(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117999258 A
(43)申请公布日 2024.05.07

(21)申请号 202280062419.2
(22)申请日 2022.09.15
(30)优先权数据
2113186.7 2021.09.15 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2022/052328 2022.09.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/041909 EN 2023.03.23
(71)申请人 赫普泰雅治疗有限公司
地址 英国剑桥郡剑桥
(72)发明人 史蒂芬·保罗·沃特森
奈杰尔·艾伦·斯温
迈克尔·阿里斯代尔·奥布莱恩
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07F 9/09(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

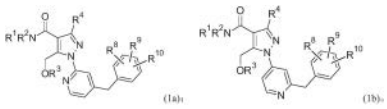
权利要求书3页 说明书35页 附图1页

(54)发明名称

GPR52调节剂化合物

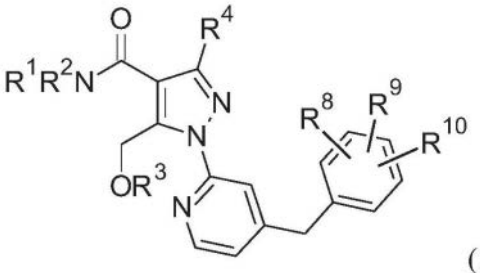
(57)摘要

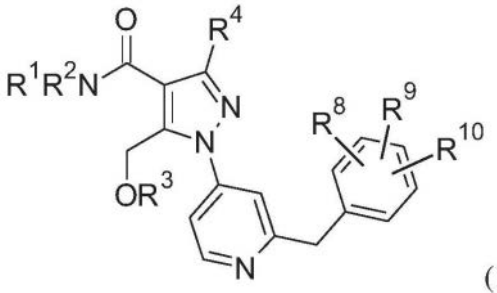
本文的公开内容涉及式(1a)或式(1b)的新颖的化合物或其盐,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^8、R^9和R^{10}是在本文中定义的;以及它们在治疗、预防、改善、控制与GPR52受体相关的紊乱或降低该紊乱的风险中的用途。



CN 117999258 A

1.一种式(1a)或式(1b)的化合物：


(1a)；


(1b)；

或其盐，其中：

R^1和R^2独立地是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基；或者R^1和R^2连接以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环；

R^3是能够在体内裂解以提供其中R^3是H的化合物的官能团；

R^4是H、CN、卤素或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基；

R^8、R^9和R^{10}独立地是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是-P(O)OR^6OR^7或-COR^5；

其中R^5是任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基；并且

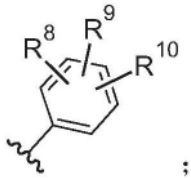
R^6和R^7独立地是H、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基；或者R^6和R^7连接以形成任选地被取代的5元环或6元环。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中R^1和R^2两者都是H。

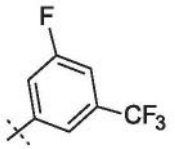
4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^4是H或甲基。

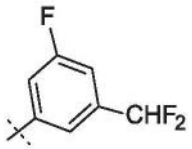
5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中R^8、R^9和R^{10}独立地选自H、F、CHF_2和CF_3。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中基团：

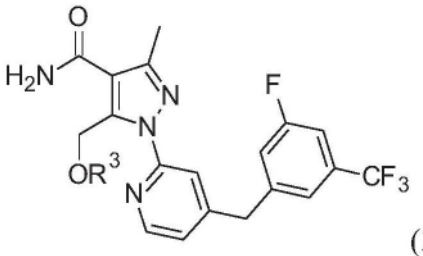

；

是：


；或


。

7.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物，所述化合物是式(3)的化合物：



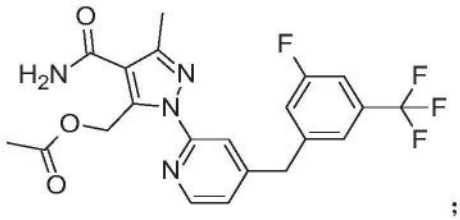
(3)；

或其盐。

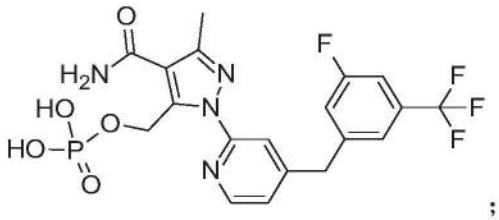
8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R3是-PO_3H_2或其盐。

9.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R3是-COMe。

10.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组：



；



；

或其盐。

11.一种药物组合物,包含根据权利要求1至10中任一项所定义的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或根据权利要求11所述的组合物,用于在药物中使用。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或根据权利要求11所述的组合物,用于在治疗以下中使用:精神紊乱;神经精神紊乱;神经退行性紊乱;精神病性紊乱;认知障碍;神经认知障碍;锥体外系紊乱;移动障碍;运动障碍;多动运动障碍;紧张症;心境障碍;抑郁障碍;焦虑症;强迫症(OCD);孤独症谱系障碍;抑郁障碍;下丘脑紊乱;垂体紊乱;催乳素相关紊乱;创伤或应激源相关紊乱;破坏性冲动控制或行为障碍;睡眠-觉醒障碍;物质相关紊乱;成瘾障碍;行为障碍;额叶功能低下;结节漏斗、中脑边缘、中脑皮层或黑质纹状体通路的异常;纹状体活动减少;皮层功能障碍;神经认知功能障碍或与其相关的状况或症状。

14.根据权利要求13所述的用于使用的化合物或组合物,其中所述紊乱或症状选自精神分裂症、抑郁、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、广泛性焦虑症、强迫症(OCD)、恐慌症、双相障碍、成瘾/冲动控制障碍、孤独症谱系障碍、精神病、快感缺失、激越、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、血管性痴呆、路易体病、额颞叶痴呆、妥瑞氏综合症、高催乳素血症、垂体腺瘤、催乳素瘤、颅咽管瘤、库欣病、尿崩症、非功能性肿瘤、肥胖、创伤后应激障碍(PTSD)、静坐不能及相关运动、手足徐动症、共济失调、投掷症、偏侧投掷症、舞蹈症、舞蹈徐动症、运动障碍、迟发性运动障碍、抗精神病药诱导的运动障碍、肌阵挛、镜像运动障碍、发作性运动诱发性运动障碍、不宁腿综合征、痉挛、刻板运动障碍、刻板症、抽动障碍、震颤、威尔逊病、分裂型人格障碍、妄想性障碍、短暂的精神病性障碍、精神分裂样障碍、情感分裂性障碍、物质或药物诱导的精神病性障碍、妄想、幻觉、思维混乱、运动行为严重混乱或异常、紧张症、重度抑郁障碍、I型双相障碍、II型双相障碍、循环性情绪障碍、物质或药物诱导的双相障碍和相关障碍、另一种医疗状况引起的双相障碍和相关障碍、分离焦虑症、选择性缄默症、特定

恐惧症、社交焦虑症、恐慌症、广场恐惧症、广泛性焦虑症、物质或药物诱导的焦虑症、另一种医疗状况引起的焦虑症、谵妄、严重神经认知障碍、轻度神经认知障碍、遗忘症、痴呆、发展性协调障碍、刻板运动障碍、中风后效应、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、情感表达减弱、意志减退、失语症和社交不能。

15.根据权利要求13所述的用于使用的化合物或组合物,其中所述紊乱或症状选自精神分裂症、抑郁、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、广泛性焦虑症、强迫症iOCD)、恐慌症、双相障碍、成瘾/冲动控制障碍、孤独症谱系障碍、精神病、神经认知障碍、谵妄、快感缺失、激越、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、血管性痴呆、路易体病、额颞叶痴呆、妥瑞氏综合症、高催乳素血症、肥胖和创伤后应激障碍(PTSD)。

GPR52调节剂化合物

[0001] 本申请涉及新颖的化合物及其作为G蛋白偶联受体52(GPR52)调节剂的前药的用途。本文描述的化合物可用于治疗或预防其中涉及GPR52受体的疾病,或其中调节GPR52受体可能有益的疾病。本申请还涉及包含这些化合物的药物组合物,以及这些化合物和组合物的制造和这些化合物和组合物在预防或治疗其中涉及GPR52受体的疾病或其中调节GPR52受体可能有益的疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] G蛋白偶联受体52(GPR52)是一种在纹状体和皮层中高度表达的组成型活性Gs偶联孤儿受体(constitutively active Gs coupled orphan receptor)。在纹状体中,GPR52仅在多巴胺D2中型棘神经元上表达,并且在皮层中,它被发现在表达多巴胺D1受体的皮层锥体神经元上(Komatsu等人,2014,PLoS One 9:e90134)。基于GPR52的定位和功能耦合,GPR52被提出在调节额纹状体和边缘多巴胺方面发挥作用,并且因此可能在神经精神紊乱的治疗中具有效用。GPR52激动剂被认为与精神分裂症的治疗特别相关,其中它们被假设通过增强D1信号传导间接地改善认知和阴性症状,但通过抑制纹状体中D2介导的信号传导减轻阳性症状。

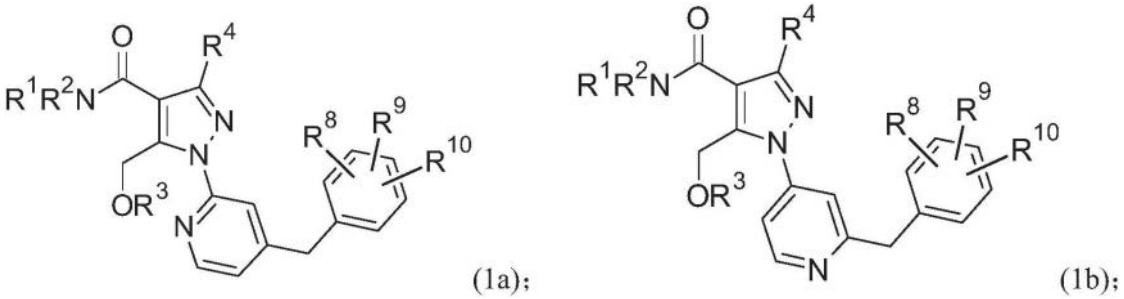
[0004] GPR52激动剂可以用于治疗与中脑边缘和中脑皮层通路的功能障碍有关的精神紊乱。实例包括以下的阳性症状、阴性症状和认知症状的治疗:精神分裂症、抑郁、注意力缺陷多动障碍、焦虑症(广泛性焦虑症、强迫症、恐慌症)、双相障碍、成瘾/冲动控制障碍和孤独症谱系障碍。神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等)的神经精神症状(例如精神病、快感缺失、激越等)也可以通过GPR52激动剂治疗。GPR52在垂体和下丘脑中的表达表明GPR52调节剂在垂体紊乱和下丘脑紊乱中的效用,并且存在临床前证据(Xiong等人,2016,WO2016/176571)表明,GPR52激动剂在高催乳素血症的治疗中可能是有用的。

[0005] 合意的是改变GPR52调节剂的物理化学性质。

[0006] 发明

[0007] 本发明提供了作为G蛋白偶联受体52(GPR52)调节剂的前药的化合物。

[0008] 因此,本发明提供了式(1a)或式(1b)的化合物:

[0009] 

(1a); (1b);

[0010] 或其盐,其中:

[0011] R^1和R^2独立地是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基;或者R^1和R^2连接以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环;

[0012] R^3是能够在体内裂解以提供其中R^3是H的化合物的官能团;

[0013] R^4是H、CN、卤素或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基;

[0014] R^8、R^9和R^{10}独立地是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。

[0015] 本发明的化合物可以用作GPR52调节剂的前药。本发明的化合物可以用作GPR52激动剂的前药。本发明的化合物可以用于药物的制造。该化合物或药物可以用于治疗、预防、改善、控制其中涉及GPR52受体的疾病或紊乱或降低该疾病或紊乱的风险。该化合物或药物可以用于治疗、预防、改善、控制其中调节GPR52受体可能有益的疾病或紊乱或降低该疾病或紊乱的风险。本发明的化合物在以下的治疗中可能是有用的:精神紊乱;神经精神紊乱;神经退行性紊乱;精神病性紊乱;认知障碍;神经认知障碍;锥体外系紊乱;移动障碍(movement disorder);运动障碍(motor disorder);多动运动障碍;紧张症;心境障碍;抑郁障碍;焦虑症;强迫症(OCD);孤独症谱系障碍;抑郁障碍;下丘脑紊乱;垂体紊乱;催乳素相关紊乱;创伤或应激源相关紊乱;破坏性冲动控制或行为障碍;睡眠-觉醒障碍;物质相关紊乱;成瘾障碍;行为障碍;额叶功能低下;结节漏斗、中脑边缘、中脑皮层或黑质纹状体通路的异常;纹状体活动减少;皮层功能障碍;神经认知功能障碍或与其相关的状况或症状。

[0016] 本发明的化合物在以下的治疗中可能是有用的:精神分裂症、抑郁、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、广泛性焦虑症、强迫症(OCD)、恐慌症、双相障碍、成瘾/冲动控制障碍、孤独症谱系障碍、精神病、快感缺失、激越、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、血管性痴呆、路易体病、额颞叶痴呆、妥瑞氏综合症(Tourette's syndrome)、高催乳素血症、垂体腺瘤、催乳素瘤、颅咽管瘤、库欣病(Cushing′s disease)、尿崩症、非功能性肿瘤、肥胖、创伤后应激障碍(PTSD)、静坐不能及相关运动、手足徐动症、共济失调、投掷症、偏侧投掷症、舞蹈症、舞蹈徐动症、运动障碍、迟发性运动障碍、抗精神病药诱导的运动障碍、肌阵挛、镜像运动障碍、发作性运动诱发性运动障碍、不宁腿综合征、痉挛、刻板运动障碍、刻板症、抽动障碍、震颤、威尔逊病(Wilson′s disease)、分裂型人格障碍、妄想性障碍、短暂的精神病性障碍、精神分裂样障碍、情感分裂性障碍、物质或药物诱导的精神病性障碍、妄想、幻觉、思维混乱、运动行为严重混乱或异常、紧张症、重度抑郁障碍、I型双相障碍、II型双相障碍、循环性情绪障碍、物质或药物诱导的双相障碍和相关障碍、另一种医疗状况引起的双相障碍和相关障碍、分离焦虑症、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑症、恐慌症、广场恐惧症、广泛性焦虑症、物质或药物诱导的焦虑症、另一种医疗状况引起的焦虑症、谵妄、严重神经认知障碍、轻度神经认知障碍、遗忘症、痴呆、发展性协调障碍、刻板运动障碍、中风后效应、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩(dentatorubral-pallidoluysian atrophy)、情感表达减弱、意志减退、失语症和社交不能。

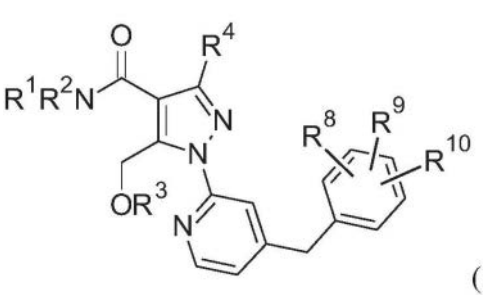
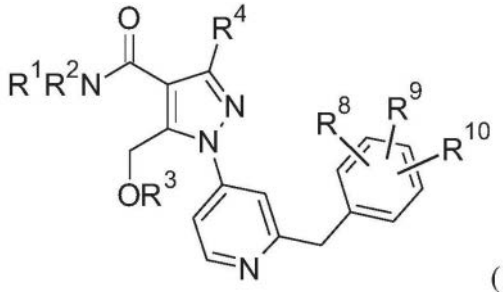
[0017] 发明详述

[0018] 本发明涉及新颖的化合物。本发明的新颖的化合物是GPR52调节剂的前药。本发明还涉及新颖的化合物作为GPR52受体的调节剂的前药的用途。本发明还涉及新颖的化合物作为GPR52受体的激动剂的前药的用途。本发明还涉及新颖的化合物在制造用作GPR52调节剂的药物中的用途。本发明的化合物是GPR52激动剂的前药。该化合物或药物可以用于治疗、预防、改善、控制其中涉及GPR52受体的疾病或紊乱或降低该疾病或紊乱的风险。该化合物或药物可以用于治疗、预防、改善、控制其中调节GPR52受体可能有益的疾病或紊乱或降低该疾病或紊乱的风险。

[0019] 本发明还涉及在以下的治疗中可能有用的化合物、组合物和药物:精神紊乱;神经精神紊乱;神经退行性紊乱;精神病性紊乱;认知障碍;神经认知障碍;锥体外系紊乱;移动

障碍;运动障碍;多动运动障碍;紧张症;心境障碍;抑郁障碍;焦虑症;强迫症(OCD);孤独症谱系障碍;抑郁障碍;催乳素相关紊乱;创伤或应激源相关紊乱;破坏性冲动控制或行为障碍;睡眠-觉醒障碍;物质相关紊乱;成瘾障碍;行为障碍;额叶功能低下;结节漏斗、中脑边缘、中脑皮层或黑质纹状体通路的异常;纹状体活动减少;皮层功能障碍;神经认知功能障碍或与其相关的状况或症状。

[0020] 本发明提供式(1a)或式(1b)的化合物:

[0021]  (1a);  (1b);

[0022] 或其盐,其中:

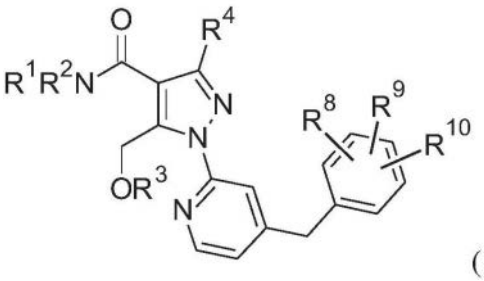
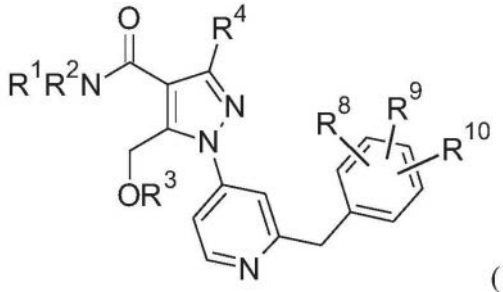
[0023] R^1和R^2独立地是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基;或者R^1和R^2连接以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环;

[0024] R^3是能够在体内裂解以提供其中R^3是H的化合物的官能团;

[0025] R^4是H、CN、卤素或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基;

[0026] R^8、R^9和R^{10}独立地是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。

[0027] 本发明提供式(1a)或式(1b)的化合物:

[0028]  (1a);  (1b);

[0029] 或其盐,其中:

[0030] R^1和R^2独立地是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基;或者R^1和R^2连接以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环;

[0031] R^3是-P(O)OR^6OR^7或-COR^5;

[0032] R^4是H、CN、卤素或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基;

[0033] R^5是任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基;

[0034] R^6和R^7独立地是H、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基;或者R^6和R^7连接以形成任选地被取代的5元环或6元环;

[0035] R^8、R^9和R^{10}独立地是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。

[0036] 在本文的化合物中,R^1和R^2可以独立地是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^1和R^2可以连接以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环。R^1和R^2可以都是H。R^1和R^2可以都是甲基。R^1可以是甲基并且R^2可以是H。

[0037] R^1可以是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^1可以是H。R^1可以是任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^1可以是C_{1-3}烷基。R^1可以是甲基。R^1可以是乙基。R^1可以是正丙基。R^1可以是异丙基。R^1可以是CH_2CH_2OH。R^1可以连接至R^2以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环。R^1可以连接至R^2以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元碳环、5元碳环、6元碳环或7元碳环。R^1可以连接至R^2以形成4元碳环、5元碳环、6元碳环或7元碳环。R^1可以连接至R^2以形成氮杂环丁烷环。R^1可以连接至R^2以形成吡咯烷环。R^1可以连接至R^2以形成哌啶环。R^1可以连接至R^2以形成氮杂环庚烷环。

[0038] R^2可以是H或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^2可以是H。R^2可以是任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^2可以是C_{1-3}烷基。R^2可以是甲基。R^2可以是乙基。R^2可以是正丙基。R^2可以是异丙基。R^2可以是CH_2CH_2OH。R^2可以连接至R^1以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元环、5元环、6元环或7元环。R^2可以连接至R^1以形成任选地被OH或1个至6个氟原子取代的4元碳环、5元碳环、6元碳环或7元碳环。R^2可以连接至R^1以形成4元碳环、5元碳环、6元碳环或7元碳环。R^2可以连接至R^1以形成氮杂环丁烷环。R^2可以连接至R^1以形成吡咯烷环。R^2可以连接至R^1以形成哌啶环。R^2可以连接至R^1以形成氮杂环庚烷环。

[0039] R^3代表能够在体内裂解的前药部分。R^3可以是能够在体内裂解以提供其中R^3是H的化合物的官能团。这样的官能团的实例包括与它们所附接的O原子形成碳酸酯、氨基甲酸酯、酯、磷酸酯和膦酰基氧基甲基醚(phosphonooxymethylethers)的基团。可能合适的特定基团的实例可以在Rautio,J.等人Nat.Rev.Drug Discov.17,559-587(2018)中找到。

[0040] R^3可以是$-P(O)OR^6OR^7$或$-COR^5$。R^3可以是$-PO_3H_2$或$-COR^5$。R^3可以是$-PO_3H_2$或其盐。R^3可以是$-PO_3H_2$。R^3可以是$-COR^5$。R^3可以是-COMe。R^3可以是-COEt。R^3可以是$-PO_3H_2$的盐。R^3可以是$-PO_3HX$、$-PO_3X$或$-PO_3X_2$,其中X是合适的抗衡离子。X可以是任何合适的抗衡离子,包括但不限于Na、K、Li、Mg、Ca的抗衡离子。

[0041] R^4可以是H、CN、卤素或任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^4可以是H。R^4可以是CN。R^4可以是卤素。R^4可以是Cl。R^4可以是F。R^4可以是Br。R^4可以是任选地被OH或1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^4可以是C_{1-3}烷基。R^4可以是甲基。R^4可以是乙基。R^4可以是正丙基。R^4可以是异丙基。R^4可以是CH_2OH。R^4可以是CF_3。R^4可以是CHF_2。

[0042] R^5可以是任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基。R^5可以是任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-6}烷基。R^5可以是甲基。R^5可以是乙基。

[0043] R^6和R^7可以独立地是H、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基;或者R^6和R^7可以连接以形成任选地被取代的5元环或6元环。R^6和R^7可以一起代表适合用于磷酸酯前药的任何这样的官能团。例如,基团诸如在Top.Curr Chem.2015;360;115-160中描述的那些基团可以是合适的。R^6和R^7可以独立地是H或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-6}烷基。R^6和R^7可以都是H。

[0044] R^6可以是H,任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基;或者R^6可以连接至R^7以形成任选地被取代的5元环或6元环。R^6可以是任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-6}烷基。R^6可以是甲基。R^6可以是乙基。R^6可以是H。

[0045] R^7可以是H,任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的3元至6元的杂环基或任选地被取代的C_{3-6}环烷基;或者R^7可以连接至R^6以形成任选地被取代的5元环或6元环。R^7可以

是任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-6}烷基。R^7可以是甲基。R^7可以是乙基。R^7可以是H。

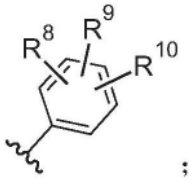
[0046] R^8、R^9和R^{10}可以独立地是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^8、R^9和R^{10}可以独立地选自H、F、CHF_2和CF_3。

[0047] R^8可以是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^8可以是H、F、CHF_2或CF_3。R^8可以是H。R^8可以是F。R^8可以是CHF_2。R^9可以是CF_3。

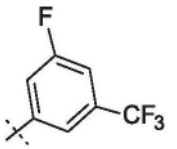
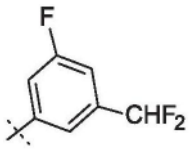
[0048] R^9可以是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^9可以是H、F、CHF_2或CF_3。R^9可以是H。R^9可以是F。R^9可以是CHF_2。R^9可以是CF_3。

[0049] R^{10}可以是H、CN、卤素或任选地被1个至6个氟原子取代的C_{1-3}烷基。R^{10}可以是H、F、CHF_2或CF_3。R^{10}可以是H。R^{10}可以是F。R^{10}可以是CHF_2。R^{10}可以是CF_3。

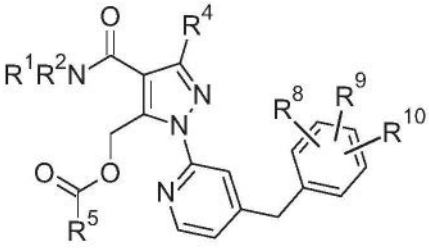
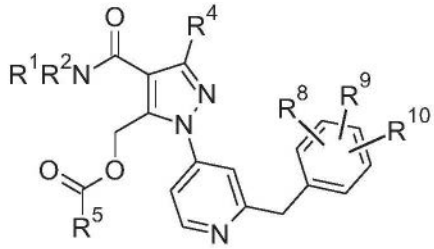
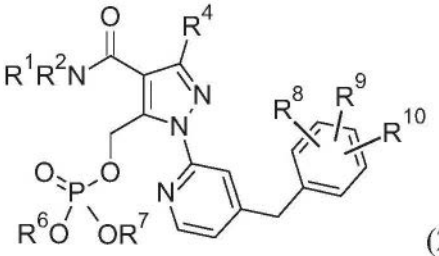
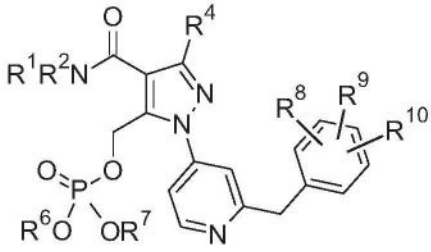
[0050] 基团：

[0051] ；

[0052] 可以是：

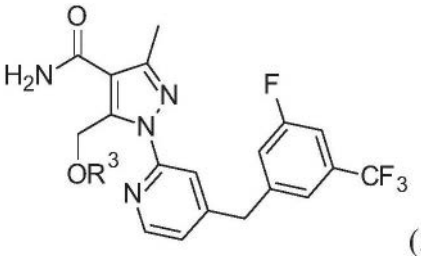
[0053] ；或。

[0054] 化合物可以是式(2a)、式(2b)、式(2c)或式(2d)的化合物：

[0055] (2a)；(2b)；(2c)；(2d)；

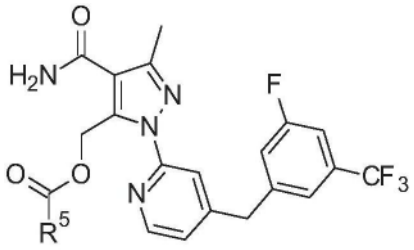
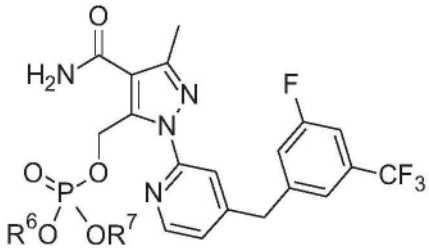
[0056] 或其盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}如上文所定义。

[0057] 化合物可以是式(3)的化合物：

[0058] (3)；

[0059] 或其盐,其中R^3如上文所定义。

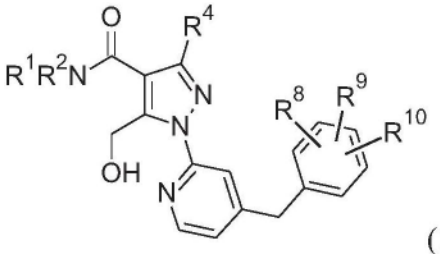
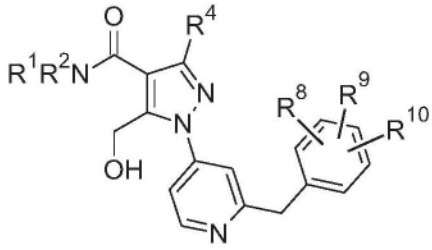
[0060] 化合物可以是式(4a)或式(4b)的化合物:

[0061]  (4a);  (4b);

[0062] 或其盐,其中R^5、R^6和R^7如上文所定义。

[0063] 在施用时,本文的前药化合物被代谢成作为GPR52调节剂特别有活性的化合物。代谢可以涉及包含R^3的基团的裂解。特别地,代谢的化合物可以作为GPR52激动剂具有活性。

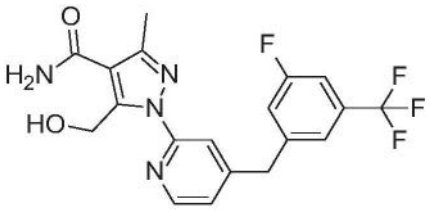
[0064] 上文描述的式(1a)和式(1b)的化合物的所述代谢可以分别包括向式(1ai)和式(1bi)的化合物的转化。

[0065]  (1ai);  (1bi)。

[0066] 如申请人的早期申请PCT/GB2021/050638(WO2021/181122A1)所展示的,式(1ai)和式(1bi)的化合物作为GPR52调节剂,特别是作为GPR52的激动剂,是特别有活性的。

[0067] 化合物可以是1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺的前药。

[0068] 化合物可以是以下的前药:

[0069] 。

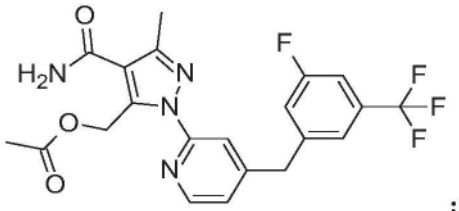
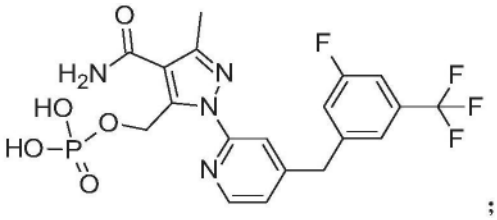
[0070] 化合物可以选自由以下组成的组:

[0071] (4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯;

[0072] (4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)二氢磷酸酯;

[0073] 或其盐。

[0074] 化合物可以选自由以下组成的组:

[0075] 


[0076] 或其盐。

[0077] 化合物可以是以下的前药：

[0078] 1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-N-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

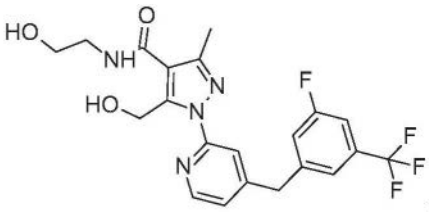
[0079] 1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

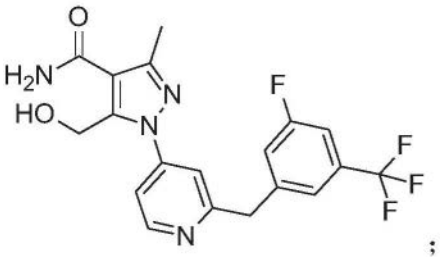
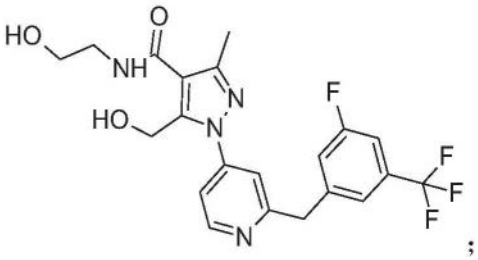
[0080] 1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-N-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

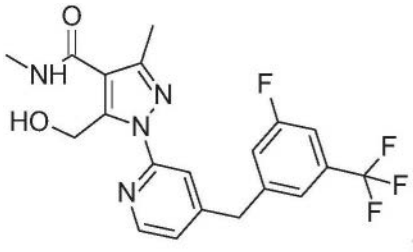
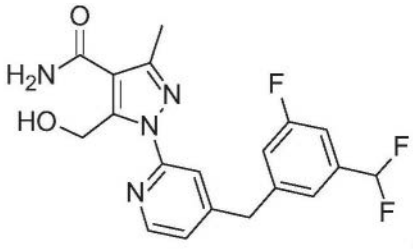
[0081] 1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-N,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺；或

[0082] 1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

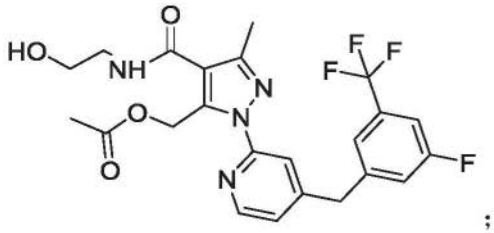
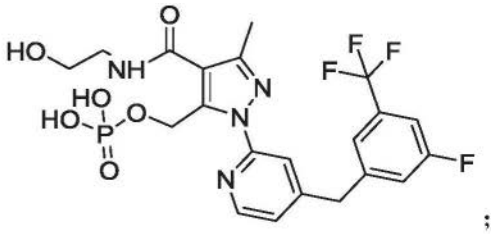
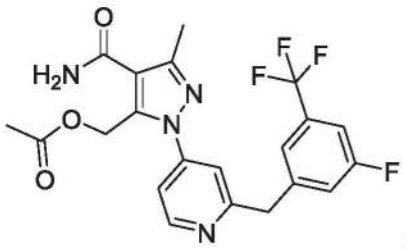
[0083] 化合物可以是以下的前药：

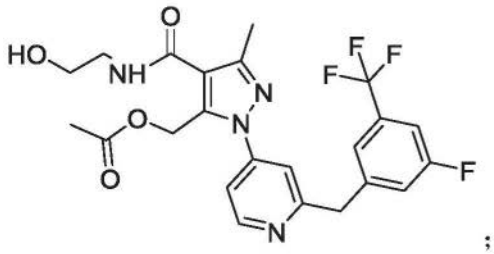
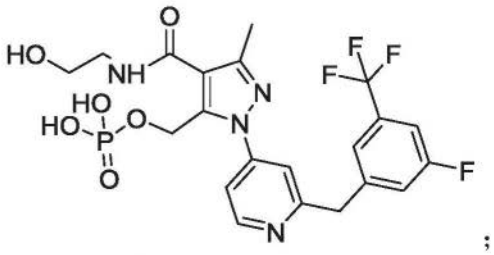
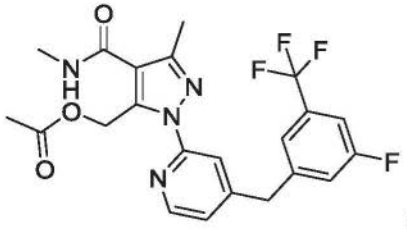
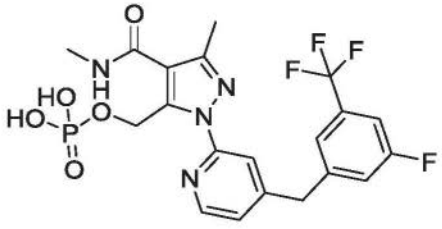
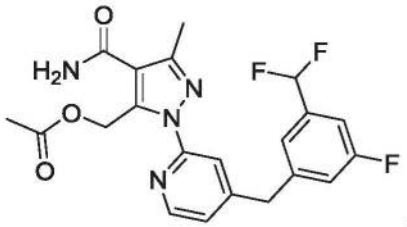
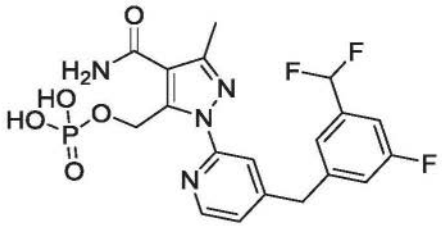


[0084] 


[0085] 
；或

。

[0086] 化合物可以选自由以下组成的组：

[0087] 
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[0088] 或其盐。

[0089] 化合物可以选自由以下组成的组：

[0090] (1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯；

[0091] (4-氨基甲酰基-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯；

[0092] (1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯；

[0093] (1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯；

[0094] (4-氨基甲酰基-1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯；

[0095] (1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲

基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯;

[0096] (4-氨基甲酰基-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯;

[0097] (1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯;

[0098] (1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯;

[0099] (4-氨基甲酰基-1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯;

[0100] 或其盐。

[0101] 本发明的另外的实施方案包括式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的化合物或其盐或包含式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的化合物或其盐的药物组合物在治疗或预防其中涉及GPR52受体或其中调节GPR52受体可能有益的疾病中的用途。本发明的化合物可以用作GPR52调节剂的前药。本发明的化合物可以用作GPR52激动剂的前药。

[0102] 本发明的化合物可以用于以下的治疗:精神紊乱;神经精神紊乱;神经退行性紊乱;精神病性紊乱;认知障碍;神经认知障碍;锥体外系紊乱;移动障碍;运动障碍;多动运动障碍;紧张症;心境障碍;抑郁障碍;焦虑症;强迫症(OCD);孤独症谱系障碍;抑郁障碍;下丘脑紊乱;垂体紊乱;催乳素相关紊乱;创伤或应激源相关紊乱;破坏性冲动控制或行为障碍;睡眠-觉醒障碍;物质相关紊乱;成瘾障碍;行为障碍;额叶功能低下;结节漏斗、中脑边缘、中脑皮层或黑质纹状体通路的异常;纹状体活动减少;皮层功能障碍;神经认知功能障碍或与其相关的状况或症状。

[0103] 本发明的化合物可以用于以下的治疗:精神分裂症、抑郁、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、广泛性焦虑症、强迫症(OCD)、恐慌症、双相障碍、成瘾/冲动控制障碍、孤独症谱系障碍、精神病、快感缺失、激越、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、血管性痴呆、路易体病、额颞叶痴呆、妥瑞氏综合症、高催乳素血症、垂体腺瘤、催乳素瘤、颅咽管瘤、库欣病、尿崩症、非功能性肿瘤、肥胖、创伤后应激障碍(PTSD)、静坐不能及相关运动、手足徐动症、共济失调、投掷症、偏侧投掷症、舞蹈症、舞蹈徐动症、运动障碍、迟发性运动障碍、抗精神病药诱导的运动障碍、肌阵挛、镜像运动障碍、发作性运动诱发性运动障碍、不宁腿综合征、痉挛、刻板运动障碍、刻板症、抽动障碍、震颤、威尔逊病、分裂型人格障碍、妄想性障碍、短暂的精神病性障碍、精神分裂样障碍、情感分裂性障碍、物质或药物诱导的精神病性障碍、妄想、幻觉、思维混乱、运动行为严重混乱或异常、紧张症、重度抑郁障碍、I型双相障碍、II型双相障碍、循环性情绪障碍、物质或药物诱导的双相障碍和相关障碍、另一种医疗状况引起的双相障碍和相关障碍、分离焦虑症、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑症、恐慌症、广场恐惧症、广泛性焦虑症、物质或药物诱导的焦虑症、另一种医疗状况引起的焦虑症、谵妄、严重神经认知障碍、轻度神经认知障碍、遗忘症、痴呆、发展性协调障碍、刻板运动障碍、中风后效应、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、情感表达减弱、意志减退、失语症和社交不能。

[0104] 本发明的化合物可以用于以下的治疗:精神分裂症、抑郁、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、广泛性焦虑症、强迫症(OCD)、恐慌症、双相障碍、成瘾/冲动控制障碍、孤独症谱系

障碍、精神病、神经认知障碍、谵妄、快感缺失、激越、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、血管性痴呆、路易体病、额颞叶痴呆、妥瑞氏综合症、高催乳素血症、肥胖和创伤后应激障碍(PTSD)。本发明的化合物可以用于精神分裂症的治疗。

[0105] 定义

[0106] 在本申请中,除非另外指示,否则适用以下定义。

[0107] 如本文使用的术语“GPR52调节剂”指的是与GPR52受体结合并且调节其功能的任何化合物。术语“调节剂”应被解释为包括由包括但不限于激动剂、部分激动剂和反向激动剂的方式进行的调节。

[0108] 如本文使用的术语“前药”指的是在体内被代谢活化或化学活化以提供活性母体药物分子的化合物,所述活性母体药物分子本身提供治疗性药理作用。如本文描述的前药可以通过一种或更多种体内的代谢过程被转化,以提供作为GPR52调节剂具有活性的化合物。如本文描述的前药可以通过一种或更多种体内的代谢过程被转化,以提供作为GPR52激动剂具有活性的化合物。未代谢的前药化合物本身可以具有或不具有GPR52活性。前药的使用有很多先例,并且事实上许多销售的药物都是前药(Rautio,J.等人Nat.Rev.Drug Discov.17,559-587(2018))。

[0109] 关于包括式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的那些化合物的本文描述的任何化合物的用途,术语“治疗”被用于描述任何形式的干预,其中将化合物施用至患有所讨论的疾病或紊乱或处于患有所述疾病或紊乱的风险或潜在地处于患有所述疾病或紊乱的风险的受试者。因此,术语“治疗”涵盖预防性(防治性)治疗和其中展示疾病或紊乱的可测量或可检测的症状的治疗两者。

[0110] 术语“有效治疗量”(例如,关于疾病或状况的治疗方法)指的是有效产生期望的治疗效果的化合物的量。例如,如果状况是疼痛,则有效治疗量是足以提供期望水平的疼痛缓解的量。期望水平的疼痛缓解可以是例如完全去除疼痛或降低疼痛的严重程度。

[0111] 术语诸如“烷基”和“卤素”均按其常规意义使用(例如,如IUPAC Gold Book中定义的),除非另外指示。如适于任何基团的“任选地被取代的”意指如果需要,所述基团可以被一个或更多个取代基取代,所述一个或更多个取代基可以相同或不同。

[0112] 就所描述的任何化合物具有手性中心来说,本发明扩展到这样的化合物的所有光学异构体,不论是呈外消旋体还是拆分的对映异构体的形式。然而,本文描述的发明涉及如此制备的任何所公开的化合物的所有晶体形式、溶剂化物和水合物。就本文公开的任何化合物具有酸性中心或碱性中心诸如羧酸基团或氨基基团来说,则所述化合物的所有盐形式都被包括在本文中。在制药用途的情况下,盐应当被看作是药学上可接受的盐。

[0113] 可以提及的盐或药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。这样的盐可以通过常规手段形成,例如通过化合物的游离酸形式或游离碱形式与一个或更多个当量的适合的酸或碱任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,随后使用标准技术(例如在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可以例如使用合适的离子交换树脂,通过将呈盐形式的化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子进行交换来制备。

[0114] 药学上可接受的盐的实例包括衍生自无机酸和有机酸的酸加成盐,以及衍生自金属诸如钠、镁、钾和钙的盐。

[0115] 酸加成盐的实例包括用以下形成的酸加成盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻

酸、芳基磺酸(例如苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸和对甲苯磺酸)、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸(例如D-葡糖酸)、葡糖醛酸(例如D-葡糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、α-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙基磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸和(±)-DL-乳酸)、乳糖醛酸、马来酸、苹果酸(例如(-)-L-苹果酸)、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、偏磷酸、甲磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸(pamoic acid)、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸)、硫氰酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0116] 还涵盖的是这些化合物及其盐的任何溶剂化物。优选的溶剂化物是通过将非毒性药学上可接受的溶剂(在下文被称为溶剂化溶剂)的分子并入本发明的化合物的固态结构(例如,晶体结构)中而形成的溶剂化物。这样的溶剂的实例包括水、醇(诸如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲基亚砜。可以通过用溶剂或含有溶剂化溶剂的溶剂混合物将本发明的化合物重结晶来制备溶剂化物。在任何给定情况下是否已经形成溶剂化物可以通过使用熟知和标准的技术诸如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学使化合物的晶体经历分析来确定。

[0117] 所述溶剂化物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂化物。特定的溶剂化物可以是水合物,并且水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。对于溶剂化物以及用于制备并表征它们的方法的更详细的讨论,参见Bryn等人,Solid-State Chemistry of Drugs,第二版,由SSCI,Inc of West Lafayette,IN,USA出版,1999,ISBN 0-967-06710-3。

[0118] 在本发明的上下文中,术语“药物组合物”意指包含活性剂并且另外包含一种或更多种药学上可接受的载体的组合物。取决于施用模式的性质和剂型,组合物还可以包含选自例如稀释剂、辅料(adjuvant)、赋形剂、媒介物、防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、增香剂(perfuming agent)、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂的成分。组合物可以采取例如以下的形式:片剂、糖衣丸、粉末、酏剂、糖浆、包括悬浮液的液体制品、喷雾剂、吸入剂、片剂、锭剂、乳液、溶液、扁囊剂、颗粒剂、胶囊和栓剂,以及注射用液体制品,包括脂质体制品。

[0119] 本发明的化合物可以包含一个或更多个同位素取代,并且提及特定元素将该元素的所有同位素包括在其范围内。例如,提及氢将^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T)包括在其范围内。类似地,提及碳和氧分别将^{12}C、^{13}C和^{14}C以及^{16}O和^{18}O包括在其范围内。以类似的方式,除非上下文另外指示,否则提及特定官能团也将同位素变型包括在其范围内。例如,提及烷基基团诸如乙基基团或烷氧基基团诸如甲氧基基团还包括其中基团中的一个或更多个氢原子呈氘或氚同位素形式的变型,例如,如在其中所有五个氢原子都呈氘同位素形式的乙基基团(全氘化乙基基团(perdeuteroethyl group)),或其中所有三个氢原子都呈氘同位素形式的甲氧基基团(三氘化甲氧基基团)中。同位素可以是放射性的或非放射性的。

[0120] 治疗剂量可以取决于患者的需要、被治疗的状况的严重程度和所采用的化合物而变化。用于特定情况的适合的剂量的确定在本领域的技术范围内。通常,以小于化合物的最佳剂量的较小的剂量开始治疗。此后,以小的增量增加剂量,直到达到在这种情况下的最佳

效果。为方便起见,如果需要,可以将每日总剂量分开并且在一日期间分批施用。

[0121] 当然,化合物的有效剂量的大小(magnitude)将随着待治疗的状况的严重程度的性质并且随着特定化合物及其施用途径而变化。适合的剂量的选择在本领域普通技术人员的能力之内,而没有过度的负担。通常,每日剂量范围可以是每kg人类体重和非人类动物体重从约10μg至约30mg,优选地每kg人类体重和非人类动物体重从约50μg至约30mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约50μg至约10mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约30mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约10mg,并且最优选地每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约1mg。

[0122] 药物制剂

[0123] 虽然单独施用活性化合物是可能的,但是优选的是将其提供为药物组合物(例如,制剂)。

[0124] 因此,在本发明的一些实施方案中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含至少一种如上文所定义的式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的化合物连同至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0125] 组合物可以是片剂组合物。组合物可以是胶囊组合物。

[0126] 药学上可接受的赋形剂可以选自例如,载体(例如固体、液体或半固体的载体)、辅料、稀释剂(例如固体稀释剂,诸如填充剂或疏松剂(bulking agent);和液体稀释剂,诸如溶剂和共溶剂)、粒化剂、粘合剂(binder)、助流剂(flow aid)、包衣剂(coating agent)、释放控制剂(例如释放延缓或释放延迟的聚合物或蜡)、粘合剂(binding agent)、崩解剂、缓冲剂、润滑剂、防腐剂、抗真菌剂和抗细菌剂、抗氧化剂、缓冲剂、张力调节剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、色素、增塑剂、掩味剂、稳定剂或常规用于药物组合物中的任何其他赋形剂。

[0127] 如本文使用的术语“药学上可接受的”意指在合理医学判断范围内适合用于与受试者(例如,人类受试者)的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他的问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。每种赋形剂必须在与制剂的其他成分相容的意义上也是“可接受的”。

[0128] 包含式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的化合物的药物组合物可以根据已知技术配制,参见例如Remington′s Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA,USA。药物组合物可以呈适合于口服施用、肠胃外施用、局部施用、鼻内施用、支气管内施用、舌下施用、眼部施用、耳部施用、直肠施用、阴道内施用或经皮施用的任何形式。

[0129] 适合用于口服施用的药物剂型包括片剂(包衣的或未包衣的)、胶囊(硬壳或软壳)、囊片、丸剂、锭剂、糖浆、溶液、粉末、颗粒剂、酏剂和悬浮液、舌下片剂、糯米纸囊剂或贴剂诸如口腔贴剂。

[0130] 片剂组合物可以包含单位剂量的活性化合物连同惰性稀释剂或载体,诸如糖或糖醇,例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇或甘露糖醇;和/或非糖源性的稀释剂,诸如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙、或纤维素或其衍生物,诸如微晶纤维素(MCC)、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素,以及淀粉诸如玉米淀粉。片剂还可以包含诸如以下的标准成分:粘合剂和粒化剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂(例如,可溶胀的交联聚合物,诸如交联的羧甲基纤维素);润滑剂(例如硬脂酸酯);防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯);抗氧化剂(例如BHT);缓冲剂(例如磷

酸盐缓冲剂或柠檬酸盐缓冲剂);以及泡腾剂(effervescent agent),诸如柠檬酸盐/碳酸氢盐混合物。这样的赋形剂是熟知的,并且不需要在此详细地讨论。

[0131] 片剂可以被设计成在与胃液接触时释放药物(立即释放片剂)或者在延长的时间段内或在GI道的特定区域内以受控的方式释放药物(控制释放片剂)。

[0132] 药物组合物通常包含从约1%(w/w)至约95%(优选地%(w/w))的活性成分,以及从99%(w/w)至5%(w/w)的药学上可接受的赋形剂(例如如上文所定义的)或这样的赋形剂的组合。优选地,该组合物包含从约20%(w/w)至约90%(w/w)的活性成分以及从80%(w/w)至10%的药学上可接受的赋形剂或赋形剂的组合。药物组合物包含从约1%至约95%、优选地从约20%至约90%的活性成分。根据本发明的药物组合物可以是例如呈单位剂量形式,诸如呈安瓿、小瓶、栓剂、预填充注射器、糖衣丸、粉剂、片剂或胶囊的形式。

[0133] 片剂和胶囊可以包含例如0%-20%崩解剂、0%-5%润滑剂、0%-5%助流剂和/或0%-99%(w/w)填充剂或疏松剂(取决于药物剂量)。它们还可以包含0%-10%(w/w)的聚合物粘合剂、0%-5%(w/w)的抗氧化剂、0%-5%(w/w)的色素。除此之外,缓慢释放片剂通常还将包含0%-99%(w/w)的释放控制(例如释放延迟)聚合物(取决于剂量)。片剂或胶囊的膜包衣通常包含0%-10%(w/w)聚合物、0%-3%(w/w)色素和/或0%-2%(w/w)增塑剂。

[0134] 肠胃外制剂通常包含0%-20%(w/w)缓冲剂、0%-50%(w/w)共溶剂和/或0%-99%(w/w)注射用水(WFI)(取决于剂量和是否冷冻干燥)。用于肌肉内储库的制剂还可以包含0%-99%(w/w)的油。

[0135] 药物制剂可以以在单个包装(通常是泡罩包装)内包含整个疗程的“患者包(patient pack)”提供给患者。

[0136] 式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的化合物通常将以单位剂型呈现,并且因此通常将包含足够的化合物以提供期望水平的生物学活性。例如,制剂可以包含从1纳克至2克的活性成分,例如从1纳克至2毫克的活性成分。在这些范围内,化合物的特定子范围是0.1毫克至2克的活性成分(更通常从10毫克至1克,例如50毫克至500毫克),或1微克至20毫克(例如1微克至10毫克,例如0.1毫克至2毫克的活性成分)。

[0137] 对于口服组合物,单位剂型可以包含从1毫克至2克,更典型地10毫克至1克,例如50毫克至1克,例如100毫克至1克的活性化合物。

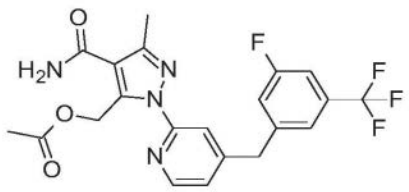
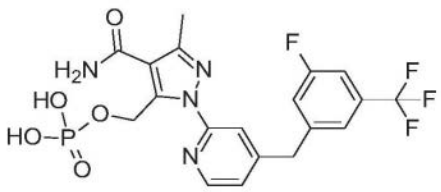
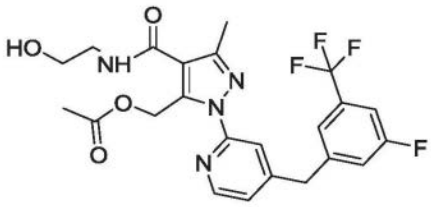
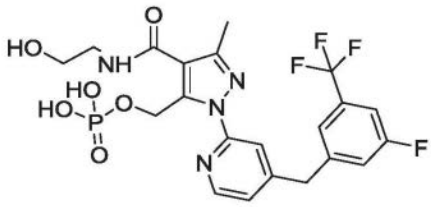
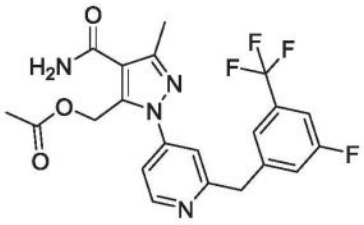
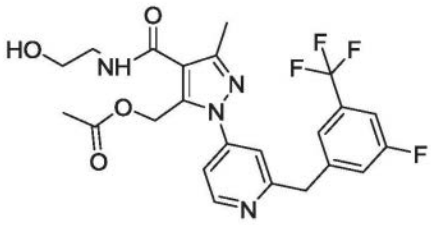
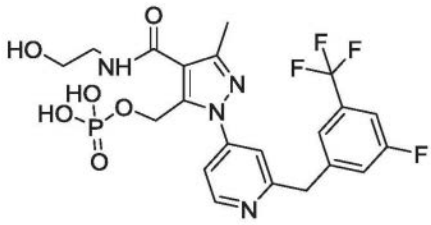
[0138] 活性化合物将以足以实现所需治疗效果的量(有效量)施用至有相应需要的患者(例如人类患者或动物患者)。所施用的化合物的精确量可由监督医师根据标准程序来确定。

实施例

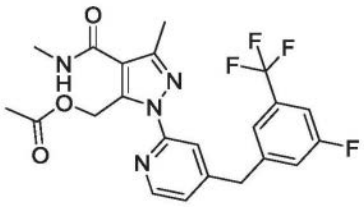
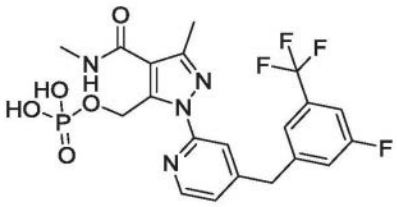
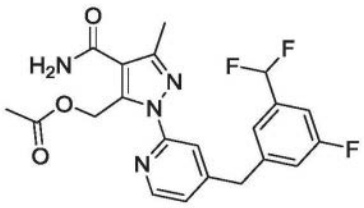
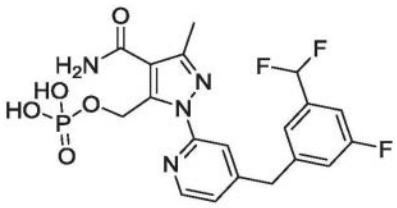
[0139] 现在将通过参考但不限于表1中示出的以下实施例来说明本发明。

[0140] 表1-实施例

[0141]

 实施例 1	 实施例 2
 实施例 3	 实施例 4
 实施例 5	 实施例 6
 实施例 7	 实施例 8

[0142]

 实施例 9	 实施例 10
 实施例 11	 实施例 12

[0143] 本发明的化合物的制备

[0144] 式(1a)、式(1b)、式(2a)、式(2b)、式(2c)、式(2d)、式(3)、式(4a)、式(4b)的化合物可以根据技术人员已知的合成方法来制备。本发明还提供了用于制备如上文的式(1a)、式(1b)和式(2)中定义的化合物的工艺。商业试剂在没有进一步纯化的情况下使用。

[0145] 缩写

[0146] AcOH＝乙酸

[0147] aq＝含水的

[0148] DCM＝二氯甲烷

[0149] DIPEA＝N,N-二异丙基乙胺

[0150] DMAP＝4-二甲基氨基吡啶

[0151] DMF＝N,N-二甲基甲酰胺

[0152] DMSO＝二甲基亚砜

[0153] dppf＝1,1′-二茂铁二基-双(二苯基膦)

[0154] EDCI＝1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0155] ES＝电喷雾

[0156] EtOAc＝乙酸乙酯

[0157] EtOH＝乙醇

[0158] h＝小时

[0159] HATU＝N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物

[0160] L＝升

[0161] LC＝液相色谱法

[0162] LCMS＝液相色谱质谱法

[0163] MeCN＝乙腈

[0164] MeOH＝甲醇

[0165] min＝分钟

[0166] MS＝质谱法

[0167] NMR＝核磁共振

[0168] Pet-醚＝石油醚

[0169] RT＝室温

[0170] TFA＝三氟乙酸

[0171] THF＝四氢呋喃

[0172] UV＝紫外线

[0173] LCMS方法

[0174] 在以下条件下使用电喷雾条件进行LCMS实验(溶剂:A1＝0.1％TFA在H_2O:MeCN(95:5)中;A2＝5mM乙酸铵在H_2O中;A3＝2.5L H_2O+2.5mL 28％氨在H_2O中的溶液;A4＝0.1％HCO_2H在H_2O:MeCN(95:5)中;A5＝10mM NH_4HCO_3在H_2O中;A6＝0.2％的28％氨溶液在H_2O中;A7＝0.1％TFA在H_2O中;A8＝50mM乙酸铵pH 7.4;A9＝10mM乙酸铵在H_2O中;A10＝0.1％甲酸在H_2O中;B1＝0.1％TFA在MeCN中;B2＝MeCN;B3＝2.5L MeCN+135mL H_2O+2.5mL 28％氨在H_2O

中的溶液;B4＝0.1％甲酸在MeCN中)。LCMS数据以以下格式给出:质量离子(mass ion),电喷雾模式(正或负),保留时间;质量离子,电喷雾模式(正或负),保留时间,近似纯度。

[0175] 方法1.仪器:Agilent Technologies 1290 Infinity II系列LC,6125四极杆MSD SL;柱:Atlantis dC18 5微米,4.6×50mm;梯度[时间(min)/溶剂B2在A1中(%)]:0.0/5,2.5/95,4.0/95,4.5/5,6.0/5;注射体积1μL;UV检测210nm至400nm;柱温度25℃;1.5mL/min。

[0176] 方法2.仪器:Agilent Technologies 1290 Infinity II系列LC,6125四极杆MSD SL:柱:Zorbax XDB C18,5微米;梯度[时间(min)/溶剂B2在A4中(%)]:0.00/5,2.50/95,4.00/95,4.50/5,6.00/5;注射体积1μL;UV检测210nm-400nm;柱温度25℃;流量1.5mL/min。

[0177] 方法3.仪器:Agilent Technologies 1290 Infinity II系列LC,6125四极杆MSD SL;柱:Waters XBridgeC8 3.5微米,4.6×50mm;梯度[时间(min)/溶剂B1在A1中(%)]:0.0/5,2.5/95,4.0/95,4.5/5,6.0/5;注射体积1μL;UV检测210nm至400nm;柱温度25℃;1.5mL/min。

[0178] 方法4.仪器:Agilent Technologies 1260 LC,配有Chemstation软件,二极管阵列检测器,Agilent 6120四极杆MS,配有APCI和ES源;柱:Phenomenex Gemini-NX C18,3微米,2×30mm;梯度[时间(min)/溶剂B3在A3中(%)]:0.00/5,2.00/95,2.50/95,2.60/5,3.00/5;注射体积0.5μL;UV检测190nm-400nm;柱温度40℃;流量1.5mL/min。

[0179] 方法5.仪器:Agilent Technologies 1260 LC,配有Chemstation软件,二极管阵列检测器,Agilent 6120四极杆MS,配有APCI和ES源;柱:Phenomenex Gemini-NX C18,3微米,2×30mm:梯度[时间(min)/溶剂B3在A3中(%)]:0.00/2,0.10/2,8.40/95,10.0/95,10.1/2,12.0/2;注射体积0.5μL;UV检测190nm-400nm;柱温度40℃;流量1.5mL/min。

[0180] 方法6.仪器:Waters Acquity H-Class UPLC MS系统,配有MassLynx软件,光电二极管阵列检测器(PDA),QDa质量检测器,配有电喷雾源;柱:Phenomenex Luna PFP,5微米,2.1×50mm;梯度[时间(min)/溶剂B4在A10中(%)]:0.0/5,0.1/5,8.5/95,8.8/100,9.6/100,9.8/5,10.0/5;注射体积1μL;UV检测200nm-400nm;柱温度40℃;流量0.5mL/min。

[0181] 方法7.仪器:Agilent Technologies 1290 Infinity II系列LC,6125四极杆MSD SL;柱:Waters XBridgeC8,3.5微米,4.6×50mm;梯度[时间(min)/溶剂B2在A5中(%)]:0.0/10,4.0/95,5.0/95,5.5/10,7.0/10;注射体积1μL;UV检测210nm至400nm;柱温度25℃;1.2mL/min。

[0182] GCMS方法

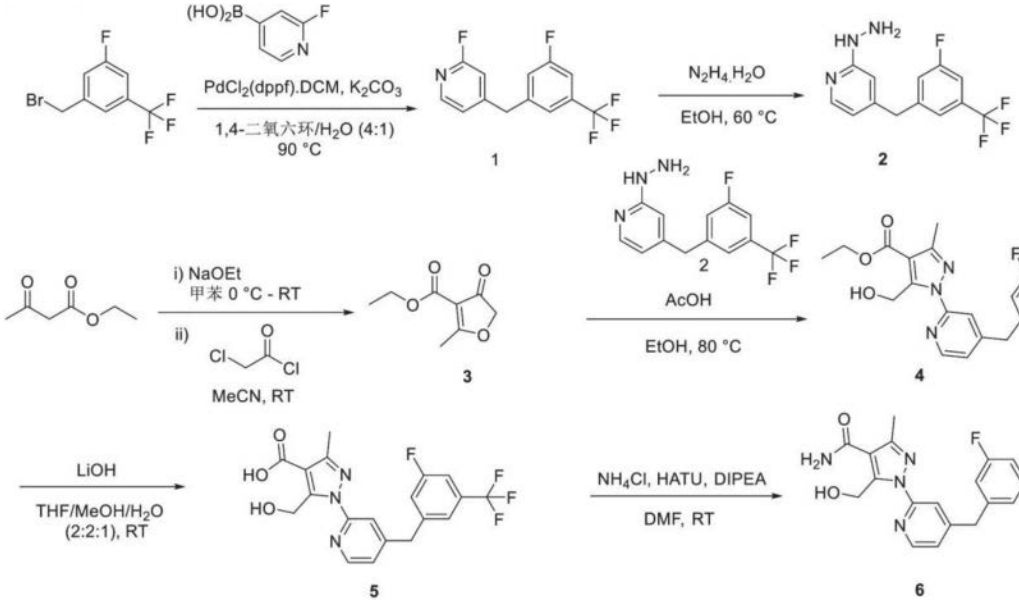
[0183] GCMS数据以以下格式给出:质量离子,电喷雾模式(正或负),保留时间。

[0184] 方法1.仪器:Agilent GCMS 7890B;柱:HP-5ms UI(30m×250μm×0.25μm);入口温度:250℃;分流比:75:1;烘箱温度:50℃,保持时间3min;上升(ramp)1:40℃/min至300℃,保持时间2min;检测器温度:310℃;柱流量:2mL/min;空气流量:300mL/min;H_2流量:40mL/min;补充流量(He):25mL/min;源温度:230℃。

[0185] 方法2.仪器:Agilent GCMS 7890B;柱:HP-5ms UI(30m×250μm×0.25μm);入口温度:250℃;分流比:75:1;烘箱温度:120℃,保持时间1min;上升1:40℃/min至300℃,保持时间4min;检测器温度:310℃;柱流量:2mL/min;空气流量:300mL/min;H_2流量:40mL/min;补充流量(He):25mL/min;源温度:230℃。

[0186] 中间体的制备

[0187] 方案1



[0188]

[0189] 制备中间体1-2-氟-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶

[0190]



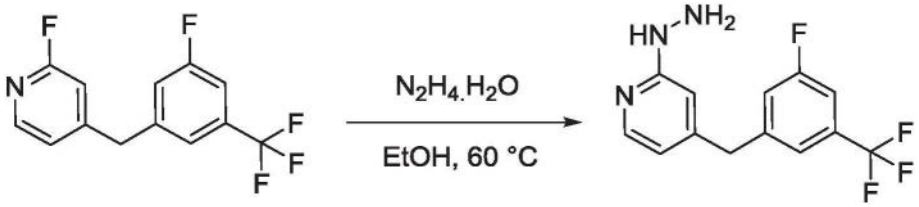
[0191] 将$PdCl_2$(dppf).DCM(284mg,0.38mmol)添加到(2-氟吡啶-4-基)硼酸(1.3g,7.77mmol)、碳酸钾(3.2g,22.3mmol)和1-(溴甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯(1.3g,9.30mmol)在1,4-二氧六环(20mL)/水(5mL)中的脱气溶液,并且将所得到的反应混合物在90℃加热持续1h。使反应混合物在水(70mL)和EtOAc(100mL)之间分配。将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-30%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供作为棕色油的2-氟-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶(1.8g,86%)。

[0192] LCMS(方法2):m/z 274.0$(M+H)^+$(ES+),在2.54min。

[0193] ^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.17(d,J=4.4Hz,1H),7.61(s,3H),7.29(d,J=1.2Hz,1H),7.16(s,1H),4.17(d,J=3.6Hz,2H)。

[0194] 制备中间体2-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-肼基吡啶

[0195]



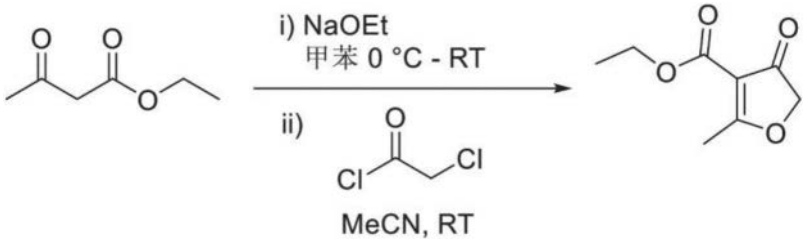
[0196] 将水合肼(0.17mL,3.52mmol)添加到2-氟-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶(中间体1,300mg,1.17mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌的溶液,并且将所得到的反应混合物在60

℃加热持续16h。在真空中去除溶剂,并且使残余物在水(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂,以提供作为棕色油的4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-肼基吡啶(350mg,100%)。

[0197] LCMS(方法2):m/z 286.2(M+H)$^+$(ES+),在1.37min。

[0198] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.88(d,J=5.2Hz,1H),7.53-7.44(m,3H),7.36(s,1H),6.57(s,1H),6.45-6.44(m,1H),4.07(s,2H),3.95(s,2H)。

[0199] 制备中间体3-2-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯

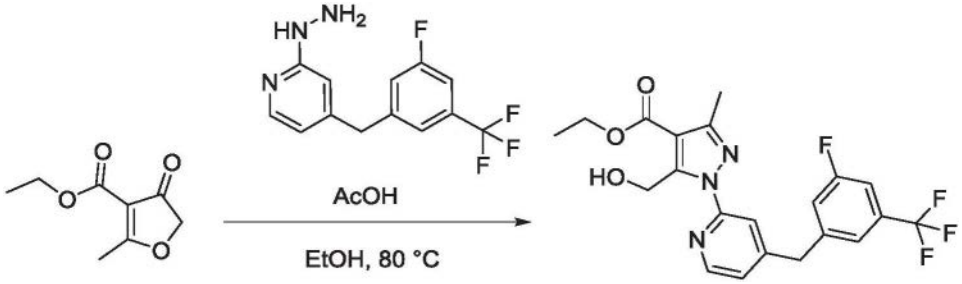
[0200] 

[0201] 在0℃,将乙醇钠(7.84g,115mmol)添加到3-氧代丁酸乙酯(10g,76.8mmol)在甲苯(50mL)中的悬浮液,并且将反应混合物在RT搅拌持续1h。添加MeCN(20mL)和2-氯乙酰氯(6.15mL,38.4mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续2h。将反应混合物用6N含水H_2SO_4(60mL)酸化,将有机层去除并且将水层用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-10%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供作为黄色液体的2-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯(2.8g,21%)。

[0202] LCMS(方法3):m/z 171.0(M+H)$^+$(ES+),在1.94min。

[0203] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:4.78(s,2H),4.17(q,J=3.6Hz,2H),2.50(s,3H),1.22(t,J=9.6Hz,3H)。

[0204] 制备中间体4-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0205] 

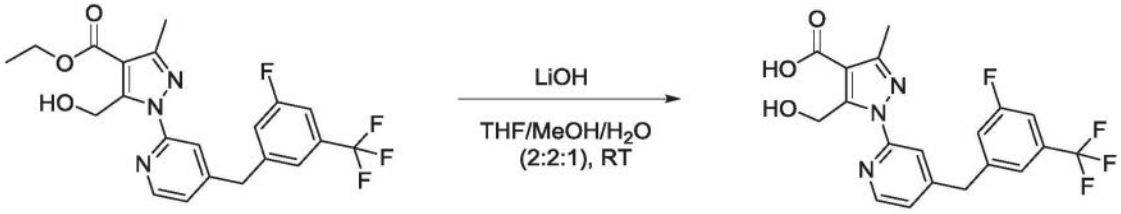
[0206] 在RT,将4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-肼基吡啶(中间体2,4.69g,16.5mmol)添加到2-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯(中间体3,2.8g,16.5mmol)在乙醇(50mL)中的搅拌的溶液,随后添加催化量的乙酸(0.094mL,1.65mmol),并且将所得到的反应混合物在80℃加热持续16h。在冷却时,将已经从溶液中析出的固体过滤,用EtOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供作为白色固体的1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.95g,27%)。

[0207] LCMS(方法2):m/z 438.0(M+H)$^+$(ES+),在2.80min。

[0208] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ:8.48(d,J=7.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.67(s,1H),7.61-7.59(m,2H),7.43(d,J=6.4Hz,1H),5.27(t,J=9.2Hz,1H),5.01(d,J=8.8Hz,2H),

4.29-4.27(m,4H),2.42(s,3H),1.32(t,J＝9.6Hz,3H)。

[0209] 制备中间体5-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

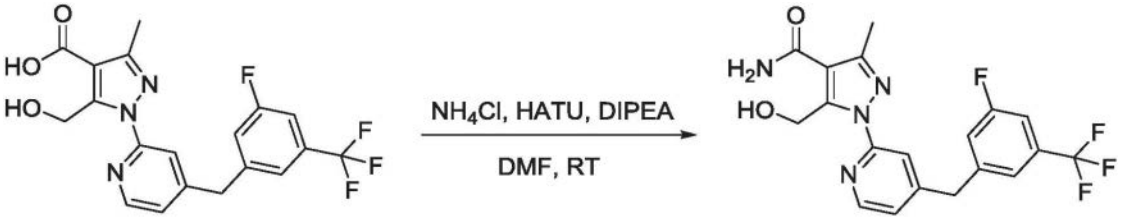
[0210] 

[0211] 将氢氧化锂一水合物(1.07g,44.5mmol)添加到1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(中间体4,1.95g,4.45mmol)在THF(10mL)、MeOH(10mL)和水(5mL)中的搅拌的溶液,并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。在真空中去除溶剂。将所获得的残余物溶解在水(30mL)中并用2N HCl酸化至pH～2,并且将水层用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机层分离,用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂,以提供作为白色固体的1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(1.81g,99%)。

[0212] LCMS(方法1):m/z 410.0$(M+H)^+$(ES+),在2.49min。

[0213] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.46(d,J＝6.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.66-7.55(m,3H),7.41(d,J＝6.8Hz,1H),5.01(s,2H),4.24(s,2H),2.44(s,3H)。未观察到2个可交换质子。

[0214] 制备中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0215] 

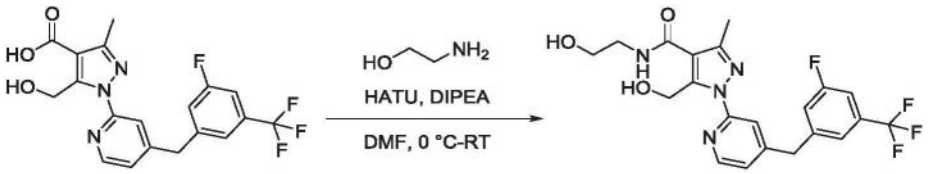
[0216] 将DIPEA(3.06mL,17.68mmol)添加到1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(中间体5,1.81g,4.42mmol)和氯化铵(0.354g,6.63mmol)在DMF(50mL)中的搅拌的溶液,随后添加HATU(3.36g,8.84mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。使反应混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机层分离并且将水层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-85%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化。将化合物溶解在MeOH(35mL)中并且加热至回流。允许所得到的澄清溶液冷却至RT并且保持不受干扰持续48h。将重结晶的固体过滤,用MeOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供作为白色结晶固体的1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.52g)。从剩余的母液中,重复重结晶过程以获得另外0.208g的材料。合并的收率0.728g,40%。

[0217] LCMS(方法2):m/z 409.0$(M+H)^+$(ES+),在2.08min。

[0218] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.44(d,J＝6.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.66-7.55(m,

4H),7.42-7.37(m,2H),5.63(t,J＝8.4Hz,1H),4.91(d,J＝8.4Hz,2H),4.23(s,2H),2.36(s,3H)。

[0219] 制备中间体7(WO2021/181122A1的实施例40)-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-N-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

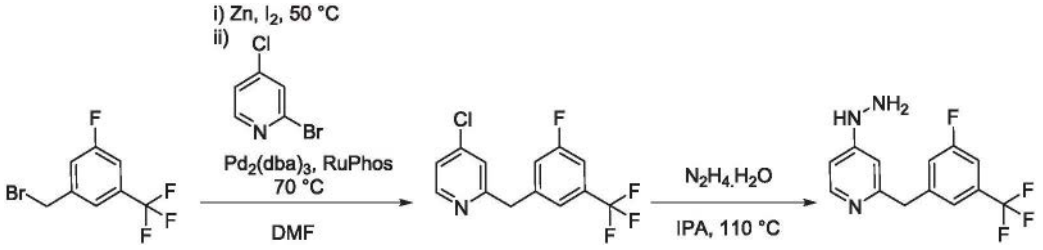
[0220] 

[0221] 在0℃,将HATU(0.11g,0.293mmol)添加到1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(中间体5,0.06g,0.15mmol)和2-氨基乙-1-醇(0.012g,0.22mmol)在DMF(3mL)中的搅拌的溶液,随后添加DIPEA(0.038mg,0.29mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。使反应混合物在EtOAc(30mL)和水(30mL)之间分配。将有机层分离并且用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-50%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供作为白色固体的1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-N-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(18mg,27%)。

[0222] LCMS(方法7):m/z 453.0(M+H)+(ES+),在2.08min,95%。

[0223] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ:8.44(d,J＝5.2Hz,1H),8.08(t,J＝5.6Hz,1H),7.81(s,1H),7.67(s,1H),7.62-7.58(m,2H),7.39(d,J＝1.2Hz,1H),5.62(t,J＝6.4Hz,1H),4.89(d,J＝6.4Hz,2H),4.74(t,J＝5.6Hz,1H),4.24(s,2H),3.53-3.52(m,2H),3.34-3.30(m,2H),2.34(s,3H)。

[0224] 制备中间体8-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-肼基吡啶

[0225] 

[0226] 步骤1.将少许碘添加到活化锌(35g,583mmol)在DMF(300mL)中的搅拌的溶液,并且将溶液在50℃加热持续5min,随后添加在DMF(50mL)中的1-(溴甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯(32g,124mmol)。将反应混合物在50℃加热持续1h,并且然后允许冷却至RT。允许残余的锌沉降,并且经由导管将上清液淡绿色DMF层转移到2-溴-4-氯吡啶(16g,83.3mmol)和RuPhos(2.3g,4.99mmol)在DMF(50mL)中的脱气的悬浮液,随后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.8g,4.16mmol)。将反应混合物在70℃加热持续16h,并且然后通过硅藻土过滤,并且用EtOAc(600mL)洗涤。将滤液用盐水(3×300mL)洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-5%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供作为黄色半固体的4-氯-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶(8g,33%)。

[0227] LCMS(方法2):m/z 290.1(ES+),在2.65min。

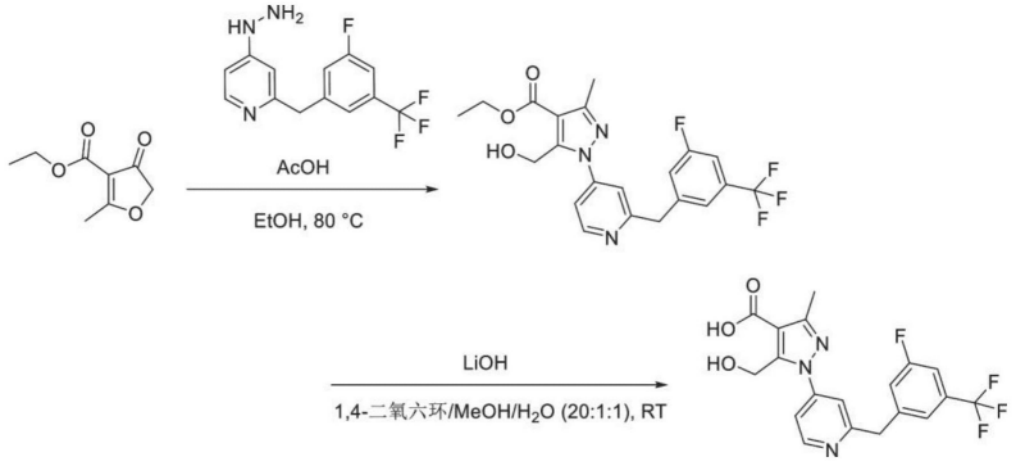
[0228] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.49(d,J＝5.2Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.61-7.41(m,4H),4.23(s,2H)。

[0229] 步骤2.将水合肼(20g,415mmol)添加到在密封管中的4-氯-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶(8g,27.68mmol)在IPA(100mL)中的搅拌的溶液,并且将反应混合物在110℃加热持续72h。在真空中去除溶剂,并且使残余物在水(200mL)和EtOAc(200mL)之间分配。将有机层分离,用盐水(200mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂,以提供作为黄色胶的2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-肼基吡啶(5g,63%)。

[0230] LCMS(方法2):m/z 286.1(ES+),在1.19min。

[0231] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.95(d,J=6.0Hz,1H),7.56-7.21(m,4H),6.59(d,J=1.6Hz,1H),6.51-6.49(m,1H),4.15(s,2H),3.99(s,2H)。

[0232] 制备中间体9-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[0233] 

[0234] 步骤1.在RT,将2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-肼基吡啶(中间体8,600mg,2.10mmol)添加到2-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯(中间体3,430mg,2.52mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌的溶液,随后添加催化量的乙酸(0.120mL,2.10mmol),并且将所得到的反应混合物在80℃加热持续16h。在冷却时,将已经从溶液中析出的固体过滤,用EtOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。

[0235] 步骤2.在RT,将LiOH(11.07mg,0.462mmol)、水(0.5mL)和MeOH(0.5mL)添加到1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(60mg,0.15mmol)在1,4-二氧六环(20mL)中的溶液,并将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。

[0236] 在步骤2完成之后,标题化合物(230mg,26%)通过在真空中去除溶剂作为淡黄色固体被分离,用1.5N HCl(5mL)酸化至pH～6并且在水(10mL)和EtOAc(15mL)之间分配。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。

[0237] LCMS(方法2):m/z 410.0(ES+),在2.03min。

[0238] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.65(d,J=7.2Hz,1H),7.80(s,1H),7.72(d,J=2.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.54(d,J=12.4Hz,2H),4.81(s,2H),4.32(s,2H),3.57(s,1H),2.41(s,3H)。未观察到1个可交换质子。

[0239] 制备中间体10(WO2021/181122A1的实施例41)-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0240] 

[0241] 将DIPEA(3.06mL,17.68mmol)添加到1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(中间体9,1.81g,4.42mmol)和氯化铵(0.354g,6.63mmol)在DMF(50mL)中的搅拌的溶液,随后添加HATU(3.36g,8.84mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。使反应混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机层分离并且将水层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-85%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化。将化合物溶解在MeOH(35mL)中并且加热至回流。允许所得到的澄清溶液冷却至RT并且保持不受干扰持续48h。将重结晶的固体过滤,用MeOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0242] LCMS(方法3):m/z 409.0(M+H)+(Es+),在1.77min,96%。

[0243] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6)δ:8.64(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),7.74(s,1H),7.63-7.61(m,2H),7.55-7.53(m,2H),7.45(s,1H),7.39(s,1H),5.89(t,J=3.6Hz,1H),4.65(d,J=5.2Hz,2H),4.31(s,2H),2.37(s,3H)。

[0244] 制备中间体11(WO2021/181122A1的实施例42)-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-N-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0245] 

[0246] 将DIPEA(3.06mL,17.68mmol)添加到1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(中间体9,1.81g,4.42mmol)和乙醇胺(0.354g,6.63mmol)在DMF(50mL)中的搅拌的溶液,随后添加HATU(3.36g,8.84mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。使反应混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机层分离并且将水层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-85%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化。将化合物溶解在MeOH(35mL)中并且加热至回流。允许所得到的澄清溶液冷却至RT并且保持不受干扰持续48h。将重结晶的固体过滤,用MeOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)N-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0247] LCMS(方法3):m/z 453.0(M+H)+(ES+),在1.99min,99%。

[0248] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.63(d,J=5.6Hz,1H),7.94(t,J=5.2Hz,1H),7.74

(s,1H),7.64-7.63(m,2H),7.55-7.53(m,2H),5.87(t,J＝4.4Hz,1H),4.75(t,J＝4.4Hz,1H),4.63(d,J＝5.2Hz,2H),4.31(s,2H),3.52(q,J＝5.6Hz,2H),3.37-3.33(m,2H),2.35(s,3H)。

[0249] 制备中间体12(WO2021/181122A1的实施例43)-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-N,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

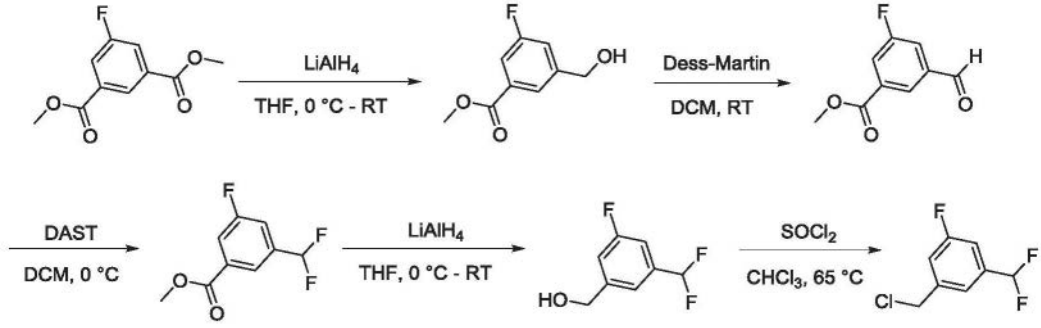
[0250] 

[0251] 将DIPEA(3.06mL,17.68mmol)添加到1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(中间体5,1.81g,4.42mmol)和甲胺(0.354g,6.63mmol)在DMF(50mL)中的搅拌的溶液,随后添加HATU(3.36g,8.84mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。使反应混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机层分离并且将水层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-85%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化。将化合物溶解在MeOH(35mL)中并且加热至回流。允许所得到的澄清溶液冷却至RT并且保持不受干扰持续48h。将重结晶的固体过滤,用MeOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-N,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0252] LCMS(方法3):m/z 422.9(M+H)+(ES+),在2.29min,99%。

[0253] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.44(d,J＝4.8Hz,1H),7.97(d,J＝4.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.67-7.56(m,3H),7.38(d,J＝5.2Hz,1H),5.58(t,J＝6.4Hz,1H),4.87(d,J＝6.4Hz,2H),4.24(s,2H),2.78(d,J＝4.8Hz,3H),2.34(s,3H)。

[0254] 制备中间体13-1-(氯甲基)-3-(二氟甲基)-5-氟苯

[0255] 

[0256] 步骤1.在0℃,将$LiAlH_4$(1.0M在THF中,7.0mL,7.0mmol)添加到5-氟间苯二甲酸二甲酯(3g,14.1mmol)在THF(10mL)中的搅拌的溶液,并且将反应混合物在RT搅拌持续3h。将反应混合物用1.5N HCl(50mL)中和至pH～7,并且使反应混合物在水(100mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂,以提供作为无色液体的3-氟-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(1.12g,43%)。

[0257] GCMS(方法1):m/z 184.0(ES+),在7.34min。

[0258] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.79(s,1H),7.55(d,J＝12.8Hz,1H),7.43(d,J＝

12.8Hz,1H),5.49(t,J=7.6Hz,1H),4.58(d,J=7.6Hz,2H),3.87(d,J=2.4Hz,3H)。

[0259] 步骤2.将Dess-Martin高价碘化物(2.3g,5.54mmol)添加至3-氟-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(510mg,2.77mmol)在DCM(10mL)中的溶液,并且将反应混合物在RT搅拌持续2h。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过用在己烷中的0%-30%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供作为白色固体的3-氟-5-甲酰基苯甲酸甲酯(410mg,81%)。

[0260] GCMS(方法1):m/z 182.0(ES+),在6.76min。

[0261] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.08(d,J=2.4Hz,1H),8.33(d,J=1.6Hz,1H),8.05-8.04(m,2H),3.92(s,3H)。

[0262] 步骤3.在0℃,将DAST(0.44mL,3.37mmol)添加到3-氟-5-甲酰基苯甲酸甲酯(410mg,2.25mmol)的溶液,并且将反应混合物在RT搅拌持续2h。将反应混合物用10%$NaHCO_3$(20mL)中和至pH~7,并且使反应混合物在水(100mL)和DCM(50mL)之间分配。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在己烷中的0%-30%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供作为无色液体的3-(二氟甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(400mg,87%)。

[0263] GCMS(方法2):m/z 204.0(ES+),在2.36min。

[0264] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.99(s,1H),7.89(d,J=11.2Hz,1H),7.80(d,J=11.2Hz,1H),7.35-6.98(m,1H),3.91(s,3H)。

[0265] 步骤4.在0℃,将$LiAlH_4$(2.0M在THF中,0.45mL,0.90mmol)添加至3-(二氟甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(390mg,1.81mmol)在THF(10mL)中的溶液,并且将反应混合物在RT搅拌持续1h。将反应混合物用1.5N HCl(50mL)中和至pH~7,并且然后在水(100mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂以提供作为无色液体的(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)甲醇(230mg,72%)。

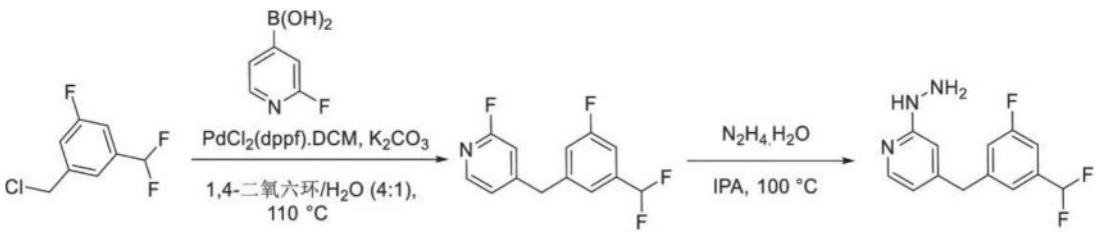
[0266] GCMS(方法2):m/z 176.0(ES+),在6.36min。

[0267] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.39(s,1H),7.32-7.29(m,3H),5.46(d,J=6.4Hz,1H),4.57(t,J=6.4Hz,2H)。

[0268] 步骤5.在RT,将亚硫酰氯(3mL,43.2mmol)添加到(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)甲醇(170mg,0.96mmol)在氯仿(10mL)中的溶液,并且将反应混合物在65℃加热持续12h。将反应混合物用10%$NaHCO_3$(20mL)中和至pH~7,然后在水(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂,以提供作为无色液体的1-(氯甲基)-3-(二氟甲基)-5-氟苯(170mg,粗品)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0269] GCMS(方法2):m/z 193.9(ES+),在2.25min。

[0270] 制备中间体14-4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)-2-肼基吡啶

[0271] 

[0272] 步骤1.将$PdCl_2$(dppf).DCM(84mg,0.103mmol)添加到(2-氟吡啶-4-基)硼酸

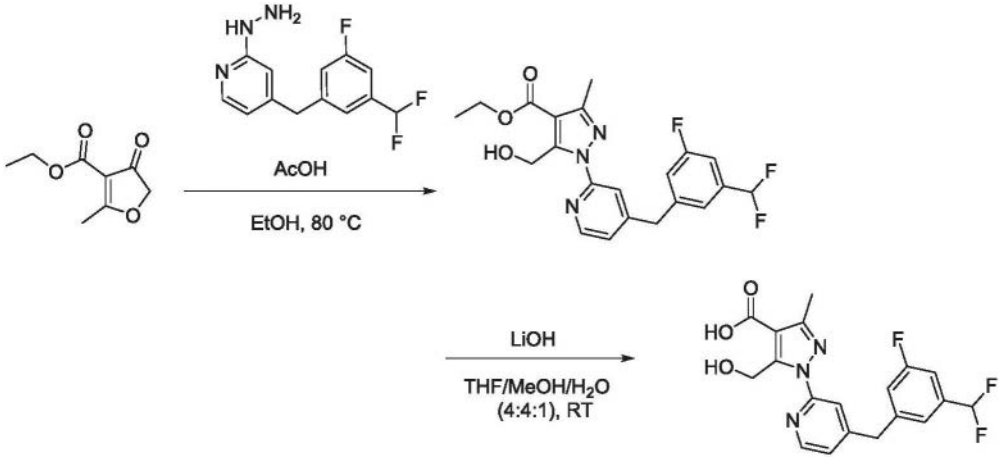
(145mg,1.03mmol)、碳酸钾(426mg,3.09mmol)和1-(氯甲基)-3-(二氟甲基)-5-氟苯(中间体13,200mg,1.03mmol)在1,4-二氧六环(8mL)/水(2mL)中的脱气溶液,并且将所得到的反应混合物在110℃加热持续16h。使反应混合物在水(70mL)和EtOAc(100mL)之间分配。将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-30%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化,以提供2-氟-4-(3-氟-5-(二氟甲基)苄基)吡啶。

[0273] 步骤2.将水合肼(0.5mL,9.77mmol)添加到2-氟-4-(3-氟-5-(二氟甲基)苄基)吡啶在IPA(10mL)中的搅拌的溶液,并且将所得到的反应混合物在100℃加热持续48h。

[0274] 在步骤2完成之后,标题化合物(110mg,粗品)通过在EtOAc(10mL)和水(10mL)之间分配作为黄色胶被分离。将水层用EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0275] LCMS(方法3):m/z 267.9(ES+),在3.00min。

[0276] 制备中间体15-1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[0277] 

[0278] 步骤1.在RT,将4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)-2-肼基吡啶(中间体14,1.0g,3.74mmol)添加到2-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯(中间体3,0.638g,3.74mmol)在乙醇(30mL)中的搅拌的溶液,随后添加催化量的乙酸(0.021mL,0.374mmol),并且将所得到的反应混合物在80℃加热持续16h。在冷却时,将已经从溶液中析出的固体过滤,用EtOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供1-(4-(3-氟-5-(二氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。

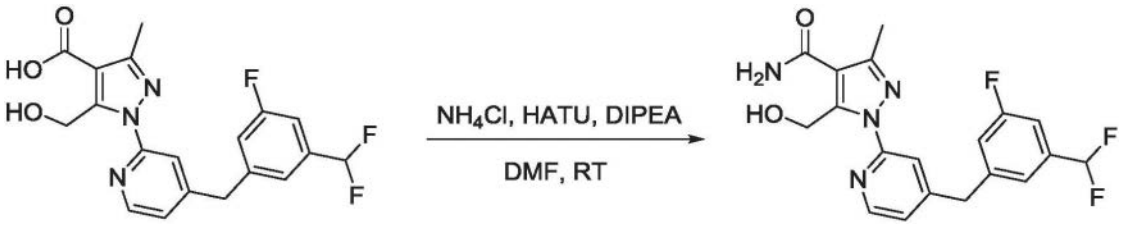
[0279] 步骤2.将氢氧化锂一水合物(0.756g,31.6mmol)添加到1-(4-(3-氟-5-(二氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.95g,4.45mmol)在THF(20mL)、MeOH (20mL)和水(5mL)中的搅拌的溶液,并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。

[0280] 在步骤2完成之后,标题化合物通过在真空中去除溶剂,在水(50mL)中溶解并且用2NHCl酸化至pH～2作为白色固体被分离。将水层用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。

[0281] LCMS(方法2):m/z 392.0(ES+),在2.48min。

[0282] ^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.40(d,J=5.1Hz,1H),7.74(s,1H),7.45-7.41(m,2H),7.32-7.30(m,2H),7.03(t,J=55.5Hz,1H),4.92(d,J=8.1Hz,2H),4.18(s,2H),2.38(s,3H)。未观察到2个可交换质子。

[0283] 制备中间体16(WO2021/181122A1的实施例44)-1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0284] 

[0285] 将DIPEA(3.06mL,17.68mmol)添加到1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(中间体15,1.81g,4.42mmol)和氯化铵(0.354g,6.63mmol)在DMF(50mL)中的搅拌的溶液,随后添加HATU(3.36g,8.84mmol),并且将所得到的反应混合物在RT搅拌持续16h。使反应混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机层分离并且将水层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中去除溶剂。残余物通过用在石油醚中的0%-85%EtOAc洗脱的梯度快速柱色谱法纯化。将化合物溶解在MeOH(35mL)中并且加热至回流。允许所得到的澄清溶液冷却至RT并且保持不受干扰持续48h。将重结晶的固体过滤,用MeOH(2×10mL)冲洗并且在真空中干燥,以提供1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-4-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

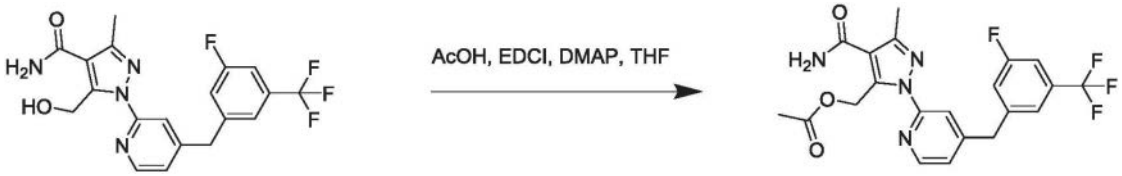
[0286] LCMS(方法2):m/z 391.0(M+H)+(ES+),在1.88min,97%。

[0287] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.44(d,J=5.2Hz,1H),7.78(s,1H),7.53-7.50(m,1H),7.46-7.43(m,3H),7.37-7.31(m,2H),7.03(t,J=55.2Hz,1H),5.64(t,J=6.4Hz,1H),4.91(d,J=6.4Hz,2H),4.20(s,2H),2.37(s,3H)。

[0288] 实施例的制备

[0289] 制备实施例1-(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯

[0290] 方案2

[0291] 

[0292] 将1-[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-吡啶基]-5-(羟甲基)-3-甲基-吡唑-4-甲酰胺(中间体6,100mg,0.24mmol)、乙酸(0.03mL,0.49mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(93.89mg,0.49mmol)和DMAP(59.84mg,0.49mmol)添加到THF(10mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(40ml)和水(40ml)之间分配。将有机层干燥($MgSO_4$)并且将溶剂在真空中蒸发掉。残余物通过快速柱色谱法(正相,[5.9×2.0cm(10g)],Biotage®SNAP KP-Sil-50μm不规则二氧化硅,45mL/min,[梯度为在异己烷中的0%至100%乙酸乙酯],0psi-100psi,[负载在少量DCM中的残余物])纯化,以提供

作为无色固体的2(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯(79mg,72%)。

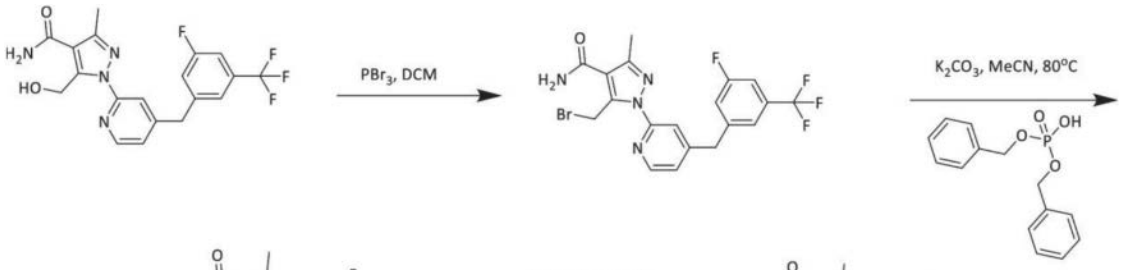
[0293] 将[4-氨基甲酰基-2-[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-基]甲基乙酸酯(53mg,0.1200mmol)溶解在最小量的接近沸腾的乙酸乙酯中。允许溶液冷却至室温并且放置过夜。蒸发溶剂一固体剩余物看起来是结晶的。在40℃在真空烘箱中干燥持续3小时以给出作为无色结晶固体的2(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯(41mg,77%)。

[0294] LCMS(方法5):m/z 451.2。$(M+H)^+$(ES+),在4.11min

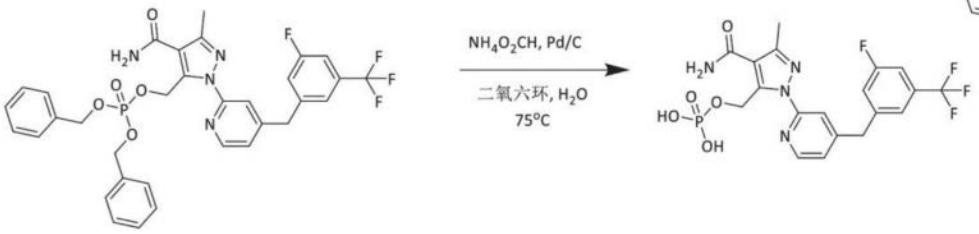
[0295] IH NMR:(400MHz,$CDCl_3$)d:8.30(d,J=6.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.04-6.97(m,4H),7.21-7.16(m,2H),5.75(s,2H),4.04(s,2H),2.44(s,3H),1.90(s,3H)。

[0296] 制备实施例2-(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)二氢磷酸酯

[0297] 方案3



[0298]



[0299] 步骤1-5-(溴甲基)-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-IH-吡唑-4-甲酰胺

[0300] 将1-[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-吡啶基]-5-(羟甲基)-3-甲基-吡唑-4-甲酰胺(中间体6,2500mg,6.12mmol)添加到DCM(20mL)。将三溴化磷(1.74mL,18.37mmol)添加到反应混合物,并且在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(40ml)和水(40ml)之间分配。将有机层干燥($MgSO_4$)并且将溶剂在真空中蒸发。将残余物用乙醚:异己烷(1:1,25ml)研磨并且过滤掉固体,用乙醚:异己烷(1:1,2×25ml)洗涤固体两次,以提供作为无色固体的5-(溴甲基)-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(2200mg,76%)。

[0301] LCMS(方法4):m/z 471.2(^{79}Br),473.2(^{81}Br)$(M+H)^+$(ES+),在1.66min。

[0302] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)d:8.40-8.32(m,1H),7.82(s,1H),7.56-7.27(m,6H),5.30(s,2H),4.15(s,2H),2.34(s,3H)。

[0303] 步骤2-((4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)磷酸二苄酯

[0304] 将5-(溴甲基)-1-[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-吡啶基]-3-甲基-吡唑-4-甲酰胺(2100mg,4.46mmol)、磷酸氢二苄酯(1487.88mg,5.35mmol)和碳酸钾

(1231.79mg,8.91mmol)添加到MeCN(10mL)。将反应混合物在80℃加热持续2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(50ml)和水(50ml)之间分配。将有机物干燥($MgSO_4$)并且在真空中蒸发。残余物通过快速柱色谱法(正相,[5.9×2.0cm(10g)],Biotage®SNAP KP-Sil-50μm不规则二氧化硅,50mL/min,[梯度为在DCM中的0%至5%MeOH],0psi-100psi/7巴,[负载在少量DCM中的残余物])来纯化,以提供作为无色固体的((4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)磷酸二苄酯(2700mg,87%)。

[0305] LCMS(方法4):m/z 669.2$(M+H)^+$(ES+),在1.81min。

[0306] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)d:8.22(d,J=6.8Hz,1H),7.53(s,1H),7.24-7.10(m,12H),6.96-6.93(m,1H),6.88-6.86(m,1H),5.74(d,J=7.9Hz,2H),4.79(s,4H),4.05(s,2H),2.41(s,3H)。未见到2个可交换质子。

[0307] 步骤3-实施例2(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)二氢磷酸酯

[0308] 将[4-氨基甲酰基-2-[4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-基]甲基磷酸二苄酯(2700.00mg,4.04mmol)溶解在IPA(200mL)和水(10mL)中。将甲酸铵(2546.66mg,40.38mmol)添加到溶液中,用氮气冲洗该溶液。将活性炭载钯(palladium on activated charcoal)(49.46mg,0.40mmol)在氮气气氛下添加到反应混合物,并且在75℃加热持续2h。使用Biotage Isolute Celite 545柱(2.5g/25mL)过滤掉钯催化剂。将母液中的溶剂在真空中蒸发掉。残余物通过反相手性色谱法纯化-使用以下方法仪器:Gilson半制备型HPLC系统-321泵/171二极管阵列检测器/GX-271液相处理器(Liquid Handler);柱:Phenomenex Luna PFP 5微米30×100mm;梯度12.5min,溶剂A是乙腈,溶剂B是0.1%三氟乙酸的水溶液,梯度为经12.5分钟30%的A至60%的A,以提供作为无色固体的(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)二氢磷酸酯(310mg,16%)。

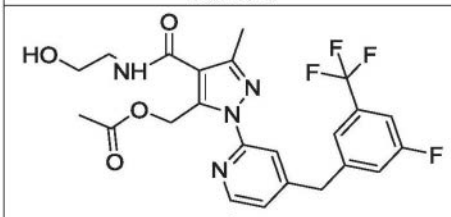
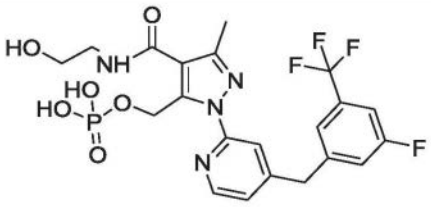
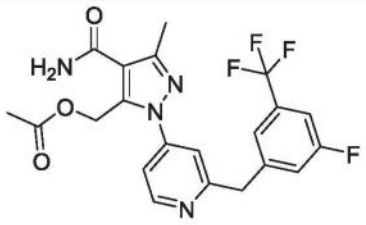
[0309] LCMS(方法6):m/z 489.0$(M+H)^+$(ES+),在2.64min。

[0310] 1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.40(d,J=6.8Hz,1H),7.76(s,2H),7.66-7.55(m,3H),7.46(s,1H),7.33(s,1H),5.52(d,J=7.9Hz,2H),4.23(s,2H),2.34(s,3H)。未观察到2个可交换质子。

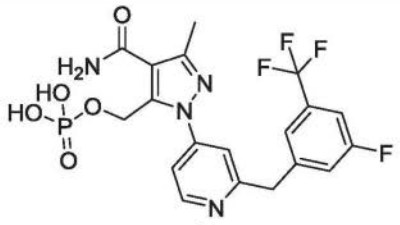
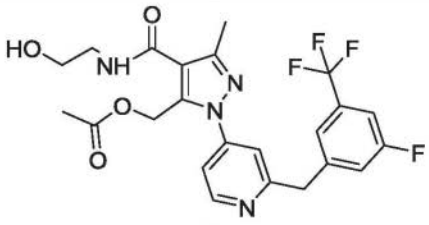
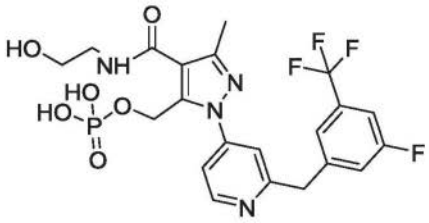
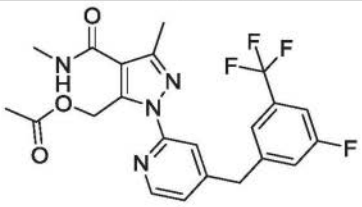
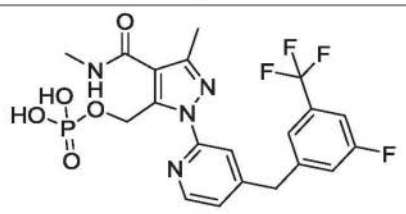
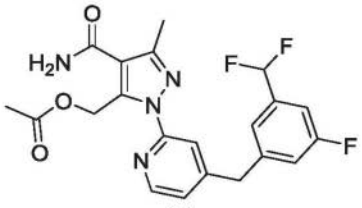
[0311] 通过上文程序制备的另外的实施例在表2中详细描述。技术人员可以在适当的情况下修改方法,例如通过在适当的情况下使用保护基团。

[0312] 表2:实施例表

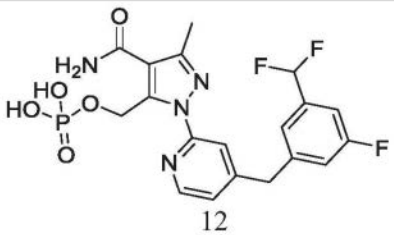
[0313]

实施例	名称	中间体/程序
 3	(1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯	中间体7使用实施例1的方法
 4	(1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯	中间体7使用实施例2的方法
 5	(4-氨基甲酰基-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯	中间体10使用实施例1的方法

[0314]

 6	(4-氨基甲酰基-1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯	中间体 10 使用实施例 2 的方法
 7	(1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯	中间体 11 使用实施例 1 的方法
 8	(1-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-4-基)-4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯	中间体 11 使用实施例 2 的方法
 9	(1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯	中间体 12 使用实施例 1 的方法
 10	(1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯	中间体 12 使用实施例 2 的方法
 11	(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基乙酸酯	中间体 16 使用实施例 1 的方法

[0315]

 12	(4-氨基甲酰基-1-(4-(3-(二氟甲基)-5-氟苄基)吡啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基二氢磷酸酯	中间体 16 使用实施例 2 的方法

[0316] 生物学活性

[0317] GPR52激动剂功能性cAMP测定

[0318] 将HEKf悬浮细胞用0.1％v/v的表达人类GPR52的BacMam病毒感染持续24h,该BacMam病毒是被设计用于哺乳动物基因表达的修饰的杆状病毒。在BacMam感染后,细胞通过离心(335g,5min)沉淀,重悬在细胞冷冻培养基(Sigma)中,并且在-150℃冷冻直到被需要。在实验当天,将在DMSO中制备的25nL GPR52化合物稀释物通过LabCyte ECHO声学分配器压印到proxiplate(PerkinElmer)上。将冷冻的细胞解冻并且重悬在包含0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX,Sigma)的测定刺激缓冲液(Cisbio)中,以达到每孔2000个细胞的密度。在离心(1min)之前,使用Multidrop Combi试剂分配器(ThermoFisher)将10μl细胞添加到测定板。在添加根据制造商的使用说明制备的cAMP检测试剂(HiRange cAMP试剂盒,Cisbio)之前,将细胞与化合物在37℃孵育持续30min。在使用标准HTRF设置在PHERAstar FS板读取器(BMG Labtech)上读取之前,将板在室温摇动持续1h。通过将受体发射(665nm)除以供体发射(620nm)再乘以10,000来获得HTRF比。数据被归一化为DMSO响应(0％)和最大3-(2-(3-氯-5-氟苄基)苯并[b]噻吩-7-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(在J.Med.Chem.,2014,57,5226中的化合物7m)响应(100％),并且拟合至4参数逻辑拟合以产生激动剂pEC_{50}和最大响应,它们在下文表3中呈现。中间体6的另外的药代动力学数据在申请人的早期申请PCT/GB2021/050638中提供(参见实施例39)。

[0319] 表3-GPR52 pEC_{50}数据

[0320]

化合物	pEC_{50}平均值	$E_{最大}$(％)
中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)	8.2	101
中间体7(WO2021/181122A1的实施例40)	8.6	101
中间体10(WO2021/181122A1的实施例41)	7.5	98
中间体11(WO2021/181122A1的实施例42)	7.5	100
中间体12(WO2021/181122A1的实施例43)	8.0	101
中间体16(WO2021/181122A1的实施例44)	8.4	101

[0321] 中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的大鼠的咖啡因诱导的运动活动

[0322] 咖啡因,一种非选择性腺苷受体拮抗剂,是主要经由A_{2A}受体的阻断来增加啮齿动物运动活动的精神兴奋剂(Br.J.Pharmacol.,2000,129,1465)。这些受体在基底神经节的间接途径中的GABA能纹状体神经元的末端上密集表达,其中多巴胺D2受体被共表达(J.Comp.Neurol.,1998,401,163;J.Comp.Neurol.,2001,431,331)。A_{2A}受体的强直性活化降低D2受体对多巴胺的亲和力,并且A_{2A}受体的拮抗作用促进多巴胺能信号传导(Curr.Pharm.Des.,2008,14,1468)。许多抗精神病剂已经被示出阻断由咖啡因诱导的兴奋性运动(Pharmacol.Biochem.Behav.,1994,47,89;Naunyn-Schmiedeberg′s Arch.Pharmacol.,2016,389,11)。

[0323] 雄性Sprague-Dawley大鼠(200g-250g)在21±2℃的环境温度,以12h光/暗循环(在07.00开灯),并且在标准球团饲料(pelleted diet)和水随意获取的情况下,以组饲养。测试在光照阶段进行。在实验当天,使动物习惯运动笼持续60分钟的时间段。随后,它们通过口服途径被给药赋形剂或中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg和3mg/kg),并且返回适当的运动笼。中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)在10％DMAC、10％solutol(Kolliphor HS15)和80％水(v/v/v)的媒介物中配制。在60分钟之后,动

物通过皮下途径被给药媒介物(盐水)或咖啡因(15mg/kg)。在咖啡因处理之后,评估运动活动持续2h的时间段。数据是反向转换的平均值,调整了在用测试化合物或媒介物处理之前30分钟期间处理组之间活动的差异(n=10-12)。分析是通过一般线性模型,以处理、群组和支架(rack)作为因子。SEM由统计学模型的残差计算。将中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)与咖啡因通过Williams检验进行比较。

[0324] 如图1中示出的,用中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的处理引起咖啡因诱导的兴奋性运动响应的剂量依赖性减少,这在1mg/kg和3mg/kg达到统计学显著。

[0325] 实施例2的药代动力学分析(pharmacokinetic profiling)

[0326] 在口服(oral)(口服(peros),PO)施用实施例2之后,在雄性Sprague-Dawley大鼠和雄性比格犬(Beagledog)中评估实施例2和中间体6(申请人的早期申请PCT/GB2021/050638(WO2021/181122A1)的实施例39)的全身暴露。血浆浓度-时间数据(平均值±标准偏差)在表4和表5中详细描述。实施例2的血浆浓度在大鼠和犬两者的所有时间点都低于定量限度(1ng/mL),这表明没有可检测的口服生物利用度。相反,在大鼠和犬中中间体6的平均最大血浆浓度($C_{最大}$)分别为240ng/mL和1079ng/mL,这表明实施例2在体内向中间体6的转化和中间体6在体内的生物利用度。

[0327] 方法:

[0328] 使用表#中指定的剂量和媒介物,经由PO途径向三只雄性Sprague-Dawley大鼠(称重269g-270g)和三只雄性比格犬(称重7kg-10kg)施用单剂量的实施例2。在给药后,经由颈静脉(大鼠)或头静脉(犬)的连续出血,在若干时间点(在这两种物种中的给药前、5min、15min、30min、1h、2h、4h、8h、12h和24h,加上在犬中的32h和48h的另外的样品)采集血液样品,并且离心以分离血浆以便通过LC-MS/MS对实施例2和中间体6进行定量生物分析。

[0329] 表4:在比格犬中在实施例2的PO给药之后的血浆浓度-时间数据

[0330]

				实施例 2		中间体 6	
剂 量 (mg/kg)	给药途径	给药媒介物	采样时间 (h)	平均浓度 (ng/mL)	SD	平均浓度 (ng/mL)	SD
3	PO	1%甲基纤维素(400 cP)在水中	给药前	BQL	-	BQL	
BQL = 低于 1 ng/mL 的可定量限度			0.083	BQL	-	6	5
			0.25	BQL	-	589	427
			0.5	BQL	-	1079	244
			1	BQL	-	1010	130
			2	BQL	-	737	183
			4	BQL	-	437	91
			8	BQL	-	199	89
			12	BQL	-	126	54
			24	BQL	-	175	96
			32	BQL	-	84	49
			48	BQL	-	50	58

[0331] 表5:在Sprague-Dawley大鼠中在实施例2的PO给药之后的血浆浓度-时间数据

[0332]

				实施例 2		中间体 6	
剂 量 (mg/kg)	给药途径	给药媒介物	采样时间 (h)	平均浓度 (ng/mL)	SD	平均浓度 (ng/mL)	SD
3	PO	1%甲基纤维素(400 cP)在水中	给药前	BQL	-	BQL	
BQL =低于 1 ng/mL 的可定量限度			0.083	BQL	-	8	6
			0.25	BQL	-	107	65
			0.5	BQL	-	206	116
			1	BQL	-	240	70
			2	BQL	-	239	37
			4	BQL	-	221	45
			8	BQL	-	68	19

[0333]

			12	BQL	-	32	19
			24	BQL	-	BQL	58

[0334] 实施例2的溶解度

[0335] 该实验被设计成评价实施例2在多种生物相关介质(biorelevant medium)(空白禁食状态模拟肠液(Blank Fasted State Simulated Intestinal Fluid)(FaSSIF)pH 6.5,FaSSIF pH 6.5和不含酶的模拟胃液(SGF)pH 1.2)中的热力学溶解度。

[0336] 制备了实施例2在二甲基亚砜(DMSO)中的10mM储备溶液。从10mM储备溶液中制备实施例2在DMSO中的1mM中间体溶液。通过将中间体溶液在流动相溶液(甲醇:2mM乙酸铵,其包含合适的内标-卡马西平)中稀释来制备1μM的实施例2的工作溶液。将工作溶液在流动相溶液中连续地稀释直至8个线性点(linearity point),以制备用于绘制校准曲线的标准溶液。使用LCMS/MS分析每个标准溶液的面积。将归一化的面积值相对于浓度作图,以获得校准方程。

[0337] 将实施例2(1mg)添加到1mL的每种期望的生物相关介质(不含酶的SGF pH 1.2、空白FaSSIF pH 6.5和FaSSIF pH 6.5)中,以获得相当于1mg/mL的理论浓度。

[0338] 然后将所得到的溶液在室温(25℃)以50rpm在RotoSpin(摇动器)上保持持续4小时。在孵育期之后,通过0.45μm PVDF(亲水性)注射器式过滤器来过滤内容物,并且采集滤液用于通过LCMS/MS的定量。在流动相中稀释滤液,并且随后使用LCMS/MS确定稀释的样品的曲线下面积(AUC)。根据测试样品的AUC,使用6点至8点线性/校准曲线来计算对应的浓度。

[0339] 实施例2在多种生物相关介质中的溶解度在表6中。

[0340] 表6:实施例2在生物相关介质中的溶解度

[0341]

介质	溶解度(μm)
空白FaSSIF,pH 6.5	1887.5
FaSSIF,pH 6.5	1831
SGF,pH 1.2	13.069

[0342] 中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的药代动力学分析

[0343] 在雄性Sprague-Dawley大鼠中经由静脉内(IV)递送来评估中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的药代动力学概况。中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的药代动力学数据(平均值±标准偏差)在表7中详细描述。

[0344] 方法：

[0345] 为了药代动力学分析，使用表7中指定的剂量、剂量体积和媒介物，经由IV向三只体重在200g和230g之间的范围内的雄性Sprague-Dawley大鼠的组施用单剂量的中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)。在给药后，在若干个时间点(针对IV，给药前、2min、5min、15min、30min、1h、3h、6h、12h和24h)经由连续尾静脉出血来采集血液样品，并且离心以分离血浆以便通过LC-MS/MS进行分析。使用WinNonlin v8.2统计学软件(Pharsight Corporation，California，USA)，以使用非房室分析来生成药代动力学参数。

[0346] 中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的脑渗透

[0347] 在IV施用后，评价血浆和脑暴露以评估中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的脑渗透。在实验确定在大鼠血浆和脑匀浆中结合后，计算未结合的脑与血浆比例($K_{p,uu}$)，如表7中详细描述的。

[0348] 方法：

[0349] 为了脑渗透评估，雄性Sprague-Dawley大鼠(n＝3)经由IV途径被施用单一1mg/kg剂量(以10％DMAC+10％Solutol HS15+80％盐水配制)。在给药后10min之后，将动物处死，并且提取脑，用2体积(w/v)的50mM磷酸钠缓冲液(pH 7.4)匀化，并且通过LC-MS/MS进行分析。血液样品在同一时间点经由尾静脉出血取出，离心，并且通过LC-MS/MS分析血浆。

[0350] 为了允许计算未结合的脑与血浆比例($K_{p,uu}$)，使用快速平衡透析(RED)进行大鼠血浆和脑匀浆中测试化合物的结合。将在DMSO中制备的测试化合物(最终1μM，0.2％DMSO)添加至(i)未稀释的雄性Sprague Dawley大鼠血浆和(ii)用2体积(w/v)的磷酸钠缓冲液(pH 7.4)匀化的大鼠脑组织，并且在37℃针对磷酸盐缓冲液透析持续5h。在孵育之后，取出每个血浆/脑和缓冲液隔室的内容物，并且与等体积的对照透析缓冲液或血浆/脑混合，以保持基质相似性以便进行分析。然后通过添加包含分析内标物的乙腈来沉淀蛋白质(允许得出测试化合物与内标物的比例)，离心并且取出上清液以便通过LC-MS/MS进行分析。在血浆和脑中的未结合的分数(F_u)使用下式来计算，然后用于校正总血浆和脑的浓度以得出$K_{p,uu}$：

[0351] 未结合的分数＝(总血浆或脑比例)-(总缓冲液比例)/总血浆或脑比例

[0352] 未结合的分数(F_u，脑或血浆)＝1-结合的分数

[0353] 用于脑结合测定中稀释的校正：

[0354] 未稀释的F_u，脑＝(1/稀释因子)/((1/稀释的F_u)-1)+(1/稀释因子)

[0355] 其中稀释因子＝4

[0356] 表7：在Sprague-Dawley大鼠中在中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)的IV给药之后的血浆药代动力学和脑渗透数据

[0357]

	大鼠 IV 药代动力学(n=3)			
	剂量(mg/kg)	剂量体积(mL/kg)	给药媒介物	清除(mL/min/kg)
中间体 6	1	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 80%盐水	8.8 ± 1.1
	大鼠 IV 脑渗透，10 min (n=3)			
	剂量(mg/kg)	剂量体积(mL/kg)	给药媒介物	$K_{p,uu}$
中间体 6	1	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 盐水	0.42 ± 0.08

[0358] 附图简述

[0359] 图1:用中间体6(WO2021/181122A1的实施例39)(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg和3mg/kg,PO)的急性处理对咖啡因诱导的兴奋性运动活动的影响。相对于咖啡因的显著差异被表示为*p＜0.05,**p＜0.01,***p＜0.001。

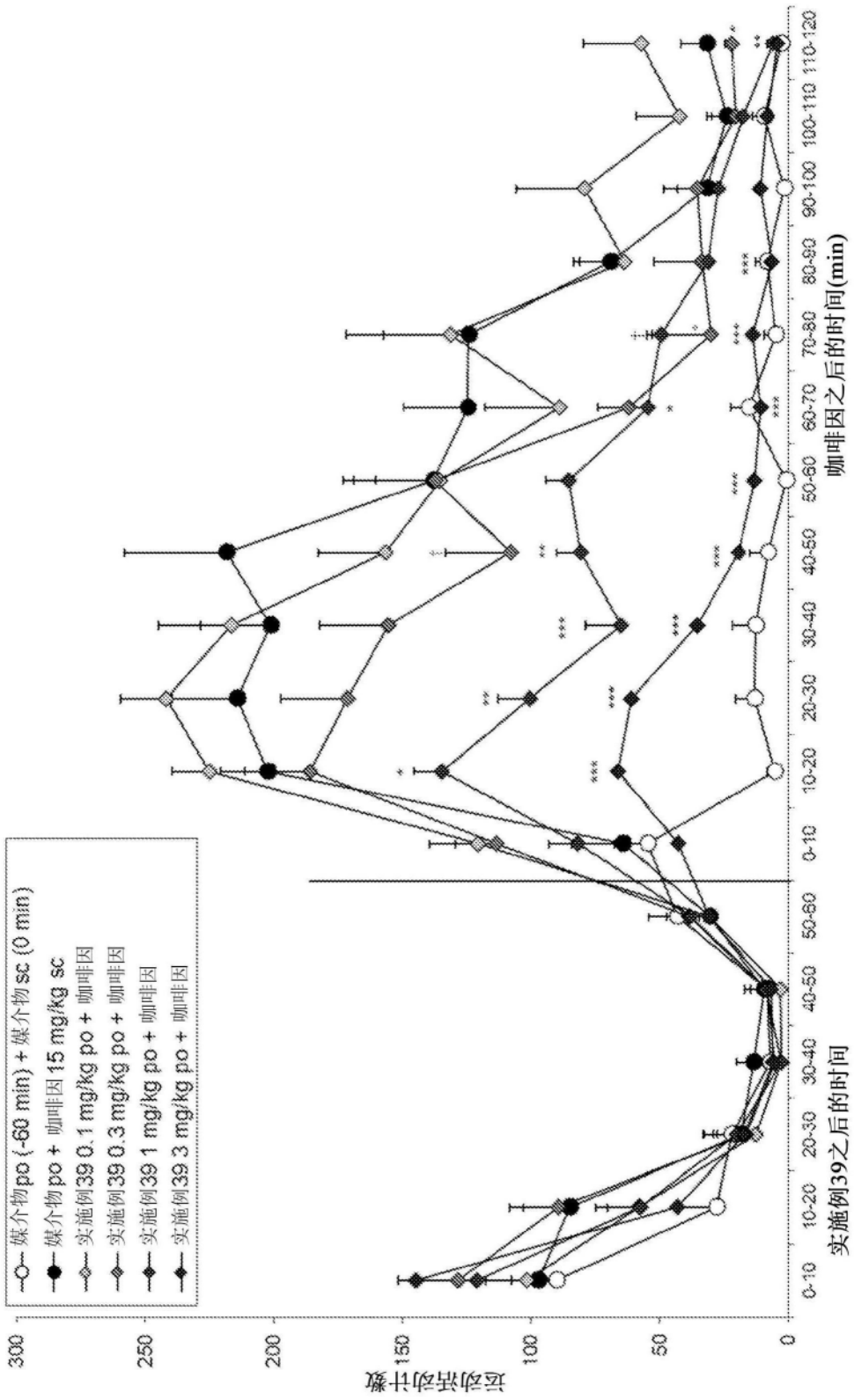

媒介物po (-60 min) + 媒介物 sc (0 min)
媒介物 po + 咖啡因 15 mg/kg sc
实施例39 0.1 mg/kg po + 咖啡因
实施例39 0.3 mg/kg po + 咖啡因
实施例39 1 mg/kg po + 咖啡因
实施例39 3 mg/kg po + 咖啡因
运动活动计数
实施例39之后的时间
咖啡因之后的时间(min)

图1