)。

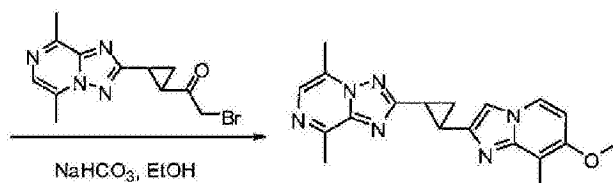
[0533] c. 5,8-二甲基-2-(2-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0534] 将2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)乙酮(61mg, 0.2mmol)、4-甲基-吡啶-2-胺(33mg, 0.31mmol)和碳酸氢钠(16mg, 0.2mmol)在EtOH(1mL)中的混合物加热至80℃并搅拌过夜。除去溶剂、加入水并用EtOAc(10mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤、用钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=30:1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(20mg, 29%)。

[0535] 5. 通用程序E



[0536]



[0537] a. 4-甲氧基吡啶-2-基-氨基甲酸叔丁酯

[0538] 在0℃下搅拌4-甲氧基吡啶-2-胺(1.24g, 10mmol)在THF(50mL)中的混合物, 缓慢加入六甲基二硅氮烷锂的THF溶液(22mL, 22mmol, 1.0M)。将得到的混合物搅拌30min, 且接着加入二碳酸二叔丁酯(2.26g, 10.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水并用EtOAc(50mL×3)萃取水相, 将合并的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过色谱法(PE:EtOAc=30:1)纯化, 得到呈白色固体状的4-甲氧基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 80%)。MS (ESI): m/z 225 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (ds, 1H), 8.14 (q, $J=2.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.50 (q, $J=2.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

[0539] b. 4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基-氨基甲酸叔丁酯

[0540] 在0℃下搅拌4-甲氧基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(224mg, 1mmol)在THF(10mL)中的混合物, 加入正丁基锂的己烷溶液(1mL, 2.5mmol, 2.5M)并将混合物搅拌1小时。加入碘甲烷的THF溶液(170mg, 1.2mmol), 将得到的混合物在室温下搅拌1小时。加入饱和氯化铵溶液并用EtOAc(10mL×3)萃取水相, 将合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC(PE:EtOAc=1:1)纯化, 得到呈白色固体状的4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(120mg, 50%)。MS (ESI): m/z 239 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

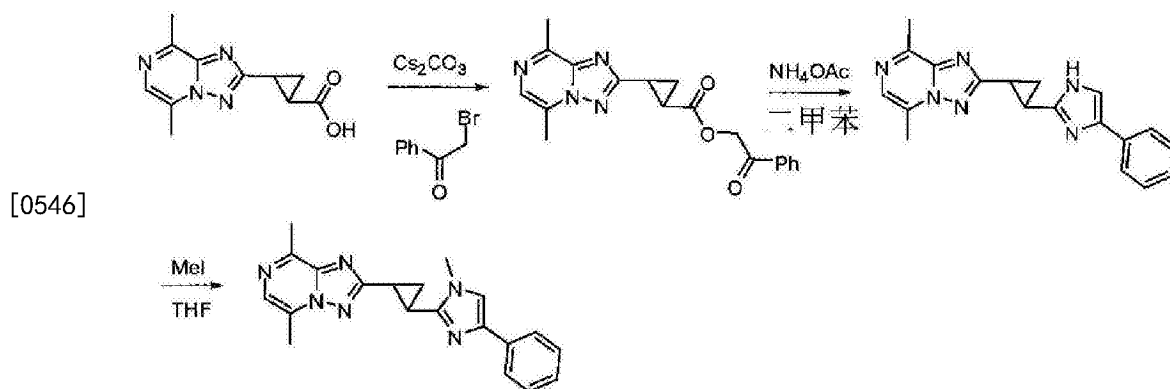
[0541] c. 4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺

[0542] 将4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.5mmol)和三氟乙酸(1mL)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠溶液将反应混合物调节到pH=8并用DCM(20mL×3)萃取水相, 将合并的有机相用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩, 得到呈黄色固体状的4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺(66mg, 94%)。MS (ESI): m/z 139 $[M+1]^+$ 。

[0543] d. 2-(2-(7-甲氧基-8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0544] 将2-溴-1-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙基)乙酮(通用程序4b, 61mg, 0.2mmol)、4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺(33mg, 0.24mmol)和碳酸氢钠(16mg, 0.2mmol)在EtOH(1mL)中的混合物加热至80℃并搅拌过夜。除去溶剂、加入水并用EtOAc(10mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤、用钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=30:1)纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物(20mg, 29%)。

[0545] 6. 通用程序F



[0547] a. 2-氧代-2-苯基-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸乙酯

[0548] 向2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸(通用程序1b, 0.25g, 1.1mmol)在EtOH(11mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(0.35g, 1.1mmol)并使反应混合物在25℃下搅拌1h。在真空下除去挥发物,且将得到的固体悬浮在DMF(11mL)中并用2-溴苯乙酮(0.24g, 1.2mmol)处理且将黄色混合物在25℃下搅拌16h,此时将反应混合物倒入分液漏斗中、用NaHCO₃(饱和水溶液)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将得到的合并有机物用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥、过滤并在真空下除去溶剂,得到2-氧代-2-苯基-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸乙酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

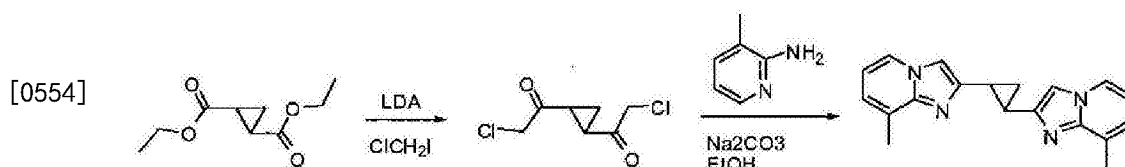
[0549] b. 5,8-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0550] 向微波反应小瓶中的2-氧代-2-苯基-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙烷甲酸乙酯(385mg, 1.1mmol)中加入NH₄OAc(1g)和4 Å MS(2g)和间二甲苯(15mL)并用铝质卷边盖密封反应小瓶。将反应混合物加热至150℃持续30分钟且在恢复到室温后将反应混合物直接放在硅胶柱上并用EtOAc中的10%MeOH洗提。分离的化合物是区域异构苯基咪唑的混合物MS(ES⁺):m/z 331.31[M+1]⁺。

[0551] c. 5,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0552] 向THF(3mL)中的苯基咪唑区域异构混合物(112mg, 0.34mmol)中加入碘甲烷(1mL, 3mmol)并使得到的反应混合物搅拌16h。反应完成后,在真空下除去挥发物并将得到的粗油溶解在MeOH(3mL)中并通过RP-HPLC(10-50%梯度0.1%甲酸/H₂O在乙腈中)纯化。冻干收集的级分产生甲酸盐形式的标题化合物。

[0553] 7. 通用程序G



[0555] a. 反-1,1'-(环丙烷-1,2-二-基)双(2-氯乙酮)

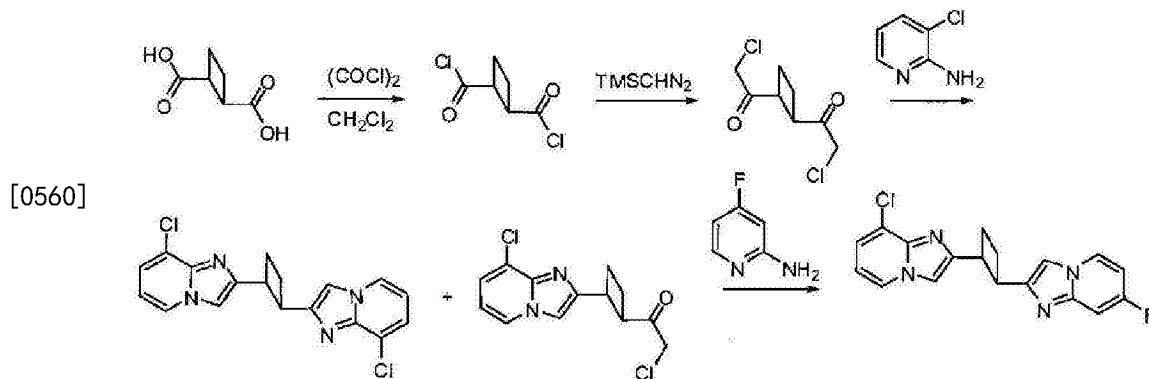
[0556] 在-78℃下,在氮气下向反-环丙烷-1,2-二甲酸二乙酯(558mg, 3mmol)和氯碘甲烷(1.06g, 6mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中逐滴加入LDA(6mL, 12mmol)。2h后,将混合物温

至-30℃。向反应混合物中逐滴加入AcOH (2.40g, 40mmol)。将混合物在0℃下再搅拌1h。将混合物用水 (100mL) 稀释并用EtOAc萃取。在真空下浓缩合并的有机相, 得到1.2g粗产物, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0557] b. 1,2-双(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙烷

[0558] 将粗1,1'-(环丙烷-1,2-二-基)双(2-氯乙酰酮) (1.2g, 3mmol)、Na₂CO₃ (106mg, 1mmol) 和3-甲基吡啶-2-胺 (216mg, 2mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液在回流下搅拌过夜。将混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (20mL×3) 萃取。浓缩合并的有机相并通过在硅胶 (DCM: CH₃OH=1:10) 上的柱色谱纯化以获得25mg白色无色固体状的所需产物。

[0559] 8. 通用程序H



[0561] a. 反-环丁烷-1,2-二羧酰氯

[0562] 向反-环丁烷-1,2-二甲酸 (0.222g, 1.54mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中加入草酰氯 (1.7mL, 3.39mmol) 并将得到的反应混合物在25℃下搅拌2h, 此时在真空下除去挥发物且得到的油不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0563] b. 反-1,1'-(环丁烷-1,2-二-基)双(2-氯乙酰酮)

[0564] 向在冰浴中冷却至0℃的反-环丁烷-1,2-二羧酰氯 (0.27g, 1.54mmol) 在CH₃CN (4mL) 中的溶液中加入TMSCHN₂ (在Et₂O中的2.0M溶液, 1.54mL, 3.08mmol)。使得到的反应混合物温至25℃并搅拌2h, 此时用冰浴使混合物冷却至0℃, 且然后加入二恶烷中的4M HCl (1.0mL, 4mmol) 并伴随搅拌使反应混合物温至25℃持续16h。反应完成后, 在真空下除去挥发物并将油分配在EtOAc和NaHCO₃ (饱和水溶液) 中、用EtOAc (3×50mL) 萃取, 将合并的有机级分用盐水洗涤且经Na₂SO₄干燥、过滤并在真空下除去溶剂。通过GC-MS观察粗反-1,1'-(环丁烷-1,2-二-基)双(2-氯乙酰酮) 呈现m/z 156 (假定在色谱期间分段) 且不经进一步纯化即使用。

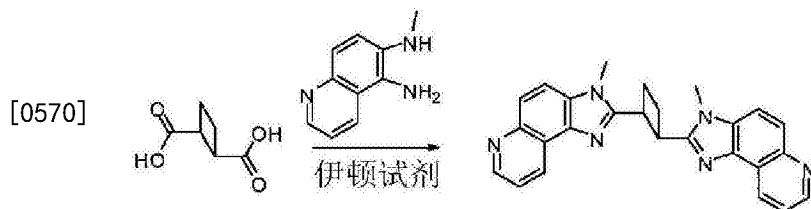
[0565] c. 1,2-双(8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁烷和2-氯-1-(2-(8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)乙酮

[0566] 向加入到微波反应小瓶中的反-1,1'-(环丁烷-1,2-二-基)双(2-氯乙酰酮) (62mg, 0.3mmol) 在EtOH (3mL) 中的溶液中添加3-氯吡啶-2-胺 (84.5mg, 0.66mmol) 并用铝质卷边盖密封反应小瓶。将反应混合物在微波辐射下加热至90℃持续2h, 此时直接通过RP-HPLC (10-50% 梯度0.1% 甲酸/H₂O在乙腈中) 纯化粗反应混合物。冻干收集的级分产生甲酸盐形式的标题化合物和用于后续反应的单加合物2-氯-1-(2-(8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)乙酮。

[0567] d. 8-氯-2-(2-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0568] 向加入到微波反应小瓶中的2-氯-1-(2-(8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)乙酮(15mg,0.05mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中加入3-氯吡啶-2-胺(15mg,0.13mmol)并用铝质卷边盖密封反应小瓶。将反应混合物在微波辐射下加热至90℃持续2h,此时直接通过RP-HPLC(10-50%梯度0.1%甲酸/H₂O在乙腈中)纯化粗反应混合物。冻干收集的级分产生甲酸盐形式的标题化合物。

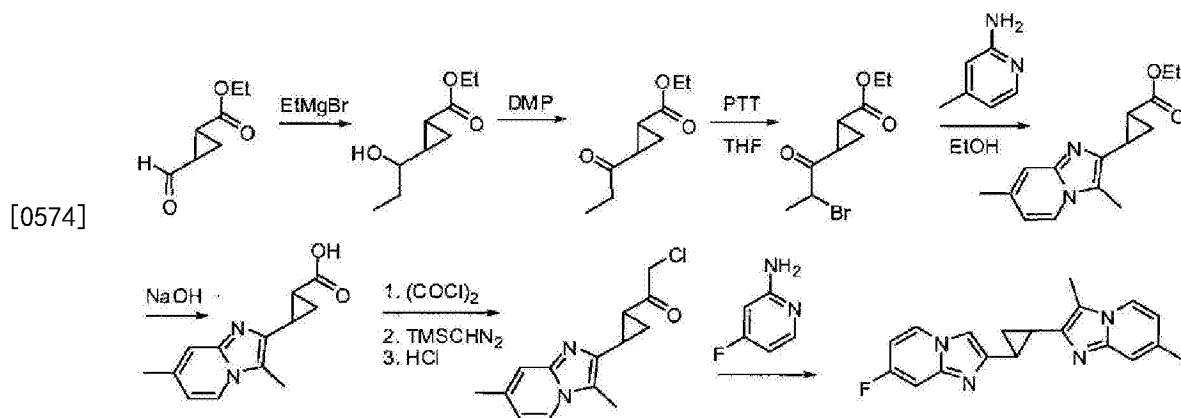
[0569] 9.通用程序I



[0571] a.1,2-双(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)环丁烷

[0572] 向含有反-环丁烷-1,2-二甲酸(0.1g,0.7mmol)和N⁶-甲基喹啉-5,6-二胺(WO2011150156A2,0.132g,0.76mmol)的烧瓶中加入伊顿试剂(Eaton's reagent)(9mL)并使得到的反应混合物在80℃下搅拌2h。通过LC-MS观察到起始材料消失并用K₂CO₃(饱和水溶液)小心淬灭反应且分配在EtOAc和H₂O之间。用EtOAc(3×50mL)萃取含水层且将得到的有机层用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中除去溶剂。将得到的粗油在3mL MeOH中稀释并通过RP-HPLC(10-50%梯度,H₂O中的0.1%甲酸在CH₃CN中)纯化,得到呈白色粉末状的标题化合物。

[0573] 10.通用程序J



[0575] a.2-(1-羟丙基)环丙烷甲酸乙酯

[0576] 在N₂下在-78℃下搅拌2-甲酰基环丙烷甲酸乙酯(Aldrich)(1g,7mmol)在无水THF(15mL)中的溶液。然后向溶液中逐滴加入乙基溴化镁(1.0M在THF中,7mL,7mmol)且将混合物在-78℃下搅拌2小时且使其温至室温。然后TLC指示反应完成,并用饱和氯化铵溶液淬灭混合物、分离并用EtOAc(10mL×3)萃取水,将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并在减压下除去溶剂,且通过使用PE:EtOAc(V:V,10:1)作为洗提液的硅胶色谱纯化残余物。1.0g,无色油,产率:83%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ:4.08-4.15(m,2H),3.01-3.19(m,1H),1.50-1.64(m,4H),1.23-1.27(m,3H),1.12-1.23(m,1H),0.94-1.00(m,3H),0.83-0.94(m,1H)。

[0577] b.2-丙酰基环丙烷甲酸乙酯

[0578] 在室温下搅拌2-(1-羟丙基)环丙烷甲酸乙酯(1g,5.81mmol)在DCM(25mL)中的溶

液。然后向溶液中加入戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) (5.2g, 12.2mmol) 并将混合物在室温下搅拌14h。然后向混合物中加入氢氧化钠溶液 (2N, 30mL) 且将混合物在室温下搅拌20分钟、分离、用EtOAc (15mL×3) 萃取水层, 将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并在减压下除去溶剂, 且通过使用PE:EtOAc (V:V:25:1) 作为洗提液的硅胶色谱纯化残余物。0.80g, 无色油, 产率: 80%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.64 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.09 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0579] c. 2-(2-溴丙酰基) 环丙烷甲酸乙酯

[0580] 在室温下搅拌2-丙酰基环丙烷甲酸乙酯 (0.85g, 5mmol) 在无水THF (30mL) 中的溶液。然后向溶液中加入三甲基苯基三溴化铵 (1.68g, 5mmol) 且将混合物在室温下搅拌3h。然后LCMS指示反应完成。然后将混合物用EtOAc (30mL) 稀释、用饱和碳酸氢钠 (5mL×5) 洗涤, 用硫酸钠干燥有机层、过滤并在减压下除去溶剂, 且黄色油状的残余物1.50g不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS (ESI): m/z 249, 251 [M+H]⁺。

[0581] d. 2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酸乙酯

[0582] 在室温下搅拌2-(2-溴丙酰基) 环丙烷甲酸乙酯 (1.50g, 上文的粗产物) 在EtOH (20mL) 中的溶液, 然后向溶液中加入4-甲基吡啶-2-胺 (0.65g, 6mmol) 且使混合物回流14小时。然后LCMS指示反应完成, 使混合物冷却至室温并在减压下除去EtOH, 并将残余物用EtOAc (40mL) 溶解、用饱和碳酸氢钠 (10mL×4) 洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥、过滤并在减压下除去溶剂且通过使用PE:EtOAc (V:V, 1:1) 作为洗提液的制备型TLC纯化残余物。0.39g, 白色固体, 产率: 30%。MS (ESI): m/z 259 [M+H]⁺。

[0583] e. 2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酸

[0584] 在室温下搅拌2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酸乙酯 (1-5) (0.39g, 1.51mmol) 在THF (20mL) 中的溶液。然后向溶液中逐滴加入氢氧化钠溶液 (2N 在水中, 3mL, 6mmol) 且使混合物回流14小时。然后LCMS指示反应完成, 使混合物冷却至室温且在减压下除去THF, 将溶液用盐酸 (2N) 酸化以将pH调节到5至6, 然后通过使用CH₃CN作为洗提液的逆相柱色谱纯化混合物, 且在减压下除去乙腈以获得白色固体状的2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酸。310mg, 产率: 90%。MS (ESI): m/z 231 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.49 (br, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.11-2.15 (m, 1H), 1.54-1.58 (m, 2H)。

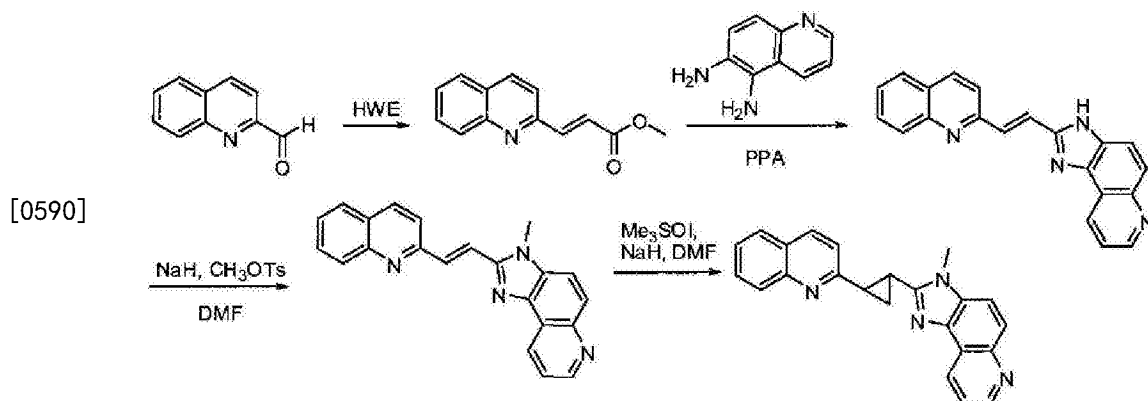
[0585] f. 2-氯-1-(2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙基) 乙酮

[0586] 向2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 环丙烷甲酸 (0.09g, 0.4mmol) 在CH₂Cl₂ (2.5mL) 中的溶液中加入草酰氯 (1.7mL, 3.39mmol), 接着加入DMF (0.05mL) 并将得到的反应混合物在25℃下搅拌2h, 此时在真空下除去挥发物且将得到的油溶解在冰浴中冷却到0℃的CH₃CN (3mL) 中并加入TMSCHN₂ (在Et₂O中的2.0M溶液, 0.45mL, 0.9mmol)。使得到的反应混合物温至25℃并搅拌2h, 此时将混合物用冰浴冷却至0℃, 且然后加入二恶烷中的4M HCl (0.4mL, 0.8mmol) 且伴随搅拌使反应混合物温至25℃持续16h。反应完成后, 在真空下除去挥发物并将油分配在EtOAc和NaHCO₃ (饱和水溶液) 中, 用EtOAc (3×50mL) 萃取, 将合并的有机级分用盐水洗涤且经Na₂SO₄干燥、过滤且在真空下除去溶剂。得到的黄色油不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0587] g. 2-(2-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

[0588] 向加入到微波反应小瓶中的2-氯-1-(2-(3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)乙酮(105mg, 0.4mmol)在EtOH(4mL)中的溶液中加入4-氟吡啶-2-胺(45mg, 0.4mmol)并用铝质卷边盖密封反应小瓶。将反应混合物在微波辐射下加热至90℃持续2h, 此时直接通过RP-HPLC(10-50%梯度0.1%甲酸/H₂O在CH₃CN中)纯化粗反应混合物。冻干收集的级分产生甲酸盐形式的标题化合物。

[0589] 11. 通用程序K



[0591] a. (E)-3-(喹啉-2-基)丙烯酸甲酯

[0592] 在N₂下向干燥的100mL烧瓶中加入氢化钠(60%, 360mg)。用庚烷(10mL×2)洗涤氢化钠, 且然后加入无水THF(25mL)。在0℃下向混合物中缓慢加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸甲酯(2.08g)在THF(2.0mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下向混合物中加入喹啉-2-甲醛(470mg)在THF(3.0mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min且然后倒入盐水(50mL)中。用EtOAc(30mL×2)萃取混合物。将合并的有机相干燥、浓缩并通过快速柱(PE:EtOAc=4:1)纯化, 得到呈淡紫色固体状的(E)-3-(喹啉-2-基)丙烯酸甲酯(588mg, 88%)。MS(ESI): m/z 214.1 [M+H]⁺。

[0593] b. (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0594] 在N₂下将(E)-3-(喹啉-2-基)丙烯酸甲酯(197mg)、喹啉-5,6-二胺(WO2011150156A2, 197mg)在聚磷酸(5mL)中的混合物加热至170℃持续1h。然后在90℃下用饱和氢氧化钾(10mL)逐滴淬灭反应。将溶液倒入氢氧化钾水溶液(30mL)中并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机相干燥、浓缩且通过快速柱(DCM:MeOH=50:1)纯化, 得到呈红色固体状的(E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉(270mg, 91%)。MS(ESI): m/z 323.1 [M+H]⁺。

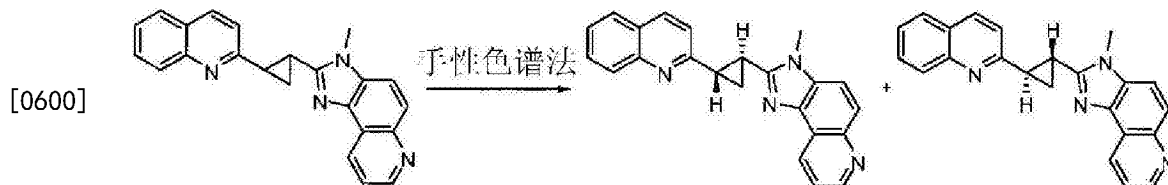
[0595] c. (E)-3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0596] 向(E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉(50mg)在DMF(2mL)中的混合物中加入氢化钠(60%, 80mg)。将混合物在室温下搅拌30min, 且然后在0℃下加入对甲苯磺酸甲酯(400mg)。在0℃下搅拌30min后, 用氢氧化钾水溶液(1mL)淬灭反应。将混合物用氢氧化钾水溶液(30mL)稀释并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机相干燥、浓缩并通过快速柱(EtOAc:MeOH=20:1)纯化, 得到呈黄色固体状的(E)-3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉(40mg, 74%)。MS(ESI): m/z 337.0 [M+H]⁺。

[0597] d. 3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0598] 向三甲基碘化亚砷(580mg)在DMF(2.0mL)中的混合物中加入氢化钠(60%, 144mg)。将混合物在室温下搅拌30min, 且然后加入(E)-3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉(35mg)。将混合物在50℃下搅拌2h, 然后倒入冰冷却的氢氧化钾水溶液(30mL)中并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机相干燥、浓缩并通过快速柱(PE:EtOAc=2:3)纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物(15mg, 35%)。

[0599] 12. 通用程序CS



[0601] a. 3-甲基-2-((1S,2S)-2-(喹啉-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉和3-甲基-2-((1R,2R)-2-(喹啉-2-基)环丙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0602] 使用手性技术(Chiral Technologies)AS、AD、OJ和OD柱以及规定的溶剂系统对本文公开的外消旋化合物进行正相手性分离。

[0603] 使用以下缩写:

[0604] IHD 5=5%异丙醇/95%己烷/0.1%二乙胺

[0605] IHD 10=10%异丙醇/90%己烷/0.1%二乙胺

[0606] MEHD 5=2.5%甲醇/2.5%乙醇/95%己烷/0.1%二乙胺

[0607] MEHD 2.5=1.25%甲醇/1.25%乙醇/97.5%己烷/0.1%二乙胺

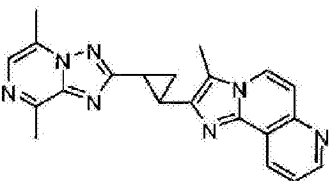
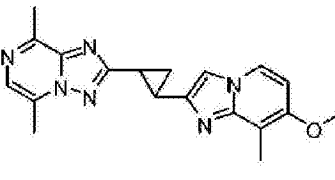
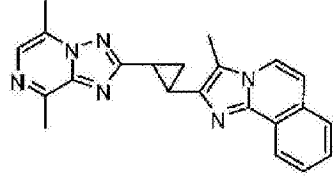
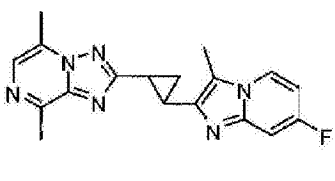
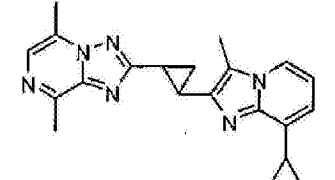
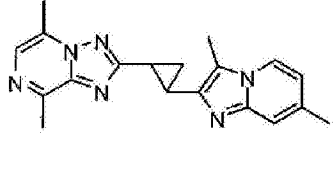
[0608] 较快移动的对映体(FME)是较早洗提的对映体且较慢移动的对映体是较晚洗提的对映体。

[0609] 使用等度方法, 使用规定的柱和60至80克/分钟之间的共溶剂与CO₂总流速进行SFC(超临界CO₂流体色谱法)手性分离。

[0610] B. 化合物

[0611] 使用上述程序制备以下化合物。

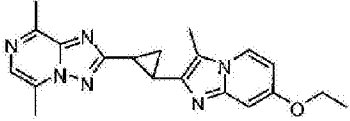
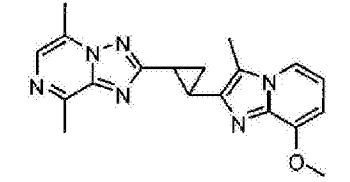
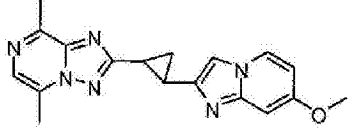
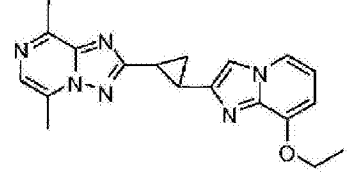
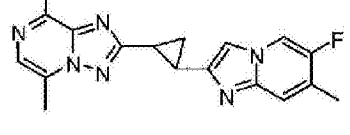
[0612]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
1		C	MS (ESI): m/z 370 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85-8.89 (m, 2H), 7.79 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (q, J=4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 2H)。
2		E	MS (ESI): m/z 349 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.80(d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H)。
3		A	MS (ESI): m/z 369 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.04 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H)。
4		A	MS (ESI): m/z 337 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H)。
5		B	MS (ESI): m/z 359 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.69 (t, J=6.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.94-1.98 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.07-1.11 (m, 2H), 0.96-1.0 (m, 2H)。
6		A	MS (ESI): m/z 333 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.60 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.66-2.71 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H)。

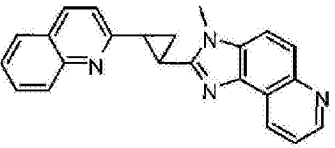
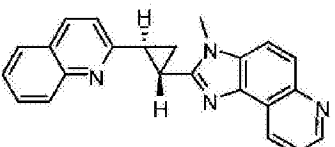
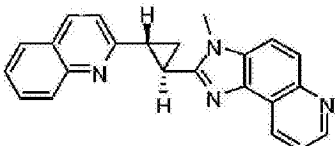
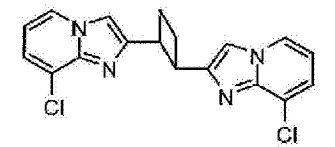
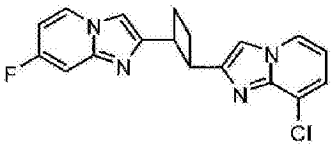
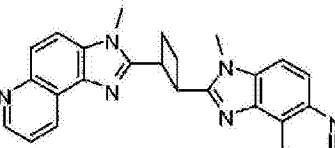
[0613]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
7		J	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (dd, $J = 6.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 2H)。
8		G	MS (ESI+): m/z 303 (MH^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 6.90-6.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.63-6.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 8H), 1.65-1.62 (m, 2H)。
9		G	MS (ESI+): m/z 311 (MH^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.19-7.15 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 2H), 6.66-6.60 (td, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H)。
10		G	MS (ESI+): m/z 311 (MH^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88-7.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.55-7.54 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H)。
11		G	MS (ESI+): m/z 343, 345 (MH^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.22-7.18 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 6.70-6.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H)。
12		D	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27(d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.84(d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H)。
13		A	MS (ESI): m/z 349 [$\text{M}+1$] $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H)。

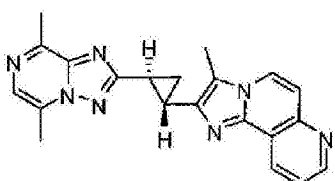
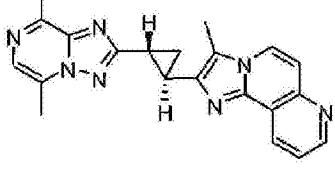
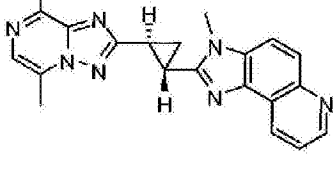
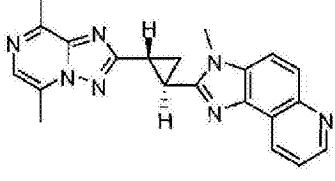
[0614]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
14		A	MS (ESI): m/z 363.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.81(d, $J=6.81$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=7.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.05(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).
15		A	MS (ESI): m/z 349.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=7.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=7.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=7.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H).
16		D	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27(brs, 1H), 8.24 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H).
17		D	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18(brs, 1H), 7.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.85 (dd, $J=7.5, 7.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.25(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.52 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).
18		D	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H).
19		F	MS (ES+): m/z 345.32 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20(brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (apt, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (apt, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H).

[0615]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
20		K	MS (ESI): m/z 351.1 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H).
21		CS (FME) LUX 纤维素 2 Hx:IPA (1:1)具 有 0.1%异丙胺	MS (ESI): m/z 351.1 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H).
22		CS (SME) LUX 纤维素 2 Hx:IPA (1:1)具 有 0.1%异丙胺	MS (ESI): m/z 351.1 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H).
23		H	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (dd, J=6.5, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.35 (dd, J=6.5, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H).
24		II	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (dd, J=7.0, 6.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 2H).
25		I	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.81 (dd, J=4.5 1.5 Hz, 2H), 8.80 (brs, 2H), 7.96 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 2H), 4.79-4.74 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 2.72-2.59 (m, 4H).

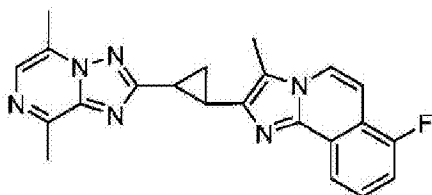
[0616]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
26		CS (FME) ChiralPak OD-H CH ₃ CN:CH ₃ OH (3:1)具有 0.1% 异丙胺	MS (ESI): m/z 370 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85-8.89 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (q, J=4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 2H)。
27		CS (SME) ChiralPak OD-H CH ₃ CN:CH ₃ OH (3:1)具有 0.1% 异丙胺	MS (ESI): m/z 370 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85-8.89 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (q, J=4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 2H)。
28		CS (FME) 瑞吉斯细胞 (Regis Cell), MeOH	MS (ESI): m/z 370(M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.89-8.93 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J= 4.4 Hz, 8.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H)。
29		CS (SME) 瑞吉斯细胞, MeOH	MS (ESI): m/z 370(M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.89-8.93 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J= 4.4 Hz, 8.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H)。

[0617] 根据本文所述方法合成以下化合物:

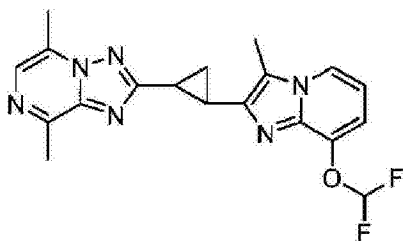
[0618] 化合物30: (±)-2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)-7-氟-3-甲基咪唑并[2,1-a]异喹啉

[0619]

[0620] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), LC/MS: m/e = 387 (M+H)⁺.

[0621] 化合物31: (±)-2-(2-(8-(二氟甲氧基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

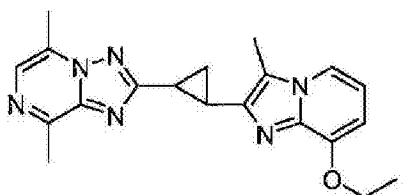
[0622]



[0623] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.80 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J_1=6.8\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.74 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H), LC/MS: $m/e=385$ (M+H) $^+$.

[0624] 化合物32: (±)-2-(2-(8-乙氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

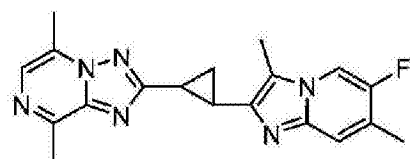
[0625]



[0626] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.43 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.28 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.56 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), LC/MS: $m/e=363$ (M+H) $^+$.

[0627] 化合物33: (±)-2-(2-(6-氟-3,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

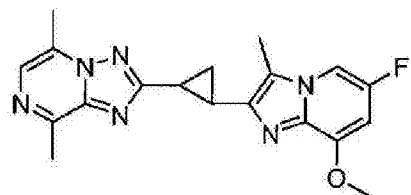
[0628]



[0629] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (m, 1H), 7.65 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.35 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), LC/MS: $m/e=351$ (M+H) $^+$.

[0630] 化合物34: (±)-2-(2-(6-氟-8-甲氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

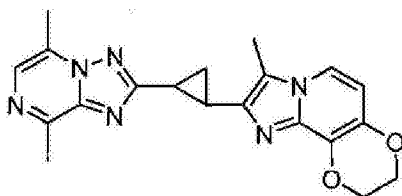
[0631]



[0632] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.79 (m, 1H), 7.40 (dd, $J_1=4.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.40 (dd, $J_1=10.4\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), LC/MS: $m/e=351$ (M+H) $^+$.

[0633] 化合物35: (±)-9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)-8-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]咪唑并[1,2-a]吡啶

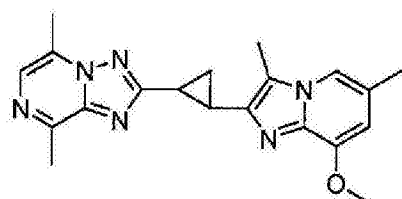
[0634]



[0635] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.78 (m, 1H), 7.31 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), LC/MS: $m/e=377$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0636] 化合物36: (±)-2-(2-(8-甲氧基-3,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

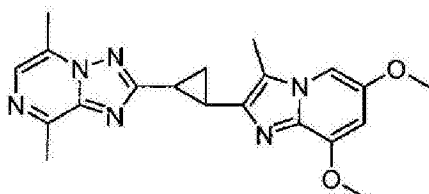
[0637]



[0638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.77 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), LC/MS: $m/e=363$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0639] 化合物37: (±)-2-(2-(6,8-二甲氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

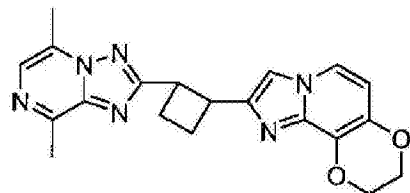
[0640]



[0641] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.77 (m, 1H), 6.96 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), LC/MS: $m/e=379$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0642] 化合物38: (±)-9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丁基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]咪唑并[1,2-a]吡啶

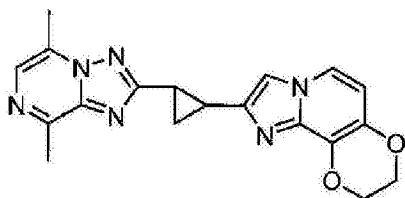
[0643]



[0644] ^1H NMR (400MHz, $d^4\text{-MeOH}$): δ 7.88 (m, 1H), 7.82 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.46 (m, 3H), LC/MS: $m/e=377$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0645] 化合物39: (±)-9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丙基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]咪唑并[1,2-a]吡啶

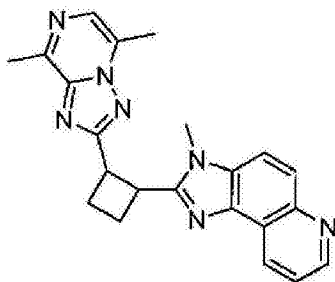
[0646]



[0647] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.45 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), LC/MS: $m/e=363$ (M+H) $^+$.

[0648] 化合物40: (±)-2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丁基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉(顺-异构体)

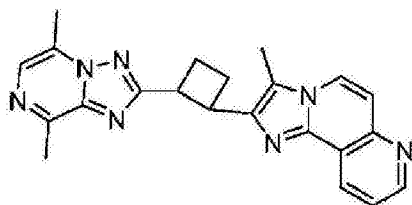
[0649]



[0650] ^1H NMR (400MHz, d^4 -MeOH): δ 9.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (m, 3H), LC/MS: $m/e=384$ (M+H) $^+$.

[0651] 化合物41: (±)-2-(3-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)环丁基)-3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶

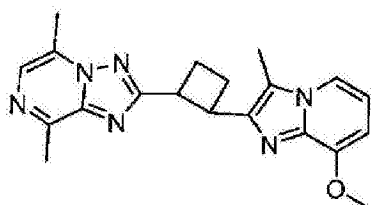
[0652]



[0653] ^1H NMR (400MHz, d^4 -MeOH): δ 9.05 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=0.4\text{Hz}$, 1H), 8.84 (dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.69 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.30 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), LC/MS: $m/e=384$ (M+H) $^+$.

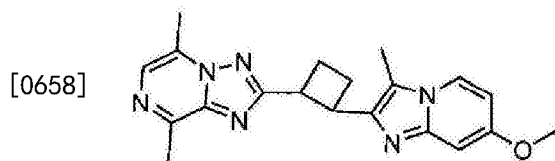
[0654] 化合物42: (±)-2-(2-(8-甲氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0655]



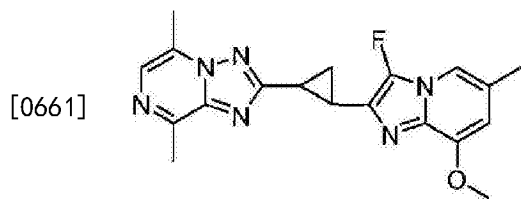
[0656] ^1H NMR (400MHz, d^4 -MeOH): δ 7.81 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.59 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), LC/MS: $m/e=363$ (M+H) $^+$.

[0657] 化合物43: (±)-2-(2-(7-甲氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



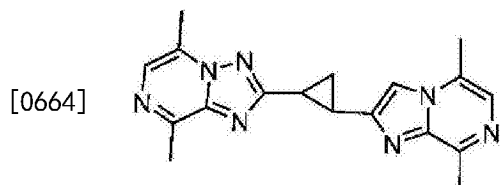
[0659] ^1H NMR (400MHz, $\text{d}^4\text{-MeOH}$): δ 7.85 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J_1=7.6\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), LC/MS: $m/e=363$ (M+H) $^+$.

[0660] 化合物44: (±)-2-(2-(3-氟-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



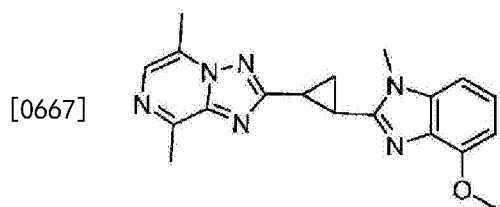
[0662] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), LC/MS: $m/e=367$ (M+H) $^+$.

[0663] 化合物45: (±)-2-(2-(5,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



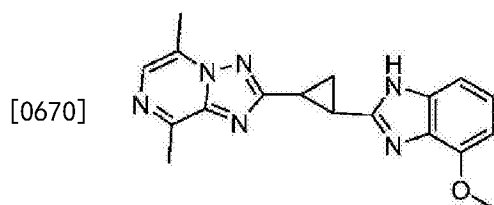
[0665] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), LC/MS: $m/e=334$ (M+H) $^+$.

[0666] 化合物46: (±)-2-(2-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



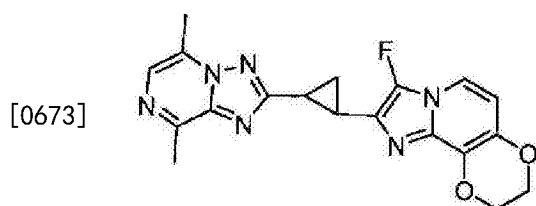
[0668] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.82 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), LC/MS: $m/e=349$ (M+H) $^+$.

[0669] 化合物47: (±)-2-(2-(4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



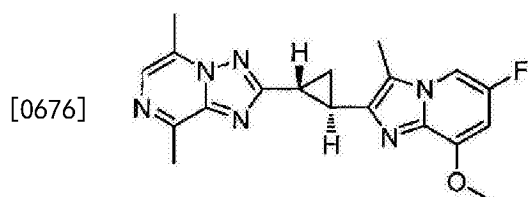
[0671] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.13 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.15 (bs, 1H), 1.94 (m, 1H), LC/MS: $m/e=335$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0672] 化合物48: (±)-9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙基)-8-氟-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-c]咪唑并[1,2-a]吡啶



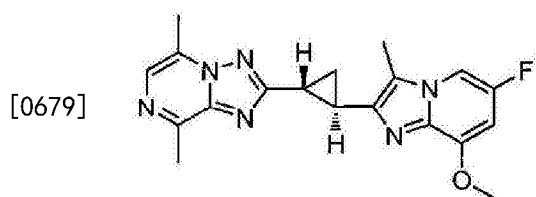
[0674] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), LC/MS: $m/e=381$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0675] 化合物49: 2-(2-(6-氟-8-甲氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



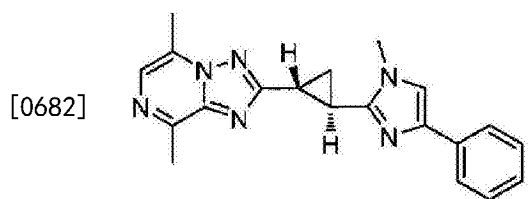
[0677] 化合物34的手性峰1。LC/MS: $m/e=351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。绝对立体化学未知。

[0678] 化合物50: 2-(2-(6-氟-8-甲氧基-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



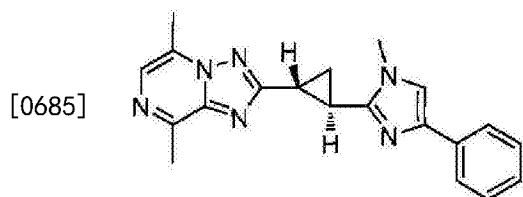
[0680] 化合物34的手性峰2。LC/MS: $m/e=351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。绝对立体化学未知。

[0681] 化合物51: 5,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



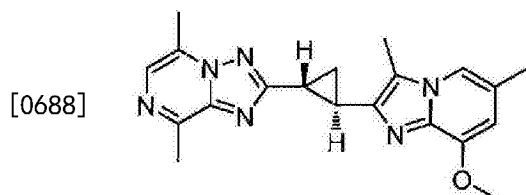
[0683] 化合物19的手性峰1。LC/MS:m/e=351 (M+H)⁺。绝对立体化学未知。

[0684] 化合物52: 5,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



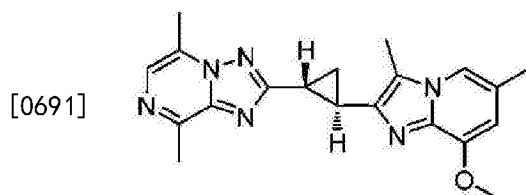
[0686] 化合物19的手性峰2。LC/MS:m/e=351 (M+H)⁺。绝对立体化学未知。

[0687] 化合物53: 2-(2-(8-甲氧基-3,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



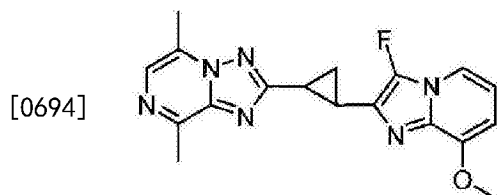
[0689] 化合物36的手性峰1。LC/MS:m/e=351 (M+H)⁺。绝对立体化学未知。

[0690] 化合物54: 2-(2-(8-甲氧基-3,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



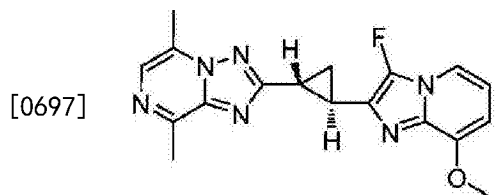
[0692] 化合物36的手性峰2。LC/MS:m/e=351 (M+H)⁺。绝对立体化学未知。

[0693] 化合物55: (±)-2-(2-(3-氟-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



[0695] 外消旋物。LC/MS:m/e=353 (M+H)⁺。

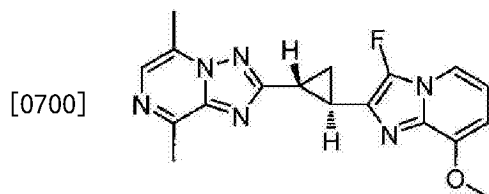
[0696] 化合物56: 2-(2-(3-氟-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



[0698] 化合物55的手性峰1。绝对立体化学未知。LC/MS:m/e=353 (M+H)⁺。

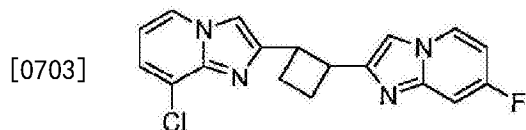
[0699] 化合物57: 2-(2-(3-氟-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



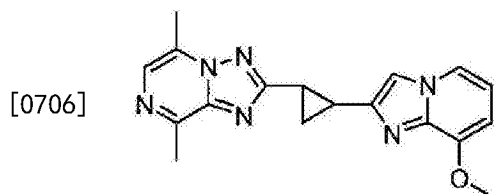
[0701] 化合物55的手性峰2。绝对立体化学未知。LC/MS:m/e=353 (M+H)⁺。

[0702] 化合物58: (±)-8-氯-2-(2-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶



[0704] LC/MS:m/e=341 (M+H)⁺。

[0705] 化合物59: (±)-2-(2-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)环丙基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



[0707] LC/MS:m/e=336 (M+H)⁺。

[0708] C. 体外药理学

[0709] 在一个实施例中,分析本文提供的化合物抑制人类PDE-10A的能力。在一个实施例中,使用分子装置IMAP PDE荧光偏振分析,使用在杆状病毒系统中表达的重组人类PDE-10酶来确定混合物的活性。简单来说,向96孔半区黑钢板或384孔黑钢板中加入10μL化合物(0.2nM-20μM)以及10μL根据制造商说明书的荧光素标记cAMP/cGMP受质和10μL PDE酶(活性0.1U)。在37℃下培育40分钟后,加入60μL IMAP结合试剂。然后在Perkin Elmer Victor (480-535nm)上读取板。使用Prism软件(GraphPad公司,加州圣地亚哥(San Diego,CA))分析数据。

[0710] 下表中概括本文提供的化合物在人类PDE-10抑制分析中的效能(酶分析IC₅₀)。

[0711] IC₅₀≤0.01μM++++;

[0712] 0.01<IC₅₀≤0.1μM+++;

[0713] 0.1<IC₅₀≤0.5μM++;

[0714] IC₅₀>0.5μM+。

[0715]

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	++
32	+++
33	++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	+++
40	+
41	++
42	+
43	+

44	+++
45	+
46	++

[0716]

化合物编号	PDE-10IC ₅₀ (μM)
47	++
48	+++
49	++
50	++++
51	++
52	+++
53	++
54	+++
55	+++
56	+
57	+++
58	+
59	++

[0717] 上文所述的实施例预期只是示例性的,且本领域技术人员将意识到或能够使用不超出常规的实验来确定具体化合物、材料和程序的多种等效物。所有这些等效物认为在本公开的范畴内且涵盖于随附的权利要求书中。

[0718] 本文提到的所有专利、专利申请案和公开案都通过全文引用并入本文中。在本申请中引用或认同任何参考文献并非承认所述参考文献可作为本申请的现有技术。参考随附的权利要求书可以更佳地理解本公开的完整范畴。