



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102480955 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201080028795. 7

(22) 申请日 2010. 04. 29

(30) 优先权数据

1136/MUM/2009 2009. 04. 29 IN

61/181, 262 2009. 05. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/033053 2010. 04. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/127177 EN 2010. 11. 04

(73) 专利权人 梅迪维新技术公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·P·贾殷 S·查克拉瓦蒂

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007016353 A2, 2007. 02. 08,

WO 2007087425 A1, 2007. 08. 02,

审查员 马进

权利要求书8页 说明书90页

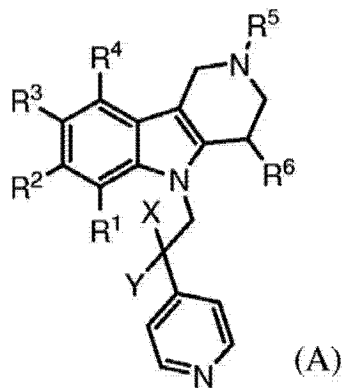
(54) 发明名称

吡啶并 [4, 3-b] 吡啶类和使用方法

(57) 摘要

描述了可以用于在个体中调节组胺受体的新的杂环化合物。描述了吡啶并 [4, 3-b] 吡啶类, 和包含所述化合物的药物组合物, 以及在许多治疗应用, 包括治疗认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症中使用所述化合物的方法。

1. 式 (A) 化合物或其可药用盐：



其中：

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地是H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基，条件是当 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 各自是H且X是OH且Y是甲基时 $R^3$ 不是甲基或氯；

$R^5$ 是未取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基或者被 $C_1$ - $C_8$ 全卤代烷基取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基；

$R^6$ 是H或未取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基；

X是OH；且

Y是H或 $C_1$ - $C_8$ 烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中 $R^5$ 是甲基、乙基、环丙基、三氟乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、环丁基、环戊基或环己基。

3. 如权利要求2所述的化合物或其可药用盐，其中 $R^5$ 是甲基。

4. 如权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中 $R^3$ 是卤素或 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基。

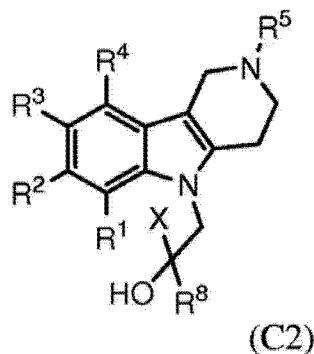
5. 如权利要求4所述的化合物或其可药用盐，其中 $R^3$ 是氯或甲基。

6. 如权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中Y是H。

7. 如权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中Y是 $C_1$ - $C_8$ 烷基。

8. 如权利要求7所述的化合物或其可药用盐，其中Y是甲基。

9. 式 (C2) 化合物或其可药用盐：



其中：

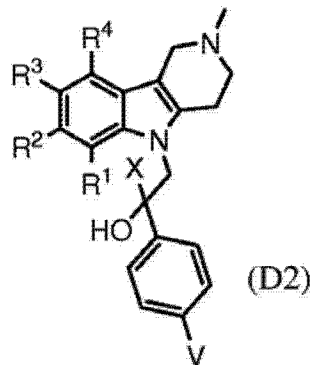
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 独立地是H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

$R^5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 未取代的烷基或 $CF_3$ ；

$R^8$ 是吡啶基或苯基，它们各自是未取代的或者被卤素基团取代；且

X是 $C_4$ - $C_6$ 未取代的正烷基或环烷基或者 $C_3$ - $C_6$ 未取代的支链烷基。

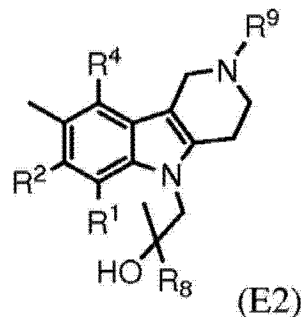
10. 如权利要求 9 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $R^5$  是  $CH_3$ 。
11. 如权利要求 9 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $R^3$  是卤素或  $C_1-C_8$  未取代的烷基。
12. 如权利要求 11 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $R^3$  是氯或甲基。
13. 式 (D2) 化合物或其可药用盐:



其中:

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  独立地是 H、卤素、 $C_1-C_8$  未取代的烷基或  $C_1-C_8$  未取代的烷氧基；  
 $X$  是  $C_1-C_3$  未取代的烷基；且  
 $V$  是卤素。

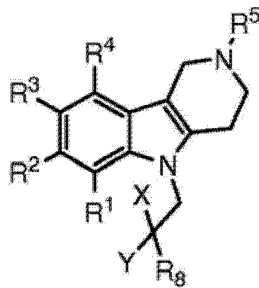
14. 如权利要求 13 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $X$  是  $CH_3$ 。
15. 如权利要求 13 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $R^3$  是卤素或  $C_1-C_8$  未取代的烷基。
16. 如权利要求 15 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $R^3$  是氯或甲基。
17. 式 (E2) 化合物或其可药用盐,



其中:

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  独立地是 H、卤素、 $C_1-C_8$  未取代的烷基或  $C_1-C_8$  未取代的烷氧基；  
 $R^8$  是 6- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 甲基 -4- 吡啶基或者被 (i) 至少一个  $C_1-C_8$  未取代的烷氧基或羟基或者 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基；且  
 $R^9$  是未取代的  $C_1-C_3$  烷基。




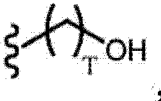
18. 如权利要求 17 所述的化合物或其可药用盐, 其中  $R^9$  是甲基。
19. 式 (F2) 化合物或其可药用盐,



(F2)

其中：

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>独立地是 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷氧基；

R<sup>5</sup>是 , ,  或  其中 T 是 3 或 4，

X 是 OH；

Y 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；且

R<sup>8</sup>是吡啶基，其是未取代的或者被 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷基取代。

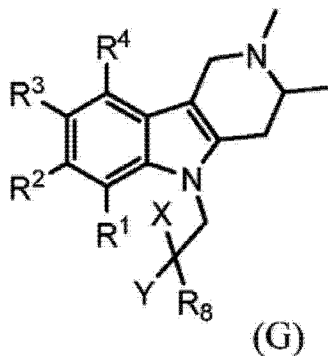
20. 如权利要求 19 所述的化合物或其可药用盐，其中 R<sup>3</sup>是卤素或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物或其可药用盐，其中 R<sup>3</sup>是氯或甲基。

22. 如权利要求 19 所述的化合物或其可药用盐，其中 Y 是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。

23. 如权利要求 22 所述的化合物或其可药用盐，其中 Y 是甲基。

24. 式 (G) 化合物或其可药用盐：



(G)

其中：

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>4</sup>独立地是 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷氧基；

R<sup>3</sup>是甲基或氯，条件是当 R<sup>8</sup>是取代的吡啶基时 R<sup>3</sup>是甲基；

X 是 OH；

Y 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；且

R<sup>8</sup>是吡啶基，其是未取代的或者被 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>全卤代烷基取代。

25. 如权利要求 24 所述的化合物或其可药用盐，其中 Y 是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。

26. 如权利要求 25 所述的化合物或其可药用盐，其中 Y 是甲基。

27. 化合物或其可药用盐，其选自下述：

1-环己基-2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟

苯基)乙醇;

2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇;

2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-环丁基-1-(4-氟苯基)乙醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇;

2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇;

1-(8-氟-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇;

1-(7-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(6-氟-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

4-(1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-羟基丙-2-基)苯酚;

1-(8-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(7,8-二氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8,9-二氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇;

(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(嘧啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(嘧啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡嗪-2-基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡嗪-2-基)丙-2-醇;

1-(8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(7-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

2-(吡啶-4-基)-1-(2,3,8-三甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(2-乙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-3-基)丙-2-醇;

1-(8-甲基-2-(三氟甲基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)丙-2-醇;

1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-异丙基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氯苯基)丙-2-醇;

2-(2,4-二氟苯基)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)

丙-2-醇；

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇；

(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇；

(R)-1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇；

(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇；

(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇；

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇；

(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇；和

(S)-1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇。

28. 如权利要求 27 所述的化合物或其可药用盐,其中化合物选自：

2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇；

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇；

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇；

2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇；

1-(8-氟-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇；

2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇；

1-(7-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(6-氟-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇；

4-(1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-羟基

丙-2-基)苯酚;

1-(8-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(7,8-二氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8,9-二氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇;

(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(嘧啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡嗪-2-基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡嗪-2-基)丙-2-醇;

1-(6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

2-(吡啶-4-基)-1-(2,3,8-三甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)丙-2-醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-3-基)丙-2-醇;和

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇。

29. 如权利要求 27 所述的化合物或其可药用盐,其中化合物选自:

2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇;

2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇;

1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇;和

1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-3-基)丙-2-醇。

30. 化合物或其可药用盐,其中化合物为:

2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇。



31. 化合物或其可药用盐,其中化合物为:  
2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇。
32. 化合物或其可药用盐,其中化合物为:  
1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇。
33. 化合物或其可药用盐,其中化合物为:  
1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-3-基)丙-2-醇。
34. 如权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备在个体中调节组胺受体的药物中的用途。
35. 药物组合物,其包含 (a) 如权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其可药用盐,和 (b) 可药用载体。
36. 药盒,其包含如权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其可药用盐以及使用说明。
37. 如权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备治疗认知障碍或特征为引起至少一种与受损的认知相关的症状的病症的药物中的用途。

## 吡啶并 [4, 3-b] 吡啶类和使用方法

### [0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 4 月 29 日提交的印度专利申请号 1136/MUM/2009 号和 2009 年 5 月 26 日提交的美国临时专利申请号 61/181, 262 的优先权, 其各自的公开内容全部并入本文作为参考。

### [0003] 受联邦政府资助的研究中所做出的发明的权利的声明

[0004] 不适用。

### [0005] 发明背景

[0006] 神经递质诸如组胺、血清素、多巴胺和去甲肾上腺素介导在中枢神经系统 (CNS) 之中以及 CNS 之外的大量过程。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关, 其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知损害、精神分裂症 (例如与精神分裂症相关的认知损害 (CIAS)、精神分裂症的阳性症状、紊乱症状和阴性症状)、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁症、注意力缺陷障碍 (ADD)、注意力缺陷多动症 (ADHD) 和多种过敏性疾病。调节这些神经递质的化合物可以是有用的治疗剂。

[0007] 组胺受体属于 G 蛋白偶联七跨膜蛋白的超家族。G 蛋白偶联受体构成真核细胞中主要的信号转导系统之一。在被认为参与激动剂 - 拮抗剂结合位点的那些区域中的这些受体的编码序列在哺乳动物物种中是高度保守的。在大多数外周组织中及中枢神经系统中发现了组胺受体。能调节组胺受体的化合物可用于治疗中, 例如可发现组胺拮抗剂用作抗组胺药。

[0008] Dimebon 是一种已知的抗 - 组胺药, 还被鉴定为一种神经保护剂, 可用于治疗尤其是神经变性疾病。在阿尔茨海默病和亨廷顿病的临床前模型中, Dimebon 已显示出抑制脑细胞 (神经元) 的死亡, 这使得它成为这些和其它的神经变性疾病的新的潜在的治疗方法。此外, 在细胞应激情况下 Dimebon 显示可高效地改善细胞的线粒体功能。例如, 用细胞毒素离子霉素处理后, Dimebon 治疗可剂量依赖性地改善线粒体功能并增加存活细胞的数量。Dimebon 还显示出促进神经突向外生长和神经发生 (其在形成新的和 / 或增强的神经元细胞连接中是重要的过程), 以及 Dimebon 用于另外的疾病或病症的潜能的证据。参见例如, U. S. 专利 6, 187, 785 和 7, 071, 206 和 PCT 专利申请 PCT/US2004/041081、PCT/US2007/020483、PCT/US2006/039077、PCT/US2008/077090、PCT/US2007/020516、PCT/US2007/022645、PCT/US2007/002117、PCT/US2008/006667、PCT/US2007/024626、PCT/US2008/009357、PCT/US2007/024623 和 PCT/US2008/008121。氢化的吡啶并 [4, 3-b] 吡啶类药物及其用途在 PCT 专利申请号 PCT/US2008/081390、PCT/US2009/032065、PCT/US2009/038142 和 PCT/US2009/062869 中公开。本文所公开的所有的参考文献诸如出版物、专利、专利申请和公布的专利申请的全部内容被引入本文作为参考。

[0009] 尽管 Dimebon 很有希望作为药物用于治疗神经变性疾病和 / 或其中在治疗中可能牵涉神经突向外生长和 / 或神经发生的疾病, 但人们仍然需要用于治疗此类疾病或病症的新的和可选择的治疗剂。此外, 人们仍然需要新的和可选择的抗组胺药, 优选没有副作用

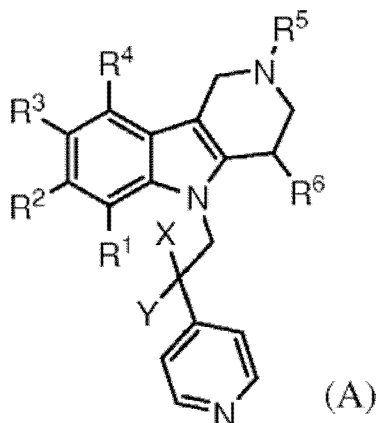
(诸如嗜睡)或副作用减少的抗组胺药。相比于 Dimebon 显示出增强的和 / 或更期望的性质 (例如,更好的安全性和有效性)的化合物可特别用于治疗至少是那些 Dimebon 被认为对其有利的适应症。而且,通过例如体外和 / 或体内试验测定显示出不同于 Dimebon 的治疗特性的化合物可用于另外的疾病和病症。

#### [0010] 发明简述

[0011] 本文详细描述化合物被描述为组胺受体调节剂。一方面,所述组胺受体调节剂是结合组胺受体或者抑制配体与组胺 (例如  $H_1$ 和 / 或  $H_2$ 和 / 或  $H_3$ ) 受体结合或者模拟此类组胺受体的活性的化合物。在某些实施方案中,该组胺受体调节剂抑制如本文所述的试验中所测定的至少大约或者大约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 中任意之一的程度的配体结合。提供了包含此类化合物的组合物,以及包含此类化合物的药盒以及使用和制备该化合物的方法。发现本文提供的化合物在治疗神经变性疾病中的用途。还发现本文提供的化合物在治疗其中在治疗中可能牵涉调节胺能 G 蛋白偶联受体和 / 或神经突向外生长的疾病和 / 或病症中的用途。本文所公开的化合物可用于本文所公开的方法中,其包括用于在有需要的个体诸如人中治疗、预防认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展的用途。

[0012] 提供了式 (A) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物:

[0013]



[0014] 其中:

[0015]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基,条件是当  $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H 且 X 是 OH 且 Y 是甲基时  $R^3$ 不是甲基或氯;

[0016]  $R^5$ 是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基或者被全卤代烷基取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基;

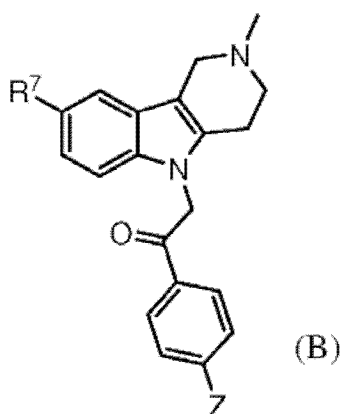
[0017]  $R^6$ 是 H 或未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0018] X 是 OH、 $C_1$ - $C_8$ 烷基或者与 Y 一起形成环丙基部分;且

[0019] Y 是 H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基或者与 X 一起形成环丙基部分。

[0020] 还提供了式 (B) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物:

[0021]



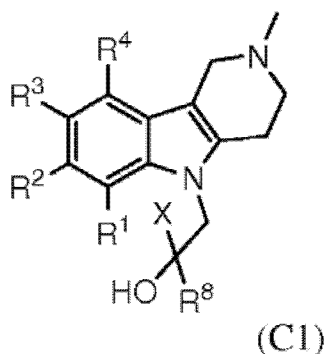
[0022] 其中：

[0023]  $R^7$  是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 全卤代烷基、取代或未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_8$ 烯基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_8$ 炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $C_1$ - $C_8$ 全卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳烷基、烷硫基、取代或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；且

[0024] Z 是 H、卤素或  $C_1$ - $C_8$ 烷基。

[0025] 还包括式 (C1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0026]



[0027] 其中：

[0028]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

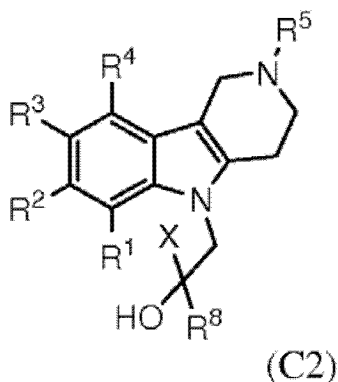
[0029]  $R^8$ 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；且

[0030] X 是  $C_4$ - $C_6$ 未取代的烷基。

[0031] 在式 (C1) 的一个变通方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0032] 还提供了式 (C2) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0033]



[0034] 其中：

[0035]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

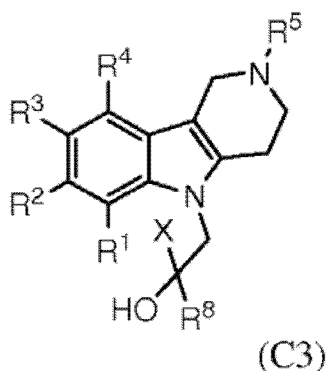
[0036]  $R^5$ 是  $C_1$ - $C_6$ 未取代的烷基或  $CF_3$ ；

[0037]  $R^8$ 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；且

[0038] X 是  $C_4$ - $C_6$ 未取代的正烷基或环烷基或者  $C_3$ - $C_6$ 未取代的支链烷基。

[0039] 在另一项实施方案中，提供了式 (C3) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0040]



[0041] 其中：

[0042]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

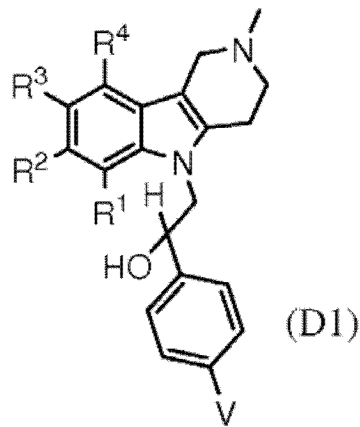
[0043]  $R^5$ 是  $C_1$ - $C_6$ 未取代的烷基或  $CF_3$ ；

[0044]  $R^8$ 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；且

[0045] X 是  $C_1$ - $C_6$ 未取代的烷基。

[0046] 还提供了式 (D1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0047]



[0048] 其中：

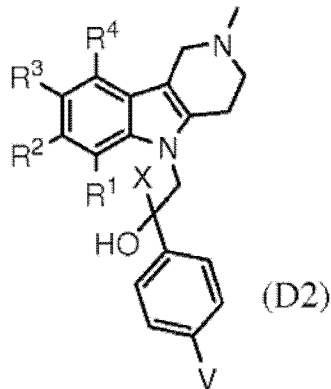
[0049]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；且

[0050] V 是卤素。

[0051] 在式 (D1) 的一个变通方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0052] 还提供了式 (D2) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0053]



[0054] 其中：

[0055]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

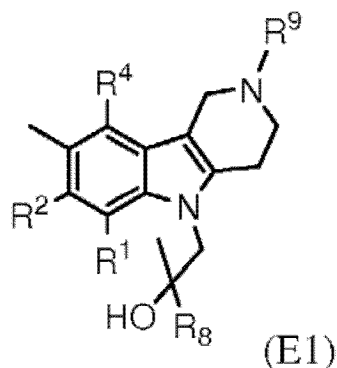
[0056] X 是 H 或  $C_1$ - $C_3$ 未取代的烷基；且

[0057] V 是卤素。

[0058] 在另一项实施方案中，提供了式 (D2) 化合物，其中 X 是  $C_1$ - $C_3$ 未取代的烷基。

[0059] 本文还详细描述了式 (E1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0060]



[0061] 其中：

[0062]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

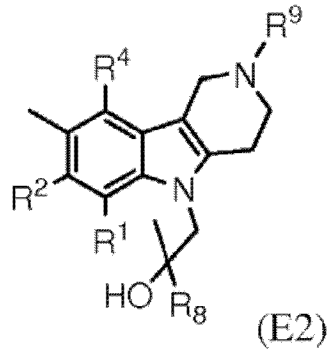
[0063]  $R^8$ 是 6- 嘧啶基、3- 甲基 -4- 吡啶基或被 (i) 至少一个烷氧基或羟基或者 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基；且

[0064]  $R^9$ 是未取代的  $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0065] 在式 (E1) 的特定实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0066] 在另一项实施方案中，提供了式 (E2) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物，

[0067]



[0068] 其中：

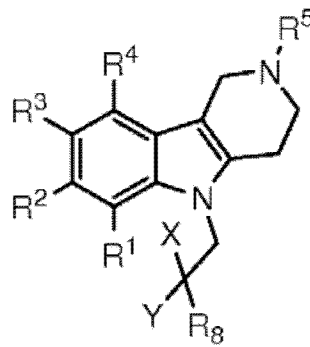
[0069]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

[0070]  $R^8$ 是 6- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 甲基 -4- 吡啶基或者被 (i) 至少一个烷氧基或羟基或者 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基；且

[0071]  $R^9$ 是未取代的  $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0072] 还提供了式 (F1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物，

[0073]



[0074] 其中：

[0075]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

[0076]  $R^5$ 是  $\text{---CF}_3$ ， $\text{---CN}$  或  $\text{---(---)}_T\text{OH}$  其中 T 是 3 或 4；

[0077] X 是 H 或 OH；

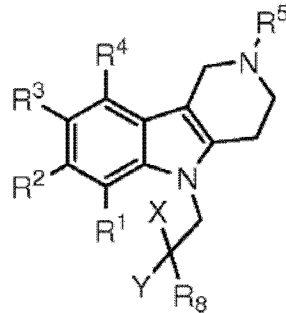
[0078] Y 是 H 或  $C_1$ - $C_8$ 烷基；且

[0079]  $R^8$ 是取代或未取代的杂芳基。

[0080] 在式 (F1) 的一个变通方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0081] 在另一项实施方案中, 提供了式 (F2) 化合物或其盐, 例如其可药用盐, 或前述化合物的溶剂化物,




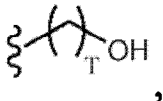
[0082]



(F2)

[0083] 其中:

[0084]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基;

[0085]  $R^5$ 是 , ,  或 , 其中 T 是 3 或 4,

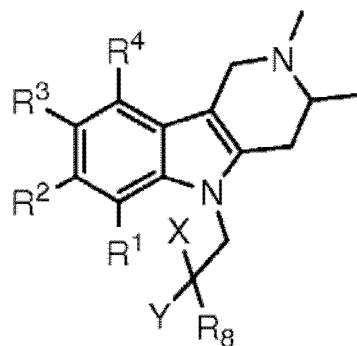
[0086] X 是 H 或 OH;

[0087] Y 是 H 或  $C_1$ - $C_8$ 烷基; 且

[0088]  $R^8$ 是取代或未取代的杂芳基。

[0089] 本文还详细描述了式 (G) 化合物或其盐, 例如其可药用盐, 或前述化合物的溶剂化物:

[0090]



(G)

[0091] 其中:

[0092]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基;

[0093]  $R^3$ 是甲基或氯, 条件是当  $R^8$ 是取代的杂芳基时  $R^3$ 是甲基;

[0094] X 是 H 或 OH;

[0095] Y 是 H 或  $C_1$ - $C_8$ 烷基; 且

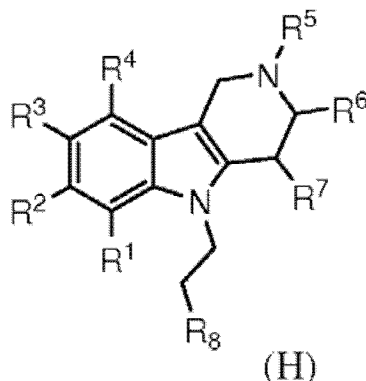
[0096]  $R^8$ 是取代或未取代的杂芳基。

[0097] 在式 (G) 的一个变通方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。



[0098] 本文还详细描述了式 (H) 化合物或其盐, 例如其可药用盐, 或前述化合物的溶剂化物:

[0099]



[0100] 其中:

[0101] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>独立地是 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>未取代的烷氧基;

[0102] R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>各自独立地是 H 或未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;且

[0103] R<sup>8</sup>是 6-取代的吡啶-3-基。

[0104] 在式 (H) 的一个变通方案中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>如式 (A) 所定义。

[0105] 本文详细描述了多种其它化合物, 包括表 1 的化合物。在一个实施方案中, 本发明化合物不包括表 1 的化合物 1-4。

[0106] 本发明还包括本文所涉及化合物的所有的盐, 例如可药用盐。可药用盐倾向于离子间相互作用而不是共价键。因此, 认为 N-氧化物不是盐。可药用盐的实例包括那些在 Berge 等人, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 1977 Jan ;66(1) :1-19 中所列出的化合物。本发明还包括所述化合物的任何或者全部的立体化学形式, 包括任何对映异构体或非对映异构体形式。除非在化学结构或命名中明确指出立体化学形式, 该结构或者命名包括所述化合物全部可能的立体异构体。本发明还包括所述化合物的全部形式, 例如所述化合物的结晶或非结晶形式。本发明还涉及包含本发明化合物的组合物, 诸如基本上纯的化合物的组合物, 所述化合物包括其特定的立体化学形式。包含以任何比例的本发明化合物的混合物的组合物也包括在本发明中, 其包括以任何比例的本发明化合物的两种或多种立体化学形式的混合物, 由此化合物的外消旋混合物、非外消旋混合物、对映体富集 (enantioenriched) 混合物和呈比例的 (scalemic) 混合物或它们的混合物也包括在内。

[0107] 本发明化合物可以以化学结构或者命名的形式来说明。基于 Beilstein's AutoNom 换算法, 化学结构和命名可以使用绘图软件产生, 例如 ChemBioDraw Ultra 11.0 (Cambridge 软件公司), 其包含从 ChemDraw 结构产生 IUPAC 标准命名的工具, 且反之亦然。

[0108] 本发明还涉及包含本发明化合物和可药用载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明化合物以及使用说明书的药盒也包含于本发明。本文详述的化合物或其可药用盐还用于制备治疗认知障碍、精神病性障碍、神经递质介导的病症或神经元病症的药物。

[0109] 在一方面, 本发明化合物用于在有需要的个体诸如人中治疗、预防以下各项中的任何一项或多项, 延缓其发作和 / 或延缓其发展: 认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和 / 或神经元病症。在一个实施方案中, 本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、

延缓其发作和 / 或延缓其发展,其中所述疾病或病症被认为调节胺能 G 蛋白偶联受体对其有益。在一个实施方案中,本发明化合物用于治疗、预防任何一种或多种疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展,其中所述疾病或病症被认为神经突向外生长和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对其有益。在另一个实施方案中,本发明化合物用于治疗、预防疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展,其中所述疾病或病症被认为调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突向外生长和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对其有益。在一个实施方案中,所述疾病或病症是认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。

[0110] 在另一个方面,本发明化合物用于在个体中改善认知功能和 / 或降低精神病效应,其包括向有需要的个体施用对改善认知功能和 / 或降低精神病效应有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。

[0111] 在另一个方面,本发明化合物用于在个体中刺激神经突向外生长和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用,其包括向有需要的个体施用对刺激神经突向外生长和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。突触损失与多种神经变性疾病和病症相关,所述疾病和病症包括阿尔茨海默病、精神分裂症、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、中风、头部损伤和脊髓损伤。刺激神经突向外生长的本发明的化合物可对这些情况有益。

[0112] 在另一个方面,本文所述的化合物用于调节胺能 G 蛋白偶联受体,其包括向有需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本文所述的化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,本发明化合物调节以下受体中的至少一种:肾上腺素能受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 和 / 或  $\alpha_{2B}$ )、血清素受体(例如, 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>和 / 或 5-HT<sub>7</sub>)、多巴胺受体(例如, D<sub>2L</sub>)和组胺受体(例如, H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 / 或 H<sub>3</sub>)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少两种:肾上腺素能受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 和 / 或  $\alpha_{2B}$ )、血清素受体(例如, 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>和 / 或 5-HT<sub>7</sub>)、多巴胺受体(例如, D<sub>2L</sub>)和组胺受体(例如, H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 / 或 H<sub>3</sub>)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少三种:肾上腺素能受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 和 / 或  $\alpha_{2B}$ )、血清素受体(例如, 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>和 / 或 5-HT<sub>7</sub>)、多巴胺受体(例如, D<sub>2L</sub>)和组胺受体(例如, H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 / 或 H<sub>3</sub>)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的每一种:肾上腺素能受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 和 / 或  $\alpha_{2B}$ )、血清素受体(例如, 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>和 / 或 5-HT<sub>7</sub>)、多巴胺受体(例如, D<sub>2L</sub>)和组胺受体(例如, H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 / 或 H<sub>3</sub>)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少一种: $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2L</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 H<sub>3</sub>。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少一种: $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 H<sub>3</sub>。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少二或三或四或五或六或七或八或九或十或十一种: $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2L</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 H<sub>3</sub>。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少二或三或四或五或六或七或八或九或十或十一种: $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>和 H<sub>3</sub>。在特定的实施方案中,调节至少多巴胺受体 D<sub>2</sub>。在另一个实施方案中,调节至少多巴胺受体 D<sub>2L</sub>。在另一项特定的实施方案中,调节至少多巴胺受体 D<sub>2</sub>和血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>。在另一个特定的实施方案中,至少多巴胺受体 D<sub>2L</sub>和血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>被调节。在又一个特定的实施方案中,至少肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 和血清素受体 5-HT<sub>6</sub>被调节。在另一个特定的实施方案中,至少肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、血清素受体 5-HT<sub>6</sub>和一种或多种血清素受体 5-HT<sub>7</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>和组胺受体 H<sub>1</sub>和 H<sub>2</sub>被调节。在

又一个特定的实施方案中,调节组胺受体  $H_1$ 。在另一个实施方案中,本发明化合物展现本文详述的任何受体调节活性,并且还刺激神经突向外生长和 / 或神经发生和 / 或增强神经营养作用。在一个实施方案中,本文详述的化合物抑制配体与组胺受体  $H_1$ 和 / 或  $H_2$ 以低于约 80%的结合,如通过合适的本领域已知的实验例如本文所述的实验测定。在另一个实施方案中,配体与组胺受体  $H_1$ 和 / 或  $H_2$ 的结合被抑制到低于约 75%、70%、65%、60%、55%或 50%中任何一种程度,如通过合适的本领域已知的实验例如本文所述的实验测定。在其它实施方案中,本文详述的化合物:(a) 以低于约 80% (其可以在不同的实施方案中为低于 75%、70%、65%、60%、55%或 50%任何之一) 的程度抑制配体与组胺受体  $H_1$ 和 / 或  $H_2$ 结合,如通过合适的本领域已知的实验例如本文所述的实验测定,并且 (b) 以高于约 80%、85%、90%、95%、100%,或者以约 85%和约 95%之间或者以约 90%和约 100%之间的程度抑制配体与多巴胺受体  $D_{2L}$ 结合,如通过合适的本领域已知的实验例如本文所述的实验测定。在其它实施方案中,本文详述的化合物:(a) 以低于约 80% (其可以在不同的实施方案中为低于 75%、70%、65%、60%、55%或 50%任何之一) 的程度抑制配体与组胺受体  $H_1$ 和 / 或  $H_2$ 结合,如通过合适的本领域已知的实验例如本文所述的实验测定,并且 (b) 以高于约 80%、85%、90%、95%、100%,或者以约 85%和约 95%之间或者以约 90%和约 100%之间的程度抑制配体与多巴胺受体  $D_2$ 结合,如通过合适的本领域已知的实验例如本文所述的实验测定。

[0113] 发明详述

[0114] 定义

[0115] 除非另外清楚说明,否则本文所用的术语“一个”、“一种”等指一个 / 种或多个 / 种。

[0116] 本文中提到的“约”某一数值或参数时包括 (并描述了) 涉及该数值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约 X”的描述包含描述“X”。

[0117] 本文使用的术语“胺能 G 蛋白偶联受体”是指参与细胞通讯的跨膜蛋白家族。胺能 G 蛋白偶联受体通过生物胺类活化,并代表 G 蛋白偶联受体超家族的一个亚类,其结构通过 7 个跨膜螺旋来表征。胺能 G 蛋白偶联受体包括但不限于肾上腺素能受体、血清素受体、多巴胺受体、组胺受体和咪唑啉受体。

[0118] 本文使用的术语“肾上腺素能受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于肾上腺素能受体或者降低或消除或增加或增强或模拟肾上腺素能受体活性的化合物。因此,“肾上腺素能受体调节剂”包括肾上腺素能受体拮抗剂和肾上腺素能受体激动剂。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体 (例如,  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 和 / 或  $\alpha_{1D}$ ) 和 / 或  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体 (例如,  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 和 / 或  $\alpha_{2C}$ ) 和 / 或降低或消除或增加或增强或模拟  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体 (例如,  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 和 / 或  $\alpha_{1D}$ ) 和 / 或  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体 (例如,  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 和 / 或  $\alpha_{2C}$ ) 的活性。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 100%,如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂降低肾上腺素能受体的活性的至少或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、

50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与没有接受肾上腺素能受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂增强肾上腺素能受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,肾上腺素能受体调节剂能够结合于肾上腺素能受体的别构位点。

[0119] 本文使用的术语“多巴胺受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于多巴胺受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺受体活性的化合物。因此,“多巴胺受体调节剂”包括多巴胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂。在一些方面,多巴胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于多巴胺-1(D<sub>1</sub>)和/或多巴胺-2(D<sub>2</sub>)受体或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺-1(D<sub>1</sub>)和/或多巴胺-2(D<sub>2</sub>)受体的活性。多巴胺D<sub>2</sub>受体分为两类:D<sub>2L</sub>和D<sub>2S</sub>,这是由单个基因通过不同的剪接而形成的。D<sub>2L</sub>受体的胞内域比D<sub>2S</sub>长。在一些实施方案中,多巴胺受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%,如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,多巴胺受体调节剂降低多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,多巴胺受体调节剂增强多巴胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中,多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,多巴胺受体调节剂能够结合于多巴胺受体的别构位点。

[0120] 本文使用的术语“血清素受体调节剂”是指且包括结合于或抑制配体结合于血清素受体或者降低或消除或增加或增强或模拟血清素受体活性的化合物。因此“血清素受体调节剂”包括血清素受体拮抗剂和血清素受体激动剂。在一些实施方案中,血清素受体调节剂以可逆的或不可逆的方式结合于或抑制配体结合于5-HT<sub>1A</sub>和/或5-HT<sub>1B</sub>和/或5-HT<sub>2A</sub>和/或5-HT<sub>2B</sub>和/或5-HT<sub>2C</sub>和/或5-HT<sub>3</sub>和/或5-HT<sub>4</sub>和/或5-HT<sub>6</sub>和/或5-HT<sub>7</sub>受体或者降低或消除或增加或增强或模拟5-HT<sub>1A</sub>和/或5-HT<sub>1B</sub>和/或5-HT<sub>2A</sub>和/或5-HT<sub>2B</sub>和/或5-HT<sub>2C</sub>和/或5-HT<sub>3</sub>和/或5-HT<sub>4</sub>和/或5-HT<sub>6</sub>和/或5-HT<sub>7</sub>受体的活性。在一些实施方案中,血清素受体调节剂抑制配体结合的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%,如在本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受血清素受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,血清素受体调节剂降低血清素受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受血清素受体调节剂的其他个体中的相应

的活性相比,血清素受体调节剂增强血清素受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中,血清素受体调节剂能够结合于血清素受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,血清素受体调节剂能够结合于血清素受体的别构位点。

[0121] 本文使用的术语“组胺受体调节剂”是指且包括降低或消除或增加或增强组胺受体活性的化合物。因此“组胺受体调节剂”包括组胺受体拮抗剂和组胺受体激动剂。在一些实施方案中,组胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式降低或消除或增加或增强组胺受体的活性。在一些实施方案中,与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受组胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,组胺受体调节剂降低组胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受组胺受体调节剂的其他个体中的相应的活性相比,组胺受体调节剂增强组胺受体的活性的至少约或约以下各值中的任何一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中,组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的活性位点(例如,配体的结合位点)。在一些实施方案中,组胺受体调节剂能够结合于组胺受体的别构位点。

[0122] 除非另外清楚地说明,否则本文使用的术语“个体”是指哺乳动物,包括但不限于人类。个体包括但不限于人类、牛类动物(bovine)、灵长类动物、马类动物(equine)、犬科动物(canine)、猫科动物(feline)、猪类动物(porcine)和绵羊类动物(ovine)。因而,本发明可用于人类药物及兽医范畴,其包括用于农业动物和家庭宠物。所述个体可以是已被诊断为或疑似患有认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症的人类。所述个体可以是表现出与认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症有关的一种或多种症状的人类。所述个体可以是具有与认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症有关的突变基因或异常基因的人类。所述个体可以是由于遗传学或其他原因而易于罹患认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症的人类。

[0123] 本文使用的“治疗”是指一种获得有利结果或期望的结果、例如临床结果的方法。

[0124] 本发明中,有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与疾病或病症相关的症状和/或减轻与疾病或病症相关的症状程度和/或预防与疾病或病症相关的症状恶化。在一个实施方案中,有利的或期望的临床结果包括但不限于缓解与认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症相关的症状和/或减轻所述症状程度和/或预防所述症状恶化。优选地,使用本发明化合物或其可药用盐治疗疾病或病症没有副作用或副作用少于与目前可用于所述疾病或病症的疗法相关的副作用,和/或改善个体的生活质量。

[0125] 本文使用的“延缓”疾病或病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和/或推迟所述疾病或病症的发展。这种延缓可以是改变时间长度,其取决于病史和/或接受治疗的个体。对本领域技术人员而言显而易见的是,在未发展为所述疾病或病症的个体中充分的或显著的延缓实际上可以包括预防。例如,“延缓”阿尔茨海默病发展的方法是指与不使

用该方法相比,降低在给定时限内疾病发展可能性的方法和 / 或降低在给定时限内疾病的程度的方法。这种比较通常基于临床研究,使用统计学上具有显著意义的数目的研究对象。例如,使用标准的临床技术诸如常规神经学检查、患者诊视、神经成像、检测血清中或脑脊液中特定蛋白(例如淀粉样肽和 Tau)的水平变化、计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI)可检测阿尔茨海默病的发展。本领域已知针对其他疾病和病症的类似的技术。发展还指开始时可能检测不到的疾病进展,且包括出现、复发和发作。

[0126] 本文使用的“有风险”的个体是指有发展为能用本发明化合物治疗的认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症的风险的个体。“有风险”的个体在本文所述治疗方法之前可能罹患或可能未罹患可检测到的疾病或病症,可能表现出或可能未表现出可检测到的疾病。“有风险”是指个体具有一种或多种所谓的风险因素,这些风险因素是与疾病或病症的发展具有相关性的可测量参数,且为本领域所知。具有一种或多种这些风险因素的个体与不具有这些风险因素的个体相比,发展为所述疾病或病症的概率更高。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、既往病史、前体疾病的存在、基因(即遗传)因素和环境暴露。例如有罹患阿尔茨海默病风险的患者包括例如其亲属有罹患该病的人和通过基因标志或生化标志分析被确定为有风险的人。患阿尔茨海默病的风险的基因标志包括 APP 基因的突变,特别是分别被称为哈迪(Hardy)突变和瑞典(Swedish)突变的 717 位突变和 670 和 671 位突变(Hardy, Trends Neurosci., 20:154-9, 1997)。其它风险指标有早老素基因(例如 PS1 或 PS2)突变、ApoE4 等位基因、阿尔茨海默病家族史、高胆固醇血症和 / 或动脉粥样硬化。对于其他疾病和病症的其他的此类因素也是本领域所知的。

[0127] 本文使用的术语“促 - 认知(pro-cognitive)”包括但不限于一种或多种心理过程(诸如记忆、注意力、感知和 / 或思维)的改善,其可通过本领域已知的方法评价。

[0128] 本文使用的术语“神经营养”效应包括但不限于增强神经元功能如生长、存活和 / 或神经递质合成的效应。

[0129] 本文使用的术语“认知障碍”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经元结构和 / 或功能的进行性损失(包括神经元死亡)或与上述有关的疾病和病症,且其中所述障碍的主要特征是认知(例如,记忆、注意力、感知和 / 或思维)的损伤。这些障碍包括病原体 - 诱导的认知功能障碍,例如 HIV 相关的认知功能障碍和莱姆病相关的认知功能障碍。认知障碍的实例包括阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、孤独症、轻度认知损害(MCI)、中风、创伤性脑损伤(TBI)和与年龄相关的记忆损害(AAMI)。

[0130] 本文使用的术语“精神病性障碍”涉及且是指被认为或确实引起异常思维和感知的精神疾病或病症。精神病性障碍以脱离现实为特征,可伴随有妄想、幻觉(是指缺乏外界刺激作用的情况下在有意识和清醒状态的感知,其具有真实的感知的特性,在这种情况下这些感知生动、明显,且位于外部客观空间)、人格改变和 / 或思维混乱。其他的常见症状包括反常或古怪的行为,以及社会交往困难和进行日常活动的的能力损伤。示例性的精神病性障碍为精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑和抑郁。

[0131] 本文使用的术语“神经递质 - 介导的障碍”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经递质诸如组胺、血清素、多巴胺、去甲肾上腺素水平异常或胺能 G 蛋白偶联受体功能损伤或与上述有关的疾病或病症。示例性的神经递质 - 介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经

病、过敏性疾病和牵涉于老化保护 (geroprotective) 活性的疾病, 诸如年龄相关的掉发 (脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍 (白内障)。异常的神经递质水平与众多疾病和病症相关, 其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知损害、精神分裂症、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和多种过敏性疾病。

[0132] 本文使用的术语“神经元病症”涉及且是指被认为或确实牵涉于神经元细胞死亡和 / 或神经元功能损伤或神经元功能降低或与上述有关的疾病或病症。示例性的神经元病症包括神经变性疾病和障碍诸如阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、帕金森病、犬认知功能障碍综合征 (CCDS)、路易小体病 (Lewy body disease)、门克斯病、威尔逊病、克雅氏病、法尔病 (Fahr disease)、与脑循环有关的急性或慢性病症诸如缺血性或出血性中风或其它的脑出血性损伤、年龄相关的记忆损害 (AAMI)、轻度认知损害 (MCI)、与创伤有关的轻度认知损害 (MCI)、脑震荡后综合征、创伤后应激障碍、辅助化学疗法、创伤性脑损伤 (TBI)、神经元死亡介导的眼部疾病、黄斑变性、年龄有关的黄斑变性、孤独症 (包括孤独症谱系障碍)、阿斯伯格综合征和雷特综合征、撕脱损伤、脊髓损伤、重症肌无力、吉兰巴雷综合征、多发性硬化、糖尿病性神经病、纤维肌痛、与脊髓损伤相关的神经病、精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑或抑郁。

[0133] 本文使用的术语“神经元”表示具有外胚层胚胎起源的细胞, 其来源于动物神经系统的任何部分。神经元表达很具有特征性的神经元特异性标记物, 包括神经丝蛋白、NeuN (神经元核标记物)、MAP2 和 III 类微管蛋白。作为神经元包括的是例如海马神经元、皮质神经元、中脑多巴胺能神经元、脊髓运动神经元、感觉神经元、交感神经元、中隔胆碱能神经元和小脑神经元。

[0134] 本文使用的术语“神经突向外生长”或“神经突活化”是指已存在的神经元突起 (例如, 轴突和树突) 的延伸和新的神经元突起 (例如, 轴突和树突) 的生长或萌发。神经突向外生长或神经突活化可改变神经连接性, 导致建立新的突触或重塑已存在的突触。

[0135] 本文使用的术语“神经发生”是指从未分化的神经元祖细胞产生新的神经细胞, 所述神经祖细胞也称为多能神经干细胞。神经发生有效地产生新的神经元、星形细胞、神经胶质、神经膜细胞、少突胶质细胞和 / 或其他神经细胞系。虽然神经发生持续至生命后期, 但其大量出现在人类发育的早期, 特别是在成人脑中的某些局限的区域。

[0136] 本文使用的术语“神经连接性”是指有机体中神经元之间的连接 (“突触”) 的数目、类型和性质。突触在神经元之间、在神经元和肌肉之间 (“神经肌肉接头”) 以及神经元和其他生物结构 (包括内部器官、内分泌腺等) 之间形成。突触具有特化的结构, 神经元通过突触向彼此和非神经元细胞、肌肉、组织和器官传递化学或电信号。影响神经连接性的化合物可通过建立新的突触 (例如, 通过神经突向外生长或神经突活化) 或通过改变或重塑已存在的突触来起作用。突触的重塑是指在特定突触处传递的信号的性质、强度或类型的改变。

[0137] 本文使用的术语“神经病”是指特征为神经系统的运动、感觉和自主神经元的功能和 / 或结构改变的病症, 其由神经系统的原发病灶或其他功能障碍引发或导致。周围神经病的类型包括多神经病、单神经病、多发性单神经炎和自主神经病。最常见的形式是 (对称的) 多发性周围神经病, 其主要影响脚和腿。神经根病牵涉脊神经根, 但是如果还牵涉周围

神经,则使用术语神经根神经病。神经病的形式可通过病因或牵涉的主要纤维的大小而进一步细分,例如大纤维或小纤维周围神经病。中枢神经病性疼痛可出现于脊髓损伤、多发性硬化和某些中风以及纤维肌痛。神经病可伴随虚弱、自主性改变和感觉改变的不同组合。也可看到肌肉块的丧失或肌束自发性收缩,一种特定的细微的肌肉颤搐。感觉性症状包括感觉的丧失和“正性”现象(包括疼痛)。神经病与多种病症相关,包括糖尿病(例如,糖尿病性神经病)、纤维肌痛、多发性硬化和带状疱疹感染以及脊髓损伤和其他类型的神经损伤。

[0138] 本文使用的术语“阿尔茨海默病”是指变性的脑部疾病,其临床特征是进行性记忆缺失、意识错乱、行为问题、不能自理、逐步的体质恶化并最终死亡。该疾病在组织学上的特征是神经炎性斑块,其主要发现在联络皮质、边缘系统和基底神经节。这些斑块的主要组成是淀粉样  $\beta$  肽(A $\beta$ ),其是  $\beta$  淀粉样前体蛋白( $\beta$  APP 或 APP)的裂解产物。APP 是 I 型跨膜糖蛋白,其包含一个大的异位 N-末端结构域、一个跨膜结构域和一个小的细胞质 C-末端尾部。染色体 21 上的单 APP 基因的转录物的选择性剪接产生若干氨基酸数目不同的同工型。A $\beta$  显示在阿尔茨海默病的神经病理学中具有主要的作用。已证明该疾病的家族型与 APP 和早老素基因中的突变的联系(Tanzi 等,1996, *Neurobiol. Dis.*, 3: 159-168;Hardy,1996, *Ann. Med.*, 28:255-258)。在这些基因中的与疾病相关的突变导致 A $\beta$  的 42-氨基酸形式的产生增加,其是在淀粉样斑块中发现的主要形式。还已报道线粒体功能障碍是阿尔茨海默病的重要成分(Bubber 等, *Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic Implications*(在阿尔茨海默脑中的线粒体异常:机理推断), *Ann Neurol*, 2005, 57(5), 695-703;Wang 等, *Insights into amyloid- $\beta$ -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease*(对在阿尔茨海默病中淀粉样蛋白  $\beta$  诱导的线粒体功能障碍的研究), *Free Radical Biology & Medicine*, 2007, 43, 1569-1573; Swerdlow 等, *Mitochondria in Alzheimer's disease*(阿尔茨海默病中的线粒体), *Int. Rev. Neurobiol.*, 2002, 53, 341-385; 和 Reddy 等, *Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?*(线粒体在阿尔茨海默病中是关键性的吗?), *Brain Res Rev.* 2005, 49(3), 618-32)。已提出线粒体功能障碍具有与神经元功能(包括神经递质合成和分泌)和活力的病因关系。因此,稳定线粒体的化合物可对阿尔茨海默病患者具有有益的作用。

[0139] 本文使用的术语“亨廷顿病”是指致命的神经病学疾病,其临床特性是诸如不由自主的运动、认知损伤或丧失认知功能和广谱的行为障碍的症状。亨廷顿病伴随的常见运动症状包括舞蹈症(非自主的扭动和痉挛)、笨拙和走路、说话(例如,表现出言语不清)和吞咽能力的进行性丧失。其他亨廷顿病症状可包括认知症状诸如用脑速度、注意力和短期记忆丧失和/或行为症状,所述行为症状可包括人格改变、抑郁、易激惹、情感爆发和情感淡漠症。临床症状通常出现在生命的第四或第五个十年。亨廷顿病是破坏性的且通常长期的疾病,通常在症状出现后约 10-20 年死亡。亨廷顿病通过编码称为突变亨廷顿蛋白(mutant huntingtin protein)的异常蛋白的突变的或异常的基因而遗传;突变亨廷顿蛋白造成许多不同的脑区域中神经元变性。所述变性集中在位于基底神经节的神经元、在脑的深部控制许多重要功能(包括协调活动)的结构、以及在脑或皮质外表面上的神经元,其控制思维、感知和记忆。

[0140] 本文所用的“肌萎缩侧索硬化”或“ALS”表示进行性神经变性疾病,其侵袭上位运



动神经元（脑中的运动神经元）和 / 或下位运动神经元（脊髓中的运动神经元）并导致运动神经元死亡。本文所用的术语“ALS”包括本领域中已知的 ALS 的所有分类，其包括但不限于典型的 ALS（通常侵袭下位和上位运动神经元）、原发性侧索硬化（PLS，通常仅侵袭上位运动神经元）、进行性延髓麻痹（PBP 或延髓发作，其是 ALS 的一种型式，其通常始于吞咽、咀嚼和说话困难）、进行性肌萎缩（PMA，通常仅侵袭下位运动神经元）和家族性 ALS（一种遗传性的 ALS 型式）。

[0141] 本文使用的术语“帕金森病”是指其中个体经历一种或多种与帕金森病相关的症状的任何医学病症，诸如（但不限于）以下一种或多种症状：休息性震颤、齿轮样强直、运动迟缓、姿势反射损伤、对 L-多巴治疗具有良好响应的症状、没有显著的动眼神经麻痹、小脑或锥体束征、肌萎缩、运动障碍和 / 或言语障碍。在一个特定的实施方案中，本发明用于治疗多巴胺能功能障碍相关的病症。在一个特定的实施方案中，患有帕金森病的个体在突触核蛋白、parkin 或 NURR1 核酸（其与帕金森病相关）中具有突变或多态性。在一个实施方案中，患有帕金森病的个体的核酸表达有缺陷或降低或核酸发生突变，所述核酸调节多巴胺能神经元的发育和 / 或存活。

[0142] 本文使用的术语“犬认知功能障碍综合征”或“CCDS”是指年龄相关的精神功能恶化，其特征是影响患病的犬科动物正常发挥功能的能力的多重认知损伤。与 CCDS 相关的认知能力的降低不能完全归因于通常的医学病症诸如瘤形成、感染、感觉损伤或器官衰竭。犬科动物诸如狗中 CCDS 的诊断通常是排除的诊断，其基于彻底的行为和医疗史以及与其他疾病过程无关的 CCDS 临床症状的存在。主人对在行为上与年龄相关的变化的观察是用于发现年老的家养狗中可能的 CCDS 发作的实用方法。可使用许多实验室的认知任务来帮助诊断 CCDS，同时可以使用血细胞计数、化学仪器和尿液分析来排除其他可能与 CCDS 的临床症状相似的潜在疾病。CCDS 的症状包括记忆损失（在家养狗中其可由定向障碍和 / 或意识错乱而证明）、与家庭成员之间的互动和 / 或问候行为减少或改变、睡眠 - 醒来循环改变、活动水平降低和家庭训练丧失或频繁的、不适当的排泄。患 CCDS 的犬科动物可显示出一种或多种以下的临床或行为症状：食欲降低、对环境的察觉降低、识别熟悉位置、人或其他动物的能力降低、听力减退、上下楼梯的能力降低、对孤独的耐受性降低、强迫行为或重复行为或习惯的发展、转圈、震颤或摇动、定向障碍、活动水平降低、睡 - 醒循环异常、家庭训练丧失、对家庭成员的反应性降低或改变、以及问候行为的降低或改变。CCDS 可显著影响患病的犬科动物的健康和快乐。而且，当 CCDS 加重和其症状变得更加严重时，由患该疾病的宠物带来的伙伴关系的益处会变得更少。

[0143] 本文使用的术语“年龄相关的记忆损害”或“AAMI”是指可鉴定为整体衰退量表（GDS）上的 GDS 2 期的病症（Reisberg 等（1982）*Am. J. Psychiatry* 139:1136-1139），GDS 将衰老过程和进行性变性痴呆分为七个主要的阶段。GDS 的第一期是其中在任何年龄的个体既没有认知损害的主诉也没有损害的客观证据的阶段。认为这些 GDS 1 期患者是正常的。GDS 的第二期适用于那些通常年龄较大的人，其抱怨记忆和认知功能的困难，诸如想不起名字，而其在五或十年前可以做到，或者想不起他们把东西放在何处，而其在五或十年前可以做到。这些主诉在其他正常的老人中显得非常常见。AAMI 是指 GDS 2 期的人，其在神经生理学上可不同于正常且没有主诉的老人（即 GDS 1 期）。例如，已发现，AAMI 个体在计算机分析的 EEG 上相比 GDS 1 期老人在电生理上更慢（Prichep, John, Ferris, Reisberg

等. (1994) *Neurobiol. Aging* 15 :85-90)。

[0144] 本文使用的术语“轻度认知损害”或“MCI”是指一种类型的认知障碍,其特征是认知功能比对正常的与年龄相关的衰退而言通常所显示的那样更加显著的恶化。因此,患MCI的老人或年龄大的人在进行复杂的日常工作和学习时比正常情况有更大的困难,但不存在阿尔茨海默病患者中典型的不能进行正常的日常社交和 / 或专业职能,或最终导致痴呆的其他相似的神经变性病症。MCI 的特征是轻微的、临床上明显的在认知、记忆和发挥功能中的缺陷等损害,其级别不足以符合阿尔茨海默病或其他痴呆的诊断标准。MCI 还包括损伤相关的 MCI,所述损伤相关的 MCI 在本文定义为由某些类型的损伤导致的认知损害,诸如神经损伤(例如战场损伤,包括脑震荡后综合征等)、神经毒性的治疗(即,导致“化疗脑”的辅助化学疗法等)和由于物理性损伤或其他神经变性引起的组织损伤,其独立于且不同于由中风、缺血、出血性损伤、钝性力量创伤等导致的轻度认知损害。

[0145] 本文使用的术语“创伤性脑损伤”或“TBI”是指由突发性创伤导致的脑损伤,诸如击打或震摇或穿透性头部外伤,其破坏脑功能或破坏大脑。TBI 的症状的范围可以从轻度、中度至重度,且可显著影响许多认知的(语言和交流、信息加工、记忆和感知技能缺陷)、身体的(离床活动、平衡、协调、精细运动、力量和忍耐性)和心理学的技能。

[0146] “神经元死亡介导的眼部疾病”是指眼部疾病,其中在整体上或部分牵涉神经元的死亡。所述疾病可涉及光感受器的死亡。所述疾病可涉及视网膜细胞的死亡。所述疾病可涉及眼神经通过细胞凋亡而死亡。具体的神经元死亡介导的眼部疾病包括但不限于黄斑变性、青光眼、色素性视网膜炎、先天性静止性夜盲症(小口氏病)、儿童期发作的严重视网膜营养性萎缩、莱伯先天性黑朦、巴-比综合征、厄舍尔综合征、视神经病变导致的失明、莱伯遗传性视神经病、色盲和 Hansen-Larson-Berg 综合征。

[0147] 本文使用的术语“黄斑变性”包括本领域已知的所有形式和分类的黄斑变性,其包括但不限于特征为与布鲁赫膜、脉络膜、神经视网膜和 / 或视网膜色素上皮异常有关的进行性中心视力丧失的疾病。因此该术语包括诸如 年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 以及罕见的较早发病的营养不良(在一些情况下其可在生命的首个十年中被检测到)的病症。其他黄斑病变包括北卡罗莱纳黄斑营养不良、索斯比眼底营养不良、施塔加病、图形样营养不良 (pattern dystrophy)、贝斯特病和 Malattia Leventinese。

[0148] 本文使用的术语“孤独症”是指一种脑发育障碍,其损害社会交往和沟通并导致有限的和重复的行为,通常出现在婴儿期或童年早期。认为该认知和行为缺陷是部分由神经连接性改变而导致的。孤独症包括有时称为“孤独症谱系障碍”的相关的障碍以及阿斯珀格综合征和雷特综合征。

[0149] 本文使用的术语“神经损伤”是指对神经的物理性损伤,诸如撕脱损伤(即,神经已被撕裂或拉开之处)或脊髓损伤(即,白质或向脑传送感觉和运动信号和从脑传出感觉和运动信号的有髓鞘神经纤维束的损伤)。许多原因可导致脊髓损伤的出现,包括物理性创伤(即,车祸、运动损伤等)、侵犯脊柱的肿瘤、发育障碍,诸如脊柱裂等。

[0150] 本文使用的术语“重症肌无力”或“MG”是指非认知性的神经肌肉障碍,其是由免疫介导的骨骼肌的神经肌肉接头的乙酰胆碱受体的损失导致的。临床上,在约三分之二的患者中 MG 通常首先以偶然的肌无力出现,在眼外肌中最常见。这些最初的症状最终恶化,造成眼睑下垂(上睑下垂症)和 / 或复视,常常使得患者去寻求医疗帮助。最后,许多患者

发展成全身性肌无力,其可能每周、每日或甚至更频繁地波动。全身性的 MG 常常影响控制面部表情、咀嚼、说话、吞咽和呼吸的肌肉;在近期的治疗进展之前,呼吸衰竭是最常见的死因。

[0151] 本文使用的术语“吉兰巴雷综合征”是指非认知障碍,其中身体的免疫系统攻击部分周围神经系统。该病症首先的症状包括腿部不同程度的无力或刺痛感。在许多情况下所述无力和刺痛感扩散至胳膊和上身。这些症状可在强度上增加,直至某些肌肉完全不能使用,且当严重时,患者几乎完全瘫痪。在这些情况下所述病症是威胁生命的——潜在地干扰呼吸且有时干扰血压或心率,并且认为所述疾病在医学上是紧急的。然而大部分患者从甚至最严重的吉兰巴雷综合征中得到恢复,但有些继续具有某种程度的 无力。

[0152] 本文使用的术语“多发性硬化”或“MS”是指自身免疫病症,其中免疫系统攻击中枢神经系统 (CNS),导致神经元脱髓鞘。其可导致多种症状,其中许多是非认知性的,且常常发展为身体残疾。MS 侵袭称为白质的脑和脊髓的区域。当完成加工处理时,白质细胞在灰质区域和身体的其余部分之间传送信号。更具体而言,MS 破坏少突胶质细胞,其是承担创建和维持脂肪层(称为髓鞘)作用的细胞,髓鞘帮助神经元携带电信号。MS 导致薄的或完全丧失的髓磷脂,并且偶尔切断(横断)神经元的延长部分或轴突。当丢失髓磷脂时,神经元不再能有效地传导其电信号。所述疾病可伴随几乎任何神经病学症状。MS 呈现若干种形式,其中新的症状以不连续的发作(复发的形式)出现或随时间慢慢累积(进行性的形式)而出现。大部分人首先被诊断具有复发-缓解型 MS,但在数年后发展为继发进行性 MS(SPMS)。在各次发作之间,症状可能完全消失,但是持久的神经病学问题常常持续存在,尤其当疾病进展时。

[0153] 本文使用的术语“精神分裂症”是指慢性的精神障碍,其特征是一种或多种阳性症状(例如,妄想和幻觉)和/或阴性症状(例如,情感迟滞和缺乏兴趣)和/或混乱症状(例如,思维和语言瓦解或感知和行为混乱)。本文所使用的精神分裂症包括本领域中已知的精神分裂症的所有形式和分类,其包括但不限于紧张型、青春型、混乱型、偏执型、残余型或未定型精神分裂症和缺陷综合征和/或在 美国精神病协会:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神障碍的诊断和统计手册),第四版,华盛顿,2000 或在 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(疾病和相关健康问题的国际统计分类)中所描述的那些,或其他本领域技术人员已知的那些。

[0154] “精神分裂症相关的认知损害”或“CIAS”包括在注意力、工作记忆、语言学习和问题解决中的神经心理学缺陷。认为这些缺陷与功能状态(例如社会行为、工作表现和日常生活活动)的损害相关联。

[0155] 本文使用的术语“老化保护活性”或“老化保护剂”表示通过降低并不威胁生命但与老化过程有关且对老人而言是典型的病理或状况的量和/或强度的水平,来减慢老化和/或延长生命和/或提高或改善生活质量的生物活性。并不威胁生命但与老化过程有关的病理或状况包括这样的病理或状况,如失明(白内障)、有皮肤毛发的皮肤(dermatohairy integument)的退化(脱发)和由于肌肉和/或脂肪细胞的死亡导致的年龄相关的体重降低。

[0156] 如本文所使用的,注意缺陷多动障碍(ADHD)是表现在学龄儿童中最常见的儿童

神经心理学病症,影响着该群体中约 5-8%的儿童。ADHD 是指最初在儿童期表现,且通过活动过度、搏动性和 / 或注意力不集中来表征的慢性病症。ADHD 的特征是通过对相同发育水平或阶段的个体进行观察相比更加极端的注意力不集中和 / 或搏动性 - 活动过度的持续模式。相当重要的证据来自家族和双胞胎研究,即 ADHD 具有显著的遗传组分。认为该病症是缘于环境的相互作用以及遗传因素。ADHD 包括全部已知的 ADHD 类型。例如, Diagnostic & Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV) 鉴定了三种 ADHD 亚型:(1) ADHD, 结合型,其特征在于同时具有注意力不集中和活动过度 - 搏动性症状;(2) ADHD, 主要注意力不集中型,其特征在于注意力不集中,但没有活动过度 - 搏动性症状;以及 (3) ADHD, 主要活动过度 - 搏动性型,其特征在于活动过度 - 搏动性,但没有注意力不集中症状。

[0157] 如本文所用的,注意缺陷障碍 (ADD) 是指处理神经刺激的障碍,其特征在于注意涣散和搏动性,其可以导致行为的不能控制,且可以损害个体的社交、学术或职业功能和发展。ADD 可以通过已知方法诊断,其可以包括观察行为和诊断性访谈技术。

[0158] 本文使用的术语“过敏性疾病”是指免疫系统的病症,其特征是过度活化的肥大细胞和嗜碱性细胞和产生 IgE 免疫球蛋白,导致强烈的免疫应答。其代表了对称为过敏原的环境物质的超敏反应的一种形式,且是获得性疾病。常见的过敏性反应包括湿疹、荨麻疹、枯草热、哮喘、食物过敏、对蜇刺昆虫诸如黄蜂和蜜蜂的毒液的反应。过敏性反应伴随着组胺的过度释放,且因此可用抗组胺剂来治疗。

[0159] 用于本文的术语“联合治疗”是指包括两种或更多种不同的化合物的治疗。因而,一方面提供了包含本文详述的化合物和另一种化合物的联合治疗。在一些实施方案中,联合治疗任选地包括一种或多种可药用载体或赋形剂、非药物活性化合物和 / 或惰性物质。在多个实施方案中,与施用单独的本发明化合物相比采用联合治疗的治疗方案可产生累加的或甚至是协同的(例如,大于累加)效果。在一些实施方案中,与各化合物单独治疗通常使用的量相比,每一种化合物作为联合治疗的一部分而使用的量较少。优选地,使用联合治疗与单独使用单个的化合物中的任何一种相比获得相同的或更大的治疗益处。在一些实施方案中,与单独的化合物或单独治疗通常使用的量相比,在联合治疗中使用较少的量(例如,较低的剂量或较低频率的给药方案)的化合物会达到相同的或更大治疗益处。优选地,较少剂量的化合物的使用导致减少该化合物伴随的一种或多种副作用的数量、严重性、频率和 / 或持续时间。

[0160] 本文使用的术语“有效量”是指结合其功效和毒性参数并且根据执业专业知识判断在给定的治疗形式中应该是有效的本发明化合物的量。根据现有技术的理解,有效量可以是一个或多个剂量,例如获得期望的治疗终点可能需要单剂量或多个剂量。有效量可以放在施用一种或多种治疗剂的情况中考虑,而且如果与一种或多种其它治疗剂组合可能获得或获得期望结果或有利结果,则可认为单个治疗剂是给出了有效量的。由于各化合物之间产生联合的作用(例如累加作用或协同作用),共同施用的任一化合物的合适剂量可任选地减少。

[0161] 用于本文的“单位剂型”是指适合作为单位剂量的物理上分离的单位,每个单位包含计算出的用来产生所需治疗作用的预定量的活性成分以及所需的药用载体。单位剂型可包含单一或联合治疗。

[0162] 本文使用的术语“控释”是指其中药物不被立即释放的含药制剂或它的一部分,例

如,“控释”制剂的施用不会导致药物立即释放至吸收池中。该术语包括设计用来在延长的时间段内逐步释放药物化合物的储库制剂。控释制剂可包括多种药物递送系统,通常包括将药物化合物与具有所需释放特性(例如,pH-依赖的或非-pH-依赖的溶解度、水溶性的不同程度等)的载体、聚合物或其他化合物混合,并依据所需递送途径配制该混合物(例如,包衣胶囊、可植入贮库、含注射溶液的生物可降解胶囊等)。

[0163] 用于本文的“可药用”或“药理学可接受”是指在生物学或在其它方面不属于不期望的材料,例如所述材料可以掺入施用于患者的药物组合中而不会引起任何显著的不期望的生物学后果或与该组合中包含的任何其它组分发生有害相互作用。可药用载体或赋形剂优选已满足毒理学检测和制药检测的和/或收录于美国FDA编撰的《惰性成分指南》中的必需标准。

[0164] “可药用盐”是那些保留了游离(非盐)化合物的至少一些生物活性且能作为药物或药物制剂施用于个体的盐。这些盐例如包括:(1)酸加成盐,与无机酸形成,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或与有机酸形成,所述有机酸诸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等;(2)当本发明化合物中的酸性质子被金属离子代替所形成的盐,所述金属离子例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;或与有机碱配位所形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。可药用盐进一步的实例包括在 Berge 等, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 1977 年 1 月;66(1):1-19 中所列出的那些。可药用盐能在制备过程中在原位制备,或通过单独地分别将纯化的游离酸或游离碱形式的本发明化合物分别与适合的有机或无机碱或酸反应,并在接着的纯化步骤中将由此形成的盐分离。应当理解,提及的可药用盐包括溶剂加成形式或其结晶形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂,且其经常在结晶过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或当溶剂是醇是形成醇化物。多晶型物包括一个化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的 X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学或电学性质、稳定性和溶解度。多种因素诸如重结晶溶剂、结晶速度和贮存温度可引起单个晶形占优势。

[0165] 用于本文的术语“赋形剂”是指可用于生产药物或药剂(诸如包含作为活性成分的本发明化合物的片剂)的惰性或无活性物质。术语赋形剂可包括多种物质,其非限制性的包括用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/包囊助剂、霜剂或洗剂、润滑剂、用于胃肠外施用的溶液、用于咀嚼片的物质、甜味剂或矫味剂、助悬剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如,卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣包括例如,醋酐纤维素、乙基纤维素、胶凝糖胶、麦芽糖糊精、肠溶衣等;压缩/包囊助剂包括例如,碳酸钙、右旋糖、果糖 dc(dc = “可直接压缩的”)、蜂蜜 dc、乳糖(无水或一水合物;任选地与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉 dc、蔗糖等;崩解剂包括例如,交联羧甲纤维素钠、胶凝糖胶、淀粉羟乙酸钠等;霜剂或洗剂包括例如,麦芽糖糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如,硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等;用于咀嚼片的物质包括例如,右旋糖、果糖 dc、乳糖(一水合物、任选地与阿司帕坦或纤维素组合)等;助悬剂/胶凝剂包括例如,角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括例如,阿司帕坦、右旋糖、果糖 dc、山梨醇、蔗糖 dc 等;且湿法制粒剂包括例如,碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0166] “烷基”是指且包括饱和的直链、支链或环状一价烃结构及其组合。具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子 (“ $C_1-C_{20}$ 烷基”) 的那些烷基。更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子 (“ $C_1-C_8$ 烷基”) 的那些烷基。当提及具有特定数目的碳的烷基时,意在包括和描述所有具有该数目碳的几何异构体;因而,例如,“丁基”意在包括正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基和环丁基;“丙基”包括正-丙基、异-丙基和环丙基。该术语通过以下基团举例说明:诸如甲基、叔-丁基、正-庚基、辛基、环己基甲基、环丙基等。环烷基是烷基的一个亚组且能形成一个环如环己基或多个环如金刚烷基。包含超过一个环的环烷基可以是稠合的、螺环的或桥联的或是其组合。优选的环烷基是具有 3 至 13 个环碳原子的饱和环烃。更优选的环烷基是具有 3 至 7 个环碳原子 (“ $C_3-C_7$ 环烷基”) 的饱和环烃。还包括具有 3-8 个环碳原子的饱和环烃 (“ $C_3-C_8$ 环烷基”)。环烷基的实例包括金刚烷基、十氢萘基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0167] “亚烷基”是指与烷基相同但具有二价的基团。亚烷基的实例包括亚甲基 ( $-CH_2-$ )、亚乙基 ( $-CH_2CH_2-$ )、亚丙基 ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 和亚丁基 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 等。

[0168] “烯基”是指具有至少一个烯属不饱和位点(即,具有至少一个式  $C=C$  基团)且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 2 至 8 个碳原子的不饱和烃基团。烯基的实例包括但不限于  $-CH_2-CH=CH-CH_3$  和  $-CH_2-CH_2-$  环己烯基,其中后者的乙基可在环上任何可用的位置上连接于环己烯基。

[0169] 环烯基是烯基的亚组,且可以包含一个环,例如环己基,或者多个环,例如降冰片烯基。更加优选的环烯基是具有 3-8 个环碳原子 (“ $C_3-C_8$ 环烯基”) 的不饱和环烃。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0170] “炔基”是指具有至少一个炔属不饱和位点(即,具有至少一个式  $C\equiv C$  基团)且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 3 至 8 个碳原子的不饱和的烃基团。包含具有 2-8 个碳原子的炔基等。

[0171] “被取代的烷基”是指具有 1 至 5 个取代基的烷基,所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、烷硫基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0172] “被取代的烯基”是指具有 1 至 5 个取代基的烯基,所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0173] “被取代的炔基”是指具有 1 至 5 个取代基的炔基,所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、烷硫基、被取代的或

未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0174] “酰基”是指  $\text{H-C(O)-}$ 、烷基  $\text{-C(O)-}$ 、被取代的烷基  $\text{-C(O)-}$ 、烯基  $\text{-C(O)-}$ 、被取代的烯基  $\text{-C(O)-}$ 、炔基  $\text{-C(O)-}$ 、被取代的炔基  $\text{-C(O)-}$ 、芳基  $\text{-C(O)-}$ 、被取代的芳基  $\text{-C(O)-}$ 、杂芳基  $\text{-C(O)-}$ 、被取代的杂芳基  $\text{-C(O)-}$ 、杂环  $\text{-C(O)-}$  和被取代的杂环  $\text{-C(O)-}$ ，其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环如本文所定义。

[0175] “酰氧基”是指  $\text{H-C(O)O-}$ 、烷基  $\text{-C(O)O-}$ 、被取代的烷基  $\text{-C(O)O-}$ 、烯基  $\text{-C(O)O-}$ 、被取代的烯基  $\text{-C(O)O-}$ 、炔基  $\text{-C(O)O-}$ 、被取代的炔基  $\text{-C(O)O-}$ 、芳基  $\text{-C(O)O-}$ 、被取代的芳基  $\text{-C(O)O-}$ 、杂芳基  $\text{-C(O)O-}$ 、被取代的杂芳基  $\text{-C(O)O-}$ 、杂环  $\text{-C(O)O-}$  和被取代的杂环  $\text{-C(O)O-}$ ，其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环如本文所定义。

[0176] 在一个实施方案中，酰氧基是环烷基  $\text{-C(O)O-}$ 、被取代的环烷基  $\text{-C(O)O-}$  部分。

[0177] “杂环”“杂环的”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合的环且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个环杂原子诸如氮、硫或氧的饱和的或不饱和的非芳族基团。包含超过一个环的杂环可以是稠合的、螺环的或桥联的或是 其任何组合。在稠合环系统中，一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有超过一个环且其中至少一个环是芳环的杂环可在非芳环位置或在芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是芳环的杂环在非芳环位置上连接于母体结构。

[0178] “被取代的杂环”或“被取代的杂环基”是指被 1 至 3 个取代基所取代的杂环基团，所述取代基包括但不限于取代基诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。在一个实施方案中，被取代的杂环是被另外的环取代的杂环，其中所述另外的环可以是芳族的或非芳族的。

[0179] “芳基”或“Ar”是指具有单个环（例如，苯基）或多个稠合的环（例如，萘基或蒽基）的不饱和的芳族碳环基团，其中稠合的环可能是或可能不是芳族的。在一个实施方案中，芳基包含 6 至 14 个环碳原子。具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的芳基可在芳环位置或在非芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的芳基在芳环位置上连接于母体结构。

[0180] “杂芳基”或“HetAr”是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团，所述杂原子包括但不限于诸如氮、氧和硫的杂原子。杂芳基可具有单个环（例如，吡啶基、呋喃基）或多个稠合的环（例如，吲哚基、苯并噻吩基），其中稠合的环可能是或可能不是芳族的。具有超过一个环且其中至少一个是非芳环的杂芳基可在芳环位置或在非芳环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳环的杂芳基在芳环位置上连接于母体结构。

[0181] “被取代的芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的芳基,所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0182] 在一个实施方案中,取代的芳基包括被芳基和 / 或取代的芳基取代基所取代的芳基。

[0183] “被取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的杂芳基,所述取代基包括但不限于基团诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫醇基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等。

[0184] 在一个实施方案中,取代的杂芳基包括被杂芳基和 / 或取代的杂芳基取代基所取代的杂芳基。

[0185] “芳烷基”是指其中芳基部分连接于烷基上的基团,且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。优选地,芳烷基经烷基连接于母体结构。“被取代的芳烷基”是指其中芳基部分连接于被取代的烷基上的基团,且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。

[0186] 在一个实施方案中,芳烷基是稠环系统,其中至少一个环烷基部分与至少一个芳基部分稠合。

[0187] 当芳烷基经烷基连接于母体结构时,其也称为“烷芳基”。更具体的烷芳基基团是烷基部分具有 1-3 个碳原子的那些 (“ $C_1-C_3$ 烷芳基”)。

[0188] “烷氧基”是指烷基 -O-, 其包括,例如甲氧基、乙氧基、正 - 丙氧基、异 - 丙氧基、正 - 丁氧基、叔 - 丁氧基、仲 - 丁氧基、正 - 戊氧基、正 - 己氧基、1,2- 二甲基丁氧基等。相似地,烯基氧基是指“烯基 -O-”且炔基氧基是指“炔基 -O-”。“被取代的烷氧基”是指被取代的烷基 -O。

[0189] “未被取代的氨基”是指  $-NH_2$ 。

[0190] “被取代的氨基”是指  $-NR_aR_b$ , 其中 (a)  $R_a$  和  $R_b$  基团各自独立地选自 :H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环,条件是  $R_a$  和  $R_b$  基团不都是 H; 或 (b)  $R_a$  和  $R_b$  与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0191] “酰基氨基”是指  $-C(O)NR_aR_b$ , 其中  $R_a$  和  $R_b$  独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环或  $R_a$  和  $R_b$  基团能与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0192] “氨基羰基烷氧基”是指  $-NR_aC(O)OR_b$ , 其中  $R_a$  和  $R_b$  各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环。



[0193] “氨基酰基”是指  $-NR_aC(O)R_b$ , 其中  $R_a$  和  $R_b$  基团各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环或被取代的杂环。优选地,  $R_a$  是 H 或烷基。

[0194] “氨基磺酰基”是指  $-NRSO_2-$  烷基、 $-NRSO_2-$  被取代的烷基、 $-NRSO_2-$  烯基、 $-NRSO_2-$  被取代的烯基、 $-NRSO_2-$  炔基、 $-NRSO_2-$  被取代的炔基、 $-NRSO_2-$  芳基、 $-NRSO_2-$  被取代的芳基、 $-NRSO_2-$  杂芳基、 $-NRSO_2-$  被取代的杂芳基、 $-NRSO_2-$  杂环和  $-NRSO_2-$  被取代的杂环, 其中 R 是 H 或烷基, 且其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环如本文所定义。

[0195] 在一个实施方案中, 氨基磺酰基是  $-NRSO_2-$  环烷基或  $-NRSO_2-$  取代的环烷基。

[0196] “磺酰基氨基”是指  $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR-$  烷基、 $-SO_2NR-$  被取代的烷基、 $-SO_2NR-$  烯基、 $-SO_2NR-$  被取代的烯基、 $-SO_2NR-$  炔基、 $-SO_2NR-$  被取代的炔基、 $-SO_2NR-$  芳基、 $-SO_2NR-$  被取代的芳基、 $-SO_2NR-$  杂芳基、 $-SO_2NR-$  被取代的杂芳基、 $-SO_2NR-$  杂环和  $-SO_2NR-$  被取代的杂环, 其中 R 是 H 或烷基, 或  $-SO_2NR_2$ , 其中两个 R 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0197] “磺酰基”是指  $-SO_2-$  烷基、 $-SO_2-$  被取代的烷基、 $-SO_2-$  烯基、 $-SO_2-$  被取代的烯基、 $-SO_2-$  炔基、 $-SO_2-$  被取代的炔基、 $-SO_2-$  芳基、 $-SO_2-$  被取代的芳基、 $-SO_2-$  杂芳基、 $-SO_2-$  被取代的杂芳基、 $-SO_2-$  杂环和  $-SO_2-$  被取代的杂环。

[0198] “羰基亚烷基烷氧基”是指  $-C(=O)-(CH_2)_n-OR$ , 其中 R 是被取代的或未被取代的烷基, 且 n 是 1 至 100 的整数, 更优选地 n 是 1 至 10 或 1 至 5 的整数。

[0199] “卤代”或“卤素”是指原子序数为 9 至 85 的第 17 族的元素。优选的卤素基团包括氟、氯、溴和碘基团。当基团被超过一个卤素取代, 可使用相应于所连接的卤素数目的前缀来描述所述基团, 例如, 二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等, 是指被两个 (“二”) 或三个 (“三”) 卤素基团取代的芳基和烷基, 其可以是但并非必须是相同的卤素; 因而 4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。其中每个 H 均被卤素替代的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的全卤代烷基是三氟烷基 ( $-CF_3$ )。相似地, “全卤代烷氧基”是指其中构成烷氧基的烷基部分的烃中的每个 H 均被卤素取代的烷氧基。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基 ( $-OCF_3$ )。

[0200] “羰基”是指  $C=O$ 。

[0201] “氰基”是指  $-CN$ 。

[0202] “氧代”是指  $=O$ 。

[0203] “硝基”是指  $-NO_2$ 。

[0204] “烷硫基”是指  $-S-$  烷基。

[0205] “烷基磺酰基氨基”是指  $-R^1SO_2NR_aR_b$ , 其中  $R_a$  和  $R_b$  独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环和被取代的杂环, 或  $R_a$  和  $R_b$  与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环, 且  $R^1$  是烷基。

[0206] “羰基烷氧基”用于本文是指  $-C(O)O-$  烷基、 $-C(O)O-$  被取代的烷基、 $-C(O)O-$  芳基、 $-C(O)O-$  被取代的芳基、 $-C(O)O-$  烯基、 $-C(O)O-$  被取代的烯基、 $-C(O)O-$  炔基、 $-C(O)O-$  被取代的炔基、 $-C(O)O-$  杂芳基、 $-C(O)O-$  被取代的杂芳基、 $-C(O)O-$  杂环或  $-C(O)O-$  被取代的

杂环。

[0207] “孪位”是指连接于同一原子的两个基团的关系,例如,在基团  $-\text{CH}_2-\text{CHR}^1\text{R}^2$  中,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  是孪位的且  $\text{R}^1$  可被称为  $\text{R}^2$  的孪位 R 基团。

[0208] “连位”是指连接于相邻的原子上的两个基团之间的关系。例如,在基团  $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$  中,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  是连位的且  $\text{R}^1$  可被称为  $\text{R}^2$  的连位 R 基团。

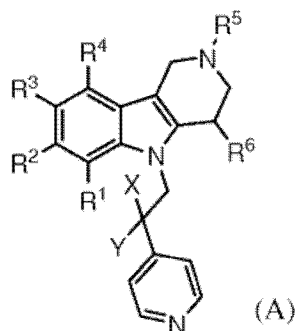
[0209] “基本上纯的”化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或优选不超过 10% 或更优选不超过 5% 或甚至更优选不超过 3% 和最优选不超过 1% 的杂质,所述杂质可能是不同立体化学形式的该化合物。例如,基本上纯的 S 型的化合物的组合物是指该组合物包含不超过 15% 或不超过 10% 或不超过 5% 或不超过 3% 或不超过 1% 的 R 型的该化合物。

[0210] 本发明化合物

[0211] 依据本发明的化合物在本文(包括发明概述和所附权利要求)中进行详述。本发明包括本文描述的所有化合物的应用,包括本文所述化合物的任何和所有的立体异构体、盐和溶剂化物,以及制备此类化合物的方法。

[0212] 提供了式 (A) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物:

[0213]



[0214] 其中:

[0215]  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  独立地是 H、卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_8$  未取代的烷基或  $\text{C}_1-\text{C}_8$  未取代的烷氧基,条件是当  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^4$  各自是 H 且 X 是 OH 且 Y 是甲基时  $\text{R}^3$  不是甲基或氯;

[0216]  $\text{R}^5$  是未取代的  $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基或者被全卤代烷基取代的  $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基;

[0217]  $\text{R}^6$  是 H 或未取代的  $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基;

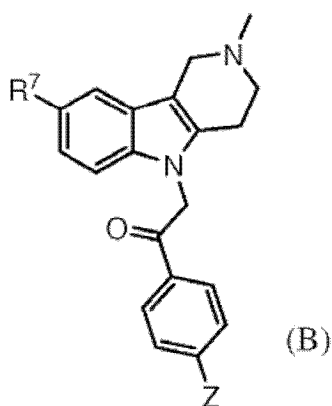
[0218] X 是 OH、 $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基或者与 Y 一起形成环丙基部分;且

[0219] Y 是 H、 $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基或者与 X 一起形成环丙基部分,

[0220] 在式 (A) 的特定的实施方案中,  $\text{R}^6$  是 H。在式 (A) 的一个实施方案中,  $\text{R}^1$  是 H、卤素或  $\text{C}_1-\text{C}_8$  未取代的烷氧基;  $\text{R}^2$  是 H;  $\text{R}^3$  是 H、卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_8$  未取代的烷基或  $\text{C}_1-\text{C}_8$  未取代的烷氧基,条件是当  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^4$  各自是 H 且 X 是 OH 且 Y 是甲基时  $\text{R}^3$  不是甲基或氯;  $\text{R}^4$  是 H 或卤素;  $\text{R}^5$  是甲基;  $\text{R}^6$  是 H 或甲基; X 是 OH、 $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基或者与 Y 一起形成环丙基部分且 Y 是 H、 $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基或者与 X 一起形成环丙基部分。在式 (A) 的另一个实施方案中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  中至少两个是卤素(例如,当  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  是卤素时)。在式 (A) 的另一个实施方案中, X 是 OH 且 Y 是 H、甲基、乙基或异丙基。在式 (A) 的其它实施方案中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和  $\text{R}^4$  是 H。在式 (A) 的另一个实施方案中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  中的三个是 H 且一个是甲基、甲氧基、异丙基、氯或氟。

[0221] 还提供了式 (B) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物:

[0222]



[0223] 其中：

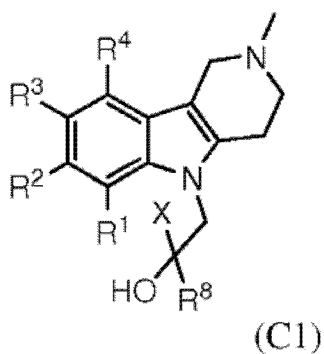
[0224]  $R^7$  是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 全卤代烷基、取代或未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_8$ 烯基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_8$ 炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $C_1$ - $C_8$ 全卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、巯基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳烷基、烷硫基、取代或未取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；且

[0225]  $Z$  是 H、卤素或  $C_1$ - $C_8$ 烷基。

[0226] 在式 (B) 的一个实施方案中， $R^7$  是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基或卤素。在式 (B) 的另一个实施方案中， $Z$  是 H 或卤素。在式 (B) 的其它实施方案中， $R^7$  是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基或卤素，且  $Z$  是 H 或卤素。在特定的实施方案中， $R^7$  是甲基或氯，且  $Z$  是 H、氯或氟。

[0227] 提供了式 (C1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0228]



[0229] 其中：

[0230]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

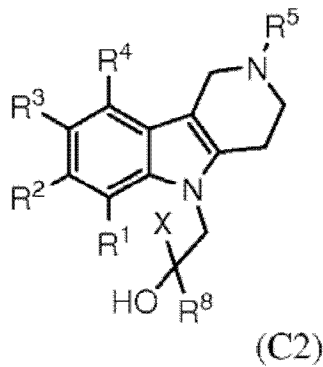
[0231]  $R^8$  是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；且

[0232]  $X$  是  $C_4$ - $C_6$ 未取代的烷基。

[0233] 在式 (C1) 的一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如式 (A) 所定义。

[0234] 还提供了式 (C2) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0235]



[0236] 其中：

[0237]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

[0238]  $R^5$ 是  $C_1$ - $C_6$ 未取代的烷基或  $CF_3$ ；

[0239]  $R^8$ 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；且

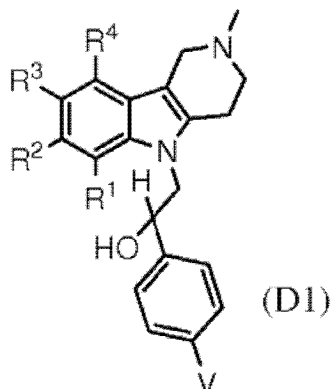
[0240] X 是  $C_4$ - $C_6$ 未取代的正烷基或环烷基或者  $C_3$ - $C_6$ 未取代的支链烷基。

[0241] 在式 (C1) 或 (C2) 的一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H 且  $R^3$ 是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基（如甲基）或卤素（如氯）。在式 (C1) 或 (C2) 的另一个实施方案中，X 是环己基、环丁基、正丁基或异丙基。在式 (C1) 或 (C2) 的特定的实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H； $R^3$ 是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基或卤素且 X 是环己基、环丁基、正丁基或异丙基。在式 (C1) 或 (C2) 的其它实施方案中， $R^8$ 是取代的芳基或未取代的杂芳基。一方面，式 (C1) 或 (C2) 的  $R^8$ 是取代的苯基或未取代的吡啶基。在特定方面，式 (C1) 或 (C2) 的  $R^8$ 是 4- 卤代 - 苯基或 4- 吡啶基。在式 (C1) 或 (C2) 的另一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H； $R^3$ 是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基或卤素；X 是环己基、环丁基、正丁基且  $R^8$ 是取代的苯基。在式 (C1) 或 (C2) 的另一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H； $R^3$ 是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基或卤素；X 是异丙基且  $R^8$ 是未取代的吡啶基。

[0242] 在式 (C2) 的另一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义， $R^5$ 是  $CH_3$ 或  $CF_3$ ； $R^8$ 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；且 X 是  $C_1$ - $C_6$ 未取代的烷基。

[0243] 还提供了式 (D1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物：

[0244]



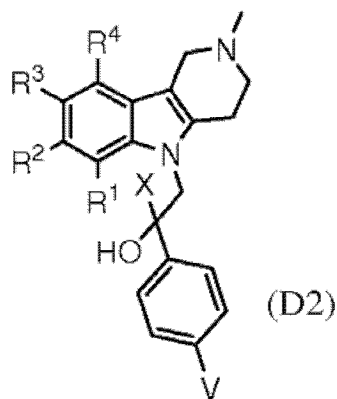
[0245] 其中：

[0246]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；且

[0247] V 是卤素。

[0248] 在式 (D1) 的一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0249] 还提供了式 (D2) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物:  
[0250]



[0251] 其中:

[0252]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基;

[0253] X 是 H 或  $C_1$ - $C_3$ 未取代的烷基;且

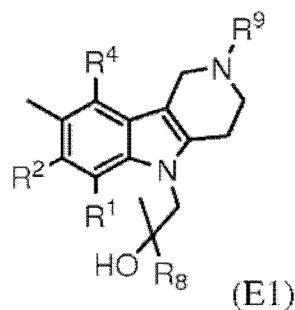
[0254] V 是卤素。

[0255] 在式 (D1) 或 (D2) 的一个实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 是 H 且  $R^3$ 是未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷基例如甲基。在式 (D1) 或 (D2) 的另一个实施方案中,V 是氟。

[0256] 在式 (D2) 的另一个实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基,或者如式 (A) 所定义;X 是  $C_1$ - $C_3$ 未取代的烷基;且 V 是卤素。

[0257] 本文还详细描述了式 (E1) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物:

[0258]



[0259] 其中:

[0260]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基;且

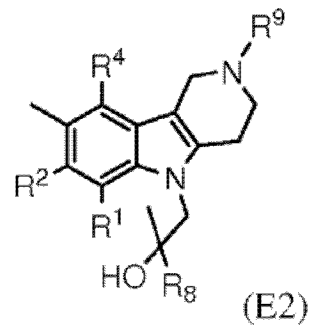
[0261]  $R^8$ 是 6- 嘧啶基、3- 甲基 -4- 吡啶基或被 (i) 至少一个烷氧基或羟基或者 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基;

[0262]  $R^9$ 是未取代的  $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0263] 在 (E1) 的一种实施方案中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0264] 本文还详细描述了式 (E2) 化合物或其盐,例如其可药用盐,或前述化合物的溶剂化物,

[0265]



[0266] 其中：

[0267]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

[0268]  $R^8$ 是 6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-甲基-4-吡啶基或者被 (i) 至少一个烷氧基或羟基或者 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基；且

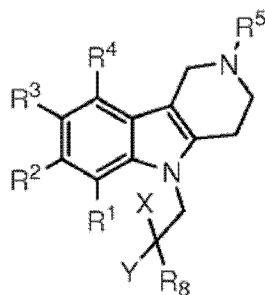
[0269]  $R^9$ 是未取代的  $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0270] 在式 (E1) 或 (E2) 的一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H。在式 (E1) 或 (E2) 的另一个实施方案中， $R^9$ 是甲基。在式 (E1) 或 (E2) 的其它实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H 且  $R^9$ 是甲基。在式 (E1) 或 (E2) 的另一个实施方案中， $R^8$ 是被至少一个未取代的  $C_1$ - $C_8$ 烷氧基例如甲氧基所取代的苯基。在式 (E1) 或 (E2) 的一方面， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H 且  $R^8$ 是甲氧基取代的苯基。在式 (E1) 或 (E2) 的另一个方面， $R^9$ 是甲基且  $R^8$ 是甲氧基或羟基取代的苯基。在另一个实施方案中， $R^8$ 是被至少两个卤素基团取代的苯基，且  $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H。

[0271] 在式 (E2) 的另一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义； $R^8$ 是 6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-甲基-4-吡啶基或被 (i) 至少一个烷氧基或羟基或者 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基；且  $R^9$ 是甲基。

[0272] 还提供了式 (F1) 化合物或其盐，例如其可药用盐，或前述化合物的溶剂化物，

[0273]



(F1)

[0274] 其中：

[0275]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$ 未取代的烷氧基；

[0276]  $R^5$ 是  $\text{---CF}_3$ ， $\text{---CN}$  或  $\text{---(CH}_2\text{)}_T\text{OH}$ ，其中 T 是 3 或 4；

[0277] X 是 H 或 OH；

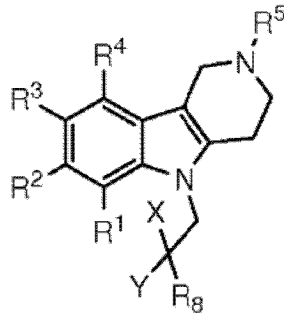
[0278] Y 是 H 或  $C_1$ - $C_8$ 烷基；且

[0279]  $R^8$ 是取代或未取代的杂芳基。

[0280] 在式 (F1) 的一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如式 (A) 所定义。

[0281] 还提供了式 (F2) 化合物或其盐, 例如其可药用盐, 或前述化合物的溶剂化物,

[0282]



(F2)

[0283] 其中：

[0284]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  独立地是 H、卤素、 $C_1$ - $C_8$  未取代的烷基或  $C_1$ - $C_8$  未取代的烷氧基；

[0285]  $R^5$  是 , 其中 T 是 3 或 4,

[0286] X 是 H 或 OH；

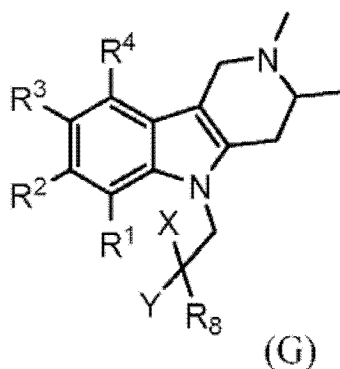
[0287] Y 是 H 或  $C_1$ - $C_8$  烷基；且

[0288]  $R^8$  是取代或未取代的杂芳基。

[0289] 在式 (F1) 或 (F2) 的一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^4$  是 H。在式 (F1) 或 (F2) 的另一个实施方案中,  $R^3$  是未取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基。在式 (F1) 或 (F2) 的另一个实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^4$  是 H 且  $R^3$  是未取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基。在式 (F1) 或 (F2) 的另一个实施方案中,  $R^8$  是取代或未取代的吡啶基。当  $R^8$  是未取代的吡啶基时, 其可以在任何可获得的位置与母结构连接, 例如 4-吡啶基。当  $R^8$  是取代的吡啶基时, 一方面, 所述吡啶基被未取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基例如甲基取代。当  $R^8$  是取代的吡啶基时, 其可以在任何可获得的位置与母结构连接, 例如 6-甲基-3-吡啶基。在式 (F1) 或 (F2) 的特定实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^4$  是 H;  $R^3$  是未取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基且  $R^8$  是取代或未取代的吡啶基。在式 (F1) 或 (F2) 的其它实施方案中, X 和 Y 都是 H。例如, 一方面是式 (F1) 或 (F2) 化合物, 其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^4$  是 H;  $R^3$  是未取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基且  $R^8$  是取代或未取代的吡啶基且 X 和 Y 都是 H。

[0290] 本文还详细描述了式 (G) 化合物或其盐, 例如其可药用盐, 或前述化合物的溶剂化物：

[0291]



(G)

[0292] 其中：

[0293]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 独立地是 H、卤素、 $C_1-C_8$ 未取代的烷基或  $C_1-C_8$ 未取代的烷氧基；

[0294]  $R^3$ 是甲基或氯，条件是当  $R^8$ 是取代的杂芳基时  $R^3$ 是甲基；

[0295] X 是 H 或 OH；

[0296] Y 是 H 或  $C_1-C_8$ 烷基；且

[0297]  $R^8$ 是取代或未取代的杂芳基。

[0298] 在式 (G) 的一个实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 如式 (A) 所定义。

[0299] 在式 (G) 的一个方面， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H。在式 (G) 的另一个方面，X 是 H 且 Y 是未取代的  $C_1-C_8$ 烷基。在式 (G) 的另一方面，X 和 Y 都是 H。在式 (G) 的特定的实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 和  $R^4$ 各自是 H 且 (i)X 和 Y 都是 H 或者 (ii)X 是 H 且 Y 是未取代的  $C_1-C_8$ 烷基例如甲基。在特定的实施方案中， $R^8$ 是取代或未取代的吡啶基。在式 (G) 的特定的实施方案中， $R^8$ 是取代或未取代的吡啶基，且 (i)X 和 Y 都是 H 或者 (ii)X 是 H 且 Y 是未取代的  $C_1-C_8$ 烷基。

[0300] 本文详细描述了其它的化合物。

[0301] 本发明化合物的实例在表 1 中描述。所描述的化合物可以以盐的形式存在，即使未描述盐形式，并且应当理解本发明包含此处所述化合物的全部盐及溶剂化物，以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式，如本领域技术人员所良好理解的那样。

[0302] 表 1. 本发明的代表化合物

[0303]

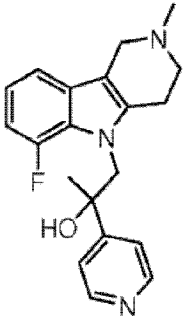
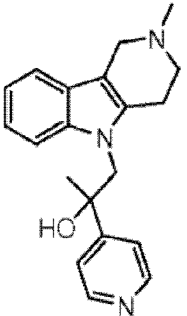
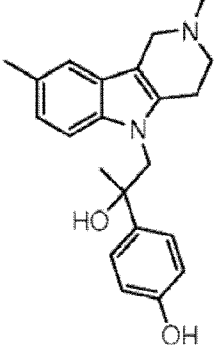
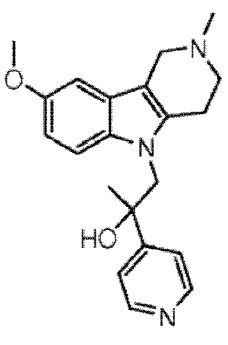
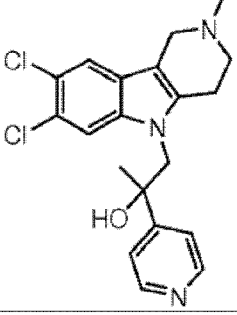
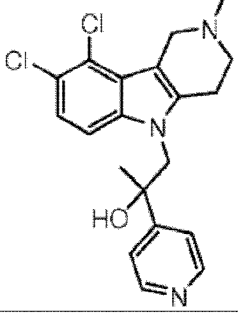
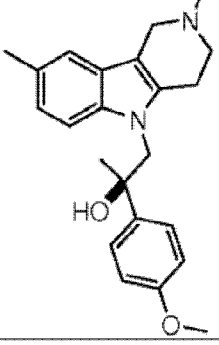
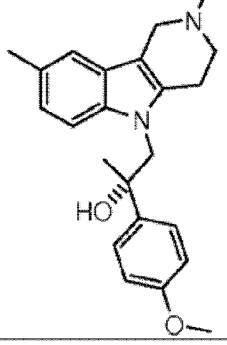
化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-1		1-2	
1-3		1-4	

[0304]



化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-5		1-6	
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

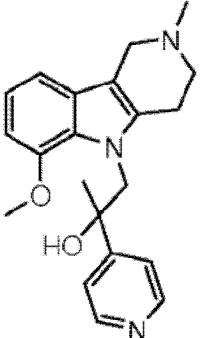
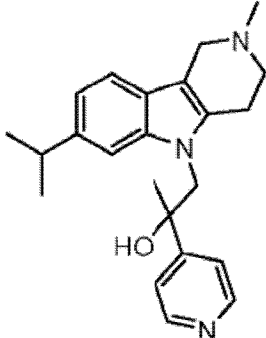
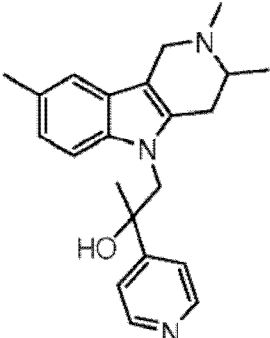
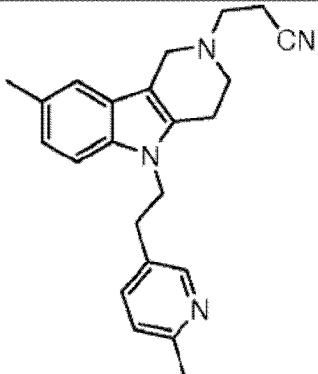
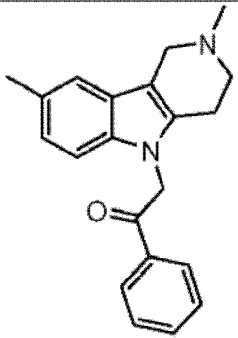
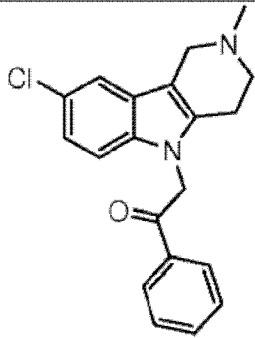
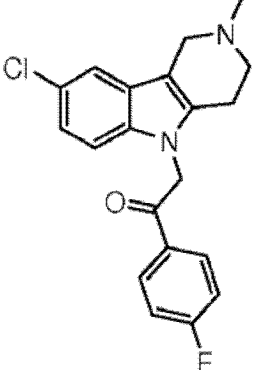
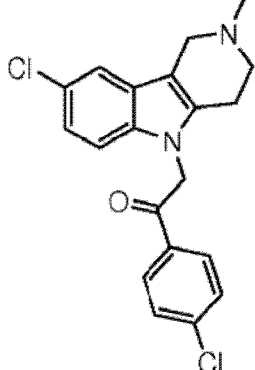
[0305]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-13		1-14	
1-15		1-16	
1-17		1-18	
1-19		1-20	

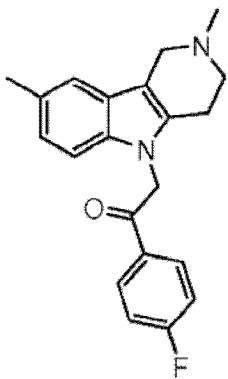
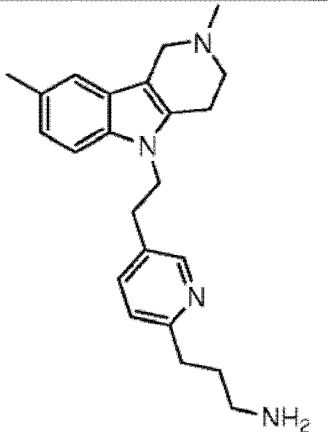
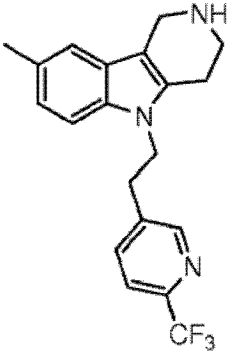
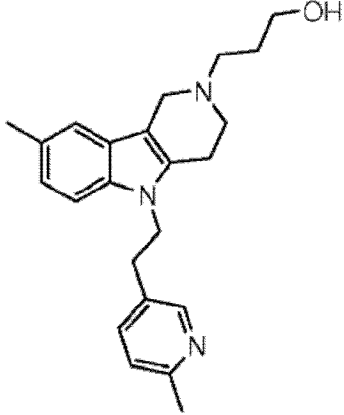
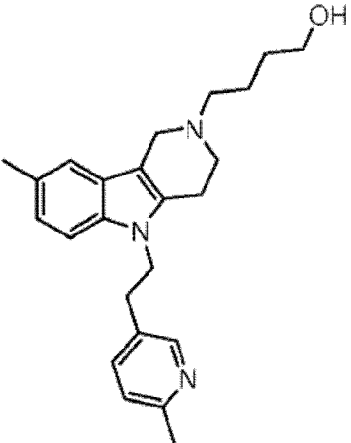
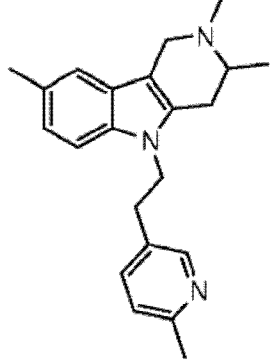
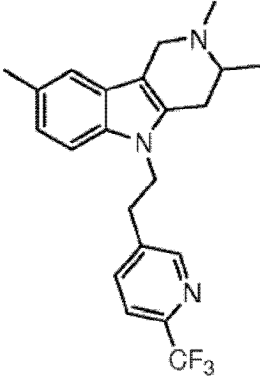
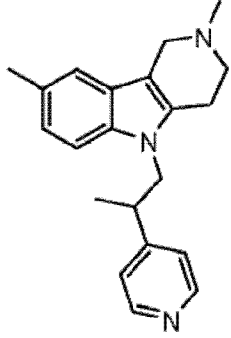
[0306]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-21		1-22	
1-23		1-24	
1-25		1-26	
1-27		1-28	
1-29		1-30	

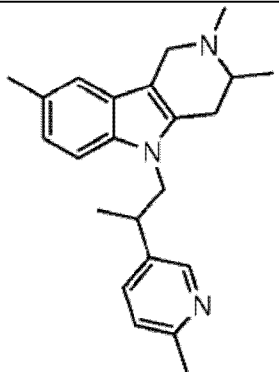
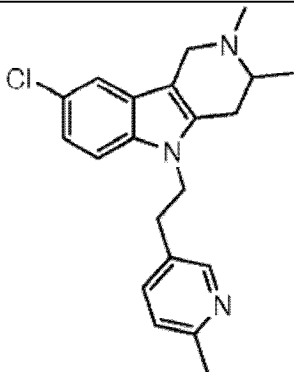
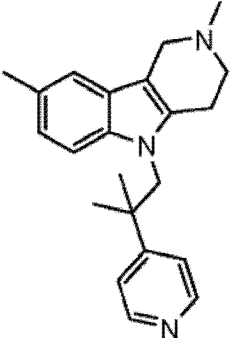
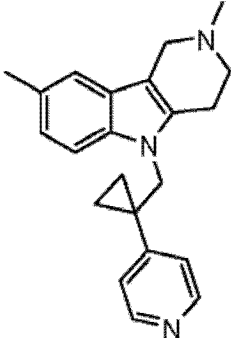
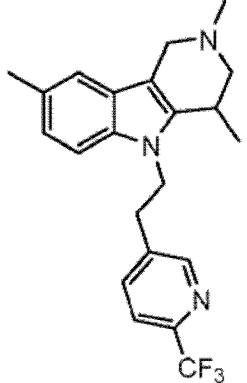
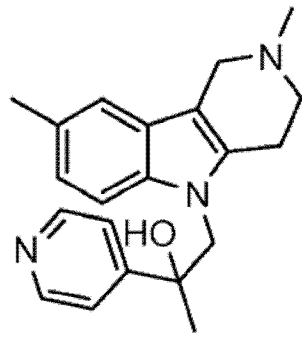
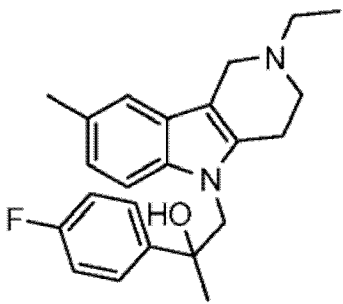
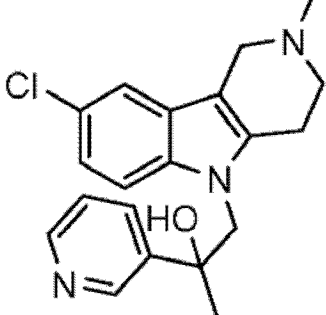
[0307]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-31		1-32	
1-33		1-34	
1-35		1-36	
1-37		1-38	

[0308]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-39		1-40	
1-41		1-42	
1-43		1-44	
1-45		1-46	

[0309]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-47		1-48	
1-49		1-50	
1-51		1-52	
1-53		1-54	

[0310]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-55		1-56	
1-57		1-58	
1-59		1-60	
1-61		1-62	

[0311]

化合物号	化合物结构	化合物号	化合物结构
1-63		1-64	
1-65		1-66	
1-67			

[0312] 表 1. 化合物命名

[0313]

化合物号	化合物命名
1-1	1-环己基-2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇
1-2	2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙醇
1-3	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇

[0314]



化合物号	化合物命名
1-4	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇
1-5	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇
1-6	2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-环丁基-1-(4-氟苯基)乙醇
1-7	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇
1-8	2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇
1-9	1-(8-氟-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-10	1-(6-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-11	2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(吡啶-4-基)乙醇
1-12	1-(7-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-13	1-(6-氟-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-14	1-(2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-15	4-(1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-羟基丙-2-基)苯酚
1-16	1-(8-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-17	1-(7,8-二氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-

[0315]

化合物号	化合物命名
	基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-18	1-(8,9-二氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-19	(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇
1-20	(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇
1-21	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇
1-22	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇
1-23	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇
1-24	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇
1-25	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(嘧啶-4-基)丙-2-醇
1-26	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(嘧啶-4-基)丙-2-醇
1-27	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡嗪-2-基)丙-2-醇
1-28	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡嗪-2-基)丙-2-醇
1-29	1-(8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-30	1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇

[0316]

化合物号	化合物命名
1-31	1-(6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-32	1-(7-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-33	2-(吡啶-4-基)-1-(2,3,8-三甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)丙-2-醇
1-34	3-(8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-基)丙腈
1-35	2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-苯基乙酮
1-36	2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-苯基乙酮
1-37	2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙酮
1-38	2-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氯苯基)乙酮
1-39	2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙酮
1-40	3-(5-(2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)乙基)吡啶-2-基)丙-1-胺
1-41	8-甲基-5-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶
1-42	3-(8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-基)丙-1-醇
1-43	4-(8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-基)丁-1-醇
1-44	2,3,8-三甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-

[0317]

化合物号	化合物命名
	吡啶并[4,3-b]喹啉
1-45	2,3,8-三甲基-5-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-46	2,8-二甲基-5-(2-(吡啶-4-基)丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-47	2,3,8-三甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-48	8-氯-2,3-二甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-49	2,8-二甲基-5-(2-甲基-2-(吡啶-4-基)丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-50	2,8-二甲基-5-((1-(吡啶-4-基)环丙基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-51	2,4,8-三甲基-5-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉
1-52	1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇
1-53	1-(2-乙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇
1-54	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-5(2H)-基)-2-(吡啶-3-基)丙-2-醇
1-55	1-(8-甲基-2-(三氟甲基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-5(2H)-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)丙-2-醇
1-56	1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-5(2H)-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)丙-2-醇
1-57	1-(8-氯-2-异丙基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]喹啉-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丙-2-醇

[0318]

化合物号	化合物命名
1-58	2-(2,4-二氟苯基)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)丙-2-醇
1-59	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇
1-60	(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇
1-61	(R)-1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇
1-62	(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇
1-63	(R)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丁-2-醇
1-64	1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇
1-65	8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚
1-66	(S)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇
1-67	(S)-1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)己-2-醇

[0319] 本发明包括任何本发明详细描述化合物的药物组合物。因此，本发明包括包含本发明化合物或其可药用盐和可药用载体或赋形剂的药物组合物。一方面，可药用盐是酸加成盐，例如与无机或有机酸形成的盐。本发明的药物组合物可以是适合口服、含服、胃肠外、经鼻、局部或直肠给药的形式，或者是适合吸入给药的形式。

[0320] 一方面，以纯的形式的如本文详述的化合物和以包含纯的形式的化合物的组合物在本文中详细描述。提供了包含本文详述的化合物及其盐的组合物，例如基本上纯的化合物的组合物。在某些实施方案中，包含本文详述的化合物或其盐的组合物是基本上纯的形式。除非另外指出，“基本上纯”是指包含不超过 35% 杂质的组合物，其中杂质是指所述组合物所含的主要化合物或其盐之外的化合物。以化合物 1 为例，基本上纯的化合物 1 的组合物是指包含不超过 35% 杂质的组合物，其中所述杂质是指化合物 1 或其盐之外的化合

物。在一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 25% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 20% 的杂质。而且在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 10% 的杂质。在另外一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 5% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 3% 的杂质。而且在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 1% 的杂质。在另外一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物包含不超过 0.5% 的杂质。

[0321] 在一个实施方案中,本文化合物是制备用于向个体施用的合成化合物。在另一个实施方案中,提供了包含基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个实施方案中,本发明包括了包含本文详述的化合物和可药用载体的药物组合物。在另一个实施方案中,提供了化合物的给药方法。所述化合物的纯化形式、药物组合物和给药方法适用于本文详述的任何化合物或其任何形式。

#### [0322] 生物测试的一般性描述

[0323] 可以测定本文公开的化合物与一组胺能 G 蛋白偶联受体的结合特性,所述胺能 G 蛋白偶联受体包括肾上腺素能受体、多巴胺受体、血清素受体、组胺受体和咪唑啉受体。结合特性可通过本领域已知的方法评价,诸如竞争性结合试验。在一个实施方案中,化合物通过本文详述的结合试验评价。还可在基于细胞的试验或在体内模型中测定本文公开的化合物,来进一步表征。在一方面,本文公开的化合物是本文详述的任何式的化合物,且还显示其一种或多种以下的特性:对配体结合于肾上腺素能受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$  和  $\alpha_{2B}$ ) 的抑制、对配体结合于血清素受体(例如, 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub> 和 5-HT<sub>7</sub>) 的抑制、对配体结合于多巴胺受体(例如, D<sub>2L</sub>) 的抑制,和对配体结合于组胺受体(例如, H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub> 和 H<sub>3</sub>) 的抑制;对血清素受体(例如, 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>6</sub>) 的激动剂/拮抗剂活性;对多巴胺受体(例如, D<sub>2L</sub>、D<sub>2S</sub>) 的激动剂/拮抗剂活性;对组胺受体(例如, H<sub>1</sub>) 的激动剂/拮抗剂活性;在神经突向外生长试验中的活性;在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效;在注意波动性和执行功能的临床前模型中的功效;和在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0324] 在一个实施方案中,在本文所述的试验中测定对配体结合于受体的抑制。在另一个实施方案中,在本领域已知的试验中测定对配体结合于受体的抑制。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制超过约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个或约 85 至约 95% 或约 90 至约 100%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80%  $\pm$  20%,如在本领域已知的试验中所测定的那样。

[0325] 在一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个本文详述的受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2L</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>)。在一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个本文详述的受体(例如,  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>)。在一个实施方案中,本发明化合物抑制配

体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,还显示其对一种或多种本文详述的受体(例如,血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>、血清素受体 5-HT<sub>6</sub>、多巴胺受体 D<sub>2L</sub>、多巴胺受体 D<sub>2S</sub>和组胺受体 H<sub>1</sub>)的激动剂或拮抗剂活性,如通过本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,本发明化合物抑制血清素受体 5-HT<sub>2A</sub> 的激动剂响应的至少约 50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%中的任何一个,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定。

[0326] 在一个实施方案中,本发明化合物表现出上述神经递质受体结合性质,即,抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,并进一步刺激神经突向外生长,例如,如通过本文所述的试验中所测定的那样。部分本发明化合物在使用原代培养神经元的神经突向外生长试验中显示活性。提供的数据显示本发明化合物具有与自然出现的原型的神经营养蛋白诸如脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经生长因子 (NGF) 强度相当的活性。值得注意的是,神经突向外生长起到新的突触发生的关键作用,这对神经元病症的治疗是有益的。在一个实施方案中,神经元病症包括 ADHD。在一个实施方案中,在约 1 μM 的效价强度观察到神经突向外生长,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在另一个实施方案中,观察到神经突向外生长,效价强度为约 500nM。在又一个实施方案中,观察到神经突向外生长,效价强度为约 50nM。在另一个实施方案中,观察到神经突向外生长,效价强度为约 5nM。

[0327] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性,且还刺激神经突向外生长。

[0328] 在又一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个本文详述的受体和 / 或显示上述神经递质受体结合性质,并显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效,例如显示在记忆功能障碍的临床前模型中的促认知作用。本发明化合物已经显示出在与胆碱能功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中是有效的。由于 H<sub>1</sub> 拮抗作用可引起镇静、体重增加和认知降低,对该受体的低亲和力(在本文所述的试验中,在 1 μM 抑制美吡拉敏的结合小于约 80%) 可与促 - 认知作用和更加需要的副作用特性相关。此外,具有增强的作为 5-HT<sub>6</sub>拮抗剂的效力的本发明化合物可具有认知增强作用,因为血清素通过该受体所起的作用可损害记忆。

[0329] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个本文详述的受体,且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如显示在记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的促认知作用,并进一步显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0330] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体,且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如显示在记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的促认知作用,并进一步刺激神经突向外生长。

[0331] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制至少一个和多达 11 个本文详述的受体,

且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如显示在记忆功能障碍的临床前模型中和在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的促认知作用, 并进一步显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性, 并进一步刺激神经突向外生长。

[0332] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还具有抗精神病效应, 如在精神分裂症的临床前模型中所测定的那样, 例如显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0333] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性。

[0334] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 并进一步刺激神经突向外生长。

[0335] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间且降低记忆损害, 以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0336] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性, 还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间且降低记忆损害, 以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效。

[0337] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 并进一步刺激神经突向外生长, 还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间且降低记忆损害, 以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效。

[0338] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性, 并进一步刺激神经突向外生长, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0339] 在另一个实施方案中, 本发明化合物抑制配体结合于至少一个和多达 11 个如本文详述的受体, 还显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效, 还显示其对一种或多种本文详述的受体的激动剂或拮抗剂活性, 并进一步刺激神经突向外生长, 还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间且降低记忆损害, 以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效。

[0340] 在另一个实施方案中, 本发明化合物刺激神经突向外生长。在另一个实施方案中, 本发明化合物显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效并进一步刺激神经突向外生长。在另一个实施方案中, 本发明化合物刺激神经突向外生长并进一步显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效, 例如延长记忆保留时间



且降低记忆损害,以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效。在另一个实施方案中,本发明化合物显示其在精神分裂症的临床前模型中的功效并进一步刺激神经突向外生长,还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效。

[0341] 在一方面,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ ,并抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>6</sub>。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ ,抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>6</sub>,并抑制配体结合于以下受体中的一种或多种:血清素受体 5-HT<sub>7</sub>、5-HT<sub>2A</sub>和 5-HT<sub>2C</sub>。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ ,抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>6</sub>,并抑制配体结合于以下受体中的一种或多种:血清素受体 5-HT<sub>7</sub>、5-HT<sub>2A</sub>和 5-HT<sub>2C</sub>,且还显示微弱地抑制配体结合于组胺受体 H<sub>1</sub>和 / 或 H<sub>2</sub>。在一个实施方案中,还显示强抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>7</sub>的本发明化合物是特别需要的。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ ,抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>6</sub>,且还显示微弱地抑制配体结合于组胺受体 H<sub>1</sub>和 / 或 H<sub>2</sub>。微弱地抑制配体结合于组胺受体 H<sub>1</sub>是允许的,因为该受体的激动剂可参与刺激记忆和体重增加。在一个实施方案中,与组胺受体 H<sub>1</sub>结合被抑制低于约 80%。在另一个实施方案中,配体与组胺受体 H<sub>1</sub>结合被抑制低于约 75%、70%、65%、60%、55%或 50%中的任何一个,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。

[0342] 在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D<sub>2</sub>。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D<sub>2L</sub>。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D<sub>2</sub>,并抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于多巴胺受体 D<sub>2L</sub>,并抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>。在另一个实施方案中,本发明化合物抑制配体结合于组胺受体 H<sub>1</sub>。在某些方面,本发明的化合物还显示一种或多种下列性质:强抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>7</sub>,强抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>,强抑制配体结合于血清素受体 5-HT<sub>2C</sub>,微弱地抑制配体结合于组胺受体 H<sub>1</sub>,微弱地抑制配体结合于组胺受体 H<sub>2</sub>,以及对血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>具有拮抗活性。

[0343] 在一个实施方案中,本发明化合物显示对本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其对以下受体中的一种或多种的激动剂 / 拮抗剂活性:血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>、血清素受体 5-HT<sub>6</sub>、多巴胺受体 D<sub>2L</sub>、多巴胺受体 D<sub>2S</sub>和组胺受体 H<sub>1</sub>。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,并且还刺激神经突向外生长。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害,以及在注意 / 搏动性和执行功能的临床前模型中的功效。在一个实施方案中,本发明化合物显示本文详述的任何的受体结合特性,且还显示其在任何的一种或多种激动剂 / 拮抗剂试验(例如,对血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>6</sub>、多巴胺受体 D<sub>2L</sub>、多巴胺受体 D<sub>2S</sub>和组胺受体 H<sub>1</sub>的激动剂 / 拮抗剂功效)、神经突向外生长、与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型和精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0344] 在某些方面,本发明的化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、血清素受体 5-HT<sub>6</sub> 和多巴胺受体 D<sub>2</sub> 至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,结合被抑制至少约 80%,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在某些方面,本发明的化合物抑制配体结合于肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、血清素受体 5-HT<sub>6</sub> 和多巴胺受体 D<sub>2L</sub> 至少约 80%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,结合被抑制至少约 80%,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制超过约 80%、85%、90%、95%、100% 中的任何一个、约 85% 至约 95% 或约 90% 至约 100%,如在本领域已知的适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。

[0345] 在某些方面,本发明的化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,且还显示抗精神病效应,认为本发明的化合物具有类似于有抗精神病活性的化合物的结合性质。且若干本发明的化合物显示在精神分裂症的临床前模型中有效。此外,本发明的化合物可具有 Dimebon 的认知增强特性,且因而加入这些抗精神病的分子的有益的药理学特性。在一个实施方案中,本发明的化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,且还显示其在记忆功能障碍的临床前模型中的促-认知作用,例如延长记忆保留时间且降低记忆损害。在另一个实施方案中,本发明的化合物显示以上所述的神经递质受体结合特性,且不显示其在记忆功能障碍、学习和记忆的临床前模型中的促-认知作用。

[0346] 在一个实施方案中,本发明的化合物证明其在记忆功能障碍、学习和记忆的临床前模型中的促-认知作用。在另一个实施方案中,本发明的化合物具有在精神分裂症的临床前模型中的抗精神病效应。在另一个实施方案中,本发明的化合物显示其在记忆功能障碍、学习和记忆的临床前模型中的促-认知作用,并具有在精神分裂症的临床前模型中的抗精神病效应。

#### [0347] 方法概述

[0348] 本文详细描述了将本发明化合物向个体(例如人类)施用的方法,其中所述方法包括向个体施用有效量的化合物或其盐。本文所述的化合物可用于在个体诸如人中治疗、预防以下各项、延缓其发作和/或延缓其发展:认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症。在一方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防认知障碍,延缓其发作和/或延缓其发展。在一个实施方案中,如本文所用的认知障碍包括且涉及包含认知组分的病症,例如包含认知组分(例如 CIAS)的精神病(例如精神分裂症)。在一个实施方案中,认知障碍包括 ADHD。另一方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防精神病性障碍,延缓其发作和/或延缓其发展。在一个实施方案中,如本文所用的精神病性障碍包括且涉及包含精神病组分的病症,例如包含精神病组分(例如阿尔茨海默病或痴呆的精神病)的认知障碍(例如阿尔茨海默病)。在一个实施方案中,提供了改善与精神分裂症相关的至少一种认知和/或精神症状的方法。一方面,提供了改善已经或者怀疑患有 CIAS 的个体的认知能力的方法。在特定的方面,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该治疗改善了精神分裂症的一个或多个阴性症状和/或一个或多个阳性症状和/或一个或多个紊乱症状。在又一个方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防神经递质-介导的障碍,延缓其发作和/或延缓其发展。一方面,神经递质介导的病症包括 ADHD。在一个实施方案中,神经递质-介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、过敏性疾病(其包括食物过敏症)和牵

涉于老化保护活性的疾病,诸如年龄相关的脱发(脱发)、年龄相关的体重减轻和年龄相关的视觉障碍(白内障)。在另一个实施方案中,神经递质-介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛和过敏性疾病(其包括食物过敏症)。在又一个实施方案中,神经递质-介导的障碍包括阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、吉兰巴雷综合征、轻度认知损害、多发性硬化、中风和创伤性脑损伤。在又一个实施方案中,神经递质-介导的障碍包括精神分裂症、焦虑、双相性精神障碍、精神病、抑郁和 ADHD。在一种实施方案中,本文所用的抑郁包括且意指对治疗抵抗的抑郁,涉及精神病性障碍的抑郁或者涉及双向情感障碍的抑郁。在另一个方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防神经元病症,延缓其发作和/或延缓其发展。在一方面,本文所述的化合物还可用于治疗、预防以下各项、延缓其发作和/或延缓其发展:认知障碍、精神病性障碍、神经递质-介导的障碍和/或神经元病症,其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的。

[0349] 本发明还提供了改善认知功能和/或降低精神病效应的方法,其包括向有需要的个体施用对改善认知功能和/或降低精神病效应有效的量的发明化合物或其可药用盐。在特定的实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中所述治疗改善了至少一种认知功能,例如改善了患有或者怀疑患有 CIAS 的个体认知功能。在其它实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中所述方法降低了与精神分裂症相关的精神病效应。在一个实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法改善了需要该治疗的个体的精神分裂症的阴性症状。在一个实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法改善了需要该治疗的个体的精神分裂症的阳性症状。在其它实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法改善了需要该治疗的个体的认知功能,且降低了精神病效应。还提供了改善精神分裂症的一种或多种阴性、阳性和紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物、或其可药用盐的方法。在一个实施方案中,提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物、或其可药用盐的方法。在另一个实施方案中,提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种阳性症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物、或其可药用盐的方法。在另一个实施方案中,还提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物、或其可药用盐的方法。而在另一个实施方案中,还提供了改善精神分裂症的至少一种阳性症状和至少一种紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物、或其可药用盐的方法。而在其它实施方案中,提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状、至少一种阳性症状和至少一种紊乱症状的方法,其中所述方法详细描述了向需要此种改善治疗的个体施用本文详述的化合物、或其可药用盐的方法。

[0350] 本发明还提供了在个体中刺激神经突向外生长和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用的方法,其包括向有需要的个体施用对刺激神经突向外生长和/或促进神经发生和/或增强神经营养作用有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0351] 本发明还包括调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法,其包括向有需要的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本发明化合物或其可药用盐。

[0352] 应当理解,本文所述的方法还包括施用包含本发明化合物的组合物的方法。

[0353] 用于治疗、预防认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症, 延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法

[0354] 在一方面, 本发明提供了用于治疗、预防认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症, 延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法, 其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或是对其有益的, 所述方法包括向有需要的个体施用本发明化合物。在一些实施方案中, 调节肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5HT<sub>7</sub>、组胺受体 H<sub>1</sub> 和 / 或 H<sub>2</sub> 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些实施方案中, 调节肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和血清素受体 5-HT<sub>6</sub> 受体被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些实施方案中, 调节肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和血清素受体 5-HT<sub>6</sub> 受体和调节一种或多种以下的受体: 血清素 5-HT<sub>7</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 和组胺 H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub> 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中, 对多巴胺受体 D<sub>2</sub> 的调节被预期有益于或者是有益于认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导病症和 / 或神经元病症。在一些实施方案中, 调节多巴胺受体 D<sub>2L</sub> 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在某些实施方案中, 调节多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体和血清素受体 5-HT<sub>2A</sub> 被预期有益于或是有益于认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症。在一些实施方案中, 通过施用本发明的化合物治疗、预防认知障碍、精神病性障碍、神经递质 - 介导的障碍和 / 或神经元病症, 延缓其发作和 / 或延缓其发展。

[0355] 改善认知功能和 / 或降低精神病效应的方法

[0356] 本发明提供了通过向有需要的个体施用本发明化合物来改善认知功能的方法。在一些实施方案中, 需要或预期需要调节肾上腺素能受体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、血清素受体 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5HT<sub>7</sub>、组胺受体 H<sub>1</sub> 和 / 或 H<sub>2</sub> 中的一种或多种以改善认知功能。在一些实施方案中, 需要或预期需要调节  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  肾上腺素能受体和血清素 5-HT<sub>6</sub> 受体以改善认知功能。在一些实施方案中, 需要或预期需要调节  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  肾上腺素能受体和血清素受体 5-HT<sub>6</sub> 和调节一种或多种以下的受体: 血清素受体 5-HT<sub>7</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 和组胺受体 H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub>, 以改善认知功能。在另一个方面, 本发明包括通过向有需要的个体施用本发明化合物以降低精神病效应的方法。在某些实施方案中, 多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的调节期望是或者是需要来降低精神病效应。在一些实施方案中, 需要或预期需要调节多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体以降低精神病效应。在某些实施方案中, 多巴胺 D<sub>2</sub> 受体和血清素 5-HT<sub>2A</sub> 受体的调节期望是或者是需要来降低精神病效应。在一些实施方案中, 需要或预期需要调节多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体和血清素 5-HT<sub>2A</sub> 受体以降低精神病效应。在一些实施方案中, 将本发明化合物施用给需要的个体。

[0357] 刺激神经突向外生长、促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法

[0358] 在另一个方面, 本发明提供了刺激神经突向外生长和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法, 其包括在足以刺激神经突向外生长和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的条件下向有需要的个体施用本发明化合物或其可药用盐。在一些实施方案中, 本发明化合物以约 1  $\mu$ M 的效价强度刺激神经突向外生长, 如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中, 本发明化合物以约 500nM 的效价强度刺激神经突向外生长, 如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方

案中,本发明化合物以约 50nM 的效价强度刺激神经突向外生长,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明化合物以约 5nM 的效价强度刺激神经突向外生长,如在适合的试验诸如本文所述的试验中所测定的那样。

[0359] 调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法

[0360] 本发明还涉及用于调节胺能 G 蛋白偶联受体活性的方法,其包括在足以调节胺能 G 蛋白偶联受体的活性的条件下施用本发明化合物或其可药用盐。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  肾上腺素能受体和血清素 5-HT<sub>6</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  肾上腺素能受体和血清素 5-HT<sub>6</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  肾上腺素能受体、血清素 5-HT<sub>6</sub> 和一种或多种以下的受体:血清素 5-HT-7、5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 和组胺 H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D<sub>2</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D<sub>2</sub> 受体和血清素 5-HT<sub>2A</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体和血清素 5-HT<sub>2A</sub> 受体。在一些实施方案中,胺能 G 蛋白偶联受体是组胺 H<sub>1</sub> 受体。

[0361] 通用合成方法

[0362] 本发明化合物可以按照 2008 年 10 月 27 日提交的美国专利申请第 12/259,234 号所述的方法制备,且其全部引入本文作为参考,特别是关于吡啶并 [4,3-b] 咪唑类化合物的合成方法。

[0363] 可用许多方法制备本发明化合物,这些方法在下文中进行概述并在下文的实施例中更具体地描述。除非另有指明,在以下的方法描述中,当用于所述的式中的各符号应理解为表示上文所述的与上文的化学式有关的那些基团。

[0364] 当需要得到化合物的特定的对映体时,可使用任何适合的常规的用于分离或拆分对映体的方法,从相应的对映体的混合物中获得。因此,例如,可通过对映体的混合物例如外消旋物和适合的手性化合物的反应制备非对映异构衍生物。然后可通过任何方便的方法例如通过结晶分离非对映体,并回收需要的对映体。在另一个拆分方法中,外消旋物可使用手性高效液相色谱法分离。或者,如果需要,则可通过在所述方法之一中使用适合的手性中间体而得到特定的对映体。

[0365] 当需要得到化合物的特定的异构体或纯化反应产物时,还可以对中间体或最终产物使用色谱法、重结晶及其他常规的分离方法。

[0366] 本文使用以下的缩写:薄层色谱法 (TLC);小时 (h);分钟 (min);秒 (sec);乙醇 (EtOH);二甲基亚砜 (DMSO);N,N-二甲基甲酰胺 (DMF);三氟乙酸 (TFA);四氢呋喃 (THF);乙酸乙酯 (EtOAc);当量浓度 (N);含水 (aq.);甲醇 (MeOH);二氯甲烷 (DCM);保留因子 (Rf);室温 (RT)。

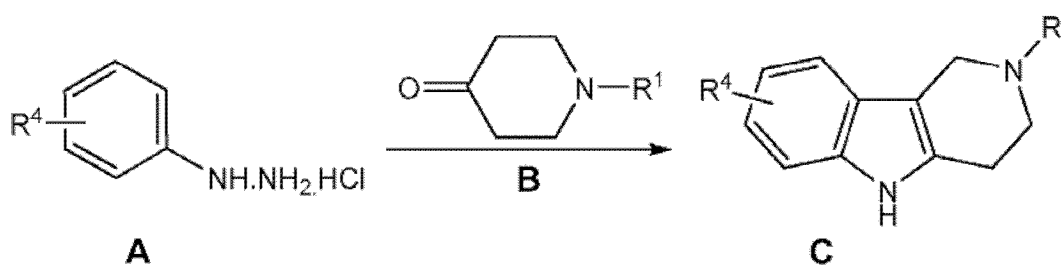
[0367] 本发明化合物的通用制备方法在下文的举例说明的方法中描述。

[0368] 在合成本发明化合物中所用的咪啉中间体的合成方法如通用方法 1 所示。尽管在下文方法中显示了例如 R<sup>4</sup> 和 R<sup>1</sup> 的标识符,但应当理解即使在别处使用了其它不同的标识符,这些部分是适用于本文详述的化合物(例如,式 A 在下文通过标识符 R<sup>1</sup> 指示的位置使用了 R<sup>5</sup>,应当理解,在一个实施方案中,通用方法 1 中的 R<sup>1</sup> 可以是本文详述的基团 R<sup>5</sup>。类似地,式 A 使用了标识符 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 表示环上的取代基,其中在下文使用 R<sup>4</sup>,应当理解在一个实施方

案中,通用方法 1 中的  $R^4$  可以是本文详述的基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$ , 因此, 不止一个  $R^4$  可以用于下文详述的通用方法)。

[0369] 通用方法 1.

[0370]

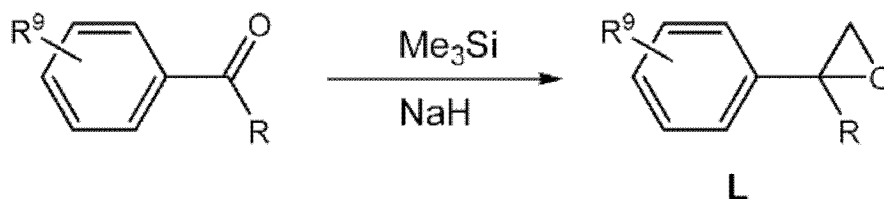


[0371] 将化合物 A (1 当量) 和化合物 B (0.76-1.4 当量) 在适合的溶剂例如 EtOH 中混合, 并在 80°C 加热 16 小时 (过夜), 然后将该溶剂真空除去。将剩余残余物碱化, 例如用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液碱化。将水层用 DCM 萃取, 并将合并的有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 并纯化, 例如使用硅胶色谱 (230-400 目) 用合适的溶剂梯度 (例如 MeOH-DCM 梯度或者 EtOAc-己烷梯度) 洗脱纯化, 得到纯的化合物 C。

[0372] 在通用方法 2 中显示了用于合成本发明的某些化合物的环氧化物中间体的合成方法。尽管标识符  $R^9$  在下述方法中显示, 应当理解即使别处使用了其它不同的标识符, 该基团是适用于本文详述的化合物。

[0373] 通用方法 2.

[0374]

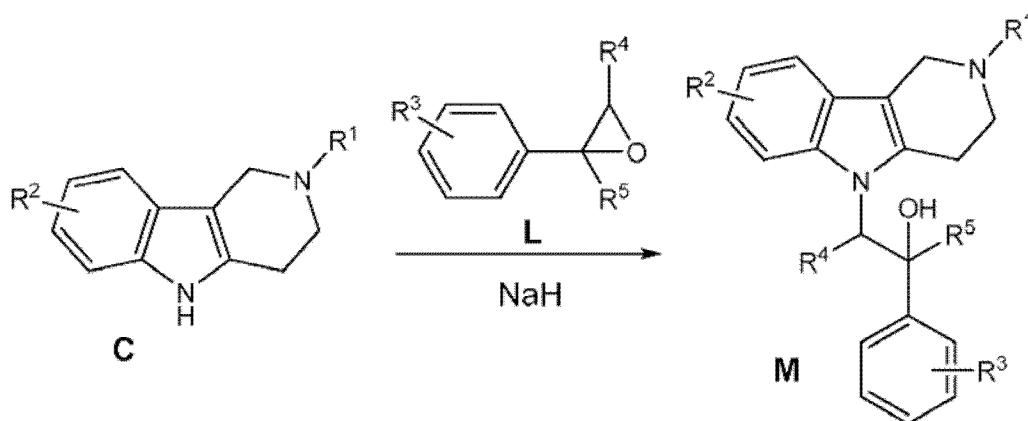


[0375] 将 DMSO 加入 NaH 在油中的 60% 分散体系 (1-1.8 当量) 中, 并加热至 65°C 持续一小时。将 THF (10mL) 在 65°C 下加入该溶液, 并继续加热另外 10 分钟。随后将反应混合物冷却至 0°C, 并加入三甲基碘化铈 (1-1.2 当量)。将反应混合物再搅拌 10 分钟, 然后加入合适的醛 / 酮 (1 当量) 在 THF 中的溶液。将反应混合物进一步在室温下搅拌, 直至反应完全 (通过 TLC 和 LCMS 监测)。然后将反应混合物倒入冰水中, 并将该产物用有机溶剂 (乙醚或 EtOAc) 萃取, 用硫酸钠干燥, 并在 25°C 浓缩, 得到产物 L。

[0376] 使用咪啉经环氧化物环开环来合成本文详述的某些化合物的通用方法如通用方法 3 所示。尽管标识符  $R^1$ - $R^9$  在下述方法中显示, 应当理解即使别处使用了其它不同的标识符, 这些基团是适用于本文详述的化合物。

[0377] 通用方法 3.

[0378]



[0379] 将化合物 C (1 当量)、化合物 L (2-7.5 当量) 和 NaH (1-3 当量) 在 DMF 中于 120°C 加热 16 小时。将内容物用 MeOH 猝灭, 并蒸发至干。将所得粗产物 M 经硅胶色谱 (230-400 目) 使用 MeOH-DCM 梯度洗脱, 然后经反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 水溶液, B = 0.05% TFA 乙腈溶液, 梯度: 30 分钟内 10% B 至 80% B, 注射体积 5mL) 纯化。

[0380] 表 1 的碘-5-基醇化合物可以按照通用方法 3 制备。

[0381] 可适用于获得本文详述的化合物的其它合成方法在美国专利申请第 12/259, 234 号和 PCT 申请 PCT/US2008/081390 中找到, 二者均于 2008 年 10 月 27 日提交。

[0382] 如本领域技术人员所知, 可调整上文所述的方法。下文的实施例中提供了每个通用方法的具体的实施例。

[0383] 以下实施例用于阐明但不限制本发明。

[0384] 本文所公开的所有参考文献的全部内容被引入本文作为参考。

## 实施例

[0385] 实施例 1. 制备 3-(8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(5H)-基)丙腈 (化合物编号 1-34)

[0386] 将 8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚 (250mg, 0.982mmol) 与丙烯腈 (0.065mL, 0.982mmol) 一起溶于水 (3mL) 中, 并搅拌 10 分钟。立即加入亚硝酸铯铵 (133mg, 0.245mmol), 并将该反应混合物搅拌 2 小时。通过 LCMS 和 TLC 检测产物。将反应混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化, 并萃取入 EtOAc 中。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并将粗产物通过柱色谱纯化 (硅胶, 2-4% MeOH 的 DCM 溶液), 得到产物 180mg (61.43%)。将其转化为草酸盐 (143mg)。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐) δ (ppm): 7.88 (s, 1H), 7.68-7.64 (d, 1H), 7.38-7.34 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18-7.15 (d, 1H), 7.02-6.97 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40-4.36 (t, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.88-2.80 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0387] 实施例 2. 制备 2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5(2H)-基)-1-苯基乙酮 (化合物编号 1-35)

[0388] 将 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚 (100mg, 5mmol) 溶于 NMP (1mL) 中。然后加入 KOH (280mg, 5mmol), 随后加入 2-溴苯乙酮 (208mg, 1mmol)。将该反应在室温下保持过夜, 并通过 TLC 和 LC/MS 进行监测。通过加入水猝灭反应, 并将该化合物用 EtOAc 萃取, 将其用水洗涤 (2-3x)。有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到 10mg 深褐色粗

的油状物,然后将其经柱色谱用 100-200 目在 5% MeOH : DCM 中的硅胶纯化。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) :8.15(m,1H),7.70(m,1H),7.60(m,2H),7.28(d,1H),7.20(m,1H),7.0(m,1H),5.80(m,2H),4.70(m,1H),4.40(m,1H),4.20(m,1H),3.80(m,1H),3.60(m,2H),3.10(s,1H),2.40(s,3H),2.30(m,1H),2.0(m,1H),1.80(m,1H)。

[0389] 实施例 3. 制备 2-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-苯基乙酮 (化合物编号 1-36)

[0390] 将 8-氯 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (220mg,10mmol) 溶于 NMP(2mL) 中。然后加入 KOH(560mg,0.010mol),随后加入 2-溴苯乙酮 (199mg,0.001mol)。将该反应在室温下保持过夜,并用 TLC 和 LC/MS 监测。通过加入水猝灭该反应,并用 EtOAc 萃取,并随后用水洗涤 (2-3x)。有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到 60mg 深褐色粗的油状物,将其经柱色谱用 100-200 目硅胶以 4% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, TFA 盐) δ (ppm) :8.0(m,2H),7.70(m,1H),7.60(m,2H),7.40(d,1H),7.20(m,1H),7.05(m,1H),5.60(m,1H),5.38(m,1H),4.80(m,1H),4.20(m,1H),3.90(m,1H),3.40(m,2H),3.05(s,3H),1.90(m,1H)。

[0391] 实施例 4. 制备 2-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(4-氟苯基)乙酮 (化合物编号 1-37)

[0392] 将 8-氯 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (220mg,1mmol) 溶于 2mL NMP 中,并向其加入 KOH(560mg,10mmol),然后加入 4-氟 -2-溴苯乙酮 (217mg,1mmol)。在室温下将该反应保持过夜。加入水,并用 EtOAc 萃取该化合物。有机层用水洗涤,浓缩,并通过硅胶柱色谱 (#100-200 目) 用 0-3% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) :8.22(m,2H),7.50(s,1H),7.30(m,3H),7.18(m,1H),5.80(m,2H),4.75(m,1H),4.40(m,1H),3.85(m,1H),3.55(m,1H),3.10(m,5H)。

[0393] 实施例 5. 制备 2-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(4-氯苯基)乙酮 (化合物编号 1-38)

[0394] 将 8-氯 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (220mg,1mmol) 溶于 2mL NMP,并向其加入 KOH(560mg,10mmol),然后加入 2-溴 -1-(4-氯 -苯基) -乙酮 (233mg,1mmol),在室温下将该反应保持过夜。加入水并用 EtOAc 萃取该化合物。有机层用水洗涤,浓缩,并通过硅胶柱色谱 (#100-200 目) 用 0-3% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化。将该化合物经反相色谱进一步纯化。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) :8.10(m,2H),7.60(d,2H),7.50(s,1H),7.30(d,1H),7.10(m,1H),5.80(m,2H),4.70(m,1H),4.40(m,1H),3.80(m,1H),3.60(m,1H),3.05(s,5H)。

[0395] 实施例 6. 制备 2-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(4-氟苯基)乙酮 (化合物编号 1-39)

[0396] 室温下向 2,8-二甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (7g,0.032mol) 在 3mL 的 NMP 的溶液中加入 KOH(12.7g,0.226mol)。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟。然后在室温下历经 2-4 小时将 2-溴 -1-(4-氟苯基)乙酮 (6.5g,0.032mol) 在 2mL NMP 中的溶液逐滴加入反应混合物中。经 LCMS 和 TLC 监测该反应。将反应混合物用水稀释,并用 EtOAc 萃取。有机层用硫酸钠干燥,并减压浓缩。将所得残余物经柱色谱纯化,得到所需产物 (1.2g,11.02%)。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, TFA 盐) δ (ppm) :8.18-8.01(m,2H),7.71(s,1H),7.30(s,



1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.60-3.31 (m, 4H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.45 (s, 6H)。

[0397] 实施例 7. 制备 3-(5-(2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)乙基)吡啶-2-基)丙-1-胺 (化合物编号 1-40)

[0398] 将 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (100mg, 0.005mol) 溶于 NMP (3mL) 中, 并向其加入精细研磨的 KOH (280mg, 0.005mol) 和 2-(3-(5-乙基吡啶-2-基)丙基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (146mg, 0.005mol)。将反应物在 120℃ 加热 12 小时。该反应用 LCMS 监测。12 小时后, 将 2mL 水加入该反应混合物, 并在 120℃ 加热 12 小时。该反应用 LCMS 监测。反应完全后, 将该混合物冷却并加入水, 随后用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到 800mg 粗产物。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 草酸盐) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 1.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.80 (t, 2H)。

[0399] 实施例 8. 制备 8-甲基-5-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-41)

[0400] 将 5-(2-(1-对甲苯基胍基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 (88mg, 0.29mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (2mL) 中, 并加入 4-吡啶酮水合物盐酸盐和一滴 TFA。将该反应混合物酸化。将该混合物在 100℃ 加热 2 小时。该反应用 TLC 和 LCMS 监测。反应完全后, 将该混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液稀释, 并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该化合物经反相色谱纯化。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0401] 实施例 9. 制备 3-(8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-基)丙-1-醇 (化合物编号 1-42)

[0402] 将 2-甲基-5-(2-(1-对甲苯基胍基)乙基)吡啶盐酸盐 (0.6g, 0.00216mol)、1-(3-羟基丙基)吡啶-4-酮 (0.2g, 0.00127mol) 和异丙醇 (10mL) 的混合物在 95℃ 加热 1 小时。该反应用 TLC 监测。完成后, 将反应混合物冷却至室温, 用 NaOH 水溶液 (10mL) 碱化, 并用 EtOAc 萃取 (3x100mL)。将有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 浓缩并经柱色谱纯化 (硅胶 100-200 目, 所需产物用 7% MeOH/DCM 洗脱)。经制备型 TLC 进一步纯化, 得到产物, 为黄色油状物 (0.22g, 54% 产率)。将产物 (0.1g, 0.311mmol) 溶于 THF (1.0mL) 中。加入草酸二水合物 (0.039g, 0.311mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌 30 分钟。将所得沉淀过滤并干燥, 得到草酸盐, 为黄色固体 (0.040g, 31% 产率)。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐) δ (ppm): 7.90 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

[0403] 实施例 10. 制备 4-(8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-基)丁-1-醇 (化合物编号 1-43)

[0404] 将 2-甲基-5-(2-(1-对甲苯基胍基)乙基)吡啶盐酸盐 (0.6g, 0.00216mol) 和 1-(4-羟基丁基)吡啶-4-酮 (0.24g, 0.00108mol) 在异丙醇 (10mL) 中的混合物在 95℃ 加热 5 小时。反应完全后 (用 TLC 监测), 通过加入 2N 的 NaOH 水溶液 (30mL) 将反应混合

物碱化,并用 EtOAc 萃取 (3x70mL)。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经柱色谱用硅胶 (100-200 目) 纯化。所需产物用 10% MeOH/DCM 洗脱。经 HPLC 进一步纯化,得到标题化合物,为 TFA 盐 (0.08g)。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) :8.22(s,1H),8.10(d,1H),7.70(d,1H),7.25(s,1H),7.10(d,1H),6.90(d,1H),4.70(m,1H),4.45(m,2H),4.38(m,1H),3.90(m,1H),3.70(t,2H),3.55(m,2H),3.40(t,2H),3.20(m,3H),2.70(s,3H),2.40(s,3H),2.0(m,2H),1.70(m,2H)。

[0405] 实施例 11. 制备 2,3,8-三甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-44)

[0406] 室温下向 N-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-N-对甲苯基-胍 (200mg, 0.829mmol) 在二噁烷 (7mL) 的溶液中加入 1,2-二甲基-哌啶-4-酮 (137mg, 1.078mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的溶液。室温下向该混合物中加入硫酸 (0.1mL)。加完后将该混合物在 85℃ 搅拌 1 小时。该反应用 TLC 监测。反应完成后,将该混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化,并用 EtOAc 萃取 (300mL)。将有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩并经 HPLC 纯化,得到 28.5mg 所需化合物,为 TFA 盐。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) :8.20(s,1H),8.05(d,1H),7.63(d,1H),7.25(s,1H),7.10(d,1H),6.95(d,1H),4.70(m,1H),4.45(t,2H),4.36(m,1H),4.05(m,1H),3.75(m,1H),3.20(m,2H),3.0(m,3H),2.90(m,1H),2.62(s,3H),2.40(s,3H),1.50(d,3H)。

[0407] 实施例 12. 制备 2,3,8-三甲基-5-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-45)

[0408] 向 2,3,8-三甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (200mg, 0.935mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2.5mL) 的溶液中加入 KOH 粉末 (463mg, 8.27mmol), 并在室温下搅拌 10 分钟。加入 2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶 (300mg, 1.73mmol), 并在室温下继续搅拌 4 小时。该反应用 TLC 监测。反应完成后,将水 (10mL) 加入该混合物,随后过滤。把水加入该滤液中,其随后用 EtOAc (50mL) 萃取。将有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,并将残余物经柱色谱纯化 (100-200 目硅胶),得到 20mg 所需化合物。将该化合物的游离碱转化为草酸盐。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 游离碱) δ (ppm) :8.40(s,1H),7.45(d,1H),7.25(m,2H),7.10(d,1H),6.98(d,1H),4.22(t,2H),3.82(d,1H),3.62(d,1H),3.50(m,1H),3.10(t,2H),2.80(m,1H),2.45(s,3H),2.38(s,3H),2.10(dd,1H),1.10(d,3H)。

[0409] 实施例 13. 制备 2,8-二甲基-5-(2-(吡啶-4-基)丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-46)

[0410] 将 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (100mg, 0.5mmol) 溶于 NMP (3mL) 中,并加入 KOH (280mg, 5mmol) 和乙烯基 4-(丙-1-烯-2-基)吡啶 (178mg, 1.5mmol)。将反应物在室温下搅拌 14 小时。完成后,将该混合物用水稀释,并用 EtOAc 萃取。将有机层用水洗涤,浓缩,并将残余物用 HPLC 纯化。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐) δ (ppm) :8.4(d,2H),7.25-7.15(m,4H),7.05(d,1H),4.4-4.2(m,3H),3.80-3.79(m,2H),3.50-3.40(m,2H),3.15(m,1H),3.05(s,3H),2.70(m,1H),2.40(s,3H),1.40(d,3H)。

[0411] 实施例 14. 制备 2,3,8-三甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-47)

[0412] 将装有 2,3,8-三甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (117mg, 0.5mmol) 和 KOH (392mg, 7mmol) 在 NMP (2mL) 中的溶液的烧瓶在 140℃ 加热 10 分钟。将该混合物冷却

至 0℃,并向其中逐滴加入 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 (199mg, 1.5mmol)。将该混合物在 140℃加热 2 小时。反应进度用 LCMS 监测 (5%转化)。将该混合物冷却至室温,加入水并将该混合物过滤并蒸发。将所得固体用 HPLC 纯化。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) : 8.10(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.96(d, 1H), 4.62(m, 1H), 4.38(m, 2H), 4.22(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.0(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.60-1.30(m, 7H)。

[0413] 实施例 15. 制备 8-氯-2,3-二甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-48)

[0414] 室温下向搅拌过的 1-(4-氯苯基)-1-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)肼 (1g, 3.83mmol) 在二噁烷 (10mL) 的溶液中加入 1,2-二甲基哌啶-4-酮 (0.538g, 4.59mmol) 和 0.5mL 浓硫酸。将反应物在 90℃加热 2 小时。反应完成后,通过加入饱和 NaHCO<sub>3</sub>溶液将该混合物碱化。将产物用 EtOAc 萃取,并将有机层用水稀释,用硫酸钠干燥并浓缩。将所得固体用 HPLC 纯化。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) : 8.30(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.10(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.40(m, 1H), 4.0(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.30(m, 3H), 3.0(m, 4H), 2.62(s, 3H), 1.50(d, 3H)。

[0415] 实施例 16. 制备 2,8-二甲基-5-(2-甲基-2-(吡啶-4-基)丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-49)

[0416] 将 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (145mg, 0.727mmol), 四正丁基溴化铵 (11mg, 0.036mmol) 和 2-甲基-2-(吡啶-4-基)丙基甲磺酸酯 (200mg, 1.20mmol) 溶于 50% NaOH(6mL) 中。将反应混合物在 100℃加热过夜。用 TLC 和 LCMS 监测反应。反应完全后,将反应混合物用 EtOAc 和水萃取。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将粗的化合物经柱色谱纯化,得到 30mg 产物。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 游离碱) δ (ppm) : 8.50(d, 2H), 7.2-7.13(m, 3H), 6.88(d, 2H), 4.03(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.63(t, 2H), 2.50(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.25(t, 2H), 1.43(s, 6H)。

[0417] 实施例 17. 制备 2,8-二甲基-5-((1-(吡啶-4-基)环丙基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-50)

[0418] 将 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (183mg, 0.917mmol)、四正丁基溴化铵 (14mg, 0.045mmol) 和 (1-(吡啶-4-基)环丙基)甲基甲磺酸酯 (250mg, 1.10mmol) 溶于 50% NaOH(6mL) 中。将反应混合物在 100℃搅拌过夜。用 TLC 和 LCMS 监测反应。反应完全后,将反应混合物用 EtOAc 和水萃取。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将粗的化合物经柱色谱纯化,得到 37mg 产物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 游离碱) δ (ppm) : 8.45(d, 2H), 7.1-7.0(m, 3H), 6.9(d, 2H), 4.28(s, 2H), 3.63(s, 2H), 2.7(t, 2H), 2.5-2.6(m, 5H), 2.42(s, 3H), 1.0-0.85(m, 4H)。

[0419] 实施例 18. 制备 2,4,8-三甲基-5-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (化合物编号 1-51)

[0420] 向 2,3,4,5-四氢-2,4,8-三甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (200mg, 0.934mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2.5mL) 的溶液中加入 KOH 粉末 (463mg, 8.27mmol), 并将其在室温下搅拌 10 分钟。加入 2-三氟甲基-5-乙烯基吡啶 (323mg, 1.87mmol), 并进一步在室温下搅拌 12 小时。该反应用 TLC 监测。反应完成后,加入水 (10mL), 并将该混合物过滤。将水加入滤液,并将产物用 EtOAc (50mL) 萃取。将有机层用硫酸钠干燥,真空蒸发,并用 HPLC 纯

化,得到产物。

[0421] 实施例 19. 制备 1-(1,2,3,4-四氢 -2,8-二甲基吡啶并 [4,3-b]吡啶 -5-基 )-2-苯基丙 -2-醇

[0422] 将氢化钠 (38mg, 1.6mmol, 1.1 当量) 加入 2,3,4,5-四氢 -2,8-二甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b]吡啶 (290mg, 1.4mmol, 1.0 当量) 在 DMF (6mL) 的溶液中,并在搅拌下加热至 120°C 持续 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C,并经 5 分钟逐滴加入 2-甲基 -2-苯基环氧乙烷 (400mg, 2.98mmol, 2.1 当量)。将温度升至 120°C 并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,并在乙酸乙酯 (60mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离有机层,并将水层用乙酸乙酯萃取 (1x20mL)。将合并的有机层用水,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩得到粗产物。将该产物用快速柱色谱在硅胶上 (230-400 目,用 1%三乙胺 / 己烷失活) 用 5-15% 甲醇 / 乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到游离碱。将该纯的化合物转化为其草酸盐。通过将游离碱溶于 10mL THF 中并用 1 当量的草酸二水合物处理来制备分析样品。

[0423] 实施例 20. 制备 1-(8-氯 -1,2,3,4-四氢 -2-甲基吡啶并 [4,3-b]吡啶 -5-基 )-2-(3-氟 -4-甲氧基苯基 )丙 -2-醇 (化合物编号 1-59)

[0424] 将氢化钠 (38mg, 1.6mmol, 1.2 当量) 加入 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b]吡啶 (290mg, 1.31mmol, 1.0 当量) 在 DMF (6mL) 的溶液中,并在搅拌下加热至 120°C 持续 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C,并历经 5 分钟逐滴加入 2-(3-氟 -4-甲氧基苯基) -2-甲基环氧乙烷 (400mg, 2.2mmol, 1.7 当量)。将温度升至 120°C 并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,并在 EtOAc (60mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离有机层,并将水层用 EtOAc (1x20mL) 萃取。将合并的有机层用水,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物。将该产物经快速柱色谱在硅胶上 (230-400 目,用 1%三乙胺 / 己烷失活) 用 5-15% MeOH/EtOAc 梯度洗脱纯化,得到游离碱。将该纯的化合物转化为其草酸盐。通过将游离碱溶于 10mL THF 中并用 1 当量的草酸二水合物处理来制备分析样品。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm): 7.45 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[0425] 实施例 21. 制备 1-(8-氯 -1,2,3,4-四氢 -2-甲基吡啶并 [4,3-b]吡啶 -5-基 )-2-(吡啶 -3-基 )丙 -2-醇 (化合物编号 1-54)

[0426] 将氢化钠 (38mg, 1.6mmol, 1.2 当量) 加入 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b]吡啶 (290mg, 1.3mmol, 1.0 当量) 在 DMF (6mL) 的溶液中,并在搅拌下加热至 120°C 持续 1 小时。将该反应混合物冷却至 0°C,并历经 5 分钟逐滴加入 3-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (400mg, 2.96mmol, 2.3 当量)。将温度升至 120°C 并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,并在 EtOAc (60mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离有机层,并将水层用 EtOAc (1x20mL) 萃取。将合并的有机层用水,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物。将该产物经快速柱色谱在硅胶上 (230-400 目,用 1%三乙胺 / 己烷失活) 用 5-15% MeOH/EtOAc 梯度洗脱纯化,得到游离碱。将该纯的化合物转化为其草酸盐。通过将游离碱溶于 10mL THF 中并用 1 当量的草酸二水合物处理来制备分析样品。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐)  $\delta$  (ppm): 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.70 (s, 3H)。

[0427] 实施例 22. 制备 1-(1,2,3,4-四氢 -2,8-二甲基吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-52)

[0428] 将氢化钠 (38mg, 1.6mmol, 1.14 当量) 加入 2,3,4,5-四氢 -2,8-二甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (290mg, 1.4mmol, 1.0 当量) 在 DMF (6mL) 的溶液中, 并在搅拌下加热至 120°C 持续 1 小时。将该反应混合物冷却至 0°C, 并历经 5 分钟逐滴加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (400mg, 2.96mmol, 2.1 当量)。将温度升至 120°C 并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并在 EtOAc (60mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离有机层, 并将水层用 EtOAc (1x20mL) 萃取。将合并的有机层用水, 然后用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗产物。将该产物经快速柱色谱在硅胶上 (230-400 目, 用 1% 三乙胺 / 己烷失活) 用 5-15% MeOH/EtOAc 梯度洗脱纯化, 得到游离碱。将该纯的化合物转化为其草酸盐。通过将游离碱溶于 10mL THF 中并用 1 当量的草酸二水合物处理来制备分析样品。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐) δ (ppm) : 8.38 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0429] 实施例 23. 制备 1-环己基 -2-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(4-氟苯基) 乙醇 (化合物编号 1-1)

[0430] 将活化的镁卷曲片 (magnesium turnings) (480mg, 20g/atom) 和碘的 2-3 个结晶在无水条件下搅拌。通过用加热枪加热除去过量的碘。该镁卷曲片现在是黄色。在 0°C 向其中加入乙醚 (15mL), 并搅拌 15 分钟 (直至镁的颜色变成白色)。在不断搅拌下向其中逐滴加入环己基溴化物 (2.5mL, 20mmol)。将反应混合物搅拌直至得到深灰色溶液。在无水条件下将 2-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(4-氟苯基) 乙酮 (168mg, 5mmol) 在 THF 中的溶液置于单独的烧瓶中。逐滴加入制备的环己基溴化镁 (5mL)。加完后, 将该混合物加温至室温, 并在室温下搅拌 2 小时。用 TLC 和 NMR 监测该反应。用冰水猝灭该反应, 并将产物萃取入 EtOAc。将该有机萃取物浓缩, 并将残余物用硅胶柱色谱 (#100-200 目) 用 0-3% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化。将该化合物进一步用 HPLC 纯化。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) : 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 4H)。

[0431] 实施例 24. 制备 2-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(4-氟苯基) 乙醇 (化合物编号 1-2)

[0432] 将活化的镁卷曲片 (480mg, 20g/atom) 和碘的 2-3 个结晶在无水条件下搅拌。通过用加热枪加热除去过量的碘。该镁卷曲片现在是黄色。在 0°C 向其中加入乙醚 (15mL), 并搅拌 15 分钟 (直至镁的颜色变成白色)。在不断搅拌下向其中逐滴加入环戊基溴化物 (480mg, 20g/atom)。将反应混合物搅拌直至得到深灰色溶液。在无水条件下将起始原料 (168mg, 5mmol) 在 THF 中的溶液置于单独的烧瓶中。逐滴加入制备的环戊基溴化镁 (5mL)。加完后, 将该混合物加温至室温, 并在室温下搅拌 2 小时。用 TLC 和 NMR 监测该反应。用冰水猝灭该反应, 并将产物萃取入 EtOAc。将该有机萃取物浓缩, 并将残余物用硅胶柱色谱 (#100-200 目) 用 0-3% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化 (注: 未形成所需化合物, 而是发生酮基还原时形成)。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) : 7.55 (m, 3H), 7.18 (m, 3H), 6.95 (d, 1H),

4.85 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0433] 实施例 25. 制备 1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-醇 (化合物编号 1-3)

[0434] 将装有氢氧化钠 60% (461mg, 1.15mmol) 在 DMF 中的溶液的烧瓶在室温下搅拌 10 分钟。加入 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (0.76g, 3.8mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。加入 2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷 (1g, 5.4mmol), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。加入冰水, 并将该混合物用 EtOAc 萃取 (3x)。将合并的有机层用水洗涤 (4x), 并浓缩, 然后将产物在硅胶 (#100-200 目) 上用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂洗脱纯化。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm) : 7.30 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.18 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 3H)。

[0435] 实施例 26. 制备 1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙-2-醇 (化合物编号 1-4)

[0436] 将装有氢氧化钠 60% (0.803mg, 20.12mmol) 在 DMF 中的溶液的烧瓶在室温下搅拌 10 分钟。加入 2,8-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (1.28g, 6.4mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。加入 2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷 (1.5g, 9.14mmol), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。加入冰水, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机层用水洗涤 (4x), 并浓缩, 然后将产物在硅胶 (#100-200 目) 上用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂洗脱纯化。

[0437] 实施例 27a. 制备 1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇 (化合物编号 1-5)

[0438] 将 2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙酮 (168mg, 5mmol) 溶于 10mL 无水 THF 中。然后在室温下于氮气中逐滴加入乙基溴化镁 (1.5mL, 0.0015mol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。该反应用 LCMS 监测。反应完全时, 将水 (3mL) 加入反应混合物, 并将产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂, 得到粗的产物, 其用 HPLC 纯化。分离纯的化合物为 TFA 盐。

[0439] 实施例 27b. 制备 (R) 和 (S) 1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基)丁-2-醇 (化合物编号 1-66 和 1-60)

[0440] 将 2-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-1-(4-氟苯基)乙酮 (168mg, 5mmol) 溶于 10mL 无水 THF 中。然后在室温下于氮气中逐滴加入乙基溴化镁 (1.5mL, 0.0015mol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。该反应用 LCMS 监测。反应完全时, 将水 (3mL) 加入反应混合物, 并将产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂, 得到粗的产物, 其用 HPLC 纯化。分离纯的化合物为 TFA 盐。用手性 HPLC 进行 (R) 和 (S) 对映异构体的分离。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐)  $\delta$  (ppm) : 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 0.8 (t, 3H)。

[0441] 实施例 28. 制备 2-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-环丁基 -1-(4-氟苯基 ) 乙醇 (化合物编号 1-6)

[0442] 将 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.5g, 6mmol) 溶于 DMF (15mL) 中并搅拌 5 分钟。然后在氮气中分批加入氢化钠 (720mg, 10mmol)。然后在室温下加入 2-环丁基 -2-(4-氟苯基) 环氧乙烷 (1.906g, 18mmol), 并将反应混合物搅拌 18 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入冰水中, 并将产物用 EtOAc 萃取。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗的产物, 将其经硅胶 (#100-200 目) 柱色谱用 1% MeOH 的 DCM 溶液作为洗脱剂纯化。将该纯的化合物转化为草酸盐。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 草酸盐) δ (ppm): 7.30 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.0 (d, 1H), 1.80 (t, 2H), 1.70 (m, 1H)。

[0443] 实施例 29a. 制备 1-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(4-氟苯基 ) 己 -2-醇 (化合物编号 1-7)

[0444] 将 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.3g, 5mmol) 溶于 DMF (10mL) 中并搅拌 5 分钟。然后在氮气中分批加入氢化钠 (709mg, 17.7mmol)。然后在室温下加入 2-丁基 -2-(4-氟苯基) 环氧乙烷 (3.4g, 17.7mmol), 并将反应混合物搅拌 18 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入冰水中, 并将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗的产物, 将其经硅胶 (#100-200 目) 柱色谱用 1% 甲醇的 DCM 溶液作为洗脱剂纯化。将该纯的化合物转化为草酸盐。

[0445] 实施例 29b. 制备 (R) 和 (S) 1-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(4-氟苯基 ) 己 -2-醇 (化合物编号 1-67 和 1-61)

[0446] 将 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.3g, 5mmol) 溶于 DMF (10mL) 中并搅拌 5 分钟。然后在氮气中分批加入氢化钠 (709mg, 17.7mmol)。然后在室温下加入 2-丁基 -2-(4-氟苯基) 环氧乙烷 (3.4g, 17.7mmol), 并将反应混合物搅拌 18 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入冰水中, 并将产物用 EtOAc 萃取。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗的产物, 将其经硅胶 (#100-200 目) 柱色谱用 1% MeOH 的 DCM 溶液作为洗脱剂纯化。将该纯的化合物转化为草酸盐。用手性 HPLC 进行 (R) 和 (S) 对映异构体的分离。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 草酸盐) δ (ppm): 7.30 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.0 (m, 1H), 0.80 (t, 3H)。

[0447] 实施例 30. 制备 2-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(吡啶 -4-基 ) 乙醇 (化合物编号 1-8)

[0448] 将氢化钠 (2.4g, 100mmol) 用己烷洗涤, 并真空干燥。向其中加入 DMF (15mL) 并冷却至 0℃。然后向其中加入 2,8-二甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (4g, 20mmol), 并将该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。然后将 4-环氧乙烷基 -吡啶 (2.90g, 23.96mmol) 溶于 5mL DMF 中, 并逐滴加入该混合物中, 然后将其在室温下搅拌过夜。该反应用 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中, 并用 EtOAc 萃取 (3x)。将合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。将所得固体物质用己烷洗涤, 并在乙醇和乙醚中结晶。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, HCl 盐) δ (ppm): 8.70 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (s,

1H), 2.38(s, 3H)。

[0449] 实施例 31. 制备 1-(8-氟 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-9)

[0450] 在烧瓶中装入 6-氟 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.9g, 4.5mmol) 在 DMF(20mL) 中的溶液, 并搅拌 5 分钟。向其中加入 NaH(60% 的己烷溶液) (1.16g, 27.9mmol), 并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (2.5g, 18.6mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将混合物倒入冰水中并过滤。滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.78(d, 2H), 8.0(d, 2H), 7.40(s, 1H), 7.20(d, 1H), 6.80(m, 1H), 6.10(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.30(m, 2H), 4.20(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.90(s, 3H), 1.60(s, 3H)。

[0451] 实施例 32. 制备 1-(6-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-10)

[0452] 向烧瓶装入 6-氯 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.0g, 4.5mmol) 在 DMF(10mL) 中的溶液, 搅拌 5 分钟。向其中加入 NaH(60% 在己烷中的溶液) (220mg, 6.8mmol), 在室温下搅拌 10 分钟, 随后加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (1.08g, 9mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将混合物倒入水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.70(d, 2H), 7.90(d, 2H), 7.40(m, 1H), 7.0(m, 2H), 6.0(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.60(m, 2H), 4.25(m, 2H), 3.80(m, 2H), 2.90(s, 3H), 1.60(s, 3H)。

[0453] 实施例 33. 制备 2-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-1-(吡啶 -4-基 ) 乙醇 (化合物编号 1-11)

[0454] 将氢化钠 (2.72g, 113.33mmol) 用己烷洗涤并真空干燥。向其中加入 DMF(15mL), 并将该混合物冷却至 0°C。加入 8-氯 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (5g, 22.72mmol), 并将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 然后逐滴加入溶在 5mL DMF 中的 4-环氧乙烷基-吡啶 (3.3g, 27.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。该反应用 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中, 并将产物萃取入 EtOAc 中 (3x)。将合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。将所得固体物质用己烷洗涤, 并从乙醇和乙醚中结晶。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.80(d, 2H), 8.18(d, 2H), 7.50(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.10(d, 1H), 5.30(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.10(s, 3H)。

[0455] 实施例 34. 制备 1-(7-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-12)

[0456] 向烧瓶中装入 7-氯 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.2g, 5.0mmol) 在 DMF 中的溶液 (10mL), 搅拌 5 分钟。加入 NaH(60% 在己烷 中的溶液) (654mg, 16mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。接着加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (1.35g, 10mmol), 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.70(d, 2H), 7.95(d, 2H), 7.50(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.0(t, 1H), 6.10(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.42-4.20(m, 3H), 3.30(m, 3H), 2.90(s, 3H), 1.60(d, 3H)。



[0457] 实施例 35. 制备 1-(6-氟 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 )丙 -2-醇 (化合物编号 1-13)

[0458] 向烧瓶中装入 6-氟 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.2g, 5.8mmol) 在 DMF 中的溶液 (10mL), 搅拌 5 分钟。加入 NaH(60%在己烷中的溶液) (705mg, 17.6mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。接着加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (1.56g, 11.6mmol), 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>HNMR(DMSO, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.70(d, 2H), 8.0(d, 2H), 7.40(m, 1H), 7.20(d, 1H), 6.85(m, 1H), 6.10(m, 1H), 4.58(d, 1H), 4.38(m, 2H), 4.22(m, 1H), 3.20(m, 3H), 2.90(s, 3H), 1.60(d, 3H)。

[0459] 实施例 36. 制备 1-(2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 )丙 -2-醇 (化合物编号 1-14)

[0460] 将 2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (740mg, 3.9mmol) 溶于 DMF 并将混合物搅拌 5 分钟。加入 NaH(60%的油溶液, 468mg, 11.7mmol), 并将该混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 4-(环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (1.0g, 7.9mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。反应进程通过 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.70(d, 2H), 8.20(d, 2H), 7.40(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.0(m, 2H), 4.70(d, 1H), 4.45(m, 2H), 4.38(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.40(m, 1H), 3.10(s, 3H), 1.70(d, 3H)。

[0461] 实施例 37. 制备 4-(1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-羟基丙 -2-基 )苯酚 (化合物编号 1-15)

[0462] 在 -78 °C 下向搅拌的 1-(1,2,3,4-四氢 -2,8-二甲基吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5-基 )-2-(4-甲氧基苯基) 丙 -2-醇 (0.145g, 0.39mmol) 在 DCM(10mL) 的溶液中加入三溴化硼 (0.293g 在 5mL DCM 中的溶液)。将反应混合物在 -78 °C 搅拌 30 分钟, 并随后在 25 °C 搅拌 1 小时。将该溶液倒入冰水中, 加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液, 并将该混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂。将粗的产物经柱色谱 (硅胶, 0-75% MeOH : DCM) 纯化, 得到产物, 为灰白色固体, 20mg。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 游离碱)  $\delta$  (ppm): 7.25(d, 1H), 7.10(m, 3H), 6.98(d, 1H), 6.70(d, 2H), 4.10(m, 2H), 3.82(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.38(m, 2H), 1.60(s, 3H)。

[0463] 实施例 38. 制备 1-(8-甲氧基 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 )丙 -2-醇 (化合物编号 1-16)

[0464] 向烧瓶中装入 8-甲氧基 -2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.5g, 6.9mmol) 在 DMF 中的溶液 (15mL), 搅拌 5 分钟。向其中加入 NaH(60%在己烷中的溶液) (828mg, 20mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (1.89g, 13.8mmol), 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 二盐酸盐)  $\delta$  (ppm): 8.75(m, 2H), 8.0(dd, 2H), 7.30(d, 1H), 6.90(s, 1H), 6.60(t, 1H), 6.10(bs, 1H), 4.50(m, 1H), 4.30(m, 2H), 4.18(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.60(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.95(s, 3H), 1.60(s, 3H)。

[0465] 实施例 39. 制备 1-(7,8-二氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-17)

[0466] 向烧瓶中装入 7,8-二氯 -2-甲基 -2,3,4,4a,5,9b-六氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1g, 3.9mmol) 在 DMF 中的溶液 (10mL), 搅拌 5 分钟。向其中加入 NaH(60% 在己烷中的溶液) (470mg, 11.7mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (795mg, 5.8mmol), 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 甲酸盐) δ (ppm): 8.38(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.30(s, 1H), 4.60(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.10(m, 1H), 3.0(s, 3H), 1.70(s, 3H)。

[0467] 实施例 40. 制备 1-(8,9-二氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-18)

[0468] 向烧瓶中装入 7,8-二氯 -2-甲基 -2,3,4,4a,5,9b-六氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1g, 3.9mmol) 在 DMF 中的溶液 (10mL), 搅拌 5 分钟。向其中加入 NaH(60% 在己烷中的溶液) (470mg, 11.7mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入 4-(2-甲基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (795mg, 5.8mmol), 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应进程通过 TLC 监测。将反应混合物倒入冰水中并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。残余物从乙醚中重结晶, 得到纯的产物。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 甲酸盐) δ (ppm): 8.40(m, 2H), 7.50(d, 2H), 7.10(m, 2H), 4.60(m, 2H), 4.35(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.16(m, 2H), 3.10(s, 3H), 1.62(s, 3H)。

[0469] 实施例 41. 制备 1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(4-甲氧基苯基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-19)

[0470] 向烧瓶中装入氢化钠 60% (0.803mg, 20.12mmol) 在 DMF 中的溶液, 并在室温下搅拌 10 分钟。向其中加入 2,8-二甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.28g, 6.4mmol), 并再次在室温下搅拌 1 小时。加入 2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷 (1.5g, 9.14mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。加入冰水, 并将混合物用 EtOAc 萃取 (3x)。合并的有机层用水洗涤 (4x), 浓缩。产物在硅胶 (#100-200 目) 上用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 草酸盐) δ (ppm): 7.40(d, 2H), 7.35(d, 1H), 7.15(s, 1H), 6.86(m, 3H), 4.30(m, 2H), 4.18(d, 1H), 4.0(d, 1H), 3.80(s, 3H), 3.40(m, 3H), 2.90(m, 1H), 2.82(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.40(s, 3H)。

[0471] 实施例 42. 制备 1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(4-甲氧基苯基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-20)

[0472] 向烧瓶中装入氢化钠 60% (0.803mg, 20.12mmol) 在 DMF 中的溶液, 并在室温下搅拌 10 分钟。向其中加入 2,8-二甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.28g, 6.4mmol), 并再次在室温下搅拌 1 小时。加入 2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基环氧乙烷 (1.5g, 9.14mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。加入冰水, 并将混合物用 EtOAc 萃取 (3x)。合并的有机层用水洗涤 (4x), 浓缩。产物在硅胶 (#100-200 目) 上用 0-5% MeOH : DCM 作为洗脱剂纯化。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 草酸盐) δ (ppm): 7.40(d, 2H), 7.35(d, 1H), 7.15(s, 1H), 6.86(m, 3H), 4.30(m, 2H), 4.18(d, 1H), 4.0(d, 1H), 3.80(s, 3H), 3.40(m, 3H), 2.90(m, 1H), 2.82(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.40(s, 3H)。

[0473] 实施例 43. 制备 1-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-3-甲基 -2-(吡啶 -4-基 ) 丁 -2-醇 (化合物编号 1-21)

[0474] 在 0°C 下向搅拌的氢化钠 (0.261g, 50-60%) 在无水 DMF (5mL) 的溶液中加入 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (0.3g)。将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在室温下向反应混合物中加入 4-(2-异丙基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (0.288g 在 2mL DMF 中的溶液)。搅拌 12 小时后, 将反应混合物用冰水稀释, 并用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并蒸发。将粗的产物用乙醚研磨, 得到纯的产物 (90mg)。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm) : 8.30 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.6 (d, 3H)。

[0475] 实施例 44. 制备 1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-3-甲基 -2-(吡啶 -4-基 ) 丁 -2-醇 (化合物编号 1-22)

[0476] 在 0°C 下向搅拌的氢化钠 (0.192g, 50-60%) 在无水 DMF (5mL) 的溶液中加入 2,3,4,5-四氢 -2,8-二甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (0.3g)。将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在室温下向反应混合物中加入 4-(2-异丙基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (0.317g 在 2mL DMF 中的溶液)。搅拌 12 小时后, 将反应混合物用冰水稀释, 并用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并蒸发。将粗的产物经柱色谱纯化 (硅胶 100-200 目, 5% MeOH : DCM), 得到纯的产物 (50mg)。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm) : 8.30 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.6 (d, 3H)。

[0477] 实施例 45. 制备 1-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丁 -2-醇 (化合物编号 1-23)

[0478] 在 0°C 下向烧瓶中装入氢化钠 (0.581g, 50-60%) 在无水 DMF (10mL) 中的溶液, 并加入 8-氯 -2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (0.8g)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并随后向其中加入溶于 DMF (2mL) 中的 4-(2-乙基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (0.758g), 并在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用冰水稀释, 并用 EtOAc 萃取 (3x30mL)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并蒸发。将粗的产物用乙醚研磨, 得到所需产物。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm) : 8.45 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 0.6 (t, 3H)。

[0479] 实施例 46. 制备 土、(R) 和 (S) 1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(吡啶 -4-基 ) 丁 -2-醇 (化合物编号 1-24、1-62 和 1-63)

[0480] 在 0°C 下向烧瓶中装入氢化钠 (0.640g, 50-60%) 在无水 DMF (10mL) 中的溶液, 并加入 2,8-二甲基 -2,3,4,4a,5,9b-六氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (0.8g)。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并随后向其中加入溶于 DMF (2mL) 中的 4-(2-乙基环氧乙烷 -2-基) 吡啶 (0.834g), 并在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用冰水稀释, 并用 EtOAc 萃取 (3x30mL)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并蒸发。将粗的产物用乙醚研磨, 得到所需产物。通过使用手性 HPLC 将该外消旋化合物进一步分离为 (R) 和 (S) 对映异构体。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm) : 8.45 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (s, 1H),

6.82 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 0.6 (t, 3H)。

[0481] 实施例 47. 制备 1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(咪啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-25)

[0482] 将氢化钠 (200mg, 8.33mmol) 用己烷洗涤, 并真空干燥。加入 DMF (4mL), 得到混悬液。逐滴加入 2,8-二甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (400mg, 2mmol) 在 2mL DMF 中的溶液, 并在室温下搅拌 30 分钟。逐滴加入 4-(2-甲基 -环氧乙烷基) -咪啶 (490mg, 3.60mmol) 溶在 2mL DMF 中的溶液, 并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完全后, 将反应混合物用冰冷却的水猝灭, 并用 EtOAc 萃取三次。将合并的有机层用水, 然后用盐水洗涤几次, 并随后用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 并将残余物用己烷洗涤, 并从乙醚 -DCM 和己烷中结晶, 得到 350mg 所需产物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐) δ (ppm) : 9.10 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0483] 实施例 48. 制备 1-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(咪啶 -4-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-26)

[0484] 将氢化钠 (275mg, 11.45mmol) 用己烷洗涤, 并真空干燥。加入 DMF (4mL), 得到混悬液。逐滴加入 2,3,4,5-四氢 -2-甲基 -8-氯 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (500mg, 2.27mmol) 溶在 2mL DMF 中的溶液, 并将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。逐滴加入 4-(2-甲基 -环氧乙烷基) -咪啶 (620mg, 4.55mmol) 溶在 2mL DMF 中的溶液, 并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。反应进程通过 TLC 监测。将该混合物用冰冷却的水猝灭, 并将该混合物用 EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用水 (4x20mL), 然后用盐水 (1x20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空蒸发溶剂。将残余物用己烷洗涤, 并从乙醚 : DCM 和己烷中结晶。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 草酸盐) δ (ppm) : 9.10 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0485] 实施例 49. 制备 1-(8-氯 -2-甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(咪啶 -2-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-27)

[0486] 向 8-氯 2-甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 (4,3-b) 吡啶 (1.0g, 4.54mmol) 在 DMF 的溶液中 (10mL) 加入氢化钠 (600mg, 13.63mmol)。室温下搅拌 10 分钟后, 在 0-10°C 下逐滴加入 2-(2-甲基环氧乙烷基) 咪啶 (804mg, 5.9mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 EtOAc 萃取 (3x150mL)。将有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗产物, 将其在乙醚 -己烷中结晶, 得到黄色固体产物, 为游离碱 (1.2g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 草酸盐) δ (ppm) : 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。

[0487] 实施例 50. 制备 1-(2,8-二甲基 -3,4-二氢 -1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -5(2H)-基 )-2-(咪啶 -2-基 ) 丙 -2-醇 (化合物编号 1-28)

[0488] 向搅拌的 2,8-二甲基 -2,3,4,5-四氢 -1H-吡啶并 (4,3-b) 吡啶 (350mg, 1.75mmol) 在 DMF 的溶液 (4mL) 中加入氢化钠 (210mg, 5.25mmol), 然后在 10°C 下逐滴加入

2-(2-甲基环氧乙烷基)吡嗪 (310mg, 2.275mmol), 并将反应混合物在室温下进一步搅拌 16 小时。完成后, 将反应混合物倒入冰冷却的水中, 用 EtOAc 萃取 (3x75mL)。将有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗产物, 将其在乙醚和己烷中重结晶, 得到黄色固体产物 (350mg)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 草酸盐)  $\delta$  (ppm) : 8.65(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(d, 1H), 7.10(s, 1H), 6.90(d, 1H), 6.78(d, 1H), 4.30(m, 4H), 3.20(m, 2H), 3.0(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.50(s, 3H)。

[0489] 实施例 51. 制备 1-(8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇 (化合物编号 1-29)

[0490] 步骤 1: 在 0°C 下向搅拌的 8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (0.9g, 0.00319mol) 在无水 THF (45mL) 的溶液中加入硼烷-二甲硫醚溶液 (0.63mL, 0.00638mol)。将反应混合物在 80°C 加热 2 小时。完成后, 将反应混合物冷却至室温, 并用 MeOH 猝灭 (20mL)。减压除去溶剂, 得到 8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶, 为黄色油状物 (0.7g, 82% 产率)。

[0491] 步骤 2: 向 8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3b]吡啶 (500mg, 1.8mmol) 在 DMF 的溶液 (10mL) 中加入氢化钠 (216mg, 5.4mmol), 并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 4-(2-甲基-环氧乙烷基)-吡啶 (377mg, 2.7mmol), 并继续搅拌 16 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 EtOAc 萃取。将有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗物质, 将其在乙醚和己烷中重结晶, 得到 1-(8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇 (320mg)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, HCl 盐)  $\delta$  (ppm) : 8.65(d, 2H), 8.05(d, 2H), 7.10(m, 2H), 6.78(d, 1H), 4.25(m, 2H), 4.0(s, 2H), 3.60(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.85(m, 2H), 2.30(s, 3H), 1.58(s, 3H)。

[0492] 实施例 52. 制备 1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇 (化合物编号 1-30)

[0493] 步骤 1: 将 (4-甲基苯基)胍盐酸盐 (1.5g, 0.00948mol) 和 1-环丙基哌啶-4-酮 (1.3g, 0.00948mol) 在 7% 硫酸的二噁烷溶液 (20mL) 中的溶液在 80°C 加热 2 小时。反应进程通过 TLC 监测。在完成后, 将反应混合物冷却到室温, 将二噁烷层滗出。残余物用 10% 氢氧化钠溶液碱化, 用 EtOAc 萃取 (3x100mL)。有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗物质, 其通过硅胶柱色谱纯化 (2% MeOH : DCM), 得到 2-环丙基-8-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (1.4g, 66% 产率)。

[0494] 步骤 2: 向搅拌的 2-环丙基-8-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 (500mg, 2.2mmol) 在 DMF 中的溶液 (10mL) 加入氢化钠 (264mg, 6.6mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 4-(2-甲基-环氧乙烷基)-吡啶 (448mg, 3.3mmol), 再继续搅拌 16 小时。将反应混合物倒入冰水中, 用 EtOAc 萃取。有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗物质, 其在乙醚和己烷中重结晶, 得到 1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇 (600mg)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐)  $\delta$  (ppm) : 8.62(d, 2H), 8.18(d, 2H), 7.20(s, 1H), 6.95(d, 1H), 6.80(d, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(s, 2H), 4.0(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.30(m, 3H), 3.10(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.20(m, 4H)。

[0495] 实施例 53. 制备 1-(6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇 (化合物编号 1-31)

[0496] 步骤 1:向搅拌的(2-甲氧基苯基)胍盐酸盐(5g,0.0286mol)和1-甲基-4-哌啶酮(2.83mL,0.0229mol)在乙醇中的溶液(50mL)加入盐酸的乙醇溶液(5mL)。将反应混合物加热到80℃持续2小时。完成后,将反应混合物冷却到室温,减压除去溶剂。残余物用10%氢氧化钠溶液碱化,用EtOAc萃取(3x100mL)。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗物质,其通过硅胶柱色谱纯化(6% MeOH : DCM),得到6-甲氧基-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(1.5g,24%产率)。

[0497] 步骤 2:向搅拌的6-甲氧基-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(500mg,2.3mmol)在DMF中的溶液(10mL)加入氢化钠(276mg,6.9mmol)。在室温下搅拌10分钟后,加入4-(2-甲基-环氧乙烷基)-吡啶(468mg,3.4mmol),再继续搅拌16小时。将反应混合物倒入冰水中,用EtOAc萃取。有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗物质,其在乙醚和己烷中重结晶,得到1-(6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) : 8.60(m, 2H), 7.95(m, 2H), 6.95(m, 2H), 6.50(m, 1H), 4.65(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.90(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.60(m, 2H), 3.10(s, 3H), 1.70(s, 3H)。

[0498] 实施例 54. 制备 1-(7-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇 (化合物编号 1-32)

[0499] 步骤 1:将(3-异丙基苯基)胍盐酸盐(5g,0.0267mol)和1-甲基-4-哌啶酮(3.3mL,0.0267mol)在7%硫酸的二噁烷溶液(100mL)中的溶液在80℃加热1小时。在完成后,将反应混合物冷却到室温,将二噁烷层滗出。残余物用10%氢氧化钠溶液碱化,用EtOAc萃取(3x100mL)。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗物质,其通过硅胶柱色谱纯化(6% MeOH : DCM),得到7-异丙基-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(1.1g,18%产率)。

[0500] 步骤 2:向7-异丙基-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(500mg,2.1mmol)在DMF中的溶液(10mL)加入氢化钠(252mg,6.3mmol)。在室温下搅拌10分钟后,加入4-(2-甲基-环氧乙烷基)-吡啶(444mg,3.2mmol),再继续搅拌16小时。将反应混合物倒入冰水中,用EtOAc萃取。有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗物质,其在乙醚和己烷中重结晶,得到1-(7-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-2-(吡啶-4-基)丙-2-醇。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐) δ (ppm) : 8.60(d, 2H), 8.05(d, 2H), 7.25(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.78(s, 1H), 4.65(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.30(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.30(m, 1H), 3.10(s, 3H), 2.85(m, 1H), 1.80(s, 3H), 1.18(m, 6H)。

[0501] 实施例 55. 制备 2-(吡啶-4-基)-1-(2,3,8-三甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)丙-2-醇 (化合物编号 1-33)

[0502] 步骤 1:在室温下向4-甲苯基胍盐酸盐(1.39g,8.814mmol)在二噁烷(15mL)的溶液中加入1,2-二甲基-哌啶-4-酮(1.350g,10.62mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液,随后加入硫酸(0.69mL)。将反应混合物在85℃搅拌1小时。反应完成后,反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化,用EtOAc(300mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗物质,其在乙醚/己烷中重结晶,得到2,3,8-三甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(852mg)。

[0503] 步骤 2:向2,3,8-三甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(500mg,

2.3mmol) 在 DMF 中的溶液 (10mL) 加入氢氧化钠 (276mg, 6.9mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 4-(2-甲基-环氧乙烷基)-吡啶 (473mg, 3.5mmol), 再继续搅拌 16 小时。将反应混合物倒入冰水中, 用 EtOAc 萃取。有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗物质, 其在乙醚-己烷中重结晶, 得到 2-(吡啶-4-基)-1-(2,3,8-三甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基) 丙-2-醇。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, HCl 盐)  $\delta$  (ppm): 8.62(d, 2H), 8.10(d, 2H), 7.18(s, 1H), 6.90(m, 1H), 6.80(m, 1H), 4.62(m, 2H), 4.40(m, 3H), 4.05(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.05(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.75(d, 3H), 1.70-1.50(m, 3H)。

[0504] 实施例 56. 制备 1-(8-氯-2-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基) 己-2-醇 (化合物编号 1-64)

[0505] 向 8-氯-2,3,4,5-四氢-2-甲基-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (1.3g, 5mmol) 在二甲基甲酰胺 (10mL) 的溶液中分批加入氢氧化钠 (709mg, 17.7mmol), 然后加入 2-丁基-2-(4-氟苯基) 环氧乙烷 (3.4g, 17.7mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。完成后, 将反应混合物倒入冰水中, 并用 EtOAc 萃取。将有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗物质, 其通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱用 1% MeOH-DCM 作为洗脱剂纯化。通过用草酸的乙醇溶液处理, 将纯的化合物转化为草酸盐。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 草酸盐)  $\delta$  (ppm): 7.30(m, 3H), 7.10(d, 1H), 6.95(m, 3H), 4.20(m, 1H), 4.0(m, 1H), 3.62(m, 2H), 2.70(m, 3H), 2.50(s, 3H), 2.20(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.22(m, 3H), 1.0(m, 1H), 0.80(t, 3H)。

[0506] 实施例 57. 制备 8-甲基-5-(2-(6-甲基吡啶-3-基) 乙基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (化合物编号 1-65)

[0507] 向 8-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶 (100mg, 0.372mmol) 在 DMF 的溶液 (2mL) 中加入氢氧化钠 (50mg, 1.11mmol) 和 2-(6-甲基吡啶-3-基) 乙基 4-甲基苯磺酸酯 (271.3mg, 0.932mmol)。将反应混合物在微波反应器中于 90°C 下照射 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 用水猝灭, 并用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。将有机层用水洗涤 (2x10mL), 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗物质, 将其经反相 HPLC 纯化。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA 盐)  $\delta$  (ppm): 8.16(s, 1H), 8.1(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.0(d, 1H), 6.9(d, 1H), 4.48(s, 2H), 4.4(t, 2H), 4.17(q, 2H), 3.62(t, 2H), 3.2(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.64(s, 3H), 2.4(s, 3H)。

[0508] 实施例 58. 制备化合物号 1-53; 1-55; 1-56; 1-57; 和 1-58

[0509] 以下化合物根据通用方法 3 制备。

[0510] 1-(2-乙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氟苯基) 丙-2-醇 (化合物编号 1-53);

[0511] 1-(8-甲基-2-(三氟甲基)-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基) 丙-2-醇 (化合物编号 1-55);

[0512] 1-(2-环丙基-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基) 丙-2-醇 (化合物编号 1-56);

[0513] 1-(8-氯-2-异丙基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基)-2-(4-氯苯基) 丙-2-醇 (化合物编号 1-57); 和

[0514] 2-(2,4-二氟苯基)-1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 吡啶-5(2H)-基) 丙-2-醇 (化合物编号 1-58)。

[0515] 实施例 B1:本发明化合物与组胺受体结合能力的测定

[0516] 组胺 H<sub>1</sub>

[0517] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl, 250mM 蔗糖) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中所表达的人类重组组胺 H<sub>1</sub>受体 (De Backer MD 等 Biochem. Biophys. Res Comm. 197(3) :1601, 1993)。将本发明化合物与 1.2nM [<sup>3</sup>H] 美吡拉敏在 25℃ 孵育 180 分钟。在 1 μM 美吡拉敏存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 美吡拉敏。在 1 μM 或更小筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 2 中。

[0518] 组胺 H<sub>2</sub>

[0519] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO) K1 细胞中所表达的人类重组组胺 H<sub>2</sub>受体 (Ruat M. Proc Natl Acad Sci USA. 87(5) :1658, 1990)。将本发明化合物与 0.1nM [<sup>125</sup>I]Aminopotentidine 在 25℃ 孵育 120 分钟。在 3 μM 硫替丁存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>125</sup>I]Aminopotentidine。在 1 μM 或更小筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 2 中。

[0520] 组胺 H<sub>3</sub>

[0521] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.04% BSA) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中所表达的人类重组组胺 H<sub>3</sub>受体 (Yanai K 等. Jpn J Pharmacol. 65(2) :107, 1994; Zhu Y 等, Mol Pharmacol. 59(3) :434, 2001)。将本发明化合物与 3nM [<sup>3</sup>H]R(-)-α-甲基组胺在 25℃ 孵育 90 分钟。在 1 μM R(-)-α-甲基组胺存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H]R(-)-α-甲基组胺。在 1 μM 或更小筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0522] 实施例 B2:本发明化合物与咪唑啉 I<sub>2</sub>受体结合能力的测定

[0523] 中枢咪唑啉 I<sub>2</sub>

[0524] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH7.4, 0.5mM EDTA) 中的得自威斯塔大鼠大脑皮质的大鼠中枢咪唑啉 I<sub>2</sub>受体 (Brown, CM. 等, Br. J. Pharmacol. 99 :803, 1990)。将本发明化合物与 2nM [<sup>3</sup>H] 咪唑克生在 25℃ 孵育 30 分钟。在 1 μM 咪唑克生存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 咪唑克生。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0525] 表 2 结合数据 (%抑制率)

[0526]



化合物编号	组胺结合(1 $\mu$ M)		组胺结合(0.1 $\mu$ M)
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>
1-1	22	85	
1-2	95	65	
1-3	91	78	
1-4	34/43	80	
1-5	71	91	
1-6	83	101	
1-7	30	89	
1-8	84	24	
1-9	0	25	

[0527]

化合物编号	组胺结合(1 $\mu$ M)		组胺结合(0.1 $\mu$ M)
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>
1-10	26	53	
1-11	91	47	
1-12	23	57	
1-13	8	29	
1-14	1	22	
1-15	36	57	
1-16	8	13	
1-17	77	85	
1-18	-11	9	
1-19	23		
1-20	61		
1-21	-7		
1-22	9		
1-23	20		
1-24	19		
1-25	61		
1-26	64		
1-27	61		
1-28	45		
1-29	11		
1-30	48		
1-31	22		
1-32	7		
1-33	56		
1-34	65	0	

[0528]

化合物编号	组胺结合(1 $\mu$ M)		组胺结合(0.1 $\mu$ M)
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>
1-35	52	11	
1-36	84	48	
1-37	83	80	
1-38	91	56	
1-39	86	66	
1-40	81	18	
1-41	72	6	
1-42	93	16	
1-43	97	21	
1-44	100		
1-45	96		
1-46	90		
1-47	91		
1-48	101		
1-49	94		
1-50	97		
1-51	65		
1-52	38	43	
1-54	52	41	
1-59	63	58	
1-60			10
1-61			-7
1-62			3
1-63			18
1-64	30	89	

[0529]

化合物编号	组胺结合(1 $\mu$ M)		组胺结合(0.1 $\mu$ M)
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>
<b>1-65</b>			<b>11</b>
<b>1-66</b>			<b>-12</b>
<b>1-67</b>			<b>-2</b>

[0530] 实施例 B3:本发明化合物与肾上腺素能受体结合能力的测定。

[0531] 肾上腺素能  $\alpha_{1A}$

[0532] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自威斯塔大鼠颌下腺的大鼠肾上腺素能  $\alpha_{1A}$  受体 (Michel, A. D. 等, Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [<sup>3</sup>H] 哌唑嗪 (Prozosin) 在 25°C 孵育 60 分钟。在 10  $\mu$ M 酚妥拉明存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 哌唑嗪。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选本发明化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0533] 肾上腺素能  $\alpha_{1B}$

[0534] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自威斯塔大鼠肝的大鼠肾上腺素能  $\alpha_{1B}$  受体 (Garcia-S'ainz, J. A. 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 186 :760, 1992; Michel A. D. 等, Br. J. Pharmacol. 98 :883, 1989)。将本发明化合物与 0.25nM [<sup>3</sup>H] 哌唑嗪在 25°C 孵育 60 分钟。在 10  $\mu$ M 酚妥拉明存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 哌唑嗪。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0535] 肾上腺素能  $\alpha_{1D}$

[0536] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH7.4) 中的人胚胎肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组肾上腺素能  $\alpha_{1D}$  受体 (Kenny, B. A. 等 Br. J. Pharmacol. 115(6) :981, 1995)。将本发明化合物与 0.6nM [<sup>3</sup>H] 哌唑嗪在 25°C 孵育 60 分钟。在 10  $\mu$ M 酚妥拉明存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 哌唑嗪。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表中。

[0537] 肾上腺素能  $\alpha_{2A}$

[0538] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 12.5mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM EDTA) 中的昆虫 Sf9 细胞中所表达的人类重组肾上腺素能  $\alpha_{2A}$  受体 (Uhlen S 等 JPharmacol Exp Ther. 271 :1558, 1994)。将本发明化合物与 1nM [<sup>3</sup>H]MK-912 在 25°C 孵育 60 分钟。MK912 是 (2S-反式)-1,3,4,5',6,

6',7,12b-八氢-1',3'-二甲基-螺[2H-苯并咪唑并[2,3-a]喹啉-2,4'-(1'H)-咪啶]-2'-(3'H)-酮盐酸盐。在10 μM WB-4101(2-(2,6-二甲氧基苯氧基乙基)氨基甲基-1,4-苯并二咪唑盐酸盐)存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的<sup>[3]H</sup>MK-912。在1 μM或更低浓度筛选化合物,使用1% DMSO作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表3中。

[0539] 肾上腺素能 α<sub>2B</sub>

[0540] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的Tris-HCl缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.4, 12.5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.2% BSA)中的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞中所表达的人类重组肾上腺素能 α<sub>2B</sub>受体(Uhlen S等 Eur J Pharmacol. 343(1):93, 1998)。将本发明化合物与2.5nM<sup>[3]H</sup>罗莫辛在25℃孵育60分钟。在10 μM 哌啶啉存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的<sup>[3]H</sup>罗莫辛。在1 μM或更低浓度筛选化合物,使用1% DMSO作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表3中。

[0541] 肾上腺素能 α<sub>2C</sub>

[0542] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的Tris-HCl缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM EDTA)中的昆虫Sf9细胞中所表达的人类重组肾上腺素能 α<sub>2C</sub>受体(Uhlen S等 JPharmacol Exp Ther. 271:1558, 1994)。将本发明化合物与1nM<sup>[3]H</sup>MK-912在25℃孵育60分钟。在10 μM WB-4101存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的<sup>[3]H</sup>MK-912。在1 μM或更低浓度筛选化合物,使用1% DMSO作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0543] 实施例 B4:本发明化合物与多巴胺受体结合能力的测定。

[0544] 多巴胺 D<sub>2L</sub>

[0545] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的Tris-HCl缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.4, 1.4mM 抗坏血酸, 0.001% BSA, 150mM NaCl)中的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中所表达的人类重组多巴胺 D<sub>2L</sub>受体(Grandy, D. K. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86:9762, 1989; Hayes, G. 等, Mol. Endocrinol. 6:920, 1992)。将本发明化合物与0.16nM<sup>[3]H</sup>螺哌隆在25℃孵育120分钟。在10 μM 氟哌啶醇存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的<sup>[3]H</sup>螺哌隆。在1 μM或更低浓度筛选化合物,使用1% DMSO作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表3中。

[0546] 表3. 本发明化合物对配体与胺能G蛋白偶联受体结合的百分比抑制:

[0547]

化合物号	肾上腺能 (1 $\mu$ M)			肾上腺能 (0.1 $\mu$ M)						多巴胺 (1 $\mu$ M)
	$\alpha_{1D}$	$\alpha_{2A}$	$\alpha_{2B}$	$\alpha_{1A}$	$\alpha_{1B}$	$\alpha_{1D}$	$\alpha_{2A}$	$\alpha_{2B}$	$\alpha_{2C}$	
1-1	49	83	86							13
1-2	88	98	104							36
1-3	58	94	98							32
1-4	57	93	88							
1-5	75	94	96							
1-66				-1	11	19	29	20	18	6
1-6	70	96	94							33
1-7	46	88	79							
1-67				2	-2	23	26	-3	13	20
1-8	60	84	105	9	54	12	37	100	5	10
1-9										8
1-10				-8	12	7	28	86	19	8
1-11				12	60	12	41	101	26	15
1-12										1
1-13										-1
1-14										3
1-15				36	81	31	32	103	5	35
1-16										-5
1-17				0	55	18	64	64	39	2
1-18										-15
1-19				20	75	36	58	85	16	15
1-20				13	63	22	57	79	28	34
1-21										14
1-22										12
1-23										17
1-24										9
1-25										14
1-26										5
1-27										16
1-28										6
1-29										2
1-30										11

[0548]

化合物号	肾上腺能 (1 $\mu$ M)			肾上腺能 (0.1 $\mu$ M)						多巴胺 (1 $\mu$ M)
	$\alpha_{1D}$	$\alpha_{2A}$	$\alpha_{2B}$	$\alpha_{1A}$	$\alpha_{1B}$	$\alpha_{1D}$	$\alpha_{2A}$	$\alpha_{2B}$	$\alpha_{2C}$	
1-31										9
1-32										10
1-33										15
1-34	6	3	23							-4
1-35	18	19	59							4
1-36	52	43	92							73
1-37	56	87	87							85
1-38	56	90	92							44
1-39	57	88	92							57
1-40	53	31	63							3
1-41	74	58	89							-8
1-42	55	35	39							11
1-43										10
1-44										8
1-45										0
1-46				12	55	43	63	96	22	37
1-47										12
1-48										12
1-49				13	45	26	54	92	43	54
1-50										47
1-51										14
1-52	82	57	103							7
1-54	87	76	107							19
1-59	81	83	95							17
1-60				-8	-2	13	3	1	9	-14
1-61				1	0	14	-7	2	11	14
1-62				10	9	6	10	62	-5	9
1-63				8	5	-13	12	47	4	14
1-64	46	88	79							30
1-65				-10	-4	4	6	-9	-1	12

[0549] 实施例 B5: 本发明化合物与血清素受体结合能力的测定。

[0550] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>1A</sub>

[0551] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 0.1% 抗坏血酸, 0.5mM EDTA, 10mM MgSO<sub>4</sub>) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>1A</sub> 受体 (Martin GR 和 Humphrey PPA. Neuropharmacol. 33:261, 1994; May JA, 等 J Pharmacol Exp Ther. 306(1):301, 2003)。将本发明化合物与 1.5nM [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT 在 25°C 孵育 60 分钟。在 10  $\mu$ M 甲麦角林存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0552] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>1B</sub>

[0553] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl

缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 154mM NaCl, 10  $\mu$ M 帕吉林, 30  $\mu$ M 异丙肾上腺素) 中的来自威斯塔大鼠大脑皮质的血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>1B</sub> 受体 (Hoyer 等 Eur J Pharmacol. 118 : 1, 1985 ; Pazos 等 Eur J Pharmacol. 106 : 531, 1985)。将本发明化合物与 10pM [<sup>125</sup>I] 氰基吲哚洛尔 (Cyanopindolol) 在 37°C 孵育 90 分钟。在 10  $\mu$ M 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>125</sup>I] 氰基吲哚洛尔。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0554] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2A</sub>

[0555] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH7.4) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2A</sub> 受体 (Bonhaus, D. W. 等 Br. J. Pharmacol. 115 : 622, 1995 ; Saucier, C. 和 Albert, P. R., J. Neurochem. 68 : 1998, 1997)。将本发明化合物与 0.5nM [<sup>3</sup>H] 酮色林在 25°C 孵育 60 分钟。在 1  $\mu$ M 米安色林存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 酮色林。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0556] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2B</sub>

[0557] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 4mM CaCl<sub>2</sub>, 0.1% 抗坏血酸) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2B</sub> 受体 (Bonhaus, D. W. 等, Br. J. Pharmacol. 115 : 622, 1995)。将本发明化合物与 1.2nM [<sup>3</sup>H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 37°C 孵育 60 分钟。在 10  $\mu$ M 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] LSD。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物, 且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0558] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2C</sub>

[0559] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 0.1% 抗坏血酸, 10  $\mu$ M 帕吉林) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2C</sub> 受体 (Wolf, W. A. 和 Schutz, J. S., J. Neurochem. 69 : 1449, 1997)。将本发明化合物与 1nM [<sup>3</sup>H] 美舒麦角在 25°C 孵育 60 分钟。在 1  $\mu$ M 米安色林存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] 美舒麦角。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0560] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>3</sub>

[0561] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 1mM EDTA, 5mM MgCl<sub>2</sub>) 中的人胚肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>3</sub> 受体 (Miller K 等 Synapse. 11 : 58, 1992 ; Boess FG 等 Neuropharmacology. 36 : 637, 1997)。将本发明化合物与 0.69nM [<sup>3</sup>H] GR-65630 在 25°C 孵育 60 分钟。在 10  $\mu$ M MDL-72222 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质, 并洗涤, 然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H] GR-65630。在 1  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物, 使



用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0562] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>4</sub>

[0563] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中的来源于 Duncan Hartley 豚鼠网状体的血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>4</sub> 受体 (Grossman CJ 等 Br J Pharmacol. 109 :618, 1993)。将本发明化合物与 0.7nM [<sup>3</sup>H]GR-113808 在 25°C 孵育 30 分钟。在 30 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H]GR-113808。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0564] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>5A</sub>

[0565] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5mM EDTA) 中的中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>5A</sub> 受体 (Rees, S. 等, FEBS Lett. 355 :242, 1994)。将本发明化合物与 1.7nM [<sup>3</sup>H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 37°C 孵育 60 分钟。在 100 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学试验中测试了本发明化合物,且测定了特异性结合的抑制百分比。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0566] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>6</sub>

[0567] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.4, 150mM NaCl, 2mM 抗坏血酸, 0.001% BSA) 中的人海拉 (HeLa) 细胞中所表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>6</sub> 受体 (Monsma, FJ. Jr. 等, Mol. Pharmacol. 43 :320, 1993)。将本发明化合物与 1.5nM [<sup>3</sup>H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 37°C 孵育 120 分钟。在 5 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0568] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>7</sub>

[0569] 为评价本发明化合物在放射性配体结合试验中的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5mM EDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人类重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>7</sub> 受体 (Roth, B. L. 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 268 :1403, 1994; Shen, Y. 等, J. Biol. Chem. 268 :18200, 1993)。将本发明化合物与 5.5nM [<sup>3</sup>H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 在 25°C 孵育 2 小时。在 10 μM 血清素 (5-HT) 存在下评价非特异性结合。过滤受体蛋白质,并洗涤,然后对过滤物计数以测定特异性结合的 [<sup>3</sup>H]LSD。在 1 μM 或更低浓度筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。生物化学试验结果以特异性结合的抑制百分比表示于表 4 中。

[0570] 表 4: 本发明化合物对配体与胺能 G 蛋白偶联受体结合的抑制:

[0571]

化合物号	血清素 (1 $\mu$ M)				血清素 (0.1 $\mu$ M)				
	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>5A</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>
1-1	97	98	93	42	60	51		35	
1-2	91	97	93	100					
1-3	99	98	85	103					
1-4	97/100	95/98	82/87	95/98					
1-5	102	95	100	79					
1-66					77	84	31	72	19
1-6	97	95	100	42					
1-7	98	95	95	48					
1-67					39	51	-11	25	-8
1-8	86	74	72	77					
1-9	77	80	32	30					
1-10	91	93	47	54					
1-11	82	78	72	74					
1-12	82	65	31	48					
1-13	82	83	26	41					
1-14	74	72	12	37					
1-15	102	99	98	94					
1-16	50	66	9	45					
1-17	96	91	87	82					
1-18	71	52	31	47					
1-19					98	94		45	69
1-20					91	81		38	78
1-21					68	44		3	40

[0572]

化合物号	血清素 (1 $\mu$ M)				血清素 (0.1 $\mu$ M)				
	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>5A</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>
1-22					71	47		7	16
1-23					62	43		32	18
1-24					36	8		10	12
1-25					17	16		4	10
1-26					23	-1		11	4
1-27					40	33		25	30
1-28					30	17		20	31
1-29					11	3		2	2
1-30					14	4		1	6
1-31					8	5		-7	-1
1-32					-6	-6		-1	31
1-33					43	56		-1	40
1-34	0	16	6						
1-35	90	75	14						
1-36	98	94	71						
1-37	98	97	71	73					
1-38	100	101	57	81					
1-39	98	104	62	95					
1-40	78	91	24						
1-41	66	41	14	59					
1-42	87	90	43	63					
1-43	47	49	22	66					
1-44					16	45		46	74
1-45					51	50		18	78
1-46					71	83		45	93
1-47					46	70		19	85
1-48					30	40		50	86
1-49					78	96		38	95
1-50					77	-1		30	95
1-51					77	92		4	15
1-52	88	89	43						
1-54	77	90	65						
1-59	96	99	54						
1-60					67	67	26	48	16
1-61					81	88	5	68	-12
1-62					43	33	6	28	30
1-63					21	25	15	25	25
1-64	98	95	95	48					
1-65					-10	6	-12	-6	-15

[0573] 实施例 B6: 本发明化合物的血清素 (5-羟色胺) 5-HT<sub>2A</sub> 激动剂 / 拮抗剂活性的测定

[0574] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 使用人胚肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组血清素 5-HT<sub>2A</sub> 受体 (Jermain JC, Brough SJ, Gager T, Wood M, Coldwell MC, Smart D 和 Middlemiss DN. Eur J Pharmacol, 414 :23-30, 2001)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中, 并分配于微孔板中。将胞浆钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca<sup>2+</sup> 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM HEPES 的 HBSS 缓冲液 (pH7.4) 中的丙磺舒 (probenicid) 混合, 将其加入每个孔中, 并在 37°C 与细胞平衡 30 分钟, 随后在 22°C 平衡 30

分钟。

[0575] 为测定激动剂效应,将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液(基础对照)加入细胞中,并使用酶标仪测定荧光强度的变化。对刺激对照的测定而言,将 100nM 5-HT 加入单独的试验孔中。

[0576] 各结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线可以计算其  $EC_{50}$  值。

[0577] 为测定拮抗剂效应,在萤光测定之前,加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 3nM 5-HT 或 HBSS 缓冲液(基础对照)。各结果以对 3nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线可以计算其  $IC_{50}$  值。在 3  $\mu$ M 或更低浓度筛选化合物,使用 DMSO 作为溶媒。

[0578] 实施例 B7:本发明化合物的血清素(5-羟色胺)5-HT<sub>6</sub>激动剂/拮抗剂活性的测定

[0579] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,将人类重组 5-HT<sub>6</sub> 受体转染于 CHO 细胞(Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. 和 Hamblin, M. W. Cloning, characterisation and chromosomal localization of a human 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor(人 5-HT<sub>6</sub>血清素受体的克隆、表征和染色体定位), J. Neurochem., 66:47, 1996), 并通过使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定方法测定本发明化合物在 cAMP 产生中的作用以测定其活性。将细胞混悬于补充有 20mM HEPES(pH7.4)和 500  $\mu$ M IBMX 的 HBSS 缓冲液中,然后在本发明化合物或参比激动剂或拮抗剂不存在(对照)或存在下,分配于微孔板中,并在 37°C 孵育 45 分钟。

[0580] 对于激动剂测定,在刺激对照的测定中,单独的试验测试孔中含有 10  $\mu$ M 5-HT。孵育后,将细胞裂解,并加入萤光受体(D2-标记的 cAMP)和萤光供体(钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。在室温 60 分钟后,使用酶标仪在  $\lambda_{ex} = 337\text{nm}$  和  $\lambda_{em} = 620$  和 665nm 测定荧光转移。通过用在 665nm 测定的信号除以在 620nm 测定的信号(比率)测定 cAMP 浓度。

[0581] 各结果以对 10  $\mu$ M 5-HT 的对照响应的百分比来表示。标准的参比激动剂是 5-HT,在每个试验中对其的若干浓度进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线可以计算其  $EC_{50}$  值。

[0582] 对于拮抗剂测定,以 100nM 的最终浓度加入参比激动剂 5-HT。对于基础对照测定,单独的试验孔中不包含 5-HT。在 37°C 孵育 45 分钟后,将细胞裂解,并加入萤光受体(D2-标记的 cAMP)和萤光供体(钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。

[0583] 在室温 60 分钟后,如以上所述测定荧光转移。各结果以对 100nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是甲硫替平。

[0584] 实施例 B8:化合物的多巴胺 D<sub>2L</sub>拮抗剂活性的测定

[0585] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性,使用在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 D<sub>2L</sub>受体(Senogles SE 等 J Biol Chem. 265(8):4507, 1990)。将本发明化合物与在改良的 HEPES 缓冲液(20mM HEPES, pH7.4, 100mM NaCl,

10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT, 1mM EDTA) 中的膜 (0.1mg/ml) 和 10mM GDP 预孵育 20 分钟, 并加入闪烁亲近试验 (SPA) 小珠在 30°C 再孵育 60 分钟。通过 0.3nM [<sup>35</sup>S]GTP γ S 起始反应, 再孵育 15 分钟。相对于 1mM 多巴胺的响应, 本发明化合物增加 50% 或更多 (350%) 的 [<sup>35</sup>S]GTP γ S 结合, 表明其具有多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 10 μM 多巴胺 - 诱导的 [<sup>35</sup>S]GTP γ S 结合响应的增加的抑制达 50% 或更多 (350%), 表明了其具有受体拮抗剂活性。在 3 μM 或更低浓度筛选化合物, 使用 0.4% DMSO 作为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[0586] 实施例 B9: 化合物的多巴胺 D<sub>2S</sub> 拮抗剂活性

[0587] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达的人类重组多巴胺 D<sub>2S</sub> 受体 (Gilliland SL 和 Alper RH. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 361:498, 2000)。将试验化合物与在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES, pH7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT, 1mM EDTA) 中的膜 (0.05mg/ml) 和 3 μM GDP 预孵育 20 分钟, 然后加入闪烁亲近试验 (SPA) 小珠在 30°C 再孵育 60 分钟。通过 0.3nM [<sup>35</sup>S]GTP γ S 起始反应, 再孵育 30 分钟。相对于 100 μM 多巴胺的响应, 本发明化合物增加 50% 或更多 (350%) 的 [<sup>35</sup>S]GTP γ S 结合, 表明其具有多巴胺 D<sub>2S</sub> 受体激动剂活性的可能性。本发明化合物对 3 μM 多巴胺 - 诱导的 [<sup>35</sup>S]GTP γ S 结合响应的增加的抑制达 50% 或更多 (350%), 表明了其具有受体拮抗剂活性。在 3 μM 或更低浓度筛选化合物, 使用 0.4% DMSO 为溶媒。试验结果以特异性结合响应的百分比表示。

[0588] 实施例 B10: 在组胺 H<sub>1</sub> 功能性试验中对化合物激动剂或拮抗剂活性的测定

[0589] 为测定本发明化合物在功能性试验中的激动剂或拮抗剂活性, 使用人胚肾 (HEK-293) 细胞中所表达的人类重组组胺 H<sub>1</sub> 受体 (Miller, T. R., Witte, D. G., Ireland, L. M., Kang, C. H., Roch, J. M., Masters, J. N., Esbenschade, T. A 和 Hancock, A. A. J. Biomol. Screen., 4:249-258, 1999)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中, 然后分配于微孔板中。将胞浆钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca<sup>2+</sup> 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes (pH7.4) 的 HBSS 缓冲液中的丙磺舒 (probenicid) 混合, 然后将其加入每个孔中, 并在 37°C 与细胞平衡 30 分钟, 随后在 22°C 再平衡 30 分钟。为测定激动剂效应, 将本发明化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基础对照) 加入细胞中, 并使用酶标仪测定荧光强度的变化。对刺激对照的测定而言, 将 10 μM 组胺加入单独的试验孔中。

[0590] 各结果以对 10 μM 组胺的对照响应的百分比来表示。标准参比激动剂是组胺, 在每个试验中对其的若干浓度进行测试, 以得到浓度 - 响应曲线, 从该曲线可以计算其 EC<sub>50</sub> 值。

[0591] 为测定拮抗剂效应, 在萤光测定之前, 加入本发明化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液, 随后加入 300nM 组胺或 HBSS 缓冲液 (基础对照)。各结果以对 300nM 组胺的对照响应的抑制百分比来表示。标准的参比拮抗剂是酮色林, 在每个试验中对其的若干浓度进行测试, 以得到浓度 - 响应曲线, 从该曲线可以计算其 IC<sub>50</sub> 值。在 3 μM 或更低浓度筛选化合物, 使用 DMSO 作为溶媒。

[0592] 实施例 B11: 增加神经突向外生长

[0593] 皮质神经元中的神经突向外生长

[0594] 测试化合物以测定其刺激皮质神经元神经突向外生长的能力。使用标准方法分离

皮质神经元。为分离原代大鼠皮质神经元,在Leibovitz培养基(L15;Gibco)中制备来自怀孕期第17天的怀孕大鼠的胚胎大脑。解剖出皮质,并去除脑脊膜。使用胰蛋白酶(Gibco)离解皮质C,并使用DNA酶I。用吸管在含有10%胎牛血清(“FBS”) (Gibco)的达尔伯克改良伊格尔培养基(“DMEM”;Gibco)中吹打分离细胞30分钟,并在室温以350xg离心10分钟。将细胞混悬于补充有2% B27(Gibco)和0.5mM L-谷氨酰胺(Gibco)的Neurobasal培养基中。在37℃、5% CO<sub>2</sub>-95%空气的气氛下将细胞以30,000细胞/孔在涂覆有聚-L-赖氨酸的板上保存。贴壁后,向培养基中加入溶媒对照和在不同浓度的本发明化合物。将BDNF(50ng/mL)用作神经突生长的阳性对照。处理后,将培养物在磷酸盐缓冲盐水(“PBS”;Gibco)中洗涤,并将其在2.5%在PBS中的戊二醛中固定。生长3天后细胞被固定。用照相机拍摄每种情况的带有神经突的细胞的一些图片(约80)。使用来自Image-Pro Plus(法国)的软件分析所述图片以测定长度。结果以平均值表示(s. e. m.)。使用单因素方差分析法(ANOVA)进行数据的统计分析。

[0595] 在大鼠混合皮质培养物中的神经突向外生长

[0596] 由E18威斯塔大鼠胚胎制备皮质混合培养物。解剖出皮质,并将组织切分为小份。用DNA酶和木瓜蛋白酶通过15分钟的孵育将细胞分离。通过离心(1500rpm,5分钟)收集细胞。用吸管吹打分离该组织,并使用微团(micro-islet)方法(在25μl介质中的20000个细胞)将细胞铺于聚-L-赖氨酸涂覆的48孔,其在补充有2mM谷氨酰胺、0.1μg/ml庆大霉素、10%热灭活的胎牛血清(FBS-HI)和10%热灭活的马血清(HS-HI)的MEM中。细胞附着于孔后,向各孔中加入250μl培养基。铺细胞4小时后,将培养基换为包含0.5、5和50nM浓度测试化合物的新鲜的培养基(含有补充物和5% HS-HI的MEM)。使用BDNF(50、100和/或150ng/ml)和/或NGF(50ng/ml和/或100ng/ml)作为阳性对照。体外研究2天后,在细胞固定前从板中收集细胞的培养液。将培养液样品在13000rpm离心3分钟以除去细胞碎片。将样本在-20℃储存以用于之后的分析。用甲醛固定细胞,并为免疫细胞化学进行操作。使用制造商(Promega, BDNF **Emax**® ImmunoAssay System,目录号:G7610)说明书用BDNF ELISA测定条件培养基中的BDNF水平。

[0597] 将培养物用0.01M PBS中的4%甲醛固定30分钟,并用PBS洗涤一次。首先使固定的细胞透化,并使用含在PBS中的1%牛血清白蛋白和0.3% Triton X-100的封闭缓冲液通过30分钟的孵育阻断非特异结合。将兔抗- $\beta$ -MAP-2(稀释1:1000, AB5622, Chemicon, 在封闭缓冲液中)用作第一抗体。将细胞与第一抗体在+4℃孵育48小时,用PBS洗涤,并与第二抗体,即,偶联了Alexa Fluor568的山羊抗-兔IgG(1:200, A11036, 分子探针)在室温孵育2小时。通过配有适合的滤板系统的荧光显微镜目测检验免疫阳性细胞,并通过高分辨率图像捕获来记录。对每个区域的细胞(每孔4个区域)计数,并使用Image Pro Plus软件定量测定神经突向外生长。

[0598] 每个浓度的化合物所使用的孔的数目是6(n=6)。所有数据以平均值±标准差(SD)或均值标准误(SEM)表示,且在p<0.05的水平上的差异被认为是统计学上显著的。使用StatsDirect统计软件进行统计分析。通过使用单因素ANOVA、随后使用Dunnett检验(与溶媒处理组对比)分析各组平均值之间的差异。

[0599] 实施例 B12:使用体内模型在东莨菪碱处理的大鼠中评价化合物增强认知、学习和记忆的能力

[0600] 使用 Ennaceur 与 Delacour 开发的在大鼠中的双试验物体识别模型作为情景/短期记忆的模型 (Ennaceur, A. 和 Delacour, J. (1988), Behav. Brain Res. 31 :47-59)。该模型基于啮齿类自发的探究活动, 且不涉及规则学习或强化。该新的物体识别模型对老化和胆碱能功能障碍的效应敏感。参见, 例如, Scali, C, 等, (1994), Neurosci. Letts. 170 : 117-120 ;和 Bartolini, L., 等, (1996), Biochem. Behav. 53 :277-283。

[0601] 6 至 7 周龄、重 220-300 克之间的雄性斯普拉格-道利大鼠来自 Centred'Elevage 公司 (Rue Janvier, B. P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940, 法国)。将动物分为 2-4 组在以下标准条件下置于聚丙烯笼 (地面面积  $1032\text{cm}^2$ ) 中: 在室温 ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), 在 12 小时亮/12 小时暗的循环中, 不限制食物和水。在实验开始前允许动物适应环境条件至少 5 天, 并在尾部用长久标记编号。

[0602] 试验场地是一个染为深蓝色的方形的木箱 (60cmx60cmx40cm), 在透明的有机玻璃地面下有一个 15cmx15cm 的黑色方形部分。每次试验之间用水清洁所述场地和放置在场地的物体以除去任何大鼠留下的嗅迹。将场地置于一个暗室中, 只用卤素灯泡朝向天花板照明, 以在箱内获得均匀的大约 60 勒克司的暗光。测试前一天, 在两个物体的存在下让动物自由探究试验场地 3 分钟 (习惯化)。测试前将待测试动物放置于实验的房间中至少 30 分钟。

[0603] 新的认知试验包括两次试验, 间隔时间为 120 分钟或 24 小时。当使用打断记忆的胆碱能拮抗剂东莨菪碱时, 试验之间的间隔优选为 120 分钟。或者, 当研究新物体认知任务的自然遗忘效果时, 使用 24 小时的试验之间的间隔。在第一次或获知试验 ( $T_1$ ) 期间, 将大鼠置于预先放有两个相同的物体的所述场地。测定每个动物完成 15 秒物体探究所需要的时间, 停止时间为 4 分钟。鼻子距离物体的距离小于 2 厘米 ("cm") 或接触物体被认为是探究。在第二次试验或测试试验 ( $T_2$ ) 期间, 将第一次试验中存在的物体中的一个替换为未知的或新的物体, 而第二个熟悉的物体放在原地。将大鼠放回场地 3 分钟, 并测定对两个物体的探究。 $T_1$  和  $T_2$  期间对大鼠的运动行为 (在透明的有机玻璃地面之下观察到的大鼠穿格次数) 评分。试验最后, 通过腹膜内施用过量的戊巴比妥处死大鼠。

[0604] 作为新的物体认知任务的一部分, 测定以下参数 (1)  $T_1$  期间完成 15 秒物体探究的时间; (2)  $T_1$  期间的运动行为 (穿格次数); (3)  $T_2$  期间积极探究熟悉的物体所花费的时间 ( $T_{\text{熟悉}}$ ); (4)  $T_2$  期间积极探究新物体所花费的时间 ( $T_{\text{新}}$ ); 和 (5)  $T_2$  期间的运动行为 (穿格次数)。评价  $T_2$  期间积极探究新物体所花费的时间与  $T_2$  期间积极探究熟悉的物体所花费的时间的差别 ( $\Delta T_{\text{新}} - T_{\text{熟悉}}$ )。还得出每个组中  $T_{\text{新}} - T_{\text{熟悉}}$  大于或等于 5 秒的动物的百分比; 以优秀学习者的百分比来描述。

[0605] 没有达到物体探究最低水平的动物由于其具有天然低的自发探究水平而被排除在研究之外。因而, 该研究只包括对物体探究了至少 5 秒 ( $T_{\text{新}} + T_{\text{熟悉}} > 5$  秒) 的大鼠。

[0606] 将动物随机分配至 14 个组。将本发明化合物和对照品如下所述施用于动物组: 每天使用纯化水或盐水作为溶媒以 0.25mg/ml 的浓度新鲜配制化合物的溶液。将多奈哌齐用作阳性对照, 并同时施用每天新鲜配制的东莨菪碱的单一的盐水溶液 (5mL/kg)。将购自 Sigma 化学公司 (目录号 S-1875 ;St. Quentin Fallavier, 法国) 的东莨菪碱以 0.06mg/mL 的浓度溶于盐水中。

[0607] 在获知试验 ( $T_1$ ) 之前 40 分钟经腹膜内施用多奈哌齐或其溶媒和东莨菪碱。获知

试验 (T<sub>1</sub>) 之前 25 分钟通过管饲法施用化合物或其溶媒,即施用东莨菪碱 5 分钟后。就经腹膜内施用的化合物而言,施用的体积是 5ml/kg 体重,就口服施用而言是 10ml/kg。测定了使用本发明化合物的识别得分 和优秀学习者的百分比。

**[0608]** 实施例 B13:使用体内模型在 PCP处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 /或延缓其发作和 /或发展的能力

**[0609]** 精神分裂症的体内模型可以被用于测定本文所述的化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力。

**[0610]** 用于测试本文所述的一种或多种化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力的一种实例性的模型使用苯环利定 (PCP), 将其施用于动物 (例如, 非-灵长类动物 (大鼠) 或灵长类动物 (猴子)), 导致类似于在那些在患有精神分裂症的人中所发现的功能障碍。参见 Jentsch 等, 1997, Science 277 :953-955 和 Piercey 等, 1988, Life Sci. 43(4) :375-385)。在这种或其它的动物模型中可使用标准的实验方案。一种方案涉及 PCP- 诱导的活动过度。

**[0611]** 使用来自合适供应商例如 Jackson Laboratories (Bar Harbor, 缅因州) 的雄性小鼠 (不同品种, 例如 C57Bl/6J)。所获得的是 6 周龄的小鼠。收到后, 将小鼠标记唯一的识别号码 (尾部标记), 并且在每个 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组。在剩余研究期间所有的动物保持分组。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周, 接下来测试时其平均年龄为 8 周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并称重以确保足够的健康和适应性。将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23°C, 相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

**[0612]** 旷场 (OF) 测试评价运动活性, 例如测定小鼠的基线运动行为和响应于药理学试剂的运动行为。旷场箱是有机玻璃的方形的空间 (27.3x27.3x20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束 (16x16x16) 以测定水平和垂直活动。该分析的配置是将旷场分为中心和外围区域, 以使红外线能够测量在区域中心和外围的活动。当小鼠移动破坏水平光束时测定行进路程, 而当垂直光束破坏时测定站立活动。

**[0613]** 在测试前将小鼠 (每个治疗组 10 至 12 只动物) 置于活性试验房间中适应至少 1 小时。在每次测试时, 测试 8 只动物。向小鼠施用介质 (10% DMSO 或 5% PEG200 和 1% 吐温 80)、本发明化合物、氯氮平 (阳性对照, 1mg/kg 腹膜内), 并放入 OF 箱中 30 分钟, 然后用水或 PCP 注射, 并放回 OF 箱中 60 分钟。在每次 OF 测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。

**[0614]** 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

**[0615]** 将预期剂量的试验化合物溶于适当的溶媒, 例如 5% PEG200、1% 吐温 80, 并在 PCP 注射之前 30 分钟口服给药。将氯氮平 (1mg/kg) 溶于 10% DMSO, 在 PCP 注射之前 30 分钟腹腔内给药。将 PCP (5mg/kg) 溶于无菌的可注射盐水溶液, 并进行腹腔内给药。

**[0616]** 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在 PCP 注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活动。在 PCP 注射之后的 60 分钟期间测定 PCP- 诱导的活动。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果  $p < 0.05$ , 则认为效应显著。PCP 给药后将使用化合物治疗的组与使用溶媒和阳性对照氯氮平的组之间进行总行进路程和总站立的对比。

**[0617]** 除治疗组之外的方案如上文所述, 治疗组如下: 所有的注射的剂量体积为 10ml/



kg。将所需剂量的测试化合物溶于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中,并在 PCP 注射 30 分钟之前口服施用。将氯氮平 (0.5 和 1.0mg/kg) 溶于 10% DMSO 中,并在苯环利定 (PCP) 注射之前 30 分钟经腹膜内施用。将 PCP (5.0mg/kg) 溶于无菌注射用盐水中,并经腹膜内施用。测定总行进路程。

**[0618] 实施例 B14:使用体内模型在苯丙胺处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 /或延缓其发作和 /或发展的能力**

[0619] 使用来自适合的供应商 (例如, Jackson Laboratories, Bar Harbor, 缅因州) 的雄性小鼠 (不同品种, 例如 C57B1/6J)。通常获得 6 周龄的小鼠。测试前使所有小鼠适应动物房间至少两周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并称重以确保足够的健康和适应性。将动物保持在 12/12 的亮 / 暗循环中。室温保持在 20 至 23°C, 相对湿度保持在 30% 至 70%。研究期间不限制食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[0620] 旷场 (OF) 测试评价运动活性。旷场箱是有机玻璃的方形箱 (例如, 27.3x27.3x20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束源 (16x16x16)。配置所述的箱以将旷场分为中心和周围区域, 并设置光电池光束以测定在 OF 箱的中心和周围的活动。由连贯的光束破坏来测定水平活动 (行进的路程) 和垂直活动 (站立)。

[0621] 在测试当天, 在治疗前将动物置于试验房间中适应至少 1 小时。对动物施用溶媒、氟哌啶醇 (阳性对照, 0.1mg/kg 腹膜内)、测试化合物, 并放置于 OF 中。记录将待测化合物施用于每只动物的时间。记录基线活动 30 分钟, 之后小鼠接受苯丙胺 (4mg/kg) 或水, 放回 OF 箱中达 60- 分钟。在每次旷场测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。通常每组中测试 10 至 12 只小鼠。测试化合物剂量范围通常为 0.01mg/kg 至 60mg/kg。

[0622] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在苯丙胺注射前的试验最初 30 分钟期间测定基线活动。在苯丙胺注射后的 60 分钟期间测定苯丙胺诱导的活动。从最终分析中排除高于或低于平均值达 2 个标准偏差的统计离群值。如果  $p < 0.05$ , 则认为效应显著。在用化合物处理和用溶媒和阳性对照氟哌啶醇处理的组之间比较苯丙胺给药后的总的移动距离和总的站立。

**[0623] 实施例 B15:应用体内条件回避反应 (CAR) 模型测定化合物治疗、预防精神分裂症和 /或延缓其发作和 /或发展的能力**

[0624] 已知所有目前批准的抗精神病剂 (典型的和非典型的) 具有选择性抑制大鼠条件回避反应 (CAR) 行为的能力。该现象使得 CAR 成为一个基本试验, 用于评价新化合物的抗精神病活性。

[0625] 大鼠 (多种品种, 2 个月龄) 是在计算机辅助、双向活动回避装置 (穿梭箱) 中饲养并且测试的。该箱包括两个相同大小的隔间, 由包含一个 7×7cm 开口的不锈钢隔板分开。每个隔间装有由 1cm 间隔的不锈钢杆制成的电气化网格地板。将受训能回避足电击的大鼠每天在穿梭箱中放置 4 分钟习惯期, 随后进行 30 个试验, 每次试验间隔随机在 20 至 30 秒。每次试验包括 10 秒刺激光 (条件刺激, CS), 随后在大鼠所处的隔间中在光存在下进行 10 秒足电击 (非条件刺激, US)。如果动物在进行足电击之前离开隔间, 该响应被认为回避反应。如果大鼠在 10 秒光刺激期间和在 10 秒电击 + 光刺激期间不改变隔间, 记录逃跑失败。该测试需要动物受训 5 天 / 周。在每个受训日, 将大鼠进行 30 个试验的一次训练

期间。仅当大鼠在至少两次连续训练期间达到至少 80% 的回避表现时,开始测试化合物处理。将测试化合物以不同剂量和不同预处理时间(取决于具体药物动力学性质)进行口服施用。

[0626] 具有抗精神病特性的化合物抑制条件回避反应,增加或不增加逃跑失败。应用 Friedman 双向方差分析(ANOVA)进行统计分析,随后用 Wilcoxon 配对符号秩检验,分析每个剂量的所施用的测试化合物与溶媒对照处理的大鼠。

[0627] 实施例 B16:精神分裂症的阴性症状的动物模型:亚慢性的 PCP 诱导的社交缺陷

[0628] 施用于人和实验动物的苯环利定(PCP)诱导大范围的精神分裂症症状,包括阴性症状和认知缺陷。作为一系列的阴性症状的一部分,精神分裂症的主要症状被认为是社会隔离/社交回避。用 PCP 对大鼠的亚慢性处理导致社交回避的明显征兆出现,这是通过与闯入笼子的大鼠的交往时间缺少来测定的。在该研究中使用雄性的斯普拉格-道利大鼠(约 150g,来自不同的供应商,例如 Harlan,印地安那州)。在收到大鼠后,将其分组圈养在 OPTI 大鼠通风笼中。在研究的其余时间内大鼠以每笼 2-3 只分组圈养。在适应期间,对大鼠有规律地检查、管理和称重,以确保足够的健康和适应性。将大鼠维持在 12/12 的光/暗周期下,在早晨 7:00 开灯。室温维持在 20-23°C,相对湿度维持 30-70%。在研究期间提供随意进食和饮水。大鼠被随机指定到治疗组中,并用年龄进行平衡。

[0629] 在测试前的五天中,每天两次对大鼠注射 PCP(2mg/kg;皮下注射)或盐水(皮下注射)。在第 6 天,在使用溶媒、作为阳性对照的氯氮平(2.5mg/kg,腹腔内注射,其溶于 5% PEG:5%吐温 80)和预期剂量的溶于适宜溶媒的试验化合物进行预处理 30 分钟后,将接受了相同处理的彼此不熟悉的一对大鼠放置到白色树脂玻璃的开放区域(24"x17"x 8")中,使其彼此交往 6 分钟。社会交往('SI')包括:嗅另一只大鼠;对另一只大鼠理毛;爬到另一只大鼠上面或下面或围绕它;跟随另一只大鼠;或探索另一只大鼠的会阴部。被动接触和挑衅性的接触不认为是社会交往的量度。在 6 分钟的测试中,由受过训练的观察者记录大鼠在彼此交往中花费的时间。在不同的大鼠测试之间,将社会交往箱彻底清洁。数据通过方差分析(ANOVA)进行分析,随后酌情进行事后分析(例如 Fischer、Dunnett)。如果  $p < 0.05$ ,则认为效应显著。

[0630] 实施例 B17:锥体外系综合征(EPS)的动物模型:在小鼠钢棒测试中测量僵住症

[0631] 已知抗精神病药物在动物和人类中诱导锥体外系综合征(EPS)。被认为用于预测 EPS 的动物模型是小鼠钢棒测试,其测量对药理学活性剂的僵住反应。使用来自适宜供应商(例如 Jackson Laboratories(Bar Harbor, Maine))的雄性小鼠(不同株系)。收到 6 周龄的小鼠。在收到后,将小鼠指定唯一的身份号码(尾部标记),并以每笼 4 只分组圈养在 OPTI 小鼠通风笼中。在研究的其余时间内小鼠保持以每组 4 只圈养。所有小鼠在测试前适应新房间至少两周,随后在平均年龄为 8 周时进行测试。在适应期间,对小鼠有规律地检查、管理和称重,以确保足够的健康和适应性。将小鼠维持在 12/12 的光/暗周期下。室温维持在 20-23°C,相对湿度维持 30-70%。在研究期间提供随意进食和饮水。在每个测试中,小鼠被随机指定到治疗组中。

[0632] 在小鼠钢棒试验中,将小鼠的前爪放置在树脂玻璃平台上的抬起 2" 的水平棒上,每次测试记录最多 30 秒的时间。当动物的前爪返回平台时或者 30 秒后试验终止。该测试重复 3 次,将 3 次试验的平均值记录作为僵住症的指标。在这些研究中,典型的抗精神病药

物氟哌啶醇 (2mg/kg, 腹腔内, 溶于 10% DMSO 中) 用作阳性对照, 诱导僵化和僵住症, 通过在棒上保持的时间来测量。在试验前 30 分钟, 将所需剂量的待测化合物溶于适宜的溶媒中, 经口服给药, 对另外组的小鼠施用溶媒和阳性对照氟哌啶醇 (2mg/kg, 腹腔内)。在处理 30 分钟、1 小时和 3 小时测量僵住症反应。在 30 秒的试验期间, 经过训练的观察者测量在棒上保持的时间。数据通过方差分析 (ANOVA) 进行分析, 随后酌情进行事后分析 (例如 Fischer、Dunnett)。如果  $p < 0.05$ , 则认为效应显著。

**[0633] 实施例 B18: 用于使用高架十字迷宫 (EPM) 试验检验化合物的抗焦虑作用的动物模型**

[0634] 该研究可用于检验本文详述的化合物在 C57Bl/6J 小鼠中使用高架十字迷宫 (EPM) 试验的抗焦虑性质。

[0635] 使用来自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 的雄性 C57Bl/6J 小鼠进行旷场研究。收到 6 周龄的小鼠。在收到后, 将小鼠指定唯一的身份号码 (尾部标记), 并以每笼 4 只分组圈养在 OPTI 小鼠通风笼中。在研究的其余时间内小鼠保持以每组 4 只圈养。所有小鼠在测试前适应新房间约两周, 随后在平均年龄为 8 周时进行测试。在适应期间, 对小鼠有规律地检查、管理和称重, 以确保足够的健康和适应性。将动物维持在 12h/12h 的光/暗周期下。室温维持在 20-23°C, 相对湿度维持 30-70%。在研究期间提供随意进食和饮水。在每个测试中, 小鼠被随机指定到治疗组中。在研究结束后安乐死所有动物。

[0636] 化合物可溶于 5% PEG200/H<sub>2</sub>O 中, 以剂量体积 10mL/kg 在试验前 30 分钟口服给药; 2) 地西洋 (2.5mg/kg) 溶于 45% 羟丙基-β-环糊精中, 以剂量体积 10mL/kg 在试验前 30 分钟口服给药。

[0637] 高架十字迷宫试验评价焦虑。该迷宫 (Hamilton Kinder) 包括两个封闭臂 (14.5cm 高 x 5cm 宽 x 35cm 长) 和两个开放臂 (6cm 宽 x 35cm 长), 形成交叉, 具有正方形中心平台 (6x6cm)。所有可见的表面均由黑色丙烯酸树脂制成。迷宫的每个臂放置在高于地板 56cm 的支撑柱上。抗静电的黑色乙烯树脂帘 (7' 高) 围绕着 EPM, 形成 5' x 5" 的围墙。在测试前, 动物被带到试验房间中适应至少 1 小时。将小鼠放在高架十字迷宫的中心, 面朝封闭臂, 进行 5 分钟的奔跑。所有动物测试一次。通过电脑自动记录所花费的时间、经过的距离和对每个臂的进入次数。在每个小鼠之后都将 EPM 彻底清洁。

[0638] 数据通过方差分析 (ANOVA) 进行分析, 随后酌情进行 Fisher 的 LSD 事后分析。如果  $p < 0.05$ , 则认为效应显著。

[0639] 本文所有引用的文献, 例如出版物、专利、专利申请和公开的专利申请都以其整体引入本文作为参考。

[0640] 尽管为了清楚理解的目的, 以上发明在某种程度上详细地通过例举和实施例的方式描述, 但本领域的技术人员显然可以进行某些小的变化和改进。因此, 所提供的描述和实例不应当被认为是对本发明范围的限制。