



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112424197 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 22

(21) 申请号 201980047952.X

(22) 申请日 2019.07.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112424197 A

(43) 申请公布日 2021.02.26

(30) 优先权数据
18184716.1 2018.07.20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/069593 2019.07.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/016443 EN 2020.01.23

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际公司
地址 德国莱茵河畔英格尔海姆

(72) 发明人 J·S·拉森 F·宾德尔 Y·崔

O·胡克 R·利平斯基

F·蒙特尔 M·奥斯特迈尔

A·佩雷拉 S·彼得斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

专利代理师 张晓威

(51) Int. Cl.
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101868458 A, 2010.10.20
WO 2014001278 A1, 2014.01.03

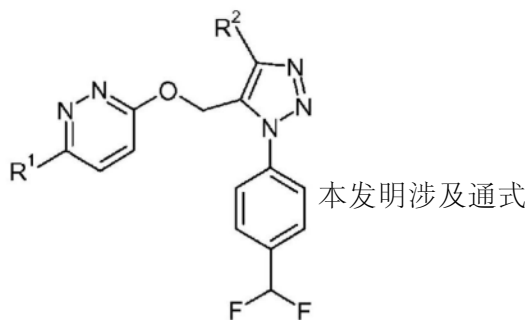
审查员 田兰

权利要求书8页 说明书49页

(54) 发明名称

作为GABA受体调节剂的二氟甲基-苯基三唑类

(57) 摘要

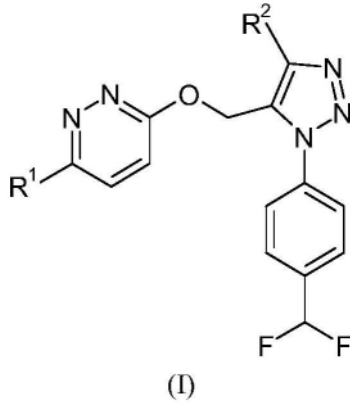


(I)

(I)的二氟甲基-苯基三唑类,其为含有 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的调节剂,可用于治疗中枢神经系统疾病及其它疾病。此外,本发明涉及用于制备药物组合物的方法,以及用于制造本发明的化合物的方法。

CN 112424197 B

1. 式 (I) 的化合物或其盐



其中

R^1 选自由杂芳基组成的组 R^{1a} ,

其中所述杂芳基任选地被 1 至 3 个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、H(O)C-、HOOC-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_3N^+$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_2N$ -C(O)-、NC-、HO-、氧代、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-、卤素和咪唑基, 并且

其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_3N^+$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_2N$ -C(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-和咪唑基任选地被 1 至 5 个独立地选自以下的取代基取代: 氧代、卤素、NC-和 HO-, 并且

其中所述杂芳基为由 5 至 10 个环原子组成的单环或双环系统, 其含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S(O)_r 的杂原子, 其中 $r=0, 1$ 或 2 , 其中所述杂原子中的至少一个是芳族环的一部分;

R^2 选自由 H-、卤素和 C_{1-3} -烷基-组成的组 R^{2a} ,

其中上述 C_{1-3} -烷基-可任选地被 1 至 7 个彼此独立地选自以下的取代基取代: 卤素、NC-和 HO-;

R^3 选自由 H- 和 C_{1-3} -烷基-组成的组 R^{3a} ,

其中上述 C_{1-3} -烷基-可任选地被 1-7 个彼此独立地选自以下的取代基取代: 卤素、NC-和 HO-。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中

R^1 选自由芳族单环组成的组 R^{1b} , 所述芳族单环由 5 或 6 个环原子组成, 其含有 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子,

其中上述芳族单环任选地被 1 至 3 个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、H(O)C-、HOOC-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_2N$ -C(O)-、NC-、HO-、氧代、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-、卤素和咪唑基, 并且

其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_2N$ -C(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-和咪唑基任选地被 1 至 5 个独立地选自以下的取代基取代: 氧代、卤素、NC-和 HO-。

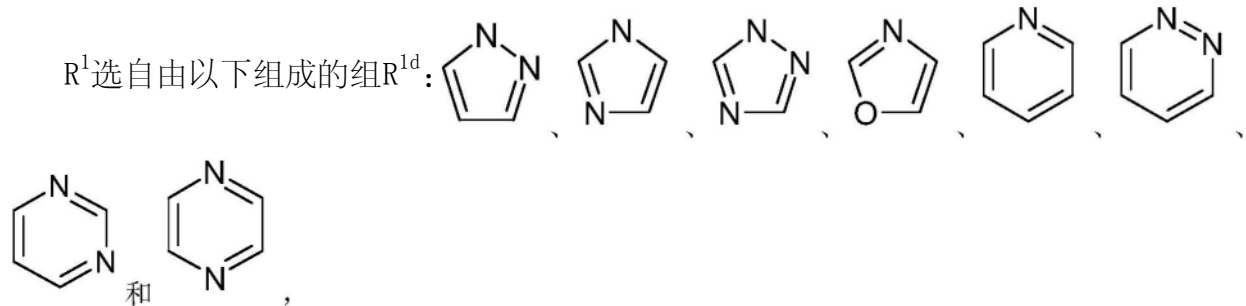
3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中

R^1 选自芳族单环系统组成的组 R^{1c} ,所述芳族单环系统由5至6个环原子组成,其含有1至3个选自N、O的杂原子,

其中所述芳族单环系统任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-O-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)$ -、NC-和卤素,并且

其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-O-、 C_{3-6} -环烷基-和 $(R^3)_2N-C(O)$ -基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素和NC-。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中



其中上述芳族单环系统任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-O-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)$ -、NC-和卤素,并且

其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-O-、 C_{3-6} -环烷基-和 $(R^3)_2N-C(O)$ -基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素和NC-。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其盐,其中

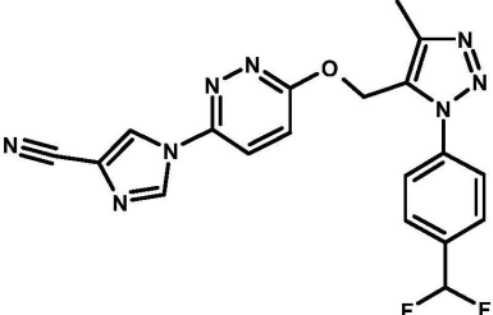
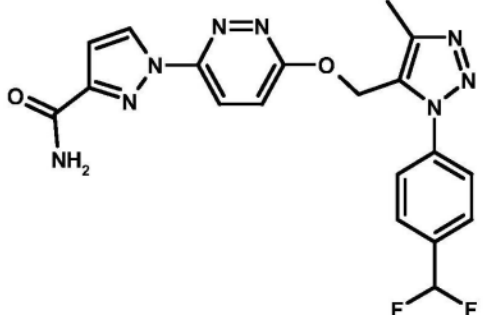
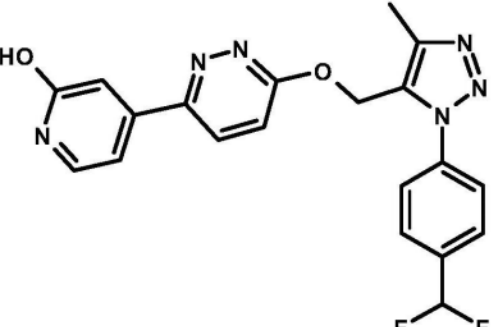
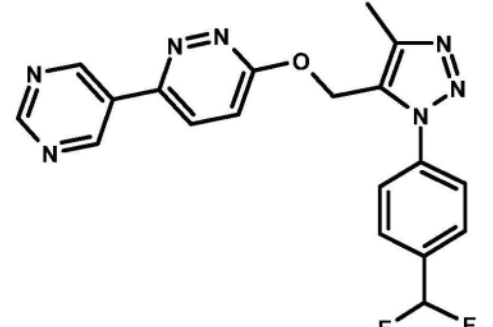
R^2 选自自由 C_{1-3} -烷基-组成的组 R^{2b} ,

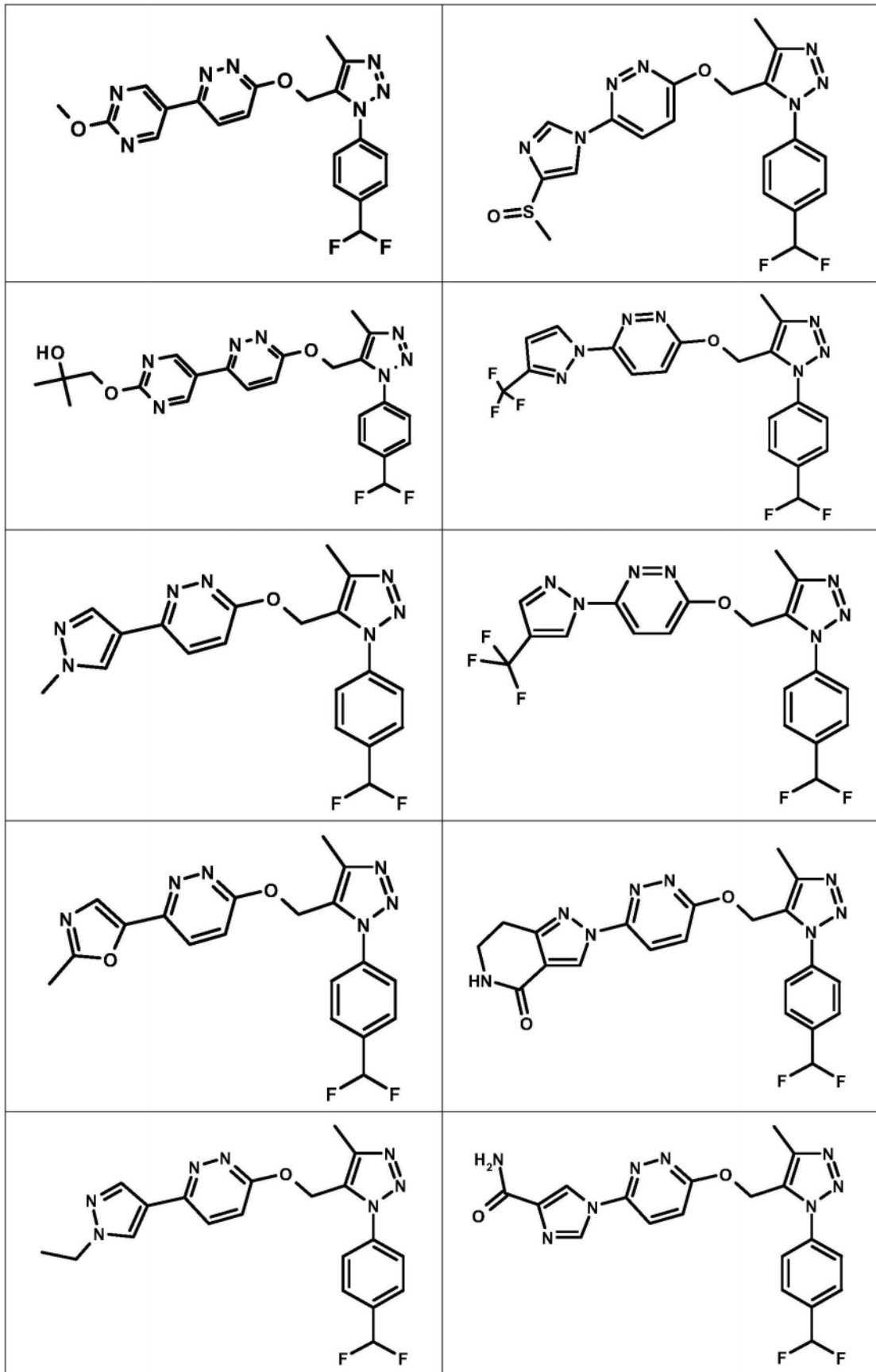
其中上述 C_{1-3} -烷基-可任选地被1至7个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、NC-和HO-。

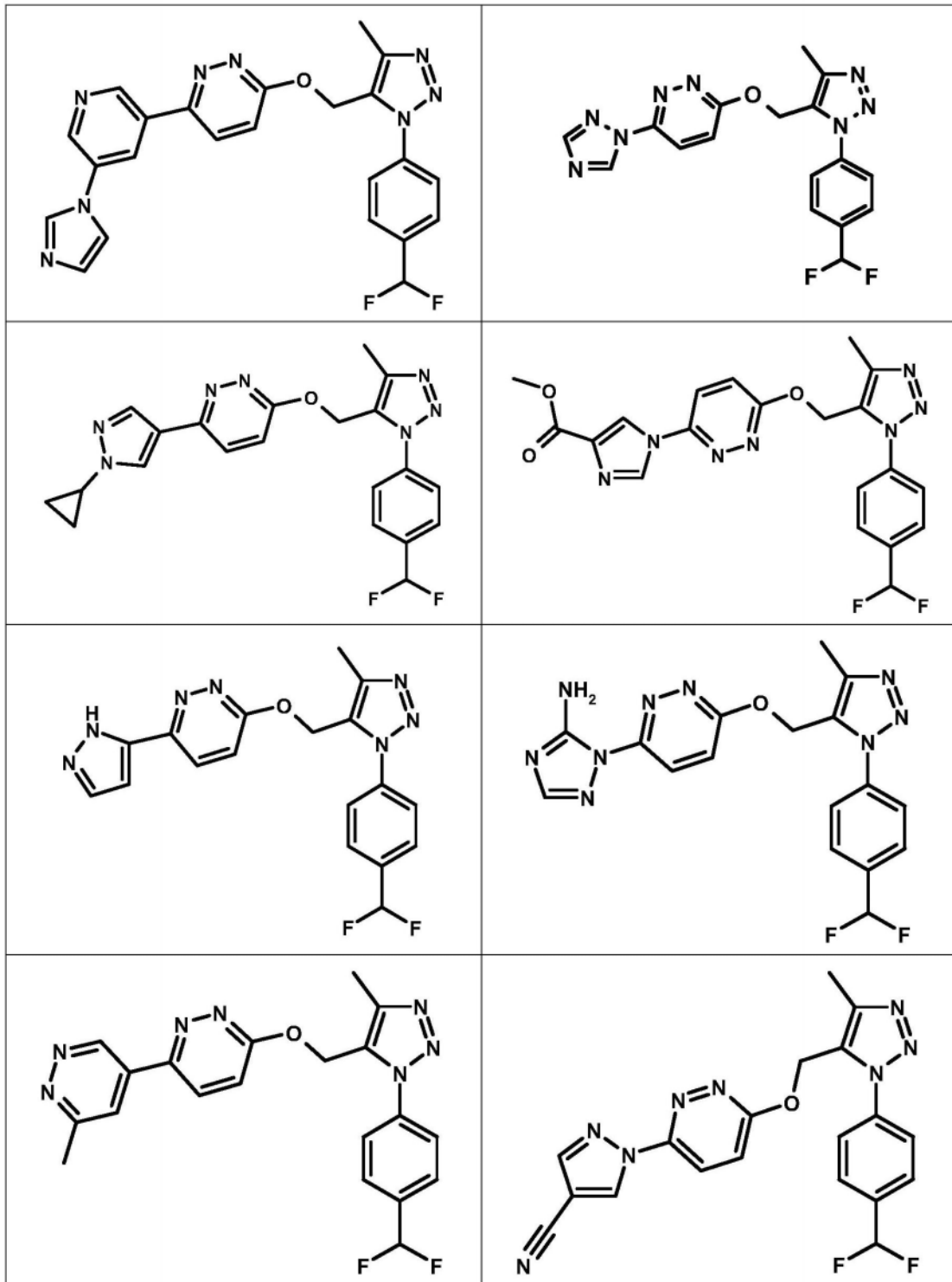
6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其盐,其中

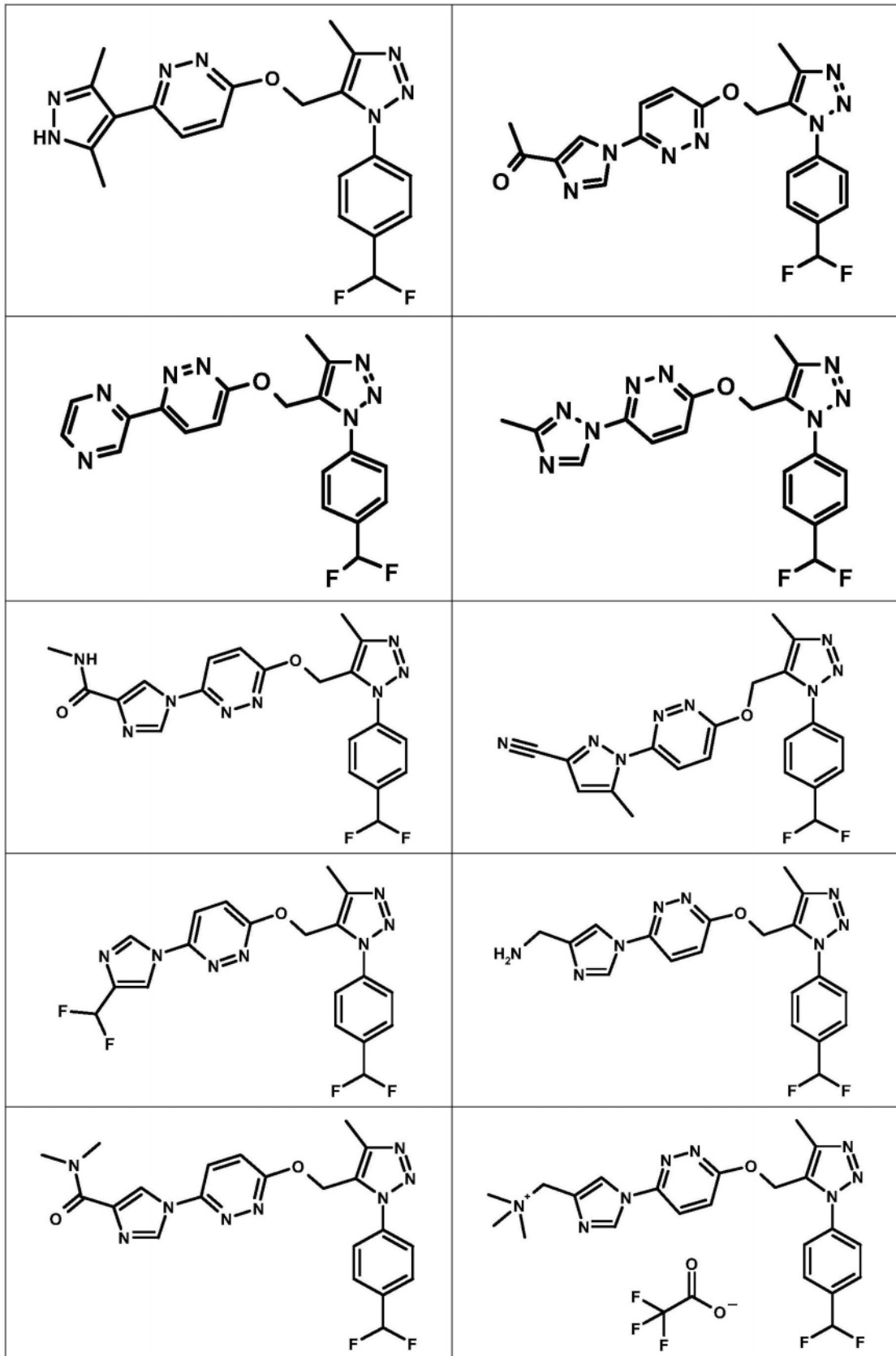
R^3 选自自由H-和 H_3C -组成的组 R^{3b} 。

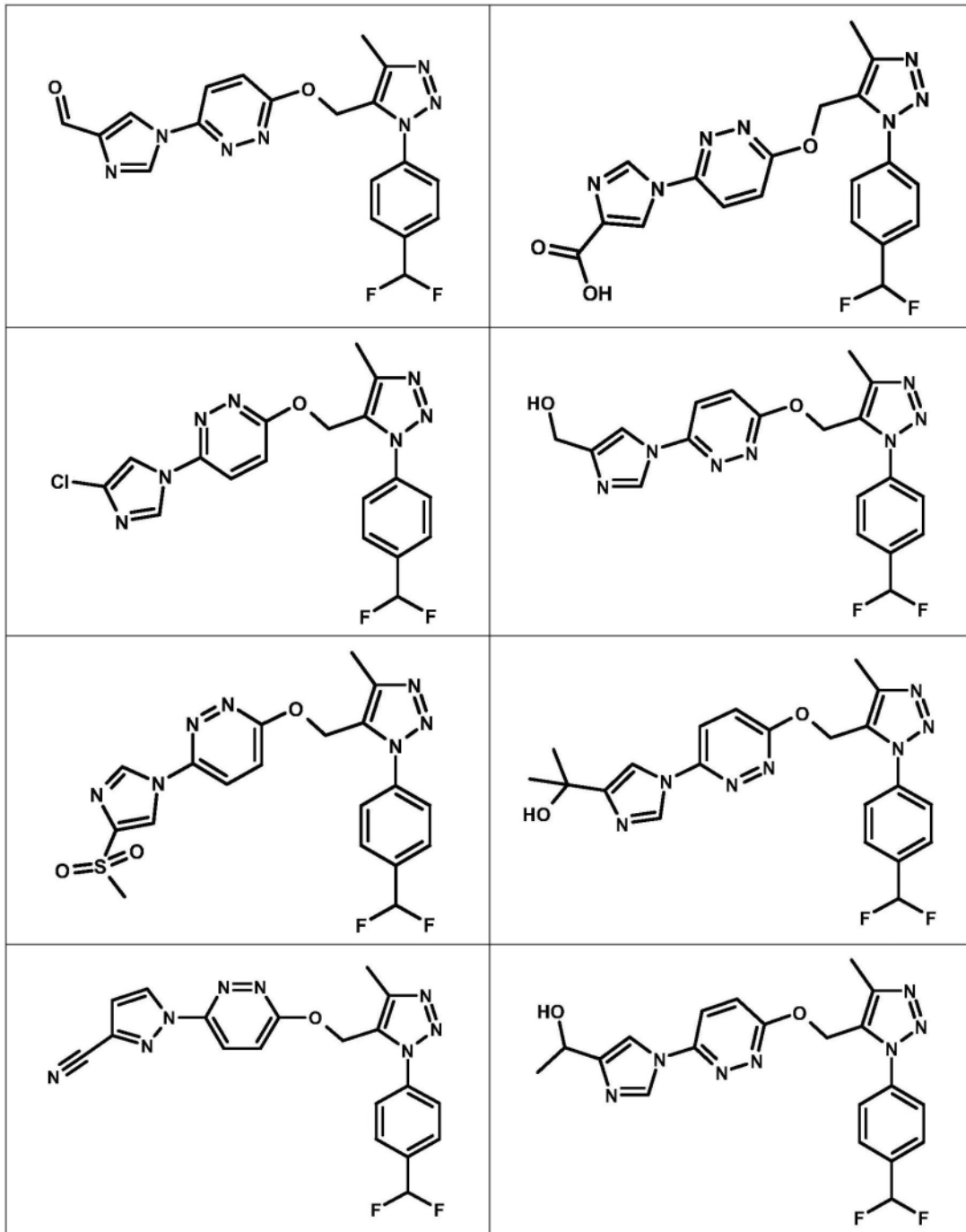
7. 选自以下的化合物:

结构	结构
	
	









8. 权利要求7所述的化合物中任何一种的药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备含有 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体调节剂中的用途。

10. 药物组合物,其包含根据权利要求1至7中任一项所述的至少一种化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求10所述的药物组合物在制备用于预防或治疗唐氏综合征、神经纤维瘤病I型、肌萎缩侧索硬化、神经精神疾病、恶病质、体重减轻、肌肉萎缩或疼痛症的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疼痛症为神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、

眼痛、炎症引起的疼痛、骨折引起的疼痛、痛觉过敏、疱疹相关性疼痛、卒中后疼痛、缺血后疼痛、慢性头痛、偏头痛、紧张性头痛、幻肢痛、内脏痛或皮肤痛。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述肌肉骨骼疼痛为纤维肌痛。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中所述炎症引起的疼痛为骨关节炎疼痛或类风湿性关节炎疼痛。

15. 根据权利要求12所述的用途,其中所述神经病理性疼痛为HIV相关的神经病理性疼痛或糖尿病神经病理性疼痛。

16. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疼痛症为慢性疼痛。

17. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疼痛症为伤害性疼痛。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述伤害性疼痛为术后疼痛或烧伤疼痛。

19. 根据权利要求11所述的用途,其中所述神经精神疾病为急性神经病症、慢性神经病症、认知障碍、阿尔茨海默病、记忆障碍、术后认知减退、睡眠障碍、昼夜节律障碍、AIDS引起的痴呆、精神病性障碍、焦虑性障碍、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性障碍、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷障碍、多发梗死性痴呆、心境障碍、注意缺陷多动障碍、卒中、注意力障碍、进食障碍、厌食症或创伤性神经损伤。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为物质所致精神病性障碍。

21. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为精神病。

22. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为精神分裂症、与精神分裂症相关的阳性、阴性和/或认知症状、双相障碍、自闭症或抑郁症。

23. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为重性抑郁障碍。

24. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为与精神分裂症相关的认知损害。

25. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为创伤性脑损伤后恢复。

26. 根据权利要求19所述的用途,其中所述神经精神疾病为神经性厌食症。

27. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其盐或根据权利要求10所述的药物组合物在制备用于预防或治疗认知障碍、术后认知减退、阿尔茨海默病、精神分裂症、或与精神分裂症相关的阳性、阴性和/或认知症状的药物中的用途。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中所述认知障碍为与精神分裂症相关的认知损害、与唐氏综合征相关的认知缺陷、与自闭症相关的认知缺陷、与神经纤维瘤病I型相关的认知缺陷或卒中后认知缺陷。

作为GABA受体调节剂的二氟甲基-苯基三唑类

技术领域

[0001] 本发明涉及通式 (I) 的二氟甲基-苯基三唑类,其为含有 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的调节剂,可用于治疗中枢神经系统疾病及其它疾病。此外,本发明涉及用于制备药物组合物的方法,以及用于制造本发明的化合物的方法。

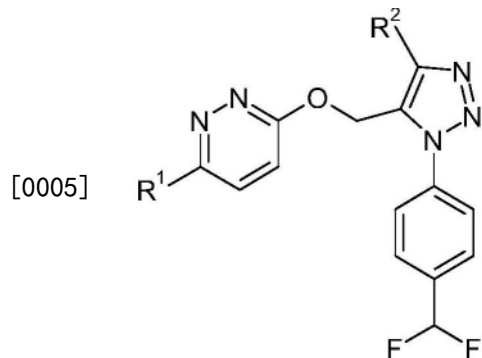
背景技术

[0002] 文献中已经提出GABA_A $\alpha 5$ 亚基代表用于治疗中枢神经系统的各种疾病和病症的治疗靶点,且已在作为治疗靶点的GABA_A $\alpha 5$ 亚基与各种神经病症、昼夜节律障碍、疼痛症之间建立了联系,并且特别预期能够调节含有 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的化合物是用于治疗例如认知障碍、阿尔茨海默病、精神分裂症、与精神分裂症相关的阳性、阴性和/或认知症状、与精神分裂症相关的认知损害以及与唐氏综合征、与自闭症、与神经纤维瘤病I型相关的认知缺陷或卒中后认知缺陷的有用候选物(参见例如Neuroscience Letts. (2005) 81:108-13, Neuropsychobiology (2001) 43 (3) :141-44, Amer. J. Med. Genetics (2004) 131B:51-9, Autism (2007) 11 (2) :135-47, Investigacion Clinica (2007) 48:529-41, Nature Neuroscience (2007) 10:411-13, Neuroscience Letts (2008) 433:22-7, Cell (2008) 135:549-60)。

[0003] 能够调节GABA_A受体复合物的异噁唑衍生物从例如WO 2007/039389、WO 2007/042420、WO 2007/054444、WO 2007/071598、WO 2007/074078、WO 2007/074089、WO 2007/137954、WO 2009/000662、WO 2009/071464、WO 2009/071476、WO 2009/071477、WO 2010/097368、WO 2010/112475、WO 2010/125042、WO 2010/127968、WO 2010/127974、WO 2010/127975、WO 2010/127976、WO 2010/127978、WO 2012/059482和WO 2018/104419已知。能够调节GABA_A受体复合物的苯基-三唑衍生物从例如WO 2012/062687、WO 2014/001281和WO 2014/001282已知。此外,WO 2007/140174、WO 2008/025539、WO 2008/025540、WO 2009/149795和WO 2011/020615描述了可用作NR1 H4 (FXR) 受体激动剂的杂环化合物,包括某些苯基三唑衍生物。在WO2012/133607中公开了作为PDE10a抑制剂的其它结构相关的化合物。

发明内容

[0004] 令人惊讶地,已经发现了通式 (I) 的苯基-三唑类,



[0006] 其中R¹是杂芳基,并且苯基带有二氟甲基,是就GABA_A5R结合性质而言具有改善的性质的GABA_A5R的优异负调节剂(即,GABA_Aα5亚基的负调节剂),其可理解为化合物用于疾病治疗的有效剂量较低,因此具有诸如副作用最小化的优点。此外,本发明的化合物具有优异的CNS渗透性,从脑室的流出率低,这对于意欲在CNS中起作用并具有高代谢稳定性的药物是必需的。此外,化合物对于细胞色素P450 3A4、2C8、2C9、2D6和2C19具有非常高的IC₅₀值。

[0007] 因此,本发明的一个方面涉及作为GABA_A5R的负调节剂的式(I)的化合物或其盐。

[0008] 本发明的另一方面涉及作为GABA_A5R的负调节剂式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其具有高GABA_A5R结合性质。

[0009] 本发明的另一方面涉及作为GABA_A5R的负调节剂的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其具有高GABA_A5R结合性质和优异的CNS渗透性,从脑室的流出率低,且具有高代谢稳定性和/或对细胞色素P450 3A4、2C8、2C9、2D6和2C19的非常高的IC₅₀值。

[0010] 在另一方面,本发明涉及药物组合物,其含有至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并且任选地含有一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

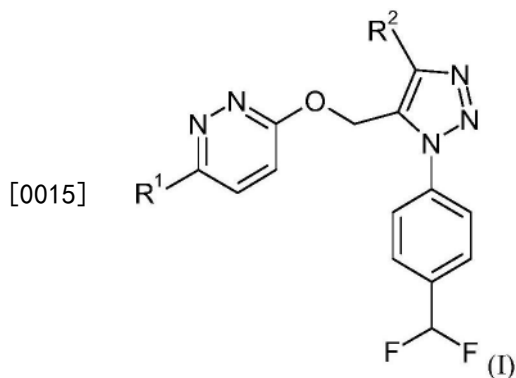
[0011] 本发明的另一方面涉及制造本发明的化合物的方法。

[0012] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于预防和/或治疗可受GABA_A5R的负调节影响的疾病或病症,如急性神经病症、慢性神经病症、认知障碍、阿尔茨海默病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症相关的阳性、阴性和/或认知症状、与精神分裂症相关的认知损害、双相障碍、自闭症、唐氏综合征、神经纤维瘤病I型、术后认知减退、睡眠障碍、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化、AIDS引起的痴呆、精神病性障碍、物质所致精神病性障碍、焦虑性障碍、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性障碍、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷障碍、多发梗死性痴呆、心境障碍、抑郁症、重性抑郁障碍、神经精神疾病、精神病、注意缺陷多动障碍、神经病理性疼痛、卒中、注意力障碍、进食障碍、厌食症、神经性厌食症、恶病质、体重减轻、肌肉萎缩、疼痛症、慢性疼痛、伤害性疼痛、术后疼痛、骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、肌肉骨骼疼痛、烧伤疼痛、眼痛、炎症引起的疼痛、骨折引起的疼痛、痛觉过敏、神经病理性疼痛、疱疹相关性疼痛、HIV相关的神经病理性疼痛、创伤性神经损伤、创伤性脑损伤后恢复、卒中后疼痛、缺血后疼痛、纤维肌痛、慢性头痛、偏头痛、紧张性头痛、糖尿病神经病理性疼痛、幻肢痛、内脏痛以及皮肤痛。

[0013] 直接根据前述和以下说明,本发明的其它目的对于技术人员将变得清楚。

具体实施方式

[0014] 在第一方面,本发明涉及通式(I)的化合物或其盐



[0016] 其中

[0017] R^1 选自由杂芳基组成的组 R^{1a} ,

[0018] 其中所述杂芳基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、H(O)C-、HOOC-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N-C_{1-5}$ -烷基-、 $(R^3)_3N^+$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)$ -、NC-、HO-、氧代、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-、卤素和咪唑基,并且

[0019] 其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N-C_{1-5}$ -烷基-、 $(R^3)_3N^+$ - C_{1-5} -烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)$ -、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-和咪唑基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:氧代、卤素、NC-和HO-,并且

[0020] 其中所述杂芳基为由5至10个环原子组成的单环或双环系统,其含有1至3个选自N、O或S(O)_r的杂原子,其中 $r=0,1$ 或 2 ,其中所述杂原子中的至少一个是芳族环的一部分;

[0021] R^2 选自由H-、卤素和 C_{1-3} -烷基-组成的组 R^{2a} ,

[0022] 其中上述 C_{1-3} -烷基-可任选地被1至7个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、NC-和HO-;

[0023] R^3 选自由H-和 C_{1-3} -烷基-组成的组 R^{3a} ,

[0024] 其中上述 C_{1-3} -烷基-可任选地被1-7个彼此独立地选自以下的取代基取代:卤素、NC-和HO-。

[0025] 除非另外说明,否则基团、残基和取代基,尤其是 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文和下文所定义。如果残基、取代基或基团在化合物中多次出现,则其可具有相同或不同的含义。下文将给出本发明的化合物的基团和取代基的一些优选含义。

[0026] 在本发明的另一实施方案中,

[0027] R^1 选自由芳族单环组成的组 R^{1b} ,所述芳族单环由5或6个环原子组成,其含有1至3个选自N和O的杂原子,

[0028] 其中上述芳族单环任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、H(O)C-、HOOC-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N-C_{1-5}$ -烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)$ -、NC-、HO-、氧代、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-、卤素和咪唑基,并且

[0029] 其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{1-5} -烷基-C(O)-、 C_{1-5} -烷基-0-C(O)-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N$ -、 $(R^3)_2N-C_{1-5}$ -烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)$ -、 C_{1-5} -烷基-S(O)-、 C_{1-5} -烷基-S(O)₂-和咪唑基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:氧代、卤素、NC-和HO-。

[0030] 在本发明的另一实施方案中，

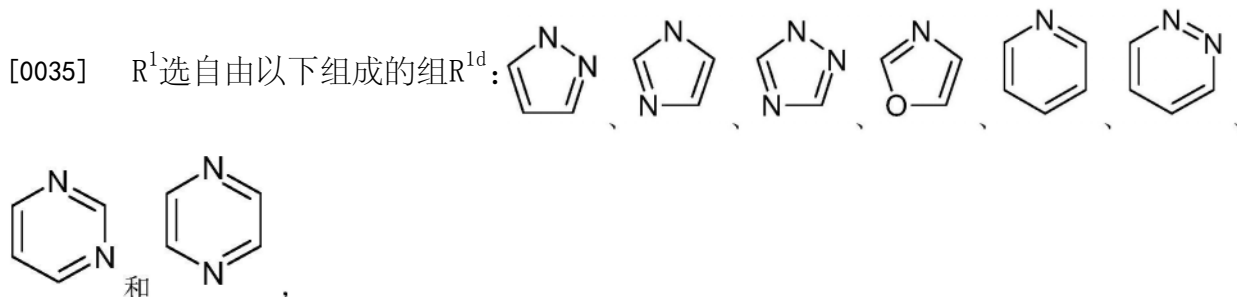
[0031] R^1 选自由芳族单环系统组成的组 R^{1c} ，所述芳族单环系统由5至6个环原子组成，其含有1至3个选自N、O的杂原子，

[0032] 其中所述芳族单环系统任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)-$ 、NC-和卤素，并且

[0033] 其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{3-6} -环烷基-和 $(R^3)_2N-C(O)-$ 基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代：卤素和NC-。

[0034] 在本发明的另一实施方案中，

[0035] R^1 选自由以下组成的组 R^{1d} ：



和

[0036] 其中上述芳族单环系统任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{3-6} -环烷基-、 $(R^3)_2N-C(O)-$ 、NC-和卤素，并且

[0037] 其中上述 C_{1-5} -烷基-、 C_{1-5} -烷基-0-、 C_{3-6} -环烷基-和 $(R^3)_2N-C(O)-$ 基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代：卤素和NC-。

[0038] 在本发明的另一实施方案中，

[0039] R^2 选自由 C_{1-3} -烷基-组成的组 R^{2b} ，

[0040] 其中上述 C_{1-3} -烷基-可任选地被1至7个彼此独立地选自以下的取代基取代：卤素、NC-和HO-。

[0041] 在本发明的另一实施方案中，

[0042] R^2 选自由 H_3C- 、 FH_2C- 、 F_2HC- 和 F_3C- 组成的组 R^{2c} 。

[0043] 在本发明的另一实施方案中，

[0044] R^2 选自由 H_3C- 组成的组 R^{2d} 。

[0045] 在本发明的另一实施方案中，

[0046] R^3 选自由H-和 H_3C- 组成的组 R^{3b} 。

[0047] 每个 R^{1x} 、 R^{2x} 和 R^{3x} 代表如上所述的相应取代基的特征性独立实施方案。因此，根据上述定义，本发明的第一方面的各个实施方案由术语(R^{1x} 、 R^{2x} 和 R^{3x})充分表征，其中对于每个指数x给出独立的数字，其范围是“a”至上述所给出的最高字母。参照上述定义，在指数x的完全排列的情况下由括号中的术语所描述的所有单独的实施方案都将包括在本发明中。

[0048] 下表1示出了被认为是优选的本发明的此类实施方案E-1至E-31。由表1最后一行中的条目代表的实施方案E-31是最优选的实施方案。

[0049] 表1：本发明的实施方案E-1至E-31

	R^{1x}	R^{2x}	R^{3x}		R^{1x}	R^{2x}	R^{3x}	
	E-1	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	E-17	R ^{1c}	R ^{2a}	R ^{3b}
	E-2	R ^{1a}	R ^{2b}	R ^{3a}	E-18	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3a}
	E-3	R ^{1a}	R ^{2b}	R ^{3b}	E-19	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}
[0050]	E-4	R ^{1a}	R ^{2c}	R ^{3a}	E-20	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3a}
	E-5	R ^{1a}	R ^{2c}	R ^{3b}	E-21	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}
	E-6	R ^{1a}	R ^{2d}	R ^{3a}	E-22	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3a}
	E-7	R ^{1a}	R ^{2d}	R ^{3b}	E-23	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}
	E-8	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{3a}	E-24	R ^{1d}	R ^{2a}	R ^{3a}
	E-9	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{3b}	E-25	R ^{1d}	R ^{2a}	R ^{3b}
	E-10	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3a}	E-26	R ^{1d}	R ^{2b}	R ^{3a}
	E-11	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	E-27	R ^{1d}	R ^{2b}	R ^{3b}
	E-12	R ^{1b}	R ^{2c}	R ^{3a}	E-28	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3a}
[0051]	E-13	R ^{1b}	R ^{2c}	R ^{3b}	E-29	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3b}
	E-14	R ^{1b}	R ^{2d}	R ^{3a}	E-30	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3a}
	E-15	R ^{1b}	R ^{2d}	R ^{3b}	E-31	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3b}
	E-16	R ^{1c}	R ^{2a}	R ^{3a}	-	-	-	-

[0052] 因此,例如E-5涵盖式(I)的化合物或其盐,

[0053] 其中

[0054] R¹选自由杂芳基组成的组R^{1a},

[0055] 其中所述杂芳基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:C₁₋₅-烷基-、C₁₋₅-烷基-0-、C₁₋₅-烷基-C(O)-、C₁₋₅-烷基-0-C(O)-、H(O)C-、HOOC-、C₃₋₆-环烷基-、(R³)₂N-、(R³)₂N-C₁₋₅-烷基-、(R³)₂N-C(O)-、NC-、HO-、氧代、C₁₋₅-烷基-S(O)-、C₁₋₅-烷基-S(O)₂-、卤素和咪唑基,并且

[0056] 其中上述C₁₋₅-烷基-、C₁₋₅-烷基-0-、C₁₋₅-烷基-C(O)-、C₁₋₅-烷基-0-C(O)-、C₃₋₆-环烷基-、(R³)₂N-、(R³)₂N-C₁₋₅-烷基-、(R³)₂N-C(O)-、C₁₋₅-烷基-S(O)-、C₁₋₅-烷基-S(O)₂-和咪唑基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:氧代、卤素、NC-和HO-,并且

[0057] 其中所述杂芳基为由5至10个环原子组成的单环或双环系统,其含有1至3个选自N、O或S(O)_r的杂原子,其中r=0、1或2,其中所述杂原子中的至少一个是芳族环的一部分;

[0058] R²选自由H₃C-、FH₂C-、F₂HC-和F₃C-组成的组R^{2c};

[0059] R³选自由H-和H₃C-组成的组R^{3b}。

[0060] 因此,例如E-15涵盖式(I)的化合物或其盐,

[0061] 其中R¹选自由芳族单环组成的组R^{1b},所述芳族单环由5或6个环原子组成,其含有1至3个选自N和O的杂原子,

[0062] 其中上述芳族单环任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:C₁₋₅-烷基-、C₁₋₅-烷基-0-、C₁₋₅-烷基-C(O)-、C₁₋₅-烷基-0-C(O)-、H(O)C-、HOOC-、C₃₋₆-环烷基-、(R³)₂N-、(R³)₂N-C₁₋₅-烷基-、(R³)₂N-C(O)-、NC-、HO-、氧代、C₁₋₅-烷基-S(O)-、C₁₋₅-烷基-S(O)₂-、卤素和咪唑基,并且

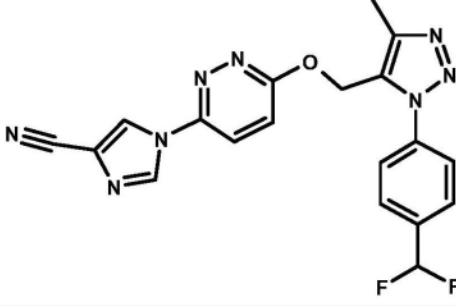
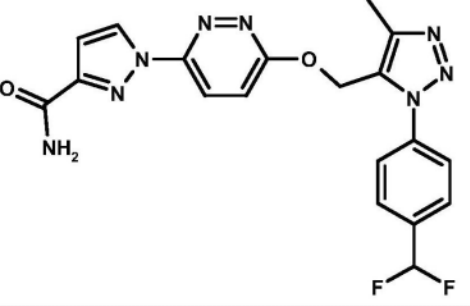
[0063] 其中上述C₁₋₅-烷基-、C₁₋₅-烷基-0-、C₁₋₅-烷基-C(O)-、C₁₋₅-烷基-0-C(O)-、C₃₋₆-环烷基-、(R³)₂N-、(R³)₂N-C₁₋₅-烷基-、(R³)₂N-C(O)-、C₁₋₅-烷基-S(O)-、C₁₋₅-烷基-S(O)₂-和咪唑基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:氧代、卤素、NC-和HO-;

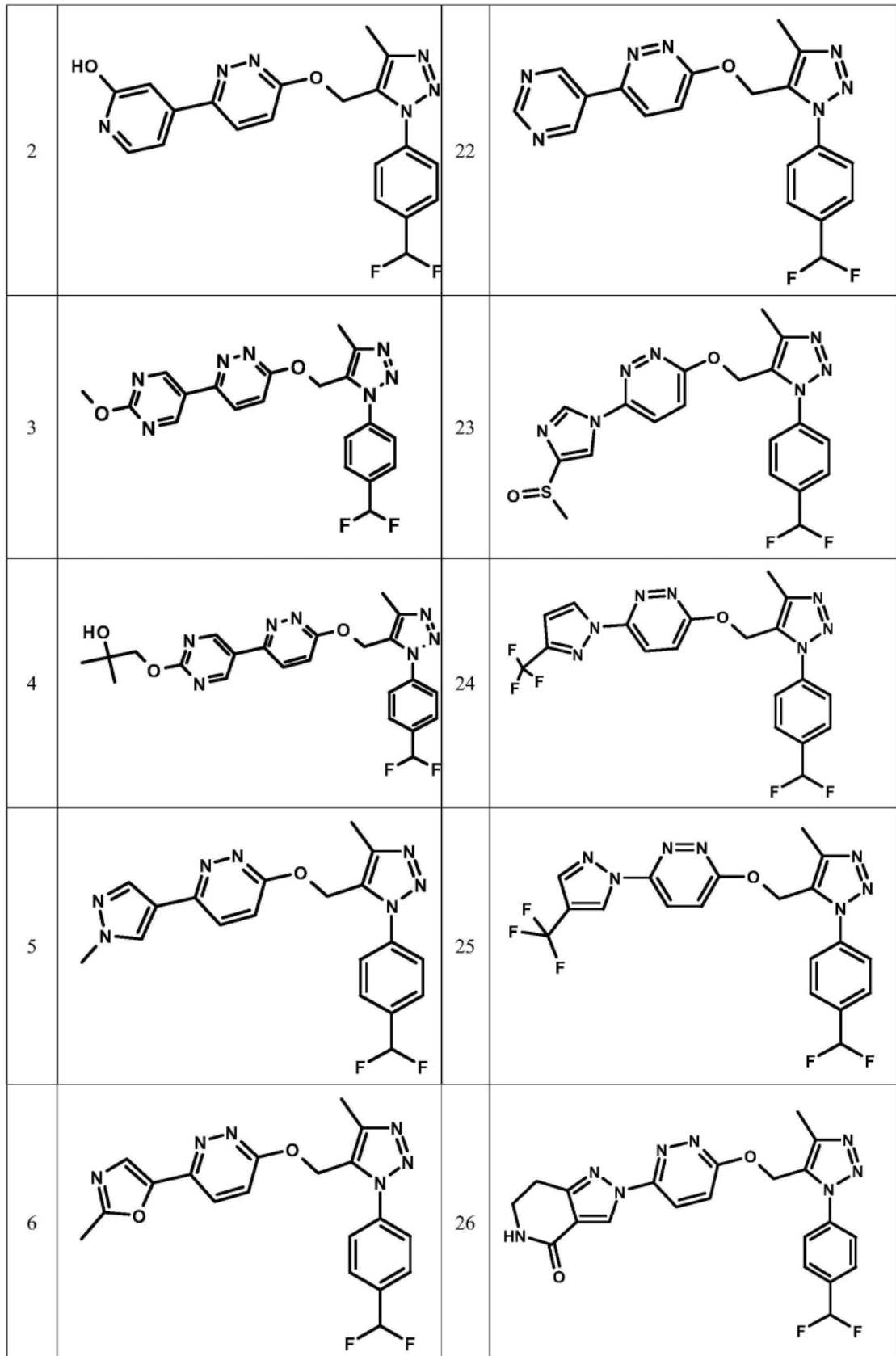
[0064] R²选自由H₃C-组成的组R^{2d};

[0065] R³选自由H-和H₃C-组成的组R^{3b}。

[0066] 进一步优选的是表2中列出的以下化合物或其盐:

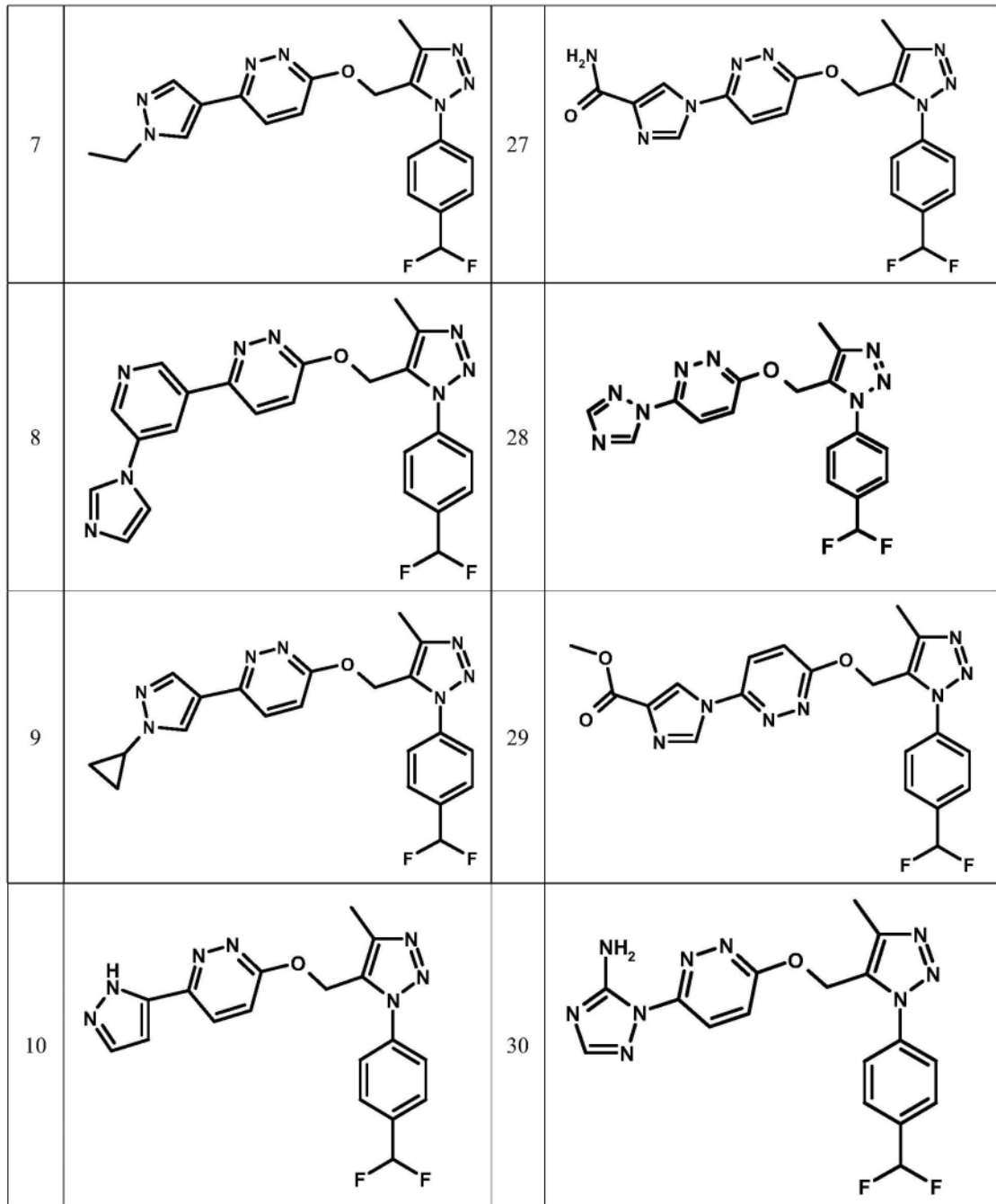
[0067]

实施例	结构	实施例	结构
1		21	

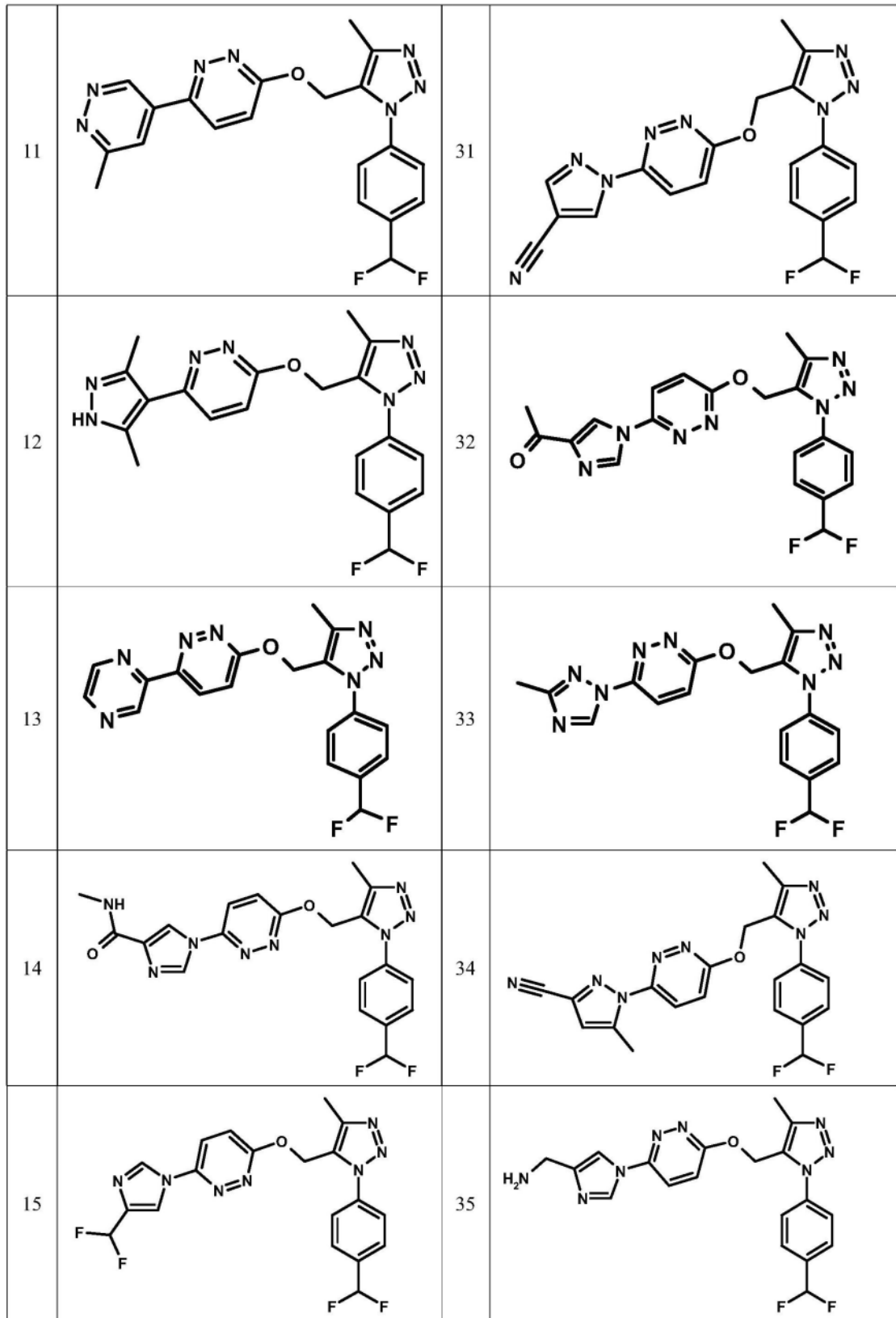


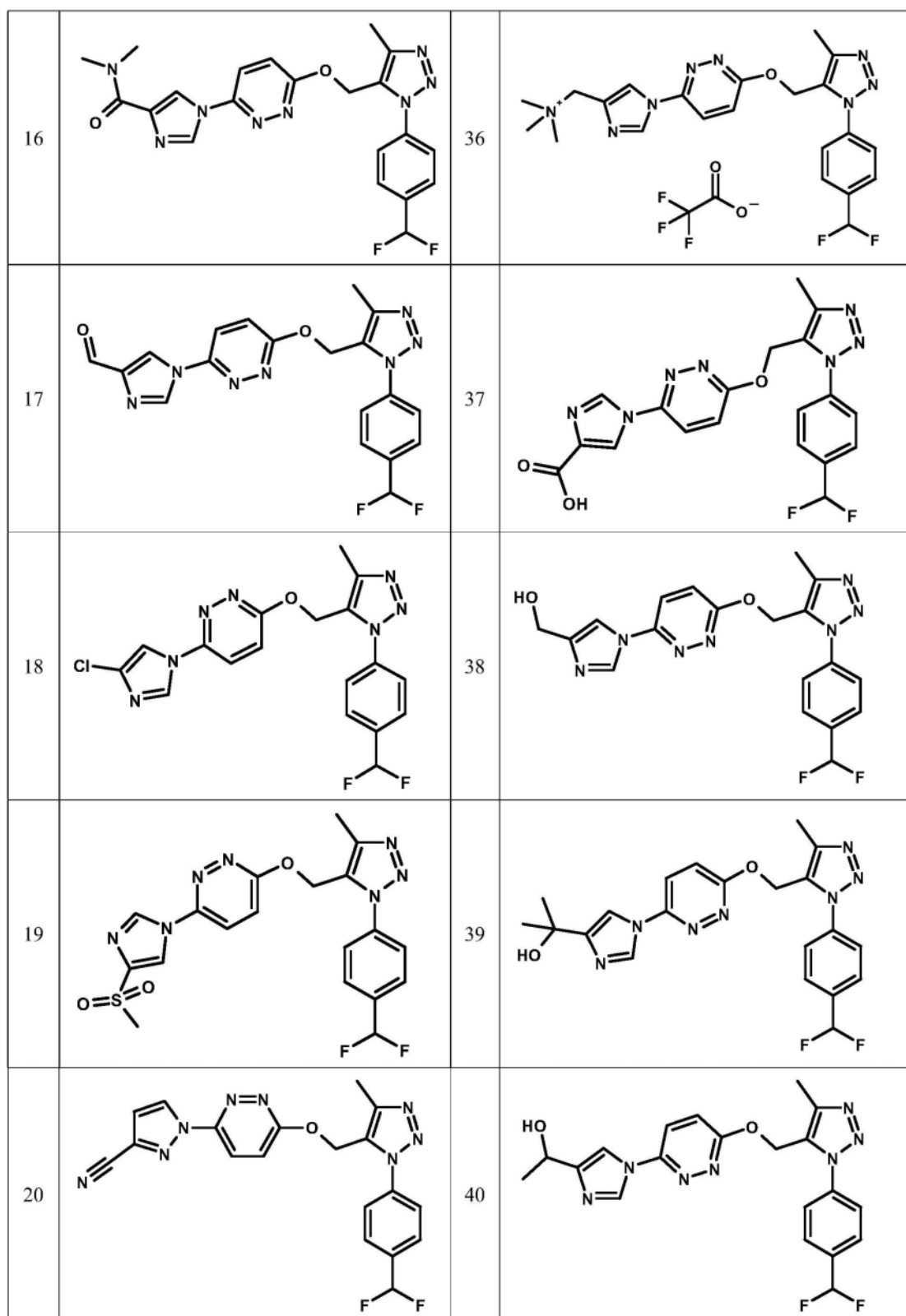
[0068]

[0069]



[0070]





[0072] 现在将更紧密地定义上文和下文用于描述本发明的化合物的一些术语。

[0073] 未在本文中具体定义的术语的含义应为本领域技术人员根据公开内容和上下文会给予其的。然而，如本说明书中所用，除非相反具体说明，否则以下术语具有所指明的含义并且遵守以下约定。

[0074] 在以下定义的基团、自由基或部分中，通常在基团之前具体说明碳原子数，例如，

C₁₋₆-烷基是指具有1-6个碳原子的烷基。通常,在诸如HO-、H₂N-、(O)S-、(O)₂S-、NC- (氰基)、HOOC-、F₃C-等的基团中,技术人员可以从基团本身的自由价了解与分子的自由基连接点。对于包含两个或更多个子基团的组合基团,最后命名的子基团是自由基连接点,例如,取代基“芳基-C₁₋₃-烷基-”是指连接至C₁₋₃-烷基的芳基,所述C₁₋₃-烷基-与所述取代基与之连接的核或基团连接。

[0075] 通常,除非另外指明,否则给定残基与另一基团的连接位点应是可变的,即,在残基内的任何带有要被替换的氢的原子均可与所连接基团的连接点。

[0076] 在本发明的化合物以化学名称及化学式的形式描述的情况下,在有任何分歧的情况下,以化学式为准。

[0077] 除非具体指明,否则在整个说明书和所附的权利要求书中,给定的化学式或化学名称应涵盖互变异构体以及所有的立体、光学和几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体,以及单独的对映异构体的不同比例的混合物、非对映异构体的混合物或前述任何形式(其中存在异构体和对映异构体)的混合物,以及其盐(包括其药学上可接受的盐)及其溶剂化物(如水合物,包括游离化合物的溶剂化物或所述化合物的盐的溶剂化物)。

[0078] 短语“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,并且具有合理的效益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0079] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于,碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐;等等。例如,此类盐包括来自以下的盐:苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、龙胆酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基苯磺酸、磷酸、水杨酸、琥珀酸、硫酸和酒石酸。

[0080] 可以与来自氨、L-精氨酸、钙、2,2'-亚氨基双乙醇、L-赖氨酸、镁、N-甲基-D-葡萄糖胺、钾、钠和三(羟甲基)氨基甲烷的阳离子形成其它药学上可接受的盐。

[0081] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法,从含有碱性部分或酸性部分的母体化合物合成。通常,可以通过在水中或者在诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物的有机稀释剂中,使游离酸或碱形式的这些化合物与足量的适当碱或酸发生反应,而制备此类盐。除上述盐以外的其他酸的盐(其例如可用于纯化或分离本发明的化合物)(例如三氟乙酸盐)也构成本发明的一部分。

[0082] 如本文所用,术语“取代”是指指定原子上的任何一个或多个氢被来自指定基团的选择替代,前提是不超过指定原子的有效价数,并且取代产生稳定的化合物。

[0083] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指在指定的基团或部分中,存在1个、2个或更多个双键,优选1个或2个双键。优选地,如本文所用,术语“部分不饱和”不涵盖完全不饱和基团或部分。

[0084] 术语“卤素”通常是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0085] 单独或与另一自由基组合的术语“C_{1-n}-烷基”(其中n是2至n的整数)是指具有1至n个C原子的无环、饱和、支链或直链烷基。例如,术语C₁₋₅-烷基包括自由基H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C

$(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 。

[0086] 单独或与另一自由基组合的术语“ C_{3-n} -环烷基”（其中n是4至n的整数）是指具有3至n个C原子的环状、饱和、非支链烃基。例如，术语 C_{3-7} -环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0087] 如本文所用，单独或与另一自由基组合的术语“芳基”是指含有6个碳原子的碳环芳族单环基团，其可进一步稠合至可为芳族、饱和或不饱和的另一5或6元碳环基团。芳基包括但不限于苯基、茛满基、茛基、萘基、蒽基、菲基、四氢萘基和二氢萘基。

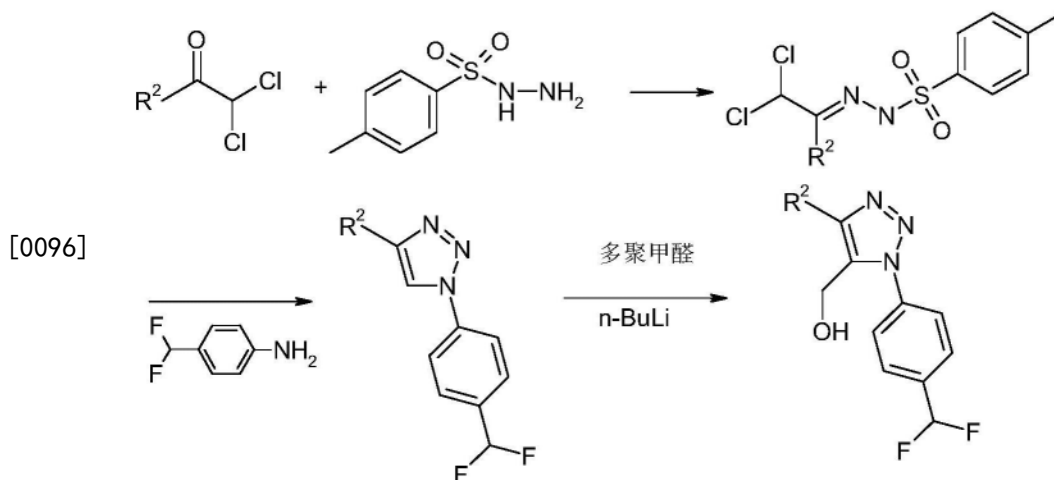
[0088] 术语“杂芳基”是指由5至10个环原子组成的单环或双环系统，其含有1至3个选自N、O或S(O)_r（其中r=0、1或2）的杂原子，其中杂原子中的至少一个是芳族环的一部分。术语“杂芳基”意为包括所有可能的异构形式。

[0089] 因此，术语“杂芳基”包括以下示例性结构，它们未描绘为自由基，因为只要保持适当的价数，每种形式都可通过共价键连接到任何原子上：

两种路线合成:

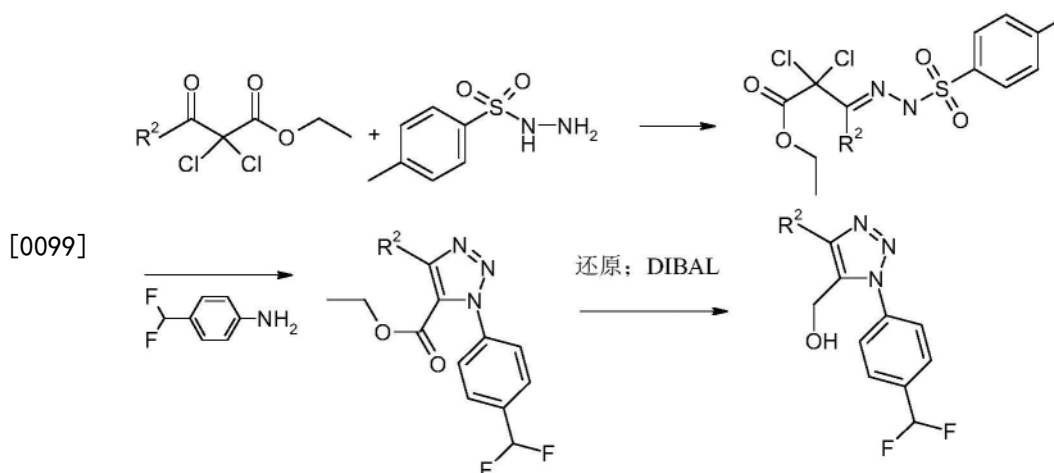
[0094] 路线1

[0095] 在标准条件下形成对甲苯磺酰脲后,加入苯胺并在对甲苯磺酰脲上进行亲核攻击,之后进行分子内环化和芳构化,形成期望的三唑。使用强碱使三唑去质子化,并由多聚甲醛捕获相应的阴离子,得到醇I。



[0097] 路线2

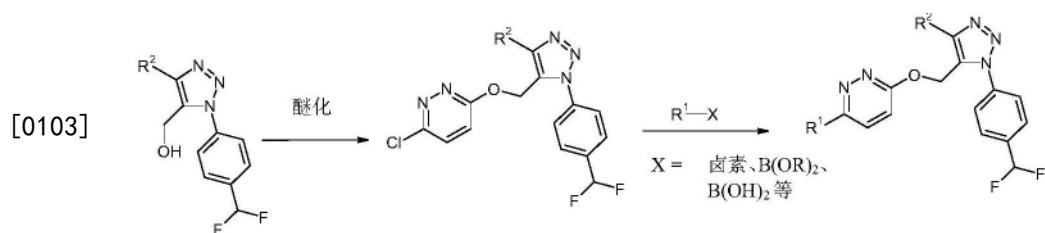
[0098] 在标准条件下形成对甲苯磺酰脲后,加入苯胺并在对甲苯磺酰脲上进行亲核攻击,之后进行分子内环化和芳构化,形成酯-三唑。然后还原酯-三唑,得到相应的醇I。



[0100] 已经从{1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲醇开始,通过路线3或路线4合成最终的分子。

[0101] 路线3

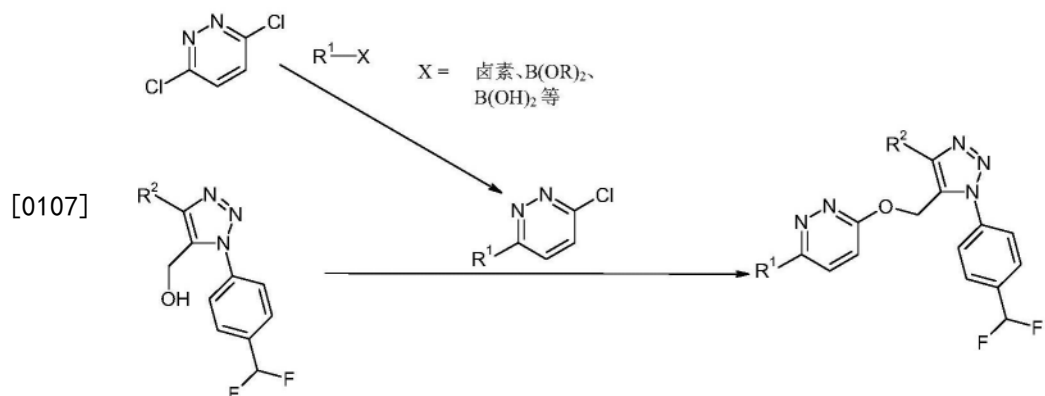
[0102] 用3,6-二氯吡嗪对{1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲醇进行处理,形成相应的氯化物,通过Suzuki偶联、Buchwald偶联或芳族亲核取代将其进一步官能化,提供期望的产物。



[0104] 路线4

[0105] 合成开始于通过Suzuki偶联、Buchwald偶联或芳族亲核取代,使用3,6-二氯吡嗪形成氯代中间体。

[0106] 随后在标准条件下与{1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲醇偶联,提供期望的产物。



[0108] 以下实施例旨在举例说明本发明,而不是限制本发明。术语“环境温度”和“室温”可互换使用,并且是指高于约20℃的温度。

[0109] 缩写:

[0110]

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Aq.	水溶液
°C	摄氏度
CH	环己烷
Conc.	浓缩
DAST	三氟化二乙氨基硫
DCC	<i>N,N'</i> -二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DIPE	二异丙醚
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
ESI-MS	电喷雾电离质谱法
EtOAc/EE	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	二乙醚
Ex	实施例
Eq	当量
h	小时
HATU	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯
HCl	盐酸
HPLC	高效液相色谱法
HCOOH	甲酸
L	升
MeOH	甲醇
NaHCO ₃	碳酸氢钠
min	分钟
mL	毫升
MTBE	叔丁基甲基醚
NaH	氢化钠
o/n	过夜
Pd/C	钯/活性炭
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苧基丙酮)二钯(II)

[0111]

Pd-PEPSSI	[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-咪唑-2-基]-二氯-(2-甲基-1-吡啶基)钯
PE	石油醚
Ra-Ni	雷尼(Raney)镍
RT	室温(约 20°C)
sat.	饱和
TBTU	苯并三唑基四甲基脲四氟硼酸酯
TEA	三乙胺
Tetrakis	四(三苯基膦)钯(0)
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	SiO ₂ 上薄层色谱法
XPhos	2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯

[0112] 分析型HPLC方法

[0113] 方法A

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% TFA)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

[0115] 分析柱:Sunfire (Waters) 2.5 μ m; 3.0x 30mm; 柱温: 60 $^{\circ}$ C

[0116] 方法B

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% TFA)	Vol% ACN (包含 0.08% TFA)	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

[0118] 分析柱:Sunfire C18 (Waters) 2.5 μ m; 3.0x 30mm; 柱温: 60 $^{\circ}$ C

[0119] 方法C

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% NH ₄ OH)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

[0121] 分析柱:XBridge C18 (Waters) 2.5 μ m; 3.0x 30mm; 柱温: 60 $^{\circ}$ C

[0122] 方法D

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% NH ₃)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

[0124] 分析柱:XBridge C18 (Waters) 2.5 μ m; 3.0x 30mm; 柱温: 60 $^{\circ}$ C

[0125] 方法E

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% TFA)	Vol% ACN (包含 0.08% TFA)	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

[0127] 分析柱:Sunfire C18 (Waters) 2.5 μ m; 3.0x 30mm; 柱温: 60 $^{\circ}$ C

[0128] 方法F

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% TFA)	Vol% ACN (包含 0.08% TFA)	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

[0129]

[0130] 分析柱:Sunfire C18(Waters)2.5 μ m;3.0x 30mm;柱温:60 $^{\circ}$ C

[0131] 方法G

时间(min)	Vol%水 (包含0.1% NH ₄ OH)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

[0133] 分析柱:XBridge C18(Waters)2.5 μ m;3.0x 30mm;柱温:60 $^{\circ}$ C

[0134] 方法H

时间(min)	Vol%水 (包含0.1% NH ₃)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

[0136] 分析柱:XBridge C18(Waters)2.5 μ m;3.0x 30mm;柱温:60 $^{\circ}$ C方法I

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% TFA)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	99	1	1.3
0.02	99	1	1.3
1.0	0	100	1.3
1.1	0	100	1.3
1.15	99	1	1.3
2.0	99	1	1.3

[0138] 分析柱:Sunfire C18 2.5 μ m 2.1x 30mm;柱温:60 $^{\circ}$ C

[0139] 方法J

时间(min)	Vol%水 (包含 0.1% TFA)	Vol% ACN	流速[mL/min]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5

[0141] 分析柱:Sunfire C18 2.5 μ m;3.0x 30mm;柱温:60 $^{\circ}$ C

[0142] 方法K

时间(min)	Vol% [H ₂ O 0,1% NH ₄ OH]	Vol% [乙腈]	流速[ml/min]
0.0	97	3	2.2
0.2	97	3	2.2
1.2	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.4	0	100	3.0

[0144] 分析柱:XBridge C18_3.0x 30mm,2.5 μ m;柱温:60 $^{\circ}$ C

[0145] 方法L

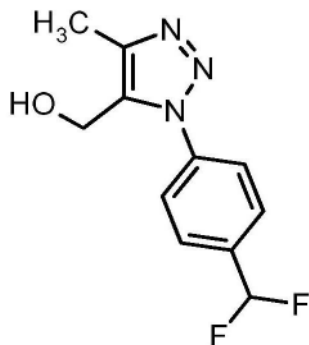
	梯度/溶剂 时间[min]	Vol% [H ₂ O,0.1% TFA]	Vol% [乙腈]	流速[ml/min]
[0146]	0.0	99	1	1.6
	0.02	99	1	1.6
	1.00	0	100	1.6
	1.10	0	100	1.6

[0147] 分析柱:Xbridge BEH C18,2.1x 30mm,1.7 μ m;柱温:60 $^{\circ}$ C

[0148] 起始化合物的制备

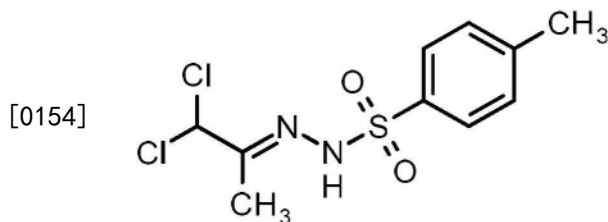
[0149] 实施例I-通用流程中的路线1

[0150] {1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲醇



[0152] 实施例I.1

[0153] N'-[1,1-二氯丙烷-2-亚基]-4-甲基苯-1-磺酰肼

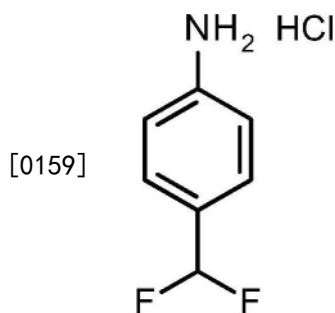


[0155] E/Z构型未知

[0156] 在室温下在25min内,向对甲苯磺酰肼(150.0g,781.3mmol)在iPrOH(3.00L)及乙酸(22.4mL,391mmol)中的悬浮液中滴加1,1-二氯丙酮(79.6mL,820mmol)。用环己烷(20mL)冲洗滴液漏斗,并用iPrOH(500mL)稀释悬浮液。搅拌18h之后,过滤悬浮液,并用环己烷(250mL)洗涤。在40 $^{\circ}$ C下干燥分离出的固体,得到187g产物。化合物未由MS表征,且未进一步纯化而用于后续步骤。

[0157] 实施例I.2

[0158] 4-(二氟甲基)苯胺盐酸盐



[0160] 向含1-二氟甲基-4-硝基苯(50.0g,288.8mmol)的乙酸乙酯(250mL)中添加钨/炭

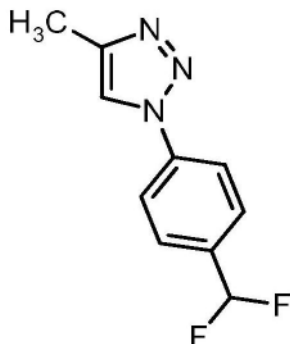
(10%, 0.5g)。在0℃下,在氢气气氛(1巴)下搅拌反应混合物22h。过滤混合物,并用乙酸乙酯(50mL)洗涤。在20min内,向滤液内滴加含HCl的二噁烷(80mL, 4mol/L, 320mmol)。将所得悬浮液在0℃下搅拌30min,然后过滤,并用乙酸乙酯(50mL)洗涤。在30℃下干燥分离出的固体,得到44.0g产物。

[0161] ESI-MS: 144.070 [M+H]⁺ + 极小信号。

[0162] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79-7.64 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.26-6.89 (t, J = 55.6Hz, 1H) -NH₂在谱图中不可见。

[0163] 实施例I.3

[0164] 1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑



[0166] 在5℃下在12min内,向4-(二氟甲基)苯胺盐酸盐(实施例I.2, 5.0g, 27.8mmol)和N'-[1,1-二氯丙烷-2-亚基]-4-甲基苯-1-磺酰肼(8.2g, 27.8mmol)在乙腈(23.75mL)和水(1.25mL)中的悬浮液中滴加吡啶(7.0mL, 86.7mmol)。在0℃下将混合物搅拌2h,之后在1h内升温至20℃。4h之后,加入水(30mL),并将混合物冷却至5℃。

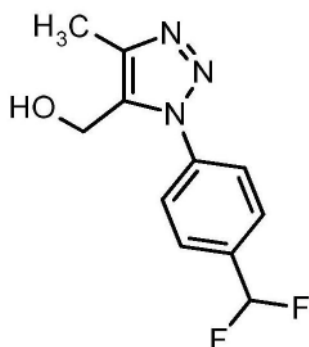
[0167] 搅拌35min之后,过滤悬浮液,并用乙腈(5mL)和水(10mL)的冷混合物洗涤。在40℃下干燥分离出的固体,得到4.1g产物。

[0168] ESI-MS: 210.110 [M+H]⁺

[0169] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.61 (s, 1H), 8.11-7.94 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.38-6.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)

[0170] 实施例I

[0171] {1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲醇



[0173] 在-70℃下在30min内,向带有搅拌棒的烧瓶中的1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑(实施例I.3, 15.8g, 75.5mmol)在无水THF中的悬浮液(300mL)中滴加含n-BuLi的己烷(51.4mL, 128.4mmol, 2.5M)。40min之后,加入多聚甲醛(13.6g, 151.1mmol),并除去冷却浴。在室温下19h之后,将反应混合物添加到水(100mL)与乙酸乙酯(200mL)的混合

物中。真空浓缩有机层。通过闪式硅胶柱色谱法纯化粗产物,得到12.8g产物。

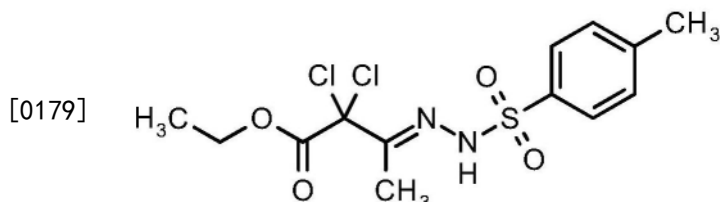
[0174] ESI-MS:240.050[M+H]⁺

[0175] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.00-7.68(m, 5H), 7.35-6.92(t, J=55.5Hz, 1H), , 5.53(t, J=5.4Hz, 1H), 4.52(d, J=5.3Hz, 1H), 4.59-4.41(m, 1H), 2.35(s, 4H)

[0176] 实施例I-通用流程中的路线2

[0177] 实施例I.4

[0178] 2,2-二氯-3-[(4-甲基苯磺酰氨基)亚氨基]丁酸乙酯

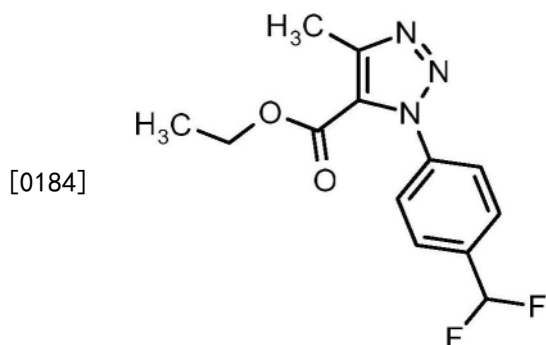


[0180] E/Z构型未知

[0181] 向对甲苯磺酰肼(25.0g, 134.2mmol)在iPrOH(100mL)中的悬浮液中滴加2,2-二氯-3-氧代丁酸乙酯(21.3mL, 141.0mmol)。在接种了产物并在20℃下搅拌2.5h之后,将悬浮液冷却至0℃(1h),之后过滤。干燥分离出的固体,得到39.5g产物。化合物未进行进一步纯化而用于下一步骤。

[0182] 实施例I.5

[0183] 1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯



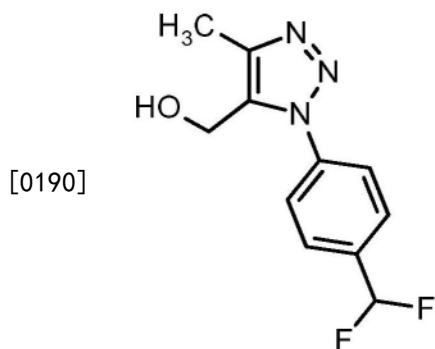
[0185] 在冰冷却下,向4-(二氟甲基)苯胺盐酸盐(实施例I.2, 10.0g, 55.5mmol)及2,2-二氯-3-[(4-甲基苯磺酰氨基)亚氨基]丁酸乙酯(实施例I.4, 21.0g, 57.0mmol)在iPrOH(400mL)中的悬浮液中加入三乙胺(32.0mL, 230.0mmol)。在室温下搅拌混合物22h。过滤橙色悬浮液,并将滤液真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(200mL)中。用1M HCl水溶液洗涤溶液三次(每次100mL)。有机层经Na₂SO₄干燥,并在过滤后浓缩。将残余物与硅胶(20g)和甲基环己烷(480mL)混合。在回流1h之后,过滤热悬浮液,并将滤液浓缩为黄色悬浮液。将悬浮液冷却至0℃。过滤悬浮液,并在40℃下干燥分离出的固体,得到12.2g产物。

[0186] ESI-MS:282.090[M+H]⁺

[0187] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.86-7.60(m, 4H), 7.33-6.98(t, J=56.0Hz, 1H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H)

[0188] 实施例I

[0189] {1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲醇



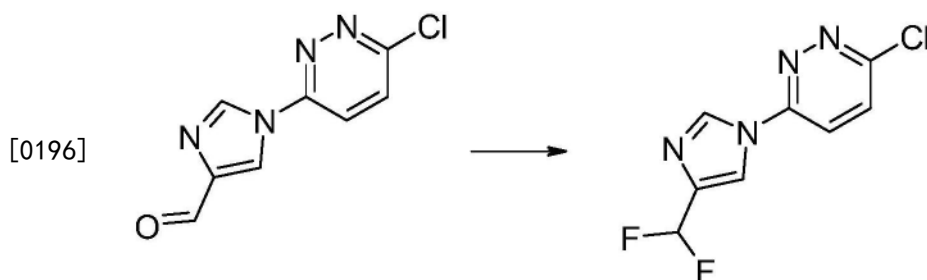
[0191] 在1h中,向1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸乙酯(15.5g, 55.1mmol) 在无水的THF(300mL)中的冷却(冰浴)溶液中滴加含1M DIBAL的CH₂Cl₂(121mL, 121.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物21.5h。加入水(1mL),并真空浓缩悬浮液。用乙酸乙酯(300mL)处理残余物,并用1M HCl水溶液洗涤所得混合物三次(每次100mL)。有机层经Na₂SO₄干燥,并过滤。真空蒸发滤液至干,得到12g产物。

[0192] ESI-MS: 240.050[M+H]⁺

[0193] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=8.00-7.68(m, 5H), 7.35-6.92(t, J=55.5Hz, 1H), , 5.53(t, J=5.4Hz, 1H), 4.52(d, J=5.3Hz, 1H), 4.59-4.41(m, 1H), 2.35(s, 4H)

[0194] 实施例II

[0195] 3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]吡嗪



[0197] 在冰浴冷却下,向含1-(6-氯吡嗪-3-基)-1H-咪唑-4-甲醛(实施例VII.1, 2.1g, 0.01mol)的200ml DCM中滴加三氟化二乙氨基硫(4.2ml, 0.03mol)。在室温(RT)下搅拌混合物4天,在冰水浴冷却下用冰水淬灭,并用NaHCO₃水溶液(aq.)中和。用DCM萃取水相。有机相经Na₂SO₄干燥,并去除溶剂。通过硅胶柱纯化残余物,得到1.2g产物。

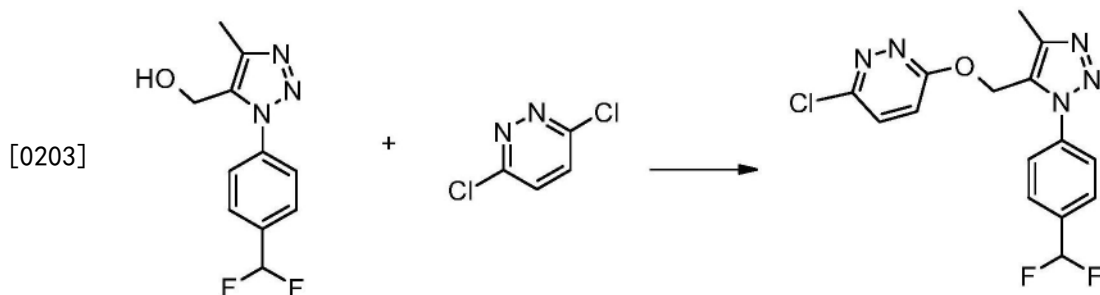
[0198] C₆H₄BrF₂N (M=231.00g/mol)

[0199] ESI-MS: 232[M+H]⁺

[0200] R_t(HPLC): 0.69min(方法K)

[0201] 实施例III.1

[0202] 3-氯-6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)吡嗪



[0204] 在冰冷却下,向含实施例I (1.00g, 4.18mmol)的2mL THF中加入氢化钠(273mg, 6.27mmol)。在0℃下搅拌反应混合物30min,之后加入3,6-二氯吡嗪(934mg, 6.27mmol)在2mL THF中的溶液,并在室温下搅拌过夜(o/n)。用水淬灭混合物,并用EE萃取产物。用水及盐水洗涤有机相,干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到1.25g产物。

[0205] $C_{15}H_{12}ClF_2N_5O$ ($M=351.74g/mol$)

[0206] ESI-MS: 352 [M+H]⁺

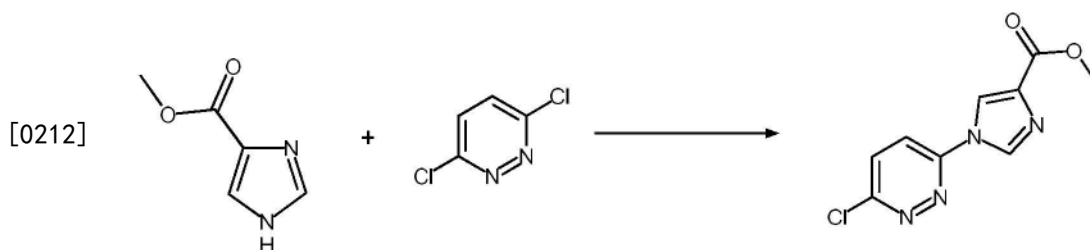
[0207] R_t (HPLC): 0.54min(方法L)

[0208] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例III.1)制备:

实施例	起始物料	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]
[0209] III.2	1.0 eq 	1.0 eq 		o/n RT	215 [M+H] ⁺	0.56 (方法 J)

[0210] 实施例IV

[0211] 1-(6-氯吡嗪-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯



[0213] 在0℃下,向含氢化钠(1.74g, 43.6mmol)的50mL DMF中加入1H-咪唑-4-甲酸甲酯(5.0g, 39.6mmol)。将反应混合物搅拌30min。在0℃下,向反应混合物中加入3,6-二氯吡嗪(5.9g, 39.6mmol)在30mL DMF中的溶液,并搅拌混合物20h以达到室温。在冰冷却下用水淬灭反应混合物,并将沉淀物过滤、洗涤并干燥,得到3.9g产物。

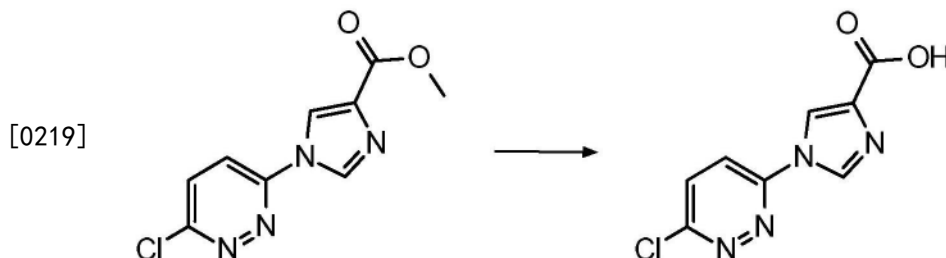
[0214] $C_9H_7ClN_4O_2$ ($M=238.63g/mol$)

[0215] ESI-MS: $239[M+H]^+$

[0216] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta=8.74(d, J=1.3Hz, 1H)$, $8.72(d, J=1.0Hz, 1H)$, $8.43(d, J=9.3Hz, 1H)$, $8.25(d, J=9.3Hz, 1H)$, $3.82(s, 3H)$

[0217] 实施例V

[0218] 1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸



[0220] 向含实施例IV (3.79g, 15.8mmol) 的100mL 1,4-二噁烷中加入1M NaOH (16mL, 16.0mmol), 并在室温下搅拌18h。用冰及1M HCl (16mL, 16.0mmol) 淬灭反应混合物。将沉淀物过滤、洗涤并干燥, 得到3.3g产物。

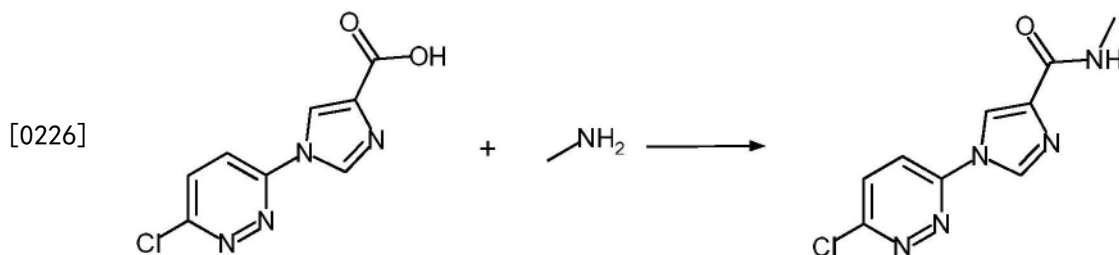
[0221] $C_8H_5ClN_4O_2$ ($M=224.60g/mol$)

[0222] ESI-MS: $225[M+H]^+$

[0223] R_t (HPLC): 0.58min (方法A)

[0224] 实施例VI.1

[0225] 1-(6-氯哒嗪-3-基)-N-甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺



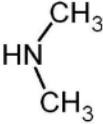
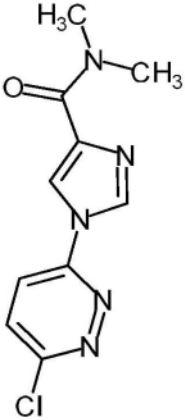
[0227] 向含实施例V (1.0g, 4.45mmol) 的5mL DMF中加入DIPEA (2.30mL, 13.4mmol) 及TBTU (1.43g, 4.45mmol), 并在室温下搅拌10min。加入甲胺 (2.23mL, 4.45mmol), 并在室温下搅拌反应混合物1h。用冰淬灭混合物, 并将沉淀物过滤、洗涤并干燥, 得到0.8g产物。

[0228] $C_9H_8ClN_5O$ ($M=237.65g/mol$)

[0229] ESI-MS: $238[M+H]^+$

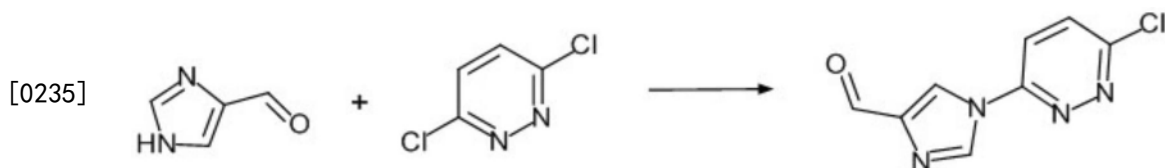
[0230] R_t (HPLC): 0.65min (方法A)

[0231] 以下化合物根据上述通用步骤 (实施例VI.1) 制备:

实施例	起始物料	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]
[0232] VI.2	 V			1 h RT	252 [M+H] ⁺	0.66 (方法 A)

[0233] 实施例VII.1

[0234] 1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-咪唑-4-甲醛



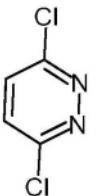
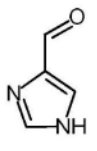
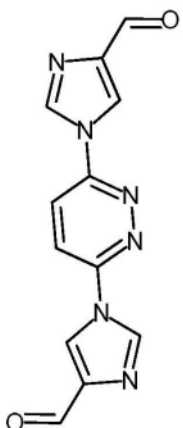
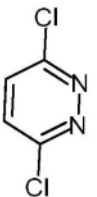
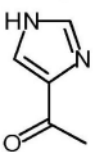
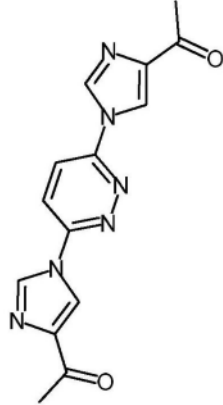
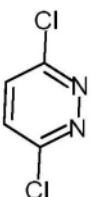
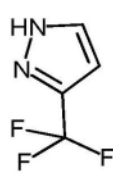
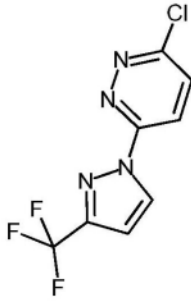
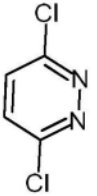
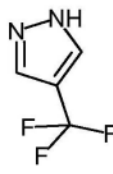
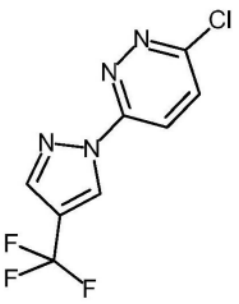
[0236] 向含1H-咪唑-4-甲醛(4.87g, 50.7mmol)的25mL DMF中加入3,6-二氯哒嗪(7.55g, 50.68mmol)及碳酸钠(14.0g, 101.4mmol),并在80℃下搅拌反应混合物18h。用水淬灭混合物,并将沉淀物过滤、洗涤并干燥,得到5.1g产物。

[0237] C₈H₅ClN₄O (M=208.60g/mol)

[0238] ESI-MS: 209[M+H]⁺

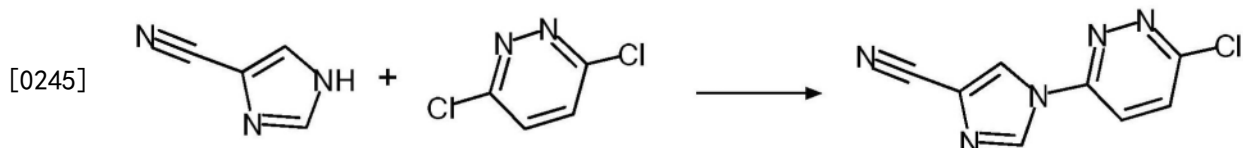
[0239] R_t (HPLC): 0.61min(方法A)

[0240] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例VII.1)制备:

实施例	起始物料	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min] 或 NMR 描述
VII.2		2 eq. 		48 h 50 °C	269 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.03 - 9.78 (m, 1H), 9.00 - 8.93 (m, 1H), 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H)
[0241] VII.3		2 eq. 		o/n 100°C	297 [M+H] ⁺	0.29 (方法 J)
VII.4				o/n 80°C	249 [M+H] ⁺	0.85 (方法 I)
[0242] VII.5				o/n RT	249 [M+H] ⁺	0.86 (方法 J)

[0243] 实施例VIII.1

[0244] 1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-咪唑-4-甲腈



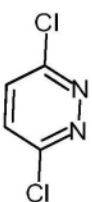
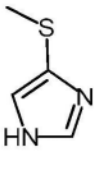
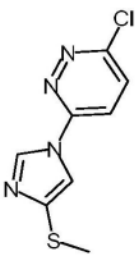
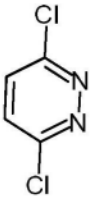
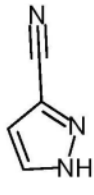
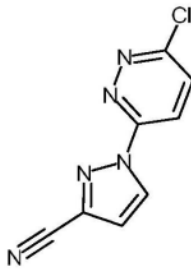
[0246] 向含1H-咪唑-4-甲腈(5.00g, 37.6mmol)的40mL DMSO中加入3,6-二氯哒嗪(5.60g, 37.6mmol)及碳酸钠(7.79g, 56.4mmol),并在室温下搅拌反应混合物18h。用水淬灭混合物,并过滤沉淀物。将残余物在EE中稀释,并用水萃取。有机相经MgSO₄干燥,过滤并去除溶剂。通过硅胶柱进行纯化,得到2.1g产物。

[0247] C₈H₄ClN₅ (M=205.60g/mol)

[0248] ESI-MS: 206[M+H]⁺

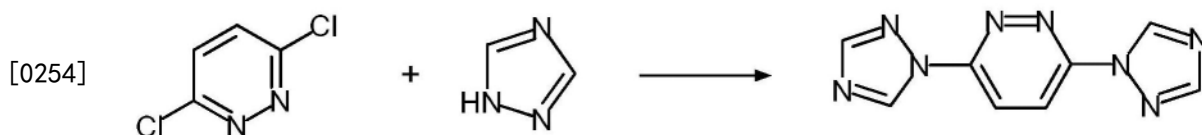
[0249] R_t (HPLC): 0.66min(方法L)

[0250] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例VIII.1)制备:

实施例	起始物料	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]
VIII.2 [0251]				o/n RT	227 [M+H] ⁺	0.48 (方法 J)
VIII.3				o/n RT	206 [M+H] ⁺	0.43 (方法 L)

[0252] 实施例IX.1

[0253] 3,6-双(1H-1,2,4-三唑-1-基)哒嗪



[0255] 向含3,6-二氯哒嗪(500mg, 3.36mmol)的5mL DMF中加入1H-1,2,4-三唑(460mg, 6.71mmol)及碳酸铯(2.41g, 7.38mmol),并在60°C下搅拌反应混合物18h。用水淬灭混合物,并将沉淀物过滤、洗涤并干燥,得到0.7g产物。

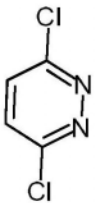
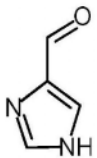
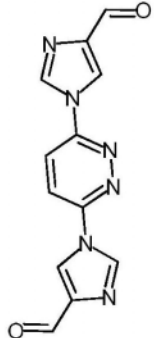
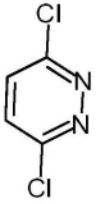
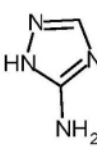
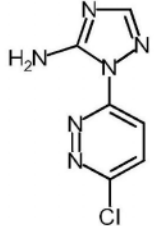
[0256] C₈H₆N₈ (M=214.19g/mol)

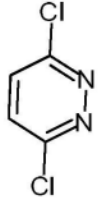
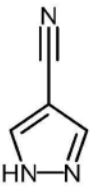
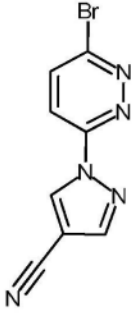
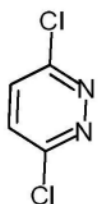
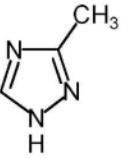
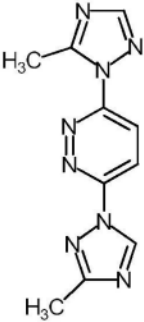
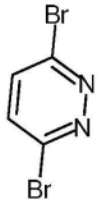
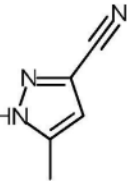
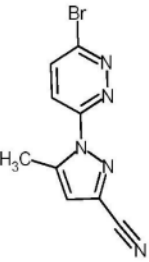
[0257] ESI-MS: 215[M+H]⁺

[0258] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.66(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.44(s, 1H)

[0259] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例IX.1)制备:

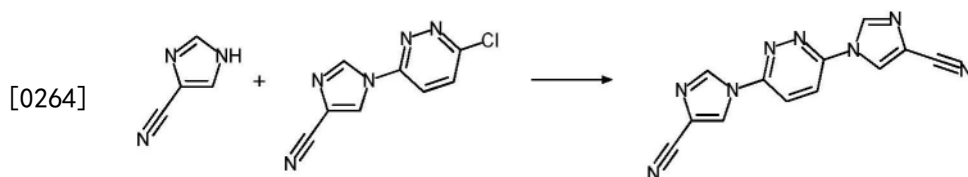
[0260]

实施例	起始物料	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min] 或 NMR 描述
IX.2				48 h 50 °C	269 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.03-9.78 (m, 1H), 9.00-8.93 (m, 1H), 8.92-8.84 (m, 1H), 8.69-8.59 (m, 1H)
IX.3				18 h RT		该中间体 不经进一步纯化 而直接用于下一步

IX.4				18 h RT	250 [M+H] ⁺	0.82 (方法 A)
IX.5				18 h RT	[M+H] ⁺	两种位置异构体的 混合物, 并且不经 进一步纯化 而直接用于下一步 0.31 70% + 0.33 30% (方法 L)
IX.6				18 h RT	264 [M+H] ⁺	0.93 (方法 A)

[0262] 实施例X.1

[0263] 1-[6-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-3-基]-1H-咪唑-4-甲腈



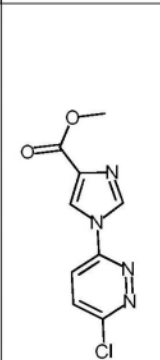
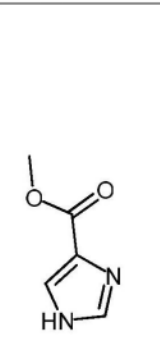
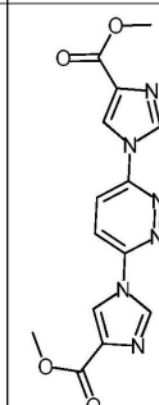
[0265] 向含1H-咪唑-4-甲腈(9.29g, 99.9mmol)的100mL DMF中加入实施例VIII.1(20.5g, 99.9mmol)及碳酸钠(41.4g, 299mmol),并在50℃下搅拌反应混合物18h。添加1H-咪唑-4-甲腈(5.00g, 53.7mmol),并在50℃下搅拌混合物3天。用水淬灭混合物,并过滤沉淀物,干燥后得到25.8g产物。

[0266] C₁₂H₆N₈ (M=262.23g/mol)

[0267] ESI-MS: 263[M+H]⁺

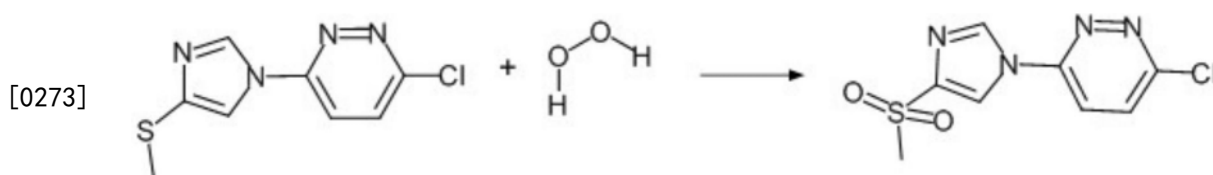
[0268] R_t (HPLC): 0.74min(方法A)

[0269] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例X.1)制备:

实施例	起始物料	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min] 或 NMR 描述
[0270] X.2				18 h 50°C	329 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.81-8.78 (m, 1H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.63-8.60 (宽 s, 1H)

[0271] 实施例XII

[0272] 3-氯-6-[4-甲磺酰基-1H-咪唑-1-基]吡嗪



[0274] 向含实施例VIII.2(100mg, 0.44mmol)的2mL乙酸中加入H₂O₂(35%)水溶液(379μL, 4.41mmol),并在室温下搅拌混合物过夜。用水淬灭反应混合物,并用DCM萃取。用盐水洗涤有机相,干燥并浓缩,得到87mg产物。

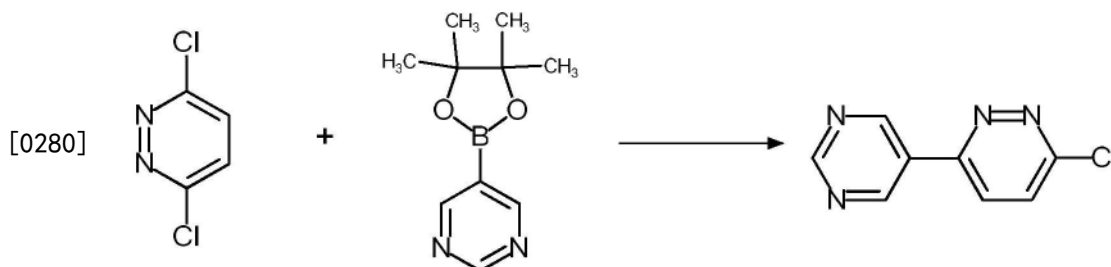
[0275] C₈H₇ClN₄O₂S (M=258.69g/mol)

[0276] ESI-MS: 259[M+H]⁺

[0277] R_t(HPLC): 0.39min(方法J)

[0278] 实施例XIII

[0279] 3-氯-6-(嘧啶-5-基)吡嗪



[0281] 在氩气下,向含3,6-二氯吡嗪(2.23g, 15.0mmol)的25mL 1,4-二噁烷中加入5-(4,

4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(3.29g,16.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(346mg,0.30mmol)及2M Na₂CO₃水溶液(7.5mL,15.0mmol),并在80℃下搅拌混合物2h。用水淬灭反应混合物,并用EE萃取。用盐水洗涤有机相,干燥并浓缩。通过硅胶柱进行纯化,得到442mg产物。

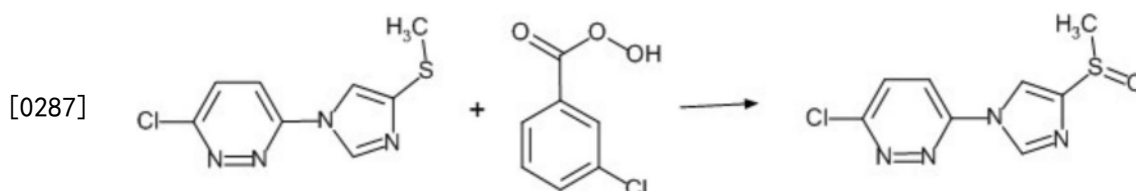
[0282] C₈H₅ClN₄ (M=192.60g/mol)

[0283] ESI-MS: 193[M+H]⁺

[0284] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 位移=9.51(s,2H),9.36(s,1H),8.52(d,J=9.0Hz,1H),8.17(d,J=9.0Hz,1H)

[0285] 实施例XIV

[0286] 3-氯-6-(4-甲亚磺酰基-1H-咪唑-1-基)吡嗪



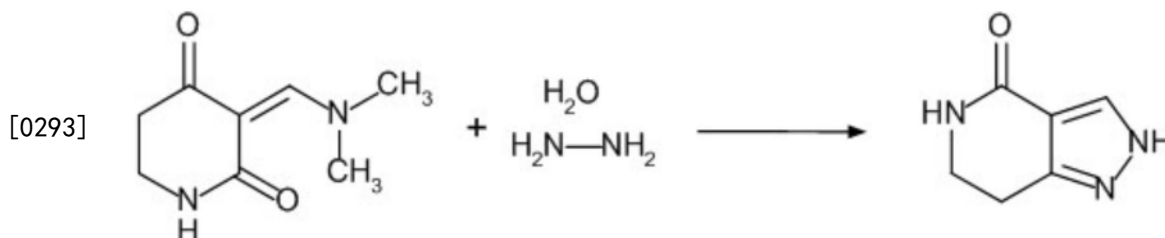
[0288] 向含实施例VIII.2(150mg,0.66mmol)的1mL DCM中加入3-氯苯-1-过氧甲酸(163mg,0.66mmol),并在室温下搅拌混合物过夜。浓缩反应混合物,并且不进一步纯化而使用。

[0289] C₈H₇ClN₄OS (M=242.69g/mol)

[0290] R_t(HPLC): 0.34min(方法J)

[0291] 实施例XV

[0292] 2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮



[0294] 向含(3Z)-3-[(二甲氨基)亚甲基]哌啶-2,4-二酮(1.49g,8.84mmol)的5mL乙醇中加入水合肼(0.64mL,13.3mmol),并将混合物在回流下搅拌过夜。浓缩反应混合物,并通过硅胶柱纯化,得到250mg产物。

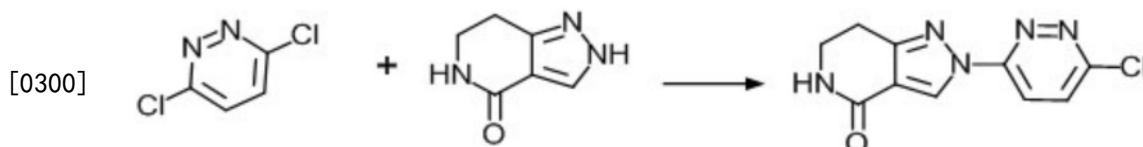
[0295] C₆H₇N₃O (M=137.14g/mol)

[0296] ESI-MS: 138[M+H]⁺

[0297] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=8.25(br s,1H),8.01(s,1H),7.96(s,1H),3.41(t,J=6.8Hz,2H),2.83(t,J=6.8Hz,2H)

[0298] 实施例XVI

[0299] 2-(6-氯吡嗪-3-基)-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮



[0301] 向含3,6-二氯哒嗪(50mg,0.33mmol)的1mL THF中加入实施例XV(103mg,0.75mmol)、叔丁醇钠(80mg,0.84mmol)和Pd-PEPSI(28mg,0.03mmol),并将反应混合物在120℃下搅拌过夜。用水淬灭反应混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到125mg产物。

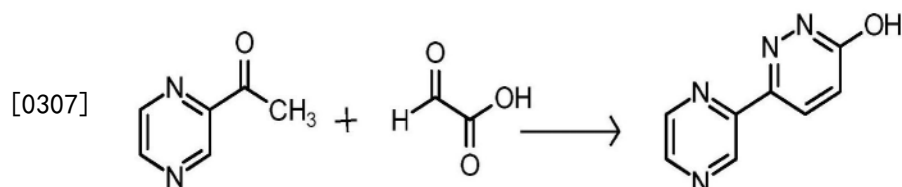
[0302] $C_{10}H_8ClN_5O$ ($M=249.66g/mol$)

[0303] ESI-MS: 250[M+H]⁺

[0304] R_t (HPLC): 0.32min(方法L)

[0305] 实施例XVII

[0306] 6-(吡嗪-2-基)哒嗪-3-醇



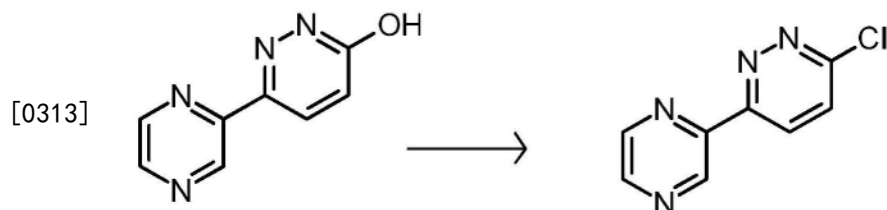
[0308] 在35℃下在2分钟内,向乙酰基吡嗪(2.0g,15.9mmol)和乙醛酸一水合物(1.54g,16.7mmol)在水(30mL)中的混合物中加入三乙胺(2.64mL,19.1mmol)。在40℃下40min后,将反应混合物冷却至-6℃,并在5℃下在2min内加入水合肼(1.8mL,23.8mmol)。1min之后,添加乙酸(2.7mL,47.6mmol),并将反应混合物在40min内加热至95℃。2h之后,将混合物缓慢冷却至2℃。过滤悬浮液,并用水洗涤两次。在50℃下干燥分离出的固体,得到2.2g产物。

[0309] MS:175.110[M+H]⁺

[0310] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=13.46$ (br s,1H),9.25(d,J=1.4Hz,1H),8.74-8.63(m,2H),8.21(d,J=9.9Hz,1H),7.07(d,J=9.9Hz,1H)

[0311] 实施例XVIII

[0312] 3-氯-6-(吡嗪-2-基)哒嗪



[0314] 将POCl₃(2.3mL,25.3mmol)添加到加热的6-(吡嗪-2-基)哒嗪-3-醇(实施例XVII,4.0g,23.0mmol)在二噁烷(36.0mL)及乙腈(4.0mL)中的混合物(70℃)中。将混合物在75℃下搅拌2.5h。在搅拌的同时,将热的反应混合物加入到冷却的水(80mL)中。用二噁烷(5.0mL)和乙腈(5.0mL)的混合物冲洗反应烧瓶,并将悬浮液在20℃下搅拌2.5h。过滤悬浮液,并用水洗涤。在50℃下干燥分离出的固体,得到4.0g产物。

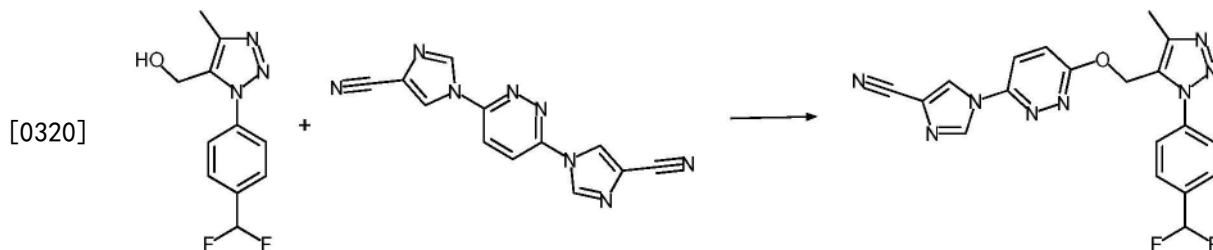
[0315] MS:193.080/195.040[M+H]⁺

[0316] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) $\delta=9.67$ (s,1H),8.86(s,2H),8.54(d,J=9.0Hz,1H),8.13(d,J=9.0Hz,1H)

[0317] 最终化合物的制备

[0318] 实施例1

[0319] 1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)哒嗪-3-基]-1H-咪唑-4-甲腈



[0321] 向含实施例I (20.03g, 83.74mmol) 的400mL ACN中加入碳酸铯 (30.01g, 92.12mmol) 和实施例X.1 (21.96g, 83.74mmol), 并将混合物在50℃下搅拌6h。用EE淬灭混合物, 并用水萃取两次。用20%KHSO₄水溶液萃取。用盐水洗涤有机相, 干燥并浓缩。过滤沉淀物, 用EE洗涤并干燥, 得到26.7g产物。

[0322] C₁₉H₁₄F₂N₈O (M=408.36g/mol)

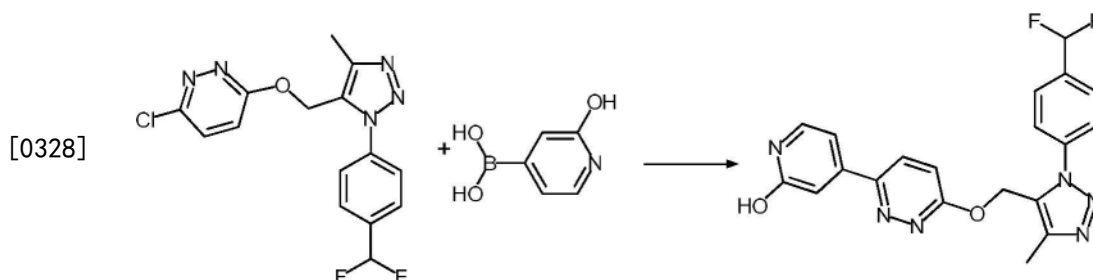
[0323] ESI-MS: 409 [M+H]⁺

[0324] R_t (HPLC): 0.90min (方法A)

[0325] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.91 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.72 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.30-6.97 (t, J=55, 6Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)

[0326] 实施例2

[0327] 4-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)吡啶-3-基]吡啶-2-醇



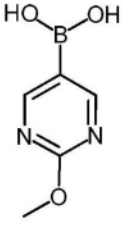
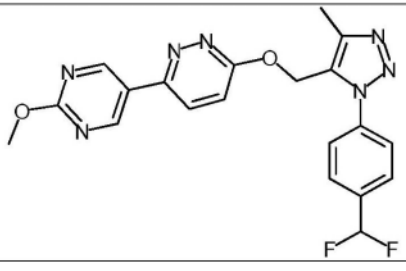
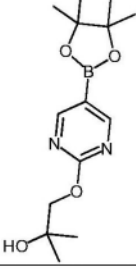
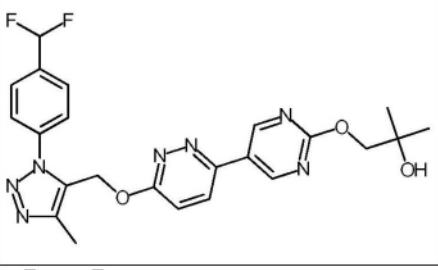
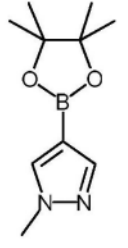
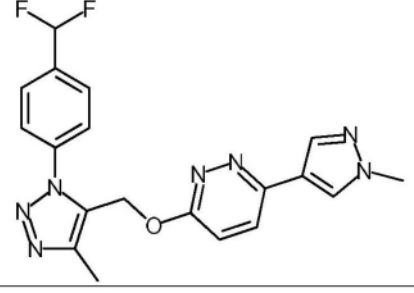
[0329] 在氩气下, 向(2-羟基吡啶-4-基)硼酸 (35mg, 0.150mmol) 中加入实施例III.1 (37mg, 0.100mmol) 在0.5mL甲醇中的溶液、1mL 1,4-二噁烷、2M碳酸钠水溶液 (0.10ml, 0.200mmol) 和Pd-PEPSSI (1.68mg, 0.002mmol), 并将反应混合物在120℃下搅拌2h。通过制备型HPLC纯化混合物, 得到4mg产物。

[0330] ESI-MS: 411 [M+H]⁺

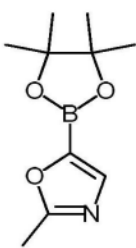
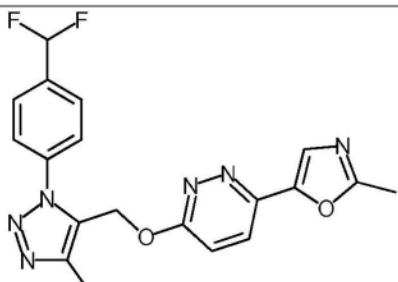
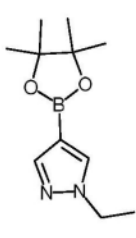
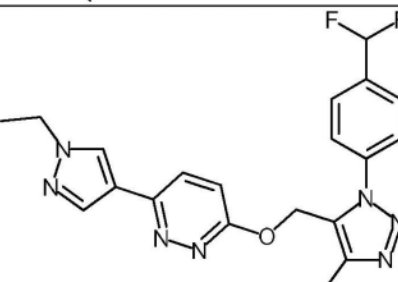
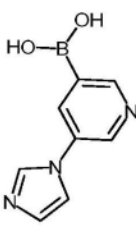
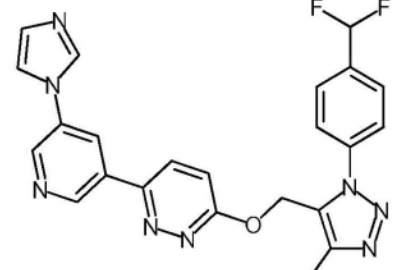
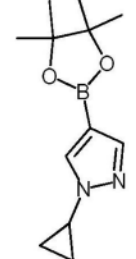
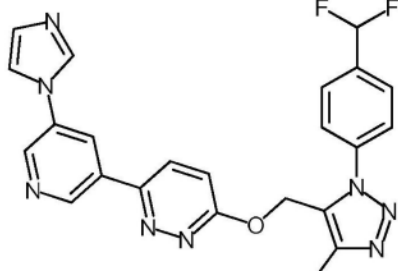
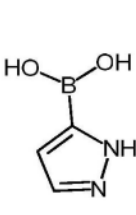
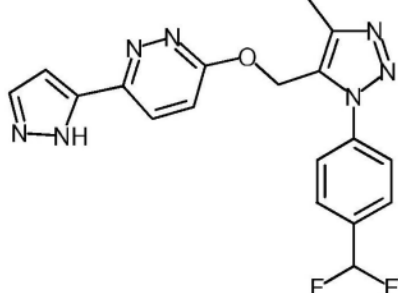
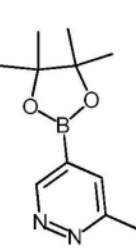
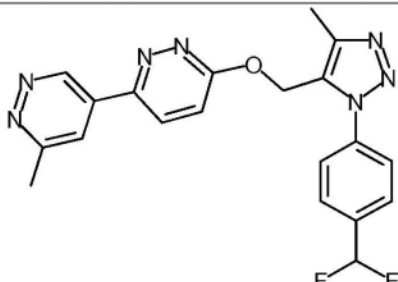
[0331] R_t (HPLC): 0.60min (方法B)

[0332] 以下化合物根据上述通用步骤 (实施例2) 制备:

[0333]

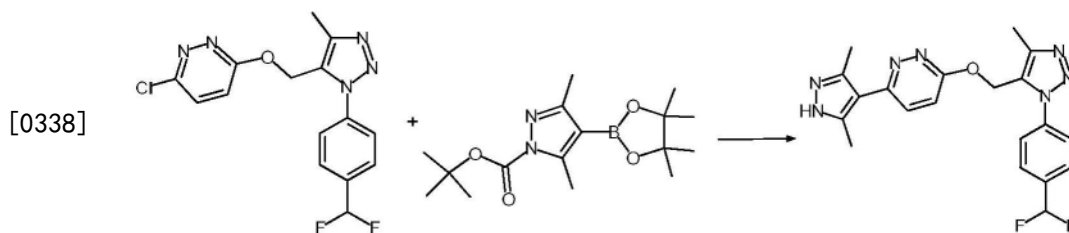
实施例	起始物料		结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]
3	III.1			2 h 120°C	426 [M+H] ⁺	0.73 (方法 B)
4	III.1			2 h 120°C	484 [M+H] ⁺	0.71 (方法 B)
5	III.1			2 h 120°C	398 [M+H] ⁺	0.64 (方法 B)

[0334]

6	III.1			2 h 120°C	399 [M+H] ⁺	0.70 (方法 B)
7	III.1			2 h 120°C	412 [M+H] ⁺	0.68 (方法 B)
8	III.1			2 h 120°C	461 [M+H] ⁺	0.51 (方法 B)
9	III.1			2 h 120°C	424 [M+H] ⁺	0.71 (方法 B)
10	III.1			30 min 120°C	384 [M+H] ⁺	0.62 (方法 D)
11	III.1			1 h 120°C	410 [M+H] ⁺	0.86 (方法 A)

[0336] 实施例12

[0337] 3-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪

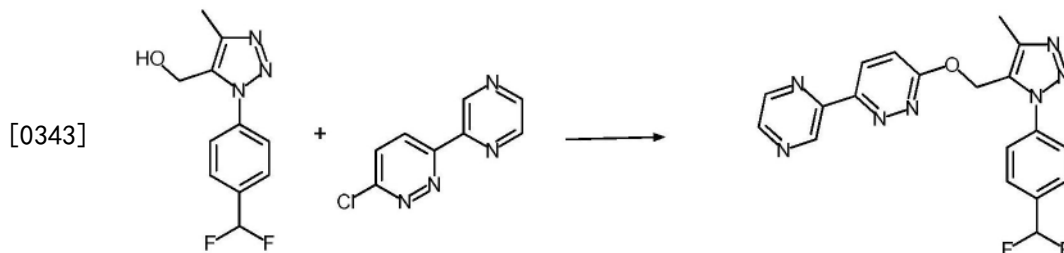


[0339] 在氩气下,向3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(48mg,0.150mmol)中加入实施例III.1(35mg,0.10mmol)在0.5mL甲醇中的溶液、1mL 1,4-二噁烷、2M碳酸钠水溶液(0.10ml,0.20mmol)和Pd-PEPPSI(0.84mg,0.001mmol),并将反应混合物在120℃下搅拌30min。蒸发反应混合物。用2mL TFA稀释残余物,并在室温下搅拌1h。通过制备型HPLC纯化混合物,得到29.8mg产物。

[0340] ESI-MS: 412[M+H]⁺

[0341] R_t(HPLC): 0.61min(方法E)

[0342] 实施例13



[0344] 在0℃下,向含实施例I(500mg,2.1mmol)和实施例XVIII(402.6mg,2.1mmol)的7.5mL NMP中滴加叔戊醇钠30%在Me-THF中的溶液(928μL,2.3mmol),并在室温下搅拌20min。加入7.5mL水,并在室温下搅拌30min。过滤悬浮液,并用5mL水洗涤两次,并在60℃下干燥残余物,得到717mg产物。

[0345] ESI-MS: 397[M+H]⁺

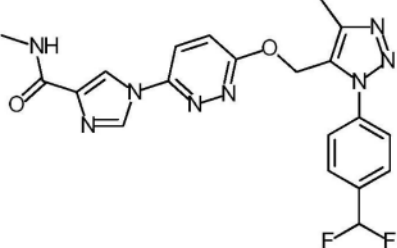
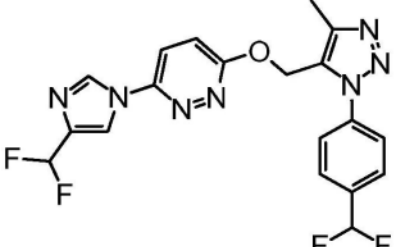
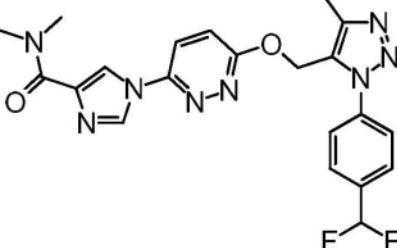
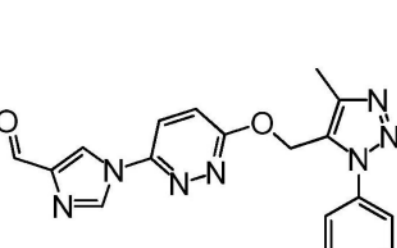
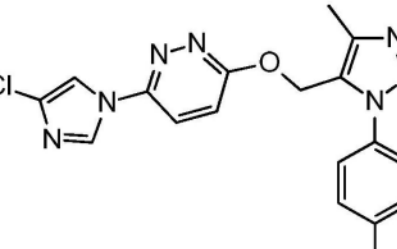
[0346] R_t(HPLC): 0.92min(方法C)

[0347] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.58(d, J=1.3Hz, 1H), 8.78(m, 2H), 8.40(d, J=9.3Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 4H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H), 7.32-6.95(t, J=55.6Hz, 1H), 5.73(s, 2H), 2.46(s, 3H)

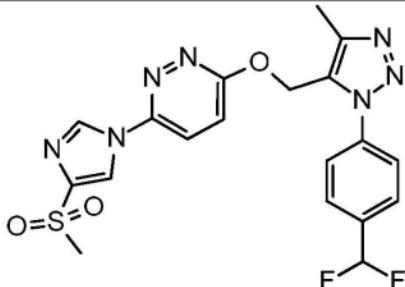
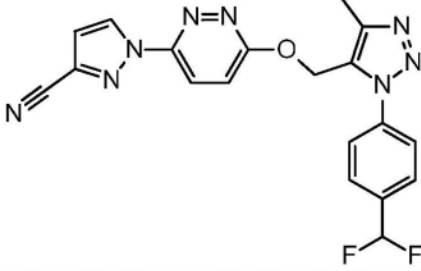
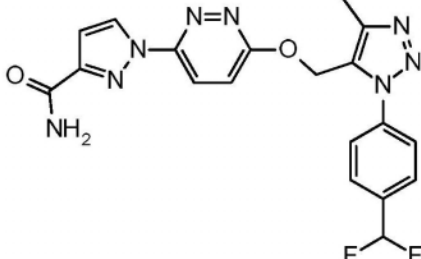
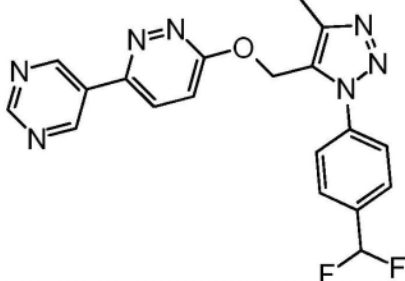
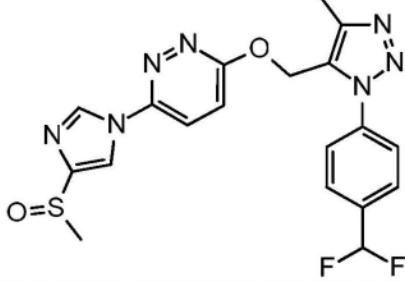
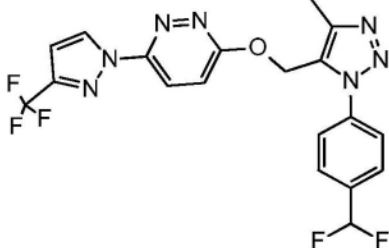
[0348] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例13)制备:

[0349]

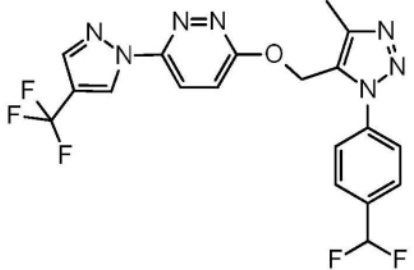
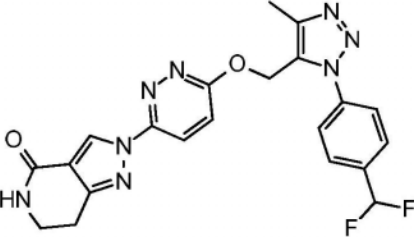
实施 例	起始物 料	结构	15 min RT 反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]

14	I	VI.1		DCM/DMF 1/1 1.1 eq. NaH 2 h RT	441 [M+H] ⁺	0.84 min (方法 A)
15	I	II.2		THF 2.0 eq. NaH 18 h RT	434 [M+H] ⁺	0.95 (方法 A)
16	I	VI.2		THF 1 h RT	455 [M+H] ⁺	0.85 (方法 A)
17	I	VII.2		THF/DMF 1.5 eq. NaH 18 h 90°C	412 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.87 (s, 1H), 8.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)
18	I	III.2		THF 1.7 eq. NaH 2 h 0°C	418 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)

[0350]

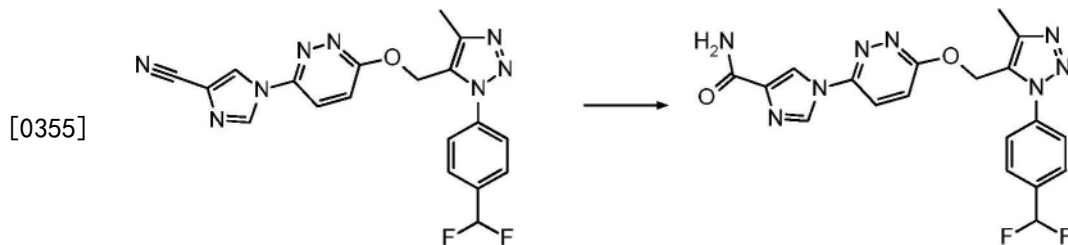
19	I	XII		1.5eq. NaH o/n RT	462 [M+H] ⁺	0.66 (方法 F)
20	I	VIII. 3		THF o/n RT	409 [M+H] ⁺	0.87 (方法 E)
21	I	VIII. 3		THF o/n RT	427 [M+H] ⁺	0.67 (方法 B)
22	I	XIII		THF 1 h RT	396 [M+H] ⁺	0.62 (方法 H)
23	I	XIV		o/n RT	446 [M+H] ⁺	0.6 (方法 J)
24	I	VII.4		THF o/n RT	452 [M+H] ⁺	0.94 (方法 H)

[0351]

[0352]	25	I VII.5		THF o/n RT	452 [M+H] ⁺	0.97 (方法 E)
	26	I XVI		THF o/n 75 °C	453 [M+H] ⁺	0.74 (方法 B)

[0353] 实施例27

[0354] 1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)咪唑-3-基]-1H-咪唑-4-甲酰胺



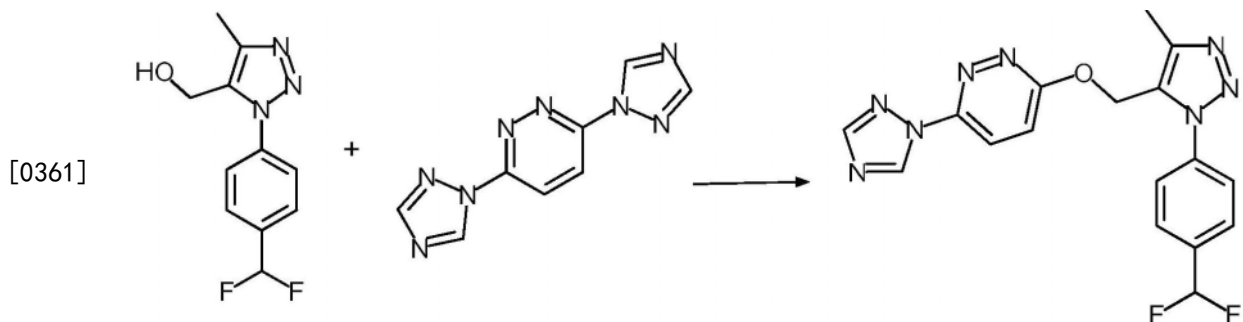
[0356] 向含实施例1 (20mg, 0.049mmol) 的1mL水中加入浓H₂SO₄ (2mL), 并在室温下搅拌18h. 用冰水和NaHCO₃淬灭混合物. 用EE萃取产物. 用水和盐水洗涤有机相, 干燥并浓缩. 通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到5mg产物.

[0357] ESI-MS: 427 [M+H]⁺

[0358] R_t (HPLC): 0.82min (方法A)

[0359] 实施例28

[0360] 3-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑



[0362] 向含实施例I (50mg, 0.21mmol) 的2mL ACN中加入碳酸铯 (204mg, 0.63mmol) 和实施例IX.1 (45mg, 0.21mmol), 并将混合物在80°C下搅拌18h. 浓缩反应混合物, 并通过硅胶柱纯化, 得到45mg产物.

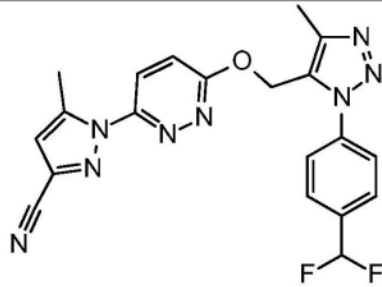
[0363] ESI-MS: 385 [M+H]⁺

[0364] R_t (HPLC): 0.90min(方法A)

[0365] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例27)制备:

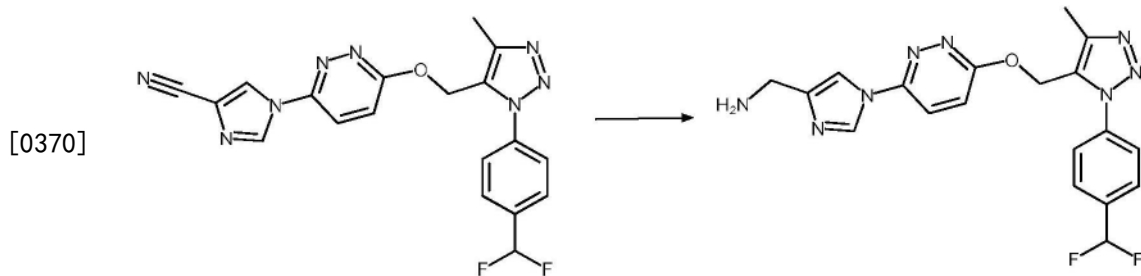
[0366]

实施例	起始物料	结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]
29	I X.2		DMF 72 h 50°C	442 [M+H] ⁺	0.90 (方法 A)
30	I IX.3		18 h 60°C	400 [M+H] ⁺	0.61 (方法 D)
31	I IX.4		18 h 60°C	409 [M+H] ⁺	0.82 (方法 B)
32	I VII.3		DMF o/n 90°C	426 [M+H] ⁺	0.65 (方法 F)
33	I IX.5		18 h 80°C	399 [M+H] ⁺	0.92 (方法 A)

[0367]	34	I	IX.6		18 h 60°C	423 [M+H] ⁺	0.82 (方法 G)
--------	----	---	------	---	-----------	------------------------	----------------

[0368] 实施例35

[0369] {1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)哒嗪-3-基]-1H-咪唑-4-基}甲胺



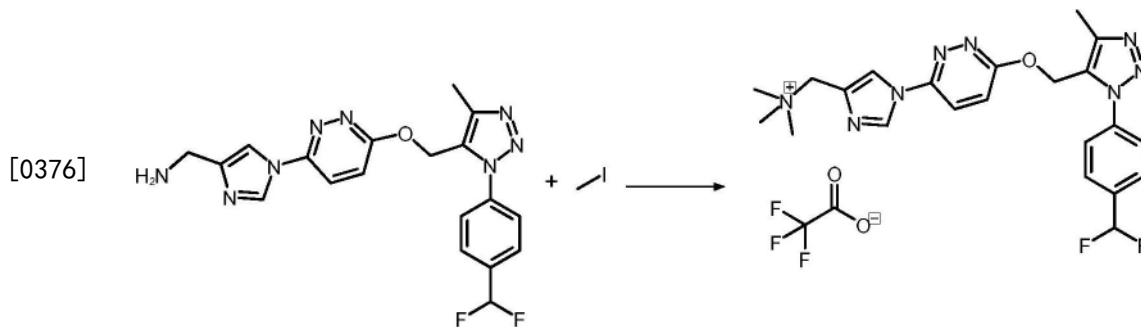
[0371] 向含实施例1 (200mg, 0.49mmol) 的10mL甲醇氨溶液中加入Ra-Ni (50mg), 并在氢气氛下在室温和50psi下搅拌16h。过滤反应混合物, 并通过蒸发进行浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到120mg产物。

[0372] ESI-MS: 413 [M+H]⁺

[0373] R_t (HPLC): 0.54min (方法D)

[0374] 实施例36

[0375] 三氟乙酸({1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)哒嗪-3-基]-1H-咪唑-4-基}甲基)三甲基铵



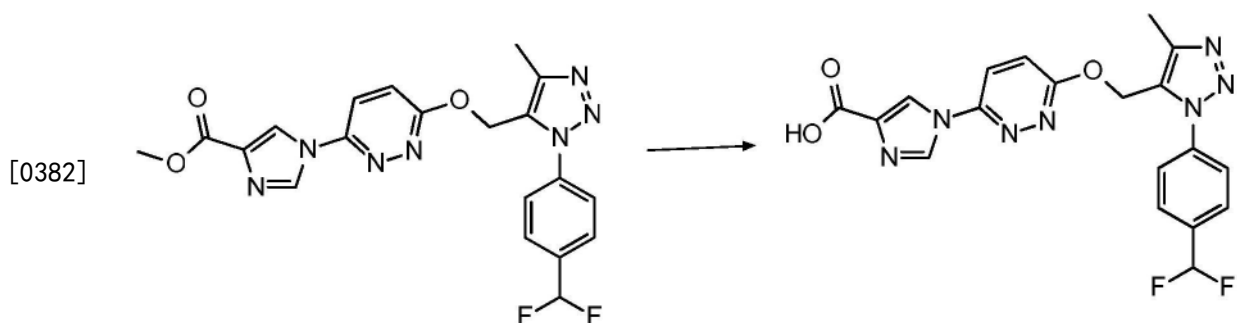
[0377] 向含实施例35 (50mg, 0.12mmol) 的1mL THF中加入DIPEA (62μL, 0.36mmol) 和碘甲烷 (15μl, 0.24mmol), 并在室温下搅拌20h。通过制备型HPLC纯化反应混合物, 得到35mg产物。

[0378] ESI-MS: 455 [M]⁺

[0379] R_t (HPLC): 0.74min (方法A)

[0380] 实施例37

[0381] 1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)哒嗪-3-基]-1H-咪唑-4-甲酸



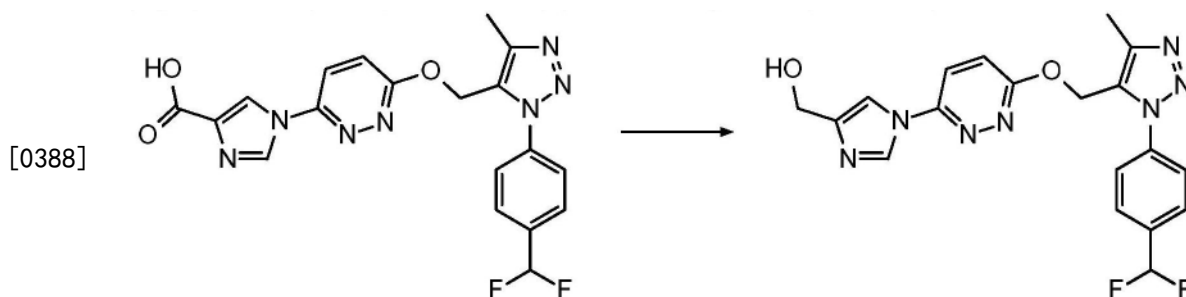
[0383] 向含实施例29 (120mg, 0.27mmol) 的6mL 1,4-二噁烷中加入1M NaOH (272 μ l, 0.54mmol) 和1mL甲醇,并在室温下搅拌4h。添加1M NaOH (272 μ L, 0.54mmol), 并将混合物在室温下搅拌18h。用1M HCl中和反应混合物,并浓缩。将残余物在DCM/MeOH 9:1中稀释,过滤、浓缩并干燥,得到118mg产物。

[0384] ESI-MS: 428 [M+H]⁺

[0385] R_t (HPLC): 0.82min (方法A)

[0386] 实施例38

[0387] {1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)咪唑-3-基]-1H-咪唑-4-基}甲醇



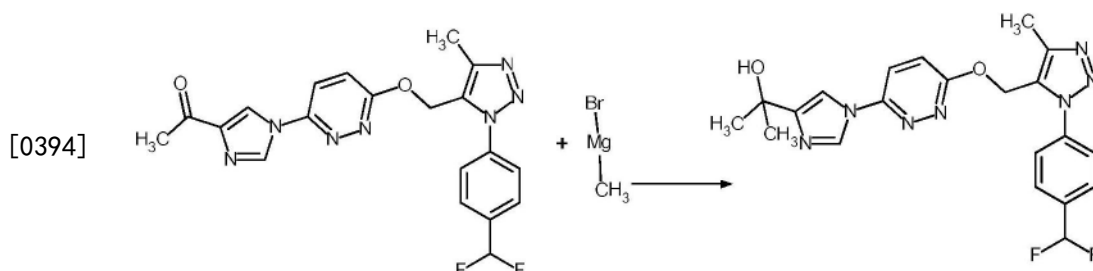
[0389] 向含实施例37 (110mg, 0.26mmol) 的4mL THF中加入1,1'-羰基二咪唑 (100mg, 0.62mmol), 并将混合物在室温下搅拌1h。将溶液滴加到硼氢化钠 (100mg, 2.64mmol) 在2mL 水中的溶液中,并在室温下搅拌1h。将反应混合物用KHSO₄水溶液 (20%) 酸化至pH 2,并用EE萃取。将有机相干燥、过滤并去除溶剂。通过制备型HPLC进行纯化,得到30mg产物。

[0390] ESI-MS: 414 [M+H]⁺

[0391] R_t (HPLC): 0.73min (方法A)

[0392] 实施例39 (一般路线)

[0393] 2-{1-[6-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基}甲氧基)咪唑-3-基]-1H-咪唑-4-基}丙-2-醇



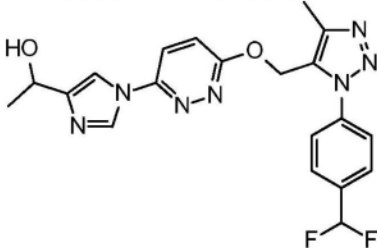
[0395] 在冰冷却下,向含实施例32 (86mg, 0.20mmol) 的3mL THF中加入甲基溴化镁 (433 μ l, 0.61mmol), 并将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌1h。在冰冷却下加入甲基溴化镁 (150 μ l, 0.21mmol),

并将混合物在室温下搅拌18h。在冰冷冷却下加入甲基溴化镁(200 μ L, 0.28mmol), 并将混合物在室温下搅拌2h。用冷的NH₄Cl溶液(20%)淬灭反应混合物, 并用EE萃取。将有机相干燥、过滤并去除溶剂。通过制备型HPLC进行纯化, 得到45mg产物。

[0396] ESI-MS: 442 [M+H]⁺

[0397] R_t (HPLC): 0.75min (方法A)

[0398] 以下化合物根据上述通用步骤(实施例39)制备:

实施例	起始物料		结构	反应条件	ESI-MS	HPLC 保留时间 (方法) [min]
[0399] 40	39	Me-MgBr		18 h RT	428 [M+H] ⁺	0.75 (方法 A)

[0400] 生物学实施例

[0401] 测定A: 结合表达人GABA_A $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ S受体的HEK细胞的³H-氟马西尼(³H-Ro 15-1788)的体外抑制

[0402] 苯二氮䓬调节剂单元可选择性地用拮抗剂³H-氟马西尼标记。

[0403] ³H-氟马西尼对不同的亚基组合的亲合力已报道如下: 对 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 、 $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ 、 $\alpha_3\beta_2\gamma_2$ 和 $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ S受体分别为1.0nM、1.1nM、1.5nM和0.4nM, 且对 $\alpha_4\beta_2\gamma_2$ 及 $\alpha_6\beta_2\gamma_2$ 受体为107nM和90nM(参见Sieghart; Pharmacol. Rev. 1995 47 181-234)。

[0404] 关于³H-氟马西尼结合, 突变 $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ S GABA_A受体的药理学类似于野生型受体的药理学。

[0405] 细胞培养及膜制备

[0406] 将稳定表达重组人GABA_A $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ S受体(质粒H46/E9/B10)的HEK-293细胞系接种于T175聚苯乙烯烧瓶或滚瓶(1700cm², Fisher Scientific CCI-431191)中, 并在杜氏改良Eagle培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM)中用补充有10%胎牛血清及以下抗生素中的一种或两种的GlutaMAXTM进行培养(37C, 5% CO₂): 潮霉素B(50pg/ml; γ_2 亚基)或G418(0.5mg/ml; α_5 亚基)。

[0407] 当培养物达到汇合时, 除去DMEM, 并将细胞在杜氏磷酸盐缓冲液(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, DPBS)中洗涤一次(对于T175烧瓶为10ml, 对于滚瓶为50ml)。在将DPBS添加至培养物(对于T175烧瓶为10ml; 对于滚瓶为100ml)中持续约5min之后, 通过轻轻摇晃或拍打烧瓶而容易地从表面剥离细胞。将细胞悬浮液转移到Falcon管中, 并在2°C下以23,500x g离心10min。使用Ultra-Turrax匀浆器在15ml Tris柠檬酸缓冲液(50mM, pH 7.1)中洗涤沉淀物一次, 并在2°C下以27,000x g离心10min。将洗涤的沉淀物在15ml Tris柠檬酸缓冲液中重悬浮, 并在-80°C下冷冻直至进行结合试验当天。

[0408] 测定

[0409] 在实验当天,将细胞膜制剂解冻,并在2℃下以27,000x g离心10min。使用Ultra-Turrax匀浆器将沉淀物在Tris-柠檬酸缓冲液中重悬浮至每次测定15-50pg蛋白质,然后用于结合测定。

[0410] 将500μl细胞悬浮液的等分试样添加至25μl受试化合物溶液和25μl ³H-氟马西尼(1nM,最终浓度)中,混合并在2℃下培育40min。使用氯硝西泮(1μM,最终浓度)测定非特异性结合。

[0411] 受试化合物的所有稀释液和测定法的培育均在玻璃小瓶/96孔板(96-vial plates)中进行。将受试化合物的溶液和³H-氟马西尼的溶液制成22倍的期望最终浓度。将化合物溶解在100%DMSO(10mM储备液)中,在48%乙醇-水中稀释,并在连续1:3或1:10稀释液中一式三份地测试。当筛选大量化合物时,在单孔中测试每种化合物的仅一种浓度。常规地不包括参照化合物,但是对于进行的每个实验,将总结合和非特异性结合与测定验证期间获得的数据进行比较。

[0412] 通过在以下两者之一上进行快速过滤来终止结合:

[0413] 1) Whatman GF/C玻璃纤维过滤器,使用Brandel细胞采集器,之后用1ml冰冷的缓冲液洗涤5次,或2) UniFilter GF/C玻璃纤维过滤板,使用Tomtec细胞采集器,之后用约5ml冰冷的缓冲液洗涤。

[0414] 使用以下装置通过常规液体闪烁计数测定过滤器上的放射性量:

[0415] 1) 用于单独的大型过滤器的Tri-Garb™计数器(PerkinElmer Life and Analytical Sciences),或

[0416] 2) 用于96孔过滤板的Topcount™计数器(PerkinElmer Life and Analytical Sciences)。特异性结合为总结合减去非特异性结合。

[0417] 计算

[0418] 在计算IC₅₀(使³H-氟马西尼的特异性结合抑制50%的受试化合物的浓度(μM))之前,必须获得特异性结合的25-75%抑制。

[0419] 根据以下公式确定受试化合物的IC₅₀值:

[0420] $B = 100 - (100 * C^n / (IC_{50}^n + C^n))$

[0421] 其中B是以总特异性结合的百分比计的结合;C为受试化合物的浓度;n为希尔系数。出于筛选的目的,将n设置为1。通过非线性回归方法,利用曲线拟合程序GraphPad Prism,根据浓度反应曲线来计算IC₅₀值。

[0422] 受试化合物的Ki值可以使用Cheng和Prusoff的以下公式,从IC₅₀值计算:

[0423] $K = IC_{50} / (1 + L / K_d)$

[0424] 其中³H-氟马西尼的K_d为0.36nM,L为抑制测定中³H-氟马西尼的测量浓度。

[0425] 测定B:α₅β₂γ₂ GABA_A受体调节的体外评估

[0426] 式(I)的化合物的调节功效是使用双电极电压钳(TEVC)技术测定的卵母细胞中的电生理记录。卵母细胞以3:1:3的比例注射了人GABA_A受体亚基α₅、β₂和γ₂的cRNA,并通过与称为GABA对照的次最大EC₅₋₂₀ GABA浓度(0.5μM)共同施用来评估调节功效。作为标准,对各卵母细胞测试五种浓度(3.16μM、0.316μM、0.0316μM、0.00316μM和0.000316μM)的化合物,从最低浓度开始。将减去背景的峰值电流振幅标准化为相应的GABA对照电流,转换为变化%,并将+/-S.E.M.描绘为递增化合物浓度的函数。使用非线性回归将绘制的数据点拟合

到经验希尔方程。从此拟合程序得出最大功效 (底部) 和效能 (Log EC₅₀) 的95%置信区间。

实施例	测定A: GABA _A α ₅ β ₃ γ _{2s} Ki [nM]	测定B: GABA _A α ₅ β ₃ γ ₂ EC ₅₀ [nM]	测定B: GABA _A α ₅ β ₃ γ _{2s} Emax vs GABA [nM]
1	0.126	1.5	-23.3
2	0.086	6.0	-57.0
3	0.160	13.5	-44.3
4	0.870	22.8	-41.5
5	0.110	5.8	-37.7
6	0.110	6.9	-33.3
7	0.032	6.0	-32.0
8	0.055	17.0	-19.5
9	0.250	47.5	-12.0
10	0.120	5.8	-18.0
11	0.058	10.3	-17.6
12	0.900	13.0	-26.0
13	0.249	9.0	-23.0
14	0.071	2.3	-47.3
15	0.110	1.4	-42.5
16	0.160	-	0.0
17	0.089	1.7	-23.0
18	0.056	3.7	-27.5
19	0.380	7.7	-25.0
20	0.009	4.4	-19.7
21	0.047	-	2.0
22	0.110	0.5	-17.3
23	0.270	2.0	-12.0
24	0.250	76.9	-9.0
25	0.350	-	-0.7
26	0.120	3.4	-27.0
27	0.036	0.4	-35.2
28	0.546	5.5	-25.0
29	0.063	1.8	-29.0
30	0.070	2.4	-24.7
31	0.210	7.4	-23.0
32	0.039	5.7	-22.8
33	0.163	11.2	-22.0
34	0.035	-	-4.3
35	0.057	2.1	-21.7
36	0.120	6.2	-31.5
37	0.810	4.7	-28.2
38	0.200	1.7	-23.0
39	0.140	1.8	-17.3
40	0.160	1.9	-17.0

[0427] 这些数据表明,本发明的化合物显示出对GABA受体功能的靶标接合 (Target engagement) 和强烈负调节。数据还表明,就GABA_A5R结合而言,这些化合物具有改善的性质,其可理解为化合物用于疾病治疗的有效剂量更低 (参见Ballard, T.M. 等, (2009) .R04938581, a novel cognitive enhancer acting at GABA_Aα₅subunit-containing receptors, *Psychopharmacology* (2009) 202:207-223; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2006) 316: 1335-1345)。

[0428] 被30人MDR1基因转染的犬肾传代 (Madin-Darby canine kidney, MDCK) 细胞中的流出的评估,来评估脑渗透性 (*Drug Metabolism and Disposition*, 2008年2月, 36(2) 268-275; DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.107.017434>)。

[0430] 在顶部至基底 (AB) 以及基底至顶部 (BA) 转运方向上测量 (pH 7.4, 37°C) 跨越

MDCK-MDR1细胞单层的化合物的表观渗透系数(PE)。AB渗透率(PEAB)表示从血液至35脑中的药物吸收,BA渗透率(PEBA)表示通过被动渗透以及主动转运机制从脑返回至血液中的药物流出,所述主动转运机制由在MDCK-MDR1细胞上表达的流出和吸收转运体介导,主要由过表达的人MDR1 P-gp介导。通过将AB渗透率与参照化合物(在人体内具有已知的体外渗透率和口服吸收)的AB渗透率进行比较,将化合物划分为渗透/吸收类别。在两个转运方向上相同或相似的渗透率表示被动渗透,向量渗透率指向其它主动转运机制。PEBA高于PEAB表示参与了MDR1 P-gp介导的主动流出。主动转运为浓度依赖性饱和的。

[0431] 将MDCK-MDR1细胞($1-2 \times 10^5$ 细胞/ 1 cm^2 面积)接种在过滤器插件(Costar transwell聚碳酸酯或PET过滤器, $0.4 \mu\text{m}$ 孔径)上,并培养(DMEM)7天。随后,通过在完全培养基中与5mM丁酸钠一起培养细胞2天来增强MDR1表达。将化合物溶解于适当的溶剂(如DMSO, 1-20mM储备溶液)中。用HTP-4缓冲液(128.13mM NaCl, 5.36mM KCl, 1mM MgSO_4 , 1.8mM CaCl_2 , 4.17mM NaHCO_3 , 1.19mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 0.41mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, 15mM HEPES, 20mM葡萄糖, 0.25% BSA, pH 7.4)稀释储备溶液,以制备转运溶液(0.1-300 μM 化合物,最终DMSO \leq 0.5%)。将转运溶液(TL)施用于顶部或基底外侧供体侧,分别测量A-B或B-A渗透率(重复3个过滤器)。接收器侧含有与供体侧相同的缓冲液。在实验开始和结束时,从供体采集样品,并在不同的时间间隔(最多2小时)也从接收器侧采集样品,以通过HPLC-MS/MS或闪烁计数进行浓度测量。采样的接收器体积被新鲜接收溶液替换。

实施例	MDCK-PGPA-B [10-6 cm/s]	MDCK-PGP 流出比例 [PEBA/PEAB]
1	18.1	2.6
3	59.7	0.6
6	67.8	0.7
7	17.7	2.7
9	42.4	0.8
10	22.4	1.7
11	18.8	3.7
13	69.0	0.5
14	14.6	3.8
[0432] 15	31.8	1.1
18	28.5	1.1
20	52.0	0.6
21	25.0	1.2
22	49.6	1.1
24	51.3	0.4
25	56.1	0.3
28	68.7	0.6
29	18.8	2.8
32	17.6	3.4
33	52.2	0.9
36	0.6	0.5
37	0.7	0.8

[0433] 这些数据表明,本发明的化合物具有优异的脑渗透性质,从脑室的流出比例低。

[0434] 人肝微粒体(人MST)中代谢稳定性的评估

[0435] 本发明的化合物的代谢稳定性可如下研究:

[0436] 在37 $^{\circ}\text{C}$ 下用汇集的人肝微粒体测定受试化合物的代谢性降解。每个时间点100 μL 最终培育体积含有在室温下的TRIS缓冲液pH 7.6(0.1M)、 MgCl_2 (5mM)、微粒体蛋白(1mg/mL)和最终浓度为1 μM 的受试化合物。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下短预培育期之后,通过添加还原形式的 β -烟

酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH, 1mM) 引发反应, 并通过在不同时间点后将等分试样转移至溶剂中而终止反应。在离心 (10000g, 5min) 后, 通过 LCMS/MS 测定上清液的等分试样的母体化合物的量。通过浓度-时间曲线的半对数曲线的斜率确定半衰期 ($t_{1/2}$)。

[0437]

实施例	人MST $t_{1/2}$ [min]	实施例	人MST $t_{1/2}$ >[min]
1	>130	22	>130
2	>130	24	31
4	>130	25	>130
5	>130	26	>130
6	>130	27	>130
8	73	28	>130
9	>130	29	26
10	>130	30	>130
11	>130	31	>130
12	25	32	>130
13	>130	33	>130
14	>130	35	>130
15	>130	36	>130
16	>130	37	>130
17	10	38	>130
18	>130	39	>130
19	>130	40	>130
21	37		

[0438] 鉴于它们调节含有 α_5 亚基的GABA_A受体活性的能力及它们的有利的药代动力学性质, 本发明的通式 (I) 的化合物或其生理学上可接受的盐适用于治疗和/或预防性治疗可受含有 α_5 亚基的GABA_A受体的调节影响的所有那些疾病或病症。因此, 本发明的化合物, 包括其生理学上可接受的盐, 尤其适用于预防或治疗疾病, 尤其是急性神经病症、慢性神经病症、认知障碍、阿尔茨海默病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症相关的阳性、阴性和/或认知症状、与精神分裂症相关的认知损害、双相障碍、自闭症、唐氏综合征、神经纤维瘤病I型、术后认知减退、睡眠障碍、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化、AIDS引起的痴呆、精神病性障碍、物质所致精神病性障碍、焦虑性障碍、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性障碍、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷障碍、多发梗死性痴呆、心境障碍、抑郁症、重性抑郁障碍、神经精神疾病、精神病、注意缺陷多动障碍、神经病理性疼痛、卒中、注意力障碍、进食障碍、厌食症、神经性厌食症、恶病质、体重减轻、肌肉萎缩、疼痛症、慢性疼痛、伤害性疼痛、术后疼痛、骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、肌肉骨骼疼痛、烧伤疼痛、眼痛、炎症引起的疼痛、骨折引起的疼痛、痛觉过敏、神经病理性疼痛、疱疹相关性疼痛、HIV相关的神经病理性疼痛、创伤性神经损伤、创伤性脑损伤后恢复、卒中后疼痛、缺血后疼痛、纤维肌痛、慢性头痛、偏头痛、紧张性头痛、糖尿病神经病理性疼痛、幻肢痛、内脏痛以及皮肤痛。

[0439] 本发明的化合物, 包括其生理学上可接受的盐, 甚至更适合于治疗以下各项: 认知

障碍、术后认知减退、阿尔茨海默病、精神分裂症、与精神分裂症相关的阳性、阴性和/或认知症状、与精神分裂症相关的认知损害、与唐氏综合征相关的认知缺陷、与自闭症相关的认知缺陷、与神经纤维瘤病I型相关的认知缺陷或卒中后认知缺陷。

[0440] 在本发明的另一方面,本发明涉及用于治疗或预防上述疾病和病症的方法,所述方法包括向人类给药有效量的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0441] 每日可施用的通式(I)的化合物的剂量范围通常为0.1mg至1000mg,优选为经口途径1mg至500mg,在每种情况下每日给药1至4次。

[0442] 每个剂量单位可方便地含有0.1mg至500mg,优选1mg至100mg。

[0443] 实际的药学有效量或治疗剂量当然会取决于本领域技术人员已知的因素,如患者的年龄和体重、给药途径以及疾病的严重程度。在任何情况下,组合的给药剂量和方式会是允许根据患者的独特病情递送药学有效量。

[0444] 用于给药式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)的合适的制剂对于本领域普通技术人员会是清楚的,包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、锭剂、糖锭、溶液剂、糖浆剂、酞剂、药囊、注射剂、吸入剂、散剂等。药用活性化合物的含量应为整体组合物的0.1重量%至95重量%,优选5.0重量%至90重量%。

[0445] 合适的片剂可例如通过将一种或多种式I的化合物与已知赋形剂(例如惰性稀释剂、载体、崩解剂、辅剂、表面活性剂、粘合剂和/或润滑剂)混合而获得。片剂也可由几层组成。

[0446] 为此目的,根据本发明制备的式I的化合物可任选地与其它活性物质一起配制,与一种或多种惰性常规载体和/或稀释剂一起配制,例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、柠檬酸、酒石酸、水、聚乙烯吡咯烷酮、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六基硬脂醇、羧甲基纤维素或诸如硬脂肪的脂肪物质或其合适的混合物一起配制。

[0447] 本发明的化合物还可以与其它活性物质联合使用,特别是用于治疗 and/或预防上述疾病和病症。实例的列表为:多奈哌齐、美金刚、乙酰唑胺、卡马西平、醋酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、布瓦西坦、硝西洋、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、普里米酮、卢非酰胺、丙戊酸钠、司替戊醇、噻加宾、托吡酯、氨己烯酸、唑尼沙胺、左旋多巴、卡比多巴、氟哌啶醇、洛沙平、硫利达嗪、吗茛酮、替沃噻吨、氟非那嗪、美索达嗪、三氟拉嗪、奋乃静、氯丙嗪、阿立哌唑、阿塞那平马来酸盐、氯氮平、伊潘立酮、鲁拉西酮、奥氮平、帕潘立酮、喹硫平、利培酮、齐拉西酮以及唑吡坦。

[0448] 上述组合搭档的剂量有用地为通常推荐最低剂量的1/5至通常推荐剂量的1/1。

[0449] 因此,在另一方面,本发明涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种上述活性物质组合作为组合搭档用于制备适用于治疗或预防上述疾病或病症的药物组合物的用途。

[0450] 本发明的化合物与另一种活性物质组合的使用可同时发生或以交错的时间发生,但特别是在短时间内发生。若它们同时给药,则将两种活性物质同时给予患者;而若它们以交错的时间使用,则在小于或等于12小时,但尤其小于或等于6小时的时间段内将两种活性物质给予患者。

[0451] 因此,在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可

接受的盐以及作为组合搭档的至少一种上述活性物质,并任选地包含一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0452] 本发明的化合物可一起存在于一种制剂(例如片剂或胶囊剂)中,或单独存在于两种相同或不同的制剂(例如作为所谓的分装药盒(kit-of-parts))中。