(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113950357 A
(43)申请公布日 2022.01.18

(21)申请号 202080043609.0

(22)申请日 2020.06.12

(30)优先权数据
62/861,642 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/EP2020/066396 2020.06.12

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/249796 EN 2020.12.17

(71)申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

(72)发明人 C·格林

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 李志强 初明明

(51)Int.Cl.
A61P 25/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
C07D 413/06(2006.01)

权利要求书9页 说明书85页

(54)发明名称

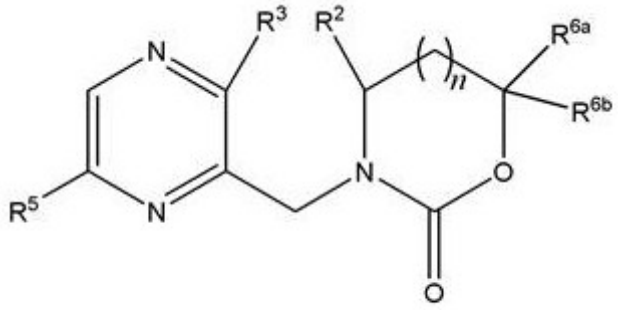
吡嗪氨基甲酸酯及其作为GluN2B受体调节剂的用途

(57)摘要

本发明提供了吡啶氨基甲酸酯、包含吡啶氨基甲酸酯的药物组合物、以及吡啶氨基甲酸酯和药物组合物用于调节GluN2B受体以及用于治疗GluN2B受体活性介导的疾病、障碍和医学病症的用途。

CN 113950357 A

1.一种式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中：

*n*为0或1；

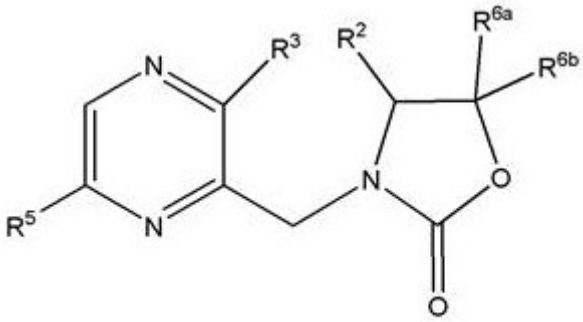
R^2为H或C_1-C_6烷基；

R^3为H或C_1-C_6烷基；

R^5为任选地被一个或两个取代基取代的芳基，所述取代基中的每一者独立地为卤素、C_1-C_6卤代烷基或O-C_1-C_6卤代烷基；并且

R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i) C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_6烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

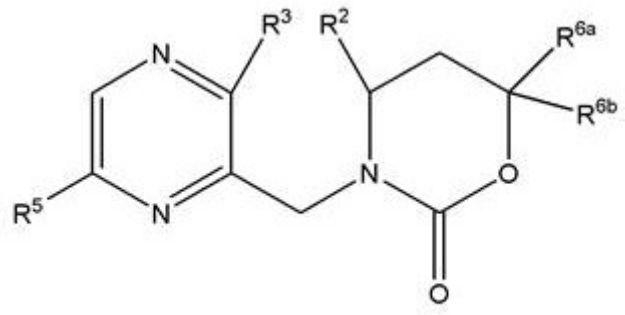
2.根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，所述化合物具有式(Ia)的结构：



。

(Ia)

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、同位素变体或N-氧化物，所述化合物具有式(Ib)的结构：



(Ib)

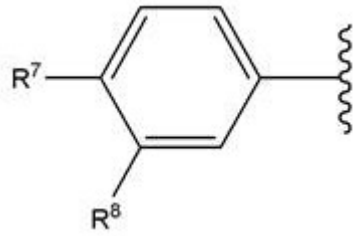
4.根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^2为H或$-CH_3$。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^2不是H，并且R^2所连接的碳处的立体化学为(R)。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^2不是H，并且R^2所连接的碳处的立体化学为(S)。

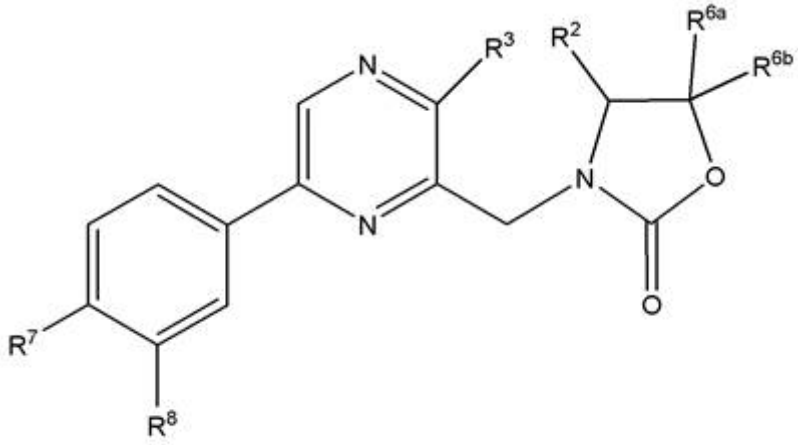
7. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^3为H或$-CH_3$。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^5为



，其中R^7为H或卤素，并且R^8为C_1-C_6卤代烷基或O-C_1-C_6卤代烷基。

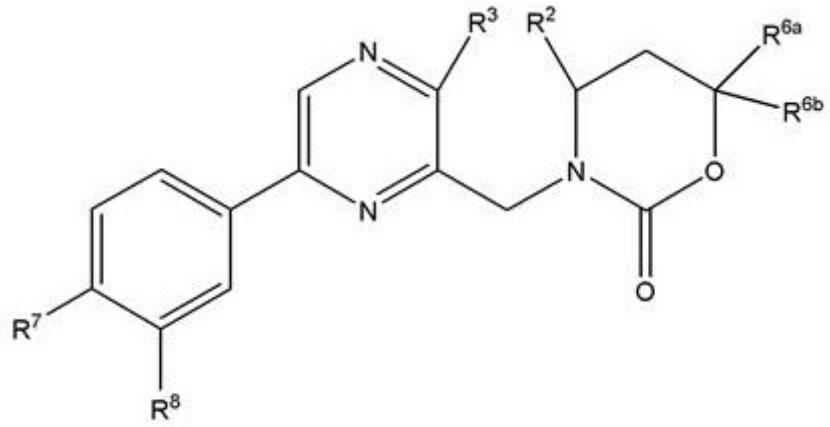
9.根据权利要求2所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，所述化合物具有式(Ic)的结构：



(Ic)

其中R^7为H或卤素，并且R^8为C_1-C_6卤代烷基或O-C_1-C_6卤代烷基。

10.根据权利要求3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，所述化合物具有式(Id)的结构：



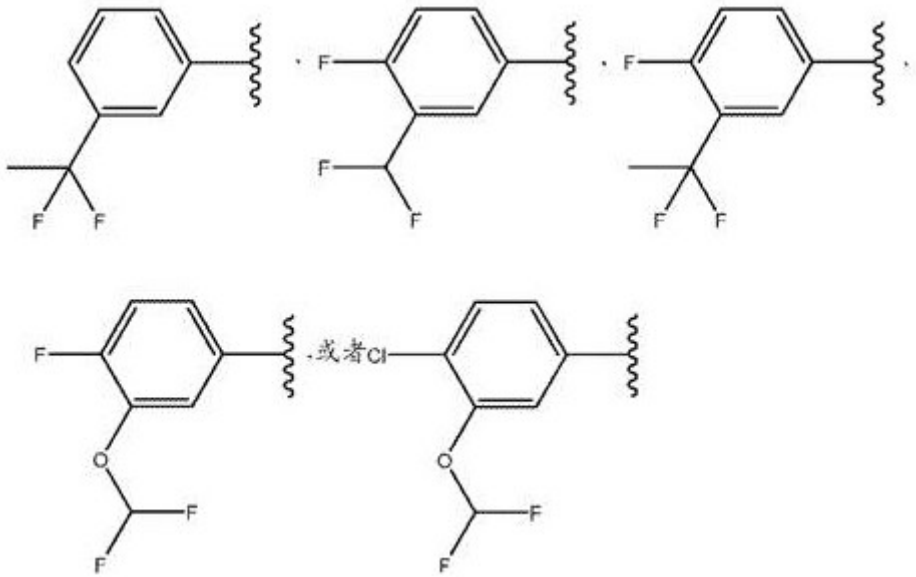
(Id)

其中R^7为H或卤素，并且R^8为C_1-C_6卤代烷基或O-C_1-C_6卤代烷基。

11.根据权利要求8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，其中R^7为H、F或Cl。

12.根据权利要求8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，其中R^8为-CHF_2、-CF_2CH_3或-$OCHF_2$。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^5为：



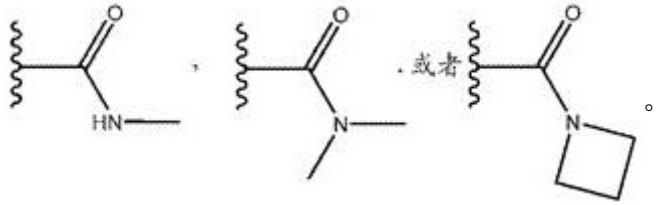
。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}均为H。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i) C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_6烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

16.根据权利要求15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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为-CH_3、



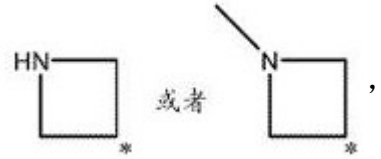
。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}均为C_1-C_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、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}均为-CH_3。

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、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

20.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、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起为：



，

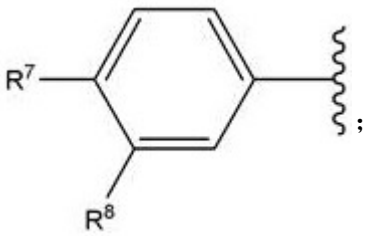
其中*表示所述环与分子的其余部分的连接点。

21.根据权利要求2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，其中：

R^2为H或-CH_3；

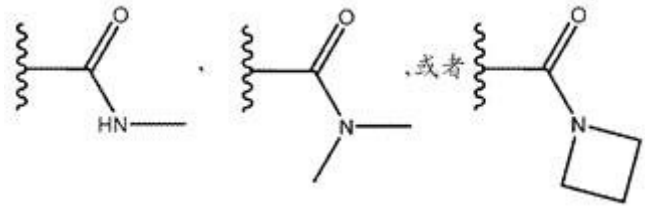
R^3为H或-CH_3；

R^5为

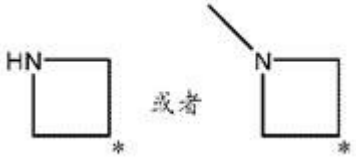


；

R^{6a}和R^{6b}均为H；或者R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为-CH_3、



；或者R^{6a}和R^{6b}均为-CH_3；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环、



，其中*表示所述环与分子

的其余部分的连接点；

R^7为H、F或Cl；并且

R^8为-CHF_2、-CF_2CH_3或-$OCHF_2$。

22.根据权利要求21所述的化合物，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为-CH_3。

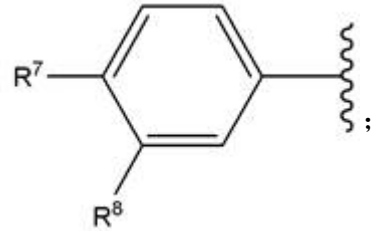
23.根据权利要求21所述的化合物，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

24.根据权利要求3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，其中：

R^2为H；

R^3为H或-CH_3；

R^5为



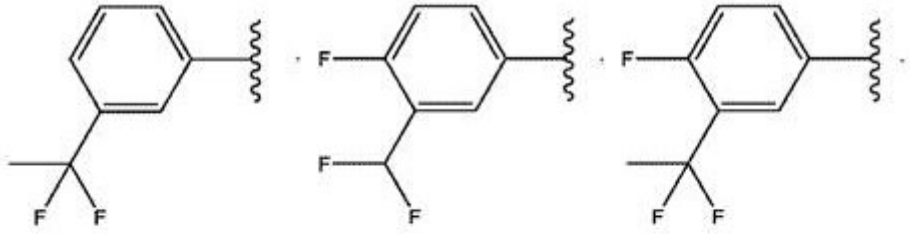
；

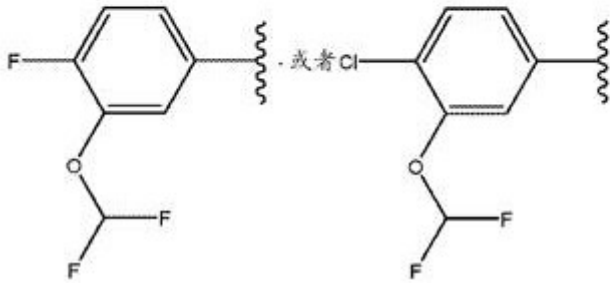
R^{6a}和R^{6b}均为H；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环；

R^7为H、F或Cl；并且

R^8为-CHF_2、-CF_2CH_3或-$OCHF_2$。

25.根据权利要求21所述的化合物，其中R^5为



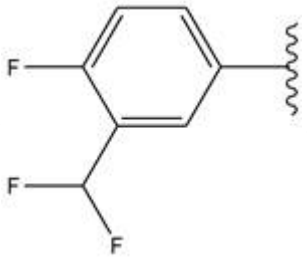


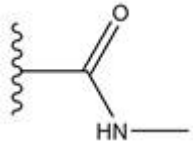
。

26.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、同位素变体或N-氧化物，其中：

R^2为H或C_1-C_3烷基；

R^3为H或C_1-C_3烷基；

R^5为;并且

R^{6a}和R^{6b}均为H;或者R^{6a}和R^{6b}中的一者为H,并且另一者为;或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

27.一种化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,其中所述化合物为:

3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;

3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;

(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;

(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;

(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;

5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;

(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;

(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;

3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;

5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;

3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;

(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;

(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;

(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

(5R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

(5S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

(4R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

(4S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

(5R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

(5S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

(4R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

(4S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

6-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;

6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;

6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;

6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;

6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;

6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;

(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;

(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;

6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮;或者

6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-2-甲基-8-氧杂-2,6-二氮杂螺

[3.4]辛-7-酮。

28.一种化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,其中所述化合物为:

5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;

3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;

5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;

3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;或者

3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

29.一种药物组合物,所述药物组合物包含:(A)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、同位素变体或N-氧化物,以及(B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

30.一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法,所述方法包括向所述受检者施用治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、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、心境障碍、产后抑郁症、季节性情感障碍、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、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、强迫性障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)或成瘾性疾病。

32.根据权利要求31所述的方法,其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症包括双相性精神障碍、心境障碍、难治性抑郁症、重度抑郁症或癫痫。

吡嗪氨基甲酸酯及其作为GluN2B受体调节剂的用途

[0001] 1.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62/861,642的权益,该申请内容的内容全文以引用方式并入本文。

2.背景技术

[0003] 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。

[0004] 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止膜电位下被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)。

[0005] 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。

[0006] GluN2B亚基(也称为NR2B;参见Collingridge等人,Neuropharmacology,2009,56:2-5)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)。

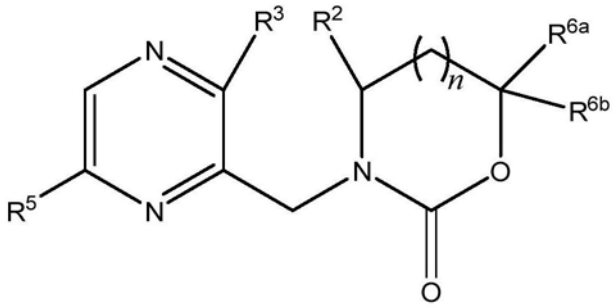
[0007] 调节含GluN2B的NMDA受体功能的化合物可用于治疗许多神经和精神障碍,包括但不限于双相性精神障碍(Martucci L等人,Schizophrenia Res,2006;84(2-3):214-21)、重度抑郁症(Miller OH等人,eLife.2014;3:e03581;Li N等人,Biol Psychiatry.2011;69(8):754-61)、难治性抑郁症(Preskorn SH等人,J Clin Psychopharmacol.2008;28(6):631-7)和其它心境障碍(包括精神分裂症(Grimwood S等人,Neuroreport.1999;10(3):461-5;Weickert 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)和其它痴呆症(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)、亨廷顿氏舞蹈病(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(Naspolini 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.)、自闭症和自闭症候群障碍(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)、强迫性障碍(Arnold PD等人,Psychiatry Res.2009;172(2):136-9.)、注意力缺陷多动障碍(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WO 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)。

[0008] 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。

3.发明内容

[0009] 在一个方面,本公开提供了式(I)的化合物:

[0010] 

(I)

[0011] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体和N-氧化物，其中：

[0012] n为0或1；

[0013] R^2为H或烷基；

[0014] R^3为H或烷基；

[0015] R^5为任选地被一个或两个取代基取代的芳基，取代基中的每一者独立地为卤素、卤代烷基或O-卤代烷基；并且

[0016] R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)环烷基环或(ii)任选地被烷基取代的杂环烷基环。

[0017] 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。

[0018] 在另一方面，本公开提供了式(I)的化合物的药学上可接受的前药以及式(I)的化合物的药学活性代谢物。

[0019] 在又一方面，本公开提供了式(I)的化合物的对映体和非对映体，以及此类对映体和非对映体的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体、N-氧化物、药学上可接受的前药和药学活性代谢物。

[0020] 本公开的化合物(其包括例如式(I)的化合物、式(I)的化合物的盐、式(I)的化合物的溶剂化物、式(I)的化合物的同位素变体、式(I)的化合物的N-氧化物、式(I)的化合物的前药、式(I)的化合物的代谢物、式(I)的化合物的对映体和非对映体等)的示例性特征描述于第4.3节以及下文编号1至84的实施方案中。

[0021] 在另一方面，本公开提供了包含本公开的化合物的药物组合物。此类药物组合物可用于例如治疗GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症。在一些实施方案中，本公开的药物组合物包含选自以下项的至少一种化合物：式(I)的化合物、式(I)的化合物的药学上可接受的盐、式(I)的化合物的溶剂化物、式(I)的化合物的同位素变体以及式(I)的化合物的N-氧化物。本公开的药物组合物通常包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。本公开的药物组合物的示例性特征描述于第4.4节以及下文编号85至91的实施方案中。

[0022] 在另一方面，本公开涉及一种用于调节GluN2B受体活性的方法，包括当此类受体存在于受检者体内时，该方法包括将GluN2B受体暴露于本公开的有效量的至少一种化合物(例如，选自以下项的至少一种化合物：式(I)的化合物、式(I)的化合物的药学上可接受的盐、式(I)的化合物的溶剂化物、式(I)的化合物的同位素变体以及式(I)的化合物的N-氧化物)。在一些方面，本公开涉及一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或

医学病症的受检者的方法，该方法包括向受检者施用有效量的至少一种本公开的化合物(例如，选自以下项的至少一种化合物：式(I)的化合物、式(I)的化合物的药学上可接受的盐、式(I)的化合物的溶剂化物、式(I)的化合物的同位素变体以及式(I)的化合物的N-氧化物)。使用本公开的化合物来治疗GluN2B受体活性介导的疾病、障碍和医学病症的方法的示例性特征描述于第4.5节以及下文编号92至103的实施方案中。

[0023] 本公开的附加方面包括制备本公开的化合物的方法。用于制备本公开的化合物的示例性方法描述于第4.3节和第4.6节中。

4.具体实施方式

[0024] 在各个方面，本公开提供了：化合物，例如如发明内容和第4.3节所述的式(I)的化合物；包含至少一种本公开的化合物的药物组合物，例如如第4.4节所述；使用本公开的化合物的方法，例如如第4.5节所述；以及制备本公开的化合物的方法，例如如第4.6节所述。

[0025] 4.1.定义

[0026] 本公开中使用的缩写、首字母缩略词和商标包括以下：

表 1

术语	首字母缩略词/缩写/商标
[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)	$Pd(dppf)Cl_2$
[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)，与二氯甲烷络合	$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$
[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)	PdCl2(dtbpf)
二氯双(三苯基膦)钯(II)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)	$Pd(PPh_3)Cl_2$
乙腈	ACN、MeCN
含水	aq
宽	br
碳酸铯	Cs_2CO_3
硅藻土	Celite® 545、Celite®
1,1'-羰基-二咪唑	CDI
(二乙基氨基)三氟化硫	DAST
二氯乙烷	DCE
亚甲基氯，二氯甲烷	DCM
双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫	Deoxo-Fluor®
N,N-二异丙基乙胺，许尼希碱	DIPEA
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
亚-二甲基亚砜	DMSO-d_6-d_6
[0027] 二苯基磷酰基叠氮化物	DPPA
电喷雾离子化	ESI
乙醚	Et_2O
乙酸乙酯	EtOAc 或 EA 或 AcOEt
乙醇	EtOH
快速柱色谱	FCC
克	g
1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸酯	HATU
小时	h
高压液相色谱法	HPLC
赫兹	Hz
碘化钾	KI
乙酸钾	KOAc
碳酸钾	K_2CO_3
氢化铝锂	LAH
液相色谱和质谱	LCMS
摩尔	M
质量与电荷的比率	m/z
毫克	mg
分钟	min

[0028]

表 1	
术语	首字母缩略词/缩写/商标
毫升	mL
微升	μL
质谱	MS
亚甲醇	MeOD-d_4
甲醇	MeOH
甲烷磺酸(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[3-(3'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)，RuPhos-G3-环钯配合物	RuPhos Pd G3
硼氢化钠	$NaBH_4$
碳酸钠	Na_2CO_3
氢化钠	NaH
叠氮化钠	NaN_3
亚硝酸钠	$NaNO_2$
核磁共振	NMR
三苯基膦	PPh_3
析出物	ppt
室温	rt
饱和的	sat
超临界流体色谱	SFC
亚硫酰氯	$SOCl_2$
叔丁醇	*t*-BuOH
三乙胺	TEA
三氟乙酸	TFA
三氟乙酸酐	TFAA
四氢呋喃	THF

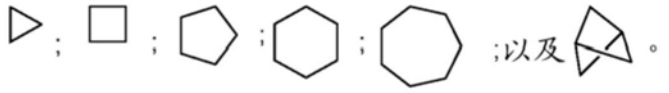
[0029] “烷基”是指链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基基团。烷基基团的示例包括甲基(Me,其也可在结构上以符号“/”表示)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导将视为与前述示例中的任一项等同的基团。如此处所用的术语“C_{1-6}烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团。如此处所用的术语“C_{1-4}烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。如此处所用的术语“C_{1-3}烷基”指链中具有1至3个碳原子的直链或支链烷基基团。如此处所用的术语“C_{1-2}烷基”是指链中具有1或2个碳原子的烷基基团。

[0030] “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)。芳基基团中的碳原子是sp^2杂化的。

[0031] “式(I)的化合物”是指如发明内容所述的式(I)涵盖的化合物。除非上下文另外指明,否则术语“式(I)的化合物”涵盖如本公开所述的式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)和式(Id)的化合物。因此,除非上下文另外指明,否则涉及“式(I)的化合物”的实施方案的公开内容也是涉及式(Ia)的化合物的实施方案的公开内容、涉及式(Ib)的化合物的实施方案的公开内容、涉及式(Ic)的化合物的实施方案的公开内容以及涉及式(Id)的化合物的实施方案的公开内容。

[0032] “环烷基”是指每个碳环具有3至12个环原子的饱和或部分饱和碳环。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：

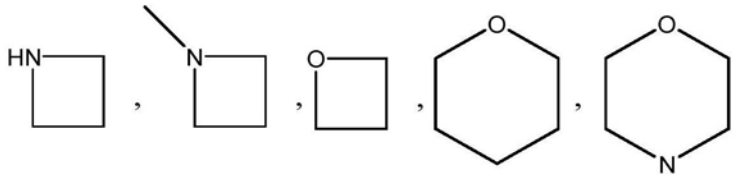
[0033] 

[0034] “有效量”意指足以在需要治疗指定疾病、障碍或病症的受检者体内大致产生期望的治疗或预防有益效果的试剂(例如，本公开的化合物或本公开的药物组合物)的量或剂量。本公开的化合物或药物组合物的有效量或剂量可通过以下方式确定：常规方法，诸如建模、剂量递增研究或临床试验；以及考虑常规因素，例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、受检者之前进行或现在进行的疗法、受检者的健康状况和对药物的反应、以及主治医师的判断。

[0035] “卤”或“卤素”表示氯、氟、溴或碘。

[0036] “卤代烷基”是指链中具有1至12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“C_{1-6}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，其用卤素取代一个或多个氢。如此处所用的术语“C_{1-3}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，其用卤素取代一个或多个氢。“卤代烷基”基团的示例包括三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CF_2H)、一氟甲基(CH_2F)、五氟乙基(CF_2CF_3)、四氟乙基($CHFCF_3$)、一氟乙基(CH_2CH_2F)、三氟乙基(CH_2CF_3)、四氟三氟甲基乙基($-CF(CF_3)_2$)以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导将视为与前述示例中的任一项等同的基团。

[0037] “杂环烷基”或“杂环烷基环”是指这样的单环环结构，其为饱和的或部分饱和的，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。示例性的以适当键合部分的形式出现的实体，包括：

[0038] 

[0039] “同位素变体”是指同位素标记的本公开的化合物(例如，式(I)的化合物)。同位素变体具有本文给出的式所描绘的结构，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置换。可掺入本公开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^{2}H、^{3}H、^{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。

[0040] “药学上可接受的”是指由美国联邦或州政府的主管机构或美国以外其它国家/地区的对应机构所批准或可批准的，或列于美国药典或其它公认药典中可用于动物(尤其是人)的那些。

[0041] “药学活性代谢物”是指化合物在体内代谢中的药学活性产物。

[0042] “苯基”是指以下部分：

[0043] 。

[0044] “前药”意指化合物的前体，其在施用给受检者之后，通过诸如溶剂分解或酶促裂解的化学或生理过程，或者在生理条件下，体内产生该化合物(例如前药达到生理pH时转变成式(I)的化合物)。“药学上可接受的前药”是生物学上可耐受的和换句话讲在生物学上适

于施用给受检者的前药。

[0045] “取代的”意指指定的基团或部分带有一个或多个取代基。“未取代的”意指指定的基团不带有取代基。“任选取代的”意指指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。

[0046] “受检者”是指哺乳动物受检者，优选人。

[0047] “治疗”(“Treat”、“treatment”或“treating”)是指出于产生治疗或预防有益效果的目的，将本公开的化合物或药物组合物施用给受检者。除非上下文另外要求，否则治疗(treating)包括逆转、改善、减轻疾病、障碍或病症或者此类疾病、障碍或病症的一种或多种症状，抑制其进展，减轻其严重程度，或者加以预防。

[0048] 本领域技术人员将认识到，本节列出或举例说明的基团种类并非穷尽性的，并且也可选择在这些限定术语范围内的其它种类。

[0049] 4.2.附加术语

[0050] 为了提供更简明的描述，本公开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。

[0051] 本公开通篇提供了化学结构式。对于给定的式，本公开涵盖由该式描绘的化合物及其某些变型和形式。例如，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，某些结构可作为几何异构体(例如，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。

[0052] 本公开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个(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物来制成。

[0053] 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。

[0054] 某些示例包含被描绘成绝对的对映异构体的化学结构，但旨在表示具有未知构型的对映异构体物质。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。

[0055] 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。

[0056] 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。换句话讲，除非另外

指明，否则当一种变量不止一次出现时，从指定列表中选择该种类与选择该式中别处针对同一变量的另一种类无关。

[0057] 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。

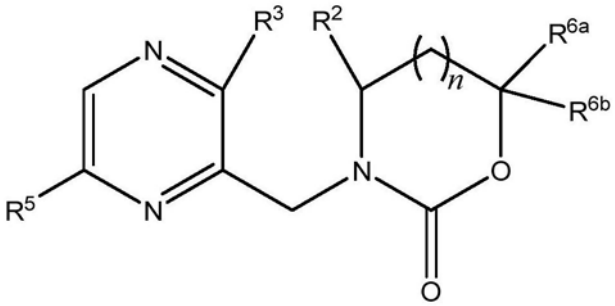
[0058] 就取代基术语的第一示例而言，如果取代基$S^1_{实施例}$为S_1和S_2中的一者，并且取代基$S^2_{实施例}$为S_3和S_4中的一者，则这些指派是指根据以下选择所产生的本公开的实施方案：$S^1_{实施例}$为S_1并且$S^2_{实施例}$为S_3；$S^1_{实施例}$为S_1并且$S^2_{实施例}$为S_4；$S^1_{实施例}$为S_2并且$S^2_{实施例}$为S_3；$S^1_{实施例}$为S_2并且$S^2_{实施例}$为S_4；以及此类选择中每一者的等同指派。因此为简明起见，本文使用较短的术语，诸如“$S^1_{实施例}$为S_1和S_2中的一者，并且$S^2_{实施例}$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^2、R^3、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8，以及本文使用的任何其它通用取代基符号。

[0059] 此外，当对任何成员或取代基给出多于一种指派时，本公开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$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者，则该列举是指以下本公开的实施方案：$S_{实施例}$为S_1；$S_{实施例}$为S_2；$S_{实施例}$为S_3；$S_{实施例}$为S_1和S_2中的一者；$S_{实施例}$为S_1和S_3中的一者；$S_{实施例}$为S_2和S_3中的一者；$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者；并且$S_{实施例}$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，诸如“$S_{实施例}$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^2、R^3、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^8，以及本文使用的任何其它通用取代基符号。

[0060] 命名“C_{i-j}”(其中j>i)，当在本文中应用于一类取代基时，意在指这样的本公开实施方案：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。仅以举例的方式，术语C_{1-4}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)和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)。

[0061] 4.3.本公开的化合物

[0062] 在一个方面，本公开提供了式(I)的化合物：

[0063] 

(I)

[0064] 以及式(I)的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中：

[0065] n为0或1；

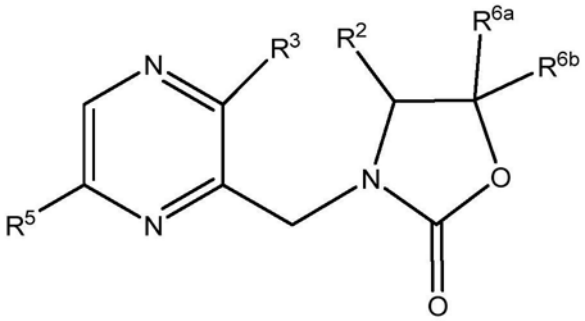
[0066] R^2为H或烷基；

[0067] R^3为H或烷基；

[0068] R^5为任选地被一个或两个取代基取代的芳基，取代基中的每一者独立地为卤素、卤代烷基或O-卤代烷基；并且

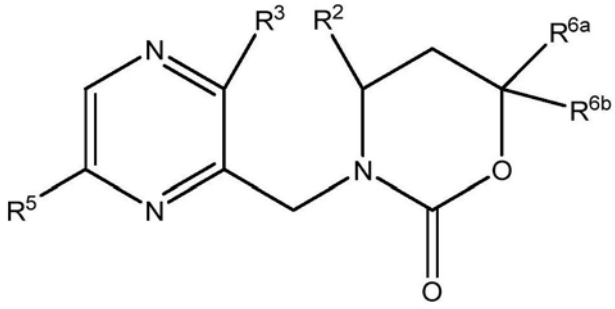
[0069] R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)环烷基环或(ii)任选地被烷基取代的杂环烷基环。

[0070] 在一些实施方案中，式(I)的化合物为式(Ia)的化合物：

[0071] 

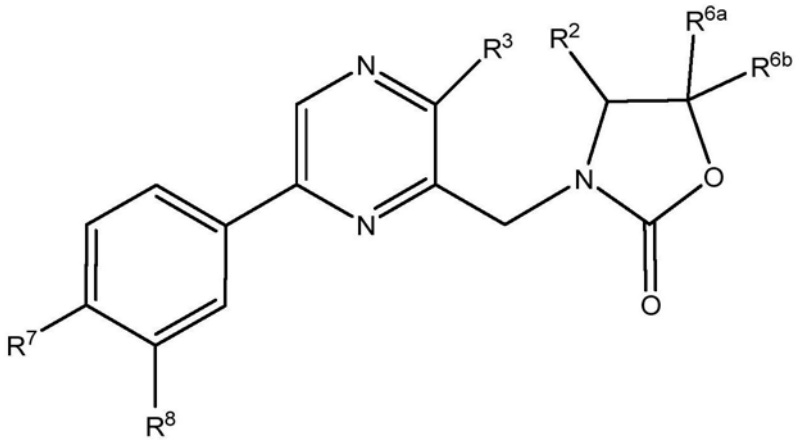
(Ia)

[0072] 在其它实施方案中，式(I)的化合物为式(Ib)的化合物：

[0073] 

(Ib)

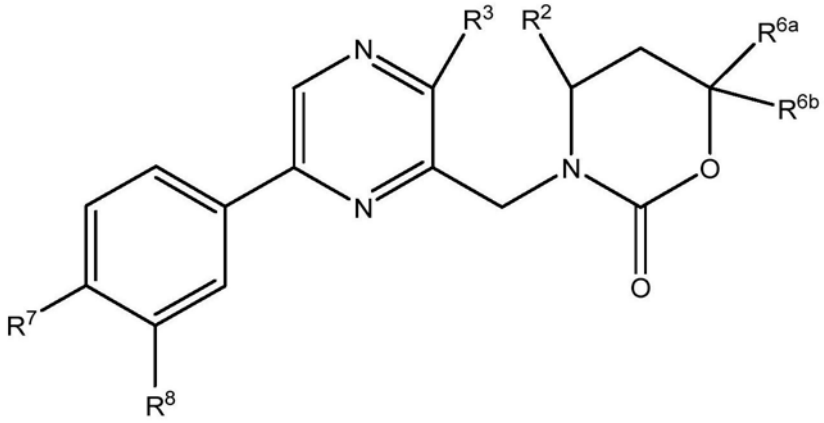
[0074] 在其它实施方案中，式(I)的化合物为式(Ic)的化合物：

[0075] 

(Ic)

[0076] 其中R^7为H或卤素，并且R^8为卤代烷基或O-卤代烷基。

[0077] 在其它实施方案中，式(I)的化合物为式(Id)的化合物：

[0078] 

(Id)

[0079] 其中R^7中的每一者为H或卤素，并且R^8为卤代烷基或O-卤代烷基。

[0080] 在另一方面，本公开提供了式(I)的化合物的对映体。

[0081] 在另一方面，本公开提供了式(I)的化合物的非对映体。

[0082] 在另一方面，本公开提供了式(I)的化合物的药学上可接受的前药。

[0083] 在另一方面，本公开提供了式(I)的化合物的药学活性代谢物。

[0084] 涉及变量R^2、R^3、R^5、R^{6a}和R^{6b}的其它实施方案描述于第4.3.1节至第4.3.4节中。应当理解，与第4.3.1节至第4.3.4节中的一节所述的给定变量相关的实施方案可与第4.3.1节至第4.3.4节中的其它节中的一节或多节中的一个或多个实施方案组合(例如，第4.3.1节所述的涉及R^2的实施方案可与第4.3.2节所述的涉及R^3的实施方案、第4.3.3节所述的涉及R^5的实施方案以及第4.3.4节所述的涉及R^{6a}和R^{6b}的实施方案组合)，并且此类组合均在本公开的范围内。

[0085] 4.3.1.R^2

[0086] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^2为H或烷基，例如，C_1-C_6烷基或C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，R^2为H。在其它实施方案中，R^2为-CH_3。

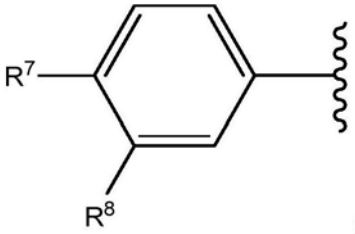
[0087] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^2所连接的碳处的立体化学为(R)。在本公开的化合物的其它实施方案中，R^2所连接的碳处的立体化学为(S)。

[0088] 4.3.2.R^3

[0089] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^3为H或烷基(例如，C_1-C_6烷基或C_1-C_3烷基)。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^3为H。在本公开的化合物的其它实施方案中，R^3为烷基(例如，C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基或C_1-C_2烷基)。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^3为-CH_3。

[0090] 4.3.3.R^5

[0091] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^5为任选地被一个或两个取代基取代的芳基，取代基中的每一者独立地为卤素(例如，F或Cl)、卤代烷基(例如，C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_2卤代烷基)或O-卤代烷基(例如，O-C_1-C_6卤代烷基、O-C_1-C_3卤代烷基或O-C_1-C_2卤代烷基)。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^5为被一个取代基取代的芳基。在本公开的化合物的其它实施方案中，R^5为被两个取代基取代的芳基。

[0092] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^5为其中R^7为H或卤素(例如，F或Cl)，并且R^8为卤代烷基(例如，C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_2卤代烷基)或O-卤代烷基(例如，O-C_1-C_6卤代烷基、O-C_1-C_3卤代烷基或O-C_1-C_2卤代烷基)。

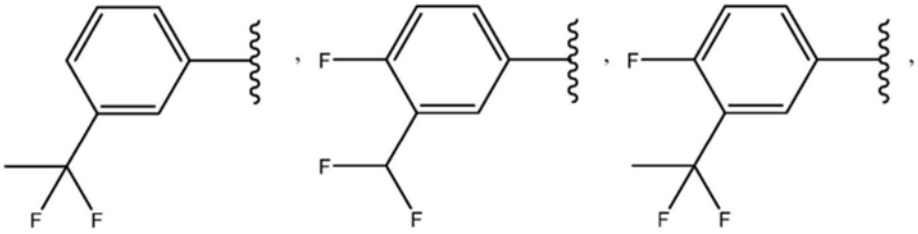
[0093] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^7为H、F或Cl。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^7为H。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^7为F。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^7为Cl。

[0094] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^8为卤代烷基(例如，C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_3卤代烷基或C_1-C_2卤代烷基)。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^8为-CHF_2或-CF_2CH_3。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^8为-CHF_2。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^8为-CF_2CH_3。

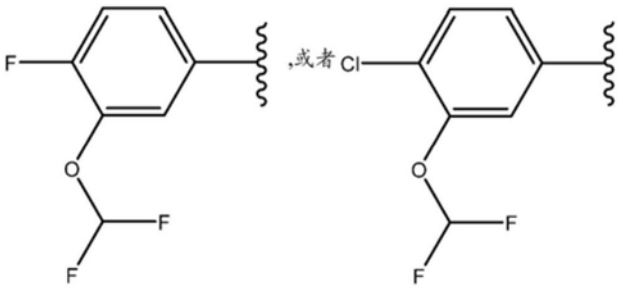
[0095] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^8为O-卤代烷基(例如，O-C_1-C_6卤代烷基、O-C_1-C_3卤代烷基或O-C_1-C_2卤代烷基)。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^8为-$OCHF_2$。

[0096] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^7为H、F或Cl，并且R^8为-CHF_2、-CF_2CH_3或-$OCHF_2$。

[0097] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^5为：

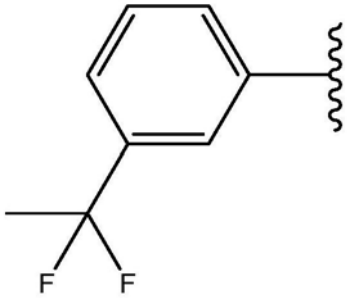


[0098]

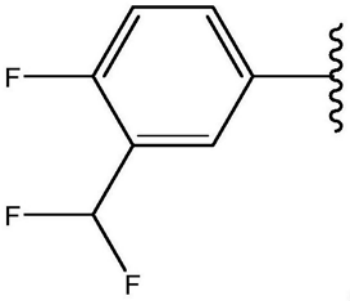


。

[0099] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^5为

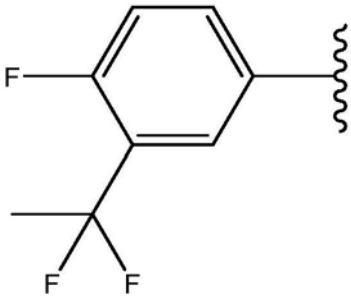
[0100] 

[0101] 在本公开的化合物的其它实施方案中，R^5为

[0102] 

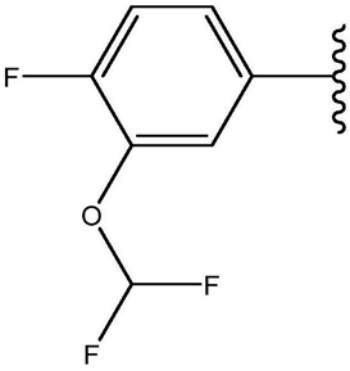
。

[0103] 在本公开的化合物的其它实施方案中，R^5为

[0104] 

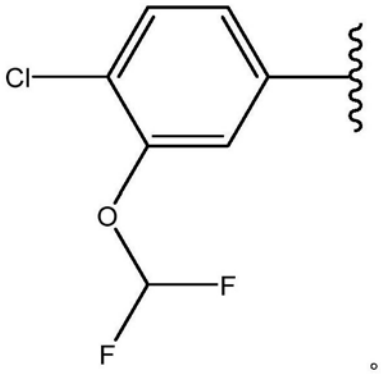
。

[0105] 在本公开的化合物的其它实施方案中，R^5为

[0106] 

。

[0107] 在本公开的化合物的其它实施方案中，R^5为

[0108] 

。

[0109] 4.3.4.R^{6a}和R^{6b}

[0110] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)环烷基环或(ii)任选地被烷基取代的杂环烷基环。

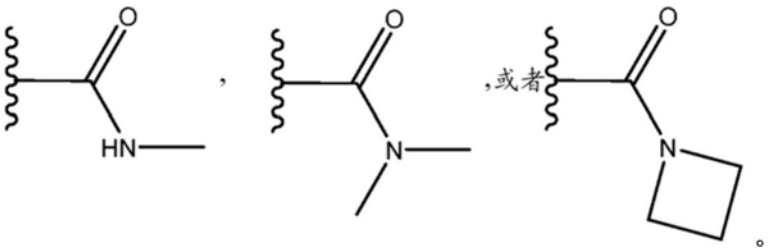
[0111] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_6烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0112] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_3烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_3烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0113] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}均为H。

[0114] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为任选地被(=O)和杂环烷基(例如，4元至6元杂环烷基环)、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的烷基(例如，C_1-C_6烷基或C_1-C_3烷基)。

[0115] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为-CH_3。

[0116] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为

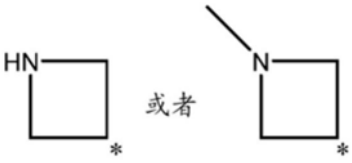
。

[0117] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}均为烷基(例如，C_1-C_6烷基或C_1-C_2烷基)。在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}均为-CH_3。

[0118] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环(例如，C_3-C_6环烷基环)或任选地被烷基(例如，C_1-C_6烷基或C_1-C_3烷基)取代的杂环烷基环(例如，4元至6元杂环烷基环)。

[0119] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0120] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成



其中*表示环与分子的其余部分的连接点。

[0121] 在本公开的化合物的一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}所连接的碳处的立体化学为(R)。在本公开的化合物的其它实施方案中，R^{6a}和R^{6b}所连接的碳处的立体化学为(S)。

[0122] 4.3.5.化合物形式

[0123] 本公开的化合物可为例如游离酸或游离碱形式的式(I)的化合物。本公开的化合物也可为药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物。本公开的化合物也可为溶剂化物形式的式(I)的化合物。本公开的化合物也可为式(I)的化合物的同位素变体。本公开的化合物也可为式(I)的化合物的N-氧化物的形式。本公开的化合物也可为式(I)的化合物的前药的形式。本公开的化合物也可为式(I)的化合物的代谢物的形式。

[0124] 4.3.5.1.药学上可接受的盐

[0125] 在一些实施方案中，式(I)的化合物为药学上可接受的盐的形式。药学上可接受的盐优选地为无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用给受检者的盐。优选地，式(I)化合物的药学上可接受的盐具有母体化合物所需的药理活性。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)的化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或这两种类型的官能团，并因此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。

[0126] 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。

[0127] 当式(I)的化合物为碱时，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来制备。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。

[0128] 当式(I)的化合物为酸时,所需的药学上可接受的盐可通过任何合适方法来制备,例如用下述无机碱或有机碱处理游离酸:诸如胺(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碱的任何相容混合物、以及本领域普通技术人员视为等同物或可接受替代物的任何其它碱及其混合物。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。

[0129] 4.3.5.2.溶剂化物

[0130] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为溶剂化物的形式。许多有机化合物可与溶剂形成溶剂化物,它们在该溶剂中反应或由于该溶剂而沉淀或结晶。溶剂化物包括由本公开的化合物与一种或多种溶剂相互作用或络合反应而形成的那些,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。

[0131] 4.3.5.3.同位素变体

[0132] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为同位素变体的形式,例如,式(I)的氘代化合物。此类同位素变体可用于代谢研究(优选利用^{14}C)、反应动力学研究(利用例如氘(简称"D"或"^{2}H");或氚(简称"T"或"^{3}H"))、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,或者可用于患者的放射性治疗。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,用较重的同位素诸如氘进行取代可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。同位素标记的本公开的化合物通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂以执行本文所述的方案或实施例中公开的程序来制备。

[0133] 4.3.5.4.N-氧化物

[0134] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为N-氧化物的形式。N-氧化物可根据本领域已知的技术来制备。参见例如"Yousif,S.,Arkivoc,2001,2001(1):242-268"。

[0135] 4.3.5.5.前药和药学活性代谢物

[0136] 本公开还提供了式(I)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。选择和制备合适的前药衍生物的例示性程序描述于例如""Design of Prodrugs",H.Bundgaard编辑,Elsevier,1985"中。

[0137] 示例性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)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、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。

[0138] 本公开还涉及式(I)的化合物的药学活性代谢物。化合物的前药和活性代谢物可

用本领域已知或可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)。

[0139] 4.3.6.式(I)的示例性化合物

[0140] 本公开的示例性化合物在下表2中列出。在各个方面,本公开提供例如表2中所列的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体和N-氧化物。

[0141]

表2

实施例编号	化合物名称

[0142]

表 2

实施例编号	化合物名称
1	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
2	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
3	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
4	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;
5	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
6	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
7	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
8	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
9	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
10	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
11	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
12	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
13	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
14	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
15	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
16	5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
17	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;
18	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
19	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
20	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
21	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
22	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
23	5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
24	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁

表 2

实施例编号	化合物名称
	唑烷-2-酮;
25	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
26	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
27	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
28	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
29	5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
30	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;
31	(5R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
32	(5S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
33	(4R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
[0143] 34	(4S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
35	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
36	5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
37	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
38	5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
39	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;
40	(5R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
41	(5S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;
42	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
43	5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
44	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;
45	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
46	(4R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
47	(4S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;
48	6-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-

表 2

实施例编号	化合物名称
	酮;
49	6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;
50	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;
51	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;
52	6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;
53	6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;
54	6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;
55	(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
56	(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
57	5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
58	(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
59	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
60	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
61	(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
62	(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
63	(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
64	(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;
65	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
66	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;
67	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮; 以及
68	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-2-甲基-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮。

[0144]

[0145] 在表2所示的化合物名称与本文针对该化合物提供的结构之间存在不一致性的情况下,应以结构为准,除非从上下文可以清楚看出结构是不正确的。

[0146] 本公开的示例性化合物在下表3中列出。在各个方面,本公开提供例如表3中所列的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体和N-氧化物。

[0147]

表3	
实施例编号	化合物名称
3	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
8	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;
11	5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;
15	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮; 以及
59	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0148] 在表3所示的化合物名称与本文针对该化合物提供的结构之间存在不一致性的情况下,应以结构为准,除非从上下文可以清楚看出结构是不正确的。

[0149] 4.4.药物组合物

[0150] 本公开还提供了包含本公开的化合物(例如,式(I)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)的药物组合物。本公开的药物组合物可包含本公开的单一化合物或多于一种本公开的化合物。本公开的药物组合物通常包含至少一种药学上可接受的赋形剂(例如,一种或多于一种药学上可接受的赋形剂)。

[0151] 在一些实施方案中,本公开的药物组合物包含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)的化合物的溶剂化物、式(I)的化合物的同位素变体、式(I)的化合物的N-氧化物、以及式(I)的化合物的溶剂化物、式(I)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(I)的化合物的药学活性代谢物;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0152] 在一些另外的实施方案中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式(Ia)的化合物、式(Ia)的化合物的药学上可接受的盐、式(Ia)的化合物的溶剂化物、式(Ia)的化合物的同位素变体、式(Ia)的化合物的N-氧化物、以及式(Ia)的化合物的溶剂化物、式(Ia)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(Ia)的化合物的药学活性代谢物;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0153] 在一些另外的实施方案中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式(Ib)的化合物、式(Ib)的化合物的药学上可接受的盐、式(Ib)的化合物的溶剂化物、式(Ib)的化合物的同位素变体、式(Ib)的化合物的N-氧化物、以及式(Ib)的化合物的溶剂化物、式(Ib)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(Ib)的化合物的药学活性代谢物;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0154] 在一些另外的实施方案中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式(Ic)的化合物、式(Ic)的化合物的药学上可接受的盐、式(Ic)的化合物的溶剂化物、式(Ic)的化合物的同位素变体、式(Ic)的化合物的N-氧化物、以及式(Ic)的化合物的溶剂化物、式(Ic)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(Ic)的化合物的药学活性代谢物;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0155] 在一些另外的实施方案中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式(Id)的化合物、式(Id)的化合物的药学上可接受的盐、式(Id)的化合物的溶剂化物、式(Id)的化合物的同位素变体、式(Id)的化合物的N-氧化物、以及式(Id)的化合物的溶剂化物、式(Id)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(Id)的化合物的药学活性代谢物;和

至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0156] 在一些实施方案中，本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物：表2中的化合物、表2中的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体和N-氧化物、表2中的化合物的药学上可接受的前药、以及表2中的化合物的药学活性代谢物；和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0157] 包含在本公开的药物组合物中的药学上可接受的赋形剂优选地为无毒的、生物学上可耐受的以及换句话讲在生物学上适于施用给受检者。药学上可接受的赋形剂包括惰性物质，惰性物质可添加到药物组合物中或以其它方式用作媒介物、载体或稀释剂以利于药剂的施用并且与药剂相容。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。

[0158] 本公开的药物组合物可配制成适于各种递送途径，例如口服途径、肠胃外途径、直肠途径、局部途径或眼部途径，或通过吸入。

[0159] 药物组合物可为片剂、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。药物组合物可配制成例如适于静脉输注、局部施用或口服施用。

[0160] 对于口服施用，本公开的化合物可以片剂或胶囊的形式提供，或者作为溶液、乳液或混悬剂提供。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公开的化合物。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。

[0161] 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，可将本公开的化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊可通过将本公开的化合物与水、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、丙二醇或前述任何项的任何混合物来制备。

[0162] 口服施用的液体可为混悬剂、溶液、乳液或糖浆的形式，或者可冻干或作为干燥制品呈现，供临用前用水或其它合适的媒介物进行重构。此类液体组合物可任选地包含例如：药学上可接受的赋形剂，诸如悬浮剂(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(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。

[0163] 也可通过非口服途径施用本公开的化合物。例如，组合物可配制成栓剂供直肠施用。对于肠胃外使用，包括静脉内途径、肌肉内途径、腹膜内途径或皮下途径，本公开的化合物可提供在被缓冲至适当的pH和等渗性的无菌水溶液或混悬剂中，或者提供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。

[0164] 对于局部用药物组合物，可将本公开的化合物与药用载体混合。另一种施用本公

开的化合物的方式可利用贴剂来实现透皮递送。

[0165] 另选地，本公开的化合物可按本公开的方法通过吸入、经由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。

[0166] 4.5.本公开的化合物的用途

[0167] 本公开的化合物可用作GluN2B受体的调节剂。作为此类调节剂，该化合物可充当例如拮抗剂、激动剂或反向激动剂。术语“调节剂”包括抑制剂和激活剂两者，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。

[0168] 在一个方面，本公开提供了治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法，该方法包括向受检者施用：治疗有效量的本公开的化合物，例如式(I)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；或治疗有效量的本公开的药物组合物，例如如第4.4节所述的单位剂型。本文所述的治疗方法可包括例如向受检者施用至少一种(例如一种)本公开的化合物或至少一种(例如一种)本公开的药物组合物。

[0169] 在一些实施方案中，障碍、疾病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、心境障碍、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、强迫性障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)或成瘾性疾病。

[0170] 在一些实施方案中，疾病、障碍或医学病症选自：神经和精神障碍，包括但不限于：(1)心境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。

[0171] 可根据本公开进行治疗的心境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；持续性心境障碍，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。在具体的实施方案中，可根据本公开进行治疗的心境障碍和情绪情感障碍是重度抑郁症、难治性抑郁症和双相性精神障碍。

[0172] 属于可根据本公开进行治疗的神经症性、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；强迫性障碍；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。

[0173] 可根据本公开进行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症和雷特综合症、孤独性障碍、以及与精神发育迟缓和刻板运动相关的儿童自闭症和多动障碍、运动功能的特定性发育障碍、学习技能的特定性发育障碍。

[0174] 与根据本公开的生理障碍和身体因素相关的行为综合症的示例包括但不限于与

分娩有关的精神和行为障碍，包括但不限于生后(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。

[0175] 可根据本公开进行治疗的锥体束外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；其它锥体束外和运动障碍，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。

[0176] 可根据本公开进行治疗的基底神经节功能障碍和/或退行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)、睑痉挛(眼睑痉挛)、阖尾肌张力障碍(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)。

[0177] 可根据本公开进行治疗的偶发性和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症，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症，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症，全身性特发性癫痫和癫痫综合症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)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。

[0178] 可根据本公开进行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。

[0179] 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。

[0180] 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。

[0181] 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。

[0182] 一旦受检者的疾病、障碍或病症出现改善，就可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所需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，受检者可能因症状的任何复发而需要长期的间歇性治疗。

[0183] 在一些实施方案中，施用本公开的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)有效预防疾病或延迟疾病症状的发作；例如，预防可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或显示出该疾病的病理或症候的受检者的疾病、病症或障碍或其症状。

[0184] 本公开的化合物和药物组合物可作为单一疗法施用，或者它们可与一种或多种附加活性剂组合施用。例如，附加活性剂可以是已知或被发现能有效治疗GluN2B活性介导的病症、障碍或疾病的药剂，诸如另一种GluN2B调节剂或者对另一个与受检者的特定病症、障碍或疾病有关的靶标有活性的化合物。组合可有助于增强效应(例如通过在组合中包含能增强本公开的化合物的功效或有效性的化合物)、减少一种或多种副作用或者降低本公开的化合物的所需剂量。

[0185] 4.6.制备本公开的化合物的示例性方法

[0186] 用于式(I)的化合物的总体制备过程的例示性合成方案描述于下文中。本领域技术人员将认识到，为获得本文所述的多种化合物，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所需的取代基，以得到所期望的产物。另选地，可能希望采用合适的基团来代替最终所需的取代基，在整个反应方案中会携带该合适的基团并且在适当情况下被所需的取代基替代。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与回流温度之间进行，并且优选在介于0℃与溶剂回流温度之间进行。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。

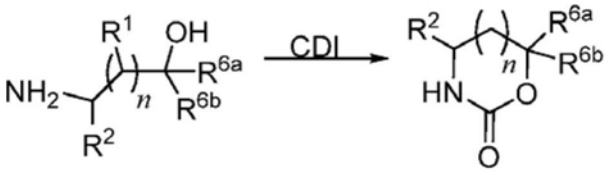
[0187] 式(I)的化合物可使用本领域普通技术人员已知的方法转变成它们相应的盐。例如，可将式(I)的胺用三氟乙酸、HCl或柠檬酸在诸如Et_2O、CH_2Cl_2、THF、MeOH、氯仿或异丙醇的溶剂中进行处理，以提供对应的盐形式。另选地，通过反相HPLC纯化条件，可获得三氟乙酸或甲酸盐。用极性溶剂(包括极性溶剂的混合物和极性溶剂的水性混合物)或用非极性溶剂(包括非极性溶剂的混合物)，通过重结晶可以获得式(I)的化合物的药学上可接受的盐的结晶形式。

[0188] 如果根据本公开的化合物具有至少一个手性中心，则它们可作为对映体相应地存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心，则它们另外可作为非对映体存在。应当理解，所有此类异构体及其混合物涵盖在本公开的范围内。

[0189] 根据下文所述方案制备的化合物可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异构体获得。另选地，根据下文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下，可使用本领域普通技术人员已知的常规分离方法诸如手性色谱法、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异构体混合物的情况下，如适用，可使用常规方法诸如色谱法或结晶法来分离单一异构体。

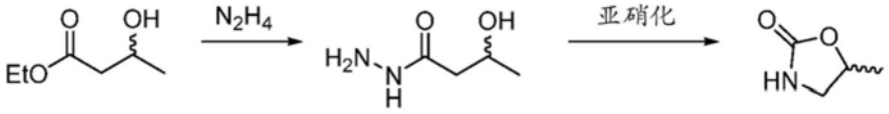
[0190] 方案1

[0191] 

(V) (VI)

[0192] 根据方案1，式(VI)的化合物(其中R^2、n、R^{6a}和R^{6b}如发明内容所定义)可商购获得或由式(V)的化合物合成获得。式(V)的化合物，其中n为0或1；R^2为H或烷基；R^{6a}和R^{6b}独立地为H或烷基，可用诸如CDI、三光气、碳酸二乙酯等试剂在合适的溶剂(诸如THF、DCM、DFM等)中；在范围为室温至100℃的温度下进行环化并持续1小时至2天的时段，以提供式(VI)的化合物。在一个优选的实施方案中，用于环化的试剂为CDI，溶剂为THF，并且将反应物在室温下搅拌2天。

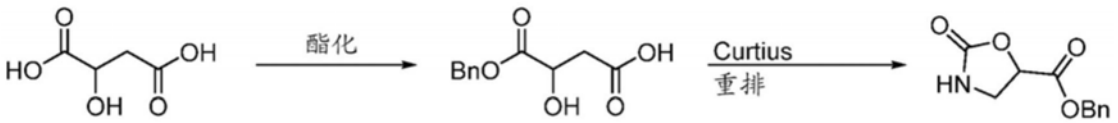
[0193] 方案2

[0194] 

(VII) (VIII)

[0195] 根据方案2，式(VII)的化合物可由可商购获得的对映异构体起始物质(R)-3-羟基丁酸乙酯或(S)-3-羟基丁酸乙酯通过与肼反应而合成获得。在一个优选的实施方案中，用于酰肼形成的试剂为肼，溶剂为EtOH，并且将反应物在90℃下搅拌16小时，以得到式(VII)的化合物。式(VII)的化合物可经历亚硝化，然后在酸性条件诸如亚硝酸钠和H_2SO_4下，于溶剂诸如水中，在范围0℃至室温的温度下环化并持续2小时的时段，以提供式(VIII)的化合物。

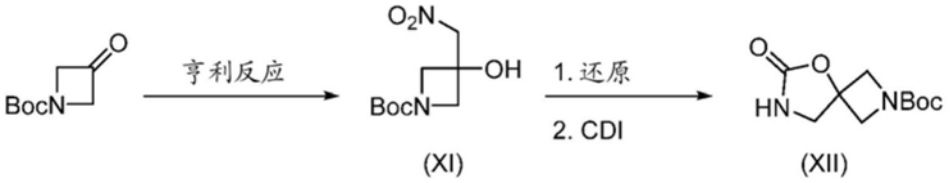
[0196] 方案3

[0197] 

(IX) (X)

[0198] 根据方案3，式(IX)的化合物可由可商购获得的DL-苹果酸通过二酸的选择性单酯化而合成获得。在一个优选的实施方案中，用三氟乙酸酐在室温下处理DL-苹果酸40分钟，然后于室温下暴露于苄醇中16小时。式(IX)的化合物可经历Curtius重排，以得到式(X)的化合物。在一个优选的实施方案中，用于Curtius重排的条件是二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、三甲胺、t-BuOH，并且将反应混合物回流4小时。

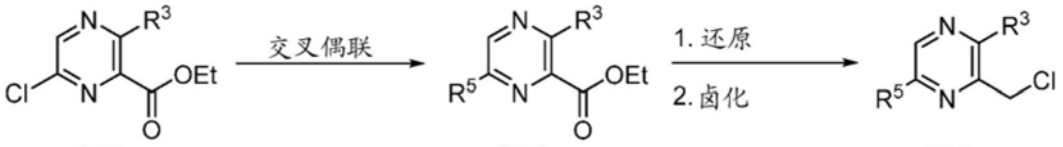
[0199] 方案4

[0200] 

(XI) (XII)

[0201] 根据方案4,式(XI)的化合物可通过可商购获得的3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的亨利反应合成获得。在一个优选的实施方案中,所用条件为硝基甲烷、三乙胺、EtOH,并且将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过还原硝基基团然后进行例如如方案1所述的环化,可将式(XI)的化合物转化成式(XII)的化合物。在一个优选的实施方案中,在50℃下在MeOH中,用Pd/C将式(XI)的化合物于氢气气氛中还原16小时。可随后用诸如CDI、三光气、碳酸二乙酯等的试剂将氨基醇中间体在合适的溶剂(诸如THF、DCM、DFM等)中,在范围为室温至100℃的温度下,进行环化并持续1小时至2天的时段,以提供式(XII)的化合物。

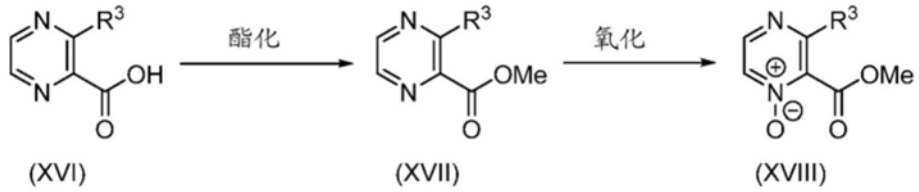
[0202] 方案5

[0203] 

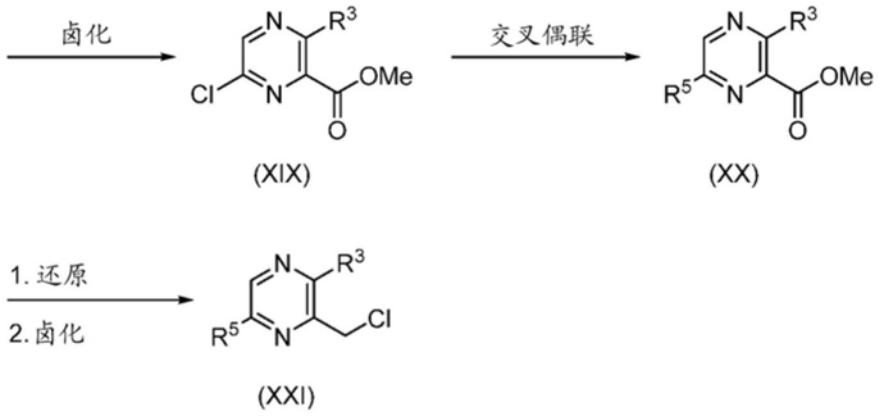
(XIII) (XIV) (XV)

[0204] 根据方案5,使式(XIII)的化合物(其中R^3为H)在金属介导的交叉偶联反应诸如Suzuki反应中反应,以提供式(XIV)的化合物。例如,可将式(XIV)的化合物(其中R^3为H并且R^5如发明内容所定义)与可商购获得或可合成获得的适当取代的芳基硼酸或硼酸酯,在钯催化剂(诸如$Pd(PPh_3)Cl_2$、RuPhos Pd G3、$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$、$PdCl_2(dtbpf)$等)的存在下;在合适的碱(诸如$Na_2CO_3$、$Cs_2CO_3$、$K_2CO_3$等)的存在下,在溶剂(诸如1,4-二噁烷、水或它们的混合物)中,采用常规或微波加热,在范围为室温至90℃的温度下,;反应并持续1小时的时段至过夜,以得到式(XIV)的化合物,其中R^3为H并且R^5如发明内容所定义。式(XIV)的化合物(其中R^3为H并且R^5如发明内容所定义)可用诸如$NaBH_4$、$LiAlH_4$、$LiBH_4$、二异丁基氢化铝(DIBAL或DIBAL-H)等的还原剂在合适的溶剂(诸如四氢呋喃(THF)、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)等)中,在范围为-78℃至0℃的温度下,进行还原并持续30分钟至16小时的时段,以提供醇中间体。可随后用亚硫酰氯将醇中间体在合适的溶剂(诸如二氯乙烷(DCE)等)中,在范围为0℃至60℃的温度下,氯化并持续30分钟至1小时的时段;以提供式(XV)的化合物。

[0205] 方案6



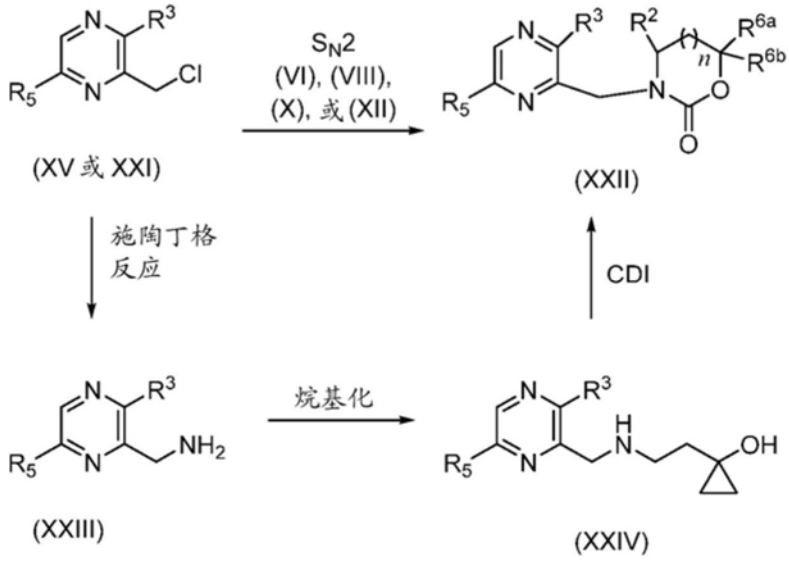
[0206]



[0207] 根据方案6,将式(XVI)的化合物(其中R^3为Me)酯化,以提供式(XVII)的化合物。例如,可用H_2SO_4将式(XVI)的化合物在甲醇中进行处理,并且在60℃下搅拌4小时。可通过与氧化剂反应将式(XVII)的化合物转变成N-氧化物,以得到式(XVIII)的化合物,其中R^3为Me。例如,DCM中的式(XVII)的化合物可在0℃下用过氧化氢-脲加合物来处理,然后在0℃下用三氟乙酸酐来处理;在范围0℃至室温的温度下过夜,以得到式(XVIII)的化合物。式(XVIII)的化合物可用诸如$POCl_3$、$SOCl_2$、PCl_5等的氯化剂在诸如DMF或甲苯的合适溶剂中,于60℃至100℃的温度下处理12小时至24小时,以提供式(XIX)的化合物,其中R^3为Me。式(XIX)化合物可随后在如前所述的金属介导的交叉偶联条件下与芳基硼酸酯或硼酸反应,以提供式(XX)的化合物,其中R^3为Me并且R^5如发明内容所定义。式(XXI)的化合物(其中R^3为Me并且R^5如发明内容所定义)可采用前述还原和卤化条件,由式(XX)的化合物按两步进行制备。

[0208] 方案7

[0209]



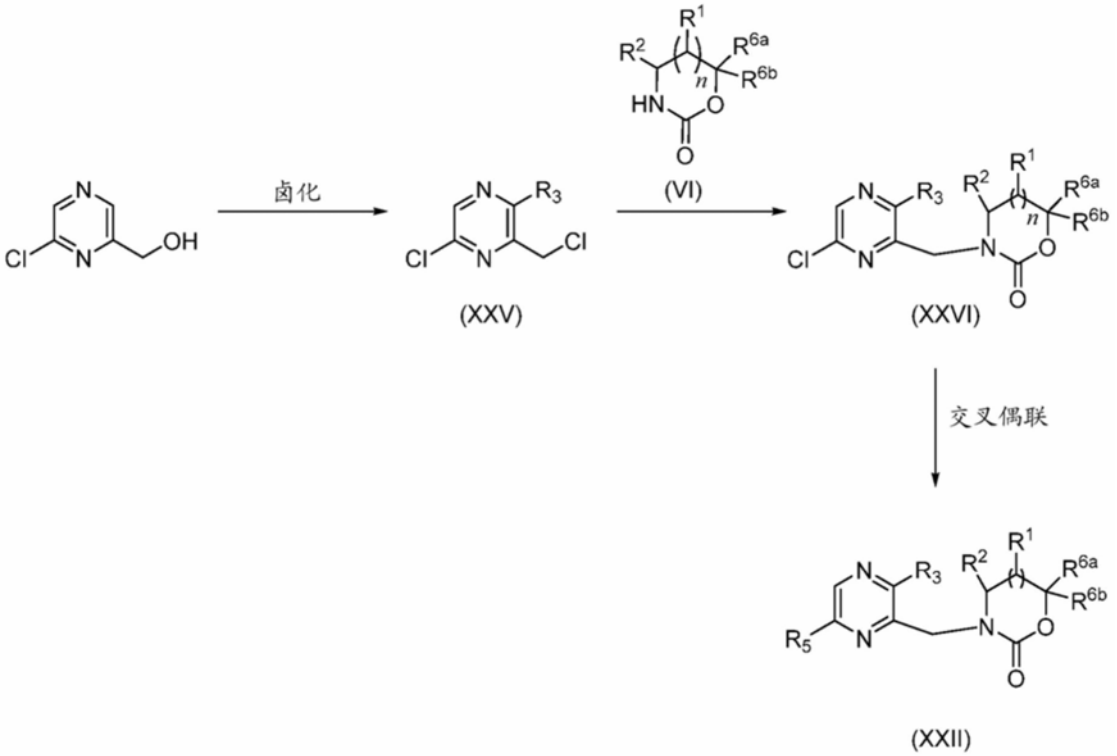
[0210] 根据方案7,式(XV)或(XXI)的化合物(其中R^3为H或Me并且R^5如发明内容所定义)可与可商购获得或合成获得的式(VI)的氨基甲酸酯(其中R^2、n、R^{6a}和R^{6b}如在发明内容、(VIII)、(X)或(XII)中所定义)在碱(诸如NaH、K_2CO_3、Cs_2CO_3等)的存在下,在溶剂(诸如二甲基酰胺(DMF)、DCM等)中在室温下反应并持续30分钟至18小时的时段,以提供式(XXII)的化合物。

[0211] 将式(X)的化合物用于S_N2步骤中时,可通过本领域技术人员已知的方法来实现6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯的叔丁氧羰基保护基团的脱保护。例如,式(XXII)的化合物(其中R^3为H或Me并且R^5如发明内容所定义,并且连接有6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯)可在酸性条件诸如三氟乙酸等下在溶剂(诸如DCM等)中在0℃至室温下进行脱保护。式(XXII)的化合物的脱保护产物可在碱诸如NaH的存在下,与烷化剂诸如碘甲烷进一步反应。

[0212] 将式(XII)的化合物用于S_N2步骤中时,酯在碱性水性条件下诸如氢氧化锂(LiOH)水溶液中皂化,得到中间体酸。可随后使用本领域技术人员已知的条件将中间体酸转化成酰胺。式(XXII)的化合物(其中R^3为H或Me并且R^5如发明内容所定义)在R^{6a}或R^{6b}处载有酯)可经历中间体酸与胺诸如氮杂环丁烷、甲胺、二甲胺等在溶剂(诸如DMF、DCM等)中在室温下在脱水剂(诸如HATU、羟基苯并三唑/1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(HOBt/EDCI)等)的存在下的酰胺偶联反应,以提供在R^{6a}或R^{6b}处载有酰胺的式(XXII)的化合物。另选地,酰胺可通过使用草酰氯在溶剂(诸如DMF、DCM等)中在室温下生成酰氯,然后用胺诸如氮杂环丁烷、甲胺、二甲胺等进行亲核攻击,而由中间体酸获得。

[0213] 另选地,式(XV)或(XXI)的化合物(其中R^3为H或Me并且R^5如发明内容所定义)可经历施陶丁格反应,以得到式(XXIII)的化合物。在一个优选的实施方案中,所用条件为叠氮化钠的DMF溶液,并且将反应物在室温下搅拌18小时。然后将叠氮化物中间体用三苯基膦的THF溶液进行处理,并且将反应物在室温下搅拌16小时。水性激发获得胺,即式(XXIII)的化合物,其中R^3为H或Me,并且R^5如发明内容所定义。可随后用烷化剂诸如1-(2-氯乙基)环丙-1-醇等,使(XXIII)化合物与添加剂诸如碘化钾(KI)等、与碱诸如K_2CO_3等在合适的溶剂诸如乙腈等中经历烷基化,以提供式(XXIV)的化合物。式(XXIV)的化合物(其中R^3为H或Me并且R^5如发明内容所定义)可使用上文前述的条件进行环化,以得到式(XXII)的化合物。

[0214] 方案8



[0215]

[0216] 根据方案8,式(XXV)的化合物(其中R^3为H)可由(6-氯吡嗪-2-基)甲醇通过用氯化剂诸如亚硫酰氯等在合适的溶剂(诸如二氯甲烷(DCM)等)中在范围为0℃至30℃的温度下进行氯化并持续30分钟至48小时的时段而获得,以提供式(XXV)的化合物。式(XXV)的化合物与可商购获得或合成获得的式(VI)的氨基甲酸酯在碱(诸如Na_2CO_3、NaH、K_2CO_3、Cs_2CO_3等)的存在下在溶剂(诸如DMF、ACN、DCM等)中在室温下持续30分钟至18小时的时段的S_N2反应;提供了式(XXVI)的化合物,其中R^3为H并且R^2、n、R^{6a}和R^{6b}如发明内容所定义。式(XXVI)的化合物可如前所述在金属介导的交叉偶联反应中与可商购获得或可合成获得的不同取代的芳基硼酸或硼酸酯反应,以提供式(XXII)的化合物,其中R^3为Me并且R^5如发明内容所定义。

[0217] 5.实施例

[0218] 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。

[0219] 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Na_2SO_4或$MgSO_4$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。

[0220] 使用预充填管柱,在硅胶(SiO_2)上进行正相硅胶色谱(FCC)。

[0221] 制备性反相高效液相色谱(RP HPLC)用以下方法进行:

[0222] 方法A:Gilson HPLC,其具有XBridge C18色谱柱(5μm,50mm×100mm或50mm×250mm),流动相为5%至99%ACN的20mM NH_4OH溶液,进行10分钟,然后在99%ACN下保持2分钟,流量为80mL/分钟。

[0223] 或者

[0224] 方法B:Teledyne ACCQPrep HP125,其具有XBridge C18色谱柱(5μm,50mm×100mm或50mm×250mm),流动相为0%至100%ACN的20mM NH_4OH溶液,进行16分钟或42分钟,然后

在100％ACN下保持2分钟，流量为80mL/分钟。

[0225] 或者

[0226] 方法C：Teledyne ACCQPrep HP125，其具有Sunfire Prep C18色谱柱(5μm，30mm×250mm)，流动相为5％至100％ACN的0.05％TFA水溶液(含0.05％TFA)，进行22分钟，然后在100％ACN下保持2分钟，流量为42.5mL/分钟。

[0227] 或者

[0228] 方法D：Gilson HPLC，其具有Phenomenex C18色谱柱(5μm，21.2mm×100mm)，流动相为0.1％HCOOH和ACN:MeOH(1:1)。

[0229] 或者

[0230] 方法E：Gilson HPLC，其具有Phenomenex C18色谱柱(5μm，21.2mm×100mm)，水流动相(25mM NH_4HCO_3)和ACN:MeOH(1:1)。

[0231] 或者

[0232] 方法F：Gilson HPLC，其具有Phenomenex C18色谱柱(5μm，21.2mm×100mm)，流动相为65mM NH_4OAc:ACN(9:1)和ACN:MeOH(1:1)。

[0233] 制备性超临界流体高效液相色谱(SFC)在Jasco制备性SFC系统(得自Berger instruments的APS 1010系统)或SFC-PICLAB-PREP 200(PIC SOLUTION，Avignon，France)上进行。分离在100巴-150巴以40mL/min-60mL/min范围内的流量进行。色谱柱被加热至35-40℃。

[0234] 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。

[0235] 使用耦接到Agilent 1100系列液相色谱(LC)系统的Agilent G1956A LC/MS四极杆执行所有LC/MS分析，该液相色谱系统由具有脱气器、自动取样器、恒温柱室和二极管阵列检测器的二元泵组成。用大气压电喷雾电离子(API-ES)源以正离子模式来操作质谱仪(MS)。毛细管电压设定为3000V，碎裂器电压设定为70V，并且四极杆温度维持在100℃。干燥气体流量和温度值分别为12.0L/分钟和350℃。在35psi的压力下，将氮气用作喷雾器气体。用Agilent Chemstation软件进行数据采集。在YMC pack ODS-AQ C18色谱柱(50mm长×4.6mmID;3μm粒度)上执行分析，温度为35℃，流量为2.6mL/分钟。在4.8分钟内，执行从95％(水+0.1％甲酸)/5％乙腈至5％(水+0.1％甲酸)/95％乙腈的梯度洗脱；将所得组合物保持1.0分钟；在0.2分钟内，执行从5％(水+0.1％甲酸)/95％乙腈至95％(水+0.1％甲酸)/5％乙腈的梯度洗脱。标准注射体积为2μL。UV-PDA检测器的采集范围设定为190nm至400nm，并且MS检测器的采集范围设定为100m/z至1400m/z。

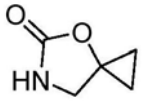
[0236] 核磁共振(NMR)谱是在Bruker DRX型光谱仪上获得。多重度的定义如下：s＝单峰，d＝双重峰，t＝三重峰，q＝四重峰，m＝多重峰，br＝宽峰。应当理解，对于包含可交换质子的化合物而言，所述质子在NMR光谱中可能可见或可能不可见，这取决于用于进行NMR光谱的溶剂的选择以及溶液中化合物的浓度。

[0237] 使用ChemDraw Ultra 17.1(CambridgeSoft Corp.，Cambridge，MA)或OEMetaChem V1.4.0.4(Open Eye)生成化学名。

[0238] 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。

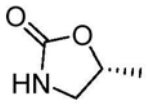
[0239] 5.1.中间体：中间体1至27

[0240] 中间体1:4-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-5-酮。

[0241] 

[0242] 在圆底烧瓶中,将1-(氨甲基)-环丙醇(0.2g,2.3mmol,1当量)、CDI(0.37g,2.3mmol,1当量)和THF(10mL)的混合物在室温下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物,并将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,AcOEt的庚烷溶液,从0/100至30/70)进行纯化,得到为灰白色固体的标题化合物(183mg,1.6mmol,70%)。MS(ESI):$C_5H_7NO_2$的质量计算值为113.1;质荷比实测值为114$[M+H]^+$。

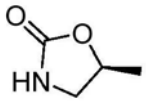
[0243] 中间体2:(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮。

[0244] 

[0245] 步骤A:(R)-3-羟基丁烷酰肼。在圆底烧瓶中,将(R)-(-)-3-羟基丁酸乙酯(0.49mL,3.8mmol,1当量)溶于乙醇(4mL)中,然后在室温下加入肼一水合物(0.44g,5.7mmol,64%,1.5当量)。然后将反应混合物加热至90℃并保持16小时。完成后,真空浓缩粗反应物并且沉淀出白色固体。将沉淀物过滤并用二乙醚洗涤。真空干燥固体,得到为灰白色固体的标题化合物(413mg,3.5mmol,92%)。MS(ESI):$C_4H_{10}N_2O_2$的质量计算值为118.1;质荷比实测值为119$[M+H]^+$。

[0246] 步骤B:(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮。在圆底烧瓶中,将(R)-3-羟基丁烷酰肼(0.41g,3.5mmol,1当量)的水溶液(5mL)冷却至0℃,并且滴加H_2SO_4(0.28mL,5.2mmol,1.5当量)在1mL水中的溶液。然后,分批加入$NaNO_2$(0.36g,5.2mmol,1.5当量),并在室温下搅拌反应混合物2小时。加入乙醇并减压浓缩反应混合物。将残余物过滤并用AcOEt洗涤。收集滤液并减压浓缩,得到为无色油状物的标题化合物(200mg,1.98mmol,57%)。MS(ESI):$C_4H_7NO_2$的质量计算值为101.1;质荷比实测值为102$[M+H]^+$。

[0247] 中间体3:(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮。

[0248] 

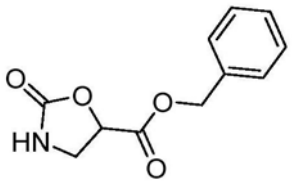
[0249] 类似于(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2),在步骤A中使用(S)-3-羟基丁烷酰肼进行制备。MS(ESI):$C_4H_7NO_2$的质量计算值为101.1;质荷比实测值为102$[M+H]^+$。

[0250] 中间体4:1-(2-氯乙基)环丙-1-醇。

[0251] 

[0252] 在圆底烧瓶中,在0℃下,将乙基溴化镁(6.66mL,20.0mmol,3M的二乙醚溶液,3当量)滴加到3-氯丙酸乙酯(1mL,6.7mmol,1当量)和异丙醇钛(IV)(0.197mL,0.67mmol,0.1当量)的Et_2O溶液(8mL)中。然后将反应混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下用H_2SO_4(水溶液,10%)猝灭反应混合物。分离两层,并且将有机层用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水进行洗涤,经$MgSO_4$干燥,并且过滤。真空蒸发合并的有机物,保持浴温低于35℃,得到为黄色油状物的标题化合物(858mg,6.4mmol,96%)。标题化合物无需进一步纯化即可使用。在数小时内观察到产物分解。

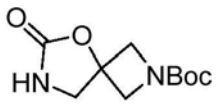
[0253] 中间体5:(R/S)-苄基2-氧代噁唑烷-5-羧酸酯。

[0254] 

[0255] 步骤A:4-(苄氧基)-3-羟基-4-氧代丁酸。在圆底烧瓶中,将DL-苹果酸(5g,37.3mmol,1当量)和三氟乙酸酐(22mL,158.3mmol,4.2当量)的混合物在室温下搅拌40小时。然后,真空除去过量的三氟乙酸酐。将苄醇(22mL,212.6mmol,5.7当量)加入残余物中,并将混合物在室温下搅拌16小时。真空浓缩反应物,并将粗产物通过色谱法(二氧化硅;AcOEt的庚烷溶液,0/100至40/60)进行纯化,得到标题化合物(6.79g,30.3mmol,81%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(s,5H),5.23(s,2H),4.54(s,1H),3.02-2.74(m,2H)。

[0256] 步骤B:(R/S)-苄基2-氧代噁唑烷-5-羧酸酯。在配有冷凝器的圆底烧瓶中,将二苯基磷酰基叠氮化物(3.6mL,16.7mmol,1.1当量)和三甲胺(2.3mL,16.7mmol,1.1当量)加入4-(苄氧基)-3-羟基-4-氧代丁酸(3.4g,15.2mmol,1当量)的叔丁醇溶液(76mL)中。将反应混合物回流4小时,然后冷却至室温。减压除去溶剂,将残余物溶于EtOAc中并用饱和$NaHCO_3$水溶液和水进行洗涤。分离有机物并经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过色谱法(二氧化硅;AcOEt的庚烷溶液,0/100至100/0)进行纯化,得到标题化合物(2.14g,9.2mmol,61%)。MS(ESI):$C_{11}H_{11}NO_4$的质量计算值为221.1;质荷比实测值为222$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.37(s,5H),5.66(s,1H),5.26(s,2H),5.05(dd,J=9.2,5.5Hz,1H),3.94-3.61(m,2H)。

[0257] 中间体6:6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯。

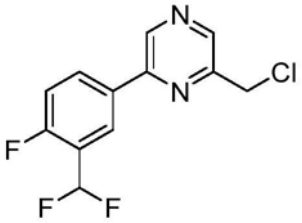
[0258] 

[0259] 步骤A:3-羟基-3-硝基甲基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。在圆底烧瓶中,将硝基甲烷(3.6mL,66.5mmol,3.8当量)和TEA(488μL,3.5mmol,0.2当量)加入3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3g,17.5mmol,1当量)的EtOH溶液(12mL)中,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空浓缩粗混合物,得到为白色固体的标题化合物(4g,17.2mmol,98%)。该产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ4.70(s,2H),3.99(s,4H),3.73(s,1H),1.44(s,9H)。

[0260] 步骤B:3-氨甲基-3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。在圆底烧瓶中,将Pd/C(400mg,10%)加入3-羟基-3-硝基甲基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4g,17.2mmol,1当量)的MeOH溶液(80mL)中。将反应混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌16小时。然后将反应混合物通过Celite®进行过滤并真空蒸发,得到标题化合物(3.9g,17.0mmol,99%)。该产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0261] 步骤C:6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯。类似于4-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-5-酮(中间体1),使用得自步骤B的3-氨甲基-3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯进行制备。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.43(s,1H),4.30(d,J=9.9Hz,2H),4.02(d,J=9.9Hz,2H),3.79(s,2H),1.44(s,9H)。

[0262] 中间体7:2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪。

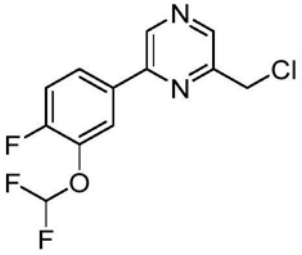
[0263] 

[0264] 步骤A:6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯。在密封管中,将6-氯吡嗪-2-羧酸乙酯(0.6g,3.5mmol,1当量)、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23)(1.1g,4.2mmol,1.2当量)、碳酸钠(0.79g,7.4mmol,2.1当量)、水(3mL)和1,4-二噁烷(12mL)的混合物用氮气吹扫5分钟。然后加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.12g,0.2mmol,0.05当量),并将反应混合物在90℃下搅拌过夜。完成后,使反应混合物冷却至室温。LCMS分析显示酯基团部分水解。为了使酯基团恢复,真空浓缩粗反应混合物,加入乙醇(25mL)和H_2SO_4(几滴)并将反应物在80℃下搅拌2小时。然后,将混合物用水稀释并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,并且真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;AcOEt的庚烷溶液,0/100至100/0)进行纯化,得到为浅黄色固体的标题化合物(900mg,3.04mmol,87%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$的质量计算值为296.1;质荷比实测值为297$[M+H]^+$。

[0265] 步骤B:(6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲醇。在圆底烧瓶中,在0℃下,将氢化铝锂(0.115g,3mmol,1当量)分批加入6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-羧酸乙酯(0.9g,3mmol,1当量)的无水THF(40mL)混悬剂中并搅拌30分钟。然后,在0℃下缓慢加入水和乙酸乙酯,接着加入NaOH的10%水溶液(13mL)和水(26mL)。分离各层,并用乙酸乙酯(3×50mL)进一步萃取水层。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤,并且蒸发掉溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc的庚烷溶液,从0/100至30/70)进行纯化,得到为黄色固体的标题化合物(234mg,0.83mmol,27%)。MS(ESI):$C_{12}H_9F_3N_2O$的质量计算值为254.1;质荷比实测值为256$[M+H]^+$。

[0266] 步骤C:2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪。在圆底烧瓶中,在室温下,将亚硫酰氯(116.43μL,1.6mmol,1.5当量)加入(6-(3-(二氟甲基)-4-氟-苯基)吡嗪-2-基)甲醇(0.27g,1.1mmol,1当量)的无水1,2-二氯乙烷溶液(4mL)中。将所得的混合物在60℃下搅拌1小时。然后,真空浓缩反应混合物,并加入水和二氯甲烷。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到为棕色油状物的标题化合物(264mg,0.97mmol,90%)。该产物无需进一步纯化即可使用。

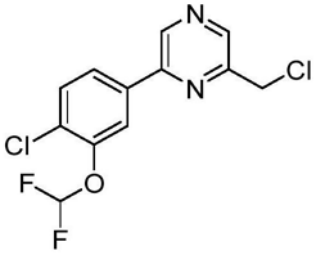
[0267] 中间体8:2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪。

[0268] 

[0269] 类似于2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7),在步骤A中使用

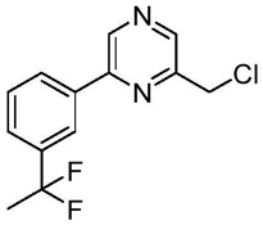
2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体26)进行制备。MS(ESI):$C_{12}H_8ClF_3N_2O$的质量计算值为288.0;质荷比实测值为289[M+H]$^+$。

[0270] 中间体9:2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪。

[0271] 

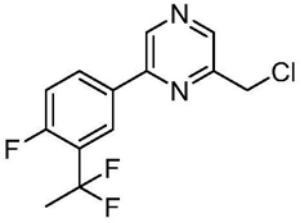
[0272] 类似于2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7),在步骤A中使用2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体27)进行制备。

[0273] 中间体10:2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪。

[0274] 

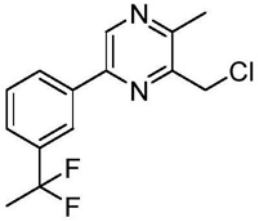
[0275] 类似于2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7),在步骤A中使用2-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体25)进行制备。

[0276] 中间体11:2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)吡嗪。

[0277] 

[0278] 类似于2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7),在步骤A中使用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(中间体24)进行制备。MS(ESI):$C_{13}H_{10}ClF_3N_2$的质量计算值为286.1;质荷比实测值为287[M+H]$^+$。

[0279] 中间体12:3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪。

[0280] 

[0281] 步骤A:3-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯。在0℃下,向3-甲基吡嗪-2-羧酸(6g,43.4mmol,1当量)的甲醇溶液(60mL)中滴加H_2SO_4(2.9mL,54.3mmol,1.25当量),并将反应混合物在60℃下搅拌4小时。蒸发溶剂,将残余物溶于水(5mL)中并用10%的Na_2CO_3水溶液碱化至pH 12。将

溶液用AcOEt萃取。将合并的有机物层经$MgSO_4$干燥，过滤，并真空蒸发掉溶剂，得到标题化合物(5.75g，37.8mmol，87％)，其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.61(s,1H)，8.51(s,1H)，4.01(s,3H)，2.85(s,3H)。

[0282] 步骤B:2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡嗪1-氧化物。在圆底烧瓶中，在0℃下，将过氧化氢-脲加合物(5.3g，56.7mmol，1.5当量)加入3-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯(5.75g，37.8mmol，1当量)的DCM溶液(100mL)中。然后，在0℃下，将三氟乙酸酐(7.9mL，56.7mmol，1.5当量)滴加到反应物中。将反应混合物在0℃下搅拌1小时，然后升温至室温并搅拌过夜。将粗反应物用DCM溶解，并用饱和Na_2SO_3水溶液进行洗涤。分离有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤，并将溶剂减压蒸发。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;AcOEt的庚烷溶液，0/100至30/70)进行纯化，得到为浅黄色固体的标题化合物(350mg，1.977mmol，5％)。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.37(d，J＝3.5Hz，1H)，7.99(d，J＝3.5Hz，1H)，4.03(s，3H)，2.52(s，3H)。

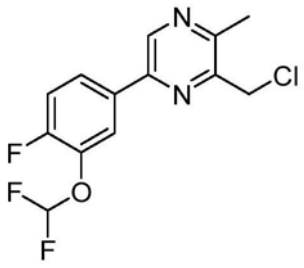
[0283] 步骤C:6-氯-3-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯。在0℃下，向2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡嗪1-氧化物(0.35g，2.1mmol，1当量)的无水甲苯溶液(7mL)中加入磷酰氯(V)(0.39mL，4.2mmol，2当量)和DMF(0.016mL，0.2mmol，0.1当量)。将反应混合物在70℃下搅拌24小时。然后将反应混合物冷却至室温并加入饱和$NaHCO_3$水溶液。加入AcOEt，并萃取水层若干次。将有机相合并，经$MgSO_4$干燥，过滤，并真空除去溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;AcOEt的庚烷溶液，0/100至50/50)进行纯化，得到为浅黄色固体的标题化合物(200mg，1.07mmol，52％)。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.89(s,1H)，3.91(s,3H)，2.72(s,3H)。

[0284] 步骤D:6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-3-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯。类似于合成中间体7的步骤A，使用6-氯-3-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯和(3-(1,1-二氟乙基)苯基)硼酸进行制备。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ9.04(s,1H)，8.13(s,1H)，8.08(s,1H)，7.65-7.52(m,2H)，4.04(s,3H)，2.86(s,3H)，1.99(t，J＝18.2Hz，3H)。

[0285] 步骤E:(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲醇。类似于合成中间体7的步骤B，使用6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-3-甲基吡嗪-2-羧酸甲酯进行制备。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.87(s,1H)，8.15(s,1H)，8.11-8.02(m,1H)，7.65-7.53(m,2H)，4.84(s,2H)，2.54(s,3H)，2.14-1.84(m,3H)。

[0286] 步骤F:3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪。类似于合成中间体7的步骤C，使用(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲醇进行制备。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.89(s,1H)，8.17(s,1H)，8.07(d，J＝6.6Hz，1H)，7.65-7.52(m,2H)，4.80(s,2H)，2.74(s,3H)，1.99(t，J＝18.1Hz，3H)。

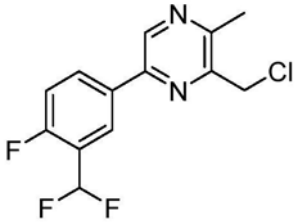
[0287] 中间体13:3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪。

[0288] 

[0289] 类似于3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪(中间体12)，在步骤D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(中间体

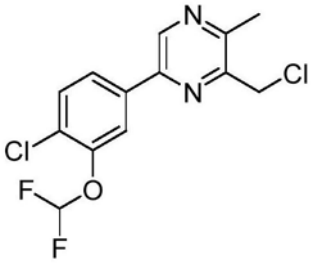
26)进行制备。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.83(s,1H),7.95(dd,J=7.3,2.0Hz,1H),7.86(ddd,J=8.6,4.3,2.2Hz,1H),7.38-7.13(m,1H),6.64(t,J=73.3Hz,1H),4.77(s,2H),2.73(s,3H)。

[0290] 中间体14:3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪。

[0291] 

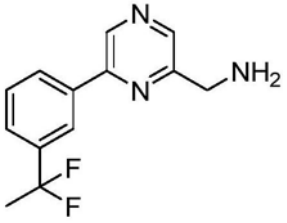
[0292] 类似于3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪(中间体12),在步骤D中使用2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体23)进行制备。

[0293] 中间体15:5-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-(氯甲基)-2-甲基吡嗪。

[0294] 

[0295] 类似于3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪(中间体12),在步骤D中使用2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体27)进行制备。MS(ESI):$C_{13}H_{10}Cl_2F_2N_2O$的质量计算值为318.0;质荷比实测值为319$[M+H]^+$。

[0296] 中间体16:(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺。

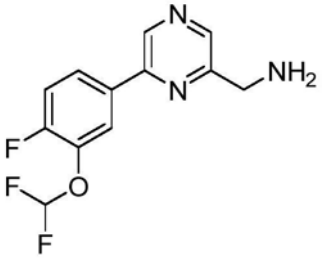
[0297] 

[0298] 步骤A:2-(叠氮甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪。在圆底烧瓶中,将叠氮化钠(0.135g,2.1mmol,2当量)加入2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(中间体10,0.28g,1.04mmol,1当量)的DMF溶液(6mL)中,并将反应混合物在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物用水稀释并用AcOEt萃取。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到为棕色油状物的标题化合物(280mg,1.01mmol,97%),其无需进一步纯化即可使用。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.34(s,1H),8.69(s,1H),8.35(s,1H),8.34-8.26(m,1H),7.76-7.63(m,2H),4.69(s,2H),2.03(t,J=18.4Hz,3H)。

[0299] 步骤B:(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺。将三苯基膦(0.373g,1.4mmol,1.5当量)加入2-(叠氮甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(0.280g,1.01mmol,1当量)的无水THF溶液(5mL)中,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后,加入水(2mL),并将混合物在室温下搅拌16小时。减压蒸发溶剂,并将粗产物通过快速柱色谱

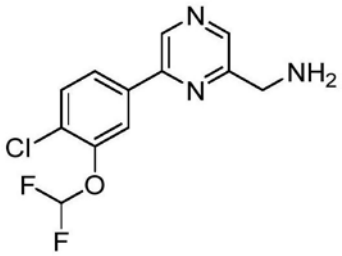
法(二氧化硅;DCM/MeOH/NH_4OH(9:1:0.25)在DCM中的梯度为0%至60%)进行纯化,得到标题化合物(200mg,0.8mmol,79%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.93(s,1H),8.55(s,1H),8.20(s,1H),8.09(d,J=6.6Hz,1H),7.64-7.52(m,2H),4.11(s,2H),1.99(t,J=18.2Hz,3H)。

[0300] 中间体17:(6-(3-二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲胺。

[0301] 

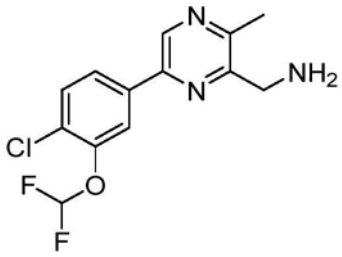
[0302] 类似于(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16),在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{12}H_{10}F_3N_3O$的质量计算值为269.1;质荷比实测值为270$[M+H]^+$。

[0303] 中间体18:(6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺。

[0304] 

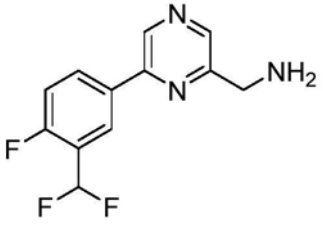
[0305] 类似于(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16),在步骤A中使用2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{12}H_{10}ClF_2N_3O$的质量计算值为285.1;质荷比实测值为286$[M+H]^+$。

[0306] 中间体19:(6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲胺。

[0307] 

[0308] 类似于(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16),在步骤A中使用5-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-(氯甲基)-2-甲基吡嗪(中间体15)进行制备。

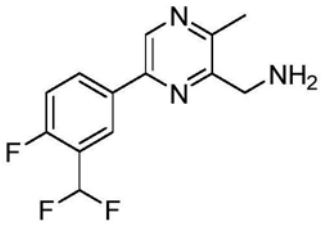
[0309] 中间体20:(6-(3-二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲胺。

[0310] 

[0311] 类似于(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16),在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7)进行制备。MS(ESI):$C_{12}H_{10}F_3N_3$的

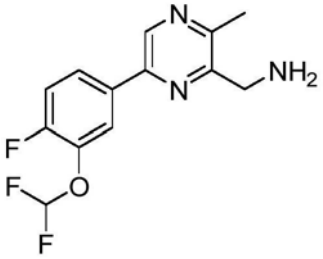
质量计算值为253.1;质荷比实测值为254[M+H]$^+$。

[0312] 中间体21:(6-(3-二氟甲基)-4-氟苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲胺。

[0313] 

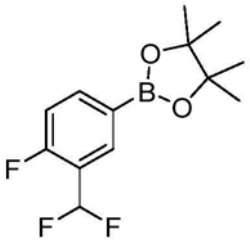
[0314] 类似于(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16),在步骤A中使用3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{13}H_{12}F_3N_3$的质量计算值为267.1;质荷比实测值为268[M+H]$^+$。

[0315] 中间体22:(6-(3-二氟甲氧基)-4-氟苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲胺。

[0316] 

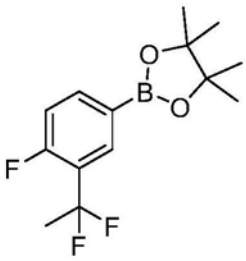
[0317] 类似于(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16),在步骤A中使用3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{13}H_{12}F_3N_3O$的质量计算值为283.1;质荷比实测值为284[M+H]$^+$。

[0318] 中间体23:2-(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。

[0319] 

[0320] 将4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯(20g,88.9mmol)、联硼酸频那醇酯(24.8g,97.8mmol)、乙酸钾(26.2g,267mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)(3.12g,4.44mmol)的1,4-二噁烷溶液(400mL)用N_2吹扫,并将反应混合物在90℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并用EtOAc冲洗。将滤液用水和盐水洗涤。将合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到澄清的油状物(22.1g,81.0mmol,91%),其在静置后固化。^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d)δ8.12-8.00(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)。MS(ESI):$C_{13}H_{16}BF_3O_2$的质量计算值为272.1;质荷比实测值为273.0[M+H]$^+$。

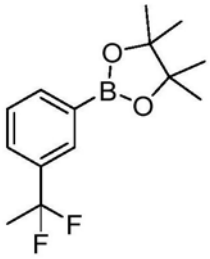
[0321] 中间体24:2-(3-((1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

[0322] 

[0323] 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℃下缓慢加入饱和$NaHCO_3$水溶液并用DCM萃取。将有机层合并,经$MgSO_4$干燥,过滤并进行部分浓缩(产物具有挥发性)。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;100%DCM)进行纯化,得到为棕色油状物的标题化合物(3g,7.5mmol,纯度60%、65%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.61(m,1H),7.60-7.48(m,1H),7.02(t,J=9.4Hz,1H),1.98(t,J=18.6Hz,3H)。

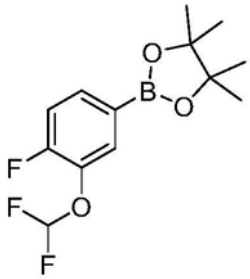
[0324] 步骤B:2-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。在圆底烧瓶中,将联硼酸频那醇酯)(2.87g,11.3mmol,1.5当量)、乙酸钾(2.22g,22.6mmol,3当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)(615mg,0.75mmol,0.1当量)加入4-溴-2-(1,1-二氟乙基)-1-氟苯(3g,7.5mmol,1当量)的无水1,4-二噁烷溶液(40mL)中。将混合物用氮气吹扫并在90℃下搅拌16小时。然后,加入饱和$NaHCO_3$溶液并用EtOAc萃取混合物。将合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到棕色油状物(2.15g,7.53mmol),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):$C_{14}H_{18}BF_3O_2$的质量计算值为286.1;质荷比实测值为287.1$[M+H]^+$。

[0325] 中间体25:2-(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] 

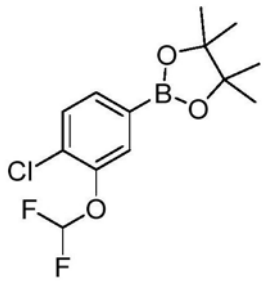
[0327] 以类似于2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体23)的方式,使用1-溴-3-(1,1-二氟乙基)苯代替4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯来制备标题化合物。

[0328] 中间体26:2-(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。

[0329] 

[0330] 以类似于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23)的方式,使用4-溴-2-(二氟甲氧基)-1-氟苯代替4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{13}H_{16}BF_3O_3$的质量计算值为288.1;质荷比实测值为289.0[M+H]+。

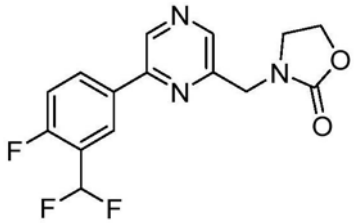
[0331] 中间体27:2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

[0332] 

[0333] 以类似于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23)的方式,使用4-溴-1-氯-2-(二氟甲氧基)苯代替4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.62-7.56(m,2H),7.44(d,J=7.9Hz,1H),6.56(t,J=73.6Hz,1H),1.34(s,12H)。

[0334] 5.2.式(I)的化合物:实施例1至68

[0335] 实施例1:3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[0336] 

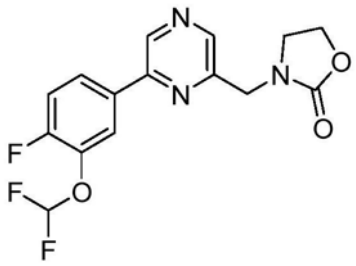
[0337] 步骤A:2-氯-6-(氯甲基)吡嗪。在0℃下,向(6-氯吡嗪-2-基)甲醇(1g,6.9mmol,1当量)的DCM溶液(12mL)中加入亚硫酰氯(1mL,13.8mmol,2当量),并将反应混合物升温至室温并搅拌整个周末。加入亚硫酰氯后,反应物变得不均匀。LCMS分析未显示出完全转化,加入附加的亚硫酰氯(0.5当量)并将反应物在室温下搅拌1小时。将混合物倒入冷的饱和Na_2CO_3水溶液中。然后,将粗反应混合物用DCM萃取(3次)。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到为浅棕色残余物的标题化合物(1g,6.2mmol,90%)。该物质无需进一步纯化即可使用。

[0338] 步骤B:3-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)噁唑烷-2-酮。向2-噁唑烷酮(80mg,0.92mmol,1.5当量)和2-氯-6-(氯甲基)吡嗪(100mg,0.61mmol,1当量)的DMF溶液(3mL)中加入NaH

(39mg,0.98mmol,矿物油中的60％分散体,1.6当量),并将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。然后将反应混合物用H_2O稀释并用EtOAc萃取(3次)。将有机层合并,干燥(Na_2SO_4),浓缩,并直接进行纯化。经由硅胶色谱法(0％至70％EtOAc(含10％MeOH)的己烷溶液)进行纯化,得到标题化合物(36mg,0.17mmol,27％)。MS(ESI):$C_8H_8ClN_3O_2$的质量计算值为213.0;质荷比实测值为214.1$[M+H]^+$。

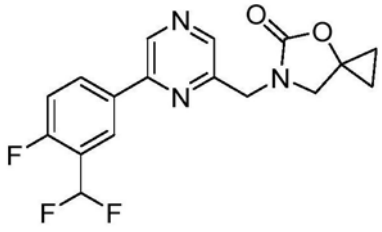
[0339] 步骤C:3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。在90℃下,将3-((6-氯吡嗪-2-基)甲基)噁唑烷-2-酮(17.5mg,0.082mmol,1当量)、2-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(29mg,0.11mmol,1.3当量)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(3mg,0.004mmol,0.05当量)和碳酸钾(28mg,0.21mmol,2.5当量)的混合物在1,4-二噁烷(0.7mL)和水(0.17mL)中搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,通过Celite®过滤并浓缩。通过制备性HPLC(方法A)来纯化粗产物,得到标题化合物(18mg,0.056mmol,68％)。MS(ESI):$C_{15}H_{12}F_3N_3O_2$的质量计算值为323.1;质荷比实测值为324.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,Methanol-d_4)δ9.10(s,1H),8.59(s,1H),8.46-8.36(m,1H),8.35-8.26(m,1H),7.52-7.31(m,1H),7.07(t,J＝54.6Hz,1H),4.70(s,2H),4.51-4.30(m,2H),3.91-3.70(m,2H)。

[0340] 实施例2:3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[0341] 

[0342] 类似于实施例1,在步骤C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(中间体26)进行制备。MS(ESI):$C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$的质量计算值为339.1;质荷比实测值为340.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,Methanol-d_4)δ9.07(s,1H),8.58(s,1H),8.10(dd,J＝7.6,2.2Hz,1H),8.08-7.97(m,1H),7.42(dd,J＝10.2,8.7Hz,1H),6.96(t,J＝73.2Hz,1H),4.69(s,2H),4.50-4.31(m,2H),3.86-3.61(m,2H)。

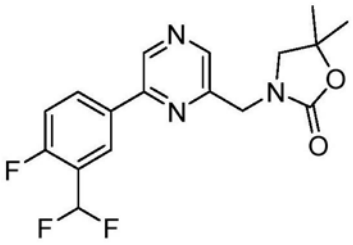
[0343] 实施例3:5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0344] 

[0345] 在0℃下,将氢化钠(12mg,0.3mmol,矿物油中的60％分散体,1.1当量)加入2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7)(35.8mg,0.3mmol,1.1当量)的无水DMF溶液(3mL)中,并将混合物搅拌30分钟,然后在0℃下将4-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-5-酮(中间体1)(75mg,0.27mmol,1当量)的DMF溶液(0.5mL)滴加到反应混合物中,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。滴加饱和$NaHCO_3$水溶液,并将反应混合物用AcOEt稀释。分离有机层,

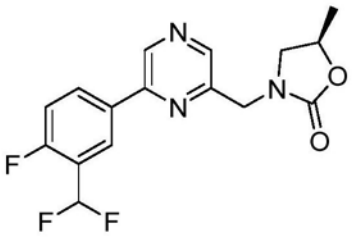
并用AcOEt进一步萃取水层。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥，过滤并真空除去溶剂，得到白色固体。将该粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅，AcOEt的庚烷溶液，从0/100至30/70)进行纯化，得到标题化合物(43mg，0.12mmol，44％)。MS(ESI)：$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$的质量计算值为349.1；质荷比实测值为350$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.99(s,1H)，8.62(s,1H)，8.31(d,J＝5.1Hz,1H)，8.16(s,1H)，7.35-7.28(m,1H)，6.97(t,J＝54.8Hz,1H)，4.73(s,2H)，3.77(s,2H)，1.27(s,2H)，0.73(s,2H)。

[0346] 实施例4：3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮。

[0347] 

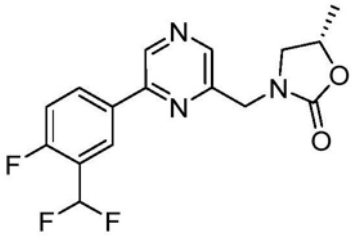
[0348] 类似于实施例3，使用5,5-二甲基噁唑烷-2-酮进行制备。MS(ESI)：$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1；质荷比实测值为352$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ9.00(s,1H)，8.59(s,1H)，8.32(d,J＝4.9Hz,1H)，8.17(s,1H)，7.29(d,J＝11.9Hz,1H)，6.95(dd,J＝64.1,45.4Hz,1H)，4.72(s,2H)，3.47(s,2H)，2.22(s,6H)。

[0349] 实施例5：(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0350] 

[0351] 类似于实施例3，使用(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2)进行制备。MS(ESI)：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$的质量计算值为337.1；质荷比实测值为338$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.88(s,1H)，8.49(s,1H)，8.20(d,J＝6.4Hz,1H)，8.07(s,1H)，7.22(d,J＝9.1Hz,1H)，6.88(t,J＝54.8Hz,1H)，4.63(dd,J＝13.9,7.0Hz,1H)，4.58(s,2H)，3.69(t,J＝8.3Hz,1H)，3.21(t,J＝7.6Hz,1H)，1.37(d,J＝6.0Hz,3H)。

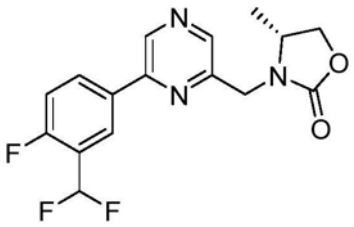
[0352] 实施例6：(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0353] 

[0354] 类似于实施例3，使用(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体3)进行制备。MS(ESI)：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$的质量计算值为337.1；质荷比实测值为338$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ

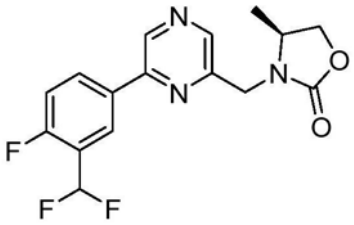
8.97(s,1H),8.58(s,1H),8.29(d,J＝6.2Hz,1H),8.16(s,1H),7.38-7.27(t,1H),6.97(t,J＝54.8Hz,1H),4.72(m,J＝13.8,7.0Hz,1H),4.67(s,2H),3.78(t,J＝8.2Hz,1H),3.30(t,J＝7.6Hz,1H),1.46(d,J＝6.1Hz,3H)。

[0355] 实施例7:(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0356] 

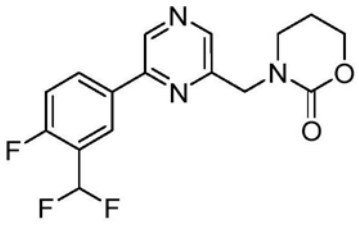
[0357] 类似于实施例3,使用(R)-4-甲基噁唑烷-2-酮进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$的质量计算值为337.1;质荷比实测值为338[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.62(s,1H),8.28(d,J＝5.2Hz,1H),8.15(bs,1H),7.31(d,J＝9.1Hz,1H),6.97(t,J＝54.8Hz,1H),4.84(d,J＝16.1Hz,1H),4.57-4.40(m,2H),4.07-3.85(m,2H),1.34(d,J＝5.5Hz,3H)。

[0358] 实施例8:(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0359] 

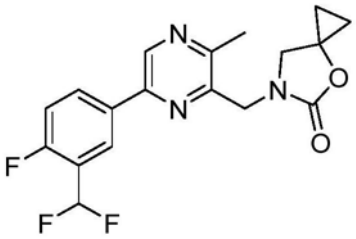
[0360] 类似于实施例3,使用(S)-4-甲基噁唑烷-2-酮进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$的质量计算值为337.1;质荷比实测值为338[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.62(s,1H),8.28(d,J＝5.3Hz,1H),8.21-8.09(m,1H),7.35-7.22(m,1H),6.97(t,J＝54.8Hz,1H),4.84(d,J＝16.1Hz,1H),4.59-4.38(m,2H),4.07-3.88(m,2H),1.34(d,J＝5.6Hz,3H)。

[0361] 实施例9:3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0362] 

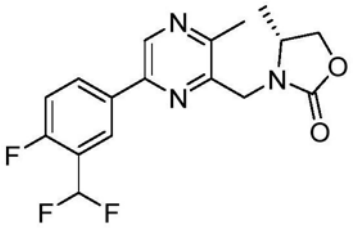
[0363] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$的质量计算值为337.1;质荷比实测值为338[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.95(s,1H),8.62(s,1H),8.30(d,J＝6.3Hz,1H),8.14(s,1H),7.29(t,J＝6.7Hz,1H),6.95(dd,J＝63.9,45.9Hz,1H),4.74(s,2H),4.41-4.29(m,2H),3.56(t,J＝6.0Hz,2H),2.20-2.05(m,2H)。

[0364] 实施例10:5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0365] 

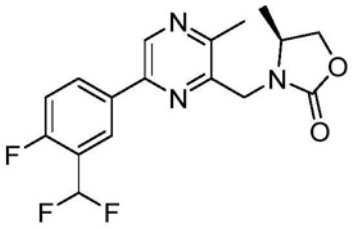
[0366] 类似于实施例3,使用3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为363.1;质荷比实测值为364$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.85(s,1H),8.29(d,J=6.4Hz,1H),8.13(dd,J=7.4,4.0Hz,1H),7.31-7.22(m,1H+$CDCl_3$),6.96(t,J=54.9Hz,1H),4.71(s,2H),3.78(s,2H),2.66(s,3H),1.28(t,J=6.9Hz,2H),0.78-0.68(m,2H)。

[0367] 实施例11:(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0368] 

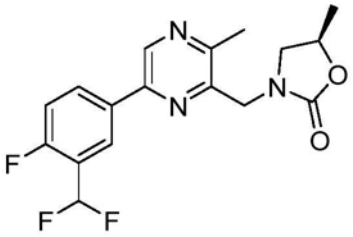
[0369] 类似于实施例3,使用(R)-4-甲基噁唑烷-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.25(d,J=5.9Hz,1H),8.09(d,J=5.2Hz,1H),7.31-7.21(m,1H+$CDCl_3$),6.96(t,J=54.9Hz,1H),4.93(d,J=16.5Hz,1H),4.52(t,J=8.2Hz,1H),4.38(d,J=16.5Hz,1H),4.07(m,J=13.9,7.3Hz,1H),4.00-3.88(t,1H),2.66(s,3H),1.33(d,J=6.1Hz,3H)。

[0370] 实施例12:(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0371] 

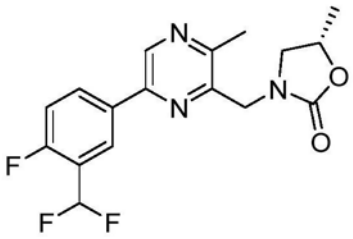
[0372] 类似于实施例3,使用(S)-4-甲基噁唑烷-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.25(d,J=5.7Hz,1H),8.15-8.05(m,1H),7.28(d,J=11.1Hz,1H+$CDCl_3$),6.96(t,J=54.9Hz,1H),4.93(d,J=16.5Hz,1H),4.52(t,J=8.2Hz,1H),4.38(d,J=16.5Hz,1H),4.07(m,J=13.9,7.4Hz,1H),3.99-3.88(t,1H),2.66(s,3H),1.33(d,J=6.1Hz,3H)。

[0373] 实施例13:(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0374] 

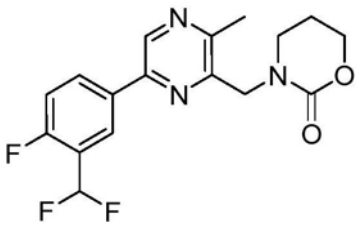
[0375] 类似于实施例3,使用(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2)和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.26(d,J=5.8Hz,1H),8.15-8.03(m,1H),7.32-7.23(m,1H+$CDCl_3$),6.96(t,J=54.9Hz,1H),4.65(d,J=2.4Hz,2H),3.77(t,J=8.2Hz,1H),3.49(d,J=5.3Hz,1H),3.35(dd,J=8.0,7.3Hz,1H),2.64(s,3H),1.48(d,J=6.2Hz,3H)。

[0376] 实施例14:(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0377] 

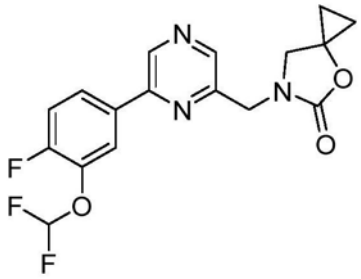
[0378] 类似于实施例3,使用(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体3)和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.26(d,J=5.8Hz,1H),8.14-8.06(m,1H),7.34-7.20(m,1H),6.96(t,J=54.9Hz,1H),4.83-4.67(m,1H),4.65(d,J=2.3Hz,2H),3.77(t,J=8.2Hz,1H),3.35(dd,J=8.1,7.2Hz,1H),2.64(s,3H),1.48(d,J=6.2Hz,3H)。

[0379] 实施例15:3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0380] 

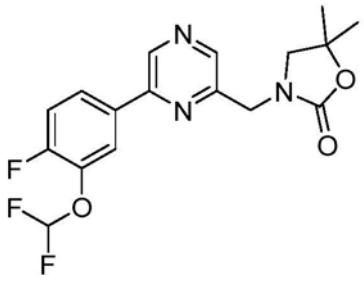
[0381] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体14)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.81(s,1H),8.28(d,J=5.9Hz,1H),8.15-7.91(m,1H),7.34-7.20(m,1H),6.97(t,J=54.9Hz,1H),4.73(s,2H),4.46-4.30(m,2H),3.53(t,J=6.2Hz,2H),2.62(s,3H),2.25-2.06(m,2H)。

[0382] 实施例16:5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0383] 

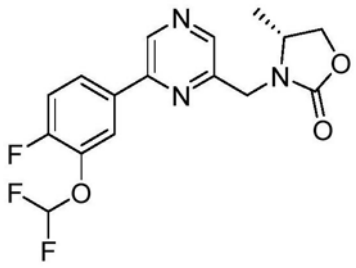
[0384] 类似于实施例3,使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{14}F_3N_3O_3$的质量计算值为365.1;质荷比实测值为366[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.63(s,1H),8.01(d,J=7.3Hz,1H),7.95-7.82(m,1H),7.34(t,J=9.2Hz,1H),6.67(t,J=73.1Hz,1H),4.74(s,2H),3.79(s,2H),1.29(t,J=6.8Hz,2H),0.75(t,J=6.8Hz,2H)。

[0385] 实施例17:3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮。

[0386] 

[0387] 类似于实施例3,使用5,5-二甲基噁唑烷-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为368[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.93(s,1H),8.56(s,1H),7.97(d,J=7.3Hz,1H),7.87(dd,J=5.3,3.2Hz,1H),7.31(t,J=9.2Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.66(s,2H),3.44(s,2H),1.48(s,6H)。

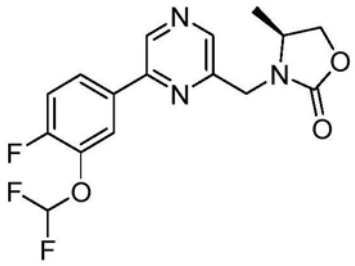
[0388] 实施例18:(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0389] 

[0390] 类似于实施例3,使用(R)-4-甲基噁唑烷-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$的质量计算值为353.1;质荷比实测值为354[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.93(s,1H),8.60(s,1H),7.97(d,J=7.0Hz,1H),7.92-7.78(m,1H),7.31(t,J=9.1Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.84(d,J=16.1Hz,1H),4.53-4.40(m,2H),4.08-3.97(m,1H),3.97-3.87(m,1H),1.34(d,J=5.7Hz,3H)。

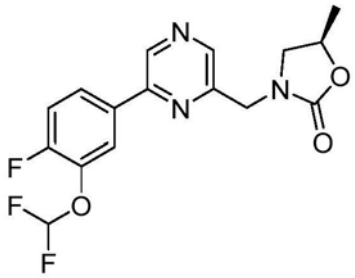
[0391] 实施例19:(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-

噁唑烷-2-酮。

[0392] 

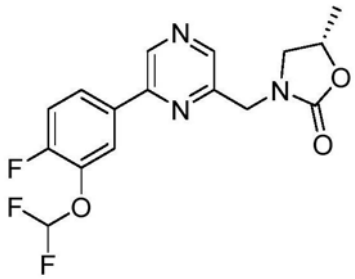
[0393] 类似于实施例3,使用(S)-4-甲基噁唑烷-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$的质量计算值为353.1;质荷比实测值为354[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.93(s,1H),8.60(s,1H),7.97(d,J=6.9Hz,1H),7.91-7.81(m,1H),7.31(t,J=9.2Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.84(d,J=16.1Hz,1H),4.61-4.34(m,2H),4.13-3.71(m,2H),1.34(d,J=5.6Hz,3H)。

[0394] 实施例20:(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0395] 

[0396] 类似于实施例3,使用(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2)和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$的质量计算值为353.1;质荷比实测值为354[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H),8.56(s,1H),7.97(d,J=6.9Hz,1H),7.87(bs,1H),7.30(t,J=16.4,7.4Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.72(m,J=13.2,6.7Hz,1H),4.66(s,2H),3.79(t,J=8.2Hz,1H),3.29(t,J=7.5Hz,1H),1.46(d,J=6.0Hz,3H)。

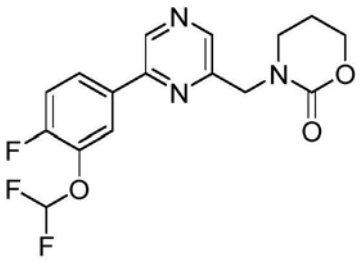
[0397] 实施例21:(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0398] 

[0399] 类似于实施例3,使用(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体3)和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$的质量计算值为353.1;质荷比实测值为354[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.59(s,1H),8.00(d,J=7.2Hz,1H),7.90(d,J=2.0Hz,1H),7.34(t,J=9.4Hz,1H),6.67(t,J=73.2Hz,1H),4.75(dd,J=13.3,6.7Hz,1H),4.68(s,2H),3.81(t,J=8.2Hz,1H),3.31(t,J=7.5Hz,1H),

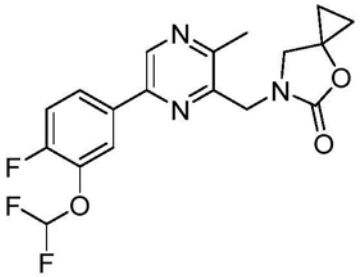
1.49(d,J＝6.1Hz,3H)。

[0400] 实施例22:3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0401] 

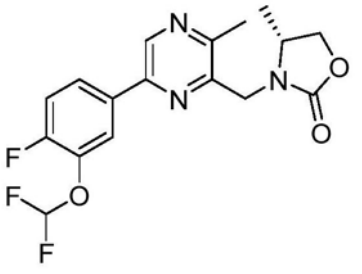
[0402] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$的质量计算值为353.1;质荷比实测值为354$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,1H),8.60(s,1H),7.98(d,J＝6.8Hz,1H),7.85(bs,1H),7.33(t,J＝9.3Hz,1H),6.64(t,J＝73.1Hz,1H),4.73(s,2H),4.34(t,2H),3.55(t,J＝5.6Hz,2H),2.12(m,2H)。

[0403] 实施例23:5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0404] 

[0405] 类似于实施例3,使用3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为379.1;质荷比实测值为$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.81(s,1H),7.97(d,J＝7.3Hz,1H),7.84(ddd,J＝8.4,4.2,2.1Hz,1H),7.44-7.11(m,1H),6.64(t,J＝73.3Hz,1H),4.70(s,2H),3.77(s,2H),2.65(s,3H),1.28(t,J＝7.0Hz,2H),0.78-0.62(m,2H)。

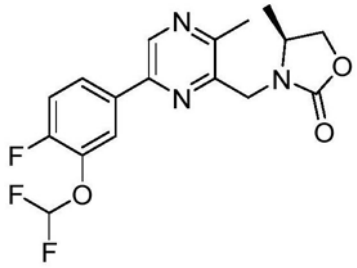
[0406] 实施例24:(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0407] 

[0408] 类似于实施例3,使用(R)-4-甲基噁唑烷-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为368$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.81(s,1H),7.94(d,J＝7.5Hz,1H),7.81(ddd,J＝8.6,4.3,2.2Hz,1H),7.29(t,J＝7.1Hz,1H),6.65(t,J＝73.1Hz,1H),

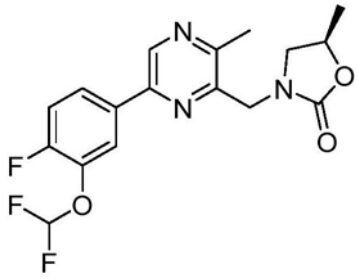
4.92(d,J＝16.6Hz,1H),4.51(t,J＝8.2Hz,1H),4.36(d,J＝16.6Hz,1H),4.14-4.01(m,1H),3.94(t,1H),2.65(s,3H),1.32(d,J＝6.1Hz,3H)。

[0409] 实施例25:(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0410] 

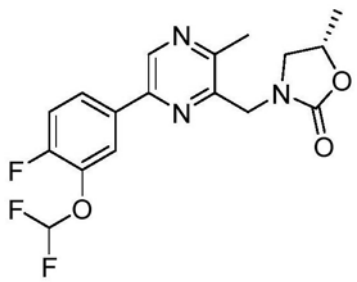
[0411] 类似于实施例3,使用(S)-4-甲基噁唑烷-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为368[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.73(s,1H),7.88(d,J＝7.3Hz,1H),7.79-7.67(m,1H),7.22(d,1H),6.57(t,J＝73.1Hz,1H),4.85(d,J＝16.6Hz,1H),4.44(t,J＝8.2Hz,1H),4.29(d,J＝16.6Hz,1H),4.08-3.94(m,J＝13.7,6.7Hz,1H),3.87(t,J＝7.9Hz,1H),2.58(s,3H),1.25(d,J＝6.1Hz,3H)。

[0412] 实施例26:(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0413] 

[0414] 类似于实施例3,使用(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2)和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为368[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.83(s,1H),7.94(d,J＝7.3Hz,1H),7.89-7.77(m,1H),7.30(t,1H),6.65(t,J＝73.1Hz,1H),4.82-4.69(m,1H),4.66(s,2H),3.80(t,J＝8.3Hz,1H),3.33(t,J＝7.7Hz,1H),2.65(s,3H),1.48(d,J＝6.2Hz,3H)。

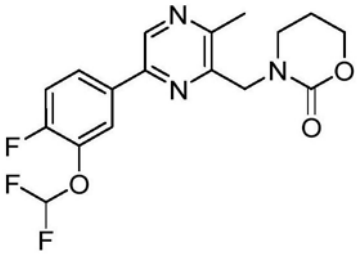
[0415] 实施例27:(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0416] 

[0417] 类似于实施例3,使用(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体3)和3-(氯甲基)-5-(3-(二

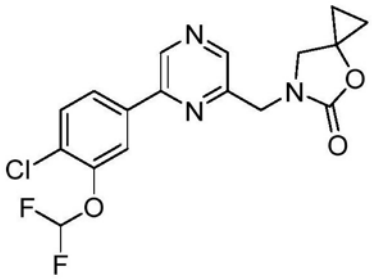
氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为368[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.80(s,1H),7.94(d,J=7.4Hz,1H),7.87-7.79(m,1H),7.33-7.27(m,1H),6.64(t,J=73.2Hz,1H),4.74(dd,J=13.9,7.0Hz,1H),4.70-4.58(m,2H),3.78(t,J=8.2Hz,1H),3.32(t,J=7.7Hz,1H),2.63(s,3H),1.47(d,J=6.2Hz,3H)。

[0418] 实施例28:3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0419] 

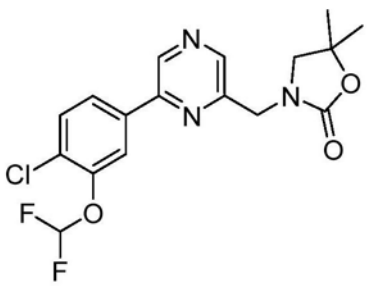
[0420] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-2-甲基吡嗪(中间体13)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s,1H),7.95(d,J=7.5Hz,1H),7.80(ddd,J=8.6,4.3,2.2Hz,1H),7.40-7.25(m,1H),6.63(t,J=73.2Hz,1H),4.72(s,2H),4.48-4.27(m,2H),3.53(t,J=6.2Hz,2H),2.62(s,3H),2.29-2.02(m,2H)。

[0421] 实施例29:5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0422] 

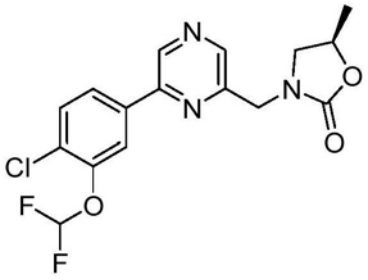
[0423] 类似于实施例3,使用2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{14}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为381.1;质荷比实测值为382[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.62(s,1H),7.98(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.72(s,2H),3.75(s,2H),1.31-1.17(m,2H),0.73(t,J=6.9Hz,2H)。

[0424] 实施例30:3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮。

[0425] 

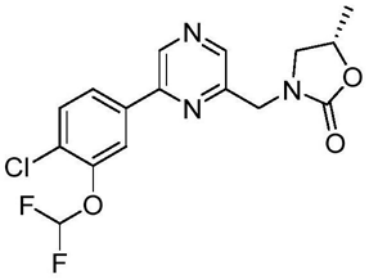
[0426] 类似于实施例3,使用5,5-二甲基噁唑烷-2-酮和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为383.1;质荷比实测值为384[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.95(s,1H),8.57(s,1H),7.96(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),6.63(t,J=73.1Hz,1H),4.67(s,2H),3.44(s,2H),1.48(s,6H)。

[0427] 实施例31:(5R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0428] 

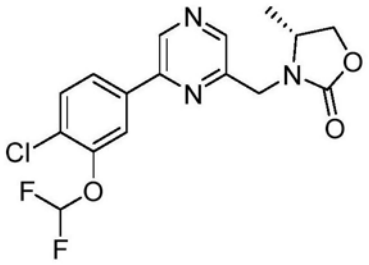
[0429] 类似于实施例3,使用(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2)和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为369.1;质荷比实测值为370[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.58(s,1H),7.97(s,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.83-4.70(m,1H),4.68(s,J=8.4Hz,2H),3.79(t,J=8.2Hz,1H),3.29(t,J=7.6Hz,1H),1.46(d,J=6.1Hz,3H)。

[0430] 实施例32:(5S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0431] 

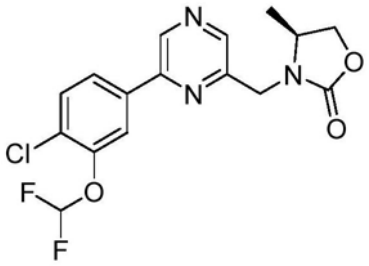
[0432] 类似于实施例3,使用(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体3)和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为369.1;质荷比实测值为370[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.58(s,1H),7.97(s,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.72(dd,J=13.9,7.0Hz,1H),4.66(s,2H),3.79(t,J=8.3Hz,1H),3.29(t,J=7.6Hz,1H),1.46(d,J=6.2Hz,3H)。

[0433] 实施例33:(4R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0434] 

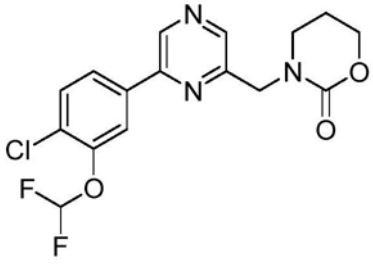
[0435] 类似于实施例3,使用(R)-4-甲基噁唑烷-2-酮和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为369.1;质荷比实测值为370[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.62(s,1H),7.98(s,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.59(d,J=8.2Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.84(d,J=16.1Hz,1H),4.57-4.39(m,2H),4.11-3.97(m,1H),3.97-3.86(m,1H),1.34(d,J=5.7Hz,3H)。

[0436] 实施例34:(4S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0437] 

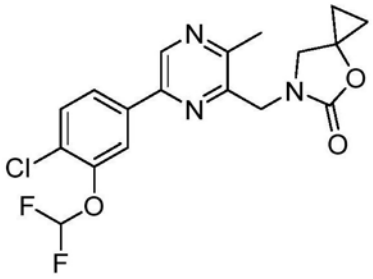
[0438] 类似于实施例3,使用(S)-4-甲基噁唑烷-2-酮和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为369.1;质荷比实测值为370[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.62(s,1H),7.98(s,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.84(d,J=16.2Hz,1H),4.55-4.32(m,2H),4.10-3.97(m,1H),3.96-3.83(m,1H),1.34(d,J=5.8Hz,3H)。

[0439] 实施例35:3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0440] 

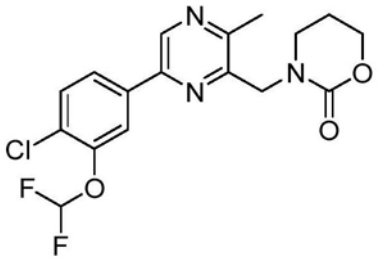
[0441] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{14}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为369.1;质荷比实测值为370[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.93(s,1H),8.62(s,1H),7.98(s,1H),7.86-7.77(m,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),6.63(t,J=73.1Hz,1H),4.74(s,2H),4.42-4.28(m,2H),3.57(t,J=6.1Hz,2H),2.21-2.04(m,2H)。

[0442] 实施例36:5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0443] 

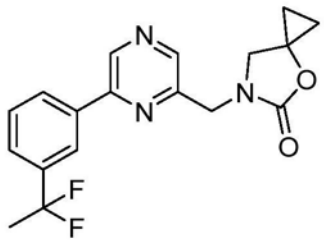
[0444] 类似于实施例3,使用5-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-(氯甲基)-2-甲基吡嗪(中间体15)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{16}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为395.1;质荷比实测值为396$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),7.96(s,1H),7.81(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),6.63(t,J=733Hz,1H),4.70(s,2H),3.78(s,2H),2.66(s,3H),1.28(t,J=7.1Hz,2H),0.75-0.69(t,2H)。

[0445] 实施例37:3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0446] 

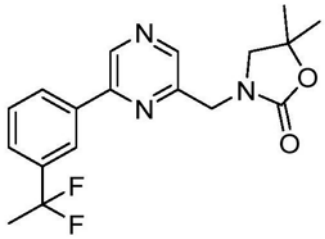
[0447] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和5-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-(氯甲基)-2-甲基吡嗪(中间体15)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为383.1;质荷比实测值为0-2064-1$[M+H]^+$。

[0448] 实施例38:5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0449] 

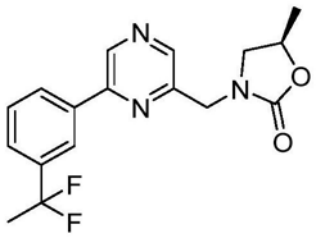
[0450] 类似于实施例3,使用2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(中间体10)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{17}F_2N_3O_2$的质量计算值为345.1;质荷比实测值为346$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.01(s,1H),8.61(s,1H),8.21(s,1H),8.08(d,J=7.2Hz,1H),7.67-7.53(m,2H),4.74(s,2H),3.78(s,2H),1.99(t,J=18.2Hz,3H),1.26(t,J=6.9Hz,2H),0.77-0.69(m,2H)。

[0451] 实施例39:3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮。

[0452] 

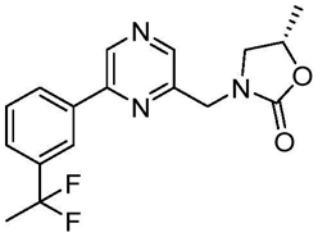
[0453] 类似于实施例3,使用5,5-二甲基噁唑烷-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(中间体10)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{19}F_2N_3O_2$的质量计算值为347.1;质荷比实测值为348$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.99(s,1H),8.56(s,1H),8.20(s,1H),8.07(d,J=6.9Hz,1H),7.59(d,J=10.9Hz,2H),4.68(s,2H),3.46(s,2H),1.99(t,J=18.2Hz,3H),1.49(s,6H)。

[0454] 实施例40:(5R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0455] 

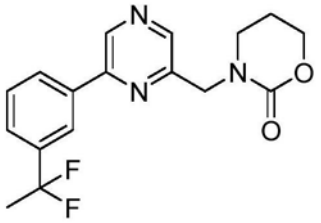
[0456] 类似于实施例3,使用(R)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体2)和2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(中间体10)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{17}F_2N_3O_2$的质量计算值为333.1;质荷比实测值为334$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),8.57(s,1H),8.19(s,1H),8.08(d,J=7.1Hz,1H),7.67-7.53(m,2H),4.79-4.69(m,1H),4.68(s,2H),3.79(t,J=8.3Hz,1H),3.31(t,J=7.6Hz,1H),1.99(t,J=18.2Hz,3H),1.47(d,J=6.2Hz,3H)。

[0457] 实施例41:(5S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0458] 

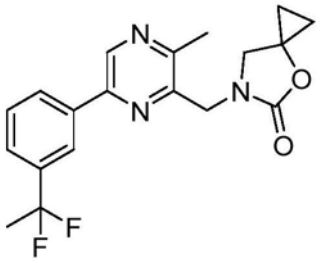
[0459] 类似于实施例3,使用(S)-5-甲基噁唑烷-2-酮(中间体3)和2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(中间体10)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{17}F_2N_3O_2$的质量计算值为333.1;质荷比实测值为334$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),8.57(s,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=6.7Hz,1H),7.67-7.51(m,2H),4.73(dd,J=12.8,5.9Hz,1H),4.68(s,2H),3.79(t,J=8.2Hz,1H),3.31(t,J=7.5Hz,1H),1.99(t,J=18.1Hz,3H),1.47(d,J=6.1Hz,3H)。

[0460] 实施例42:3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0461] 

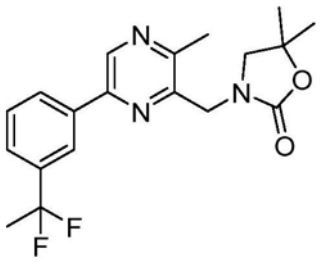
[0462] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪(中间体10)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{17}F_2N_3O_2$的质量计算值为333.1;质荷比实测值为334[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),8.64(s,1H),8.22(s,1H),8.09(d,J=7.1Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),4.78(s,2H),4.43-4.32(m,2H),3.59(t,J=6.1Hz,2H),2.21-2.09(m,2H),2.01(t,J=18.2Hz,3H)。

[0463] 实施例43:5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮。

[0464] 

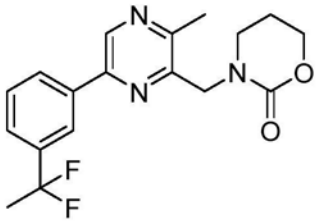
[0465] 类似于实施例3,使用3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪(中间体12)进行制备。MS(ESI):$C_{19}H_{19}F_2N_3O_2$的质量计算值为359.1;质荷比实测值为360[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)d 8.89(s,1H),8.21(s,1H),8.06(d,J=6.1Hz,1H),7.72-7.41(m,2H),4.72(s,2H),3.80(s,2H),2.67(s,3H),1.99(t,J=18.1Hz,3H),1.41-1.21(m,2H),0.79-0.70(m,2H)。

[0466] 实施例44:3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮。

[0467] 

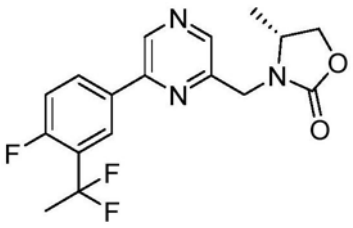
[0468] 类似于实施例3,使用5,5-二甲基噁唑烷-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪(中间体12)进行制备。MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_2N_3O_2$的质量计算值为361.2;质荷比实测值为362[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.86(s,1H),8.17(s,1H),8.03(d,J=6.2Hz,1H),7.68-7.47(m,2H),4.67(s,2H),3.48(s,2H),2.65(s,3H),1.98(t,J=18.1Hz,3H),1.50(s,6H)。

[0469] 实施例45:3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0470] 

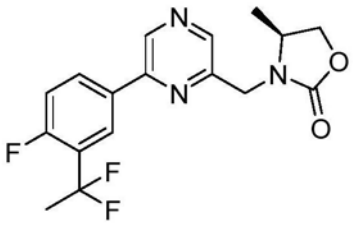
[0471] 类似于实施例3,使用1,3-噁嗪-2-酮和3-(氯甲基)-5-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-甲基吡嗪(中间体12)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{19}F_2N_3O_2$的质量计算值为347.1;质荷比实测值为348[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.20(s,1H),8.02(d,J=5.6Hz,1H),7.62-7.50(m,2H),4.74(s,2H),4.45-4.35(m,2H),3.59-3.47(m,2H),2.62(s,3H),2.23-2.10(m,2H),1.98(t,J=18.2Hz,3H)。

[0472] 实施例46:(4R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0473] 

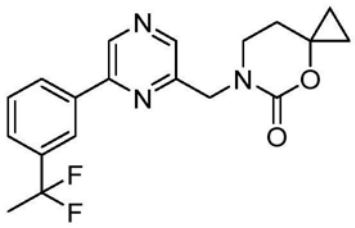
[0474] 类似于实施例3,使用(R)-4-甲基噁唑烷-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体11)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.89(s,1H),8.53(s,1H),8.17(dd,J=7.1,2.1Hz,1H),8.06-7.97(m,1H),7.26-7.17(t,1H+$CDCl_3$),4.78(d,J=16.1Hz,1H),4.46-4.34(m,2H),3.91(ddd,J=27.8,14.4,7.4Hz,2H),2.07-1.90(m,3H),1.27(d,J=6.0Hz,3H)。

[0475] 实施例47:(4S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮。

[0476] 

[0477] 类似于实施例3,使用(S)-4-甲基噁唑烷-2-酮和2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体11)进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为351.1;质荷比实测值为352[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.89(s,1H),8.53(s,1H),8.17(dd,J=7.1,2.1Hz,1H),8.06-7.97(m,1H),7.25-7.15(t,1H+$CDCl_3$),4.78(d,J=16.1Hz,1H),4.47-4.35(m,2H),3.91(ddd,J=27.8,14.4,7.4Hz,2H),2.07-1.90(m,3H),1.27(d,J=6.0Hz,3H)。

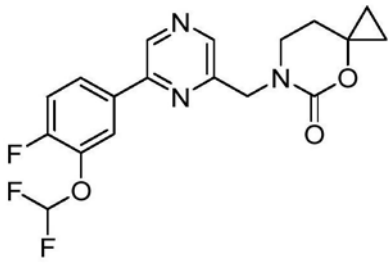
[0478] 实施例48:6-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0479] 

[0480] 步骤A:1-(2-(((6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)氨基)乙基)环丙-1-醇。在密封管中,将(6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体16)(0.2g,0.8mmol,1当量)、1-(2-氯乙基)环丙-1-醇(中间体4)(0.101mg,0.75mmol,1当量)(新鲜制备)、KI(0.131g,0.79mmol,1.05当量)、K_2CO_3(0.209g,1.51mmol,2当量)和乙腈(2mL)的混合物在85℃下加热16小时。完成后,将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到为橙色油状物的标题化合物(268mg,0.72mmol,96%)。MS(ESI):$C_{18}H_{21}F_2N_3O$的质量计算值为333.2;质荷比实测值为334$[M+H]^+$。

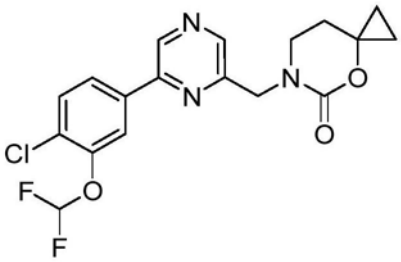
[0481] 步骤B:6-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。在圆底烧瓶中,将1-(2-(((6-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)氨基)乙基)环丙-1-醇(1当量)、CDI(1当量)和THF(5mL)的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩,并将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,AcOEt的庚烷液体,从0/100至30/70)进行纯化,得到为无色油状物的标题化合物。将此油状物溶于二噁烷中并加入0.025mL HCl(4分钟,二噁烷)。通过过滤来收集固体,用二乙醚洗涤并真空干燥,得到为HCl盐的标题化合物(14%)。MS(ESI):$C_{19}H_{19}F_2N_3O_2$的质量计算值为359.1;质荷比实测值为360$[M+H]^+$。游离碱的^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),8.63(s,1H),8.23(s,1H),8.10(d,J=6.6Hz,1H),7.68-7.54(m,2H),4.83(s,2H),3.67(t,J=5.8Hz,2H),2.09(m,2H),2.01(t,J=18.2Hz,3H),1.16(s,2H),0.70(s,2H)。

[0482] 实施例49:6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0483] 

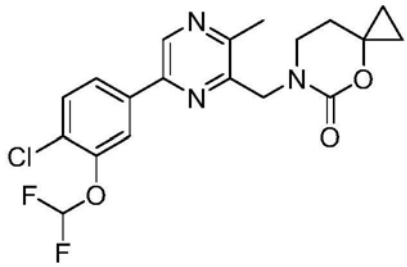
[0484] 类似于实施例48,使用(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体17)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3$的质量计算值为379.1;质荷比实测值为380$[M+H]^+$。游离碱的^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.92(s,1H),8.60(s,1H),7.99(d,J=7.0Hz,1H),7.87(d,J=2.1Hz,1H),7.31(t,J=9.3Hz,1H),6.64(t,J=73.2Hz,1H),4.78(s,2H),3.64(t,J=5.9Hz,2H),2.06(t,J=5.7Hz,2H),1.13(s,2H),0.67(s,2H)。

[0485] 实施例50:6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0486] 

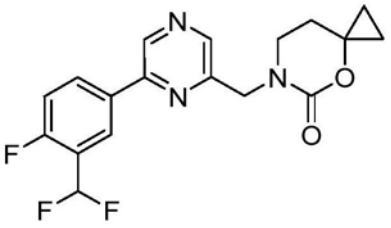
[0487] 类似于实施例48，使用(6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体18)进行制备。MS(ESI)：$C_{18}H_{16}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为395.1；质荷比实测值为396$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H)，8.64(s,1H)，8.01(s,1H)，7.86(d,J＝8.2Hz,1H)，7.61(d,J＝8.3Hz,1H)，6.66(t,J＝73.2Hz,1H)，4.81(s,2H)，3.68(t,J＝5.8Hz,2H)，2.09(t,J＝5.7Hz,2H)，1.16(s,2H)，0.70(s,2H)。

[0488] 实施例51：6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0489] 

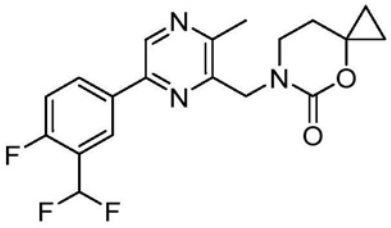
[0490] 类似于实施例48，使用(6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲胺(中间体19)进行制备。MS(ESI)：$C_{19}H_{18}ClF_2N_3O_3$的质量计算值为409.1；质荷比实测值为0-2069-1$[M+H]^+$。

[0491] 实施例52：6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0492] 

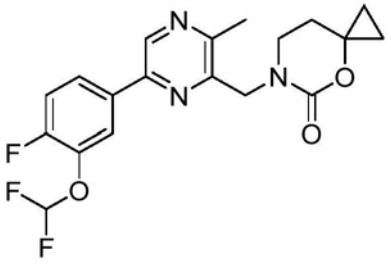
[0493] 类似于实施例48，使用(6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲胺(中间体20)进行制备。MS(ESI)：$C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$的质量计算值为363.1；质荷比实测值为364$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H)，8.54(s,1H)，8.24(d,J＝5.2Hz,1H)，8.08(s,1H)，7.32-7.27(m,1H)，6.90(t,J＝54.8Hz,1H)，4.72(s,2H)，3.58(t,J＝5.7Hz,2H)，2.00(t,J＝5.6Hz,2H)，1.07(s,2H)，0.61(s,2H)。

[0494] 实施例53：6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0495] 

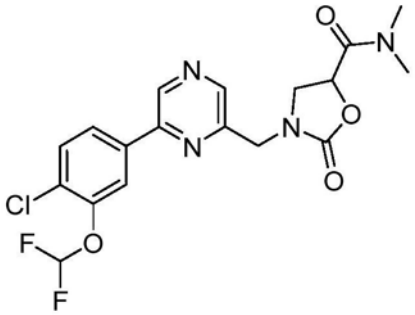
[0496] 类似于实施例48，使用(6-(3-(二氟甲基)-4-氟-苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲胺(中间体21)进行制备。MS(ESI)：$C_{19}H_{18}F_3N_3O_2$的质量计算值为377.1；质荷比实测值为378[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.81(s,1H)，8.27(d,J＝5.8Hz,1H)，8.16-8.05(m,1H)，7.32-7.21(m,1H+$CDCl_3$)，6.97(t,J＝54.9Hz,1H)，4.78(s,2H)，3.62(t,J＝6.1Hz,2H)，2.63(s,3H)，2.10(t,J＝6.1Hz,2H)，1.15(t,J＝6.5Hz,2H)，0.69(q,J＝6.2Hz,2H)。

[0497] 实施例54：6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮。

[0498] 

[0499] 类似于实施例48，使用(6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-3-甲基吡嗪-2-基)甲胺(中间体22)进行制备。MS(ESI)：$C_{19}H_{18}F_3N_3O_3$的质量计算值为393.1；质荷比实测值为394[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(s,1H)，7.96(dd,J＝7.5,2.0Hz,1H)，7.84(ddd,J＝8.6,4.4,2.2Hz,1H)，7.32-7.26(m,1H)，6.63(t,J＝73.3Hz,1H)，4.77(s,2H)，3.61(t,J＝6.1Hz,2H)，2.62(s,3H)，2.09(t,J＝6.1Hz,2H)，1.15(t,J＝6.5Hz,2H)，0.69(q,J＝6.1Hz,2H)。

[0500] 实施例55：(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0501] 

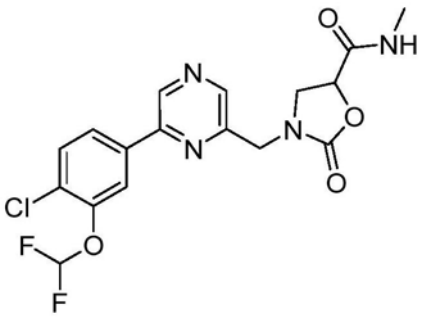
[0502] 步骤A：3-((6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸苄酯。类似于实施例3，使用(R/S)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸苄酯(中间体5)和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。

[0503] 步骤B：3-((6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸。在配有冷凝器的圆底烧瓶中，将LiOH(0.154g,3.7mmol,2当量)的水溶液(15mL)加入3-(6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸苄酯(0.9g,

1.8mmol,1当量)的MeOH溶液(30mL)中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将粗反应混合物用水和AcOEt稀释。弃去有机层,并用几滴10%HCl溶液将水层酸化至约pH 2。然后,用AcOEt进行萃取,分离有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(500mg,1.25mmol,68%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{16}H_{12}ClF_2N_3O_5$的质量计算值为399.0;质荷比实测值为400$[M+H]^+$。

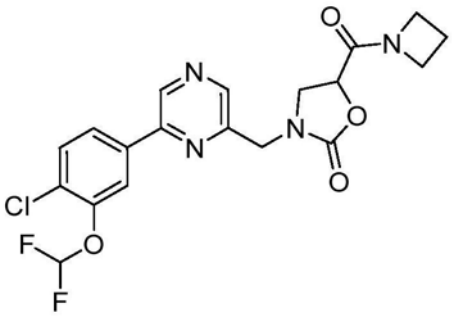
[0504] 步骤C:(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。在圆底烧瓶中,在室温下将草酰氯(44.03μL,0.52mmol,2当量)滴加到3-((6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸(104mg,0.26mmol,1当量)、DMF(0.437μL,0.006mmol,0.02当量)和DCM(1.5mL)的混合物中,并将混合物在室温下搅拌2小时。然后滴加二甲胺(1.3mL,2.6mmol,2.0M溶于THF中,10当量),并将反应混合物在室温下再搅拌2小时。完成后,将反应混合物浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(9:1)在DCM中的梯度为0/100至10/90)进行纯化,得到标题化合物(40mg,0.09mmol,35%)。MS(ESI):$C_{18}H_{17}ClF_2N_4O_4$的质量计算值为426.1;质荷比实测值为427$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.58(s,1H),8.00(s,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),6.74(t,J=73.2Hz,1H),5.27-5.10(m,1H),4.69(s,2H),4.50-4.36(m,1H),3.76(t,J=8.7Hz,1H),3.18(s,3H),3.01(s,3H)。

[0505] 实施例56:(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0506] 

[0507] 类似于实施例55,在步骤C中使用甲胺进行制备。MS(ESI):C17H15ClF2N4O4的质量计算值为412.1;质荷比实测值为413[M+H]+。1H NMR(300MHz,CDCl3)δ8.97(s,1H),8.55(s,1H),7.93(s,1H),7.80(s,1H),7.60(d,J=6.8Hz,1H),6.68(t,J=73.0Hz,1H),6.58(s,1H),4.90(s,1H),4.66(s,2H),4.01(s,1H),3.91(s,1H),2.85(s,3H)。

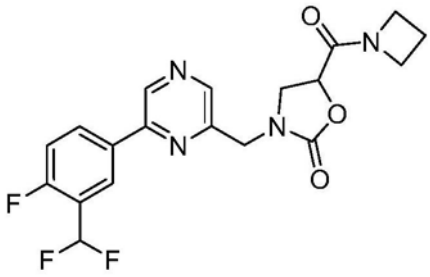
[0508] 实施例57:5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[0509] 

[0510] 类似于实施例55,在步骤C中使用氮杂环丁烷进行制备。MS(ESI):$C_{19}H_{17}ClF_2N_4O_4$的

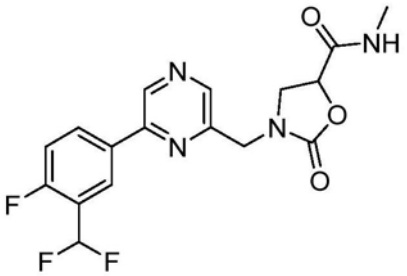
质量计算值为438.1;质荷比实测值为439[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.56(s,1H),7.96(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=8.1Hz,1H),6.72(t,J=73.2Hz,1H),4.95(s,1H),4.67(s,2H),4.65-4.35(m,2H),4.10(s,3H),3.85(s,1H),2.33(s,2H)。

[0511] 实施例58:(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[0512] 

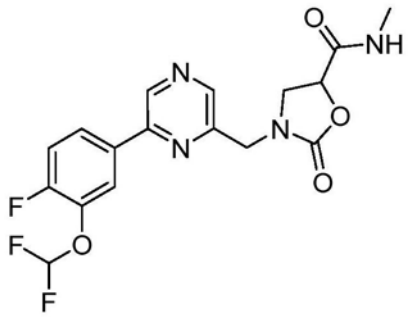
[0513] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7)并且在步骤C中使用氮杂环丁烷进行制备。MS(ESI):$C_{19}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算值为406.1;质荷比实测值为407[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),8.57(s,1H),8.27(d,J=5.9Hz,1H),8.15(m,1H),7.31(t,J=9.2Hz,1H),6.98(t,J=54.8Hz,1H),4.96(dd,J=9.4,5.6Hz,1H),4.67(s,2H),4.58-4.35(m,2H),4.22-3.97(m,3H),3.85(t,J=9.2Hz,1H),2.44-2.25(m,2H)。

[0514] 实施例59:(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0515] 

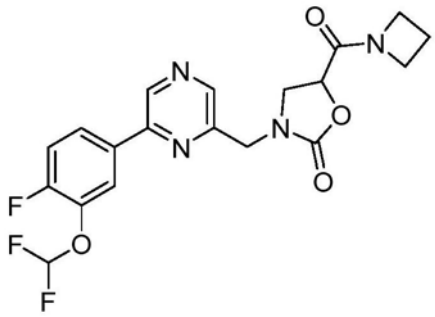
[0516] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7)并且在步骤C中使用甲胺进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{15}F_3N_4O_3$的质量计算值为380.1;质荷比实测值为380[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),8.54(s,1H),8.25(d,J=5.9Hz,1H),8.14(dd,J=7.4,4.0Hz,1H),7.31(t,J=9.3Hz,1H),6.98(t,J=54.8Hz,1H),6.63(s,1H),4.91(dd,J=9.7,5.5Hz,1H),4.66(s,2H),4.00(t,J=9.4Hz,1H),3.89(dd,J=9.1,5.6Hz,1H),2.85(d,J=4.9Hz,3H)。

[0517] 实施例60:(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0518] 

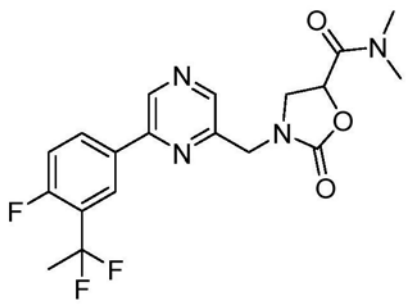
[0519] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)并且在步骤C中使用甲胺进行制备。MS(ESI):$C_{17}H_{15}F_3N_4O_4$的质量计算值为396.1;质荷比实测值为397[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.55(s,1H),7.96(d,J=6.9Hz,1H),7.87(s,1H),7.35(t,J=9.2Hz,1H),6.69(t,J=72,6.70Hz,1H),6.63(s,1H),4.93(dd,J=9.2,5.3Hz,1H),4.68(s,2H),4.03(t,J=9.3Hz,1H),3.92(dd,J=8.5,5.6Hz,1H),2.87(d,J=4.5Hz,3H)。

[0520] 实施例61:(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[0521] 

[0522] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)并且在步骤C中使用氮杂环丁烷进行制备。MS(ESI):$C_{19}H_{17}F_3N_4O_4$的质量计算值为422.1;质荷比实测值为423[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H),8.55(s,1H),7.97(d,J=6.6Hz,1H),7.85(bs,1H),7.33(t,J=9.3Hz,1H),6.70(t,J=73.2Hz,1H),4.94(m,J=5.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.58-4.35(m,2H),4.09(m,J=7.7Hz,3H),3.85(t,J=8.9Hz,1H),2.34(m,J=7.1Hz,2H)。

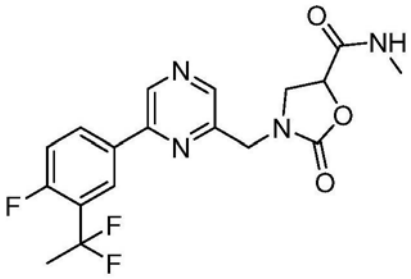
[0523] 实施例62:(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0524] 

[0525] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体11)进行制备。MS(ESI):$C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$的质量计算值为408.1;质荷比实测值为

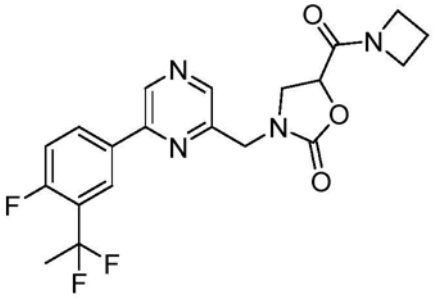
409[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.58(s,1H),8.23(dd,J＝7.1,2.0Hz,1H),8.15-8.07(m,1H),7.32-7.23(m,1H+$CDCl_3$),5.17(dd,J＝8.9,6.1Hz,1H),4.69(q,J＝16.2Hz,2H),4.36(dd,J＝8.7,6.1Hz,1H),3.77(t,J＝8.8Hz,1H),3.17(s,3H),3.00(s,J＝4.4Hz,3H),2.06(dd,J＝18.9,18.3Hz,3H)。

[0526] 实施例63:(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0527] 

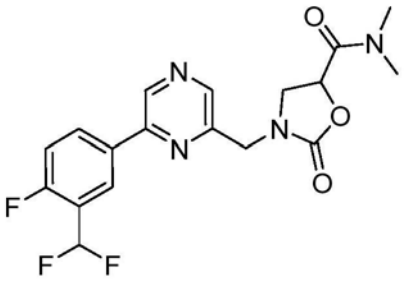
[0528] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体11)并且在步骤C中使用甲胺进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算值为394.1;质荷比实测值为395[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),8.55(s,1H),8.23(dd,J＝7.0,2.0Hz,1H),8.15-8.04(m,1H),7.36-7.26(t,1H+$CDCl_3$),6.64(s,1H),4.93(dd,J＝9.7,5.6Hz,1H),4.68(s,2H),4.03(t,J＝9.4Hz,1H),3.88(dd,J＝9.1,5.6Hz,1H),2.87(d,J＝4.9Hz,3H),2.08(t,J＝18.7Hz,3H)。

[0529] 实施例64:(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[0530] 

[0531] 类似于实施例55,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体11)并且在步骤C中使用氮杂环丁烷进行制备。MS(ESI):$C_{20}H_{19}F_3N_4O_3$的质量计算值为420.1;质荷比实测值为421[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.55(s,1H),8.21(dd,J＝7.1,2.0Hz,1H),8.15-8.06(m,1H),7.33-7.24(m,1H+$CDCl_3$),4.95(dd,J＝9.4,5.6Hz,1H),4.73-4.60(m,2H),4.57-4.37(m,2H),4.07(dt,J＝8.9,6.5Hz,3H),3.86(t,J＝9.2Hz,1H),2.40-2.26(m,2H),2.06(t,J＝18.6Hz,3H)。

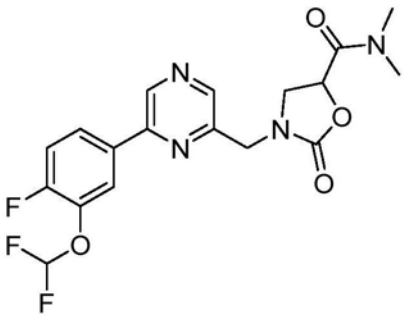
[0532] 实施例65:(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0533] 

[0534] 步骤A:3-((6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸。类似于实施例55(步骤A和B),使用(R/S)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸苄酯(中间体5)和2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体7)进行制备。MS(ESI):$C_{16}H_{12}F_3N_3O_4$的质量计算值为367.1;质荷比实测值为368$[M+H]^+$。

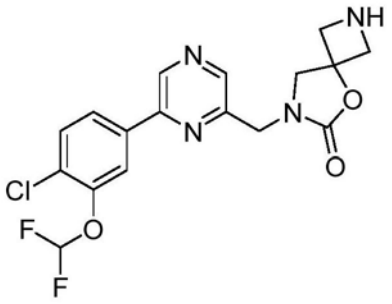
[0535] 步骤B:(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。向3-((6-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸(80mg,0.2mmol,1当量)的DMF溶液(1mL)中加入HATU(124mg,0.3mmol,1.5当量)、DIPEA(151μL,0.87mmol,4当量)和二甲胺(218μL,0.43mmol,2.0M于THF中,2当量),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物分配到饱和$NaHCO_3$水溶液和AcOEt。分离有机层,并用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,DCM/MeOH(9:1)在DCM中的梯度为0%至19%)进行纯化。通过反相色谱法(方法E)进一步纯化该物质,得到标题化合物(27mg,0.07mmol,31%)。MS(ESI):$C_{18}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算值为394.1;质荷比实测值为395$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),8.59(s,1H),8.29(s,1H),8.17(s,1H),7.36-7.20(m,1H),6.98(t,J=54.8Hz,1H),5.24-5.10(m,1H),4.69(s,2H),4.46-4.32(m,1H),3.76(t,J=8.7Hz,1H),3.18(s,3H),3.01(s,3H)。

[0536] 实施例66:(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺。

[0537] 

[0538] 类似于实施例65,在步骤A中使用2-(氯甲基)-6-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡嗪(中间体8)进行制备。MS(ESI):$C_{18}H_{17}F_3N_4O_4$的质量计算值为410.1;质荷比实测值为411$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H),8.57(s,1H),8.00(d,J=6.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.32(d,J=9.3Hz,1H),6.72(t,J=73.4Hz,1H),5.21-5.11(m,1H),4.68(s,2H),4.47-4.35(m,1H),3.76(t,J=8.7Hz,1H),3.17(s,3H),3.01(s,3H)。

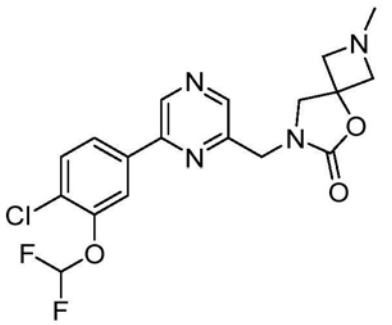
[0539] 实施例67:6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮。

[0540] 

[0541] 步骤A:7-((6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯。类似于实施例3,使用6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯(中间体6)和2-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(氯甲基)吡嗪(中间体9)进行制备。MS(ESI):$C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_5$的质量计算值为496.1;质荷比实测值为497[M+H]$^+$。

[0542] 步骤B:6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮。在0℃下,将三氟乙酸(0.296mL,3.8mmol,20当量)分批加入7-((6-(4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-6-氧代-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯(120mg,0.19mmol,1当量)的DCM溶液(1mL)中,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将DCM和饱和Na_2CO_3水溶液加入反应混合物中,并搅拌该两相混合物。将有机层分离,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(10:1)在DCM中的梯度为0/100至30/70)进行纯化,得到标题化合物(19mg,0.04mmol,23%)。MS(ESI):$C_{17}H_{15}ClF_2N_4O_3$的质量计算值为396.1;质荷比实测值为397[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.87(s,1H),8.46(s,1H),7.85(s,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.50(d,J=8.3Hz,1H),6.55(t,J=73.1Hz,1H),4.57(s,2H),4.04(d,J=8.9Hz,2H),3.85(s,2H),3.51(d,J=8.9Hz,2H),3.39(s,2H)。

[0543] 实施例68:6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-2-甲基-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮。

[0544] 

[0545] 在0℃下,向6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮(实施例67)(145mg,0.37mmol,1当量)的DMF溶液(3mL)中加入氢化钠(15mg,0.4mmol,矿物油中的60%分散体,1.1当量),并将反应混合物搅拌30分钟。然后在0℃下滴加碘甲烷(0.02mL,0.4mmol,1.1当量),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。滴加饱和$NaHCO_3$水溶液,并将反应物用AcOEt稀释。用AcOEt进一步萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并真空除去溶剂,得到白色固体。将该粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,DCM的MeOH溶液(9:1))进行纯化,得到标题化合物(27mg,0.062mmol,17%)。MS(ESI):

$C_{18}H_{17}ClF_2N_4O_3$的质量计算值为410.1;质荷比实测值为411[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ 8.96(s,1H),8.55(s,1H),7.94(s,1H),7.82(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),6.64(t,J=73.1Hz,1H),4.66(s,2H),3.91(s,2H),3.51(dd,J=8.3,6.4Hz,2H),3.39(dd,J=7.1,2.0Hz,2H),2.38(s,3H)。

[0546] 5.3.生物测定:式(I)化合物对在哺乳动物细胞中表达的克隆的人GluN1/GluN2B离子通道的影响

[0547] 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加入异源表达人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。

[0548] 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加入到细胞中并持续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。使用对应于约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信号窗口以及用以检测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(10μM)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。

[0549] 对实施例1至68的化合物执行的测定的结果示于表4中。

[0550]

表 4

实施例编号	化合物名称	GluN2B IC_{50} (nM)标准测定
1	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;	195
2	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;	73
3	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	13
4	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;	1360
5	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	29
6	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	60
7	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	288
8	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	872
9	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	65
10	5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	37
11	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	192
12	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	605
13	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	45
14	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	50
15	3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	65
16	5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	19
17	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;	1140
18	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	44
19	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	291

表 4

实施例编号	化合物名称	GluN2B IC_{50} (nM)标准测定
20	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	29
21	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	20
22	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	17
23	5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	66
24	(4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	78
25	(4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	388
26	(5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	52
27	(5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	48
28	3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	39
29	5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	19
30	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;	669
31	(5R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	20
32	(5S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	20
33	(4R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	21
34	(4S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	86
35	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	13
36	5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	113
37	3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	18
38	5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	17
39	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;	4510

[0551]

表 4

实施例编号	化合物名称	GluN2B IC_{50} (nM)标准测定
40	(5R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	39
41	(5S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮;	167
42	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	105
43	5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮;	203
44	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮;	>3000
45	3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;	127
46	(4R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	166
47	(4S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮;	624
48	6-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	124
[0552] 49	6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	48
50	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	49
51	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	未测试
52	6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	61
53	6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	102
54	6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮;	74
55	(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	1392
56	(R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	2050
57	5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;	2000
58	(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;	>3000
59	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	>3000

[0553]

表 4

实施例编号	化合物名称	GluN2B IC_{50} (nM)标准测定
60	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	5390
61	(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;	5740
62	(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	3680
63	(R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	>3000
64	(R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮;	>3000
65	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	>3000
66	(R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺;	141
67	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮; 以及	530
68	6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-2-甲基-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮。	599

[0554] 5.4.肝脏微粒体稳定性测定(萃取比率)

[0555] 微粒体稳定性研究(参见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 Robotic Liquid Handling WorkStation(Beckman Coulter,Brea,CA)上进行,该工作站由96通道移液管头、12位置工作站平台和平板温育器组成。将测试化合物(1μM)掺入由100mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)、3mM $MgCl_2$和0.5mg/mL来自小鼠、大鼠和人的肝微粒体(BD Gentest)组成的反应混合物中。使反应达到37℃,并通过添加NADPH至1mM的最终浓度来引发反应。在平板平台上混合后,于0分钟、5分钟、10分钟、20分钟、40分钟和60分钟时,从反应板上切下50μL等分试样,并用掺杂有500μg/nL内标物苯妥英的四体积的乙腈进行淬灭。将经淬灭的板在4℃下以5700rpm离心10分钟,并在LC/MS/MS分析之前将上清液在水中以1:3稀释。通过剩余化合物百分比随时间推移的ln绘图来导出化合物半衰期以确定固有清除率。使用来自充分搅拌模型(Current Drug Metabolism,2008,9,940-951)的公式,由固有清除率值导出所预测的肝清除率,该模型中没有进行血浆蛋白结合校正并且假定血液与血浆的浓度比为一。萃取比率(ER)通过将所预测的肝清除率除以物种血流量(Q)来计算,其中对于小鼠、大鼠和人而言,Q分别为90mL/min/kg、55mL/min/kg和21.7mL/min/kg。

[0556] 对实施例的若干化合物执行的测定的结果示于表5中。

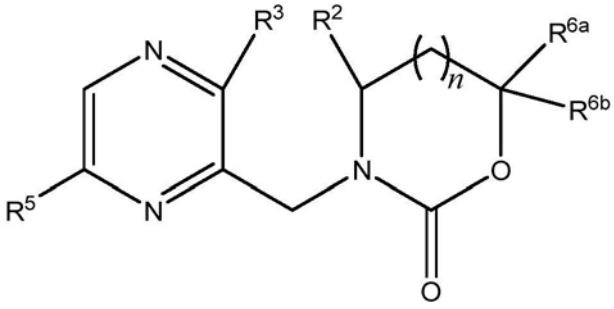
[0557]

表5	
实施例编号	在1μM下的萃取比率
3	0.05
8	0.06
11	0.18
15	0.06
59	0.18

[0558] 6.具体实施方案

[0559] 本公开通过以下具体实施方案来举例说明。

[0560] 1.一种式(I)的化合物：

[0561] 

(I)

[0562] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中：

[0563] n为0或1；

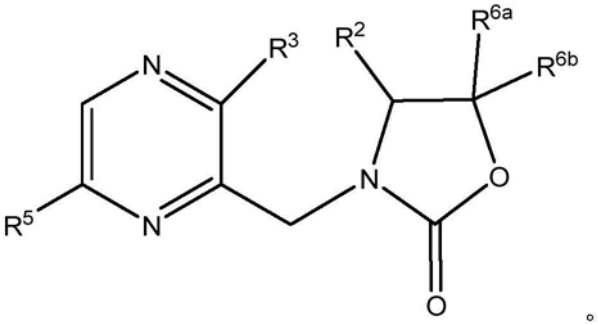
[0564] R^2为H或烷基；

[0565] R^3为H或烷基；

[0566] R^5为任选地被一个或两个取代基取代的芳基，所述取代基中的每一者独立地为卤素、卤代烷基或O-卤代烷基；并且

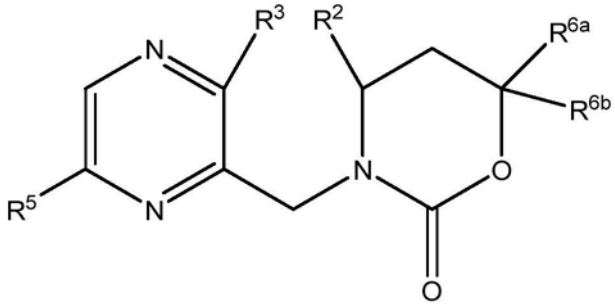
[0567] R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和杂环烷基、$-NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$取代的烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)环烷基环或(ii)任选地被烷基取代的杂环烷基环。

[0568] 2.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、同位素变体或N-氧化物，所述化合物具有式(Ia)的结构：

[0569] 

(Ia)。

[0570] 3.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、同位素变体或N-氧化物，所述化合物具有式(Ib)的结构：

[0571] 

(Ib)

[0572] 4.根据实施方案1至3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,其中R^2为H。

[0573] 5.根据实施方案1至3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,其中R^2为烷基。

[0574] 6.根据实施方案1至3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,其中R^2为C_1-C_6烷基。

[0575] 7.根据实施方案1至3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,其中R^2为C_1-C_3烷基。

[0576] 8.根据实施方案1至3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,其中R^2为-CH_3。

[0577] 9.根据实施方案5至8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,其中R^2所连接的碳处的立体化学为(R)。

[0578] 10.根据实施方案5至8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,其中R^2所连接的碳处的立体化学为(S)。

[0579] 11.根据实施方案1至10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,其中R^3为H或C_1-C_6烷基。

[0580] 12.根据实施方案1至10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,其中R^3为H或C_1-C_3烷基。

[0581] 13.根据实施方案1至10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,其中R^3为H。

[0582] 14.根据实施方案1至10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,其中R^3为烷基。

[0583] 15.根据实施方案14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,其中R^3为C_1-C_6烷基。

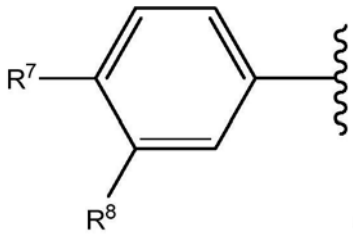
[0584] 16.根据实施方案15所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,其中R^3为C_1-C_3烷基。

[0585] 17.根据实施方案16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,其中R^3为C_1-C_2烷基。

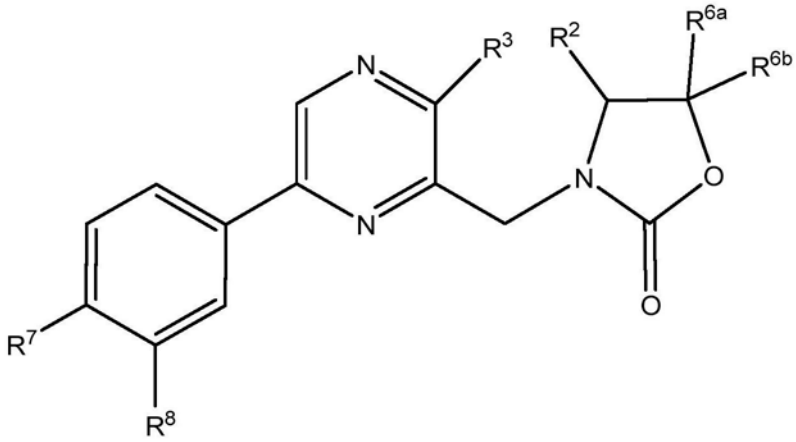
[0586] 18.根据实施方案17所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,其中R^3为-CH_3。

[0587] 19.根据实施方案1至18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，其中R^5为

[0588]  其中R^7为H或卤素，并且R^8为卤代烷基或O-卤代烷基。

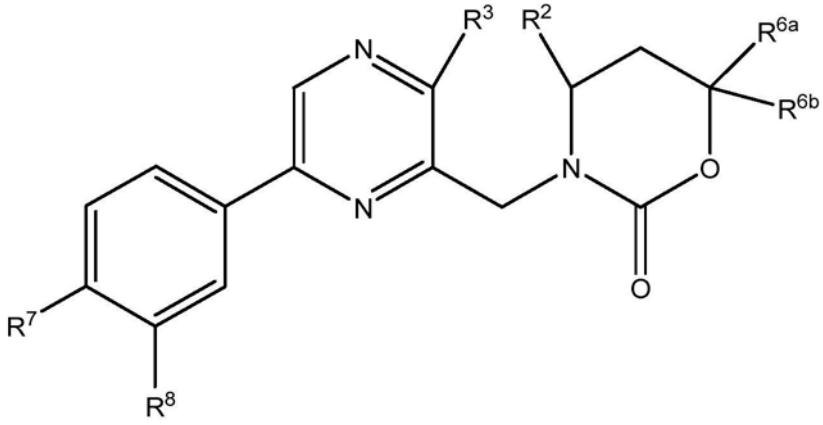
[0589] 20.根据实施方案2所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，所述化合物具有式(Ic)的结构：

[0590] 

(Ic)

[0591] 其中R^7为H或卤素，并且R^8为卤代烷基或O-卤代烷基。

[0592] 21.根据实施方案3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，所述化合物具有式(Id)的结构：

[0593] 

[0594] (Id)

[0595] 其中R^7为H或卤素，并且R^8为卤代烷基或O-卤代烷基。

[0596] 22.根据实施方案19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，其中R^7为H或卤素，并且R^8为C_1-C_6卤代烷基或O-C_1-C_6卤代烷基。

[0597] 23.根据实施方案19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，其中R^7为H或卤素，并且R^8为C_1-C_3卤代烷基或O-C_1-C_3卤代烷基。

[0598] 24.根据实施方案19至23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，其中R^7为H。

[0599] 25.根据实施方案19至23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，其中R^7为卤素。

[0600] 26.根据实施方案25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，其中R^7为F或Cl。

[0601] 27.根据实施方案26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，其中R^7为F。

[0602] 28.根据实施方案26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，其中R^7为Cl。

[0603] 29.根据实施方案19至28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，其中R^8为卤代烷基。

[0604] 30.根据实施方案29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，其中R^8为C_1-C_6卤代烷基。

[0605] 31.根据实施方案30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，其中R^8为C_1-C_3卤代烷基。

[0606] 32.根据实施方案31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，其中R^8为C_1-C_2卤代烷基。

[0607] 33.根据实施方案32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，其中R^8为$-CHF_2$。

[0608] 34.根据实施方案32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，其中R^8为$-CF_2CH_3$。

[0609] 35.根据实施方案19至28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，其中R^8为O-卤代烷基。

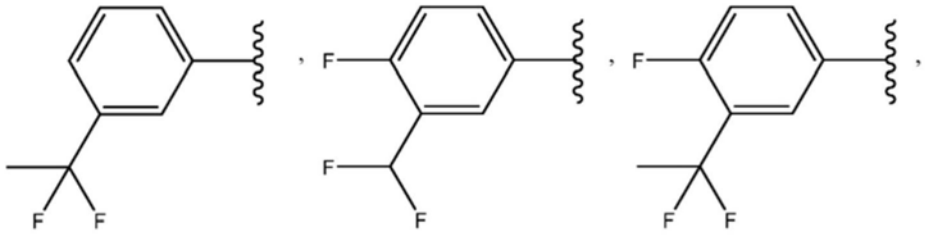
[0610] 36.根据实施方案35所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^8为O-C_1-C_6卤代烷基。

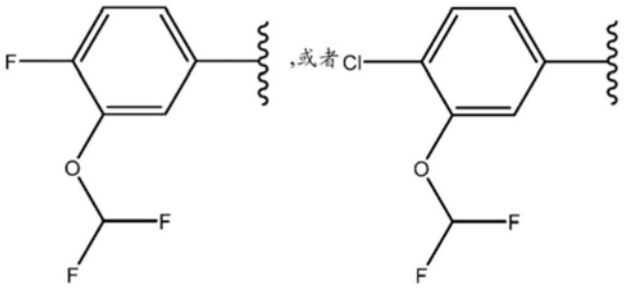
[0611] 37.根据实施方案36所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^8为O-C_1-C_3卤代烷基。

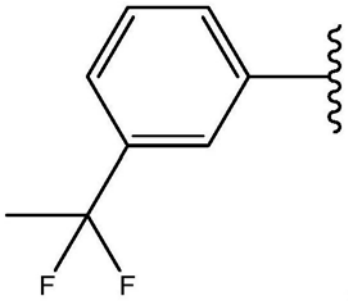
[0612] 38.根据实施方案37所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^7为O-C_1-C2卤代烷基。

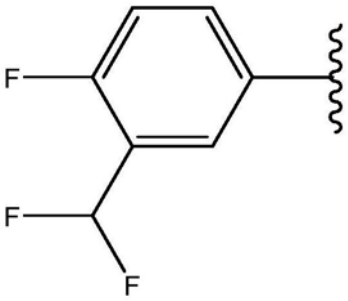
[0613] 39.根据实施方案38所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^7为$-OCHF_2$。

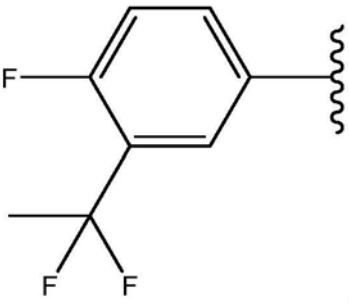
[0614] 40.根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^5为：



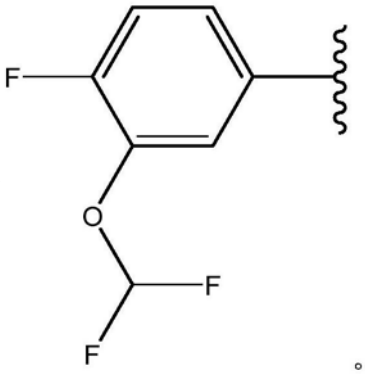
[0615] 

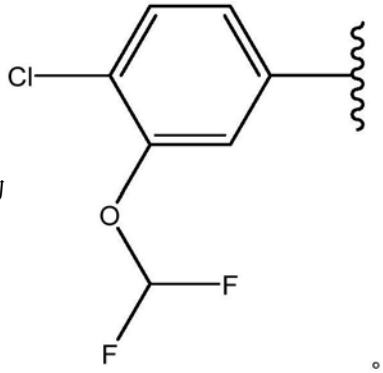
[0616] 41.根据实施方案40所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,其中R^5为 

[0617] 42.根据实施方案40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,其中R^5为 

[0618] 43.根据实施方案40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,其中R^5为 

[0619] 44.根据实施方案40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，其中R^5为  。

[0620] 45.根据实施方案40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，其中R^5为  。

46.根据实施方案1至45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，其中R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_6烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0621] 47.根据实施方案1至45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，其中R^{6a}和R^{6b}各自彼此独立地为H或任选地被(=O)和4至3元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_3烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0622] 48.根据实施方案1至45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，其中R^{6a}和R^{6b}均为H。

[0623] 49.根据实施方案1至45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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为任选地被(=O)和杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)环烷基环或(ii)任选地被烷基取代的杂环烷基环。

[0624] 50.根据实施方案49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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_6烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0625] 51.根据实施方案49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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为任选地被(=O)和4至3元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_6烷基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成(i)C_3-C_6环烷基环或(ii)任选地被C_1-C_3烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

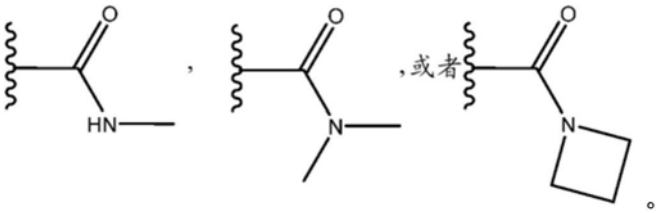
[0626] 52.根据实施方案51所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为任选地被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_3烷基。

[0627] 53.根据实施方案52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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为C_1-C_3烷基。

[0628] 54.根据实施方案53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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为-CH_3。

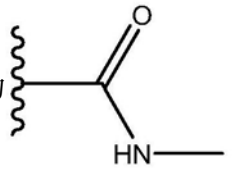
[0629] 55.根据实施方案51所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为被(=O)和4元至6元杂环烷基、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_3烷基。

[0630] 56.根据实施方案55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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为



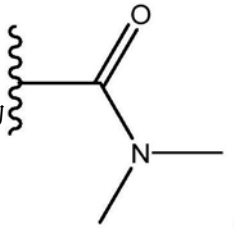
。

[0631] 57.根据实施方案56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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为



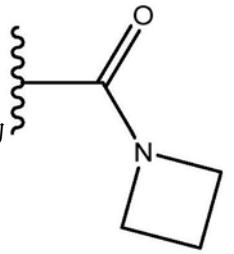
。

[0632] 58.根据实施方案56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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为



。

[0633] 59.根据实施方案56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，其中R^{6a}和R^{6b}中的一者为H，并且另一者为



。

[0634] 60.根据实施方案49至59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，其中R^{6a}和R^{6b}所连接的碳处的立体化学为(R)。

[0635] 61.根据实施方案49至59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，其中R^{6a}和R^{6b}所连接的碳处的立体化学为(S)。

[0636] 62.根据实施方案1至45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，其中R^{6a}和R^{6b}均为烷基。

[0637] 63.根据实施方案62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，其中R^{6a}和R^{6b}均为C_1-C_6烷基。

[0638] 64.根据实施方案63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，其中R^{6a}和R^{6b}均为C_1-C_2烷基。

[0639] 65.根据实施方案64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，其中R^{6a}和R^{6b}均为-CH_3。

[0640] 66.根据实施方案1至45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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环或任选地被烷基取代的杂环烷基环。

[0641] 67.根据实施方案66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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基环任选地被C_1-C_6烷基取代的或4元至6元杂环烷基环。

[0642] 68.根据实施方案66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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环。

[0643] 69.根据实施方案68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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基环。

[0644] 70.根据实施方案69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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

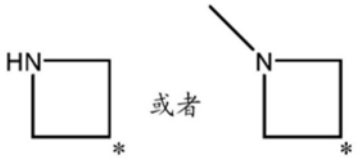
[0645] 71.根据实施方案66所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被烷基取代的杂环烷基环。

[0646] 72.根据实施方案71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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被C_1-C_6烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0647] 73.根据实施方案72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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被C_1-C_3烷基取代的4元至6元杂环烷基环。

[0648] 74.根据实施方案73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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起形成任选地被C_1-C_3烷基取代的氮杂环丁烷环。

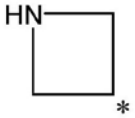
[0649] 75.根据实施方案74所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起为：

[0650] 

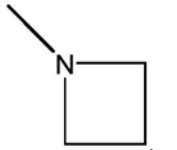
，

[0651] 其中*表示环与分子的其余部分的连接点。

[0652] 76.根据实施方案75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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起为：

[0653] 

[0654] 77.根据实施方案75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，其中R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的碳原子一起为：

[0655] 

[0656] 78.一种化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物，其中所述化合物为：

[0657] 3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮；

[0658] 3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮；

[0659] 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0660] 3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

[0661] (5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0662] (5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0663] (4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0664] (4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0665] 3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0666] 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0667] (4R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0668] (4S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0669] (5R)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0670] (5S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0671] 3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0672] 5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0673] 3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

[0674] (4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0675] (4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0676] (5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0677] (5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0678] 3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0679] 5-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0680] (4R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0681] (4S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0682] (5R)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0683] (5S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0684] 3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0685] 5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0686] 3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

[0687] (5R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0688] (5S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0689] (4R)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0690] (4S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0691] 3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0692] 5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0693] 3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0694] 5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0695] 3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

[0696] (5R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0697] (5S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-5-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0698] 3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0699] 5-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0700] 3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；

[0701] 3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0702] (4R)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0703] (4S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-4-甲基-噁唑烷-2-酮；

[0704] 6-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0705] 6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0706] 6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0707] 6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0708] 6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0709] 6-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0710] 6-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-7-酮；

[0711] (R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0712] (R/S)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0713] 5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮；

[0714] (R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]

甲基]噁唑烷-2-酮；

[0715] (R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0716] (R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0717] (R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮；

[0718] (R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0719] (R/S)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N-甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0720] (R/S)-5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3-[[6-[3-(1,1-二氟乙基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]噁唑烷-2-酮；

[0721] (R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0722] (R/S)-3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-N,N-二甲基-2-氧代-噁唑烷-5-酰胺；

[0723] 6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮;或者

[0724] 6-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-2-甲基-8-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮。

[0725] 79.一种化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、同位素变体或N-氧化物,其中所述化合物为：

[0726] 5-[[6-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0727] 3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮；

[0728] 5-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-7-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚-6-酮；

[0729] 3-[[6-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮;或者

[0730] 3-[[6-[3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基]甲基]-1,3-噁嗪-2-酮。

[0731] 80.根据实施方案1至79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。

[0732] 81.根据实施方案1至79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。

[0733] 82.根据实施方案1至79中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0734] 83.根据实施方案1至79中任一项所述的化合物。

[0735] 84.一种根据实施方案1至79中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

[0736] 85.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至79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。

[0737] 86.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至79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。

[0738] 87.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至79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。

[0739] 88.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至79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。

[0740] 89.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至79中任一项所述的化合物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0741] 90.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1至79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。

[0742] 91.一种单位剂型,所述单位剂型包含治疗有效量的根据实施方案85至90中任一项所述的药物组合物。

[0743] 92.一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法,所述方法包括向受检者施用治疗有效量的根据实施方案1至79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。

[0744] 93.一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法,所述方法包括向受检者施用治疗有效量的根据实施方案1至79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。

[0745] 94.一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法,所述方法包括向受检者施用治疗有效量的根据实施方案1至79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。

[0746] 95.一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法,所述方法包括向受检者施用治疗有效量的根据实施方案1至79中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0747] 96.一种治疗患有或确诊有GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症的受检者的方法,所述方法包括向受检者施用治疗有效量的根据实施方案85至90中任一项所述的药物组合物或根据实施方案91所述的单位剂型。

[0748] 97.根据实施方案92至96中任一项所述的方法,其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、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、心境障碍、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、强迫性障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)或成瘾性疾病。

[0749] 98.根据实施方案97所述的方法,其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症包括双相性精神障碍、心境障碍、难治性抑郁症、重度抑郁症或癫痫。

[0750] 99.根据实施方案98所述的方法,其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医

学病症包括双相性精神障碍。

[0751] 100.根据实施方案98所述的方法，其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症包括心境障碍。

[0752] 101.根据实施方案98所述的方法，其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症包括难治性抑郁症。

[0753] 102.根据实施方案98所述的方法，其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症包括重度抑郁症。

[0754] 103.根据实施方案98所述的方法，其中所述GluN2B受体活性介导的疾病、障碍或医学病症包括癫痫。

[0755] 7.参考文献引用

[0756] 本专利申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和其它文献据此全文以引用方式并入以用于所有目的，其程度如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其它文献被单独地指出以引用方式并入以用于所有目的。在并入本文的参考文献中的一个或多个参考文献的教导内容与本公开之间存在不一致性的情况下，以本说明书的教导内容为准。