



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102712622 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201080024640. 6

A61P 25/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 14

A61K 31/4427(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/169, 742 2009. 04. 16 US

(56) 对比文件

WO 0132619 A1, 2001. 05. 10, 权利要求 1-33.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 11. 28

WO 2009100294 A2, 2009. 08. 13, 实施例 5、权利要求 1-20.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/054910 2010. 04. 14

WO 2009127678 A1, 2009. 10. 22, 说明书第 38-42 页, 化合物 1, 5, 6、权利要求 1-17.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/119078 EN 2010. 10. 21

审查员 李士坤

(73) 专利权人 普罗克西梅根有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 K·丁内尔

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张静

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

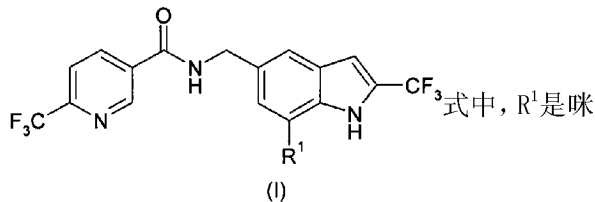
权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

α 7nAChR 的咪唑衍生物调节剂

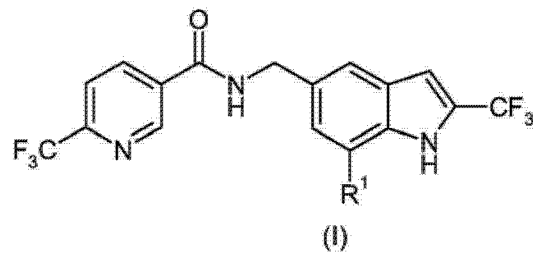
(57) 摘要

本发明涉及通过式 (I) 的化合物或盐调节 α 7 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) :



咪唑基、吡啶基或嘧啶基, 其中任一基团可任选地被独立地选自 C₁₋₃烷基和 C₁₋₃烷氧基的一个基团所取代。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



式中，

R^1 是咪唑基、吡啶基或嘧啶基，其中任一基团可以任选地被独立地选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基的一个基团所取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中， R^1 是咪唑基、吡啶基或嘧啶基，其中任一基团可以任选地被独立地选自甲基或甲氧基的一个基团所取代。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中， R^1 是吡啶基或嘧啶基，其中任一基团可以任选地被独立地选自甲基或甲氧基的一个基团所取代。

4. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中， R^1 是任选地被独立地选自甲基或甲氧基的一个基团所取代的吡啶基。

5. 选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：

N-[[7-[2-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-(2-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-(3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-(4-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-(5-嘧啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-(2-甲基-3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-(4-甲基-3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；

N-[[7-[6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺；和

N-[[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗精神障碍的药物中的应用。

7. 如权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述精神障碍是精神分裂症。

8. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗认

知缺损的药物中的应用。

9. 一种药物组合物,其包含 a) 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和 b) 一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

$\alpha 7$ nAChR 的吲哚衍生物调节剂

[0001] 本发明涉及在 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 的调节中具有活性的新的吲哚衍生物。本发明还涉及这些衍生物在治疗由调节 $\alpha 7$ nAChR 介导的疾病和病症中的应用。此外, 本发明涉及包含这些衍生物的组合物以及它们的制备方法。

[0002] 神经递质乙酰胆碱 (ACh) 通过结合胆碱能受体导致哺乳动物体系内离子通道的开放。中枢神经系统 (CNS) 包含两类 ACh 受体, 毒蕈碱受体和 nAChR。nAChR 是包含 5 个亚基的配体-门控离子通道 (综述参见 Colquhoun 等, (1997) *Advances in Pharmacology* 39, 191-220; Williams 等, (1994) *Drug News and Perspectives* 7, 205-223; Doherty 等, (1995) *Annual reports in Medicinal Chemistry* 30, 41-50)。nAChR 基因家族可分为两组: 编码 β 亚基的组和编码 α 亚基的组 (综述参见 Karlin 和 Akabas, (1995) *Neuron* 15, 1231-1244; Sargent, (1993) *Annu. Rev. Neurosci.* 16, 403-443)。三个 α 亚基, $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 和 $\alpha 9$ 单独表达时可形成功能受体和形成同源低聚受体。

[0003] 研究表明, 神经元烟碱受体在调节神经传递、认知、感觉门控和焦虑中起重要作用 (Zarei 等, *Neuroscience* 1999, 88, 755-764, Frazier 等, *J. Neurosci.* 1998, 18, 8228-8235, Radcliffe 等, *J. Neurosci.* 1998, 18, 7075-7083, Minana 等, *Neuropharmacology* 1998, 37, 847-857, Albuquerque 等, *Toxicol. Lett.* 1998, 102-103, 211-218, Neubauer, 等, *Neurology* 1998, 51, 1608-1612, Stevens 等, *Psychopharmacology* 1998, 136, 320-327, Adler 等, *Schizophrenia Bull.* 1998, 24, 189-202。) ; 因此, 感兴趣的是能够调节这些受体的化合物在治疗 CNS 疾病中的应用。

[0004] 连锁研究提示, $\alpha 7$ 受体对精神分裂症的病因起作用 (Freedman 等, *Psychopharmacology* (2004), 174(1), 54-64), 表明 $\alpha 7$ 基因座与代表主要精神分裂症内在表型的感觉门控缺陷之间存在关联。患者的这些门控缺陷可以用烟碱暂时逆转, 所述烟碱的药理学特性与 $\alpha 7$ 的作用相一致。此外, 在动物模型中, $\alpha 7$ 受体的前脑胆碱能传入受损或药理学阻断可引发类似的感觉门控缺陷, 在 $\alpha 7$ 受体表达水平降低的近交小鼠谱系中也非常明显。已报道, 烟碱能够使受损动物和近交小鼠谱系的缺陷正常化, 同样, 药理学特性与对 $\alpha 7$ 受体的活性相当。已报道阻断 $\alpha 7$ 受体使得啮齿动物短期工作记忆受损, 而激活受体能够提高该方面的性能, 因而提示 $\alpha 7$ 受体作为增强认知的靶点。

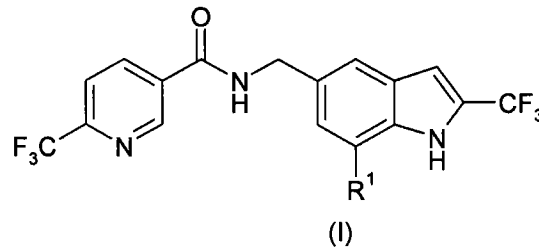
[0005] $\alpha 7$ nAChR 的特征表现为, 相对于其它亚型而言, 其具有快速激活动力学和高的 Ca^{2+} 渗透性 (Delbono 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, 428-438。), 并且在接触激动剂后显示快速脱敏 (Castro 等, *Neurosci. Lett.* 1993, 164, 137-140, Couturier 等, *Neuron* 1990, 5, 847-856, Alkondon 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271, 494-506)。因此, 用 $\alpha 7$ 激动剂治疗可能存在问题, 因为受体阻断和 / 或脱敏后乙酰胆碱和烟碱均显示活化, 因此用激动剂长期治疗可能导致明显的拮抗作用。此外, 已经显示, 激动剂对脱敏状态的受体的亲和力最高, 因而能够在受体激活阈值以下的浓度介导受体脱敏 (Briggs 和 McKenna, *Neuropharmacology* 1998, 37, 1095-1102)。

[0006] 用正变构调节剂 (PAM) 治疗可以克服该问题。PAM 能够提高内源性和外源性激动剂介导的 $\alpha 7$ nAChR 的活化而不会激活受体本身, 即不存在激动剂的情况下。已报道许多

PAM(Lightfoot 等, Progress in Medicinal Chemistry 46 :131-71, 2008)。

[0007] 根据第一方面, 本发明提供了式 (I) 的化合物或其盐:

[0008]



[0009] 式中,

[0010] R^1 是咪唑基、吡啶基或嘧啶基, 其中任一基团可以任选地被独立地选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基的基团所取代。

[0011] 如本文所述, C_{1-3} 烷基取代基是通过去除非环状 C_{1-3} 链烷的氢原子衍生得到的单价基团。这种 C_{1-3} 烷基取代基包括甲基和乙基, 可以是直链 (即正丙基) 或支链 (例如, 异丙基)。

[0012] 如本文所述, C_{1-3} 烷氧基取代基是式 “R-O-” 的基团, 其中 R 是如上所述的 C_{1-3} 烷基。这种烷氧基取代基包括甲氧基和乙氧基, 可以是直链 (即正丙氧基) 或支链 (例如, 异丙氧基)。

[0013] 在一个实施方式中, R^1 是咪唑基、吡啶基或嘧啶基, 其中任一基团可以任选地被独立地选自甲基或甲氧基的基团所取代。

[0014] 在另一实施方式中, R^1 是吡啶基或嘧啶基, 其中任一基团可以任选地被独立地选自甲基或甲氧基的基团所取代。

[0015] 在另一实施方式中, R^1 是吡啶基, 任选地被独立地选自甲基或甲氧基的基团所取代。

[0016] 在一个实施方式中, 化合物选自:

[0017] N-[[7-[2-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0018] N-[[7-(2-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0019] N-[[7-(3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0020] N-[[7-(4-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0021] N-[[7-(5-嘧啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0022] N-[[7-(2-甲基-3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0023] N-[[7-(4-甲基-3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺;

[0024] N- {[7-[6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺 ;和

[0025] N- {[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺 ;

[0026] 或者它们的盐。

[0027] 应理解,本发明旨在包括具有前文限定的实施方式的任意组合的化合物。

[0028] 为避免歧义,除非另有说明,术语“取代”表示被一个或多个限定的基团取代。在基团可选自许多可选基团的情况下,这些选择的基团可以相同或不同。

[0029] 为避免歧义,术语“独立地”表示如果从许多可能的取代基中选择一个以上的取代基,这些取代基可以相同或不同。

[0030] 式(I)的化合物可形成药学上可接受的盐,例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,与羧酸或者与有机磺酸形成无毒性酸加成盐。例子包括:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐或重硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、醋酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、蔗糖盐、延胡索酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、樟脑磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐。合适的药物盐的综述参见 Berge 等, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977 ; P L Gould, *International Journal of Pharmaceutics*, 33(1986), 201-217 ; 和 Bighley 等,《药学技术百科全书》(*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*), MD 公司 (Marcel Dekker Inc), 纽约 1996, 第 13 卷, 453-497。

[0031] 在一个实施方式,式(I)化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0032] 在下文中,将式(I)的化合物及其药学上可接受的盐称为“本发明的化合物”。

[0033] 本领域技术人员应理解,在最终脱保护阶段之前制备的本发明化合物某些保护的衍生物可能不具有药理学活性,因此,在某些情况下,可能口服或胃肠外给予,然后在体内代谢形成第一方面所限定的药理学活性化合物。因此,这些衍生物可称为“前药”。第一方面所限定的化合物的所有保护的衍生物和前药也包括在本发明的范围内。本发明化合物合适的前药的例子参见《当代药物》(*Drugs of Today*), 第 19 卷, 第 9 期, 1983, 第 499-538 页,《化学论题》(*Topics in Chemistry*), 第 31 章, 第 306-316 页, H. Bundgaard 的《前药设计》(*Design of Prodrugs*), Elsevier, 1985, 第 1 章 (其内容被纳入本文作为参考)。本领域技术人员还应理解,当第一方面限定的化合物内存在合适的官能团时,可将本领域技术人员已知作为“前体部分”的某些部分置于这些官能团上,所述部分参见 H. Bundgaard 的《前药设计》(其内容被纳入本文作为参考)。

[0034] 本发明化合物可以是溶剂合物或水合物形式。

[0035] 本发明化合物或其溶剂合物 / 水合物或盐可以是一种或多种多晶形式。

[0036] 因此,根据另一方面,本发明提供本发明化合物的溶剂合物、水合物或前药。

[0037] 某些本发明的化合物可以是一种或多种互变异构体的形式。所有互变异构体及其混合物也包括在本发明的范围内。

[0038] 某些本发明的化合物可具有一个或多个立体异构中心,因而存在许多立体异构形式。具有立体异构中心的化合物可以是对映异构体或包含对映异构体的外消旋混合物。具有两个或更多个立体异构中心的化合物可以是非对映异构体或对映异构体。所有立体异构

体（例如对映异构体和非立体异构体）及其混合物也包括在本发明的范围内。采用制备型 HPLC, 用具有手性固定相的柱将外消旋混合物拆分得到其单独的对映异构体, 或者采用本领域技术人员已知的方法拆分得到单独的对映异构体。此外, 手性中间体化合物可以拆分并用于制备单独的对映异构体。

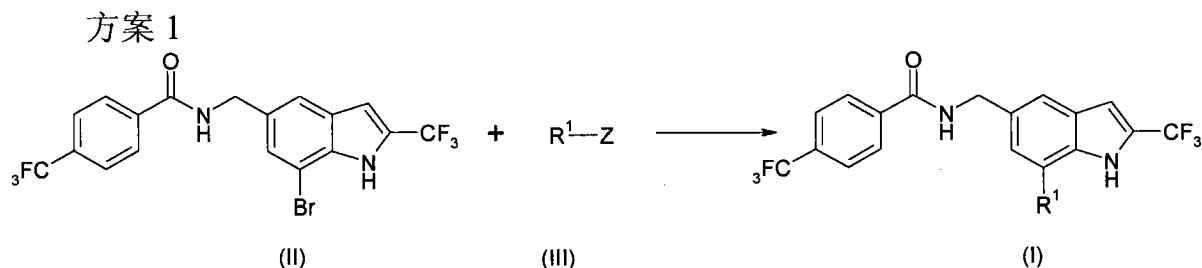
[0039] 本发明还包括本发明化合物所有合适的同位素变体。本发明化合物的同位素变体限定为其中至少一个原子被具有相同原子数量但原子质量与自然界中通常存在的原子质量不同的原子置换得到的物质。可掺入本发明化合物的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素, 例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。例如, 其中掺入了放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的本发明的某些同位素变体在药物和 / 或物质组织分布研究中是有用的。氚标记的（即 ^3H ）和碳 -14（即 ^{14}C ）同位素因为容易制备及其可检测性是尤其优选的。而且, 用同位素如氘（即 ^2H ）取代可由于代谢稳定性提高而赋予某些治疗益处, 例如体内半衰期提高或剂量要求减小, 因而在某些情况下是优选的。采用合适的反应试剂的同位素变体, 本发明化合物的同位素变体通常可采用常规方法进行制备, 例如下文的说明性方法或实施例和制备方法中描述的制备方法。

[0040] 本发明化合物可以多种途径进行制备。在以下反应方案和下文中, 除非另有说明, R^1 至 R^3 的定义如第一方面所述。这些方法形成本发明的其它方面。

[0041] 在整篇说明书中, 通式由罗马数字 (I), (II), (III), (IV) 等表示。这些通式的子集称为 (Ia), (Ib), (Ic), etc... (IVa), (IVb), (IVc) 等。

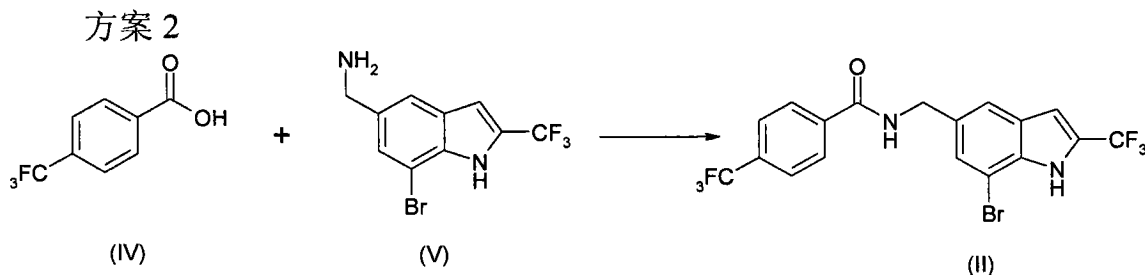
[0042] 式 (I) 的化合物可根据方案 1 制备, 包括将式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物偶联, 其中 Z 是硼酸或酯或三烷基锡衍生物。典型的条件包括在合适的溶剂如甲苯中, 采用合适的催化剂如四（三苯基膦）钯 (0)。

[0043]



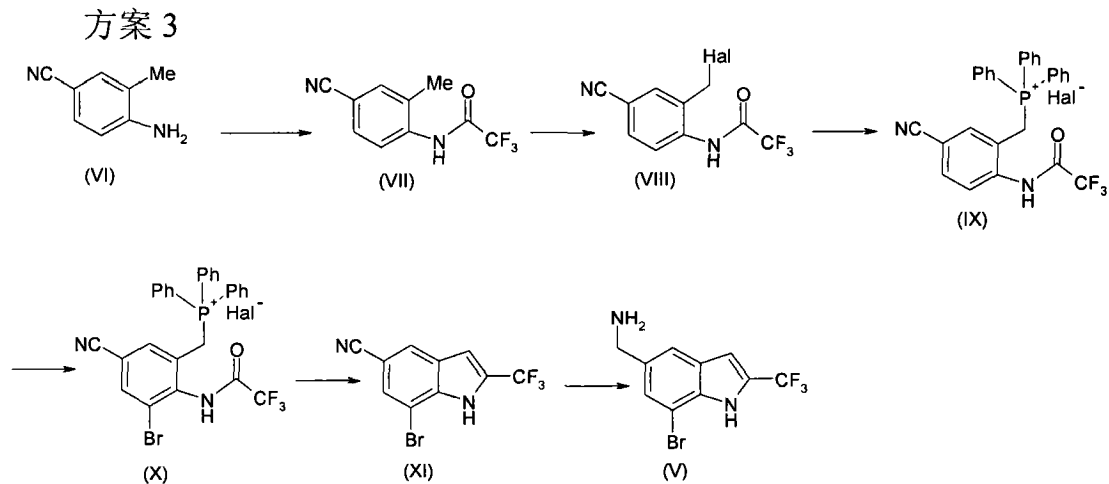
[0044] 式 (II) 的化合物可根据方案 2 制备, 包括将式 (IV) 的化合物与式 (V) 的化合物偶联。典型的条件包括在合适的溶剂如 DCM 或 DMF 中, 用合适的偶联剂如 HATU, HOBT, DCC 处理。可选条件包括在合适的溶剂（如 THF 或 DCM）和合适的碱（如三乙胺）中, 采用草酰氯将羧酸 (IV) 转化为相应的酰氯。

[0045]



[0046] 式 (V) 的化合物可根据方案 3 制备。在合适的溶剂 (如 DCM) 中,在碱 (如三乙胺) 的存在下,用三氟乙酸酐处理式 (VI) 的化合物,得到式 (VII) 的化合物。在合适的溶剂 (如四氯化碳) 中,用合适的卤素来源基团如磺酰氯或 N- 溴琥珀酰亚胺卤化式 (VII) 的化合物,得到式 (VIII) 的化合物。用膦衍生物 (如三苯基膦) 处理式 (VIII) 的化合物,得到式 (IX) 的化合物,然后用溴衍生物 (如 N- 溴琥珀酰亚胺) 处理,得到式 (X) 的化合物。式 (X) 的化合物可环化得到式 (XI) 的化合物。典型的环化条件包括在合适的溶剂 (如 DMF) 中加热至超过 100°C 的温度。用硼烷或硼氢化镍还原式 (XI) 的化合物,得到式 (V) 的化合物。

[0047]



[0048] 通常与合适的酸或酸衍生物反应制备盐。

[0049] 本发明的化合物可用于治疗 α 7nAChR 的正变构调节所介导的疾病和病症或者与 α 7nAChR 的调节相关的疾病和病症。 α 7nAChR 的正变构调节所介导的疾病和病症或者与 α 7nAChR 的调节相关的疾病和病症包括 (以下所列疾病后面括号中的数字表示在美国精神病学协会出版的《精神障碍诊断和统计学手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) 第 4 版 (DSM-IV) 和 / 或国际疾病分类第 10 版 (ICD-10) 中的分类号) :

[0050] i) 精神障碍,例如精神分裂症 (包括偏执型 (295.30),组织破坏型 (295.10),紧张型精神分裂症 (295.20),未分化型 (295.90) 和残余型 (295.60));精神分裂症样精神障碍 (295.40);情感分裂性精神障碍 (295.70) (包括双相型和抑郁型);妄想性障碍 (297.1) (包括色情狂型,夸大型,妒忌型,迫害型 (Persecutory Type),肉体型,混合型和未指定型);短时精神障碍 (298.8);分享性精神障碍 (297.3);由于一般医学病症导致的精神障碍 (包括伴随妄想和伴随幻觉的亚型);物质诱导的精神障碍 (包括存在妄想的亚型 (293.81) 和伴随幻觉的亚型 (293.82));和未有特殊说明的精神障碍 (298.9)。

[0051] ii) 认知缺损,包括例如认知功能如注意力、方向性、学习力、记忆力 (即记忆疾病,健忘症,遗忘疾病,暂时性完全遗忘综合征和年龄相关的记忆缺陷) 和语言功能的缺陷的治疗;以及中风,阿耳茨海默病,亨廷顿病,皮克病,年龄相关的痴呆或其它痴呆病症如多重梗塞性痴呆 (Multiinfarct dementia),酗酒性痴呆,甲减 (hypothyroidism)- 相关的痴呆和与其它退行性疾病如小脑萎缩和肌萎缩性脊髓侧索硬化症相关的痴呆导致的认知缺损;其它可能导致认知衰退的急性或亚急性疾病,例如谵妄或抑郁 (假性痴呆状态),外伤,

头部外伤,年龄相关的认知衰退,中风,神经退行性变,药物诱导的疾病,神经中毒剂,轻度认知缺损,年龄相关的认知缺损,孤独症相关的认知缺损,唐氏综合征,与其它疾病如精神分裂症,双相型障碍,抑郁和其它精神病相关的认知缺陷以及电惊厥后处理相关的认知障碍;和运动障碍如帕金森病,精神安定剂诱发的帕金森综合征和迟发性运动障碍。

[0052] iii) 抑郁和心境障碍,例如抑郁发作(包括严重抑郁发作,躁狂性发作,混合性发作和轻躁狂发作);抑郁症(包括严重的抑郁性障碍,心境恶劣障碍(300.4),未有特殊说明的抑郁症(311));双相型障碍(包括双相型障碍 I,双相型障碍 II(即伴有轻躁狂发作的复发型严重抑郁发作)(296.89),循环情感性障碍(301.13)和未有特殊说明的双相型障碍(296.80));其它心境障碍(包括一般医学病症导致的心境障碍(293.83),包括伴有抑郁特征的亚型、伴有主要抑郁样发作的亚型、伴有狂躁特征的亚型和伴有混合特征的亚型);物质诱导的心境障碍(包括伴有抑郁特征的亚型,伴有狂躁特征的亚型和伴有混合特征的亚型);和未有特殊说明的心境障碍(296.90)。

[0053] iv) 焦虑症,例如社交焦虑障碍;惊恐发作;广场恐怖症,惊恐性障碍;广场恐怖不伴恐怖性病症史(300.22);特异恐怖(300.29)(包括动物型恐怖,自然环境型恐怖,血液-注射-损伤型恐怖,处境型恐怖和其它亚型);社会恐怖(300.23);强制性障碍(300.3);创伤后应激障碍(309.81);急性应激障碍(308.3);泛化性焦虑症(300.02);由于一般医学病症导致焦虑障碍(293.84);物质诱导的焦虑障碍;和未有特殊说明的焦虑障碍(300.00)。

[0054] v) 物质相关的障碍,例如应用精神作用物质所致精神障碍(包括药物依赖,药物成瘾和药物滥用);物质诱导的障碍(包括物质中毒,物质戒断,物质诱导的谵妄,物质诱导的持续性痴呆,物质诱导的持续性遗忘症,物质诱导的精神障碍,物质诱导的心境障碍,物质诱导的焦虑障碍,物质诱导的性功能障碍,物质诱导的睡眠障碍和致幻剂引起的持久性知觉障碍(幻觉重现));酒精有关的病症(包括酒精依赖(303.90),酒精滥用(305.00),酒精中毒(303.00),戒酒(291.81),酒精中毒性谵妄,酒精脱瘾性谵妄,酒精诱导的持续性痴呆,酒精诱导的持续性遗忘障碍,酒精诱导的精神病性障碍,酒精诱导的心境障碍,酒精诱导的焦虑障碍,酒精诱导的性功能障碍,酒精诱导的睡眠障碍和未有特殊说明的酒精有关的病症(291.9));安非他明(或安非他明样)-相关的病症(例如,安非他明依赖(304.40),安非他明滥用(305.70),安非他明中毒(292.89),安非他明戒断(292.0),安非他明中毒性谵妄,安非他明感应性精神障碍,安非他明诱导的心境障碍,安非他明诱导的焦虑障碍,安非他明诱导的性功能障碍,安非他明诱导的睡眠障碍以及未有特殊说明的安非他明相关的疾病(292.9));咖啡因相关的病症(包括咖啡因中毒(305.90),咖啡因诱导的焦虑障碍,咖啡因诱导的睡眠障碍和未有特殊说明的咖啡因相关的病症(292.9));大麻相关的病症(包括大麻依赖(304.30),大麻滥用(305.20),大麻中毒(292.89),大麻中毒性谵妄,大麻诱导的精神障碍,大麻诱导的焦虑障碍和未有特殊说明的大麻相关病症(292.9));可卡因相关的病症(包括可卡因依赖(304.20),可卡因滥用(305.60),可卡因中毒(292.89),可卡因戒断(292.0),可卡因中毒性谵妄,可卡因诱导的精神障碍,可卡因诱导的心境障碍,可卡因诱导的焦虑障碍,可卡因诱导的性功能障碍,可卡因诱导的睡眠障碍和未有特殊说明的可卡因相关的病症(292.9));致幻剂有关的障碍(包括致幻剂依赖(304.50),致幻剂滥用(305.30),致幻剂中毒(292.89),致幻剂持久性知觉障碍(幻觉重现)(292.89),致幻剂中

毒性谵妄,致幻剂诱导的精神障碍,致幻剂诱导的心境障碍,致幻剂诱导的焦虑障碍和未有特殊说明的致幻剂有关的障碍(292.9));吸入剂有关的障碍(包括吸入剂依赖(304.60),吸入剂滥用(305.90),吸入剂中毒(292.89),吸入剂中毒性谵妄,吸入剂诱导的持久性痴呆,吸入剂诱导的精神障碍,吸入剂诱导的心境障碍,吸入剂诱导的焦虑障碍和未有特殊说明的吸入剂相关的病症(292.9));烟碱相关的病症(包括烟碱依赖(305.1),烟碱戒断(292.0)和未有特殊说明的烟碱相关的病症(292.9));阿片类有关的障碍(包括阿片类依赖(304.00),阿片类滥用(305.50),阿片类中毒(292.89),阿片类戒断(292.0),阿片类中毒性谵妄,阿片类诱导的精神障碍,阿片类诱导的心境障碍,阿片类诱导的性功能障碍,阿片类诱导的睡眠障碍和未有特殊说明的阿片类相关的病症(292.9));苯环利定(或苯环利定样)相关的病症(包括苯环利定依赖(304.60),苯环利定滥用(305.90),苯环利定中毒(292.89),苯环利定中毒性谵妄,苯环利定诱导的精神障碍,苯环利定诱导的心境障碍,苯环利定诱导的焦虑障碍和未有特殊说明的苯环利定相关的病症(292.9));镇静-,催眠-,或抗焦虑药相关的病症(包括镇静、催眠或抗焦虑药依赖(304.10),镇静、催眠或抗焦虑药滥用(305.40),镇静、催眠或抗焦虑药中毒(292.89),镇静、催眠或抗焦虑药戒断(292.0),镇静、催眠或抗焦虑药中毒性谵妄,镇静、催眠或抗焦虑药戒断性谵妄,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-持久性痴呆,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-持久性遗忘症,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-诱导的精神障碍,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-诱导的心境障碍,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-诱导的焦虑障碍,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-诱导的性功能障碍,镇静-、催眠-、或抗焦虑药-诱导的睡眠障碍和未有特殊说明的镇静-、催眠-、或抗焦虑药-相关的病症(292.9));多聚物质相关的病症(包括多聚物质依赖(304.80));和其它(或未知的)物质相关的病症(包括蛋白同化甾类,硝酸盐吸入剂和氧化亚氮)。

[0055] vi) 睡眠障碍,例如原发性睡眠障碍如睡眠失调(包括原发性失眠(307.42),原发性嗜睡症(307.44),发作性睡病(347),与呼吸有关的睡眠障碍(780.59),昼夜节律睡眠障碍(307.45)和未有特殊说明的睡眠障碍(307.47));原发性睡眠障碍如异态睡眠(包括恶梦障碍(307.47),夜惊症(307.46),梦游症(307.46)和未有特殊说明的深眠状态(307.47));与另一精神障碍相关的睡眠障碍(包括与另一精神障碍相关的失眠(307.42)和与另一精神障碍相关的睡眠过度(307.44));一般医学病症导致的睡眠障碍;和物质诱导的睡眠障碍(包括失眠型、睡眠过度型、深眠状态型和混合型)。

[0056] vii) 进食障碍,例如神经性厌食(307.1)(包括限制型和狂饮/催泻型);神经性贪食(307.51)(包括催泻型和非催泻型);肥胖;强迫性进食障碍;狂饮进食障碍;和未有特殊说明的进食障碍(307.50)。

[0057] viii) 孤独症谱群疾病,包括孤独症(299.00),亚斯伯格疾病(Asperger Disorder),蕾特疾病(Rett Disorder),和未有特殊说明的童年瓦解性障碍。

[0058] ix) 注意力缺陷/多动症(包括注意力缺陷/多动症结合型(314.01),注意力缺陷/多动症注意力缺陷占优势型(314.00),注意力缺陷/多动症活动过度冲动型(314.01)和未有特殊说明的注意力缺陷/多动症(314.9));运动过度障碍;分裂行为障碍如品行障碍(包括童年期发病型(321.81),青少年期发病型(312.82)和未指定发病型(312.89),对立违抗性障碍(313.81)和未有特殊说明的分裂行为障碍;和抽动障碍如 Tourette 综合征(307.23)。

[0059] x) 人格障碍,包括偏执型人格障碍 (301.0),精神分裂样人格障碍 (301.20),分裂型人格障碍 (301,22),反社会型人格障碍 (301.7),边缘型人格障碍 (301,83),表演型人格障碍 (301.50),自恋性人格障碍 (301,81),回避型人格障碍 (301.82),依赖性人格障碍 (301.6),强迫强制型人格障碍 (301.4) 和未有特殊说明的人格障碍 (301.9)。

[0060] xi) 性功能障碍,例如性欲障碍 (包括机能减退的性欲障碍 (302.71) 和性厌恶障碍 (302.79));性唤起障碍 (包括女性性唤起障碍 (302.72) 和男性女性性唤起障碍 (302.72));性高潮障碍 (包括女性性高潮障碍 (302.73),男性性高潮障碍 (302.74) 和早泄 (302.75));性交痛障碍 (包括交媾困难 (302.76) 和阴道痉挛 (306.51));未有特殊说明的性功能障碍 (302.70);性欲倒错 (包括露阴癖 (302.4),恋物癖 (302.81),摩擦癖 (302.89),恋童症 (302.2),性虐待狂 (302.83),性施虐狂 (302.84),易装癖 (302.3),窥阴癖 (302.82) 和未有特殊说明的性变态 (302.9));性身份障碍 (包括儿童性身份障碍 (302.6) 以及青少年或成人性身份障碍 (302.85));和未有特殊说明的性障碍 (302.9)。

[0061] 本发明的化合物也可用于治疗炎症、炎性痛、类风湿性关节炎和败血症。

[0062] 在一个实施方式中,患者是人。术语“治疗”包括预防,如果对于相关疾病合适的话。

[0063] 因此,在一个方面,本发明提供了用作药物的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0064] 在一个方面,本发明提供了用于治疗与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体功能降低相关的疾病的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0065] 在一个方面,本发明提供了用于治疗受益于 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的正变构调节的疾病的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0066] 在一个方面,本发明提供了用作 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体正变构调节剂的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0067] 在另一方面,本发明提供了用于精神障碍治疗的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。在一个实施方式中,本发明提供了用于精神分裂症治疗的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。在一个实施方式中,本发明提供了用于焦虑或抑郁治疗的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0068] 本发明还提供了用于认知缺损治疗的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0069] 本发明还提供了用于阿耳茨海默病治疗的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0070] 在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于治疗与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的功能降低相关的疾病的药物中的应用。

[0071] 在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于治疗受益于 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的正变构调节的疾病的药物中的应用。

[0072] 在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的正变构调节的药物中的应用。

[0073] 在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于治疗精神障碍的药物中的应用。在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于治疗精神分裂症的药物中的应用。在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于治疗焦虑或抑郁的药物中的应用。

[0074] 在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于认知缺损的药物中的应用。

[0075] 在另一方面,本发明提供了如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐在制造用于治疗阿耳茨海默病的药物中的应用。

[0076] 在另一方面,本发明提供了治疗与 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的功能降低相关的疾病的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0077] 在一个方面,本发明提供了治疗受益于 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的正变构调节的疾病的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0078] 在一个方面,本发明提供了 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体的正变构调节的方法,该方法包括给予人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0079] 在另一方面,本发明提供了用于治疗精神障碍的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0080] 在一个实施方式中,本发明提供了用于治疗精神分裂症的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0081] 在一个实施方式中,本发明提供了用于治疗焦虑或抑郁的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0082] 本发明还提供了用于治疗认知缺损的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0083] 本发明还提供了用于治疗阿耳茨海默病的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的如上文所述的式 (I) 的化合物或其盐。

[0084] 通常,式 (I) 的化合物或其盐的给药剂量约为 0.1-1000 毫克 / 天,单剂量或分剂量给予 (即,每天给予 1-4 个剂量),虽然根据物种、体重、年龄、待治疗对象的情况、以及选择的具体给药途径不可避免地会有所不同。在一个实施方式中,剂量每天给予一次。在一个实施方式中,剂量水平约为 0.1-500 毫克 / 公斤体重 / 天。在另一实施方式中,剂量水平约为 0.1-100 毫克 / 公斤体重 / 天。

[0085] 式 (I) 的化合物及其盐也适合与其它活性剂联用,这些活性剂包括例如典型和非典型的抗精神病药、心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂,以改善精神障碍的治疗。

[0086] 例如,本发明的组合疗法可以附属给予 (adjunctive administration)。附属给予表示每种组分以单独的药物组合物或装置的形式相继或重叠给予。通常,本领域技术人员和本文将这种两种或更多种治疗剂的治疗给予方案称为附属治疗给药;也称为附加治疗给药。患者接受单独但相继或重叠的治疗给予式 (I) 的化合物或其盐以及至少一种抗精神病药物、心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂的任何和所有治疗方案均落在本发明的范围内。在本文所述附属治疗给药一个实施方式中,患者通常先治疗给予一种或多种组分,稳定持续一段时间后接受另一种组分的治疗。式 (I) 的化合物或其盐可作为附属治疗给予正在接受至少一种抗精神病药物、心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂治疗的患者,但本发明的范围也包括将至少一种抗精神病药物、心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂的附属治疗给予正在接受式 (I) 的化合物或其盐治疗的患者。

[0087] 本发明的组合疗法也可以同时给予。同时给予表示各种组分以包含两种组分的一种药物组合物或装置的形式,或者以各自包含一种组分的单独的组合物或装置的形式一起给予的治疗方案。用于同时给予的各不同组分的这种组合可以是药盒部件的形式。

[0088] 因此在另一方面,本发明提供了一种治疗精神障碍的方法,该方法包括将式 (I) 的化合物或其盐以附属治疗性给予正在接受至少一种抗精神病药物治疗的患者。在另一方面,本发明提供了式 (I) 的化合物或其盐在制造附属治疗性给予的药物中的应用以便治疗正在接受至少一种抗精神病药物治疗的患者的精神障碍。本发明还提供了用于附属治疗性给予的式 (I) 的化合物或其盐以便治疗正在接受至少一种抗精神病药物治疗的患者的精神障碍。

[0089] 在另一方面,本发明提供了治疗精神障碍的方法,该方法包括将至少一种抗精神病药附属治疗性给予正在接受式 (I) 的化合物或其盐治疗的患者。在另一方面,本发明提供了至少一种抗精神病药在制造附属治疗性给予的药物中的应用以便治疗正在接受式 (I) 的化合物或其盐治疗的患者们的精神障碍。本发明还提供了用于附属治疗性给予的至少一种抗精神病药以便治疗正在接受式 (I) 的化合物或其盐治疗的患者们的精神障碍。

[0090] 在另一方面,本发明提供了治疗精神障碍的方法,该方法包括同时治疗性给予式 (I) 的化合物或其盐以及至少一种抗精神病药。本发明还提供了式 (I) 的化合物或其盐以及至少一种抗精神病药的组合在制造用于同时治疗性给予治疗精神障碍的药物中的应用。本发明还提供了式 (I) 的化合物或其盐在制造用于与用于治疗精神障碍的抗精神病药同时治疗性给予的药物中的应用。本发明还提供了用于与用于治疗精神障碍的抗精神病药同时治疗性给予的式 (I) 的化合物或其盐。本发明还提供了至少一种抗精神病药在制造用于与用于治疗精神障碍的式 (I) 的化合物或其盐同时治疗性给予的药物中的应用。

[0091] 在另一方面,本发明提供了用于治疗精神障碍的药盒部件,其包括包含式 (I) 的化合物或其盐的第一剂型以及各自包含用于同时治疗性给予的抗精神病药的一个或多个其它剂型。

[0092] 在另一方面,本发明提供了治疗精神障碍的方法,该方法包括以附属治疗性给予正在接受选自以下活性成分治疗的患者本发明的化合物,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0093] 在另一方面,本发明提供了本发明的化合物在制造用于附属治疗性给予的药物中的应用以便治疗正在接受选自以下的活性成分治疗的患者们的精神障碍,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0094] 本发明还提供了本发明化合物在附属治疗性给予以便治疗正在接受选自以下的活性成分治疗的患者们的精神障碍中的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0095] 本发明还提供了本发明的化合物用于附属治疗性给予以便治疗正在接受选自以下的活性成分治疗的患者们的精神障碍的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0096] 在另一方面,本发明提供了一种治疗精神障碍的方法,该方法包括附属治疗性给予正在接受本发明化合物治疗的患者选自以下的活性成分:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0097] 在另一方面,本发明提供了选自以下的活性成分在制造附属治疗性给予正在接受本发明化合物治疗的患者以治疗精神障碍的药物中的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0098] 本发明还提供了选自以下的活性成分附属治疗性给予正在接受本发明化合物治疗的患者以治疗精神障碍的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0099] 在另一方面,本发明提供了一种治疗精神障碍的方法,该方法包括同时治疗性给予本发明的化合物以及选自以下的活性成分:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0100] 本发明还提供了本发明的化合物与选自以下的活性成分的组合在制造用于同时治疗性给予以治疗精神障碍的药物中的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0101] 本发明还提供了本发明的化合物与选自以下的活性成分的组合同时治疗性给予以治疗精神障碍的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0102] 本发明还提供了本发明的化合物在制造用于与选自以下的活性成分同时治疗性给予以治疗精神障碍的药物中的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0103] 本发明还提供了本发明的化合物与选自以下的活性成分同时治疗性给予以治疗精神障碍的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0104] 本发明还提供了用于与选自以下的活性成分同时治疗性给予以治疗精神障碍的本发明的化合物,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0105] 本发明还提供了选自以下的活性成分在制造用于与本发明的化合物同时治疗性给予以治疗精神障碍的药物中的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0106] 本发明还提供了选自以下的活性成分与本发明的化合物同时治疗性给予以治疗精神障碍的应用,所述活性成分包括:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0107] 在另一方面,本发明提供了用于治疗精神障碍的药盒部件,其包括用于同时治疗性给予的含有本发明化合物的第一剂型以及各自包含选自以下的活性成分的一个或多个其它剂型:心境稳定剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0108] 本发明中使用的抗精神病药的例子包括但不限于:钠通道阻断剂;混合的5HT/多巴胺受体拮抗剂;mGluR5 正调节剂;D3 拮抗剂;5HT6 拮抗剂;烟碱 α -7 调节剂;甘氨酸转运子 GlyT1 抑制剂;D2 部分激动剂/D3 拮抗剂/H3 拮抗剂;AMPA 调节剂;NK3 拮抗剂如奥沙奈坦和他奈坦;非典型抗抑郁药,例如氯氮平,奥氮平,利培酮,喹硫平,阿立哌唑(阿立哌唑),齐拉西酮和氨磺必利;苯丙甲酮类(butyrophenone),例如氟哌啶醇,匹莫齐特和氟哌利多;吩噻嗪类,例如氯丙嗪,硫利达嗪,美索达嗪,三氟拉嗪,奋乃静,氟奋乃静,三氟丙嗪,

丙氯拉嗪和醋奋乃静；噻吨类，例如替沃噻吨和氯普噻吨；噻吩并苯并二氮草类；二苯并二氮草类；苯并异噻唑类；二苯并噻氮草类；咪唑啉酮类；苯并异噻唑基-哌嗪类；三嗪如拉莫三嗪；二苯氧氮平类，如洛沙平；二氢吲哚酮类，如吗茛酮；阿立哌唑；以及它们具有抗精神病活性的衍生物。

[0109] 适用于本发明的选择的抗精神病药的商品名和供应商的例子如下：氯氮平（商品名 CLOZARIL™，来自 Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis）；奥氮平（商品名 ZYPREXA™，来自礼来）；齐拉西酮（商品名 GEODON™，来自辉瑞）；利培酮（商品名 RISPERDAL™，来自 Janssen）；延胡索酸喹硫平（商品名思瑞康™，来自 AstraZeneca）；舍吩啉（商品名 SERLECT™）；氨磺必利（商品名 SOLION™，来自 Sanofi-Synthelabo）；氟哌啶醇（商品名 HALDOL™，来自 Ortho-McNeil）；癸酸氟哌啶醇（商品名 HALDOL decanoate™）；乳酸氟哌啶醇（商品名 HALDOL™ 和 INTENSOL™）；氯丙嗪（商品名 THORAZINE™，来自史可必成 (SmithKline Beecham, GSK)）；氟奋乃静（商品名 PROLIXIN™，来自 Apothecon, Copley, Schering, Teva 和美国制药合伙人 (American Pharmaceutical Partners), Pasadena)）；癸酸氟奋乃静（商品名 PROLIXIN decanoate™）；庚酸氟奋乃静（商品名 PROLIXIN™）；盐酸氟奋乃静（商品名 PROLIXIN™）；替沃噻吨（商品名 NAVANE™，来自辉瑞）；盐酸替沃噻吨（商品名 NAVANE™）；二盐酸三氟拉嗪（10-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-2-(三氟甲基)吩噻嗪，商品名 STELAZINE™，来自史可必成）；奋乃静（商品名三 LAFON™；来自先灵 (Schering)）；奋乃静和盐酸阿米替林（商品名 ETRAFON 三 LAFON™）；硫利达嗪（商品名 MELLARIL™；来自诺华 (Novartis), Roxane, HiTech, Teva 和 Arma）；吗茛酮（商品名 MOBAN™，来自 Endo）；盐酸吗茛酮（商品名 MOBAN™）；洛沙平（商品名 LOXITANE™；来自 Watson）；盐酸洛沙平（商品名 LOXITANE™）；和琥珀色洛沙平（商品名 LOXITANE™）。而且，可使用苯哌利多 (Glianimon™)，培拉嗪 (Taxilan™) 或美哌隆 (Eunerpan™)。

[0110] 其它合适的抗精神病药包括：丙嗪（商品名 SPARINE™），三氟丙嗪（商品名 VESPRIN™），氯普噻吨（商品名 TARACTAN™），氟哌利多（商品名 INAPSINE™），醋奋乃静（商品名 TINDAL™），丙氯拉嗪（商品名 COMPAZINE™），左美丙嗪（商品名 NOZINAN™），哌泊噻嗪（商品名 PIPO 三 L™），伊潘立酮，匹莫齐特和三氟噻醇。

[0111] 上述以商品名列出的抗精神病药物也可以以其它商品名从其它供应商处获得。

[0112] 在本发明的另一方面，合适的抗精神病药包括：奥氮平，利培酮，喹硫平，阿立哌唑，氟哌啶醇，氯氮平，齐拉西酮，他奈坦和奥沙奈坦。

[0113] 本发明疗法中可使用的心境稳定剂包括：锂，丙戊酸钠 / 丙戊酸 / 双丙戊酸，卡马西平，拉莫三嗪，加巴喷丁，托吡酯，奥卡西平和噻加宾。

[0114] 本发明疗法中可使用的抗抑郁药包括：5-羟色胺拮抗剂，CRF-1 拮抗剂，Cox-2 抑制剂 / SSRI 双重拮抗剂；多巴胺 / 去甲肾上腺素 / 5-羟色胺三重再摄取抑制剂；NK1 拮抗剂；NK1 和 NK2 双重拮抗剂；NK1/SSRI 双重拮抗剂；NK2 拮抗剂；5-羟色胺激动剂（如 α -育亨宾，育亨宾和甲氧氯普胺）；5-羟色胺再摄取抑制剂（如西酞普兰，依他普仑，氟西汀，氟伏沙明，非莫西汀，吲达品，齐美定，帕罗西汀和舍曲林）；双重 5-羟色胺 / 去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如文拉法辛，瑞波西汀，度洛西汀和米那普仑）；去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如瑞波西汀）；三环抗抑郁药（如阿米替林，氯米帕明，丙米嗪，马普替林，去甲替林和曲米帕明）；单胺氧化酶抑制剂（如异卡波肼，吗氯贝胺，苯乙肼和反苯环丙胺）；5HT3 拮抗剂

(例如昂丹司琼和格拉司琼);和其它(如丁氨苯丙酮,阿米庚酸,瑞达法辛(radafaxine),米安色林,米氮平,奈法唑酮和曲唑酮)。

[0115] 本发明疗法中可使用的抗焦虑剂包括:5HT_{1A}拮抗剂,5HT_{2A}拮抗剂和苯并二氮草类如阿普唑仑和劳拉西泮。

[0116] 本发明疗法中可使用的用于锥体外副作用的药物包括:抗胆碱能药(如苯扎托品,比哌立登,丙环定和苯海索),抗组胺剂(如苯海拉明)和多巴胺能药(如金刚烷胺)。

[0117] 本发明疗法中可使用的认知增强剂包括:乙酰胆碱酯酶抑制剂(如他克林,多奈哌齐,利凡斯的明和加兰他敏),H₃拮抗剂和毒蕈碱 M₁激动剂(如西维美林)。

[0118] 在一个实施方式中,与本发明化合物联用的活性成分是非典型抗抑郁药,例如氯氮平,奥氮平,利培酮,喹硫平,阿立哌唑,齐拉西酮或氨磺必利。

[0119] 在一个实施方式中,与本发明化合物联用的活性成分是典型抗抑郁药,例如氯丙嗪,硫利达嗪,美索达嗪,氟奋乃静,奋乃静,丙氯拉嗪,三氟拉嗪,替沃噻吨(thiothixine),氟哌啶醇,三氟丙嗪(thiflurpromazine),匹莫齐特,氟哌利多,氯普噻吨,吗茛酮或洛沙平。

[0120] 在另一实施方式中,与本发明化合物联用的活性成分是心境稳定剂,例如锂,丙戊酸钠/丙戊酸/双丙戊酸,卡马西平,拉莫三嗪,加巴喷丁,托吡酯,奥卡西平或噻加宾。

[0121] 在另一实施方式中,与本发明化合物联用的活性成分是抗抑郁药,例如5-羟色胺激动剂(如异育亨宾碱,育亨宾或甲氧氯普胺);5-羟色胺再摄取抑制剂(如西酞普兰,依他普仑,氟西汀,氟伏沙明,非莫西汀,咧达品,齐美定,帕罗西汀或舍曲林);双重5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如文拉法辛,瑞波西汀,度洛西汀或米那普仑);去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如瑞波西汀);三环抗抑郁药(如阿米替林,氯米帕明,丙米嗪,马普替林,去甲替林或曲米帕明);单胺氧化酶抑制剂(如异卡波肼,吗氯贝胺,苯乙肼或反苯环丙胺);或其它(如丁氨苯丙酮,阿米庚酸,瑞达法辛,米安色林,米氮平,奈法唑酮或曲唑酮)。

[0122] 在另一实施方式中,与本发明化合物联用的活性成分是抗焦虑剂,例如苯并二氮草类如阿普唑仑或劳拉西泮。

[0123] 对于医药用途,本发明的化合物通常作为标准药物组合物给予。因此,在另一方面,本发明提供了一种包含如上文所述的式(I)的化合物或其盐以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。该药物组合物可用于治疗任何本文所述的疾病。

[0124] 本发明的化合物可通过任何方便的方法给予,例如通过口服、胃肠外(例如静脉内)、含服、舌下、鼻腔、直肠或透皮给予,药物组合物相应地适配。

[0125] 口服给予具有活性的本发明的化合物可配制成液体或固体,例如糖浆剂、混悬剂或乳剂、片剂、胶囊和锭剂。

[0126] 液体制剂通常包括化合物或盐在合适的载体如水性溶剂(例如水、乙醇或甘油)或非水性溶剂(例如聚乙二醇或油)中的混悬剂或溶液。该制剂也可包含助悬剂、防腐剂、芳香剂或着色剂。

[0127] 可采用制备固体制剂常用的任何合适的药用载体来制备片剂形式的组合物。这些载体的例子包括:硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖和纤维素。

[0128] 可采用常规包囊方法制备胶囊形式的组合物。例如,可采用标准载体制备包含活性成分的团粒,然后填充到硬质明胶胶囊内;或者,采用任何合适的药用载体(例如水性树

胶、纤维素、硅酸盐或油) 制备分散体或混悬剂, 然后将分散体或混悬剂填充到软质明胶胶囊内。

[0129] 典型的胃肠外组合物由化合物或其盐在无菌水性载体或胃肠外可接受的油, 例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油中的溶液或混悬液构成。或者, 溶液可冻干, 然后在临用前用合适的溶液重建。

[0130] 用于鼻腔给药的组合物可方便地配制成气溶胶、滴剂、凝胶和粉末剂。气溶胶制剂通常包含活性物质在药学上可接受的水性或非水溶剂中的溶液或细悬液, 通常以无菌形式单剂量或多剂量存在于密封容器中, 所述容器可以是与雾化装置联用的药筒或替换装(refill) 的形式。或者, 密封容器可以是单一投药装置, 例如配备有计量阀单剂量鼻腔吸入剂或气溶胶投药器, 一旦容器内容物耗尽即可丢弃。在剂型包含气溶胶投药器的情况下, 其包含推进剂, 所述推进剂可以是压缩气体如压缩空气或有机推进剂如氟氯烃。气溶胶剂型也可采取泵-喷雾器的形式。

[0131] 适用于含服或舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂, 用载体如糖和阿拉伯胶, 黄芪胶, 或明胶和甘油来配制活性成分。

[0132] 用于直肠给药的组合物可以方便地制备成包含常规栓剂基质如可可油的栓剂形式。

[0133] 适用于透皮给药的组合物包括软膏、凝胶和贴剂。

[0134] 组合物可以是单位剂型, 如片剂、胶囊或安瓿。以游离碱计, 用于口服给药的各剂量单位包含, 例如 1-500 毫克 (对于胃肠外给药, 例如可包含 0.1-50 毫克) 式 (I) 的化合物或其盐。在一个实施方式中, 用于口服给药的单位剂量包含 50-450 毫克。在另一实施方式中, 单位剂量包含 100-400 毫克。

[0135] 为了获得附属给药的一致性, 各组分的组合物、或者诸组分的组合是单位剂量的形式。

[0136] 支持化合物

[0137] 下面示例性描述了许多本发明化合物的制备。

[0138] 在以下方法中, 每种原料之后, 通常述及中间体。这仅仅为了帮助技术人员理解。原料不一定由所示批次制备。

[0139] 本发明的化合物和中间体采用 ACD/Name PRO 6.02 化学命名软件 (高级化学开发有限公司 (Advanced Chemistry Development Inc.), 多伦多, 安大略, M5H2L3, 加拿大) 命名。

[0140] 缩写

[0141]

| | |
|--------|-------------------------------------|
| LC/MS | 液相色谱 / 质谱 |
| NMR | 核磁共振 |
| THF | 四氢呋喃 |
| DMSO | 二甲基亚砷 |
| DMF | 二甲基甲酰胺 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| MeCN | 乙腈 |
| MDAP | 质量导向的自动制备 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| ES | 电喷雾 |
| ES-API | 电喷雾 - 大气压电离 |
| Min | 分钟 |
| Me | 甲基 |
| Et | 乙基 |
| h | 小时 |
| NBS | N-溴琥珀酰亚胺 |
| HATU | O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲 |
| HOBt | 1-羟基-苯并三唑 |
| DCC | 二环己基碳二亚胺 |
| TFAA | 三氟乙酸酐 |

[0142] 除非另有说明,原料由市售供应商获得,无需进一步纯化即可使用。除非另有说明,采用预填充的 Isolute Flash™ 或 Biotage™ 二氧化硅-凝胶柱作为固定相,分析级溶剂作为流动相,进行快速色谱。

[0143] 除非另有说明,采用 Bruker™ DPX400 或 AV400 机器,以 CDCl_3 的稀溶液运行,在 298K, 303.2K 或 300K,以所示频率获取 NMR 谱。所有 NMR 谱以四甲基硅烷为参比 (δ_{H} 0, δ_{C} 0)。所有偶合常数表示为赫兹 (Hz),多重性标记为 s(单峰),bs,(宽单峰),d(双峰),t(三重峰),q(四重峰),dd(双二重峰),dt(双三重峰)和 m(多峰)。

[0144] 采用以下方法进行 LC/MS 分析:

[0145] 柱:Waters Acquity BEH UPLC C18,2.1mm x 50mm。固定相粒度为 1.7 μm 。

[0146] 溶剂

[0147] A:水性溶剂=水+0.05%甲酸

[0148] B:有机溶剂=乙腈+0.05%甲酸

[0149] 弱洗涤=1:1 甲醇:水

[0150] 强洗涤=水

[0151] 通用方法的运行时间为 2 分钟。

[0152]

| 时间 /分钟 | %B | 时间(分钟) | %B |
|--------|----|--------|-----|
| 0 | 3 | 0 | 3 |
| 0.1 | 3 | 1.5 | 100 |
| 1.5 | 97 | 1.9 | 100 |
| 1.9 | 97 | 2.0 | 3 |
| 2.0 | 3 | | |

[0153] ●上述方法的流速为 1 毫升 / 分钟

[0154] ●通用方法的注射体积为 0.5 微升

[0155] ●柱温为 40℃

[0156] ●UV 检测范围是 20-330nm

[0157] 获取电喷雾正和负电离 (ES+/ES-) 和 / 或大气压化学正和负电离 (AP+/AP-) 的总离子流痕迹。

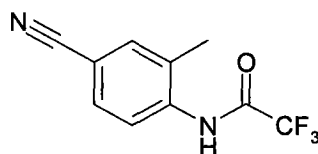
[0158] 所有引证的保留时间采用 LC/MS(液相色谱 / 质谱) 测得。合适的话, 这些保留时间可用作采用质量导向的自动纯化 (MDAP) 进行纯化的指导。

[0159] 纯化

[0160] 采用质量导向的自动纯化系统 (MDAP), 结合 HPLC 技术以及合适的质谱仪如 Waters® ZQ 质谱仪, 纯化了许多化合物。

[0161] 中间体 1 :N-(4-氰基-2-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[0162]

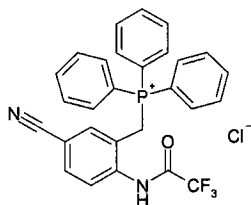


[0163] 0℃, 在圆底烧瓶中, 4-氨基-3-甲基苄腈 (Alfa Aesar, Avocado, 兰开斯特; 10.88 克, 82 毫摩尔) 和 Et₃N(22.95 毫升, 165 毫摩尔) 在 DCM(200 毫升) 中搅拌。通过滴液漏斗缓慢加入 TFAA(13.95 毫升, 99 毫摩尔), 将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入 2M HCl(150 毫升) 中。然后收集有机层, 用碳酸氢钠的饱和溶液洗涤 (150 毫升), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 除去溶剂后得到暗黄色固体 (19.37 克);

[0164] m/z (ES⁻) 227 (M-1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.43(1H, d), 7.91(1H, br s), 7.59(1H, dd), 7.56(1H, s), 2.37(3H, s)。

[0165] 中间体 2 :氯化({5-氰基-2-[(三氟乙酰基)氨基]苯基}甲基)(三苯基)磷

[0166]

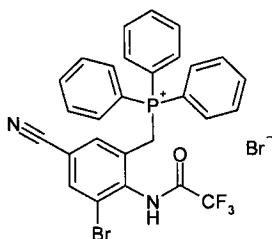


[0167] 在圆底烧瓶中,将N-(4-氰基-2-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(中间体1,19.37克,85毫摩尔),磺酰基二氯化物(27.6毫升,340毫摩尔)和二苯基过氧酐(peroxyanhydride)(1.028g,4.24毫摩尔)在四氯化碳(210毫升)中于100℃加热3小时。使该混合物冷却至室温,然后将反应混合物倒入2M HCl(350毫升)中。然后收集有机层,除去溶剂后得到橙色油形式的N-[2-(氯甲基)-4-氰基苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺(25.54克),无需进一步纯化即可用于下一步骤。将该油加入三苯基磷(26.2克,100毫摩尔),混合物在甲苯(300毫升)中于110℃加热3小时。使该混合物冷却至室温过夜,沉淀物过滤,用少量甲苯和乙醚洗涤,产生灰白色固体形式的标题化合物(29.91克);

[0168] m/z (ES^+) 489; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 12.32(1H, s), 7.79-7.57(16H, m), 7.50(1H, d), 7.38(1H, s), 6.18(2H, d)。

[0169] 中间体3:溴化({3-溴-5-氰基-2-[(三氟乙酰基)氨基]苯基}甲基)(三苯基)磷

[0170]

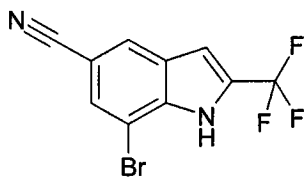


[0171] 将氯化({5-氰基-2-[(三氟乙酰基)氨基]苯基}甲基)(三苯基)磷(中间体2,32克)溶解于DMF(150毫升),加入脱色炭(decourising charcoal)(32克)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后反应混合物过滤,用DMF(100毫升)洗涤。然后将N-溴琥珀酰亚胺(34.9克)加入滤液中,反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用焦亚硫酸钠(500毫升)淬灭,室温下搅拌30分钟。然后用乙酸乙酯(2x 400毫升)萃取反应混合物,合并有机萃取物,干燥($MgSO_4$),过滤,除去溶剂,产生粗产物形式的标题化合物,无需进一步纯化即可用于下一反应中(37.2克);

[0172] m/z (ES^+) 568 和 570 (M+1)。

[0173] 中间体4:2-(三氟甲基)-5-氰基-7-溴-1H-吲哚

[0174]



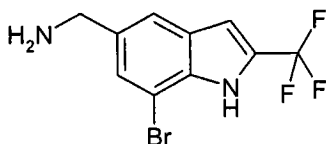
[0175] 溴化({3-溴-5-氰基-2-[(三氟乙酰基)氨基]苯基}甲基)(三苯基)磷(中间体3,37.2g)溶解于DMF(150毫升),将反应混合物加热至130℃,搅拌3小时。反应混合物冷却至室温,然后用水(400毫升)淬灭。然后用乙酸乙酯(3x300毫升)萃取反应混合

物。有机萃取物用 1 : 1 的水 : 盐水 (2x 600 毫升) 混合液洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 除去溶剂。所得残留物通过硅胶短柱过滤纯化, 用 2-10% EtOAc : 异己烷洗脱。合并馏分 1-4, 除去溶剂, 产生灰白色固体形式的标题化合物 (6 克);

[0176] m/z (ES^-) 287+289 ($\text{M}-1$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 13.15 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.34 (1H, s)。

[0177] 中间体 5 : [(2-三氟甲基-7-溴-1H-咪唑-5-基)甲基]胺

[0178]

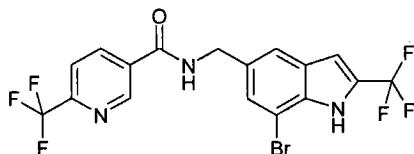


[0179] 通过注射器逐滴滴加, 用硼烷四氢吡喃络合物 (1.52 毫升) 处理在冰水浴中冷却的 2-(三氟甲基)-5-氰基-7-溴-1H-咪唑 (中间体 4, 200 毫克) 的 THF (10 毫升) 溶液, 氩气下搅拌 18 小时, 同时允许升温至室温。然后将反应混合物用甲醇 (5 毫升) 淬灭, 室温下搅拌 10 分钟。将反应混合物蒸发至干, 产生白色泡沫状的标题化合物 (230 毫克), 无需进一步纯化即可用于下一步骤;

[0180] m/z 290/292 ($\text{M}-\text{H}$)。LCMS Rt 0.61 分钟。

[0181] 中间体 6 : N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-咪唑-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺

[0182]

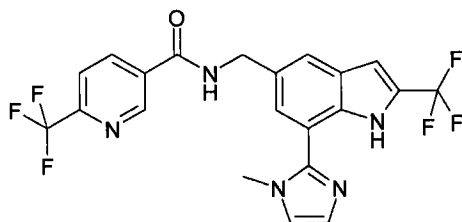


[0183] 将 [(2-三氟甲基-7-溴-1H-咪唑-5-基)甲基]胺 (中间体 5, 230 毫克) 溶解于 DCM (10 毫升), 加入 6-(三氟甲基)烟酰氯 (ABCR; 181 毫克)。加入 Et_3N (0.22 毫升), 然后将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物用水淬灭, 然后收集有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 蒸发至干。所得残留物经 MDAP 纯化, 产生标题化合物 (200 毫克);

[0184] m/z (ES^+) 466 和 468 ($\text{M}+1$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 9.08 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.82-7.76 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.52 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.53 (1H, m), 4.76 (2H, d)。

[0185] 化合物 1 : N-[[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0186]



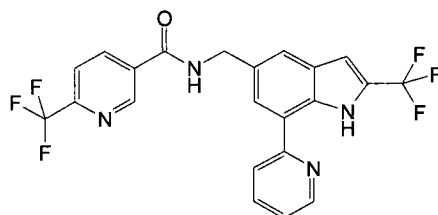
[0187] 在 5 毫升微波反应器小瓶中, 将 N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-咪唑-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 80 毫克), 1-甲基-2-三丁基锡烷基

(tributylstannyl)-1H-咪唑 (Synthonix, 80 毫克), 氯化锂 (72.8 毫克), 碘化亚铜 (I) (3.27 毫克) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (19.83 毫克) 在甲苯 (2 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。然后将反应混合物在微波中于 140°C 加热 3 小时。将反应混合物倒入水中 (10 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (20 毫升)。有机萃取物干燥 (MgSO_4), 过滤, 除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化, 蒸发至干, 产生白色固体形式的标题化合物 (15 毫克);

[0188] m/z (ES^+) 468 ($\text{M}+1$); ^1H NMR (400MHz, d_4 -MeOD): δ 9.13 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.01 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.69 (3H, s)。

[0189] 化合物 2: N-[[7-(2-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0190]

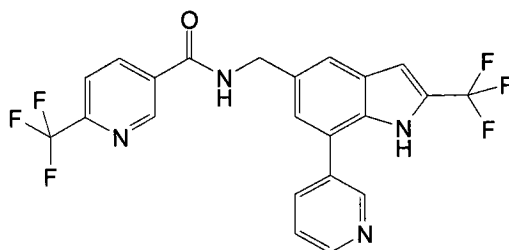


[0191] 在 2 毫升微波反应器小瓶中, N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-咪唑-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 50 毫克), 2-三-n-丁基甲锡烷基吡啶 (FS 有限公司 (Frontier Scientific Inc.), 79 毫克), 氯化锂 (45.5 毫克), 碘化亚铜 (I) (2.04 毫克) 和四(三苯基膦)钯 (0) (12.39 毫克) 在甲苯 (2 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。然后将反应混合物在微波反应器中于 140°C 加热 3 小时。反应混合物倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升), 干燥 (MgSO_4), 过滤, 除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化, 蒸发至干, 产生灰白色固体的标题化合物 (25.7 毫克);

[0192] m/z (ES^+) 465 ($\text{M}+1$); ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ 12.09 (1H, s), 9.51 (1H, t), 9.21 (1H, d), 8.80 (1H, dd), 8.51 (1H, dd), 8.13 (1H, dd), 8.08 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.98 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.44-7.41 (1H, m), 7.15 (1H, s), 4.72 (2H, d)。

[0193] 化合物 3: N-[[7-(3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0194]



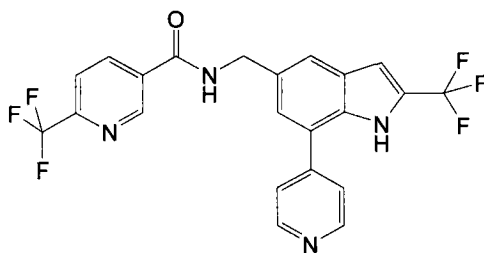
[0195] 在 2 毫升微波反应器小瓶中, 将 N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-咪唑-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克), 吡啶-3-硼酸 (FS 有限公司, 52.7 毫克), 碳酸钠 (114 毫克) 和四(三苯基膦)钯 (0) (24.79 毫克) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。反应混合物在微波反应器中于 100°C 加热 3 小时。将反应混合物倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤

(2x 20 毫升),干燥 (MgSO₄),过滤,除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化,蒸发至干,产生灰白色固体的标题化合物 (36.9 毫克)。

[0196] m/z (ES⁺) 465 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD): δ 9.15 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 8.42 (1H, dd), 8.08 (1H, m), 7.89 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.6-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d), 6.99 (1H, s), 4.74 (2H, s)。

[0197] 化合物 4: N-[[7-(4-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0198]

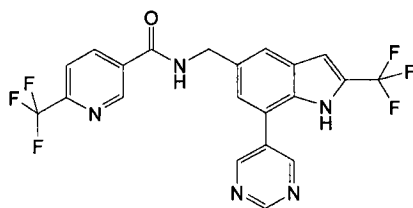


[0199] 在 2 毫升微波反应器小瓶中,将 N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-吡唑-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克),吡啶-4-硼酸 (FS 有限公司, 79 毫克),碳酸钠 (114 毫克) 和四(三苯基膦)钯 (0) (49.6 毫克) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌,用氩气脱气。然后将反应混合物在微波反应器中于 100℃ 加热 3 小时。将反应混合物倒入水中 (20 毫升),用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升),干燥 (MgSO₄),过滤,除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化,蒸发至干,产生灰白色固体的标题化合物 (47.4 毫克);

[0200] m/z (ES⁺) 465 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD): δ 9.12 (1H, d), 8.65 (2H, dd), 8.42 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.70 (2H, dd), 7.48 (1H, d), 7.01 (1H, s), 4.75 (2H, s)。

[0201] 化合物 5: N-[[7-(5-嘧啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0202]



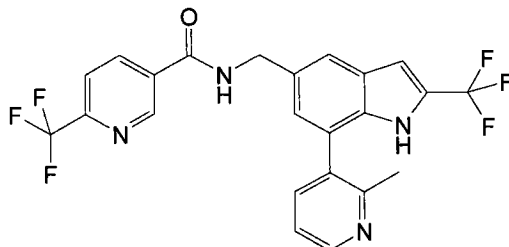
[0203] 在 2 毫升微波小瓶中, N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-吡唑-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克), 5-嘧啶硼酸 (FS 有限公司, 80 毫克), 碳酸钠 (114 毫克) 和四(三苯基膦)钯 (0) (49.6 毫克) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌,用氩气脱气。将该反应混合物在微波反应器中于 100℃ 加热 3 小时。将反应混合物倒入水中 (20 毫升),用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升),干燥 (MgSO₄),过滤,除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化,蒸发至干,产生棕色固体的标题化合物 (34.0 毫克);

[0204] m/z (ES⁺) 466 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOD): δ 9.21 (1H, s), 9.13 (1H, s),

9.03(2H, s), 8.44(1H, dd), 7.91(1H, dd), 7.81(1H, s), 7.40(1H, s), 7.03(1H, s), 4.76(2H, s)。

[0205] 化合物 6 : N-[[7-(2-甲基-3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0206]

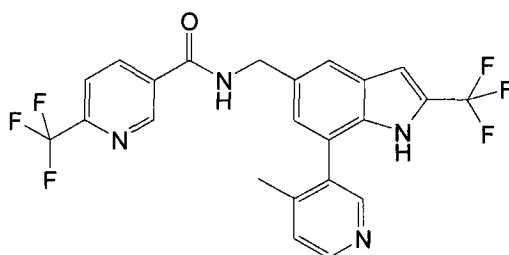


[0207] 在 2 毫升微波小瓶中, 将 N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-吡啶-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克), 2 甲基吡啶-3-硼酸 (AS 有限公司 (Apollo Scientific Ltd.), 88 毫克), 碳酸钠 (114 毫克) 和四(三苯基膦)钯 (0) (24.79mg) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。然后将反应混合物在微波反应器中于 100°C 搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化, 蒸发至干, 产生白色固体的标题化合物 (59 毫克)。

[0208] m/z (ES⁺) 479 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 11.98(1H, s), 9.50(1H, t), 9.21(1H, s), 8.58(1H, m), 8.51(1H, dd), 8.07(1H, d), 7.70(1H, s), 7.65(1H, dd), 7.39-7.32(1H, m), 7.16(1H, s), 7.09(1H, s), 4.69(2H, d), 2.24(3H, s)。

[0209] 化合物 7 : N-[[7-(4-甲基-3-吡啶基)-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0210]

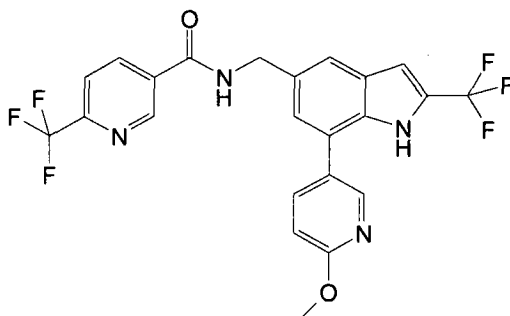


[0211] 在 2 毫升微波小瓶中, 将 N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-吡啶-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克), 4 甲基吡啶-3-硼酸 (FS 有限公司, 58.8 毫克), 碳酸钠 (114 毫克) 和四(三苯基膦)钯 (0) (24.79 毫克) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。然后将反应混合物在微波反应器中于 100°C 搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化, 蒸发至干, 产生褐色固体的标题化合物 (25 毫克) ;

[0212] m/z (ES⁺) 479 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.00(1H, s), 9.49(1H, t), 9.20(1H, d), 8.53-8.49(2H, m), 8.43(1H, m), 8.05(1H, d), 7.72(1H, s), 7.41(1H, d), 7.18(1H, d), 7.10(1H, s), 4.67(2H, d), 2.09(3H, s)。

[0213] 化合物 8 :N-[[7-[6-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0214]

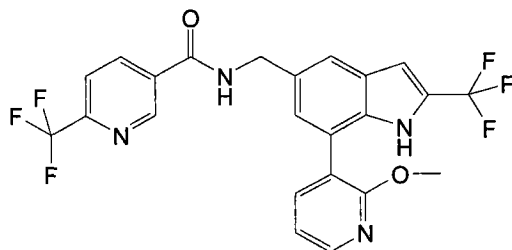


[0215] 在 2 毫升微波小瓶中, N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-吡啶-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克), 6-(甲氧基)-3-吡啶基]硼酸 (ABCR, 32.8 毫克, 0.215 毫摩尔), 碳酸钠 (114 毫克, 1.073 毫摩尔) 和四(三苯基膦)钯(0) (24.79 毫克) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。然后将反应混合物在微波反应器中于 100°C 加热 3 小时。反应混合物倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化, 蒸发至干, 产生灰白色固体的标题化合物 (91.1 毫克)。

[0216] m/z (ES⁺) 495 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 12.10 (1H, s), 9.48 (1H, t), 9.20 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.11 (1H, s), 6.99 (1H, dd), 4.66 (2H, d), 3.94 (3H, s)。

[0217] 化合物 9 :N-[[7-[2-(甲氧基)-3-吡啶基]-2-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酰胺

[0218]



[0219] 在 2 毫升微波小瓶中, N-[(2-三氟甲基-7-溴-1H-吡啶-5-基)甲基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酰胺 (中间体 6, 100 毫克), 2-(甲氧基)-3-吡啶基]硼酸 (FS 有限公司, 65.6 毫克), 碳酸钠 (114 毫克, 1.073 毫摩尔) 和四(三苯基膦)钯(0) (24.79 毫克) 在 1,4-二噁烷 (2 毫升)/水 (0.5 毫升) 中搅拌, 用氩气脱气。然后将反应混合物在微波反应器中于 100°C 加热 3 小时。将反应混合物倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (40 毫升)。有机萃取物用水洗涤 (2x 20 毫升), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 除去溶剂。所得残留物经 MDAP 纯化, 蒸发至干, 产生灰白色固体的标题化合物 (91.2 毫克)。

[0220] m/z (ES⁺) 495 (M+1); ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 11.88 (1H, s), 9.47 (1H, t), 9.19 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.29 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 4.64 (2H, d), 3.80 (3H, s)。

[0221] 生物试验

[0222] 采用以下基于细胞的钙通量试验,用荧光成像平板读数仪 (FLIPR) 测定本发明化合物对 $\alpha 7$ nAChR 的 PAM 活性 (参见 Schroeder 等, J. Biomolecular Screening, 1(2), p75-80, 1996)。

[0223] 将用人 $\alpha 7$ nAChR 稳定转染的 GH4C1 细胞系悬浮到 384 孔板中,5%二氧化碳气氛中 30°C 培养 48 小时。除去生长培养基,用 Hanks 平衡盐溶液 (HBSS)、20mM HEPES 和 2.5mM 丙磺舒将细胞洗涤三次,每个孔中留 20 微升洗涤溶液。加入含 HBSS、丙磺舒,1-4 μ M Fluo4 AM (一种钙指示剂染料) 和普流罗尼酸 (pluronic acid) 的加载溶液 (20 微升),平板在不含二氧化碳的气氛下于 37°C 培养 45 分钟。细胞洗涤三次,每个孔中留 30 微升。然后将包含细胞和钙指示剂染料的平板转移至 FLIPR。以 10 秒间隔收集基线数据点启动试验,然后加入在缓冲溶液 (0.33% DMSO) 中并稀释至最终浓度 10 μ M 的测试化合物,各孔 1 : 2 或 1 : 3 连续稀释,得到 < 1nM 的低浓度。再等 5-10 分钟后,加入 10 微升 50 μ M 烟碱,收集数据 2-3 分钟。烟碱产生快速、短暂、可重现的钙通量,正变构调节剂的测试化合物可增效。

[0224] 用上文所述的试验筛选支持化合物,得到等于或大于 6.0 的 pEC_{50} ,相对于烟碱对照,响应区域的最大增效约为 1200%。

[0225] 用于评价烟碱 $\alpha 7$ 受体正调节剂的活性的体内试验包括但不限于:幼稚和药理学损伤动物中的认知试验,包括对位置的延迟匹配和非匹配,被动回避,新的目标识别,莫里斯水迷宫 (或其变体),旋臂迷宫,5 种选择系列反应时间任务和具线索 / 前后关系的恐惧调理;幼稚和药理学损伤动物中的感觉门控试验,包括预脉冲抑制惊吓反射和听觉门控;以及药物 (例如,安非他明,吗啡,苯环利定) 诱导的运动活性。