(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102388035 A
(43)申请公布日 2012.03.21

(21)申请号 200980145469.1

(22)申请日 2009.11.13

(30)优先权数据
PA200801584 2008.11.14 DK

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.05.13

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2009/065121 2009.11.13

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/055128 EN 2010.05.20

(71)申请人 神经研究公司
地址 丹麦巴勒鲁普

(72)发明人 J·S·拉森 P·K·阿林格
E·O·尼尔森 N·米尔扎

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 李华英

(51)Int.Cl.
C07D 401/10(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

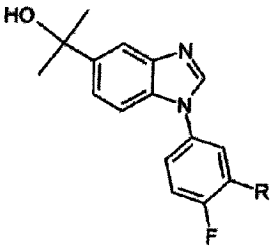
权利要求书 3 页 说明书 15 页

(54)发明名称

苯并咪唑衍生物及其用于调节 $GABA_A$ 受体复合物的用途

(57)摘要

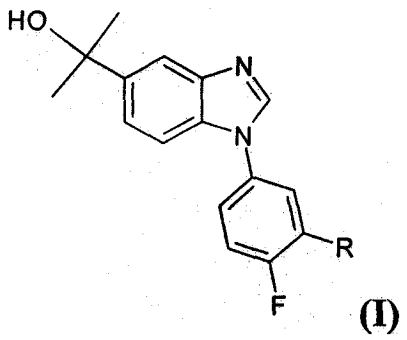
本申请公开了通式（Ⅰ）的新苯并咪唑衍生物或其N-氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，其中R表示吡啶基或嘧啶基；所述吡啶基或嘧啶基任选地经一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基和烷氧基，并且公开了它们作为 $GABA_A$ 受体复合物调节剂的用途。在其它方面，本申请公开了这些化合物在用于治疗的方法中的用途和包含这些化合物的药物组合物。



(I)

CN 102388035 A

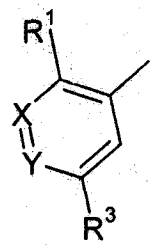
1. 通式 I 的化合物，其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，



(I)

其中 R 表示吡啶基或嘧啶基；所述吡啶基或嘧啶基任选地经一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基和烷氧基。

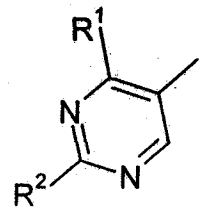
2. 根据权利要求 1 的化合物，其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，其中 R 表示



；

其中 X 和 Y 之一表示 N，X 和 Y 中的另一个表示 CR^2；R^1、R^2 和 R^3 互相独立地表示氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基或烷氧基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，其中 R 表示



；

其中 R^1 和 R^2 互相独立地表示卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基或烷氧基。

4. 根据权利要求 1 的化合物或其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，所述化合物是

2-{1-[4- 氟 -3-(2- 氟 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

2-{1-[3-(2- 氯 - 吡啶 -3- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

2-{1-[3-(3- 氯 - 吡啶 -4- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

2-{1-[4- 氟 -3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

2-{1-[4- 氟 -3-(3- 氟 - 吡啶 -4- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

2-{1-[3-(2-氯-3-氟-吡啶-4-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

5-{2-氟-5-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-3-氰基吡啶；

2-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

4-{2-氟-5-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-3-氰基吡啶。

5. 药物组合物，其包含治疗有效量的根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

6. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物，其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途。

7. 权利要求 6 的用途，用于制备用于治疗、预防或缓解包括人类的哺乳动物的疾病、障碍或病症的药物组合物，该疾病、障碍或病症对 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答。

8. 权利要求 7 的用途，其中疾病、障碍或病症是焦虑障碍、具有或不具有场所恐惧症的惊恐障碍、没有惊恐障碍病史的场所恐惧症、恐怖症、动物恐怖症、社会恐怖症、强迫观念与行为障碍 (OCD)、广泛性焦虑障碍、物质诱导的焦虑障碍；应激障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑障碍、急性应激障碍、睡眠障碍、记忆障碍、神经官能症、惊厥性障碍、癫痫、癫痫发作、惊厥、儿童发热性惊厥、心境障碍、抑郁障碍、双相情感障碍、抑郁、严重抑郁障碍、单次发作严重抑郁障碍、复发性严重抑郁障碍、心境恶劣障碍、双相情感障碍、躁狂性精神病、I 型双相性躁狂性精神病、II 型双相性躁狂性精神病、循环型情感障碍、精神障碍、精神分裂症、认知障碍、学习缺陷、记忆缺陷和功能障碍、痴呆、注意力缺陷、注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD)、唐氏综合征、多动秽语综合征、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿病、皮克病、克-雅二氏病、认知损伤、精神分裂症中的认知缺陷、拔毛癖、口吃、广泛性抽搐性运动障碍、肌张力障碍、脑缺血症、中风、头部创伤、脑缺血引起的神经变性、疼痛、包括急性疼痛、慢性疼痛、轻度疼痛、中度或严重疼痛、术后疼痛、神经性疼痛、脑神经性疼痛、涉及糖尿病性神经病的疼痛、涉及疱疹后疼痛的疼痛、涉及外周神经损伤的疼痛、涉及幻肢疼痛的疼痛、涉及纤维肌痛的疼痛、涉及慢性区域性疼痛综合征的疼痛、躯体痛、内脏疼痛或皮肤疼痛、由炎症或感染引起的疼痛、涉及骨关节炎的疼痛、涉及类风湿性关节炎的疼痛、涉及神经元过度兴奋障碍的疼痛、涉及外周神经过度兴奋的疼痛、慢性头痛、偏头痛、与偏头痛相关的障碍、紧张型头痛、伤害感受性呕吐、急性、延迟和预期呕吐、由化疗或辐射导致的特定呕吐、运动病、手术后恶心、呕吐、进食障碍、喂食障碍、肥胖症、体重增加、神经性厌食症、神经性贪食症、健康食品症、过食障碍 (BED)、经前期综合征、神经痛、三叉神经痛、肌肉痉挛、例如在截瘫患者中的痉挛状态、物质滥用或依赖、酒精戒断的效果、耳鸣、昼夜节律障碍、遭受飞行时差或轮班工作效果的痛苦的受试者中的昼夜节律障碍、糖尿病、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高胰岛素血症、血脂异常、高脂血症、炎症性疾病或自身免疫障碍。

9. 治疗、预防或缓解包括人的活的动物体的疾病、障碍或病症的方法，所述疾病、障碍或病症对于 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答，该方法包括给予有此需要的该活的动物体治疗有效量的根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其 N- 氧化物、任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物、或其药学上可接受的盐的步骤。

10. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何

混合物，或其药学上可接受的盐，其用作药物。

11. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物、任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病、障碍或病症，其疾病、障碍或病症对于 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答。

苯并咪唑衍生物及其用于调节 $GABA_A$ 受体复合物的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新的苯并咪唑衍生物，包含这些化合物的药物组合物和用其进行治疗的方法。

[0002] 本发明的化合物用于治疗对 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答的中枢神经系统疾病和障碍，且特别用于抗焦虑和相关疾病。

背景技术

[0003] $GABA_A$ 受体复合物上的调节位点，诸如，例如苯二氮䓬结合位点为抗焦虑药物、诸如传统的抗焦虑药苯二氮䓬类的靶标。然而，它们与大量不期望的特征有关。

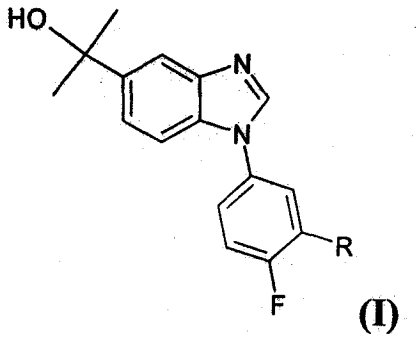
[0004] 存在 $GABA_A$ 受体的多个同种型；每种受体为包含选自 α_{1-6}、β_{1-3}、γ_{1-3}、δ、ε 和 θ 亚单位同种型的亚单位的五聚化复合物。传统的抗焦虑苯二氮䓬类未表现出亚型选择性。已经提示传统苯二氮䓬类的缺陷（诸如镇静、依赖性和认知缺损）中的关键因素之一涉及 $GABA_A$ 受体的 α1 亚单位。因此，预期具有对 α2 和 / 或 α3 亚单位的选择性超过对 α1 亚单位的选择性的化合物具有改善的副作用特性。

[0005] 因此，仍然存在对具有最佳药理学特性的化合物的强烈需求。此外，对发现无与早期化合物相关的不期望的副作用的有效化合物存在强烈需求。

[0006] 发明概述

[0007] 在其第一个方面，本发明提供了式 I 的化合物：

[0008]



(I)

[0009] 或其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，其中，R 定义如下。

[0010] 在其第二个方面，本发明提供了药物组合物，其包含治疗有效量的本发明化合物，或其 N- 氧化物，任意的其异构体或其异构体的任意混合物，或其药学上可接受的盐，并且包含至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0011] 在另一个方面，本发明提供了本发明化合物，或其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任意混合物，或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、预防或缓解哺乳动物（包括人）的疾病或障碍或病症的药物组合物中的应用，所述的疾病、障碍或病症对 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答。

[0012] 在另一个方面，本发明提供了治疗、预防或缓解活的动物体，包括人的疾病、障碍或病症的方法，所述的障碍、疾病或病症对 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答，该方法包括对有此需要的这类活的动物体给予治疗有效量的本发明化合物，或其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任意混合物，或其药学上可接受的盐的步骤。

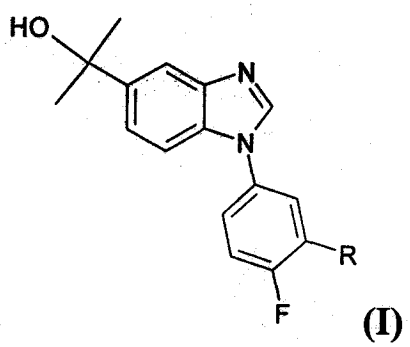
[0013] 根据下列详细描述和实施例，本发明的其它目的对本领域技术人员而言显而易见。

[0014] 发明详述

[0015] 取代的苯并咪唑衍生物

[0016] 在其第一个方面，本发明提供了通式 I 的化合物 ：

[0017]



(I)

[0018] 或其 N- 氧化物，任意的其异构体或其异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐，

[0019] 其中 R 表示吡啶基或嘧啶基 ；

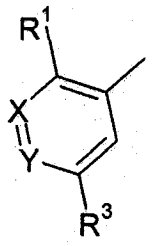
[0020] 所述吡啶基或嘧啶基任选地经一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自 ：

[0021] 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基和烷氧基。

[0022] 在通式 (I) 的化合物的一个实施方案中，R 表示吡啶基或嘧啶基、所述吡啶基或嘧啶基任选地经一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自 ：卤素、氰基和烷氧基。

[0023] 在通式 (I) 的化合物的另一个实施方案中，R 表示

[0024]



;

[0025] 其中 X 和 Y 之一表示 N，X 和 Y 中的另一个表示 CR^2 ；R^1、R^2 和 R^3 互相独立地表示氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基或烷氧基。

[0026] 在另一个实施方案中，R^1 表示氢。在另一个实施方案中，R^1 表示例如氯或氟的卤素。依然在另一个实施方案中，R^1 表示氰基。在另一个实施方案中，R^1 表示例如甲氧基的烷氧基。

[0027] 在另一个实施方案中，X 表示 N，Y 表示 CR^2。在另一个实施方案中，R^2 表示氢。

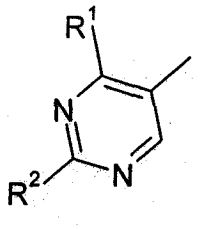
[0028] 依然在另一个实施方案中，X 表示 CR^2，Y 表示 N。在另一个实施方案中，R^2 表示氢。

依然在另一个实施方案中，R^2 表示例如氯的卤素。

[0029] 依然在另一个实施方案中，R^3 表示氢。在另一个实施方案中，R^3 表示氰基。

[0030] 依然在通式 (I) 的化合物的另一个实施方案中，R 表示

[0031]



;

[0032] 其中 R^1 和 R^2 互相独立地表示卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羟基、羟基烷基或烷氧基。

[0033] 在另一个实施方案中，R^1 表示例如甲氧基的烷氧基。

[0034] 在另一个实施方案中，R^2 表示例如甲氧基的烷氧基。

[0035] 在通式 (I) 的化合物的另一个实施方案中，R 表示 2- 氯 - 吡啶 -3- 基、2- 氯 - 吡啶 -4- 基、2- 氯 -3- 氟 - 吡啶 -4- 基、2- 氰基 - 吡啶 -4- 基、3- 氰基 - 吡啶 -5- 基、2- 氟 - 吡啶 -3- 基、2- 氟 - 吡啶 -4- 基或 2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基。

[0036] 在通式 (I) 的化合物的另一个实施方案中，R 表示 2,4- 二甲氧基 - 嘧啶 -5- 基。

[0037] 在另一个实施方案中，本发明的化合物是

[0038] 2-{1-[4- 氟 -3-(2- 氟 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0039] 2-{1-[3-(2- 氯 - 吡啶 -3- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0040] 2-{1-[3-(3- 氯 - 吡啶 -4- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0041] 2-{1-[4- 氟 -3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0042] 2-{1-[4- 氟 -3-(3- 氟 - 吡啶 -4- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0043] 2-{1-[3-(2- 氯 -3- 氟 - 吡啶 -4- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0044] 5-{2- 氟 -5-[5-(1- 羟基 -1- 甲基 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 苯基 }-3- 氰基吡啶 (nicotinonitrile)；

[0045] 2-{1-[3-(2,4- 二甲氧基 - 嘧啶 -5- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇；

[0046] 4-{2- 氟 -5-[5-(1- 羟基 -1- 甲基 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 苯基 }-3- 氰基吡啶；

[0047] 或其 N- 氧化物，任意的其立体异构体或其立体异构体的任何混合物，或其药学上可接受的盐。

[0048] 二个或更多个上述实施方案的任意组合被视为在本发明的范围之内。

[0049] 术语的定义

[0050] 在本说明书和待批权利要求书上下文中使用的下列术语具有所示的含义：

[0051] 本文使用的术语“烷基”意指饱和的支链或直链的具有 1-6 个碳原子的烃基，例如 C_{1-3}- 烷基、C_{1-4}- 烷基、C_{1-6}- 烷基、C_{2-6}- 烷基、C_{3-6}- 烷基等。代表性的实例是甲基、乙基、丙

基（例如丙 -1- 基、丙 -2- 基（或异 - 丙基））、丁基（例如 2- 甲基丙 -2- 基（或叔丁基）、丁 -1- 基、丁 -2- 基）、戊基（例如戊 -1- 基、戊 -2- 基、戊 -3- 基）、2- 甲基丁 -1- 基、3- 甲基丁 -1- 基、己基（例如己 -1- 基）、庚基（例如庚 -1- 基）、辛基（例如辛 -1- 基）、壬基（例如壬 -1- 基）等。

[0052] 术语“卤素”或“卤代”表示氟、氯、溴或碘。

[0053] 术语“氰基”应指基团 -CN。

[0054] 术语“硝基”应指基团 $-NO_2$。

[0055] 术语“羟基”应指基团 -OH。

[0056] 本文使用的术语“羟基烷基”意指在任何碳原子上用羟基取代一次或多次的 C_{1-6}- 烷基。代表性的实例是羟甲基、羟乙基（例如 1- 羟乙基、2- 羟乙基）等。

[0057] 本文所用的术语“烷氧基”意指基团 $-O-C_{1-6}$- 烷基。有代表性的实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如 1- 丙氧基、2- 丙氧基）、丁氧基（例如 1- 丁氧基、2- 丁氧基、2- 甲基 -2- 丙氧基）、戊氧基（1- 戊氧基、2- 戊氧基）、己氧基（1- 己氧基、3- 己氧基）等。

[0058] 本文所用的术语“任选取代的”意指所述基团未被取代或被一个或多个本文所述的取代基取代。当所述基团被多于一个取代基取代时，取代基可以相同或不同。

[0059] 一些定义的术语可以在结构式中出现一次以上，并且在这种出现存在时，每个术语应彼此独立地被定义。

[0060] 本文所用的术语“治疗”意指处置和护理患者，目的在于抗击疾病、障碍或病症。该术语意欲包括延迟疾病、障碍或病症发展，缓解或减轻症状和并发症，和 / 或治愈或消除疾病、障碍或病症。所治疗的患者优选是哺乳动物，特别是人。

[0061] 本文所用的术语“疾病”、“病症”和“障碍”可以互换使用以特指不是人的正常生理状态的患者的状态。

[0062] 本文所用的术语“药物”意指适合于对患者给予药物活性化合物的药物组合物。

[0063] 本文所用的术语“药学可接受的”意指适合于正常药物施用，即不在患者中产生不良反应等。

[0064] 本文所用的术语“有效量”意指与不治疗相比足以有效治疗患者的剂量。

[0065] 本文所用的术语化合物的“治疗有效量”意指足以治愈、缓解或部分阻止指定疾病及其并发症临床表现的用量。将足以实现这一目的的用量定义为“治疗有效量”。针对每一目的的有效量取决于疾病或损伤的严重性以及受试者的体重和总体状态。将要被理解的是可以使用常规实验、通过构建数值矩阵并且测试该矩阵中的不同点确定适合剂量，这均属于受过训练的医师或兽医的普通技能范围。

[0066] 药学上可接受的盐

[0067] 本发明化合物可以任何适合期望给药的形式提供。适合的形式包括本发明化合物的药学（即生理学）上可接受的盐类以及前药或药物前体形式。

[0068] 药学上可接受的加成盐类的例子包括但不限于：非毒性无机和有机酸加成盐类，例如衍生自盐酸的盐酸盐、衍生自氢溴酸的氢溴酸盐、衍生自硝酸的硝酸盐、衍生自高氯酸的高氯酸盐、衍生自磷酸的磷酸盐、衍生自硫酸的硫酸盐、衍生自甲酸的甲酸盐、衍生自乙酸的乙酸盐、衍生自阿康酸 (aconitic acid) 的阿康酸盐、衍生自抗坏血酸的抗坏血酸盐、衍生自苯磺酸的苯磺酸盐、衍生自苯甲酸的苯甲酸盐、衍生自肉桂酸的肉桂酸盐、衍生自柠

檬酸的柠檬酸盐、衍生自双羟萘酸的双羟萘酸盐、衍生自庚酸的庚酸盐、衍生自富马酸的富马酸盐、衍生自谷氨酸的谷氨酸盐、衍生自羟乙酸的羟乙酸盐、衍生自乳酸的乳酸盐、衍生自马来酸的马来酸盐、衍生自丙二酸的丙二酸盐、衍生自扁桃酸的扁桃酸盐、衍生自甲磺酸的甲磺酸盐、衍生自萘 -2- 磺酸的萘 -2- 磺酸盐、衍生自酞酸的酞酸盐、衍生自水杨酸的水杨酸盐、衍生自山梨酸的山梨酸盐、衍生自硬脂酸的硬脂酸盐、衍生自琥珀酸的琥珀酸盐、衍生自酒石酸的酒石酸盐、衍生自对 - 甲苯磺酸的对 - 甲苯磺酸盐等。这样的盐可通过本领域中熟知和描述的方法形成。

[0069] 可能不视为药学可接受的其他酸，例如草酸可以用于制备用作获得本发明化合物及其药学可接受的酸加成的盐的中间体的盐。

[0070] 本发明化合物的药学可接受的阳离子盐的实例包括但不限于包含阴离子基团的本发明化合物的钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱、赖氨酸鎓 (lysinium) 和铵的盐等。这种阳离子盐可以通过本领域众所周知和描述的方法形成。

[0071] 在本发明上下文中，含 N 化合物的“鎓盐”也被认为是药学可接受的盐。优选的“鎓盐”包括烷基 - 鎓盐、环烷基 - 鎓盐和环烷基烷基 - 鎓盐。

[0072] 本发明化合物的前药或前体药物形式的实例包括本发明物质的适合的前体药物的实例，包括在母体化合物的一个或多个反应性或可衍生基团上被修饰的化合物。特别关注的是在羧基、羟基或氨基上被修饰的化合物。适合的衍生物的实例为酯类或酰胺类。

[0073] 可以将本发明的化合物与药学可接受的溶剂，例如水、乙醇等一起制成可溶性或不溶性形式。可溶性形式还可以包括水合形式，例如一水合物，二水合物，半水合物，三水合物，四水合物等。一般就本发明的目的而言，可溶性形式被视为与不溶性形式等效。

[0074] 立体异构体

[0075] 本领域技术人员将认识到，本发明化合物可以以不同的立体异构形式存在，包括对映异构体、非对映异构体和顺式 - 反式异构体。

[0076] 本发明包括所有这些立体异构体及其任何混合物，包括外消旋混合物。

[0077] 可以使用本领域技术人员已知的用于拆分光学异构体的方法，并且这些方法对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。这样的方法包括 J. Jaques、A. Collet 和 S. Wilen 在 " Enantiomers, Racemates, and Resolutions " , John Wiley 和 Sons，纽约 (1981) 中所描述的那些方法。

[0078] 光学活性化合物还可以由光学活性原料制备。

[0079] N- 氧化物

[0080] 本发明上下文中，N- 氧化物意指叔胺的氧化衍生物，所述叔胺的氮原子包括芳香 N- 杂环化合物、非芳香 N- 杂环化合物、三烷基胺和三烯基胺的氮原子。例如，含有吡啶基的化合物的 N- 氧化物可为 1- 氧基 - 吡啶 -2、-3 或 -4- 基衍生物。

[0081] 本发明化合物的 N- 氧化物可通过对应的含氮碱性化合物 (nitrogen base) 的氧化作用而制得，所述氧化作用在酸（如乙酸）存在下、在提高的温度下，使用常规的氧化剂（如过氧化氢）进行；或通过在适宜的溶剂中与过酸反应而制得，例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应，或在氯仿或二氯甲烷中与 3- 氯过氧苯甲酸反应。

[0082] 标记的化合物

[0083] 本发明化合物可以其标记或未标记的形式使用。在本发明上下文中，该标记的化

合物具有一或多个原子，所述原子被具有不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子所置换。所述标记可使该化合物容易定量检测。

[0084] 本发明的标记的化合物可以用作多种诊断方法中的诊断工具、放射示踪剂或监测剂，和用于体内受体成像。

[0085] 本发明的标记异构体优选包含至少一种放射性核素作为标记。发射正电子的放射性核素均为使用候选物。在本发明上下文中，放射性核素优选选自 ^{2}H（氘）、^{3}H（氚）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{131}I、^{125}I、^{123}I 和 ^{18}F。

[0086] 用于检测本发明标记异构体的物理方法可以选自正电子发射断层成像术 (PET)、单光子成像计算机断层成像术 (SPECT)、磁共振光谱法 (MRS)、磁共振成像 (MRI) 和计算机辅助轴向 X 射线断层成像术 (CAT) 或者它们的组合。

[0087] 制备方法

[0088] 本发明的化合物可以通过用于化学合成的常规方法，例如在实施例中所述的方法而制备。用于本申请所述方法的原料是已知的，或者可以容易地通过常规方法由商购可得到的化学品制备。

[0089] 还可以用常规方法将本发明的一种化合物转化成本发明的另一种化合物。

[0090] 本文所述反应的终产物可以通过常规技术，例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱等进行分离。

[0091] 本发明化合物可以未溶剂化的形式以及含药学上可接受的溶剂（如水、乙醇等）的溶剂化的形式存在。就本发明目的而言，一般认为该溶剂化形式等价于未溶剂化形式。

[0092] 生物活性

[0093] 本发明化合物能够调节 $GABA_A$ 受体复合物。可对它们结合 $GABA_A$ 受体复合物、包括其特定亚单元的能力进行测试。

[0094] 作为 $GABA_A$ 受体上的苯并二氮杂䓬结合位点的配体，本发明化合物因此用于治疗和 / 或预防多种中枢神经系统的障碍和中枢神经系统外的障碍。因此，在进一步的方面，考虑将本发明化合物用于治疗、预防或缓解对 $GABA_A$ 受体复合物的调节，特别是在中枢神经系统中的 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答的疾病、障碍或病症。在进一步的实施方案中，本发明的化合物是中枢神经系统外 $GABA_A$ 受体复合物的配体。

[0095] 在一个实施方案中，考虑将本发明的化合物用于治疗、预防或减轻焦虑障碍、具有或不具有场所恐惧症的惊恐障碍、没有惊恐障碍病史的场所恐惧症、恐怖症、动物恐怖症、社会恐怖症、强迫观念与行为障碍 (OCD)、广泛性焦虑障碍，物质诱导的焦虑障碍；应激障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑障碍、急性应激障碍、睡眠障碍、记忆障碍、神经官能症、惊厥性障碍、癫痫、癫痫发作、惊厥、儿童发热性惊厥、心境障碍、抑郁障碍、双相情感障碍、抑郁、严重抑郁障碍、单次发作严重抑郁障碍、复发性严重抑郁障碍、心境恶劣障碍、双相情感障碍、躁狂性精神病、I 型双相性躁狂性精神病、II 型双相性躁狂性精神病、循环型情感障碍、精神障碍、精神分裂症、认知障碍、学习缺陷、记忆缺陷和功能障碍、痴呆、注意力缺陷、注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD)、唐氏综合征、多动秽语综合征、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿病、皮克病、克 - 雅二氏病、认知损伤、精神分裂症中的认知缺陷、拔毛癖 (tichotillamania)、口吃、广泛性抽搐性运动障碍 (general tic disorder)、肌张力障碍、脑缺血症、中风、头部创伤、脑缺血引起的神经变性、疼痛、包括急性疼痛、慢性疼痛、轻

度疼痛、中度或严重疼痛、术后疼痛、神经性疼痛、脑神经性疼痛、涉及糖尿病性神经病的疼痛、涉及疱疹后疼痛的疼痛、涉及外周神经损伤的疼痛、涉及幻肢疼痛的疼痛、涉及纤维肌痛的疼痛、涉及慢性区域性疼痛综合征的疼痛、躯体痛、内脏疼痛或皮肤疼痛、由炎症或感染引起的疼痛、涉及骨关节炎的疼痛、涉及类风湿性关节炎的疼痛、涉及神经元过度兴奋障碍的疼痛、涉及外周神经过度兴奋的疼痛、慢性头痛、偏头痛、与偏头痛相关的障碍、紧张型头痛、伤害感受性呕吐、急性、延迟和预期呕吐、由化疗或辐射导致的特定呕吐、运动病、手术后恶心、呕吐、进食障碍、喂食障碍、肥胖症、体重增加、神经性厌食症、神经性贪食症、健康食品症 (orthorexia nervosa)、过食障碍 (bringe eating disorder)(BED)、经前期综合征、神经痛、三叉神经痛、肌肉痉挛、痉挛状态、例如在截瘫患者中的痉挛状态、物质滥用或依赖、酒精戒断的效果、耳鸣、昼夜节律障碍、遭受飞行时差或轮班工作效果的痛苦的受试者中的昼夜节律障碍、糖尿病、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高胰岛素血症、血脂异常、高脂血症、炎症性疾病或自身免疫障碍。

[0096] 在另一个实施方案中，考虑将化合物用于治疗或减轻焦虑，例如焦虑障碍，具有或不具有场所恐惧症的惊恐障碍，没有惊恐障碍病史的场所恐惧症，恐怖症，动物恐怖症，社会恐怖症，强迫观念与行为的障碍，广泛性焦虑障碍，物质诱导的焦虑障碍；应激障碍，创伤后应激障碍，分离焦虑障碍，急性应激障碍或睡眠障碍。在另一个实施方案中，考虑将化合物用于治疗或减轻焦虑。在另一个实施方案中，考虑将化合物用于治疗或减轻疼痛，所述疼痛例如急性疼痛、慢性疼痛、轻度疼痛、中度或严重疼痛、神经性疼痛、中枢疼痛、涉及糖尿病性神经病、疱疹后疼痛、外周神经损伤的疼痛、躯体痛、内脏疼痛或皮肤疼痛、由炎症或感染引起的疼痛、术后疼痛、幻肢疼痛、神经元过度兴奋障碍、外周神经过度兴奋、慢性头痛、偏头痛、与偏头痛相关的障碍或紧张型头痛。在另一个实施方案中，考虑将化合物用于治疗或减轻疼痛。在另一个实施方案中，考虑将化合物用于治疗或减轻精神分裂症、认知障碍、学习缺陷、记忆缺陷和功能障碍、痴呆、注意力缺陷、注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD)、唐氏综合征、多动秽语综合征、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿病、皮克病、克 - 雅二氏病、认知损伤、精神分裂症中的认知缺陷、拔毛癖、口吃、广泛性抽搐性运动障碍、肌张力障碍、脑缺血症、中风、头部创伤、由脑缺血引起的神经变性。在另一个实施方案中，考虑将化合物用于治疗或减轻精神分裂症。

[0097] 进一步地，本发明化合物可在检测能够结合至人 $GABA_A$ 受体的化合物的分析中用作放射性配体。

[0098] 目前预期活性药物成分 (API) 的适宜剂量范围为大约 0.1 至大约 1000mg API/ 天，更优选大约 10 至大约 500mg API/ 天，最优选大约 30 至大约 100mg API/ 天，但取决于确切的给药方式、其给药形式、考虑的适应证、受试者和特别是所涉及的受试者的体重，以及进一步地取决于主治医师或兽医的偏好和经验。

[0099] 药物组合物

[0100] 在另一个方面，本发明提供新的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明化合物。

[0101] 尽管用于治疗的本发明化合物可以原料化合物的形式给药，但优选将活性成分，任选地以生理上可接受的盐的形式，与一种或多种佐剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和 / 或其它常规的药物辅料一起引入药物组合物。

[0102] 在优选的实施方案中，本发明提供了药物组合物，其包含本发明化合物或其药学

上可接受的盐或衍生物以及一种或多种药学上可接受的载体、和任选地包含其它本领域已知和使用的治疗性和/或预防性成分。该载体必须是"可接受的"，即与制剂中的其它成分相容且不会对其接受者有害。

[0103] 本发明的药物组合物可以是那些适合于口服、直肠、支气管、鼻、肺、局部（包括颊和舌下）、透皮、阴道或肠胃外（包括皮肤、皮下、肌内、腹膜内、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注）给药的药物组合物，或那些适合于通过吸入或吹入给药（包括粉末和液体气雾剂给药）、或适合于通过缓释系统给药的形式的药物组合物。合适的缓释系统的例子包括含有本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质，该基质可以是成形的制品形式，例如薄膜或微囊。

[0104] 因此可将本发明的化合物与常规的佐剂、载体或稀释剂一起制成药物组合物及其单位剂量的形式。这样的形式包括固体、并尤其是片剂、填充胶囊、粉剂和微丸的形式，以及液体、尤其是水溶液或非水溶液、混悬剂、乳剂、酏剂和填充上述形式的胶囊，所有这些形式均用于口服，用于直肠给药的栓剂、以及用于肠胃外的无菌可注射溶液。这样的药物组合物及其单位剂量形式可包括常规比例的常规成分、含有或不含另外的活性化合物或成分，并且这样的单位剂量形式可含有与所用预期每日应用剂量范围相当的任何合适的有效量的活性成分。

[0105] 本发明化合物可以多种口服和胃肠外剂型给药。对本领域技术人员来说，显而易见的是下述剂型可包含作为活性成分的本发明化合物或本发明化合物药学上可接受的盐。

[0106] 为从本发明化合物制备药物组合物，药学上可接受的载体可以是固体或者液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还能用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料的物质。

[0107] 在粉剂中，载体为细粒状固体，它与细碎的活性组分混合。

[0108] 在片剂中，活性成分与具有必要的结合容量的载体以适当的比例混合并压缩成所需的形状和大小。

[0109] 粉剂和片剂优选含 5％或 10％至约 70％的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、纤维素、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语"制剂"欲包括活性化合物与作为载体的包囊材料的制剂，其提供胶囊，其中含或不含载体的活性成分被载体包围，载体由此与活性化合物结合在一起。类似地，还包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体形式。

[0110] 为了制备栓剂，首先将低熔点的蜡、如脂肪酸甘油酯的混合物或可可脂熔化，并通过搅拌将活性成分均匀地分散在其中。然后将该熔化的均匀混合物倾入适当大小模具中，使其冷却并由此固化。

[0111] 适合于阴道给药的组合物可以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在，除含活性成分外还含有本领域已知的合适的载体。

[0112] 液体制剂包括溶液、混悬剂和乳剂，例如，水溶液或水－丙二醇溶液。例如，肠胃外注射液体制剂可以配制成在含水聚乙二醇溶液中的溶液。

[0113] 因此，本发明化合物可配制成用于肠胃外给药（例如注射，如推注或连续输注）的

制剂，并可以与加入的防腐剂一起以安瓿、预填充注射器、小体积输注液的单位剂量形式或以多剂量容器提供。该组合物可采取油性或水性载体的混悬剂、溶液或乳剂的形式，并可含有制剂成分，如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。另外，活性成分可以是粉末形式，通过无菌固体的无菌分离或通过溶液冻干获得，用于在使用前用合适的载体如无菌的、无热原的水进行配制。

[0114] 适合于口服使用的水溶液可通过将活性组分溶解在水中并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0115] 适合于口服使用的水悬浮液可通过将细碎的活性组分分散在含粘性物质、如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的悬浮剂的水中而制备。

[0116] 还包括欲在临用之前转化为用于口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液、混悬剂和乳剂。除活性组分之外，这样的制剂可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0117] 为了局部施用到表皮，可将本发明化合物配制成软膏剂、霜剂，或洗剂，或透皮贴剂。例如，软膏剂和霜剂可用水性或油性基质外加合适的增稠剂和 / 或胶凝剂配制而成。洗剂可用水性或油性基质配制而成，且通常还含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0118] 适合于在口腔中局部给药的组合物包含在调味基质、通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中包含活性成分的锭剂；在惰性基质、如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中包含活性成分的软锭剂 (pastilles)；以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

[0119] 可将溶液或混悬剂用常规方法例如用滴管、吸管或喷雾器直接施用到鼻腔。该组合物可以单剂量或多剂量的形式提供。

[0120] 呼吸道给药也可以借助气雾剂实现，其中活性成分与合适的抛射剂一起在加压包装中提供，合适的抛射剂如含氯氟烃 (CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它合适的气体。气雾剂还可适当地含有表面活性剂，如卵磷脂。药物的剂量可通过配备计量阀控制。

[0121] 或者，活性成分可以干粉形式提供，例如化合物在合适的粉末基质（如乳糖、淀粉、淀粉衍生物（如羟丙基甲基纤维素）和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)）中的粉末混合物。适宜地，粉末载体将在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量形式存在，例如以胶囊或药筒（如明胶的胶囊或药筒）形式，或以粉末可借助吸入器从中给药的泡罩包装形式。

[0122] 在欲用于呼吸道给药的组合物（包含鼻内用组合物）中，通常化合物具有小的粒径，例如为 5 微米或更小的数量级。这样的粒径可以借助本领域已知的方法、例如通过微粉化获得。

[0123] 需要时，可以应用适合提供活性成分缓释的组合物。

[0124] 药物制剂优选为单位剂量形式。这类形式中，制剂被细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂，该包装含有离散量的制剂，如包装的片剂、胶囊，以及小瓶或安瓿中的粉末。此外，单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或可以是适合数量的任何这些剂型的包装形式。

[0125] 在一个实施方案中，本发明提供了用于口服给药的片剂或胶囊。

[0126] 在另一个实施方案中，本发明提供了用于静脉内给药和连续输液的液体。

[0127] 关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在最新版的 Remington′ s Pharmaceutical Sciences(Maack Publishing Co.Easton,PA) 中找到。

[0128] 给予的剂量当然必须针对所治疗的个体的年龄、体重和病症,以及给药途径、剂量形式及给药方案,以及期望的结果而小心地调整,且确切的剂量当然应该由医师决定。

[0129] 实际的剂量取决于所治疗疾病的性质及严重程度,且在医师的判断范围之内,可以针对本发明具体情况通过滴定剂量而改变,以产生所需的治疗效果。然而,目前预期含有从约 0.1 至约 500mg、优选从约 1 至约 100mg、最优选从约 1 至约 10mg 的活性成分 / 单个剂量的药物组合物对于治疗性治疗是合适的。

[0130] 活性成分可以每日一或数剂给予。在某些情况中,以低至 0.1μg/kg(静脉内) 及 1μg/kg(口服) 的剂量可以获得令人满意的结果。目前认为剂量范围的上限是约 10mg/kg(静脉内) 及 100mg/kg(口服)。优选范围为从约 0.1μg/kg 至约 10mg/kg/ 日 (静脉内),和从约 1μg/kg 至约 100mg/kg/ 日 (口服)。

[0131] 治疗方法

[0132] 在另一个方面,本发明提供了治疗、预防或缓解活的动物体 (包括人) 的疾病、障碍或病症的方法,其中该疾病、障碍或病症对于 $GABA_A$ 受体复合物的调节有应答,且该方法包括给予有此需要的活的动物体 (包括人类) 有效量的本发明化合物。

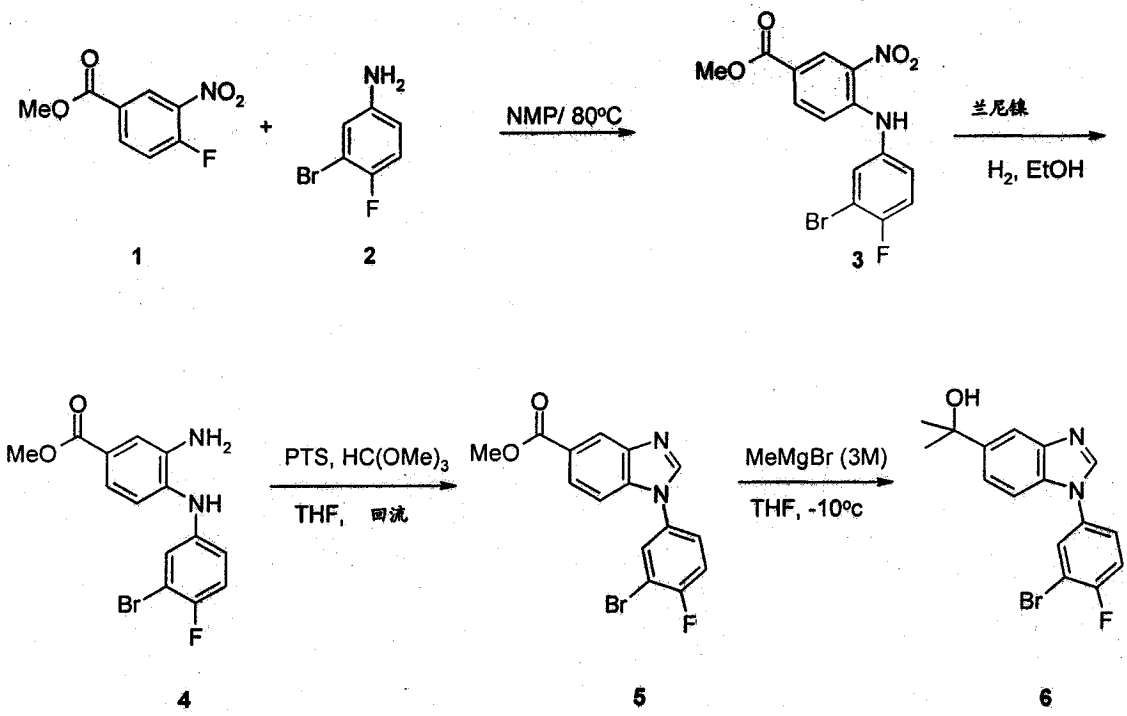
[0133] 目前预期,适当的剂量范围是每日 0.1 至 1000 毫克,每日 10 至 500 毫克,及特别是每日 30-100 毫克,通常取决于确切的给药方式,给药形式,给药所针对的适应证,所涉及的受试者及所涉及受试者的体重,及进一步地取决于主治医师或兽医的偏好及经验。

实施例

[0134] 参照下列实施例进一步说明本发明,但是这些实施例无意于以任何方式限制所要求保护的本发明范围。

[0135] 通则 :所有涉及到空气敏感性试剂或中间体的反应均在氮气和无水溶剂中进行。在后处理程序中使用硫酸镁或硫酸钠作为干燥剂且在减压下蒸发溶剂。

[0136]



[0137] 4-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基氨基)-3- 硝基 - 苯甲酸甲基酯 (3) 的合成

[0138] 将 4- 氟 -3- 硝基 - 苯甲酸甲基酯 1(60g ;301mmol)、3- 溴 -4- 氟 - 苯胺 2(57,25g ;301mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (38,94g ;301mmol) 在 NMP(300ml) 中的溶液加热至 85℃，持续 5 小时。TLC 显示完全转化，将反应混合物冷却至室温，形成桔黄色沉淀。将该沉淀滤出，用 H_2O 充分洗涤，在减压下干燥以得到 100g 化合物 3。收率 89%。通过 NMR 和 HPLC 发现化合物纯度足够用于下一步骤的过程。

[0139] 3- 氨基 -4-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基氨基)- 苯甲酸甲基酯 (4) 的合成

[0140] 将 4-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基氨基)-3- 硝基 - 苯甲酸甲基酯 3(100g ;270mmol) 溶解在 MeOH(500ml) 中，加入兰尼 - 镍 (10g ;76mmol)。将水合肼 (25ml ;514mmol) 逐滴加入至所得混合物中，在完成加入之后将反应混合物搅拌 1h。TLC 显示完全转化，通过 Celite 过滤不均匀的混合物，在减压下浓缩。将残余物溶解在 $CHCl_3$ 中，用 H_2O 充分洗涤，然后用硫酸钠干燥，在减压下浓缩以得到 75g 作为白色固体的 4。收率 75%。通过 NMR 和 HPLC 发现化合物纯度足够用于下一步骤的过程。

[0141] 合成 1-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 (5)

[0142] 将 3- 氨基 -4-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基氨基)- 苯甲酸甲基酯 4(75g ;221mmol) 溶解在 500ml 无水 THF 中，加入原甲酸三甲基酯 (37ml ;331mmol) 和对甲苯磺酸 (1g)，将反应混合物加热至 60℃ 3h。LCMS 显示几乎完全转化，用碳酸氢钠淬灭反应，用 EtOAc(500ml*3) 萃取。用水、盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥，在真空下浓缩，得到 75g 作为棕色固体的预期产物 5。收率 97%。通过 NMR 和 HPLC 发现化合物纯度足够用于下一步骤的过程。

[0143] 2-[1-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基)-1H- 苯并咪唑 -5- 基]- 丙 -2- 醇 (6) 的合成

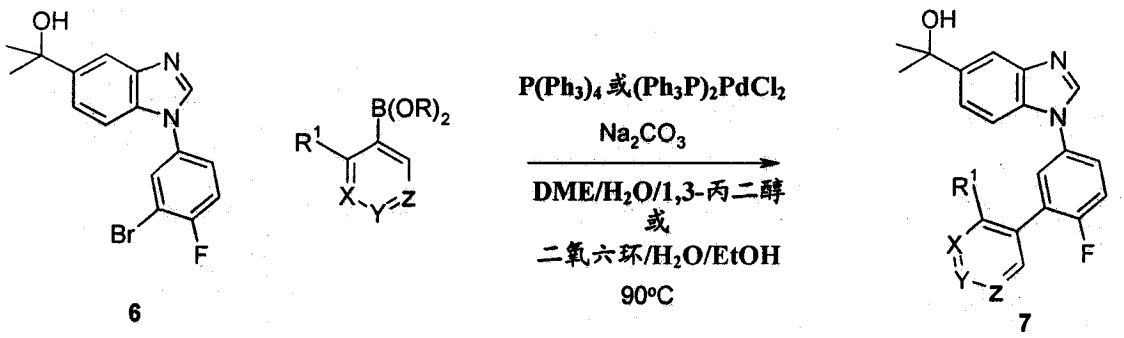
[0144] 将 1-(3- 溴 -4- 氟 - 苯基)-1H- 苯并咪唑 -5- 羧酸甲基酯 5(70g ;200mmol) 溶解在 800ml 无水 THF 中，冷却至 -20℃。向溶液中逐滴加入 MeMgBr(3M,200ml ;601mmol)，在加入完成之后使反应混合物达到室温，在环境温度搅拌过夜。通过添加 $NH_4Cl_{(sat)}$ 淬灭反应，接着用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥，接着进行在真空下的浓缩，得到

75g 不纯的油状产物。通过快速色谱 ($MeOH/CHCl_3$) 纯化，在浓缩产物级分之后，得到纯的产物 6(23g)。收率 30％。通过 NMR 和 HPLC 发现化合物纯度足够用于下一步骤的过程。

[0145] 方法 A：用于 Suzuki 偶联的一般方法

[0146] 将化合物 6(1 当量）的溶液和杂芳基代硼酸（1.5 当量）或相应的烃基代硼酸酯溶解 / 悬浮于 $DME/H_2O/1,3$- 丙二醇或二氧六环 $/H_2O/EtOH$ 中，加入 Na_2CO_2（～ 3 当量）。加入催化剂 $(Ph_3P)_2PdCl_2$(5mol％）或 $(Ph_3P)_4Pd$(5mol％），将反应混合物在 90℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温，用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用 Na_2SO_4 干燥，在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱使用在己烷中的乙酸乙酯（梯度）或 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_{4\ aq.}$(95 ： 5 ： 0.1％）作为流动相纯化粗产物，得到目标化合物 7a-7i。

[0147]



[0148] 使用上述提及的用于 Suzuki 偶联的方案制备下列化合物。

[0149]

化合物	原料	R^1	X	Y	Z
7a	6	F	N	C-H	C-H
7b	6	Cl	N	C-H	C-H
7c	6	Cl	C-H	N	C-H
7d	6	OMe	N	C-H	C-H
7e	6	F	C-H	N	C-H
7f	6	F	C-Cl	N	C-H
7g	6	H	C-CN	C-H	N
7h	6	OMe	N	C-OMe	N

7i	6	CN	C-H	N	C-H

[0150] 2-{1-[4- 氟 -3-(2- 氟 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7a

[0151] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 366.1407Da。计算值 366.141793Da,偏差 -3ppm

[0152] 2-{1-[3-(2- 氯 - 吡啶 -3- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7b

[0153] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 382.1129Da。计算值 382.112243Da,偏差 1.7ppm

[0154] 2-{1-[3-(3- 氯 - 吡啶 -4- 基)-4- 氟 - 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7c

[0155] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 382.1122Da。计算值 382.112243Da,偏差 -0.1ppm

[0156] 2-{1-[4- 氟 -3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7d

[0157] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 378.1617Da。计算值 378.16178Da,偏差 -0.2ppm

[0158] 2-{1-[4- 氟 -3-(3- 氟 - 吡啶 -4- 基)- 苯基]-1H- 苯并咪唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7e

[0159] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 366.1436Da。计算值 366.141793Da,偏差 4.9ppm

[0160] 2-{1-[3-(2- 氯 -3- 氟 - 吡 啶 -4- 基)-4- 氟 - 苯 基]-1H- 苯 并 咪 唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7f

[0161] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 400.1016Da。计算值 400.102821Da,偏差 -3.1ppm

[0162] 5-{2- 氟 -5-[5-(1- 羟基 -1- 甲基 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 苯基 }-3- 氰基吡啶 7g

[0163] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 373.1476Da。计算值 373.146464Da,偏差 3ppm

[0164] 2-{1-[3-(2,4- 二 甲 氧 基 - 嘧 啶 -5- 基)-4- 氟 - 苯 基]-1H- 苯 并 咪 唑 -5- 基 }- 丙 -2- 醇 7h

[0165] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 409.1688Da。计算值 409.167049Da,偏差 4.3ppm

[0166] 4-{2- 氟 -5-[5-(1- 羟基 -1- 甲基 - 乙基)- 苯并咪唑 -1- 基]- 苯基 }-3- 氰基吡啶 7i

[0167] $[M+H]^+$ 的 LC-ESI-HRMS 显示 373.1468Da。计算值 373.145919Da,偏差 2.4ppm

[0168] 测试方法

[0169] 可以使用在细胞培养物或试验动物中的标准药理学方法,测定本发明的化合物的体外作用、药物动力学性质和体内作用,所述方法例如在 Mirza NR 等人, NS11394([3′-[5-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile]), a unique subtype-selective $GABA_A$ receptor positive modulator:In vitro actions, pharmacokinetic properties and in-vivo anxiolytic efficacy;Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics Fast Forward;首先发表于 2008 年 9 月 12 日;DOI:10.1124/jpet.108.138859 中描述的那些方法。

[0170] 测试方法 1

[0171] ^{3}H- 氟硝西泮 (^{3}H-FNM) 结合的体外抑制

[0172] 可以使用 ^{3}H- 氟硝西泮选择性标记 GABA 识别位点和苯二氮杂䓬调节单元。

[0173] 组织制备

[0174] 除非另作陈述，否则在 0-4℃下进行制备。使用 Ultra-Turrax 匀化器将来自雄性 Wistar 大鼠 (150-200g) 的大脑皮质在 20ml Tris-HCl(30mM, pH7.4) 中匀化 5-10 秒。将该混悬液以 27,000x g 离心 15 分钟并且用缓冲液将沉淀洗涤 3 次 (以 27,000x g 离心 10 分钟)。将洗涤的沉淀在 20ml 缓冲液中匀化并且在水浴 (37℃) 上温育 30 分钟以便除去内源性 GABA，且然后以 27,000x g 离心 10 分钟。然后在缓冲液中匀化沉淀并且以 27,000x g 离心 10 分钟。将最终沉淀重新悬浮于 30ml 缓冲液中，冷冻该制品并且储存在 -20℃下。

[0175] 测定

[0176] 解冻膜制品并且在 2℃下以 27,000x g 离心 10 分钟。使用 Ultra-Turrax 匀化器，用 20ml pH 7.1 的 50mM Tris- 柠檬酸盐将沉淀洗涤 2 次，并且以 27,000x g 离心 10 分钟。将最终沉淀重新悬浮于 50mM pH 7.1 的 Tris- 柠檬酸盐中 (500ml 缓冲液 /g 原始组织) 且然后用于结合测定。将 0.5ml 组织的等分试样加入到 25μl 测试溶液和 25μl ^{3}H-FNM(1nM，终浓度) 中，混合并且在 2℃温育 40 分钟。使用氯硝西泮 (1μM，终浓度) 测定非特异性结合。在温育后，将样品加入到 5ml 冰冷缓冲液中并且直接倾倒在抽吸下的 Whatman GF/C 玻璃纤维过滤器上，且立刻用 5ml 冰冷缓冲液洗涤。通过常规液体闪烁计数测定滤器上放射性的量。特异性结合为总结合减去非特异性结合。

[0177] 结果

[0178] 在计算 IC_{50} 前，必须获得 25-75％的特异性结合抑制。

[0179] 将试验值表示为 IC_{50}(抑制 ^{3}H-FNM 特异性结合达 50％的测试物质浓度 (μM))。

[0180]

$$IC_{50} = (\text{应用的测试物质浓度，}\ \mu M) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

[0181] 其中

[0182] C_o 为对照组测定中的特异性结合 ；且

[0183] C_x 为试验组测定中的特异性结合。

[0184] (所述计算假定标准的质量作用动力学)。

[0185] 用本发明的许多化合物从这些实验中得出的试验结果如下表 1 中所示。

[0186] 表 1

[0187]

测定化合物	体外结合 IC_{50} (μM)
7a	0.0016

[0188]

7b	0.0019
7c	0.00064
7d	0.00029
7e	0.0011
7f	0.0025
7g	0.099
7h	0.00077
7i	0.0011

[0189] 从前述可以理解，尽管为了阐述的目的，本文已描述了本发明的特定实施方案，但可以进行多种修改，而不超出本发明的精神和范围。因此，不通过所附权利要求限制本发明。

[0190] 公开于前述说明书、权利要求和 / 或附图中的特点，可以分开或任意组合，所述特点是在其不同的形式中实现本发明的材料。