



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106573936 B

(45)授权公告日 2020.01.07

(21)申请号 201580041316.8

(22)申请日 2015.07.30

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106573936 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据

14179598.9 2014.08.01 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/067530 2015.07.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/016380 EN 2016.02.04

(73)专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72)发明人 S-A.阿龙索-德 迪伊戈

M.L.M.范戈尔

O.德加多-冈扎勒兹

J.I.安德雷斯-吉

A.A.特拉班科-苏亚雷兹

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 徐晶 黄希贵

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2013192350 A1,2013.12.27,

W0 2013192343 A1,2013.12.27,

W0 2012083224 A1,2012.06.21,

EP 2666775 A1,2013.11.27,

审查员 孙静

权利要求书4页 说明书151页

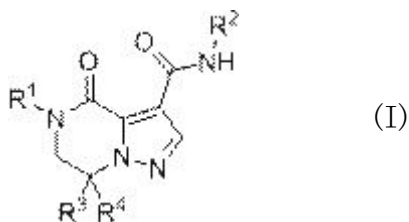
(54)发明名称

6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮化合物和其作为MGLUR2受体的负性别构调节物的用途

(57)摘要

本发明涉及作为代谢型谷氨酸受体亚型2 (“mGluR2”)的负性别构调节物(NAM)的新颖的6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮衍生物。本发明还针对包括此类化合物的药物组合物,针对用于制备此类化合物和组合物的方法,并且针对此类化合物和组合物用于预防或治疗其中涉及代谢型受体的mGluR2亚型的障碍的用途。

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



或其立体异构形式, 其中

R¹是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基, 该组由以下各项组成: 卤素、C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、-CN、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷氧基、多卤代-C₁₋₄烷氧基和SF₅;

R²选自下组, 该组由以下各项组成: 氢; C₁₋₄烷基; C₃₋₇环烷基; Het¹; 芳基; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het²; 和被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基, 该组由以下各项组成: 卤素、C₃₋₇环烷基、芳基、Het¹和Het²;

其中

R⁵选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、C₁₋₄烷基和C₃₋₇环烷基;

芳基是可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基, 该组由以下各项组成: 卤素、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、-CN、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-NHC(O)C₁₋₄烷基、-C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)C₁₋₄烷基]、-S(O)₂NR'R''和-SO₂-C₁₋₄烷基;

Het¹选自下组, 该组由以下各项组成: 氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

Het²是 (a) 选自下组的6元芳香族杂环基取代基, 该组由以下各项组成: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基, 其中的每一个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-CN、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-NR'R'', -NHC(O)C₁₋₄烷基、-C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)C₁₋₄烷基]、-S(O)₂NR'R'', -S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄烷基]和-SO₂-C₁₋₄烷基; 或 (b) 选自下组的5元芳香族杂环基, 该组由以下各项组成: 噻唑基、噁唑基、1H-吡唑基和1H-咪唑基, 其中的每个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素和C₁₋₄烷基;

R'和R''各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基; 并且

R³选自氢和C₁₋₄烷基;

R⁴选自下组, 该组由以下各项组成: C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、以及-C₁₋₄烷基-OH;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 或其立体异构形式, 其中

R¹是各自可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基, 该组由以下各项组成: 卤素、C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-CN、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷氧基和多卤代-C₁₋₄烷氧基;

R²选自下组, 该组由以下各项组成: 氢; C₁₋₄烷基; C₃₋₇环烷基; Het¹; 芳基; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het²; 和被选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基, 该组由以下各项组成: C₃₋₇环烷基、芳基、Het¹和Het²;

其中

R⁵选自下组,该组由以下各项组成:氢、C₁₋₄烷基和C₃₋₇环烷基;

芳基是可任选地被选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和-SO₂-C₁₋₄烷基;

Het¹选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

Het²是 (a) 选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基和吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和-NR'R'';或 (b) 选自下组的5元芳香族杂环基,该组由以下各项组成:噻唑基、噁唑基和1*H*-咪唑基,其中的每个可任选地被一个C₁₋₄烷基取代基取代;

R'和R''各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基;并且

R³是氢;

R⁴选自下组,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基和-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构形式,其中

R¹是各自可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和多卤代-C₁₋₄烷氧基;

R²选自下组,该组由以下各项组成:芳基、和Het²;其中

芳基是可任选地被卤素取代基取代的苯基;

Het¹选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

Het²是 (a) 选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基和吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和NR'R'';或 (b) 选自下组的5元芳香族杂环基,该组由以下各项组成:噻唑基、1,2-噁唑基、1,3-噁唑基和1*H*-咪唑基,其中的每个可任选地被C₁₋₄烷基取代基取代;

R'和R''各自是氢;并且

R³是氢;

R⁴选自下组,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基和-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基;

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构形式,其中

R¹是各自可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和多卤代-C₁₋₄烷氧基;

R²选自下组,该组由以下各项组成:芳基、和Het²;其中

芳基是可任选地被卤素取代基取代的苯基;

Het¹选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

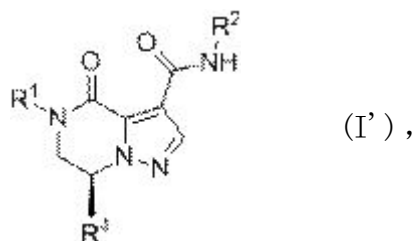
Het²是 (a) 吡啶基或吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和NR'R'';或 (b) 噻唑基;

R'和R''各自是氢;并且

$>CR^3R^4$ 选自 $>CH(CH_3)$ 和 $>CH(CH_2OCH_3)$;

或其药学上可接受的盐。

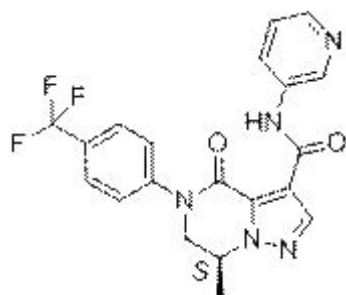
5. 如在权利要求1至4任一项中所定义的化合物,或其立体异构形式,其中R³是氢,和R⁴如权利要求1-4中任一项所定义但不同于氢,该化合物具有如在(I')中所描绘的构型



其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、R¹和R²处于图形的平面中并且R⁴投影在该图形平面的上方并且其余的变量是如在权利要求1至4任一项中所定义的,

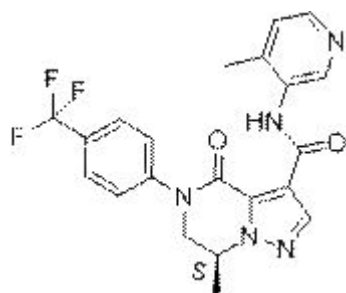
或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



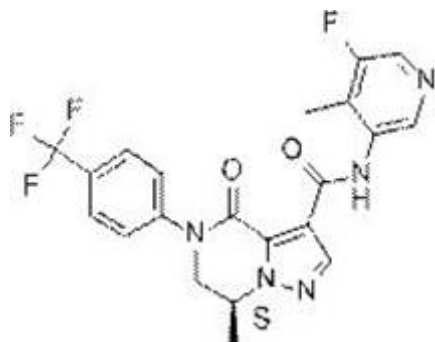
或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

9. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的如在权利要求1至8任一项中所定义的化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

10. 如权利要求1到8中任一项所定义的化合物, 用作药剂。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 用于在治疗或预防选自下组的中枢神经系统病症或疾病中使用, 该组由以下各项组成: 心境障碍; 谵妄, 痴呆, 遗忘以及其他认知障碍; 婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍; 物质相关性障碍; 精神分裂症以及其他精神障碍; 躯体形式障碍; 以及嗜睡性睡眠障碍。

12. 根据权利要求11所述的化合物, 用于在治疗或预防选自下组的中枢神经系统病症或疾病中使用, 该组由以下各项组成: 抑郁障碍; 神经认知障碍; 神经发育障碍; 物质相关性障碍和成瘾性障碍; 精神分裂症谱系以及其他精神障碍; 躯体症状障碍以及相关性障碍; 以及嗜睡障碍。

13. 根据权利要求11使用的化合物, 其中中枢神经系统病症或疾病选自下组, 该组由以下各项组成: 痴呆或神经认知障碍、重性抑郁障碍、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症。

14. 根据权利要求11使用的化合物, 其中中枢神经系统病症或疾病是抑郁。

15. 一种用于制备根据权利要求9所述的药物组合物的方法, 其特征在于将药学上可接受的载体与治疗有效量的如在权利要求1至8任一项中定义的化合物充分混合。

16. 如在权利要求1至8任一项中所定义的化合物在制备用于治疗或预防选自下组的中枢神经系统障碍或病症的药物中的用途, 该组由以下各项组成: 心境障碍; 谵妄, 痴呆, 遗忘以及其他认知障碍; 婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍; 物质相关性障碍; 精神分裂症以及其他精神障碍; 躯体形式障碍; 以及嗜睡性睡眠障碍。

17. 根据权利要求1至8任一项中所定义的化合物在制备用于治疗或预防选自下组的中枢神经系统障碍或病症的药物中的用途, 该组由以下各项组成: 抑郁障碍; 神经认知障碍; 神经发育障碍; 物质相关性障碍和成瘾性障碍; 精神分裂症谱系以及其他精神障碍; 躯体症状障碍以及相关性障碍; 以及嗜睡障碍。

18. 根据权利要求16所述的用途, 其中中枢神经系统病症或疾病选自以下各项: 痴呆或神经认知障碍、重性抑郁障碍、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症。

19. 根据权利要求18所述的用途, 其中中枢神经系统病症或疾病是抑郁。

20. 一种产品, 该产品包括如在权利要求1至8任一项中所定义的化合物以及另外的药物试剂, 作为组合制剂在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开或顺序使用: 抑郁障碍; 神经认知障碍; 神经发育障碍; 物质相关性障碍和成瘾性障碍; 精神分裂症谱系以及其他精神障碍; 躯体症状障碍以及相关性障碍; 以及嗜睡障碍。

6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮化合物和其作为 MGLUR2受体的负性别构调节物的用途

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及作为代谢型谷氨酸受体亚型2(“mGluR2”)的负性别构调节物(NAM)的新颖的6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮衍生物。本发明还针对包括此类化合物的药物组合物,针对用于制备此类化合物和组合物的方法,并且针对此类化合物和组合物用于预防或治疗其中涉及代谢型受体的 mGluR2亚型的障碍的用途。

[0003] 发明背景

[0004] CNS中的谷氨酸能系统是在若干大脑功能中发挥关键作用的神经递质系统之一。代谢型谷氨酸受体(mGluR)属于G-蛋白偶联家族,并且迄今已鉴定出八种分布于不同大脑区域中的不同的亚型(Ferraguti(菲拉古迪)& Shigemoto(茂源),Cell&Tissue Research(细胞与组织研究),326:483-504,2006)。mGluR通过结合谷氨酸在CNS中参与突触传递和神经元兴奋性的调节。这激活该受体以吸引细胞内信号传递伴侣,从而导致细胞事件(Niswender(尼斯文德尔)&Conn(康恩),Annual Review of Pharmacology&Toxicology(药理学与毒理学年评)50:295-322,2010)。

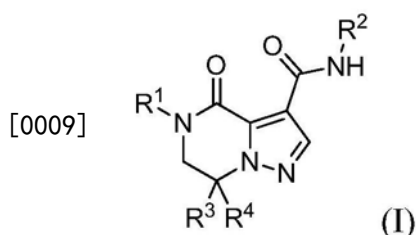
[0005] 基于mGluR的药理学特性和结构特性,进一步将其划分为三个亚组:组 I(mGluR1和mGluR5)、组II(mGluR2和mGluR3)以及组III(mGluR4、mGluR6、mGluR7和mGluR8)。正构(orthosteric)和别构调节的组II配体被认为在不同神经障碍的治疗中是潜在有用的,这些神经障碍包括精神病、心境障碍、阿尔茨海默病以及认知或记忆缺陷。这与它们在大脑区域中的原始定位是一致的,例如皮质、海马体和纹状体(菲拉古迪&茂源,细胞与组织研究,326:483-504,2006)。特别地,报道拮抗剂和负性别构调节物具有用于治疗心境障碍和认知或记忆机能障碍的潜力。这是基于在经受一系列被认为与这些临床综合征有关的实验条件的实验动物中用组II受体拮抗剂和负性别构调节物的发现的(Goeldner(戈尔德纳)等人,Neuropharmacology(神经药理学)64:337-346,2013)。例如,在患有对于进行的抗抑郁治疗具有不充分响应的重性抑郁障碍的患者的辅助性治疗中用mGluR2/3拮抗剂 decoglurant R04995819(F.霍夫曼罗氏有限公司(F.Hoffmann-La Roche Ltd.))进行临床试验(检索于2014年2月19日的临床试验政府标识符(ClinicalTrials.gov Identifier)NCT01457677)。WO 2013066736(默沙东公司(Merck Sharp&Dohme Corp.))描述了作为mGluR2 NAM的喹啉羧酰胺和喹啉腈化合物。WO 2013174822(域疗法(Domain therapeutics))描述了 4H-吡唑并[1,5-a]喹啉-5-酮和4H-吡咯并[1,2-a]喹啉-5-酮及其体外mGluR2 NAM活性。WO 2014064028(F.霍夫曼罗氏股份公司(F.Hoffman-La Roche AG))披露了mGlu2/3负性别构调节物的一种选择及其在自闭症谱系障碍(ASD)的治疗中的潜在用途。

[0006] 组II受体主要位于突触前神经末端,在其中它们对一个负反馈回路施加影响以将谷氨酸释放进突触中(Kelmendi(开尔门蒂)等人,Primary Psychiatry(初级精神病学)13:80-86,2006)。所以,拮抗剂或负性别构调节物对这些受体的功能的抑制移除了谷氨酸释放的障碍,从而导致增强的谷氨酸能信号传递。相信这一效应成为了在用组II受体的抑制剂

的临床前种类中观察到的抗抑郁样效应和促认知 (procognitive) 效应的基础。另外,用组 II 正构拮抗剂治疗小鼠已经显示出通过生长因子 (例如脑源性神经营养因子 (BDNF)) 增强信号传递 (Koike (科伊克) 等人, Behavioural Brain Research (行为大脑研究) 238:48-52, 2013)。由于已经证明 BDNF 以及其他生长因子关键性地涉及介导突触可塑性, 因此这一机制似乎有助于这些化合物的抗抑郁特性和促认知特性。所以认为组 II 受体家族的 mGluR 的抑制代表一种用于神经障碍 (包括抑郁以及认知或记忆机能障碍) 的潜在的治疗机制。

[0007] 发明说明书

[0008] 本发明针对具有化学式 (I) 的 6,7-二氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-4 (5H)-酮衍生物



[0010] 及其立体异构形式, 其中

[0011] R^1 是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或 2-吡啶基, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、-CN、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-O- C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷氧基、多卤- C_{1-4} 烷氧基、 SF_5 、 C_{1-4} 烷基硫基、单卤- C_{1-4} 烷基硫基和多卤- C_{1-4} 烷基硫基;

[0012] R^2 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基; Het^1 ; 芳基; -C(O) R^5 ; -C(O) Het^2 ; Het^2 ; 和被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{3-7} 环烷基、芳基、 Het^1 和 Het^2 ; 其中

[0013] R^5 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;

[0014] 芳基是可任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基各自独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、-CN、-O- C_{1-4} 烷基、-OH、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、-NR'R'', -NHC(O) C_{1-4} 烷基、-C(O) NR'R'', -C(O) NH[C(O) C_{1-4} 烷基]、-S(O)₂NR'R'', -S(O)₂NH[C(O) C_{1-4} 烷基] 和 -SO₂- C_{1-4} 烷基;

[0015] Het^1 选自下组, 该组由以下各项组成: 氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

[0016] Het^2 是 (a) 一种选自下组的 6 元芳香族杂环基取代基, 该组由以下各项组成: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基, 其中的每一个可任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基各自独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、-CN、-O- C_{1-4} 烷基、-OH、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、-NR'R'', -NHC(O) C_{1-4} 烷基、-C(O) NR'R'', -C(O) NH[C(O) C_{1-4} 烷基]、-S(O)₂NR'R'', -S(O)₂NH[C(O) C_{1-4} 烷基] 和 -SO₂- C_{1-4} 烷基; 或

[0017] (b) 一个选自下组的 5 元芳香族杂环基, 该组由以下各项组成: 噻唑基、噁唑基、1H-吡唑基和 1H-咪唑基, 其中的每个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、-CN、-O- C_{1-4} 烷基、-OH、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、-NR'R'', -NHC(O) C_{1-4} 烷基、-C(O) NR'R'', -C(O) NH[C(O) C_{1-4} 烷基]、-S(O)₂NR'R'', -S(O)₂NH[C(O) C_{1-4} 烷基] 和 -SO₂- C_{1-4} 烷基;

[0018] R' 和 R'' 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基; 并且

[0019] R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0020] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、以及 $-C_{1-4}$ 烷基-OH;

[0021] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0022] 本发明还涉及包括一个治疗有效量的具有化学式(I)的化合物以及一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0023] 额外地,本发明涉及一种用于作为药物而使用的具有化学式(I)的化合物,并且涉及一种用于在选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病的治疗中或预防中使用的具有化学式(I)的化合物:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍(hypersomnic sleep disorder)。

[0024] 本发明还涉及一种与另外的药物试剂组合的具有化学式(I)的化合物用于在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中使用的用途:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0025] 此外,本发明涉及一种用于制备根据本发明的药物组合物的方法,其特征在于将一种药学上可接受的载体与一个治疗有效量的具有化学式(I)的化合物充分混合。

[0026] 本发明还涉及一种治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统障碍的方法:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍,该方法包括向一位对其有需要的受试者给予一个治疗有效量的具有化学式(I)的化合物或一个治疗有效量的根据本发明的药物组合物。

[0027] 本发明还涉及一种作为在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开或顺序使用的组合制剂的产品:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍,该产品包括一种具有化学式(I)的化合物以及一种另外的药物试剂。

[0028] 本发明还涉及被设计为不可逆地结合至mGluR2受体的6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮衍生物。

[0029] 发明详细说明

[0030] 本发明具体涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0031] R^1 是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、单卤- C_{1-4} 烷氧基、多卤- C_{1-4} 烷氧基、 SF_5 、 C_{1-4} 烷基硫基、单卤- C_{1-4} 烷基硫基和多卤- C_{1-4} 烷基硫基;

[0032] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基;Het¹;芳基; $-C(O)R^5$; $-C(O)Het^2$;Het²;和被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: C_{3-7} 环烷基、芳基、Het¹和 Het²;其中

[0033] R^5 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;

[0034] 芳基是可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基和 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基;

[0035] Het^1 选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

[0036] Het^2 是(a)一种选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基,其中的每一个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR'R''$ 和 $-NR'R''$;或

[0037] (b)一种选自下组的5元芳香族杂环基,该组由以下各项组成:噻唑基、噁唑基、1H-吡唑基和1H-咪唑基,其中的每个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR'R''$ 和 $-NR'R''$;

[0038] R' 和 R'' 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;并且

[0039] R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0040] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、以及 $-C_{1-4}$ 烷基- $-OH$;

[0041] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0042] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0043] R^1 是各自可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和单卤- C_{1-4} 烷氧基和多卤- C_{1-4} 烷氧基;

[0044] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 Het^1 ;芳基; $-C(O)R^5$; $-C(O)Het^2$; Het^2 ;和被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: C_{3-7} 环烷基、芳基、 Het^1 和 Het^2 ;其中

[0045] R^5 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;

[0046] 芳基是可任选地被一个选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基;

[0047] Het^1 选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

[0048] Het^2 是(a)一种选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基和吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-NR'R''$;或

[0049] (b)一种选自下组的5元芳香族杂环基,该组由以下各项组成:噻唑基、噁唑基和1H-咪唑基,其中的每个可任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代基取代;

[0050] R' 和 R'' 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;并且

[0051] R^3 是氢;

[0052] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基和 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;

[0053] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0054] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0055] R^1 是各自可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、- $O-C_{1-4}$ 烷基和多卤- C_{1-4} 烷氧基;

[0056] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:芳基、和Het²;其中

[0057] 芳基是可任选地被一个卤素取代基取代的苯基;

[0058] Het¹选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

[0059] Het²是(a)一种选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基和吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、- $O-C_{1-4}$ 烷基和-NR'R'';或

[0060] (b)一种选自下组的5元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:噻唑基、1,2-噁唑基、1,3-噁唑基和1H-咪唑基,其中的每个可任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代基取代;

[0061] R'和R''各自是氢;并且

[0062] R^3 是氢;

[0063] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基和- C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;

[0064] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0065] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0066] R^1 是各自可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、- $O-C_{1-4}$ 烷基和多卤- C_{1-4} 烷氧基;

[0067] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:芳基、和Het²;其中

[0068] 芳基是可任选地被一个卤素取代基取代的苯基;

[0069] Het¹选自下组,该组由以下各项组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;

[0070] Het²是(a)吡啶基或吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、- $O-C_{1-4}$ 烷基和NR'R'';或(b)噻唑基;

[0071] R'和R''各自是氢;并且

[0072] $>CR^3R^4$ 选自 $>CH(CH_3)$ 和 $>CH(CH_2OCH_3)$;

[0073] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0074] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0075] R^1 是被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基和- $O-C_{1-4}$ 烷基;

[0076] R^2 是Het²;其中

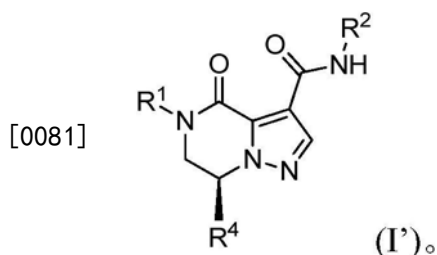
[0077] Het²是吡啶基或吡嗪基,其中的每个可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、- $O-C_{1-4}$ 烷基和NR'R'';

[0078] $>CR^3R^4$ 是 $>CH(CH_3)$;

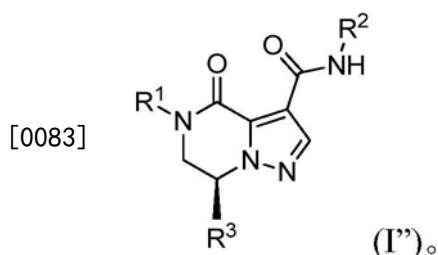
[0079] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0080] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在此所定义的具有化学式(I)的化合物,其

中R³是氢并且R⁴是一个具有如在下面的化学式(I')中所描绘的构型的、不同于氢的取代基,其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、R¹和R²处于图形的平面中并且R⁴投影在该图形平面的上方(用粗体楔形示出键),并且其余的变量是如在此的化学式(I)中所定义的



[0082] 在一个仍另外的实施例中,本发明涉及如在此所定义的具有化学式(I) 的化合物,其中R⁴是氢并且R³是一个例如,具有如在下面的化学式(I'')中所描绘的构型的、不同于氢的取代基(例如C1-4烷基取代基),其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、R¹和R²处于图形的平面中并且R³投影在该图形平面的上方(用粗体楔形示出键),并且其余的变量是如在此的化学式(I)中所定义的



[0084] 根据本发明的特定化合物包括:

[0085] (7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0086] (7S)-N-(6-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0087] (7S)-N-(6-氨基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0088] (7S)-N-甲酰基-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0089] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0090] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基吡啶-4-羰基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0091] (7S)-N,7-二甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0092] (7S)-7-甲基-4-氧-N-四氢吡喃-4-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0093] (7S)-7-甲基-4-氧-N-苯基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

- [0094] (7S)-N-叔-丁基-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0095] (7S)-N-环己基-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0096] (7S)-N-苄基-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0097] (7S)-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0098] (7S)-N-(4-氟苯基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0099] (7S)-N-(环戊基甲基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0100] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(2-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0101] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基嘧啶-5-基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0102] (7S)-7-甲基-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0103] (7S)-N-(环丙基甲基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0104] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(6-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0105] (7S)-7-甲基-N-(3-甲基磺酰基苯基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0106] (7S)-7-甲基-N-(4-甲基磺酰基苯基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0107] (7*S)-N-(1-环丙基乙基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0108] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0109] (7S)-5-(4-氯苯基)-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0110] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0111] (7S)-5-[3-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0112] (7S)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0113] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6,7-二

氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0114] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0115] (7S)-N-(环丁基甲基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0116] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0117] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0118] (7S)-N-(2-甲氧基苯基)-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0119] (7S)-5-(5-氯-6-甲氧基-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-N-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0120] (7S)-N-(3-甲氧基苯基)-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0121] (7S)-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-甲基-4-氧-N-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0122] (7S)-N-(4-甲氧基苯基)-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0123] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(四氢呋喃-3-基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0124] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(4-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0125] (7S)-N-(5-甲氧基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0126] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0127] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基-3-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0128] (7S)-N-(3-氟-4-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0129] (7S)-7-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0130] (7S)-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0131] (7S)-5-[3-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0132] (7S)-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0133] (7S)-5-[3-氯-4-(二氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0134] (7S)-N-(6-甲氧基-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0135] (7S)-N-(环丁烷羰基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0136] (7S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0137] (7S)-7-甲基-4-氧-N-嘧啶-2-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0138] (7S)-N-(5-甲氧基-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0139] (7S)-5-[3-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(2-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0140] 7-(甲氧基甲基)-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0141] (7S)-N-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0142] (7S)-N-(3-甲氧基-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0143] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-4-氧-N-(2-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0144] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-N-(2-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0145] (7S)-7-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0146] (7S)-N-环丁基-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0147] (7*R)-7-(甲氧基甲基)-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0148] (7*S)-7-(甲氧基甲基)-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0149] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(2-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0150] (7S)-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0151] (7S)-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0152] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(2-吡啶基)-6,7-二氢吡唑

并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0153] (7S)-N-乙酰基-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0154] (7S)-5-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0155] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-5-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0156] (7S)-7-甲基-N-噁唑-2-基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0157] (7S)-5-[3-(氟甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0158] (7S)-5-[3-(氟甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0159] (7S)-7-甲基-4-氧-N-噁唑-2-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0160] (7S)-7-甲基-4-氧-N-噻啶-4-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0161] (7S)-7-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0162] (7S)-N-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0163] (7S)-N-(3-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0164] (7S)-5-[3-(氟甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(4-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0165] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0166] (7S)-7-甲基-N-(3-甲基-2-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0167] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0168] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0169] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0170] (7S)-7-甲基-N-(4-甲基-2-吡啶基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0171] (7S)-7-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

- [0172] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0173] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0174] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0175] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0176] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0177] (7S)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0178] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0179] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0180] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0181] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0182] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-氟-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0183] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(4,5-二甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0184] (7S)-N-(5-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0185] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0186] (7S)-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0187] (7S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0188] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0189] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0190] (7S)-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0191] (7S)-N-(5-甲氧基-3-吡啶基)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

- [0192] (7S)-5-(4-氯苯基)-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0193] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0194] (7S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0195] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(5-甲氧基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0196] (7S)-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0197] (7S)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0198] (7S)-N-(5-氟-3-吡啶基)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0199] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0200] (7S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0201] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0202] (7S)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0203] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(3-甲基异噁唑-5-基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0204] (7S)-N-(5-甲氧基-3-吡啶基)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0205] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0206] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0207] (7S)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0208] (7S)-N-(5-氟-3-吡啶基)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0209] (7S)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0210] (7S)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;
- [0211] (7S)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-

氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0212] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0213] (7S)-5-(4-氯苯基)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0214] (7S)-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0215] (7S)-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-5-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0216] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0217] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-甲氧基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0218] (7S)-7-甲基-N-(6-甲基吡嗪-2-基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0219] (7S)-5-(4-氯苯基)-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0220] (7S)-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0221] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0222] (7S)-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0223] (7S)-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0224] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(5-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0225] (7S)-5-(4-氯苯基)-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0226] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0227] (7S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0228] (7S)-5-(4-氯苯基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0229] 7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-吡嗪-2-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0230] (7S)-5-(4-氯苯基)-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0231] (7S)-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-甲基-4-氧-N-吡嗪-2-基-6,7-二氢吡唑并[1,5-

a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0232] (7S)-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0233] (7R*)-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-(3-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0234] (7S*)-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-(3-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0235] (7R*)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0236] (7S*)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0237] (7R*)-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-吡嗪-2-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0238] (7S*)-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-吡嗪-2-基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0239] 4-氧-N-(3-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺; (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0240] (7S)-N-[2-(氟甲基)-4-吡啶基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0241] (7S)-N-[2-(羟甲基)-4-吡啶基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0242] (7S)-N-[2-(甲氧基甲基)-4-吡啶基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0243] (7S)-N-[5-(羟甲基)-3-吡啶基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0244] (7S)-N-[4-(羟甲基)-3-吡啶基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0245] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(6-氟吡嗪-2-基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0246] (7S)-N-(6-氟吡嗪-2-基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0247] 5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0248] 7-(甲氧基甲基)-4-氧-N-(3-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0249] (7S)-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺;

[0250] 4-[[(7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-

3-羰基] 氨基] 苯磺酰氟;

[0251] 以及此类化合物的药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0252] 根据本发明的具体化合物包括:

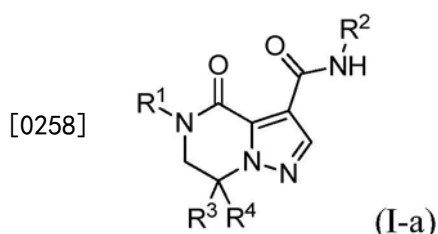
[0253] (7S)-N-(5-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐;

[0254] (7S)-N-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐;

[0255] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-N-(4-甲基-3-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐。

[0256] 本发明进一步涉及被设计为不可逆地结合至mGluR2受体的衍生物,具体涉及其别构口袋。

[0257] 在一个实施例中,这些化合物具有化学式(I-a)



[0259] 及其立体异构形式,其中

[0260] R^1 是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、-CN、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-O- C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷氧基、多卤- C_{1-4} 烷氧基、 SF_5 、 C_{1-4} 烷硫基、单卤- C_{1-4} 烷硫基和多卤- C_{1-4} 烷硫基;

[0261] R^2 是被-S(O)₂F取代的苯基;

[0262] R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0263] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、以及- C_{1-4} 烷基-OH;

[0264] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0265] 本发明的化合物的名称是根据由国际理论和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC))认同的命名法法则产生,并由Accelrys Direct,修订8.0SP1(微软视窗64-位Oracle11)(8.0.100.4),OpenEye:1.2.0产生。在互变异构形式的情况下,产生该结构的描绘的互变异构形式的名称。然而,应该明确的是其他未描绘的互变异构形式也包括在本发明的范围内。

[0266] 定义

[0267] 除非另行说明,如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“ C_{1-4} 烷基”定义了一个具有从1个至4个碳原子的饱和的直链或支链烃基,例如甲基、乙基、1-丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基-丙基、2-甲基-1-丙基、1,1-二甲基乙基以及类似基团。如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“- C_{1-4} 烷基-OH”是指在任何碳原子可获得处被一个OH基团取代的如在以前所定义的 C_{1-4} 烷基。

[0268] 如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“卤素(halogen 或

halo)”是指氟、氯、溴或碘,其中优选的是氟或氯。

[0269] 如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“单卤-C₁₋₄烷基、多卤-C₁₋₄烷基”是指被1个、2个、3个或在可能的情况下如在以前所定义的被更多个卤素原子取代的如在以前所定义的C₁₋₄烷基。

[0270] 如在此用的符号“C₃₋₇环烷基”是指具有从3到7个碳原子的饱和环状烃基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。一种具体的C₃₋₇环烷基基团是环丙基。

[0271] 根据化学式(I)的化合物的N-氧化物形式意指包括其中一个或若干个氮原子被氧化为所谓的N-氧化物的那些具有化学式(I)的化合物,特别是其中在吡啶基基团中的氮原子被氧化的那些N-氧化物。可以遵循熟练人员已知的程序形成N-氧化物。通常可以通过使具有化学式(I)的起始材料与一种适当的有机过氧化物或无机过氧化物反应以进行N-氧化反应。适当的无机过氧化物包括例如,过氧化氢,碱金属(alkali metal)或碱性金属(alkaline metal)过氧化物,如过氧化钠、过氧化钾/适当的有机过氧化物可以包括过氧酸,例如像,过氧苯甲酸或卤素取代的过氧苯甲酸,如3-氯过氧苯甲酸(3-chloroperoxybenzoic acid或3-chloroperbenzoic acid),过氧链烷酸,如过氧乙酸,烷基氢过氧化物,如叔丁基氢过氧化物。合适的溶剂是例如水、低级烷醇(如乙醇和类似物)、烃类(如甲苯)、酮类(如2-丁酮)、卤代烃(如二氯甲烷)以及此类溶剂的混合物。

[0272] 每当术语“取代的”用于本发明时,除非另外指明或上下文中是明确的,它意为指明在使用“取代”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(优选从1至3个氢、更优选从1至2个氢、更优选1个氢)被来自所指示组的选择项替代,其条件是未超过正常的化合价,并且该取代导致化学稳定的化合物(即一种足够强健以承受从反应混合物分离至一个有用程度的纯度的、并且足够强健以承受被配制到治疗剂中的化合物)。

[0273] 如在此使用的术语“受试者”是指动物,优选地是哺乳动物,最优选地是人类,该受试者是或已经成为治疗、观察或实验的对象。

[0274] 如在此使用的术语“治疗有效量”表示研究员、兽医、医师或其他临床医生寻找的在组织系统、动物或人类中引出生物学或医学反应的活性化合物或药物试剂的量,该反应包括正在被治疗的疾病或失调的症状的减轻。

[0275] 如在此使用,术语“组合物”旨在涵盖包括处于特定量的特定成分的产品,连同直接或间接源于处于特定量的特定成分的组合的任何产品。

[0276] 将理解的是一些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物可以包含一个或多个手性中心并且作为立体异构形式存在。

[0277] 如在此所用,术语“本发明的化合物”意指包括具有化学式(I)的化合物及其盐和溶剂化物。

[0278] 如在此使用的,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每个可能的立体异构体,或者两个或更多个立体异构体的混合物。

[0279] 在上下文中,术语“具有化学式(I)的化合物”意为包括其立体异构体和其互变异构形式。

[0280] 术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”在上文或下文中可互换地使用。

[0281] 本发明包括本发明的化合物呈纯立体异构体形式或呈两种或更多种立体异构体的混合物形式的所有立体异构体。

[0282] 对映异构体是作为彼此的不可重叠镜像的立体异构体。对映异构体对的 1:1 混合物是消旋体或消旋混合物。

[0283] 非对映体 (Diastereomer) (或非对映异构体 (diastereoisomer)) 为非对映体的立体异构体, 即它们不以镜像形式相关。如果化合物包含一个双键, 那么这些取代基可以处于 E 或 Z 构型。

[0284] 在二价环 (部分) 饱和基团上的取代基可以具有顺式- (cis-) 或反式- (trans-) 构型, 例如, 如果化合物包含双取代的环烷基, 那么取代基可以处于顺式或反式构型。

[0285] 所以, 只要化学上可能, 本发明包括对映体、非对映体、外消旋体、E 异构体、Z 异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物。

[0286] 所有那些术语 (即对映体、非对映体、外消旋体、E 异构体、Z 异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物) 的含义对于熟练人员是已知的。

[0287] 绝对构型根据坎-殷高-普利洛 (Cahn-Ingold-Prelog) 系统来指定。不对称原子处的构型由 R 或 S 规定。绝对构型未知的经过拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。例如, 绝对构型未知的、已拆分的对映异构体可以被指定为 (+) 或 (-), 取决于它们使平面偏振光旋转的方向。

[0288] 当鉴别特定立体异构体时, 这意指所述立体异构体实质上不含其他异构体, 即与少于 50%、优选地少于 20%、更优选地少于 10%、甚至更优选地少于 5%、具体地少于 2% 并且最优选地少于 1% 的其他异构体相关。因此, 例如当具有化学式 (I) 的化合物例如被指定为 (R) 时, 这意味着该化合物基本上无 (S) 异构体; 当具有化学式 (I) 的化合物例如被指定为 E 时, 这意味着该化合物基本上无 Z 异构体; 当具有化学式 (I) 的化合物例如被指定为顺式时, 这意味着该化合物基本上无反式异构体。

[0289] 一些根据化学式 (I) 的化合物还能以它们的互变异构形式存在。这样的形式就它们可能存在而言, 尽管在以上化学式中未明确指示, 但旨在被包括在本发明的范围内。

[0290] 由此断定一种单一化合物能以立体异构和互变异构形式存在。

[0291] 为了治疗用途, 具有化学式 (I) 的化合物的盐是其中平衡离子是药学上可接受的那些。然而, 药学上不可接受的酸和碱的盐还可以发现例如在药学上可接受化合物的制备或纯化中的用途。所有的盐, 不论是药学上可接受的还是不可接受的, 均被包括在本发明的范围内。

[0292] 如在上下文提及的药学上可接受的酸加成盐和碱加成盐意为包括具有化学式 (I) 的化合物能够形成的、治疗有活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。可以方便地通过用此类适当的酸来处理碱形式而获得药学上可接受的酸加成盐类。适当的酸包括例如无机酸, 诸如氢卤酸 (例如氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸; 或有机酸, 诸如例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸 (即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸 (即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸以及类似酸。相反地, 可以通过用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。

[0293] 还可以通过用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有化学式 (I) 的化

合物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括例如：铵盐、碱金属及碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐及类似物，与有机碱的盐例如伯、仲及叔脂族及芳族胺，诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、

[0294] 二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉及异喹啉，苺星 (benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明盐、及与氨基酸 (像例如精氨酸、赖氨酸以及类似物) 的盐。相反地，该盐形式可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0295] 术语溶剂化物包括式 (I) 化合物能够形成的其溶剂加成形式以及盐。这些溶剂加成形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0296] 在本申请的框架中，一种元素 (尤其当关于一种根据化学式 (I) 的化合物提及时) 包括这种元素的所有同位素和同位素混合物，是天然存在的或合成地产生的，具有天然丰度或呈一种同位素富集的形式，例如²H。具有化学式 (I) 的放射性标记化合物可以包括一种选自以下组的放射性同位素，该组由以下各项组成：³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br以及⁸²Br。优选地，放射性同位素选自下组，该组由以下各项组成：³H、¹¹C以及¹⁸F。

[0297] 制备

[0298] 根据本发明的这些化合物通常可以通过一系列步骤进行制备，每个这些步骤是技术人员已知的。特别地，这些化合物可以根据以下合成方法进行制备。

[0299] 式 (I) 化合物可以按对映异构体的可以按照领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。外消旋式 (I) 化合物可以通过与一种适合的手性酸反应而转化为相对应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式接着例如通过选择性或分步结晶而分离，并且对映异构体通过碱由其释放。分离具有化学式 (I) 的化合物的对映异构形式的一种替代性方式涉及使用一种手性固定相的液相色谱法或手性超临界流体色谱法 (SFC)。所述纯立体化学异构形式还可以衍生自适当起始物质的相对应的纯立体化学异构形式，其条件是反应立体特异性地进行。

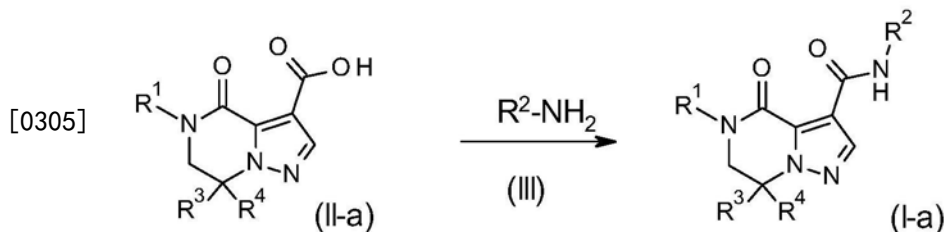
[0300] 通过由超临界流体色谱法 (SFC) 分析外消旋混合物，随后SFC比较通过不对称合成而获得的一种或多种分离的对映异构体，随后振动圆二色光谱 (VCD) 分析一种或多种具体的对映异构体来确定在此报道的本发明的化合物的绝对构型。

[0301] A. 最终化合物的制备

[0302] 实验程序1

[0303] 可以根据技术人员已知的条件，通过一种具有化学式 (II-a) 的化合物与一种具有化学式 (III) 的化合物的偶联反应来制备根据化学式 (I-a) 的最终化合物。此类条件例如包括一种适合的偶联剂，例如，0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯 (HBTU)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺 (EDCI) 或2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸酯 (HATU)，在适合的碱 (例如，N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)、三乙胺 (Et₃N) 或4-(二甲基氨基) 吡啶 (DMAP)) 的存在下，在一种适合的溶剂 (例如，N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或二氯甲烷 (DCM)) 中，在适合的反应条件 (例如，处于便利的温度下，典型的是室温 (rt)) 下，持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (III) 的化合物。在反应方案1中，所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

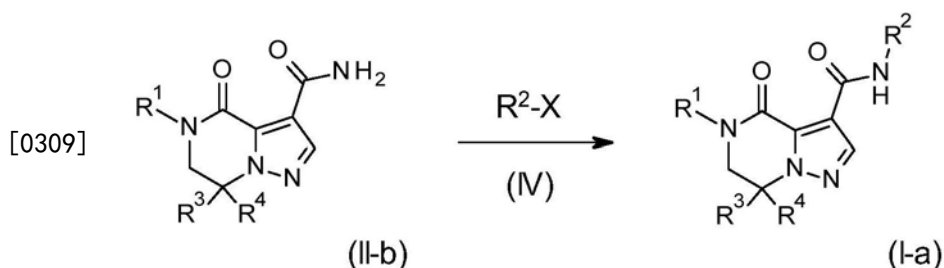
[0304] 反应方案1



[0306] 实验程序2

[0307] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式 (II-b) 的化合物与一种具有化学式 (IV) 的适当的芳基/杂芳基卤 (其中X是卤素) 的戈德堡 (Goldberg) 偶联反应来制备根据化学式 (I-a) 的最终化合物。此类条件例如包括使用的一种适合的钯催化剂体系,例如,三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$),在配体(例如,4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos))存在下,在适合的碱(例如,磷酸钾(K_3PO_4))的存在下,在适合的溶剂(例如,四氢呋喃(THF))中,在适合的反应条件(例如,处于便利的温度下,典型的是在80℃和100℃之间变化,特别是90℃)下,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (IV) 的化合物。在反应方案2中,所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

[0308] 反应方案2

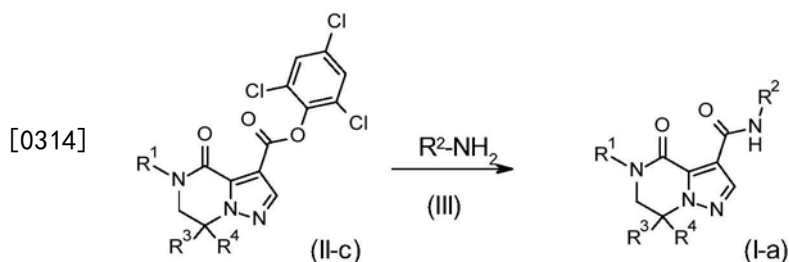


[0310] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式 (II-b) 的化合物与一种具有化学式 (IV) 的适当的芳基/杂芳基卤 (其中X是卤素) 的戈德堡 (Goldberg) 偶联反应来制备根据化学式 (I-a) 的最终化合物。此类条件例如包括使用的一种适合的铜催化剂例如碘化铜(I),在配体(例如,(+/-)-反式-1,2-环己二胺)存在下,在适合的碱(例如,磷酸钾(K_3PO_4)),有或没有有机碱(例如三乙胺(TEA))的存在下,在适合的溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适合的反应条件(例如,处于便利的温度下,典型的是在80℃和120℃之间变化,特别是100℃)下,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (IV) 的化合物。在反应方案2中,所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

[0311] 实验程序3

[0312] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式 (II-c) 的活化酯与一种具有化学式 (III) 的化合物之间的反应来制备根据化学式 (I-a) 的最终化合物。此类条件例如包括例如,包括使用适合的碱比如 Et_3N 和使用适合的激活剂例如DMAP,在一种适合的溶剂(例如,THF)中,在适合的反应条件(例如,处于便利的温度下,典型地在60℃和80℃之间变化,特别是70℃)下,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (III) 的化合物。在反应方案3中,所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

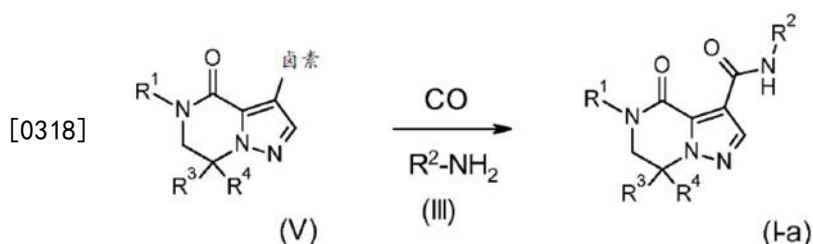
[0313] 反应方案3



[0315] 实验程序4

[0316] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式(V)的化合物的一锅法羰基化反应连同与一种具有化学式(III)的适合的化合物的肽型偶联反应来制备根据化学式(I-a)的最终化合物。此类条件例如包括使用的一氧化碳和一种适合的钯催化剂体系例如乙酸钯(II),在配体(例如,1,1-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf))存在下,在适合的碱(例如,Et₃N)的存在下,在适合的溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适合的反应条件(例如,处于便利的温度下,典型的是在80℃和100℃之间变化,特别是90℃)下,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(III)的化合物。在反应方案4中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

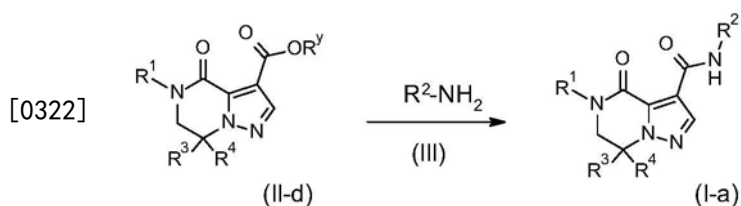
[0317] 反应方案4



[0319] 实验程序5

[0320] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式(II-d)的酯(其中R^y是C₁₋₄烷基)与一种具有化学式(III)的化合物之间的反应来制备根据化学式(I-a)的最终化合物。此类条件例如包括使用适合的路易斯酸(Lewis Acid)(例如三甲基铝(AlMe₃))或格利雅试剂(Grignard reagent)(像例如异丙基氯化镁氯化锂复合溶液或溴化乙基镁)或适合的碱(例如双(三甲硅)酰胺化锂),在适合的溶剂(例如THF)中,在适合的反应条件(像例如处于方便的温度下,典型的是在0℃和30℃之间变动)下,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(III)的化合物。在反应方案5中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0321] 反应方案5

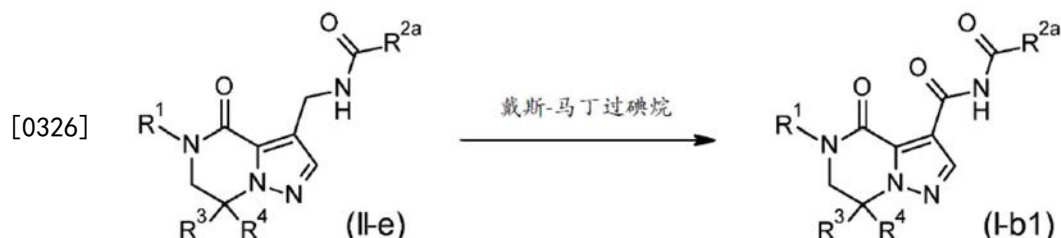


[0323] 实验程序6

[0324] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式(II-e)的化合物的一

步氧化来进行制备特此称为具有化学式 (I-b1) 的化合物的根据化学式 (I) 的最终化合物, 其中 R^2 是 $-C(=O)R^5$ 或 Het^2 并且其中 R^5 是如此前所定义的除了氢 (特此称为取代基 R^{2a})。此类条件例如包括使用适合的氧化试剂像例如戴斯-马丁过碘烷® (Dess-Martin periodinane®), 在一种适合的溶剂混合物 (例如, 氟苯和二甲亚砜 (DMSO)) 中, 并且在适合的反应条件 (像例如, 处于便利的温度下, 典型地在 80°C 和 100°C 之间变化, 特别是 85°C) 下, 持续一段时间以保证反应完成。在反应方案6中, 所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

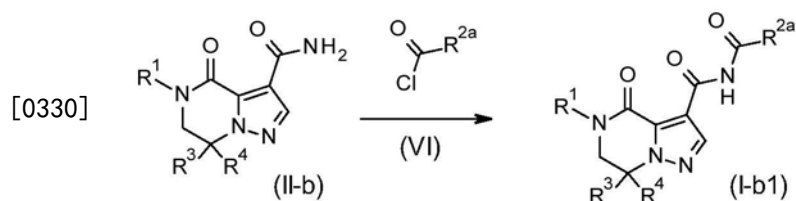
[0325] 反应方案6



[0327] 实验程序7

[0328] 可替代地, 可以根据技术人员已知的条件, 通过具有化学式 (II-b) 的化合物与具有化学式 (VI) 的适合的酰基氯的酰化来制备根据化学式 (I-b1) 的最终化合物 (如在实验程序6中所定义的)。此类条件例如包括使用适合的碱像例如吡啶, 在适合的反应条件 (例如, 处于便利的温度下, 典型地在 40°C 和 60°C 之间变化, 特别是 50°C) 下, 持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (VI) 的化合物。在反应方案7中, 所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

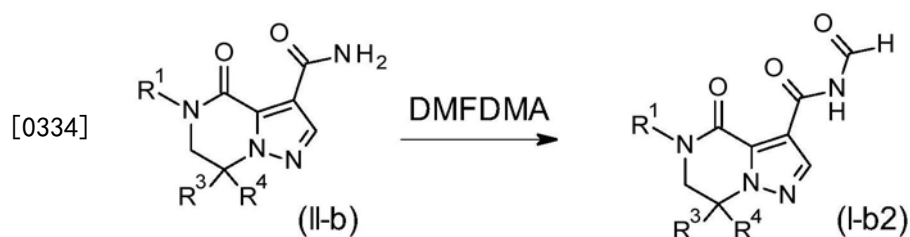
[0329] 反应方案7



[0331] 实验程序8

[0332] 可替代地, 可以根据技术人员已知的条件, 通过具有化学式 (II-b) 的化合物与 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (DMFDMA) 的甲酰化来制备特此称为具有化学式 (I-b2) 的化合物的根据化学式 (I) 的最终化合物, 其中 R^2 是 $-C(=O)R^5$ 并且其中 R^5 是氢。在反应方案8中, 所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

[0333] 反应方案8

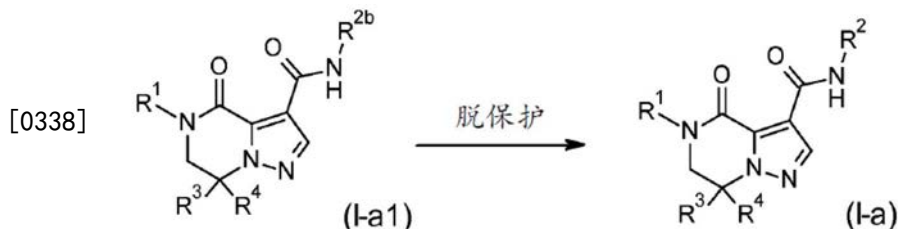


[0335] 实验程序9

[0336] 可替代地, 可以根据技术人员已知的条件, 通过具有化学式 (I-a1) 的化合物的脱

保护的反应来制备根据化学式 (I-a) 的最终化合物。具有化学式 (I-a1) 的化合物可以通过以下获得：在碱性介质 (例如, 羟基胺盐酸盐和 Et_3N) 存在的条件下, 在惰性溶剂 (例如乙醇/水的混合物) 中, 在适合的反应条件 (例如处在方便的温度下, 典型地在 80°C 和 120°C 之间变化, 特别是 100°C) 下, 可以通过去除保护基 (像例如, 在具有化学式 (I-a1) 的化合物中的二甲基吡咯保护基), 持续一段时间以保证反应完成。在反应方案9中, 所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的并且 R^{2b} 包括在如 R^2 及其保护形式范围内所指明的残基。

[0337] 反应方案9



[0339] B. 中间化合物的制备

[0340] 实验程序10

[0341] 可以根据技术人员已知的条件, 遵循本领域中已知的程序, 像例如具有化学式 (V) 的中间化合物的过渡金属催化的一氧化碳的插入反应来制备根据化学式 (II-a) 的中间化合物。此类条件例如包括使用的一氧化碳和一种适合的钯催化剂体系例如乙酸钯 (II), 在配体 (例如, dppf) 存在下, 在适合的碱 (例如, Et_3N) 的存在下, 在适合的溶剂 (例如, 1,4-二噁烷和水) 中, 在适合的反应条件 (例如, 处于便利的温度下, 典型的是在 70°C 和 90°C 之间变化, 特别是 80°C) 下, 持续一段时间以保证反应完成。可替代地, 具有化学式 (II-d) 的酯可以皂化以给出具有化学式 (II-a) 的中间化合物。该反应可以通过例如以下来进行: 在适合的极性溶剂 (例如甲醇 (MeOH)) 中, 向具有化学式 (II-d) 的酯溶液添加氢氧化物例如氢氧化钠 (NaOH)。加热该反应混合物可增加反应产出。可替代地, 具有化学式 (II-f) 的腈可以水解以给出具有化学式 (II-a) 的中间化合物。该反应可以通过例如以下来进行: 在适合溶剂 (例如盐酸水溶液) 中, 加热具有化学式 (II-f) 的腈溶液来进行。加热该反应混合物可增加反应产出。

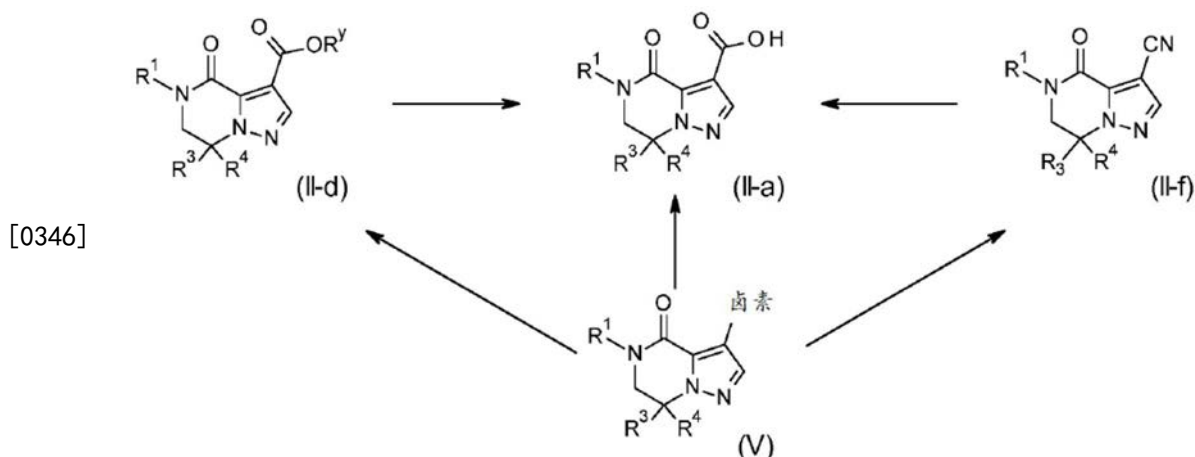
[0342] 可以根据技术人员已知的条件, 遵循本领域中已知的程序, 像例如具有化学式 (V) 的中间化合物的过渡金属催化的一氧化碳的插入反应来制备根据化学式 (II-d) 的中间化合物, 其中 R^y 是 C_{1-4} 烷基。此类条件例如包括使用的一氧化碳和一种适合的钯催化剂体系例如乙酸钯 (II), 在配体 (例如, dppf) 存在下, 在适合的碱 (例如, Et_3N) 的存在下, 在适合的溶剂 (例如, 1,4-二噁烷和乙醇 (EtOH)) 中, 在适合的反应条件 (例如, 处于便利的温度下, 典型的是在 80°C 和 100°C 之间变化, 特别是 95°C) 下, 持续一段时间以保证反应完成。

[0343] 可以遵循本领域中已知的程序, 像例如与具有化学式 (V) 的中间体的与氰化锌的钯催化反应来制备根据化学式 (II-f) 的中间化合物。此类条件例如包括具有化学式 (V) 的中间化合物与适合的钯催化剂体系 (例如, 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II)) 的 Negishi 型反应, 在一种适合的溶剂 (例如, DMF) 中, 在适合的反应条件 (例如, 处于便利的温度下, 典型地在 130°C 和 170°C 之间变化, 特别是 150°C) 下, 持续一段时间以保证反应完成。搅拌和微波辐射可以增加该反应速率。

[0344] 在反应方案10中, 卤素被定义为 Cl 、 Br 或 I , R^y 是 C_{1-4} 烷基, 并且所有其他变量如在

化学式 (I) 中所定义的。

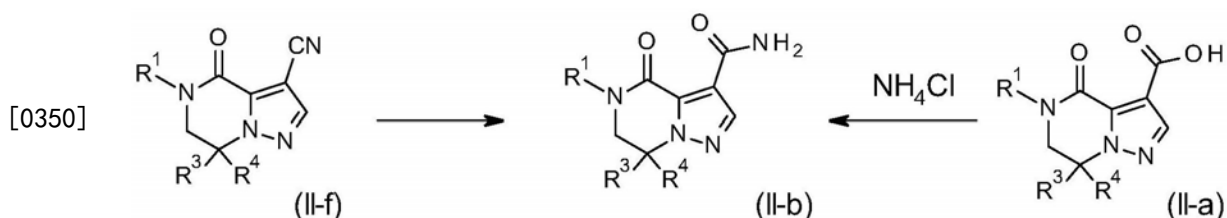
[0345] 反应方案10



[0347] 实验程序11

[0348] 可以遵循本领域中已知的程序, 像例如通过与具有化学式 (II-f) 的中间化合物的酸性水解来制备根据化学式 (II-b) 的中间化合物。该反应可以例如通过以下来进行: 在适合溶剂 (例如浓硫酸溶液) 中, 加热具有化学式 (II-f) 的腈溶液。可替代地, 可以根据技术人员已知的条件, 通过具有化学式 (II-a) 的化合物与氯化铵 (NH_4Cl) 的偶联反应来制备具有化学式 (II-b) 的中间体。此类条件例如包括适合的偶联剂例如 HBTU, 在适合的碱 (例如, DIPEA) 存在下, 在一种适合的溶剂 (例如, DMF) 中, 在适合的反应条件 (例如, 处于便利的温度下, 典型地室温 (rt)) 下, 持续一段时间以保证反应完成。在反应方案11中, 所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

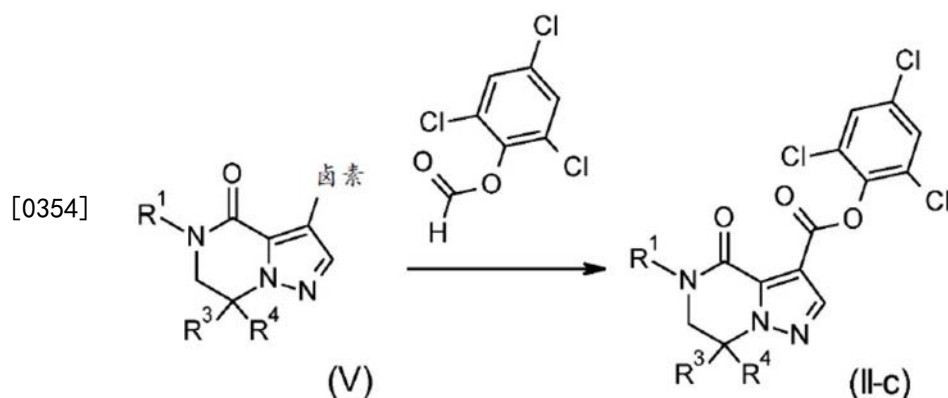
[0349] 反应方案11



[0351] 实验程序12

[0352] 可以遵循本领域中已知的程序, 像例如使用一氧化碳代用品例如苯基甲酸盐型衍生物, 通过具有化学式 (V) 的中间化合物的钯催化羰基化反应来制备根据化学式 (II-c) 的中间化合物。此类条件例如包括使用例如 (2,4,6-三氯苯基) 甲酸盐和适合的钯催化体系例如乙酸钯 (II), 在配体 (例如, 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos)) 存在下, 在适合的碱 (例如, Et_3N) 的存在下, 在适合的溶剂 (例如, 甲苯) 中, 在适合的反应条件 (例如, 处于便利的温度下, 典型的是在 60°C 和 80°C 之间变化, 特别是 70°C) 下, 持续一段时间以保证反应完成。可以根据文献程序合成苯基甲酸盐型衍生物。在反应方案12中, 卤素被定义为 Br 或 I 并且所有其他变量如在化学式 (I) 中所定义的。

[0353] 反应方案12



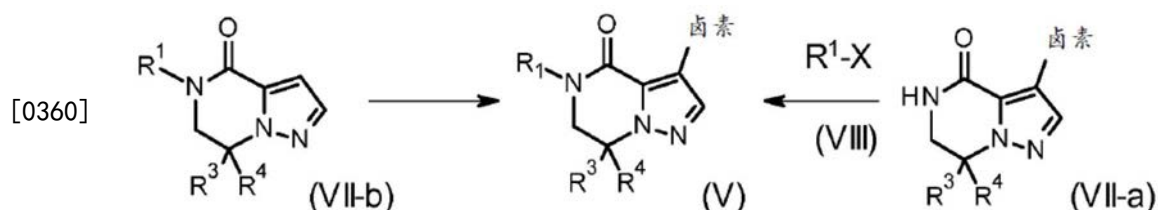
[0355] 实验程序13

[0356] 可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式 (VII-a) 的化合物与一种具有化学式 (VIII) 的适当的芳基/杂芳基卤 (其中X是卤素,特别是溴或碘) 的戈德堡 (Goldberg) 偶联反应来制备根据化学式 (V) 的中间化合物。这样的条件包括例如使用一种合适的铜 (I) 催化剂 (例如碘化铜 (I)), 在一种配体 (例如N,N'-二甲基乙二胺) 的存在下,在一种碱 (例如无机碳酸盐,像碳酸钠 (Na_2CO_3) 或碳酸钾 (K_2CO_3)) 的存在下,在一种合适的溶剂 (例如甲苯或甲苯与DMF的混合物) 中,在合适的反应条件下,例如在便利的温度下,典型地在100℃与140℃之间变化,特别是110℃,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (VIII) 的化合物。

[0357] 可替代地,根据化学式 (V) 的中间化合物可以经由以下来制备:在合适的反应条件下 (例如在便利的温度下,典型地是70℃),在硝酸铈 (IV) 铵的存在下并且在一种惰性溶剂 (例如乙腈) 中,具有化学式 (VII-b) 的中间体与一种卤化剂 (例如碘) 的卤化反应,持续一段时间以保证反应完成。

[0358] 在反应方案13中,卤素被定义为Br或I并且所有其他变量如在化学式 (I) 中所定义的。

[0359] 反应方案13



[0361] 实验程序14

[0362] 可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式 (IX-a) 的化合物与一种具有化学式 (VIII) 的适当的芳基/杂芳基卤 (其中X是卤素,特别是溴或碘) 的戈德堡 (Goldberg) 偶联反应来制备根据化学式 (VII-b) 的中间化合物。这样的条件包括例如使用一种合适的铜 (I) 催化剂 (例如碘化铜 (I)), 在一种配体 (例如N,N'-二甲基乙二胺) 的存在下,在一种碱 (例如无机碳酸盐,像 Na_2CO_3 或 K_2CO_3) 的存在下,在一种合适的溶剂 (例如甲苯或甲苯与DMF的混合物) 中,在合适的反应条件下,例如在便利的温度下,典型地在100℃与140℃之间变化,特别是110℃,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (VIII) 的化合物。

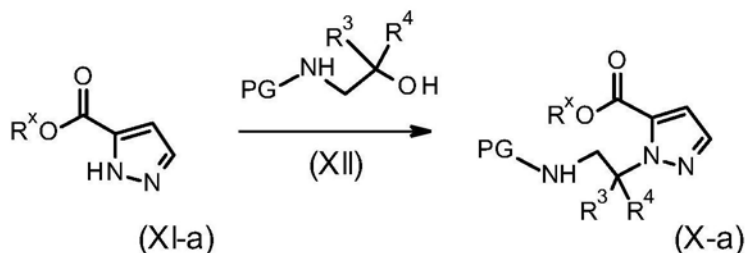
[0363] 根据化学式 (IX-a) 的中间化合物可以通过以下来制备:可以例如在酸性介质 (例

如盐酸)的存在下,在一种惰性溶剂(例如1,4-二噁烷或乙腈或乙酸乙酯(EtOAc))中,在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,例如从15℃至80℃,典型地是80℃或从15℃-30℃,取决于溶剂体系),除去在具有化学式(X-a)的中间体中的保护基团(例如Boc基团(叔-丁氧基羰基)),持续一段时间以保证反应完成,随后在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地在0℃与40℃之间变化,特别是从15℃至30℃)用一种碱(例如Na₂CO₃、K₂CO₃或NaHCO₃)进行处理,持续一段时间以保证反应完成。

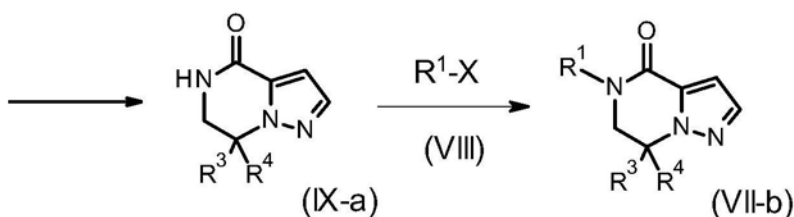
[0364] 根据化学式(X-a)的中间化合物(其中R^x是C₁₋₄烷基并且PG是一种保护基例如Boc)可以通过以下来制备:在一种合适的三芳基膦(例如三苯基膦)或一种合适的三烷基膦以及一种合适的二烷基偶氮二羧酸酯试剂(例如二-叔丁基偶氮二羧酸酯或二乙基偶氮二羧酸酯)的存在下,在一种合适的惰性溶剂(例如THF)中,在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地在0℃与室温之间变化,如20℃),具有化学式(XI-a)的中间化合物与一种适当的具有化学式(XII)的醇之间的光延型反应(Mitsunobu type reaction),持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据文献程序合成具有化学式(XII)的中间化合物和具有化学式(IX-a)的中间化合物。

[0365] 在反应方案14中,R^x是C₁₋₄烷基,PG是一种保护基例如Boc并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0366] 反应方案14



[0367]



[0368] 实验程序15

[0369] 根据化学式(VII-a)的中间化合物(其中卤素是溴或碘)可以通过以下来制备:例如在酸性介质(例如盐酸)的存在下,在一种惰性溶剂(例如1,4-二噁烷或乙腈或乙酸乙酯(EtOAc))中,在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,例如从15℃至80℃,典型地是80℃或从15℃-30℃,取决于溶剂体系),除去在具有化学式(X-b)的中间体中的保护基团(例如Boc基团),持续一段时间以保证反应完成,随后在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地在0℃与40℃之间变化,特别是从15℃至30℃)用一种碱(例如Na₂CO₃、K₂CO₃或NaHCO₃)进行处理,持续一段时间以保证反应完成。

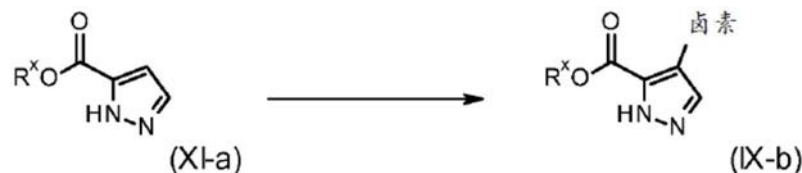
[0370] 具有化学式(X-b)的中间化合物(其中卤素定义为Br或I,R^x是C₁₋₄烷基并且PG是一种保护基例如Boc)可以通过以下来制备:在一种合适的三芳基膦(例如三苯基膦)或一种合适的三烷基膦以及一种合适的二烷基偶氮二羧酸酯试剂(例如二-叔丁基偶氮二羧酸酯或

二乙基偶氮二羧酸酯)的存在下,在一种合适的惰性溶剂(例如THF)中,在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地在0℃与室温之间变化,如20℃),具有化学式(XI-b)的中间化合物与一种适当的具有化学式(XII)的醇之间的光延型反应(Mitsunobu type reaction),持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据文献程序合成具有化学式(XII)的中间化合物。

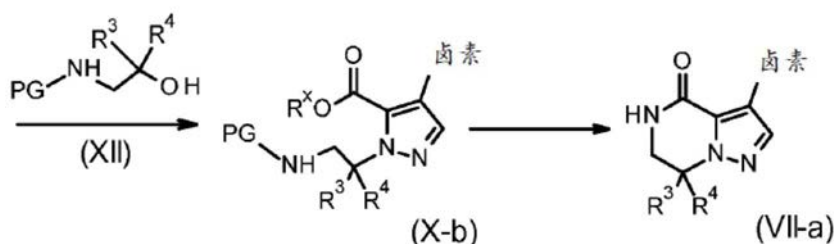
[0371] 具有化学式(IX-b)的中间化合物(其中R^x是C₁₋₄烷基)可以经由以下来制备:在一种惰性溶剂(例如DCM)中,在合适的反应条件(例如在便利的温度下,典型地是室温)下,具有化学式(XI-a)的中间体与一种卤化试剂(例如N-碘代琥珀酰亚胺)的卤化反应,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得具有化学式(IX-b)的中间化合物(其中R^x是甲基并且卤素是溴)并且该中间化合物是用于在根据在此描述的通用程序合成(包括大规模)多种具有化学式(I)的最终化合物中使用的特别优选的材料。可以商业获得或根据文献程序合成具有化学式(XI-a)的中间化合物。

[0372] 在反应方案15中,卤素具体是溴或碘,R^x是C₁₋₄烷基,PG是一种保护基团(例如像Boc),并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0373] 反应方案15



[0374]



[0375] 实验程序16

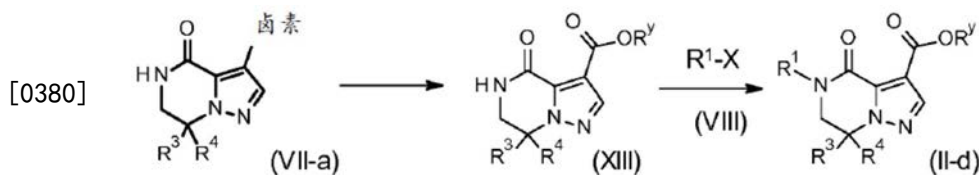
[0376] 可以根据技术人员已知的条件,通过一种具有化学式(XIII)的化合物与一种具有化学式(VIII)的适当的芳基/杂芳基卤(其中X是卤素,特别是溴或碘)的戈德堡(Goldberg)偶联反应来制备根据化学式(II-d)的中间化合物。这样的条件包括例如使用一种合适的铜(I)催化剂(例如碘化铜(I)),在一种配体(例如N,N'-二甲基乙二胺)的存在下,在一种碱(例如无机碳酸盐,像碳酸钠(Na₂CO₃)或碳酸钾(K₂CO₃))的存在下,在一种合适的溶剂(例如甲苯或甲苯与DMF的混合物)中,在合适的反应条件下,例如在便利的温度下,典型地在100℃与140℃之间变化,特别是110℃,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(VIII)的化合物。

[0377] 可以根据技术人员已知的条件,遵循本领域中已知的程序,像例如具有化学式(VII-a)的中间化合物的过渡金属催化的一氧化碳的插入反应来制备根据化学式(XIII)的中间化合物。此类条件例如包括使用一氧化碳和一种适合的钯催化剂体系,例如,乙酸钯(II),在配体(例如,dppf)存在下,在适合的碱(例如,Et₃N)的存在下,在适合的溶剂(例如,1,4-二噁烷和MeOH或 EtOH的混合物)中,在适合的反应条件(例如,处于便利的温度下,典

型的是在70℃和90℃之间变化,特别是80℃)下,持续一段时间以保证反应完成。

[0378] 在反应方案16中, R^y 是 C_{1-4} 烷基并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

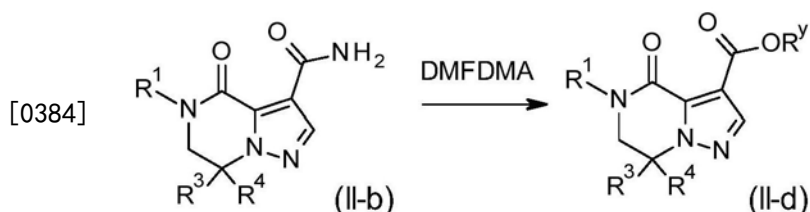
[0379] 反应方案16



[0381] 实验程序17

[0382] 可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式(II-b)的化合物与N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMFDA)的反应来制备根据化学式(II-d)的中间化合物,其中 R^y 是 C_{1-4} 烷基。在反应方案17中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0383] 反应方案17



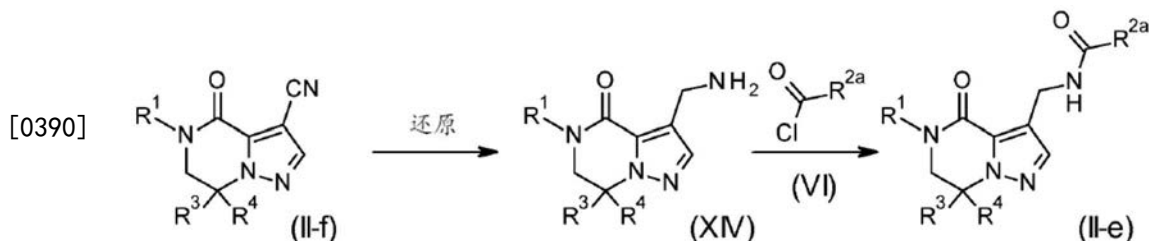
[0385] 实验程序18

[0386] 可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式(XIV)的化合物与具有化学式(VI)的适合的酰基氯的酰化来制备根据化学式(II-e)的中间化合物,其中 R^{2a} 选自下组,该组由以下各项组成: R^5 (除了氢)和Het²。此类条件例如包括使用适合的碱像例如Et₃N,适合的溶剂像例如DCM。冷却该反应混合物可增加反应产出。

[0387] 可以遵循本领域中已知的程序,像例如具有化学式(II-f)的中间体的还原,例如通过使用适合的金属像例如拉内镍和适合的溶剂例如在MeOH中的7M氨溶液的催化加氢来制备根据化学式(XIV)的中间化合物。

[0388] 可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(VI)的化合物。在反应方案18中, R^{2a} 选自下组,该组由以下各项组成: R^5 (除了氢)和Het²并且所有其他变量如在化学式(I)中所定义的。

[0389] 反应方案18



[0391] 为了获得这些化合物的HCl盐形式,可以使用本领域的普通技术人员已知的若干程序。在一个典型的程序中,例如可以将游离碱溶解于DIPE或Et₂O中并且随后,滴加在2-丙醇中的6N HCl溶液、或在Et₂O中的1N HCl溶液。将该混合物典型地搅拌10分钟,然后可以将该产物滤出。通常将HCl盐在真空中干燥。

[0392] 本领域的普通技术人员将领会的是在上面描述的工艺中,可能需要通过保护基阻

断中间化合物的官能团。在中间化合物的官能团被保护基阻断的情况下,在一个反应步骤后可以将其脱保护。

[0393] 药理学

[0394] 在本发明中提供的这些化合物是代谢型谷氨酸受体的负性别构调节物 (NAM), 具体地它们是mGluR2的负性别构调节物。本发明的这些化合物似乎不结合至该受体的七个跨膜区内的谷氨酸识别位点、正构配体位点, 而是相反结合至别构位点。在谷氨酸的存在下, 本发明的这些化合物减少 mGluR2应答。预期在本发明中提供的这些化合物凭借其减少此类受体对谷氨酸的应答的能力作用于mGluR2, 从而减弱该受体的应答。

[0395] 如在此所用, 术语“治疗”旨在是指其中可能存在一种疾病的进展的减缓、中断、遏制或阻止或症状的缓解的所有过程, 但未必指示所有症状的全部消除。

[0396] 因此, 本发明涉及一种用于作为药物而使用的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0397] 本发明还涉及一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据本发明的药物组合物用于生产药物的用途。

[0398] 本发明还涉及用于在治疗或预防 (特别是治疗) 哺乳动物 (包括人类) 的病症 (通过mGluR2的别构调节物 (特别是其负性别构调节物) 的神经调节作用影响或协助其治疗或预防) 中使用的一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据本发明的药物组合物。

[0399] 本发明还涉及一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据本发明的药物组合物用于生产治疗或预防 (特别是治疗) 哺乳动物 (包括人类) 的病症 (通过mGluR2的别构调节物 (特别是其负性别构调节物) 的神经调节作用影响或协助其治疗或预防) 的药物的用途。

[0400] 本发明还涉及用于在治疗、预防、改善、控制哺乳动物 (包括人类) 与谷氨酸机能障碍有关的其治疗或预防通过mGluR2的负性别构调节物的神经调节作用影响或协助的各种神经障碍和精神障碍或减少其风险中使用的一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据本发明的药物组合物。

[0401] 而且, 本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据本发明的药物组合物用于生产治疗、预防、改善、控制哺乳动物 (包括人类) 与谷氨酸机能障碍有关的其治疗或预防通过mGluR2的负性别构调节物的神经调节作用影响或协助的各种神经障碍和精神障碍或减少其风险的药物的用途。

[0402] 具体地说, 与谷氨酸机能障碍有关的神经障碍和精神障碍包括一种或多种以下中枢神经系统病症或疾病: 心境障碍; 谵妄, 痴呆, 遗忘以及其他认知障碍; 通常在婴儿期、儿

童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0403] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的精神障碍:精神分裂症(特别是在抗精神病稳定的患者中)、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、以及物质诱导的精神障碍。

[0404] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的物质-相关性障碍:酒精依赖、酒精滥用、安非他命依赖、安非他命滥用、咖啡因依赖、咖啡因滥用、大麻依赖、大麻滥用、可卡因依赖、可卡因滥用、致幻剂依赖、致幻剂滥用、尼古丁依赖、尼古丁滥用、阿片样物质依赖、阿片样物质滥用、苯环利定依赖、以及苯环利定滥用。

[0405] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的心境障碍:重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、心境恶劣障碍、循环性心境障碍、以及物质诱导的心境障碍。

[0406] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍:智力迟钝、学习障碍、运动技能障碍、沟通障碍、注意力缺陷以及破坏性行为障碍(例如注意力缺陷/多动障碍(ADHD))。一种通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的另外的障碍是孤独性障碍。

[0407] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自痴呆的组的认知障碍,特别是阿尔茨海默型的痴呆、血管性痴呆、归因于HIV病的痴呆、归因于头部创伤的痴呆、归因于帕金森病的痴呆、归因于亨丁顿病的痴呆、归因于皮克病的痴呆、归因于克雅氏病的痴呆、以及物质诱导的持续性痴呆。

[0408] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种遗忘障碍,例如物质诱导的持续性遗忘障碍。

[0409] 如在上文已经提及的,术语“治疗”未必指示所有症状的全部消除,但是还可以指代在上面提及的任何障碍中的对症治疗。具体地说,可以治疗的障碍包括但不限于记忆损伤(特别是在痴呆中或在重性抑郁障碍中)、年龄相关的认知减退、轻度认知损伤、以及抑郁症状。

[0410] 在上面提及的障碍中,治疗痴呆、重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症(特别是在抗精神病稳定的患者中)是特别重要的。

[0411] 第四版的美国精神病学协会的Diagnostic&Statistical Manual of Mental Disorders(精神障碍的诊断与统计学手册)(DSM-IV)为在此描述的障碍的鉴别提供了诊断工具。本领域普通技术人员将意识到对于在此描述的神经障碍和精神障碍的可替代的术语表、疾病分类学,以及分类系统是存在的,并且这些随着医学和科学的进步而发展。

[0412] 技术人员将熟悉在此提及的疾病或病症的替代性术语表、疾病分类学、以及分类系统。例如,“美国精神病学协会:精神障碍的诊断与统计学手册,第五版,阿灵顿,弗吉尼亚州,美国精神病学协会,2013”(DSM-5™)利用以下术语,例如抑郁障碍,特别是重性抑郁障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、物质-药物-诱导的抑郁障碍;神经认知障碍(NCD)(重度和中度两者),特别是归因于阿尔茨海默病的神经认知障碍、血管性NCD(例如表现为多发性梗死的血管性NCD)、归因于HIV感染的NCD、归因于创伤性脑损伤(TBI)的NCD、归因于帕金森病的NCD、归因于亨丁顿病的NCD、额颞性NCD、归因于朊病毒病的NCD、以及物质/药物诱导的NCD;神经发育障碍,特别是智力残疾、特定的学习障碍、神经发育性运动障碍、沟通障碍、

以及注意力缺陷/多动障碍 (ADHD) ;物质相关性障碍和成瘾性障碍,特别是酒精使用障碍、安非他明使用障碍、大麻使用障碍、可卡因使用障碍、其他致幻剂使用障碍、烟草使用障碍、阿片样物质使用障碍、以及苯环利定使用障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍,特别是精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、物质/ 药物诱导的精神障碍;躯体症状障碍;嗜睡障碍;以及循环性心境障碍(该障碍在DSM-5™下落在双极和相关障碍分类下)。技术人员可以使用此类术语作为用于一些在此提及的疾病或病症的替代性命名。另外的神经发育障碍包括自闭症谱系障碍 (ASD), 根据DSM-5™这种障碍涵盖先前通过术语早期幼儿自闭症、儿童期自闭症、卡纳自闭症 (Kanner' s autism)、高功能自闭症、非典型自闭症、未以另外的方式指明的广泛性发育障碍、儿童期崩解性障碍 (childhood disintegrative disorder)、以及亚斯伯格障碍 (Asperger' s disorder) 而已知的障碍。具体地说,该障碍是自闭症。与ASD相关的指示语包括个体具有遗传性障碍,例如雷特综合征 (Rett syndrome) 或脆性X综合征的那些。

[0413] 所以,本发明还涉及一种用于在上文提及的任何一种疾病的治疗中使用的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0414] 本发明还涉及一种用于在治疗上文提及的任何一种疾病中使用的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0415] 本发明还涉及一种用于治疗或预防(特别是治疗)在上文提及的任何一种疾病的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0416] 本发明还涉及一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于生产治疗或预防在上文提及的任何一种疾病病症的药物的用途。

[0417] 可以将本发明的化合物给予哺乳动物、优选地人类以便治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[0418] 鉴于具有化学式 (I) 的化合物的效用,提供了一种治疗患有在上文中提及的任何一种疾病的温血动物(包括人类)的方法,以及一种预防温血动物(包括人类)免于在上文中提及的任何一种疾病的方法。

[0419] 所述方法包括向温血动物(包括人类)给予(即全身性给予或局部给予,优选口服给予)一个治疗有效量的具有化学式 (I) 的化合物、其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0420] 所以,本发明还涉及一种用于预防和/或治疗在上文中提及的任何一种疾病的方法,该方法包括向一位对其有需要的受试者给予一个治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0421] 本领域的普通技术人员将意识到本发明的NAM的治疗有效量是一个足以调节mGluR2的活性的量,并且意识到这个量除了别的因素外取决于疾病的类型、处于治疗配方

中的化合物的浓度、以及患者的病情而变化。通常,有待作为用于治疗在其中mGluR2的调节是有益的疾病(例如在此描述的这些障碍)的治疗剂而给予的NAM的量将就事论事地由主治医师决定。

[0422] 通常,合适的剂量是导致在治疗部位处的NAM的浓度处于0.5nM至 200 μ M并且更常见在5nM至50 μ M的范围内的剂量。为了获得这些治疗浓度,对治疗有需要的患者似乎将每天被给予以下的有效治疗量:约0.01 mg/kg至约50mg/kg体重,优选从约0.01mg/kg至约25mg/kg体重,更优选从约0.01mg/kg至约10mg/kg体重,更优选从约0.01mg/kg至约2.5mg/kg体重,甚至更优选从约0.05mg/kg至约1mg/kg体重,更优选从约0.1至约0.5 mg/kg体重。实现治疗作用所需要的根据本发明的化合物(在此还被称为活性成分)的量将(当然在-就事论事-的基础上变化)随着具体化合物、给予途径、接受者的年龄和病症、以及正被治疗的具体障碍或疾病而变化。治疗方法还可以包括按照每天一次与四次之间的摄取的方案来给予活性成分。在这些治疗方法中,优选在进入之前配制根据本发明的化合物。如下文中所述,适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可用的成分来制备。

[0423] 本发明的化合物可以与一种或多种其他药物在治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险中组合利用,其中与任一药物单独使用相比,这些药物组合在一起更安全或更有效。此类组合的实例包括本发明的化合物与一种或多种抗精神病药物、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)、NR2B拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、加兰他敏、毒扁豆碱以及利凡斯的明)和/或抗抑郁神经递质再摄取抑制剂的此类组合。具体的组合包括本发明的化合物与抗精神病药组合,或本发明的化合物与美金刚和/或NR2B拮抗剂组合。

[0424] 药物组合物

[0425] 本发明还提供了用于预防或治疗在其中mGluR2受体的调节是有益的疾病(例如在此描述的障碍)的组合物。虽然活性成分有可能单独进行给予,但优选的是将其以药物组合物形式呈现。相应地,本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物包括一种药学上可接受的载体或稀释剂以及作为活性成分的一个治疗有效量的根据本发明的化合物,特别是一种根据化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的盐、其溶剂化物或其立体化学异构形式,更特别是一种根据化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物或其立体化学异构形式。载体或稀释剂必须与组合物的其他成分相容的意义上是“可接受的”并且对其接受者是无害的。

[0426] 可以根据本发明的化合物配制用于给予目的的多种药物形式,特别是根据化学式(I)的化合物、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物以及立体化学异构形式,更特别是根据化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物以及立体化学异构形式、或其任何亚组或组合。作为适当的组合物,可以提及通常用于全身性给予药物的所有组合物。

[0427] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物,例如使用像在那罗(Gennaro)等人中所描述的那些方法。雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版,麦克出版公司(Mack Publishing Company),1990,参见尤其是部分8:药物制剂及其制造(Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture))。为了制备本发明的药物组合物,将一个治疗有效量的具体化合物(任选地

处于盐形式)作为活性成分与药学上可接受的载体或稀释剂充分混合而组合,该载体或稀释剂取决于给药所希望的制剂形式可以采用多种形式。令人希望的是这些药物组合物处于特别适合用于口服给予、局部给予、直肠给予、或经皮给予,通过肠胃外注射或通过吸入的单一剂型。例如,在制备处于口服剂型的这些组合物中,可以采用任何常见药物介质,在口服液体剂型(例如像悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如像,水、乙二醇、油、醇以及类似物;或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下,固体载体,例如像淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。因为给予容易,所以口服给予是优选的,并且片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这些情况下明显采用了固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,该载体通常将包括至少占大部分的无菌水,但也可以包括其他成分,例如用以辅助溶解性的表面活性剂。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。还可以制备可注射悬浮液,在该情况下,可以使用适当液体载体、悬浮剂等。还包括固体形式制剂,这些固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括一种渗透增强剂和/或适合的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的适合的添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可以促进对皮肤的给予和/或可以有助于制备所希望的组合物。这些组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂、作为滴剂(spot-on)、作为软膏剂给予。

[0428] 为了便于给药和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如在此使用的单位剂型指的是适合作为单位剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊、丸剂、粉末包(powder packet)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮剂以及类似剂型,茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)及其分离多倍剂。

[0429] 既然根据本发明的化合物是可口服给予的化合物,那么包括用于口服给予的辅助化合物的药物组合物是尤其有利的。

[0430] 为了增强具有化学式(I)的化合物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性,有利的是采用 α -、 β -或 γ -环糊精或其衍生物,特别是羟烷基取代的环糊精,例如2-羟丙基- β -环糊精或磺丁基- β -环糊精。辅助溶剂(诸如醇类)也可以改进在药物组合物中根据本发明的化合物的可溶性和/或稳定性。

[0431] 如本领域的普通技术人员所熟知的,精确的剂量以及给予的频率取决于具体使用的具有化学式(I)的化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、疾病程度以及总体身体健康状况,连同个体可以服用的其他药物。此外,显而易见的是,所述有效每天量可以取决于所治疗的受试者的应答和/或取决于开处本发明的化合物的医生的评估而减少或增加。

[0432] 取决于给予模式,该药物组合物将包括按重量计从0.05%至99%,优选地按重量计从0.1%至70%,更优选地按重量计从0.1%至50%的活性成分,以及按重量计从1%至99.95%,优选地按重量计从30%至99.9%,更优选地按重量计从50%至99.9%的一种药学上可接受的载体,所有的百分数都基于该组合物的总重量。

[0433] 可以与载体物质组合以生产一种单一剂型的具有化学式(I)的化合物的量将取决

于治疗的疾病、哺乳动物种类、以及具体给予模式而变化。然而,作为一般指导,适合本发明的这些化合物的单位剂量可以,例如,优选地含有0.1mg至约1000mg之间的活性化合物。优选的单位剂量在1mg至约500 mg之间。更优选的单位剂量在1mg至约300mg之间。甚至更优选的单位剂量在1mg至约100mg之间。此类单位剂量可以一天给予超过一次,例如一天2、3、4、5或6次,但是优选地每天1或2次,使得对于70kg成人而言,每次给予的总剂量范围在每kg受试者体重0.001至约15mg。优选的剂量是每次给予每kg受试者体重0.01至约1.5mg,并且此类疗法可以持续多个星期或月份,并且在一些情况中,持续多年。然而,如本领域技术人员充分理解的,将理解的是,针对任何具体患者的特定剂量水平取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性;正在被治疗的个体的年龄、体重、总体身体健康状况、性别以及饮食;给予时间及途径;排泄率;先前已经给予的其他药物;以及经历治疗的具体疾病的严重性。

[0434] 典型剂量可以是一天服用一次或一天多次的一片1mg至约100mg片剂或1mg至约300mg,或者一天服用一次的、并且包含在比例上含量较高的活性成分的一粒延时释放(time-release)的胶囊或片剂。延时释放(time-release)效应可以通过在不同的pH值下溶解的胶囊材料、通过经渗透压造成的缓慢释放的胶囊、或者通过控制释放的任何其他已知手段来获得。

[0435] 如本领域技术人员将理解的,在一些情况下可能有必要使用这些范围外的剂量。此外,应当注意临床医生或治疗医生结合个体患者反应将知道如何以及何时开始、中断、调节、或终止治疗。

[0436] 如已经提及的,本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的化合物以及一种或多种用于作为药物而使用或用于在治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险中使用的其他药物。还想到了这样的一种组合物用于生产药物的用途以及这样的一种组合物用于生产治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险的药物的用途。本发明还涉及一种根据本发明的化合物和一种选自以下各项的组的另外的药物的组合:抗精神病药;NMDA受体拮抗剂(例如美金刚); NR2B拮抗剂;乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、加兰他敏、毒扁豆碱以及利凡斯的明)和/或抗抑郁神经递质再摄取抑制剂。具体地说,本发明还涉及一种根据本发明的化合物和一种或多种抗精神病药的组合,或涉及一种根据本发明的化合物和美金刚和/或一种NR2B拮抗剂的组合。本发明还涉及用于作为药物而使用的这样的一种组合。本发明还涉及一种产品,该产品包括(a)一种根据本发明的化合物、其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物,特别是其药学上可接受的盐或其溶剂化物,以及(b)一种选自以下各项的另外的组分:抗精神病药、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)、NR2B拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或一种或多种抗抑郁神经递质再摄取抑制剂,作为用于在治疗或预防哺乳动物(包括人)的其治疗或预防通过mGluR2别构调节物(特别是负性mGluR2别构调节物)的神经调节作用影响或协助的病症中同时、分开或顺序使用的组合制剂。更具体地说,该另外的组分(b)选自一种或多种抗精神病药或美金刚和/或一种NR2B拮抗剂。这样的一种组合或产品的不同药物可以与药学上可接受的载体或稀释剂一起组合在单个制剂中,或它们可以与药学上可接受的载体或稀释剂一起各自存在于单独的制剂中。

[0437] 以下实例旨在说明但并非限制本发明的范围。

[0438] 化学

[0439] 用于制备本发明的化合物的一些方法展示于以下实例中。除非另外指出,否则所有起始物质都从商业供应商获得并且不经进一步纯化即使用。

[0440] 下文中,“BEH”意指桥接乙基硅氧烷/二氧化硅杂化体;“Boc”或“BOC”意指叔-丁氧基羰基;“CI”意指化学电离;“CSH”意指带电表面杂化体;“DAD”意指二极管阵列检测器;“THF”意指四氢呋喃;“Et₃N”意指三乙胺;“DIPE”意指二异丙基醚;“DMAP”意指4-(二甲氨基)吡啶;“DMF”意指N,N-二甲基甲酰胺;“dppf”意指1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;“Et₂O”意指二乙醚;“EtOAc”意指乙酸乙酯;“EDCI.HCl”意指N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐;“DCM”意指二氯甲烷;“DMSO”意指二甲基亚砷;“DIPEA”意指二异丙基乙胺;“L”意指升;“LRMS”意指低分辨率质谱分析/质谱;“HATU”意指2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸酯;“HBTU”意指O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯;“HPLC”意指高效液相色谱法;“HRMS”意指高分辨率质谱分析/质谱;“mL”或“ml”意指毫升;“NH₄Ac”意指乙酸铵;“EtOH”意指乙醇;“ES”意指电喷雾;“iPrOH”意指异丙醇;“iPrNH₂”意指异丙胺;“MeOH”意指甲醇;“MSD”意指质量选择检测器;“PyBOP®”意指(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基六氟磷酸磷是一种Merck KGaA的注册商标;“Xantphos”意指4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽;“Pd₂(dba)₃”意指三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0);“eq”意指当量;“RP”意指反相;“rt”或“RT”意指室温;“M.p.”意指熔点;“min”意指分钟;“h”意指小时;“s”意指秒;“TOF”意指飞行时间;“QTOF”意指四极-飞行时间;“sat.”意指饱和的;“SFC”意指超临界流体色谱法;“sol.”意指溶液;“SQD”意指单四极检测器;“UPLC”意指超高效液相色谱法。

[0441] 微波辅助的反应是在单模式反应器Initiator™ Sixty EXP微波反应器(拜泰齐公司(Biotage AB))中或在多模式反应器MicroSYNTH Labstation(迈尔斯通公司(Milestone)))中进行的。

[0442] 使用试剂级溶剂,在硅胶60F254板(默克公司(Merck))上进行薄层色谱(TLC)。使用标准技术,在硅胶上进行开口柱色谱,粒度60 Å,网目=230-400(默克公司)。使用来自不同销售商的易连接柱,在不规则凝胶(正向一次性使用的快速柱)上,在不同的快速系统上,进行自动快速柱色谱法。

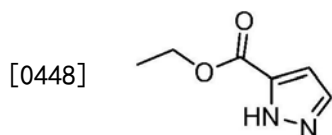
[0443] 核磁共振(NMR):对于许多化合物来说,将¹H NMR光谱用标准脉冲序列在Bruker Avance III、在Bruker DPX-400或在Bruker AV-500光谱仪上进行记录,分别在400MHz和500MHz处进行操作。化学位移(δ)以来自用作内标的四甲基硅烷(TMS)的低场的百万分率(ppm)报导。

[0444] 已经将化合物的立体化学构型指定为“R”或“S”,对于一些化合物,尽管该化合物本身已经作为单一的立体异构体被分离并且是对映异构体纯的,但是当绝对立体化学未确定时,已经将立体化学构型指定为“*R”或“*S”。

[0445] 中间化合物的合成

[0446] 中间体1 (I-1)

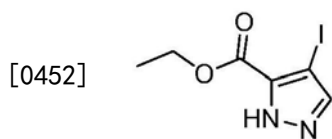
[0447] 1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (I-1)



[0449] 向在EtOH (20mL) 中的1-H-吡唑-3-甲酸 (1.93g, 17.22mmol) 的溶液中添加硫酸 (10mL, 187.6mmol)。将该混合物在90℃搅拌15h, 然后允许将其冷却至室温并且在真空中蒸发溶剂。将该残余物倾倒入水中并且用K₂CO₃碱化该溶液并且用EtOAc进行萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈白色固体的中间化合物I-1 (2.28g, 93%纯度, 94%), 将其用于下面的步骤而无需进一步纯化。

[0450] 中间体2 (I-2)

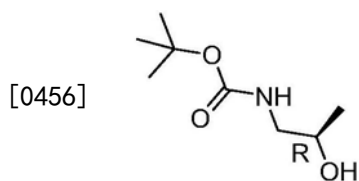
[0451] 4-碘-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (I-2)



[0453] 将中间体I-1 (100g, 0.68mol)、N-碘代琥珀酰亚胺 (213.5g, 0.95 mol) 溶解于DCM (2L) 中。将该混合物在室温下搅拌24h。用Na₂S₂O₃的饱和溶液和Na₂CO₃的饱和溶液处理该混合物并用DCM进行萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈白色固体的中间化合物I-2 (160g, 85%)。

[0454] 中间体3 (I-3)

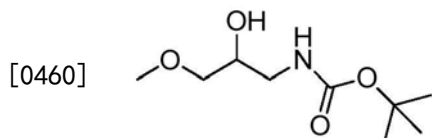
[0455] N-[(2R)-2-羟丙基]氨基甲酸叔丁酯 (I-3)



[0457] 在0℃下, 在氮下, 向在DCM (50mL) 中的 (R)-(-)-1-氨基-2-丙醇的搅拌溶液中添加在DCM (50mL) 中的二碳酸二叔丁酯 (58.1g, 266.3mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h。将该反应混合物用冷水稀释并且用DCM进行萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈无色油状物的中间化合物I-3 (47g, 定量的)。将该产物不进行进一步纯化而用于下一步骤中。

[0458] 中间体4 (I-4)

[0459] N-(2-羟基-3-甲氧基-丙基)氨基甲酸叔丁酯 (I-4)

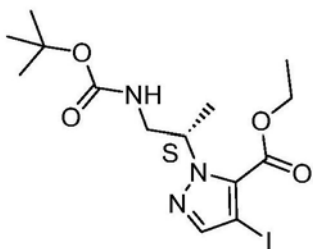


[0461] 遵循针对I-3描述的类似途径合成中间体I-4。从1-氨基-3-甲氧基-2-丙醇 (2.3g, 21.9mmol) 起始, 并且引入一个纯化步骤 (快速柱色谱 (二氧化硅; MeOH在DCM中0/100至5/95)), 获得I-4 (3.1g, 69%)。

[0462] 中间体5 (I-5)

[0463] 2-[(1S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-1-甲基-乙基]-4-碘-吡唑-3-甲酸乙酯 (I-5)

[0464]

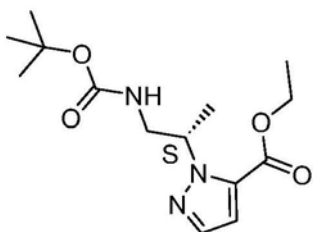


[0465] 在氮下,向在THF (56mL) 中的中间体I-2 (3g, 11.28mmol)、中间体I-3 (4.44g, 22.55mmol) 以及三苯基膦 (5.32g, 20.3mmol) 的搅拌溶液中添加二叔丁基偶氮二羧酸酯 (4.67g, 20.3mmol)。将该混合物在室温下搅拌5h。在真空中蒸发该溶剂并且与DIPE研磨该粗产物。将该固体过滤并且在真空中蒸发滤液。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在庚烷中, 0/100至 30/70)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂,以给出呈无色油状物的中间化合物I-5 (4.9g, 91%纯度, 93%)。

[0466] 中间体6 (I-6)

[0467] 2-[(1S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-1-甲基-乙基]吡唑-3-甲酸乙酯 (I-6)

[0468]

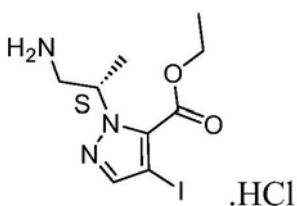


[0469] 遵循针对中间体I-5描述的类似途径合成中间化合物I-6。起始于中间体I-1 (25.82g, 184.25mmol) 和中间体I-3 (47.16g, 239.5mmol), 获得呈黄色油状物的中间化合物I-6 (123g, 定量的), 将其用于下面的步骤而无需进一步纯化。

[0470] 中间体7 (I-7)

[0471] 2-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙基]-4-碘-吡唑-3-甲酸乙酯。盐酸盐 (I-7)

[0472]

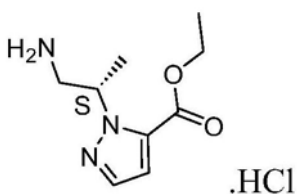


[0473] 向在乙腈 (20mL) 中的中间体I-5 (4.2g, 9.63mmol) 溶液中添加在 1,4-二噁烷 (10mL, 40mmol) 中的4M HCl溶液。在80℃下将混合物搅拌2 h。在真空中蒸发溶剂,以产生中间化合物I-7 (3.5g, 97%)。

[0474] 中间体8 (I-8)

[0475] 2-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙基]吡唑-3-甲酸乙酯。盐酸盐 (I-8)

[0476]

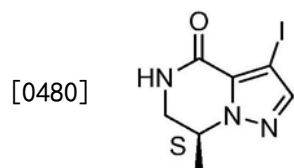


[0477] 遵循针对中间体I-7描述的类似途径合成中间化合物I-8。起始于中间体I-6

(54.79g, 184.25mmol) 和在1,4-二噁烷(415mL, 1.66mol)中的4M HCl 溶液, 获得呈白色固体的中间化合物I-8 (32.5g, 82%纯度, 75%), 将其用于下面的步骤而无需进一步纯化。

[0478] 中间体9 (I-9)

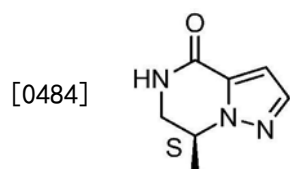
[0479] (7S)-3-碘-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-9)



[0481] 将作为HCl盐的中间体I-7 (180g, 350.4mmol) 溶解于NaHCO₃的饱和溶液(2L)中。将该混合物在室温下搅拌12h。将该混合物用水稀释并且用 DCM进行萃取。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。然后用叔丁基甲基醚洗涤该残余物, 以产生中间化合物I-9 (92g, 90%)。

[0482] 中间体10 (I-10)

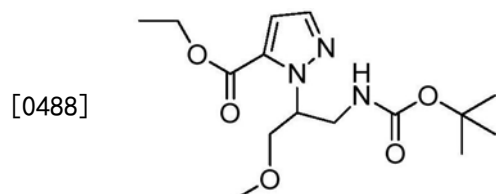
[0483] (7S)-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-10)



[0485] 遵循针对中间体I-9描述的类似途径合成中间化合物I-10。起始于中间体 I-8 (32.5g, 139.1mmol), 获得呈固体的中间化合物I-10 (14.8g, 70%)。

[0486] 中间体11 (I-11)

[0487] 2-[1-[(叔-丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲氧基-乙基]吡唑-3-甲酸乙酯 (I-11)

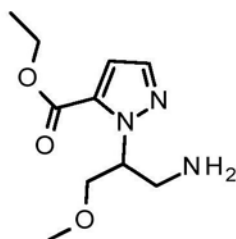


[0489] 在氮气下, 在0℃下, 向在THF (80mL) 中的I-1 (1.78g, 12.671 mmol)、中间体I-4 (3.12g, 15.21mmol) 以及三苯基膦 (8.31g, 31.68 mmol) 的搅拌溶液中添加偶氮二甲酸二叔丁酯 (7.30g, 31.68mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。蒸发该溶剂并且用DIPE处理剩余物, 过滤该固体并且在真空中蒸发滤液。通过快速柱色谱(二氧化硅; EtOAc在庚烷中, 0/100至50/50)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂, 以给出中间化合物I-11 (4g, 96%)。

[0490] 中间体12 (I-12)

[0491] 2-[1-(氨基甲基)-2-甲氧基-乙基]吡唑-3-甲酸乙酯 (I-12)

[0492]

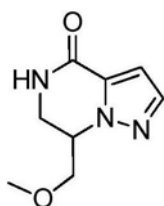


[0493] 向在MeCN (55.3mL) 中的I-11 (4g, 12.22mmol) 的溶液中添加HCl (4M, 在二噁烷中, 15.3mL, 61.1mmol)。将该混合物在室温下搅拌1 h。在真空中蒸发混合物, 以给出中间化合物I-12 (2.77g), 其按照这样不经进一步纯化使用。

[0494] 中间体13 (I-13)

[0495] 7-(甲氧基甲基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-13)

[0496]

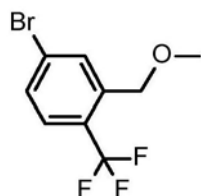


[0497] 向在MeOH (14.205mL) 中的中间体I-12 (2.77g, 12.189mmol) 的溶液中添加NaHCO₃ (饱和水性溶液, 40mL)。将混合物在室温下搅拌16h。将该混合物用水稀释并用DCM、EtOAc以及THF/EtOAc 1:1进行萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并且在真空中蒸发溶剂, 以给出中间化合物I-13 (1.92g), 其按照这样不经进一步纯化使用。

[0498] 中间体14 (I-14)

[0499] 4-溴-2-(甲氧基甲基)-1-(三氟甲基)苯 (I-14)

[0500]

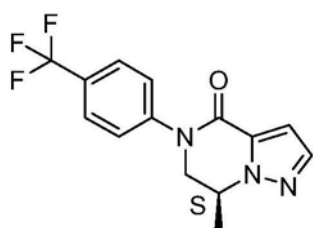


[0501] 在0℃下, 向在THF (30.6mL) 中的5-溴-2-(三氟甲基)-苯甲醇 (1.96 g, 7.666mmol) 的溶液中添加NaH (在矿物油中60%分散体, 368mg, 9.20 mmol) 并且将该混合物在0℃下搅拌10分钟。然后, 添加碘甲烷 (573μL, 9.2 2799mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌1h。然后, 添加另外的碘甲烷 (95μL, 1.5mmol) 并且将该混合物搅拌2h。用水淬灭该混合物并且用EtOAc进行萃取。分离有机层, 用NaCl饱和溶液进行洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且在真空中浓缩, 以产出中间化合物I-14 (2.06g), 其按照这样不经进一步纯化使用。

[0502] 中间体15 (I-15)

[0503] (7S)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-15)

[0504]

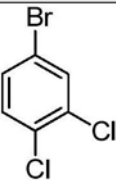
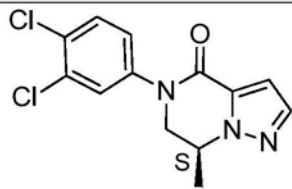
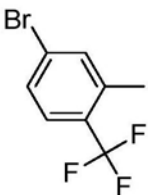
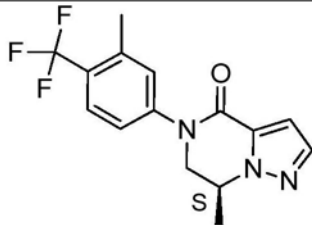
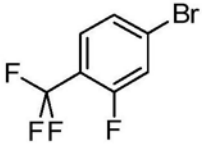
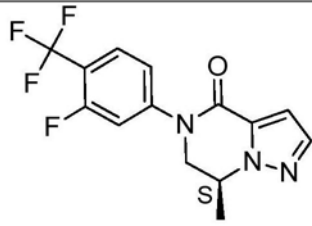


[0505] 将在甲苯 (150mL) 中的中间体I-14 (5g, 33.01mmol)、碘化铜(I) (3.78g,

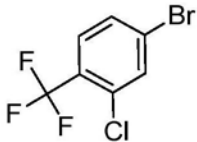
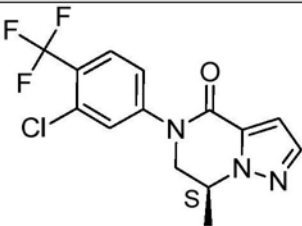
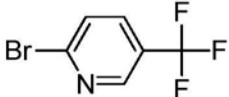
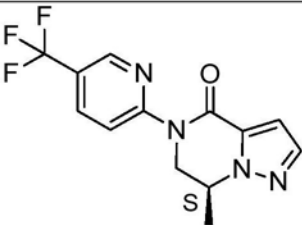

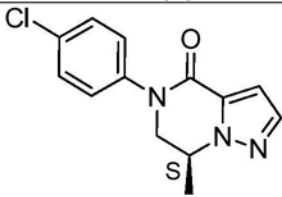
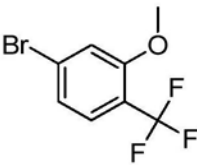
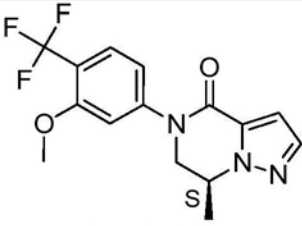

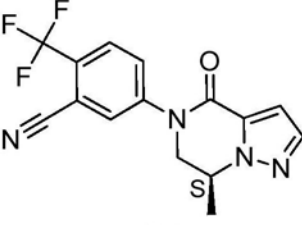

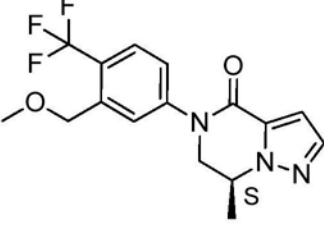
19.85mmol) 以及 K_2CO_3 (9.14g, 66.15mmol) 的混合物氮冲洗几分钟。然后添加4-溴苯并三氟化物 (9.3mL, 66.1mmol) 和N,N'-二甲基乙二胺 (2.1mL, 19.8mmol)。在氮下, 将该混合物在室温下搅拌10min并且然后在100℃下搅拌16h。然后, 添加DMF (20mL) 并且将该混合物在100℃下搅拌8h。然后, 添加水、氨的浓缩溶液和DCM。将有机层分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中, 0/100至50/50) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈淡黄色油状物的中间化合物I-15 (9.6g, 98%)。

[0506] 在与针对中间体I-15所描述的程序类似的程序中, 合成以下中间体:

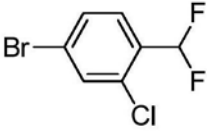
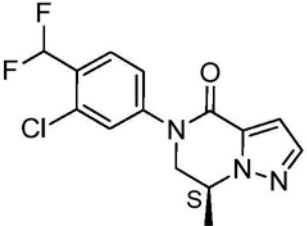
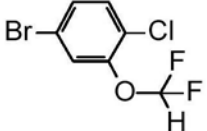
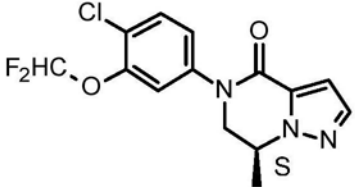
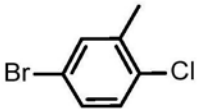
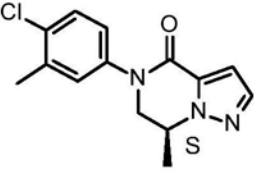
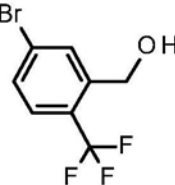
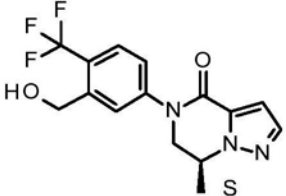
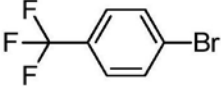
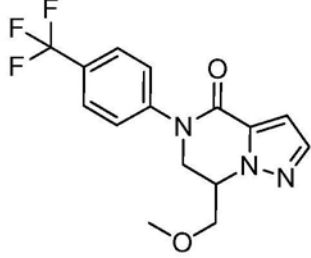
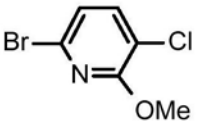
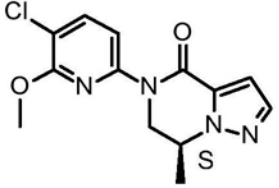
[0507]

起始物质	试剂	中间产物
I-10	 (溶剂: 甲苯/DMF)	 I-16
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-17
I-10	 (溶剂: 甲苯/DMF)	 I-18

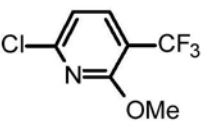
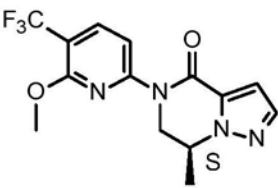
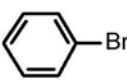
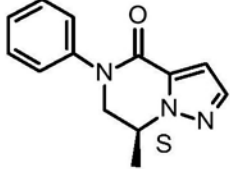
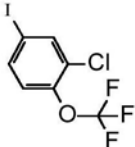
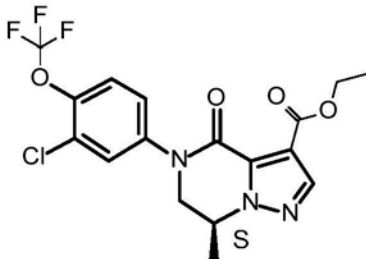
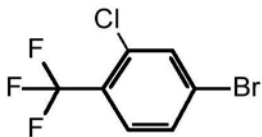
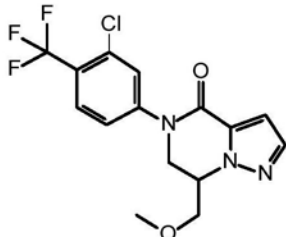
[0508]

起始物质	试剂	中间产物
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-19
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-20 (*)
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-21
I-10	 (溶剂: 甲苯/DMF)	 I-22 (**)
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-23
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-24

[0509]

起始物质	试剂	中间产物
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-25
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-26
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-27
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-28
I-13	 (溶剂: 甲苯)	 I-29
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-30

[0510]

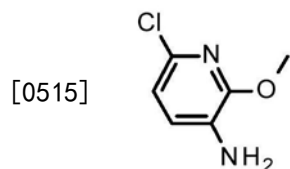
起始物质	试剂	中间产物
I-10	 (溶剂: 甲苯)	 I-31
I-10	 (溶剂: 甲苯/DMF)	 I-32
I-56		 I-94
I-13	 (溶剂: 甲苯)	 I-98

[0511] (*) 还可以根据以下针对I-34所描述的程序,使用2-氯-5-(三氟甲基)吡啶作为试剂来制备中间体I-20。

[0512] (**) 还可以根据以下针对I-34所描述的程序来制备中间体I-22。

[0513] 中间体33 (I-33)

[0514] 6-氯-2-甲氧基-吡啶-3-胺 (I-33)

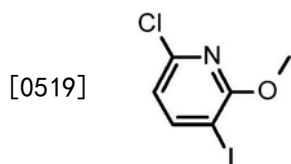


[0516] 向在1,4-二噁烷(30mL)中的3-氨基-2,6-二氯吡啶(3g,18.4mmol)的搅拌溶液中添加甲醇钠(25wt. %在MeOH中,3.7mL,64.8mmol)。在微波辐射下,将该混合物在140℃下搅拌20min。将该混合物用NH₄Cl饱和溶液和水进行处理并且搅拌30min。然后将该混合物用Et₂O萃取,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并且在真空中浓缩溶剂,以产生呈棕色固体的中

间化合物I-33 (3.09g, 定量), 将其用于下面的步骤而无需进一步纯化。

[0517] 中间体34 (I-34)

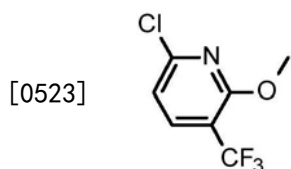
[0518] 6-氯-3-碘-2-甲氧基-吡啶 (I-34)



[0520] 在0℃下, 向在MeCN (600mL) 中的碘化铜 (I) (7.86g, 41.3mmol) 和亚硝酸叔丁酯 (48mL, 41.3mmol) 的悬浮液中, 缓慢添加在MeCN (600 mL) 中的中间体I-33持续5min。将该混合物在0℃下搅拌1h。然后将其在 65℃下搅拌1h。经硅藻土过滤该粗产物。用水稀释该混合物并且用Et₂O进行萃取。将该有机相分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并且在真空中浓缩溶剂, 以产生呈棕色油状物的中间化合物I-34 (7.96g, 71%), 将其用于接下来的步骤而无需任何进一步纯化。

[0521] 中间体35 (I-35)

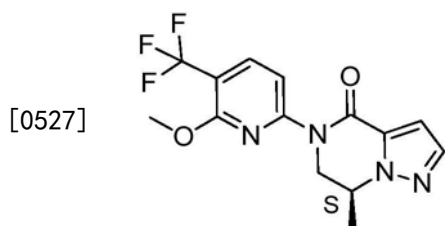
[0522] 6-氯-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶 (I-35)



[0524] 向在DMF (60mL) 中的中间体I-34 (7.96g, 29.53mmol) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (8.6mL, 67.9mmol) 的搅拌悬浮液中添加碘化铜 (I) (8.44g, 44.3mmol)。将该混合物在100℃下搅拌16h。通过硅藻土过滤粗产物。将该混合物用Et₂O进行稀释并且用NH₄Cl的饱和溶液进行洗涤。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并小心地在真空中蒸发溶剂 (无需加热), 以产出中间化合物I-35 (8.92mg, 55% 纯, 78%)。

[0525] 中间体36 (I-36)

[0526] (7S)-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-36)

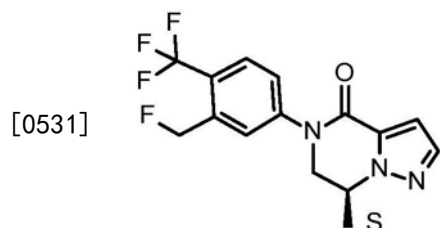


[0528] 在密封试管中并且在氮气下, 向在1,4-二噁烷 (140mL) 中的中间体I-10 (5.74g, 37.98mmol)、中间体I-35 (14.88g, 37.98mmol)、双Xantphos (4.40g, 7.60mmol)、Cs₂CO₃ (24.75g, 75.958mmol) 的搅拌悬浮液中添加Pd (PPh₃)₄ (4.39g, 3.798mmol)。将该混合物在100℃下搅拌16h。通过硅藻土衬垫过滤该混合物并且用DCM进行洗涤。在真空中蒸发有机层。通过快速柱色谱 (二氧化硅, EtOAc在DCM中, 0/100至50/50) 纯化该粗产物。将所希望的级分进行收集, 在真空中进行浓缩。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中, 0/100至20/80) 纯化该所获得的产物。将所希望的级分进行收集, 在真空中进行浓缩, 以产生呈棕色

油状物的中间化合物I-36 (5.52g, 44%), 该化合物当在室温下静置时固化。

[0529] 中间体37 (I-37)

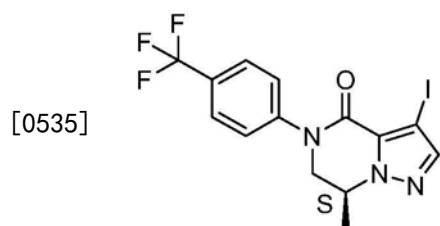
[0530] (7S)-5-[3-(氟甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-37)



[0532] 在0℃下,在氮气下,向在DCM (30mL) 中的中间体I-28 (1.71g, 5.26 mmol) 的搅拌溶液中添加双(2-甲氧基乙基)氨基-三氟化硫 (4.85mL, 26.33 mmol)。允许将该混合物加温至室温并且在室温下搅拌17h。然后将其用 NaHCO₃饱和溶液在0℃下处理并用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在DCM中, 0/100至30/70) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中进行浓缩,以产生呈无色油状物的中间化合物I-37 (1.1mg, 64%), 该化合物当在室温下静置时固化。

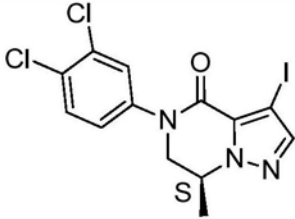
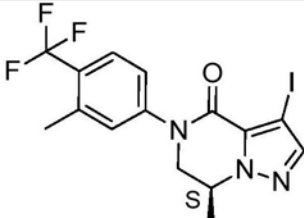
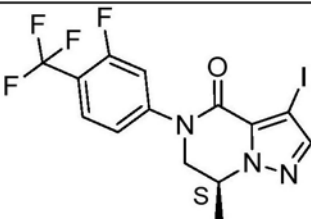
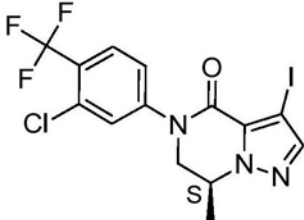
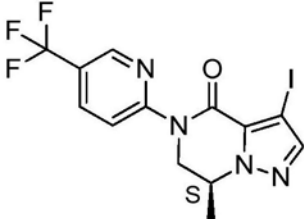
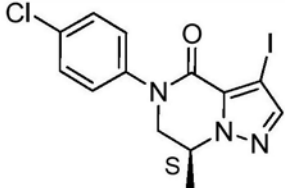
[0533] 中间体38 (I-38)

[0534] 3-碘-7S-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-38)

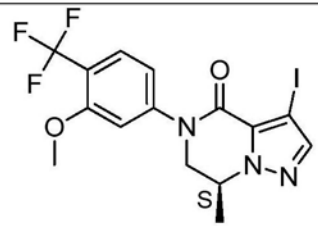
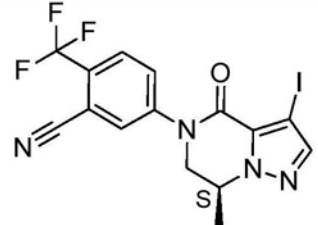
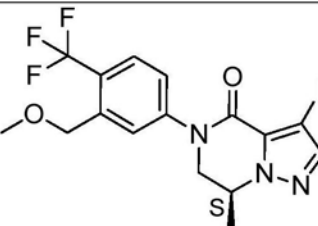
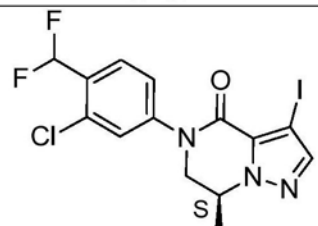
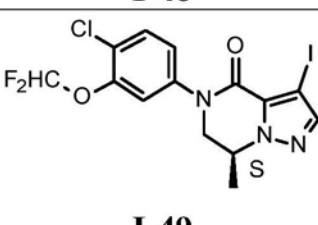
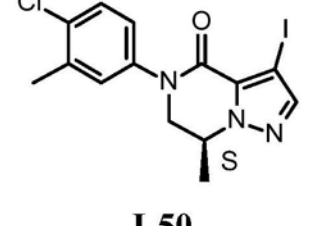


[0536] 向在MeCN (350mL) 中的中间体I-15 (19.2g, 65.0mmol) 和硝酸铯 (IV) 铵 (24.95g, 45.5mmol) 的溶液中添加碘 (11.55g, 45.5mmol)。将该混合物在70℃下搅拌1h。然后,用EtOAc稀释该混合物并且用Na₂S₂O₃的饱和溶液和盐水进行洗涤。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。用DIPE沉淀该残余物并且然后通过短柱色谱(二氧化硅,DCM)、然后通过快速柱色谱(二氧化硅;在庚烷中的DCM, 50/50至100/0) 进行纯化。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂,以产生呈固体的中间化合物I-38 (24.8g, 90%)。

[0537] 在与针对中间体I-38所描述的程序类似的程序中,合成以下中间体:

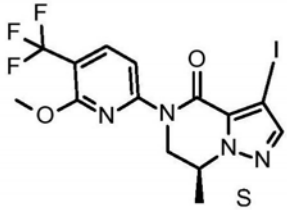
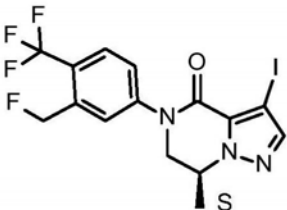
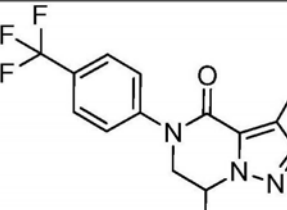
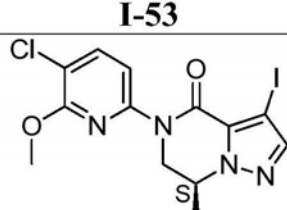
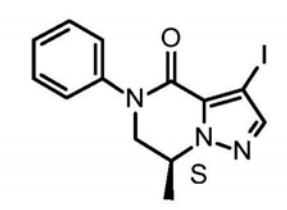
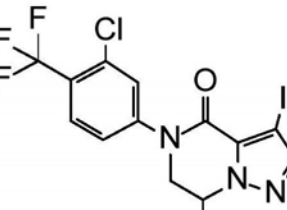
起始物质	所获得的中间体
I-16	 I-39
I-17	 I-40
I-18	 I-41
I-19	 I-42
I-20	 I-43
I-21	 I-44

[0538]

起始物质	所获得的中间体
I-22	 I-45
I-23	 I-46
I-24	 I-47
I-25	 I-48
I-26	 I-49
I-27	 I-50

[0539]

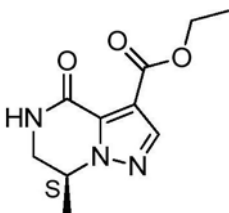
[0540]

起始物质	所获得的中间体
I-31	 I-51
I-37	 I-52
I-29	 I-53
I-30	 I-54
I-32	 I-55
I-98	 I-99

[0541] 中间体56 (I-56)

[0542] (7S)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸乙酯 (I-56)

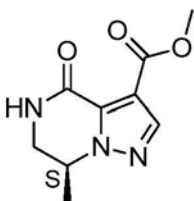
[0543]



[0544] 在CO气氛 (6atm) 下,在95℃下,向在EtOH (30mL) 和1,4-二噁烷 (30mL) 中的中间体 I-9 (8g, 28.87mmol)、Pd (OAc)₂ (129mg, 0.577 mmol) 和dppf (640mg, 1.155mmol) 的混合物中添加Et₃N (12mL, 86.62 mmol) 持续18h。用饱和NaHCO₃稀释该混合物并且添加EtOAc。用EtOAc和DCM/MeOH 9/1萃取水相。将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中, 5/100至70/30) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中进行浓缩, 以产生呈米黄色固体的中间化合物I-56 (5g, 74%)。

[0545] 中间体56' (I-56')

[0546]



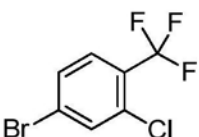
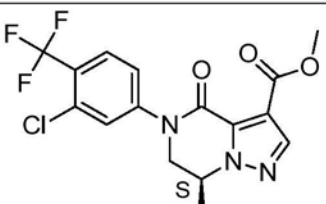
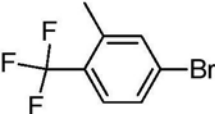
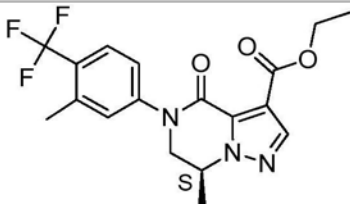
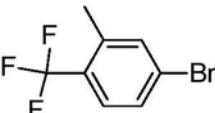
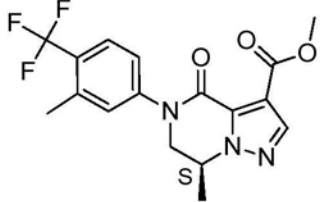
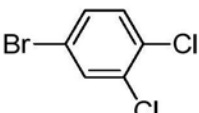
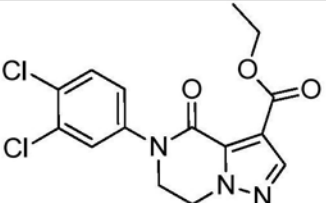
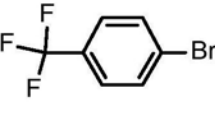
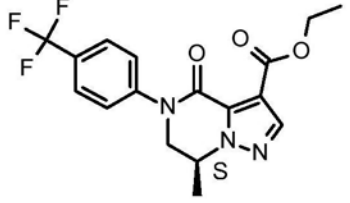
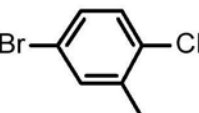
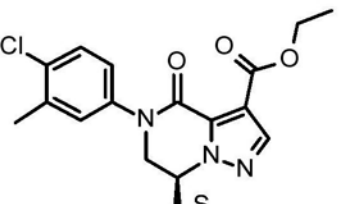
[0547] 从I-9起始并且使用Pd (dppf) Cl₂作为催化剂以及DMF作为溶剂, 遵循与针对中间体I-56所描述的程序类似的程序中合成中间体56'。在反应发生后, 通过硅藻土过滤该反应混合物, 浓缩溶剂并且通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在石油醚中1/10至1/0) 纯化粗产物。

[0548] 在与针对中间体I-15所描述的程序类似的程序中, 合成以下中间体:

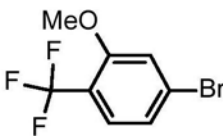
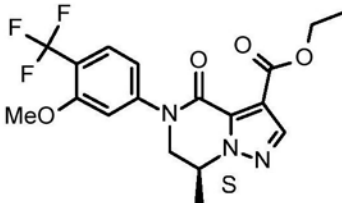

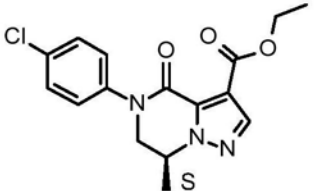
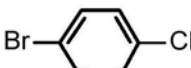
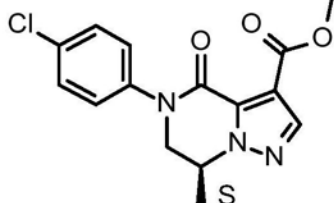
[0549]

起始物质	试剂	中间产物
I-56		 I-57
I-56		 I-58

[0550]

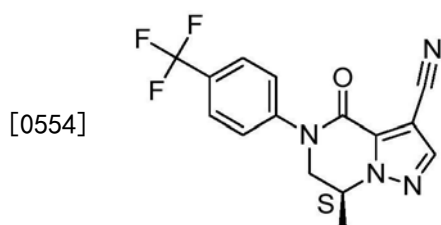
起始物质	试剂	中间产物
I-56'		 I-58'
I-56		 I-59
I-56'		 I-I-59'
I-56		 I-60
I-56		 I-61
I-56		 I-62

[0551]

起始物质	试剂	中间产物
I-56		 I-63
I-56		 I-64
I-56'		 I-64'

[0552] 中间体65 (I-65)

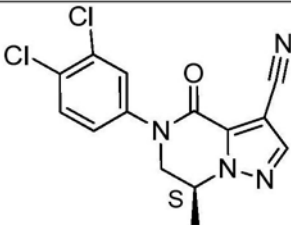
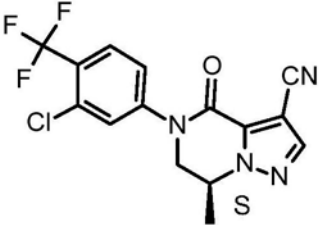
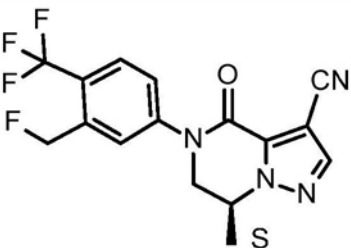
[0553] (7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈 (I-65)



[0555] 在150℃下,将在DMF (14.7mL) 中的中间体I-35 (1.6g, 3.80 mmol)、氰化锌 (579mg, 4.94mmol) 以及PdCl₂(dppf) (139mg, 0.19 mmol) 的混合物搅拌16h。通过硅藻土衬垫过滤粗产物并且在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;DCM)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发,以给出中间化合物I-65 (1.21g, 99%)。

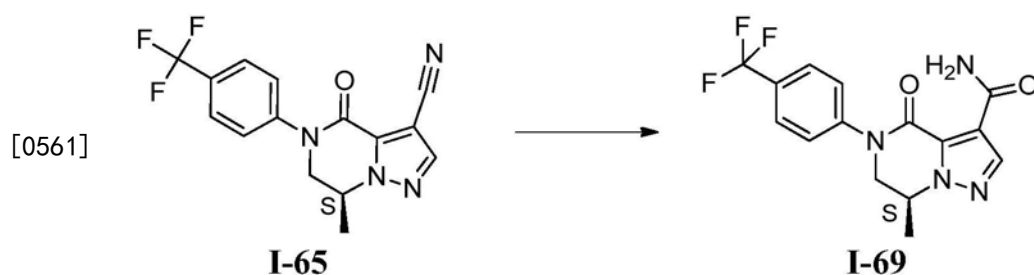
[0556] 还可遵循与针对中间体I-65所描述的程序类似的程序,合成以下中间体:

起始物质	中间体
------	-----

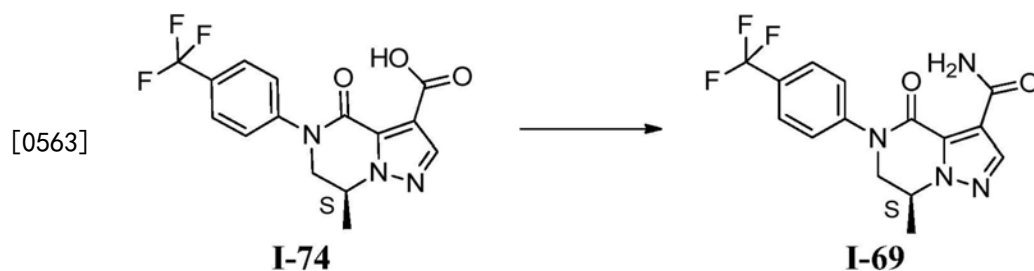
起始物质	中间体
I-39	 I-66
I-42	 I-67
I-52	 I-68

[0559] 中间体69 (I-69)

[0560] (7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺 (I-69)



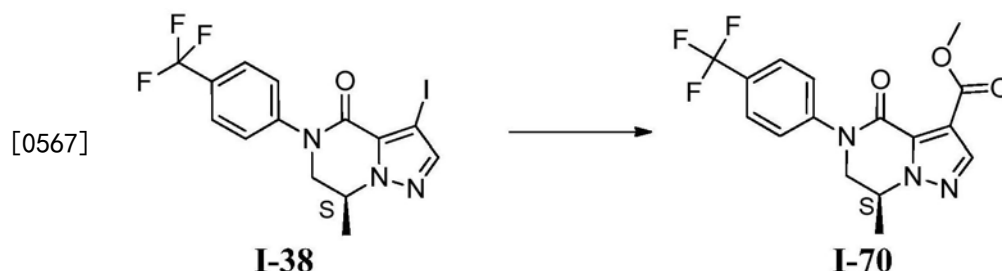
[0562] 程序A): 在室温下将中间体I-65 (468mg, 1.461mmol) 在浓硫酸 (2.3 mL) 中的混合物搅拌18h。将混合物倾倒在冰上并且然后将其用NH₄OH水溶液小心地碱化。将该混合物用EtOAc进行萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩溶剂, 以产出呈白色固体的中间化合物I-69 (488mg, 99%)。



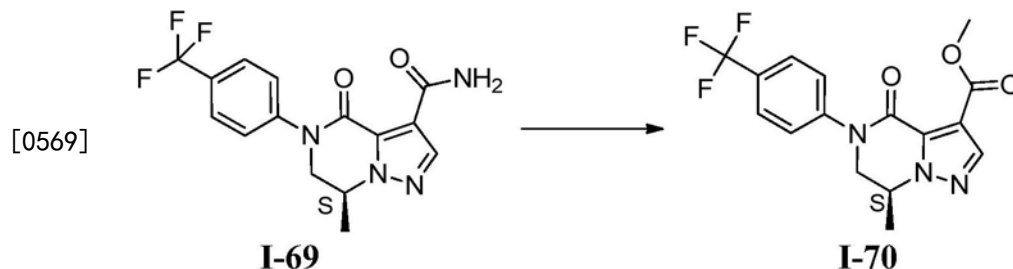
[0564] 程序B):向在DMF (5mL) 中的中间体I-74 (170mg, 0.501mmol)、NH₄Cl (53mg, 1.002mmol) 以及DIPEA (0.248mL, 1.503mmol) 的搅拌溶液中分部分地添加HBTU (285mg, 0.752mmol)。将该混合物在室温下搅拌 3天。将混合物倾倒入NaHCO₃饱和溶液中并用EtOAc萃取。将该有机层分离,干燥 (MgSO₄),过滤并在真空中蒸发。通过反相从75% H₂O (25mM NH₄HCO₃) -25% MeCN-MeOH至0% H₂O (25mM NH₄HCO₃) -100% MeCN- MeOH来纯化粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。将该粗产物与DIPEA研磨,以产生呈白色固体的中间化合物I-69 (145mg, 86%)。

[0565] 中间体70 (I-70)

[0566] (7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸甲酯 (I-70)

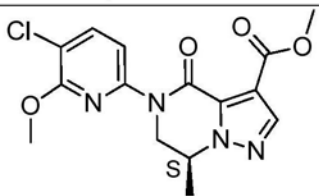
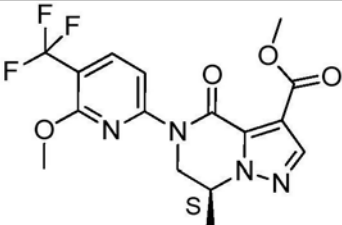
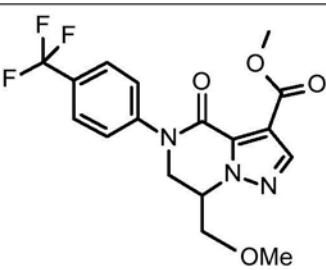


[0568] 程序A):在CO气氛 (6atm) 下,在95℃下,将在MeOH (15mL) 和 1,4-二噁烷 (15mL) 中的中间体I-38 (1.5g, 3.56mmol)、Pd (OAc)₂ (16 mg, 0.071mmol)、dppf (78mg, 0.142mmol) 和 Et₃N (1.48mL, 10.68 mmol) 的混合物搅拌18h。用NaHCO₃饱和溶液稀释该混合物并且添加 EtOAc。再次萃取水相。将合并的有机层用水 (x2)、盐水 (x2) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并且在真空中进行蒸发。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在庚烷中, 0/100至70/30) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中进行浓缩,以产生呈米黄色固体的中间化合物I-70 (1.23g, 95%)。



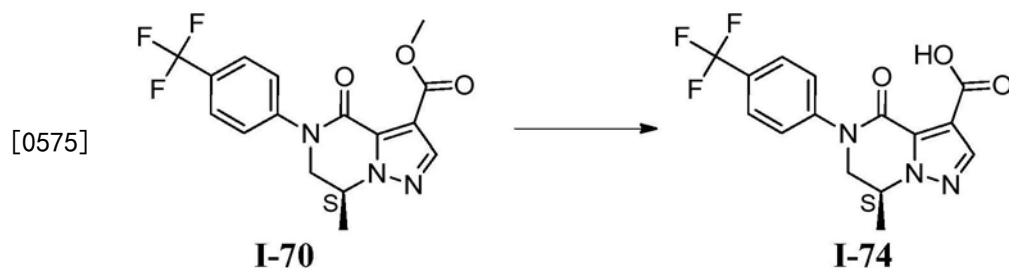
[0570] 程序B):在室温下,向在MeOH (9.3mL) 中的中间体I-69 (780mg, 2.31mmol) 的溶液中添加N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (0.92mL, 6.92 mmol)。将该混合物在45℃下搅拌24h。将该混合物用饱和水性NaHCO₄稀释并且用DCM进行萃取。将该有机层干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩,以产出呈白色固体的中间体I-70 (795mg, 97%)。

[0571] 还可遵循与针对中间体I-70所描述的程序A) 类似的程序,合成以下中间体:

起始物质	中间产物
I-54	 I-71
I-51	 I-72
I-53	 I-73

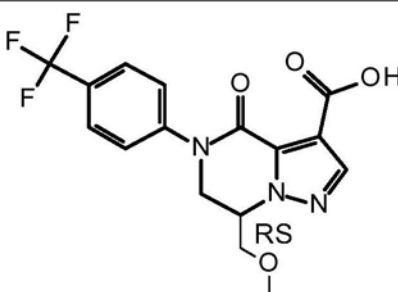
[0573] 中间体74 (I-74)

[0574] (7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸 (I-74)

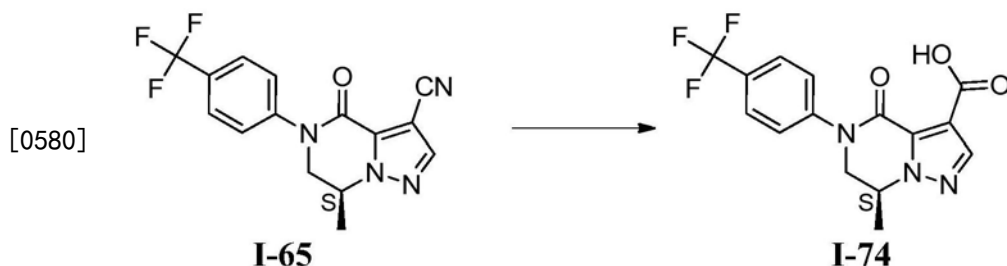


[0576] 程序A) : 向在MeOH (5mL) 中的中间体I-70 (500mg, 1.415mmol) 的混合物中添加NaOH (2M在水中, 0.743mL, 1.486mmol)。将混合物在 50℃下搅拌4h。然后在0℃下添加HCl (1N) 至pH=4-5。将该混合物用 EtOAc稀释并且用水洗涤。然后将有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并且在真空中蒸发溶剂, 以产出呈米黄色的固体的中间化合物I-74 (500mg), 将其用于接下来的步骤而无需进一步纯化。

[0577] 还可遵循与针对中间体I-74所描述的程序A) 类似的程序, 合成以下中间体:

起始物质	中间产物
[0578] I-73	 I-96

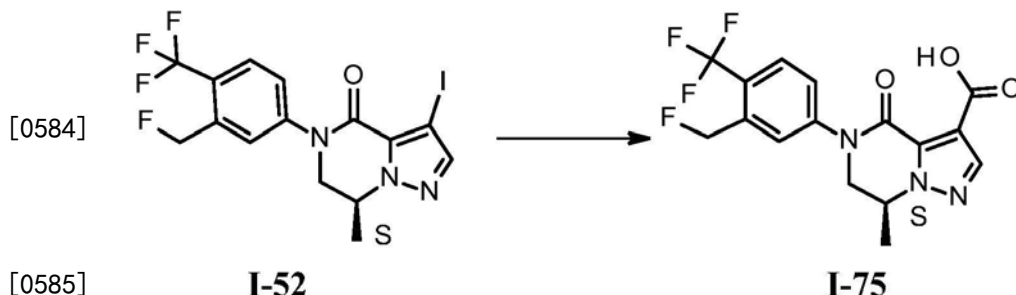
[0579] 程序B):在室温下,向在1,4-二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的中间体I-70(25mg, 0.071mmol)的搅拌混合物添加LiOH(2mg, 0.078 mmol)。将该混合物在室温下搅拌24h并且在真空中浓缩溶剂,以产生中间化合物I-74(23mg, 74%),其按照这样不经进一步纯化使用。



[0581] 程序C):将在HCl(3.9mL, 37%在水中)的中间体I-65(1.99g, 6.213mmol)的搅拌溶液在110℃下搅拌18h。然后,添加HCl(3.9mL, 37%在水中)并且将该混合物在110℃下搅拌16h。然后允许将该混合物达到室温并且然后在真空中蒸发溶剂。将残余物溶解在水中,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂,以给出呈奶油状固体的中间化合物I-74(2g, 95%)。

[0582] 中间体75(I-75)

[0583] (7S)-5-[3-(氟甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸I-75

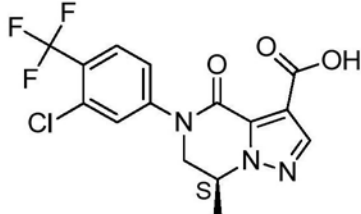
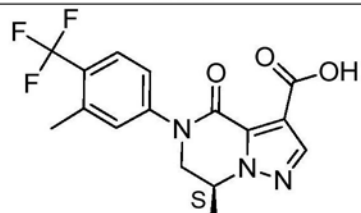
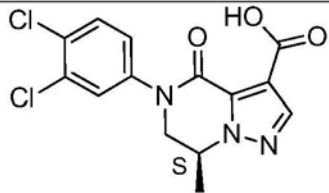
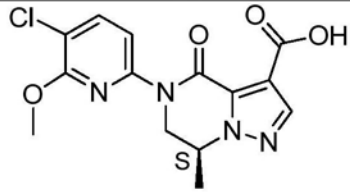
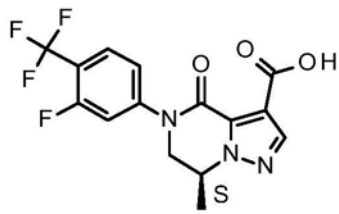


[0585] 程序D):向在1,4-二噁烷(30mL)中的中间体I-52(170mg, 0.375 mmol)、Pd(OAc)₂(2mg, 0.008mmol)、dppf(9mg, 0.016mmol)、3-氨基吡啶(35mg, 0.375mmol)的混合物中添加Et₃N(0.174mL, 1.257 mmol),在CO气氛(6atm)下,将该混合物在90℃下搅拌18h。过滤该混合物,并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(二氧化硅;DCM/MeOH 9:1 在DCM中5/95至70/30)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生中间化合物I-75(160mg,

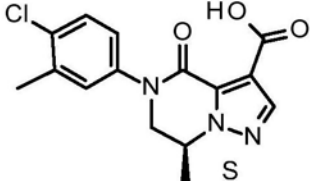
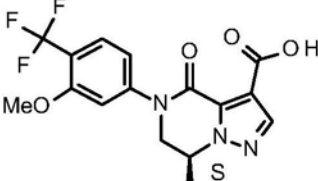
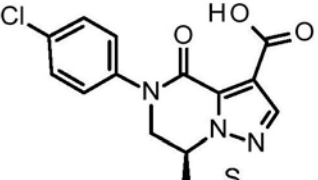
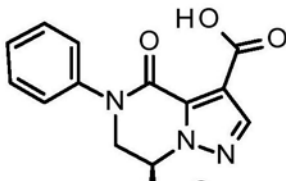
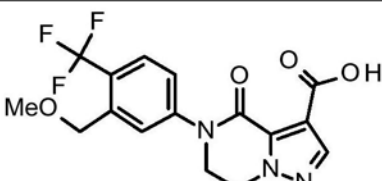
85%纯,98%)。

[0587] 还可遵循与针对于中间体I-74和I-75的程序类似的如所指示的程序A) - D),合成以下化合物:

[0588]

起始物质	程序	中间产物
I-58 I-42	A) D)	 <p>I-76</p>
I-59 I-40	A) D)	 <p>I-77</p>
I-60 I-66 I-39	A) C) D)	 <p>I-78</p>
I-71	A)	 <p>I-79</p>
I-57 I-41	A) D)	 <p>I-80</p>

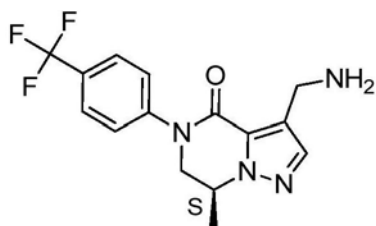
[0589]

起始物质	程序	中间产物
I-62	A)	 I-81
I-63	A)	 I-82
I-64 I-44	A) D)	 I-83
I-55	D)	 I-84
I-47	D)	 I-85

[0590] 中间体86 (I-86)

[0591] (7S)-3-(氨基甲基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-86)

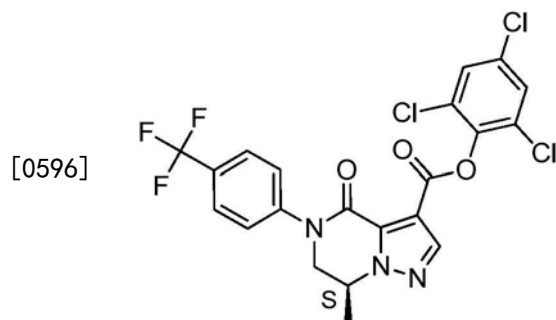
[0592]



[0593] 在H-cube®反应器中(拉尼镍短柱,1mL/min,80℃,满H₂,2个循环)氢化在MeOH(26.4mL)中的7M NH₃中的中间体I-65(440mg,1.374 mmol)的溶液。在真空中浓缩溶剂,以产生呈无色油状物的中间化合物I-86(460mg,98%)。

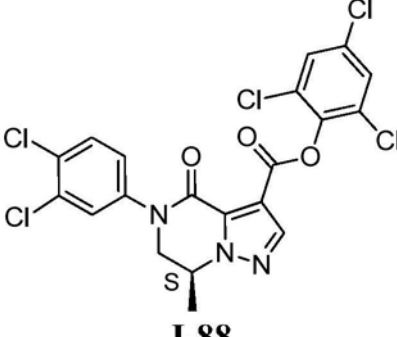
[0594] 中间体87(I-87)

[0595] (2,4,6-三氯苯基)(7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸酯(I-87)



[0597] 将在1,4-二噁烷(4.8mL)中的中间体I-38(800mg,1.90mmol)、Pd(OAc)₂(13mg,0.057mmol)、Xantphos(66mg,0.114mmol)和Et₃N(0.528mL,3.80mmol)的混合物脱气5min并且然后将其在氮气下在70℃下搅拌5min。然后使用注射泵经4h,添加在脱气的甲苯(7.2mL)中的2,4,6-三氯甲酸苯酯(如在有机化学通讯(Org.Lett.)2014,5370-5373中所述的制备)(728mg,3.230mmol)的溶液。通过过滤器过滤粗产物并且在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;DCM)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发,以给出一种残余物,该残余物通过RP HPLC(固定相:C₁₈XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度从在水中的54%0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液,46%MeCN至在水中的64%0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液,36%MeCN)纯化,以产生中间化合物I-87(390mg,80%纯,31%)。

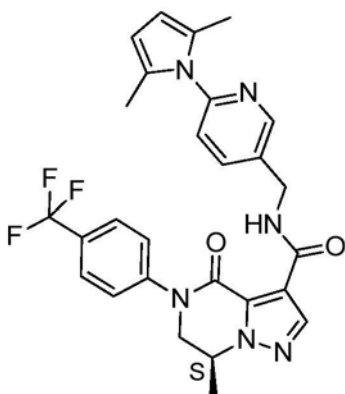
[0598] 还可遵循与针对中间体I-87所描述的程序类似的程序,合成以下中间体:

起始物质	中间体
<p>[0599]</p> <p>I-39</p>	 <p>I-88</p>

[0600] 中间体89(I-89)

[0601] (7S)-N-[[6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-3-吡啶]甲基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(I-89)

[0602]

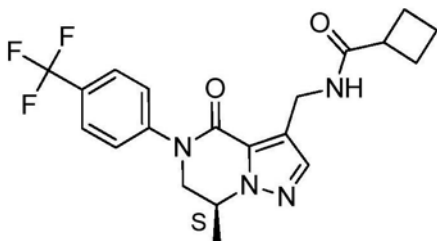


[0603] 向在DMF (3mL) 中的中间体I-74 (60mg, 0.177)、6-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-吡啶甲胺 (CAS:1531539-96-4, 43mg, 0.212mmol) 和DIPEA (87.8μL, 0.531mmol) 的搅拌溶液中分部分地添加HBTU (0.101g, 0.266 mmol)。将该混合物在室温下搅拌两天。用饱和的NaHCO₃水性溶液稀释该混合物并且用EtOAc进行萃取。然后将该有机层分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中蒸发。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中, 5/100至 30/70) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂, 以产生呈无色油状物的中间化合物I-89 (75mg, 80%)。

[0604] 中间体90 (I-90)

[0605] N-[[(7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]甲基]环丁烷甲酰胺 (I-90)

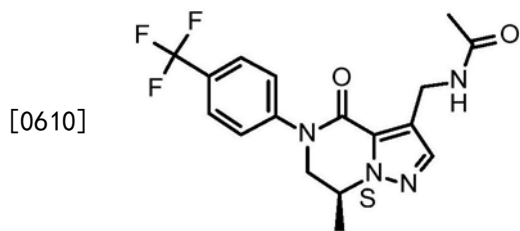
[0606]



[0607] 向在DCM (2.1mL) 中的中间体I-86 (240mg, 0.555mmol)、PyBOP® (289mg, 0.555mmol) 和Et₃N (116μL, 0.832mmol) 的溶液中添加环丁烷甲酸 (56mg, 0.555mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。然后用水稀释该混合物并且用DCM进行萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱 (二氧化硅; 7N NH₃在MeOH/DCM中0/100至 3/97) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。通过RP HPLC (固定相: C18XBridge 30x 100mm 5μm, 流动相: 梯度从在水中的 67% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 33% MeCN至在水中的50% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 50% MeCN) 进一步纯化该残余物, 以产生中间化合物I-90 (145mg, 64%)。

[0608] 中间体91 (I-91)

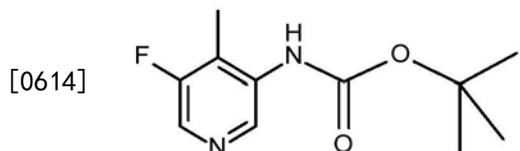
[0609] N-[[(7S)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]甲基]乙酰胺 (I-91)



[0611] 在氮气下,在 -78°C 下,向在DCM(5mL)中的中间体I-86(0.24g, 0.74mmol)和 Et_3N (103 μL ,0.74mmol)的搅拌溶液中添加乙酰氯(52 μL ,0.74mmol)。将该混合物在 -78°C 下搅拌1h并且然后通过添加饱和水性 Na_2CO_3 进行淬灭。允许将混合物达到室温并且将有机层分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅; MeOH在DCM中0/100至8/92)纯化该粗产物,以产生中间化合物I-91(230 mg,76%纯,64%)。

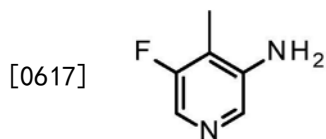
[0612] 通过RP HPLC(固定相:C18Sunfire 19x 100mm 5 μm ,流动相:梯度从在水中的80% 0.1% HCOOH 溶液,20%MeCN至在水中的0%0.1% HCOOH 溶液,100%MeCN)纯化样品并且将残余物溶解于DCM中并且用水性 NaHCO_3 进行洗涤。将该有机层干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩溶剂,以产出呈无色油状物的中间化合物I-91(20mg)。

[0613] 中间体92 (I-92)



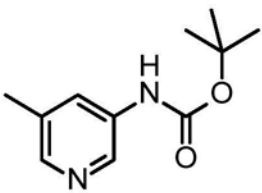
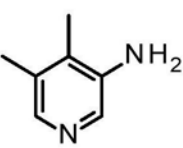
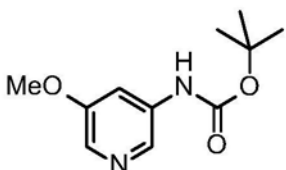
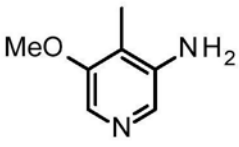
[0615] 在 -78°C (保持温度 $<-65^{\circ}\text{C}$)下,向在THF(97mL)中的(5-氟-3-吡啶基)-氨基甲酸1,1-二甲基乙酯(CAS:342603-20-7,2.82g,13.28mmol)里滴加丁基锂(2.5M在己烷中,13.3mL,33.21mmol)。将所产生的混合物加温至 -30°C 并且在此温度下搅拌2h。将该溶液冷却至 -78°C 并且滴加碘甲烷(3.3 mL,53.15mmol)(保持温度 $<-70^{\circ}\text{C}$)。所得到的溶液在 -78°C 下搅拌1.5h 并且通过添加水(5mL)进行淬灭。用EtOAc和水稀释该混合物。将有机相分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在庚烷中,0/100至30/70)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中进行浓缩,以产生呈淡黄色油状物的中间化合物I-92(2.67g, 89%)。

[0616] 中间体93 (I-93)



[0618] 向在DCM(42mL)中的中间体I-92(2.67g,11.81mmol)的搅拌溶液中添加三氟乙酸(4.54mL,59.00mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。在真空中浓缩该溶剂。将该残余物溶解于DCM中并且用 Na_2CO_3 饱和溶液进行洗涤。将该有机层分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩溶剂,以产出呈淡棕色固体的中间化合物I-93(1.07g,72%)。将水相用DCM/EtOH进一步萃取(9/1)。将该有机层分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩溶剂,以产出呈棕色油状物的中间化合物I-93(460mg,83%纯,25%)。

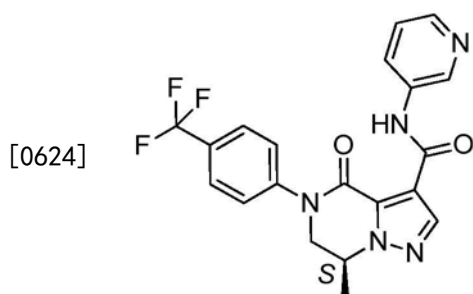
[0619] 还可遵循与针对化合物I-93所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

	试剂	中间体
[0620]		 <p style="text-align: center;">I-94</p>
		 <p style="text-align: center;">I-95</p>

[0621] 最终化合物的制备

[0622] 实例1 (E-1)

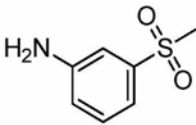
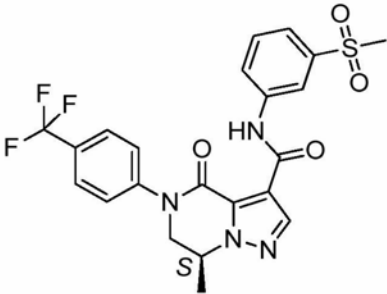
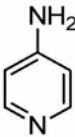
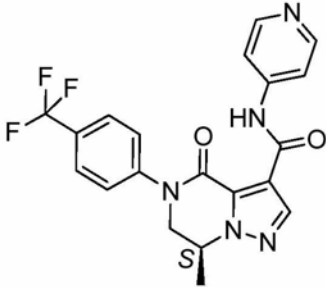
[0623] (7S)-7-甲基-4-氧-N-(3-吡啶基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号1)



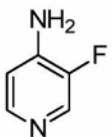
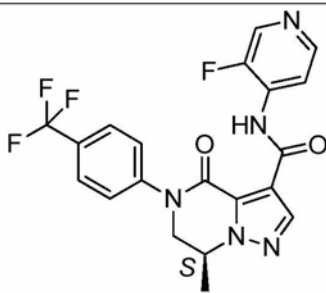
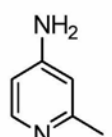
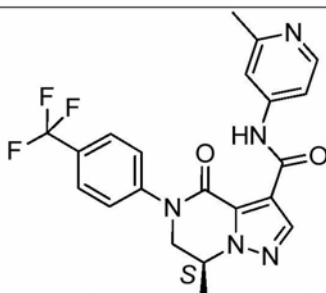
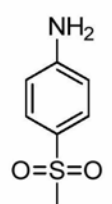
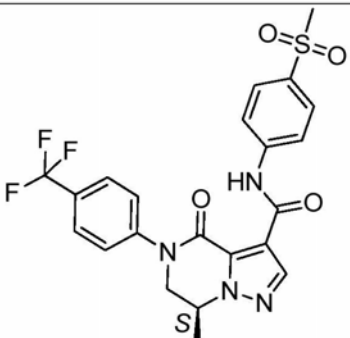
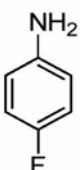
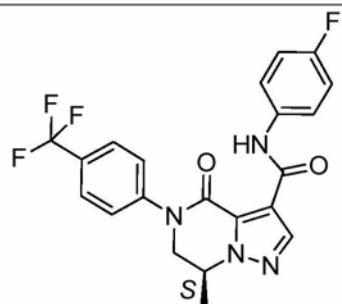
[0625] 向在干DCM(10mL)中的中间体I-74(130mg,0.383mmol)、3-氨基吡啶(36mg,0.383mmol)添加DMAP(70mg,0.575mmol)。添加分子筛粉(1g,4 Å,活化的)并且将混合物在室温下搅拌1h。分部分添加 EDCI·HCl(110mg,0.575mmol)并且将该混合物在室温下搅拌24h。通过硅藻土衬垫过滤该混合物并且用10%的水性NH₄Cl溶液洗涤滤液两次。将有机层合并、干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;DCM/MeOH 20:1在DCM中5/95至70/30)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。将该固体与DIPE研磨,以产出呈白色固体的化合物编号1的最终化合物(141mg,87%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δppm 1.79(d, J=6.6Hz, 3H) 4.06(dd, J=12.9, 7.3Hz, 1H) 4.35(dd, J=12.8, 4.3Hz, 1H) 4.79-4.96(m, 1H) 7.27-7.35(m, 1H) 7.57(d, J=8.4Hz, 2 H) 7.82(d, J=8.4Hz, 2H) 8.23-8.41(m, 2H) 8.37(s, 1H) 8.85(br.s., 1H) 12.10 (br.s., 1H)。

[0626] 还可遵循与针对E-1所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

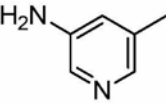
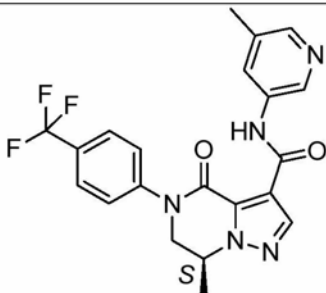
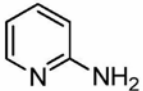
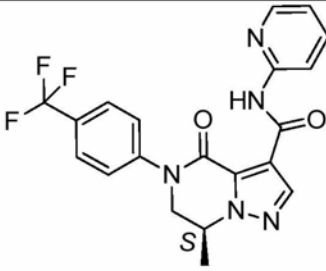
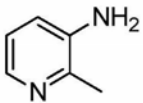
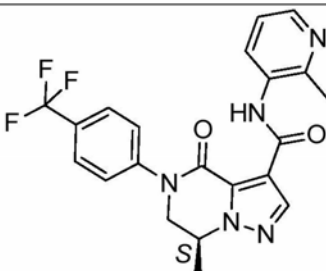
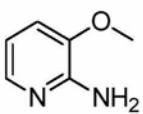
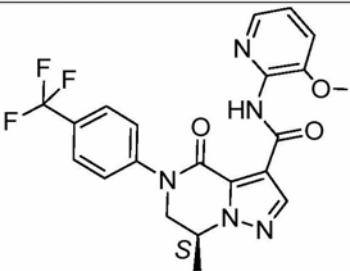
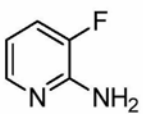
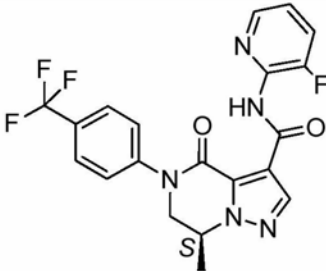
[0627]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 2
I-74		 化合物编号 3

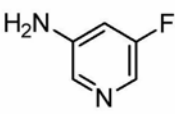
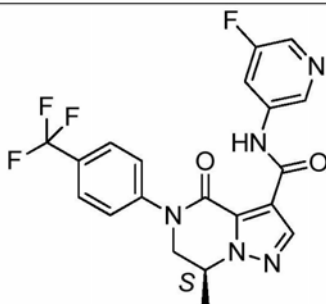
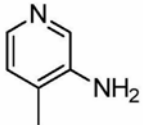
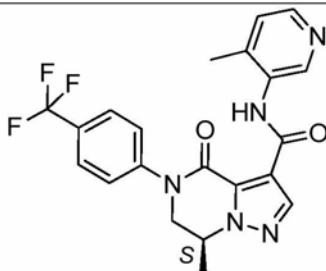
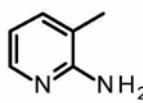
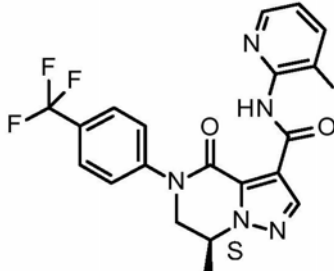
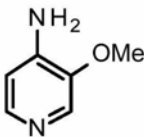
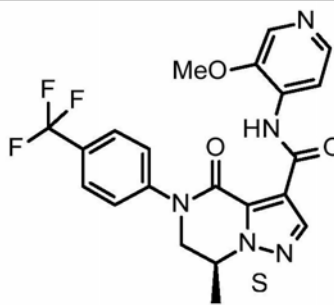
[0628]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 4
I-74		 化合物编号 5
I-74		 化合物编号 6
I-74		 化合物编号 7

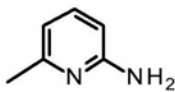
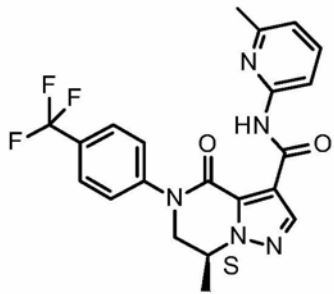
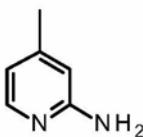
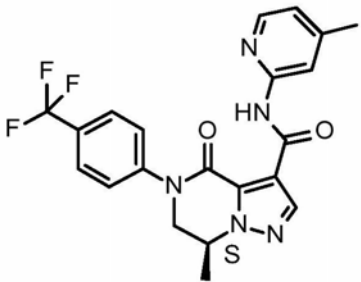
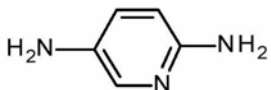
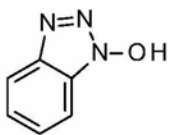
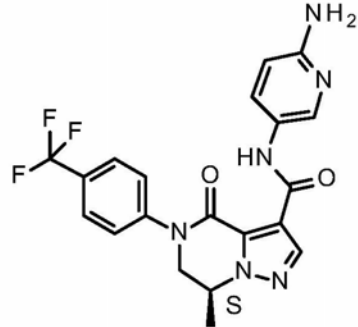
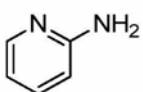
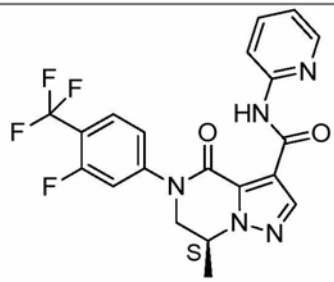
[0629]

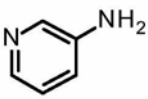
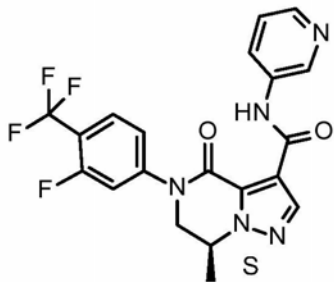
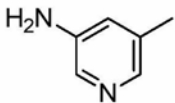
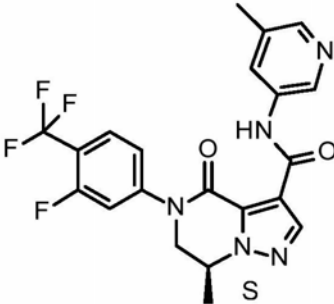
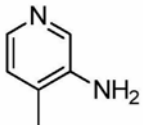
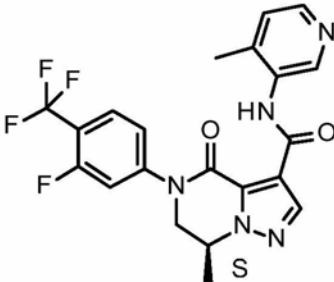
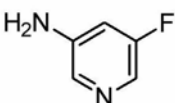
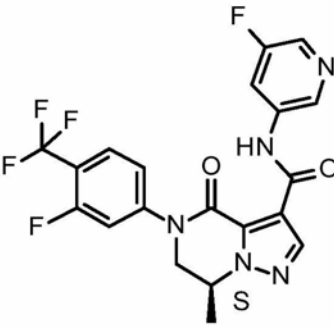
中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 8
I-74		 化合物编号 9
I-74		 化合物编号 10
I-74		 化合物编号 11
I-74		 化合物编号 12 (游离碱) 化合物编号 12a (HCl 盐)

[0630]

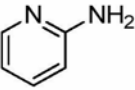
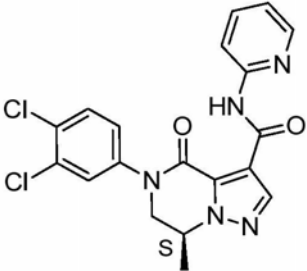
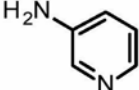
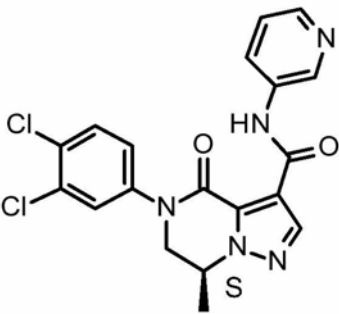
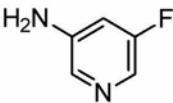
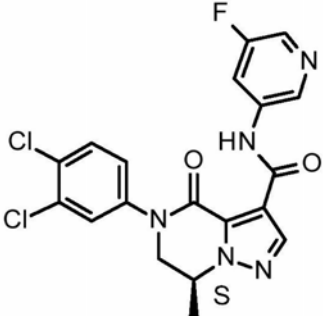
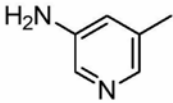
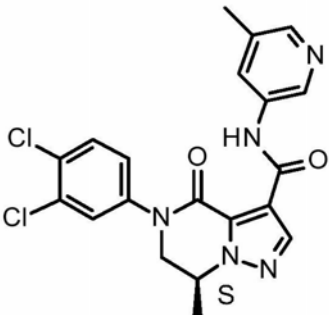
中间体	试剂	最终化合物
I-74		 <p>化合物编号 13 (游离碱) 化合物编号 13a (HCl 盐)</p>
I-74		 <p>化合物编号 14</p>
I-74		 <p>化合物编号 15</p>
I-74		 <p>化合物编号 16</p>

[0631]

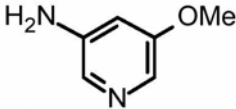
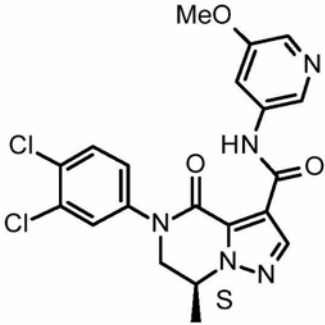
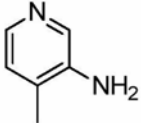
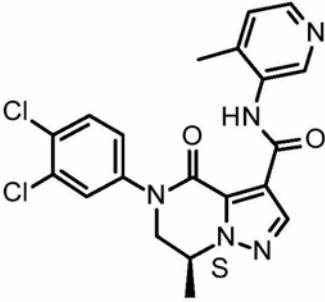
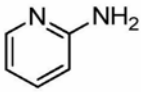
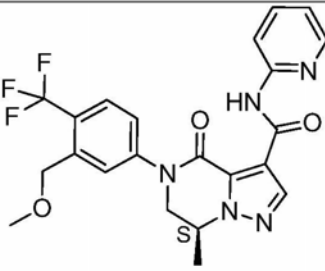
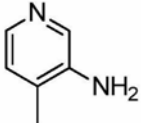
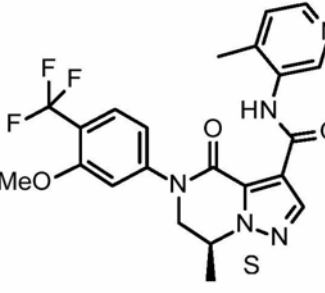
中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 17
I-74		 化合物编号 18
I-74	 +1.1 当量 	 化合物编号 19
I-80		 化合物编号 20 (**)

中间体	试剂	最终化合物
I-80		 化合物编号 21 (**)
I-80		 化合物编号 22
I-80		 化合物编号 23
I-80		 化合物编号 24

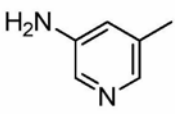
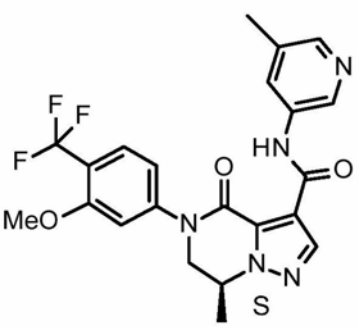
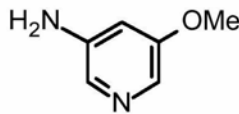
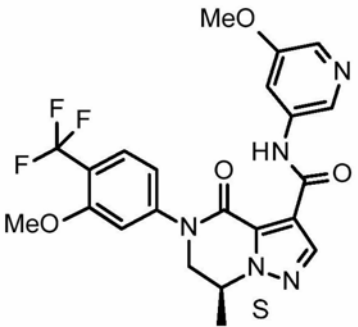
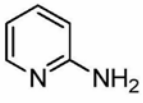
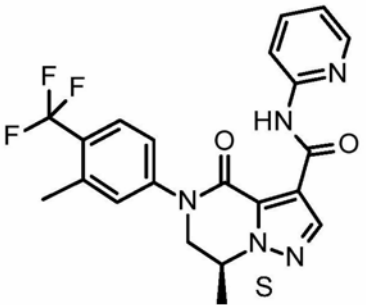
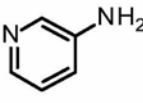
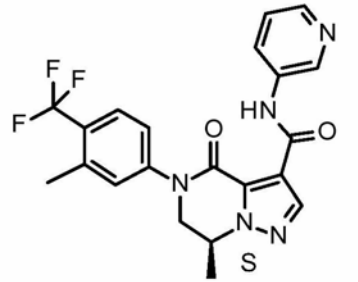
[0632]

中间体	试剂	最终化合物
I-78		 化合物编号 25 (**)
I-78		 化合物编号 26 (**)
I-78		 化合物编号 27
I-78		 化合物编号 28

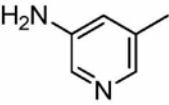
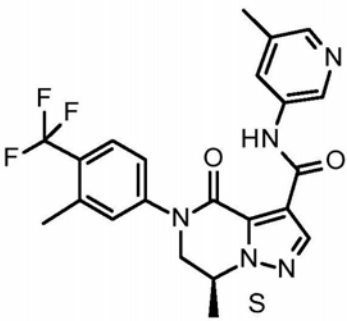
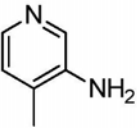
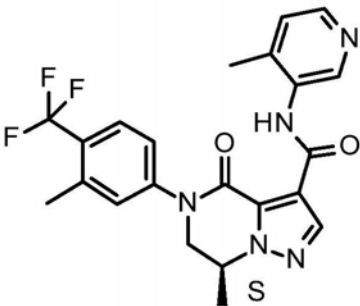
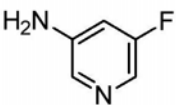
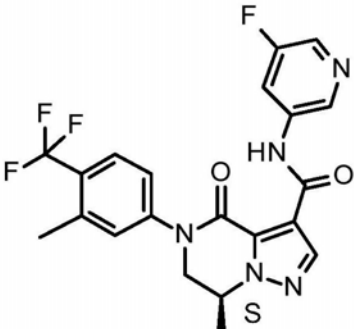
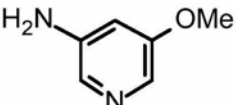
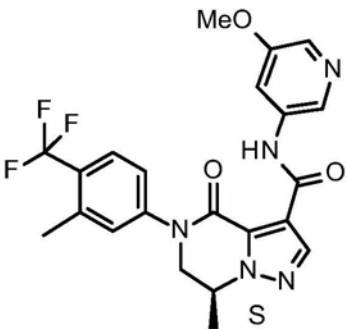
[0633]

中间体	试剂	最终化合物
I-78		 化合物编号 29
I-78		 化合物编号 30
I-85		 化合物编号 31
I-82		 化合物编号 32

[0634]

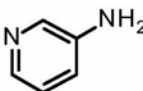
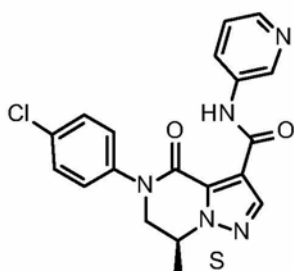
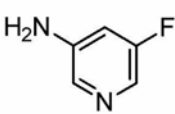
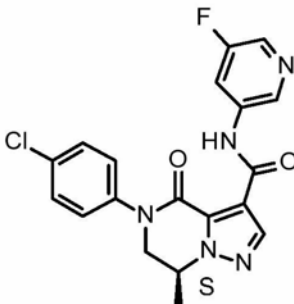
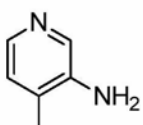
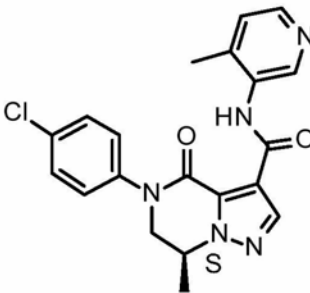
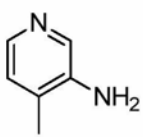
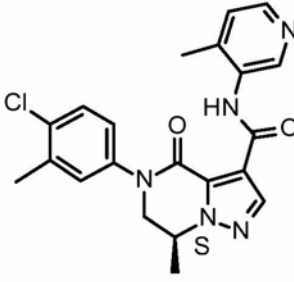
中间体	试剂	最终化合物
I-82		 化合物编号 33
I-82		 化合物编号 34
I-77		 化合物编号 35 (**)
I-77		 化合物编号 36 (‡)(**)

[0635]

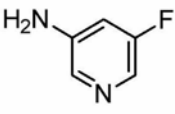
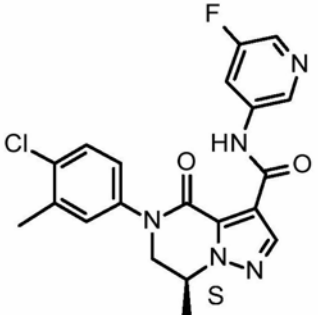
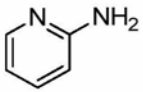
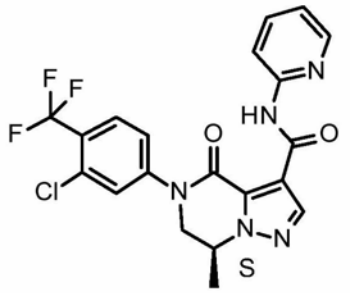
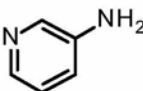
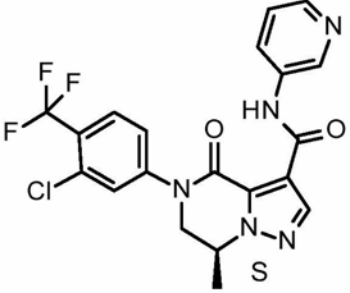
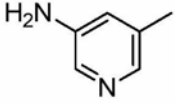
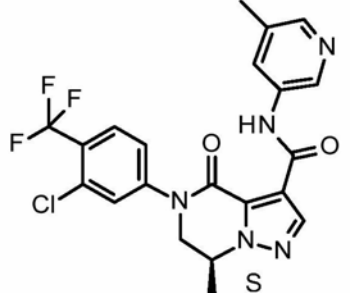
中间体	试剂	最终化合物
I-77		 化合物编号 37
I-77		 化合物编号 38
I-77		 化合物编号 39
I-77		 化合物编号 40

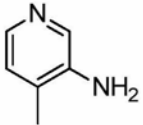
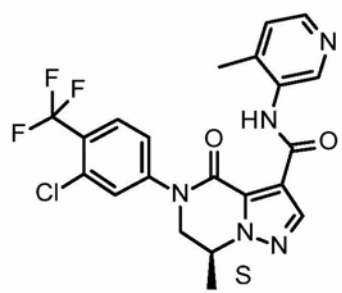
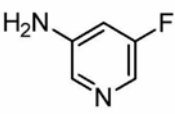
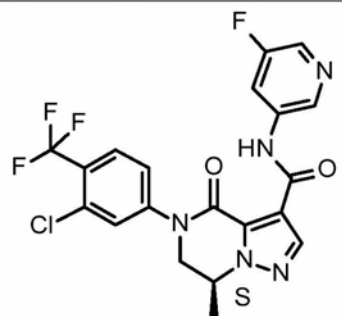
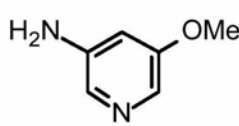
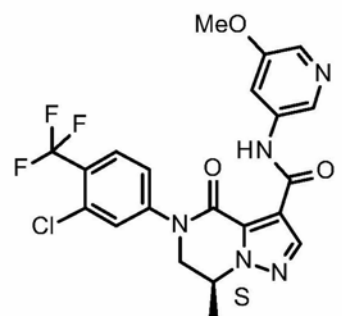
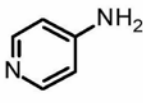
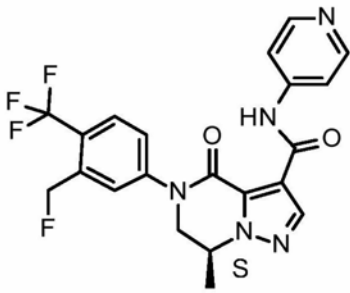
[0636]

[0637]

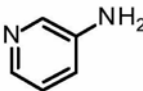
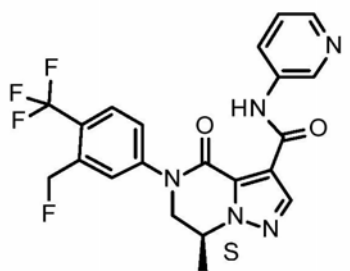
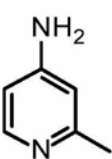
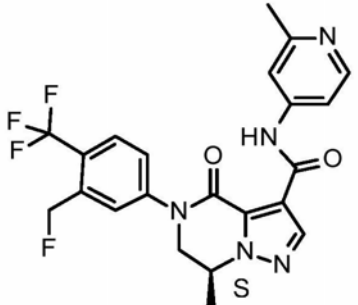
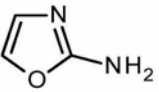
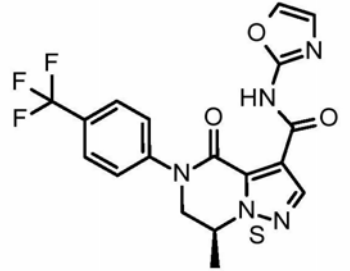
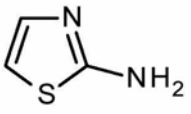
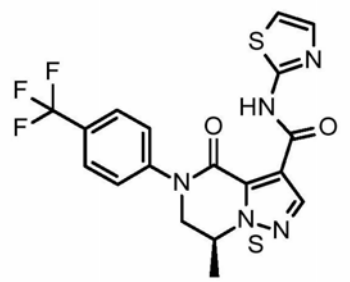
中间体	试剂	最终化合物
I-83		 化合物编号 41 (‡)(**)
I-83		 化合物编号 42
I-83		 化合物编号 43
I-81		 化合物编号 44

[0638]

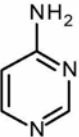
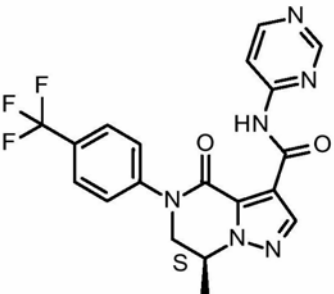
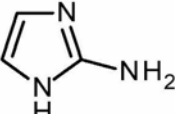
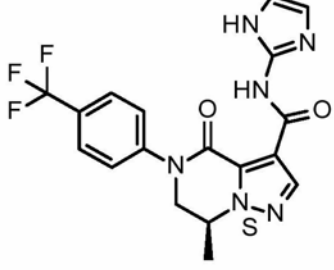
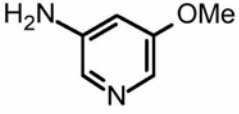
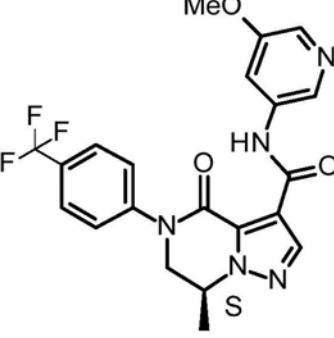
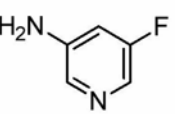
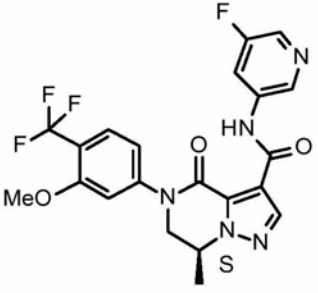
中间体	试剂	最终化合物
I-81		 化合物编号 45
I-76		 化合物编号 46 (**)
I-76		 化合物编号 47 (‡)(**)
I-76		 化合物编号 48

中间体	试剂	最终化合物
I-76		 化合物编号 49 (.HCl)
I-76		 化合物编号 50
I-76		 化合物编号 51
I-75		 化合物编号 52 (**)

[0639]

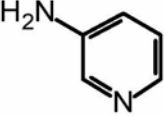
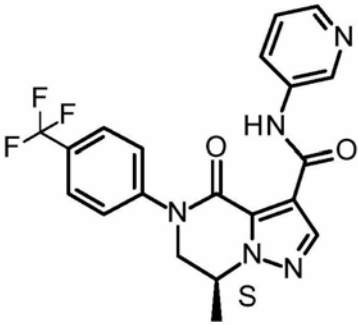
中间体	试剂	最终化合物
I-75		 化合物编号 53
I-75		 化合物编号 54 (**)
I-74		 化合物编号 139
I-74		 化合物编号 140

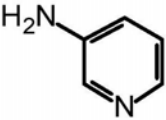
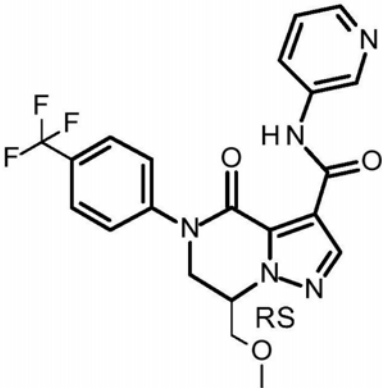
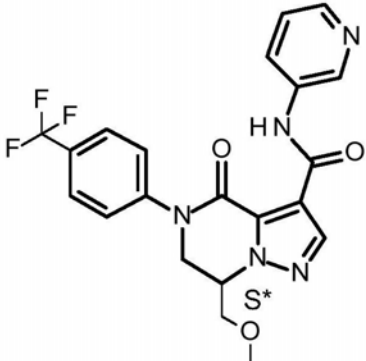
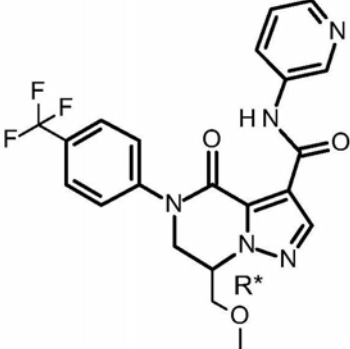
[0640]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 141
I-74		 化合物编号 142
I-74		 化合物编号 144
I-82		 化合物编号 117

[0641]

[0642]

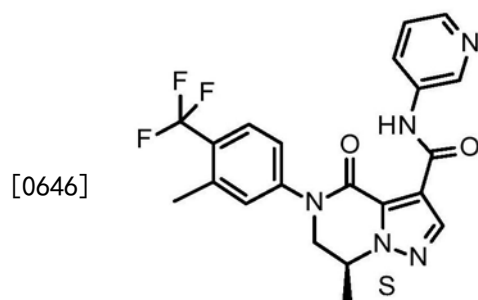
中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 153

中间体	试剂	最终化合物
[0643]		 <p>化合物编号 165</p> <p>通过手性 SFC (固定相: CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 20 mm, 流动相: 60% CO₂, 40% iPrOH) 纯化化合物编号 165 以产生化合物编号 158 和化合物编号 159</p>
		 <p>化合物编号 158</p>
		 <p>化合物编号 159</p>

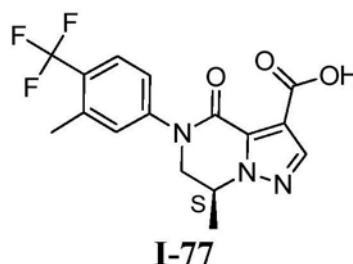
[0644] (‡) 可替代地根据与在E-8中所描述的方法类似的方法,制备化合物编号 36、41和47的化合物,分别从I-59', I-64' 和I-58' 起始; (**) 可替代地根据以下描述的方法 (不同的纯化反相溶剂系统) 制备化合物编号20、化合物编号21、化合物编号25、化合物编号26、化合

物编号35、化合物编号36、化合物编号41、化合物编号46、化合物编号47、化合物编号52、化合物编号 54的化合物,这得到所希望的化合物以及对应的羧酸种类:

[0645] 实例1a (E-1a)



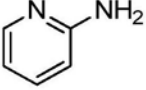
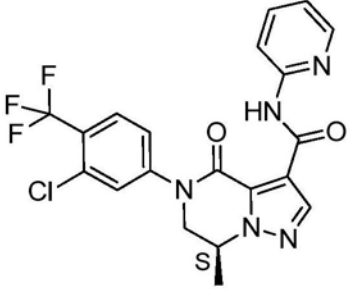
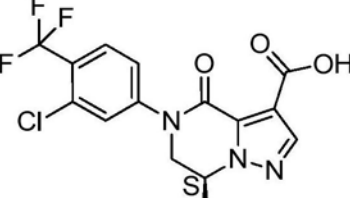
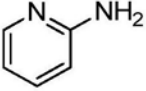
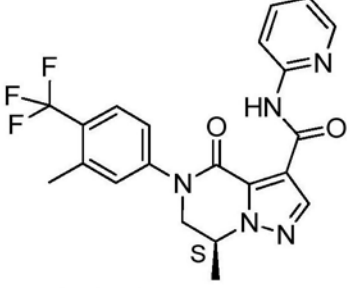
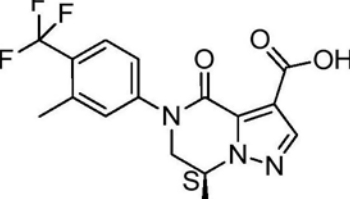
化合物编号 36



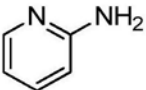
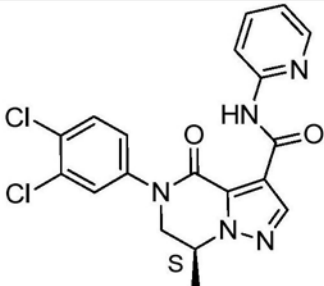
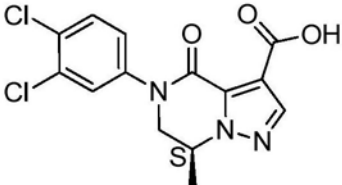
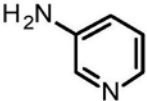
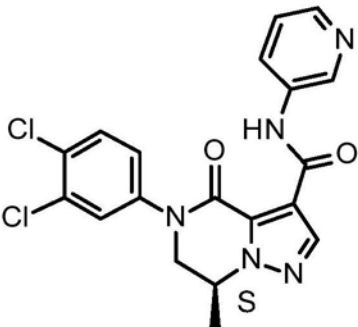
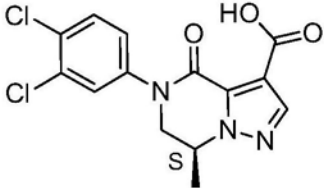
[0647] 向在1,4-二噁烷(30mL)中的中间体I-40(237mg,0.544mmol)、Pd(OAc)₂(2mg,0.011mmol)、dppf(12mg,0.022mmol)、3-氨基吡啶(77mg,0.818mmol)的混合物中添加Et₃N(0.227mL,1.635mmol),在CO气氛(6atm)下,在90℃下搅拌18h。将该混合物进行过滤,并且在真空中浓缩溶剂。通过反相从75% H₂O(0.1% TFA)-25% MeCN 38% H₂O(0.1% TFA)-62% MeCN来纯化粗产物。将产物中和、浓缩并且用EtOAc萃取,以产生化合物编号36的最终化合物(25mg,11%);将中间化合物I-77(149 mg,74%)使用在后续步骤中无需进一步纯化。

[0648] 还可遵循与针对于化合物编号36的化合物与中间体I-77(E-1a)所描述的程序类似的程序,合成以下化合物和中间体:

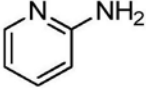
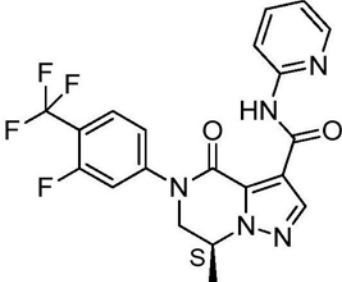
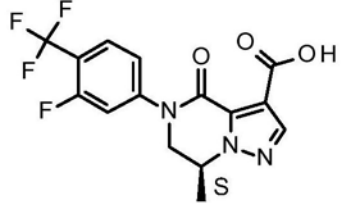
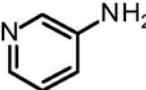
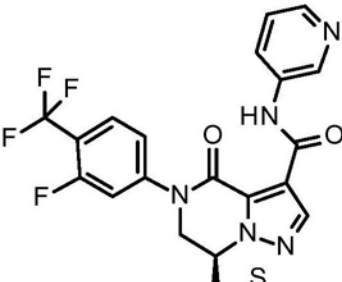
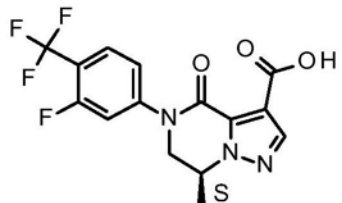
[0649]

中间体	试剂	最终化合物
I-42		 化合物编号 46 和  I-76
I-40		 化合物编号 35 和  I-77

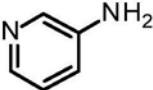
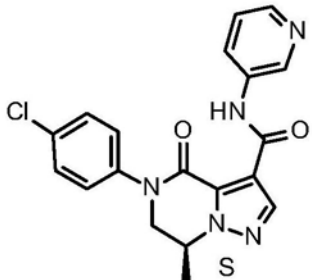
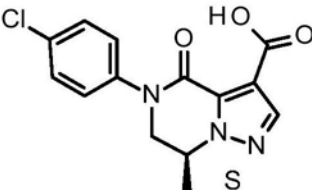
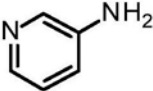
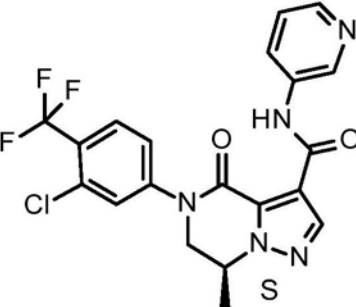
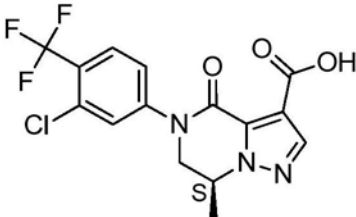
[0650]

中间体	试剂	最终化合物
I-39		 化合物编号 25 并且  I-78
I-39		 化合物编号 26 和  I-78

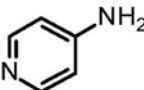
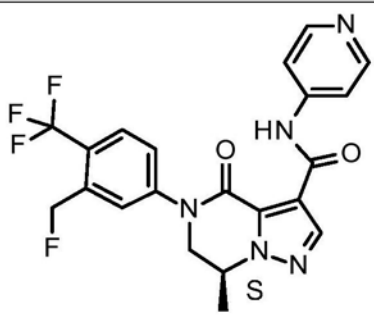
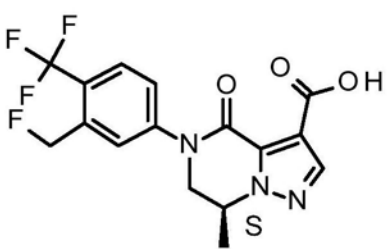
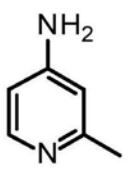
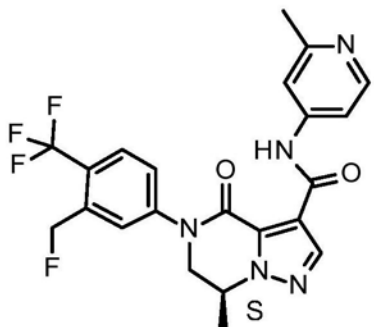
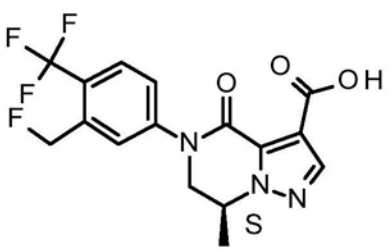
[0651]

中间体	试剂	最终化合物
I-41		 化合物编号 20 和  I-80
I-41		 化合物编号 21 和  I-80

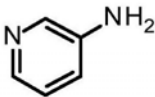
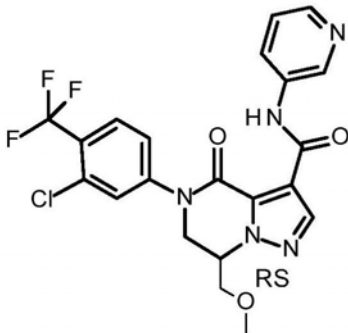
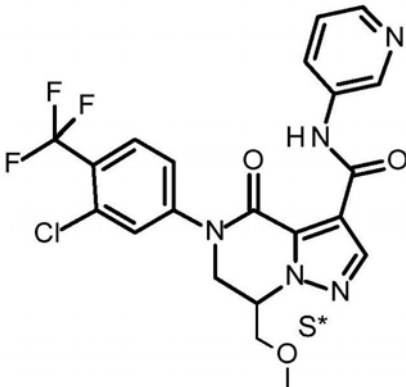
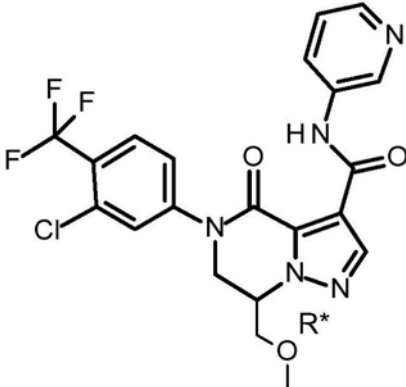
[0652]

中间体	试剂	最终化合物
I-44		 化合物编号 41 和  I-83
I-42		 化合物编号 47 和  I-76

[0653]

中间体	试剂	最终化合物
I-52		 化合物编号 52 和  I-75
I-52		 化合物编号 54 和  I-75

[0654]

中间体	试剂	最终化合物
I-99		 <p>化合物编号 164</p> <p>通过手性SFC（固定相： CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 20 mm，流动相：60% CO₂，40% MeOH）纯化化 合物编号164以产生化合物 编号156和化合物编号157。</p>
		 <p>化合物编号156</p>
		 <p>化合物编号157</p>

[0655] 实例2 (E-2)

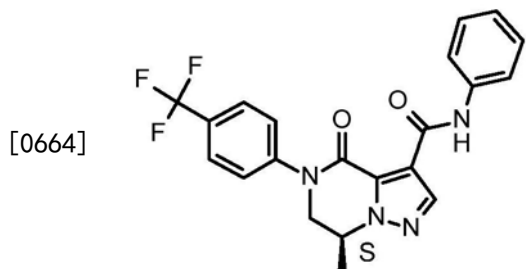
[0656] (7S)-N-(6-氟-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号55)

[0661]

中间体	试剂	最终化合物
		化合物编号 56

[0662] 实例3 (E-3)

[0663] (7S)-7-甲基-4-氧-N-苯基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号57)



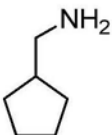
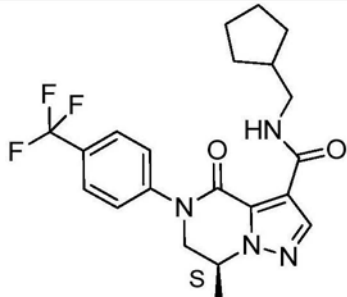
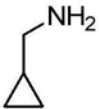
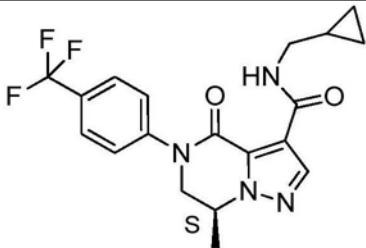
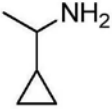
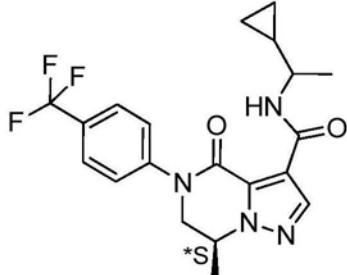
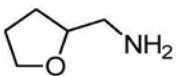
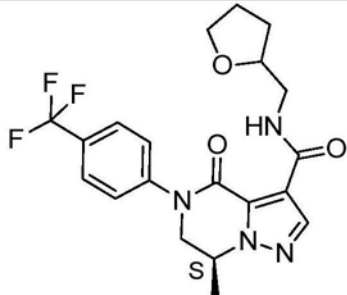
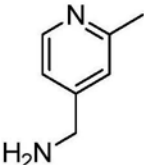
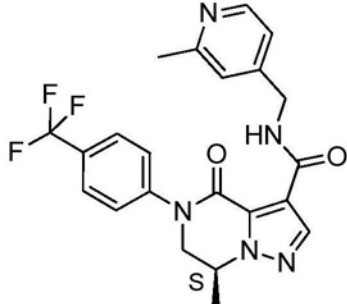
[0665] 向在DMF (3mL) 中的中间体I-74 (150mg, 0.442mmol)、苯胺 (48 μ L, 0.53mmol) 以及 DIPEA (219 μ L, 1.326mmol) 的搅拌溶液中分部分地添加HBTU (251mg, 0.663mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。用 NaHCO₃的饱和溶液稀释该混合物并且用EtOAc进行萃取。然后将有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过反相从50% [25mM NH₄HCO₃ pH=8] - 50% [MeCN:MeOH 1:1] 至0% [25mM NH₄HCO₃ pH=8] - 100% [MeCN:MeOH 1:1] 纯化粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。将该产物与DIPE研磨, 以产生呈白色固体的化合物编号57的最终化合物 (115mg, 62%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 (d, J=6.6Hz, 3H) 4.02 (dd, J=12.9, 7.3Hz, 1H) 4.32 (dd, J=12.9, 4.3Hz, 1H) 4.76-4.92 (m, 1H) 7.03-7.13 (m, 1H) 7.31 (t, J=7.9Hz, 2H) 7.55 (d, J=8.2Hz, 2H) 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.35 (s, 1H) 11.86 (br. s., 1H)。

[0666] 还可遵循与针对E-3所描述的程序类似的程序, 合成以下化合物:

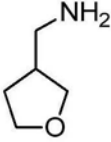
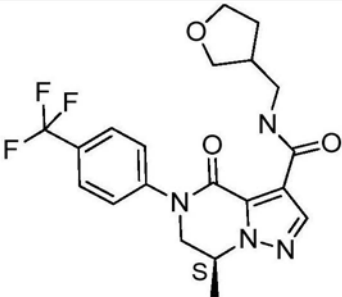
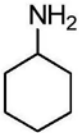
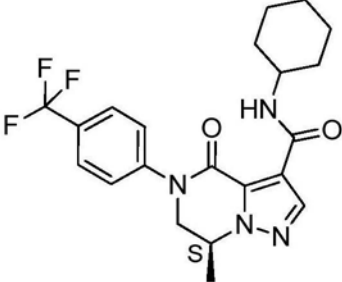
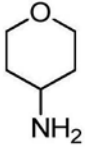
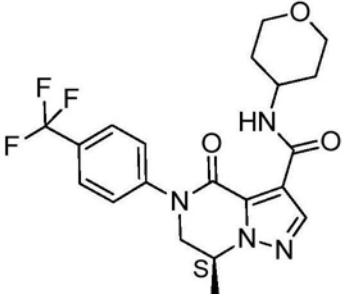
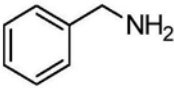
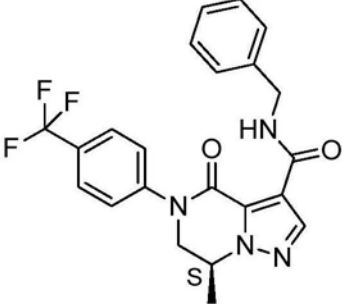
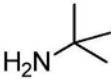
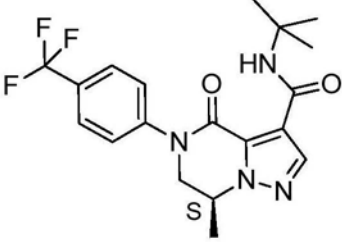
[0667]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		<p>化合物编号 58</p>

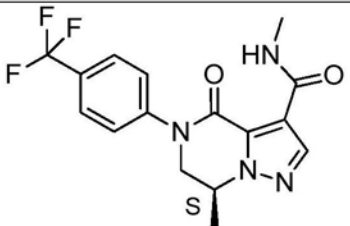
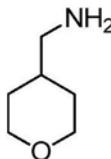
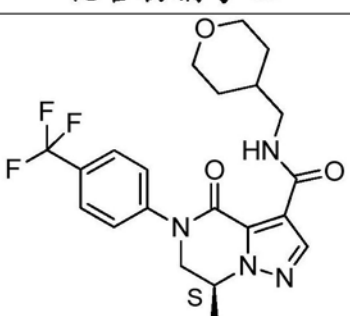
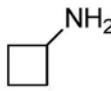
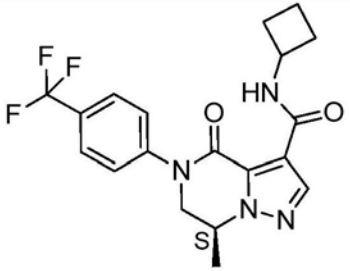
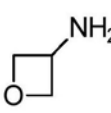
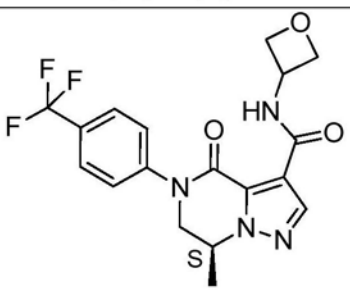
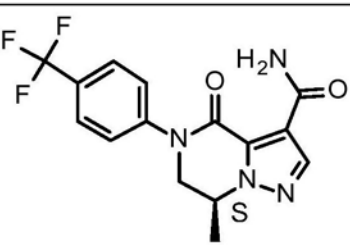
[0668]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 59
I-74		 化合物编号 60
I-74		 化合物编号 61
I-74		 化合物编号 62
I-74		 化合物编号 63

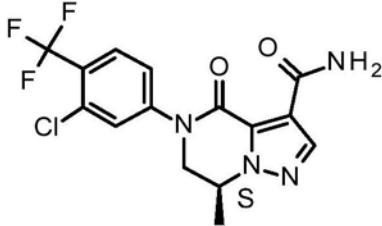
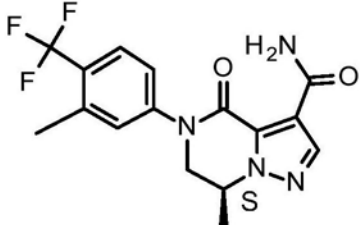
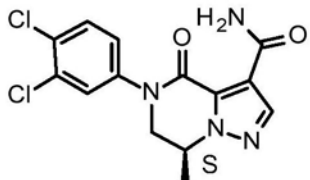
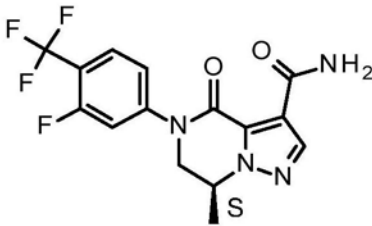
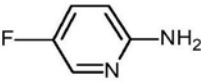
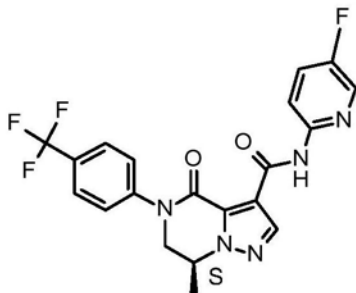
[0669]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 64
I-74		 化合物编号 65
I-74		 化合物编号 66
I-74		 化合物编号 67
I-74		 化合物编号 68

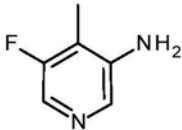
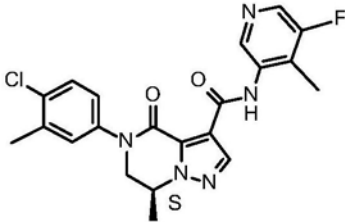
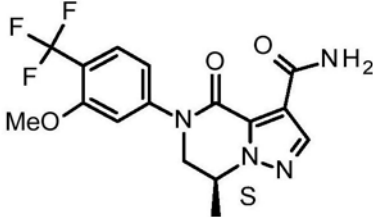
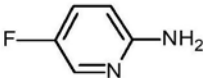
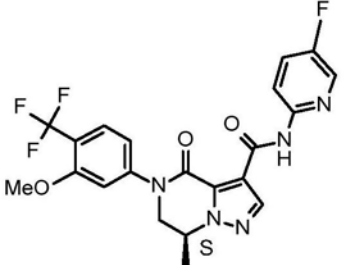

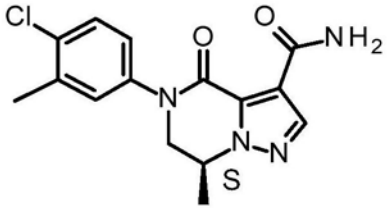
[0670]

中间体	试剂	最终化合物
I-74	$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	 化合物编号 69
I-74		 化合物编号 70
I-74		 化合物编号 71
I-74		 化合物编号 72
I-74	NH_4Cl	 I-69 和化合物编号 73

[0671]

中间体	试剂	最终化合物
I-76	NH ₄ Cl	 化合物编号 74
I-77	NH ₄ Cl	 化合物编号 75
I-78	NH ₄ Cl	 化合物编号 76
I-80	NH ₄ Cl	 化合物编号 77
I-80		 化合物编号 78

[0672]

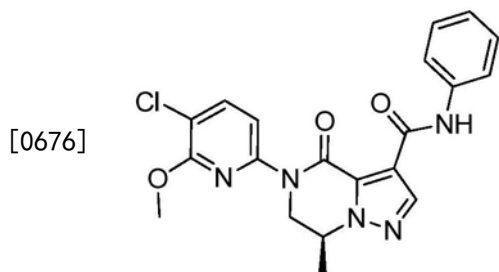
中间体	试剂	最终化合物
I-81	 I-93	 化合物编号 79
I-82	NH ₄ Cl	 化合物编号 80
I-82		 化合物编号 81
I-83	NH ₄ Cl	 化合物编号 82
I-81	NH ₄ Cl	 化合物编号 166

[0673]

中间体	试剂	最终化合物
I-96	NH ₄ Cl	 I 97

[0674] 实例4 (E-4)

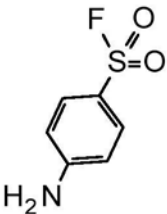
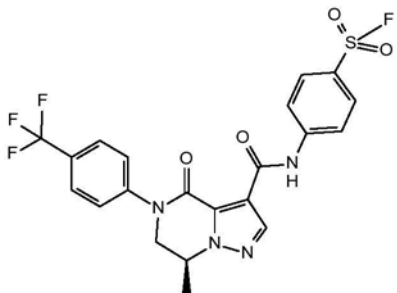
[0675] (7S)-5-(5-氯-6-甲氧基-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-N-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺 (化合物编号83)



[0677] 将在DMF (1.5mL) 中的中间体I-79 (100mg, 0.297mmol)、苯胺 (30μL, 0.327mmol)、HATU (147mg, 0.386mmol) 和DIPEA (119μL, 0.683mmol) 混合物在80℃下搅拌16小时。将该混合物稀释于DCM中并且用 NaHCO₃饱和溶液洗涤。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物与MeOH研磨, 以产生呈淡黄色固体的化合物编号83的最终化合物 (75mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.73 (d, J=6.7 Hz, 3H) 4.03 (s, 3H) 4.34 (dd, J=13.6, 7.2Hz, 1H) 4.56 (dd, J=13.6, 4.2Hz, 1H) 4.79 (quind, J=6.7, 6.7, 6.7, 6.7, 4.3Hz, 1H) 7.05-7.15 (m, 1H) 7.29-7.40 (m, 2 H) 7.61 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.74-7.77 (m, 2H) 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.34 (s, 1H) 11.91 (br. s, 1H)。

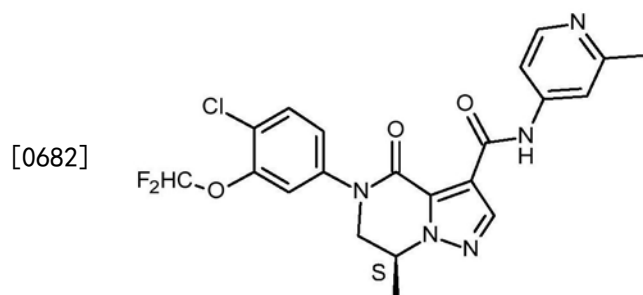
[0678] 还可遵循与针对E-4所描述的程序类似的程序, 合成以下化合物:

[0679]

中间体	试剂	最终化合物
I-74		 化合物编号 167

[0680] 实例5 (E-5)

[0681] (7S)-5-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-7-甲基-N-(2-甲基-4-吡啶基)-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号84)



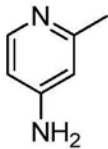
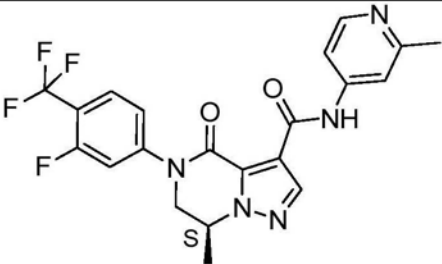
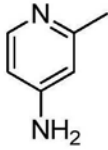
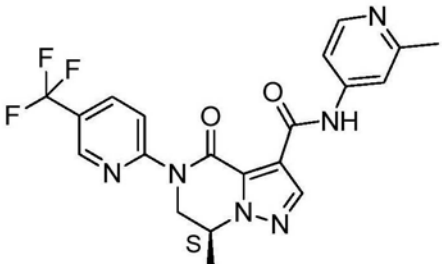
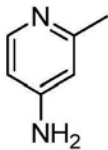
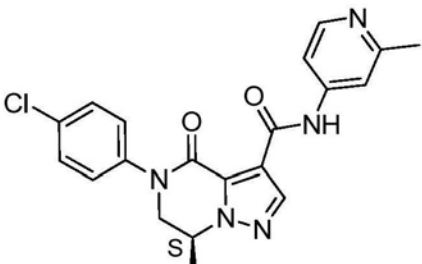
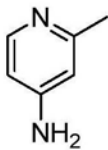
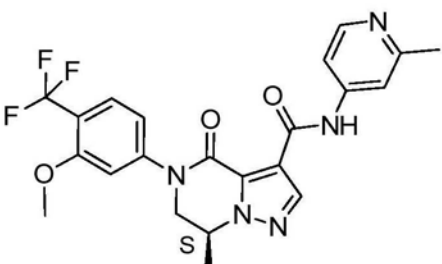
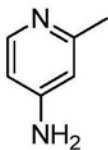
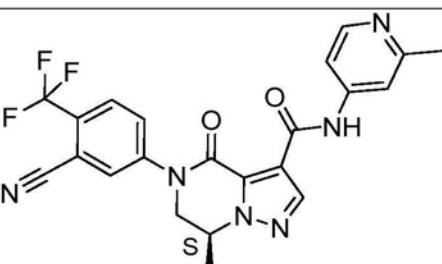
[0683] 向中间体I-49 (290mg, 0.693mmol)、Pd(OAc)₂ (3mg, 0.013 mmol)、dppf (14mg, 0.026mmol) 的混合物中添加Et₃N (275μL, 1.983 mmol); 在CO气氛 (6atm) 下, 将在1,4-二噁烷 (30mL) 中的4-氨基-2-甲基吡啶 (71mg, 0.661mmol) 在90℃下搅拌18h。用NaHCO₃的饱和溶液稀释该混合物并且用EtOAc进行萃取。将有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在庚烷中, 0/100至90/10) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。与戊烷研磨该产物以产出化合物编号84的最终化合物 (135mg, 45%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 1.76 (d, J=6.5Hz, 3H) 2.53 (s, 3H) 3.99 (dd, J=12.9, 7.6Hz, 1H) 4.26 (dd, J=12.9, 4.3Hz, 1H) 4.75-4.90 (m, 1H) 6.63 (t, J=72.7Hz, 1H) 7.22-7.29 (m, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.47 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.61 (d, J=8.7Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.36 (d, J=5.6Hz, 1H) 12.08 (br. s., 1H)。

[0684] 还可遵循与针对E-5所描述的程序类似的程序, 合成以下化合物:

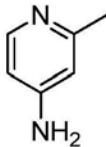
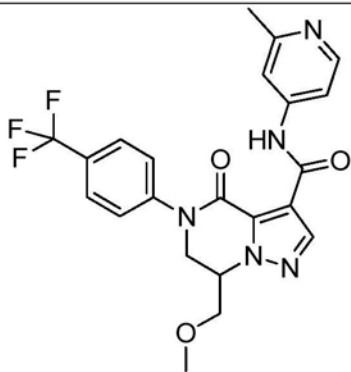
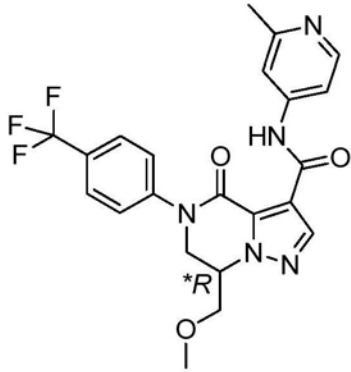
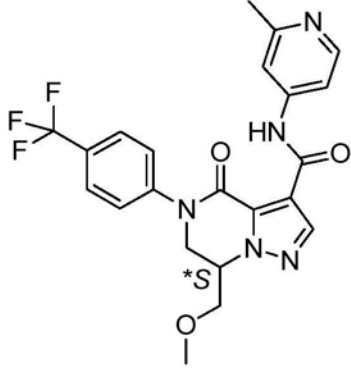
[0685]

中间体	试剂	最终化合物
I-39		 化合物编号 85
I-40		 化合物编号 86

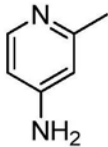
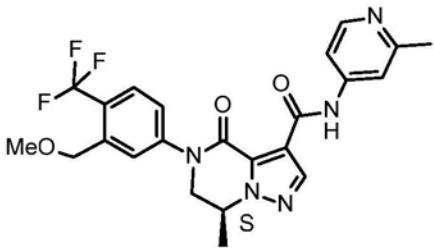
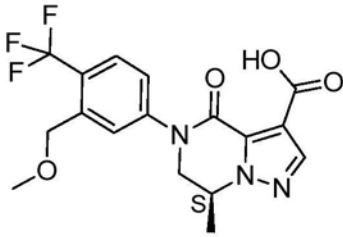
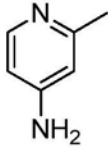
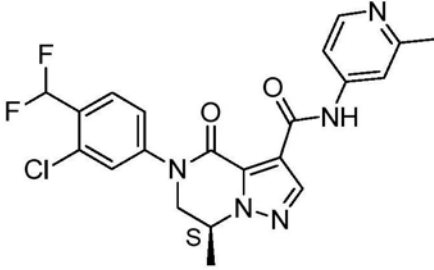
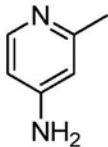
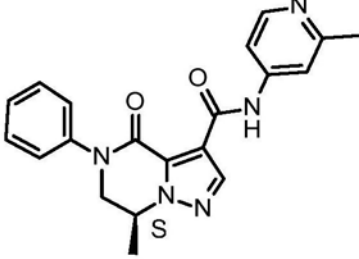
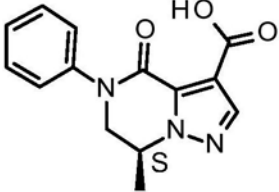
[0686]

中间体	试剂	最终化合物
I-41		 化合物编号 87
I-43		 化合物编号 88
I-44		 化合物编号 89
I-45		 化合物编号 90
I-46		 化合物编号 91

[0687]

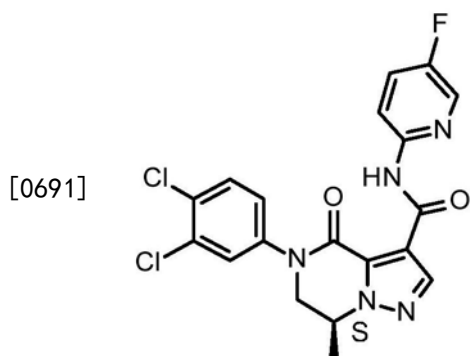
中间体	试剂	最终化合物
I-53		 化合物编号 92 然后通过手性 SFC（固定相： CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 30 mm，流动相：60% CO_2 ，40% EtOH（0.3% iPrNH_2 ））分离而 产生 126 mg 的化合物编号 92 和 135 mg 的化合物编号 93
		 化合物编号 93
		 化合物编号 94

[0688]

中间体	试剂	最终化合物
I-47		 化合物编号 95 并且还有所获得的  I-85
I-48		 化合物编号 96
I-55		 化合物编号 97 并且还有所获得的  I-84

[0689] 实例6 (E-6)

[0690] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号98)



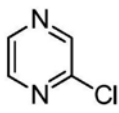
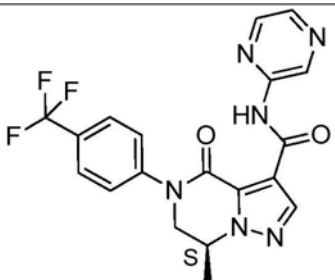
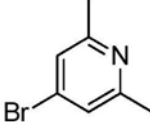
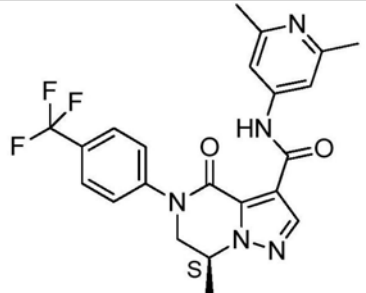
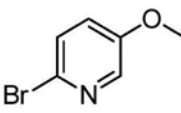
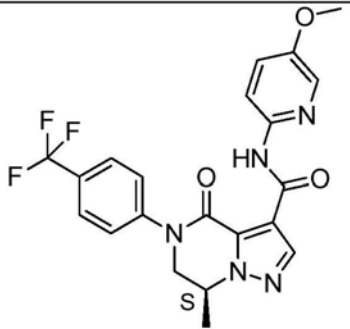
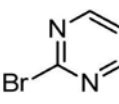
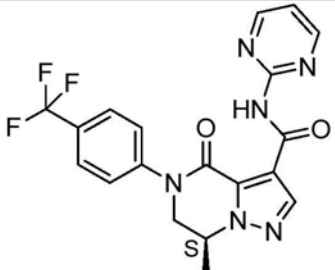

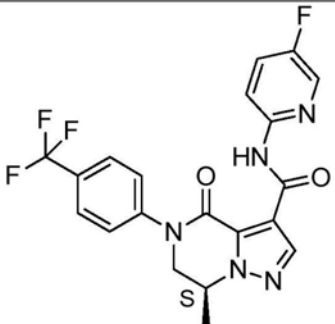
[0692] 在密封试管中并且在氮气下,向在THF (6mL) 中的化合物编号76的化合物(150mg, 0.442mmol)、Xantphos (26mg, 0.044mmol)、K₃PO₄ (281mg, 1.326mmol) 的搅拌混合物中添加 Pd₂(dba)₃ (24mg, 0.026 mmol) 和2-溴-5-氟吡啶(78mg, 0.442mmol)。将该混合物在90℃下搅拌4 h。用NaHCO₃的饱和溶液处理该混合物并且用EtOAc进行萃取。将有机相分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在庚烷中,0/100至50/50)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在与DIPE研磨后,在真空中浓缩溶剂,以产生呈奶油状固体的化合物编号98 的最终化合物(178mg, 93%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.75 (d, J=6.7Hz, 3H) 3.97 (dd, J=12.9, 7.4Hz, 1H) 4.26 (dd, J=12.8, 4.3Hz, 1H) 4.82 (quind, J=6.7, 4.4Hz, 1H) 7.26 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H) 7.43 (ddd, J=9.1, 7.8, 3.0 Hz, 1H) 7.51 (d, J=2.5Hz, 1H) 7.55 (d, J=8.6Hz, 1H) 8.19 (d, J=3.0Hz, 1H) 8.34 (s, 1H) 8.38 (dd, J=9.2, 3.9Hz, 1H) 12.39 (br. s, 1H)。

[0693] 还可遵循与针对E-6所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

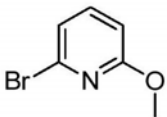
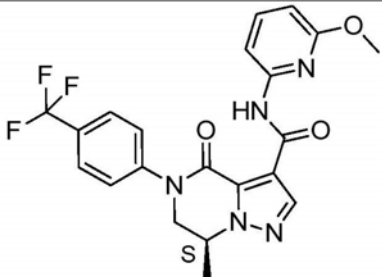
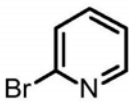
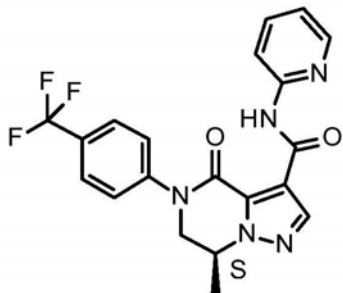
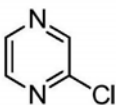
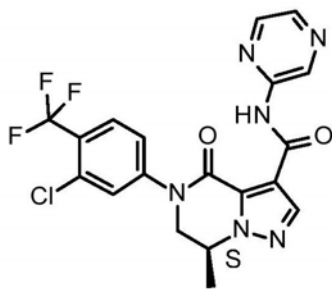
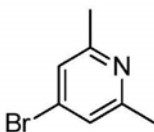
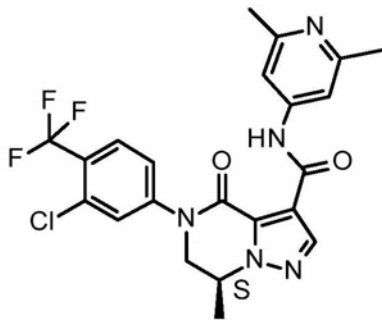
[0694]

中间体	试剂	最终化合物
I-69		<p>化合物编号 99</p>

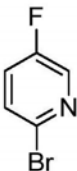
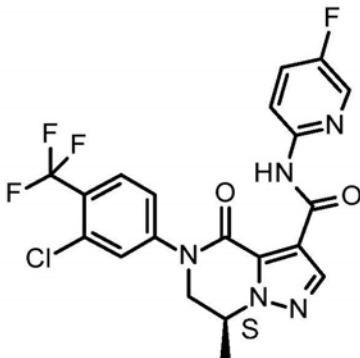
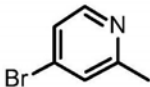
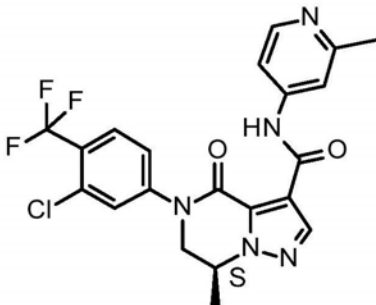
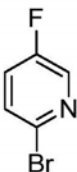
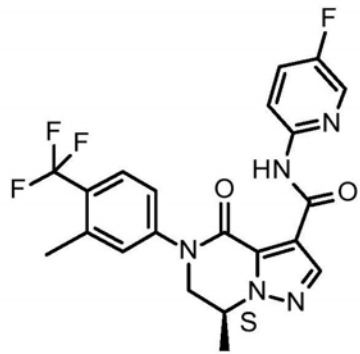
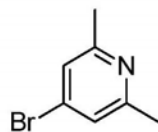
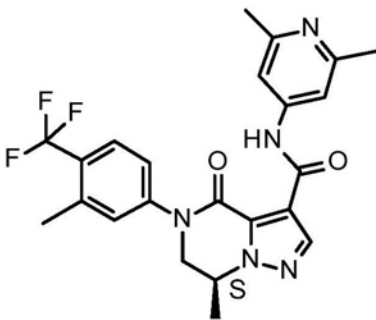
[0695]

中间体	试剂	最终化合物
I-69		 化合物编号 100
I-69		 化合物编号 101
I-69		 化合物编号 102
I-69		 化合物编号 103
I-69		

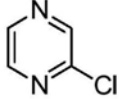
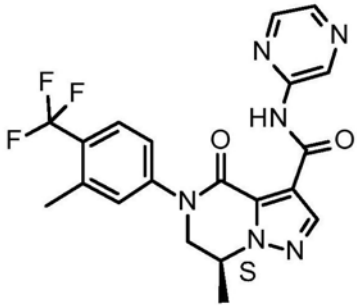
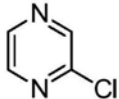
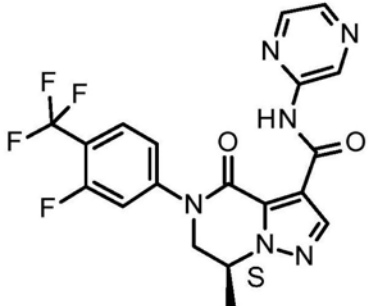
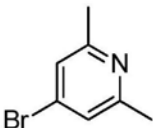
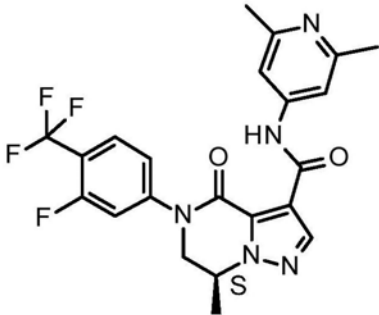
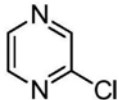
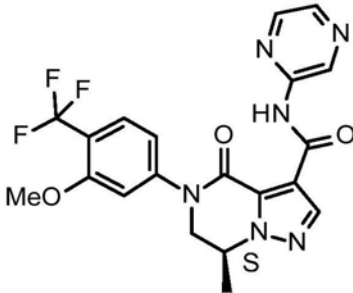
[0696]

中间体	试剂	最终化合物
		化合物编号 104
I-69		 化合物编号 105
I-69		 化合物编号 9
化合物编号 74		 化合物编号 106
化合物编号 74		 化合物编号 107

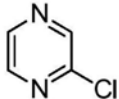
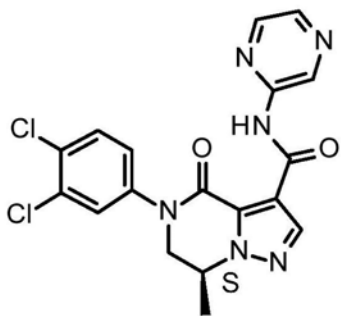
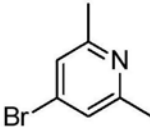
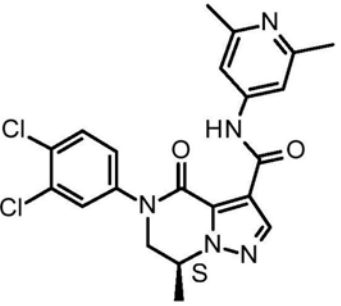
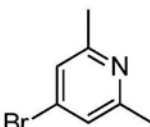
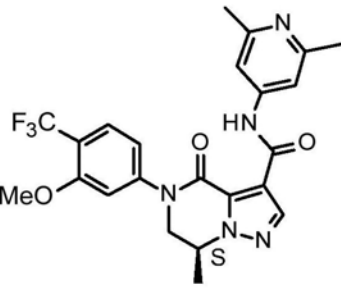
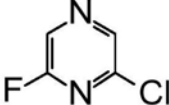
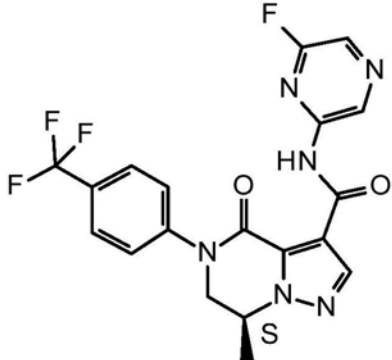
[0697]

中间体	试剂	最终化合物
化合物编号 74		 化合物编号 108
化合物编号 74		 化合物编号 109
化合物编号 75		 化合物编号 110
化合物编号 75		 化合物编号 111

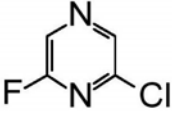
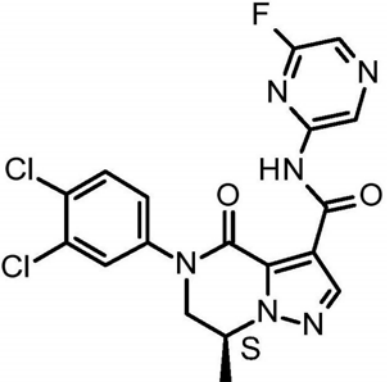
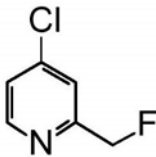
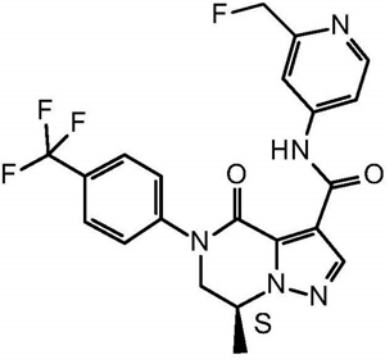
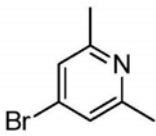
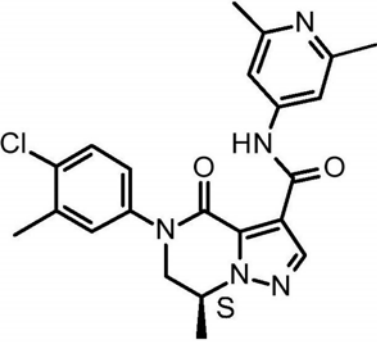
[0698]

中间体	试剂	最终化合物
化合物编号 75		 化合物编号 112
化合物编号 77		 化合物编号 113
化合物编号 77		 化合物编号 114
化合物编号 80		 化合物编号 115

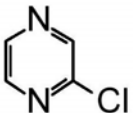
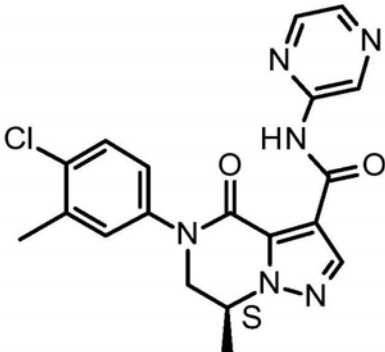
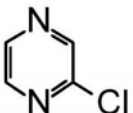
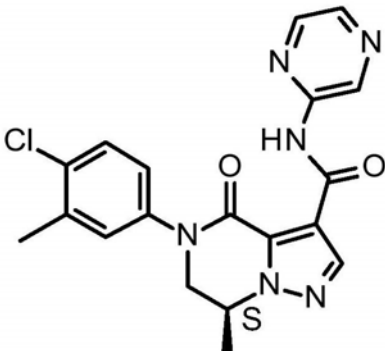
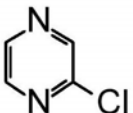
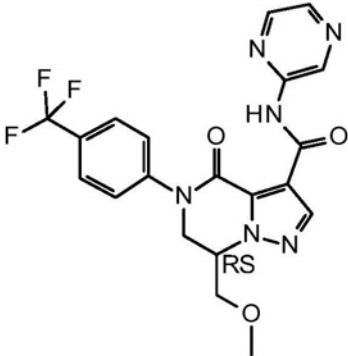
[0699]

中间体	试剂	最终化合物
化合物编号 76		 化合物编号 116
化合物编号 76		 化合物编号 118
化合物编号 80		 化合物编号 143
I-69		 化合物编号 145

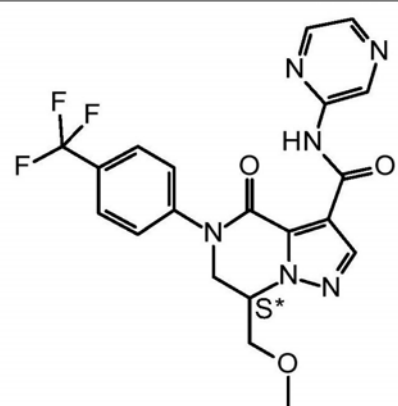
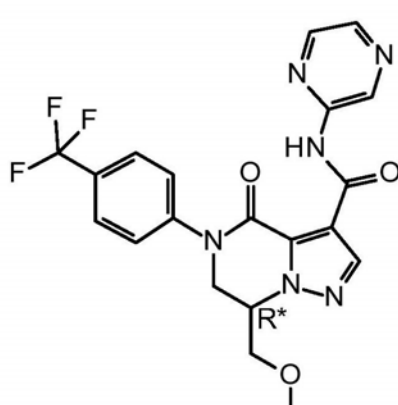
[0700]

中间体	试剂	最终化合物
I-69 (程序 A)		 化合物编号 146
I-69		 化合物编号 151
化合物编号 166		 化合物编号 160

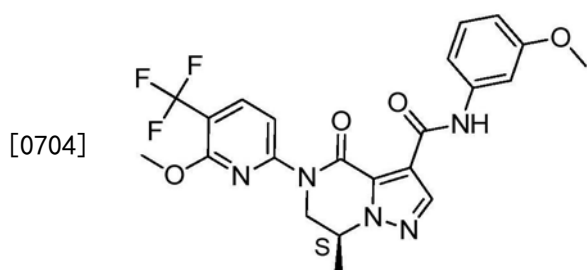
[0701]

中间体	试剂	最终化合物
化合物编号 166		 化合物编号 161
化合物编号 82		 化合物编号 162
I-97		 化合物编号 163 通过手性 SFC（固定相： CHIRALCEL OD-H 5 μm 250 x 20 mm，流动相：70% CO ₂ ， 30% iPrOH）纯化化合物编号 163 以产生化合物编号 154 和 化合物编号 155。

[0702]

中间体	试剂	最终化合物
		 <p>化合物编号 154</p>
		 <p>化合物编号 155</p>

[0703] 实例7 (E-7) (7S) -N-(3-甲氧基苯基)-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺 (化合物编号119)

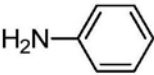
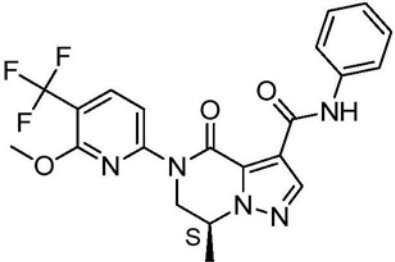
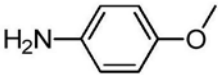
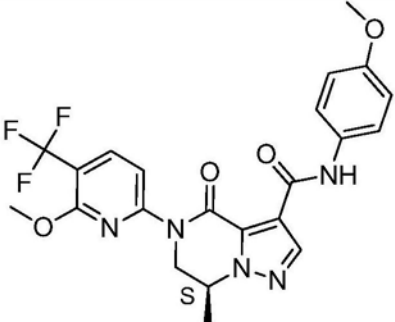
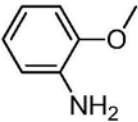
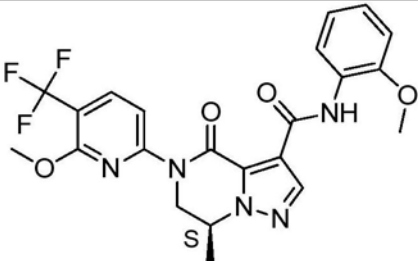


[0705] 在0℃,于氮气气氛下,向在THF (2.5mL) 中的m-茴香胺 (66μL, 0.585mmol) 的搅拌溶液中添加三甲基铝 (2M在庚烷中,293μL,0.585 mmol)。在0℃下,向这种溶液添加在THF (2mL) 中的中间体I-72 (150 mg,0.390mmol)。在微波辐射下,将该混合物在150℃下搅拌5min。将过量的三甲基铝用HCl 1N淬灭并且用DCM稀释。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (二氧化硅, EtOAc在DCM中,0/100至20/80) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂,以获得呈白色固体的化合物编号119的最终化合物 (92 mg,49%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δppm 1.74 (d,J=6.7Hz,3H) 3.84 (s, 3H)

4.06 (s, 3H) 4.40 (dd, $J=13.8, 7.3\text{Hz}$, 1H) 4.63 (dd, $J=13.6, 4.2\text{Hz}$, 1H) 4.79 (quind, $J=6.7, 4.3\text{Hz}$, 1H) 6.67 (ddd, $J=7.6, 2.5, 1.6\text{Hz}$, 1H) 7.14–7.26 (m, 2H) 7.58 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) 7.78 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) 8.00 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) 8.34 (s, 1H) 11.82 (br. s, 1H)。

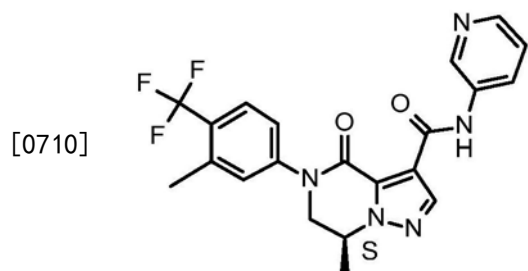
[0706] 还可遵循与针对E-7所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

[0707]

中间体	试剂	最终化合物
I-72		 化合物编号 120
I-72		 化合物编号 121
I-72		 化合物编号 122

[0708] 实例8 (E-8)

[0709] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧-N-(3-吡啶基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号36)

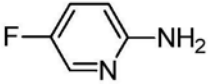
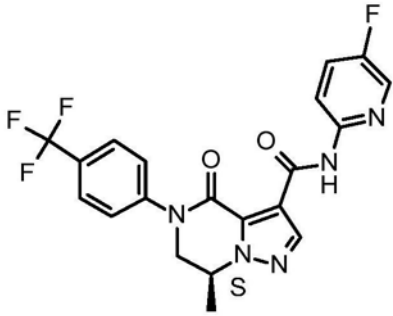


[0711] 在氮气下,向在THF (49.5mL) 中的3-氨基吡啶 (1.15g, 12.25mmol) 的搅拌溶液中添加异丙基氯化镁氯化锂复合溶液 (1.3M于THF中, 12.6mL, 16.33mmol)。将该混合物在室

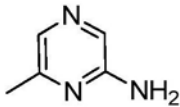
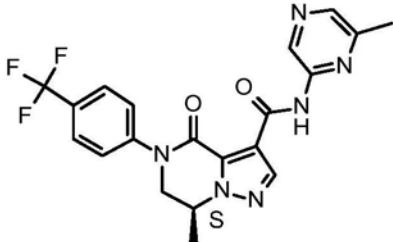
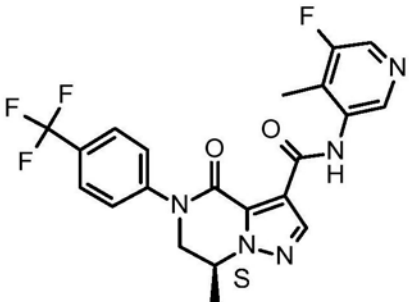
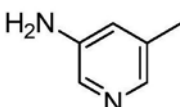
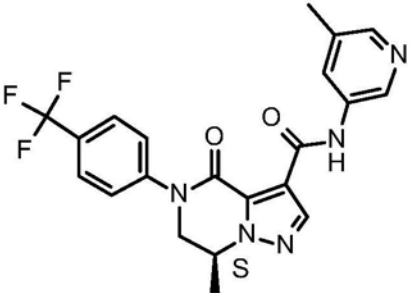
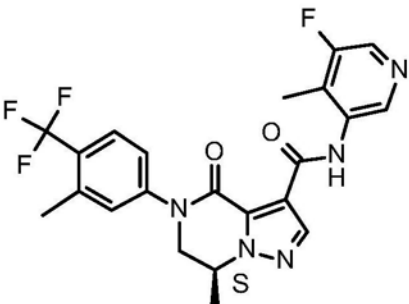
温下搅拌1h。向在THF (49.5mL) 中的中间体I-59 (3g, 8.16mmol) 的搅拌溶液中添加所得的溶液并且将该混合物在 65℃下搅拌16h。添加更多的异丙基氯化镁氯化锂复合物溶液 (1.3M 在THF 中, 6.3mL, 8.16mmol) 并且将混合物在70℃下搅拌1h。添加水并且将该混合物用 EtOAc萃取。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中, 0/100至100/0) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱 (二氧化硅; MeOH于DCM中, 0/100至10/90) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。将该残余物与DIPE研磨, 以给出呈白色固体的化合物编号 36的最终化合物 (2g, 57%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δppm 1.76 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.58 (s, 3H) 4.01 (dd, J=13.0, 7.2Hz, 1H) 4.30 (dd, J=13.0, 4.3Hz, 1H) 4.79-4.87 (m, 1H) 7.25 (dd, J=8.1, 4.6Hz, 1H) 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.24 (dt, J=8.4, 1.4Hz, 1H) 8.32 (dd, J=4.6, 0.9Hz, 1H) 8.34 (s, 1H) 8.81 (d, J=2.3Hz, 1H) 12.05 (br.s., 1H)。

[0712] 还可遵循与针对E-8所描述的程序类似的程序, 合成以下化合物:

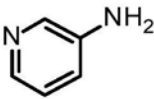
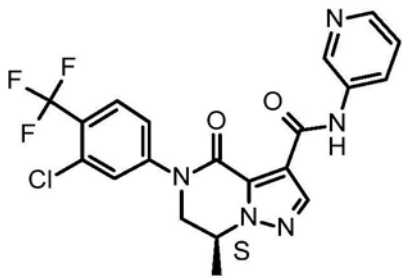
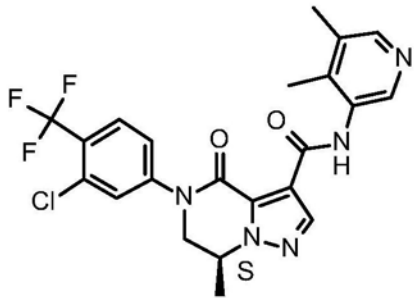
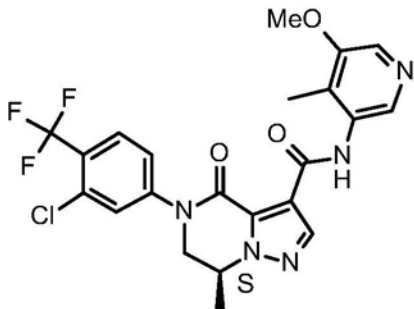
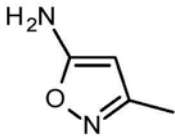
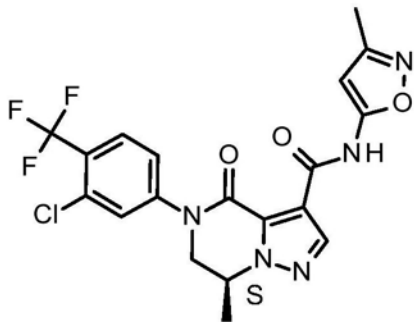
[0713]

中间体	试剂	最终化合物
I-61		 <p>化合物编号 104</p>

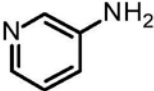
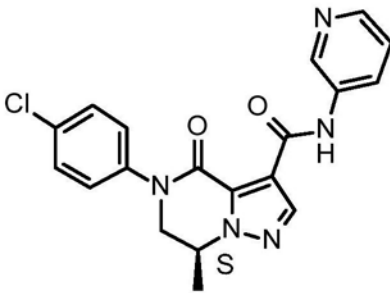
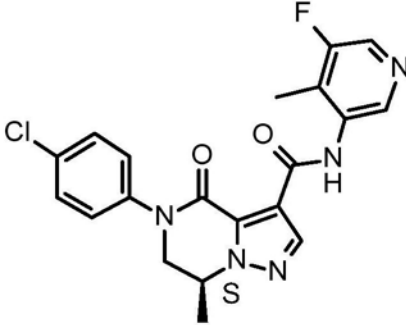
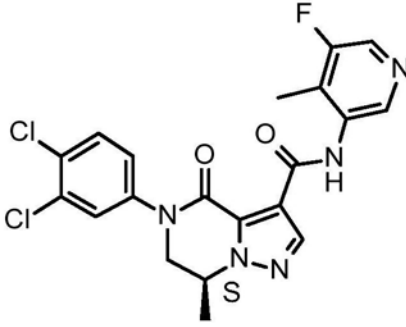
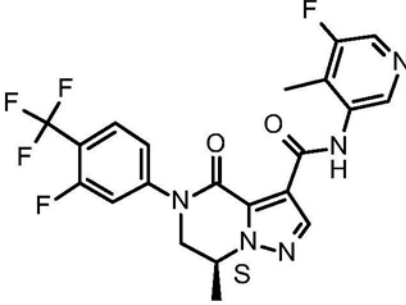
[0714]

中间体	试剂	最终化合物
I-61		 化合物编号 123
I-61	I-93	 化合物编号 124
I-61		 化合物编号 8
I-59	I-93	 化合物编号 125

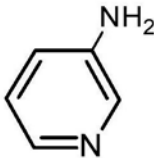
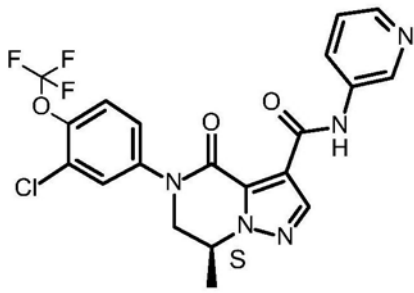
[0715]

中间体	试剂	最终化合物
I-58		 化合物编号 47
I-58	I-94	 化合物编号 126
I-58	I-95	 化合物编号 127
I-58		 化合物编号 128

[0716]

中间体	试剂	最终化合物
I-64		 化合物编号 41
I-64	I-93	 化合物编号 129
I-60	I-93	 化合物编号 130
I-57	I-93	 化合物编号 131

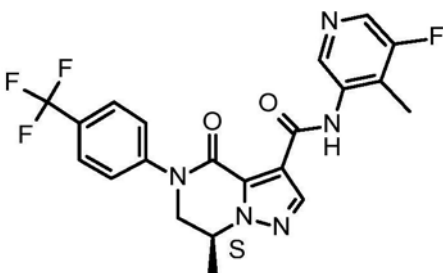
[0717]

中间体	试剂	最终化合物
I-94		 化合物编号 152

[0718] 实例9 (E-9)

[0719] (7S)-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号124)

[0720]



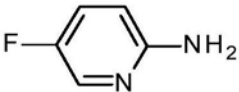
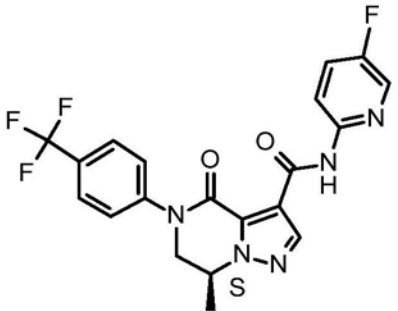
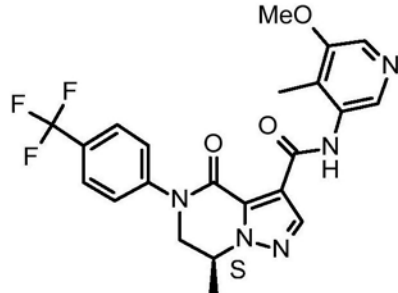
[0721] 在0℃下,向在THF (5mL) 中的中间体I-93 (75mg,0.598mmol) 的搅拌溶液中添加双(三甲硅)酰胺化锂 (1M于THF中,0.653mL,0.653 mmol)。将该混合物在0℃下搅拌30min,然后将其冷却至-10℃并且添加在 THF (3mL) 中的中间体I-61 (200mg,0.544mmol)。将该混合物在-10℃下搅拌1h。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅; EtOAc于DCM中,0/100至20/80以及然后在MeOH中的7N氨溶液于DCM中 10/90) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。与DIPE研磨残余物以产出呈淡澄色固体的化合物编号124的最终化合物 (76mg, 31%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 1.78 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.25 (d, J=1.4 Hz, 3H) 4.05 (dd, J=12.9, 7.4Hz, 1H) 4.34 (dd, J=12.9, 4.2Hz, 1H) 4.82-4.90 (m, 1H) 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.22 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 11.56 (br.s, 1H)。

[0722] 还可遵循与针对E-9所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

[0723]

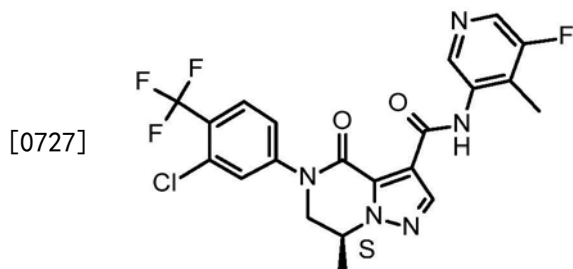
中间体	试剂	最终化合物
-----	----	-------

[0724]

<p>I-61</p>		 <p>化合物编号 104</p>
<p>I-61</p>	<p>I-95</p>	 <p>化合物编号 132</p>

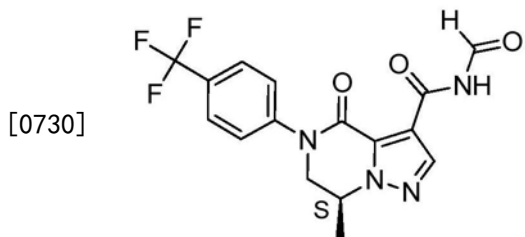
[0725] 实例10 (E-10)

[0726] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(5-氟-4-甲基-3-吡啶基)-7-甲基-4-氧-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号133)



[0728] 在氮气下,向溴化乙基镁(1M在THF中,0.448mL,0.448mmol)的搅拌溶液添加在THF(1mL)中的中间体I-93(56mg,0.448mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h。向在THF(0.84mL)中的中间体I-58(150mg,0.373 mmol)的搅拌溶液添加所得到的溶液并且将该混合物在室温下搅拌18h。添加水并且将该混合物用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc于DCM中,0/100 至20/80以及然后在MeOH中的7N氨溶液于DCM中10/90)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。与DIPE研磨剩余物以产出呈灰白色固体的化合物编号133的最终化合物(65mg,36%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δppm 1.78(d, J=6.4Hz, 3H) 2.27(d, J=1.4Hz, 3H) 4.05(dd, J=12.7, 7.5 Hz, 1H) 4.32(dd, J=12.9, 4.2Hz, 1H) 4.86(quind, J=6.9, 4.3Hz, 1H) 7.43(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H) 7.59(d, J=2.0Hz, 1H) 7.83(d, J=8.4Hz, 1H) 8.23(br. s., 1H) 8.37(s, 1H) 8.95(br. s., 1H) 11.44(s, 1H)。

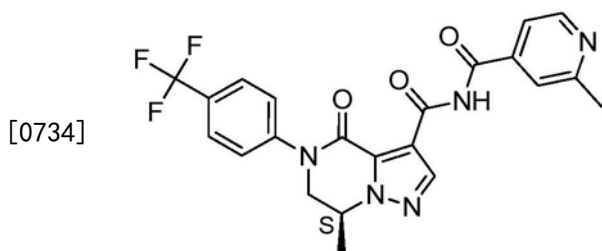
[0729] 实例11 (E-11)



[0731] 在室温下,向在DCM (0.568mL) 中的中间体I-69或化合物编号73 (30mg, 0.0887mmol) 的溶液添加N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (15.315 μ L, 0.115mmol)。然后添加 5 Å 的分子筛粉 (50mg) 并且在微波辐射下,将混合物在70℃下搅拌40min。通过硅藻土衬垫过滤该混合物并且用DCM 进行洗涤。在真空中除去溶剂并且通过快速柱色谱 (EtOAc于DCM 中,梯度从0:100至50:50) 纯化残余物。收集所希望的级分并且在真空中进行浓缩,以产生呈白色固体的化合物编号134的最终化合物 (19g, 58.49%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 (d, J=6.6Hz, 3H) 4.04 (dd, J=13.0, 7.5Hz, 1 H) 4.32 (dd, J=13.0, 4.3Hz, 1H) 4.85 (quind, J=6.8, 4.3Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.34 (s, 1H) 9.34 (d, J=9.2Hz, 1H) 12.35 (br.d, J=8.4Hz, 1H)。

[0732] 实例12 (E-12)

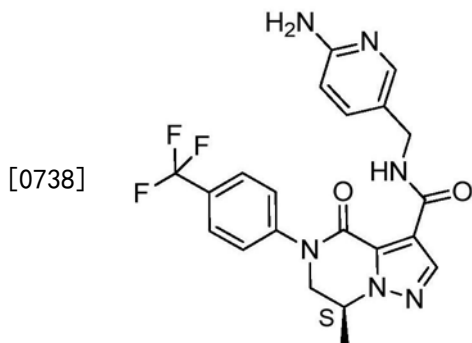
[0733] (7S)-7-甲基-N-(2-甲基吡啶-4-羰基)-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号135)



[0735] 在氮气下,向在吡啶 (414 μ L) 中的中间体I-69 (174mg, 0.514 mmol) 的搅拌混合物中添加2-甲基-4-吡啶碳酰氯 (80mg, 0.514mmol)。将该混合物在50℃下搅拌2h。在真空中浓缩溶剂并且通过快速柱色谱 (二氧化硅, 在MeOH中的7N氨溶液于DCM中0:100至4:96) 纯化粗产物,以产生无色油,该无色油通过RP HPLC (固定相:C18XBridge 30x 100mm 5 μ m;流动相:梯度从在水中的67%0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9的溶液,33%MeCN 至在水中的50%0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9的溶液,50%MeCN) 进一步纯化以产生化合物编号135的最终化合物 (11mg, 5%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 (d, J=6.6Hz, 3H) 2.55 (s, 3H) 4.09 (dd, J=13.0, 7.5Hz, 1H) 4.36 (dd, J=13.0, 4.3Hz, 1H) 4.86 (quind, J=6.9, 4.2Hz, 1H) 7.56 (br.d, J=8.4Hz, 2H) 7.60 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H) 7.71 (br.s, 1H) 7.79 (br.d, J=8.4Hz, 2H) 8.36 (s, 1H) 8.60 (d, J=5.2Hz, 1H) 13.12 (br.s, 1H)。

[0736] 实例13 (E-13)

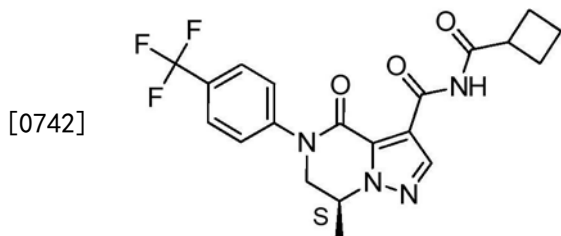
[0737] (7S)-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号136)



[0739] 将在EtOH(2mL)和水(1mL)中的中间体I-89(75mg,0.144 mmol)、盐酸羟胺(50mg,0.72mmol)和Et₃N(20μL,0.144mmol)的混合物在回流下搅拌20h。添加盐酸羟胺(50mg,0.72mmol)和Et₃N(20 μL,0.144mmol)。将该混合物回流另外12h,然后冷却。将冷却的溶液用HCl淬灭,用Et₂O洗涤,并且用2M NaOH将pH调整至9-10。将产生的混合物用DCM萃取数次。将合并的有机相干燥(MgSO₄)并且在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;DCM-MeOH 9/1在DCM中5/100至70/30)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂。与DIPE研磨产物以产出呈白色固体的化合物编号136的最终化合物(43mg,66%)。¹H NMR(300 MHz,CDCl₃) δppm 1.65(d,J=6.6Hz,3H) 3.89(dd,J=12.8,7.1Hz,1H) 4.20(dd,J=12.8,4.3Hz,1H) 4.31(br.s.,2H) 4.36(d,J=5.8Hz,2H) 4.65-4.78(m,1H) 6.36(d,J=8.4Hz,1H) 7.37-7.45(m,3H) 7.68(br.d,J=8.4Hz,2H) 7.94(d,J=1.5Hz,1H) 8.20(s,1H) 9.99(br.t,J=5.1,5.1Hz,1H)。

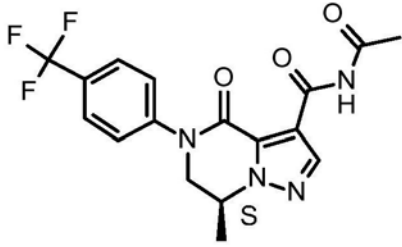
[0740] 实例14(E-14)

[0741] (7S)-N-(环丁烷羰基)-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号137)



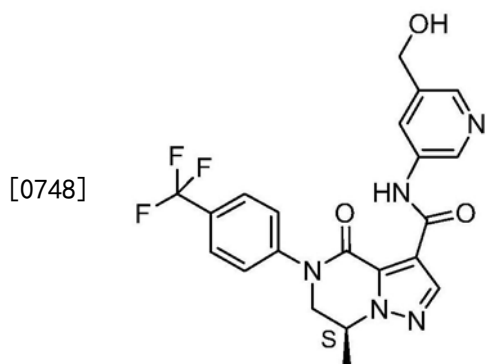
[0743] 在室温下,向在氟苯(2.5mL)和DMSO(100μL)中的中间体I-90(100mg,0.246mmol)的搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(167mg,0.394 mmol)。在密封试管中,将该产生的混合物在85℃下搅拌1h。允许将化合物达到至室温并且然后将其在EtOAc和Na₂S₂O₃水性溶液之间进行分配。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中10:90)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂,以给出残余物,该残余物通过RP HPLC(固定相:C18 XBridge 30x 100mm 5μm,流动相:梯度从在水中的54%0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9的溶液,46%MeCN至在水中64%0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9的溶液,36% MeCN)进一步纯化,以产生化合物编号137的最终化合物(45mg,43%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δppm 1.74(d,J=6.4Hz,3H) 1.81-1.90(m,1H) 1.91-2.02(m,1H) 2.18-2.28(m,2H) 2.29-2.39(m,2H) 3.66(quin,J=8.5Hz,1H) 4.02(dd,J=13.0,7.2Hz,1H) 4.31(dd,J=13.0,4.3Hz,1H) 4.78-4.86(m,1H) 7.52(d,J=8.1Hz,2H) 7.76(d,J=8.4Hz,2H) 8.28(s,1H) 12.18(br.s.,1H)。

[0744] 还可遵循与针对E-14所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

中间体	最终化合物
<p>[0745]</p> <p style="text-align: center;">I-91</p>	 <p style="text-align: center;">化合物编号 138</p>

[0746] 实例15 (E-15)

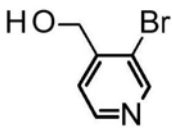
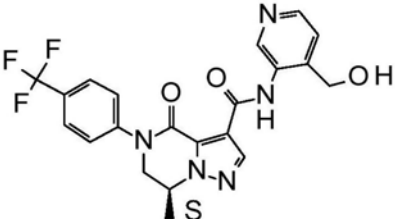
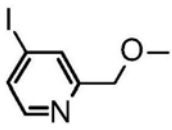
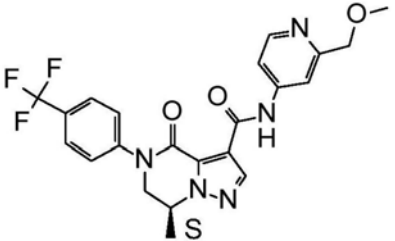
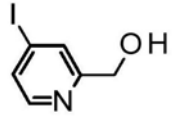
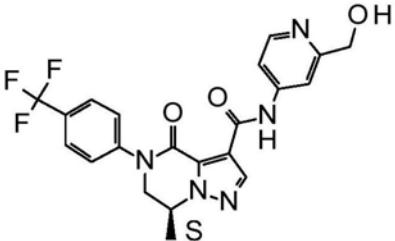
[0747] (7S)-N-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-7-甲基-4-氧-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(化合物编号148)



[0749] 向在1,4-二噁烷(8.1mL)中的中间体I-69(202.6mg,0.599mmol)、杂芳基-卤化物[37669-64-0](201.7mg,0.898mmol)和K₃PO₄(381.4mg,1.797mmol)的搅拌悬浮液中添加碘化铜(I)(45.6mg,0.240mmol)。将该混合物用氮气冲洗几分钟并且然后添加(+/-)-反式-1,2-环己二胺(28.8μL,0.240mmol)和TEA(0.250mL,1.797mmol)。在密封的试管中,在氮气下,将化合物在100℃下搅拌18h。然后添加更多的TEA(0.250mL,1.797mmol)并且在100℃下搅拌4h。然后用NH₄OH/盐水稀释混合物并且用EtOAc进行萃取。分离有机层并在真空中进行蒸发。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在DCM中,0/100至100/0)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。将该粗产物与DIPE研磨、过滤并干燥,以产生呈白色固体的化合物编号148的最终化合物(122mg,46%)。

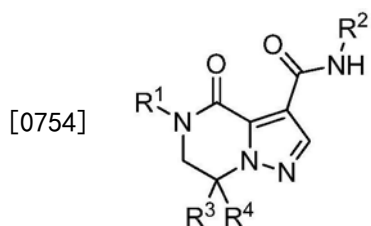
[0750] 还可遵循与针对E-15所描述的程序类似的程序,合成以下化合物:

[0751]

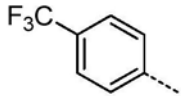
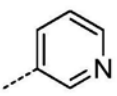
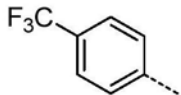
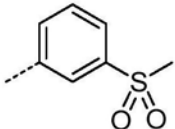
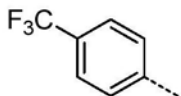
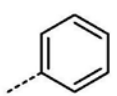
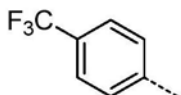
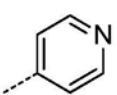
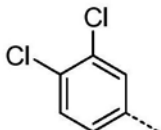
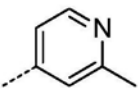
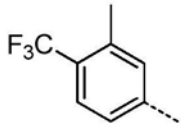
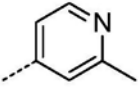
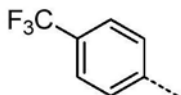
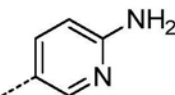
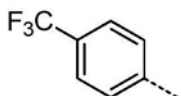
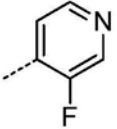
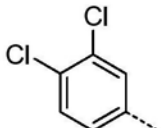
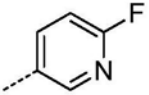
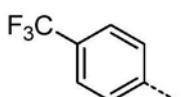
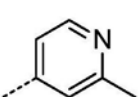
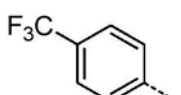
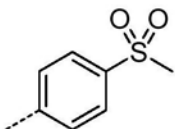
中间体	试剂	最终化合物
I-69		 化合物编号 147
I-69		 化合物编号 149
I-69		 化合物编号 150

[0752] 下表1列出了具有化学式(I)的另外的化合物。

[0753] 表1. 以下化合物的制备遵循示例于实验部分(实验编号)的方法。在实验部分中示例和描述的化合物以星号*进行标记。对于一些化合物, 尽管该化合物本身已经作为单一的立体异构体被分离并且是对映异构体纯的, 但是当绝对立体化学未确定时, 已经将立体化学构型指定为*R或*S。



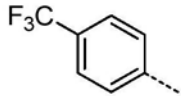
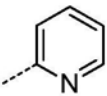
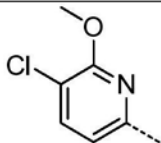
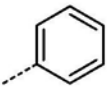
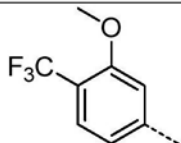
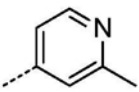
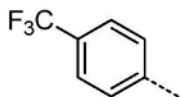
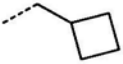
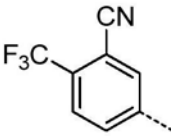
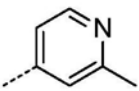
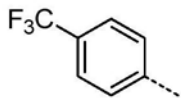
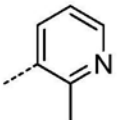
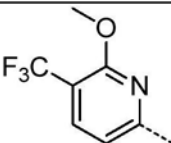
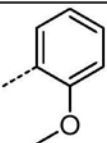
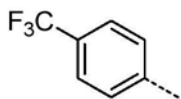
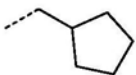
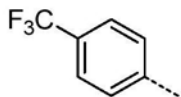

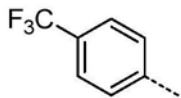
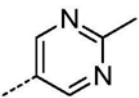
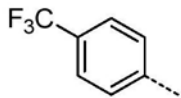

[0755]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
1			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
2			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
57			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
3			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
85			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
86			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
19			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
4			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
56			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
5			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
6			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

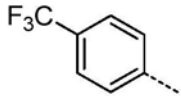
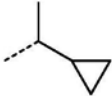
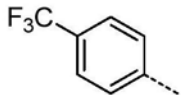
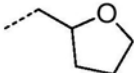
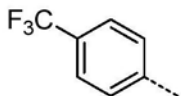
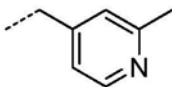
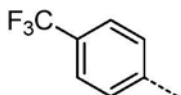
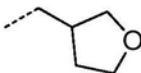
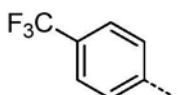
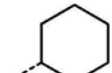
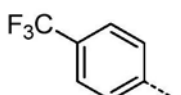
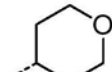
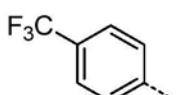
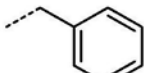
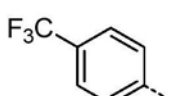

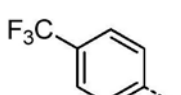
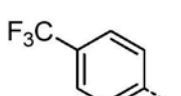
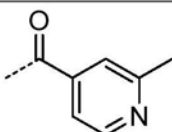
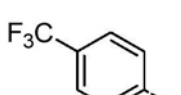
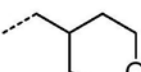
[0756]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
87			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
23			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
120			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
7			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
144			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
55			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
8			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
119			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
88			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
121			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
89			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

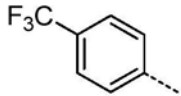
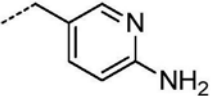
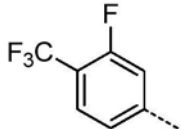
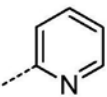
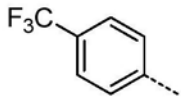
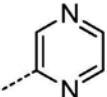
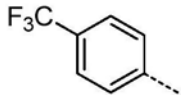
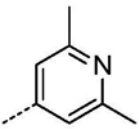
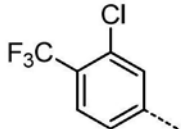
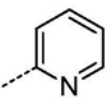
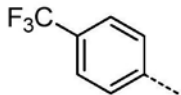
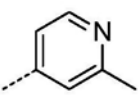
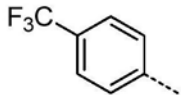
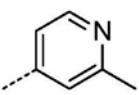
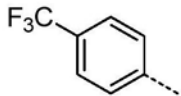

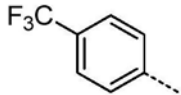

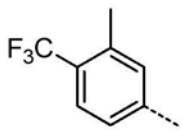
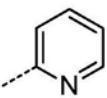
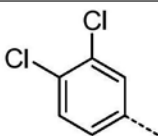
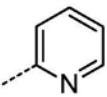
[0757]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
9			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
83			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
90			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
58			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
91			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
10			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
122			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
59			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
60			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
99			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
134			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

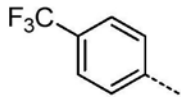
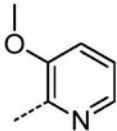
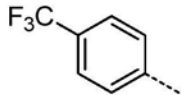
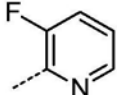
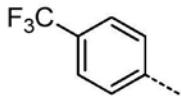
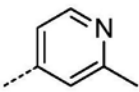
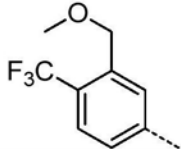
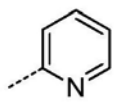
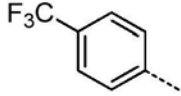
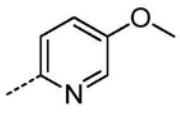
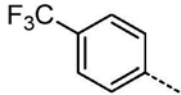
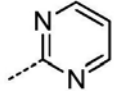
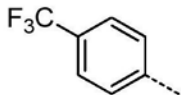
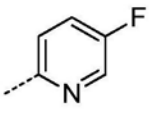
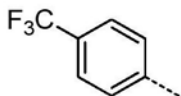

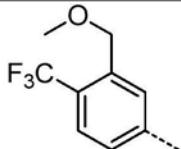
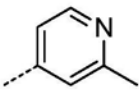
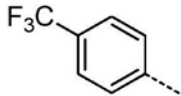
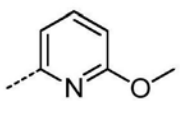
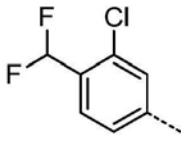
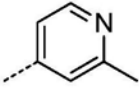
[0758]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
61			>CH(CH ₃) (*S)	
62			>CH(CH ₃) (S)	
63			>CH(CH ₃) (S)	
64			>CH(CH ₃) (S)	
65			>CH(CH ₃) (S)	
66			>CH(CH ₃) (S)	
67			>CH(CH ₃) (S)	
68			>CH(CH ₃) (S)	
69		-CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
135			>CH(CH ₃) (S)	
70			>CH(CH ₃) (S)	

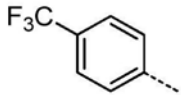
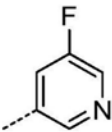
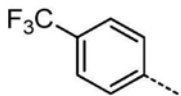
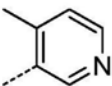
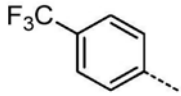

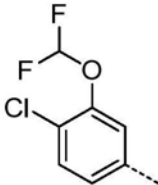
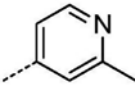
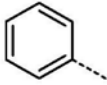
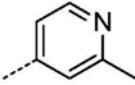
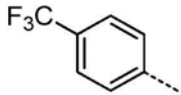
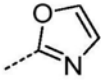
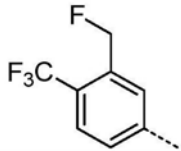
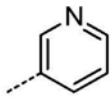
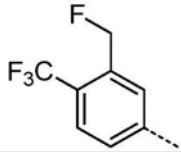
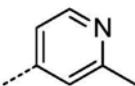
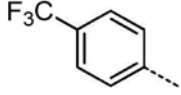
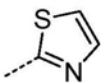
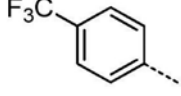
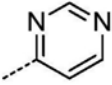
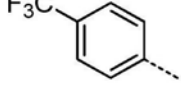
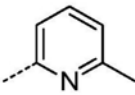
[0759]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
136			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
20			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
100			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
101			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
46			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
94			>CH(CH ₂ OCH ₃) (* <i>S</i>)	
93			>CH(CH ₂ OCH ₃) (* <i>R</i>)	
71			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
72			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
35			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
25			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

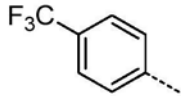
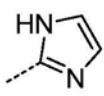
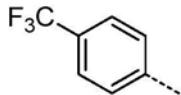
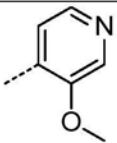
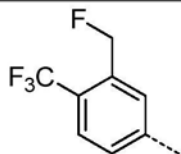
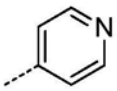
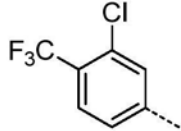
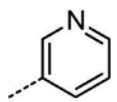
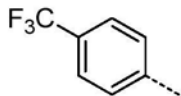
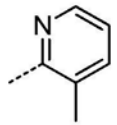
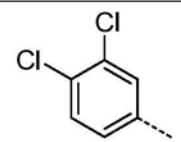
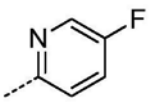
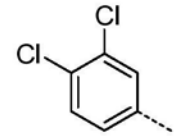
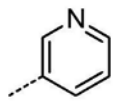
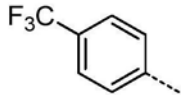
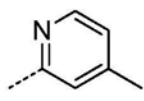
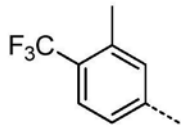
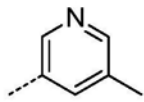
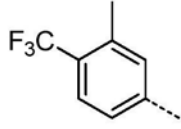
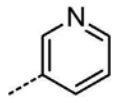
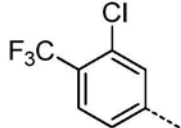
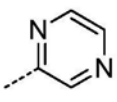
[0760]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
11			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
12			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
12a				.HCl
92			>CH(CH ₂ OCH ₃)	
31			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
102			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
103			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
104			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
137			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
95			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
105			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
96			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

[0761]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
13			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
13a				.HCl
14			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
138			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
84			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
97			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
139			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
53			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
54			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
140			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
141			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
17			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

[0762]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
142			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
16			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
52			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
47			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
15			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
98			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
26			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
18			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
37			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
36			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
106			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

[0763]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
112			>CH(CH ₃) (S)	
109			>CH(CH ₃) (S)	
124			>CH(CH ₃) (S)	
133			>CH(CH ₃) (S)	
116			>CH(CH ₃) (S)	
118			>CH(CH ₃) (S)	
107			>CH(CH ₃) (S)	
108			>CH(CH ₃) (S)	
126			>CH(CH ₃) (S)	
132			>CH(CH ₃) (S)	
127			>CH(CH ₃) (S)	

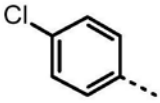
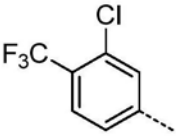
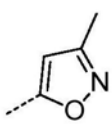
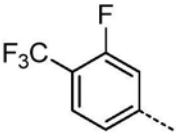
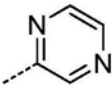
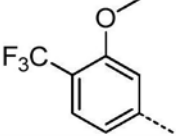
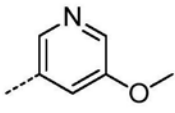
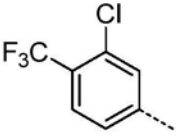
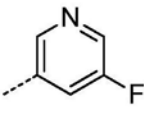
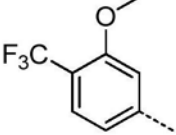
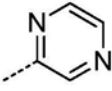
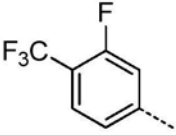
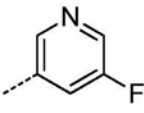
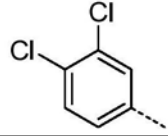
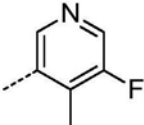
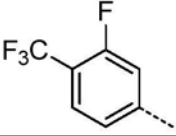
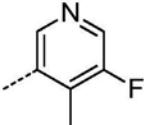
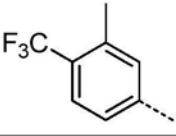
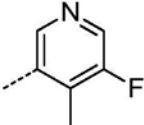
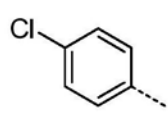
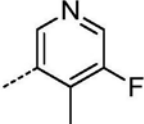
[0764]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
111			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
110			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
28			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
39			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
40			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
41			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
21			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
81			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
29			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
38			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
32			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

[0765]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
117			>CH(CH ₃) (S)	
27			>CH(CH ₃) (S)	
78			>CH(CH ₃) (S)	
30			>CH(CH ₃) (S)	
33			>CH(CH ₃) (S)	
73		-H	>CH(CH ₃) (S)	
75		-H	>CH(CH ₃) (S)	
74		-H	>CH(CH ₃) (S)	
76		-H	>CH(CH ₃) (S)	
80		-H	>CH(CH ₃) (S)	
77		-H	>CH(CH ₃) (S)	

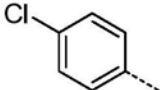
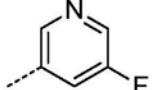
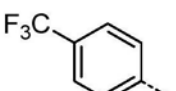
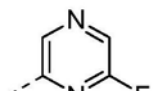
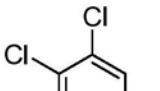
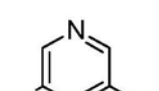
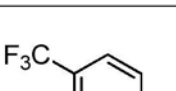
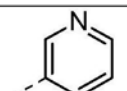
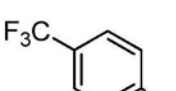
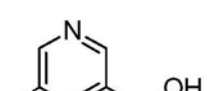
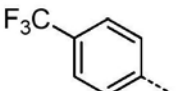
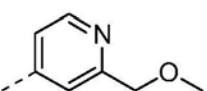
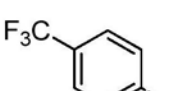
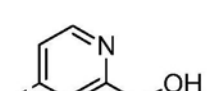
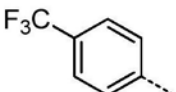
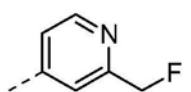
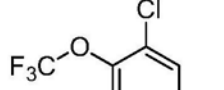
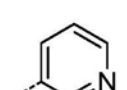
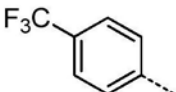
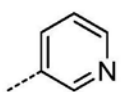
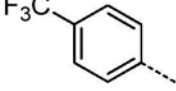
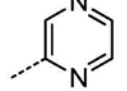
[0766]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
82		-H	>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
128			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
113			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
34			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
50			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
115			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
24			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
130			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
131			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
125			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
129			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	

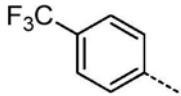
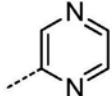
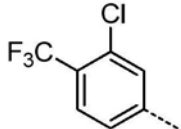
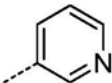
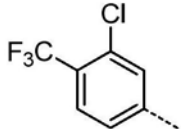
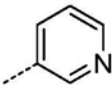
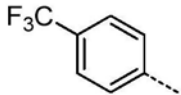
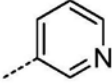
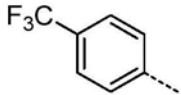
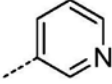
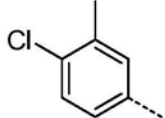
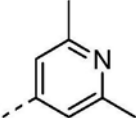
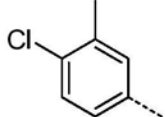
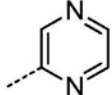
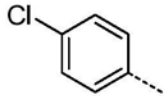
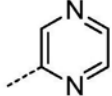
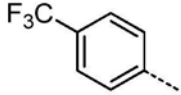
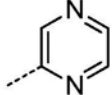
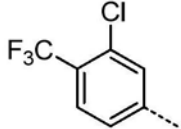
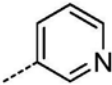
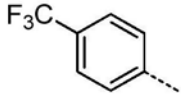
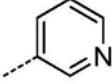
[0767]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
79			>CH(CH ₃) (S)	
143			>CH(CH ₃) (S)	
22			>CH(CH ₃) (S)	
51			>CH(CH ₃) (S)	
123			>CH(CH ₃) (S)	
43			>CH(CH ₃) (S)	
114			>CH(CH ₃) (S)	
49			>CH(CH ₃) (S)	.HCl
44			>CH(CH ₃) (S)	
45			>CH(CH ₃) (S)	
48			>CH(CH ₃) (S)	

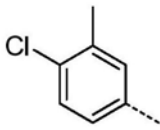
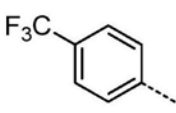
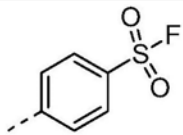
[0768]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
42			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
145			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
146			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
147			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
148			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
149			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
150			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
151			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
152			>CH(CH ₃) (<i>S</i>)	
153			>CH ₂	
154			>CH(CH ₂ OCH ₃) (* <i>S</i>)	

[0769]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
155			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
156			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
157			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
158			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
159			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
160			>CH(CH ₃) (S)	
161			>CH(CH ₃) (S)	
162			>CH(CH ₃) (S)	
163			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
164			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
165			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	

[0770]

化合物 编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	盐形式
166		-H	>CH(CH ₃) (S)	
167			>CH(CH ₃) (S)	

[0771] 如在此提供的化合物中的盐化学计量或酸含量的值是以实验方式获得的那些并且当使用不同分析方法时可能不同。通过¹H NMR综合分析和/或元素分析确定在此报道的盐酸的含量。

[0772] 分析部分

[0773] 熔点

[0774] 值是峰值,并且获得的值具有与这个分析方法通常相关的实验不确定性。

[0775] DSC823e (A):对于多种化合物,用DSC823e (梅特勒-托利多) 装置来确定熔点(m.p.)。使用10°C/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是 300°C。记录峰值。

[0776] 梅特勒-托利多MP50 (B):对于多种化合物,在梅特勒-托利多MP50 上在开管毛细管中确定熔点。使用10°C/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是300°C。从数字显示器读取熔点数据并且从视频记录系统进行检查。

[0777] LCMS

[0778] 通用程序

[0779] 使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱 (HPLC) 测量。如果必要的话,包括另外的检测器 (参见以下的方法表格)。

[0780] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、停留时间等) 以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子和/或精确质量单一同位素分子量的离子在技术人员知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[0781] 通过实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报道的分子离子对应于 [M+H]⁺ (质子化的分子)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl) 来说,记录的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[0782] 表2.LC-MS方法 (以mL/min表示流量;以°C表示柱温度 (T);以分钟表示运行时间)。

[0783]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温 度	运行 时间
1	沃特斯: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	沃特斯: CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
2	沃特斯: Acquity® Iclass -DAD / Xevo G2-S QTOF	沃特斯: CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
3	沃特斯: Acquity® Iclass UPLC® - DAD/SQD	沃特斯: CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
4	安捷伦 1100 - DAD-MSD G1956A	YMC-装 (YMC- pack) ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 μm)	A: 在 H ₂ O 中的 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	在 4.8 min 内从 95% A 至 5% A, 保持 1.0 min, 在 0.2 min 内至 95% A。	2.6 ----- 35	6.0

[0784]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温 度	运行 时间
5	沃特斯: Acquity UPLC® - DAD / Quattro Micro™	沃特斯: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2% A 持续 0.49 min, 2.18 min 后至 10.5% A, 保持 1.94 min, 0.73 min 后回 到 84.2% A, 保持 0.73 min	0.343 ----- 40	6.2
6	安捷伦 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-装 (YMC- pack) ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 μm)	A: 在 H ₂ O 中的 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	ISET 2V1.0 仿真安捷 伦泵 G1312A V1.0 在 4.8 min 内从 94.51% A 至 5% A, 保持 1.0 min, 在 0.2 min 内 至 95% A。	2.6 ----- 35	6.0
7	沃特斯: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	沃特斯: CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 1.2 min 后至 40% A, 0.6 min 后 至 5% A, 保持 0.2 min	1 ----- 50	2

[0785]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温 度	运行 时间
8	安捷伦: HP1100- DAD, MSD G1956B	安捷伦: 伊 柯丽斯加 C18 (3.5 μm, 2.1 x 30 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95% A 持 续 0.2 min, 2.8 min 后至 0% A, 保 持 0.15 min, 0.15 min 后回 到 95% A, 保持 1.7 min	1 ----- 60	5
9	沃特斯: Acquity® IClass UPLC®- DAD/Xevo G2-S QTOF	沃特斯: CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5

[0786] 表3. 分析数据-熔点 (M.p.) 和LCMS: [M+H]⁺意指该化合物的游离碱的质子化质量, R_t意指保留时间 (以min计), 方法是指用于LCMS的方法。对于一些化合物, 确定准确质量。

[0787]

化合物 编号	熔点 (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 方法
1	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.15	2
2	217.7 (B)	493	3.60	4
57	n.d.	415	4.02	6
3	160.2 (B)	416	2.31	4
85	204.8 (B)	431	2.40	6
86	121.8 (B)	444	2.52	6
19	181.5 (B)	431	2.25	6
4	189.0 (B)	434	3.38	4
56	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.51	1
5	215.0 (B)	430	2.34	6
6	198.2 (B)	493	3.59	4
87	166.4 (B)	448	2.38	4

[0788]

化合物 编号	熔点 (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 方法
23	225.0 (B)	448	2.68	4
120	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	3.08	8
7	185.3 (B)	433	3.90	6
144	197.8 (B)	446	3.31	4
55	n.d.	434	2.37	1
8	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.31	2
119	194.51 (A)	476	2.95	2
88	244.9 (B)	431	2.27	4
121	212.39 (A)	476	3	2
89	171.4 (B)	396	2.20	6
9	246.7 (B)	416	3.41	6
83	203.08 (A)	412	2.7	1
90	176.4 (B)	460	2.43	4
58	204.6 (B)	407	3.66	6
91	224.9 (B)	455	2.29	4
10	171.6 (B)	430	2.53	4
122	192.95 (A)	476	2.91	2
59	159.8 (B)	421	3.89	6
60	161.4 (B)	393	3.45	6
99	223.3 (B)	431	3.16	6
134	n.d.	367	1.93	1
61	186.7 (B)	407	3.77	4
62	231.4 (B)	423	3.36	4
63	148.8 (B)	444	2.19	6
64	68.3 (B)	423	3.23	4
65	209.8 (B)	421	4.00	6
66	n.d.	423	3.20	6
67	n.d.	429	3.81	6
68	n.d.	395	3.82	6
69	n.d.	353	3.15	6
135	n.d.	458	1.97	1
70	128.8 (B)	437	3.33	4
136	104.2 (B)	445	2.15	6
20	199.2 (B)	434	3.69	4
100	225 (B)	417	3.50	4
101	214.9 (B)	444	2.41	4
46	223 (B)	450	3.84	4
94	n.d.	460	2.82	5
93	n.d.	460	2.82	5
71	208.2 (B)	393	3.65	4
72	108.6(B)	395	3.02	4
35	227.3 (B)	430	3.79	4

[0789]

化合物 编号	熔点 (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 方法
25	258.4 (B)	416	3.69	4
11	164.7 (B)	446	2.62	4
12	n.d.	434	3.39	4
92	> 300	460	2.35	4
31	160.4 (B)	460	3.68	4
102	n.d.	446	3.72	4
103	248.3 (B)	417	3.11	4
104	184.48 (A)	434.1237 (-0.3mDa)	2.63	2
137	237.74 (A)	421.1492 (+0.5mDa)	2.41	2
95	n.d.	474	2.42	4
105	n.d.	446	3.98	4
96	175.2 (B)	446	2.25	6
13	196.7 (B)	434	3.70	4
13a	146.4 (B)	434	3.70	4
14	249.5 (B)	430	2.44	6
138	212.65 (A)	381.1179 (+0.5 mDa)	1.91	2
84	196.7 (B)	462	2.41	4
97	94.5 (B)	362	1.98	4
139	204.9 (B)	406	3.22	4
53	145.5 (B)	448	2.89	4
54	141.3 (B)	462	2.46	4
140	246.7 (B)	422	3.69	4
141	224.9 (B)	417	3.41	4
17	211.9 (B)	430	3.73	4
142	257.9 (B)	405	2.18	4
16	200.8 (B)	446	2.46	4
52	197.4 (B)	448	2.40	4
47	120.57 和 140.43 (A) (*)	450.0959 (+1.5mDa)	2.39	2
15	136.3 (B)	430	2.62	4
98	179.56 (A)	434.0589 (+0.2 mDa)	2.72	2
26	197.4 (B)	416	2.88	4
18	n.d.	430	3.43	4
37	202.8 (B)	444	2.99	4
36	156.85 (A)	430.1508 (+1.7mDa)	2.32	2
106	n.d.	451.0906 (+0.9mDa)	2.44	2
112	n.d.	431.1448 (+0.5mDa)	2.41	2
109	153.31 (A)	464.1101 (0.0mDa)	2.5	2
124	194.50 (A)	448	2.39	3
133	167.78 (A)	482	2.62	3
116	213.63 (A)	417	2.24	3

[0790]

化合物 编号	熔点 (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 方法
118	201.71 (A)	444	2.39	3
107	189.26 A	478	2.5	3
108	212.88 (A)	468	2.76	3
126	229.17 (A)	478	2.5	3
132	224.82 (A)	460.1598 (+0.2mDa)	2.35	2
127	185.94 (A)	494.1207 (0.0mDa)	2.55	2
111	161.92 (A)	458.1803 (-0.1mDa)	2.53	2
110	221.63 (A)	448.1395 (-0.1mDa)	2.78	2
28	233.4 (B)	430	2.87	4
39	144.6 (B)	448	3.90	4
40	194.8 (B)	460	3.45	4
41	180.0 (B)	382	2.56	4
21	179.0 (B)	434	2.94	4
81	186.35 (A)	466.1309 (+0.6mDa)	2.53	2
29	210.8 (B)	447	3.34	4
38	186.5 (B)	444	2.70	4
32	243.4 (B)	460	2.66	4
117	259.0 (B)	464	3.72	4
27	174.0 (B)	434	3.80	4
78	183.36 (A)	452.1147 (+0.1mDa)	2.69	2
30	225.0 (B)	430	2.60	4
33	216.6	460	2.87	4
73	275 (B)	339	2.92	4
75	n.d.	353.1225 (0.0mDa)	1.87	2
74	n.d.	373.0685 (+0.6mDa)	1.94	2
76	n.d.	339	1.01	7
80	233.33 (A)	369	1.72	3
77	261.95 (A)	415.1032 (+0.3mDa) [M+CH ₃ COO] ⁻ (**)	1.79	2
82	n.d.	305	2.67	4
128	213.44 (A)	454	2.55	3
113	181.5 (B)	435	3.559	4
34	191.5 (B)	476	3.317	4
50	168.1 (B)	468	3.91	4
115	193.3(B)	447	3.519	4
24	204.0(B)	452	3.766	4
130	211.11 (A)	448.0744 (+0.1mDa)	2.66	2
131	186.35 (A)	466.1309 (+0.6mDa)	2.53	2
125	156.83 (A)	462.1553 (0.0mDa)	2.66	2
129	189.99 (A)	414.1133 (0.0mDa)	2.34	2
79	182.00 (A)	428.1291 (+0.2mDa)	2.56	2
143	201.6 (B)	474	2.59	4

[0791]

化合物 编号	熔点 (°C)	$[M+H]^+$	R_f	LCMS 方法
22	246.7 (B)	448	2.92	4
51	214.9 (B)	480	3.52	4
123	251.93 (A)	431	2.3	3
43	223.3 (B)	396	2.43	4
114	175.3 (B)	462	2.61	4
49	252.5 (B)	464	2.82	4
44	210.9 (B)	410	2.63	4
45	165.9 (B)	414	3.79	4
48	216.6 (B)	464	3.08	4
42	186.5 (B)	400	3.54	4
145	209.5 (A)	435.1194 (+0.2mDa)	2.52	2
146	172.9 (A)	435.0545 (+0.6mDa)	2.59	2
147	212.57 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	1.75	2
148	150.83 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	1.83	2
149	121.94 (A)	460.1600 (+0.4mDa)	2.27	2
150	169.28 (A)	446.1437 (-0.3mDa)	1.91	2
151	152.64 (A)(*)	448.1402 (+0.6mDa)	2.35	2
152	145.36 (A)	466.0898 (+0.4mDa)	2.43	2
153	229.9 (B)	402	2.56	4
154	184.10 (A)	447.1393 (+0.1mDa)	2.23	2
155	184.37 (A)	447.1398 (+0.6mDa)	2.23	2
156	105.42 (A)	480.1048 (-0.2mDa)	2.41	2
157	n.d.	480.1054 (+0.4mDa)	2.41	2
158	n.d.	446	1.2	7
159	n.d.	446	2.15	1
160	178.1 (B)	424	2.53	4
161	233.4 (B)	397	3.54	4
162	250.1 (B)	383	3.31	4
163	n.d.	447	3.48	4
164	n.d.	480.1063 (+1.3mDa)	2.41	2
165	n.d.	446.1436 (-0.4mDa)	2.18	2
166	n.d.	319	2.93	4
167	205.04 (A) (*)	495.0746 (-0.4mDa) [M-H] (***)	2.98	9

[0792] n.d. = 未确定

[0793] (*) 检测多种晶型。与主/最高峰相关的MP

[0794] (**) 化合物不是直接可电离的。指定该加合物的类型： $[M+CH_3COO]^-$ 。[0795] (***) 报道的分子离子对应于 $[M-H]^-$ (质子化的分子)。

[0796] 旋光度

[0797] 在具有钠灯的Perkin-Elmer341旋光计上测量旋光度并且记录如下： $[\alpha]^\circ$ (λ , c g/100ml, 溶剂, T°C)。[0798] $[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: 其中l是以dm计的路径长度并且c是针对在温度 T (°C) 和波长 λ (以nm计) 下的样品的以g/100ml计的浓度。如果使用的光波长是589nm (钠D线), 那么

可以改为使用符号D。始终应给出旋转符号(+或-)。当使用这一等式时,常常在旋转后的括号中提供浓度和溶剂。使用度报道旋转并且浓度不带单位的给出(将其假定为g/100ml)。

[0799] 表4. 旋光度数据。

[0800]

化合物 编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v%	溶剂	温度 (°C)
128	+11.4	589	0.47	DMF	20
80	+16.2	589	0.57	DMF	20
125	+8.6	589	0.53	DMF	20
130	+10.5	589	0.59	DMF	20
79	+8.4	589	0.62	DMF	20
123	+9.4	589	1	DMF	20
55	+12.0	589	0.59	DMF	20
5	+8.4	589	0.66	DMF	20
56	+9.2	589	0.45	DMF	20
122	-1.0	589	0.5	DMF	20
119	+3.6	589	0.58	DMF	20
83	-1.1	589	0.49	DMF	20
104	+10.5	589	0.57	DMF	20
138	+12.6	589	0.42	DMF	20
47	+8.9	589	0.83	DMF	20
98	+7.2	589	0.53	DMF	20
36	+5.9	589	0.65	DMF	20
124	+7.9	589	0.58	DMF	20
133	+8.4	589	0.5	DMF	20
116	+6.3	589	0.57	DMF	20
126	+9.1	589	0.66	DMF	20
132	+7.2	589	0.53	DMF	20
127	+6.4	589	0.5	DMF	20
81	+9.4	589	0.55	DMF	20
129	+10.6	589	0.51	DMF	20

[0801]

化合物 编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v%	溶剂	温度 (°C)
118	+7.2	589	0.55	DMF	20
78	+10.5	589	0.51	DMF	20
77	+18.1	589	0.57	DMF	20
145	+37.8	589	0.55	DMF	20
146	+35.2	589	0.55	DMF	20
147	+4.6	589	0.50	DMF	20
148	+8.5	589	0.56	DMF	20
149	+9.8	589	1.10	DMF	20
150	+9.7	589	0.52	DMF	20
151	+10.4	589	0.53	DMF	20
152	+9.1	589	0.58	DMF	20
154	-25.4	589	0.49	DMF	20
155	+26.8	589	0.49	DMF	20
156	-32.7	589	0.51	DMF	20
157	+27.6	589	0.49	DMF	20
158	-23.9	589	1.30	DMF	20
159	+25.5	589	0.96	DMF	20
167	-22.5	589	0.50	DMF	20

[0802] SFC-MS

[0803] 通用程序

[0804] 使用来自伯格仪器公司 (Berger instrument) 的分析系统进行SFC测量,该系统包括一个用于递送二氧化碳 (CO₂) 和改性剂的FCM-1200二元泵流体控制模块、一个CTC分析自动液体取样器、一个用于将柱从室温加热至80℃的TCM-20000热控制模块。使用配备有经得起400巴的高压流通池的一个安捷伦1100UV光电二极管阵列检测器。来自该柱的流被分流到MS光谱仪。该MS检测器被配置为具有一个气压电离源。用于沃特斯ZQ质谱分光光度计的以下电离参数是:电晕:9 μ a,源温度:140℃,锥孔:30V,探头温度 450℃,萃取器3V,脱溶剂气体400L/hr,锥孔气体70L/hr。使用氮气作为雾化器气体。用沃特斯-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统进行数据采集。

[0805] 表5. 分析的SFC-MS方法 (以mL/min表示流量;以℃表示柱温度(T);以Mpa表示压力)。

[0806]

方法	柱	流动相	流量	T	压力
1	Chiralpak IC 150 mm x 4.6 mm 大赛璐公司	CO ₂ /EtOH (0.3% IPrNH ₂) 70/30	3	35	100
2	Chiralcel OD-H 150 mm x 4.6 mm 5 μm 大赛璐公司	CO ₂ /iPrOH (0.3% IPrNH ₂) 75/25	3	35	100
3	Chiralpak IC 150 mm x 4.6 mm 5 μm 大赛璐公司	CO ₂ /EtOH (0.3% IPrNH ₂) 60/40	3	35	100

[0807] 表6. 分析性SFC数据-R_t意指保留时间(以分钟计), [M+H]⁺意指该化合物的质子化质量, 方法是指用于对映异构体纯的化合物的SFC/MS分析的方法。将测量值与混合物进行比较。

[0808]

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	UV 区%	异构体洗脱 顺序*	方法
93	2.55	460	100	A	1
94	4.8	460	100	B	1
155	2.96	447	100	A	2
154	4.07	447	100	B	2
157	2.76	480	100	A	3
156	4.85	480	100	B	3
159	2.5	446	100	A	3
158	3.6	446	100	B	3

[0809] *A表示洗脱的第一个异构体。B表示洗脱的第二个异构体。

[0810] 药理学实例

[0811] 在本发明中提供的这些化合物是mGluR2的负性别构调节物。这些化合物似乎通过结合至别构位点而非谷氨酸结合位点来抑制谷氨酸应答。当具有化学式(I)的化合物存在时, mGluR2对一定浓度的谷氨酸的应答降低。凭借其降低受体功能的能力, 预期具有化学式(I)的化合物对mGluR2具有实质作用。在表7中示出了使用下面描述的并且适于鉴定此类化合物并且更具体地说是根据化学式(I)的化合物的^[35S]GTP γ S结合测定方法测试的负性别构调节物对mGluR2的作用。

[0812] A) 体外药理学

[0813] 1) ^[35S]GTP γ S结合测定[0814] ^[35S]GTP γ S结合测定是一种用于研究G-蛋白偶联受体(GPCR)功能的基于功能膜

的测定,从而测量GTP的不可水解形式 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (用 γ -发射 ^{35}S 标记的鸟苷5'-三磷酸)的掺入。G-蛋白 α 亚基催化鸟苷5'-二磷酸(GDP) 被鸟苷三磷酸(GTP) 交换并且当通过激动剂激活GPCR时, $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 被掺入并且不能被裂解以继续交换循环(哈珀(Harper) (1998) 药理学实验指南(Current Protocols in Pharmacology) 2.6.110,约翰威利父子公司(John Wiley&Sons,Inc.))。放射性 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 掺入的量是G-蛋白活性的直接度量,因此拮抗剂的活性可被确定。mGlu2受体显示优先偶联至Gai-蛋白(用于这一方法的优先偶联),并且因此被广泛地用来研究在重组细胞系和在组织中的mGlu2受体的受体激活。在此,我们描述了 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合测定用来检测本发明的这些化合物的负别构调节物(NAM) 特性的用途,该测定使用来自用人类mGlu2受体转染并且改适自斯卡夫霍瑟(Schaffhauser) 等(《分子药理学》(Molecular Pharmacology),2003,4:798-810) 的细胞的膜。

[0815] 膜制备

[0816] 将CHO-细胞培养至预-融合并且用5mM丁酸盐刺激24h。然后通过 在 PBS中进行刮削来收集细胞并且将细胞悬液离心(在台式离心机中,在4000 RPM下,10min)。丢弃上清液并且通过用Ultra Turrax匀浆器混合将球粒轻轻地重悬于50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中。将该悬浮液在12,400RPM (Sorvall F14S-6x250Y) 下离心10分钟并且丢弃上清液。使用Ultra Turrax匀浆器将球粒均化于5mM Tris-HCl (pH 7.4) 中并且再次离心(13,000RPM, 20min, 4℃)。将最终的沉淀重悬于50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中并且在使用之前将其以适当的等分部分存储在-80℃下。通过Bradford方法(伯乐公司 (Bio-Rad), 美国) 确定蛋白浓度,将牛血清白蛋白用作标准品。

[0817] $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合测定

[0818] 如下测量测试化合物的mGluR2负性别构调节活性。将测试化合物和谷氨酸稀释于包含10mM HEPES酸、10mM HEPES盐 (pH 7.4)、100mM NaCl、3mM MgCl_2 以及10 μM GDP的测定缓冲液中。将包含人类mGlu2受体的膜在冰上解冻并且将其稀释于补充有18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 皂苷的测定缓冲液中。将膜与化合物连同确定($\sim\text{EC}_{80}$) 浓度的谷氨酸(60 μM) 一起在30℃下预孵育30min。在添加 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (最终浓度0.1nM) 之后,将测定混合物短暂振荡并且进一步孵育以在激活时允许掺入 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (30分钟,30℃)。在10 mM HEPES酸、10mM HEPES盐 (pH 7.4)、100mM NaCl、3mM MgCl_2 、10 μM GDP以及10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 皂苷中的最终测定混合物包含7 μg 的膜蛋白。总反应体积是200 μl 。使用96孔filtermate通用收集器,经由Unifilter-96GF/B板(珀金埃尔默(Perkin Elmer), 马萨诸塞州,美国) 通过快滤终止反应。用冰冷的10mM NaH_2PO_4 /10mM Na_2HPO_4 (pH 7.4) 将过滤器洗涤6次。然后将过滤器风-干,并且向每个孔中添加30 μl 的液体闪烁混合物(微申特公司(Microscint-0))。在Topcount中计数膜合放射活性。

[0819] 数据分析

[0820] 使用Lexis软件界面(在J&J研发) 生成本发明的代表性化合物的浓度- 应答曲线。将数据计算为%的对照谷氨酸应答,将该反应定义为在添加 EC_{80} - 当量浓度的谷氨酸时产生的应答。使用非线性回归分析分析这些百分数对比测试化合物的log浓度标绘的S形浓度-应答曲线。将产生半数最大抑制的浓度计算为 IC_{50} 。

[0821] 当将在M.E_{最大}中表示的 IC_{50} 定义为相对最大作用(即相对于对照谷氨酸应答的最大%抑制)时,将 pIC_{50} 值计算为 $-\log \text{IC}_{50}$ 。

[0822] 表7.根据本发明的化合物的药理学数据

[0823]

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
73	5.87	95
55	8.25	101
19	8.58	104
134	7.2	103
5	8.52	105
135	6.16	111
69	6.34	103
66	6.73	103
57	8.77	102
68	6.58	102
65	6.75	107
67	6.7	104
136	5.81	104
7	8.33	103
59	7.45	103
9	7.95	103
99	7.34	100
63	6.93	99
60	7.36	103
56	8.53	104
2	8.77	103
6	8.51	107
61	7.15	104
85	8.66	106
89	7.98	107
86	8.64	105
91	7.73	103
90	7.8	106

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
88	8.07	106
87	8.46	112
58	7.74	113
62	7.11	104
70	6.09	106
122	7.67	113
83	7.81	111
119	8.11	111
120	8.4	107
121	8.01	109
64	6.77	107
3	8.68	116
144	8.32	114
1	8.72	111
10	7.7	113
4	8.52	117
8	8.36	123
14	8.61	109
95	8.26	112
13	8.65	110
13a	8.96	106
96	8.53	113
105	8.21	108
137	7.39	107
104	8.09	108
103	6.99	104
102	7.67	112
31	7.64	109

[0824]

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
92	7.32	117
12	7.32	110
11	6.62	109
25	8.51	112
35	8.4	114
72	6.56	111
71	7.15	111
93	5.27	95
94	7.7	115
46	8.56	113
101	8.57	118
100	8.53	119
20	7.97	113
138	6.78	114
84	8.13	112
97	6.83	114
139	7.59	109
53	8.61	114
54	8.28	118
140	8.03	111
141	8.08	113
17	7.39	107
142	6.67	110
16	7.86	115
52	8.59	118
47	8.97	109
15	6.62	106
98	8.44	107
26	9.08	107
18	7.95	107
37	9.14	108
36	9.07	111
106	8.94	111
112	8.95	106
109	8.91	109
124	8.65	107
133	9.04	105
116	8.87	109
118	8.8	105
107	8.83	107

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
108	8.55	104
126	8.93	108
132	7.91	105
127	8.39	108
111	8.84	109
110	8.3	107
28	9.06	107
39	9.03	112
40	8.67	111
41	8.21	106
21	8.72	108
81	7.71	106
29	8.75	107
38	8.94	108
32	8.46	111
117	8.43	105
27	9.09	108
78	7.87	106
30	8.96	111
33	8.43	111
128	8.54	106
34	7.98	107
113	8.5	107
50	8.76	108
115	8.16	108
24	8.49	107
131	8.53	110
125	8.63	110
130	9.07	110
129	8.21	110
79	8.78	112
143	8.09	116
22	8.45	109
51	8.85	113
145	8.91	126
146	9.02	128
147	7.27	103
148	7.73	105
149	7.69	104
150	8.09	107

[0825]

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
151	8.57	115
152	8.98	108
153	6.91	111
154	8.31	113
155	6.48	106
156	8.77	107
157	6.55	104
158	8.48	108
159	6.10	108

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
160	8.45	112
161	8.55	108
162	8.17	109
163	7.99	107
164	8.72	108
165	8.03	106
166	无数据	
167	7.37	107

[0826] B) 体内药理学

[0827] 1) 在阿扑吗啡激发的大鼠中的LY-404039-诱导的眼睑开口的减少的逆转。

[0828] 将雄性维冈威斯塔 (Wiga Wistar) 大鼠 (Cr1:WI; 查尔斯河德国; 220 \pm 40g) 在标准实验室条件下 (21 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C; 50%-65%相对湿度; 设置为12h的光暗循环; 在6.00h光照) 饲养并且在开始实验之前禁食过夜 (自来水保持随意可获得)。在测试期间过程中, 将它们饲养于单独的笼中。在阿扑吗啡注射之前1h用LY-404039 (2.5mg/kg, 皮下给予) 预处理或未预处理的动物中, 在注射阿扑吗啡 (1.0mg/kg, 静脉注射) 后的第一个小时内, 每5min 为眼睑开口评分。在阿扑吗啡激发之前, 以预确定的间隔用测试化合物或溶剂也对动物进行预处理。评分系统为: (5) 眼球突出, (4) 大睁的, (3) 睁开四分之三, (2) 半睁, (1) 睁开四分之一, (0) 闭合。经60-min的观察期累积眼睑开口的评分。将>26的累积的眼睑开口评分选择为LY-404039诱导的眼睑开口的减少的药物诱导的逆转 (出现在3.2%的用LY-404039预处理的对照动物 (n=154) 中对比出现在99.5%的未用LY-404039预处理的对照大鼠 (n= 6335) 中)。

[0829] 表8示出了在单独接受阿扑吗啡的对照动物中和在接受阿扑吗啡和LY- 404039的动物中的眼睑开口评分。在单独接受阿扑吗啡的动物中, 眼睑开口中位数是43, 而在接受阿扑吗啡和LY404039的动物中, 眼睑开口中位数是 17。在单独用阿扑吗啡处理的动物中, 眼睑开口评分几乎总是 (在95.5%的大鼠中) 大于34, 而在用组合 (阿扑吗啡+LY-404039) 处理的动物中, 仅 3.2%的动物显示出大于26的眼睑开口。

[0830] 表8. 在对照动物中的眼睑开口评分。

[0831]

测量值	单独的阿扑吗啡 (n = 6335)	阿扑吗啡 + LY- 404039 (n = 154)
-----	-----------------------	-----------------------------------

[0832]

眼睑开口评分		
中位数评分:	43	17
出现评分 > 26 (%) :	99.5	3.2
出现评分 > 34 (%) :	95.9	0.0

[0833] 2) mGluR2PAM JNJ-42153605-诱导的对莨菪碱诱导的兴奋性运动的抑制作用的逆

转

[0834] 装置

[0835] 在基于微处理器的运动活性场所 (arena) (高度为39cm并且直径为31 cm的封闭的灰色PVC筒) 中测量运动活性。将每个场所放置在红外LED (8 x 8LED) 灯箱 (白色的PVC方箱; 40x 40cm²; 高度12.5cm) 上。在观察室上方的顶棚上安装一个红外感光管相机和一个白光光源以追踪该动物。记录走过的总距离 (cm) 并且使用Noldus Ethovision XT视频跟踪系统 (Noldus Ethovision XT Video Tracking System) (版本7.0.418; 诺达思公司 (Noldus), 瓦格宁根, 荷兰) 进行分析。在活动笼内的光的强度 (在地板水平的中心测量的) 在4LUX与8LUX之间变化。

[0836] 通用程序

[0837] 在开始记录活动之前60min时用测试化合物或运载体对大鼠进行预处理并且将其放置在单独的笼中。在开始记录活动之前30min用JNJ-42153605 (3-(环丙基甲基)-7-(4-苯基哌啶-1-基)-8-(三氟甲基) [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶; WO 2010/130424; Cid (奇德) 等人 J. Med. Chem. (药物化学杂志) 2012, 55, 8770-8789) (20mg/kg, 静脉注射) 激发大鼠并且刚好在开始测量活动之前与莨菪碱 (0.16mg/kg, 静脉注射) 组合激发。在注射莨菪碱之后, 立即将大鼠放置于活动监测器中并且测量在第一个30min内走过的总距离。

[0838] 溶剂预处理的对照大鼠。

[0839] 在下面的表9中给出了以时间序列计的溶剂预处理的对照大鼠中获得的频率分布。接受JNJ-42153605和莨菪碱的组合的动物 (n=433) 几乎总是走过少于1500cm的距离 (<1500cm) (仅有2.5%的对照大鼠走过多于1500 cm的距离 (>1500cm))。在另一方面中, 单独用莨菪碱激发的动物 (n= 215) 总是走过多于1500cm的总距离 (>1500cm) 并且几乎总是 (在95.8%的大鼠中) 多于4400cm的距离 (>4400cm)。未接受任何激发的大鼠几乎总是走过多于1500cm (>1500cm) (在93.3%的大鼠中) 并且少于4400cm (<4400cm) (在98.9%的大鼠中) 的距离。用于JNJ-42153605对莨菪碱诱导的兴奋性运动的抑制作用的逆转, 采用以下全或无的标准: (1) 逆转: 总距离>1500cm。

[0840] 表9. 以时间序列计的溶剂预处理的对照大鼠中获得的频率分布。N_{测试的} 意指测试的动物的数目。

	中位数 (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{测试的}
[0841] 组合	480	2.5	0.0	433
没有激发	2618	93.3	1.1	638
莨菪碱	7246	100	95.8	215

[0842] 3) 诱导散瞳

[0843] 用显微镜测微计测量威戈 (Wiga) 大鼠的瞳孔直径 (1单位=1/24 mm)。药物诱导作用的标准: 给予测试化合物后散瞳 (在对照中: 1.9%) 1 h, 瞳孔直径>25单位 (测试1), 或给予测试化合物后1、2或3h (测试 2, 其中记录经整3h的瞳孔直径)。

[0844] 下表10提供了在上述测试1)-3) 中所获得的数据。

[0845] 表10. 在测试1)-3) 中的数据总结在该表中: SCOP JNJ-42153605意指JNJ

42153605对莨菪碱诱导的兴奋性运动的作用的逆转;APO LY-404039意指在阿扑吗啡激发的大鼠中的LY-404039-诱导的眼睑开口的减少的逆转;MYD意指诱导散瞳;ED₅₀意指半数有效剂量;PO意指口服途径;SC意指皮下途径。

[0846]

化合物 编号	途径	ED ₅₀ (mg/kg)			
		SCOP JNJ- 42153605	APO LY- 404039	MYD	
				测试 1	测试 2
19	PO	0.79			
5	PO	1.27	0.32	> 10	
7	PO	> 2.5			
9	PO	0.32	> 2.5		> 10
85	PO	1.26			
89	PO	> 2.5			
86	PO	1.26			
88			> 2.5		
87	PO	> 2.5			
3	PO	0.08			
144	PO	1.01	1.99		
1	PO	0.20	0.39		>40
4	PO	1.01			
8	PO	1.26	0.2		> 10
14	PO	0.13	0.13		
95	PO	> 2.5			
13	PO	0.32	0.32		
96	PO	1.99			
105	PO	> 2.5			

[0847]

ED ₅₀ (mg/kg)					
化合物 编号	途径	SCOP JNJ- 42153605	APO LY- 404039	MYD	
				测试 1	测试 2
104	PO	> 0.63			
25	PO	> 2.5	> 10		
35	PO	> 2.5	> 10		
46	PO	> 2.5	1.99		
101	PO	0.5	0.79		> 10
100	PO	0.2	0.32		
20	PO	> 2.5	> 2.5		
84			> 2.5		
140	PO	> 2.5			
141	PO	> 2.5			
47	PO	0.5			32
98	PO	> 0.63			
26	PO	0.32			5
18	PO	> 0.63			
37	PO	> 0.63	> 0.63		
36	PO	0.2			20
106	PO	0.32			
112	PO	0.2			
109	PO	0.32			32
124	PO	0.2			> 40
133	PO	> 0.63			
116	PO	0.05			5
118	PO	> 0.63	> 0.63		1.3
107	PO	> 0.63	> 0.63		
108	PO	> 0.63			
126	PO	> 0.63	> 0.63		
132	PO	> 0.63			
127	PO	> 0.63			
111	PO	0.32			
110	PO	> 0.63			
28	PO	> 0.63			
39	PO	0.32			5
40	PO	> 0.63	> 0.63		
41	PO	> 0.63	0.32		
21	PO	0.32			7.9
29	PO	> 0.63			
38	PO	0.20			2
32	PO	> 0.63			
117	PO	0.51			> 10
27	PO	0.32			> 10

[0848]

ED ₅₀ (mg/kg)					
化合物 编号	途径	SCOP JNJ- 42153605	APO LY- 404039	MYD	
				测试 1	测试 2
78	PO	> 0.63			
30	PO	0.51			3.1
33	PO	> 0.63			
147	PO	>0.63			
151	PO	>0.63			
152	PO	0.08			
154	PO	0.63			
156	PO	0.20			
158	PO	>0.63			
160	PO	>0.63			
161	PO	> 0.63			
162	PO	0.13			> 10

[0849] 预知的组合物实例

[0850] 如在通篇的这些实例中使用的“活性成分”涉及具有化学式 (I) 的最终化合物,其药学上可接受的盐,其溶剂化物及其立体化学异构形式和互变异构体。

[0851] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下:

[0852] 1. 片剂

活性成分 5 至 50 mg

磷酸二-钙 20 mg

乳糖 30 mg

[0853] 滑石粉 10 mg

硬脂酸镁 5 mg

马铃薯淀粉 补足到 200 mg

[0854] 在这个实例中,活性成分可以由相同量的根据本发明的化合物中任一者、尤其是由相同量的所示例的化合物中任一者置换。

[0855] 2. 悬浮液

[0856] 制备水性悬浮液用于口服给予,使得每1毫升包含1至5mg的这些活性化合物之一、50mg的羧甲基纤维素钠、1mg的苯甲酸钠、500mg的山梨醇以及水(补足到1ml)。

[0857] 3. 可注射剂

[0858] 通过搅拌在按体积计在水中的10%丙二醇中的按重量计1.5%的本发明的活性成分来制备肠胃外组合物。

[0859] 4. 软膏

	活性成分	5 至 1000 mg
	硬脂醇	3 g
[0860]	羊毛脂	5 g
	白凡士林	15 g
	水	补足到 100 g

[0861] 在这个实例中,活性成分可以由相同量的根据本发明的化合物中任一者、尤其是由相同量的所示例的化合物中任一者置换。

[0862] 合理的变化不应被认为偏离本发明的范围。将显而易见的是在此描述的发明可以由本领域技术人员以许多方式改变。