



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114008052 A

(43) 申请公布日 2022.02.01

(21) 申请号 202080045034.6

(22) 申请日 2020.06.12

(30) 优先权数据

62/861681 2019.06.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/066405 2020.06.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/249802 EN 2020.12.17

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时尔斯特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 C·德沃夏克 H·科特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 初明明

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

权利要求书8页 说明书75页

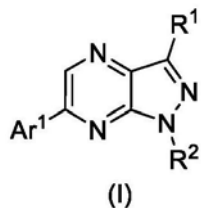
(54) 发明名称

取代的吡唑并-吡嗪以及它们作为GluN2B受体调节剂的用途

(57) 摘要

本发明提供了作为GluN2B受体配体的取代的吡唑并-吡嗪。此类化合物可用于GluN2B受体调节和用于治疗由GluN2B受体活性介导的疾病状态、障碍和病症的药物组合物和方法中。

1. 一种化合物,所述化合物具有式(I)的结构:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,

其中

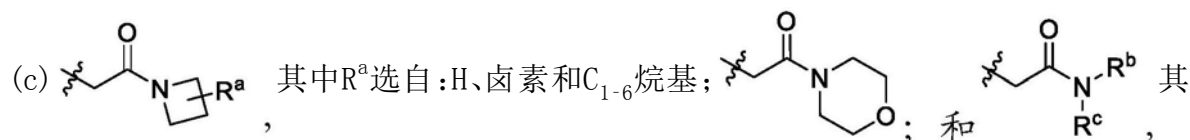
R^1 为H或卤素;

Ar^1 选自:

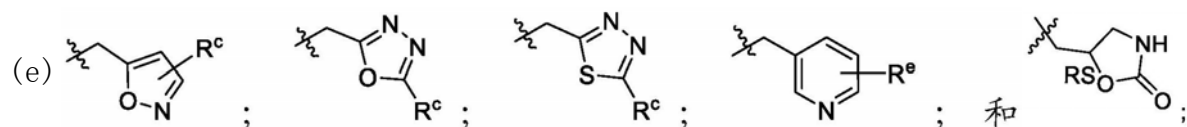
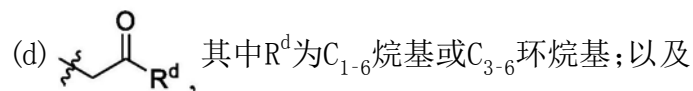
(a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 OC_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;以及

(b) 被 CF_3 取代的噻吩基;并且

R^2 选自:



中 R^b 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基;



其中 R^e 选自: 卤素、 OC_{1-6} 烷基和CN。

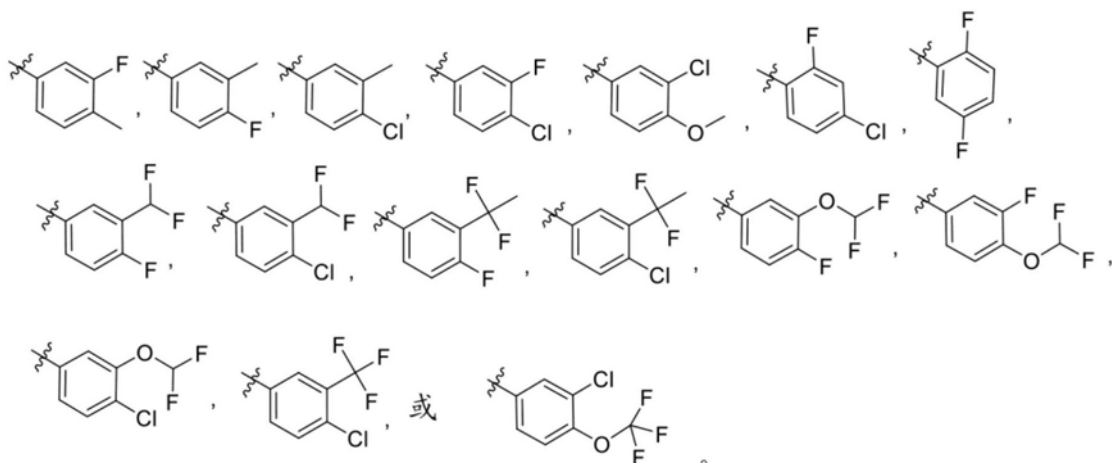
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 R^1 为H。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 R^1 为F。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 Ar^1 为被一个 CH_3 、 OCF_3 或 CF_2CH_3 成员取代的苯基。

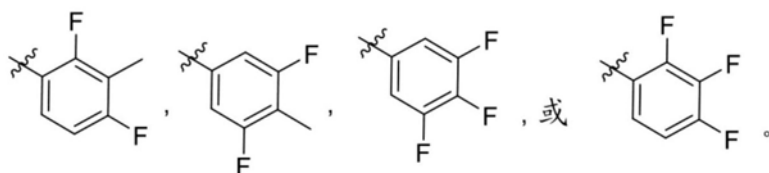
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 Ar^1 为被两个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自: Cl、F、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CHF_2CH_3 、 OCH_3 和 $OCHF_2$ 。

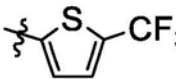
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 Ar^1 为

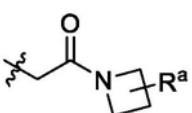


7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 Ar^1 为被三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素和 CH_3 。

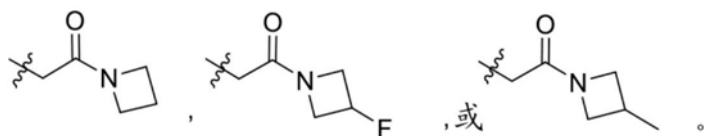
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 Ar^1 为

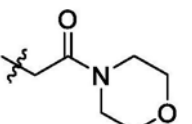


9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 Ar^1 为 。

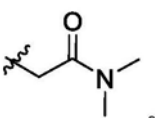
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 R^2 为 ; 其中 R^a 选自:H、F和 CH_3 。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 R^2 为

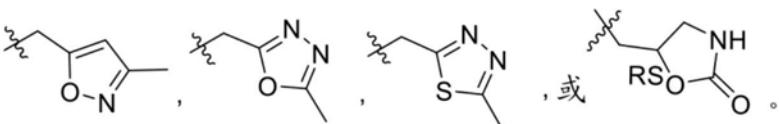


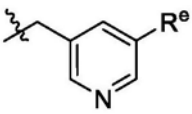
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 R^2 为 。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位

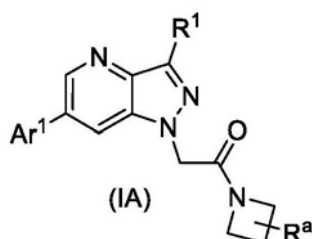
素变体或N-氧化物,其中R²为 .

14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中R²为 .

15. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中R²为 .

16. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中R²为 , 其中R^e为Cl、F、OCH₃或CN。

17. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,具有式 (IA) 的结构:



其中

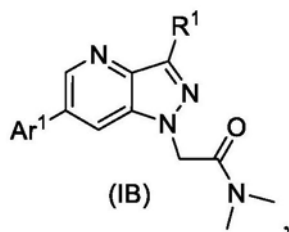
R¹为H或F;

Ar¹为被两个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基和OC₁₋₆全卤代烷基;并且

R^a为H、卤素或C₁₋₆烷基。

18. 根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中R¹为H。

19. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,具有式 (IB) 的结构:



其中

R¹为H或F;并且

Ar¹为

(a) 被两个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基和OC₁₋₆全卤代烷基;或

(b) 被CF₃取代的噻吩基。

20. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中R¹为H。

21. 一种化合物,所述化合物选自:

- 1-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]丁-2-酮;
- 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-环丙基-乙酮;
- N,N-二甲基-2-[6-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- N,N-二甲基-2-[6-(间甲苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- 2-[6-(4-氯-3-氟-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-(4-氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-(4-氯-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- 2-[6-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- N,N-二甲基-2-[6-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- N,N-二甲基-2-[6-(2,3,4-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-

基]乙酮;

1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-吗啉基-乙酮;

2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑;

2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑;

5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-3-甲基-异噁唑;

6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;

1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;

6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;

5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;

5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;以及

1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;

2-(6-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

N,N-二甲基-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)乙酰胺;

2-(6-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)噁唑烷-2-酮;

6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪;

2-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;
以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体和N-氧化物。

22. 一种化合物,所述化合物选自:

2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

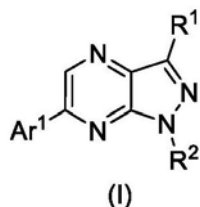
1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体和N-氧化物。

23. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:(A)有效量的至少一种化合物,所述化合物选自式(I)的化合物:



以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体和N-氧化物,

其中

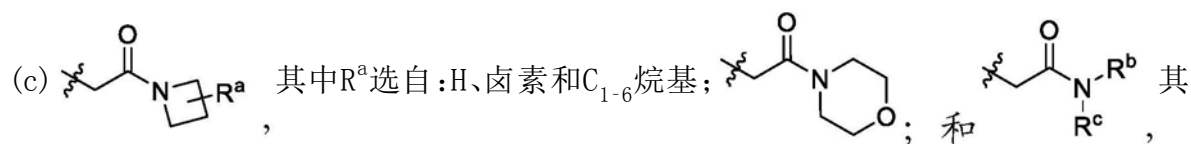
R¹为H或卤素;

Ar¹选自:

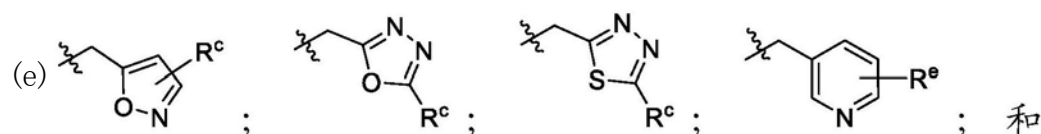
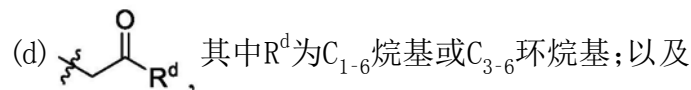
(a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、OC₁₋₆烷基和OC₁₋₆全卤代烷基;以及

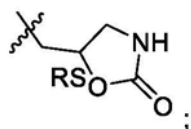
(b) 被CF₃取代的噻吩基;并且

R²选自:



中Rᵇ为C₁₋₆烷基,并且Rᶜ为C₁₋₆烷基;





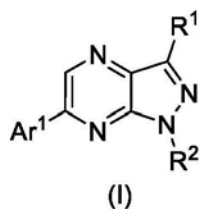
其中R^e选自:卤素、OC₁₋₆烷基和CN;

以及

(B) 至少一种药学上可接受的赋形剂。

24. 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的至少一种根据权利要求21所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

25. 一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,所述方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的至少一种化合物,所述化合物选自式(I)的化合物:



以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体和N-氧化物,

其中

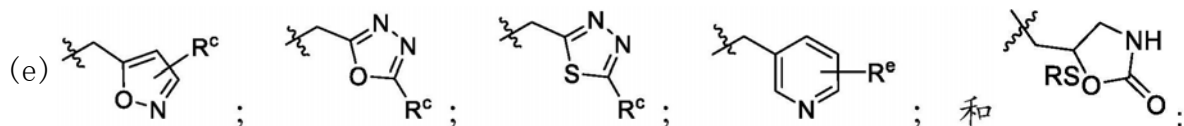
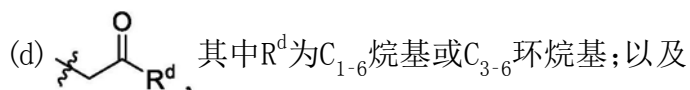
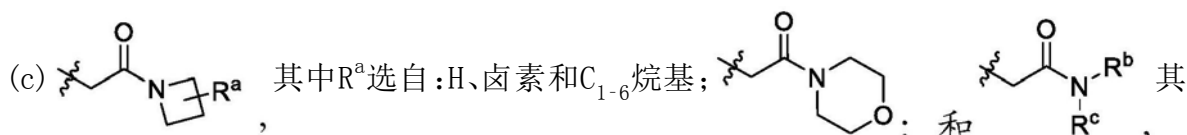
R¹为H或卤素;

Ar¹选自:

(a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、OC₁₋₆烷基和OC₁₋₆全卤代烷基;以及

(b) 被CF₃取代的噻吩基;并且

R²选自:



其中R^e选自:卤素、OC₁₋₆烷基和CN。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中由所述GluN2B受体介导的所述障碍、疾病或病症选自:双相性精神障碍、重度抑郁症、难治性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、认知损害、头部损伤、脊髓损伤、中风、癫痫、运动障碍、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、与细菌或慢性感染相关联的神经退行性疾病、

疼痛、糖尿病性神经病变、偏头痛、脑局部缺血、精神分裂症、脑炎、自闭症和自闭症候群障碍、记忆和学习障碍、强迫症、注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 和成瘾性疾病。

27. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述障碍、疾病或病症选自难治性抑郁症、重度抑郁症和双相性精神障碍。

取代的吡唑并-吡嗪以及它们作为GluN2B受体调节剂的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年6月14日提交的美国临时申请号62/861,681的优先权益,该申请的内容全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及具有GluN2B调节特性的化合物、包含这些化合物的药物组合物、制备这些化合物的化学方法以及它们在动物(特别是在人类)中治疗与GluN2B受体活性相关联的疾病的用途。

背景技术

[0004] 谷氨酸盐是在大脑中广泛传播的主要兴奋性神经递质之一。其第一次作为兴奋信使角色的指示是在20世纪50年代,当时观察到静脉注射谷氨酸盐引起惊厥。然而,在20世纪70年代和20世纪80年代之前,未进行整个谷氨酸能神经递质体系及其各种受体的检测,当时开发了许多拮抗剂,或者在PCP和开他敏的情况下被识别为拮抗剂。最终,在20世纪90年代,分子生物学提供了用于谷氨酸能受体(glutamatergic receptor)分类的工具。

[0005] N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体是介导脑中兴奋性突触传递的离子型谷氨酸受体的亚型。NMDA受体广泛分布于整个大脑,并且在突触可塑性、突触发生、兴奋性中毒、记忆获得和学习中起关键作用。NMDA受体与离子型谷氨酸受体(AMPA和红藻氨酸受体)的其它主要亚型的不同之处在于其在静息膜电位下被 Mg^{2+} 阻断,是高度 Ca^{2+} 可渗透的,并且需要由两种不同的神经递质共同激活:谷氨酸和甘氨酸(或D-丝氨酸)(Traynelis SF等人,Pharmacol Rev.2010;62(3):405-96)。 Ca^{2+} 通过NMDA受体流入触发信号级联并调节对于不同形式的突触可塑性至关重要的基因表达,包括突触效应长时程增强(LTP)(Berberich S等人,Neuropharmacology 2007;52(1):77-86)和长时程抑制(LTD)(Massey,PV等人,J Neurosci.2004年9月8日;24(36):7821-8)。

[0006] 绝大多数哺乳动物NMDA受体形成异源四聚体,所述异源四聚体由两个专性GluN1单元和两个可变GluN2受体亚基构成,其分别由GRIN1基因和四个GRIN2基因中的一个编码。一个或两个GRIN2亚基可由GluN3A或GluN3B亚基潜在置换。GRIN1基因产物具有8个剪接变体,然而4个不同的GRIN2基因(GRIN2A-D)编码四个不同的GluN2亚基。甘氨酸结合位点存在于GluN1亚基上并且谷氨酸结合位点存在于GluN2亚基上。

[0007] GluN2亚基在确定NMDA受体组件的功能和药理学性质时起主要作用,并且在脑的不同区域表现出不同的分布。例如,GluN2B亚基主要在成年哺乳动物脑的前脑中表达(Paoletti P等人,Nat Rev Neurosci.2013;14(6):383-400;Watanabe M等人,J Comp Neurol.1993;338(3):377-90),并且涉及学习、记忆加工、情绪、注意力、情感和疼痛感知(Cull-Candy S等人,Curr Opin Neurobiol.2001;11(3):327-35)。

[0008] 调节含GluN2B的NMDA受体功能的化合物可用于治疗许多神经和精神障碍,包括但不限于双相性精神障碍(Martucci L等人,Schizophrenia Res,2006;84(2-3):214-21),重

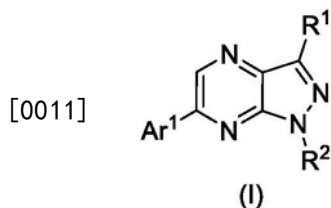
度抑郁症 (Miller OH等人, eLife.2014;3:e03581; Li N等人, Biol Psychiatry.2011;69 (8):754-61), 难治性抑郁症 (Preskorn SH等人, J Clin Psychopharmacol.2008;28 (6):631-7) 和其它情绪障碍 (包括精神分裂症 (Grimwood S等人, Neuroreport.1999;10 (3):461-5; Weickert CS等人, Molecular Psychiatry (2013) 18,1185-1192), 产前和产后抑郁症、季节性情感障碍等)、阿尔茨海默病 (Hanson JE等人, Neurobiol Dis.2015;74:254-62; Li S等人, J Neurosci.2011;31 (18):6627-38) 和其它痴呆 (Orgogozo JM等人, Stroke 2002,33:1834-1839), 帕金森氏病 (Duty S, CNS Drugs.2012;26 (12):1017-32; Steece-Collier K等人, Exp Neurol.2000;163 (1):239-43; Leaver KR等人, Clin Exp Pharmacol Physiol.2008;35 (11):1388-94), 亨廷顿舞蹈病 (Tang TS等人, Proc Natl Acad Sci USA.2005;102 (7):2602-7; Li L等人, J Neurophysiol.2004;92 (5):2738-46), 多发性硬化症 (Grasselli G等人, Br J Pharmacol.2013;168 (2):502-17; Farjam M等人, Iran J Pharm Res.2014;13 (2):695-705), 认知损害 (Wang D等人, 2014, Expert Opin Ther Targets Expert Opin Ther Targets.2014;18 (10):1121-30), 头部损伤 (Bullock MR等人, Ann N Y Acad Sci.1999;890:51-8), 脊髓损伤、中风 (Yang Y等人, J Neurosurg.2003;98 (2):397-403), 癫痫 (Napolini AP等人, Epilepsy Res.2012年6月;100 (1-2):12-9), 运动障碍 (例如, 运动困难) (Morissette M等人, Mov Disord.2006;21 (1):9-17), 各种神经退行性疾病 (例如, 肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (Fuller PI等人, Neurosci Lett.2006;399 (1-2):157-61) 或与细菌或慢性感染相关联的神经退行性变), 青光眼 (Naskar R等人, Semin Ophthalmol.1999年9月;14 (3):152-8), 疼痛 (例如, 慢性疼痛、癌症疼痛、手术后疼痛和神经性疼痛 (Wu LJ和Zhuo M, Neurotherapeutics.2009;6 (4):693-702), 糖尿病性神经病变、偏头痛 (Peeters M等人, J Pharmacol Exp Ther.2007;321 (2):564-72), 脑缺血 (Yuan H等人, Neuron.2015;85 (6):1305-18), 脑炎 (Dalmau J.等人, Lancet Neurol.2008;7 (12):1091-8.), 自闭症和自闭症谱系障碍 (Won H.等人, Nature.2012;486 (7402):261-5), 记忆和学习障碍 (Tang, Y.P.等人, Nature.1999;401 (6748):63-9), 强迫性神经失调 (Arnold PD等人, Psychiatry Res.2009;172 (2):136-9.), 注意缺陷多动症 (ADHD) (Dorval KM等人, Genes Brain Behav.2007;6 (5):444-52), PTSD (Haller J等人, Behav Pharmacol.2011;22 (2):113-21; Leaderbrand K等人, Neurobiol Learn Mem.2014;113:35-40), 耳鸣 (Guitton MJ和Dudai Y, Neural Plast.2007;80904; Hu SS等人, 2016;273 (2):325-332), 睡眠障碍 (如发作性嗜睡病或白日过度嗜睡, 专利W0 2009058261 A1), 眩晕和眼球震颤 (Straube A.等人, Curr Opin Neurol.2005;18 (1):11-4; Starck M等人, Neurol.1997年1月;244 (1):9-16), 焦虑自身免疫性疾病如神经系统性红斑狼疮 (Kowal C等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2006;103,19854-19859) 和成瘾性疾病 (例如酒瘾、吸毒) (Nagy J, 2004, Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.2004;3 (3):169-79.; Shen H等人, Proc Natl Acad Sci USA.2011;108 (48):19407-12)。

[0009] 鉴于GluN2B的临床重要性, 调节GluN2B受体功能的化合物的鉴定在新治疗剂的开发中呈现出极大的吸引力。本文提供了此类化合物。

发明内容

[0010] 本发明涉及一般和优选的实施方案, 这些实施方案分别由本文随附的独立和从属

权利要求限定,并以引用方式并入本文中。本发明的一个方面涉及式 (I) 的化合物:



[0012] 其中

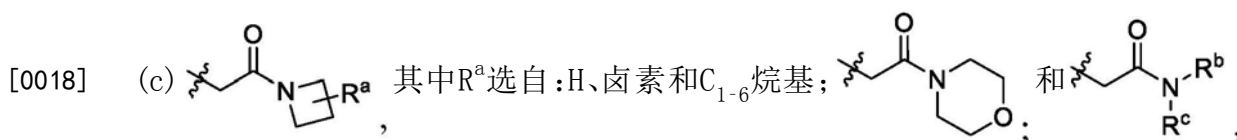
[0013] R^1 为 H 或卤素;

[0014] Ar^1 选自:

[0015] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 OC_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;以及

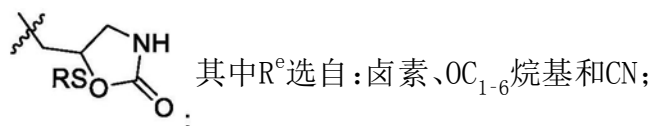
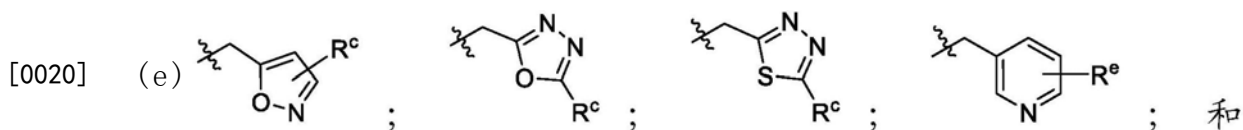
[0016] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基;并且

[0017] R^2 选自:



其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基;

[0019] (d) , 其中 R^d 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;以及



[0021] 以及式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、同位素变体、N-氧化物或溶剂化物;

[0022] 其它实施方案涉及式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐、式 (I) 的化合物的药学上可接受的前药和式 (I) 的化合物的药物活性代谢物。

[0023] 在某些实施方案中,式 (I) 的化合物为选自下文具体实施方式中所描述或例举的那些种类的化合物。

[0024] 在另一个方面,本发明涉及式 (I) 的化合物的对映体和非对映体,以及药学上可接受的盐。

[0025] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗由 GluN2B 受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的药物组合物,该药物组合物包含有效量的至少一种选自以下的化合物:式 (I) 的化合物、式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐、式 (I) 的化合物的药学上可接受的前药和式 (I) 的化合物的药物活性代谢物。

[0026] 根据本发明的药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在另一方面,本发明的化学实施方案可用作GluN2B受体调节剂。因此,本发明涉及用于调节GluN2B受体活性的方法(包括当此类受体处于受治疗者体内时),该方法包括使GluN2B受体暴露于有效量的至少一种选自以下的化合物:式(I)的化合物、式(I)的化合物的药学上可接受的盐、式(I)的化合物的药学上可接受的前药和式(I)的化合物的药物活性代谢物。

[0028] 在另一方面,本发明涉及治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的至少一种选自以下的化合物:式(I)的化合物、式(I)的化合物的药学上可接受的盐、式(I)的化合物的药学上可接受的前药和式(I)的化合物的药物活性代谢物。具体实施方式中示出了治疗方法的附加实施方案。

[0029] 在另一方面,是在代谢研究(优选用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、包括药物或底物的组织分布测定法的检测或成像技术[诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT)]、患者的放射治疗中研究同位素标记的化合物的方法。例如, ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是尤其优选的。

[0030] 本发明的附加实施方案包括制备以下的方法:式(I)的化合物、式(I)的化合物的药学上可接受的盐、式(I)的化合物的药学上可接受的前药和式(I)的药物活性代谢物。

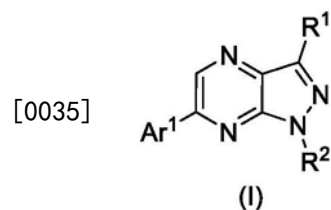
[0031] 本发明的一个目的是克服或改善常规方法和/或现有技术的至少一种缺点或提供其可用的另选方法。

[0032] 由以下具体实施方式和通过实施本发明,本发明的附加实施方案、特征和优点将显而易见。

具体实施方式

[0033] 在一个方面,本文提供了式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、同位素变体、N-氧化物或溶剂化物,

[0034] 式(I):



[0036] 其中

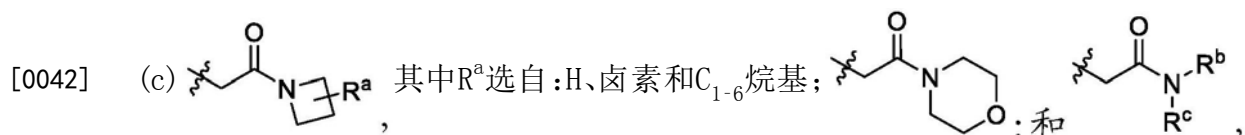
[0037] R^1 为H或卤素;

[0038] Ar^1 选自:

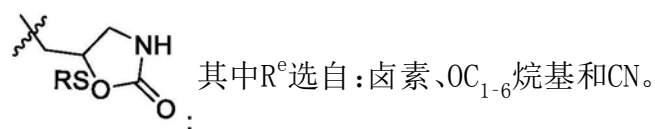
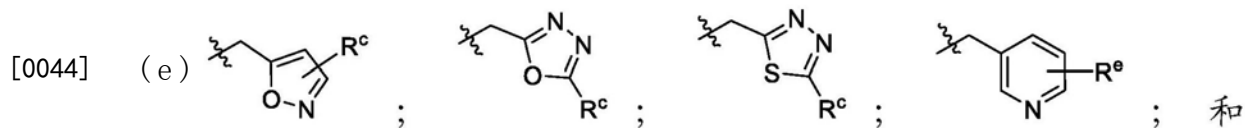
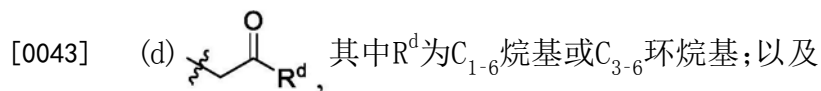
[0039] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 OC_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;以及

[0040] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基;并且

[0041] R^2 选自:



其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基, 并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基;



[0045] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中

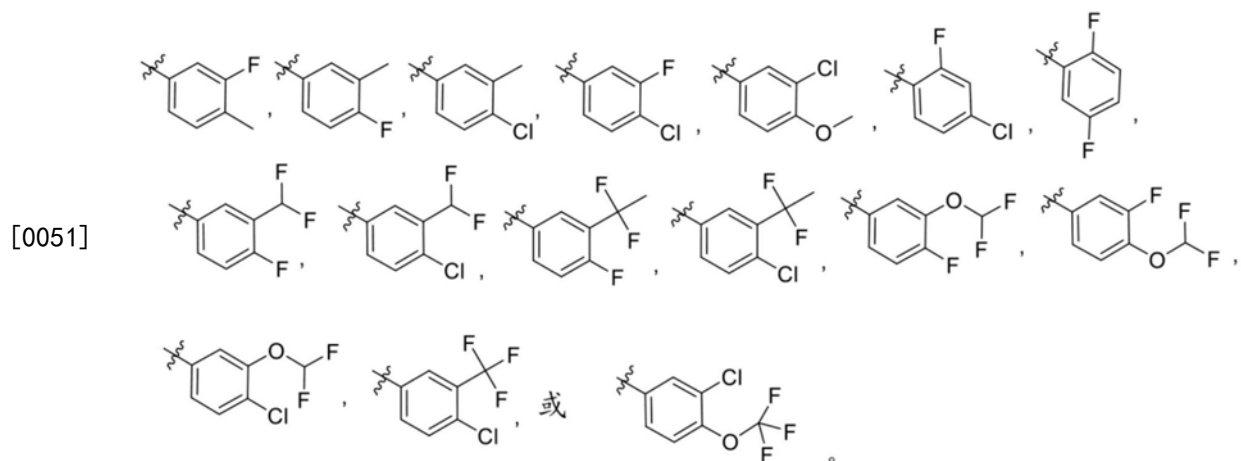
[0046] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^1 为H。

[0047] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^1 为F。

[0048] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 Ar^1 为被一个 CH_3 、 OCF_3 或 CF_2CH_3 成员取代的苯基。

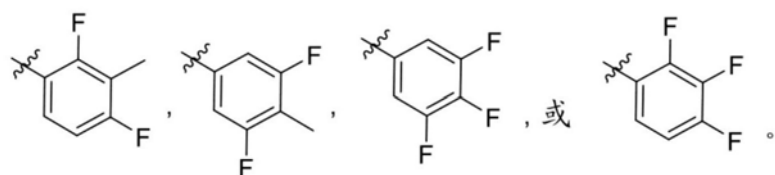
[0049] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 Ar^1 为被两个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: Cl、F、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CHF_2CH_3 、 OCF_3 和 $OCHF_2$ 。

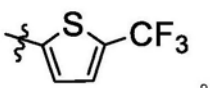
[0050] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 Ar^1 为

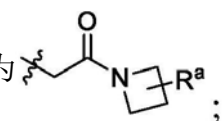


[0052] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 Ar^1 为被三个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: 卤素和 CH_3 。

[0053] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 Ar^1 为

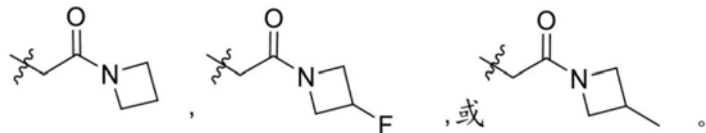


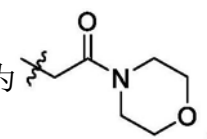
[0054] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 Ar^1 为 。

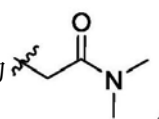
[0055] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为  其中

[0056] R^a 选自:H、F和 CH_3 。

[0057] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为

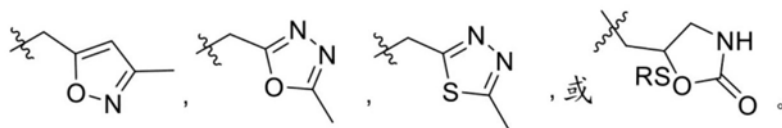


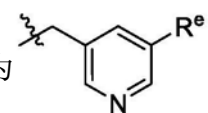
[0058] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为 。

[0059] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为  本发明的另一

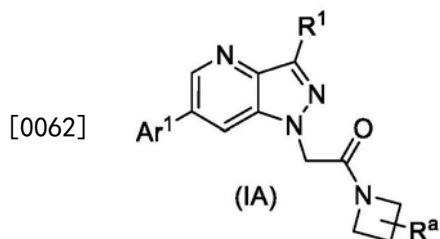
个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为 。

[0060] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为



本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为  其中 R^e 为Cl、F、 OCH_3 或CN。

[0061] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其具有式(IA)的结构:



[0063] 其中

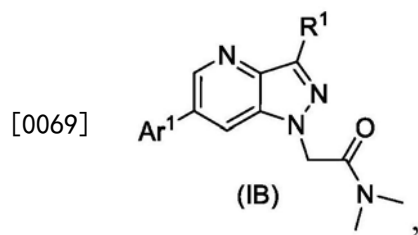
[0064] R^1 为H或F;

[0065] Ar^1 为被两个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;并且

[0066] R^a 为H、卤素或 C_{1-6} 烷基。

[0067] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其具有式(IA)的结构,其中 R^1 为H。

[0068] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其具有式(IB):



[0070] 其中

[0071] R^1 为H或F;并且

[0072] Ar^1 为

[0073] (a) 被两个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;或

[0074] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基。

[0075] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其具有式(II)的结构,其中 R^1 为H。

[0076] 本发明的另一个实施方案为如下表1中所示的化合物,

[0077] 表1:

[0078]

实施例编号	化合物名称
1	1-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]丁-2-酮;
2	2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-环丙基-乙酮;
3	N,N-二甲基-2-[6-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
4	N,N-二甲基-2-[6-(间甲苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
5	2-[6-(4-氯-3-氟-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
6	2-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
7	2-[6-(4-氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
8	2-[6-(4-氯-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
9	2-[6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
10	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
11	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
12	2-[6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
13	2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
14	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

[0079]

实施例编号	化合物名称
15	2-[6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
16	2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
17	2-[6-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
18	2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
19	2-[6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
20	2-[6-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
21	2-[6-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
22	N,N-二甲基-2-[6-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
23	N,N-二甲基-2-[6-(2,3,4-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
24	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
25	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
26	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
27	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
28	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
29	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-

[0080]

实施例编号	化合物名称
	1-基]乙酮;
30	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
31	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
32	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
33	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
34	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
35	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
36	2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
37	2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
38	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-吗啉基-乙酮;
39	2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑;
40	2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑;
41	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-3-甲基-异噁唑;
42	6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;
43	1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;

实施例编号	化合物名称
44	6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;
45	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;
46	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;
47	1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;
[0081] 48	2-(6-(4-氟-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;
49	N,N-二甲基-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)乙酰胺;
50	2-(6-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;
51	5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)噁唑烷-2-酮;
52	6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪; 以及
53	2-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0082] 以及其药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。

[0083] 本发明的另一个实施方案为选自以下的化合物:

[0084] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

[0085] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

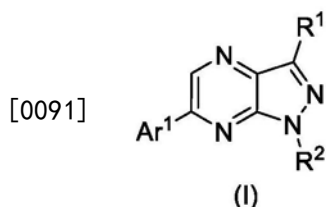
[0086] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮; 以及

[0087] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

[0088] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0089] 本发明的另一个实施方案为药物组合物, 其包含:

[0090] (A) 有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自式(I)的化合物:



[0092] 其中

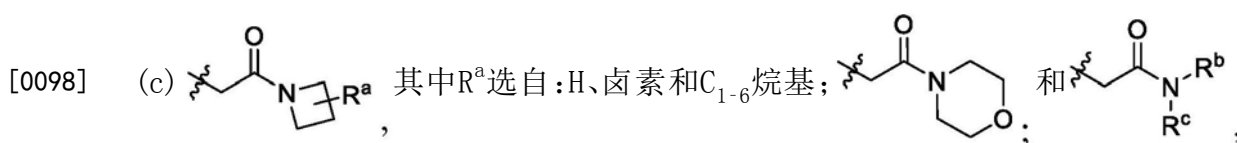
[0093] R^1 为H或卤素；

[0094] Ar^1 选自：

[0095] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基，所述成员各自独立地选自：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 OC_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基；以及

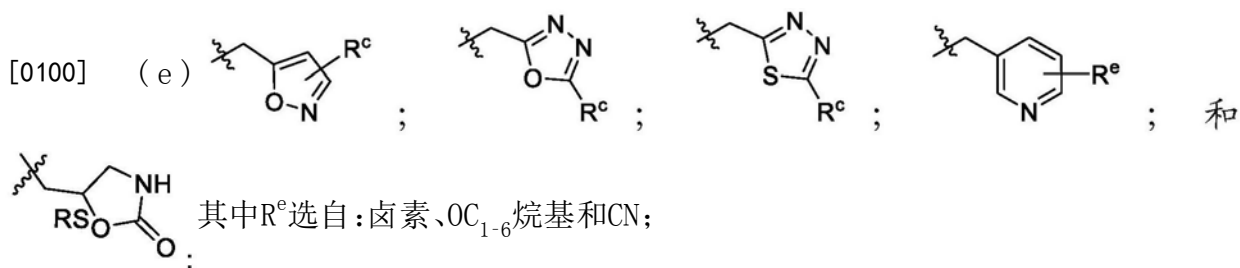
[0096] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基；并且

[0097] R^2 选自：



其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基，并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基；

[0099] (d) 其中 R^d 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及



[0101] 以及式(I)的化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、同位素变体、N-氧化物或溶剂化物；

[0102] 和(B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0103] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，其包含有效量的至少一种式(IA)的化合物、以及式(IA)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IA)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IA)的药学活性代谢物；和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0104] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，其包含有效量的至少一种式(IB)的化合物、以及式(IB)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IB)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IB)的药学活性代谢物；和至少一种药学上可接受的赋形剂。

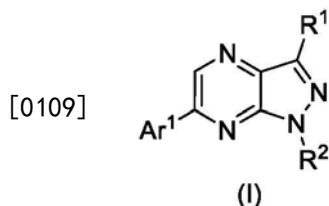
[0105] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，其包含有效量的至少一种表1中的化合物、以及表1化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、表1化合物的药学上可接受的前药、以及表1的药学活性代谢物；和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0106] 本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的对映体和非对映体。本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的药学上可接受的前药和式(I) (以及式

(IA) 和 (IB)) 的化合物的药学活性代谢物。

[0107] 本发明还涵盖式 (I) (以及式 (IA) 和 (IB)) 的同位素变体, 例如式 (I) 的氘代化合物。本发明还涵盖式 (I) (以及式 (IA) 和 (IB)) 的化合物的同位素变体的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。本发明还涵盖式 (I) (以及式 (IA) 和 (IB)) 的化合物的同位素变体的药学上可接受的前药和式 (I) (以及式 (IA) 和 (IB)) 的化合物的同位素变体的药学活性代谢物。

[0108] 本发明的另一个实施方案为治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法, 该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的至少一种化合物, 该化合物选自式 (I) 的化合物:



[0110] 其中

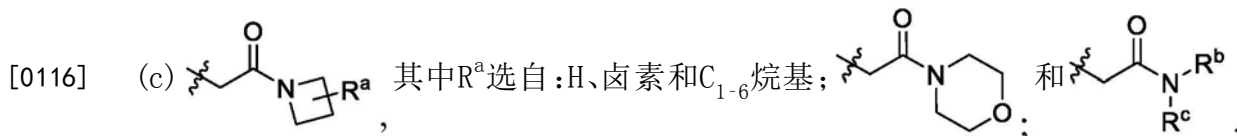
[0111] R^1 为 H 或卤素;

[0112] Ar^1 选自:

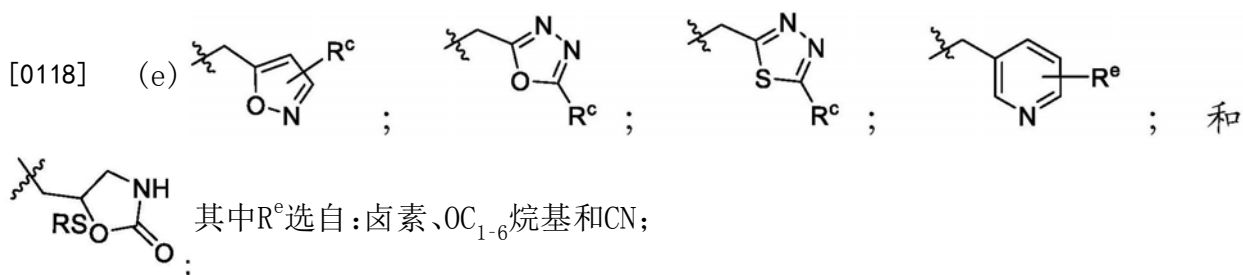
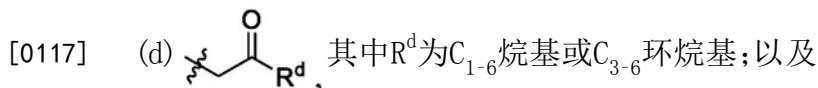
[0113] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 OC_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基; 以及

[0114] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基; 并且

[0115] R^2 选自:



其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基, 并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基;



[0119] 以及药学上可接受的盐、立体异构体、同位素变体、N-氧化物或其溶剂化物, 给予有需要的受治疗者。

[0120] 本发明的另一实施方案为治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法, 该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的至少一种选自以下的化合物: 式 (I) (以及式 (IA) 和 (IB)) 的化合物、式 (I) 的化合物的对映体和非对映体、式 (I) 的化合物的同位素变体、以及所有前述物质的药学上可接受的

盐。

[0121] 在本发明方法的优选实施方案中,疾病、障碍或医疗疾病选自:神经和精神障碍,包括但不限于:(1)情绪障碍和情绪情感障碍;(2)神经症性、应激相关以及躯体形式障碍,包括焦虑性障碍;(3)心理发育障碍;(4)与生理障碍和身体因素相关联的行为综合征;(5)锥体外束和运动障碍;(6)偶发性或阵发性疾病,癫痫;(7)疼痛;(8)神经退行性变的形式;(9)脑血管疾病,急性和慢性;以及脑血管疾病的任何后遗症。

[0122] 可根据本发明治疗的情绪障碍和情绪情感障碍的示例包括但不限于I型双相性精神障碍(抑郁、轻度躁狂、狂躁和混合型);II型双相障碍;抑郁性障碍,诸如单一抑郁症或复发性重度抑郁症、轻度抑郁症、难治性抑郁症、产后发作抑郁症、伴有精神性症状的抑郁症;持续性情绪障碍,诸如循环性精神失调、心境恶劣、情感正常;和月经前焦虑障碍。

[0123] 属于可根据本发明治疗的神经症性、应激相关以及躯体形式障碍的疾病的示例包括但不限于焦虑性障碍、泛焦虑症、伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐性障碍、特殊恐惧症、社交焦虑障碍、慢性焦虑症;强迫性神经失调;对严重应激和适应障碍的反应,诸如创伤后精神压力障碍(PTSD);其它神经症性障碍,诸如人格解体-现实感丧失综合征。

[0124] 可根据本发明治疗的心理发育障碍的示例包括但不限于广泛性发展障碍,包括但不限于阿斯伯格综合征和雷特综合征、自闭症、以及与精神发育迟缓和刻板运动相关联的儿童孤独症和多动障碍、运动功能的特定性发育障碍、学习技能的特定性发育障碍。

[0125] 与根据本发明的生理障碍和身体因素相关联的行为综合征的示例包括但不限于与分娩相关联的精神和行为障碍,包括但不限于出生后(产后)和产前抑郁症;进食障碍,包括但不限于神经性厌食症、神经性贪食症、异食癖和暴饮暴食症。

[0126] 可根据本发明治疗的锥体外系和运动障碍的示例包括但不限于帕金森氏病;二次帕金森综合征,诸如脑炎后帕金森综合征;其它障碍中包含的帕金森综合征;刘易斯体病;基底神经节的退行性疾病;其它锥体外系和运动障碍,包括但不限于震颤、原发性震颤和药源性震颤、肌阵挛、舞蹈病和药源性舞蹈病、药源性抽搐和有机源抽搐、药源性急性肌张力障碍、药源性迟发性运动障碍、左旋多巴诱导的运动障碍;精神安定药诱导的运动障碍,包括但不限于精神安定药恶性症候群(NMS)、精神安定药诱导的帕金森综合征、精神安定药诱导的早发型或急性运动障碍、精神安定药诱导的急性肌张力障碍、精神安定药诱导的急性静坐不能、精神安定药诱导的迟发性运动障碍、精神安定药诱导的震颤;不安腿综合征,僵硬综合征。

[0127] 可根据本发明治疗的伴随基底核功能障碍和/或退化的运动障碍的其它示例包括但不限于肌张力障碍,包括但不限于局灶性肌张力障碍、多发性局灶或节段性肌张力障碍、扭转肌张力障碍、半球、广泛性和迟发性肌张力障碍(由精神药理学药物诱发的)。局灶性肌张力障碍包括颈肌张力障碍(斜颈)、眼睑痉挛(眼睑痉挛)、阑尾肌张力障碍(四肢痉挛,如书写痉挛)、口下颌肌张力障碍和痉挛性发声困难(声带痉挛)。

[0128] 可根据本发明治疗的偶发性或阵发性疾病的示例包括但不限于癫痫,包括伴随局部癫痫发作的定位相关(局灶性)(局部)特发性癫痫和癫痫综合征,伴随简单局部癫痫的定位相关(局灶性)(局部)症状性癫痫和癫痫综合征,伴随复杂局部癫痫的定位相关(局灶性)(局部)症状性癫痫和癫痫综合征,全身性特发性癫痫和癫痫综合征包括但不限于,婴儿期肌阵挛性癫痫、新生儿惊厥(家族性)、儿童期癫痫(类癫痫发作)、伴随惊醒时癫痫大发作的

癫痫、失神癫痫、肌阵挛性癫痫(冲动性小癫痫)和非特异性无张力、阵挛性、肌阵挛、强直性、强直性阵挛性癫痫发作。

[0129] 可根据本发明治疗的癫痫的其它示例包括但不限于伴有肌阵挛性失神的癫痫、肌阵挛不安定性癫痫、婴儿痉挛症、兰诺克斯综合征、额手礼发作、症状早期肌阵挛性脑病、韦斯特氏综合征、癫痫小发作和大发作;癫痫持续状态。

[0130] 疼痛的示例包括但不限于与心理因素有关的疼痛疾病,诸如持续性躯体形式障碍;急性、慢性和慢性顽固性疼痛、头痛;与生理过程和身体不适相关的急性和慢性疼痛,包括但不限于背痛、牙痛、腹痛、下背痛、关节疼痛;与肌肉骨骼系统和结缔组织疾病有关的急性和慢性疼痛,包括但不限于风湿病、肌痛、神经痛和纤维肌痛;与神经、神经根及神经丛疾病相关的急性和慢性疼痛,诸如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、伴有疼痛的幻肢痛综合征、腕管综合征、坐骨神经损伤、糖尿病性单神经病;与周围神经系统的多发性神经病变和其它疾病相关的急性和慢性疼痛,诸如遗传性和特发性神经病变、炎性多发性神经病变、由药物、酒精或毒性剂诱发的多发性神经病变、肿瘤疾病中的多发性神经病变、糖尿病多发性神经病。

[0131] 包括神经退行性变形式的疾病的示例包括但不限于急性神经退行性变,诸如颅内脑损伤,诸如中风,弥漫性和局部脑损伤,硬膜外、硬膜下和蛛网膜下腔出血、以及慢性神经退行性变,诸如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化症和ALS。

[0132] 脑血管疾病的示例包括但不限于蛛网膜下腔出血、脑内出血和其它非创伤性颅内出血、脑梗塞、中风、不导致脑梗塞的脑前动脉和脑动脉闭塞和狭窄、脑动脉夹层分离、脑动脉瘤、脑动脉粥样硬化、进行性血管性白质脑病、高血压性脑病、颅内静脉系统的非生脓性血栓形成、脑动脉炎、脑淀粉样血管病和脑血管疾病后遗症。

[0133] 在一些实施方案中,施用本发明的化合物、或它们的药学上可接受的盐有效预防疾病;例如,预防可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或显示出疾病的病理或症状的个体的疾病、病症或障碍。

[0134] 由以下具体实施方式和通过实施本发明,本发明的附加实施方案、特征和优点将显而易见。

[0135] 通过参考以下描述,包括以下术语表和结论性实施例,可更完全地理解本发明。为简明起见,将本说明书所引用的出版物(包括专利)的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0136] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”在本文中是以其开放的、非限制性的意思使用。

[0137] 术语“烷基”指链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基基团。烷基基团的示例包括甲基(Me,其也可在结构上以符号“/”表示)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等价的基团。如此处所用的术语C₁₋₆烷基是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。如此处所用的术语C₁₋₆烷基是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团。

[0138] 术语“卤素”表示氯、氟、溴或碘。

[0139] 术语“全卤代烷基”或“卤代烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。如此处所用的“C₁₋₃全卤代烷基”是指链中具有1至3个碳原子

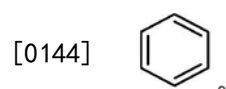
的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。如此处所用的术语“C₁₋₆卤代烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。“全卤代烷基”、“卤代烷基”基团的示例包括三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CF₂H)、单氟甲基(CH₂F)、五氟乙基(CF₂CF₃)、四氟乙基(CHFCF₃)、单氟乙基(CH₂CH₂F)、三氟乙基(CH₂CF₃)、四氟三氟甲基乙基(-CF(CF₃)₂)、氯丙基(CH₂CH₂CH₂Cl)和根据本领域的普通技术人员和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等同的基团。

[0140] 术语“烷氧基”包括以末端氧将该烷基基团连接至分子的其它部分的直链或支链烷基基团。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等等。

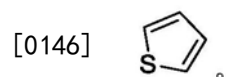
[0141] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0142] 术语“芳基”是指每个环具有6个原子的单环芳族碳环(具有全部为碳的环原子的环结构)。(位于芳基基团的碳原子是sp²杂化的。)

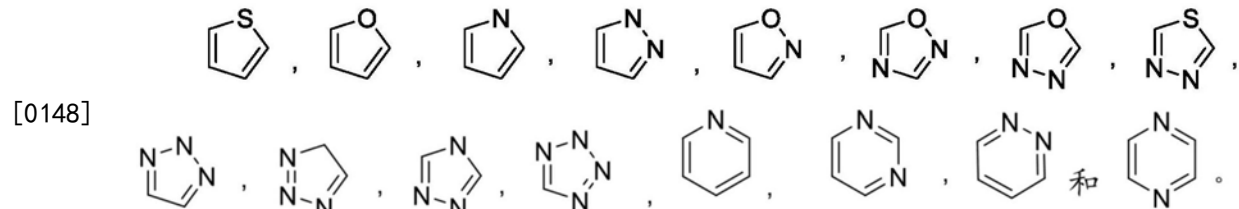
[0143] 术语“苯基”代表以下部分:



[0145] 术语“噻吩基”代表以下部分:

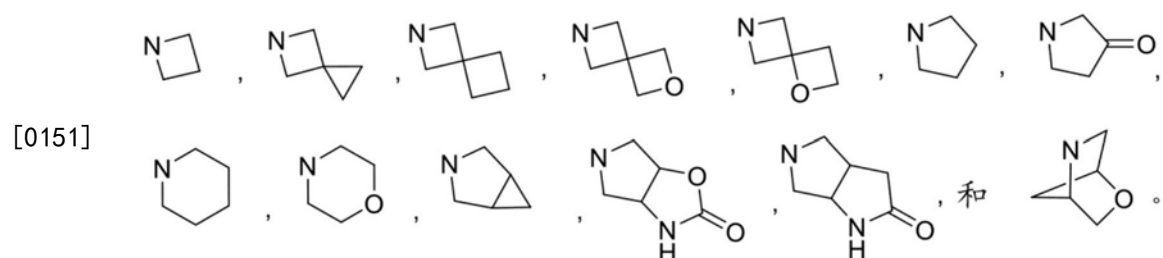


[0147] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有3至9个环原子的单环或稠和二环的杂环(具有选自碳原子和至多四个杂原子的环原子的环结构,杂原子选自氮、氧和硫)。杂芳基基团的示例性示例包括以适当键合部分的形式出现的以下实体:



[0149] 本领域技术人员将认识到,上文列出或举例说明的杂芳基、环烷基、芳基和杂环烷基基团并非穷举性的,并且还可选择在这些限定术语范围内的其它物质。

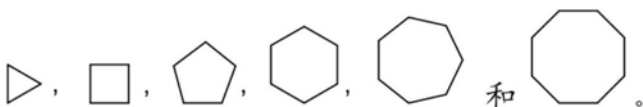
[0150] “杂环烷基”是指这样的单环、二环(稠合或螺环)环结构,其为饱和的或部分饱和的,并且每个环结构具有4至7个选自碳原子和至多两个杂原子的环原子,所述杂原子选自氮、氧和硫。环结构可任选在硫环成员上含有至多两个氧代基基团。示例性的以适当键合部分的形式出现的实体,包括:



[0152] 术语“环烷基”指每个碳环具有3至12个环原子的饱和或部分饱和的单环、稠合多环或螺多环的碳环。环烷基基团的示例性示例包括以适当键合部分的形式出现的下述实

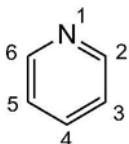
体:

[0153]



[0154] 术语“吡啶基”或“吡啶基”表示以下部分:

[0155]

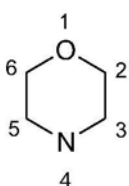


[0156] 吡啶基或吡啶基部分可通过任何一个2-、3-、4-、5-或6-位碳原子连接。

[0157] 术语“氮杂环丁烷基”表示具有一个环氮的4元杂环烷基部分。当氮杂环丁烷基部分是取代基时,其可通过任何碳原子或通过氮原子连接,如允许的。

[0158] 术语“吗啉基”代表以下部分:

[0159]

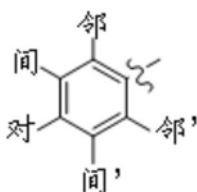


[0160] 当吗啉基部分为取代基时,其可通过任何一个2-、3-、4-、5-或6-位原子连接,如允许的。

[0161] 术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”是指指定的基团不带有取代基。术语“任选地取代的”是指特定的基团是未取代的或者被一个或多个取代基取代。如果术语“取代的”用于描述结构体系,则指取代在该体系上任何化合价允许的位置处发生。在指定的部分或基团没有明确指出被任何指定取代基任选地取代或取代的情况下,应理解这种部分或基团旨在表示是未被取代的。

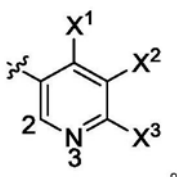
[0162] 术语“对”、“间”和“邻”具有如本领域所理解的含义。因此,例如,完全取代的苯基基团在邻近苯环连接点的两个“邻”(o)位、两个“间”(m)位和连接点对面的一个“对”(p)位具有取代基。为了进一步澄清位于苯环的取代基的位置,这两个不同的邻位将被命名为“邻和邻'”,并且两个不同的间位被命名为“间和间'”。

[0163]



[0164] 当指吡啶基基团上的取代基时,术语“对”、“间”和“邻”是指相对于吡啶基环连接点的取代基位置。例如,下方的结构被描述为具有在邻位的 X^1 取代基、在间位的 X^2 取代基的3-吡啶基、和在对位的 X^3 取代基的3-吡啶基:

[0165]



[0166] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确使用术语“约”,本文所给出的每个量意在指实际的给定值,并且其还意在指根据本领域一般技术将可合理推理得到的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的等价值和近似值。当收率以百分数的形式给出时,这种收率是指被给出该收率的实体的质量与同一实体在特定化学计量条件下可获得的最大量之比。除非另外指明,否则以百分数形式给出的浓度是指质量比。

[0167] 根据它们的标准含义,术语“缓冲的”溶液或“缓冲”液在本文中可互换使用。缓冲液被用于控制介质的pH,并且它们的选择、使用和功能是本领域的普通技术人员已知的。参见,例如,G.D.Considine编辑,Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry,第261页,第五版(2005)的描述,尤其是,缓冲溶液以及缓冲成分的浓度如何与缓冲液的pH值相关联。例如,通过将 MgSO_4 和 NaHCO_3 ,以10:1的重量/重量比例添加至溶液,以保持所述溶液的pH值约为7.5,获得了缓冲的溶液。

[0168] 本文给出的任何式旨在表示具有该结构式所示的结构化合物以及某些变型或形式。具体地,本文给出的任何式的化合物可具有不对称中心,因此以不同的对映体形式存在。通式所示的化合物的所有光学异构体和它们的混合物,均被认为是在该式的范围内。因此,本文给出任何式旨在表示外消旋体、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、一种或多种阻转异构体、以及它们的混合物。此外,某些结构可以作为几何异构体(即顺式和反式异构体)、作为互变异构体或作为阻转异构体存在。

[0169] 还应当理解,那些具有相同分子式,但是在它们的原子键合的性质或顺序或它们的原子的空间排列上有所不同的化合物,被称为“异构体”。在它们的原子空间排列上不同的异构体称为“.”。

[0170] 彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映体”,而彼此为不重叠镜像的立体异构体称为“对映体”。当化合物具有非对称中心时,例如,其被键合到4个不同的基团,一对对映异构体是可能的。对映体可由其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则,或通过分子旋转偏振光平面并且命名为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)异构体)的方式来描述。手性化合物可以其单独的对映体或以其混合物的形式存在。包含相同比例的对映体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0171] “互变异构体”是指为特定化合物结构的可互换形式,并且氢原子和电子的位置发生变化的化合物。因此,两种结构可经由 π 电子与原子(通常为H)的移动而处于平衡。例如,烯醇与酮是互变异构体,因为它们迅速地通过用酸或碱处理而互相转化。互变异构的另一个示例是同样通过用酸或碱处理形成的苯基硝基甲烷的“酸-”和“硝基-”形式。

[0172] 互变异构形式可能与所关注的化合物的最佳化学活性和生物学活性的达到相关。

[0173] 本发明的化合物可具有一个或多个非对称中心;因此,此类化合物可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物制备。

[0174] 除非另外指明,否则在说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映体和混合物,所述混合物为外消旋混合物或其他混合物。立体化学的测定方法和立体异构体的分离方法是本领域熟知的。

[0175] 某些示例包含被描绘成绝对对映体的化学结构,但旨在表示具有未知构型的对映体纯物质。在这些情况下,(R^{*})或(S^{*}) 在名称中被用于表示对应的立构中心的绝对立体化学

是未知的。因此,被命名为(R*)的化合物是指具有(R)或(S)的绝对构型的对映体纯化合物。在绝对的立体化学已被确认的情况下,使用(R)和(S)命名结构。

[0176] 符号和被用于表示本文所示的化学结构中相同的空间排列。类似的,符号和被用于表示本文所示的化学结构中相同的空间排列。

[0177] 另外,本文给出的任何式旨在还指这类化合物的水合物、溶剂化物和多晶型物、以及它们的混合物,即使这些形式没有明确列出。式(I) (以及式(IA)和(IB))的某些化合物或式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的药学上可接受的盐可作为溶剂化物获得。溶剂化物包括由本发明的化合物与一种或多种溶剂相互作用或络合而形成的那些,其为溶液或为固体或晶体形式。在一些实施方案中,溶剂为水并且溶剂化物为水合物。此外,式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的某些结晶形式或式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的药学上可接受的盐可作为共晶体获得。在本发明的某些实施方案中,式(I)的化合物以某种结晶形式获得。在其它实施方案中,式(I)的化合物的结晶形式在性质上是立方体。在其它实施方案中,式(I)的化合物的药学上可接受的盐以某种结晶形式获得。在其它的实施方案中,式(I)的化合物以几种多晶型物中的一种获得,作为结晶形式的混合物获得,作为某种多晶型物获得,或者作为某种无定形形式获得。在其它实施方案中,式(I)的化合物在溶液中在一种或多种结晶形式和/或多晶型物之间转变。

[0178] 本文中对化合物的提及代表着对以下任何一者的提及:(a)这种化合物的实际述及的形式,和(b)这种化合物在提到化合物时所考虑的该化合物所处介质中的任何形式。例如,本文中对诸如R-COOH的化合物的提及涵盖对例如以下任何一者的提及:R-COOH(s)、R-COOH_(sol)和R-COO⁻_(sol)。在此示例中,R-COOH(s)是指固体化合物,其例如可以为片剂或某些其他固体药物组合物或制剂的形式;R-COOH(sol)是指化合物在溶剂中的未离解形式;而R-COO⁻_(sol)是指化合物在溶剂中的离解形式,诸如化合物在含水环境中的离解形式,无论此类离解形式是衍生自R-COOH、其盐还是衍生自在所考虑介质中经解离后产生R-COO⁻的任何其他实体。在另一个示例中,诸如“使实体暴露于式R-COOH的化合物”的表述是指使该实体暴露于化合物R-COOH在发生该暴露的介质中所存在的一种或多种形式。在又一个示例中,诸如“使实体与式R-COOH的化合物反应”之类的表述是指使(a)这种实体(为这种实体在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式)与(b)化合物R-COOH在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式反应。就这一点而言,如果该实体例如处于含水环境中,则应理解化合物R-COOH是在该相同介质中,因此该实体正被暴露于诸如R-COOH_(aq)和/或R-COO⁻_(aq)之类的物质,其中下标“(aq)”根据其在化学和生物化学中的常规含义代表“含水”。在这些命名示例中选择了羧酸官能团;然而,此选择并非意图进行限定,而仅为举例说明。应当理解,可用其他官能团提供类似的示例,这些官能团包括但不限于羟基、碱性氮成员(如在胺中的那些)和任何其他在含有该化合物的介质中按照已知方式进行相互作用或转化的基团。此类相互作用和转化包括但不限于解离、缔合、互变异构、溶剂分解包括水解、溶剂化包括水合、质子化和去质子化。就这一点本文不提供进一步的示例,因为在给定介质中的这些相互作用和转化为本领域任何普通技术人员所知。

[0179] 在另一个示例中,本文通过提及已知会形成两性离子的化合物而涵盖两性离子化合物,即使它未被明确以其两性离子形式提到。诸如一种或多种两性离子及其同义词两性离子化合物之类的术语是IUPAC认可的标准名称,这些名称是众所周知的,并且是经定义的

科学名称的标准集的一部分。在这点上,两性离子这个名称被生物学关联化学实体数据库 (Chemical Entities of Biological Interest, ChEBI) 的分子实体词典分配CHEBI:27369 这个名称标识。众所周知,两性离子或两性离子化合物是具有相反符号的形式单位电荷的中性化合物。有时,这些化合物用术语“内盐”来称谓。其他资料称这些化合物为“偶极离子”,不过这个术语被另外的其他资料认为是误称。举个具体的示例,氨基乙酸(即甘氨酸这种氨基酸)具有式 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$,在一些介质中(在这个情况中是在中性介质中)以两性离子 $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ 的形式存在。两性离子、两性离子化合物、内盐和偶极离子这些术语按其已知和确立的含义落入本发明的范围内,这在任何情况下本领域技术人员都是如此理解的。由于不必命名本领域普通技术人员会认识到的每一个实施方案,因此本文中没有明确给出与本发明化合物相关联的两性离子化合物的结构。但是,其为本发明实施方案的一部分。在这点上,本文中没有提供更多的示例,因为在给定介质中导致产生给定化合物的各种形式的相互作用和转化是本领域任何普通技术人员已知的。

[0180] 本文给定的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出式所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被具有选定的原子量或质量数的原子所代替。可掺入本发明的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、和碘的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选利用 ^{14}C),反应动力学研究(利用例如氘(即, D 或 ^2H);或氚(即, T 或 ^3H)),检测或成像技术[诸如正电子发射断层显像(PET)或单光子发射计算机断层显像(SPECT)],包括药物或底物组织分布测定,或在患者的放射性治疗中。具体地, ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是尤其优选的。此外,用较重的同位素如氘(即 ^2H)进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如体内半衰期延长或需要的剂量减少。同位素标记的本发明的化合物及其前药,通常可以通过使用容易获得的同位素标记的试剂用于非同位素标记的试剂以执行下文描述的“方案”中或“实施例和制备”中所公开的程序来制备。

[0181] 当提及本文给出的任何式时,对于指定的变量,从可能的种类的列表中选择具体的部分并非意图限定所述变量在其他地方出现时要选择相同的种类。换言之,除非另外指明,否则当变量不止一次出现时,从指定列表中选择该种类与对式别处的同一变量选择该种类无关。

[0182] 根据上文关于指派和命名的解释,应当理解,当在化学上有意义时和除非另外说明,本文明确提及一集合时,意味着独立提及该集合的各实施方案,并且是提及被明确提及的该集合的各个亚集合的各个和每一个可能实施方案。

[0183] 就取代基术语的第一示例而言,如果取代基 $S_1^{\text{实施例}}$ 为 S_1 和 S_2 中的一者,并且取代基 $S_2^{\text{实施例}}$ 为 S_3 和 S_4 中的一者,则这些指派是指根据以下选择所给出的本发明的实施方案: $S_1^{\text{实施例}}$ 为 S_1 并且 $S_2^{\text{实施例}}$ 为 S_3 ; $S_1^{\text{实施例}}$ 为 S_1 并且 $S_2^{\text{实施例}}$ 为 S_4 ; $S_1^{\text{实施例}}$ 为 S_2 并且 $S_2^{\text{实施例}}$ 为 S_3 ; $S_1^{\text{实施例}}$ 为 S_2 并且 $S_2^{\text{实施例}}$ 为 S_4 ;以及此类选择中每一者的等同指派。因此为简明起见,本文使用较短的术语“ $S_1^{\text{实施例}}$ 为 S_1 和 S_2 中的一者,且 $S_2^{\text{实施例}}$ 为 S_3 和 S_4 中的一者”,但并非限制性的。上述以通用术语陈述的关于取代基术语的第一示例,是旨在举例说明本文描述的不同取代基指派。当适用时,本文对于取代基给出的前述惯例扩展到以下成员,诸如 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 Ar^1 、PG和Hal,以及本文使用的任何其他通用取代基符号。

[0184] 此外,当对任何成员或取代基给出多于一种指派时,本发明的实施方案包括可从所列举的指派独立选取而作出的多种分组,及其等同物。就取代基术语的第二示例而言,如果其在本文中描述取代基 $S_{\text{实施列}}$ 为 S_1 、 S_2 和 S_3 中的一者,则该列举是指以下本发明的实施方案: $S_{\text{实施列}}$ 为 S_1 ; $S_{\text{实施列}}$ 为 S_2 ; $S_{\text{实施列}}$ 为 S_3 ; $S_{\text{实施列}}$ 为 S_1 和 S_2 中的一者; $S_{\text{实施列}}$ 为 S_1 和 S_3 中的一者; $S_{\text{实施列}}$ 为 S_2 和 S_3 中的一者; $S_{\text{实施列}}$ 为 S_1 、 S_2 和 S_3 中的一者;以及 $S_{\text{实施列}}$ 为这些选择中每一者的任何等同指派。因此为简明起见,本文使用较短的术语“ $S_{\text{实施列}}$ 为 S_1 、 S_2 和 S_3 中的一者”,但并非限制性的。上述以通称方式陈述的关于取代基术语的第二个示例,是旨在举例说明本文描述的多个取代基指派。当适用时,本文对于取代基给出的前述惯例扩展到以下成员,诸如 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 Ar^1 、PG和Hal,以及本文使用的任何其他通用取代基符号。

[0185] 术语“ C_{i-j} ”($j>i$),当在本文中应用于一组取代基时,意在指这样的本发明实施方案:从 i 到 j (包括 i 和 j 在内)的碳成员数目中的各个和每一个都是独立实现的。以举例的方式,术语 C_{1-6} 独立地指具有一个碳成员的实施方案(C_1)、具有两个碳成员的实施方案(C_2)、具有三个碳成员的实施方案(C_3)、以及具有四个碳成员的实施方案(C_4)。

[0186] 术语 C_{n-m} 烷基是指脂族链(无论是直链还是支链的),其中链中碳成员的总数 N 满足 $n \leq N \leq m$,并且 $m>n$ 。本文提及的任何二取代基是指当允许多于一种此类可能性时包含各种连接可能性。例如,本文提及二取代基-A-B-(其中 $A \neq B$)时,是指A连接第一被取代成员而B连接第二被取代成员的二取代基,其也指A连接第二被取代成员而B连接第一被取代成员的二取代基。

[0187] 本发明还包括式(I)(以及式(IA)和(IB))的化合物的药学上可接受的盐,优选以上描述的那些化合物的药学上可接受的盐和本文列举的具体化合物的药学上可接受的盐,以及用这类盐进行治疗的方法。

[0188] 术语“药学上可接受的”意指经联邦或州政府的监管机构或美国以外的国家的相应机构批准或被其批准或在美国药典或其他公认的药典中被列为用于动物,并且更特别地人类。

[0189] “药学上可接受的盐”旨在意指由式(I)(以及式(IA)和(IB))表示的化合物的游离酸或碱的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话说讲在生物学上适于施用于受治疗者。它应当具有母体化合物的所需的药理活性。一般地,参见G.S.Paulekuhn等人,“Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”,J.Med.Chem.,2007,50:6665-72,S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J Pharm Sci.,1977,66:1-19,以及Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002。药学上可接受的盐的示例是那些药理学有效且适于与患者组织接触而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。式(I)(以及式(IA)和(IB))的化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或同时具有这两种类型的官能团,从而可与多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应,以形成药学上可接受的盐。

[0190] 药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己

炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0191] 当式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物含有碱性氮时,所需的药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何合适方法制备。例如,用无机酸处理该游离碱,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等,或者用有机酸处理该游离碱,所述有机酸例如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷基酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟酸(如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸、戊二酸或谷氨酸)、芳族酸(如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸)、例如本文作为示例给出的那些酸的任何相容混合物和根据本技术领域的普通技能水平被认为是等同物或可接受替代物的任何其它酸及其混合物。

[0192] 当式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物是酸,诸如羧酸或磺酸时,则期望的药学上可接受的盐可通过任何合适的方法制备,例如用诸如以下的无机碱或有机碱处理该游离酸:胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、诸如本文作为示例给出的那些的碱的任何相容混合物,以及根据本技术领域的普通技能水平视为等同物或可接受替代物的任何其他碱及其混合物。合适的盐的示例性示例包括衍生自下述物质的有机盐:氨基酸(例如N-甲基-D-葡萄糖胺、赖氨酸、胆碱、甘氨酸和精氨酸)、氨、碳酸盐、碳酸氢盐、伯胺、仲胺、叔胺和环胺(例如氨基丁三醇、苄胺、吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪),以及衍生自下列物质的无机盐:钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂。

[0193] 本发明还涉及式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的药学上可接受的前药,以及采用此类药学上可接受的前药的治疗方法。术语“前药”意指指定化合物的前体,其在施用于受治疗者之后,通过诸如溶剂分解或酶促裂解之类的化学或生理过程,或者在生理条件下,体内产生该化合物(例如前药接触到生理pH时被转化成式(I)的化合物)。“药学上可接受的前药”是无毒的、生物学上可耐受的和换句话说讲在生物学上适于施用给受治疗者的前药。选择和制备合适的前药衍生物的示例性方法描述于例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard编辑, Elsevier, 1985中。

[0194] 示例性的前药包括这样的化合物,其具有通过酰胺键或酯键共价连接到式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的氨基酸残基或者两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链。氨基酸残基的示例包括通常用三字母符号标识的二十种天然存在的氨基酸,以及4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砒。

[0195] 另外类型的前药可以通过例如将式(I) (以及式(IA)和(IB))的结构的游离羧基基团衍生为酰胺或烷基酯来制备。酰胺的示例包括衍生自氨、伯 C_{1-6} 烷基胺和仲二(C_{1-6} 烷基)胺的那些。仲胺包括5元或6元杂环烷基或杂芳基环部分。酰胺的示例包括衍生自氨、 C_{1-3} 烷基伯胺和二(C_{1-2} 烷基)胺的那些。本发明的酯的示例包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 环烷基、苯基和苯基

(C₁₋₆烷基)酯。优选的酯包括甲酯。也可以通过用包括半琥珠酸酯、磷酸酯、二甲氨基醋酸酯和磷酰氧基甲氧基羰基在内的基团衍生游离的羟基基团,然后通过例如Fleisher等人在Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130中概述的那些的方法制备前药。羟基和氨基基团的氨基甲酸酯衍生物也可以产生前药。羟基基团的碳酸酯衍生物、磺酸酯和硫酸酯也可以提供前药。将羟基基团衍生化为(酰氧基)甲酯和(酰氧基)乙酯,其中酰基可为任选地被一个或多个醚、胺或羧酸官能团取代的烷基酯,或者其中酰基为如上所述的氨基酸酯,也可用于产生前药。这种类型的前药可如Robinson等人, J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18所述制备。游离胺也可衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些前药部分可以掺入包括醚、胺和羧酸官能团的基团。

[0196] 本发明还涉及式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物的药学活性代谢物,其也可用于本发明的方法中。“药学活性代谢物”意指式(I) (以及式(IA)和(IB),如果适用)的化合物或其盐在体内代谢中的药学活性产物。化合物的前药和活性代谢物可用本领域已知或可利用的常规技术进行确定。参见例如Bertolini等人, J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan等人, J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 以及Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen等人编辑, Harwood Academic Publishers, 1991)。

[0197] 本发明的式(I) (以及式(IA)和(IB))的化合物及其药学上可接受的盐、药学上可接受的前药和药学活性代谢物可在本发明方法中用作GluN2B受体的调节剂。作为此类调节剂,这类化合物可能充当拮抗剂、激动剂或反向激动剂。术语“调节剂”包括抑制剂和激活剂,其中“抑制剂”是指能降低、预防、失活、减敏或下调GluN2B受体表达或活性的化合物,而“激活剂”是指能提高、激活、促进、致敏或上调GluN2B受体表达或活性的化合物。

[0198] 如本文所用,术语“治疗”旨在指将本发明的活性剂或组合物施用于受治疗者,目的是通过调节GluN2B受体活性影响治疗或预防益处。治疗包括对通过GluN2B受体活性的调节介导的疾病、障碍或病症或者此类疾病、障碍或病症的一种或多种症状进行逆转、改善、缓解、抑制其进展、减轻其严重程度或者对其进行预防。术语“受治疗者”是指需要此类治疗的哺乳类患者,例如人。

[0199] 因此,本发明涉及使用本文所述的化合物治疗被诊断为患有或患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或病症的受治疗者的方法,所述疾病、障碍或病症诸如:I型双相性精神障碍(抑郁、轻度躁狂、狂躁和混合形式); II型双相障碍; 抑郁症,诸如单一抑郁症或复发性重度抑郁症、轻度抑郁症、难治性抑郁症、产后发作抑郁症、破坏性情绪失调障碍、伴有精神病性症状的抑郁症; 持续性情绪障碍,诸如循环性精神失调、心境恶劣、情感正常; 和月经前焦虑障碍; 焦虑性障碍、泛焦虑症、伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐性障碍、特殊恐惧症、社交焦虑障碍、慢性焦虑症; 强迫性神经失调; 对严重应激和适应障碍的反应,诸如创伤后精神压力障碍(PTSD); 其它神经症性障碍,诸如人格解体-现实感丧失综合征; 广泛性发展障碍,包括但不限于阿斯伯格综合征和雷特综合征、自闭症、以及与精神发育迟缓和刻板运动相关联的儿童孤独症和多动障碍、运动功能的特定性发育障碍、学习技能的特定性发育障碍; 出生后(产后)和产前抑郁症; 进食障碍,包括但不限于神经性厌食症、神经性贪食症、异食癖和暴饮暴食症; 帕金森氏病; 二次帕金森综合征,诸如脑炎后帕金森综合征; 其它障

碍中包含的帕金森综合征;刘易斯体病;基底神经节的退行性疾病;其它锥体外和运动障碍,包括但不限于震颤、原发性震颤和药源性震颤、肌阵挛、舞蹈病和药源性舞蹈病、药源性抽搐和有机源抽搐、药源性急性肌张力障碍、药源性迟发性运动障碍、左旋多巴诱导的运动障碍;精神安定药诱导的运动障碍,包括但不限于精神安定药恶性症候群(NMS)、精神安定药诱导的帕金森综合征、精神安定药诱导的早发型或急性运动障碍、精神安定药诱导的急性肌张力障碍、精神安定药诱导的急性静坐不能、精神安定药诱导的迟发性运动障碍、精神安定药诱导的震颤;不安腿综合征,僵硬综合症;肌张力障碍,包括但不限于局灶性肌张力障碍、多发性局灶或节段性肌张力障碍、扭转肌张力障碍、半球、全身性和迟发性肌张力障碍(由精神药理学药物诱发的)局灶性肌张力障碍包括颈肌张力障碍(斜颈)、睑痉挛(眼睑痉挛)、阑尾肌张力障碍(四肢痉挛,如书写痉挛)、口下颌肌张力障碍和痉挛性发声困难(声带痉挛);癫痫,包括伴随局部癫痫发作的定位相关(局灶性)(局部)特发性癫痫和癫痫综合征,伴随简单局部癫痫的定位相关(局灶性)(局部)症状性癫痫和癫痫综合征,伴随复杂局部癫痫的定位相关(局灶性)(局部)症状性癫痫和癫痫综合征,全身性特发性癫痫和癫痫综合征包括但不限于,婴儿期肌阵挛性癫痫、新生儿惊厥(家族性)、儿童期癫痫(类癫痫发作)、伴随惊醒时癫痫大发作的癫痫、失神癫痫、肌阵挛性癫痫(冲动性小癫痫)和非特异性无张力、阵挛性、肌阵挛、强直性、强直性阵挛性癫痫发作;伴有肌阵挛性失神的癫痫、肌阵挛不安定性癫痫、婴儿痉挛症、兰诺克斯综合征、额手礼发作、症状早期肌阵挛性脑病、韦斯特氏综合征、癫痫小发作和大发作;癫痫持续状态;持续性躯体形式障碍;急性、慢性和慢性顽固性疼痛、头痛;与生理过程和身体不适相关的急性和慢性疼痛,包括但不限于背痛、牙痛、腹痛、下背痛、关节疼痛;与肌肉骨骼系统和结缔组织疾病有关的急性和慢性疼痛,包括但不限于风湿病、肌痛、神经痛和纤维肌痛;与神经、神经根及神经丛疾病相关的急性和慢性疼痛,诸如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、伴有疼痛的幻肢痛综合征、腕管综合征、坐骨神经损伤、糖尿病性单神经病;与周围神经系统的多发性神经病变和其它疾病相关的急性和慢性疼痛,诸如遗传性和特发性神经病变、炎性多发性神经病变、由药物、酒精或毒性剂诱发的多发性神经病变、肿瘤疾病中的多发性神经病变、糖尿病多发性神经病;以及急性神经退行性变,诸如颅内脑损伤,诸如中风,弥漫性和局部脑损伤,硬膜外、硬膜下和蛛网膜下腔出血、以及慢性神经退行性变,诸如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化症和ALS;蛛网膜下腔出血、脑内出血和其它非创伤性颅内出血、脑梗塞、中风、不导致脑梗塞的脑前动脉和脑动脉闭塞和狭窄、脑动脉夹层分离、脑动脉瘤、脑动脉粥样硬化、进行性血管性白质脑病、高血压性脑病、颅内静脉系统的非生脓性血栓形成、脑动脉炎、脑淀粉样血管病和脑血管疾病后遗症;青光眼和其他神经性疾病;痴呆、血管性痴呆、刘易斯体痴呆、额颞叶痴呆和HIV-痴呆;眩晕和眼球震颤;耳鸣;神经性系统性红斑狼疮;破坏性情绪失调障碍;精神分裂症谱系障碍;和睡眠/觉醒障碍。

[0200] 在根据本发明的治疗方法中,将有效量的根据本发明的药剂施用给患有或诊断有此类疾病、障碍或病症的受治疗者。“有效量”是指足以总体上在需要对指定疾病、障碍或病症进行这种治疗的患者中产生期望的治疗或预防有益效果的量或剂量。本发明的化合物的有效量或剂量可通过常规方法确定,如建模、剂量递增研究或临床试验,和通过考虑常规因素来确定,如施用或药物递送的方式或途径,化合物的药代动力学,疾病、障碍或病症的严重程度和病程,受治疗者之前进行和现在进行的疗法,受治疗者的健康状况和对药物的响

应,以及主治医师的判断。剂量的示例为这样的剂量范围:约0.001mg至约200mg化合物/kg受治疗者体重/天,优选约0.05mg/kg/天至100mg/kg/天,或约1mg/kg/天至35mg/kg/天,以单一剂量单位或分开剂量单位的形式(例如每日两次、每日三次、每日四次)。对于70kg的人,适宜剂量的示例性范围为约0.05g/天至约7g/天,或约0.2g/天至约2.5g/天。

[0201] 一旦患者的疾病、病症或病状发生改善,可以将剂量调整为预防性或维持性的治疗。例如,施用的剂量或频次或者这两方面可根据症状而降低到能维持期望的治疗或预防作用的水平。当然,如果症状已减轻到适当的水平,可停止治疗。然而,患者可能因病征的任何复发而需要长期的间歇性治疗。

[0202] 另外,在上述病症的治疗中,本发明的活性剂可以与另外的活性成分联合使用。所述另外的活性成分可单独地与表1化合物的活性剂共同施用,或与此类试剂一起包括在根据本发明的药物组合物中。在一个示例性实施方案中,另外的活性成分是已知或被发现能有效治疗GluN2B活性介导的病症、障碍或疾病的那些,诸如另一种GluN2B调节剂或者针对另一个与该特定病症、障碍或疾病相关联的靶标有活性的化合物。所述组合可用于提高功效(例如通过在组合中包含可增强根据本发明所述的活性剂的效力或有效性的化合物),降低一种或多种副作用,或者降低根据本发明所述的活性剂的所需剂量。

[0203] 将本发明的活性剂单独使用或者与一种或多种另外的活性成分联合使用以配制本发明的药物组合物。本发明的药物组合物包含:(a)有效量的至少一种根据本发明的活性剂;以及(b)药学上可接受的赋形剂。

[0204] “药学上可接受的赋形剂”是指无毒的、生物学上可耐受的或换句话说讲在生物学上适于施用于受治疗者的物质,如惰性物质,其被加到药理组合物或换句话说讲用作介质、载体或稀释剂以促进药剂的施用,并且其与该药剂相容。赋形剂的示例包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖和多类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0205] 含有一个或多个剂量单位的活性剂的药物组合物的递送形式,可用本领域技术人员已知的或者可利用的合适药物赋形剂和配混技术进行制备。该组合物在本发明方法中可通过合适的递送途径施用,例如通过口服途径、肠胃外途径、直肠途径、局部途径或眼部途径施用,或者通过吸入施用。

[0206] 制剂可为片剂、胶囊、囊剂、糖衣丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂、重构用散剂、液体制剂或栓剂的形式。优选地,所述组合物配制成供静脉输注、局部施用或口服施用。

[0207] 对于口服施用,本发明的化合物可以片剂或胶囊剂的形式提供,或者作为溶液、乳液或悬浮液提供。为制备口服组合物,可将化合物配制成能产生例如约0.05mg/kg/天至约100mg/kg/天或者约0.05mg/kg/天至约35mg/kg/天或者约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天的剂量。例如,每天约5mg至5g的每日总剂量可由每天服药一次、两次、三次或四次来完成。

[0208] 口服片剂可包括与药学上可接受的赋形剂诸如惰性稀释剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂混合的根据本发明的化合物。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、山梨醇等。示例性液态口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素和海藻酸是合适的崩解剂。粘结剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(当存在时)可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要,片剂可用材料诸如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯进行包衣,以延迟在胃肠道中的吸收,或者可用肠溶衣进行包衣。

[0209] 用于口服施用的胶囊剂包括硬明胶胶囊和软明胶胶囊。为制备硬明胶胶囊,可将本发明化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊可通过将本发明的化合物与水、油(诸如花生油或橄榄油)、液体石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合来制备。

[0210] 口服施用的液体可为悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式,或者可冻干或作为干燥制品呈现,供临用前用水或其他合适的媒介物进行重构。此类液体组合物可任选地包含:药学上可接受的赋形剂,例如悬浮剂(例如,山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等);非水性媒介物,例如油类(例如杏仁油或分级椰子油)、丙二醇、乙醇或水;防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸);润湿剂,例如卵磷脂;以及(如果需要)矫味剂或染色剂。

[0211] 本发明的活性剂还可以通过非口服途径施用。例如,组合物可配制成栓剂供直肠施用。对于胃肠外使用,包括静脉内途径、肌肉内途径、腹膜内途径或皮下途径,本发明的化合物可以无菌水溶液剂或混悬剂的形式提供,这些形式被缓冲至适当的pH和等渗性或者在胃肠外可接受的油中。合适的含水媒介物包括林格氏溶液和等渗氯化钠。此类形式将以单位剂量形式呈现,诸如安瓿或一次性注射装置,以多剂量形式呈现,诸如可从其中抽取适当剂量的小瓶,或者以可用来制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物形式呈现。示例性的输注剂量可为约1 μ g至1000 μ g化合物/kg/分钟的范围,与药物载体混合在数分钟至数天的时间里输注。

[0212] 对于局部施用,化合物可以与药物载体混合在一起,药物与溶媒的浓度比为约0.1%至约10%。另一种施用本发明化合物的方式可采用贴剂来实现透皮递送。

[0213] 另选地,本发明的化合物可以按本发明的方法通过吸入、通过鼻内途径或口服途径(例如在还含有合适载体的喷剂中)施用。

[0214] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性化合物,以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体实施例。本领域技术人员将认识到,为获得本文的多种化合物,可适当地选择原料,使得在根据需要进行保护或不保护的情况下,在整个反应方案中将携带最终需要的取代基,以得到所期望的产物。另选地,可能需要或者希望采用适宜的基团代替最终期望的取代基,所述适宜的基团可经历整个反应方案,并且在适当情况下用所期望的取代基代替。除非另外指明,否则变量均如上文针对式(I)所定义。反应可在溶剂的熔点和回流温度之间进行,并且优选在介于0℃和溶剂的回流温度之间进行。可采用常规加热或微波加热来加热反应。反应还可在密闭压力容器中在高于溶剂的正常回流温度下进行。

[0215] 本文所用的缩写和首字母缩略词包括以下:

[0216] 表2:

[0217]

术语	首字母缩略词
乙腈	ACN
含水	aq
大气压	atm
叔丁基氨基甲酰基	Boc; 或 BOC
苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐	BOP
宽	br
硅藻土	Celite®
二乙氨基三氟化硫	DAST
N,N'-二环己基碳二亚胺	DCC
二氯甲烷	DCM
N-乙基二异丙基胺	DIEA、DIPEA
4-二甲氨基吡啶	DMAP
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺	EDC、EDAC 或 EDCI
电喷雾离子化	ESI
乙酸乙酯	EtOAc、EA
乙醇	EtOH
正相硅胶色谱法、快速柱色谱	FCC
克	g
GluNR2B *	GluN _{2B} 、NMDA-R2B、NR2B、hNR3
小时	h
1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐	HATU
N,N,N',N'-四甲基- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐	HBTU
羟基苯并三唑	HOBt
高压液相色谱法	HPLC
赫兹	Hz

[0218]

术语	首字母缩略词
异丙醇	<i>i</i> PrOH、IPA
液相色谱和质谱	LCMS
甲醇	MeOH
摩尔	M
质量与电荷的比率	m/z
毫克	mg
分钟	min
毫升	mL
微升	μL
毫摩尔	mmol
质谱	MS
<i>N</i> -氟苯磺酰亚胺	NFSI
<i>N</i> -氟- <i>o</i> -苯二磺酰亚胺	NFOBS
正常	N
核磁共振	NMR
百万分之一	ppm
四(三苯基膦)钯	Pd(PPh ₃) ₄
[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)，与二氯甲烷络合	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂
析出物	ppt
聚四氟乙烯	PTFE
保留时间	R _t
室温	rt
饱和的	sat
1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)	Selectfluor [®]
(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷	SEM-氯化物
超临界流体色谱	SFC
温度	T

[0219]

术语	首字母缩略词
2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物	T3P®
四丁基氟化铵	TBAF
四氢呋喃	THF
三氟乙酸	TFA
三乙胺	TEA
薄层色谱法	TLC
每克底物的溶剂毫升数	V 或体积

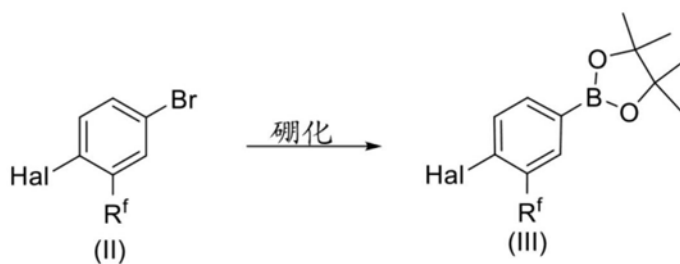
[0220] * (Collingridge, G.L 等人, Neuropharmacology, 2009, 56, 2-5)

[0221] 制备例

[0222] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性化合物, 以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体示例。

[0223] 方案1

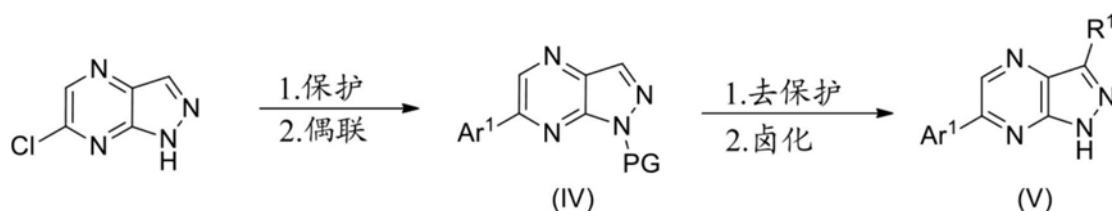
[0224]



[0225] 根据方案1, 采用本领域的技术人员已知的钯催化的硼化条件, 使式 (II) 的化合物硼化, 以提供式 (III) 的化合物。例如, 使式 (II) 的化合物 (其中Hal为Cl或F, R^f 为 CF_2H 、 OCF_2H 或 CF_2CH_3) ; 与硼化试剂诸如4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (双 (频哪醇合) 二硼) 等; 乙酸钾; 钯催化剂诸如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等; 在合适的溶剂诸如四氢呋喃 (THF)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、1,4-二氧杂环己烷或它们的混合物中; 在23°C至90°C范围内的温度下; 反应约1-4小时的时段, 以提供式 (III) 的化合物。

[0226] 方案2

[0227]

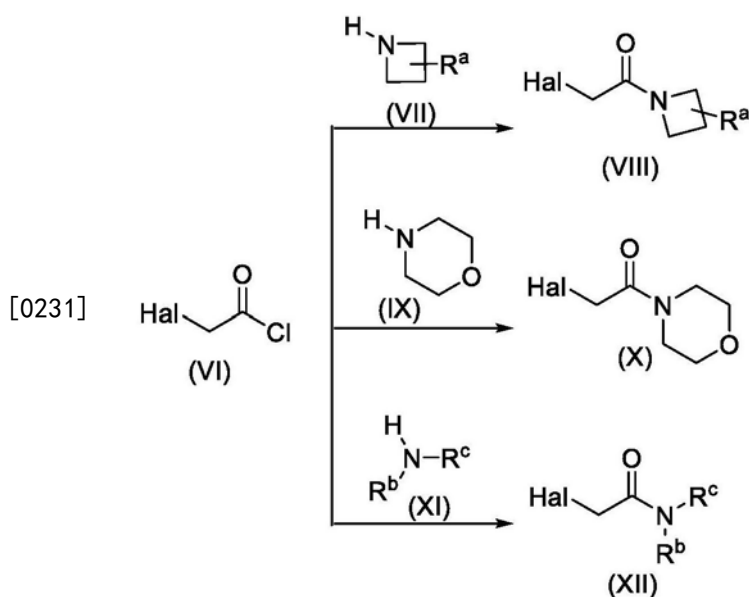


[0228] 根据方案2, 采用已建立的方法, 用氨基甲酸酯保护基对可商购获得或可合成获得的6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪进行保护。例如, 使6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪与二碳酸二叔丁酯 (BOC-酸酐) 在室温下反应约4-7小时的时段, 以提供6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-羧酸叔丁酯。使6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-羧酸叔丁酯在金属介导的交叉偶联反应中反应, 以提供式 (IV) 的化合物 (其中PG为BOC, 并且 Ar^1 为如权利要求1所定义的基团)。例如, 在60°C至110°C范围内的温度下, 在合适的溶剂诸如1,4-二氧杂环己烷、DMF、水或它们的混合物中, 在钯催化剂诸如四 (三苯基膦) 钯 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、[1,1'-双 (二苯基膦) 二

茂铁]二氯化钯(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) 等存在下,使6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-羧酸叔丁酯与可商购获得或可合成获得的适当取代的芳基或杂芳基硼酸、硼酸酯等反应约16小时的时段,以提供式(IV)的化合物。式(IV)的化合物上的BOC保护基的裂解根据本领域的技术人员已知的程序并采用已建立的方法来实现。例如,在酸性条件诸如TFA/ CH_2Cl_2 、HCl/二氧杂环己烷等下,以提供式(V)的化合物(其中 R^1 为H)。

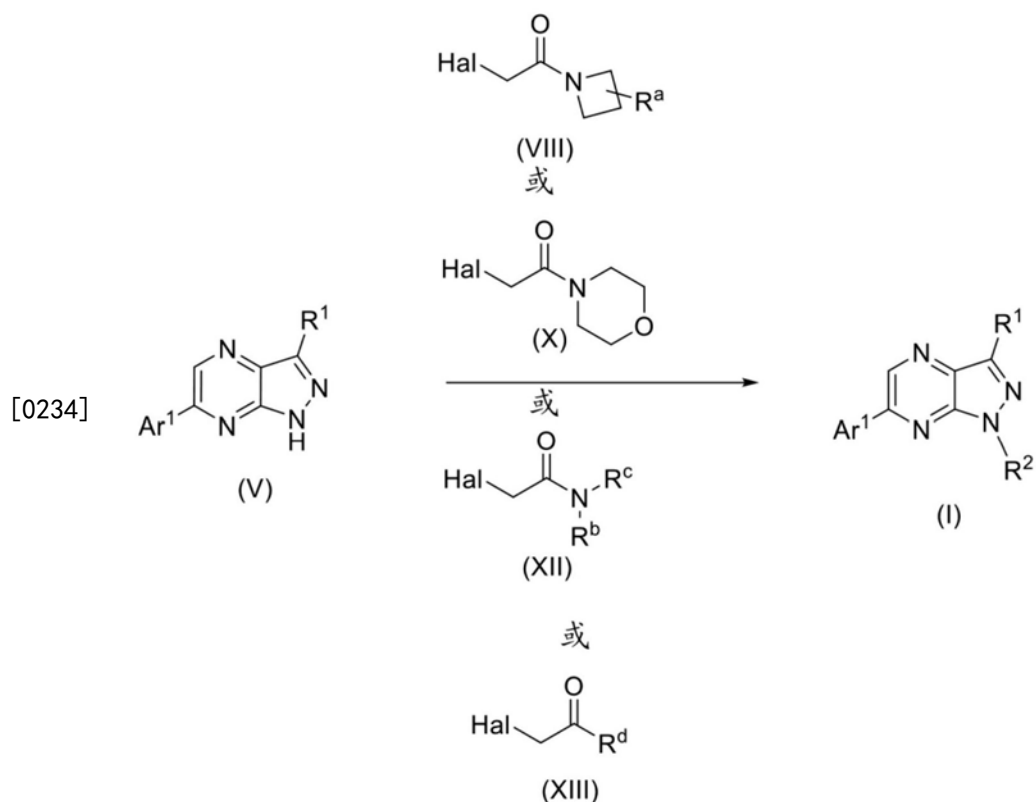
[0229] 式(V)的化合物在本领域的技术人员已知的卤化条件下制备。例如,使6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪按如下方式氟化:使用亲电氟源诸如N-氟苯磺酰亚胺(NFSI)、N-氟-o-苯二磺酰亚胺(NFOBS)或1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(**Selectflor**[®]),优选地**Selectflor**[®];在合适的溶剂诸如乙腈(ACN)等中;在0℃至100℃范围内的温度下;以提供式(V)的化合物(其中 R^1 为F)。

[0230] 方案3



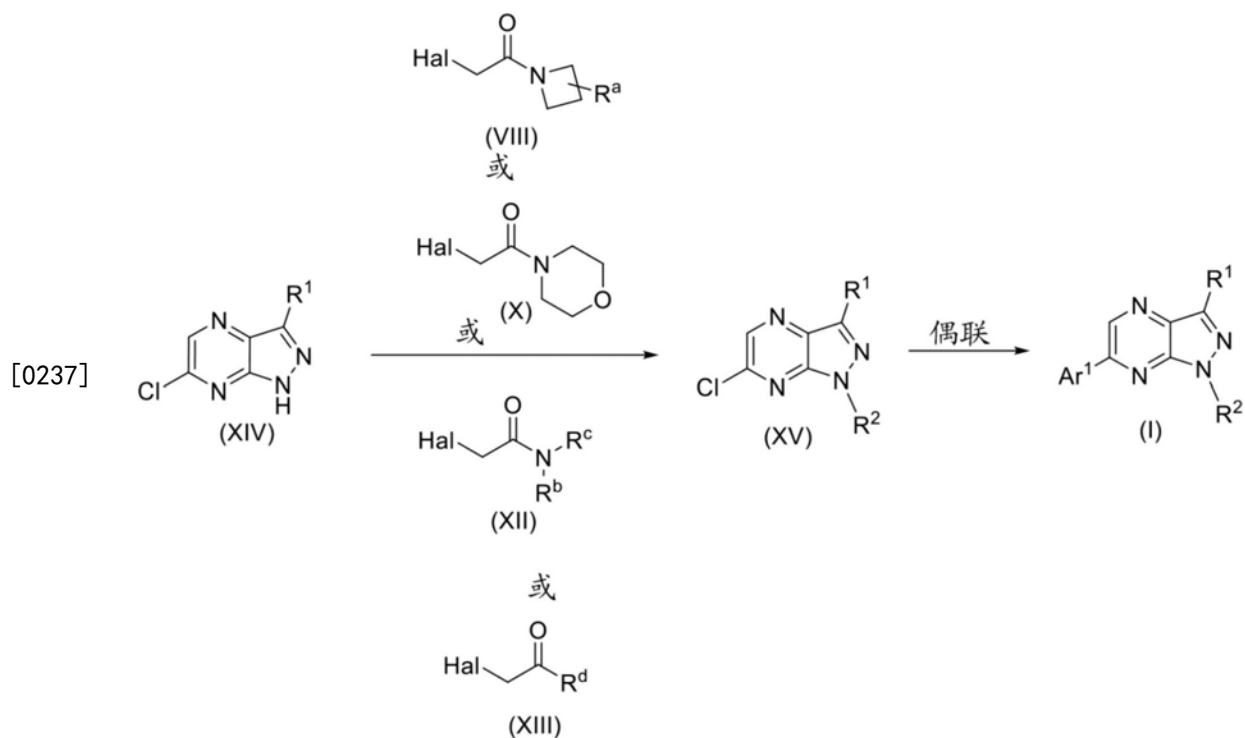
[0232] 根据方案3,按如下方式使式(VI)的2-卤代乙酰氯(其中Hal为Cl或Br)诸如2-氯乙酰氯、2-溴乙酰氯等;与可商购获得或可合成获得的式(VII)的适当取代的氮杂环丁烷(其中 R^a 为H、卤素或 C_{1-6} 烷基);或式(IX)的适当取代的杂环烷基胺诸如吗啉;或式(XI)的适当取代的胺(其中 R^d 为 C_{3-6} 环烷基或被两个F成员取代的 C_{3-6} 环烷基,并且 R^e 为H或 CH_3)反应:在合适的碱诸如三乙胺(TEA)或碳酸氢钠的存在下;在溶液诸如乙腈(ACN)或二氯甲烷(DCM)中;在0℃至室温范围内的温度下;以提供式(VIII)、式(X)和式(XII)的化合物。

[0233] 方案4



[0235] 根据方案4,按如下方式将式(V)的化合物(其中 R^1 为H或F)用合适的烷基化剂诸如式(VIII)、(X)、(XII)或(XIII)的化合物(其中Hal为Br或Cl)烷基化;采用碱诸如NaH、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、TEA、 Cs_2CO_3 等,在合适的溶剂诸如DMF、ACN、DCM等中;在 $0^\circ C$ 至 $85^\circ C$ 范围内的温度下;以得到式(I)的化合物。

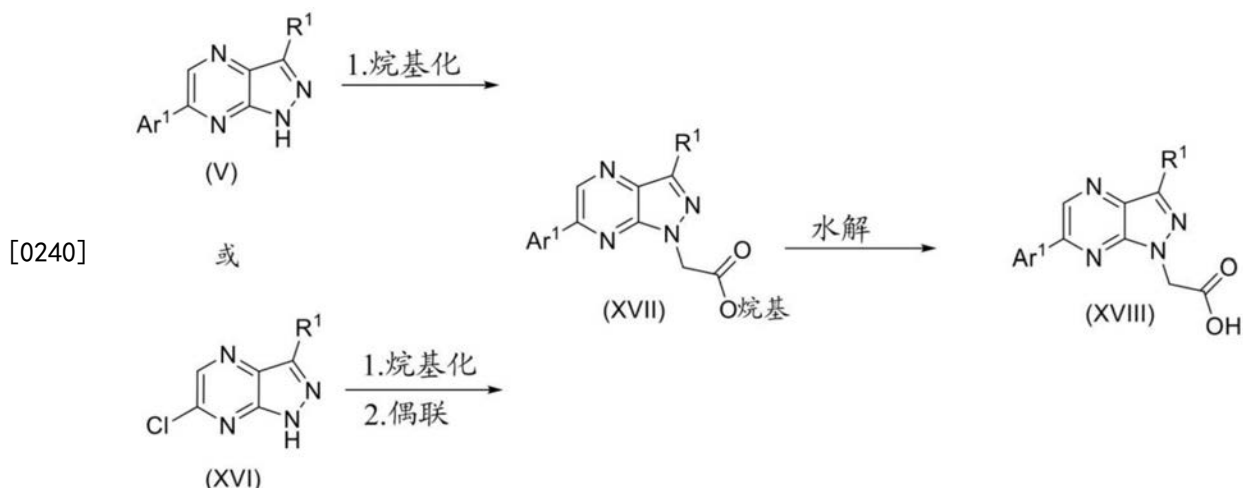
[0236] 方案5



[0238] 根据方案5,采用此前描述的条件,将式(XIV)的化合物(其中 R^1 为H或F)用可合成

获得或可商购获得的式 (VIII)、(X)、(XII) 或 (XIII) 的化合物 (其中 HAL 为 Br 或 Cl) 烷基化, 以提供式 (XV) 的化合物。采用此前描述的条件, 使式 (XV) 的化合物与可商购获得或可合成获得的适当取代的芳基或杂芳基硼酸、硼酸酯等在金属介导的交叉偶联反应中反应, 以提供式 (I) 的化合物。

[0239] 方案6

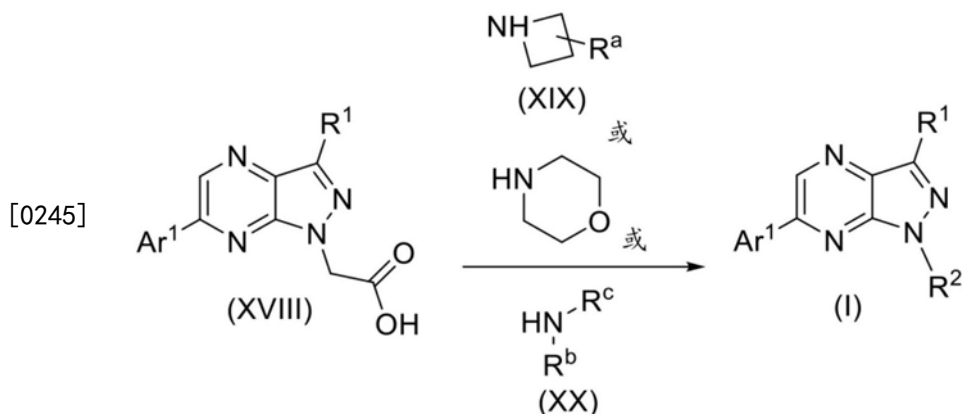


[0241] 根据方案6, 按如下方式将式 (V) 的化合物 (其中 R^1 为 H 或 F, 并且 Ar^1 如权利要求 1 所述); 用亲电子试剂诸如 2-溴乙酸乙酯、2-溴乙酸叔丁酯等烷基化; 在碱诸如 NaH、 CS_2CO_3 等存在下; 在合适的溶剂诸如 DMF 等中反应; 在 $0^\circ C$ 至室温范围内的温度下, 以提供式 (XVII) 的化合物。式 (XVII) 的化合物由式 (XVI) 的化合物 (其中 R^1 为 H 或 F) 分两步制备。在第一步中, 采用此前描述的条件将式 (XVI) 的化合物烷基化; 随后采用此前描述的条件, 在金属介导的交叉偶联反应中与适当取代的苯基或噻吩基硼酸或硼酸酯偶联, 提供式 (XVII) 的化合物。

[0242] 式 (XVIII) 的酯 (其中烷基为 C_{1-6} 烷基) 的皂化; 在碱性条件诸如 LiOH、NaOH、KOH 等下; 在合适的溶剂诸如甲醇 (MeOH)、THF、水或它们的混合物中实现; 得到式 (XVIII) 的化合物。另选地, 式 (XVII) 的酯的酸性水解使用酸性溶剂诸如 6N HCl 水溶液等在室温至 $80^\circ C$ 范围内的温度下完成, 以得到式 (XVIII) 的化合物。

[0243] 应当理解, 在某些情况下, 可进行原位酯水解而不分离离散的酯 (XVII), 以提供式 (XVIII) 的化合物。

[0244] 方案7



[0246] 根据方案7, 采用技术诸如本领域的技术人员公知的偶联反应 (诸如 HATU (1-[双

(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、BOP(苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐),或酸转变为酰基氯),使式(XVIII)的化合物(其中 R^1 为H或F, Ar^1 为适当取代的苯基或噻吩基)与式(XIX)的胺化合物、吗啉或式(XX)的化合物在常规的酰胺键形成反应中反应。例如,吗啉、式(XIX)的适当取代的氮杂环丁烷或式(XX)的胺(其中 R^a 、 R^b 和 R^c 如权利要求1所定义);与式(XVIII)的酸化合物反应,其中酸的活化用适当的活化剂例如碳二亚胺诸如N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC、EDAC或EDCI)任选地在羟基苯并三唑(HOBt)和/或催化剂诸如4-二甲基氨基吡啶(DMAP);卤代三氨基磷盐,诸如(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)或三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐(PyBroP[®]);适当的吡啶鎓盐诸如2-氯-1-甲基吡啶鎓氯化物;或另一种合适的偶联剂(诸如N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脒六氟磷酸盐(HBTU)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(T3P[®])等的存在下进行。在约0℃至室温范围内的温度下,任选地在叔胺诸如N-甲基吗啉、N-乙基二异丙基胺(DIEA、DIPEA)或三乙胺(TEA)的存在下,在合适的溶剂诸如DCM、THF、DMF等中进行偶联反应;以提供式(I)的化合物。

[0247] 式(I)的化合物可使用本领域普通技术人员已知的方法转变成它们相应的盐。例如,将式(I)的胺用三氟乙酸、HCl或柠檬酸在诸如Et₂O、CH₂Cl₂、THF、MeOH、氯仿或异丙醇的溶剂中进行处理,以提供相应的盐形式。或者,通过反相HPLC纯化条件,获得三氟乙酸或甲酸盐。用极性溶剂(包括极性溶剂的混合物和极性溶剂的水性混合物)或用非极性溶剂(包括非极性溶剂的混合物),通过重结晶可以获得式(I)的化合物的药学上可接受的盐的结晶形式。

[0248] 如果根据本发明的化合物具有至少一个手性中心,则它们可以对映体形式相应地存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们另外可以非对映体形式存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0249] 根据上述方案制备的化合物可以通过形式特异性合成或者通过拆分来作为单一形式,诸如单一对映体获得。作为另外一种选择,根据上述方案制备的化合物可作为各种形式的混合物,诸如外消旋混合物(1:1)或非外消旋混合物(非1:1)获得。在获得对映体的外消旋混合物和非外消旋混合物的情况中,可以使用本领域普通技术人员已知的常规分离方法如手性层析、重结晶、非对映体盐形成法、衍生成非对映体加合物、生物转化或酶促转化来分离单一对映体。在获得区域异构体混合物或非对映体混合物的情况下,如适用,可以使用常规方法如层析法或结晶来分离单一异构体。

[0250] 提供如下具体实施例来进一步说明本发明和各种优选实施方案。

[0251] 实施例

[0252] 在获得下文实施例中描述的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[0253] 除非另外指明,否则反应混合物均在室温(rt)和氮气气氛下进行磁力搅拌。在将溶液“干燥”的情况下,它们通常是经诸如Na₂SO₄或MgSO₄之类的干燥剂进行干燥。在将混合物、溶液和提取物“浓缩”的情况下,它们通常是在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。微波照射条

件下的反应是在Biotage Initiator或CEM(微波反应器)Discover仪中进行的。

[0254] 对于在连续流动条件下进行的反应,除非另有说明,否则“流过LTF-VS混合器”是指使用通过1/16”PTFE管连接到LTF-VS混合器的Chemyx Fusion 100Touch注射泵(Little Things Factory GmbH(<http://www.ltf-gmbh.com>))。

[0255] 使用预充填管柱,在硅胶(SiO_2)上进行正相硅胶色谱(FCC)。

[0256] 制备性反相高效液相色谱(RP HPLC)在以下设备中的任一个上进行:

[0257] 方法A:Agilent HPLC,其具有Xterra Prep RP18柱($5\mu\text{m}$, $30\text{mm}\times 100\text{mm}$ 或 $50\text{mm}\times 150\text{mm}$)或XBridge C18 OBD柱($5\mu\text{m}$, $30\text{mm}\times 100\text{mm}$ 或 $50\text{mm}\times 150\text{mm}$),并且使流动相5%ACN的20mM NH_4OH 溶液保持2分钟,然后在15分钟内阶升至5%-99%ACN,接着在99%ACN下保持5分钟,流量为40mL/min或80mL/min。

[0258] 或

[0259] 方法B:Shimadzu LC-8A系列HPLC,其具有Inertsil ODS-3柱($3\mu\text{m}$, $30\text{mm}\times 100\text{mm}$, $T=45^\circ\text{C}$),使流动相5%ACN的 H_2O 溶液(均具有0.05%TFA)保持1分钟,然后在6分钟内阶升至5%-99%ACN,接着在99%ACN下保持3分钟,流量为80mL/min。

[0260] 或

[0261] 方法C:Shimadzu LC-8A系列HPLC,其具有XBridge C18 OBD柱($5\mu\text{m}$, $50\text{mm}\times 100\text{mm}$),使流动相5%ACN的 H_2O 溶液(均具有0.05%TFA)保持1分钟,然后在14分钟内阶升至5%-99%ACN,接着在99%ACN下保持10分钟,流量为80mL/min。

[0262] 或

[0263] 方法D:Gilson HPLC,其具有XBridge C18柱($5\mu\text{m}$, $100\text{mm}\times 50\text{mm}$),流动相为5%-99%ACN的20mM NH_4OH 溶液,进行10分钟,然后在99ACN下保持2分钟,流量为80mL/min。

[0264] 方法E:配备有手动Rheodyne 3725i取样器的Wufeng LC100,其具有Gemini-NX C18柱($5\mu\text{m}$, $30\times 100\text{mm}$),并且流动相为在含0.1% NH_4OH 的10mM $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 水溶液中的0-90%MeCN:10mM $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ (9:1),进行16分钟或18分钟,流量为30mL/min。

[0265] 制备性超临界流体高效液相色谱(SFC)是在Jasco制备性SFC系统,来自Berger instruments的APS 1010系统或SFC-PICLAB-PREP 200(PIC SOLUTION,Avignon,France)上进行的。分离在100巴至150巴下以40mL/min至60mL/min范围内的流量进行。将柱加热到35℃至40℃。

[0266] 除非另外指明,否则质谱(MS)是在Agilent 1100系列MSD上使用电喷雾电离(ESI),以正离子模式获得。计算的质量(calcd.)对应于精确质量。

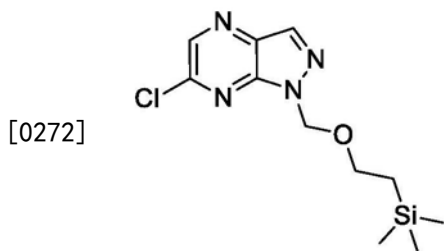
[0267] 核磁共振(NMR)谱是在Bruker DRX型光谱仪上获得。多重度的定义如下:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰。应当理解,对于包含可交换质子的化合物而言,所述质子在NMR光谱中可能可见或可能不可见,这取决于用于进行NMR光谱的溶剂的选择以及溶液中化合物的浓度。

[0268] 使用ChemDraw Ultra 17.1(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或OEMetaChem V1.4.0.4(Open Eye)生成化学名。

[0269] 命名为R*或S*的化合物是绝对构型未确定的对映体纯化合物。

[0270] 实施例

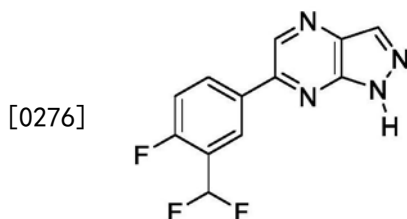
[0271] 中间体1:6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:



[0273] 步骤A:6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶:向3,5-二氯吡啶-2-甲醛(1.0g,5.65mmol)的异丙醇(24mL)溶液中加入水合肼(0.95mL,10.52mmol)。将混合物在微波中于120℃加热30分钟。然后向反应混合物中添加0.25M HCl溶液(100mL),并在室温下搅拌40分钟。使溶液过滤通过**Celite**[®]床,并用10%IPA/H₂O混合物冲洗。用CHCl₃(3×50mL)萃取滤液。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,以产生6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(481mg,55%)。MS(ESI):C₅H₃ClN₄的质量计算值为154.0;m/z实测值为155.0[M+H]⁺。

[0274] 步骤B:6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶:在氮气气氛下,使6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.410g,2.65mmol)和NaH(矿物油中的60%分散体,127mg,3.18mmol)在DMF(25mL)中的悬浮液冷却至0℃,并搅拌15分钟。向反应混合物中加入(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷(SEM-氯化物)(0.516mL,2.92mmol)并在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)猝灭并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO₂,0-20%EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(653.7mg,87%)。MS(ESI):C₁₁H₁₇ClN₄O₂Si的质量计算值为284.1;m/z实测值为285.1[M+H]⁺。

[0275] 中间体2:6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶:

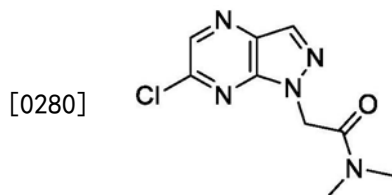


[0277] 步骤A:6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶:在小瓶中,使6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体1,100mg,0.351mmol)、2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体14,115mg,0.421mmol)、Pd(dppf)Cl₂(33mg,0.046mmol)和碳酸钠(112mg,1.05mmol)悬浮在水(0.5mL)和ACN(5mL)的混合物中。将混合物用N₂简单吹扫,然后在80℃下搅拌2.5小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO₂,0-50%EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(120mg,87%)。MS(ESI):C₁₈H₂₁F₃N₄O₂Si的质量计算值为394.1;m/z实测值为395.0[M+H]⁺。

[0278] 步骤B:6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶:向6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(120mg,0.304mmol)的THF(25mL)溶液中添加四丁基氟化铵(TBAF)(0.761mL,1M于THF中,0.761mmol)。将所得溶液在70℃下搅拌过夜。在完成之后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化粗物质(FCC,

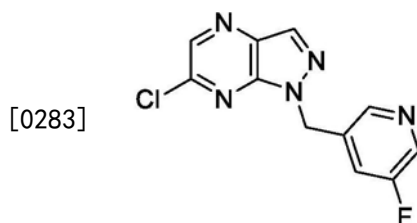
SiO₂, 0-70%EtOAc的己烷溶液), 得到标题产物(70mg, 87%)。MS (ESI): C₁₈H₇F₃N₄的质量计算值为264.1; m/z实测值为265.0 [M+H]⁺。

[0279] 中间体3: 2-(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺:



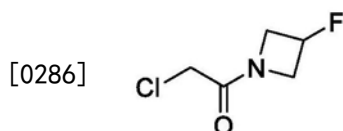
[0281] 在氮气气氛下, 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(100mg, 0.647mmol)和K₂CO₃(107mg, 0.776mmol)在DMF(3mL)中的悬浮液中加入2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(72μL, 0.712mmol)并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-100%EtOAc的己烷溶液), 提供标题化合物(47.2mg, 30%)。MS (ESI): C₉H₁₀ClN₅O的质量计算值为239.1; m/z实测值为240.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 (s, 3H)。

[0282] 中间体4: 6-氯-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:



[0284] 在氮气气氛下, 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(50mg, 0.324mmol)和Cs₂CO₃(316mg, 0.970mmol)在DMF(1mL)中的悬浮液中加入3-(氯甲基)-5-氟吡啶HCl(65mg, 0.357mmol)并在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。纯化粗物质(FCC, SiO₂, 0-100%EtOAc的己烷溶液), 得到标题化合物(47mg, 54%)。MS (ESI): C₁₁H₇FN₅的质量计算值为263.0; m/z实测值为264.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 5.79 (s, 2H)。

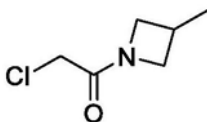
[0285] 中间体5: 2-氯-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮:



[0287] 使氯乙酰氯(0.785mL, 9.86mmol)和碳酸氢钠(2.22g, 26.43mmol)在DCM(20mL)中的混合物冷却至0℃, 然后加入至3-氟氮杂环丁烷HCl(1g, 8.97mmol), 并搅拌过夜温热至室温。将反应混合物过滤并浓缩为浅黄色液体。粗样品为未经进一步纯化即使用的粗制物(1.34g, 99%)。MS (ESI): C₅H₇ClFN₂O的质量计算值为151.0; m/z实测值为152.1 [M+H]⁺。

[0288] 中间体6: 2-氯-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮:

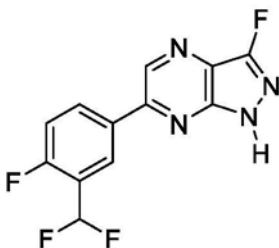
[0289]



[0290] 用3-甲基氮杂环丁烷HCl代替3-氟氮杂环丁烷HCl,以类似于中间体5的方式制备标题化合物。MS (ESI): $C_6H_{10}ClNO$ 的质量计算值为147.1; m/z 实测值为148.1。

[0291] 中间体7: 6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:

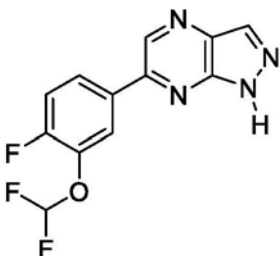
[0292]



[0293] 在60小时内,向6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(230mg, 0.871mmol)的ACN(4.4mL)溶液中分三次加入Selectflor[®],并在每次添加后在90℃下搅拌。在第一次添加(463mg, 1.307mmol) 20小时后,添加第二次添加的Selectflor[®](154mg, 0.435mmol)并继续加热。在20小时后,添加最后添加的Selectflor[®](154mg, 0.435mmol)并继续加热最终20小时。将完成的反应倾注到水(15mL)中并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。纯化粗物质(FCC, SiO_2 , 10-50% EtOAc/庚烷至10% MeOH/EtOAc),得到标题化合物(49mg, 20%)。MS (ESI): $C_{12}H_6F_4N_4$ 的质量计算值为282.1; m/z 实测值为283.0 $[M+H]^+$ 。

[0294] 中间体8: 6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:

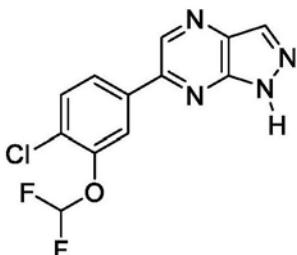
[0295]



[0296] 以类似于中间体2的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{12}H_7F_3N_4O$ 的质量计算值为280.1; m/z 实测值为281.1 $[M+H]^+$ 。

[0297] 中间体9: 6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:

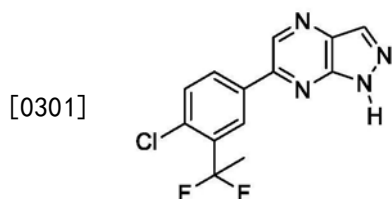
[0298]



[0299] 以类似于中间体2的方式,在步骤A中用2-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-4,4,5,5-

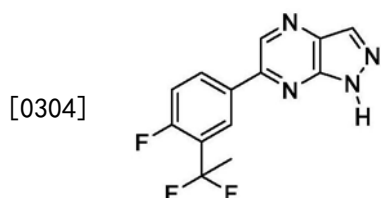
四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{12}H_7ClF_2N_4O$ 的质量计算值为296.0; m/z 实测值为297.0 $[M+H]^+$ 。

[0300] 中间体10: 6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:



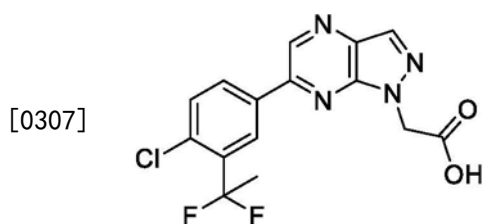
[0302] 以类似于中间体2的方式,在步骤A中使用2-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{13}H_9ClF_2N_4$ 的质量计算值为294.0; m/z 实测值为295.0 $[M+H]^+$ 。

[0303] 中间体11: 6-(4-氟-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:



[0305] 以类似于中间体2的方式,在步骤A中使用2-(4-氟-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{13}H_9F_3N_4$ 的质量计算值为278.1; m/z 实测值为279.1 $[M+H]^+$ 。

[0306] 中间体12: 2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸:



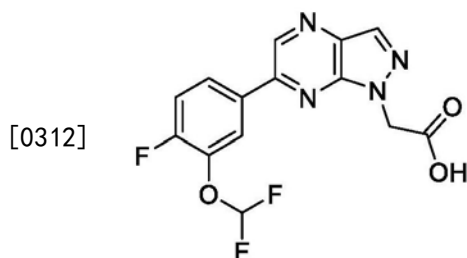
[0308] 步骤A: 2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸乙酯: 以类似于中间体1的步骤B的方式,使用6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体10)代替6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪并使用2-氯乙酸乙酯代替SEM-氯化物来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{14}ClF_2N_4O_2$ 的质量计算值为380.1; m/z 实测值为381.1 $[M+H]^+$ 。

[0309] 步骤B: 2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸:

[0310] 向2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸乙酯(41mg, 0.107mmol)的THF/EtOH/H₂O(1:1:1, 6mL)溶液中加入LiOH(10mg, 0.429mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将完成的反应浓缩并重新悬浮于水中。将混合物用1N HCl酸化

并萃取到EtOAc (3×2mL) 中。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以给出标题化合物 (37mg, 98%)。MS (ESI): C₁₅H₁₁ClF₂N₄O₂的质量计算值为352.1; m/z实测值为353.1 [M+H]⁺。

[0311] 中间体13: 2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸:

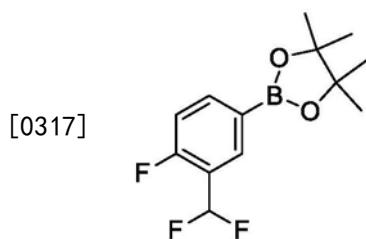


[0313] 步骤A: 2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙酸乙酯: 以类似于中间体1的步骤B的方式, 使用6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (中间体8) 代替6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶并使用2-氯乙酸乙酯代替SEM-氯化物来制备标题化合物。MS (ESI): C₁₆H₁₃F₃N₄O₃的质量计算值为366.1; m/z实测值为367.1 [M+H]⁺。

[0314] 步骤B: 2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸:

[0315] 以类似于中间体12的步骤B的方式, 使用2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙酸乙酯代替2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸乙酯来制备标题化合物, 以给出标题化合物。MS (ESI): C₁₄H₉F₃N₄O₃的质量计算值为338.1; m/z实测值为339.1 [M+H]⁺。

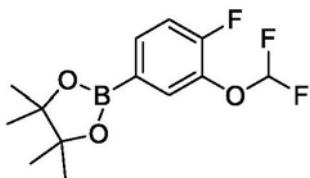
[0316] 中间体14: 2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:



[0318] 将4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯 (20g, 88.9mmol)、双(频哪醇合)二硼 (24.8g, 97.8mmol)、乙酸钾 (26.2g, 267mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯化钯 (II) (3.12g, 4.44mmol) 的1,4-二氧杂环己烷 (400mL) 溶液用N₂吹扫, 并将反应混合物在90℃下搅拌过夜。在完成时, 使反应混合物冷却至室温, 过滤通过Celite®, 并用EtOAc冲洗。将滤液用水和盐水洗涤。将合并的有机物用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以产生澄清油状物 (22.1g, 81.0mmol, 91%), 其在静置时固化。MS (ESI): C₁₃H₁₆BF₃O₂的质量计算值为272.1; m/z实测值为273.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.12-8.00 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 1H), 6.88 (t, J=54.9Hz, 1H), 1.35 (s, 12H)。

[0319] 中间体15: 2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:

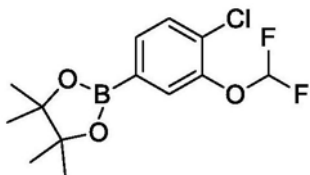
[0320]



[0321] 根据中间体14制备,使用4-溴-2-(二氟甲氧基)-1-氟苯代替4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯。MS (ESI): $C_{13}H_{16}BF_3O_3$ 的质量计算值为288.1; m/z 实测值为289.0 $[M+H]^+$ 。

[0322] 中间体16: 2-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

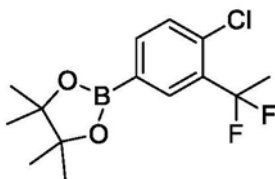
[0323]



[0324] 根据中间体14制备,使用4-溴-1-氯-2-(二氟甲氧基)苯代替4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J=73.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 12H)。

[0325] 中间体17: 2-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:

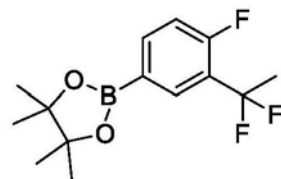
[0326]



[0327] 根据中间体18制备,在步骤A中使用1-(5-溴-2-氯苯基)乙-1-酮代替1-(5-溴-2-氟苯基)-1-乙酮。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 2.03 (t, $J=18.4$ Hz, 3H), 1.34 (s, 12H)。

[0328] 中间体18: 2-(4-氟-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:

[0329]

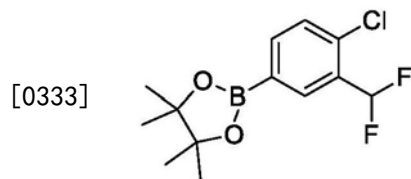


[0330] 步骤A: 4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-1-氟苯: 在圆底烧瓶中,将1-(5-溴-2-氟苯基)-1-乙酮 (2.5g, 11.5mmol, 1当量) 和DAST (1.9mL, 14.4mmol, 1.25当量) 的混合物在60℃下加热16小时。然后,在0℃下缓慢添加 $NaHCO_3$ 饱和水溶液,并用DCM萃取。将有机层合并,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并部分浓缩(产物呈挥发性)。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;100%DCM)纯化,以给出呈褐色油状物的标题化合物 (3g, 7.5mmol, 纯度60%, 65%)。 ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.61 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.02 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J=18.6$ Hz, 3H)。

[0331] 步骤B: 2-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

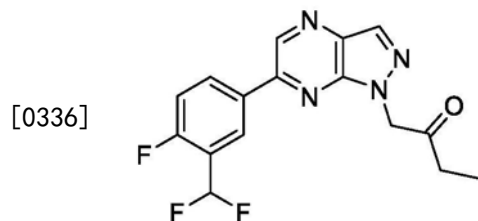
烷：在圆底烧瓶中，将双(频哪醇合)二硼(2.87g, 11.3mmol, 1.5当量)、乙酸钾(2.22g, 22.6mmol, 3当量)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯化钯(II)(615mg, 0.75mmol, 0.1当量)添加到4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-1-氟苯(3g, 7.5mmol, 1当量)的无水1,4-二氧杂环己烷(40mL)溶液中。将混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌16小时。然后，添加NaHCO₃饱和水溶液，并将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥，过滤并浓缩，以产生褐色油状物(2.15g, 7.53mmol)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ESI): C₁₄H₁₈BF₃O₂的质量计算值为286.1; m/z实测值为287.1 [M+H]⁺。

[0332] 中间体19: 2-(4-氯-3-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷:



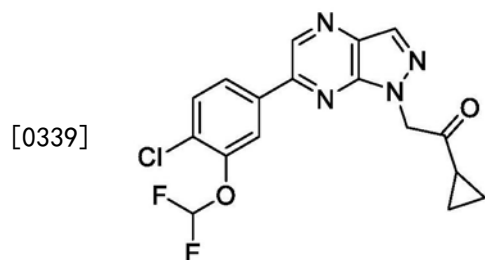
[0334] 根据中间体18制备，在步骤A中使用5-溴-2-氯苯甲醛代替1-(5-溴-2-氟苯基)-1-乙酮。MS (ESI): C₁₃H₁₆BClF₂O₂的质量计算值为288.1; m/z实测值为289.1 [M+H]⁺。

[0335] 实施例1: 1-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]丁-2-酮:



[0337] 向6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2, 35mg, 0.13mmol)和碳酸铯(84.7mg, 0.26mmol)的DMF(2.3mL)溶液中添加1-溴丁-2-酮(44.2mg, 0.29mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却，用水稀释，并萃取到EtOAc中。将有机层分离，干燥(Na₂SO₄)，过滤并减压浓缩。纯化(FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/己烷)，得到白色固体的标题化合物(8.3mg, 18.7%)。MS (ESI): C₁₆H₁₃F₃N₄O的质量计算值为334.1; m/z实测值为335.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.42-8.30 (m, 2H), 8.26-8.18 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.99 (t, J=54.8Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 3H)。

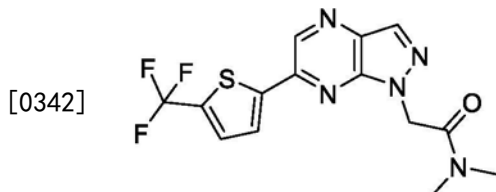
[0338] 实施例2: 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-环丙基-乙酮:



[0340] 在氮气下，向冷却的0℃的NaH(矿物油中的60%分散体, 4.8mg, 0.12mmol)的DMF(5.8mL)溶液中添加溶于DMF(3mL)的6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

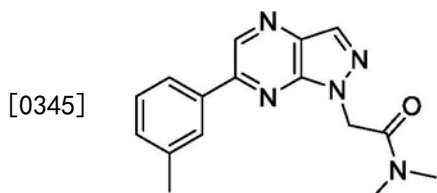
嗪(中间体9,30mg,0.10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将2-溴-1-环丙基乙酮(0.111mmol)添加到反应混合物中并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并萃取到EtOAc(3×)中。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并减压浓缩。纯化(FCC, SiO_2 ,0-80%EtOAc/己烷),得到标题化合物(11.7mg,31%)。MS(ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 的质量计算值为378.1; m/z 实测值为379.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 9.04(s,1H),8.38(s,1H),8.07-8.00(m,1H),7.97-7.86(m,1H),7.61(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.65(t, $J=73.1\text{Hz}$,1H),5.54(s,2H),2.07-1.91(m,1H),1.30-1.14(m,2H),1.09-0.96(m,2H)。

[0341] 实施例3:N,N-二甲基-2-[6-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺:



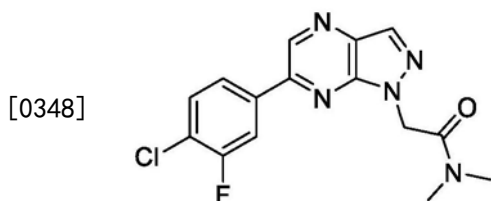
[0343] 在氮气下,将2-(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体3,15mg,0.06mmol)、碳酸钠(20mg,0.18mmol)、(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸(14.7mg,0.075mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (5.9mg,0.008mmol)在THF(2.0mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC, SiO_2 ,0-100%EtOAc/己烷),得到标题化合物(16mg,72%)。MS(ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 的质量计算值为355.1; m/z 实测值为356.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 9.04(s,1H),8.38(s,1H),8.07-8.00(m,1H),7.97-7.86(m,1H),7.61(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.65(t, $J=73.1\text{Hz}$,1H),5.54(s,2H),2.07-1.91(m,1H),1.30-1.14(m,2H),1.09-0.96(m,2H)。

[0344] 实施例4:N,N-二甲基-2-[6-(间甲苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺:



[0346] 以类似于实施例3的方式,使用3-甲基苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ 的质量计算值为295.1; m/z 实测值为296.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 9.04(s,1H),8.36(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.42(t, $J=7.6\text{Hz}$,1H),7.35-7.28(m,1H),5.43(s,2H),3.19(s,3H),3.01(s,3H),2.48(s,3H)。

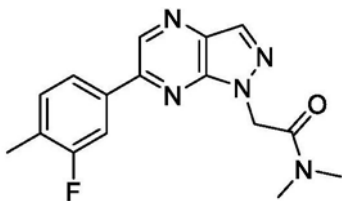
[0347] 实施例5:2-[6-(4-氯-3-氟-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:



[0349] 以类似于实施例3的方式,使用4-氯-3-氟苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{15}H_{13}ClFN_5O$ 的质量计算值为333.1; m/z 实测值为334.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0350] 实施例6: 2-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

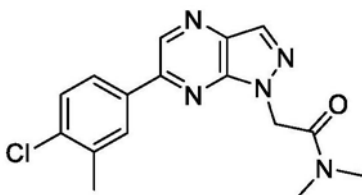
[0351]



[0352] 以类似于实施例3的方式,使用3-氟-4-甲基苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{16}FN_5O$ 的质量计算值为313.1; m/z 实测值为314.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0353] 实施例7: 2-[6-(4-氯-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

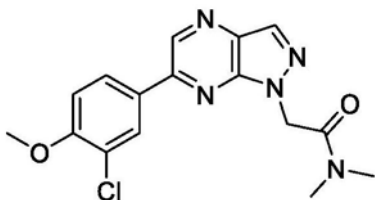
[0354]



[0355] 以类似于实施例3的方式,使用4-氯-3-甲基苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{16}ClN_5O$ 的质量计算值为329.1; m/z 实测值为330.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0356] 实施例8: 2-[6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

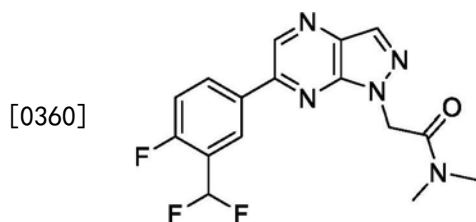
[0357]



[0358] 以类似于实施例3的方式,使用3-氯-4-甲氧基苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{16}ClN_5O_2$ 的质量计算值为345.1; m/z 实测值为346.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s,

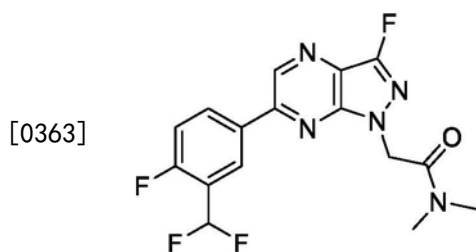
3H), 2.48 (s, 3H)。

[0359] 实施例9:2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:



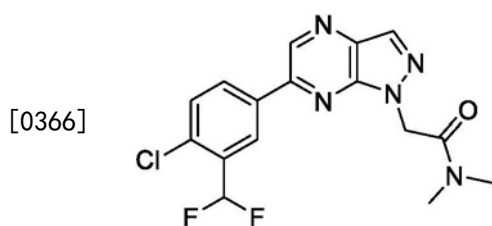
[0361] 以类似于实施例1的方式,使用2-氯-N,N-二甲基乙酰胺代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{14}F_3N_5O$ 的质量计算值为349.1; m/z 实测值为350.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52-8.47 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.32 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。

[0362] 实施例10:2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:



[0364] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体7)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2)并使用2-氯-N,N-二甲基乙酰胺代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{13}F_4N_5O$ 的质量计算值为367.1; m/z 实测值为368.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。

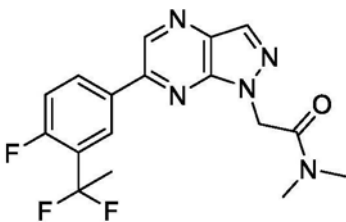
[0365] 实施例11:2-[6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:



[0367] 以类似于实施例3的方式,使用2-(4-氯-3-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{14}ClF_2N_5O$ 的质量计算值为365.1; m/z 实测值为366.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0368] 实施例12:2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

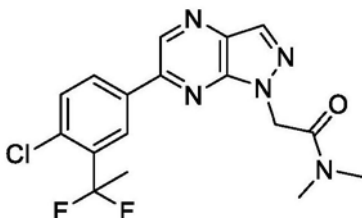
[0369]



[0370] 以类似于实施例2的方式,使用6-(4-氟-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体11)代替6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体9)并使用2-氯-N,N-二甲基乙酰胺代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{16}F_3N_5O$ 的质量计算值为363.1; m/z 实测值为364.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0371] 实施例13:2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

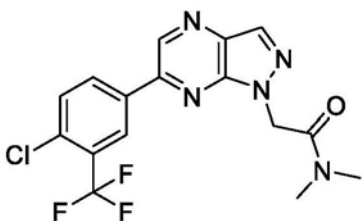
[0372]



[0373] 以类似于实施例2的方式,使用6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体10)代替6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体9)并使用2-氯-N,N-二甲基乙酰胺代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{16}ClF_2N_5O$ 的质量计算值为379.1; m/z 实测值为380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0374] 实施例14:2-[6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

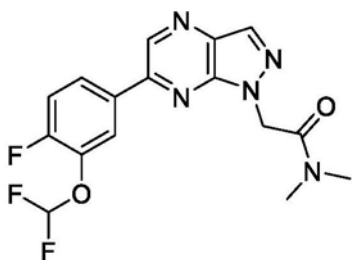
[0375]



[0376] 以类似于实施例3的方式,使用[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O$ 的质量计算值为383.1; m/z 实测值为384.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0377] 实施例15:2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

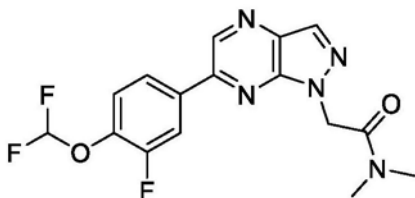
[0378]



[0379] 以类似于中间体3的方式,使用6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体8)代替6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{14}F_3N_5O_2$ 的质量计算值为365.1; m/z 实测值为366.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0380] 实施例16:2-[6-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

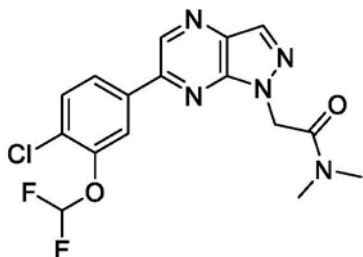
[0381]



[0382] 以类似于实施例3的方式,使用2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{14}F_3N_5O_2$ 的质量计算值为365.1; m/z 实测值为366.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0383] 实施例17:2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

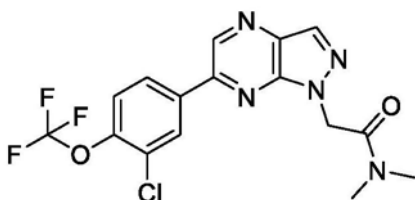
[0384]



[0385] 以类似于实施例2的方式,使用2-氯-N,N-二甲基乙酰胺代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{14}ClF_2N_5O_2$ 的质量计算值为381.1; m/z 实测值为382.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0386] 实施例18:2-[6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

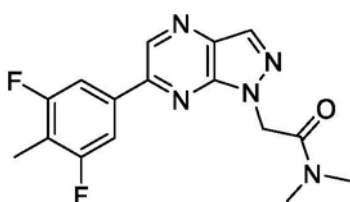
[0387]



[0388] 以类似于实施例3的方式,使用3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O_2$ 的质量计算值为399.1; m/z 实测值为400.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0389] 实施例19: 2-[6-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

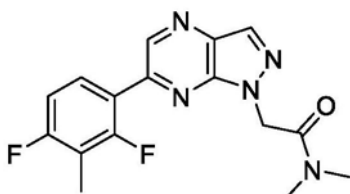
[0390]



[0391] 以类似于实施例3的方式,使用3,5-二氟-4-甲基苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{15}F_2N_5O$ 的质量计算值为331.1; m/z 实测值为332.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0392] 实施例20: 2-[6-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺:

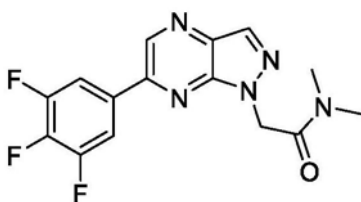
[0393]



[0394] 以类似于实施例3的方式,使用(2,4-二氟-3-甲基苯基)硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{15}F_2N_5O$ 的质量计算值为331.1; m/z 实测值为332.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0395] 实施例21: N,N-二甲基-2-[6-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺:

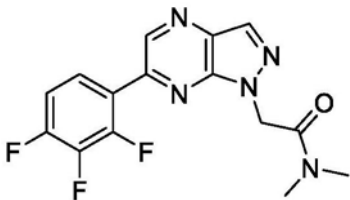
[0396]



[0397] 以类似于实施例3的方式,使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{15}H_{12}F_3N_5O$ 的质量计算值为335.1; m/z 实测值为336.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0398] 实施例22: N,N-二甲基-2-[6-(2,3,4-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺:

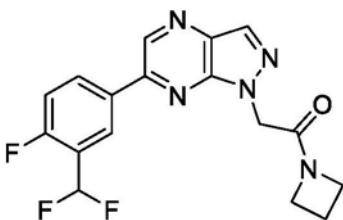
[0399]



[0400] 以类似于实施例3的方式,使用2,3,4-三氟苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{15}H_{12}F_3N_5O$ 的质量计算值为335.1; m/z 实测值为336.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0401] 实施例23: 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮:

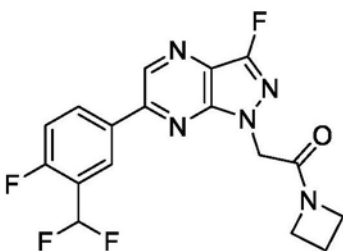
[0402]



[0403] 将6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2, 60mg, 0.227mmol)、1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-溴乙-1-酮(44mg, 0.247mmol)和 Cs_2CO_3 (148mg, 0.454mmol)在DMF (1mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将完成的反应混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc (3×3mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。纯化粗物质(FCC, SiO_2 , 0-50% EtOAc的己烷溶液),以得到标题化合物(33mg, 40%)。MS (ESI): $C_{17}H_{14}F_3N_5O$ 的质量计算值为361.1; m/z 实测值为362.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 8.61-8.43 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.34 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 2H)。

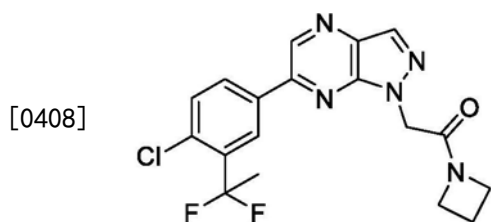
[0404] 实施例24: 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮:

[0405]



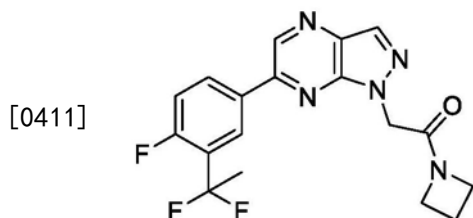
[0406] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体7)代替6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2)并使用N-溴乙酰氮杂环丁烷代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{13}F_4N_5O$ 的质量计算值为379.1; m/z 实测值为380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.65-8.47 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 1H), 7.34 (t, $J=54.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.39-4.22 (m, 2H), 3.99-3.83 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 2H)。

[0407] 实施例25:1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮:



[0409] 以类似于实施例2的方式,使用6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体10)代替6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体9)并使用1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-溴乙-1-酮代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{16}ClF_2N_5O$ 的质量计算值为391.1; m/z 实测值为392.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

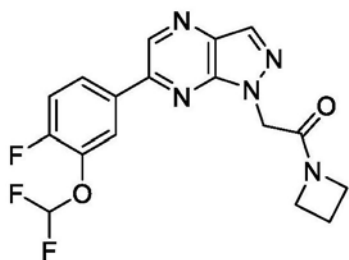
[0410] 实施例26:1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮:



[0412] 以类似于实施例2的方式,使用6-(4-氟-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体11)代替6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体9)并使用1-氮杂环丁烷-1-基-2-氯乙酮代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{16}F_3N_5O$ 的质量计算值为375.1; m/z 实测值为376.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0413] 实施例27:1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮:

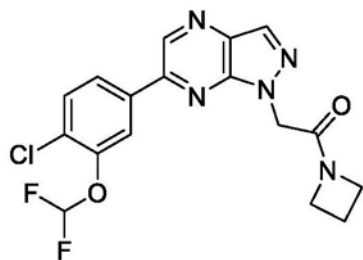
[0414]



[0415] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体8)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2),并使用1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-溴乙-1-酮代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{14}F_3N_5O_2$ 的质量计算值为377.1; m/z 实测值为378.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.66 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.20 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.46-2.27 (m, 2H)。

[0416] 实施例28:1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮:

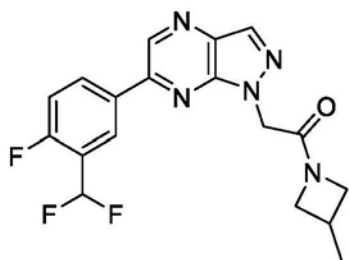
[0417]



[0418] 以类似于实施例2的方式,使用1-氮杂环丁烷-1-基-2-氯-乙酮代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{14}ClF_2N_5O_2$ 的质量计算值为393.1; m/z 实测值为394.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0419] 实施例29:2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮:

[0420]

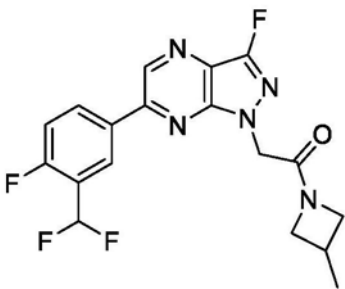


[0421] 以类似于实施例1的方式,使用2-氯-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(中间体6)代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{16}F_3N_5O$ 的质量计算值为375.1; m/z 实测值为376.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 8.62-8.46 (m, 3H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[0422] 实施例30:2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-

1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮:

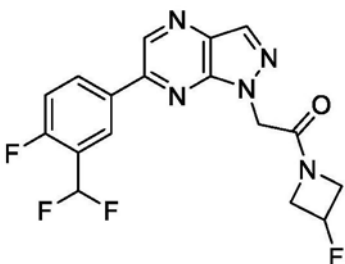
[0423]



[0424] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体7)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2)并使用2-氯-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(中间体6)代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{15}F_4N_5O$ 的质量计算值为393.1; m/z 实测值为394.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.34 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[0425] 实施例31:2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮:

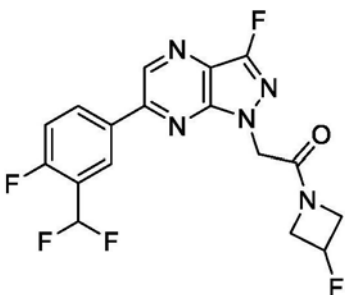
[0426]



[0427] 以类似于实施例1的方式,使用2-氯-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(中间体4)代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{13}F_4N_5O$ 的质量计算值为379.1; m/z 实测值为380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.55-5.38 (m, 1H), 5.37 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H)。

[0428] 实施例32:2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮:

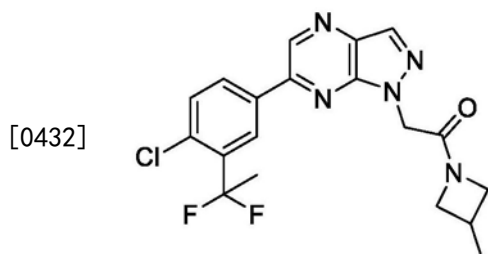
[0429]



[0430] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体7)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2)

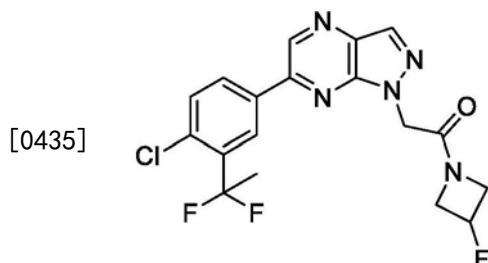
并使用2-氯-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(中间体5)代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{12}F_5N_5O$ 的质量计算值为397.1; m/z 实测值为398.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.58-5.35 (m, 1H), 5.29 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H)。

[0431] 实施例33: 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮:



[0433] 以类似于实施例35的方式,使用2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸(中间体12)代替2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸(中间体13)来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{19}H_{18}ClF_2N_5O$ 的质量计算值为405.1; m/z 实测值为406.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

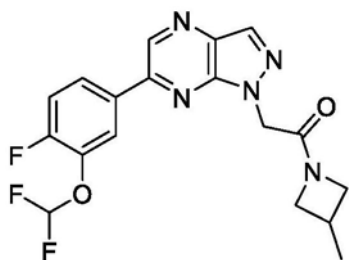
[0434] 实施例34: 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮:



[0436] 以类似于实施例35的方式,使用2-(6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸(中间体12)代替2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸(中间体13)并使用3-氟氮杂环丁烷HCl代替3-甲基氮杂环丁烷HCl来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{15}ClF_3N_5O$ 的质量计算值为409.1; m/z 实测值为410.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0437] 实施例35: 2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮:

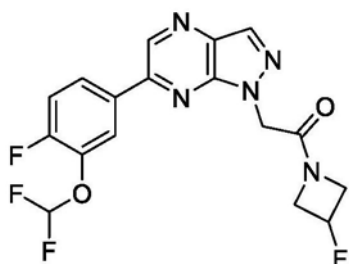
[0438]



[0439] 向2-(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酸(中间体13,20mg,0.057mmol)、3-甲基氮杂环丁烷HCl(10mg,0.089mmol)、EDCI(17mg,0.089mmol)和HOBt(12mg,0.089mmol)的DCM(2mL)溶液中添加DIEA(20μL,0.118mmol)。将所得的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(3mL)稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层分离,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO₂,0-80%EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(11.3mg,49%)。MS(ESI):C₁₈H₁₆F₃N₅O₂的质量计算值为391.1;m/z实测值为392.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ9.04(s,1H),8.36(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),5.43(s,2H),3.19(s,3H),3.01(s,3H),2.48(s,3H)。

[0440] 实施例36:2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮:

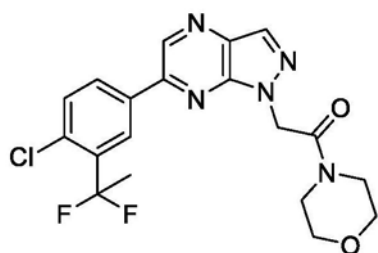
[0441]



[0442] 以类似于实施例35的方式,使用3-氟氮杂环丁烷HCl代替3-甲基氮杂环丁烷HCl来制备标题化合物。MS(ESI):C₁₇H₁₃F₄N₅O₂的质量计算值为395.1;m/z实测值为396.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ9.04(s,1H),8.36(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),5.43(s,2H),3.19(s,3H),3.01(s,3H),2.48(s,3H)。

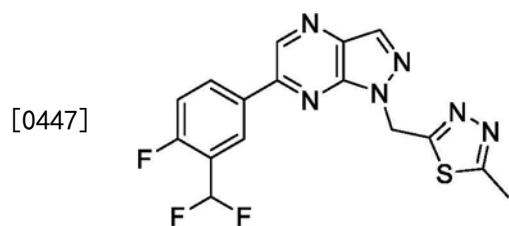
[0443] 实施例37:2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-吗啉基-乙酮:

[0444]



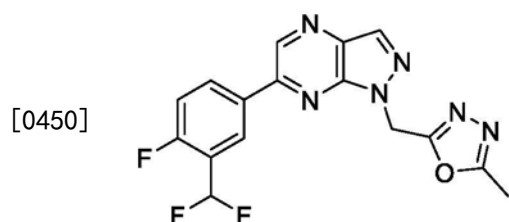
[0445] 以类似于实施例2的方式,使用6-(4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体10)代替6-(3-(二氟甲氧基)-4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体9)并使用4-(2-氯乙酰基)吗啉代替2-溴-1-环丙基乙酮来制备标题化合物。MS(ESI):C₁₉H₁₈ClF₂N₅O₂的质量计算值为421.1;m/z实测值为422.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ9.04(s,1H),8.36(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),5.43(s,2H),3.19(s,3H),3.01(s,3H),2.48(s,3H)。

[0446] 实施例38:2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑:



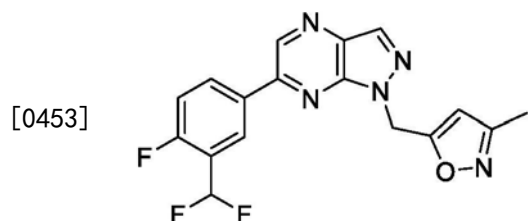
[0448] 以类似于实施例1的方式,使用2-(氯甲基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{11}F_3N_6S$ 的质量计算值为376.1; m/z 实测值为377.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0449] 实施例39:2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑:



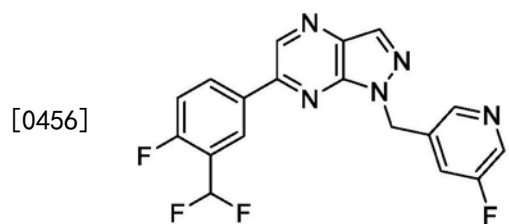
[0451] 以类似于实施例1的方式,使用2-(氯甲基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{16}H_{11}F_3N_6O$ 的质量计算值为360.1; m/z 实测值为361.2 $[M+H]^+$ 。

[0452] 实施例40:5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-3-甲基-异噁唑:



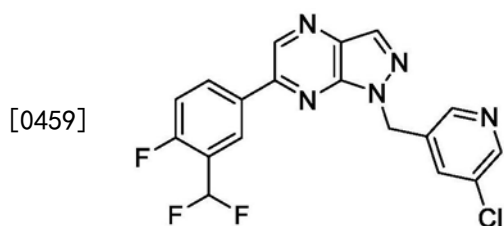
[0454] 以类似于实施例1的方式,使用5-(氯甲基)-3-甲基异噁唑代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{12}F_3N_5O$ 的质量计算值为359.1; m/z 实测值为360.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0455] 实施例41:6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪:



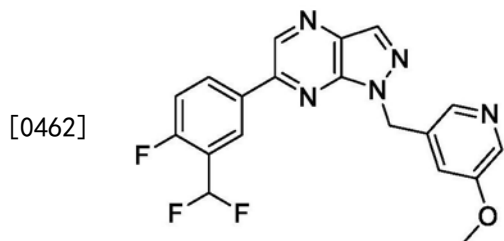
[0457] 以类似于实施例3的方式,使用6-氯-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体4)代替2-(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体3)并使用2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{11}F_4N_5$ 的质量计算值为373.1; m/z 实测值为374.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56-8.46 (m, 4H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H)。

[0458] 实施例42:1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪:



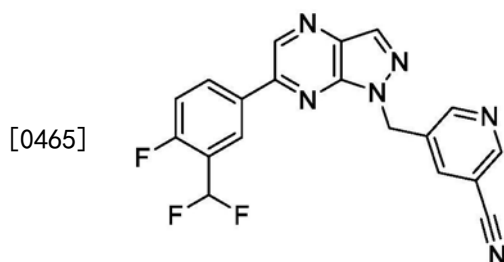
[0460] 以类似于实施例1的方式,使用3-氯-5-(氯甲基)吡啶HCl代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{11}ClF_3N_5$ 的质量计算值为389.1; m/z 实测值为390.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.76-8.38 (m, 5H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.0$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H)。

[0461] 实施例43:6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪:



[0463] 以类似于实施例1的方式,使用3-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶HCl代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{19}H_{14}F_3N_5O$ 的质量计算值为385.1; m/z 实测值为386.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.63-8.49 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

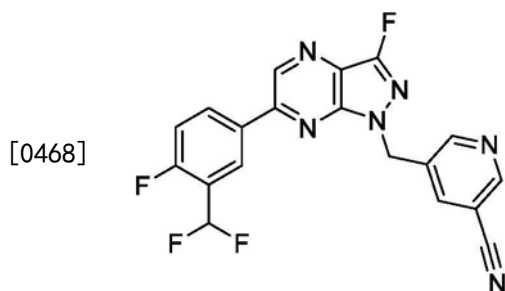
[0464] 实施例44:5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈:



[0466] 以类似于实施例1的方式,使用5-(氯甲基)烟腈代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{19}H_{11}F_3N_6$ 的质量计算值为380.1; m/z 实测值为381.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz,

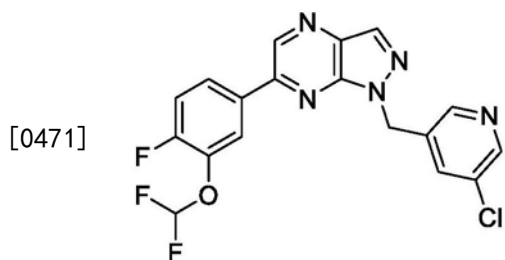
DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.58-8.50 (m, 2H), 8.32-8.22 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H)。

[0467] 实施例45: 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈:



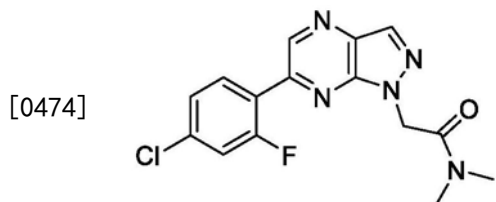
[0469] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-3-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体7)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2)并使用5-(氯甲基)烟腈代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{19}H_{10}F_4N_6$ 的质量计算值为398.1; m/z 实测值为399.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.65-8.51 (m, 2H), 8.33-8.21 (m, 1H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.33 (t, $J=54.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H)。

[0470] 实施例46: 1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪:



[0472] 以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体8)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2)并使用3-氯-5-(氯甲基)吡啶HCl代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{18}H_{11}ClF_3N_5O$ 的质量计算值为405.1; m/z 实测值为406.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

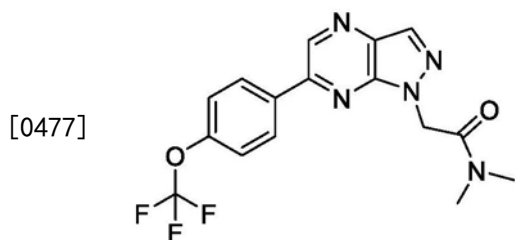
[0473] 实施例47: 2-(6-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺:



[0475] 以类似于实施例3的方式,使用4-氯-2-氟苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{15}H_{13}ClFN_5O$ 的质量计算值为333.08; m/z 实测值为

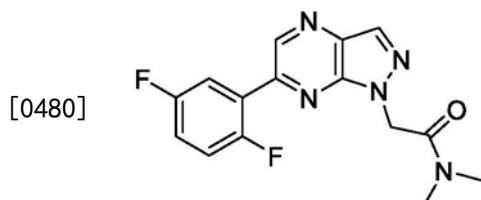
334.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.05 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。

[0476] 实施例48: N,N-二甲基-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)乙酰胺:



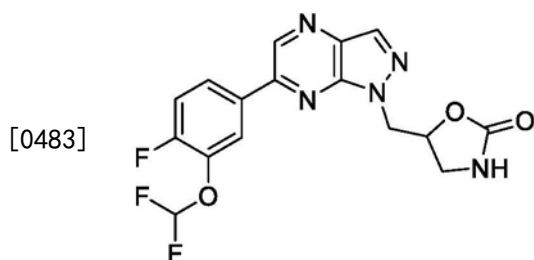
[0478] 以类似于实施例3的方式,使用4-(三氟甲氧基)苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): C₁₆H₁₄F₃N₅O₂的质量计算值为365.11; m/z实测值为366.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22-8.08 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。

[0479] 实施例49: 2-(6-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺:



[0481] 以类似于实施例3的方式,使用2,5-二氟苯基硼酸代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): C₁₅H₁₃F₂N₅O的质量计算值为317.11; m/z实测值为318.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.11 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-7.71 (m, 1H), 7.25-7.07 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。

[0482] 实施例50: (R,S)-5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐:

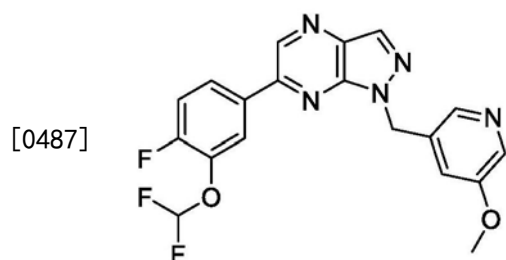


[0484] 步骤A: 5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-羧酸叔丁酯以类似于实施例1的方式,使用6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体8)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2),并且使用5-(氯甲基)-2-氧代噁唑烷-3-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₅O₅的质量计算值为479.14; m/z实测值为380.1 [M+H-叔丁基]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 6.73 (t, J=73.1Hz, 1H), 5.15-5.03 (m, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.87-4.71 (m,

1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

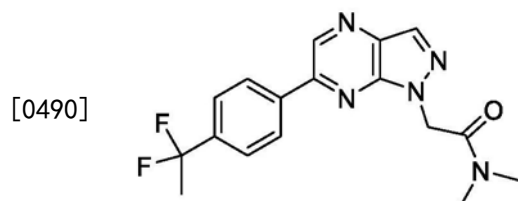
[0485] 步骤B: (R,S)-5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐: 向5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(6.5mg, 0.014mmol)的DCM(1mL)溶液中加入含4M HCl的二氧杂环己烷(50uL, 0.2mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将完成的反应浓缩, 以给出标题化合物(4.6mg, 82%)。MS (ESI): $C_{16}H_{12}F_3N_5O_3$ 的质量计算值为379.09; m/z 实测值为380.0 $[M+H]^+$ 。

[0486] 实施例51: 6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪:



[0488] 以类似于实施例1的方式, 使用6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体8)代替6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(中间体2), 并且使用3-甲氧基-5-甲基吡啶代替1-溴丁-2-酮来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$ 的质量计算值为401.11; m/z 实测值为402.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.32 (t, $J=2.6$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.66 (t, $J=73.1$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0489] 实施例52: 2-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺:



[0491] 以类似于实施例3的方式, 使用2-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)硼酸来制备标题化合物。MS (ESI): $C_{17}H_{17}F_2N_5O$ 的质量计算值为345.14; m/z 实测值为346.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.98 (t, $J=18.2$ Hz, 3H)。

[0492] 生物测定

[0493] 测试制品对在哺乳动物细胞中表达的克隆的人NR1/NR2B离子通道的影响

[0494] NMDA受体是对 Ca^{2+} 离子高度透过的离子通道, 使得其可使用基于细胞的钙通量分析来监测NMDA受体功能。在该测定中, 将共激动剂谷氨酸盐和甘氨酸添加到异源表达人GluN1/GluN2B NMDA受体的细胞中以启动细胞内 Ca^{2+} 内流。使用荧光染料和FLIPR (荧光成像板读取器) 装置测量细胞内钙变化的时间过程。

[0495] 在测量前24小时, 在非选择性NMDA受体阻断剂存在下, 用Tet-On诱导系统诱导

NMDA受体在稳定细胞系中的表达。在实验当天,仔细洗涤细胞培养基,并在包含137mM NaCl、4mM KCl、2mM CaCl_2 、0.5mM MgCl_2 (标准测定) 或1.5mM MgCl_2 (HTS测定)、10mM HEPES和5mM D-葡萄糖;pH 7.4的染料加载缓冲液中,用钙5染料试剂盒 (Molecular Devices) 加载细胞。在室温下温育1小时之后,用测定缓冲液 (137mM NaCl (标准测定) 或150mM (HTS测定)、4mM KCl (标准测定) 或3mM (HTS测定)、2mM CaCl_2 、0.01mM EDTA、10mM HEPES和5mM D-葡萄糖;pH 7.4) 冲洗掉染料。在FLIPR TETRA阅读器中,将不同浓度的测试化合物添加到细胞中并持续5分钟,同时监测荧光以检测潜在的激动剂活性。接着,添加共激动剂、谷氨酸盐和甘氨酸并持续另外5分钟。使用对应于 $\sim\text{EC}_{40}$ (标准测定) 或 EC_{40} (HTS测定) 的谷氨酸盐浓度来最大化测定的信号窗口和检测NMDA受体拮抗剂和负变构调节剂的能力。测定中还存在饱和浓度 (10 μM) 的甘氨酸。将非选择性NMDA受体拮抗剂 (+) MK-801用作拮抗剂活性的阳性对照。量化测试化合物存在下的荧光信号并归一化为由适当对照孔定义的信号。

[0496] 表3:

[0497]

实施例 编号	化合物名称	NR2B IC ₅₀ 标准测定(μM)
1	1-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]丁-2-酮;	0.022
2	2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-环丙基-乙酮;	0.081
3	N,N-二甲基-2-[6-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;	0.581
4	N,N-二甲基-2-[6-(间甲苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;	0.410
5	2-[6-(4-氯-3-氟-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.827
6	2-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.916
7	2-[6-(4-氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.117
8	2-[6-(4-氯-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.134
9	2-[6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.584
10	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.042
11	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.059
12	2-[6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.036
13	2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.146
14	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.149

[0498]

实施例 编号	化合物名称	NR2B IC ₅₀ 标准测定(μM)
15	2-[6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.272
16	2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.072
17	2-[6-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.859
18	2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.064
19	2-[6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	1.040
20	2-[6-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.907
21	2-[6-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;	0.034
22	N,N-二甲基-2-[6-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;	0.489
23	N,N-二甲基-2-[6-(2,3,4-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;	0.962
24	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;	0.037
25	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;	0.065
26	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;	0.140
27	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;	0.126
28	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;	0.059

[0499]

实施例 编号	化合物名称	NR2B IC ₅₀ 标准测 定(μM)
29	1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;	0.069
30	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.122
31	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.196
32	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.037
33	2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.077
34	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.408
35	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.212
36	2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.251
37	2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;	0.092
38	2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-吗啉基-乙酮;	1.060
39	2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑;	0.162
40	2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑;	0.158
41	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-3-甲基-异噁唑;	0.337
42	6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;	0.079

[0500]

实施例 编号	化合物名称	NR2B IC ₅₀ 标准测定(μM)
43	1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;	0.250
44	6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;	0.165
45	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;	0.285
46	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;	0.709
47	1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;	0.284
48	2-(6-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;	2.81
49	N,N-二甲基-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)乙酰胺;	2.74
50	2-(6-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;	>3
51	5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)噁唑烷-2-酮·盐酸盐;	>3
52	6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪; 以及	3.77
53	2-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;	>3

[0501] 肝微粒体稳定性(抽取率) 方案

[0502] 肝微粒体稳定性: 微粒体稳定性研究 (Chrovian等人, “1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridine GluN2B-Selective Negative Allosteric Modulators”. ACS Med Chem Lett. 2019年1月10日; 10 (3): 261-266) 在 **Biomek**[®] FX 机器人液体处理工作站 (Beckman Coulter, Brea, CA) 上进行, 其由96通道移液管头、12位工作站平台和平板培养箱组成。将测试化合物 (1μM) 掺入由100mM磷酸钾缓冲液 (pH 7.4)、3mM MgCl₂ 和0.5mg/mL的小鼠、大鼠和人肝微粒体 (BD Gentest) 组成的反应混合物中。使反应达到37℃, 并且通过添加NADPH至1mM的最终浓度来引发。在板平台上混合之后, 在0分钟、5分钟、10分钟、20分钟、40分钟和60分钟从反应板切下50μL等分试样, 并用掺有500μg/nL内标苯妥英的四体积乙腈淬灭。将淬灭的板在4℃下以5700rpm离心10分钟, 并将上清液用水以1:3稀释, 然后进行LC/MS/MS分析。由ln剩余化合物百分比随时间推移的曲线图导出化合物半衰期, 以确定内在清除率。使

用来自充分搅拌模型 (Current Drug Metabolism, 2008, 9, 940-951) 的公式, 由内在清除率值导出预测的肝清除率, 其中未对血浆蛋白结合进行校正并且假定血液与血浆浓度比为1。通过将预测的肝清除率除以物种血流量 (Q) 计算抽取率 (ER), 其中对于小鼠、大鼠和人类, Q 分别为90mL/min/kg、55mL/min/kg和21.7mL/min/kg。

[0503] 对实施例的化合物执行的测定的结果示于表4中。

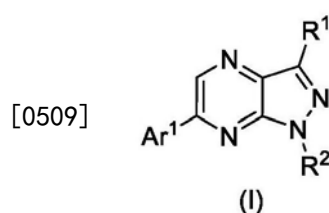
[0504] 表4:

实施例编号	在1 μ M下的抽取率
10	0.41
12	0.54
24	<0.298
25	0.41
28	0.45
32	<0.298
37	0.46

[0506] 具体的实施方案

[0507] 通过以下具体的实施方案1至27举例说明本公开。

[0508] 1. 一种化合物, 所述化合物具有式 (I) 的结构:



[0510] 其中

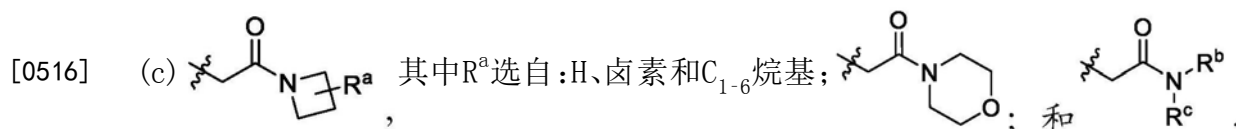
[0511] R¹为H或卤素;

[0512] Ar¹选自:

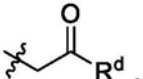
[0513] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: 卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、OC₁₋₆烷基和OC₁₋₆全卤代烷基; 以及

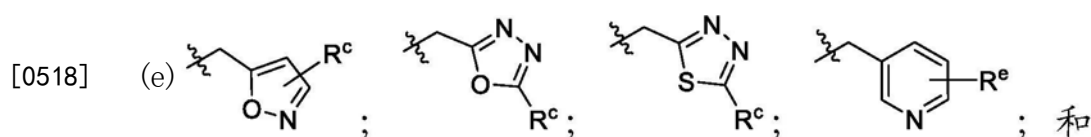
[0514] (b) 被CF₃取代的噻吩基; 并且

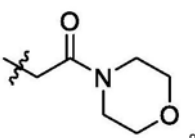
[0515] R²选自:

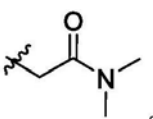


其中R^b为C₁₋₆烷基, 并且R^c为C₁₋₆烷基;

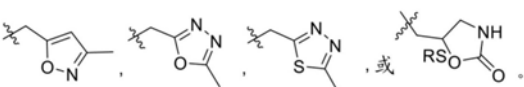
[0517] (d)  , 其中R^d为C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基; 以及

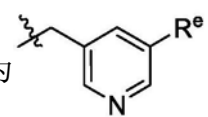


[0534] 12. 根据实施方案1所述的化合物, 其中 R^2 为 .

[0535] 13. 根据实施方案1所述的化合物, 其中 R^2 为 .

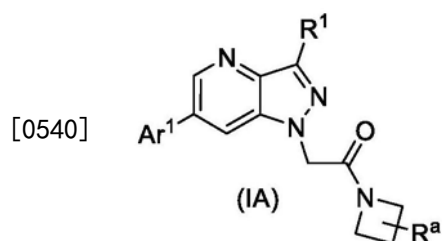
[0536] 14. 根据实施方案1所述的化合物, 其中 R^2 为 .

[0537] 15. 根据实施方案1所述的化合物, 其中 R^2 为 .

[0538] 16. 根据实施方案1所述的化合物, 其中 R^2 为 , 其中 R^e 为Cl、F、 OCH_3 或

CN。

[0539] 17. 根据实施方案1所述的化合物, 具有式 (IA) 的结构:



[0541] 其中

[0542] R^1 为H或F;

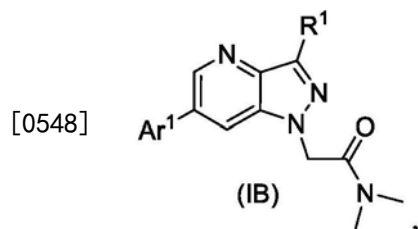
[0543] Ar^1 为被两个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基; 并且

[0544] R^a 为H、卤素或 C_{1-6} 烷基;

[0545] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0546] 18. 根据实施方案17所述的化合物, 其中 R^1 为H。

[0547] 19. 根据实施方案1所述的化合物, 具有式 (IB) 的结构:



[0549] 其中

[0550] R^1 为H或F; 并且

[0551] Ar^1 为

[0552] (a) 被两个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基; 或

- [0553] (b) 被CF₃取代的噻吩基;以及
- [0554] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。
- [0555] 20. 根据实施方案19所述的化合物,其中R¹为H。
- [0556] 21. 一种化合物,所述化合物选自:
- [0557] 1-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]丁-2-酮;
- [0558] 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-环丙基-乙酮;
- [0559] N,N-二甲基-2-[6-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- [0560] N,N-二甲基-2-[6-(间甲苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- [0561] 2-[6-(4-氯-3-氟-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0562] 2-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0563] 2-[6-(4-氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0564] 2-[6-(4-氯-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0565] 2-[6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0566] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0567] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0568] 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0569] 2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0570] 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0571] 2-[6-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0572] 2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0573] 2-[6-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0574] 2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0575] 2-[6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0576] 2-[6-(3,5-二氟-4-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0577] 2-[6-(2,4-二氟-3-甲基-苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;
- [0578] N,N-二甲基-2-[6-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- [0579] N,N-二甲基-2-[6-(2,3,4-三氟苯基)吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酰胺;
- [0580] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

- [0581] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- [0582] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- [0583] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- [0584] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- [0585] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;
- [0586] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0587] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0588] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0589] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0590] 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0591] 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0592] 2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0593] 2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;
- [0594] 2-[6-[4-氯-3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-吗啉基-乙酮;
- [0595] 2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑;
- [0596] 2-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑;
- [0597] 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]-3-甲基-异噁唑;
- [0598] 6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;
- [0599] 1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;
- [0600] 6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[(5-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;
- [0601] 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲

腈;

[0602] 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-氟-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]甲基]吡啶-3-甲腈;以及

[0603] 1-[(5-氯-3-吡啶基)甲基]-6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪;

[0604] 2-(6-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0605] N,N-二甲基-2-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)乙酰胺;

[0606] 2-(6-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0607] 5-((6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)甲基)噁唑烷-2-酮;

[0608] 6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-1-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪;以及

[0609] 2-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0610] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0611] 22.一种化合物,所述化合物选自:

[0612] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

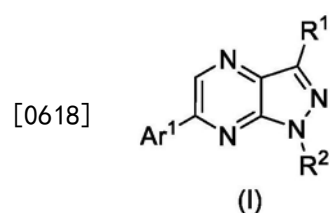
[0613] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;

[0614] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]乙酮;以及

[0615] 2-[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡唑并[3,4-b]吡嗪-1-基]-1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙酮;

[0616] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0617] 23.一种药物组合物,包含:(A)有效量的至少一种化合物,所述化合物选自式(I)的化合物:



[0619] 其中

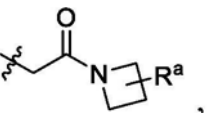
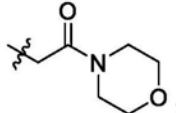
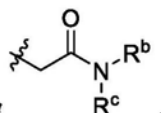
[0620] R¹为H或卤素;

[0621] Ar¹选自:

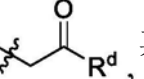
[0622] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、OC₁₋₆烷基和OC₁₋₆全卤代烷基;以及

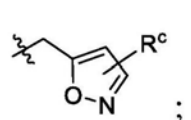
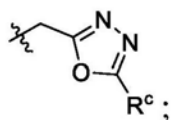
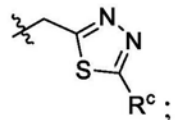
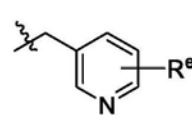
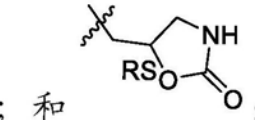
[0623] (b) 被CF₃取代的噻吩基;并且

[0624] R^2 选自:

[0625] (c)  , 其中 R^a 选自:H、卤素和 C_{1-6} 烷基;  ; 和  ,

其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基;

[0626] (d)  , 其中 R^d 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;以及

[0627] (e)  ;  ;  ;  ; 和  ;

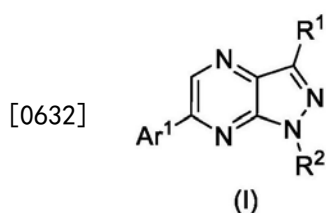
其中 R^e 选自:卤素、 OC_{1-6} 烷基和CN;

[0628] 以及式(I)的化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、同位素变体、N-氧化物或溶剂化物;

[0629] (B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0630] 24.一种药物组合物,包含有效量的至少一种根据实施方案21所述的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0631] 25.一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,所述方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的至少一种化合物,所述化合物选自式(I)的化合物:



[0633] 其中

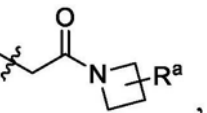
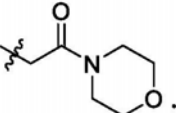
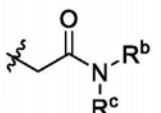
[0634] R^1 为H或卤素;

[0635] Ar^1 选自:

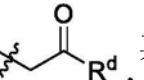
[0636] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 OC_{1-6} 烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;以及

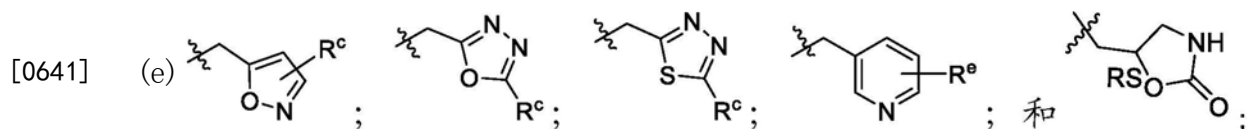
[0637] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基;并且

[0638] R^2 选自:

[0639] (c)  , 其中 R^a 选自:H、卤素和 C_{1-6} 烷基;  ; 和  ,

其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基,并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基;

[0640] (d)  , 其中 R^d 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;以及



其中R^e选自:卤素、OC₁₋₆烷基和CN;

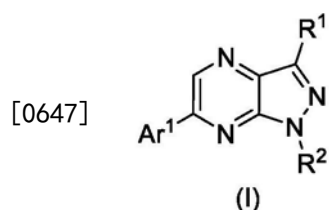
[0642] 以及式(I)的化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、同位素变体、N-氧化物或溶剂化物;

[0643] 26. 根据实施方案25所述的方法,其中由所述GluN2B受体介导的所述障碍、疾病或病症选自:双相性精神障碍、重度抑郁症、难治性抑郁症、产后抑郁症、季节性情感障碍、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、认知损害、头部损伤、脊髓损伤、中风、癫痫、运动障碍、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、与细菌或慢性感染相关联的神经退行性疾病、疼痛、糖尿病性神经病变、偏头痛、脑局部缺血、精神分裂症、脑炎、自闭症和自闭症候群障碍、记忆和学习障碍、强迫症、注意力缺陷多动障碍(ADHD)和成瘾性疾病。

[0644] 27. 根据实施方案25所述的方法,其中所述障碍、疾病或病症选自难治性抑郁症、重度抑郁症和双相性精神障碍。

[0645] 通过以下具体的实施方案1至45进一步举例说明本公开。

[0646] 1. 一种化合物,所述化合物具有式(I)的结构:



[0648] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,

[0649] 其中

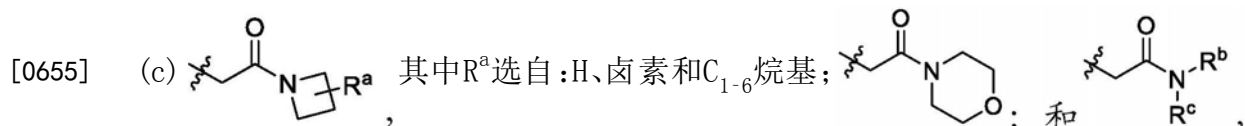
[0650] R¹为H或卤素;

[0651] Ar¹选自:

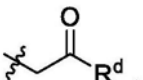
[0652] (a) 被一个、两个或三个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、OC₁₋₆烷基和OC₁₋₆全卤代烷基;以及

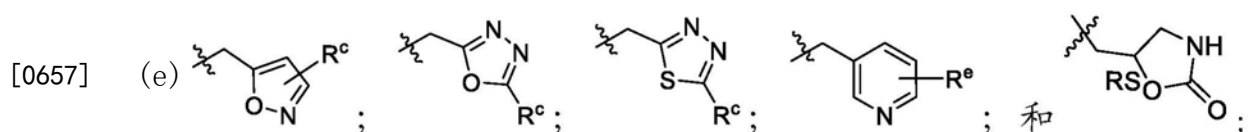
[0653] (b) 被CF₃取代的噻吩基;并且

[0654] R²选自:

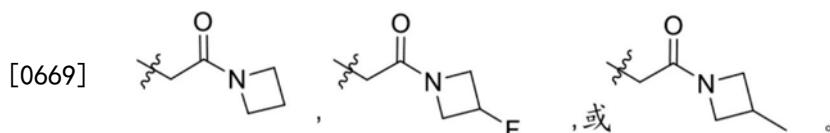


其中R^b为C₁₋₆烷基,并且R^c为C₁₋₆烷基;

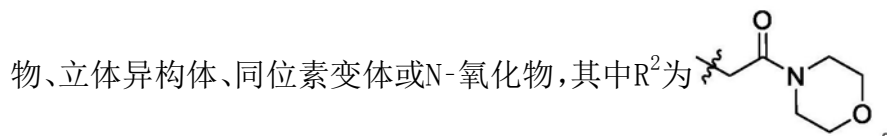
[0656] (d)  , 其中R^d为C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基;以及



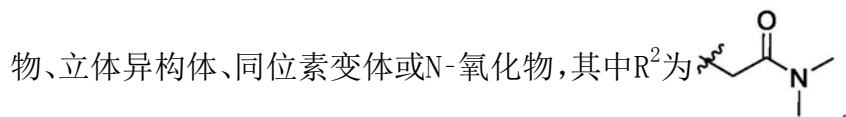
其中R^e选自:卤素、OC₁₋₆烷基和CN。



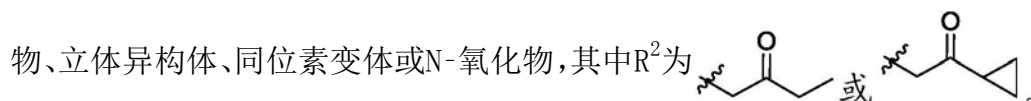
[0670] 12. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化



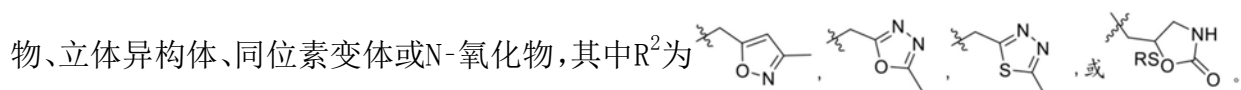
[0671] 13. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化



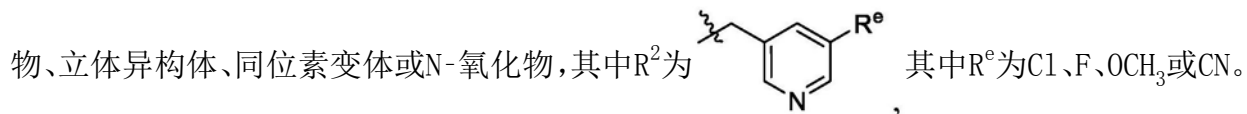
[0672] 14. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化



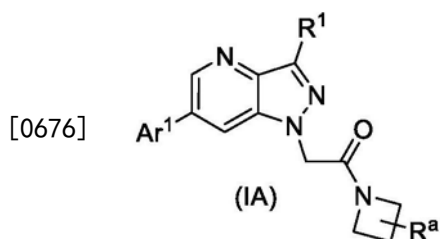
[0673] 15. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化



[0674] 16. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化



[0675] 17. 根据实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物, 具有式 (IA) 的结构:



[0677] 其中

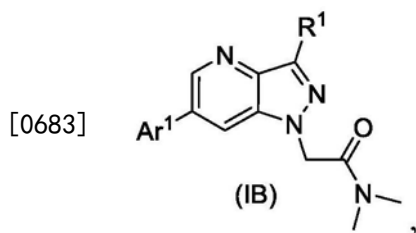
[0678] R¹为H或F;

[0679] Ar¹为被两个成员取代的苯基, 所述成员各自独立地选自: 卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基和OC₁₋₆全卤代烷基; 并且

[0680] R^a为H、卤素或C₁₋₆烷基。

[0681] 18. 根据实施方案17所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物, 其中R¹为H。

[0682] 19. 根据实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物, 具有式 (IB) 的结构:



[0684] 其中

[0685] R^1 为H或F;并且

[0686] Ar^1 为

[0687] (a) 被两个成员取代的苯基,所述成员各自独立地选自:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基和 OC_{1-6} 全卤代烷基;或

[0688] (b) 被 CF_3 取代的噻吩基。

[0689] 20.根据实施方案19所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物,其中 R^1 为H。

[0690] 21.一种选自表1中的化合物的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体和N-氧化物。

[0691] 22.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0692] 23.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0693] 24.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0694] 25.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物。

[0695] 26.根据实施方案1至21中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

[0696] 27.一种药物组合物,包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0697] 28.一种药物组合物,包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0698] 29.一种药物组合物,包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或N-氧化物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0699] 30.一种药物组合物,包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0700] 31.一种药物组合物,包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0701] 32.一种药物组合物,包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0702] 33.一种单位剂型,包含治疗有效量的根据实施方案27至32中任一项所述的药物组合物。

[0703] 34.一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,包括向所述受治疗者施用治疗有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物。

[0704] 35.一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,包括向所述受治疗者施用治疗有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0705] 36.一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,包括向所述受治疗者施用治疗有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或N-氧化物。

[0706] 37.一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,包括向所述受治疗者施用治疗有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0707] 38.一种治疗患有或被诊断为患有由GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,包括向所述受治疗者施用治疗有效量的根据实施方案27至32中任一项所述的药物组合物或根据实施方案33所述的单位剂型。

[0708] 39.根据实施方案34至38中任一项所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括双相性精神障碍、重度抑郁症、难治性抑郁症、情绪障碍、产后抑郁症、季节性情感障碍、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、认知损害、头部损伤、脊髓损伤、中风、癫痫、运动障碍、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、与细菌或慢性感染相关联的神经退行性疾病、疼痛、糖尿病性神经病变、偏头痛、脑局部缺血、精神分裂症、脑炎、自闭症或自闭症候群障碍、记忆障碍、学习障碍、强迫症、注意力缺陷多动障碍(ADHD)或成瘾性疾病。

[0709] 40.根据实施方案39所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括双相性精神障碍、情绪障碍,难治性抑郁症、重度抑郁症或癫痫。

[0710] 41.根据实施方案39所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括双相性精神障碍。

[0711] 42.根据实施方案39所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括情绪障碍。

[0712] 43.根据实施方案39所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括难治性抑郁症。

[0713] 44.根据实施方案39所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括重度抑郁症。

[0714] 45.根据实施方案39所述的方法,其中由GluN2B受体活性介导的所述疾病、障碍或医学病症包括癫痫。