



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801930 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 30

(21) 申请号 200880107125. 7

(22) 申请日 2008. 09. 12

(30) 优先权数据

07116391. 9 2007. 09. 14 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 03. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/007550 2008. 09. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02009/033703 EN 2009. 03. 19

(73) 专利权人 奥梅 - 杨森制药有限公司

地址 美国新泽西州

专利权人 阿德克斯法尔马股份公司

(72) 发明人 乔斯 · 玛丽亚 · 锡德 - 努涅斯

安德烈斯 · 阿韦利诺 · 特拉班科 - 苏
亚雷斯

格雷戈尔 · 詹姆斯 · 麦克唐纳

纪尧姆 · 阿尔伯特 · 雅克 · 迪韦

罗伯特 · 约翰内斯 · 吕特延斯

特里 · 帕特里克 · 芬恩

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

代理人 吴贵明 张英

(51) Int. Cl.

C07D 213/64 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1993326 A, 2007. 07. 04, 权利要求 1-27,
实施例 1-136.

US 2005/0288346 A1, 2005. 12. 29, 实施例
1-54.

CN 1918137 A, 2007. 02. 21, 说明书第 1 页第
2 段至第 23 页第 2 段.

审查员 李冠琼

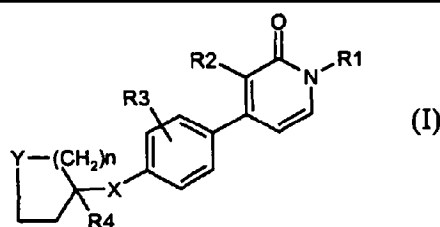
权利要求书 1 页 说明书 26 页

(54) 发明名称

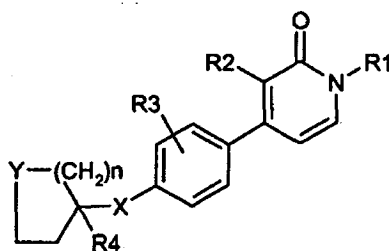
1, 3- 二取代的 -4- 苯基 -1H- 吡啶 -2- 酮

(57) 摘要

本发明涉及新化合物, 尤其是根据式 (I) 的新型吡啶酮衍生物, 其中, 所有基团都如同本发明和权利要求书中所定义的。根据本发明的化合物是代谢型受体 - 亚型 2 (“mGluR2”) 的正变构调节剂, 其适用于治疗或预防与谷氨酸障碍有关的神经与精神障碍、以及其中涉及代谢型受体的 mGluR2 亚型的疾病。尤其是, 这样的疾病 / 障碍选自自由焦虑症、精神分裂症、偏头痛、抑郁症和癫痫症组成的组中的中枢神经系统障碍。本发明还涉及药物组合物和制备这种化合物和组合物的方法, 以及这些化合物在用于预防和/或治疗其中涉及 mGluR2 的这些疾病中的用途。



1. 一种具有式 (I) 的化合物



或其立体化学异构体,其中

R¹ 是 1-丁基、2-甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、(环丙基)甲基或 2-(环丙基)-1-乙基;

R² 是卤素;

R³ 是氢、氯或三氟甲基;

R⁴ 是氢或羟甲基;

n 为 2;

X 是共价键、O 或 NR⁵;

R⁵ 是氢;

Y 为 O 或 CR⁶(OH);

R⁶ 是氢或甲基;

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中

R¹ 是 1-丁基、3-甲基-1-丁基、(环丙基)甲基或 2-(环丙基)-1-乙基;

R² 是氯;

R³ 是氢或氯;

R⁴ 是氢或羟甲基;

n 为 2;

X 为共价键、O 或 NR⁵;

R⁵ 是氢;

Y 为 O 或 CR⁶(OH);

R⁶ 是氢或甲基;

或其药用盐。

3. 一种药物组合物,包含治疗有效量的根据权利要求 1 或 2 所述的化合物和药用载体或赋形剂。

1,3- 二取代的 -4- 苯基 -1H- 吡啶 -2- 酮

技术领域

[0001] 本发明涉及新型吡啶酮衍生物,其为代谢型谷氨酸受体亚型 2 (“mGluR2”) 的正变构调节剂,并且其可用于治疗或预防与涉及代谢型受体的 mGluR2 亚型的谷氨酸功能障碍和疾病有关的神经病症与精神病症。本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物、制备这种化合物和组合物的方法、以及这些化合物用于预防或治疗涉及 mGluR2 的神经与精神病症和疾病的用途。

背景技术

[0002] 谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中的一种主要氨基酸神经递质。谷氨酸在许多生理功能,例如不仅是学习和记忆,而且还有感官知觉、突触可塑性的发育、运动控制、呼吸作用、以及心血管功能的调节中都起到关键的作用。而且,谷氨酸处于几种不同神经和精神疾病的中心位置,在这些疾病中存在谷氨酸能神经传递的不平衡。

[0003] 谷氨酸通过激活离子型谷氨酸受体通道 (iGluR),以及负责快速兴奋传导的 NMDA、AMPA 和海人藻酸受体 (红藻氨酸受体, kainate receptor) 来介导突触神经传导。

[0004] 另外,谷氨酸激活代谢型谷氨酸受体 (mGluR),代谢型谷氨酸受体具有更强的调节作用从而有助于突触效能的细调 (fine-tuning)。

[0005] 谷氨酸通过结合至 mGluR 的大的胞外氨基端结构域 (本文中称之为正位结合位点) 而活化 mGluR。这种结合作用诱使受体中的构象变化,这会导致 G- 蛋白和胞内信号通路的激活。

[0006] mGluR2 亚型经由 G α i- 蛋白的激活而负向结合于腺苷酸环化酶,并且其激活导致突触中谷氨酸释放的抑制。在中枢神经系统 (CNS) 中, mGluR2 受体主要在整个皮层、丘脑区、副嗅球、海马区、扁桃体、尾状核壳和伏隔核是丰富的。

[0007] 激活 mGluR2 在临床试验中证明对于治疗焦虑症是有效的。另外,在各种动物模型中激活 mGluR2 已经证明是有效的,由此表明这是一种治疗精神分裂症、癫痫症、成瘾 / 药物依赖、帕金森氏症、疼痛、睡眠障碍和亨廷顿氏症的潜在的新型治疗方法。

[0008] 到目前为止,由于它们是谷氨酸的结构类似物,大多数靶向 mGluR 的可利用药理学工具都是激活若干个家族成员的正位配体 (orthosteric ligand)。

[0009] 开发作用于 mGluR 的选择性化合物的新方法是识别通过变构机制、通过结合至不同于高度保守的正位结合位点的位点来调节该受体而发生作用的化合物。

[0010] mGluR 的正变构调节剂近来已经作为提供这种富有吸引力的替代物质的新型药理学实体而出现。不同的化合物已经描述为 mGluR2 正变构调节剂。W02004/092135 (NPS & Astra Zeneca)、W02004/018386、W02006/014918 和 W02006/015158 (Merck)、W02001/56990 (Eli Lilly) 和 W02006/030032 (Addex & JanssenPharmaceutica) 都分别描述了苯基磺胺、苯乙酮、茛酮、吡啶甲磺胺和吡啶酮衍生物作为 mGluR2 正变构调节剂。其中具体公开的化合物没有任何一种与本发明的化合物结构上相关。

[0011] 已经证实,这样的化合物其自身并未激活该受体。而是它们能够使该受体对谷氨

酸浓度产生最大响应,而其自身诱导最小响应。突变分析已经明确证明 mGluR2 正变构调节剂的结合作用并未出现在正位位点,而是出现在位于受体的 7 个跨膜区域中的变构位点。

[0012] 动物数据间接表明, mGluR2 的正变构调节剂在焦虑症和精神病模型中具有类似于用正位激动剂获得的效果。已经证明 mGluR2 的正向异位调节剂在恐惧增强惊跳 (fear-potentiated startle) 和焦虑症的压力诱导体温过高模型中是有活性的。而且, 已经证明这样的化合物在逆转氯胺酮或安非他明诱导的移动加快 (hyperlocomotion), 以及逆转精神分裂症的听觉惊吓效应模型的前脉冲抑制作用的安非他明诱导的中断方面是有活性的 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185 ; Psychopharmacology 2005, 179, 271-283)。

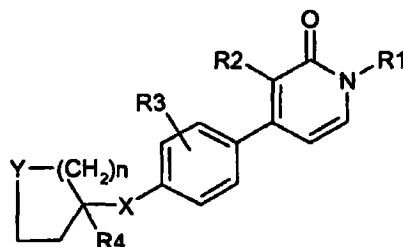
[0013] 近来的动物研究进一步揭示, 代谢型谷氨酸受体亚型 2 的选择性正变构调节剂联苯-茛酮 (biphenyl-indanone) (BINA) 阻断精神病的致幻药物模型, 支持了靶向 mGluR2 受体来治疗精神分裂症中的谷氨酸能机能障碍的策略 (Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477-484)。

[0014] 正变构调节剂能够增强谷氨酸响应, 但是它们也示出了对正位 mGluR2 激动剂如 LY379268 或 DCG-IV 的响应增强。这些数据为治疗以上提及的涉及 mGluR2 的神经和精神疾病的另一种新型疗法提供了证据, 即, 使用 mGluR2 正变构调节剂与 mGluR2 的正位激动剂的组合。

发明内容

[0015] 本发明涉及具有代谢型谷氨酸受体 2 调节剂活性的化合物, 所述化合物具有式 (I)

[0016]



[0017] 及其立体化学异构体的形式, 其中

[0018] R^1 是 C_{1-6} 烷基; 或用 C_{3-7} 环烷基, 苯基, 或用卤素、三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基取代的 C_{1-3} 烷基;

[0019] R^2 是卤素、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或环丙基;

[0020] R^3 是氢、卤素、或三氟甲基;

[0021] R^4 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷基或四氢吡喃-2-基氧基 C_{1-3} 烷基;

[0022] n 为 1 或 2;

[0023] X 为共价键、O 或 NR^5 ;

[0024] R^5 是氢、 C_{1-3} 烷基或羟基 C_{2-3} 烷基;

[0025] Y 为 O 或 $CR^6(OH)$;

[0026] R^6 是氢或 C_{1-3} 烷基; 或

[0027] R^4 和 R^6 形成基团 $-CH_2-CH_2-$;

[0028] 以及它们的药用盐和溶剂化物。

[0029] 在一种实施方式中,本发明涉及根据式 (I) 的化合物或其立体化学异构体的形式,其中

[0030] R^1 是 1- 丁基、2- 甲基 -1- 丙基、3- 甲基 -1- 丁基、(环丙基) 甲基或 2-(环丙基)-1- 乙基 ;

[0031] R^2 是氯、溴、环丙基或三氟甲基 ;

[0032] R^3 是氢、氯或三氟甲基 ;

[0033] R^4 是氢或羟甲基 ;

[0034] n 为 2 ;

[0035] X 是共价键、O 或 NR^5 ;

[0036] R^5 是氢 ;

[0037] Y 为 O 或 $CR^6(OH)$;

[0038] R^6 是氢或甲基 ;

[0039] 或它们的药用盐或溶剂化物。

[0040] 在一种实施方式中,本发明涉及根据式 (I) 的化合物或其立体化学异构体的形式,其中

[0041] R^1 是 1- 丁基、3- 甲基 -1- 丁基、(环丙基) 甲基或 2-(环丙基)-1- 乙基 ;

[0042] R^2 是氯 ;

[0043] R^3 是氢或氯 ;

[0044] R^4 是氢或羟甲基 ;

[0045] n 为 2 ;

[0046] X 为共价键、O 或 NR^5 ;

[0047] R^5 是氢 ;

[0048] Y 为 O 或 $CR^6(OH)$;

[0049] R^6 是氢或甲基 ;

[0050] 或它们的药用盐或溶剂化物。

[0051] 符号 C_{1-3} 烷基作为基团或基团的部分限定了具有 1 ~ 3 个碳原子的饱和的支链或直链烃基,如甲基、乙基、1- 丙基和 1- 甲基乙基。

[0052] 符号 C_{1-6} 烷基作为基团或基团的部分限定了具有 1 ~ 6 个碳原子的饱和的支链或直链烃基,如甲基、乙基、1- 丙基、1- 甲基乙基、1- 丁基、2- 甲基 -1- 丙基、3- 甲基 -1- 丁基、1- 戊基、1- 己基等。符号 $-(CH_2)_n-$ 在式中被缩写为 C_n 。

[0053] 符号 C_{3-7} 环烷基限定了具有 3 ~ 7 个碳原子的饱和的环状烃基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0054] 符号卤代或卤素作为基团或基团的部分一般是指氟、氯、溴、碘。

[0055] 对于治疗用途,式 (I) 化合物的盐是反离子是药用的那些盐。然而也可以发现使用药理学上不可接受的酸和碱的盐,例如,在药用化合物的制备或纯化中。无论是否是药理学可接受的,所有的盐都涵盖在本发明的范围内。

[0056] 药用盐被定义为包含能够形成式 (I) 化合物的治疗活性非毒性酸加成盐形式。所述盐能够通过用合适的酸,例如无机酸,例如氢卤酸 (尤其是盐酸、氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸 ; 有机酸,例如乙酸、羟乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、

富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸 (cyclamic acid)、水杨酸、对氨基水杨酸和扑酸 (pamoic acid) 处理根据式 (I) 的化合物的碱形式而获得。

[0057] 相反,所述盐形式能够通过用合适的碱处理而转化为游离碱形式。

[0058] 含有酸性质子的根据式 (I) 的化合物也可以通过用合适的有机和无机碱处理而转化成其治疗活性的无毒碱盐形式。合适的碱盐形式包含,例如,铵盐、碱金属盐和碱土金属盐,尤其是锂盐、钠盐、钾盐、镁盐和钙盐,与有机碱的盐,例如苄星青霉素 (benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、羟基胺盐 (hybramine salt),以及与氨基酸的盐,例如精氨酸和赖氨酸的盐。

[0059] 相反地,所述盐形式能够通过用合适的酸处理而转化成游离酸形式。

[0060] 术语溶剂化物包含式 (I) 化合物能够形成的溶剂加成形式及其盐。这样的溶剂加成形式的实例有,例如水化物、醇化物等。

[0061] 本文此前所使用的术语“立体化学异构体形式”限定了式 (I) 化合物可以拥有的所有可能的立体异构体形式。除非另外提及或指出,化合物的化学命名是指所有可能的立体化学异构体形式的混合物,所述混合物含有基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体。本发明也涵盖式 (I) 化合物及其盐和溶剂化物的每一单个异构体形式,其基本上是游离的,即与低于 10%,优选低于 5%,尤其是低于 2% 且最优选低于 1% 的其他异构体有关。因此,当结构式 (I) 的化合物例如是指定为 (R) 时,这意味着该化合物基本上没有 (S) 异构体。手性中心可具有 R- 或 S- 构型;在二价环状(部分)饱和基团上的取代基可以具有顺式或反式构型。

[0062] 按照 CAS 命名惯例,当已知绝对构型的两个手性中心存在于一个化合物中时,R 或 S 描述符指定(基于 Cahn-Ingold-Prelog 序列规则)给最低编号的手性中心,参照中心(基准点,reference center)。第二个手性中心的构型采用相对描述符 [R*, R*] 或 [R*, S*] 指示,其中 R* 总是指定为参照中心而 [R*, R*] 指示具有相同手性的中心,而 [R*, S*] 指示具有不同手性的中心。例如,如果化合物中最低编号的手性中心具有 S 构型而第二中心为 R 构型,则立体描述符应该指定为 S-[R*, S*]。如果使用“ α ”和“ β ”:具有最低环数的环体系中不对称碳原子上的最高优先级取代基位置,武断地一直处于由环体系决定的中间平面的“ α ”位置。环体系中其他不对称碳原子上的最高优先级取代基的位置(在根据式 (I) 的化合物中的氢原子),相对于参照原子上最高优先级取代基的位置,如果它是在由环体系确定的中间平面的同一侧,就指定为“ α ”,或如果它是在环体系确定的中间平面的另一侧,就指定为“ β ”。

[0063] 在本申请的框架下,尤其是当关于根据式 (I) 化合物提及时,元素包括天然或人工合成产生的以天然丰度形式或以同位素富含形式的这种元素的所有同位素和同位素混合物。式 (I) 的放射标记化合物课包含选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 组成组的放射活性同位素。优选放射活性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 组成的组。

[0064] 制备

[0065] 根据本发明的化合物能够一般通过连续步骤制备,其中每一步对于本领域技术人员都是已知的。尤其是,这些化合物能够根据以下合成方法来制备。

[0066] 式 (I) 的化合物可以以对映体的外消旋混合物的形式来合成,这种混合物能够按

照已知技术拆分方法相互分离。式 (I) 的外消旋化合物可以通过与合适的手性酸反应而转化成对应的非对映体盐形式。所述非对映体盐形式随后例如通过选择性或分级结晶进行分离,而对映体通过碱从其中释放出来。分离结构式 (I) 化合物的对映体形式的可替换方式涉及采用手性固定相的液相色谱。所述纯立体化学异构体形式也可以衍生自合适起始原料的对应纯立体化学异构体形式,条件是反应立体定向地发生。

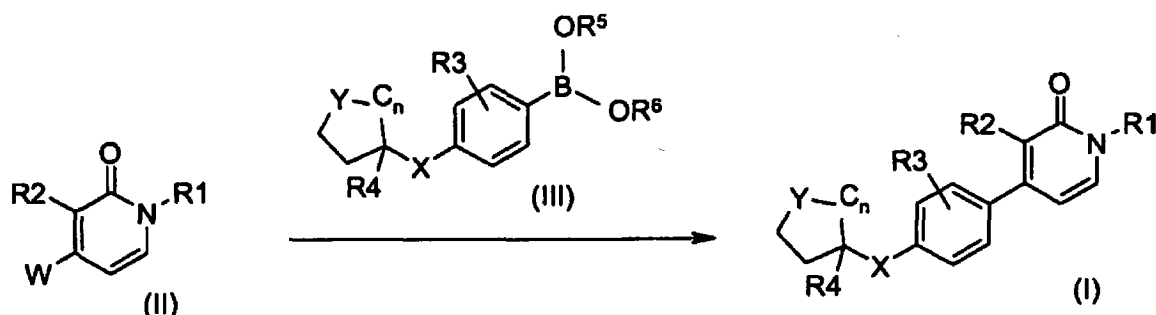
[0067] A. 最终化合物的制备

[0068] 实验程序 1

[0069] 根据式 (I) 的化合物能够制备如下:通过将式 (II) 的中间体与式 (III) 的化合物按照反应图解 (1) 进行反应,反应在合适的反应惰性溶剂中实施,例如 1,4-二噁烷,或惰性溶剂的混合物,例如 1,4-二噁烷/DMF 在合适的碱,例如 NaHCO_3 或 Na_2CO_3 水溶液、Pd-络合物催化剂,例如四(三苯基膦)钯 (0) 存在下,在传统的加热或在微波辐射下,加热容许反应完全的合适的时间来实施。W 适合与硼酸或硼酸酯进行 Pd 介导偶联的基团,例如卤素或三氟甲磺酸,而 R^5 和 R^6 可以是氢或烷基,或一起形成例如结构式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 的二价基团。在反应图解 (1) 中,所有其他变量都是如式 (I) 中所限定的。

[0070] 反应图解 1

[0071]

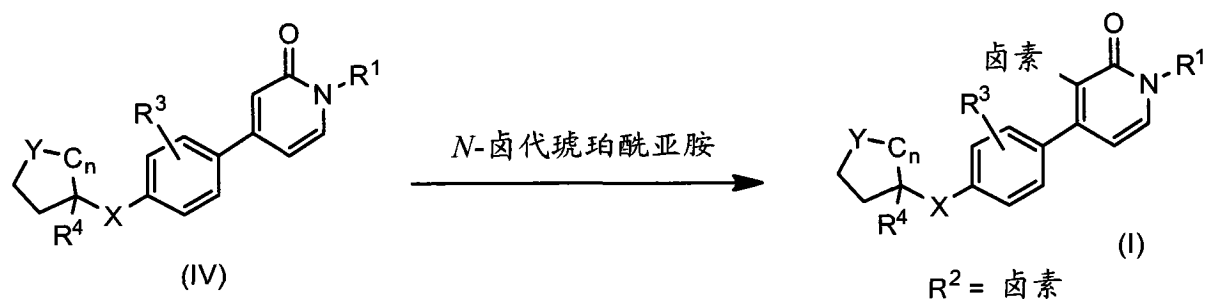


[0072] 实验程序 2

[0073] 可替代地,根据式 (I) 的化合物,在 R^2 是卤素的情况下,能够通过使式 (IV) 的中间体与 N-卤代琥珀酰亚胺试剂,例如 N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺或 N-碘代琥珀酰亚胺根据反应图解 (2) 进行反应来制备。该反应在合适的反应惰性的非质子溶剂例如二氯甲烷或二甲基甲酰胺中,以及在合适的温度下搅拌反应混合物并持续实现反应完全所需的反应时间来完成。在反应图解 (2) 中,所有其他的变量都是如式 (I) 中所限定的。

[0074] 反应图解 2

[0075]



[0076] 这样的中间体 (II)、(III) 和 (IV) 可以根据反应图解 (3) 至 (21) (参见下文) 来

制备。存在于最终化合物中或中间体中的不同官能团转化成根据式 (I) 的其他官能团,能够通过本领域技术人员公知的合成方法来实施。

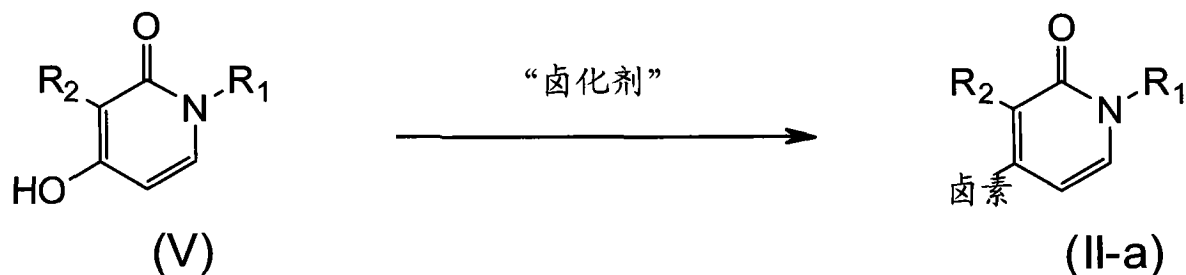
[0077] B. 中间体化合物的制备

[0078] 实验程序 3

[0079] 式 (II-a) 的中间体能够通过使式 (V) 的中间体与合适的卤化剂例如三溴氧化磷反应来制备,反应在合适的反应惰性溶剂例如 DMF 中,在中等高温例如 110°C 下完成。在反应图解 (3) 中,所有变量都是如式 (I) 中所限定的。

[0080] 反应图解 3

[0081]

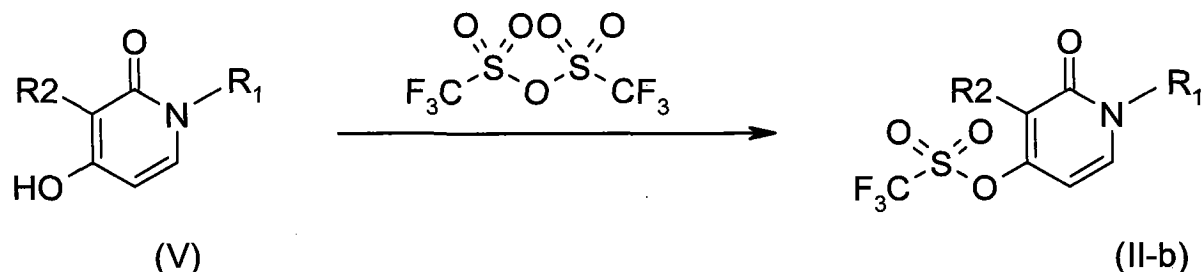


[0082] 实验程序 4

[0083] 式 (II-b) 的中间体能够通过使式 (V) 的中间体与三氟甲磺酸酐 (也被称为三氟甲磺酐) 反应来制备,反应在合适的反应惰性溶剂例如二氯甲烷中,在碱例如吡啶存在下,于低温例如 -78°C 下完成。在反应图解 (4) 中,所有变量都是如式 (I) 中所限定的。

[0084] 反应图解 4

[0085]

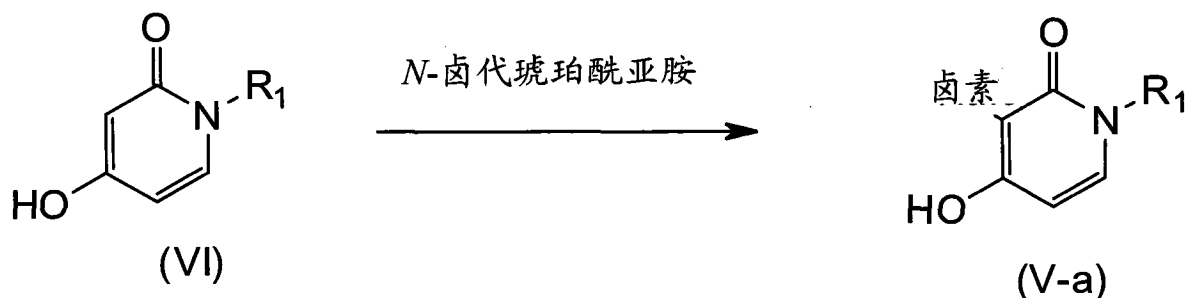


[0086] 实验程序 5

[0087] 式 (V-a) 的中间体 (其中 R² 表示卤素) 能够通过使式 (VI) 的中间体与 N- 卤代琥珀酰亚胺试剂如 N- 氯代琥珀酰亚胺、N- 溴代琥珀酰亚胺或 N- 碘代琥珀酰亚胺按照反应图解 (5) 进行反应来制备。该反应在合适的反应惰性非质子溶剂例如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷中,在合适的温度下,典型地在室温下搅拌反应混合物达到实现完全反应所需的时间而完成。在反应图解 (5) 中,变量 R¹ 是如式 (I) 中所限定的。

[0088] 反应图解 5

[0089]

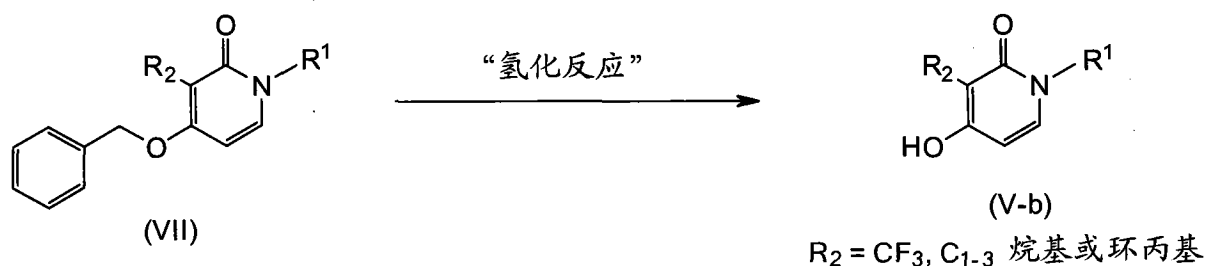


[0090] 实验程序 6

[0091] 式 (V-b) 的中间体 (其中 R^2 = 三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或环丙基) 能够通过使式 (VII) 的中间体在合适的反应惰性溶剂例如乙醇中, 在催化剂例如 10% 活性碳载钯存在下发生氢解并持续确保反应完全的一段时间, 典型地在室温和 1 大气压氢气下进行 2 小时来制备。在反应图解 (6) 中, 变量 R^1 是如式 (I) 中所限定的。

[0092] 反应图解 6

[0093]

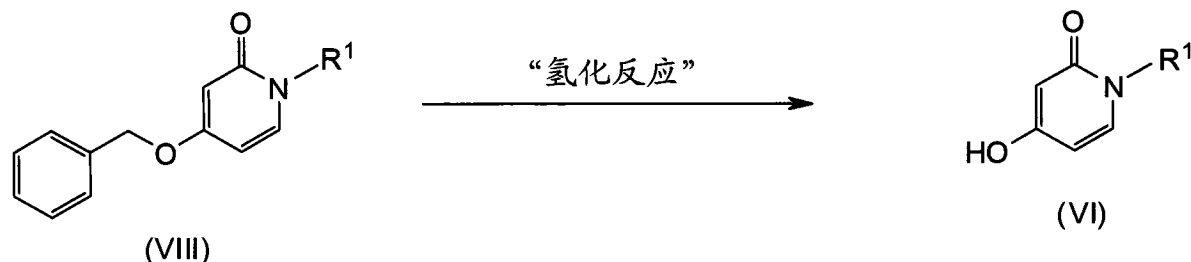


[0094] 实验步骤 7

[0095] 式 (VI) 的中间体能够通过使式 (VIII) 的中间体在合适的反应惰性溶剂例如乙醇中, 在催化剂例如 10% 活性碳载钯存在下发生氢解并持续确保反应完全的一段时间, 典型地在室温和 1 大气压的氢气下进行 2 小时来制备。在反应图解 (7) 中, 变量 R^1 是如式 (I) 中所限定的。

[0096] 反应图解 7

[0097]

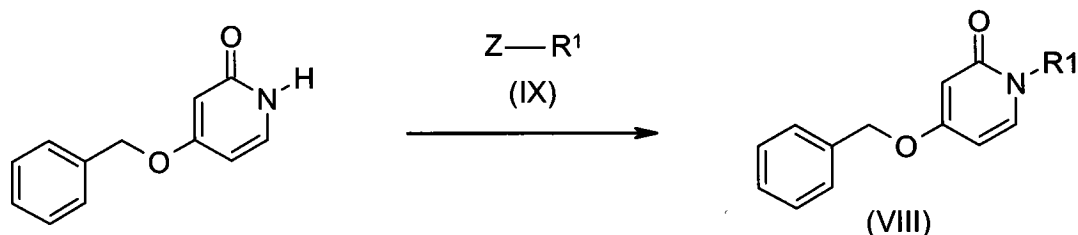


[0098] 实验程序 8

[0099] 式 (VIII) 的中间体能够根据已知的方法, 通过使商购获得的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮与商购获得的式 (IX) 的烷基化剂, 其中 Z 是离去基团, 采用碱例如 K_2CO_3 , 和可选的碘盐例如 KI , 在惰性溶剂例如乙腈或 DMF 中, 在中等高温例如 $80 \sim 120^\circ C$ 下反应容许反应完全的一段合适反应时间, 例如 16 小时来制备。在反应图解 (8) 中, 变量 R^1 是如式 (I) 中所限定的, 而 Z 是一种合适的离去基团, 例如卤素。

[0100] 反应图解 7

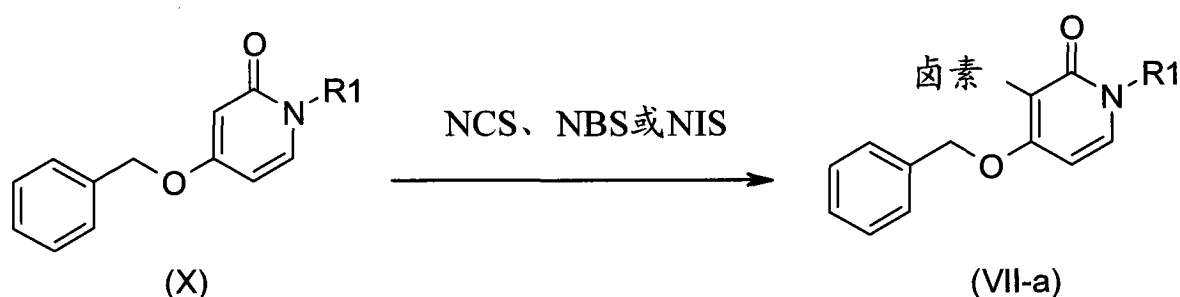
[0101]

[0102] 实验程序 9

[0103] 式 (VII-a) 的中间体能够通过使式 (X) 的中间体与商购的 N- 卤代琥珀酰亚胺, 如 N- 氯代琥珀酰亚胺 (NCS)、N- 溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 或 N- 碘代琥珀酰亚胺 (NIS) 在合适的反应惰性溶剂例如 DMF、二氯甲烷或乙酸中, 典型地在室温下反应 1 ~ 24 小时来制备。在反应图解 (9) 中, 变量 R¹ 是如式 (I) 中所限定的。

[0104] 反应图解 9

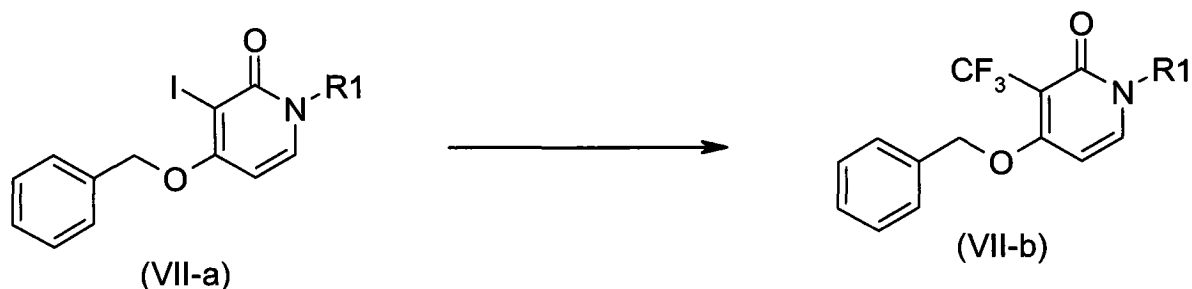
[0105]

[0106] 实验程序 10

[0107] 式 (VII-b) 的中间体能够通过使式 (VII-a) 的中间体, 其中卤素是碘, 与商购的 2, 2- 二氟-2-(氟磺基) 乙酸甲酯在合适的反应惰性溶剂例如 DMF 中, 在合适的铜盐如碘化亚铜 (I) 存在下, 加热容许反应进行完全的合适时间段, 例如在 100°C 下反应 5 小时来制备。在反应图解 (10) 中, 变量 R¹ 是如式 (I) 中所限定的。

[0108] 反应图解 10

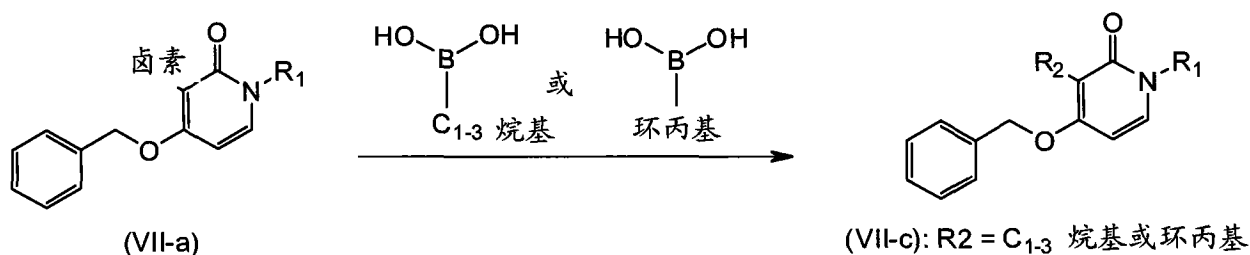
[0109]

[0110] 实验程序 11

[0111] 式 (VII-c) 的中间体能够通过使式 (VII-a) 的中间体与 C₁₋₃ 烷基- 或环丙基- 硼酸衍生物, 如环丙基硼酸或甲基硼酸, 在合适的反应惰性溶剂例如 1,4- 二噁烷中, 在合适的钯催化剂- 络合物例如 [1,1'- 双(二苯膦基)- 二茂铁]- 二氯化钯 (II)-DCM 络合物存在下以及合适的碱如 NaHCO₃ 存在下, 加热容许反应进行完全的合适时间段, 例如在 175°C 微波辐射下反应 20 分钟来制备。在反应图解 (11) 中, 变量 R¹ 是如式 (I) 中所限定的。

[0112] 反应图解 11

[0113]



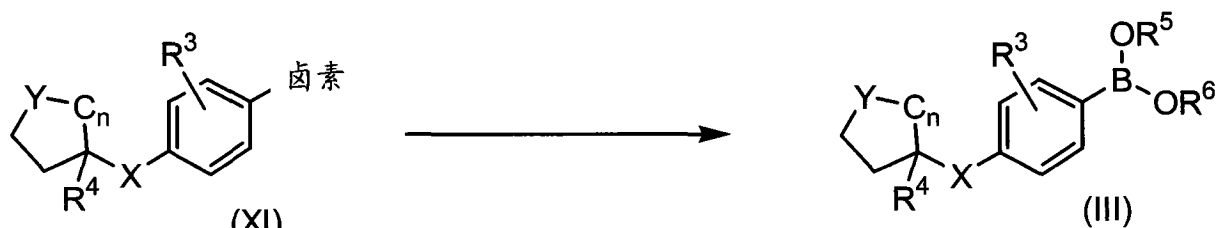
[0114] 实验程序 12

[0115] 式 (III) 的中间体, 能够通过使式 (XI) 的中间体与合适的硼源例如在双戊酰二硼在钯催化剂, 例如 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯钯 (II) 存在下, 在合适的反应惰性溶剂例如二氯甲烷中, 在合适的盐例如乙酸钾存在下, 在中等高温例如在 110°C 下反应 16 小时来制备。

[0116] 另外, 式 (III) 的中间体能够通过金属-卤素交换和随后与式 (XI) 的中间体的合适硼源反应的已知方法来制备。因此, 例如, 式 (XI) 的中间体与有机锂化合物例如正丁基锂在中等低温例如 -40°C 下, 在惰性溶剂例如 THF 中进行反应, 接着与合适的硼源例如三甲氧基硼烷反应来制备。在反应图解 (12) 中, 所有的变量都是如 (I) 中所定义的, 且 R⁵ 和 R⁶ 可以是氢或烷基, 或可以一起形成例如结构式 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 或 -C(CH₃)₂C(CH₃)₂- 的二价基团。

[0117] 反应图解 12

[0118]

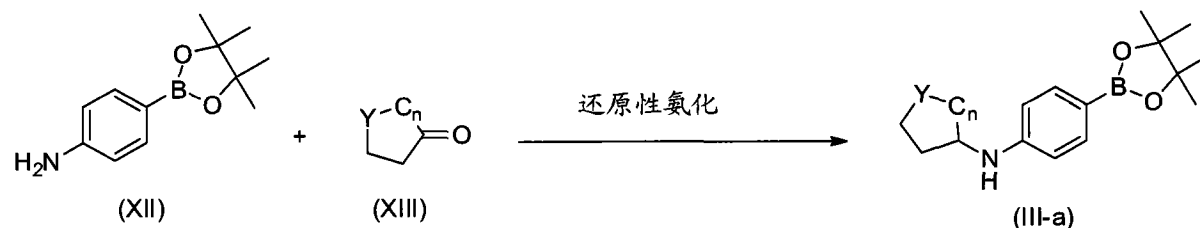


[0119] 实验程序 13

[0120] 另外, 式 (III-a) 的中间体能够通过使商购的式 (XII) 的中间体与式 (XIII) 的环状酮衍生物在本领域技术人员已知的还原性氨化条件例如在三乙酰氧基硼氢化物存在下, 在合适的反应惰性溶剂例如 1,2-二氯乙烷中, 在合适的温度典型地是在室温下反应容许该反应完全的时间段来制备。

[0121] 反应图解 13

[0122]



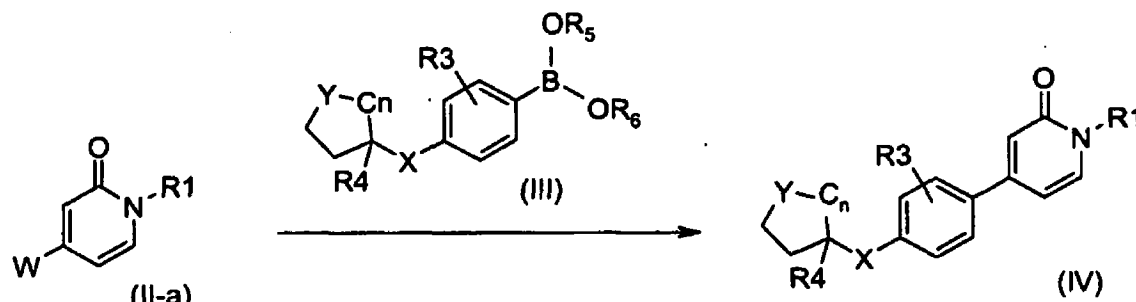
[0123] 实验程序 14

[0124] 根据式 (IV) 的中间体能够通过使式 (II-a) 的中间体, 其中 R² = H, 与式 (III) 的

中间体根据反应图解 (14) 进行反应来制备。该反应可以在合适的反应惰性溶剂, 例如 1, 4- 二噁烷或惰性溶剂的混合物例如 1, 4- 二噁烷 /DMF 中进行。该反应可以在合适的碱, 例如 NaHCO_3 或 Na_2CO_3 水溶液、Pd- 络合物催化剂, 例如四 (三苯基膦) 钯 (0) 存在下, 在常规的加热或微波辐射下发生反应, 加热容许该反应完全合适的时段来实施。在反应图解 (14) 中, 所有变量是如式 (I) 中所定义的。W 是适用于 Pd 介导的与硼酸或硼酸酯, 例如卤素或三氟甲磺酸偶合的基团, 而 R^5 和 R^6 可以是氢或烷基, 或可以一起形成例如结构式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 的二价基团。

[0125] 反应图解 14

[0126]

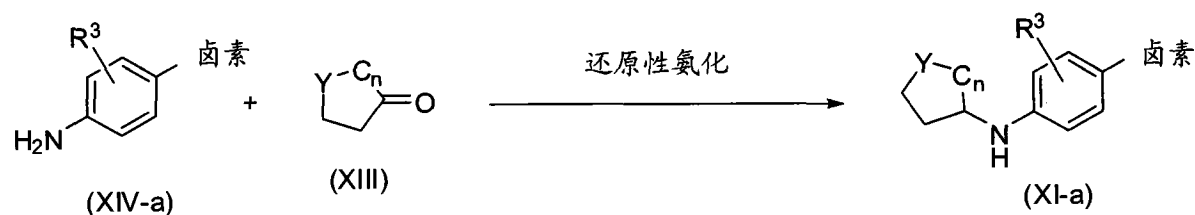


[0127] 实验程序 15

[0128] 式 (XI-a) 的中间体能够通过使式 (XIV-a) 的苯胺中间体与式 (XIII) 的环状酮衍生物根据本领域已知的方法在本领域技术人员已知的还原性氨化条件下, 例如在三乙酰氧基硼氢化物存在下, 在合适的反应惰性溶剂, 例如 1, 2- 二氯乙烷中, 在合适的温度, 典型地为室温下反应容许反应完全的合适的时间段来制备。在反应图解 (15) 中, 所有变量是如式 (I) 中所定义的, 且卤代 - 可以是氯代 -、溴代 - 或碘代 -。

[0129] 反应图解 15

[0130]

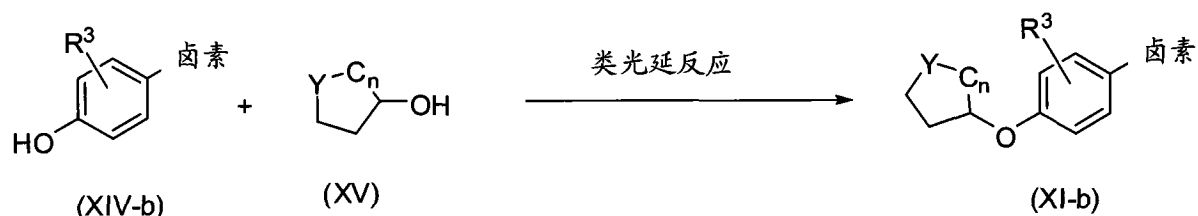


[0131] 实验程序 16

[0132] 式 (XI-b) 的中间体能够通过使式 (XIV-b) 的苯酚中间体与式 (XV) 的环状醇根据本领域已知的方法, 在例如三苯基膦和合适的类光延偶合 (Mitsunobu-like couple) 的偶合剂, 例如偶氮二甲酸二叔丁酯存在下, 在合适的惰性溶剂例如二氯甲烷中, 在中等低温例如 25°C 下反应例如 2 小时来制备。在反应图解 (16) 中, 所有变量是如式 (I) 中所定义的, 且卤代 - 可以是氯代 -、溴代 - 或碘代 -。

[0133] 反应图解 16

[0134]

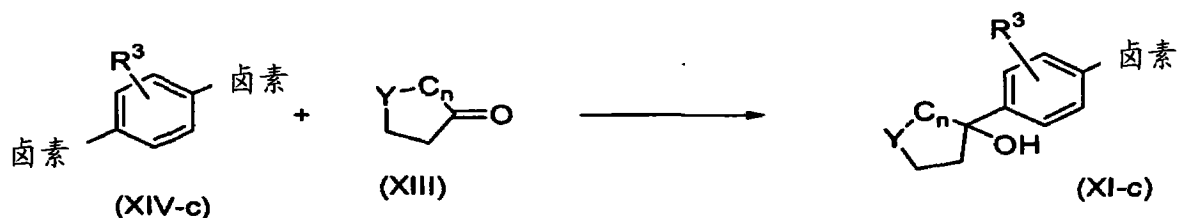


[0135] 实验程 17

[0136] 另外,式 (XI-c) 的中间体能够根据本领域已知的技术由式 (XIV-c) 的中间体发生金属-卤素交换并随后与式 (XIII) 的环状酮反应来制备。因此,例如式 (XI-c) 的中间体与有机锂化合物,例如正丁基锂在中等低温,例如 -40°C 下于惰性溶剂,例如 THF 中反应后,随后与四氢-4H-吡喃-4-酮反应。在反应图解 (17) 中,所有变量是如式 (I) 中所限定的,而卤代-可以是氯代-、溴代-或碘代-。

[0137] 反应图解 17

[0138]

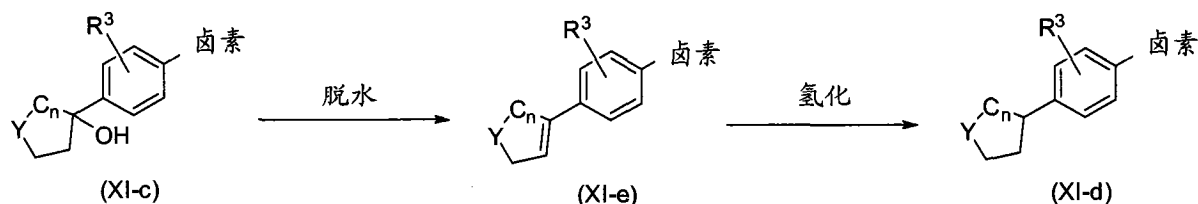


[0139] 实验程序 18

[0140] 另外,式 (XI-d) 的中间体能够通过根据包括由式 (XI-c) 的中间体脱水反应接着进行氢化反应的两步法顺序的本领域已知的技术来制备。因此,例如式 (XI-c) 的中间体与酸,例如对甲苯磺酸单水合物在中等高温,例如 10°C 下于惰性溶剂,例如甲苯中反应例如 2 小时而获得式 (XI-e) 的中间体。随后,该中间体能够在催化量的合适催化剂,例如氧化铂存在下于溶剂,例如乙醇中氢化而获得中间体 (XI-d)。在反应图解 (18) 中,卤代-可以是氯代-、溴代-或碘代-。所有变量是如式 (I) 中所定义的。

[0141] 反应图解 18

[0142]



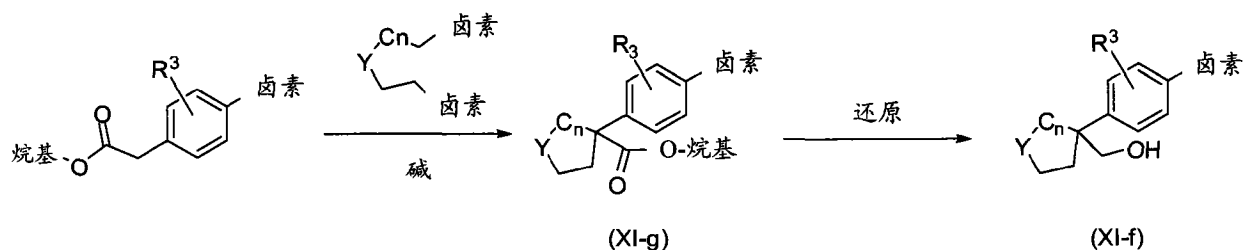
[0143] 实验程序 19

[0144] 另外,式 (XI-f) 的中间体能够通过由商购或合成而获得的 (4-卤代苯基)-乙酸烷基酯衍生物根据本领域已知的技术按照包括与合适的二卤衍生物发生烷基化反应,接着将该酯官能团还原成醇的两步法顺序来制备。因此,例如与 2-氯乙醚在碱,如氢化钠存在下于惰性溶剂如 DMF 中在合适的温度下反应,确保反应完全所需的反应时间段,典型地在室温下反应 $10 \sim 16\text{h}$,而生成式 (XI-g) 的中间体。然后,该中间体能够与金属还原剂,例如氢化锂铝在惰性溶剂如四氢呋喃中,在合适的温度下反应,确保反应完全所需的反应时间段,典型地为在 $-10^{\circ}\text{C} \sim$ 室温下反应 2h ,而生成式 (XI-f) 的中间体。在反应图解 (19) 中,

所有变量都是如式 (I) 中所限定的, 且卤代-可以是氯代-、溴代-或碘代-。

[0145] 反应图解 19

[0146]

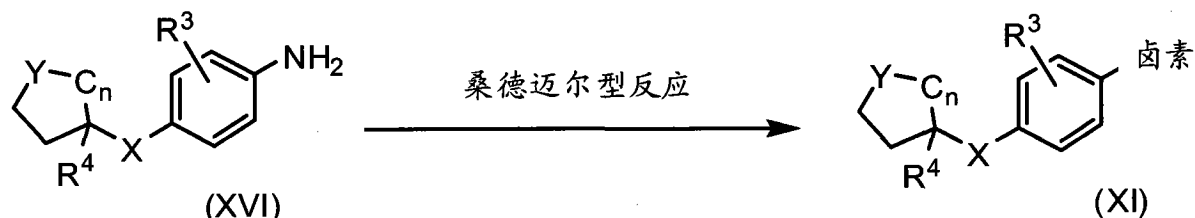


[0147] 实验程序 20

[0148] 另外, 式 (XI) 的中间体能够按照本领域已知的方法由式 (XVI) 的类苯胺中间体经由桑德迈尔 (Sandmeyer) 型反应来制备。在反应图解 (20) 中, 所有变量都是如式 (I) 中所定义的, 且卤代-可以是氯代-、溴代-或碘代-。

[0149] 反应图解 20

[0150]

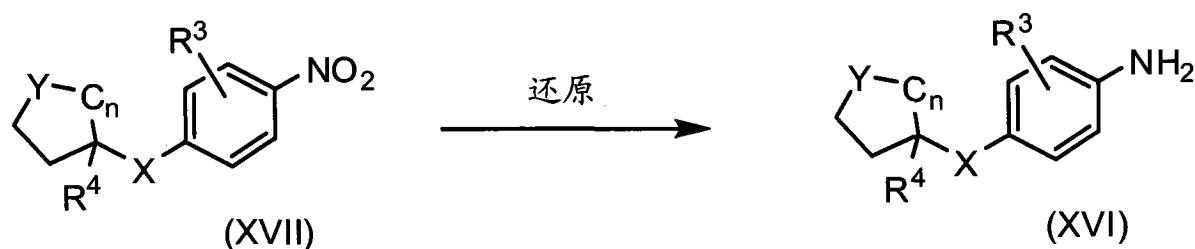


[0151] 实验程序 21

[0152] 式 (XVI) 的中间体能够由式 (XVII) 的中间体经由按照本领域已知的工艺将硝基还原成氨基官能团的反应, 如催化氢化或采用氯化锡 (II) 二水合物作为还原剂, 通过本领域已知的工艺进行制备。在反应图解 (21) 中, 所有变量都是如式 (I) 中所定义的。

[0153] 反应图解 21

[0154]

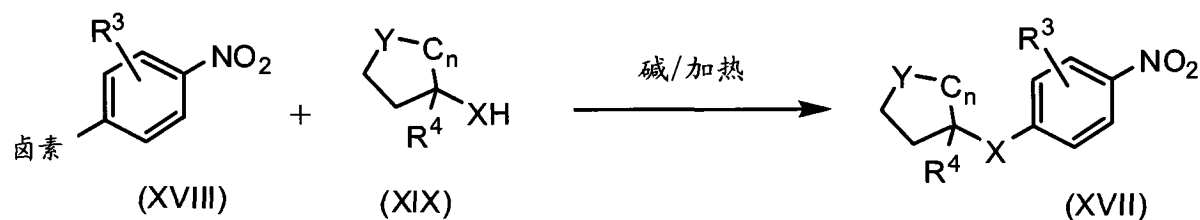


[0155] 实验程序 22

[0156] 式 (XVII) 的中间体能够由式 (XVIII) 的中间体与式 (XIX) 的合适中间体在合适的碱如碳酸铯的存在下, 在惰性溶剂例如二甲基甲酰胺或乙腈中, 在方便的温度下反应并持续确保反应完全的合适时间段来制备。在反应图解 (22) 中, 所有变量都是如式 (I) 中所定义的。

[0157] 反应图解 22

[0158]



[0159] 根据式 (IX)、式 (XIII)、式 (XIV-a、XIV-b 和 XIV-c)、式 (XV)、式 (XVIII) 和式 (XIX) 的起始原料是可商购获得中间体,或可以是根据本领域技术人员通常所知的常规反应技术来制备的。

[0160] 药理学

[0161] 本发明中提供的化合物是代谢型谷氨酸受体的正变构调节剂,具体而言,它们是 mGluR2 的正变构调节剂。本发明的化合物看起来并不结合至谷氨酸识别位点(正位配体位点),而是相反结合至该受体的 7 个跨膜区域中的变构位点。在谷氨酸或 mGluR2 的激动剂存在下,本发明的化合物增加了 mGluR2 的响应。本发明提供的化合物预期由于其增加了这种受体对谷氨酸或 mGluR2 激动剂的响应的能力而在 mGluR2 处具有其作用,增强受体的响应。因此,本发明涉及根据本发明适合作为医药的化合物,并涉及根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物用于生产治疗或预防,尤其是治疗,哺乳动物包括人类病症的医药的用途,其治疗或预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是其正变构调节剂的神经调节作用进行影响或促进的。本发明也涉及适用于生产治疗或预防,尤其是治疗,哺乳动物包括人类病症的医药的根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物,其治疗或预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是正变构调节剂的神经调节作用进行影响或促进的。本发明也涉及用于治疗或预防,尤其是治疗,哺乳动物包括人类病症的根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物,其治疗或预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是正变构调节剂的神经调节作用进行影响或促进的。

[0162] 而且,本发明涉及根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物适用于生产治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物包括人类中与谷氨酸官能障碍有关的各种神经与精神疾病风险的医药中的用途,其治疗或预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是正变构调节剂的神经调节作用进行影响或促进的。

[0163] 当本发明被描述成涉及根据本发明的化合物或组合物用于制备例如治疗哺乳动物的药剂的用途的情况下,应该理解为,这样的用途应该在某些管辖权范围内被解释为例如治疗哺乳动物的方法,包括向需要这样的例如治疗的哺乳动物给药有效剂量的根据本发明的化合物或组合物。

[0164] 尤其是,与谷氨酸障碍有关的神经与精神病症,包括以下病症或疾病中的一种或多种:急性神经与精神疾病,例如心脏搭桥和接枝手术后的脑缺陷(cerebral deficits)、中风、脑局部缺血、脊髓损伤、头部创伤、产期缺氧症、心脏停搏、低血糖神经元损伤、痴呆(包括 AIDS- 诱导的痴呆)、阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、眼损伤、视网膜病、认知障碍、先天和药物诱导的帕金森氏病、肌肉痉挛和与包括颤抖的肌肉强直有关的障碍、癫痫症、惊厥、偏头痛(包括偏头痛性头痛)、尿失禁、物质耐受性、物质戒断(包括物质例如、阿片类物质、尼古丁、烟草产品、酒精、苯二氮革、可卡因、镇静剂、安眠药等)、精神错乱、精神分裂症、焦虑症(包括广泛性焦虑症、惊恐性障碍和强迫症)、心

境障碍（包括抑郁症、躁狂症、双相型障碍）、三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼睛黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛（包括急性和慢性状态、严重疼痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和外伤后疼痛）、迟发性运动障碍、睡眠障碍（包括发作性睡病）、注意缺陷 / 多动症和品行障碍。

[0165] 尤其是，该病症或疾病是选自焦虑性障碍、精神病性障碍、人格障碍、物质相关的障碍 (substance-related disorder)、进食障碍、心境障碍、偏头痛、癫痫症或惊厥性障碍、儿童期障碍 (childhood disorder)、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血组成的组的中枢神经系统障碍。

[0166] 优选地，中枢神经系统疾病是焦虑性障碍，选自广场恐怖症、广泛性焦虑症 (GAD)、强迫性障碍 (OCD)、惊恐性障碍、创伤后应激障碍 (PTSD)、社交恐怖症和其他恐怖症组成的组。

[0167] 优选地，中枢神经系统疾病是精神病性障碍，选自精神分裂症、妄想性障碍、情感性分裂性精神障碍、精神分裂症样精神障碍和物质引起的精神障碍组成的组。

[0168] 优选地，中枢神经系统疾病是人格障碍，选自强迫性人格障碍和精神样、分裂型障碍组成的组。

[0169] 优选地，中枢神经系统疾病是物质相关的障碍，选自酒精滥用、酒精依赖、酒精戒断、酒精脱瘾性谵妄 (alcohol withdrawal delirium)、酒精引起的精神病性障碍、安非他明依赖、安非他明戒断、可卡因依赖、可卡因戒断、尼古丁依赖、尼古丁戒断、阿片样物质依赖和阿片样物质戒断组成的组。

[0170] 优选所述中枢神经系统疾病是进食障碍，选自神经性厌食症和神经性贪食症组成的组。

[0171] 优选地，中枢神经系统疾病是心境障碍，其选自双相型障碍 (I 型和 II 型)、循环精神性障碍、抑郁症、情绪恶劣性障碍、重度抑郁性障碍和物质引起的心境障碍组成的组。

[0172] 优选地，中枢神经系统疾病是偏头痛。

[0173] 优选地，中枢神经系统疾病是癫痫症或惊厥性障碍，选自全身性非惊厥性癫痫症、全身性惊厥性癫痫、小发作状态癫痫持续 (petit mal status epilepticus)、大发作状态癫痫持续 (grand mal status epilepticus)、有意识受损或无意识受损的局限性癫痫、婴儿痉挛、部分性癫痫持续状态 (epilepsy partialis continua) 和其他形式的癫痫症组成的组。

[0174] 优选地，中枢神经系统疾病是注意缺陷 / 多动症。

[0175] 优选地，中枢神经系统疾病是认知障碍，选自谵 (精神错乱, delirium) 妄、物质诱导的持续性谵妄、痴呆、由 HIV 疾病引起的痴呆、由亨廷顿氏病引起的痴呆、由帕金森病引起的痴呆、阿尔茨海默氏型痴呆、物质引起的持久性痴呆和轻度认知受损组成的组。

[0176] 在以上提及的病症中，焦虑症、精神分裂症、偏头痛、抑郁症和癫痫症的治疗是尤其重要的。

[0177] 目前，美国精神病学协会的统计手册 (Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) of the American Psychiatric Association) 第四版提供了一种用于识别本文中描述病症的诊断工具。本领域的技术人员将会认识到，对于本文所述的神经与精神疾病存在备选名称、疾病分类学和分类系统，并意识到这些将随着医学和科学的进步而发展。

[0178] 因为 mGluR2 的正变构调节剂,包括结构式 (I) 的化合物,增强 mGluR2 对谷氨酸的响应,因而本发明方法利用内源谷氨酸是有利的。

[0179] 因为 mGluR2 正变构调节剂,包括结构式 (I) 的化合物,增强 mGluR2 对激动剂的响应,因而应该理解到,通过联合 mGluR2 激动剂,给药有效量的 mGluR2 正变构调节剂,包括结构式 (I) 化合物,本发明扩展到与谷氨酸障碍有关的神经与精神疾病治疗。

[0180] 本发明的化合物可以结合一种或多种其他药物而用于治疗、预防、控制、改善或降低式 (I) 的化合物或其他药物或许具有效能的疾病或病症风险,其中药物一起组合比单独使用任一种药物更安全或更有效。

[0181] 药物组合物

[0182] 本发明也涉及含有药用载体或稀释剂和作为活性成分的治疗有效剂量的根据本发明的化合物,尤其是根据式 (I) 的化合物,其药用盐,及其溶剂化物或其立体化学异构体的药物组合物。

[0183] 根据本发明的化合物,尤其是根据式 (I) 的化合物,其药用盐,溶剂化物及其立体化学异构体,或其任何子组或其组合,可以配制成各种给药目的的药剂形式。按照合适的组成,可以列举对于系统给药药物通常采用的所有组合物。

[0184] 为了制备本发明的药物组合物,作为活性成分的有效量的特定化合物(可选地以盐形式)与药学上可接受的载体或稀释剂混合于紧密掺混物中,这些载体或稀释剂可以采取各种形式,这根据给药所期望的制剂形式而定。这些药物组合物以尤其是适合于口服、直肠、经皮肤、非肠道的注射或通过吸入的给药的单位剂量形式是期望的。例如,在制备以口服剂量形式的组合物中,在口服液制剂例如悬浮液、糖浆、酏剂、乳液和溶液的情况下,可以采用任何通常的药学上可接受的介质,例如水、二醇、油、醇等;或在粉末,丸剂,胶囊和片剂的情况下的固体载体,例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。因为给药的方便性,口服给药是优选的,而片剂和胶囊表示最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下,显而易见地采用固体药学上可接受的载体。对于非肠道组合物,尽管其他成分例如用于辅助溶解的组分可以包含在内,但是载体通常至少在很大部分包含无菌水。可注射溶液,例如,可以进行制备,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。可注射悬浮液也可以制备,在这种情况下,可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。还可以包括固体形式的制剂,预想在使用之前立即转化成液体形式的制剂。在适用于经皮肤给药的组合物中,载体可选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂,可选地以微小比例结合任何性质的合适添加剂,这些添加剂不对皮肤产生显著的有害效应。所述添加剂可以有利于向皮肤给药和/或可以有助于制备所期望的组合物。这些组合物可以以各种方式,例如作为皮肤贴、作为滴剂(spot-on)、作为软膏而进行给药。

[0185] 特别有利的是将上述药物组合物配制成易于给药的单位剂量形式和均一剂量形式。如本文中所用的,单位剂量形式是指适合作为单位剂量的物理上离散的单位,每一单位含有预定量的活性成分,关联于所需药学上可接受的载体进行计算以产生所期望的治疗作用。这样的单位剂量形式的实例是片剂(包括刻痕片或包衣片剂)、胶囊、丸剂、粉末袋、薄片、栓剂、可注射溶液或悬浮液等,及它们分隔开的倍数。

[0186] 给药精确剂量和频率取决于所使用的结构式 (I) 的具体化合物、治疗的具体病症、所治疗病症的严重度、具体患者的年龄、体重、性别、病症程度和总体身体状况,以及个

体可以采取的其他药物治疗,如本领域技术人员公知的。而且,很明显,所述有效的日用量可以根据所治疗的受治疗者的响应和 / 或根据开本发明化合物的处方的医师的评价而降低或升高。

[0187] 根据给药模式,药物组合物将包含 0.05wt%~99wt%,优选 0.1wt%~70wt%,更优选 0.1wt%~50wt%的活性成分,和 1wt%~99.95wt%,优选 30wt%~99.9wt%,更优选 50wt%~99.9wt%的药用载体,所有百分数都是基于组合物的总重量。

[0188] 如已经提及的,本发明还涉及一种药物组合物,包根据本发明的化合物和一种或多种其他药物,用于治疗、预防、控制、改善或降低其中结构式 (I) 或其他药物可能具有效用的疾病或病症的危险,以及涉及这种组合物用于生产药剂的用途。本发明还涉及根据本发明的化合物和 mGluR2 正位激动剂的组合。本发明还涉及这样的组合作为医药的用途。本发明还涉及一种产品,包括 (a) 根据本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物,和 (b)mGluR2 正位激动剂,作为用于同时、单独或按序使用以治疗或预防哺乳动物,包括人类的病症的组合制剂,这种治疗或预防受到 mGluR2 变构调节剂,尤其是正向 mGluR2 变构调节剂的神经调节作用的影响或促进。这样的组合或产品的不同药物可以以单个制剂与药学上可接受的载体或稀释剂进行组合,或它们可以各自与药学上可接受的载体或稀释剂一起存在于单一一种制剂中。

[0189] 以下实施例用于举例说明的目的,而不是限制本发明的范围。化学

[0190] 用于制备本发明化合物的几种方法在以下实施例中进行举例说明。除非另外指出,所有起始原料都是从商业供应商获得并且未进一步纯化就使用。

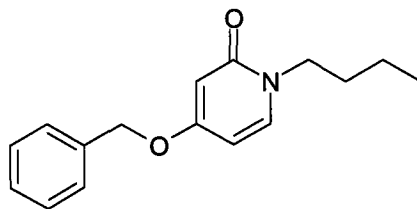
[0191] 下文中,“THF”是指四氢呋喃;“DMF”是指 N, N- 二甲基甲酰胺;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“DCM”是指二氯甲烷;“DME”是指 1,2- 二甲氧基乙烷;“DCE”是指 1,2- 二氯乙烷;“DIPE”是指二异丙基醚;“DMSO”是指二甲亚砜;“DBU”是指 1,8- 二氮杂 -7- 二环 [5.4.0] 十一烯;

[0192] 在单模反应器:Initiator™ Sixty EXP 微波反应器 (Biotage AB),或在多模反应器:MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.) 中实施微波辅助反应。

[0193] 描述 1

[0194] 4- 苄氧基 -1- 丁基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D1)

[0195]

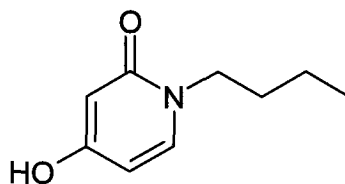


[0196] 向 4- 苄氧基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (5.0g, 24.84mmol) 的乙腈 (200ml) 溶液中加入 1- 溴代丁烷 (3.75g, 27.33mmol) 和碳酸钾 (10.3g, 74.52mmol), 并将混合物在回流下加热 16 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩。随后,将粗残余物用乙醚捣碎以获得作为白色固体的纯 D1 (6.26g, 98%)。

[0197] 描述 2

[0198] 1- 丁基 -4- 羟基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D2)

[0199]

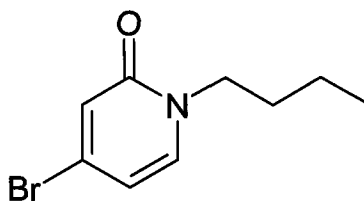


[0200] 将中间体 D1 (2.01g, 7.83mmol) 和催化量的 10% 活性碳载钯在乙醇 (300ml) 中的混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。混合物通过硅藻土过滤并真空蒸发溶剂, 以获得中间体 D2 (1.3g, 100%), 其无需进一步纯化而进行使用。

[0201] 描述 3

[0202] 4-溴-1-丁基-1H-吡啶-2-酮 (D3)

[0203]

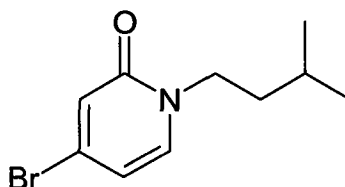


[0204] 向中间体 D2 (1.44g, 8.6mmol) 的 DMF (140ml) 溶液中加入三溴氧化磷 (5.4g, 18.9mmol), 并将混合物在 110°C 下加热 1 小时。在冰浴中冷却后, 溶液在水和 EtOAc 之间分配。用 EtOAc 萃取 3 次之后, 对合并的有机部分进行干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂。粗产物通过柱色谱法 (硅胶; DCM 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发, 以获得中间体 D3 (1.82g, 93%)。

[0205] 描述 4

[0206] 4-溴-1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-2-酮 (D4)

[0207]

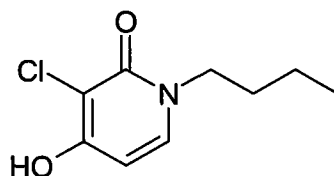


[0208] 中间体 D4 采用通过 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮与 1-溴代-3-甲基丁烷反应而按照中间体 D2 合成所用的相同方法进行制备的 4-羟基-1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-2-酮作为起始原料, 按照 D3 合成所实施的相同的工艺来制备。

[0209] 描述 5

[0210] 1-丁基-3-氯-4-羟基-1H-吡啶-2-酮 (D5)

[0211]



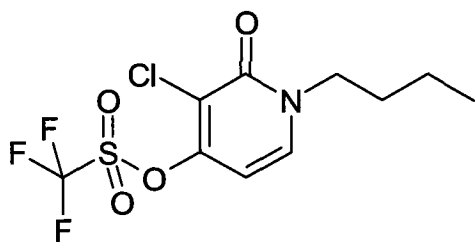
[0212] 向中间体 D2 (2.0g, 11.96mmol) 的 DMF (30ml) 溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.6g, 11.96mmol)。反应在室温下搅拌过夜, 并随后真空浓缩。粗产物通过柱色谱法 (硅

胶;0~5%甲醇/DCM作为洗脱剂)进行纯化,以获得中间体 D5(2.0g,83%)。

[0213] 描述 6

[0214] 三氟-甲磺酸 1-丁基-3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基酯(D6)

[0215]

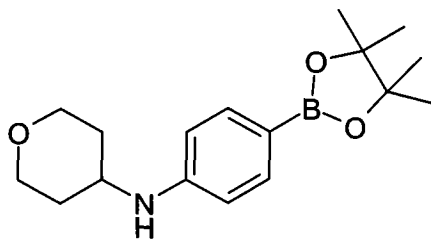


[0216] 向冷却至 -78°C 的中间体 D5(2.0g,9.92mmol) 的 DCM(80ml) 溶液中加入吡啶(1.60mL,19.8mmol)。所得溶液搅拌 10min,之后加入三氟甲磺酸酐(1.90mL,10.9mmol),并将所得溶液在 -78°C 下搅拌 3 小时。然后使混合物升温至室温并通过加入饱和氯化铵水溶液淬灭,用水稀释并用 DCM 萃取,干燥(Na_2SO_4)并真空蒸发溶剂,获得作为粗产物的中间体 D6(3.31g,100%),其无需进一步纯化而进行使用。

[0217] 描述 7

[0218] (四氢吡喃-4-基)-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苯基]-胺(D7)

[0219]

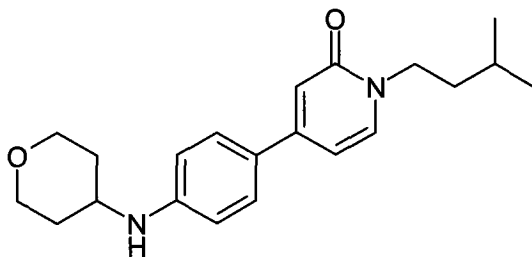


[0220] 将 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苯胺(0.5g,2.28mmol)、四氢吡喃-4-酮(0.25mL,2.73mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.71g,3.42mmol)在 DCE(50ml) 中的混合物室温下搅拌 16 小时。粗产物在硅藻土上过滤,用 DCM 冲洗并真空蒸发滤液以获得 D7(0.69g),其无需进一步纯化而进行使用。

[0221] 描述 8

[0222] 1-(3-甲基丁基)-4-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮(D8)

[0223]



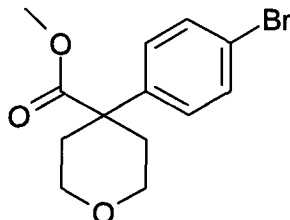
[0224] 将中间体 D4(0.46g,1.9mmol)、中间体 D7(0.69g,2.28mmol) 和四(三苯基膦)钯(0)(0.21g,0.19mmol) 在二噁烷(4ml) 和饱和碳酸钠水溶液(4ml) 混合物中的悬浮液,在 150°C 微波辐射下加热 10 分钟。粗产物在硅藻土上过滤并用 EtOAc 冲洗。分离有机层并用盐水冲洗,干燥(Na_2SO_4)并真空蒸发溶剂。粗产物通过柱色谱法(硅胶;DCM/EtOAc 8:2

并最后以 EtOAc 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发以获得作为黄色固体的 D8 (0.64g, 95%)。

[0225] 描述 9

[0226] 4-(4-溴-苯基)-四氢吡喃-4-羧酸甲酯 (D9)

[0227]

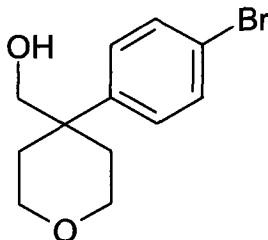


[0228] 在室温下向 (4-溴代苯基)-乙酸甲酯 (12.52g, 54.6mmol) 和 15-冠-5 (1.2g, 5.46mmol) 在 DMF (100ml) 溶液中的搅拌溶液逐份加入 NaH (60%) (4.74g, 119mmol)。室温下搅拌 40min 之后, 加入 NaI (8.14g, 54.6mmol) 和 2-氯乙醚 (13.76g, 96.2mmol)。反应混合物在室温下搅拌 10 小时, 之后真空蒸发溶剂。残余物用 EtOAc 和甲苯 (1 : 1) 的混合物处理, 并用 0.5N HCl 溶液进行冲洗。水层进一步用更多的 EtOAc/甲苯 (1 : 1) 萃取, 合并的有机萃取物用水冲洗, 随后用饱和 NaHCO₃ 水溶液冲洗并且最后用盐水冲洗。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并真空蒸发溶剂。粗残余物用正庚烷捣碎并减压下蒸发可溶性部分至干燥, 以获得作为黄色液体的 D9 (3.96g, 24%)。

[0229] 描述 10

[0230] [4-(4-溴代苯基)-四氢吡喃-4-基]-甲醇 (D10)

[0231]

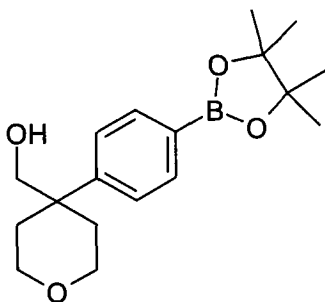


[0232] 在 -10℃ 在 N₂ 气氛下, 边搅拌边向中间体 D9 (1.07g, 3.58mmol) 的 THF (20ml) 溶液中逐滴加入 1.0M 氢化锂铝的 THF (3.58mL, 3.58mmol) 溶液。所得溶液逐渐升温至室温并再搅拌 2 小时。冷却至 0℃ 后, 小心地加入 10% NaOH 水溶液并使所得混合物的温度达到室温。随后, 用 DCM 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空蒸发溶剂以获得作为白色固体的中间体 D10 (0.96g, 99%), 其无需进一步纯化而进行使用。

[0233] 描述 11

[0234] {4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苯基]-四氢吡喃-4-基}-甲醇 (D11)

[0235]

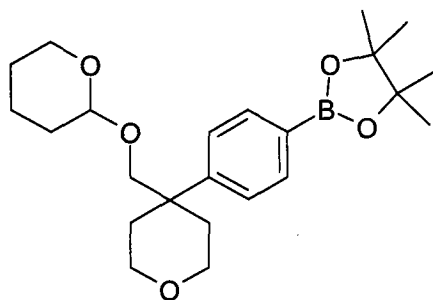


[0236] 向中间体 D10 (0.96g, 3.53mmol) 在二噁烷 (12ml) 和 DMF (3ml) 中的溶液加入双(戊酰)二硼 (1.43g, 5.65mmol) 和乙酸钾 (1.04g, 10.59mmol)。混合物经过脱气并随后加入 [1,1'-二(二苯基膦)-二茂铁]-二氯化钯 (II)-DCM (1 : 1) 络合物 (0.09g, 0.106mmol)。反应混合物在 150°C 微波辐射下加热 40 分钟。冷却至室温后加入水并用 EtOAc 萃取混合物。对有机部分进行干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂。粗残余物通过柱色谱法 (硅胶 ; DCM 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发以获得油状残余物, 用正庚烷捣碎以获得白色固体的 D11 (0.65g, 58%)。

[0237] 描述 12

[0238] 4-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苯基]-四氢吡喃 (D12)

[0239]

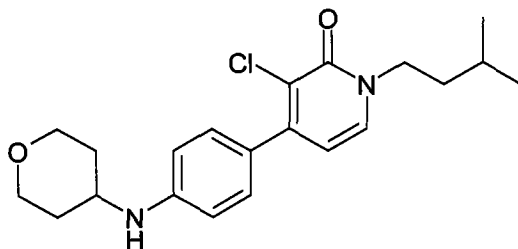


[0240] 将中间体 D11 (0.58g, 1.8mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃 (0.2mL, 2.18mmol) 和对甲苯磺酸 (催化量) 在干 DCM (20ml) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。随后, 用饱和 NaHCO_3 水溶液冲洗反应混合物, 对合并的有机萃取物进行干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂。粗残余物通过柱色谱法 (硅胶 ; DCM 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发以获得 D12 (0.73g, 100%), 其无需进一步纯化而进行使用。

[0241] 实施例 1

[0242] 3-氯-1-(3-甲基丁基)-4-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮 (E1)

[0243]



[0244] 将中间体 D8 (0.65g, 1.91mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺 (0.25g, 1.91mmol) 的

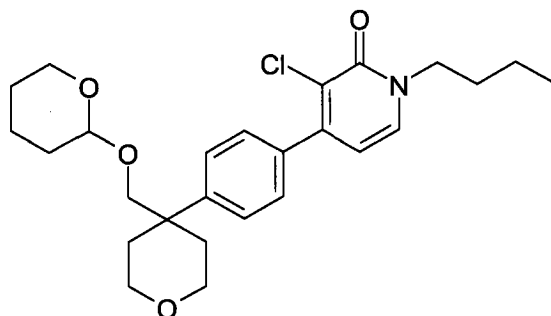
DMF (10ml) 溶液在 45℃ 下搅拌 16 小时。冷却至室温后,加水并用 EtOAc 萃取。分离出有机层并用盐水冲洗,干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂。粗产物通过柱色谱法 (硅胶 ;DCM/EtOAc 8 : 2 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发以获得淡粉色固体 E1 (0.20g, 28%)。

[0245] 熔点 : > 300℃。

[0246] 实施例 2

[0247] 1-丁基-3-氯-4-{4-[4-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-四氢吡喃-4-基]-苯基}-1H-吡啶-2-酮 (E2)

[0248]

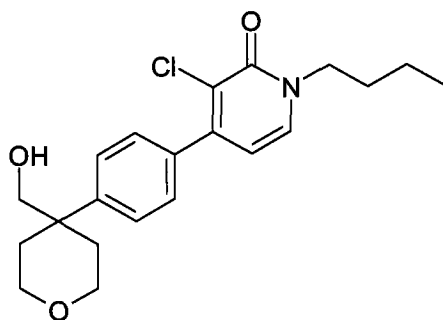


[0249] 将中间体 D6 (0.17g, 0.5mmol)、中间体 D12 (0.2g, 0.5mmol)、催化剂四(三苯基膦)钯 (0) (0.03g, 0.025mmol) 和 NaHCO_3 (3g, excess) 在二噁烷 (6ml) 中的混合物在 150℃ 微波辐射下加热 10 分钟。冷却至室温后,反应混合物通过硅藻土过滤,用 EtOAc 处理,并用水冲洗且随后用盐水冲洗有机层。干燥 (Na_2SO_4) 有机部分并真空蒸发溶剂。粗残余物通过柱色谱法 (硅胶 ;0-10% EtOAc/DCM 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发以获得无色油状的 E2 (0.10g, 45%)。

[0250] 实施例 3

[0251] 1-丁基-3-氯-4-[4-(4-羟甲基-四氢吡喃-4-基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮 (E3)

[0252]



[0253] 将化合物 E2 (0.10g, 0.22mmol) 和催化量的对甲苯磺酸在甲醇 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。真空蒸发溶剂并用 DCM 吸收、用饱和 NaHCO_3 水溶液冲洗所得残余物,对合并的有机萃取物进行干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发溶剂。粗残余物通过柱色谱法 (硅胶 ; 0 ~ 30% EtOAc/DCM 作为洗脱剂) 进行纯化。收集所需部分并真空蒸发以获得无色油状的 E3 (0.05g, 61%)。

[0254] 化合物 (E4 ~ E9) (表 1) 按照相同的方式来制备。

[0255] 物理化学数据

[0256] LCMS- 通用工艺步骤

[0257] HPLC 测定采用购自 Agilent Technologies 的 HP 1100 进行实施,其包括一个泵(四元或二元的)、脱气器、自动取样器、柱加热炉、二极管阵列检测器(DAD)和按照以下各个方法中指定的柱子。来自柱子的流出物分流至 MS 分光计。MS 检测器配备有电喷雾离子化源。氮气用作雾化器气体。源温度维持在 140℃。采用 MassLynx-Openlynx 软件进行数据采集。

[0258] 除了通用工艺步骤:反相 HPLC 在来自 Agilent 的 XDB-C18 柱子(1.8 μm, 2.1×30mm)上在 60℃ 下进行,流速 1mL/min。使用的梯度条件为:在 6.5min 内 90% 的 A(0.5g/L 乙酸铵溶液)、5% 的 B(乙腈)、5% 的 C(甲醇)~50% 的 B 和 50% 的 C,在 7min 时达到 100% 的 B 并在 7.5min 平衡至初始条件直至 9.0min。注射体积(进样体积)2 μL。仅仅在正离子化模式下,通过采用 0.1s 的停留时间在 0.5s 内从 100 至 750 进行扫描而获取高分辨质谱(飞行时间(Time of Flight),TOF)。毛细管针电压为 2.5kV,而锥孔电压为 20V。Leucine-Enkephaline 用作锁定质量校准的标准物质。

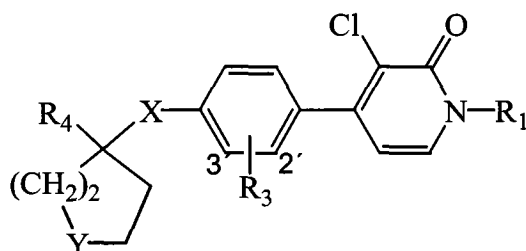
[0259] 熔点

[0260] 对于许多化合物,熔点都在 Mettler FP62 仪器上的开口毛细管中进行测定。熔点测定的温度梯度为 3 或 10℃/min。最大温度 300℃。熔点由数字显示器读出,而采用通常与这种分析方法相关的试验不确定度获得。

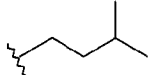
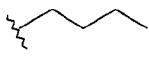
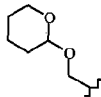
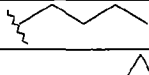
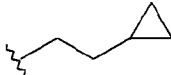
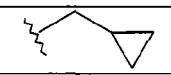
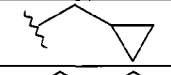
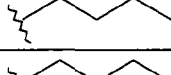
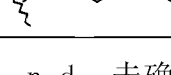
[0261] 表 1 所列的结构式(I)的化合物根据以上实施例(实施例编号)之一进行制备。

[0262] 表 1:

[0263]



[0264]

实施例	R1	R3	R4	X	Y	熔点 (°C)	M.Wt 游离碱	MH+	RT (min)
E1		H	H	NH	O	分解	374	375	4.28
E2		H		键	O	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
E3		H	-CH ₂ OH	键	O	n.d.	375	376	3.34
E4		3'-Cl	H	O	O	154	407	408	4.59
E5		3'-CF ₃	H	NH	O	173	426	427	4.49
E6		3'-Cl	H	NH	O	231	392	393	4.15
E7		3'-Cl	H	NH	C(CH ₃)OH	227.4	422	423	4.73
E8		H	H	NH	CHOH (顺)	186.2	374	375	3.95
E9		H	H	NH	CHOH (反)	263.5	374	375	3.62

[0265] n. d. :未确定

[0266] D. 药理学实施例

[0267] 本发明中提供的化合物是 mGluR2 的正变构调节剂。这些化合物看起来通过结合至变构位点而不是谷氨酸结合位点而增强谷氨酸响应。mGluR2 对谷氨酸浓度的响应在式 (I) 的化合物存在时增加。预期式 (I) 的化合物由于其具有增强受体功能的能力而在 mGluR2 处具有其实质性作用。采用以下描述的 [³⁵S]GTP γ S 结合分析方法测试在 mGluR2 处的正变构调节剂的行为,且这种方法也适用于鉴定如表 4 中所示的这样的化合物,更具体地是根据式 (I) 的化合物。

[0268] [³⁵S]GTP γ S 结合分析

[0269] [³⁵S]GTP γ S 结合分析是功能性膜基分析方法,适用于研究 G-蛋白偶联受体 (GPCR) 功能,由此测定非可水解形式的 GTP, [³⁵S]GTP γ S (5'-三磷酸鸟苷,用发射 γ 的 ³⁵S 标记) 的结合。G-蛋白 α 亚型催化 5'-二磷酸鸟苷 (GDP) 通过三磷酸鸟苷 (GTP) 的交换,且一旦通过激动剂, [³⁵S]GTP γ S 就激活 GPCR,就发生结合且不能分开以继续交换循环 (Harper(1998)Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。放射活性 [³⁵S]GTP γ S 结合的量是 G-蛋白活性的直接测定值,因此能够测定激动剂的活性。mGluR2 受体已经显示出优先偶联于 Gα i-蛋白,其是一种对于这种方法的优先偶联,因此广泛地用于研究在重组细胞系和组织中 mGluR2 受体的受体激活作用 (Schaffhauser et al 2003, Pinkerton et al, 2004, Mutel et al (1998) Journal of Neurochemistry. 71 :2558-64; Schaffhauser et al (1998) Molecular Pharmacology 53 : 228-33)。本文中我们描述了采用来自用人 mGluR2 受体转染的细胞的膜且根据文献 Schaffhauser et al ((2003) Molecular Pharmacology 4 :798-810) 修饰的 [³⁵S]GTP γ S 结合分析,用于检测本发明化合物的正向变构调节 (PAM) 性能。

[0270] 膜制备

[0271] 培养 CHO- 细胞以进行预汇合 (pre-confluence), 并于在 PBS 中冲洗之前用 5mM 丁酸酯刺激 24 小时, 随后通过在均质化缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 4℃) 中实施刮削而进行收集。细胞溶胞产物采用超均质均质化器进行简单地均质化 (15s)。均浆在 $23\ 500\times g$ 下离心 10min, 而弃去上清。将沉淀物再悬浮于 5mM Tris-HCl, pH 7.4 中并再离心 ($30\ 000\times g$, 20min, 4℃)。将最后的沉淀物再悬浮于 50mM HEPES, pH 7.4 中并在使用之前于 -80℃ 下以合适的等分式样储存。蛋白浓度通过 Bradford 方法 (Bio-Rad, USA) 采用牛血清清蛋白作为标准进行检测。

[0272] [³⁵S]GTP γ S 结合分析

[0273] 采用在 96-孔微孔板 (15 μg/测量孔, 30min, 30℃) 中, 在分析缓冲液 (50mM HEPES pH 7.4, 100mM NaCl, 3mM MgCl₂, 50 μM GDP, 10 μg/mL 皂苷) 中预孵育之前, 进行解冻并简单均质化的冷冻膜实施在含有人体 mGluR2 的膜中测定测试化合物的 mGluR2 正向变构调节活性, 其中增加正变构调节剂浓度 (0.3nM ~ 50 μM) 和最低预定的谷氨酸浓度 (PAM 分析), 或没有加入谷氨酸。对于 PAM 分析, 膜采用 EC₂₅ 浓度的谷氨酸, 即获得 25% 最大响应谷氨酸的浓度并根据出版的数据 (Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375 :277-294) 进行预孵育。在加入 [³⁵S]GTP γ S (0.1nM, f. c.) 以达到总反应体积 200 μL 之后, 简单振荡微孔板并进一步孵育以允许激活 (30min, 30℃) 后的 [³⁵S]GTP γ S 结合。反应通过在玻璃-纤维过滤板 (超滤 96-孔 GF/B 过滤板, Perkin-Elmer, DownersGrove, USA) 微孔板上采用 96-孔板细胞收获器 (Filtermate, Perkin-Elmer, USA) 快速真空过滤, 随后通过用 300 μL 冰冷却的冲洗缓冲液 (Na₂PO₄·2H₂O 10mM, NaH₂PO₄·H₂O 10mM, pH = 7.4) 冲洗 3 次而停止。然后, 过滤器进行空气干燥, 并向每孔中加入 40 μL 液体闪烁液 (Microscint-0), 并在 96-孔闪烁孔板阅读器 (Top-Count, Perkin-Elmer, USA) 中测定膜结合 [³⁵S]GTP γ S。非特异性 [³⁵S]GTP γ S 结合在冷的 10M GTP 存在下进行测定。每一曲线采用每个数据点的双份样品并在 11 个浓度下实施至少一次。

[0274] 数据分析

[0275] 在所加入的 EC₂₅mGluR2 激动剂谷氨酸存在下, 采用 PrismGraphPad 软件 (Graph Pad Inc, San Diego, USA) 生成用于测定正向变构调节作用 (PAM) 的本发明的代表性化合物的浓度-响应曲线。这些曲线拟合于能够测量 EC₅₀ 值的四参数逻辑方程 ($Y = \text{底} + (\text{顶} - \text{底}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill 斜率}))}$)。EC₅₀ 是引起谷氨酸响应半最大增强的化合物的浓度。这通过从无正变构调节剂存在下的谷氨酸响应减去在有充分饱和的正变构调节剂浓度存在下的谷氨酸最大响应进行计算。然后, 计算产生半最大效应的浓度作为 EC₅₀。

[0276] 表 2. 根据本发明的化合物的药理学数据

[0277] 所有的化合物都在 mGluR2 激动剂, 处于预定 EC₂₅ 浓度的谷氨酸存在下进行测试, 以确定正向变构调节作用 (GTP γ S-PAM)。所示的值是来自至少一个实验的 11 个浓度响应曲线重复值的平均值。所有测试化合物所示 pEC₅₀ 值 (-logEC₅₀) 都超过 5.0, 从 6.09 到 7.40。对于单个实验的 pEC₅₀ 值测量误差估计为约 0.3log 单位。

[0278]

化合物编号	GTPgS-hR2PAM pEC ₅₀
1	n. d.
2	n. d.
3	n. d.
4	6.56
5	6.09
6	6.24
7	7.40
8	n. d.
9	n. d.

[0279] n. d. = 未确定

[0280] E. 组合物实施例

[0281] 如在所有这些实施例中使用的,“活性成分”涉及式(I)的最终化合物,其药用盐,溶剂化物和立体化学异构体。

[0282] 对于本发明的制剂的配方的典型实施例如下:

[0283] 1. 片剂

[0284] 活性成分 5 至 50mg
 [0285] 磷酸二钙 20mg
 [0286] 乳糖 30mg
 [0287] 滑石 10mg
 [0288] 硬脂酸镁 5mg
 [0289] 马铃薯淀粉 补充至 200mg

[0290] 在这个实施例中,活性成分能够用相同量的根据本发明的任何化合物替换,尤其是用相同量的举例说明的任何化合物替换。

[0291] 2. 悬浮液

[0292] 水性悬浮液制备用于口服给药,使得每 1mL 含 1 ~ 5mg 的活性化合物之一、50mg 羧甲基纤维素钠、1mg 苯甲酸钠、500mg 山梨醇并用水补足到 1mL。

[0293] 3. 可注射液

[0294] 非肠道给药组合物通过在 10 体积%的丙二醇水溶液中搅拌 1.5wt% 本发明的活性成分而进行制备。

[0295] 4. 软膏

[0296] 活性成分 5 至 1000mg

[0297]	硬脂醇	3g
[0298]	羊毛脂	5g
[0299]	凡士林	15g
[0300]	水	补足至 100g

[0301] 在这个实施例中,活性成分能够用相同用量的根据本发明的任何化合物替换,尤其是用相同用量的举例说明的任何化合物替换。

[0302] 合理的变体并不视为背离本发明范围。很明显,如上描述的本发明对于本领域技术人员可以在许多方面进行改变。