

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480025067.5

[51] Int. Cl.

C07D 401/10 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 11 日

[11] 公开号 CN 1845915A

[22] 申请日 2004.8.27

[21] 申请号 200480025067.5

[30] 优先权

[32] 2003.9.2 [33] US [31] 60/499,627

[86] 国际申请 PCT/US2004/027916 2004.8.27

[87] 国际公布 WO2005/021529 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.1

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·M·卡梅内卡 J·M·韦尼耶

C·博纳福 S·P·戈维克

J·H·哈钦森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

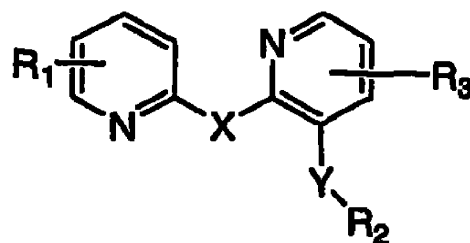
权利要求书 16 页 说明书 66 页

[54] 发明名称

作为亲代谢谷氨酸受体-5 的调节剂的联吡啶胺和醚类化合物

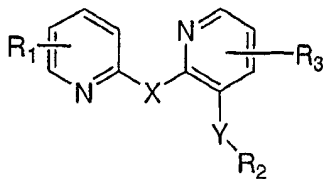
[57] 摘要

本发明涉及是 mGluR5 调节剂的新联吡啶胺和醚化合物例如式 (I) 的那些: (I) (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、X 和 Y 如说明书中定义), 它们能有效治疗或预防 mGluR5 参与其中的疾病和病症, 包括但不限于精神病和心境障碍例如精神分裂症, 焦虑, 抑郁, 两极性障碍, 和恐慌, 以及治疗疼痛, 帕金森氏病, 认知功能障碍, 癫痫, 二十四生理节律和睡眠障碍, 例如换干燥诱发的睡眠障碍和喷射延迟, 药物成瘾, 药物滥用, 药物戒断, 肥胖和其他疾病。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物。本发明进一步提供一种通过施用有效量的这些新联吡啶胺和/或醚化合物和/或含有这些化合物的组合物治疗上述疾病和病症的方法。



(I)

1. 式 (I) 表示的化合物或其药学可接受盐:



其中:

R_1 选自:

- 1) 氢,
 - 2) C_{1-10} 烷基,
 - 3) C_{2-10} 链烯基,
 - 4) C_{2-10} 链炔基
 - 5) 环烷基,
 - 6) 杂环基,
 - 7) 芳基,
 - 8) 杂芳基,
- NR^dR^e ,
 $-CO_2R^d$,
 $-OR^d$,
 $-CN$, 和
 卤素,

其中烷基、链烯基、链炔基、环烷基和杂环基任选地被1-4个选自 R^a 的取代基取代, 和其中芳基和杂芳基任选地被1-4个选自 R^b 的取代基取代;

R_2 选自:

- 1) 氢,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- C_{2-10} 链炔基,
- 环烷基,
- 杂环基,

芳基, 和

杂芳基,

其中烷基, 链烯基和链炔基, 环烷基和杂环基, 芳基和杂芳基任选地被1-4个选自 R^b 的取代基取代;

R_3 选自:

1) R^b ,

2) 氢,

-Z-芳基,

-Z-杂芳基,

其中芳基和杂芳基任选地被1-4个独立选自 R^b 的取代基取代, 和其中Z是价键, C, O, S或 NR^d ;

R^a 选自:

1) 氢,

2) $-OR^d$,

3) $-NO_2$,

4) 卤素,

5) $-S(O)_mR^d$,

6) $-SR^d$,

7) $-S(O)_mNR^dR^e$,

8) $-NR^dR^e$,

9) $-C(O)R^d$,

10) $-CO_2R^d$,

11) $-OC(O)R^d$,

12) $-CN$,

13) $-C(O)NR^dR^e$,

14) $-NR^dC(O)R^e$,

15) $-OC(O)NR^dR^e$,

16) $-NR^dC(O)OR^e$,

17) $-NR^dC(O)NR^dR^e$,

18) $-CR^d(N-OR^d)$,

19) CF_3 , 和

20) $-OCF_3$;

R^b 选自:

- 1) R^a ,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- 4) C_{2-10} 链炔基,
- 5) 环烷基,
- 6) 杂环基,
- 7) 芳基, 和
- 8) 杂芳基,

其中烷基、链烯基、链炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选地被1-4个独立选自 R^c 的取代基取代;

R^c 选自:

- 1) 卤素,
- 2) 氨基,
- 3) 羧基,
- 4) 氰基,
- 5) C_{1-4} 烷基,
- 6) C_{1-4} 烷氧基,
- 7) 芳基,
- 8) 芳基 C_{1-4} 烷基,
- 9) 杂芳基,
- 10) 羟基,
- 11) CF_3 , 和
- 12) 芳氧基;

R^d 和 R^e 独立地选自氢, C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 链炔基和Cy, 其中烷基, 链烯基, 链炔基和Cy任选地被1-4个独立选自 R^c 的取代基取代;

或 R^d 和 R^e 与其所连的原子一起构成含有0-2个独立选自氧、硫和氮的附加杂原子的4-7员环; Cy独立选自环烷基, 杂环基, 芳基或杂芳基;

m是1或2;

X是 $-NR^d-$, $-O-$ 或 $-S-$; 和

Y是价键, $-O-$, $-NR^a-$ 或 $-S-$ 。

2. 权利要求1的化合物或其药学可接受盐，其中：

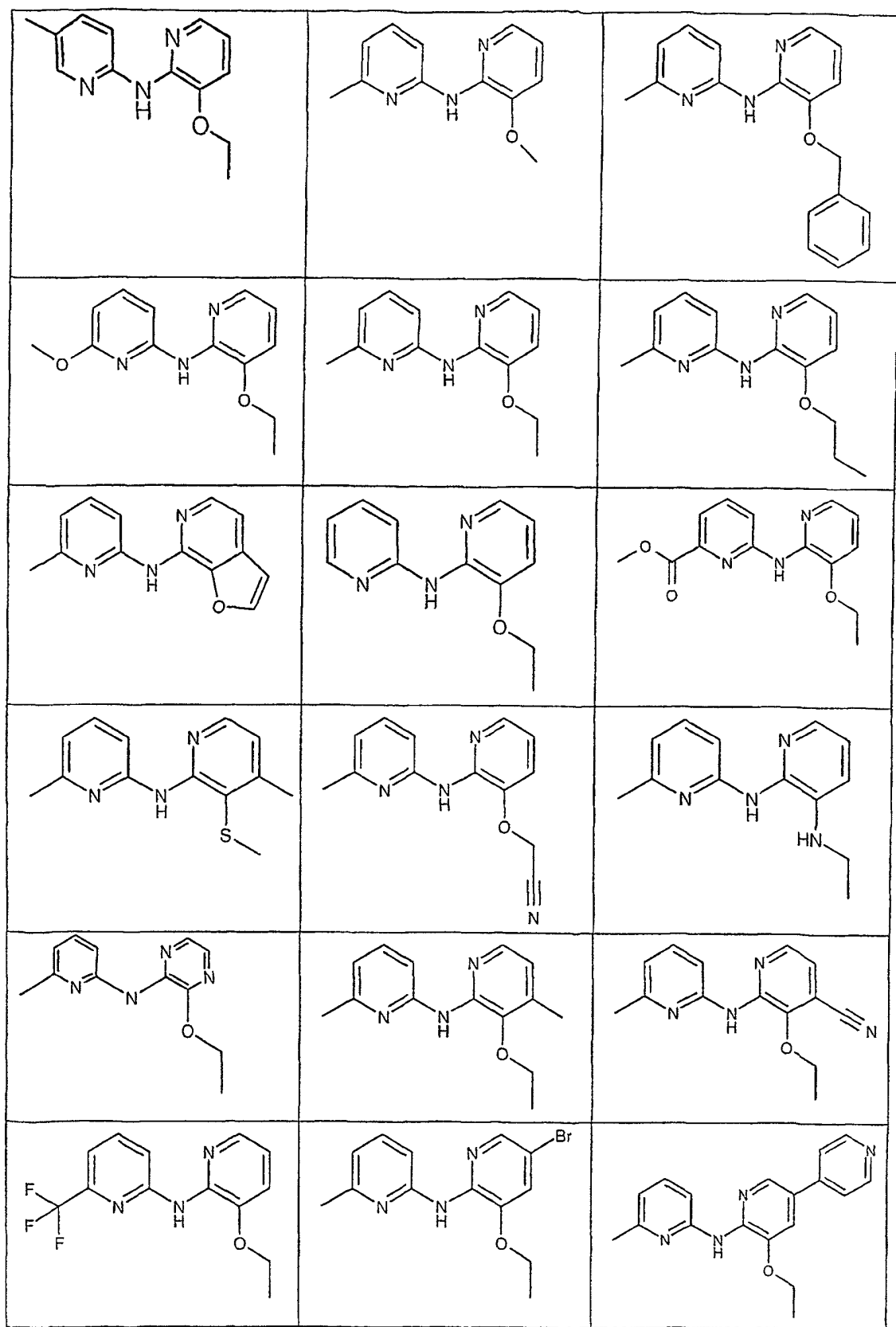
R_1 是 C_{1-10} 烷基，任选地被1-4个选自 R^a 的取代基取代，

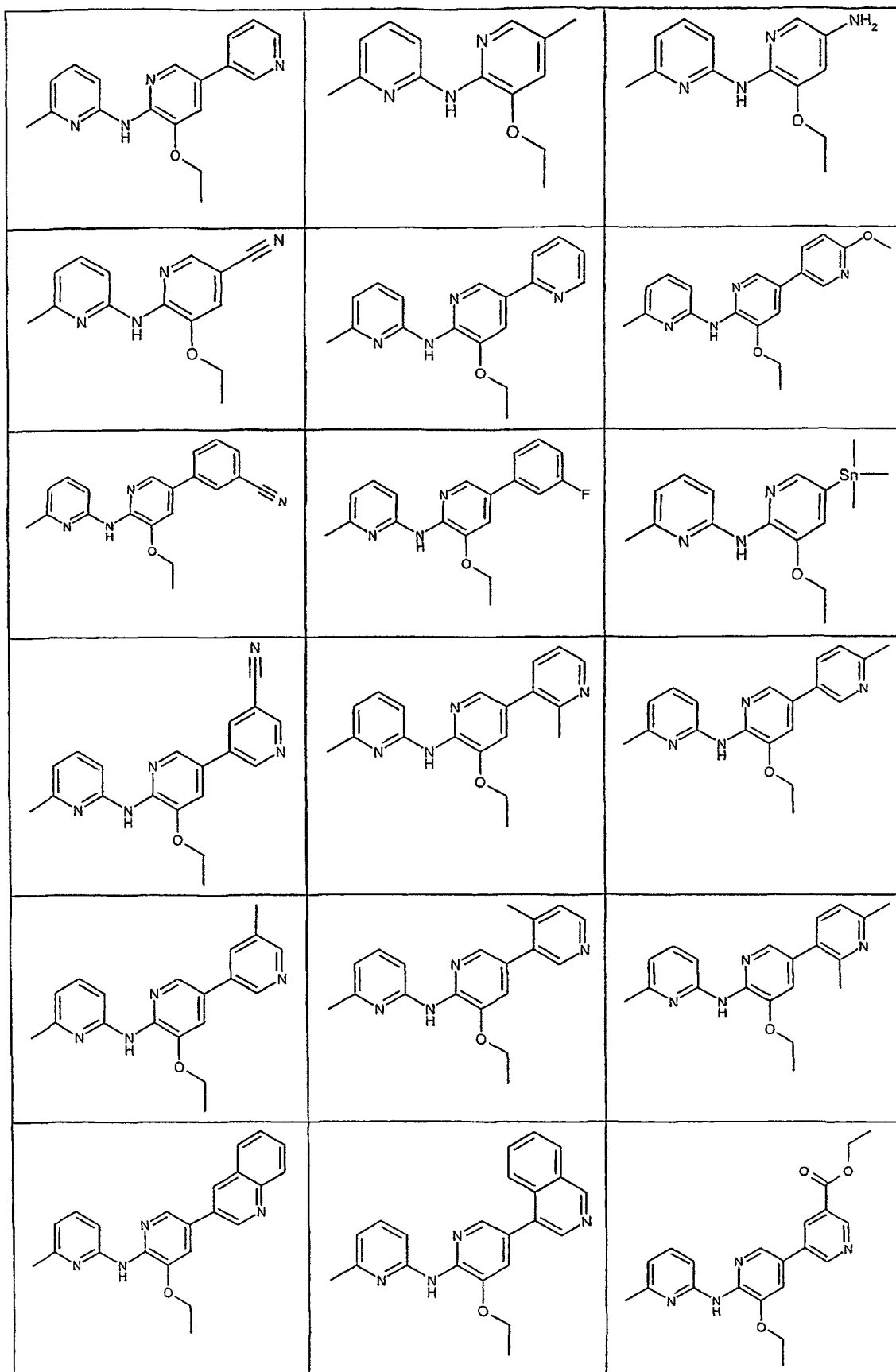
R_2 是 C_{1-10} 烷基，任选地被1-4个独立选自 R^b 的取代基取代；

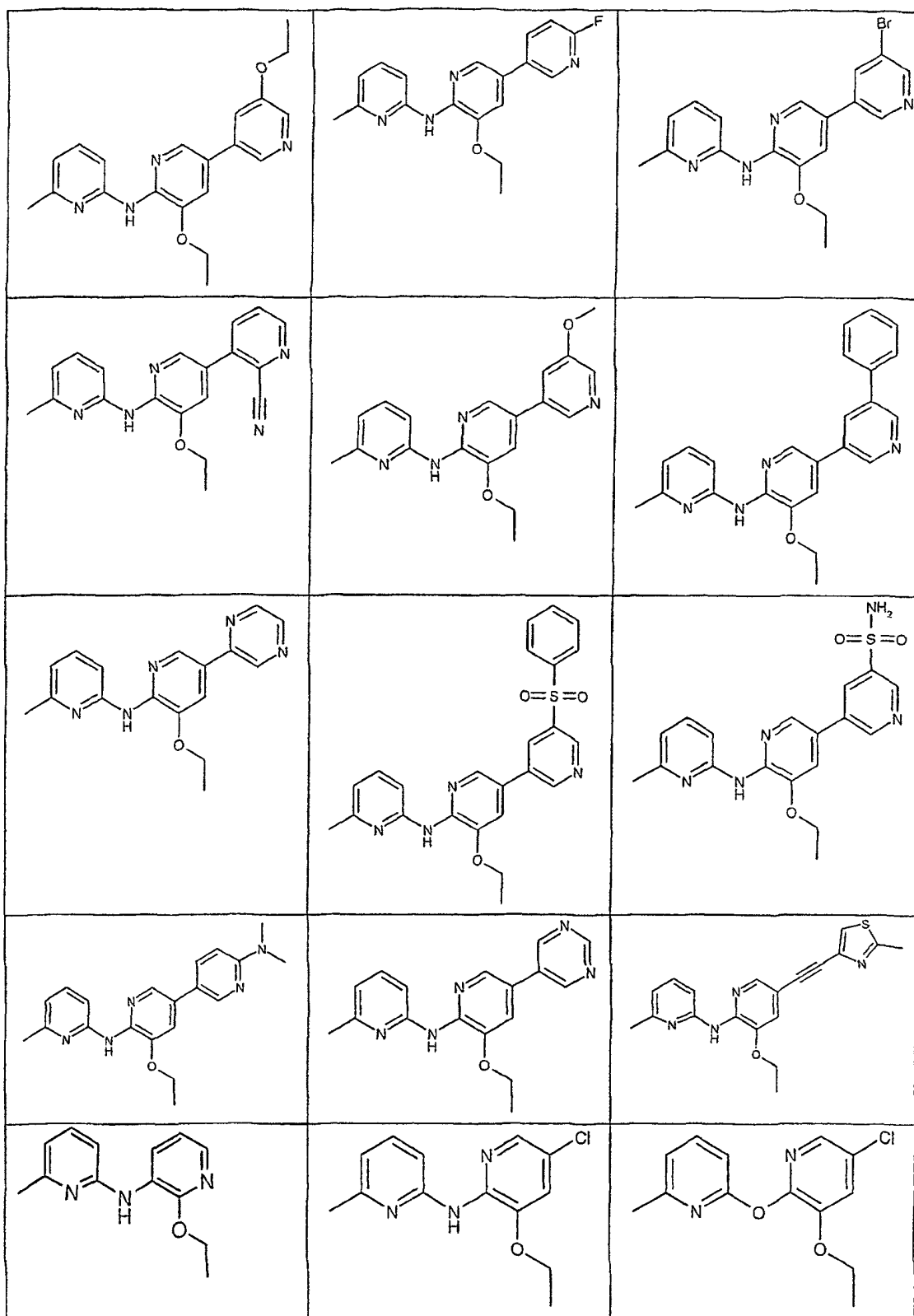
X 是 $-NR^d-$ ； 和

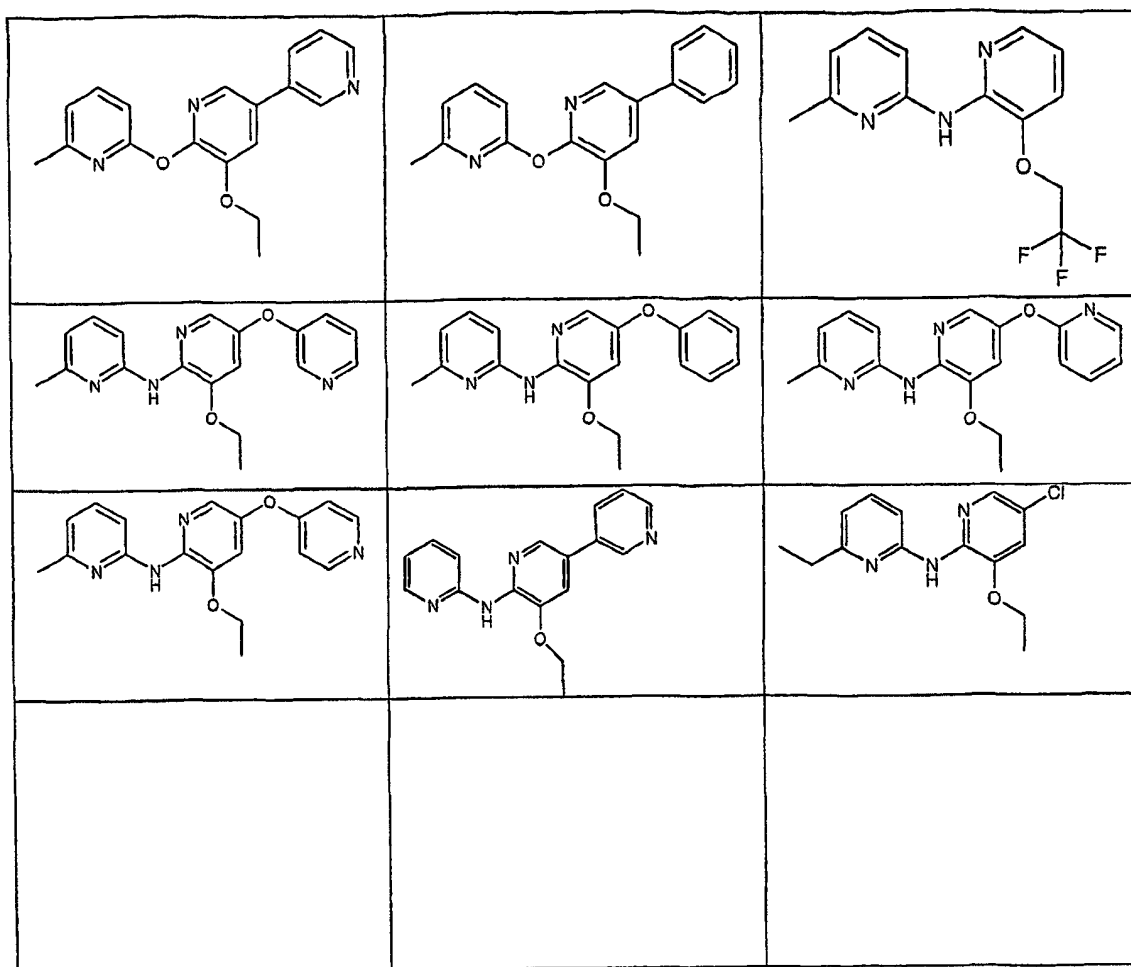
Y 是 $-O-$ 。

3. 一种化合物，选自下表的化合物或其药学可接受盐：

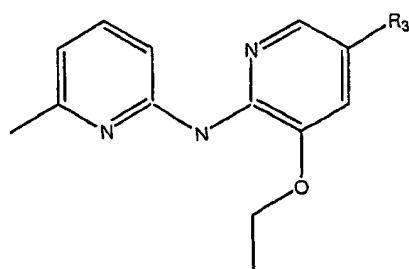




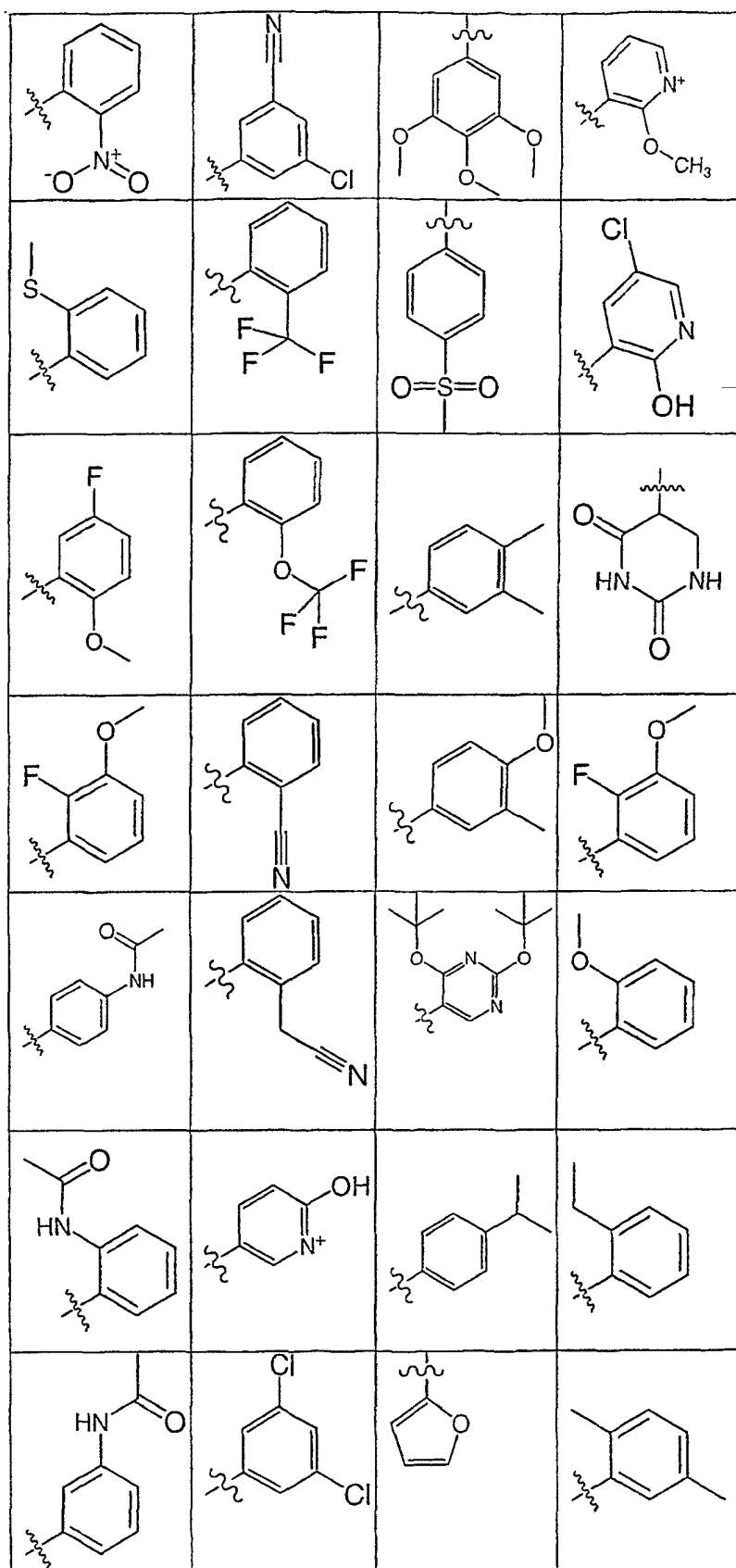


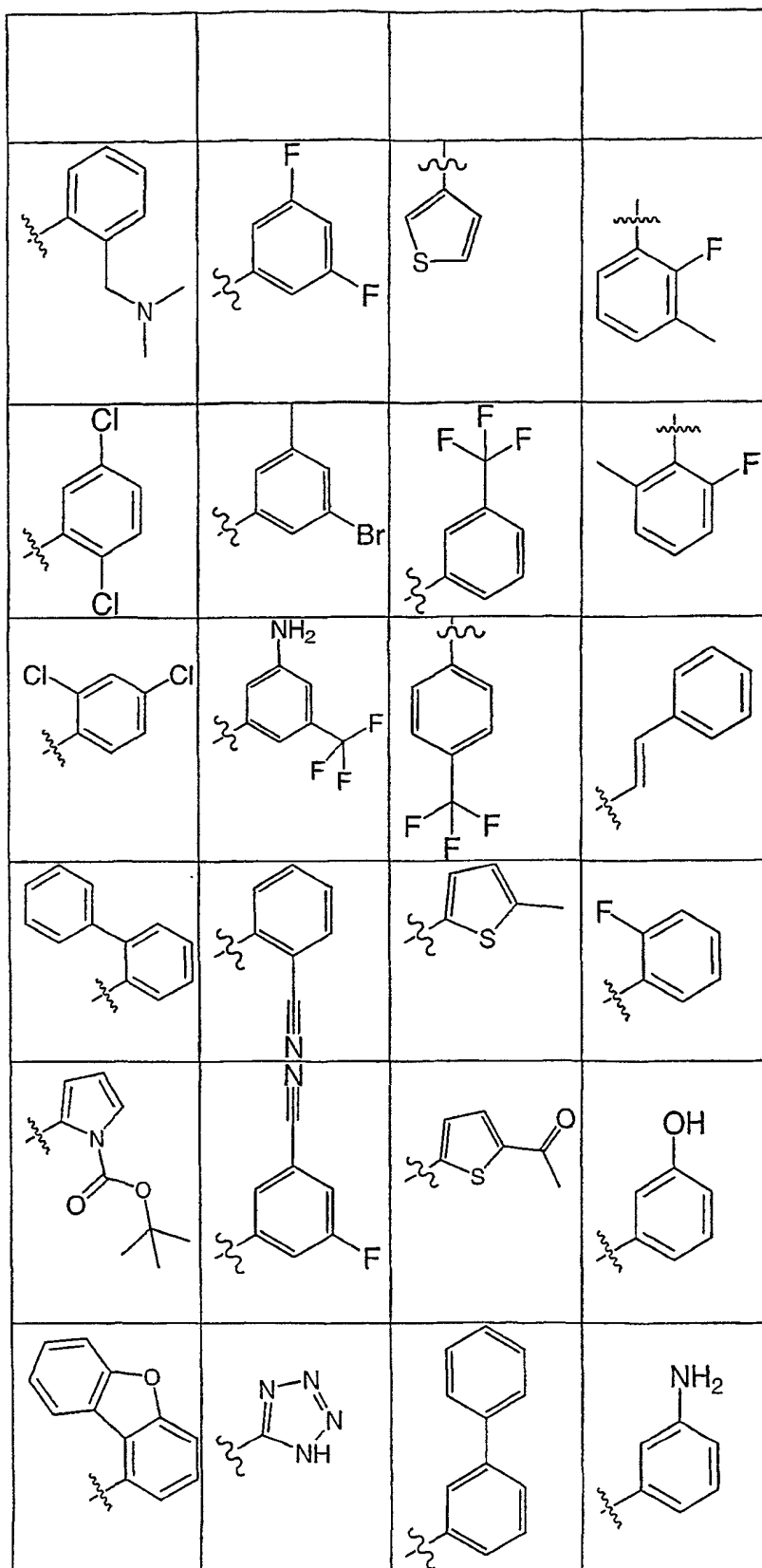


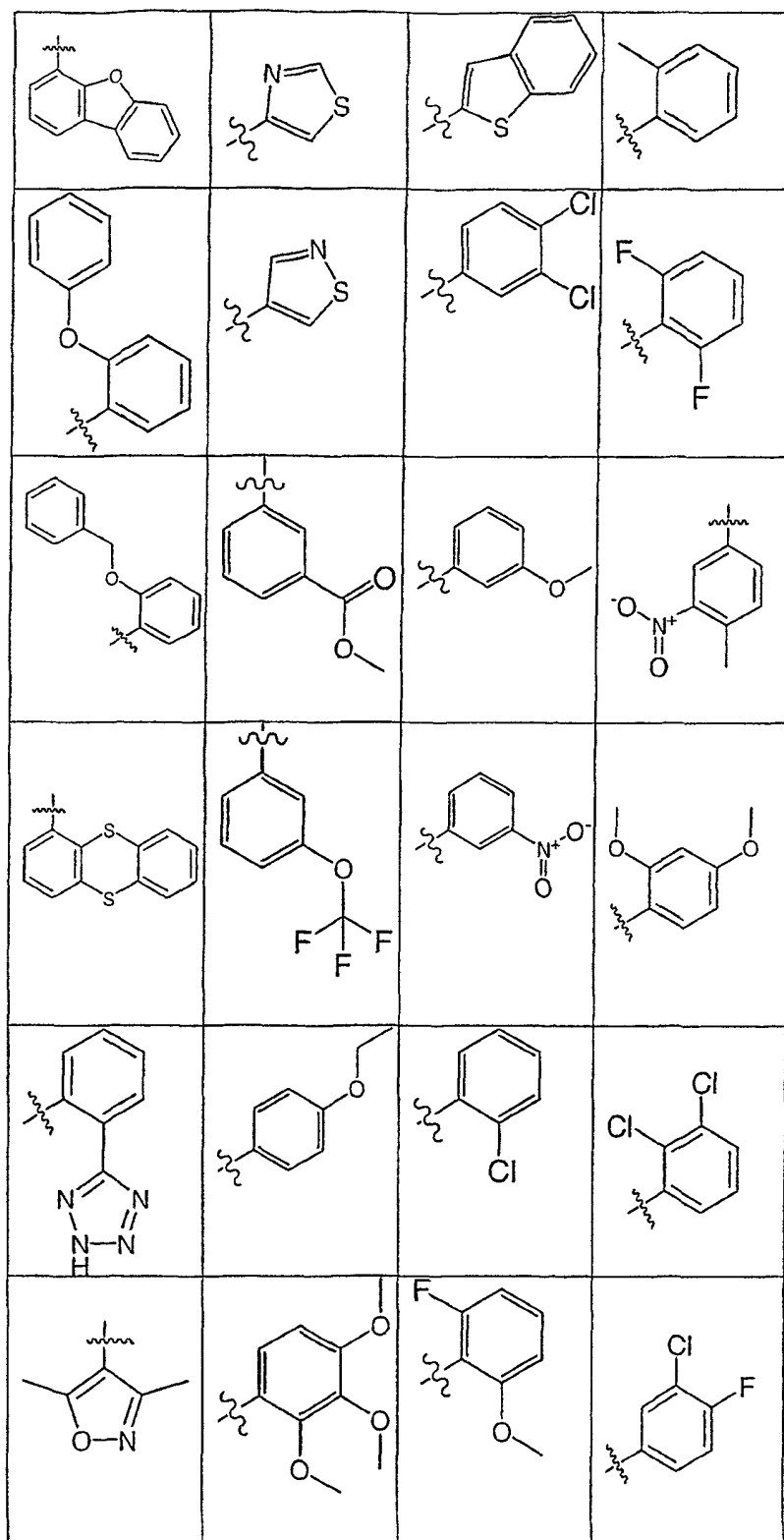
4. 下式表示的化合物或其药学可接受盐:

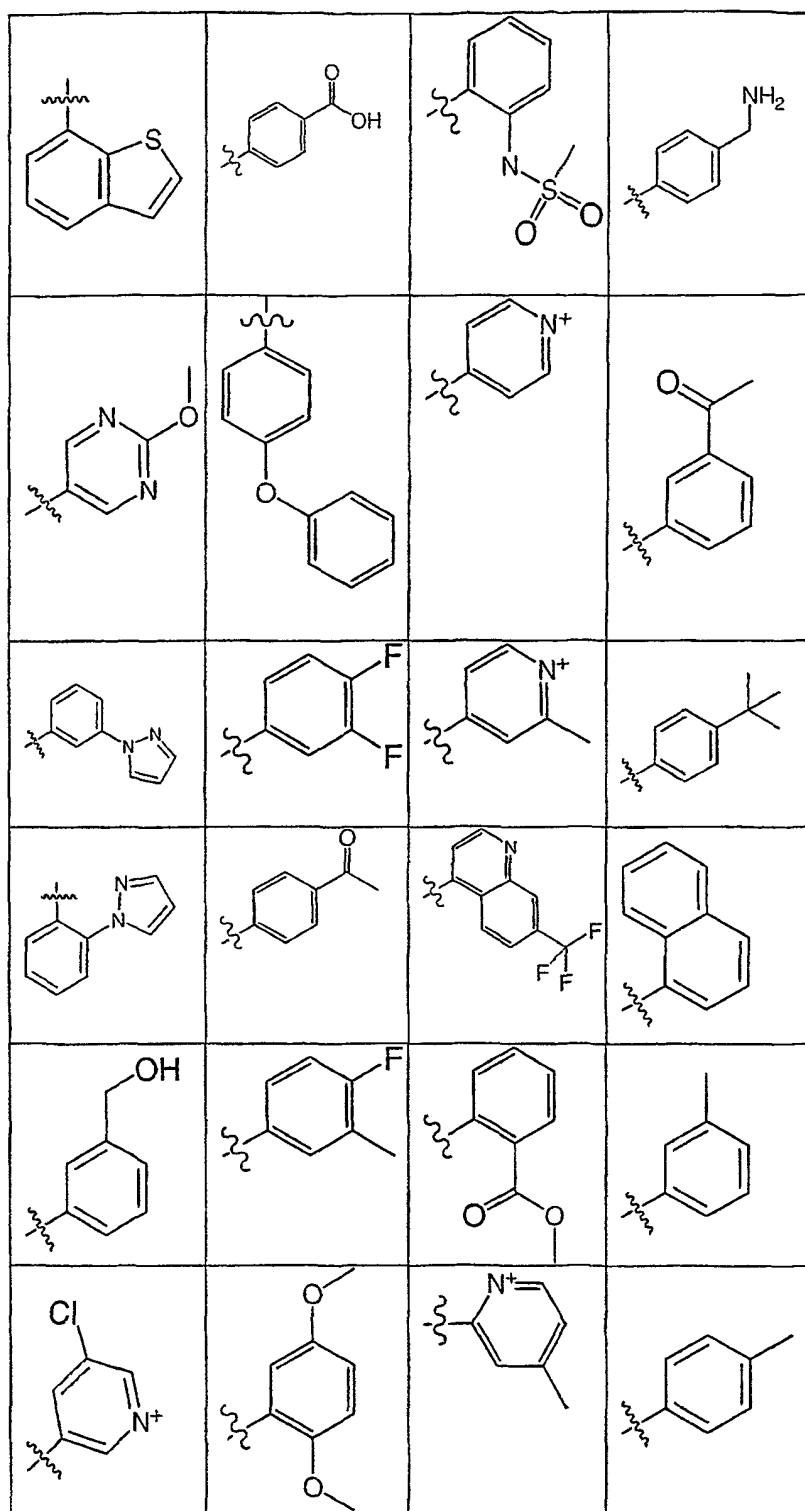


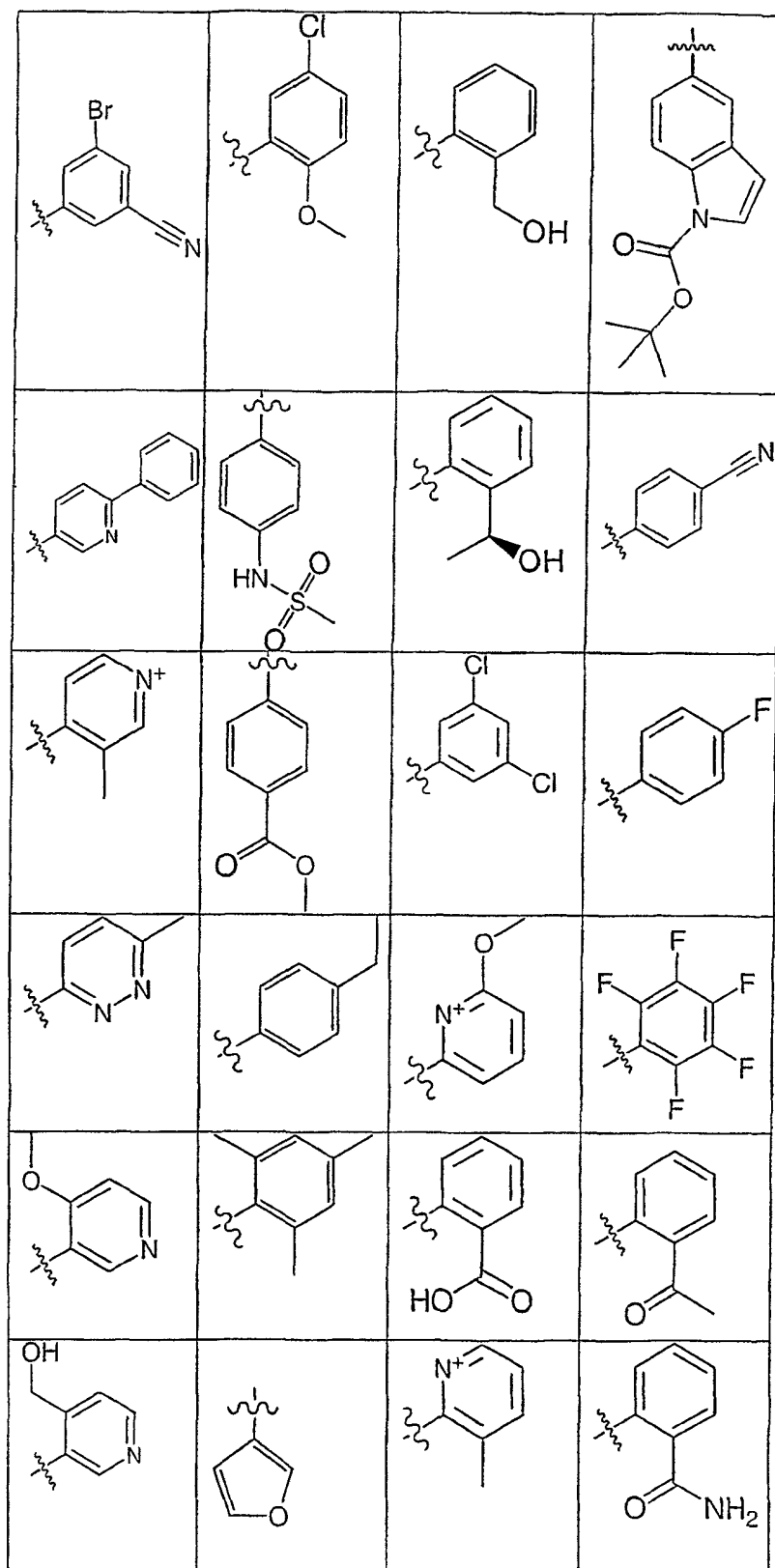
其中R₃选自:

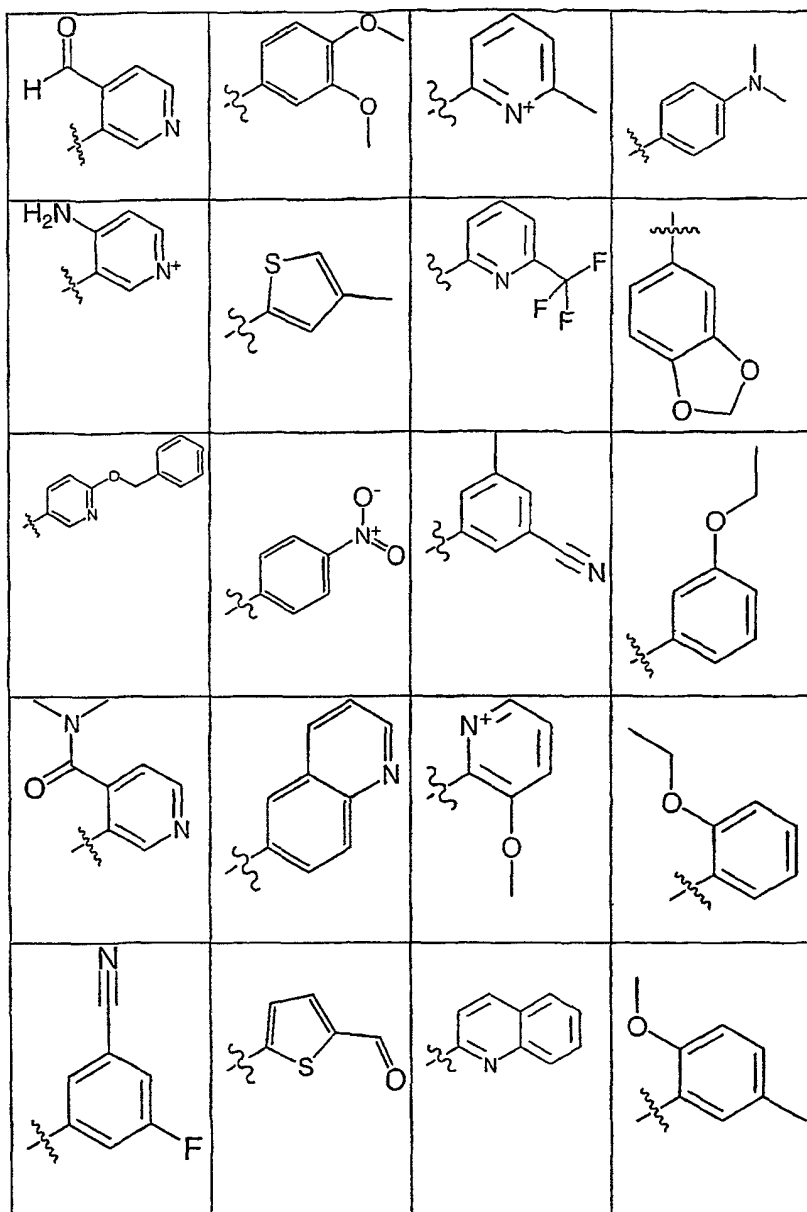












5. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐，和药学可接受载体。

6. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求2的化合物或其药学可接受盐，和药学可接受载体。

7. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求3的化合物或其药学可接受盐，和药学可接受载体。

8. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求4的化合物或其药学可接受盐，和药学可接受载体。

9. 一种治疗或预防疼痛的方法，包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

10. 一种治疗或预防疼痛疾病的方法，其中该疼痛疾病是急性疼痛，急性疼痛，持续性疼痛，慢性疼痛，炎症疼痛或神经病性疼痛，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

11. 一种治疗或预防焦虑、抑郁、两极性障碍、精神病、药物戒断、戒烟、记忆损伤、认知受损、痴呆、阿尔茨海默氏病、精神分裂症或恐慌的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

12. 一种治疗或预防帕金森氏病的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

13. 一种治疗或预防焦虑障碍的方法，包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

14. 权利要求13的方法，其中焦虑障碍是恐慌发作、广场恐怖症或特定恐怖症、强迫性观念和和行为障碍，创伤后应激障碍，急性应激障碍，普遍性焦虑病，饮食障碍，物质诱发的焦虑病或非特异性焦虑病。

15. 一种治疗或预防神经病性疼痛的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

16. 一种治疗或预防抑郁的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

17. 一种治疗或预防癫痫的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

18. 一种治疗或预防炎性疼痛的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

19. 一种治疗或预防认知功能障碍的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

20. 一种治疗或预防药物成瘾、药物滥用和药物戒断的方法，该方法包括施用治疗有效量，或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

21. 一种治疗或预防两极性障碍的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

22. 一种治疗或预防二十四生理节律和睡眠障碍的方法，该方法包括施用治疗有效量预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受

盐的步骤。

23. 权利要求22的方法，其中该二十四生理节律和睡眠障碍是换工作诱发的睡眠障碍或喷射延迟（jet-lag）。

24. 一种治疗或预防肥胖的方法，该方法包括施用治疗有效量或预防有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐的步骤。

作为亲代谢谷氨酸受体-5的调节剂的联吡啶胺和醚类化合物

发明背景

哺乳动物神经系统中一类重要的兴奋性神经递质是谷氨酸分子，它们与神经元结合，由此激活细胞表面受体。此类表面受体特征在于或者是离子化亲代谢的谷氨酸受体。该亲代谢谷氨酸受体 ("mGluR") 是G蛋白质偶联受体，其在结合谷氨酸时活化新第二信使系统。mGluR的激活引发多种细胞反应。特别是，mGluR₁和mGluR₅激活磷酸酶C，随后转移细胞内的钙。

亲代谢谷氨酸受体亚型5的调节 (mGluR₅) 有效治疗影响神经系统的疾病 (参见例如W. P. J. M Spooren等, Trends Pharmacol. Sci., 22: 331-337 (2001) 和其中引用的参考文献)。例如，最新的迹象证实mGluR₅涉及感受伤害过程并且用mGluR₅选择性化合物调节mGluR₅有效治疗多种疼痛状态，包括急性、持续性和慢性疼痛[K Walker等, Neuropharmacology, 40: 1-9 (2001); F. Bordin, A. Ugolini Brain Res., 871: 223-233 (2001)], 炎症疼痛[K Walker等, Neuropharmacology, 40: 10-19 (2001); Bhargava等, Nature Neurosci. 4: 417-423 (2001)]和神经病性疼痛[Dogrul等Neurosci. Lett. 292: 115-118 (2000)]。

其他迹象支持了mGluR₅的调节剂在治疗精神病和神经障碍中的应用。譬如，mGluR₅选择性化合物如2-甲基-6-(苯基乙炔基)-吡啶 ("MPEP") 在心境障碍的动物模型中是有效的，包括焦虑和抑郁[W. P. J. M Spooren等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 295: 1267-1275 (2000); E. Tatarczynska等, Brit. J. Pharmacol., 132: 1423-1430 (2001); A. Klodzinska等, Pol. J. Pharmacol., 132: 1423-1430 (2001)]。人体的基因表达数据显示出，对mGluR₅的调节可以有效治疗精神分裂症[T. Ohnuma等, Mol. Brain Res., 56: 207-217 (1998); 出处同上, Mol. Brain Res., 85: 24-31 (2000)]。研究液已经证实对mGluR₅调节的作用和mGluR₅-调节化合物在治疗运动性疾病例如帕金森氏病中的潜在效用[W. P. J. M Spooren等, Europ. J. Pharmacol. 406: 403-410 (2000); H. Awad等, J. Neurosci. 20: 7871-7879 (2000); K. Ossawa等

Neuropharmacol. 41: 413-420 (2001)]。其他研究支持了mGluR5调节在治疗认知功能障碍[G. Riedel等, Neuropharmacol. 39: 1943-1951 (2000)], 癫痫[A. Chapman等, Neuropharmacol. 39: 1567-1574(2000)]和神经保护[V. Bruno等, Neuropharmacol. 39: 2223-2230 (2000)]的作用。采用mGluR5剔除小鼠和MPEP的研究也显示对这些受体的调节可以用于治疗药物成瘾、药物滥用和药物戒断[C. Chiamulera等, Nature Neurosci. 4: 873-874 (2001)]。

在国际专利申请公报WO 01/12627和WO 99/26927专公开了杂多环化合物甲醛作为亲代谢谷氨酸受体拮抗剂。

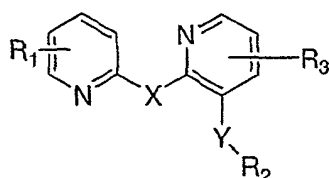
美国专利3,647,809公开了吡啶基-1,2,4-恶二唑衍生物。美国专利4,022,901公开了3-吡啶基-5-异硫氰基苯基恶二唑雷化合物。国际专利申请公报WO 98/17652公开了恶二唑类化合物, WO 97/03967描述了不同取代的芳族化合物, JP 13233767A和WO 94/22846公开了多种杂环化合物。

多个研究人员认为包括成环体系的化合物可有效用于不同疗法和用途。例如, 国际专利申请公报WO 98/25883公开了酮基苯甲酰胺作为钙蛋白酶抑制剂, 欧洲专利公报EP 811610和美国专利5,679,712、5,693,672和5,747,541公开了取代的苯甲酰基胍钠通道阻断剂, 并且美国专利5,736,297公开了用作光敏组合物的环系。

然而, 仍然需要新的治疗上抑制mGluR5且副作用小的化合物和组合物。

发明概述

本发明涉及新的联吡啶胺和醚化合物例如式(I)的那些化合物:

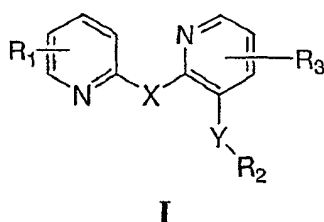


(其中R₁, R₂, R₃, X和Y如本文定义), 它们是有有效治疗或预防mGluR5参与的疾病和病症的mGluR5调节剂, 包括但不限于精神病和心境障碍例如精神分裂症, 焦虑,

抑郁，两极性障碍和恐慌，并且治疗疼痛，帕金森氏病，认知功能障碍，癫痫，二十四生理节律和睡眠障碍，例如换工作引起的睡眠障碍和喷射滞后，药物成瘾，药物滥用，药物戒断，肥胖和其他疾病。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物。本发明进一步提供一种通过施用有效量的这些新联吡啶胺和/或醚化合物和/或含有这些化合物的新组合物治疗上述疾病或病症的方法。

发明详述

本发明提供新的式I的化合物：



或其药学可接受盐，其中：

R_1 选自：

- 1) 氢，
 - 2) C_{1-10} 烷基，
 - 3) C_{2-10} 链烯基，
 - 4) C_{2-10} 链炔基
 - 5) 环烷基，
 - 6) 杂环基，
 - 7) 芳基，
 - 8) 杂芳基，
- NR^dR^e ，
 $-CO_2R^d$ ，
 $-OR^d$ ，
 $-CN$ ，和
 卤素，

其中烷基，链烯基，链炔基，环烷基和杂环基任选地被1-4个选自 R^a 的取代基取代，和其中芳基和杂芳基任选地被1-4个选自 R^b 的取代基

取代;

R_2 选自:

- 1) 氢,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- C_{2-10} 链炔基,
- 环烷基,
- 杂环基,
- 芳基, 和
- 杂芳基,

其中烷基, 链烯基和链炔基, 环烷基和杂环基, 芳基和杂芳基任选地被1-4个选自 R^b 的取代基取代;

R_3 选自:

- 1) R^b ,
- 2) 氢,
- 3) -Z-芳基,
- Z-杂芳基,

其中芳基和杂芳基任选地被1-4个独立选自 R^b 的取代基取代, 和其中Z是价键, C, O, S或 NR^d ;

R^a 选自:

- 1) 氢,
- 2) $-OR^d$,
- 3) $-NO_2$,
- 4) 卤素,
- 5) $-S(O)_mR^d$,
- 6) $-SR^d$,
- 7) $-S(O)_mNR^dR^e$,
- 8) $-NR^dR^e$,
- 9) $-C(O)R^d$,
- 10) $-CO_2R^d$,
- 11) $-OC(O)R^d$,
- 12) $-CN$,

- 13) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$,
- 14) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$,
- 15) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$,
- 16) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$,
- 17) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$,
- 18) $-\text{CR}^{\text{d}}(\text{N}-\text{OR}^{\text{d}})$,
- 19) CF_3 , 和
- 20) $-\text{OCF}_3$;

R^{b} 选自:

- 1) R^{a} ,
- 2) C_{1-10} 烷基,
- 3) C_{2-10} 链烯基,
- 4) C_{2-10} 链炔基,
- 5) 环烷基,
- 6) 杂环基,
- 7) 芳基, 和
- 8) 杂芳基,

其中烷基, 链烯基, 链炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基任选地被1-4个独立选自 R^{c} 的取代基取代;

R^{c} 选自:

- 1) 卤素,
- 2) 氨基,
- 3) 羧基,
- 4) 氰基,
- 5) C_{1-4} 烷基,
- 6) C_{1-4} 烷氧基,
- 7) 芳基,
- 8) 芳基 C_{1-4} 烷基,
- 9) 杂芳基,
- 10) 羟基,
- 11) CF_3 , 和
- 12) 芳氧基;

R^d 和 R^e 独立地选自氢, C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 链炔基和Cy, 其中烷基, 链烯基, 链炔基和Cy任选地被1-4个独立选自 R^c 的取代基取代;

或 R^d 和 R^e 与其所连的原子一起构成含有0-2个独立选自氧、硫和氮的附加杂原子的4-7员环; Cy独立选自环烷基, 杂环基, 芳基或杂芳基;
 m 是1或2;

X是 $-NR^d-$, $-O-$ 或 $-S-$; 和

Y是价键, $-O-$, $-NR^a-$ 或 $-S-$ 。

本发明的另一实施方式涉及式I的化合物或其药学可接受盐, 其中:

R_1 是 C_{1-10} 烷基, 任选地被1-4个选自 R^a 的取代基取代,

R_2 是 C_{1-10} 烷基, 任选地被1-4个独立选自 R^b 的取代基取代;

R_3 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e 和 m 定义如上;

X是 $-NR^d-$; 和

Y是 $-O-$ 。

在本文使用时, "烷基"以及含有前缀"alk"的其他基团例如, 例如烷氧基, 烷酰基, 链烯基, 链炔基等是指可以时直链或支链或其组合的碳链。烷基的实例包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基和叔丁基, 戊基, 己基, 庚基等。"链烯基", "链炔基"和其他类似术语术语包括含有至少一个不饱和C-C键的碳链。

术语" C_{1-10} 烷基"包括含有10、9、8、7、6、5、4、3、2、1个碳原子或不含有碳原子的烷基。不含有碳原子的烷基, 即 C_0 , 是指当烷基是端基时为氢原子并且当烷基时桥基时是直接键。

术语"环烷基"是指不含有杂原子的碳环, 并且包括一-、二-和三环饱和碳环以及稠合环系。此类稠合环系可以包括一个部分或完全不饱和的环例如苯环, 从而构成稠合环系如苯并稠合碳环。环烷基包括此类稠合环系如螺稠合环系。环烷基的实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 十氢化萘, 金刚烷, 二氢茛基, 茛基, 茛基, 1,2,3,4-四氢萘等。"环烯基"是指不含有杂原子并含有至少一个非芳族C-C双键的碳环, 并且包括一-、二-和三环的部分饱和碳环, 以及苯并稠合的环烯。环烯基的实例包括环己烯基、茛基等。总之, 环烷基和环烯基称作"环基"。

术语"芳基"是指单环或者稠合在一起多环的芳族取代基。当由多个环构成时,至少一个组成环时芳族的。合适的芳基取代基包括苯基和萘基。

术语"环烷氧基"包括通过短 C_{1-2} 烷基长度连接于氧连接原子的环烷基,除非另外说明。

术语"杂"包括一个或多个O、S或N原子,除非另外说明。例如,杂环烷基和杂芳基包括环内含有一个或多个O、S或N原子的环系,包括此类原子的混和物。杂原子代替环碳原子。所以,例如,杂环 C_5 烷基是指含有4-0个碳原子的五员环。杂芳基的实例包括吡啶基,喹啉基,异喹啉基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,喹喔啉基,呋喃基,苯并呋喃基,二苯并呋喃基,噻吩基,苯并噻吩基,吡咯基,吲哚基,吡唑基,吲唑基,恶唑基,苯并恶唑基,异恶唑基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,咪唑基,苯并咪唑基,恶二唑基,噻二唑基,三唑基和四唑基。杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,四氢呋喃基,咪唑啉基,吡咯烷-2-酮,哌啶-2-酮,和硫代吗啉基。

同样地,术语"杂 C_{0-4} 烷基"是指含有3、2、1或0个碳原子的杂烷基。然而,必需存在至少一个杂原子。所以,例如,不含有碳原子但含一个N原子的杂 C_{0-4} 烷基当是桥基时应为-NH-,并且但时端基时是-NH₂。对于O或S杂原子来说类似的桥基或端基也是显然的。

术语"胺"除非另外说明包括被 C_{0-6} 烷基取代的伯、仲和叔胺类。

术语"羰基"除非另外说明当羰基在末端时包括 C_{0-6} 烷基取代基。

术语"卤素"包括氟,氯,溴和碘原子。

术语"任选取代"包括被取代和未取代两种情况。所以,例如,任选取代的芳基应表示五氟苯基或苯基环。另外,任选取代的复合基团例如,烷基芳基是指芳基和任选取代的芳基。如果复合基团中只有一个被任选取代则应具体描述,例如"烷基芳基,该芳基任选地被卤素或羟基取代"。

本文所述的化合物含有一个或多个双键且可以由此存在顺式(cis)/反式(trans)异构体以及其他构型异构体。本发明包括所有这些可能的异构体以及此类异构体的混和物。

本文所述的化合物可以含有一个或多个不对称中心并且可以由此

存在非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有此类可能的非对映异构体及其外消旋混和物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体和其药学可接受盐。上式I显示在某些位置没有确定的立体化学。本发明包括式I的所有立体异构体及其药学可接受盐。此外，也公开独立立体异构体的混和物以及分离的特定立体异构体。

在用于制备此类化合物的合成方法的过程中，或者在利用本领域技术人员已知的外消旋或差向异构化方法的过程中，此类方法的产物可以是立体异构体的混和物。

这些非对映异构体的独立合成或其色谱分离可以根据本领域已知的知识、通过对本文所公开方法的适当改进来实现。其绝对立体化学可以通过晶体产物或晶体中间体的X射线结晶法来测定，如果必要，它们可以用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生化。

如果需要，可以分离所述化合物的外消旋混和物以得到分开的对映异构体。这样的分离可以通过本领域已知的方法进行，例如将化合物的外消旋混和物与对映体纯的混和物偶联形成非对映异构体的混和物，随后通过标准方法分离单个非对映异构体，例如分级结晶或色谱法。偶联反应常常用对映体纯的酸或键形成盐。非对映异构体衍生物随后可以通过裂解掉手性残基来转化为纯的对映异构体。所述化合物的外消旋混和物还可以通过色谱法利用手性固相直接分离，此类方法是本领域熟知的。

另外，化合物的任何对映异构体可以通过立体有择性合成、采用已知构型的光学纯起始原料或试剂、通过本领域熟知的方法来获得。

在此使用的短语"药学可接受"是指那些化合物、原料、组合物和/或剂型，它们在医学判断的范围内适合与人和动物的组织接触且没有过度毒性、刺激性、变应性反应和其他问题或并发症，同时具有合理的有益/危险比。

在此使用的"药学可接受盐"是指从药学可接受无毒碱或酸制备的盐。当本发明的化合物是酸性时，其相应盐可以很容易地从药学可接受无毒碱制成，包括无机碱和有机碱。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜（铜和亚铜）、铁、亚铁、锂、镁、锰（锰和亚锰）、钾、钠、锌等。在本发明的某些实施方式中是铵、钙、锂、镁、钾和钠盐。从药学可接受有机无毒碱制备的盐包括包括一级、二级和三级胺的盐，

以及环状胺和取代的胺类化合物，包括得自天然的和合成来源的。其他可以形成盐的药学可接受无机无毒碱包括离子交换树脂，如精氨酸，甜菜碱，咖啡因，胆碱，N,N'-二苄基亚乙基二胺，二乙胺，2-二乙基氨基乙醇，2-二甲基氨基乙醇，乙醇胺，乙二胺，N-乙基-吗啉，N-乙基哌啶，葡糖胺，氨基葡萄糖，组氨酸，hydrabamine，异丙胺，二环己基胺，赖氨酸，甲基葡糖胺，吗啉，哌嗪，哌啶，聚胺树脂，普鲁卡因，嘌呤类，可可碱，三乙胺，三甲胺，三丙胺，氨丁三醇等。

当本发明的化合物是碱性时，其相应的盐可以很容易地由药学可接受无毒无机和有机酸制备。此类酸包括，例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、丙二酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选柠檬酸、富马酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

本发明的药物组合物含有式I所示的化合物（或其药学可接受盐）作为活性成分，a药学可接受载体和任选的其他治疗组分或辅剂。此类附加治疗组分包括，例如，i）鸦片激动剂或拮抗剂，ii）钙通道拮抗剂，iii）5HT受体激动剂或拮抗剂iv）钠通道拮抗剂，v）NMDA受体激动剂或拮抗剂，vi）COX-2选择性抑制剂，vii）NK1拮抗剂，viii）非甾体抗炎药（"NSABD"），ix）GABA-A受体调节剂，x）多巴胺激动剂或拮抗剂，xi）选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（"SSRI"）和/或选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（"SSNRI"），xii）三环抗抑郁药，xiv）去甲肾上腺素调节剂，xv）L-DOPA，xvi）布司比隆，xvii）锂，xviii）丙戊酸钠，ixx）加巴喷丁（gabapentin），xx）奥兰扎平，xxi）烟碱激动剂或拮抗剂，包括烟碱，xxii）毒蕈碱激动剂或拮抗剂，xxiii）吗啡替代药物例如美沙酮，左- α -乙酰美沙醇，丁丙诺啡和纳曲酮，和xxiv）双硫醒和acamprosate。所述的组合物包括双环口服、直肠、局部和非肠道（包括皮下、肌肉内和静脉内）给药的组合物，虽然大多数适当的途径在任何指定情况中取决于特定宿主，和施用活性成分的病症的性质和严重性。该药物组合物可以方便地存在于单位剂型中且通过药学领域的熟知方法制备。

本发明的化合物可以与一种或多种药物联合用于治疗、预防、控

制、改善式I的化合物或其他药物可以产生效用的疾病或病症和降低其危险性，其中药物的联合形式比其中药物的单用更加安全或者更加有效。所述的其他药物可以通过其常用的途径和量与式I的化合物同时或顺序给药。当式I的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，可以采用含有该其他药物和式I化合物的单位剂型的药物组合物。然而，联合疗法也可以包括这样的疗法，其中式I的化合物和一种或多种其他药物以不同重叠程序表给药。还考虑到当与一种或多种其他活性成分联合使用时，本发明的化合物和其他活性成分可以以低于当各药物单用时的剂量给药。所以，本发明的药物组合物包括那些除式I化合物以外还含有在一种或多种其他活性成分的药物组合物。

上述组合物包括本发明化合物不仅与一种其他活性化合物，而且与两者或多种其他活性化合物的联合。另外，本发明的化合物可以与其他药物联合用于预防、治疗、控制、改善对本发明化合物有效的疾病或病症和降低对本发明化合物有效的疾病或病症的危险性。所述的其他药物可以通过其常用的途径和量与式I的化合物同时或顺序给药。当式I的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，可以采用除式I化合物以外含有其他药物的药物组合物。所以，本发明的药物组合物包括那些除式I化合物以外还含有在一种或多种其他活性成分的药物组合物。

含有式I的化合物的霜剂、软膏、凝胶、溶液或混悬液可以用于局部使用。漱口水和漱口剂属于本发明局部使用的目的的范围内。

所有方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助组分的载体结合在一起的步骤。通常，该药物组合物通过均匀和致密地将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者结合在一起，并且如果必要，随后将产物成形为所需制剂。在药物组合物中，活性化合物的含量足以对疾病的进程和病症产生预期影响。在此使用的术语"组合物"包括含有特定量的特定组合物的产品，以及直接或间接从特定量的特定组合物的组合得到的任何产品。

含有活性成分的药物组合物可以是适合口服使用的形式，例如，作为片剂，锭剂，菱形锭剂，水或油混悬液，可分散散剂或颗粒剂，乳剂，硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。用于口服使用的组合物可以按照用于制造药物组合物的已知方法来制备，并且所述的组合物可以含

有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂从而提供药学上美观并可口的制剂。片剂含有与适合制备片剂的无毒药学可接受赋形剂混和的活性成分。这些赋形剂可以是，例如惰性稀释剂，如碳酸钙，碳酸钠，乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如，玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉，明胶或阿拉伯胶，和润滑剂，例如，硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。片剂可以未包衣，或者它们可以通过已知技术将其包衣从而延迟在胃肠道内的崩解和吸收并由此获得长时间的缓释作用。例如，可以采用延时材料例如甘油基一硬脂酸酯或甘油基硬脂酸酯。它们也可以通过美国专利4,256,108；4,166,452；和4,265,874中所述的技术进行包衣形成控释的等渗治疗片剂。口服片剂还可以配制为即刻释放，例如快速溶解片剂或糯米纸囊剂，快速溶解片剂或快速溶解薄膜。

含水混悬液含有与适合制备水混悬液的赋形剂混和在一起的活性物质。该赋形剂为助悬剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基-纤维素，藻酸钠，聚乙烯-吡咯烷酮，黄芪胶和阿拉伯胶；分散或湿润剂可以是天然磷脂，例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷和长链脂肪醇例如十七碳乙烯-氧基鲸蜡醇的缩合产物，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇一油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯。含水混悬液还可以含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫味剂，和一种或多种甜味剂，例如蔗糖，糖精或天冬甜素。

油性混悬液可以通过将活性成分悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油如液体石蜡中来配制。油性混悬液可以含有增稠剂，例如蜂蜡，硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂例如上述那些，并加入矫味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧剂例如抗坏血酸来防腐。

适合通过加入水制成水混悬液的可分散粉末和颗粒是将活性成分与分散或湿润剂、混悬剂和一种或多种防腐剂混和。适当的分散或湿润剂和助悬剂例如是上述已经提及的那些。其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂也可以存在。

糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制，例如甘油，丙二醇，山梨糖醇或蔗糖。此类制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、矫味剂和着色剂。

该药物组合物可以是灭菌可注射水或油溶液的形式。这种混悬液可以按照已知方法使用上述那些适当的分散或湿润剂和助悬剂来配制。灭菌可注射制剂还可以是存在于无毒非肠道可接受稀释剂或溶剂内的灭菌可注射溶液或混悬液，例如1,3-丁二醇溶液。在可接受载体和溶剂中可以使用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，灭菌、非挥发性油常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可以使用任何品牌的非挥发油，包括合成一-或二甘油酯。此外，脂肪酸例如油酸可以用于可注射的制剂中。

约0.01mg/kg-约140mg/kg体重/天的剂量水平用于治疗精神病和心境障碍例如，例如，精神分裂症，焦虑，抑郁，恐慌，两极性障碍和二十四生理节奏紊乱，以及用于治疗响应mGluR5抑制作用的疼痛，或约0.5mg-约7g/位患者/天。譬如，精神分裂症，焦虑，抑郁和恐慌可以通过施用约0.01mg-75mg化合物/kg体重/天，或约0.5mg-约3.5g/位患者/天来有效治疗。通过施用约0.01mg-125mg化合物/kg体重/天，或约0.5mg-约5.5g/患者/天可以有效治疗疼痛。此外，应理解本发明的mGluR5抑制性化合物可以以预防有效剂量水平施用从而预防上述病症。

然而，应懂得对于任何特定患者的剂量的特定给药水平和此时可以改变并且应取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时间的长短，年龄，体重，全身健康，性别，饮食，给药方式和时间，排泄率，联合药物，特定病症的严重性，和宿主经历的疗法。

活性成分可以与在材料结合制成单一剂型的量应根据被治疗宿主和特定给药方式而变化。譬如，口服施用给人体的制剂一般含有约0.5mg-约5g活性剂，该活性剂与适宜和常规量的载体材料化合，所述载体材料可以在组合物总量的约5-约95%的范围内变化。单位剂型一般应含有约1mg-约1000mg的活性成分，通常含有25mg，50mg，100mg，200mg，300mg，400mg，500mg，600mg，800mg或1000mg。

然而，应理解，对于任何特定患者的具体剂量水平应依赖于多种因素包括年龄，体重，全身健康，性别，饮食，给药时间，给药途径，

排泄率，联合的药物和接受治疗的具体疾病的严重性。

在实践中，本发明的式I表示的化合物或其药学可接受盐可以作为活性成分与药学载体按照常规药学化合技术混和为密切的混和物。该载体可以采用多种多样的形式，这取决于所需给药的制剂的形式，例如口服或非肠道（包括静脉内）。由此，本发明的药物组合物可以作为适合口服给药的离散单位存在，例如胶囊，囊形片或片剂，其各自含有预定量的活性成分。此外，该组合物可以作为散剂、颗粒剂、溶液剂、含水液体中的混悬剂、非水液体。水包油乳剂或油包水液体乳剂存在。除了上述常规剂型以外，式I表示的化合物表示或其药学可接受盐也可以通过控释方式和/或给药装置给药。组合物可以通过任何药学方法制备。通常，所述的方法包括将活性成分溶构成一种或多种必需成分的载体结合在一起。该组合物通过将活性成分与液体载体和细分的固体或这两者均匀和紧密混和在一起来制成。产物随后一般可以成形为所需形式。

所以，本发明的药物组合物可以包括药学可接受载体和式I的化合物或药学可接受盐。式I的化合物或其药学可接受盐还可以与一种或多种其他治疗活性化合物联合存在于药物组合物中。

所用的药学载体可以是，例如，固体，液体或气体。固体载体的实例包括乳糖，白土，蔗糖，滑石粉，明胶，琼脂，果胶，阿拉伯胶，硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例是糖浆，花生油，橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

在制备口服剂型的组合物时，可以使用任何常规药学介质。例如，水，二醇类，油，醇类，矫味剂，防腐剂，着色剂等可以用于构成口服液体制剂如混悬剂、酏剂和溶液剂；而载体例如淀粉，蔗糖，微晶纤维素，稀释剂，造粒剂，润滑剂，粘合剂，崩解剂等可以用于构成口服固体制剂，例如散剂，胶囊和片剂。鉴于其给药的方便性，片剂和胶囊是典型的口服剂量单位，其中可以采用固体药学载体。任选地，片剂可以通过标准含水或非水技术包衣。

含有本发明组合物的片剂可以通过压缩或模制制备，任选地采用一种或多种辅助成分或辅剂。压缩的片剂可以通过在适当机器中压缩流动形式的活性成分例如粉末或颗粒来制成，任选地与粘合剂，润滑剂，惰性稀释剂，表面活性剂或分散剂混和。模制的片剂可以通过在

适当设备中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物的混和物来制成。各片剂优选含有约0.1mg至约500mg的活性成分，并且各囊形片或胶囊优选含有约0.1mg至约500mg的活性成分。所以，片剂、囊形片或胶囊一般含有0.1mg, 1mg, 5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg或500mg的活性成分，每天摄取1、2或3次的一或二片剂、囊形片或胶囊。

本发明的适合非肠道给药的药物组合物可以制成活性化合物在水中的溶液或混悬液。适当的表面活性剂可以包括例如羟丙基纤维素。分散体也可以在甘油、液体聚乙二醇类和它们在油中的混和物中制成。此外，可以加入防腐剂来防止微生物的有害生长。

本发明的适合注射使用的药物组合物包括灭菌水溶液或分散体。此外，该组合物可以是用于灭菌可注射溶液或分散体的即时制备的灭菌粉末形式。在所有情况中，最终的可注射形式必须灭菌且必须是有效流体以便于注射。该药物组合物在制备和储存的条件下必须稳定；由此，可以防止微生物如细菌和真菌的污染影响。该载体可以是含有下列成分的溶剂或分散介质，例如水，乙醇，多元醇（例如甘油，丙二醇和液体聚乙二醇），植物油及其适当混和物。

本发明的药物组合物可以是适合局部使用的形式，例如气雾剂，霜剂，软膏，洗剂，扑粉剂等。此外，该组合物可以是适合透皮装置的形式。这些制剂可以利用本发明式I所示的化合物或其药学可接受盐、经过常规处理方法来制备。例如，通过将亲水性材料和水以及约5重量%-约10重量%的所示化合物混和在一起制备霜剂和软膏，得到具有所需稠度的霜剂或软膏。

本发明的药物组合物可以是适合直肠给药的形式，其中该载体为固体。该混合物可以形成单位剂量栓剂。适当的载体包括可可脂和本领域常用的其他材料。通常首先将所述的组合物与软化或融化的载体混和、随后冷冻并在模具内成形可以得到栓剂。

除了上述载体成分以外，如果适合的话，上述药物制剂可以包括一种或多种附加载体成分，例如稀释剂，缓冲剂，矫味剂，粘合剂，表面活性剂，增稠剂，润滑剂，防腐剂（包括抗氧剂）等。此外，还可以含有其他辅剂来使该制剂与接受者的血液等渗。含有式I的化合物或其药学可接受盐的组合物还可以制成散剂或液体浓缩物形式。

已经发现本发明的化合物和药物组合物具有作为mGluR5抑制剂的生物活性。所以，本发明的另一方面是通过施用有效量的本发明化合物治疗哺乳动物的例如精神分裂症，焦虑（包括恐慌，广场恐怖症或其他特定恐怖病，强迫性观念和和行为障碍，创伤后应激障碍，急性应激障碍，普遍性焦虑病，饮食障碍，物质诱发的焦虑病，非特异性焦虑病），抑郁，两极性障碍，痴呆，精神病，二十四生理节律和睡眠障碍，疼痛（急性疼痛，持续性疼痛，慢性疼痛，炎症疼痛或神经病性疼痛），帕金森氏病，阿尔茨海默氏病，认知功能障碍，癫痫，肥胖，药物成瘾，药物滥用和药物戒断（包括烟草戒断）-通过抑制mGluR5能够被改善的疾病。术语"哺乳动物"包括人体，以及其他动物例如，例如狗，猫，马，猪和牛。所以，应理解对人体之外的哺乳动物的治疗是指对患有与上述人体感染实例的临床相关病症的治疗。

此外，如上所述，本发明的化合物可以与其他治疗化合物联合使用。特别是，本发明的mGluR5抑制性化合物可以适宜地联合i) 鸦片激动剂或拮抗剂，ii) 钙通道拮抗剂，iii) 5HT受体激动剂或拮抗剂iv) 钠通道拮抗剂，v) NMDA受体激动剂或拮抗剂，vi) COX-2选自抑制剂，vii) NK1拮抗剂，viii) 非甾族抗炎药（"NSABD"），ix) GABA-A受体调节剂，x) 多巴胺激动剂或拮抗剂，xi) 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（"SSRI"）和/或选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（"SSNRI"），xii) 三环抗抑郁药，xiv) 去甲肾上腺素调节剂，xv) L-DOPA，xvi) 布司比隆，xvii) 锂，xviii) 丙戊酸钠，ixx) 加巴喷丁（gabapentin），xx) 奥兰扎平，xxi) 烟碱激动剂或拮抗剂，包括烟碱，xxii) 毒蕈碱激动剂或拮抗剂，xxiii) 吗啡替代药物例如美沙酮，左- α -乙酰美沙醇，丁丙诺啡和纳曲酮，和xxiv) 双硫醒和acamprosate。

本发明的化合物与其他活性成分的重量比可以改变并且应取决于各组分的有效剂量。通常，采用各组分的有效剂量。所以，例如当本发明的化合物与另一药物联合时，本发明的化合物与其他药物的重量比一般在约1000:1-约1:1000的范围内，或约200:1-约1:200的范围内。本发明的化合物和其他活性成分的组合一般液在上述范围内，但在各情况中，应当采用各活性成分的有效剂量。

在这样的组合猪，本发明的化合物和其他活性剂可以分开与并行给药。此外，一种成分的给药可以在其他药物之前、同时或之后进行，

并且采用相同或不同的给药途径。

所述的化合物适用于调节患者如需要这种拮抗作用的哺乳动物中的mGluR5的方法中，该方法包括施用有效量的所述化合物。本发明涉及本文公开的化合物在作为mGluR5的调节剂中应用。除了灵长类动物，尤其是人类以外，许多其他哺乳动物可以按照本发明的方法治疗。

本发明的另一实施方式涉及一种治疗、控制、改善患者的mGluR5参与其中的疾病或障碍或降低患者的mGluR5参与其中的疾病或障碍的危险性的方法，该方法包括给患者施用治疗有效量的mGluR5调节剂的化合物。

本发明进一步涉及一种制备调节人体和动物中mGluR5受体活性的药物的方法，该方法包括将本发明的化合物与药物载体或稀释剂混和。

术语"治疗有效量"是指由研究人员、兽医、医生和其他临床人员寻找到的对象化合物引起组织、系统、动物和人体的生物或医学反应的量。在此使用的术语"治疗"是指上述病症的治疗和防止或预防疗法，特别是存在该疾病或病症倾向的患者。

在此使用的术语"组合物"包括含有特定量的特定组分的产品，以及任何直接或间接由特定量的特定组分的组合获得的产品。该术语与药物组合物有关，包括了含有所述活性成分和构成载体的惰性组分的产品，以及任何直接或直接由任何两种或多种组分的混和、复合或聚集得到的产品，或者由一种或多种组分理解得到的产品，或者由一种或多种组分其他类型的反应或相互作用得到的产品。所以，本发明的药物组合物包括任何通过混和本发明的化合物和药学可接受载体制成的组合物。所谓"药学可接受"是指须与制剂的其组分相容且对其接受者无害的载体、稀释剂或赋形剂。

术语"给药的'和或"施用"化合物应当理解为是指将本发明的化合物或本发明化合物的前药提供给需要治疗的个体。

本发明的化合物作为mGluR5调节剂的性能使它们成为人体和动物，特别是人体中涉及mGluR5的疾病的有效药理学药物。

所述的化合物进一步适用于与其他药物一起预防、治疗、控制、改善上述疾病、障碍和病症或降低其危险性的方法中。

验证生物活性的试验

本发明的化合物相对于稳定表达在小鼠成纤维细胞Ltk⁻细胞(hmGluR5a/L38-20细胞系)中的hmGluR5a受体进行测试并且由 $[Ca^{++}]_i$ 的变化检测活性,采用荧光 Ca^{++} -敏感染料fura-测定。InsP分析试验在小鼠成纤维细胞Ltk⁻细胞(LM5a细胞系)稳定表达的hmGluR5a中进行。可以采用公开在国际专利申请公报WO 0116121中的分析试验。

钙通量试验

测试化合物的活性采用稳定表达在人体胚胎肾HEK₂93细胞(hmGluR5a细胞系称作hm5a)中的hmGluR5a受体。一般参见Daggett等, *Neuropharmacology* 34: 871-886 (1995)。受体活性通过细胞内钙($[Ca^{2+}]_i$)的变化来检测,这种变化采用荧光钙-s敏感性染料fura-2进行侧链。将hm5a细胞铺板在96孔平板上,并且加入3 μ M fura-2达1小时。洗除细胞上为掺入的染料,并且将细胞平板转移到96道荧光计(SIBIA-SAIC, La Jolla, CA),该荧光计装配为完整的自动化平板操作和给液体系。在350和385nm下用氙源激发细胞病采用滤光片。通过二色镜和510nm感染滤光片收集来自样本的发射光并射入道冷式CCD照相机(Princeton Instruments)。约每1秒截获一个成像对.,并且从背景减除处理后得到比例成像。经20秒基础读数后,将EC₈₀浓度的谷氨酸(10cm)加入到孔内,并且在另一60秒内评估反应。将在被筛选化合物存在下谷氨酸引起的 $[Ca']_i$ 的增加与谷氨酸单独存在(阳性对照)的反应进行对比。

磷脂酰肌醇水解(PI)试验

按照Berridge等[Berridge等, *Biochem. J.* 206: 587-5950 (1982); 和Nakajima等, *J. Biol. Chem.* 267: 2437-2442 (1992)]所述方法并作略微改进后进行肌醇磷酸酯试验。将小鼠成纤维细胞Ltk细胞表达的hmGluR5(hmGluRS/L38-20细胞)接种在24孔平板中达到 $\times 10^5$ 细胞/孔的密度。将1 μ Ci的 $[^3H]$ -肌醇(Amersham PT6-271; Arlington Heights, Ill.; 特异活性=17.7Ci/mmol)加入到各孔中且在37℃下培养16小时。洗涤细胞2次且在0.5mL的标准Hepes缓冲盐水缓冲液(HBS; 125mM NaCl, 5mM KCl, 0.62mM MgSO₄, 1.8mM CaCl₂, 20mM HEPES, 6mM葡萄糖, pH至7.4)内培养45分钟。细胞用含10mM LiCl

的HBS洗涤，并且向各孔加入400 μ L缓冲液。将细胞在37 $^{\circ}$ C下培养20分钟。为了试验，加入50 μ L的10X本发明实施所用的化合物（在HBS/LiCl（100mM）中制成）且培养10分钟。通过加入100 μ M谷氨酸激活细胞，并且将平板置于37 $^{\circ}$ C下1小时。向各孔内加入1mL冰冷甲醇终止培养。为了分离肌醇磷酸酯（IPs），从孔取出细胞碎片，并且置于编号的玻璃试管内。向各管内加入1 mL的氯仿，混和试管并且通过离心分离各相。在Dowex离子交换柱（AG 1-X8 100-200目甲酸形式）上分离IPs。将上层水层（750 μ L）加入到Dowex柱，并且该柱用3mL蒸馏水洗涤。弃去洗脱剂，该柱用10mLs的60mM甲酸铵/5mM Borax洗涤，其液作为废物弃去。最后，该柱用4mL的800mM甲酸铵/0.1M甲酸洗脱，并且样本收集在闪烁瓶内。向各瓶加入闪烁剂，振摇瓶子，并且2小时后在闪烁计数器振计数。将用某些示例化合物处理的细胞中的磷脂酰肌醇水解作用与无化合物存在下用激动剂单独处理的细胞中的磷脂酰肌醇水解作用进行对比。

通常，通过钙通量试验中IC₅₀值低于10 μ M或在PI试验中在100 μ M的浓度下产生抑制证实本申请化合物具有mGluR5抑制活性。所述的化合物应当在钙通量试验中具有低于1 μ M的IC₅₀值和和在PI试验中具有低于100 μ M的IC₅₀。另外，所述的化合物应当在钙通量试验中具有低于500nM的IC₅₀值和和在PI试验中具有低于1 μ M的IC₅₀。

通过钙通量试验中在等于或低于10 μ M下或在PI试验中在等于或效应100 μ M下具有抑制作用证实实施例1-55所述的化合物具有mGluR5抑制活性。

下列实施例用于举例说明本发明的某些实施方式且暗示对本发明没有限定作用。

除非另外说明，试验过程在下列条件下进行。所用操作是在室温或常温，也就是18-25 $^{\circ}$ C的范围内进行。溶剂的蒸发采用旋转蒸发器在减压下进行（600-4000帕斯卡：4.5-30mmHg）并且浴温至多为60 $^{\circ}$ C。反应的过程用薄层色谱（TLC）监测并且反应时间仅仅是举例。所用终产物的结构和纯度通过至少一种下列技术确定：TLC，质谱，核磁共振（NMR）光谱或HPLC分析。当给出时，收率仅仅是举例说明。当给出时，NMR数据是在500MHz下用所述溶剂测定，以相对于四甲基硅烷（TMS）作为内标的百万分之份数（ppm）计的得自主特征质

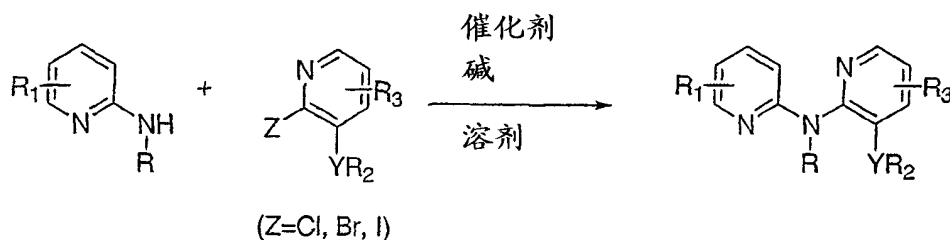
子的delta (δ) 值的形式。信号形状的常规缩写是: s. 单峰; d. 二重峰; t. 三重峰; m. 多重峰; br. 宽峰; 等等。化学符号具有其通用涵义; 使用下列缩写: v (体积), w (重量), b. p. (沸点), m. p. (熔点), L (升), mL (毫升), g (克), mg (毫克), mol (摩尔), mmol (毫摩尔), eq (当量)。

合成方法

本发明的化合物可以按照下列方法制备。取代基如同式(1), 除了另外定义或者本领域显而易见的之外。

在下述路线中, R, R₁, R₂, R₃, X和Y定义如上。其他变量是本领域技术人员根据采用它们的上下文内容所理解的。

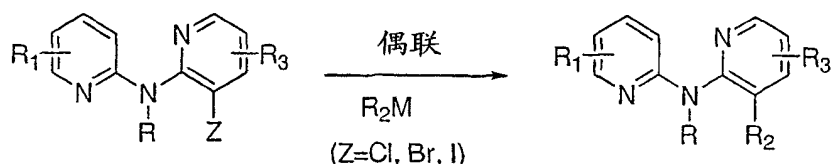
路线1



所以, 在路线1中, 含有卤素原子Z (Cl, Br或I) 的适当取代的吡啶可以与适当官能化2-氨基吡啶在化学计量量或催化量的钯催化剂例如Pd (Ph₃P)₄, PdCl₂ (Ph₃P)₂, Pd₂dba₃, Pd (OAc)₂, PdCl₂dppf等的存在下偶联。通常碱(例如K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, Et₃N, NaOtBu, KOtBu, 等)也应存在并且该反应在适当溶剂(DCM, THF, DME, DMF, DMAC, CH₃CN, 二恶烷, 甲苯, 苯等)中进行。另外, 可以加入配体例如BINAP, 二叔丁基膦基联苯, 二环己基膦基联苯, 三叔丁基膦, XANTPHOS, 三苯基膦等。该反应在惰性气氛(N₂或氩)下在50-120℃的温度内进行。反应混合物随后在适当温度下保持约2-约48小时的一段时间并且通常12小时就足矣(参见例如Yang, B. H.; Buchwald, S. L. J. Organomet. Chem. 1999,576, 125-46和Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1158-1174)。或者, 该反应可以在微波辐射下在密封管内进行。这些反应一般在约110-180℃的温度下进行5分钟-2小时并且20分

钟通常就足够了。反应产生的产物可以采用标准技术分离和纯化，例如溶剂萃取，色谱，结晶法，蒸馏等。

路线2

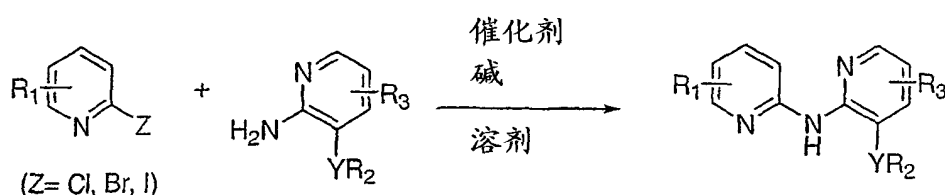


本发明的另一实施方式在路线2中说明。该联芳基胺产物随后可以与 R_2 -基团在金属催化的交叉偶联条件下进行，其中M是金属或非金属物质例如 $B(OR)_2$ ，Li， $MgHal$ ， SnR_3 ， $ZnHal$ ， SiR_3 等，其能够进行金属催化的交叉偶联反应。该偶联反应可以用均相催化剂例如 $Pd(PPh_3)_4$ 或用异相催化剂例如碳载Pd在适当溶剂（例如THF，DME，甲苯，MeCN，DMF， H_2O 等）中助催化。通常碱如 K_2CO_3 ， NEt_3 ，等也应存在于反应混和物中。还可以采用其他助催化试剂例如CsF。反应混和物保持在室温（rt）下，或加热至 $30^\circ C$ - $150^\circ C$ 。反应混和物随后在适当温度下持续约4-48小时并且通常约18小时就足矣（参见例如Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483）。另外，该反应可以在微波辐射下在密封管内进行。这些反应一般在 110 - $180^\circ C$ 的温度下进行5分钟-约2小时的时间并且通常20分钟就足矣。该反应获得的产物可以利用标准技术分离和纯化，例如溶剂萃取，色谱，结晶法，蒸馏等。

本发明的另一实施方式在路线3中说明。所以，适当取代的2-卤代吡啶与适当官能化2-氨基吡啶在化学计量量或催化量的钯催化剂如 $Pd(Ph_3P)_4$ ， $PdCl_2(Ph_3P)_2$ ， Pd_2dba_3 ， $Pd(OAc)_2$ ， $PdCl_2dppf$ 等的存在下进行。通常碱（例如 K_2CO_3 ， Cs_2CO_3 ， K_3PO_4 ， Et_3N ， $NaOtBu$ ， $KOtBu$ 等）也应存在并且该反应在适当溶剂（DCM，THF，DME，DMF，DMAC， CH_3CN ，二恶烷，甲苯，苯等）中进行。另外，可以加入配体例如BINAP，二叔丁基膦基联苯，二环己基膦基联苯，三叔丁基膦，XANTPHOS，三苯基膦等。该反应在惰性气氛（ N_2 或氩）下在 50 - $120^\circ C$ 的温度间进行。反应混和物随后在适当温度下保持约2-48小时并且通

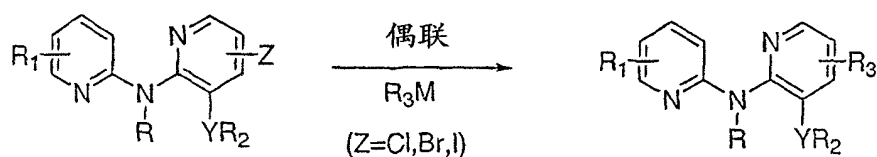
常12小时就足矣。另外，该反应可以在微波辐射下在密封管内进行。这些反应通常在110-180℃的温度间进行5分钟-2小时并且通常20分钟就足矣。该反应获得的产物可以利用标准技术分离和纯化，例如溶剂萃取，色谱，结晶法，蒸馏等。

路线3



本发明的另一实施方式在路线4中举例说明，其中Z是卤素原子。该联芳基胺产物则可以与R₃基团在金属催化的交叉偶联条件下偶联，其中M是金属或非金属物质例如B(OR)₂，Li，MgHal，SnR₃，ZnHal，SiR₃等，其能够进行金属催化的交叉偶联反应。该偶联反应可以用均相催化剂例如Pd(PPh₃)₄或用异相催化剂例如碳载Pd在适当溶剂（例如THF，DME，甲苯，MeCN，DMF，H₂O等）中助催化。通常碱如K₂CO₃，NEt₃，等也可以存在于反应混和物中。可以采用助催化剂例如CsF。反应混和物保持在室温下，或者加热至30℃-150℃。反应混和物随后在适当温度下保持约4-48小时的时间，并且通常约18小时就足矣。另外，该反应可以在微波辐射下在密封管内进行。这些反应通常在110-180℃下进行5分钟-2小时的时间范围并且通常20分钟就足矣。该反应获得的产物可以利用标准技术分离和纯化，例如溶剂萃取，色谱，结晶法，蒸馏等。

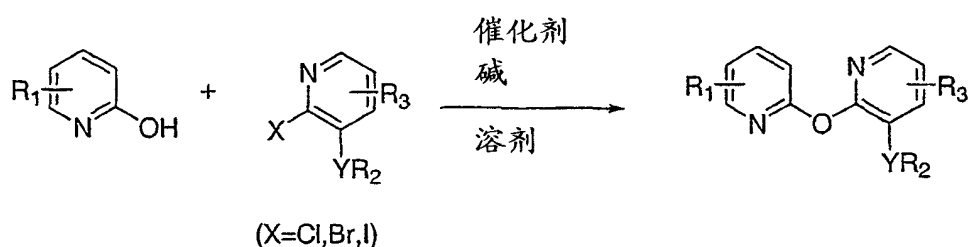
路线4



在本发明的另一实施方式中，适当取代的2-羟基吡啶偶联于适当官

能化2-卤代吡啶（路线5）。该反应可以加热的160-200℃温度下进行。通常该反应在碱（例如 Cs_2CO_3 ， K_2CO_3 等）的存在下在适当溶剂例如DMF、DMSO、DMAC等进行且持续1小时至约72小时，通常18小时就足矣（参见例如Cherng, Yie-Jia Tetrahedron 2002 58 (24), 4931-4936; Hill, A. J.; McGraw, W. J. J Org. Chem. 1949,14, 783-5）。该反应获得的产物可以利用标准技术分离和纯化，例如溶剂萃取，色谱，结晶法，蒸馏等。

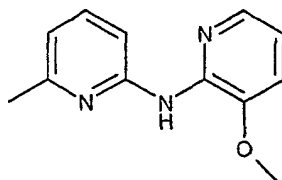
路线5



本发明采用实施例和文中公开的化合物举例。本发明内的具体化合物包括选自下列实施例公开的化合物及其药学可接受盐和其单独非对映异构体的化合物。

实施例1

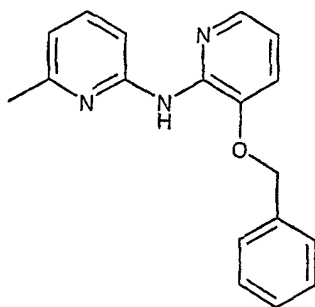
3-甲氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



将2-溴-3-羟基吡啶（1g, 5.75mmol）、碘甲烷（0.7mL, 11.5mmol）和 K_2CO_3 （1.6g, 11.5mmol）在DMF（30mL）中的混和物在40℃下加热2小时。随后真空除去溶剂并且使黑色残余物在EtOAc和盐水之间分配。有机层用盐水洗涤（2x），用 Na_2SO_4 干燥，过滤和蒸发至干得到2-溴-3-甲氧基吡啶。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.98 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.94 (s, 3H)。

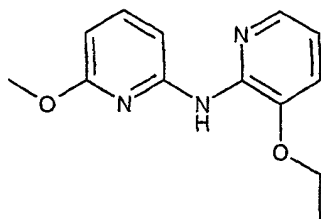
通用方法A: 微波协助的Buchwald胺化反应:

将2-溴-3-甲氧基吡啶 (200mg, 1.06mmol)、6-甲基吡啶-2-胺 (172mg, 1.59mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44mg, 0.04mmol)、BINAP (52mg, 0.08mmol) 和叔丁醇钠 (203mg, 2.1mmol) 在甲苯 (4mL) 中的混和物置于在密封管内且在微波 (Personal Chemistry, Model: Smith Creator) 下 230°C 下加热10分钟。反应混和物经硅藻土垫过滤并用 EtOAc 漂洗。残余物通过快速色谱在硅胶上纯化用 EtOAc 和己烷的化合物洗脱, 得到6-甲基-N-吡啶-2-基吡啶-2-胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.36 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), MS (ESI^+) 216 (M^++1)。

实施例2**3-苄氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺**

按照方法A采用6-甲基吡啶-2-胺和3-(苄氧基)-2-溴吡啶 (按照对于2-溴-3-甲氧基吡啶所述方法采用苄基溴制备) 得到3-(苄氧基)-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.36 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), MS (ESI) 292 ($\text{M}+\text{H}$)。

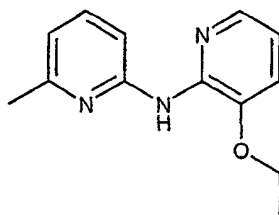
实施例3**3-乙氧基-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)吡啶-2-胺**



按照方法A采用6-甲氧基吡啶-2-胺和2-溴-3-乙氧基吡啶(按照对于2-溴-3-甲氧基吡啶所述的方法采用碘乙烷合成)得到3-乙氧基-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)吡啶-2-胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.56 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.07 (q, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.46 (t, 3H)。MS (ESI) 246 (M+H)。

实施例4

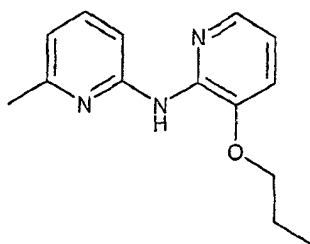
3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



按照方法A采用6-甲基吡啶-2-胺和2-溴-3-乙氧基吡啶得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (t, 3H)。MS (ESI) 230 (M+H)。

实施例5

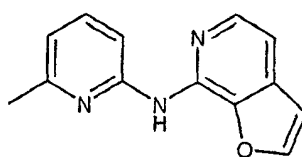
N-(6-甲基吡啶-2-基)-3-丙氧基吡啶-2-胺



按照方法A采用6-甲基吡啶-2-胺和2-溴-3-丙氧基吡啶（按照对于2-溴-3-甲氧基吡啶所述方法利用碘丙烷合成）得到N-（6-甲基吡啶-2-基）-3-丙氧基吡啶-2-胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 83.6 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.54 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.72 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.06 (t, 3H)。MS (ESI) 244 (M+H)。

实施例6

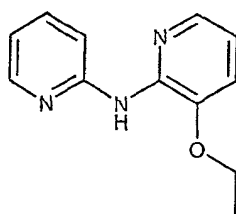
N-（6-甲基吡啶-2-基）呋喃并[2,3-c]吡啶-7-胺



按照方法A采用6-甲基吡啶-2-胺和7-溴呋喃并[2,3-c]吡啶得到N-（6-甲基吡啶-2-基）呋喃并[2,3-c]吡啶-7-胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。MS (ESI) 226 (M+H)。

实施例7

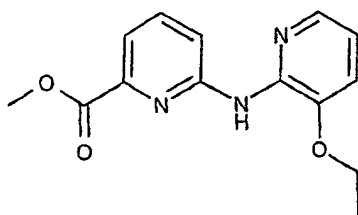
3-乙氧基-N-吡啶-2-基吡啶-2-胺



按照方法A利用2-氨基吡啶和2-溴-3-乙氧基吡啶得到3-乙氧基-N-吡啶-2-基吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.58 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 1.51 (t, 3H)。MS (ESI) 216 (M+H)。

实施例8

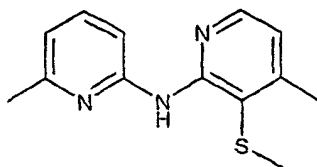
6-[(3-乙氧基吡啶-2-基)氨基]吡啶-2-羧基甲酯



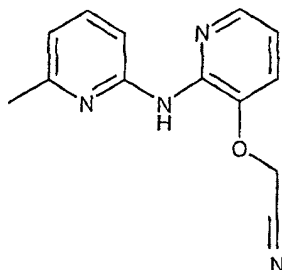
按照方法A利用6-氨基吡啶-2-羧基甲酯和2-溴-3-乙氧基吡啶得到6-[(3-乙氧基吡啶-2-基)氨基]吡啶-2-羧基甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.83 (d, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (t, 3H)。MS (ESI) 274 (M+H)。

实施例9

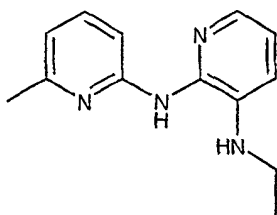
4-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3-(甲硫基)吡啶-2-胺



按照方法A利用2-溴-6-甲基吡啶和4-甲基-3-(甲硫基)吡啶-2-胺得到4-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3-(甲硫基)吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.83 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。MS (ESI) 246 (M+H)。

实施例10**({2-[(6-甲基吡啶-2-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 乙腈**

按照方法A利用6-甲基吡啶-2-胺和[(2-溴吡啶-3-基)氧基]乙腈(按照对于2-溴-3-甲氧基吡啶所述方法使用溴乙腈合成)得到({2-[(6-甲基吡啶-2-基) 氨基] 吡啶-3-基} 氧基) 乙腈。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.34 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)。MS (ESI) 241 (M+H)。

实施例11**N³-乙基-N²-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2,3-二胺**

将2-溴吡啶-3-胺(1g, 5.8mmol)、二碳酸二叔丁酯(1.76g, 8mmol)、DMAP(141mg, 1.16mmol)和乙基(二异丙基)胺(2mL, 11.6mmol)在CH₂Cl₂(40mL)中的混和物在室温下搅拌18小时。真空除去溶剂并且该残余物通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)得到(2-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯)。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.08 (bs, 1H), 1.54 (s, 9H)。

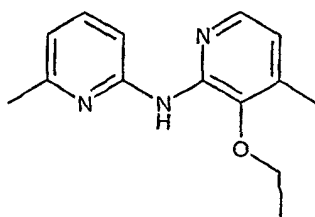
(2-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 1.1mmol)、EtI(0.14mL, 1.65mmol)和NaH(32mg, 1.32mmol)在DMF(10mL)中的混和物在80℃下加热18小时。随后真空除去溶剂并且使该残余物

在乙酸乙酯和盐水之间分配。有机层用盐水(2x)洗涤,干燥(Na_2SO_4)和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)得到(2-溴吡啶-3-基)乙基氨基甲酸叔丁酯。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.30 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.48 (s, 2H), 1.35 (s, 7H), 1.13 (t, 3H)。

N^3 -乙基- N^2 -(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2,3-二胺是通过方法A利用6-甲基吡啶-2-胺和(2-溴吡啶-3-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(Boc在该反应中裂解)制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.78 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.79 (bs, 1H), 6.68 (t, 1H), 3.64 (bs, 1H), 3.15 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.27 (t, 3H)。MS (ESI) 229 (M+H)。

实施例12

3-乙氧基-4-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



-20℃下向3-羟基吡啶(9.5g, 0.1mol)在NaOH(50mL, 4M)水溶液中的溶液内加入 Br_2 (10.5mL, 0.2mol)在NaOH(175mL, 2.7M)水溶液中的溶于。30分钟后,反应混和物用浓HCl酸化直至pH~5。通过过滤除去沉淀且滤液用浓HCl调至pH~2。水层用乙酸乙酯(5x)萃取,干燥(MgSO_4)并浓缩得到橙色固体。该固体用 Et_2O 洗涤且洗涤液真空浓缩得到所需2,4-二溴-3-羟基吡啶(主产物)和2,6-二溴-3-羟基吡啶异构体(次产物)的混和物。该混和物无需进一步纯化就可使用。

向该粗二溴化物(2g)和 K_2CO_3 (1.6g, 11.8mmol)在DMF(30mL)中的混和物内加入溴乙烷(0.88mL, 11.8mmol)。将反应混和物加热至70℃达90分钟,冷却,用 H_2O 稀释和用乙酸乙酯(4x)萃取。将合并的有机萃取液干燥(MgSO_4)和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱纯化(1:1 Et_2O /己烷)得到2,4-二溴-3-乙氧基吡啶,其为黄色油,通过 ^1H

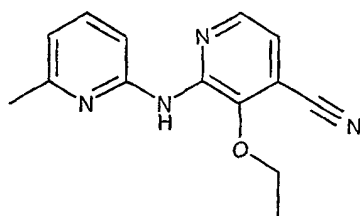
NMR分析判断纯度~75%。

该联吡啶胺按照通用方法A利用6-甲基吡啶-2-胺和2,4-二溴-3-乙氧基吡啶获得。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.20 (brs, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.19 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (t, 1H)。MS (ESI) 308 (M⁺)。

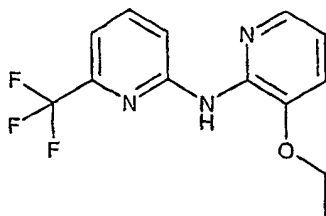
将该溴化物(50mg, 0.16mmol)、甲基硼酸(29mg, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄(19mg, 0.016mmol)和CsF(73mg, 0.48mmol)在DME(2mL)中的混和物置于密封管内且按照方法B所述反应。粗混和物通过快速色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯/己烷)得到3-乙氧基-4-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.11 (bs, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.45 (bs, 1H), 3.78 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)。MS (ESI) 244 (M+H)。

实施例13

3-乙氧基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]异烟腈

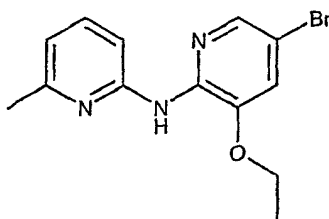


4-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺(50mg, 0.16mmol)、NaCN(16mg, 0.32mmol)、Pd(PPh₃)₄(10mg, 0.008mmol)和CuI(3mg, 0.016mmol)在CH₃CN中的混和物在微波(Personal Chemistry, Model: Smith Creator)中180℃下加热60分钟。反应混和物经硅藻土过滤和浓缩。该粗残余物通过快速色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯/己烷)得到3-乙氧基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]异烟腈。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.28 (bs, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.61 (t, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.54 (t, 3H)。MS (ESI) 255 (M+H)。

实施例14**3-乙氧基-N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-胺**

3-乙氧基-2-硝基吡啶(按照对于2-溴-3-甲氧基吡啶所述方法利用2-硝基吡啶-3-醇和碘乙烷)在Pd/C的存在下氢化得到3-乙氧基吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 4.64 (bs, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.44 (t, 3H)。

按照方法A利用3-乙氧基吡啶-2-胺和2-氯-6-(三氟甲基)吡啶得到3-乙氧基-N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.85 (d, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 1.55 (t, 3H)。MS (ESI) 284 (M+H)。

实施例15**5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺**

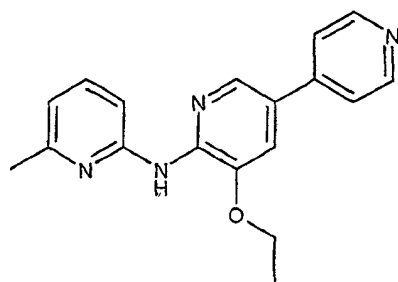
向3-乙氧基吡啶-2-胺(1.5g, 11mmol)在CH₃CN(40mL)和CH₂Cl₂(100mL)中的溶液内加入B₂(0.7mL, 13mmol)。将所得深色混和物在室温下搅拌1.25小时且加入固体NaHCO₃(4.5g, 54mmol)。室温下继续搅拌该混和物,随后加入亚硫酸氢钠水溶液。分离各层且该水层用CH₂Cl₂(3x)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到5-溴-3-乙氧基吡啶-2-胺。MS (ESI) 218 (M+H)。

将5-溴-3-乙氧基吡啶-2-胺(2g, 9.2mmol)、2-溴-6-甲基吡啶(1.32g,

7.7mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (211mg, 0.23mmol)、BINAP (287mg, 0.46mmol) 和叔丁醇钠 (1.47g, 15.4mmol) 在甲苯 (50mL) 中的混和物置于密封管内并加热至110℃达18小时。反应混和物经硅藻土过滤和浓缩。残余物通过快速色谱在硅胶上纯化 (乙酸乙酯/己烷) 得到5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基) 吡啶-2-胺。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (t, 3H)。MS (ESI) 309 (M+H)。

实施例16

5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,4'-联吡啶-6-胺

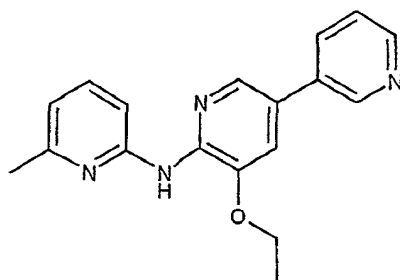


通用方法B: 微波辅助的Suzuki偶联反应:

将5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基) 吡啶-2-胺 (50mg, 0.16mmol)、4-吡啶基硼酸 (30mg, 0.24mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11mg, 0.016mmol) 和碳酸钾 (44mg, 0.32mmol) 在DME/ H_2O (5:1, 2mL) 中的混和物置于密封管内并在微波 (Personal Chemistry, Model: Smith Creator) 中160℃下加热15分钟。反应混和物用EtOAc稀释且用 H_2O 洗涤 (2x)。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发至干。残余物通过快速色谱在硅胶上纯化用EtOAc和己烷的混和物洗脱, 得到5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,4'-联吡啶-6-胺。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.58 (d, 2H), 8.42 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.52 (t, 3H)。MS (ES+) 307 (t+1)。

实施例17

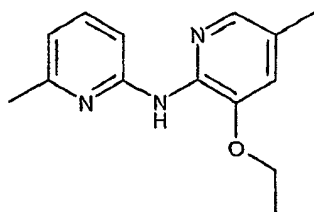
5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



按照方法B利用5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺和3-吡啶基硼酸得到(5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (dt, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.50 (t, 3H)。MS (ESI) 307 (M+H)。

实施例18

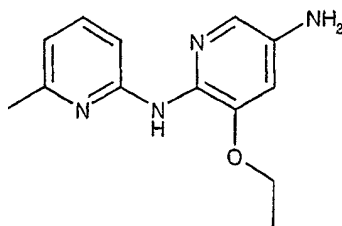
3-乙氧基-5-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



将5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (50mg, 0.16mmol)、甲基硼酸 (29mg, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄ (19mg, 0.016mmol) 和CsF (73mg, 0.48mmol) 在DME (2mL) 中的混和物置于密封管内且按照方法B反应。粗混和物通过反相制备HPLC纯化得到11mg的3-乙氧基-5-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 7.97 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.33 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (t, 3H)。

实施例19

3-乙氧基-N²-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

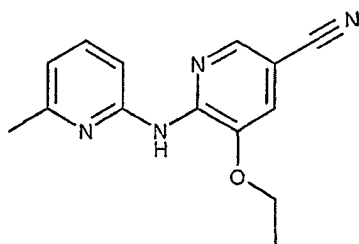


按照方法A利用5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺和1,1-联苯基甲烷亚胺得到N⁵-(联苯亚甲基)-3-乙氧基-N²-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2,5-二胺。

将N⁵-(联苯亚甲基)-3-乙氧基-N²-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2,5-二胺和羟基胺盐酸盐MeOH中的混和物在室温下搅拌18小时。真空除去溶剂且该残余物在乙酸乙酯和1M HCl水溶液之间分配。有机层再用1M HCl (2x) 萃取。合并的酸性萃取液用5M NaOH水溶液中和，用乙酸乙酯 (3x) 萃取，干燥 (MgSO₄) 并浓缩得到3-乙氧基-N²-(6-甲基吡啶-2-基)-吡啶-2,5-二胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.67 *d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (t, 3H)。MS (ESI) 307 (M+H)。

实施例20

5-乙氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]烟腈

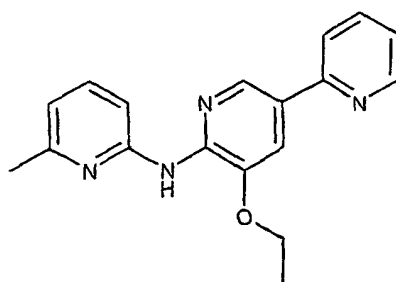


将5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (100mg, 0.32mmol)、KCN (42mg, 0.64mmol)、Pd(PPh₃)₄ (19mg, 0.016mmol)、CuI (6mg, 0.032mmol) 在CH₃CN中的混和物在微波 (Personal Chemistry, Model: Smith Creator) 中180℃下加热1小时。反应混和物经硅藻土过滤和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱用乙酸乙酯和己烷

的混和物纯化得到5-乙氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]烟腈，其为白色固体。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.36 (bd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.64 (t, 3H)。MS (ESI) 255 (M+H)。

实施例21

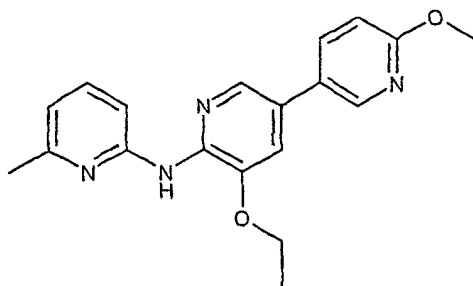
5'-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-2,3'-联吡啶-6'-胺



将5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (100mg, 0.32mmol)、2-三丁基锡烷吡啶 (177mg, 0.48mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (37mg, 0.032mmol) 在DMF (10mL) 中的混和物加热至120℃达15小时。所得黑色混和物经硅藻土过滤和浓缩。该粗品通过硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷) 得到5'-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-2,3'-联吡啶-6'-胺，其为黄色油。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.66 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.27 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.53 (t, 3H)。MS (ESI) 307 (M+H)。

实施例22

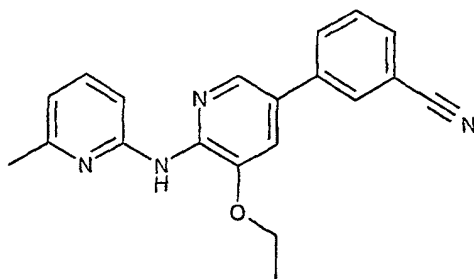
5-乙氧基-6'-甲氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



按照方法B利用3-(4-甲氧基)-吡啶基硼酸得到5-乙氧基-6'-甲氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.42 (bm, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.00 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。MS (ESI) 337 (M+H)。

实施例23

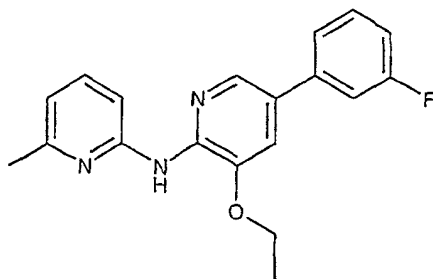
3-{5-乙氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]吡啶-3-基}苯甲腈



通过方法B利用3-氰基苯基硼酸得到3-{5-乙氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]吡啶-3-基}苯甲腈，其为白色固体。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.38 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。MS (ESI) 331 (M+H)。

实施例24

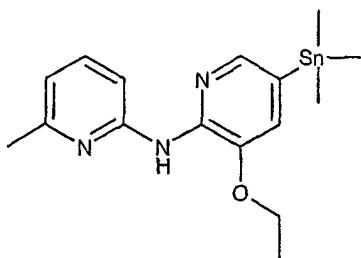
3-乙氧基-5-(3-氟苯基)-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



按照方法B利用3-氟苯基硼酸得到3-乙氧基-5-(3-氟苯基)-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺,其为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.38 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.22 (dt, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (td, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.51 (t, 3H)。MS (ESI) 324 (M+H)。

实施例25

3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺

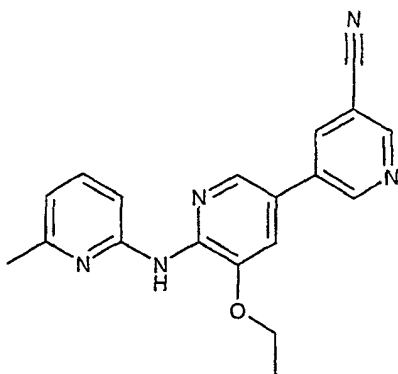


通用方法C: 热Stille偶联反应:

将5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (300mg, 0.97mmol)、 Me_6Sn_2 (638mg, 1.95mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (112mg, 0.097mmol) 在THF (5mL) 中的混和物在密封管内60℃下加热10小时。冷却反应混和物,用乙酸乙酯稀释并倾入饱和 NaHCO_3 水溶液。分离各层且有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷) 得到297mg的3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺,其为黄色固体。MS (ESI) 392 (M+)。

实施例26

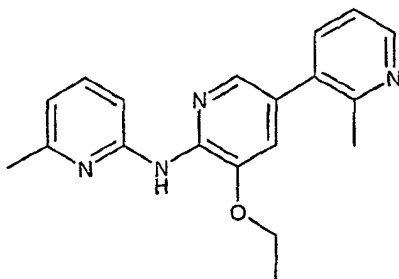
5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-5-腈



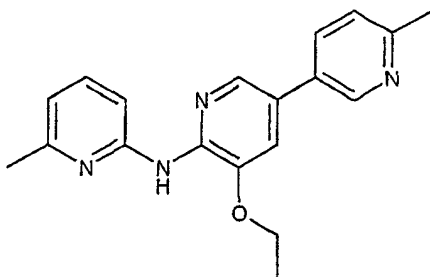
按照方法C利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和5-溴烟腈得到5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-5-腈。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.81 (bs, 1H), 7.47 (bt, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.09 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)。MS (ESI) 332 (M+H)。

实施例27

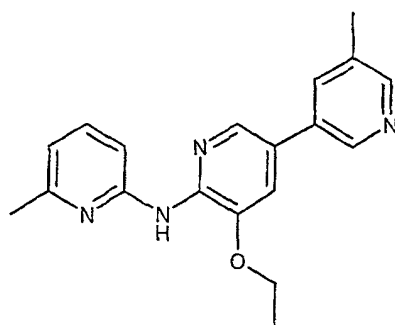
5-乙氧基-2'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



按照方法C利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-yl)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-2-甲基吡啶得到5-乙氧基-2'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.82 (bs, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.03 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.37 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。MS (ESI) 321 (M+H)。

实施例28**5-乙氧基-6'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺****通用方法D: 微波辅助的Stille偶联:**

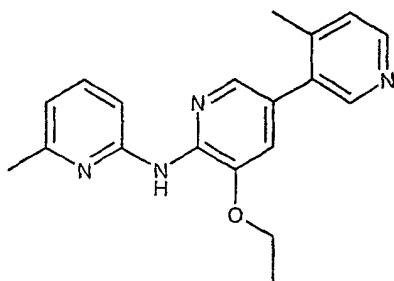
将3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺 (200mg, 0.51mmol)、5-溴-2-甲基吡啶 (132mg, 0.76mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (12mg, 0.01mmol) 在DMF (5mL) 中的混和物置于密封管内且在微波 (Personal Chemistry, Model: Smith Creator) 中140℃下加热15分钟。所得黄色溶液用乙酸乙酯稀释并用H₂O洗涤 (2x)。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷)。将产物溶于CH₂Cl₂/Et₂O (2mL, 1:2) 并用HCl (1M在Et₂O中) 处理得到5-乙氧基-6'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺的HCl盐。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.47 (q, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (t, 3H)。MS (ESI) 321 (M+H)。

实施例29**5-乙氧基-5'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺**

通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-5-甲基吡啶得到5-乙氧基-5'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.48 (q, 2W, 2.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)。MS (ESI) 321 (M+H)。

实施例30

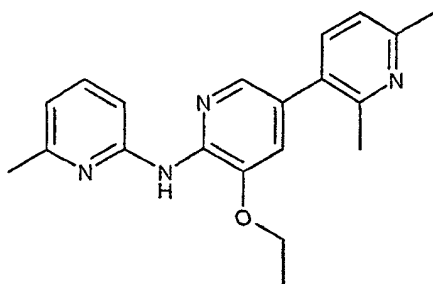
5-乙氧基-4'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-4-甲基吡啶得到5-乙氧基-4'-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.14 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.57 (t, 3H)。MS (ESI) 321 (M+H)。

实施例31

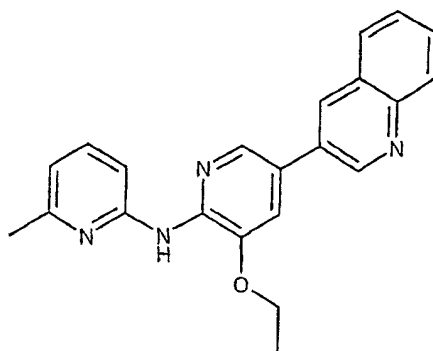
5-乙氧基-2',6'-二甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-2,6-二甲基吡啶得到5-乙氧基-2',6'-二甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.42 (d, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。MS (ESI) 335 (M+H)。

实施例32

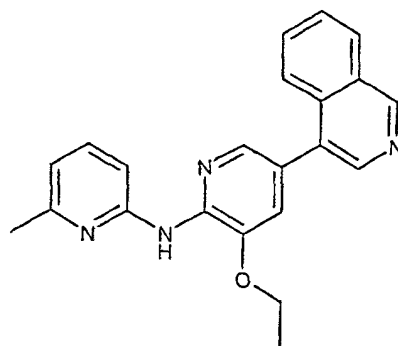
3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-喹啉-3-基吡啶-2-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴喹啉得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-喹啉-3-基吡啶-2-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.77 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.05 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.53 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.63 (t, 3H)。MS (ESI) 357 (M+H)。

实施例33

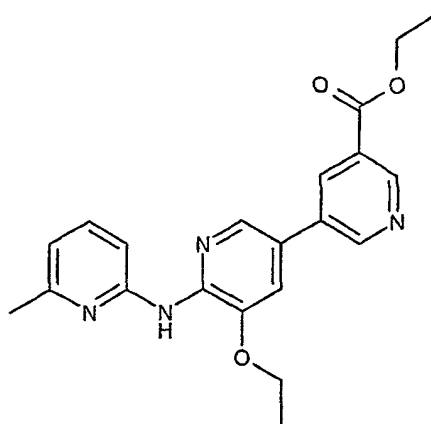
3-乙氧基-5-异喹啉-4-基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



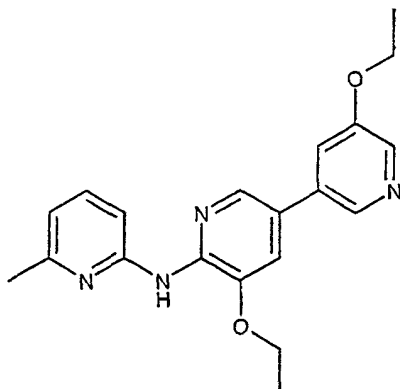
通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和4-溴异喹啉得到3-乙氧基-5-异喹啉-4-基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.31 (m, 3H), 8.20 (t, 1H), 8.15 (bt, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.42 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.57 (t, 3H)。MS (ESI) 357 (M+H)。

实施例34

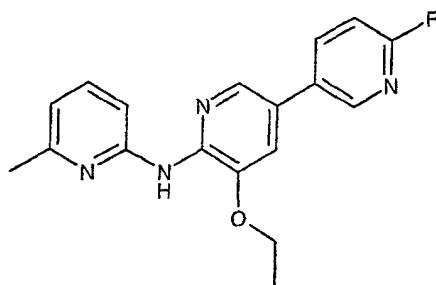
5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-5-羧酸乙酯



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和5-溴盐酸乙酯得到5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-5-羧酸乙酯。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.54 (s, 1H), 9.37 (2s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.61 (t, 3H), 1.47 (t, 3H)。MS (ESI) 379 (M+H)。

实施例35**5,5'-二乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺**

通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-5-乙氧基吡啶得到5,5'-二乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.42 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.6 (t, 3H), 1.52 (t, 3H)。MS (ESI) 351 (M+H)。

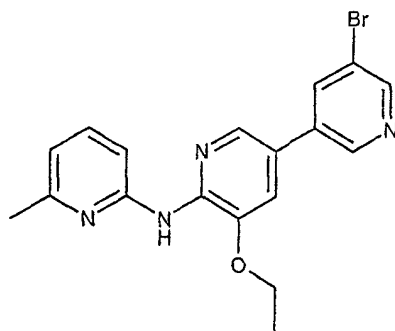
实施例36**5-乙氧基-6'-氟-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺**

通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和2-溴-5-氟吡啶得到5-乙氧基-6'-氟-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63

(d, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.42 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.58 (t, 3H)。MS (ESI) 325 (M+H)。

实施例37

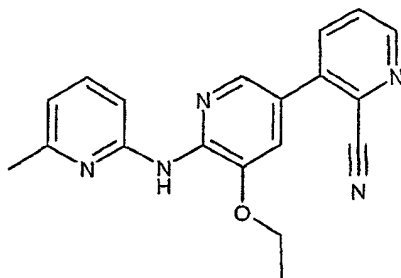
5'-溴-5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3,5-二溴吡啶得到5'-溴-5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.53 (t, 3H)。MS (ESI) 386 (M+H)。

实施例38

5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-2-腈

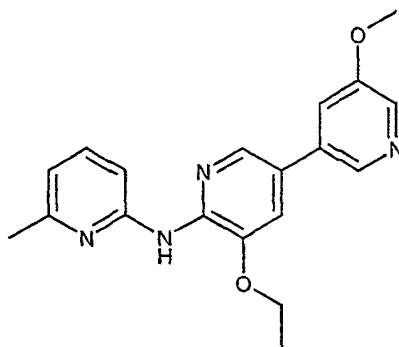


通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴吡啶-2-腈得到5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-2-腈。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (m, 1H),

7.76 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)。MS (ESI) 332 (M+H)。

实施例39

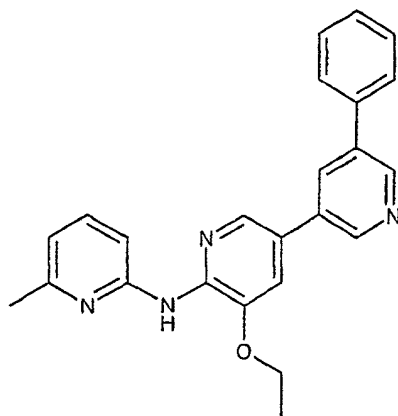
5-乙氧基-5'-甲氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-5-甲氧基吡啶得到5-乙氧基-5'-甲氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.46 (q, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)。MS (ESI) 337 (M+H)。

实施例40

5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5'-苯基-3,3'-联吡啶-6-胺

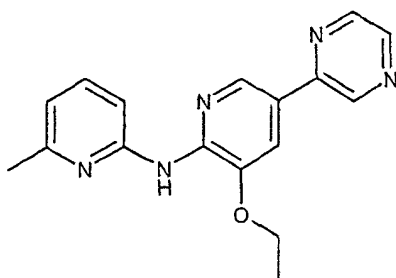


通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)

基)吡啶-2-胺和3-溴-5-苯基吡啶得到5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5'-苯基-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.31 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 4.51 (q, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)。MS (ESI) 383 (M+H)。

实施例41

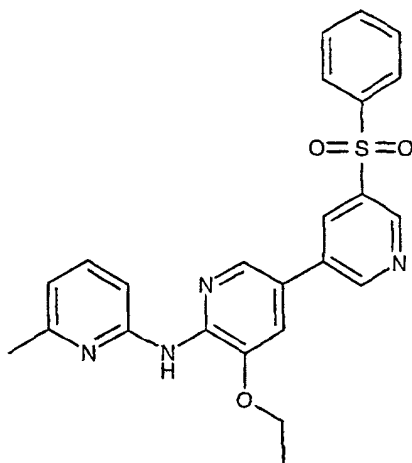
3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-吡嗪-2-基吡啶-2-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和2-碘吡嗪得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5'-苯基-2-基吡啶-2-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.46 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)。MS (ESI) 308 (M+H)。

实施例42

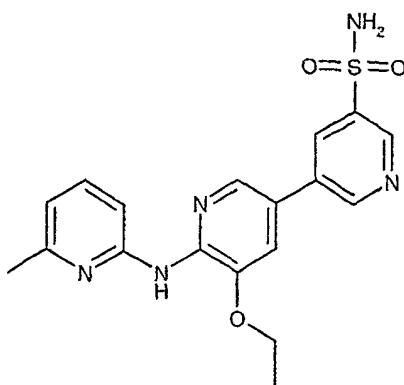
5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5'-(苯基磺酰基)-3,3'-联吡啶-6-胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和3-溴-5-(苯基磺酰基)吡啶得到5-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5'-(苯基磺酰基)-3,3'-联吡啶-6-胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 9.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.59 (t, 3H)。MS (ESI) 447 (M+H)。

实施例43

5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-5-磺酰胺

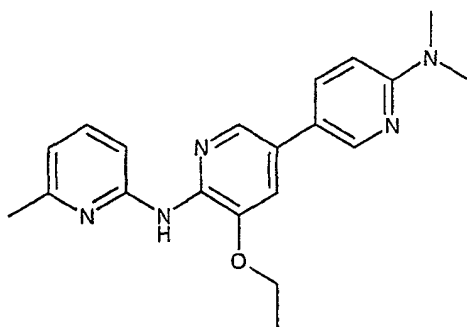


通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和5-溴吡啶-3-磺酰胺得到5'-乙氧基-6'-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]-3,3'-联吡啶-5-磺酰胺。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 10.73 (bs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (bs, 2H), 7.23

(d, 1H), 4.42 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.48 (t, 3H)。MS (ESI) 386 (M+H)。

实施例44

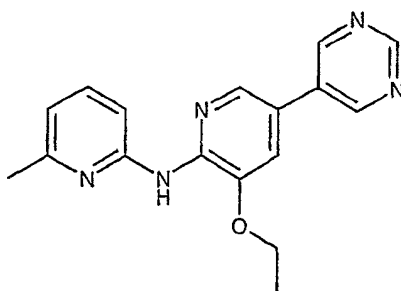
5-乙氧基-N^{6'},N^{6'}-二甲基-N⁶-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6,6'-二胺



通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)吡啶-2-胺和5-溴-N,N-二甲基吡啶-2-胺得到5-乙氧基-N^{6'},N^{6'}-二甲基-N⁵-(6-甲基吡啶-2-基)-3,3'-联吡啶-6,6'-二胺。¹H NMR (MeOD, 500MHz) δ 8.40 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.44 (q, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.58 (t, 3H)。MS (ESI) 350 (M+H)。

实施例45

3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-嘧啶-5-基吡啶-2-胺

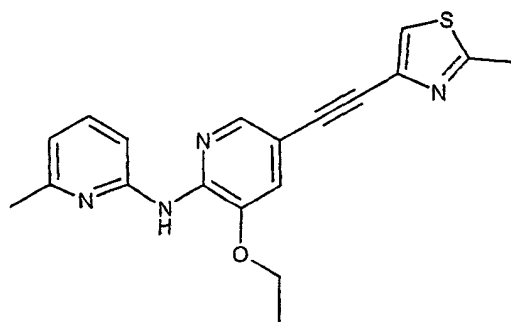


通过方法D利用3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(三甲基锡烷基)

基)吡啶-2-胺和5-溴嘧啶得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-嘧啶-5-基吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。

实施例46

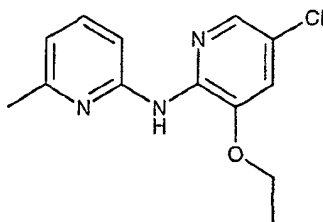
3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙炔基]吡啶-2-胺



将5-溴-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺(100mg, 0.32mmol)、2-甲基-4-[(三甲基硅烷基)乙炔基]-1,3-噻唑(95mg, 0.49mmol)、Pd(PPh₃)₄(37mg, 0.032mmol)、CuI(12mg, 0.065mmol)、Et₃N(0.11mL, 0.81mmol)和TBAF(1M在THF中, 0.5mL, 0.49mmol)在THF(5mL)中的混和物置于密封管内并加热至90℃达18小时。将所得黑色混和物冷却至室温,经硅藻土过滤和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙炔基]吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.31 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.11 (q, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (t, 3H)。MS (ESI) 351 (M+H)。

实施例47

5-氯-3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

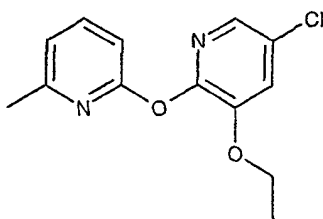


向3-羟基-5-氯吡啶 (5g, 53mmol) 和 Na_2CO_3 (11.4g, 108mmol) 在 H_2O (150mL) 中的溶液内加入 I_2 (13.4g, 53mmol)。室温下搅拌1小时后, 该溶液用浓HCl酸化至pH ~ 4且过滤所得沉淀并用 H_2O 洗涤。粗残余物从60%EtOH水溶液重结晶得到2-碘-3-羟基-5-氯吡啶, 其为浅黄色固体, 它无需进一步纯化就可使用。

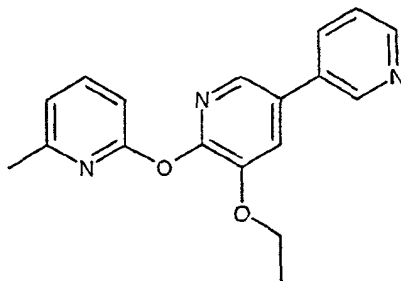
该酚用溴乙烷和 K_2CO_3 烷基化并随后与6-甲基吡啶-2-胺按照通用方法A偶联得到该标题化合物, 其为浅黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.30 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.42-7.59 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.52 (t, 3H)。

实施例48

5-氯-3-乙氧基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]吡啶



将2-碘-3-羟基-5-氯吡啶 (300mg, 1.1mmol), 2-羟基-6-甲基吡啶 (220mg, 2.1mmol) 和 Na_2CO_3 (439mg, 3.2mmol) 的混和物在DMF (4mL) 中170℃下加热16小时, 冷却, 并且用水猝灭。反应混和物用乙酸乙酯 (4x) 萃取, 干燥 (MgSO_4), 和浓缩。该粗残余物通过硅胶色谱纯化 (2:1 Et_2O /己烷) 且随后用制备HPLC纯化得到该标题化合物, 其为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)。MS (ESI) 265 (M^+)。

实施例49**5-乙氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-3,3'-联吡啶**

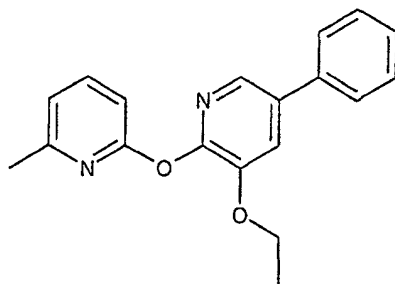
将3-(苄氧基)-5-溴吡啶(1.2g, 4.6mmol)、3-吡啶基硼酸(0.73g, 5.9mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.53g, 0.46mmol)和 K_2CO_3 (1.9g, 13.7mmol)的混和物在甲苯/EtOH/ H_2O (15mL/5mL/5mL)中加热至85℃达16小时,随后冷却。该反应用乙酸乙酯稀释且分离各层。水层用乙酸乙酯萃取(2x)并且将合并的有机萃取液干燥(MgSO_4)和浓缩。通过硅胶色谱(乙酸乙酯)纯化得到5-(苄氧基)-3,3'-联吡啶,其为无色固体并且无需进一步纯化就可使用。

将该产物(700mg, 2.7mmol)和Pd/C在乙酸乙酯中的混和物在 H_2 气氛和室温下搅拌直至通过T.L.C.分析判断起始原料已经消耗掉。反应混和物经硅藻土过滤和浓缩。粗黄色油(450mg)无需进一步纯化就可使用。

该粗酚按照实施例47所述的方法用EtBr碘化和烷基化得到5-乙氧基-6-碘-3,3'-联吡啶。MS(ESI) 327(M+H)。

5-乙氧基-6-碘-3,3'-联吡啶(140mg, 0.43mmol)和2-羟基-6-甲基吡啶(234mg, 2.1mmol)的偶联按照实施例48所述的方法进行。制备HPLC纯化得到该标题化合物,其为无色油。MS(ESI) 308(M^+)。

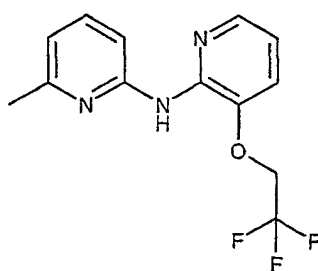
实施例50**3-乙氧基-2-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-5-苯基吡啶**



将实施例48的化合物 (50mg, 0.19mmol)、苯基硼酸 (46mg, 0.38mmol)、 Pd_2dba_3 (17mg, 0.02mmol)、 Cs_2CO_3 (93mg, 0.29mmol) 和 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0.08mL, 0.04mmol) 在甲苯 (2mL) 中的混和物置于密封管内并在微波 (Personal Chemistry, Model: Smith Creator) 中 160°C 下加热10分钟。反应混和物经硅藻土过滤并浓缩。残余物通过制备HPLC纯化得到该标题化合物, 其为浅黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.18-8.20 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.59 (t, 3H)。MS (ESI) 306 (M^+)。

实施例51

N-(6-甲基吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-胺



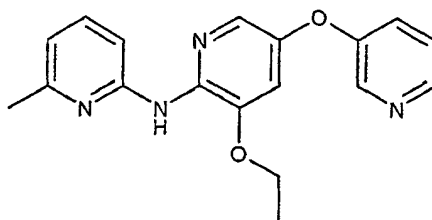
向3-羟基-2-溴吡啶 (0.5g, 2.87mmol)、三氟乙醇 (2mL, 28mmol) 和 Ph_3P (1.9g, 7.2mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液内于 0°C 下加入偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD) (1.1mL, 5.7mmol)。令反应升至室温过夜。16小时, 将反应混和物真空浓缩且贴敷硅胶色谱纯化 (4:1 己烷/乙酸乙酯) 得到2-溴-3-三氟乙氧基吡啶, 其为无色油。

该标题化合物按照通用方法A利用6-甲基吡啶-2-胺和2-溴-3-三氟乙氧基吡啶制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.20 (br s, 1H),

7.91 (d, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.99-4.0 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)。

实施例52

3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺



在N₂和室温下将分为四等份的氢化钠(2.2g, 55mmol)加入到5-氯吡啶-3-醇(5.0g, 39mmol)和DMF(50mL)的溶液内。15分钟, 加入碘乙烷(3.2mL, 40mmol)。将所得混和物室温下搅拌16小时且随后在40℃下搅拌30分钟。将反应混和物倾入水(500mL)并用甲基叔丁基醚(125mL x 4)萃取。将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到2.7g的3-氯-5-乙氧基吡啶。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.18 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.07 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。

室温下在1分钟内将硝酸(2mL, 32mmol)加入到3-氯-5-乙氧基吡啶(2.7g, 17mmol)和硫酸(15mL)的溶液内。将所得溶液在60℃下加热1小时, 0℃下缓慢倾入6N NaOH(100mL)内, 并且随后用氯仿(150mL x 3)萃取。将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到2.8g的5-氯-3-乙氧基-2-硝基吡啶。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.49 (t, 3H)。

将5-氯-3-乙氧基-2-硝基吡啶(0.43g, 2.1mmol)、吡啶-3-醇(0.60g, 6.3mmol)、K₂CO₃(1.2g, 8.7mmol)和DMF(8mL)的混和物在80℃和N₂下加热20分钟, 在100℃下加热2小时, 随后在120℃下加热30分钟。将所得混和物倾入水(125mL)并用甲基叔丁基醚(40mL x 4)萃取。将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩得到3-乙氧基-2-硝基-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶。

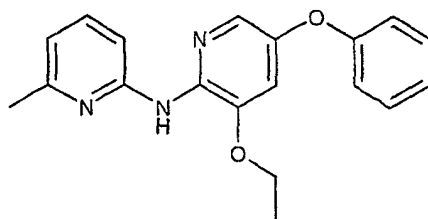
室温下将胼(51% in H₂O, 0.5mL, 8.2mmol)在1分钟内加入到3-

乙氧基-2-硝基-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶 (0.28g, 1.1mmol)、Pd/C (10wt%, 50mg, 0.047mmol Pd) 和乙醇 (8mL) 的混和物内。将该反应加热回流2小时, 经硅藻土过滤且随后浓缩得到0.27g的3-乙氧基-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。

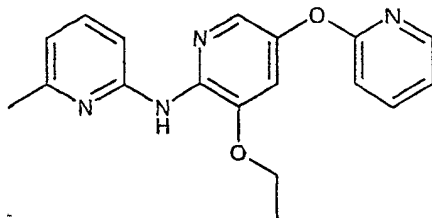
将3-乙氧基-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺 (0.23g, 1.0mmol)、2-溴-6-甲基吡啶 (0.20g, 1.2mmol)、叔丁醇钠 (0.22g, 2.3mmol)、Pd₂dba₃ (30mg, 0.066mmol Pd)、BINAP (43mg, 0.069mmol) 和甲苯 (3mL) 的混和物通过吹入氮气脱气30分钟。随后密封该反应容器并在微波 (Personal Chemistry, Model: Smith Creator) 中130℃下加热15分钟。所得混和物通过硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷) 得到0.11g的3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (t, 1H) 7.28-7.24 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.08 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.50 (t, 3H)。MS (ESI): 323.5 (M+H)。

实施例53

3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-苯氧基吡啶-2-胺



按照实施例52, 当用酚代替吡啶-3-醇时得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-苯氧基吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.32 (d, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (t, 3H)。MS (ESI) 322.5 (M+H)。

实施例54**3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(吡啶-2-基氧基)吡啶-2-胺**

70℃下将硝酸(0.25mL, 5.0mmol)在1分钟内加入到5-氟吡啶-3-醇(0.25g, 2.2mmol)和硫酸(3mL)的溶液内。20分钟后,在1分钟内加入第二等份(0.25mL)的硝酸。附加的40分钟后,使该反应冷却至0℃。加入水(25mL),随后0℃下缓慢加入10N NaOH(13mL)。该溶液用1N HCl中和且浓缩得到5-氟-2-硝基吡啶-3-醇。MS(ESI): 158.8 (M+H)。

将5-氟-2-硝基吡啶-3-醇(0.35g, 2.2mmol)、碘乙烷(1.4mL, 18mmol)、K₂CO₃(3.0g, 22mmol)和乙腈(40mL)的混和物在100℃和N₂下加热。5小时后,真空除去乙腈,该残余物在水(200mL)和氯仿(100mL)之间分配。水层用氯仿(100mL x 2)萃取且将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄),过滤并浓缩得到0.19g的3-乙氧基-5-氟-2-硝基吡啶。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 7.93(dd, 2H), 7.22(dd, 1H), 4.20(q, 2H), 1.51(t, 3H)。

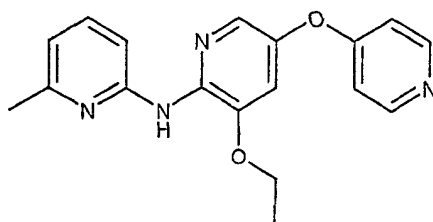
将3-乙氧基-5-氟-2-硝基吡啶(69mg, 0.37mmol)、吡啶-2-醇(0.15g, 1.6mmol)、Na₂CO₃(0.35g, 3.3mmol)和DMF(2.5mL)的混和物在室温和N₂下搅拌15小时且随后在50℃下加热。附加的10小时后,真空除去DMF,并且该残余物在水(25mL)和氯仿(25mL)之间分配。水层用氯仿(25mL x 2)萃取且随后用乙酸乙酯(25mL x 2)萃取,将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄),过滤并浓缩得到0.13g的3-乙氧基-2-硝基-5-(吡啶-2-基氧基)吡啶。MS(ESI): 261.9 (M+H)。

按照实施例52最后二步所述的方法将3-乙氧基-2-硝基-5-(吡啶-2-基氧基)吡啶转化为3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(吡啶-2-基氧基)吡啶-2-胺并通过制备反相HPLC纯化。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) δ 8.17(t, 1H), 8.11(s, 1H), 7.73-7.65(m, 4H), 7.23

(d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.33 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.55 (t, 3H)。MS (ESI): 323.4 (M+H)。

实施例55

3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(吡啶-4-基氧基)吡啶-2-胺

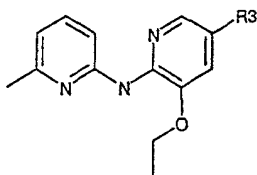


按照实施例54,当用吡啶-4-醇代替吡啶-2-醇时得到3-乙氧基-N-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(吡啶-4-基氧基)吡啶-2-胺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.33 (d, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.49 (d, 2H), 4.19 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。MS (ESI) 323.2 (M+H)。

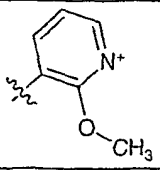
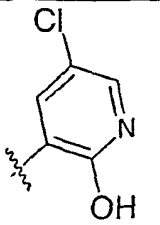
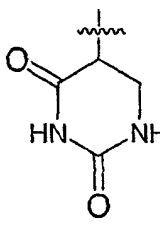
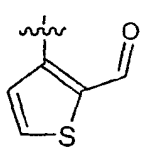
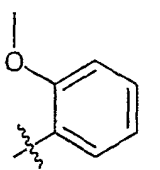
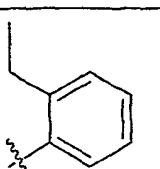
实施例56-199

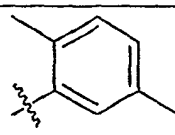
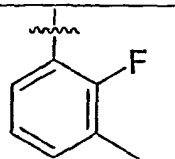
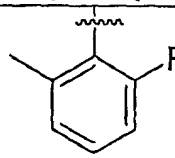
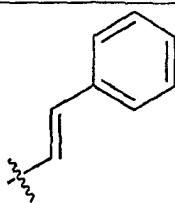
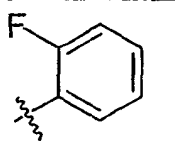
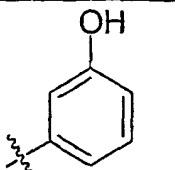
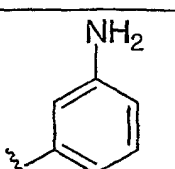
下列实施例所述的化合物按照上述技术和方法合成。有机合成领域的技术人员应能够根据需要改变这些技术以获得所需化合物。

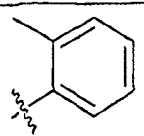
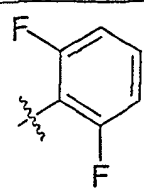
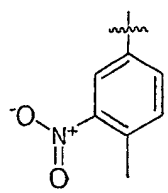
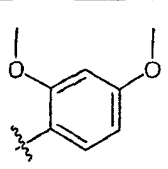
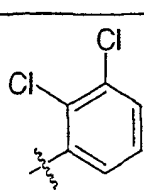
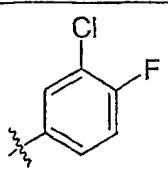
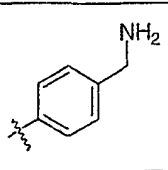
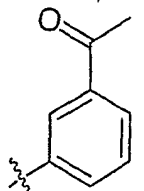
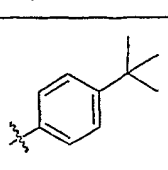
实施例56-199基于的结构:

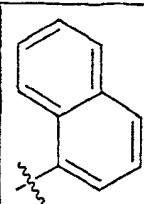
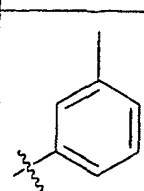
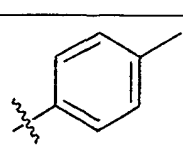
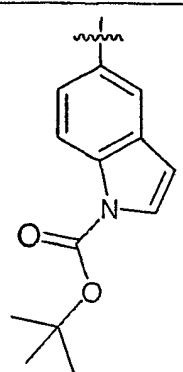
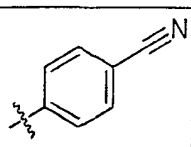
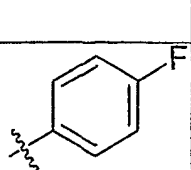
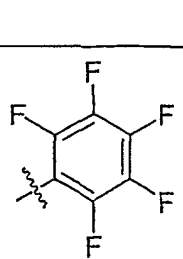


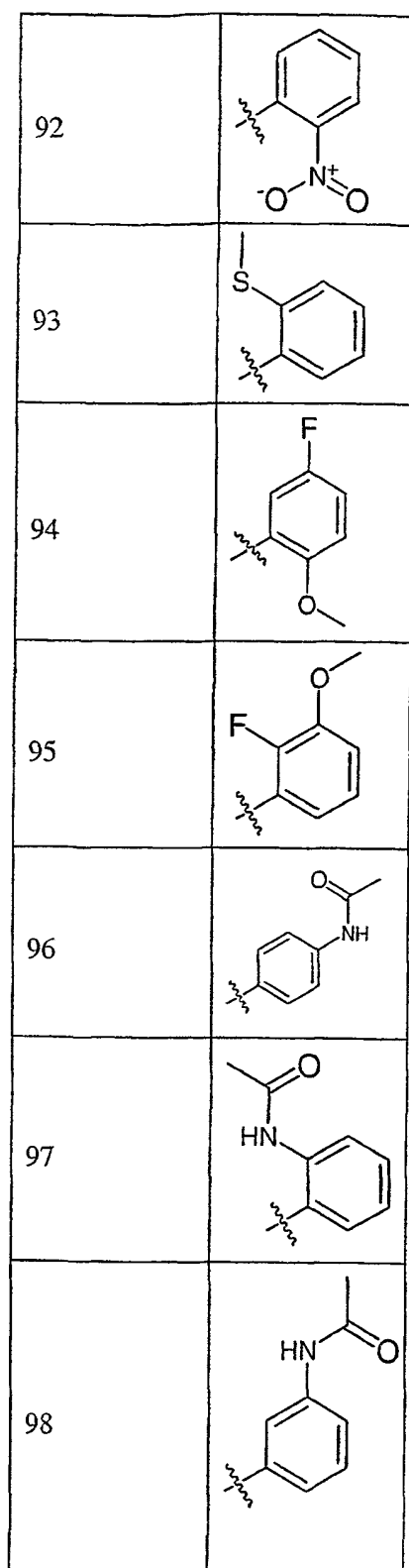
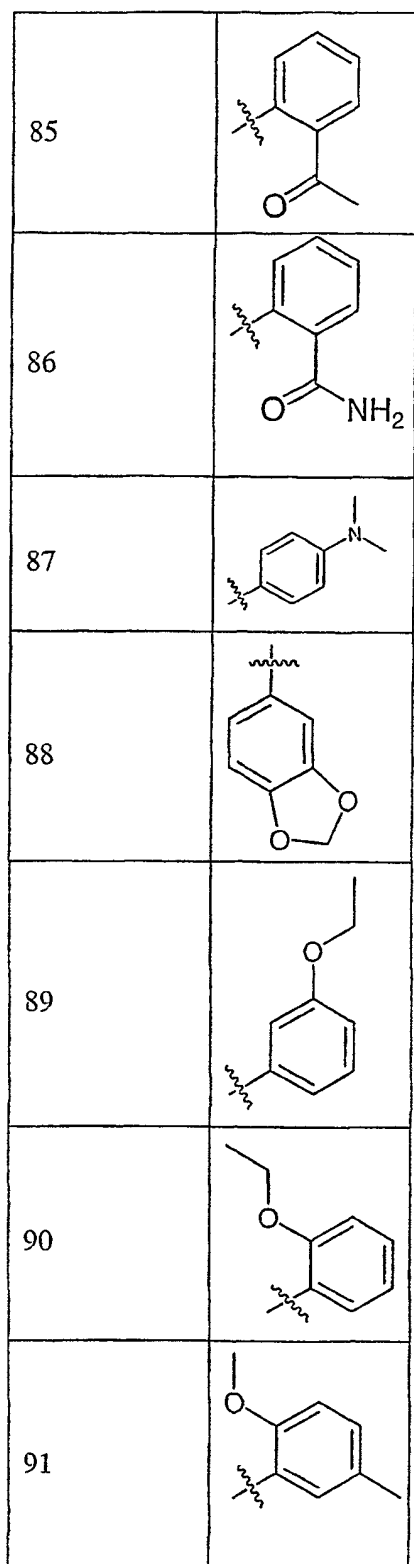
其中R₃选自下表:

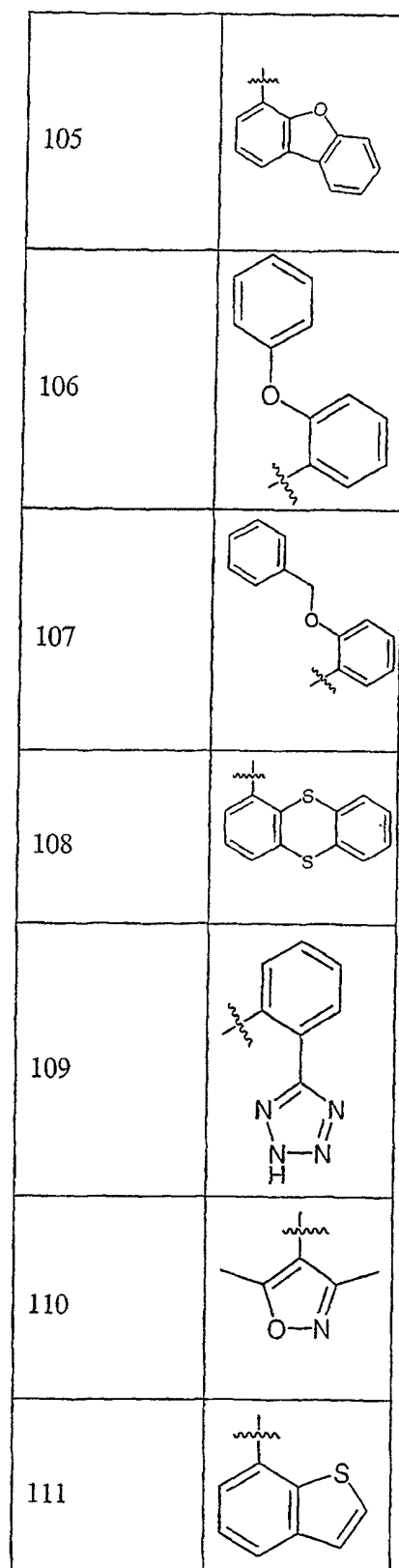
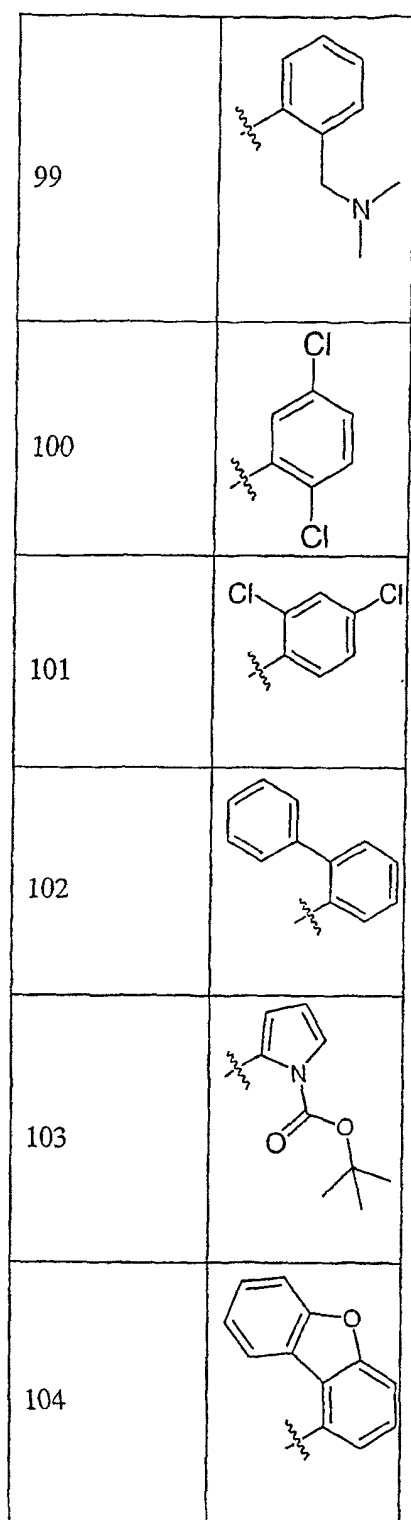
实施例	R ₃
56	
57	
58	
59	
60	
61	

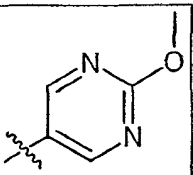
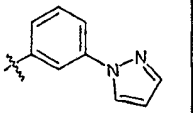
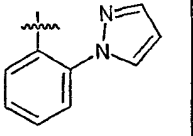
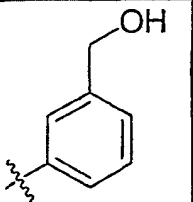
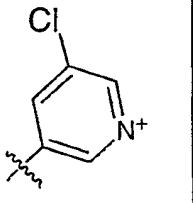
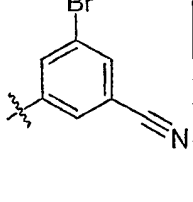
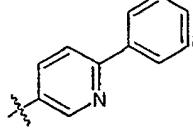
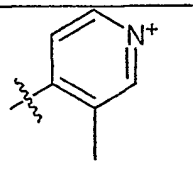
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

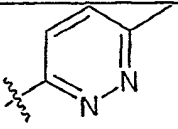
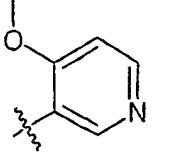
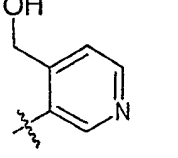
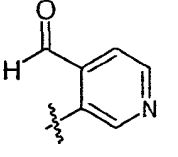
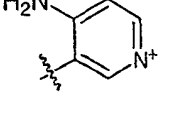
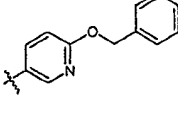
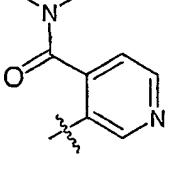
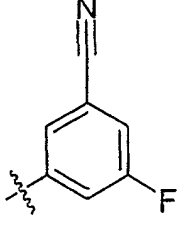
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

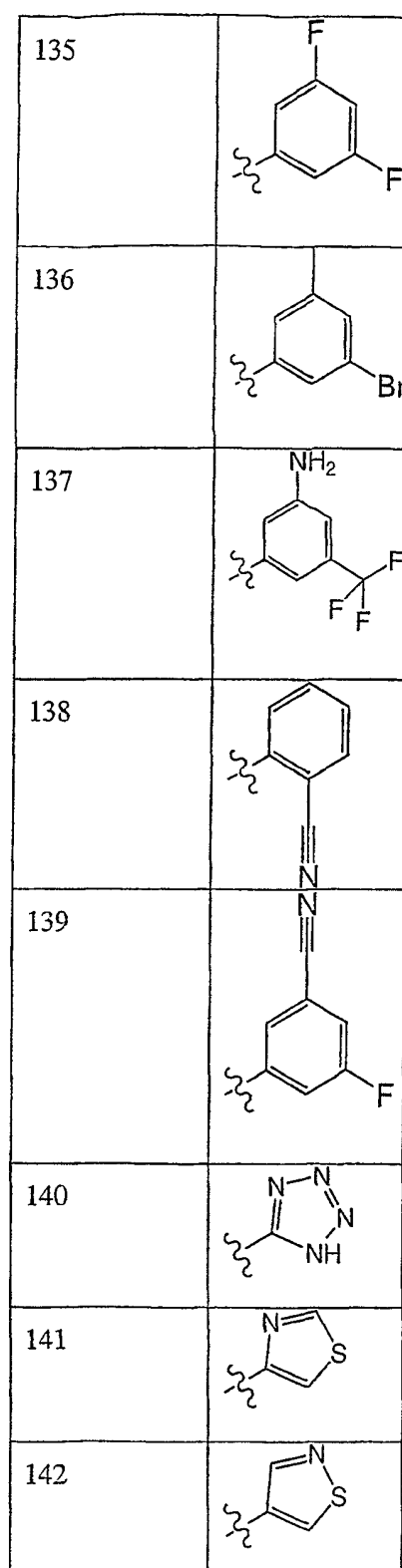
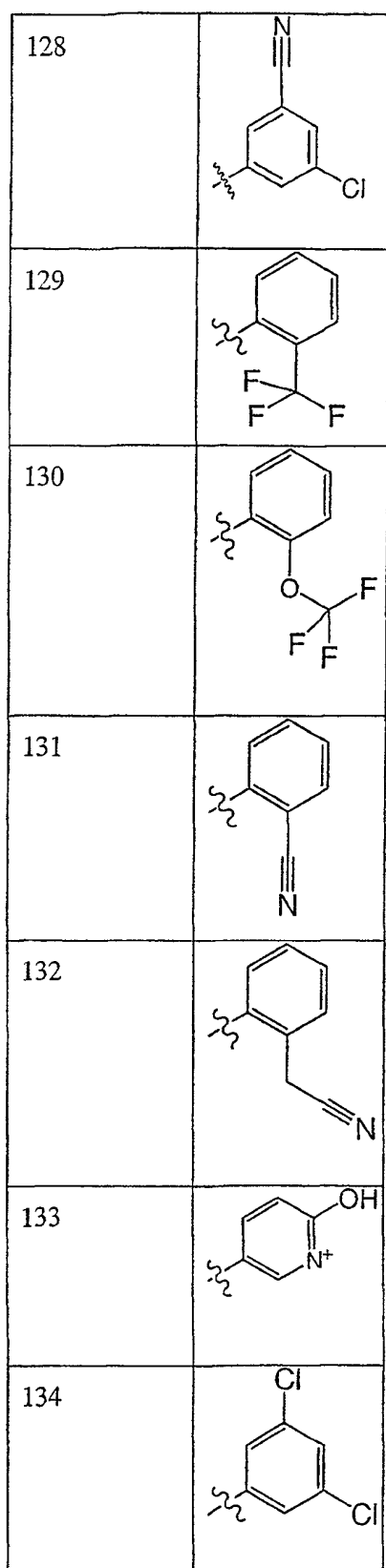
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

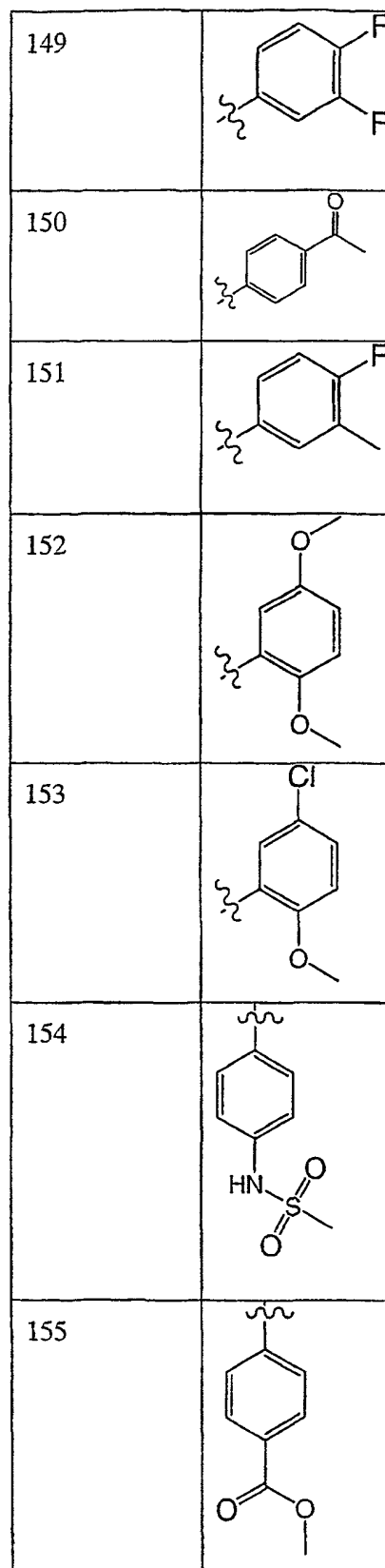
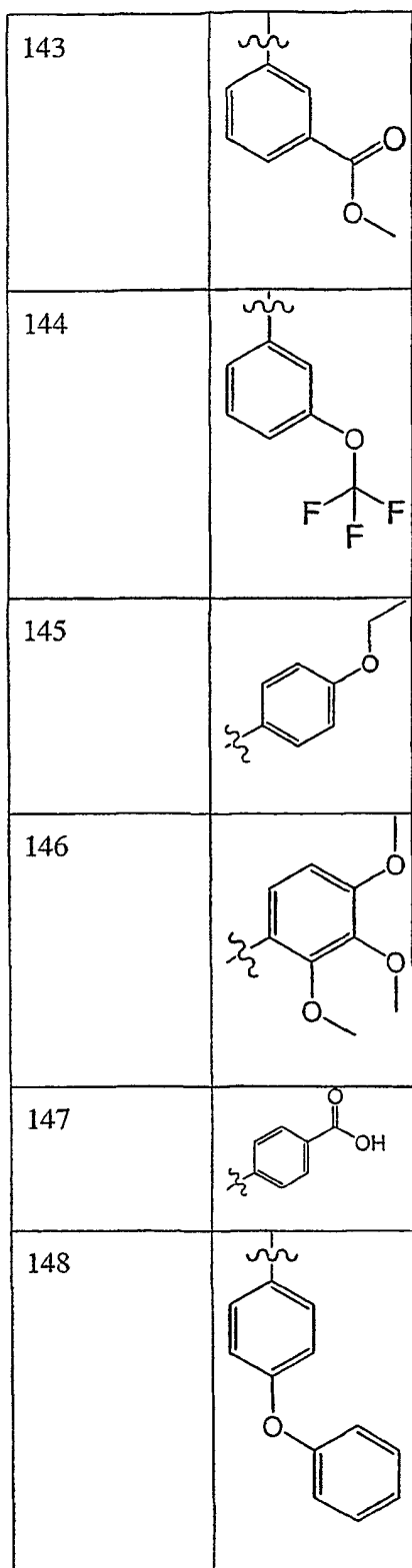


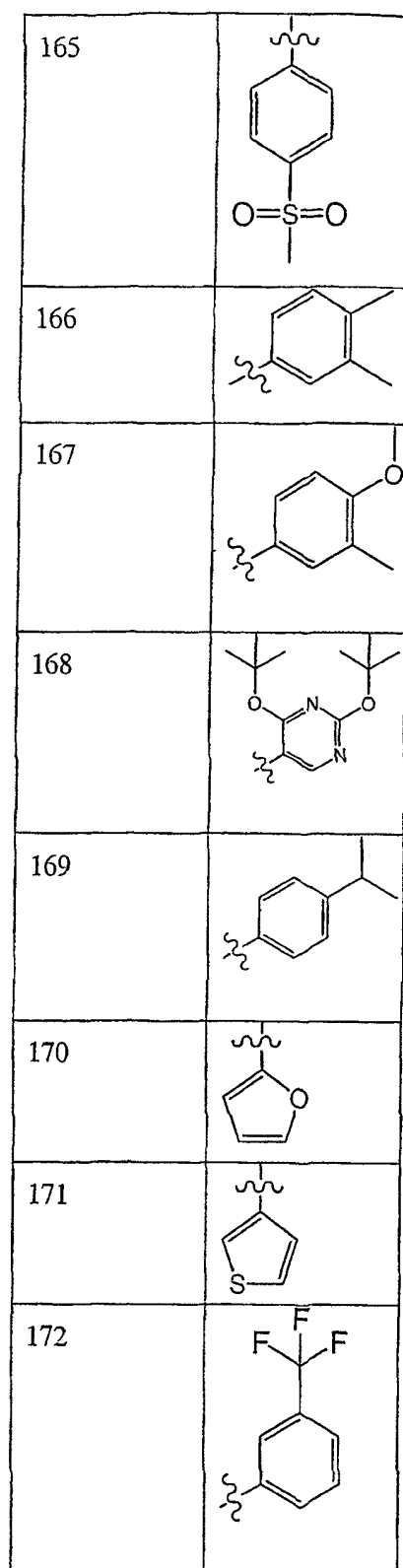
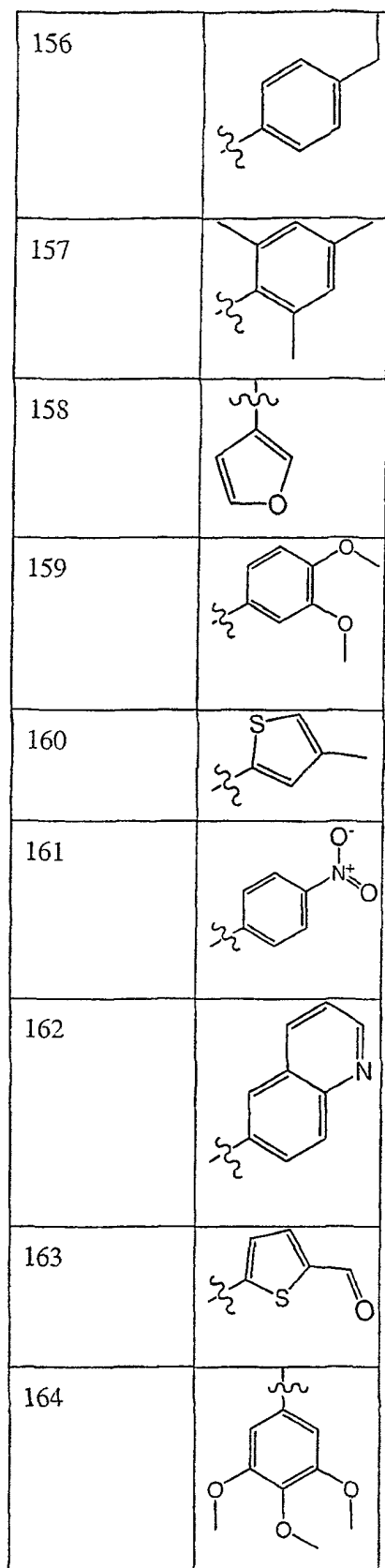


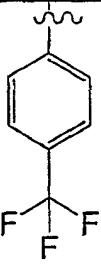
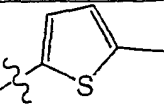
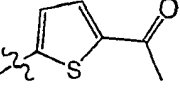
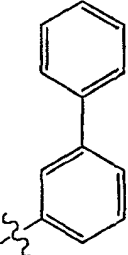
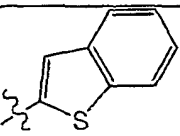
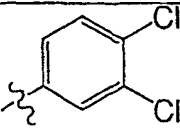
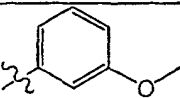
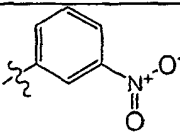
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

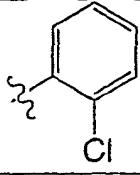
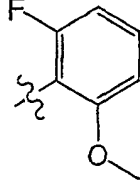
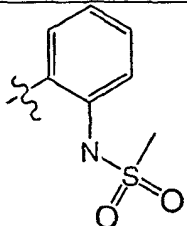
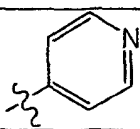
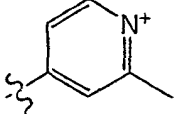
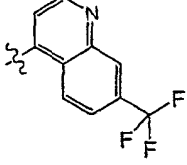
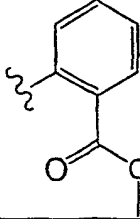
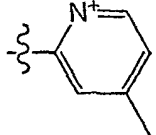
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

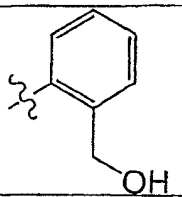
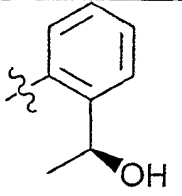
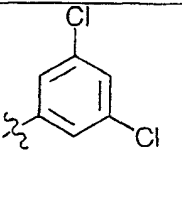
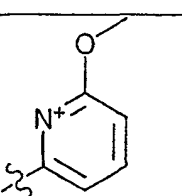
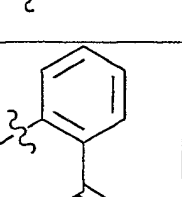
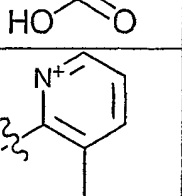


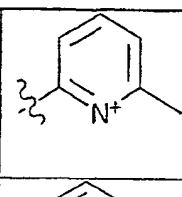
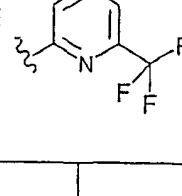
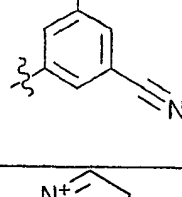
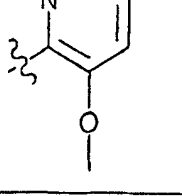
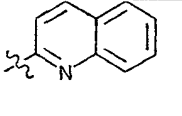




173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

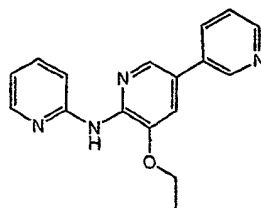
189	
190	
191	
192	
193	
194	

195	
196	
197	
198	
199	

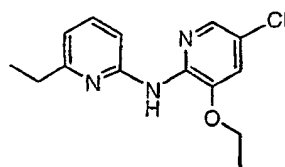
实施例200-204

下列实施例所述的化合物按照上述技术和方法合成。有机合成领域的技术人员应能够根据需要改变这些技术以获得所需化合物。

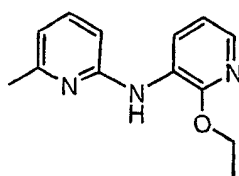
200



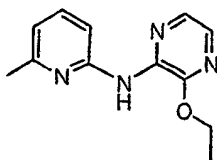
201



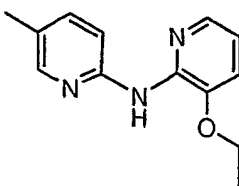
202



203



204



对于本领域技术人员来说是显然的其他改变和修饰属于本发明的范围和教导内。本发明除受下面权利要求书限定之外不受限定。